

# 動物用医薬品・飼料添加物評価書

モネンシン

2013年2月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）.....	8
(1) 薬物動態試験（ラット、牛及び羊）.....	8
(2) 薬物動態試験（ラット）.....	8
(3) 薬物動態試験（イヌ）.....	9
(4) 薬物動態試験（牛）.....	10
(5) 薬物動態試験（羊）.....	11
(6) 薬物動態試験（豚）.....	11
(7) 薬物動態試験（羊、山羊及び豚）.....	12
(8) 薬物動態試験（鶏及び七面鳥）.....	12
(9) 代謝試験.....	13
2. 残留試験.....	14
(1) 残留試験（牛）.....	14
(2) 残留試験（羊及び山羊）.....	16
(3) 残留試験（豚）.....	17
(4) 残留試験（鶏）.....	17
(5) 残留試験（七面鳥）.....	19
(6) 残留試験（うずら）.....	20
(7) 残留マーカ-について.....	20
3. 遺伝毒性試験.....	20
4. 急性毒性試験.....	22
5. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）.....	23
(2) 3か月間亜急性毒性試験（ラット）.....	24

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	27
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	28
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット①) .....	28
(2) 52 週間慢性毒性試験 (ラット②) .....	29
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	29
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	30
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①) .....	30
(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②) .....	31
(7) 2 年間慢性毒性/発がん併合性試験 (ラット③) .....	32
7. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット①) .....	32
(2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット②) .....	32
(3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット) .....	32
(4) 発生毒性試験 (ラット①) .....	33
(5) 発生毒性試験 (ラット②) .....	34
(6) 発生毒性試験 (ウサギ①) .....	34
(7) 発生毒性試験 (ウサギ②) .....	34
8. その他の試験 .....	35
(1) 一般薬理試験.....	35
(2) 局所刺激性試験.....	36
9. 微生物学的影響に関する試験.....	39
(1) 臨床分離菌に対する MIC①.....	39
(2) 臨床分離菌に対する MIC②.....	40
(3) 臨床分離菌に対する MIC③.....	40
(4) 糞便結合試験 (ヒト①) .....	41
(5) 糞便結合試験 (ヒト②) .....	42
(6) 代謝物の微生物学的活性.....	42
10. ヒトに関する知見.....	42
III. 食品健康影響評価.....	43
1. 国際機関等における評価 .....	43
(1) JECFA における評価.....	43
(2) EFSA における評価.....	44
(3) EMEA における評価.....	45
2. 毒性学的 ADI の設定について .....	45
3. 微生物学的影響について .....	45
4. ADI の設定について .....	46

・ 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較 .....	47
・ 別紙 検査値等略称.....	50
・ 参照 .....	51

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
- 2007年 3月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
(厚生労働省発食安第 0305027 号)、関係資料接受
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2011年 11月 2日 第 49 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 2月 21日 第 53 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 12月 3日 第 456 回食品安全委員会 (報告)
- 2012年 12月 4日 から 2013 年 1 月 2 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 8日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 2月 18日 第 463 回食品安全委員会 (報告)
- 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙           高橋 和彦  
秋葉 征夫        館田 一博  
池 康嘉           津田 修治  
今井 俊夫        戸塚 恭一  
江馬 眞           細川 正清  
桑形 麻樹子      宮島 敦子  
下位 香代子      元井 葎子  
高木 篤也        吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙           館田 一博  
秋葉 征夫        戸塚 恭一  
池 康嘉           細川 正清  
今井 俊夫        宮島 敦子  
江馬 眞           山中 典子  
桑形 麻樹子      吉田 敏則  
下位 香代子  
高橋 和彦

## 要 約

ポリエーテル系のイオノフォア抗生物質であるモネンシン (CAS No. 17090-79-8) について、JECFA、EFSA 及び EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (ラット、イヌ、鶏、豚、牛等)、残留試験 (鶏、豚、山羊、羊、牛等)、遺伝毒性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性試験 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス及びラット)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、一般薬理試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、豚等)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、また、マウス及びラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において発がん性が認められていないことから、モネンシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量 (NOAEL) は、ウサギを用いた発生毒性試験に基づく 0.3 mg/kg 体重/日であり、安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、毒性学的 ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的影響については、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼし、腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられ、モネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設定する必要はないと考えた。

以上から、モネンシンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

# I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

## 1. 用途

抗菌剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：モネンシン

英名：Monensin

## 3. 化学名

(モネンシン A)

IUPAC

英名：(2S,3R,4S)-4-[(2S,5R,7S,8R,9S)-2-[(2R,5S)-5-ethyl-5-[(2R,3S,5R)-5-[(2S,3S,5R,6R)-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-7-hydroxy-2,8-dimethyl-1,10-dioxaspiro[4.5]decan-9-yl]-3-methoxy-2-methylpentanoic acid

CAS (No. 17090-79-8)

英名：2-[5-Ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyl-2*H*-pyran-2-yl]-2-furyl]-2-furyl]-9-hydroxy-β-methoxy-α,γ,2,8-tetramethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane-7-butyric acid

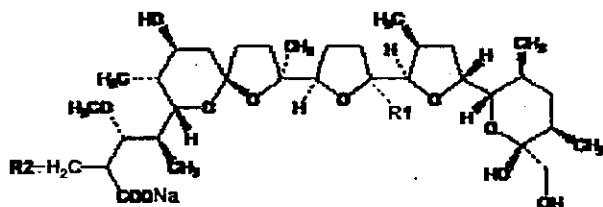
## 4. 分子式

C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>11</sub>

## 5. 分子量

671

## 6. 構造式



Factor	R1	R2
A	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
B	-CH <sub>3</sub>	-H
C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>



(参照 2 を一部変更)

## 7. 使用目的及び使用状況等

モネンシンは、*Streptomyces cinnamonensis* が産生するポリエーテル系のイオノフォア抗生物質である。一般に、ナトリウム塩として使用される。発酵法により類縁体 A、B、C 及び D の混合物として生産され、モネンシン A が主要成分である (98%)。精製法により、菌糸体 (mycelial form) や結晶の形態で存在する。

モネンシンは抗コクシジウム活性及び抗菌活性の両方を示す。主にグラム陽性菌に対して有効である。

モネンシンは、海外では家きん(鶏、七面鳥及びうずら)や反すう動物(牛、羊及び山羊)のコクシジウム症の治療、牛のケトーシスや鼓脹症の管理に使用される。牛及び羊の成長促進を目的とした飼料添加物としても使用される。

日本では、モネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されており、牛、鶏及びうずらに使用されている。

モネンシンはヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、モネンシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1、4)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA、EFSA 及び EMEA の評価書、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等を基に、モネンシンの毒性に関する主な知見を整理した。検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)

#### (1) 薬物動態試験 (ラット、牛及び羊)

ラット及び牛について <sup>14</sup>C 標識モネンシンの経口投与による薬物動態を調べた。

モネンシンは急速に吸収され、主に肝臓で代謝される。吸収後モネンシン及び代謝物は主に胆汁に排泄され、ラット及び牛においては、経口投与量のそれぞれ約 40 及び 35 % に相当した。経口投与では、放射活性の大部分が糞中から回収され、尿中排泄は無視できるほど低かった。(参照 2)

吸収は単胃動物の方が複胃動物 (牛又は羊) より大きく、複胃動物では投与量の約 50 % が吸収された。(参照 2)

#### (2) 薬物動態試験 (ラット)

体外胆管カニューレを装着したラット (Wistar 系、雌雄各 3 匹/群) に <sup>14</sup>C

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

標識モネンシンを経口投与（雄:5 及び 40 mg/kg 体重、雌:2 及び 16 mg/kg 体重）し吸収を調べた。

投与後 72 時間の胆汁中の放射活性回収率は、投与量に依存せず、雄では 32.8~48.6 %、雌では 30.7~53.2 %であった。（参照 2）

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを強制経口投与（雌 4 及び 16 mg/kg 体重、雄 5 及び 20 mg/kg 体重）し 4 時間又は 24 時間後に分析した。

投与 4 時間後、雌雄ともに調べた全ての組織から放射活性が検出され、肝臓、十二指腸、空腸、回腸及び結腸中の濃度は血清中よりも 10 倍以上高い濃度であった。4 mg/kg 体重投与群の雌では副腎にも高い放射活性がみられた。血清及び組織中の放射活性は投与 24 時間後までに有意に低下したが、全てのラットにおいて肝臓、回腸及び結腸中の濃度は血清に比べて 10 倍以上高かった。20 mg/kg 体重投与群の雄の十二指腸及び空腸、4 mg/kg 体重投与群の雌の副腎、下垂体、甲状腺及び空腸、16 mg/kg 体重投与群の雌の副腎、十二指腸及び空腸でも投与 24 時間後に 10 倍以上高い濃度の  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンが観察された。投与量の大部分が蓄積されるような組織はみられなかった。（参照 2）

ラット（Harlan 系、雄）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン（2.15 mg/匹）を単回強制経口投与した。非標識モネンシンを  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの投与前 13 日間及び投与後 12 日間混餌投与（100 ppm(10 mg/kg 体重/日に相当)）した。

放射活性は、 $^{14}\text{C}$  標識モネンシン投与後 3 日間、糞中に検出され、回収率は 91.47 %であった。投与量の 0.48 %のみが尿中に回収され、尿中の放射活性が検出されたのは投与後 1 日のみであった。（参照 2）

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを単回強制経口投与（雄:5、10、20 及び 40 mg/kg 体重、雌:2、4、8 及び 16 mg/kg 体重）した。

投与 72 時間後の  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの排泄は用量非依存的で、雄で 84.7~88.9 %、雌で 71.8~88.2 %であった。雄では、83.6~87.4 %が糞中に、1.0~1.6 %が尿中に排泄され、雌では、70.8~87.2 %が糞中に、1.0~1.3 %が尿中に排泄された。高用量投与 2 群の 24 及び 48 時間の時点におけるモネンシンの尿中排泄率は有意に低く、これは、それらの群で観察された毒性に起因すると考えられた。（参照 2）

### (3) 薬物動態試験（イヌ）

$^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを経口投与（1 mg/kg 体重）したイヌの血液サンプルについて、四塩化炭素抽出及びシンチレーションカウンターによ

り分析した。

$^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムは速やかに吸収され、投与 15 分後に  $C_{\max}$  (0.056 mg/L) に達した。投与 3 時間後までに放射活性は 0.01 mg/L 以下にまで急速に低下した。(参照 2)

イヌに  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを静脈内投与 (投与量不明) した。

放射活性は、主として糞中に回収された。糞中の放射活性の分画は、約 6 % が未変化体で、残りは代謝されたものであったことから、迅速な胆汁排泄が主要排泄経路であることが間接的に示された。(参照 2)

#### (4) 薬物動態試験 (牛)

胆管カニューレが挿入された子牛 (ショートホーン種 (雄 1 頭)、アングス種 (雌 1 頭)、3 か月齢) に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回経口投与 (10 mg/kg 体重) した。

子牛の吸収率は投与量の 36~40 % と計算され、吸収された放射活性の大部分は胆汁中に回収された。放射活性の主要排泄経路は糞中で、尿中への排泄は少量であった。(参照 2)

フィステルを装着した牛 (3 頭) へのモネンシンの第一胃内投与 (60 mg/kg 体重) では、最終的に 3 例ともに投与により死亡したが、半定量オートラジオグラフィにより測定した血漿中濃度は 0.02 mg/L 以下の結果であった。(参照 2)

モネンシンを経口投与 (30 mg/kg 体重) した子牛 (去勢雄) では、血漿中には実質的に検出されなかった (検出限界: 約 0.05 mg/L)。(参照 2)

モネンシンを静脈内投与 (0.15 mg/kg 体重) した子牛 (去勢雄、6 頭) では、血清中濃度は急激に低下し、投与 1 時間後の血清中には検出されなかった。(参照 2)

牛 (去勢雄、体重 260 kg) に非標識モネンシンを 15 日間混餌投与 (300 mg/頭) した後、 $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを 299.8 mg 含有するカプセルを強制経口投与した。カプセル投与後 14 日間、非標識モネンシン含有飼料に戻し、糞及び尿中への放射活性の排泄を測定した。

放射活性の 93.7 % が標識カプセル投与後 7 日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。

本試験は、牛 (アングス種、去勢雄、2 頭) を用いて反復実施されたが、投与量の 88~102 % が投与後 8~11 日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。(参照 2)

牛（アンガス種、去勢雄、3頭）に非標識モネンシンを4週間混餌投与（300 mg）し、投与開始14日後に<sup>14</sup>C標識モネンシンをカプセルで経口投与（300 mg（1 mg/kg 体重に相当））した。

放射活性の88～102%が標識カプセル投与後7～11日以内に糞中に回収された。尿中には放射活性は検出されなかった。（参照2）

子牛に<sup>14</sup>C標識モネンシンをゼラチンカプセルにより単回経口投与（10 mg/kg 体重）した試験において、投与放射活性の約35%（雄）及び37%（雌）が胆汁中に回収され、主要排泄経路は糞中であった。追加の試験において、モネンシン及びモネンシンの代謝物は血漿、肝臓及び乳に検出され、経口投与後にモネンシンが吸収されることが示された。（参照4）

牛において、最終投与直後における放射活性残留は、肝臓で最高であり、飼料中濃度33～44 ppmの混餌投与における残留濃度は0.21～0.59 mg/kgの範囲であった。他の組織中の総残留物は非常に低濃度か、又は検出されなかった。（参照4）

#### （5）薬物動態試験（羊）

子羊（去勢雄1頭）に非標識モネンシンを4週間混餌投与（50 mg/kg 体重/日）し、投与開始14日後に<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセル2個を経口投与（50 mg/頭）した。

投与した放射活性の101.96%が標識カプセル投与後9日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。（参照2）

子羊（肥育仕上げ期、3頭/群）に<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセルを3、5又は7日間投与（16.5 ppm 相当量）した。

最終投与12時間後において肝臓中に0.20～0.35 mg/kgの放射活性が検出されたが、腎臓、脂肪及び筋肉中の濃度は、0.027 mg/kg未満であった。糞中が主要な排泄経路であった。（参照2）

#### （6）薬物動態試験（豚）

豚（去勢雄、1頭、体重54.5 kg）を非標識モネンシン含有飼料（50 mg/kg）で2週間馴化し、その後<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセル（5.23 mg（0.1 mg/kg 体重に相当））を投与した。標識モネンシン投与後13日間、尿及び糞を採取した。

回収された放射活性は投与量の54.87%で、糞中53.89%及び尿中0.98%であった。排泄は迅速で、糞中の<sup>14</sup>Cの92%が投与後3日で回収された。本試験における放射活性の非定量的な回収の理由は不明であった。（参照2）

豚（去勢雄、1頭、体重 50.5 kg）をモネンシンナトリウム含有飼料（50 mg/kg）で不特定期間馴化し、その後  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン含有カプセル（10.4 mg(0.2 mg/kg 体重に相当)）を投与した。標識モネンシン投与後 10 日間、尿及び糞を毎日採取した。

投与後 10 日間に投与放射活性の 78.14 %が回収され、糞中 75.04 %及び尿中 3.10 %であった。尿中の  $^{14}\text{C}$  の大部分は、投与後最初の 2.5 日以内に回収され、糞中の  $^{14}\text{C}$  のほとんどは最初の 3.5 日間に検出された。（参照 2）

#### （7）薬物動態試験（羊、山羊及び豚）

羊、山羊及び豚のデータも利用可能である。モネンシンは大部分が糞中に速やかに排泄され、代謝プロファイルは全ての動物種において質的に類似している。全ての動物種において数種類の代謝物が同定されたが、いずれも総残留の 10 %未満であった。（参照 4）

#### （8）薬物動態試験（鶏及び七面鳥）

鶏（白色レグホン種、雄 10 羽、雌 2 羽）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンをゼラチンカプセルで単回経口投与（2.6~100 mg/羽）した。

投与した  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの 11~31 %が吸収された。主な排泄経路は糞中で、尿及び呼気中への排泄は少なかった。（参照 2）

鶏（6羽）に  $^3\text{H}$  標識モネンシンナトリウムを 2 日間混餌投与（121 ppm）した。

放射活性の 52~73 %が回収され、このうち 97 %が糞中であつた。放射活性の回収率が低かつた理由は不明であつた。（参照 2）

鶏（肉用鶏、雄）に非標識モネンシンナトリウムを 15 日間混餌投与（110 ppm）し、続いて  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン（7.4 mg）含有カプセルを単回投与した。

放射活性の 75 %が投与後 3 日以内に排泄物中に回収され、6 日以内では 90 %であり、12 日以内では 100 %が回収された。（参照 2）

鶏（レグホン種、3羽）にモネンシンナトリウムを 35 日間混餌投与（120 ppm）し、15 日後に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回投与（120 ppm 相当量）した。

糞中に回収された放射活性は、標識カプセル投与後 3 日以内に 75 %以上が、試験終了までに合計 85~101 %が回収された。（参照 2）

放射標識モネンシンは、鶏において速やかに排泄され、投与量の約 75 %

が投与後 3 日以内に排泄物中に消失した。

静脈内投与後の  $T_{1/2}$  は 2.11~5.55 時間と算出された。強制経口投与後の生物学的利用率は約 65 %で、血清タンパク結合率は約 23 %であった。(参照 4)

七面鳥では、吸収は鶏と同様であり、 $T_{1/2}$  は 1.4~1.6 時間と報告されている。(参照 4)

#### (9) 代謝試験

モネンシンは肝臓で代謝され、ラット、イヌ、牛、馬、豚、羊、鶏及び七面鳥の肝臓、胆汁及び糞中において 50 以上の代謝物が検出される。多くの動物種 (ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥) では未変化体として排泄されるのは 10 %未満であるが、子牛における試験では、糞中  $^{14}C$  の 50~68 %が未変化体であったことが示された。

このモネンシンの代謝の違いは動物種により吸収が異なる結果である可能性がある。HPLC 分析による基質の消失率の測定により推定されるモネンシンの肝ミクロソームを用いた総代謝量は、牛において最高で、ラット、豚及び鶏において中程度で、馬において最低であった。代謝物のパターンは、実験動物と非実験動物とで量的には異なるが質的には類似している。代謝プロフィール上、単一で優位を占める代謝物は存在しない。(参照 2)

モネンシンの代謝物は主にメトキシ基の *O*-脱メチル化及び/又はイオノフォア骨格のいくつかの位置の水酸化体を生じる。これまでのところ、モネンシンの骨格分解や抱合は確認されていない。活性を調べるために十分な量のモネンシンの代謝物を得るのは困難であるが、モネンシンの製造の際の副生成物である *O*-脱メチルモネンシンを含むラットの肝ミクロソームにおいて生成される 4 つの代謝物が試験されている。その結果、これらの代謝物の抗菌作用、抗コクシジウム作用、細胞毒性、強心作用及びイオノフォア作用の活性は少なくとも 10~20 倍低く、代謝によりモネンシンの生物学的活性の大部分が除去されることが示された。(参照 2)

フェノバルビタール処置ラットのミクロソームにおけるモネンシンの *O*-脱メチル化は、未処置ラットに比べて強く、NADPH の消費に依存していることから、モネンシンはシトクロム P450 (CYP) の基質であることが示唆された。(参照 2)

CYP3A の化学的誘導物質により処理したラット肝ミクロソームにおいて、モネンシンの *O*-脱メチル化が有意に増加することから、モネンシンの酸化的な代謝は少なくとも部分的に CYP3A により生じると思われる。ラットにおいてモネンシンの代謝は他の CYP3A の基質の存在下で有意に減少すること

から、モネンシンと他の CYP3A の基質との間での競合作用が、いくつかの家畜において発生したモネンシンと他の化学療法物質の同時投与による中毒事故の説明となると推測される。(参照 2)

ヒト肝ミクロソームにおけるモネンシンナトリウムの代謝が馬及びイヌのミクロソームにおける代謝と比較された。多数のドナー（白人、ヒスパニック系及びアフリカ系アメリカ人の男女、15～66歳）からプールしたヒト肝ミクロソーム試料、プールしたイヌ肝ミクロソーム試料及び1頭の馬肝ミクロソーム試料を NADPH の存在下又は非存在下で 0.5、1 及び 10 µg/mL のモネンシン濃度でインキュベートし、LC/MS 分析により 0、5、10、20、40 及び 60 分における代謝プロファイル調べた。全ての動物種において、モネンシンは一次速度式に従って代謝され、代謝は 60 分までに 93～99 % と迅速であった。ヒトにおけるモネンシンの代謝率は、イヌと類似している。(参照 2)

## 2. 残留試験

経口投与されたモネンシンの動態については、多くの動物種において試験されている。

多くの動物種におけるデータはモネンシンが迅速に代謝されることを示している。モネンシン及びモネンシンの代謝物は、通常、総残留物の 10 % 未満と少なく、糞、尿、肝臓、胆汁、血漿及び牛乳汁中に認められている。(参照 4)

### (1) 残留試験（牛）

牛（5頭）に <sup>14</sup>C 標識モネンシンを 9.5 日間経口投与（第一胃フィステル経由のゼラチンカプセル投与、0.9 mg/kg 体重(918～1,125 mg/頭/日に相当)、2 回/日）し、組織及び乳汁中残留を調べた。<sup>14</sup>C 標識モネンシン投与量は、徐放化製剤による 1 日投与量の 3 倍である。搾乳は約 12 時間ごとに 2 回/日行い、最終投与 6 時間後の乳汁及び組織中総放射活性を LSC により調べた。さらに、乳汁、肝臓及び腎臓については未変化体モネンシン A を HPLC で、乳汁及び肝臓については未変化体モネンシン A 及び主要代謝物を LC/MS で分析した。

腎臓、筋肉及び脂肪中の放射活性は、低すぎたため代謝物を同定することができなかった。乳汁中の総残留量は、投与 5 日後に定常状態に達した（平均濃度範囲 43～48 µg/kg）。定常状態時の乳汁中の未変化体濃度は HPLC の定量限界（5 µg/kg）未満であった。乳汁抽出物の質量分析により、モネンシン及び代謝物 M6（脱メチル化ケト誘導体、脱カルボキシル化物）が同定された。モネンシンは、乳汁中の総放射活性の約 2 % を示した。乳汁中の総放射活性の約 26.5 % は内因性の脂肪酸に取り込まれていた。

採取された組織のうち、平均総残留が最も高かったのは肝臓(1,280 µg/kg)で、続いて腎臓(70 µg/kg)、脂肪(20 µg/kg)、筋肉(検出限界(20 µg/kg)未満)であった。肝臓及び腎臓中の未変化体の濃度は HPLC の定量限界(25 µg/kg)未満であった。

肝臓抽出物の LC/MS 分析により、モネンシン並びに代謝物 M1(脱メチル化及び水酸化誘導体)、M2(脱メチル化及び水酸化誘導体にさらに E 環の水酸化を伴う。)及び M6 が同定され、それぞれ総放射活性(抽出可能な放射活性の約 75%)の約 6.8、4.5、4.5 及び 18%であった。組織及び乳汁中の大部分の代謝物はモネンシンの極性誘導体で未同定であると報告された。(参照 3)

去勢雄牛及び未經産雌牛に <sup>14</sup>C 標識モネンシンを 0.76~1.4 mg/kg 体重/日及び 0.83 mg/kg 体重/日(300~330 mg/頭)で 5 又は 2 日間ゼラチンカプセルで経口投与した。

投与 12 時間後の総残留量の結果は、上記の本試験で得られたものと質的に同様で、肝臓で最も多く、脂肪で最も少なかった。

TLC/微生物学的分析法により定量された未変化体モネンシンは、肝臓中の総残留量の 3~6%であった。(参照 3)

乳牛(6 頭)に 22 日間徐放化カプセル 2 個を投与した。薬物放出速度は、408.5~469.9 mg/日であった。同時に、モネンシンを混餌投与(36 ppm(1,536.8~1,803.7 mg/頭/日に相当:飼料添加物としての 1 日推奨用量の 4~5 倍))した。投与期間中の 0、15 及び 22 日に搾乳し、22 日(最終投与 0 日後)に肝臓及び腎臓を採取した。乳汁及び組織中のモネンシン A を HPLC により測定した。

乳汁中の濃度は、全ての試料で定量限界(5 µg/kg)未満であった。4 頭の肝臓ではモネンシン A が検出され、55.1、69.6、45.8 及び 84.5 µg/kg であった。腎臓中濃度は定量限界(25 µg/kg)未満であった。(参照 3)

泌乳牛(16 頭)に最大治療用量のモネンシンを 7 日間経口投与(0.9 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルにより 0.45 mg/kg 体重を約 12 時間間隔で 2 回/日)した。最終投与 6、12 及び 24 時間後に各 4 頭から肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取した。投与前並びに最終投与 6、12 及び 24 時間後の搾乳時に 8 頭から乳汁を採取した。組織及び乳汁中のモネンシン A 濃度を HPLC/MS/MS で調べた。定量限界は、組織中 1 µg/kg、乳汁中 0.25 µg/kg であった。

モネンシン A は組織及び乳汁中にごく低濃度で検出されたのみであった。最高濃度は肝臓でみられ、検出値は 10.46 µg/kg(6 時間後)、6.70 µg/kg(12 時間後)及び 5.43 µg/kg(24 時間後)であった。次いで、脂肪から 5.24 µg/kg



(6時間後)及び1.41 µg/kg (12時間後)が、腎臓から1.03 µg/kg (6時間後、1サンプル)が検出された。投与12時間後の腎臓及び24時間後の脂肪中のモネンシン A 濃度は全てのサンプルで定量限界未満であった。筋肉ではいずれの時点においてもモネンシンは検出されなかった。

乳汁中には2回目の搾乳までごく低濃度の未変化体モネンシンが検出され、1回目の搾乳時には0.54 µg/kg～定量限界未満、2回目の搾乳時には0.32 µg/kg～定量限界未満であった。(参照3)

牛(3頭)に<sup>14</sup>C 標識モネンシン 330 mg 含有カプセルを5日間投与し、最終投与12時間後に組織を採取した。

肝臓で、最も高い濃度(0.2～0.4 mg/kg)の放射活性が検出され、筋肉、脂肪、腎臓及び心臓では0.021 mg/kg 未満であった。(参照3)

未経産牛及び去勢牛(ヘレフォード種、体重365～464 kg)に<sup>14</sup>C 標識モネンシンを2日間混餌投与(試験①、300 mg)及び5日間混餌投与(試験②、150～165 mg/回(33 ppmに相当)、朝夕2回/日)し、最終投与12時間後に殺した。

試験①では、放射活性の検出限界はモネンシンに換算して0.02～0.05 mg/kgで、筋肉、腎臓、脂肪、心臓、肺、脾臓及び血液には検出されず、肝臓のみに0.59 mg/kgが検出されたが、モネンシンはこのうち2～3%に過ぎないと考えられた。

試験②では、肝臓中の総放射活性は、3頭についてモネンシンに換算して0.214～0.425 mg/kgで、このうちモネンシンは0.005～0.015 mg/kgであった。他の組織では有意な放射活性は測定されなかった。(参照7)

## (2) 残留試験(羊及び山羊)

子羊に放射標識モネンシンを3、5又は7日間混餌投与(16.5 ppm)した。最終投与12時間後における肝臓中の平均残留放射活性濃度は0.20～0.36 mg eq/kgで、未変化体濃度は0.05 mg/kg 未満であった。他の組織中放射活性濃度は、いずれも0.027 mg eq/kg 未満であった。(参照4)

子羊に非標識モネンシンを118日間混餌投与(飼料中濃度0、11、22及び33 ppm)し、最終投与0、24及び48時間後における残留を調べた。

残留は最終投与0(0.05～0.1 mg/kg)及び24時間後(定量限界(0.05 mg/kg)未満)の肝臓にのみ検出され、筋肉、脂肪及び腎臓では検出されなかった。(参照4)

山羊に非標識モネンシンを混餌投与(0、22及び33 ppm)し、最終投与0及び5日後における残留を調べた。

残留は投与群の最終投与 0 日後の肝臓にのみ検出され、1 サンプルのみが定量限界 (0.04 mg/kg) 以上であった。最終投与 5 日後のサンプルではモネンシンは検出されなかった。(参照 4)

### (3) 残留試験 (豚)

豚に放射標識モネンシンを混餌投与 (55 ppm) した。

いずれの休薬時点においても肝臓で最高の放射活性濃度が測定された。最終投与 0 日後の肝臓中濃度は雄で 1.67 mg/kg であり、雌で 1.20 mg/kg であった。その他の組織の総放射活性濃度は非常に低かった。(参照 4)

豚に放射標識モネンシンを 2.5 日間経口投与 (50 ppm) した。最終投与 4 時間後では肝臓に最高の総放射活性 (1.0~1.4 mg/kg) が検出された。他の組織の残留濃度は低かった。(参照 4)

豚 (6 頭) に放射標識モネンシンを 5 日間混餌投与 (110 ppm) し、最終投与 6 時間後並びに 3 及び 5 日後に組織を採取した。

最終投与 6 時間後における肝臓中濃度は 2.3 mg/kg で、最終投与 5 日後には 0.44 mg/kg まで減少した。腎臓では最終投与 6 時間後には 0.17 mg/kg で、最終投与 5 日後には 0.05 mg/kg まで減少した。その他の組織の濃度は一様に低く、0.05 mg/kg 未満であった。モネンシンは、いずれの時点の組織でもバイオオートグラフィー (検出限界: 0.025~0.050 mg/kg) 及び HPLC (検出限界: 0.005 mg/kg) による分析では検出されなかった。(参照 4)

豚を用いた非標識モネンシンの混餌投与 (100 ppm) 試験において、バイオオートグラフィー (検出限界: 筋肉 0.05 mg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪 0.025 mg/kg) による測定では、いずれの組織においてもモネンシンは検出されなかった。(参照 4)

### (4) 残留試験 (鶏)

鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを 6 日間混餌投与 (125 ppm) し、最終投与 5 日後までの組織中残留を調べた (表 1)。(参照 5)

表 1 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウム 6 日間混餌投与後の組織中総残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.94	0.2	0.06	0.29
1	0.47	0.14	0.05	0.17
3	0.27	0.09	0.05	0.23
5	0.14	0.05	0.04	0.17

定量限界 : 0.025 mg/kg

鶏（肉用鶏）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを 4 日間（雄 2 羽、雌 3 羽）又は 6 日間（雌雄各 3 羽）混餌投与（120 ppm）した。

最終投与 6 時間後、放射活性が肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚中に検出され、最高値は肝臓中（0.5 mg/kg）に検出された。筋肉には放射活性は検出されなかった。（参照 2）

鶏（雄、5 羽/群）にモネンシン製剤を推奨用量で生存期間を通じて混餌投与（120 ppm）し、最終投与 0、1、2 及び 3 日後の組織中濃度を定量的 TLC を用いて調べた。検出限界は、脂肪及びその他の組織（肝臓、腎臓及び筋肉）で、それぞれ 0.01 及び 0.0125 mg/kg であった。

残留濃度は脂肪で最も高く、次に肝臓であった。最終投与 1 日後には、脂肪以外の組織では検出されず、最終投与 2 日後にはいずれの組織からも検出されなかった（表 2）。（参照 5）

表 2 鶏におけるモネンシン製剤の混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
0	0.039	0.014	0.029	0.110
1	<LOD	<LOD	<LOD	0.017
2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

LOD（検出限界）：脂肪 0.01 mg/kg、その他の組織 0.0125 mg/kg

鶏（316 日齢）にモネンシンを 42 日間混餌投与（80 ppm）し、3 週（15～21 日）後に採取した卵中の残留を調べた。

全ての卵に残留がみられたが、濃度は 0.05 mg/kg 以下（定量限界：0.025 mg/kg）で、この期間中に増加はみられなかった。（参照 5）

鶏（雌 0 日齢）にモネンシンを 40 日間は飼料中濃度 120 ppm で、続く 42 日間は 100 ppm で、最後に、産卵が始まる 140 日齢（20 週）までは 80 ppm で混餌投与した。最終投与の 1 日前から最終投与 6 日後（139～146 日齢）

まで卵を採取した。

最終投与 5 日後までは、ごく少数の卵に限り 0.05 mg/kg 以下の残留が認められた。(参照 5)

鶏（雌雄各 3 羽）にモネンシン製剤を 35 日間混餌投与（125 ppm）し、組織中残留を LC/MS/MS により測定した（検出限界：0.006 mg/kg）。

最終投与 0 日後に最も高い残留濃度を示したのは皮膚/脂肪で、次いで腎臓、肝臓、筋肉の順であった。最終投与 1 日後には、皮膚/脂肪にのみ残留が検出された（表 3）。（参照 6）

表 3 鶏におけるモネンシン製剤の 35 日間混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg) <sup>a</sup>			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.027	0.058	0.010	0.313
1	<LOD <sup>b</sup>	<LOD	<LOD	0.145
2	<LOD	<LOD	<LOD	0.055
4	<LOD	<LOD	<LOD	0.031

a 6 羽（雌雄各 3 羽）の平均値

b LOD（検出限界）：0.006 mg/kg

#### (5) 残留試験（七面鳥）

七面鳥にモネンシン製剤を 84 日間混餌投与（100 ppm）し、組織中残留を LC/MS/MS により測定した（検出限界：0.006 mg/kg）。

結果を表 4 に示した。

七面鳥の組織中残留濃度は、鶏より低かったが、皮膚/脂肪は例外であり、その異常な値のために結論を出すことはできなかった。（参照 6）

表 4 七面鳥におけるモネンシン製剤の 84 日間混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg) <sup>a</sup>			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.003	0.008	<0.008	0.186
1	<LOD <sup>b</sup>	<LOD	0.009	0.670
2	<LOD	<LOD	<LOD	0.064
4	<LOD	<LOD	<LOD	0.136

a 6 羽（雌雄各 3 羽）の平均値

b LOD（検出限界）：0.006 mg/kg

七面鳥に <sup>14</sup>C 標識モネンシンナトリウムを 5 日間混餌投与（110 ppm）し、最終投与 6 時間後（実質上の休薬 0 日）の組織中残留を調べた。

肝臓、腎臓及び筋肉中の残留濃度は上記の鶏の場合、表 1 と同様であったが、脂肪及び皮膚/脂肪中の濃度は鶏よりかなり低かった。休薬期間に沿った残留物全体に関する動態データは得られていない（表 5）。（参照 5）

表 5 七面鳥における  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウム 5 日間混餌投与後の組織中総残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.91	0.16	<0.025*	0.09

\*検出限界値

#### (6) 残留試験 (うずら)

うずらにモネンシンを 8 週間混餌投与 (80 ppm) し、最終投与後休薬期間なしでの残留を薄層バイオオートグラフィー (定量限界: 0.04 mg/kg) により調べた。

モネンシンはいずれの肝臓サンプルからも検出されなかった。(参照 4)

#### (7) 残留マーカについて

EMEA は、残留試験の結果からモネンシン A が残留マーカとして最適であるとしている。放射標識物質を用いた試験で測定された総残留量に対する残留マーカの比率は、肝臓で約 6.8 %であった。残留マーカの濃度が低過ぎるため正確な比率を決定することはできないが、全ての組織で一様に 5 %というような低い比率であると考えられた。乳汁中の比率は 2.7 %であった。(参照 3)

### 3. 遺伝毒性試験

モネンシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 6 及び 7 に示した。(参照 2、5、6、7)

表 6 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	結晶モネンシンナトリウム 312.5~5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> G46, TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98, D3052, C3076 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2uvrA	モネンシン A ナトリウム及び B ナトリウム ; 0.1~1,000 µg/mL(±S9)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA100, TA102	モネンシンナトリウム : 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/プレート(±S9)	陰性 <sup>1)</sup>
DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17, M-45	—	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y TK <sup>+</sup>	モネンシンナトリウム : 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 66.6 µg/mL(3時間)(±S9) 0.002, 0.006, 0.019, 0.06, 0.17, 0.5 µg/mL(24時間)(±S9)	陰性 <sup>2)</sup>
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来(CHO)細胞 (WBL)	結晶モネンシンナトリウム ; 25, 50, 100 µg/mL(4時間) (-S9) 50, 80, 100 µg/mL(4時間) (+S9) 5, 10, 25 µg/mL(19時間) (-S9)	陰性 <sup>3)</sup>
	ヒトリンパ球培養細胞	モネンシンナトリウム : 2.69, 5.39, 10.78, 21.56, 43.13, 86.25, 172.5, 345 µg/mL(±S9) 0.04, 0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10 µg/mL(±S9)	陰性 <sup>4)</sup>

1) >125µg/プレートにおいて、沈殿が観察された。

2) 24 時間処理の高用量 3 群及び 3 時間処理の高用量 2 群では毒性が観察された。

3) 低用量(-S9)並びに中間及び高用量(+S9)の 4 時間で倍数体増加。19 時間(-S9)では倍数体増加なし。

4) 高用量では毒性及び沈殿が観察された。

表 7 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	ICRマウス(雌雄各5匹/群)	結晶モネンシンナトリウム 181.3、362.5、725.0 mg/kg、 2日間強制経口投与	陰性
	マウス	モネンシンナトリウム： 5.625、11.25、22.5 mg/kg 体重、2日間経口投与	陰性
	マウス	モネンシンナトリウム： 500、1,000、2,000 mg/kg 体重(限界用量)単回経口 投与 62.5、125、250 mg/kg体 重、3日間経口投与	陰性 <sup>5)</sup>

5) 被験物質の純度は少なくとも95%以上であることが保証されていたが、2,000 mg/kg 体重の用量については、急性毒性試験のデータと不一致であった。

各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったが、*in vitro* のチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験では、S9 非存在下の低用量並びに S9 存在下の中間及び高用量の 4 時間培養において倍数体を有する細胞が増加した。S9 非存在下では、培養時間を 19 時間に延長すると倍数体はみられなかった。倍数体は核内倍加の誘導を示すものであると考えられ、通常、染色体の倍数性はがんの発生に関連していないとされている。いずれの処理条件においても、染色体異常の増加は示されなかった。(参照 3、6)

以上より、モネンシンは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるモネンシンナトリウムの急性毒性試験結果を表 8 に示した。(参照 2、3、5、7)

表 8 各種動物におけるモネンシナトリウムの急性毒性試験結果

動物種	モネンシンの形態	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)
マウス (ICR)	結晶	経口	雄 368.0 (299.2~452.6)
			雌 330.0 (279.7~389.4)
	菌糸体	経口	雄 350.0 (285.7~428.8)
			雌 302.0 (221.6~411.7)
結晶	経口	雄 230.1 (176.9~299.2)	
		雌 70	
菌糸体	経口	雄 96	
		雌 318.0 (265.9~380.3)	
ラット (Wistar)	結晶	経口	雌 238.0 (159.9~289.2)
			雄 290.4 (237.7~354.6)
菌糸体	経口	雌 205.1 (171.5~245.2)	
		雄 40	
ウサギ (NZ albino)	結晶	経口	雌 22、24
			雄 42
アカゲザル	菌糸体	経口	雄 >160 雌 >160
イヌ	精製物	経口	雄 >20 雌 >10
牛	—	経口	22~80
羊	—	経口	約 12
山羊	—	経口	26.4
豚	—	経口	17~50
馬	結晶	経口	2~3
	菌糸体		1.38
鶏	—	経口	130~250
七面鳥	—	経口	346~416

感受性は、種間で大きく異なるが、試験に供した全ての動物における毒性徴候は類似しており、死亡、食欲不振、自発運動の低下、骨格筋の筋力低下、歩行失調、下痢及び体重増加抑制であった。総じて、雌は雄より感受性が高かった。毒性影響にモネンシンの形態（結晶又は菌糸体）による有意な違いはみられなかった。

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1、5~6週齢、雌雄各 15 匹/群）に菌糸体モネンシナトリウムを 3か月間混餌投与（0、5.6、11.2、22.5 及び 45 mg/kg 体重/日）した。体重及び臓器重量の測定並びに血液学、血液生化学及び病理組織学的検



査を実施した。

用量依存的な体重増加抑制が全投与群にみられた。試験終了時における体重増加の抑制率は、5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のそれぞれ 27 及び 21 % から、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の 99 % までの範囲であった。平均体重も、5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 5 及び 8 % から、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 29 及び 35 % まで低下した。5.6 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重及び体重増加量の低下を除き、全ての変化は統計学的に有意であった。

雌雄の肝臓、腎臓（副腎を含む）及び心臓の重量、雌の脾臓及び卵巣の重量並びに雄の精巣重量が 11.2 mg/kg 体重/日以上投与群において有意に低下したが、この低下は体重の用量依存的な低下によるものと考えられた。

WBC の低下が全投与群の雌及び 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられた。RBC、Hb 及び Ht の低下が 45 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 22.5 mg/kg 体重/日投与群の多数例でみられた。WBC 及びリンパ球百分率の低下並びに好中球百分率の増加が 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられた。

血清 CPK の上昇が 22.5 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 45 mg/kg 体重/日投与群の雌で明らかであった。血液学的検査値の変化は、血液生化学的検査値の変化とともに重度な成長への影響に伴う二次的なものと考えられた。

心筋線維の軽度のび慢性空胞化が 45 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例及び雌 2 例並びに 5.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例にみられた。

全投与群で体重増加に影響がみられたために、本試験における NOAEL は設定できなかつた。（参照 2、3、5）

## (2) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 15 匹/群）に菌糸体モネンシナトリウムを 90 日間混餌投与（飼料中濃度 50、150 及び 500 ppm(3~5、5~15 及び 39~47 mg/kg 体重/日に相当)) した。

用量依存的な体重増加抑制がみられ、中用量以上投与群で統計的に有意であった。雌では雄より影響が重篤であった。

高用量投与群で摂餌量及び食餌効率の両方が低下した。高用量投与群の死亡率は雌が 80 % であり、雄が 40 % であった。

血液学的検査により、高用量投与群の雄で Ht 及び WBC が減少した（雌は生存数が少なかったため統計学的に有効な解析ができなかつた。）。

血液生化学的検査では有意な変化はみられなかつた。臓器比重量の変化は顕著ではなく、おそらく全般的な成長の低下に関係すると思われた。

病理組織学的検査では、高用量投与群のみに被験物質に関連した有意な異常がみられた。骨格筋の筋炎、び慢性の変性及び組織球の浸潤を伴う心筋の変化がみられ、横隔膜筋線維の変性がみられた場合もあった。

体重増加への影響に基づき、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5、7)

ラット (Wistar 系、雌雄各 15 匹) に各種形態 (結晶又は 2 重ドラム乾燥、共沸蒸留若しくは気流乾燥した菌糸体) のモネンシンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、2.5、10 及び 20 mg/kg 体重/日) した。

2 重ドラム乾燥菌糸体及び共沸蒸留菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 4 例、気流乾燥菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び共沸蒸留菌糸体 10 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。死亡原因は特定できなかったが、投与との関連性は排除できなかった。

体重増加抑制が 10 mg/kg 体重/日以上投与群の全例及び菌糸体 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に観察された。

摂餌量は、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群において菌糸体を投与した雌の方が結晶を投与した雌より少なかったが、体重増加量は同程度であった。10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雄では、菌糸体投与群の方が結晶投与群より摂餌量及び体重増加量が少なかった。

血液学/血液生化学的検査及び臓器重量にみられた変化は、成長に対する影響の二次的なものであると考えられた。

病理組織学的検査により、限局性間質性心筋炎及び心筋変性が確認されたが、対照群との間に発生率の差はなく、モネンシンの形態による差もなかった。横隔膜及び骨格筋の限局性の変性及び間質性筋炎が 20 mg/kg 体重/日投与群の雌に高率で生じたが、重症度は低かった。

最低用量の 2.5 mg/kg 体重/日投与群でみられた体重増加抑制により、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

ラット (Wistar 系、4~6 週齢) を用いてモネンシンの結晶と菌糸体の毒性影響の違いを比較した。対照群の雌雄各 25 匹には対照飼料を給餌し、投与群の雌雄各 15 匹には結晶又は菌糸体モネンシンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (50、200 及び 400 ppm(2.5、10 及び 20 mg/kg 体重/日に相当)) した。健康状態及び行動の観察、体重及び臓器重量の測定、血液学/血液生化学的検査、並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中の死亡は、対照群の雄 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 3 例 (結晶投与の 1 例及び菌糸体投与の 2 例) であった。

重度の体重増加抑制が両形態のモネンシン 10 mg/kg 体重/日以上投与群に観察された。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に試験開始 2 週間で軽度で一過性の体重増加抑制が観察された。10 mg/kg 体重/日以上投与群において、臓器重量の減少が観察されたが、これは体重増加抑制の結果と考えられた。

血液学的検査では、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC が減少したこと以外、全例で正常であった。

血液生化学的検査の結果、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、T.Bil 及び ALP が増加し、Glu 及び Cre が低下した。10 mg/kg 体重/日投与群の雌にも同様の変化が観察された。全投与群の雌で ALT の低下がみられた。

病理組織学的検査において、両形態の全投与群で、特に雄で、変性、壊死及び単核球の浸潤を伴った心筋線維の散在性の病巣の発生が認められたが、これは有害影響ではなく、対照群と同程度に発生していると結論された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、軽度で一過性の体重増加抑制がみられ、その上の 10 mg/kg 体重/日投与群では重度で非一過性となったため、本試験の NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

ラット (Wistar 系、3 週齢、雌雄各 10 匹/群) に精製モノニンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、50、100、200 及び 400 ppm(雄 0、2.62、5.1、11.4 及び 26.1 mg/kg 体重/日、雌 0、3.78、8.08、20.68 及び 33.92 mg/kg 体重/日に相当)) した。

400 ppm 投与群の雄 1 例が死亡し、200 及び 400 ppm 投与群では体重増加量及び食餌効率が有意に低下した。

血液生化学的検査では、200 及び 400 ppm 投与群の雌に Glu の軽度低下、400 ppm 投与群の雌に ALT の増加傾向が観察された。臓器比重量は、200 及び 400 ppm 投与群の心臓、腎臓等で有意に増加した。

各投与群ともに剖検及び病理組織学的検査では投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、雄 5.1 mg/kg 体重/日、雌 8.08 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 7)

ラット (Wistar 系、4~6 週齢、雌雄各 15 匹) に菌糸体モノニンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、25、50、80 及び 125 ppm(雄 0、0.89~2.45、1.83~4.63、3.02~7.71 及び 4.54~12.05 mg/kg 体重/日、雌 0、1.30~2.55、2.75~5.83、4.04~12.83 及び 10.17~20.21 mg/kg 体重/日に相当)) した。身体的及び行動の変化の観察、成長、摂餌量及び臓器重量の測定、血液学的及び血液生化学的検査、並びに病理組織学的検査を実施した。

全例が試験期間を通じて生存し、外観及び行動は正常であった。

平均体重の用量依存的な一過性の減少が 50、80 及び 125 ppm 投与群の雌に観察され、これらの動物では、試験の最初の 2 週間に体重増加抑制がみられた。125 ppm 投与群の雄においても最初の 2 週間に体重増加抑制がみられた。125 ppm 投与群の全例並びに 50 及び 80 ppm 投与群の雌の摂餌量は試験の最初の 1 週間に減少し、80 ppm 投与群の雌では投与開始 2 及び 3 週間後にも摂餌量が減少した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に関連する変化はみられなかった。対照群及び投与群の、特に雄において、心臓及び骨格筋に微少な病

変が観察されたが、その発生率及び重症度には用量依存性はなかった。

体重及び摂餌量への影響から、本試験における NOAEL は 25 ppm と考えられた。正確な投与量は、測定した飼料中モネンシンの濃度の幅が広いため特定できなかった。(参照 2)

ラット(雌雄各 10 匹/群)にモネンシンナトリウムを 13 週間混餌投与(0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 体重/日)した。意図した用量に到達させるために混餌濃度を 2 週間毎に調整したが、全ての投与群で意図した用量より約 20 % 少なかった。

病理組織学的検査は、0 及び 5 mg/kg 体重/日投与群のみ実施した。

1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で WBC の有意な減少がみられ、雄より雌でより顕著であった。これは循環リンパ球及び単球の減少と関連していた。

その他に投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日(実際の投与量は 0.4 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 6)

### (3) 3 か月間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種、12~18 か月齢、雌雄各 2 匹/群)に菌糸体モネンシンナトリウムをカプセルで 91 日間経口投与(0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日)した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例が死亡し、15 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が試験開始 2 週間以内にと殺された。これらの動物では、筋線維の変性、マクロファージの浸潤及び内臓のうっ血を伴った心筋障害が認められた。

15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の被験動物は、頻繁に嘔吐し、体重低下、筋力低下、運動失調、不整脈、痙攣及び散瞳を示した。

15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で血清 LDH 及び ALT が一過性に上昇した以外は血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査では全例が正常であった。

病理学的検査では、試験終了時点で 15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌において、筋線維のび慢性変性や組織球の浸潤等の横紋筋の変化がみられた。

全投与群で体重の軽度の低下が観察されたが、その他の影響はみられなかった。

毒性影響が最低用量の 5 mg/kg 体重/日でみられたため、本試験の NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

イヌ(雑種、年齢不明、雌雄各 2 匹/群)にモネンシンナトリウムを 90 日間経口投与(0、2.5、5、11 及び 25 mg/kg 体重/日、カプセル)した。

11 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例が

投与により死亡した。

25 mg/kg 体重/日投与群の雌に歩行失調、振戦、筋制御の消失及び瞬膜の軽度の弛緩が生じたため、5日以降は投与を中止した。

11 mg/kg 体重/日以下投与群の生残した雌雄には毒性徴候はみられなかった。11 mg/kg 体重/日投与群の血清 ALT の一過性の上昇を除き、全例の血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、臓器重量並びに剖検所見は正常であった。

本試験における NOAEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

イヌ（雌雄各 4 匹/群）にモネンシナトリウムを 13 週間混餌投与（0、83、167 及び 250 ppm）した。250 ppm 投与群は、最初の 5 日間は 400 ppm の混餌投与を行ったが、毒性がみられたため投与量を減じた。この群の全ての動物が死亡又は一般状態の悪化により、試験終了前に剖検に供された。また、18（雄）及び 16（雌）ppm の混餌投与による追加試験を実施した。

250 ppm 投与群では活動低下及び運動失調がみられた。167 ppm 投与群の雌 1 例で投与 11 日後に活動低下がみられ、投与 18 日後まで投与を中止した結果、十分に回復した。83 ppm 投与群では一般状態に投与に関連した影響はみられなかった。摂餌量及び体重は全ての群で試験期間を通じて同様であった。血液学的及び血液生化学的検査では投与群の間でわずかな差が観察されたが、投与に関連したものとは考えられなかった。ECG には群間で差はなかった。

250 ppm 投与群を除く全ての動物で剖検及び選択された臓器の重量測定が行われたが、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査は、0 及び 83 ppm 投与群並びに 250 ppm 投与群の死亡例について実施された。これら全ての群において、筋変性の所見がみられたため、さらに低い用量の群を追加した。この群の筋肉組織の病理組織学的検査では筋変性の所見はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最低用量である 83ppm（雄 0.6 mg/kg 体重/日、雌 0.5 mg/kg 体重/日に相当）と考えられた。(参照 6)

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット①）

ラット（Wistar 系、雌雄各 60 匹/対照群、雌雄各 45 匹/投与群）に結晶モネンシナトリウムを 1 年間混餌投与（0、2.5、12.5 及び 25 ppm）した。

1 年間に死亡又はと殺したものと 1 年後無作為に抽出して剖検したものの合計を、対照群は雌雄各 25 匹、投与群は雌雄各 20 匹とし各種検査を行った。

生存率、体重増加量、摂餌量及び一般状態に投与による影響は認められなかった。

と殺例の血液学及び血液生化学的検査では、投与による影響は認められず、