

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年10月11日付け厚生労働省発食安1011第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくモネンシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# モネンシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：モネンシン [ Monensin ]

(2) 用途：抗菌剤

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%）。

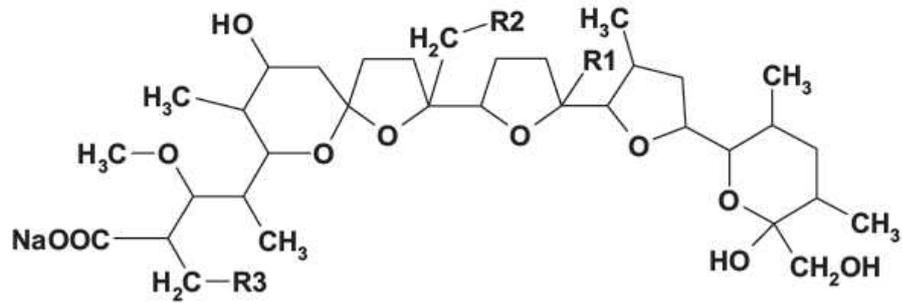
海外では家きん（鶏、七面鳥及びうずら）や反すう動物（牛、羊及び山羊）のコクシジウム症の治療、牛のケトosisや鼓脹症の管理に使用される。牛及び羊の成長促進を目的とした飼料添加物としても使用される。国内では、モネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されており、牛、鶏及びうずらに使用されている。ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：（モネンシンA）

(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-dimethyl-oxan-2-yl]-3-methyl-oxolan-2-yl]-7-hydroxy-2, 8-dimethyl-1, 10-dioxaspiro[4. 5]decan-9-yl]-3-methoxy-2-methylpentanoic acid (IUPAC)

2-[5-ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3, 5-dimethyl-2H-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 (CAS)

(4) 構造式及び物性



Factor	R1	R2	R3
A	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H
B	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>

分子式 : C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>11</sub>

分子量 : 670.87

(5) 適用方法及び用量

【国内】

モネンシンナトリウムの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	80 g 力価*
ブロイラー	前期用・後期用	80 g 力価
牛	幼令期用・肥育期用	30 g 力価

- ・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる。
  - ・搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前7日間の牛 (生後おおむね6月を超えた肥育牛を除く。)、鶏又はうずらに使用してはならない。
- \* モネンシンの力価は、モネンシン A としての量を重量 (力価) で示す。1 $\mu$ g (力価) は、標準モネンシン 1.064 $\mu$ g に対応する。

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
牛	飼料 1t 当たり 5.5～33g 力価を混じて経口投与(肥育牛)	米国、カナダ	0 日
	飼料 1t 当たり 11～22g 力価 を混じて経口投与(乳牛)	オーストラリア、 ニュージーランド	
	50～450mg 力価/頭/日 経口投与 (肥育牛)		
	徐放化カプセル経口投与 (330mg 力価/頭/日, 約 100 日間効果持続)	米国、カナダ、EU オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
山羊	飼料 1t 当たり 5～20g 力価を混じて経口投与	米国、 オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
鶏	飼料 1t 当たり 90～125g 力価を混じて経口投与 (肉用鶏、産卵候補鶏)	米国、カナダ オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
		EU	1 日
七面鳥 (その他の 家きん)	飼料 1t 当たり 60～100g 力価を混じて経口投与	米国	0 日
		EU	1 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

モネンシンA

② 分析法の概要

液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 法

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪は、試料からイソオクタン・酢酸エチル (9:1) 混液で抽出し、2～8℃に冷却して遠心分離する。シリカゲルカラムで精製した後、LC-MS/MS を用いて定量する。

乳は、試料から酢酸エチルで抽出し、*tert*-ブチルメチルエーテルに転溶した後、メタノール・水 (4:1) 混液に溶解して *n*-ヘキサンで洗浄し、LC-MS/MS を用いて定量する。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.750 μg/kg

脂肪 1.00 μg/kg

乳 0.25 μg/kg

## 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法

試料からイソオクタン・酢酸エチル (9:1) 混液で抽出し、シリカゲルカラムで精製した後、HPLC (UV) を用いて定量する。

定量限界: 25.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$

### (2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (24頭) に対して、モネンシン (徐放化カプセル: 約0.5 mg/kg 体重/day に相当) を単回経口投与し、15日目の10頭について筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のモネンシンAの残留濃度についてLC-MS/MS法により測定した。

表1: 乳牛にモネンシン (徐放化カプセル: 0.5 mg/kg 体重/day) を単回経口投与後15日目の食用組織中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
残留量	不検出(6), <0.750(2), 0.752, 0.836	<1.00(4), 1.07, 1.28, 2.57, 2.90, 4.04, 5.32	2.54, 7.99, 9.64, 11.2, 13.6(2), 18.8, 22.4, 23.1, 26.3	<0.750(7), 1.29, 1.37, 1.45
平均	<0.750	2.12	14.9	0.94

定量限界: 筋肉、肝臓及び腎臓0.750  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}$

検出限界: 筋肉0.269  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓0.0832  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓0.0379  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪0.0852  $\mu\text{g}/\text{kg}$

括弧内は検体数を示す。

- ② 乳牛にモネンシンをゼラチンカプセルにより12時間間隔で7日間投与した (1日当たり0.9mg/kg 体重)。投与前、最終投与約12、24及び36時間後の搾乳時の乳汁中のモネンシンAの残留濃度についてLC-MS/MS法により測定した。

表2: 乳牛にモネンシン (0.9 mg/kg 体重/day) を7日間投与後の乳汁中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	投与前	最終投与12時間後	最終投与24時間後	最終投与36時間後
残留量	不検出	0.32, 0.38, 0.39, 0.41(2), 0.48, 0.54	不検出(2), <0.25(5), 0.32	不検出(2), <0.25(2) 測定せず(4)

定量限界: 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$

検出限界: 0.06  $\mu\text{g}/\text{kg}$

括弧内は検体数を示す。

- ③ 鶏 (30羽) に対して、飼料1kg当たりモネンシン125mgを混じて42日間給餌後、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のモネンシンAの残留濃度についてHPLC法により測定した。最終投与直後の食用組織中の残留濃度を表3に示す。最終投与12時間後及び24時間後では、全ての組織で不検出であった。

表3:鶏にモネンシン (飼料1kg当たり125mg) を42日間給餌後の食用組織中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
残留量	不検出	<25.0	<25.0	<25.0

定量限界：25.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  検出限界：筋肉3.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓4.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓2.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪3.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$

### 3. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモネンシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

#### ① 毒性学的 ADI について

無毒性量：0.3 mg/kg 体重/day  
 (動物種)           ウサギ  
 (投与方法)       経口投与  
 (試験の種類)     発生毒性試験  
 (期間)            妊娠 6～28 日  
 安全係数：100  
 ADI   :   0.003 mg/kg 体重/day

#### ② 微生物学的ADI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。

### ③ ADIの設定について

モネンシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.003 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

## 4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、各国において基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

モネンシンAとする。

国際基準においても指標残留はモネンシンAとされている。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までモネンシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するモネンシンの量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) 注)
国民平均	19.1
幼小児 (1~6 歳)	57.9
妊婦	18.5
高齢者 (65 歳以上)	18.8

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

暴露評価は、食品中に残留するモネンシン由来の残留物の全てがモネンシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるモネンシンAの割合は、食用組織が5%、乳が2.7%とした。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙 1)

モネンシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm
牛の筋肉	0.01	0.05	0.01
豚の筋肉		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.05	0.01
牛の脂肪	0.1	0.05	0.1
豚の脂肪		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.05	0.1
牛の肝臓	0.1	0.05	0.1
豚の肝臓		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.05	0.02
牛の腎臓	0.01	0.05	0.01
豚の腎臓		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.05	0.01
牛の食用部分*	0.1	0.05	
豚の食用部分		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.02	0.05	
乳	0.002	0.01	0.002
鶏の筋肉	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの筋肉	0.01	0.5	0.01
鶏の脂肪	0.1	0.5	0.1
その他の家きんの脂肪	0.1	0.5	0.1
鶏の肝臓	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01	0.5	0.01
鶏の腎臓	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01	0.5	0.01
鶏の食用部分*	0.01	0.5	
その他の家きんの食用部分*	0.01	0.5	

平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示 499 号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

\*：食用部分については、肝臓の値を参照した。

## (別紙2)

モネンシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたモネンシン 相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.01	0.56*2	11.0	5.2	10.6	11.0
牛の脂肪	0.1					
牛の肝臓	0.1	2	0.2	0.1	0.2	0.2
牛の腎臓	0.01	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
牛の食用部分	0.1	2	0.8	0.1	0.6	0.8
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.56*2	0.2*4	0.0*4	0.2*4	0.2*4
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1					
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.02	0.4				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.01	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.02	0.4				
乳	0.002	0.074	10.6	14.6	13.5	10.6
鶏の筋肉	0.01	0.38*2	7.5	7.4	5.0	7.5
鶏の脂肪	0.1					
鶏の肝臓	0.01	0.2	0.1	0.0	0.5	0.1
鶏の腎臓	0.01	0.2	0*3	0*3	0*3	0*3
鶏の食用部分	0.01	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の家きんの筋肉	0.01	0.38*2	0.0*4	0.0*4	0.0*4	0.0*4
その他の家きんの脂肪	0.1					
その他の家きんの肝臓	0.01	0.2				
その他の家きんの腎臓	0.01	0.2				
その他の家きんの食用部分	0.01	0.2				
計			30.6	27.4	30.9	30.6
ADI 比 (%)			19.1	57.9	18.5	18.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*1: モネンシン相当量とは、食品中に残留するモネンシン由来の残留物の全てがモネンシンと仮定した場合の量。

食用組織: 基準値案 $\times$ 100/5

乳: 基準値案 $\times$ 100/2.7

- \*2：牛及びその他の陸棲哺乳類については、畜産物中の平均的な残留濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算し、鶏及びその他の家きん類については、畜産物中の平均的な残留濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ90%、10%として試算した。
- \*3：摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。
- \*4：各部位のうち、基準値が最も高い部位を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成19年 3月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成25年10月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長            |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長    |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授      |
| 鱒淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)