

臓器重量では、腎臓及び副腎重量の増加が一部にみられたが用量相関性はなかった。

死亡例及びと殺例の病理組織学的検査では、病変の種類及び発生頻度とも対照群と差はなく、最高用量の飼料中濃度 25 ppm まで、投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である飼料中濃度 25ppm と考えられた。(参照 7)

(2) 52 週間慢性毒性試験 (ラット②)

ラット(雌雄各 20 匹/群)にモネンシンナトリウムを 52 週間混餌投与(0、0.46、1.36 及び 4.59 mg/kg 体重/日)した。

4.59 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が投与 47 週後に一般状態の悪化により死亡したが、剖検及び病理組織学的検査において原因は特定できなかった。

13 週間の試験とは異なり、血液学的検査に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的試験では、投与 52 週後において、1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 4.59 mg/kg 体重/日投与群の雄に ALP の有意な上昇がみられた。また、投与 52 週後に全ての投与群の雌雄で Glu が低下したが、投与による影響とはみなされなかった。1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で CPK の有意な低下がみられたが、用量相関性はなく、雌では認められなかった。

臓器重量及び剖検所見に群間で差はみられなかった。

肝細胞の空胞化が 1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の半数以上の雄及びほとんどの雌にみられたが、0 及び 0.46 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかった。この空胞化は形態学的特徴が通常空胞化した肝細胞とは異なっていた。

1.36 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた肝細胞の空胞化については、NOAEL が得られているが、これが前腫瘍性変化を示すものであるかを確認するためには更なる検討が必要であるとされ、追加の病理組織学的検査の成績が提出された。この追加の情報から、肝細胞でみられた変化は、モネンシンのリポ蛋白代謝への影響と関連し、リポ蛋白の蓄積を示しているものと考えられた。

高用量投与群よりも低用量投与群についてより詳細に病理組織学的検査を行うという標準的でない手法がとられたものの、主要な標的臓器は全ての投与群で検査されていることから、本試験における NOAEL は、モネンシンナトリウムとして 0.46 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ(ビーグル種、5~6 か月齢、雌雄各 4 匹/群)に菌糸体モネンシンナトリウムを 1 年間経口投与(0、1.25、2.5、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日、1 日の半量を朝夕 2 回、カプセル投与)した。摂餌量のデータは報告されなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の 4 例が活動性低下、筋力低下（特に脚部及び頸部）、歩行異常（stilted gait）、起立困難及び食欲不振を示したが、2～3 日以内に回復した。

2.5、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制がみられ、7.5 mg/kg 体重/日投与群については 10 %を超えていたが、週間平均体重に統計学的に有意な減少はみられなかった。

臓器重量は投与により変化せず、投与に起因する病理学的変化はみられなかった。

5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群で投与開始 2 週間に ALT 及び CPK の上昇が観察され、数例は試験期間を通じて両酵素活性が断続的に上昇した。

5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で TP が投与 45 週後に低下し、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の血清 Ca が投与 45 及び 52 週後に増加し、これらは投与に関連したものである可能性があると考えられた。

眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び ECG の結果には、投与に直接関連する変化は観察されなかった。

2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）

（4）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（B6C3F1、5～6 週齢、雌雄各 60 匹/群）に菌糸体モネンシンを 2 年間混餌投与（0、10、25、75 及び 150 ppm（雄 0、1.2、3.1、10.2 及び 22.6 mg/kg 体重/日、雌 0、1.4、3.5、11.7 及び 25.6 mg/kg 体重/日に相当）した。

投与に関連した死亡並びに一般状態及び行動の変化は認められなかった。

25 ppm 以上投与群で、体重及び体重増加量が統計学的に有意に減少した。体重増加抑制のため、複数の臓器重量に及ぼすモネンシンの影響について結論を導くことはできなかった。

25 ppm 以上の投与群の雄では、WBC の統計学的に有意で用量依存的な減少がみられた。

150 ppm 投与群で BUN、Cre、TBil、ALT 及び CPK のごくわずかな増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、発がん性は認められなかった。

体重及び WBC への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 10 ppm（1.2 mg/kg 体重/日に相当）と考えられた。（参照 2）

（5）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

ラット（Wistar 系、5～6 週齢、雌雄各 80 匹/群）に結晶モネンシンナトリウムを 2 年間混餌投与（25、56 及び 125 ppm（雄 1.14、2.57 及び 5.91 mg/kg 体重/日、雌 1.46、3.43 及び 8.68 mg/kg 体重/日に相当）し、対照群（雌雄

各 120 匹) には標準飼料を与えた。

生存率には、投与による影響はみられなかった。

体重及び体重増加量は 125 ppm 投与群で有意に低下し、56 ppm 投与群では試験開始から最初の 4 か月間で一過性に低下した。56 及び 125 ppm 投与群では食餌効率が低下し、125 ppm 投与群では平均摂餌量が最初の 5 か月間に減少した。

投与による一般状態への影響は観察されず、投与開始 6、12、18 及び 24 か月後の血液学的及び血液生化学的検査では投与による違いは観察されなかった。投与開始 12 か月後の尿検査の結果は正常であり、臓器の絶対及び比重量には投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、対照群及び投与群に骨格筋及び心筋の変性がみられたが、投与した動物に多くみられるというような傾向はなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍が対照群及び投与群に観察されたが、投与と腫瘍の種類及び重症度の間に関連はみられなかった。発がん性は認められなかった。

体重への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 25 ppm (1.14 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 2)

(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②)

モネンシンに子宮内暴露されたラット (Wistar 系、雌雄各 100 匹/群) に菌糸体モネンシンナトリウムをさらに 2 年間混餌投与 (飼料中濃度 0、33、50 及び 80 ppm (雄 0、1.40、2.18 及び 3.60 mg/kg 体重/日、雌 0、1.72、2.86 及び 5.02 mg/kg 体重/日に相当)) した。

生存率は、雌雄ともに投与により用量依存的に増加した。80 ppm 投与群の雌雄全例及び 50 ppm 投与群の雌において、一過性の体重減少が試験期間の初期に観察された。また、体重増加量の有意な低下が 33 及び 80 ppm 投与群の雄で最初の 1 週間に、80 ppm 投与群の雌では最初の 2 週間にみられた。最高用量の 80 ppm 投与群の雌では、摂餌量が統計学的に有意に増加した。

上記の結晶モネンシンを用いた試験と同様に、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに臓器重量には、投与に関連付けられるような違いは観察されず、また、一般状態に毒性徴候はみられなかった。

筋肉及び心臓の組織に非腫瘍性病変が観察されたが、発生率及び重症度には、投与による影響はみられなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍の発生時期及び罹患率には、投与群と対照群の間で違いはみられず、発がん性は認められなかった。

本試験の NOAEL は 33 ppm (1.40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 2)

(7) 2年間慢性毒性/発がん併合性試験 (ラット③)

ラット (Wistar系、雌雄各 95 匹/対照群、雌雄各 60 匹/投与群) に結晶モネンシンナトリウムを 2年間混餌投与 (0、2.5、12.5 及び 25 ppm) した。

生存率は対照群 34.7 %、投与群 34.4 %で差は認められず、体重の推移、摂餌量に投与による影響はみられなかった。

投与群にみられた病理組織学的変化は対照群にも同様にみられ、腫瘍の発生状況は各群とも類似しており、本系統のラットに通常認められるものであった。

本試験における NOAEL は、最高用量の 25 ppm であると考えられた。(参照 7)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3世代生殖毒性試験 (ラット①)

3世代にわたってラット (Wistar系由来、雌雄各 25 匹) に菌糸体モネンシンを混餌投与 (0、33、50 及び 80 ppm(0、1.6、2.5 及び 4 mg/kg 体重/日に相当)) した。

成長期の体重増加抑制が、雄では全投与群の F₀ 世代並びに 50 及び 80 ppm 投与群の F₂ 動物で、雌では 80 ppm 投与群の F₀、F₁ 及び F₂ 動物で認められた。また、F₂ 雌動物では 50 ppm 投与群でも体重増加が抑制された。

平均体重の減少が、80 ppm 投与群の F₁、F₂ 及び F₃ 世代並びに 50 ppm 投与群の F₂ 世代の妊娠及び哺育中の雌でみられた。

受胎率、同腹児数、妊娠期間、親動物及び児動物の生存率、性比等の生殖能については、対照群と投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

胚毒性や催奇形性は認められなかった。

雌雄ともに全投与群の全世代において体重増加量が減少したため、親動物及び児動物に対する NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

(2) 3世代生殖毒性試験 (ラット②)

3世代のラット (親動物：雌雄各 30 匹/群、F₁：雌雄各 20 匹/群、F₂：雌雄各 40 匹/群に結晶モネンシンを混餌投与 (2.5、12.5 及び 25 ppm(0.14~0.2、0.74~0.97 及び 1.43~2.3 mg/kg 体重/日に相当)) した。

最高用量の 25 ppm 投与群まで投与による変化は報告されなかった。催奇形性は認められなかった。

本試験の NOAEL は最高用量の 25 ppm (1.43~2.3 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 3)

(3) 2世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD系、F₀親動物：雄各 30 匹/群、雄 38 又は 39 匹/群) にモネン

シンナトリウムを混餌投与 (0、0.5、2.5、12.5 mg/kg 体重/日) した。

雌の F₀ 親動物は交配前 15 日からと殺後又は離乳後まで投与した。雄の F₀ 親動物は、交配前 29 日から離乳後のと殺まで投与した。各群約半数の雌を妊娠 20 日にと殺して胎児を奇形学的検査に供し、残りは分娩させ産児を離乳まで哺育させた。哺育 22 日に各腹から児を選択し雌雄各 20 匹/群の F₁ 世代とした。出生後 4 日からと殺までの間、親動物と同一の用量で投与を行った。F₁ 親動物は 12 週から 14 週齢までの間に交配し、全ての雌を自然分娩させた。

12.5 mg/kg 体重/日投与群のほとんどの F₀ 及び F₁ 雌で消瘦及び円背位が授乳中に観察された。12.5 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 及び F₁ 親動物で体重増加の抑制及び摂餌量低下がみられた。出生時の同腹児数及び出生児の体重は対照群に比べ低く、児の体重増加量にも影響がみられた。

2.5 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量へのわずかな影響がみられたが、0.5 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響は認められなかった。いずれの群においても胚/胎児毒性は認められなかった。

以上より、本試験の条件において、モネンシンナトリウムは F₀ 及び F₁ 親動物の生殖指標に影響を及ぼさないと結論付けられた。本試験における NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。なお、実際の用量は、試験の各段階で変動し、交配前の場合では設定より 20% 低く、授乳中には設定の 130% であった。(参照 6)

(4) 発生毒性試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、雌、28 日齢、15 匹(対照群)、14 匹(100 ppm 群)、12 匹(300 ppm 群)) にモネンシンを交配前の体重が 185 g に達するまでの期間、妊娠期間及び授乳期間に混餌投与 (0、100 及び 300 ppm(0、5 及び 15 mg/kg 体重/日に相当)) した。

妊娠期間、母動物の体重増加 (妊娠 3 日から 10 日までの体重差及び妊娠 0 日から 18 日までの体重差)、同腹児数、外表奇形の有無、性比及び出生児の体重を調べた。出生児については、毛生、耳介展開、被毛発達、切歯萌出、外耳道の開通、眼瞼開裂、立ち直り反射及び背地走性の完成時期についても調べた。

最高用量 300 ppm 投与群で投与 8 日後に雌の体重が有意に低下し、以降試験期間を通して低下したままであった。雌の受胎率には統計学的に有意差はみられなかった。膈開口せず交配不能であった 300 ppm 投与群の 2 例を除き雌は全て妊娠した。投与群の母動物の妊娠期間中の体重増加量は対照群の母動物と有意差はなかった。妊娠期間、同腹児数及び死産児数も投与による変化はみられなかった。

出生児の体重は 300 ppm 投与群の雌雄で出生後 10 から 21 日まで低下した。100 ppm 投与群の雄の出生児の体重は、出生後 21 日のみ低下した。出

生児に外表奇形は認められなかった。周産期に 100 ppm を投与された雌では、切歯萌出の遅延がみられたが、この影響は 300 ppm 投与群にはみられなかった。その他に投与と関連した影響は観察されなかった。

100 ppm 投与群の雄の出生後 21 日の体重が低下したため、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

(5) 発生毒性試験 (ラット②)

(2) の 3 世代生殖毒性試験 (ラット②) の F₁ 親から得られた雌の成熟ラット (Wistar 系、20 匹/群) に同一用量群の雄を交配し発生毒性試験に用いた。結晶モネンシンナトリウムを、親動物の育成期及び妊娠 0~20 日に混餌投与 (0、2.5、12.5 及び 25 ppm) した。

妊娠 0~20 日の摂餌量、体重増加量、飼料効率及び一般状態には各群間に差は認められなかった。母動物は全て生存し、投与による影響は認められず、生殖成績も対照群との間に差はなかった。胎児数も各群間に差がなく全て生存し、性比及び体重も正常であった。

胎児の内臓及び骨格異常は、2.5 及び 12.5 ppm 投与群で水腎が各 6 例、25 ppm 投与群で浮腫 1 例、水腎 7 例及び波状肋骨 1 例がみられたが、ほぼ同様の異常が対照群にもみられ、このラットの背景データの範囲内であった。(参照 7)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ①)

ウサギ (Dutch Belted 種、15 匹/群) に結晶モネンシンナトリウムを妊娠 6~18 日に強制経口投与 (0.076、0.38 及び 0.76 mg/kg 体重/日) した。対照群 (25 匹) には 5% 溶媒を与えた。妊娠 28 日に全動物をと殺し、母動物の生殖能及び胎児への影響を調べた。

0.76 mg/kg 体重/日投与群の母動物の摂餌量が投与期間中にのみ低下したが、平均体重には影響しなかった。同腹児数、黄体数、着床数、胎児の生存率及び吸収胚数に差はみられなかった。さらに、性比、胎児の生存数及び胎児重量にも群間の差はみられなかった。

胎児の異常は低頻度でみられたが、投与との関連はなかった。

催奇形性は認められなかった。

本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は、最高用量である 0.76 mg/kg/日体重と考えられた。(参照 2、7)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ②)

ウサギ (雌 20 匹) にモネンシンナトリウムを妊娠 6~28 日に強制経口投与 (0、0.1、0.3 及び 3 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日にと殺し、剖検を行った。

3 mg/kg 体重/日投与群の母動物は体重減少、一般状態の悪化を含む毒性影

響を示し、1例が死亡し、1例は一般状態の悪化によりと殺された。約半数の母動物が流産し、その他の母動物では有意な胎児死亡数の増加がみられた。母動物への毒性が高かったことから3 mg/kg 体重/日投与群は発生への影響を検討するには適当でないと結論付けられた。

0.1 及び 0.3 mg/kg 体重/日以下投与群では、母動物及び胎児に投与による影響はみられなかった。

本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は、0.3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 6)

8. その他の試験

(1) 一般薬理試験

① 心血管系及び呼吸系への影響 (イヌ)

無麻酔及び麻酔下のイヌ (雑種、雄、体重 11~23 kg) を用いて、モネンシンナトリウムの静脈内投与 (0.00069~1.4 mg/kg 体重) による心血管系及び呼吸系への影響を調べた。正確な投与計画は報告されなかった。

麻酔下のイヌにおいて、モネンシンにより、左心室の収縮性 (0.035 mg/kg 体重)、血圧 (0.014 mg/kg 体重)、心拍数 (0.035 mg/kg 体重) 及び左冠状動脈前下行枝 (left anterior coronary artery) の血流量 (0.0069 mg/kg 体重) が有意に用量依存的な増加を示した。0.035 mg/kg 体重の投与では、心室性期外収縮及び心室頻拍を引き起こした。少なくとも 0.14 mg/kg 体重の投与で呼吸数も有意に増加し、1.4 mg/kg 体重を投与された動物の 50% が呼吸停止で死亡した。麻酔下のイヌの NOAEL は、0.0035 mg/kg 体重と考えられた。(参照 2)

無麻酔下のイヌで心血管系への影響の有無を確認するため、イヌ (雑種、2 匹) にモネンシンの投与量を増加して静脈内投与した。正確な投与計画は報告されなかった。

心室性期外収縮及び心室頻拍を生じさせるためには 0.21 mg/kg 体重以上の投与量が必要で、期外収縮は投与後 7 日まで時折みられた。最高用量の 1.4 mg/kg 体重の投与では、自発運動の亢進、嘔吐、脱糞及び過呼吸もみられた。

無麻酔下のイヌの NOAEL は 0.0345 mg/kg 体重であったことから、麻酔薬の同時投与はイヌにおけるモネンシンの影響を 10 倍に増強する可能性を示唆している。(参照 2)

急性過剰摂取は、静脈内投与よりも経口暴露で起こりやすいと考えられたため、無麻酔のイヌ (ビーグル種) を用い、静脈内投与で観察されたような心血管系及び呼吸機能への影響が経口暴露でみられるかどうかを調べた。モネンシンナトリウムの強制経口投与 (0, 0.138, 0.345, 0.690 及び 1.38 mg/kg 体重、10% アカシア溶液 15 mL、4 匹/群 (0.690 mg/kg 体重投与群のみ 6 匹))

による影響を調べ、モネンシンナトリウムの 10 分間隔での静脈内ボラス投与（累積投与量 0.0069、0.0138、0.0345、0.069 及び 0.138 mg/kg 体重、雌雄各 3 匹、体重 8.5～15.2 kg）による影響と比較した。

経口投与では、0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が有意に増加したが、心拍数及び血圧は変化しなかった。冠状動脈血流量の上昇は投与後 13～17 分で最大で、30 分までに正常に回復した。静脈内投与では、0.069 及び 0.138 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が有意に増加し、0.138 mg/kg 体重投与群で平均血圧が上昇した。心拍数に変化はなかった。冠状動脈血流量を 100 % 増加させるのに必要な投与量に対数線形補間を用いて推定すると、冠状動脈血流量増加に対する影響は静脈内投与は経口投与に比べて約 11 倍の活性を示した。

0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与群における冠状動脈血流量の増加に基づき、経口投与による心臓に対する薬理学的影響の閾値は 0.345 mg/kg 体重と考えられた。モネンシンを単回経口投与されたイヌにおける冠状動脈血流量の一過性の上昇は、血圧及び心拍数への影響がみられないため、投与に関連したものではあるが有害ではないと考えられた。（参照 2）

② 心血管系への影響（ネコ）

ネコは他の動物での知見とは対照的に、モネンシン 30 mg/kg 体重の経口投与において、心血管系への影響は示されていない。

マウスやネコなどの実験動物における他の薬理学的影響に関する試験では、10 mg/kg 体重又はそれ以上の経口投与量で、中枢、末梢及び自律神経系又は呼吸及び消化器系に関係する影響は認められなかった。（参照 3）

③ 心血管系への影響（豚）

麻酔下の豚（ヨークシャー種及びハンプシャー種、19～27 kg）を用いて心血管系への影響を観察した。正確な投与計画は報告されなかった。

0.035 mg/kg 体重のモネンシンの静脈内投与により、左心室収縮性、心拍数、冠血流量及び心室性期外収縮の増加が引き起こされた。左心室収縮性への影響はイヌほど顕著ではなかったが、心拍数への影響は豚の方が大きかった。

豚における最小作用量（lowest effective dose）は 0.0069 mg/kg 体重であり、平均血圧を有意に増加する投与量であった。この投与量が本試験の最低投与量であるため、豚における静脈内投与の NOAEL は設定できなかった。（参照 2）

（2）局所刺激性試験

① 皮膚刺激性試験（マウス）

マウス（ICR 系、4 週齢、雌雄各 5 匹/群）に、背部皮膚への最大投与可能

量である結晶モネンシナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モネンシナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与した。

死亡例はなく、一般状態においても何ら毒性所見はみられなかった。投与 8 日後の剖検では、投与部位の皮膚に異常はなく、諸臓器にも全く異常がみられなかった。(参照 7)

② 皮膚刺激性試験 (ラット)

ラット (JCL:SD 系、4~5 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、背部皮膚への最大投与可能量である結晶モネンシナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モネンシナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与した。

死亡例はなく、一般状態においても何ら毒性所見はみられなかった。体重増加は初期に若干抑制されたが、1 週間後には対照群とほぼ同じとなり、投与 8 日後の剖検では、局所及び諸臓器に全く異常は認められなかった。(参照 7)

③ 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZalbino、雌雄各 3 匹) の露出した皮膚にモネンシン製剤を暴露 (0.2 mg/kg 体重) し、24 時間閉塞した。3 例では投与前に皮膚を擦過し、2 週間観察した。

1 例にのみ紅班が生じた。

試験期間中に、全例で 50~1,340 g の体重低下がみられた。

この体重低下が皮膚暴露によるもので経口摂取によるものではないことを確認するため、追加の 6 例に暴露部位を舐めるのを防ぐため首にカラーを装着し、同じ手順により再試験を実施した。

皮膚毒性は観察されなかったが、体重低下は再現され、20~370 g の範囲であった。

体重低下が実験手順による外傷によるものでないことを確認するため、極めて高い用量のモネンシン製剤が擦過皮膚に 24 時間投与され、一過性の体重低下が起こることが確認された。(参照 2)

ウサギ (NZalbino、雌雄各 3 匹) の被毛を刈り、擦過した皮膚に菌糸体モネンシナトリウム (濃度 500 ppm、42 mg/kg 体重相当) を塗布して 24 時間閉塞し、2 週間観察した。

投与 4 日後、わずかな紅班が 1 例に観察された。他の毒性徴候は観察されなかった。(参照 2、5)

④ 皮膚感作性/免疫毒性試験 (マウス)

マウス (CBA/J、雌 4 匹/群) を用いて局所リンパ節試験を行い遅延型接触

感作性を調べた。モネンシン製剤の 10w/v %抽出液（エタノール：水=50:50 抽出）の 0.5、1.0、2.5、5、10、25、50 及び 100 %溶液、陽性対照（25 % α -hexylcinnamaldehyde）又は溶媒のみを 3 日間耳に適用した。投与終了後無処置で 2 日間経過後に、耳のリンパ節中の細胞の増殖を ^3H 標識 methylthymidine を用いて測定し、刺激指数の算出に用いた。

皮膚反応は観察されず、耳の厚さに有意な変化はみられなかった。5～100 %までの濃度範囲を用いた試験では刺激指数に用量依存的で有意な増加が観察されたが、0.5～10 %の濃度範囲を用いた試験ではみられなかった。この増加は遅延型接触感作性によるものであり、モネンシン製剤は弱感作性であると判断された。（参照 2）

⑤ 皮膚感作性/免疫毒性試験（モルモット）

モルモット（アルビノ、雌雄、12 匹/群）の皮膚に菌糸体モネンシンを 4 時間/日、5 日/週で計 15 回適用（0、220 mg/kg 体重）した。

試験期間中を通して一次刺激性を含む毒性徴候を調べ、各群 6 匹は病理組織学的検査に用いた。残りの各群 6 匹には、無処置で 17 日間経過後に同用量で惹起適用を実施した。

初回適用による皮膚刺激性はみられず、また、惹起適用後に接触感作性は認められなかった。第 12 回目の処置後、対照群 4 例及び処置群 8 例において一過性の流涙及び眼刺激性がみられた。体重及び臓器重量並びに病理学的検査では、全例が正常であった。（参照 2）

⑥ 眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZalbino、6 匹）の片眼にモネンシン製剤（製剤として 53 mg、9.9 %モネンシンナトリウム含有）を投与した。

投与後 1 時間以内に、角膜の透明度低下、軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察された。24 時間以内に、重篤な角膜混濁及び重篤な結膜炎に発展した。角膜の変化は非可逆性のようであった。

追加の 3 例では、投与してから 2 分後に眼を洗浄した。全例に軽微な結膜炎が生じ、1 例には角膜の透明度低下及び軽微な虹彩炎が観察された。眼の刺激性を示す症状は投与後 48～72 時間以内に回復した。（参照 2）

ウサギ（NZalbino、9 匹）の片眼に菌糸体モネンシン（製剤として 59 mg）を投与した。3 例では、投与 2 分後に 300 mL の生理食塩水で洗浄した。

投与 1 時間後、無洗浄眼に軽微な角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察されたが、5 例では、7 日までに症状が回復した。1 例では 7 日以内に角膜穿孔を伴うぶどう膜腫が観察された。治癒の過程で血管新生が起こり 21 日までに角膜の 50 %に生じた。

洗浄眼は、角膜の透明度低下、中程度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を示した。

刺激性を示す症状は7日までに消失した。(参照2、5)

ウサギ(白色家兎、雌雄各3匹/群、体重2.8~3.2 kg)にモネンシンナトリウムを1回点眼(10、50%液及び原末)し、6日間観察した。

10%液はほとんど作用がなく、50%液でも極めて軽度であり、いずれも6~24時間後には完全に回復した。原末は軽度な作用を示したが重篤なものではなく、投与48時間後には回復した。

10及び50%液を5日間毎日1回連続適用すると、10%液は1回適用よりわずかに強い作用を示したがその程度は極めて軽度で、回復も速やかであった。50%液は4回適用後から中程度の作用を示したが、点眼を中止すると2日後にはほとんど正常に戻った。(参照7)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対するMIC^①

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成18年9月~平成19年3月)において、ヒト臨床分離株等に対するモネンシンの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられている(表9)。

表9 ヒト腸内細菌に対するモネンシンのMIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度(μg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	2	1~8
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	128	8~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	2	0.5~32
<i>Eubacterium sp.</i>	20	1	0.12~2
<i>Clostridium sp.</i>	30	1	0.5~2
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Prevotella sp.</i>	20	1	0.12~16
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	2	1~128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	1	0.5~2

調査された菌種のうち、最も低いMIC₅₀が報告されているのは *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の ≤0.06 μg/mL であった。本調査の

結果から MIC_{calc}²は 0.423 µg/mL (0.000423 mg/mL) と算出された。(参照 8)

(2) 臨床分離菌に対する MIC②

正常なヒトの腸内菌叢を代表する 10 属からの各々 10 分離株を含む 100 種類の細菌株に対するモネンシンの MIC が測定された。全ての株は、健康で投薬されていないヒトの糞便微生物叢に由来するものである。モネンシンの活性に対する接種濃度の影響を調べるため、各株について 10⁹ 及び 10⁵ CFU/mL の 2 種類の接種濃度を用いて各々の MIC を求めた。各々の細菌に対するモネンシンの活性を表 10 にまとめた。(参照 2)

表 10 正常ヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対するモネンシン活性のまとめ

菌名	MIC 値(µg/mL)							
	高接種濃度(10 ⁹ CFU/mL)				低接種濃度(10 ⁵ CFU/mL)			
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC ^a	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC ^a	MIC 範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	>128	>128	128	All >128	8	16	10.6	4~16
その他の <i>Bacteroides</i> spp.	>128	>128	128	All >128	8	16	7.5	2~16
<i>Bifidobacterium</i>	128	>128	52	2~>128	2	4	1.9	0.5~4
<i>Clostridium</i>	1	4	1.6	0.5~>128	0.5	0.5	0.5	0.125~4
<i>Enterococcus</i>	8	8	7.5	4~8	8	8	6.5	4~8
<i>E.coli</i>	>128	>128	128	128~>128	>128	>128	128	All>128
<i>Eubacterium</i>	2	4	2.3	1~4	0.5	1	0.7	0.5~1
<i>Fusobacterium</i>	16	128	19.7	0.5~>128	2	16	2	ND
<i>Lactobacillus</i>	8	>128	12.1	2~>128	2	>128	4	0.5~>128
<i>Peptostreptococcus</i>	0.5	2	0.6	0.25~4	0.25	4	0.5	0.125~4

ND, not determined (結果数が<10のため決定せず。)

a >128 µg/mL は幾何平均の計算時 128 µg/mL とした。

(3) 臨床分離菌に対する MIC③

代表的ヒト腸内細菌 100 株 (10 属から各々 10 株) に対するモネンシンナトリウムの MIC が調べられた (表 11)。(参照 3)

² 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

表 11 ヒト腸内細菌に対するモネンシンナトリウムの MIC₅₀

菌名	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	12
<i>Bacteroides</i>	10	8
<i>Bifidobacterium</i>	10	2
<i>Clostridium</i>	10	0.5
<i>Enterococcus</i>	10	8
<i>Escherichia coli</i>	10	> 128
<i>Eubacterium</i>	10	0.5
<i>Fusobacterium</i>	10	2
<i>Lactobacillus</i>	10	1.5
<i>Peptostreptococcus</i>	10	0.25

(4) 糞便結合試験 (ヒト①)

糞便結合がモネンシンの抗菌活性に与える影響を調べるために、モネンシン (0、1、2、5、10、20、50 及び 100 μg/mL) 及び 3 人のそれぞれのドナーから採取した滅菌ヒト糞便 (0、10、20 及び 50 w/v% Mueller Hinton Broth 培地中) を培養した。モネンシン活性は、モネンシンに感受性を有する *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を指標菌として調べた。

糞便サンプルは 3 例とも 50 % の糞便濃度でモネンシンとの最大結合 (> 90 % の結合率) を示した。50 % の糞便濃度が、*in vivo* の状況に最も近い。この結果は、ヒト糞便に対するモネンシンの迅速で広範な結合を示すものであり、希釈していない糞便へのモネンシン残留物の結合は 90 % を超えると推定された (表 12)。(参照 2)

表 12 糞便との反応後のモネンシン利用率の測定

反応時間(h)	培養液のみ(糞便なし)		50 % 糞便(重量比)	
	増殖阻害に必要なモネンシン初期濃度(μg/mL) ("a")	糞便との反応後“利用不可能な”モネンシンの比率 (%)	増殖阻害に必要なモネンシン初期濃度(μg/mL) ("b")	糞便との反応後に“利用不可能な”モネンシンの比率 : [(b-a)/b] × 100(%)
24 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0
4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7
48 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0

4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7

(5) 糞便結合試験 (ヒト②)

糞便との相互作用を検討する試験が微生物学的分析法及びHPLC/MSの化学的分析法を組み合わせ実施された。

12時間相互作用させた後、発育阻止分析法 (n=3) 及び化学分析法 (n=5) により測定した利用不可能になったモネンシンの割合は、それぞれ、96.8% 及び 94.3~98.6%であった。このことから、結腸におけるモネンシンの抗菌活性が、糞便成分と接触することにより90%以上低下するという上記の①の試験の結論が確認された。(参照2)

(6) 代謝物の微生物学的活性

モネンシンは牛、豚及びラットで迅速に代謝され多数の代謝物に変換される。O-脱メチル化及び水酸化が主要な代謝経路と考えられる。O-脱メチルモネンシンの抗菌活性を *Bacillus subtilis* を用いたバイオオートグラフィー及び *Streptococcus faecalis* を用いた比濁法により測定した。

これらの測定系では、O-脱メチルモネンシンはモネンシンのわずか5%の活性であった。モネンシンの大部分は代謝されて抗菌活性を有しない代謝物となる。

一方、阻止円計測法 (Zone inhibition assay) により、代謝物 M1 の抗菌活性はモネンシンの活性の19~26.6%であった。代謝物 M2 及び M6 の MIC 値は、モネンシンより2倍段階希釈で2~3段階高かったことから、未変化体化合物の活性の12.5~25%であることが示唆された。(参照2)

10. ヒトに関する知見

ヒトのモネンシン中毒に関する2例の症例報告が報告されている。

最初の例では、17歳の少年が用量不明のモネンシンナトリウムを摂取した。2例目は、16歳の少年が約500mgのモネンシンを摂取した。

両症例ともに、以前から家畜において過剰摂取の際に生じたものと同様の毒性が観察された。初期症状は、吐き気、食欲不振及び腹部の痛みなどであり、その後、主として下肢の筋力低下及び激痛並びに黒褐色の尿がみられた。血液生化学的検査の結果では、CPK、LDH 及び AST が非常に高い値を示し、Cre 及び K も上昇していた。末梢血液像は、白血球増多症及び赤血球沈降速度の亢進を示した。両症例ともに、モネンシンによる横紋筋融解症が生じて急性腎不全が引き起こされ、1例では心不全が生じた。2例ともに摂取後11日以内に死亡した。

ヒトにおけるモネンシン過剰摂取の主な標的は骨格筋及び心筋と考えられた。(参照 2)

生産過程での職業的なモネンシン暴露による健康影響も報告されている。調査対象の 30 年間には、眼にモネンシンの飛沫を直接受けた数例で刺激性結膜炎が観察され、1 例では刺激性接触皮膚炎も観察された。従業員 6 人は、モネンシンに対する免疫グロブリン E (IgE) を介するアレルギー反応を示し、一過性のじん麻疹、顔面又は舌の腫脹、そう痒、胸部うっ血、胸部絞扼感等の症状を呈した。これらの症状は、従業員がモネンシンの製造区域から離れることにより解消した。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

① 微生物学的影響について

JECFA では、腸内細菌叢に対するモネンシン残留物の影響に関して、MIC 感受性、糞便結合作用及びモネンシン代謝物の生物学的活性を評価している。

モネンシンはヒトの腸内細菌叢の代表的な細菌のいくつかの属や種に対し微生物学的に活性であり、家畜の内臓、脂肪及び皮膚には低濃度ではあるが残留がみられるため、モネンシン残留物がヒト結腸内に入る可能性がある。

しかしながら、大部分のモネンシン残留物は、ヒトの結腸に入る前に活性が非常に低い代謝物に変換され、さらに、結腸内では相当量が糞便成分と結合する。一方、モネンシンについては、ヒト用医薬品として使用されておらず、また、獣医療及びヒトの医療で通常使用される多くの抗菌性物質との交差耐性を進展させる可能性は低いとしている。

結腸内のモネンシン残留物の大部分は、糞便に結合していること及び生物学的に不活性であることから、生物学的利用可能な濃度は、表 10 に示した代表的ヒト腸内細菌の最低の MIC₅₀ を下回る。したがって、モネンシン残留物はヒトの腸管の定着障壁³を崩壊させる可能性は低いと考えられる。

JECFA では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結論している。(参照 2)

② JECFA における ADI の設定について

モネンシンは、経口暴露により骨格筋及び心筋への障害並びに WBC 及び

³ 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

体重増加量の減少をもたらす。

WBC 及び体重増加量への影響は、同程度の投与量で起こり、筋肉に影響をもたらす投与量より低かった。体重増加量への影響は、マウス、ラット及びイヌの試験を通じて同程度の投与量でみられ一貫性があった。

モネンシンの単回経口投与により、イヌにおける冠血流量の一過性の上昇がみられたが、血圧又は心拍数への影響がみられないため、この影響は投与に起因するが有害なものではないと考えられたとしている。

JECFA では、高用量のモネンシンの筋肉組織に対する影響は重要な有害作用であると判断された。また、明確な機序は不明であるが、低用量での体重増加量の減少は、モネンシンの安全側に立った毒性指標であると判断された。

毒性学的所見に基づき、ラットの2年間の経口投与試験における最も低い NOAEL 1.14 mg/kg 体重/日（1段階上の用量では体重増加量の減少がみられた。）を ADI 設定のための根拠とした。この NOAEL は、他の動物種における体重増加量への影響に対する NOAEL が同様の値であることから支持されるとしている。

JECFA では、この値に安全係数の 100 を適用し、モネンシンの ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 2）

（2）EFSA における評価

EFSA では、モネンシンナトリウムについて、コクシジウム症のコントロールのための飼料添加物としての評価が 2004 及び 2005 年に実施されている。

① 2004 年の評価

モネンシンナトリウムは、遺伝毒性を示さず、マウス及びラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験で発がん性は認められていない。またラットを用いた生殖毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、生殖及び発生毒性は認められていない。毒性試験から設定された最小の NOAEL は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験に基づいた 1.2 mg/kg 体重/日であったが、イヌの心血管系に対する急性の薬理学的影響により、モネンシンナトリウムの NOAEL として 0.345 mg/kg 体重というより低い値を設定した。

EFSA では、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日の ADI を設定している。（参照 5）

② 2005 年の評価

モネンシンナトリウムは、遺伝毒性を示さず、また、発がん性に係る structural alert を有していない。また、ラットを用いた生殖毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、生殖及び発生毒性は認められていない。各種毒性試験のうち最小の 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/日であった。

EFSA では、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日の ADI を設定している。(参照 6)

(3) EMEA における評価

EMEA では、各種試験結果に基づき薬理学的、毒性学的及び微生物学的 ADI を算出している。

イヌを用いた急性経口投与試験における心血管系への影響に基づく NOAEL 0.345 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用して、薬理学的 ADI を 3.45 µg/kg 体重/日と設定している。

毒性試験における最小の NOAEL は、ウサギを用いた発生毒性試験において得られた NOAEL 0.76 mg/kg 体重/日で、これに不確実係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 7.6 µg/kg 体重/日と設定している。

ヒト腸内細菌に対する MIC₅₀ に関するデータから MIC₅₀ 幾何平均の 10 % 信頼限界の下限値を算出し、微生物学的 ADI を 14.46 µg/kg 体重/日と算出している。

EMEA では、これらの ADI のうち、消費者の安全性を評価する上で重要な ADI は薬理学的 ADI であると結論付けた。

なお、上記 EFSA における評価結果との調和を図るため、端数処理を行い、EMEA ではモネンシンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

2. 毒性学的 ADI の設定について

モネンシンは、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、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、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI の設定が可能であると考えた。

毒性学的 ADI を設定する当たっては、各種毒性試験において最も小さい NOAEL であるウサギの発生毒性試験の NOAEL (0.3 mg/kg 体重/日) を根拠とするのが適当であると考えられた。

したがって、ウサギの発生毒性試験に基づく NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日に種差 10 及び個体差 10 の安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

3. 微生物学的影響について

モネンシンの微生物学的影響について、ヒト腸内細菌に対する MIC、モネンシン残留物の糞便結合率及び微生物学的活性について評価した。

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」によるヒト腸内細菌に対する MIC データ等から、モネン

シンは、いくつかの代表的なヒト腸内細菌に対して活性を有することから、定着障壁を崩壊させる可能性は否定できないと考えられた。

しかしながら、モネンシンとヒト糞便との結合試験の結果から、結腸内のモネンシン残留物の大部分（90%以上）は糞便と迅速に結合して生物学的な活性を持たないと考えられた。

さらに、モネンシンは迅速に代謝され、生物学的な活性の低い代謝物に変換されると考えられることから、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た。

したがって、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られた。

4. ADI の設定について

以上より、モネンシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

モネンシン 0.003 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 13 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等			
			EFSA (2005)	EFSA (2004)	EMEA	JECFA
マウス	皮膚感作性/免疫毒性	結晶 0、5、10、25、50、 100 mg/L 皮膚塗布		50 mg/L で リンパ増殖 (弱皮膚感作性)		
		プレミックス飼料 0.5、1.0、2.5、5、10、 25、50、100 %				5 % 以上で弱 感作性
	3 か月間亜急性 毒性	0、5.6、11.2、22.5、 45 (0、37.5、75、150、 300ppm) 混餌投与		NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 心筋変性	NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 心筋変性	菌糸体 NOAEL 設定 できず 体重増加抑制
2 年間慢性毒性 /発がん性	菌糸体 雄 0、1.2、3.1、10.2、 22.6 雌 0、1.4、3.5、11.7、 25.6 (0、10、25、75、150 ppm) 混餌投与		雄 1.2、雌 1.4 体重増加抑制、 WBC 減少、発がん性 なし	発がん性なし	1.2 体重増加抑制、 WBC 減少、発がん性 なし	
ラット	13 週間亜急性 毒性	0、0.5、1.5、5	0.5(実質投与 量 0.4) WBC の減少			
	3 か月間亜急性 毒性	菌糸体 0、25、50、 80、125 ppm 混餌投与				25 ppm 体重増加抑制、 摂餌量低下
		菌糸体/結晶 0、2.5、10、20 混餌投与				NOAEL 設定 できず 体重増加抑制
		菌糸体/結晶 2/3.5~35 混餌投与			NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 臓器重量 低下等	
		3~5、5~15、39~47 混餌投与		3 体重増加抑制		
		結晶 (0、50、100、200、 400 ppm) 混餌投与		5(50ppm) 体重増加抑制		
	52 週間慢性毒 性	0、0.46、1.36、4.59	0.46 ALP 上昇、肝 細胞空胞化			
2 年間慢性毒性 /発がん性	菌糸体 雄 0、1.40、2.18、3.60 雌 0、1.72、2.86、5.02 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与		雄 1.40、 雌 1.72 体重増加抑制、 発がん性 なし	発がん性 なし	3.60 (最高用 量) 一過性体重増 加抑制、発がん性 なし (子宮内暴露 ラット)	

ラット (続き)	2年間慢性毒性/発がん性 (続き)	結晶 雄 0、1.14、2.57、5.91 雌 0、1.46、3.43、8.68 (0、25、56、125 ppm) 混餌投与		雄 1.14 雌 1.46 体重増加抑制 発がん性 なし	発がん性 なし	1.14 体重増加抑制、発がん性 なし
	3世代生殖毒性	結晶 0.14~0.2、0.74~ 0.97、1.43~2.3 (2.5、12.5、25 ppm) 混餌投与			1.43 ~ 2.3 (最高用量) 催奇形性なし	
		結晶 0、0.25、1.25、2.5 (0、2.5、12.5、25 ppm) 混餌投与		2.5(最高用量) 胚毒性、胎児 毒性、催奇形 性なし		
		菌糸体 0、3.3、5、8 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与		生殖毒性明確 でない 母体毒性 LOEL; 3.3 胚毒性、催奇 形性なし		
		菌糸体 0、1.6~2.2、4~8 (0、33、50~80 ppm) 混餌投与			生殖毒性; 設 定できず 母体毒性; 1.6~2.2 体重増加抑 制 催奇形性なし	
		菌糸体 0、1.6、2.5、4 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与				生殖毒性; 4 催奇形性なし
	2世代生殖毒性	0、0.5、2.5、12.5	0.5 体重、摂餌量 への影響、胚 毒性、胎児毒 性なし			
発生毒性	0、5、15 (0、100、300 ppm) 混餌投与				発生毒性; 設 定できず 催奇形性なし	
ウサギ	発生毒性	0、0.076、0.38、0.76 強制経口投与		母動物毒性/ 催奇形性 0.76(最高用 量)	母動物毒性/ 催奇形性 0.76(最高用 量)	母動物毒性/催 奇形性 0.76(最高用 量)
	発生毒性	0、0.1、0.3、3	0.3 体重減少、一 般症状悪化、 流産、胎児死 亡			
ネコ	薬理学的試験	~30 経口投与		≥ 30(最高用 量) 麻酔下、影響 なし	≥ 30(最高用 量) 中枢性、末梢 性、自律神経 系、呼吸系、 消化器系に 影響なし	

イヌ	薬理学的試験	0、0.138、0.345、0.69、1.38 経口投与		0.345 冠血流量増加、心拍数/血圧変化なし	0.345 冠血流量増加、心拍数/血圧変化なし	0.345 での冠血流量増加は投与による影響ではない
		0.0069、0.0138、0.0345、0.069、0.138 静脈内投与				0.069 での冠血流量増加
		0.00069~1.4 静脈内投与			麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 冠血流量、心拍数/血圧増加	麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 心室収縮能/冠血流量/血圧/心拍数増加
	13 週間亜急性毒性	0、16(雌)、18(雄)、83、167、250ppm	雄 0.6、雌 0.5 活動低下、運動失調、筋変性			
	3 か月間亜急性毒性	0、2.5、5、11、25 経口投与		5 肝毒性、カプセル投与	結晶；5 死亡、運動失調、筋制御消失、瞬膜弛緩、肝毒性	5 ALT 上昇 カプセル投与
菌糸体 0、5、15、50 カプセル経口投与					NOAEL 設定できず 体重低下	
1 年間慢性毒性	菌糸体 0、1.25、2.5、5、7.5 経口投与		2.5 ALT、CPK 上昇、	2.5 体重増加抑制	1.25 体重増加抑制	
豚	薬理学的試験	0.035 静脈内投与				LOEL； 0.0069(麻酔下) 血圧上昇
毒性学的 ADI(mg/kg 体重/日)			ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0~0.01 安全係数 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料(mg/kg 体重/日)			ウサギ発生毒性試験 NOAEL;0.3	イヌ薬理学的試験 NOAEL;0.345	イヌ薬理学的試験 NOAEL;0.345	ラット慢性毒性試験 NOAEL;1.14
微生物学的 ADI			記載なし	記載なし	14.46µg/kg 体重/日	設定する必要なし
微生物学的 ADI 設定根拠資料					MIC ₅₀ の幾何学的平均値の 10%信頼限界値： 0.9860 µg/mL	

〈別紙 検査値等略称〉

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS(MS)	高速液体クロマトグラフィー/質量分析(/質量分析)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS(MS)	液体クロマトグラフィー/質量分析(/質量分析)
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	半減期
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. JECFA : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Prepared by the Seventieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). World Health Organization, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 61, 2009, Monensin, 93~132.
3. EMEA : COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE MONENSIN(Cattle, including dairy cows) SUMMARY REPORT 2007
4. JECFA : EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD. WHO Technical Report Series.954, 2009,Monensin, 56-71
5. EFSA : Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the request of the Commission on the reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC, The EFSA Journal(2004), 42, 1-61
6. EFSA : Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request of the European Commission on the evaluation of coccidiostat COXIDIN (Monensin Sodium), The EFSA Journal(2005), 283, 1-53
7. モネンシンの残留基準の設定に関する資料 日本イーライリリー株式会社 (未公表)
8. 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査