

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

クロサンテル

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、クロサンテルについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月
株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

クロサンテル

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書と訳	7
3.1 JECFA(1990年)	9
3.2 JECFA(1990年)	33
3.3 JECFA(1992年)	51
3.4 EMEA(1996年)	73

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

クロサンテル

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちクロサンテルの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

クロサンテルに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1990	FAS 27-JECFA 36/3, 1990
JECFA	1990	FNP 41/3-JECFA 36/32, 1990
JECFA	1992	FNP 41/5-JECFA 40/1, 1992
EMEA	1996	Committee for Veterinary Medicinal Products, Closantel, 1996

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・JECFA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・JECFA 及び EFSA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

クロサンテル 評価書和訳と情報整理

JECFA 1990

ウェブサイト：<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je02.htm>

FAS 27-JECFA 36/3, 1990

クロサンテル 評価書和訳と情報整理 JECFA : WHO FAS27 目次

1. 説明 (原文 P.1)	14
2. 生物学的データ (原文 P.1)	14
2.1 生化学的側面 (原文 P.1)	14
2.1.1 吸収,分布及び排泄 (原文 P.1)	14
2.1.1.1 羊 (原文 P.1)	14
2.1.1.2 牛 (原文 P.3)	15
2.1.2 生体内変化 (原文 P.4)	16
2.1.2.1 ラット (原文 P.4)	16
2.1.2.2 羊 (原文 P.5)	16
2.1.3 酵素及びその他生化学的パラメーターの上の影響 (原文 P.6)	17
2.2 毒性試験 (原文 P.7)	18
2.2.1 急性毒性 (原文 P.7)	18
2.2.2 短期試験 (原文 P.8)	18
2.2.2.1 ラット (原文 P.8)	18
2.2.2.2 イヌ (原文 P.9)	19
2.2.2.3 羊 (原文 P.9)	19
2.2.3 長期/がん原性試験 (原文 P.10)	20
2.2.3.1 マウス (原文 P.10)	20
2.2.3.2 ラット (原文 P.11)	20
2.2.4 再生試験 (原文 P.12)	22
2.2.4.1 ラット (原文 P.12)	22
2.2.5 胎児毒性及び催奇形性の上の特別な試験 (原文 P.13)	22
2.2.5.1 ラット (原文 P.13)	22
2.2.5.2 ウサギ (原文 P.14)	23
2.2.5.3 羊 (原文 P.14)	23
2.2.6 生殖能に関する特別試験 (原文 P.15)	23
2.2.6.1 ラット (原文 P.15)	23
2.2.6.2 他の動物種 (原文 P.15)	24
2.2.7 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 P.16)	24
2.3 ヒトの観察所見 (原文 P.17)	25
3. コメント (原文 P.17)	25
4. 評価 (原文 P.19)	26

原文 目次

原文ページ

クロサンテル	1
1. 説明	1
2. 生物学的データ	
2.1 生化学的側面	
2.1.1 吸収、分布、排泄	
2.1.1.1 羊	1
2.1.1.2 牛	3
2.1.2 生体内変化	
2.1.2.1 ラット	4
2.1.2.2 羊	5
2.1.3 酵素及び他の生化学的パラメーターに対する影響	6
2.2 毒性試験	
2.2.1 急性毒性	7
2.2.2 亜急性毒性	
2.2.2.1 ラット	8
2.2.2.2 イヌ	9
2.2.2.3 羊	9
2.2.3 慢性毒性／発がん性試験	
2.2.3.1 マウス	10
2.2.3.2 ラット	11
2.2.4 生殖試験	
2.2.4.1 ラット	12
2.2.5 胎児毒性及び催奇形性についての特別試験	
2.2.5.1 ラット	13
2.2.5.2 ウサギ	14
2.2.5.3 羊	14
2.2.6 生殖能についての特別試験	
2.2.6.1 ラット	15
2.2.6.2 他の種	15
2.2.7 遺伝毒性についての特別試験	16
2.3 ヒトでの所見	17
3. 解説	17
4. 評価	19
5. 引用文献	19
CLOSANTEL	1
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	
2.1 Biochemical aspects	
2.1.1 Absorption, distribution and excretion	

2.1.1.1 Sheep	1
2.1.1.2 Cattle	3
2.1.2. Biotransformation	
2.1.2.1 Rats	4
2.1.2.2 Sheep	5
2.1.3 Effects on enzymes and other biochemical parameters	6
2.2 Toxicological studies	
2.2.1 Acute toxicity	7
2.2.2 Short-term studies	
2.2.2.1 Rats	8
2.2.2.2 Dogs	9
2.2.2.3 Sheep	9
2.2.3 Long-term/carcinogenicity studies	
2.2.3.1 Mice	10
2.2.3.2 Rats	11
2.2.4 Reproduction study	
2.2.4.1 Rats	12
2.2.5 Special studies on embryotoxicity and teratogenicity	
2.2.5.1 Rats	13
2.2.5.2 Rabbits	14
2.2.5.3 Sheep	14
2.2.6 Special studies on fertility	
2.2.6.1 Rats	15
2.2.6.2 Other species	15
2.2.7 Special studies on genotoxicity	16
2.3 Observations in humans	17
3. COMMENTS	17
4. EVALUATION	19
5. REFERENCES	19

クロサンテル

1. 説明 (原文 p.1)

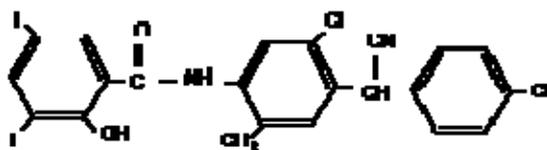
クロサンテルは、数種の吸虫、線虫及び節足動物の発達段階に対して用いられる、広域スペクトルをもつ駆虫剤である。クロサンテルの抗吸血性虫類への活性は、主に肝臓ジストマの治療に用いられる。抗線虫及び抗節足動物への活性は、それらのうち特に血液や血漿を吸う種の治療に用いられる。

この薬剤は羊及び牛に広く使用され、非経口(皮下注射又は筋肉注射)あるいは経口投与で、予防及び治療の両方の目的で使用可能であり、さらに、水剤、ボーラス剤及び注射剤として利用可能である。クロサンテルは、羊では水剤として、メベンダゾール及び他のいくつかのベンズイミダゾールの合剤で、また、牛ではボーラス剤として、レバミゾールの合剤で用いられる(Marsboom et al., 1989)。

クロサンテルは、これまで FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議によって評価されていない。

クロサンテルは、図 1 に示される構造を持ったサリチルアニリド誘導体である。

図 1



2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収,分布及び排泄 (原文 p.1)

2.1.1.1 羊 (原文 p.1)

羊 8 頭(雌雄各 4 頭/群)が本試験に用いられた。雄 2 頭及び雌 2 頭にクロサンテル 5 mg/kg 体重の単回筋注投与が実施された。残り 4 頭には、10 mg/kg 体重のクロサンテルの単回経口投与が実施された。使用された溶液は、同じ(5%溶液:溶媒プロピレングリコール又は水)であった。

血液試料は、一群雌雄各 1 頭から、投与 4、8、24、48 及び 96 時間後及びと殺(投与 2、4、6 及び 8 週間後)までの間、週 2 回ずつ採取された。未変化体クロサンテル濃度はガス-液体クロマトグラフィーにより測定した。

両投与経路ともに、投与 8~24 時間後に最高血漿中濃度に到達し、筋肉注射(5 mg/kg 体重)後には、51~68 µg/mL、そして経口投与(10 mg/kg 体重)後には、48~62 µg/mL まで上昇した。薬物は、投与経路によらず、約 15 日の半減期で血漿から消失した。筋注投与約 4 日後まで、投与量の 60%までが血漿中に存在したが、一方、同じ時間間隔に経口投与の投与量の僅か 25~30%が全身性循環に達した。

組織中のクロサンテル濃度は、対応する血漿中濃度の 1/7~1/21 であった。組織中の最高濃度は、肺及び腎臓にみられた。肝臓、筋肉及び脂肪における組織中濃度は多少低かった(Michiels et al., 1977a)。

羊(テクセル種、2群、5頭/群)に、 ^{14}C -標識クロサンテル(比活性 23.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$: 放射化学的純度 97%)を経口投与(10 mg/kg 体重)又は筋肉内投与(5 mg/kg 体重)した。溶液は、比活性 4.2 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ の 5%溶液(プロピレングリコール水)であった。

血液試料は、一群1頭から投与4、8、24、48、96及び168時間後に採取され、投与後のと殺(14、21、35、42及び56日)まで週に1回採取された。尿及び糞は、投与からと殺間までの毎日回収された。と殺の際に各動物から、肝臓、肺、後肢の筋肉、腸間膜脂肪、無損傷の腎臓及び心臓の試料が摘出された。

血漿中放射活性濃度の最高値は、投与8~24時間後で、経口投与及び筋肉内投与でそれぞれ 47 ± 11 及び 47.9 ± 4.4 μg 相当/mLであった。血漿中放射活性は、ほぼ未代謝の薬物のみによるものであった。クロサンテルは経口投与及び筋肉内投与後、半減期 26.7 及び 22.7 日で血漿中から消失した。このことから、経口投与によるクロサンテルの全身性利用率は、筋肉内投与の半分であることが示された。

放射活性の血漿中对血液中の濃度比の平均は 0.65 で、血球への結合が無視できることが示されたが、それに対して血漿蛋白の結合画分は非常に高かった(>99%)。これらのデータは ^{14}C -クロサンテルを添加した血液又は血漿中から得られるデータと同様であった。

同じ試験では、経口又は筋肉内投与後8週間以内に、投与放射活性の約80%は糞便中に排泄され、尿中への排泄は0.5%にすぎなかった。経口投与後最初の2日間の放射活性の糞便中排泄がより高いこと(43.3%に対して筋肉内投与後では10.4%)は、全身性利用率がより小さいことを反映した。未変化体クロサンテルは、糞便中の放射活性の80~90%を占めた。radio-HPLCを用いて調べた結果、糞中の主要な代謝物は3-ヨード化及び5-ヨード化異性体であるモノヨードクロサンテルであった。

肝臓を除くすべての組織中における残留放射活性は、もっぱらクロサンテルに起因し、経口投与及び筋肉内投与後の組織中濃度はほぼ同じであった。最高濃度は、肺及び腎臓中にみられ、投与(筋注 5 mg/kg 体重又は、経口投与 10 mg/kg 体重)14-21日後で 3.3~3.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。対応する心臓中濃度は 1.7~2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、筋肉中 0.41~0.75 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、及び脂肪中 0.08~0.42 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。肝臓における放射活性濃度は、心臓中の濃度と同等であった。肝臓では、経口投与及び筋肉内投与後の未代謝クロサンテルは、それぞれ平均 71 及び 61%であった。モノヨードクロサンテルが、肝臓での主要代謝物であり、30~40%を占めた。血漿中濃度は、対応する組織中濃度より高かった。すなわち、肺及び腎臓中の6~7倍、心臓及び肝臓中の9~15倍、筋肉中の約30倍及び脂肪中の約100倍であった。これら、血漿対組織中濃度の比率は、薬物投与後の時間間隔及び投与経路に依存しなかったため、血漿中からのクロサンテルの排泄は、組織中からの枯渇を非常によく反映する(Meuldermans et al. 1982)。

2.1.1.2 牛 (原文 p.3)

乳牛(3頭)を用いて、クロサンテル(5%注射溶液として 5 mg/kg 体重)の単回筋肉内投与による試験が実施された。血液及び乳汁試料は、投与前、投与4及び8時間、並びに1、2、3、4、5、6、7、14、21、28及び35日後に採取された。

未変化体の血漿中最高濃度は、投与2~4日後に達し、約 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。全血漿容量が牛の体重の5%であるとすれば、この最高濃度は投与量の約45%に相当する。

乳汁中の最大濃度は、筋肉内投与の約4日後にみられ、約1 μ g/mLであった。1日の乳汁産生量が20Lであるとすれば、投与量のおよそ1%が乳汁と共に排泄されたことになる。

筋肉内投与の4日後から、血漿及び乳汁中の両方からのクロサンテルの排出は、同様に約12日の半減期であり、両体液間で平衡であった。しかし、乳汁中におけるクロサンテル濃度は、相当する血漿中濃度より約1/45と低い。乳牛3頭の間で、血漿又は乳汁中における主要な変動はみられなかった(Michiels et al., 1977b)。

2.1.2. 生体内変化 (原文 p.4)

2.1.2.1 ラット (原文 p.4)

ラット(Wistar系、およそ242g、雄5匹)に、¹⁴C-クロサンテルを経口投与(10 mg/kg 体重)した。薬物(¹⁴C-カルボニル炭素標識)の放射化学的純度はおよそ97%であった。尿及び糞は、投与後10日まで、24時間毎に収集された。血漿は、10日目の回収時の後、と殺時に採取した。燃焼計数方式あるいは直接計数方式により、試料の総放射活性を分析した。未変化体及び代謝物は、HPLCを用いた標準品とのクロマトグラムの比較により同定された。

放射能は主に糞中に排泄されることが分かった。10日後に、糞中への排泄は投与の88.4%を占めた。その同じ期間に渡って、尿中への排泄は投与のわずか0.4%にすぎなかった。投与後2日以内に、投与量の約半分が排泄された。

糞中の解析では、代謝物は、未変化体クロサンテル(回収期間の0~24時間で糞中放射能の90%、192~240時間で76%)及びモノヨード化クロサンテル(最初の採取試料放射活性の3.4%、最終の19%)であることが証拠づけられた。モノヨード化クロサンテルは、圧倒的に3-ヨード化異性体であるとされた。また、糞中には脱ヨード化クロサンテル(微量)及び未知代謝物(糞便放射活性の約3~6%)も存在した。

尿中には、モノヨード化サリチル酸と共に排泄されるクロサンテル及び代謝物が認められた。後者の化合物は、クロサンテルの還元的脱ヨード化及びアミド加水分解によって生ずると考えられる。硫酸又はグルクロニド抱合体は全く検出されなかった。

血漿中のクロサンテルの総残留物は、投与10日後、3.54 ppmであった。その10日間後も、クロサンテルは総放射活性の93.4%を占めた。モノヨード化クロサンテルは、血漿中放射活性の4.7%であった。

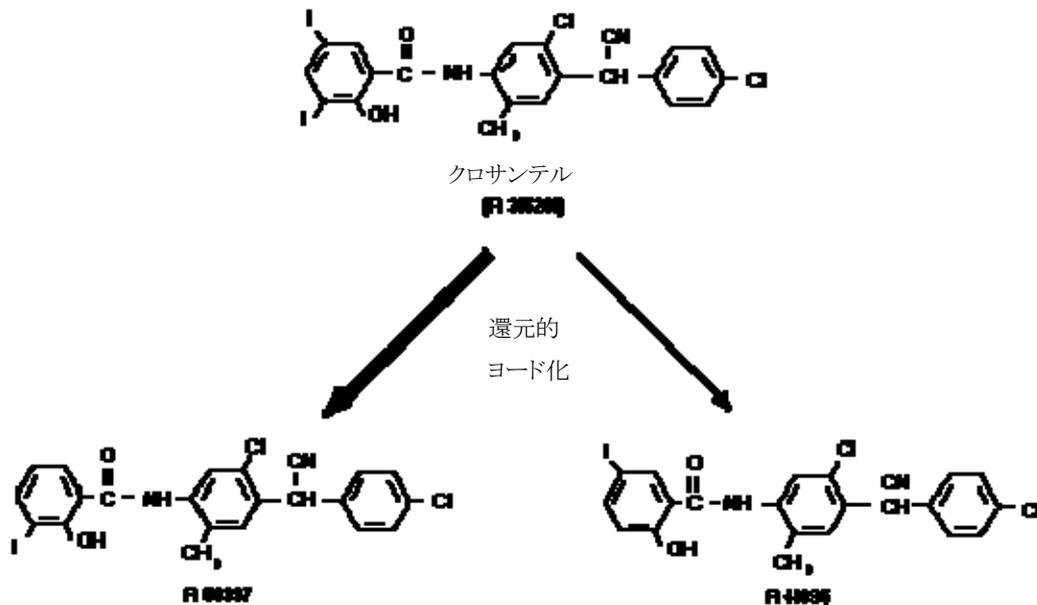
これらのデータから、ラット及び羊のクロサンテルの代謝が同様であることが示された。それ故、図2に示される図は、最初の脱ヨード化の後に起こるアミド加水分解の可能性をとらえて含め、ラットに適用されるであろう(Mannens, et al., 1989)。

2.1.2.2 羊 (原文 p.5)

羊に、¹⁴C-クロサンテルを経口(10 mg/kg 体重)又は筋肉内(5 mg/kg 体重)投与し、尿及び糞便抽出物のHPLC分析を行ったところ、排泄された放射活性の約90%が未代謝クロサンテルによるものであることが示された。radio-HPLCにより、クロサンテルの主要ピークの他に、糞便抽出物中に2つの別の放射能活性のピークが検出され、それらは、2つのモノヨード化クロサンテル異性体であることが、HPLCを用いた標

準品とのクロマトグラムの比較により同定された。ピークの定量により、3-モノヨードクロサンテルが 5-異性体と比較してより大量に存在することが示された(図 2 参照)。尿中では、モノヨードクロサンテル異性体は比較的重要なでないが、利用可能な参照物質には該当しない他の代謝物が認められた。放射活性の尿中総排泄が投与の 0.5 %に過ぎないため、これらの構造解析は試みられなかった。糞尿中には脱ヨード化クロサンテルも 3,5-二ヨードサリチル酸も検出できなかった(Michiels et al., 1987)。

図 2. 羊におけるクロサンテルの代謝経路



¹⁴C 標識の位置は、クロサンテルの構造にあるアスタリスクによって示される。

2.1.3 酵素及びその他生化学的要因に対する影響 (原文 p.6)

サリチルアニリドの作用機序は、2 報の論文で概説された。クロサンテルは、電子伝達系リン酸化の脱共役の結果生じる水素イオノフォアであると述べられている (Behm et al., 1985 ; Prichard, 1987)。

この作用機序を支持する形態学的及び生化学的試験は有用である。人為的に感染させた羊にクロサンテル (5 mg/kg 体重) を筋肉内投与した後の肝蛭 (*Fhepatica*) 中に、超微細構造的変化がみられた。対照は未投与の動物とした。投与した羊はそれぞれ、投与 4、8、12 及び 24 時間後にと殺し、肝臓から吸虫を回収した。肝蛭の吸収組織 (腸、胃腔上皮、外被及び実質細胞) の形態的变化が特記された。ほとんどの共通の変化は、ミトコンドリアに関係していた (Verheyen et al., 1980)。

肝蛭 (ラット及び羊に寄生) を用いた *ex vivo* 及び *in vitro* の試験から以下の結果が示された。: クロサンテルは、*in vitro* でラット肝臓ミトコンドリアにおける電子伝達系のリン酸化を阻害する (Van den Bossche et al., 1979)。

肝蛭 (ラットに寄生) を用いた *ex vivo* 及び *in vitro* の試験により、クロサンテルは、*in vivo* ではラット肝臓ミトコンドリアに影響を与えず、肝吸虫ミトコンドリアにおけるリン酸化を阻害することが示された (Van den Bossche et al., 1980)。

肝蛭(ラットに寄生)を用いた *in vitro* の試験により、クロサンテルがラット肝臓における電子伝達系の酸化的リン酸化の脱共役剤であり、肝蛭のミトコンドリアのリン酸化阻害剤であることが示された (Van den Bossche & Verhoeven, 1983)。

2.2 毒性試験 (原文 p.7)

2.2.1 急性毒性 (原文 p.7)

いくつかの動物種における、クロサンテル溶液の単回投与による急性毒性を表 1 にまとめる。

ラット及びマウスでは、致死量範囲で観察された全体的影響は、筋緊張低下、運動失調、下痢及び呼吸困難であった。羊及び牛では、毒性臨床所見は、食欲不振、努力性呼吸、横臥、全身性脱力感及び視力減退又は盲であり、投与の約 1 週間後に現れた。致死量では死に先立って、食欲不振、筋緊張低下及び四肢麻痺が起こった。

表 1: 急性毒性データ

種	性	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	引用文献
マウス	雄	経口	331	Niemegeers, 1976
	雌		453	
	雄	筋肉内	56.8	
	雌		256.8	
ラット	雄	経口	342	Niemegeers, 1976
	雌		262	
	雄	筋肉内	325.9	
	雌		28.4	
羊		経口的	> 40	Marsboom, 1976a
		筋肉内	> 40	
牛		経口	>40	Marsboom, 1976a
		筋肉内	>20	

2.2.2 亜急性毒性試験 (原文 p.8)

2.2.2.1 ラット (原文 p.8)

ラット(Wistar 系、4 群、雌雄各 10 匹/群)に、クロサンテル(0、25、100 及び 400 mg/kg 飼料、それぞれ 0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日に相当)を 13 週間混餌投与した。すべての動物について、毎日、死亡及び身体徴候を観察した。体重及び摂餌量は毎週、記録した。臨床血液学、臨床生化学及び尿検査は、と殺の際に実施した。と殺前に、全ラットに対して全身の身体検査及び眼の細隙灯顕微鏡検査を行った。と殺の際には、詳細な肉眼及び病理組織学的検査(34 組織)も実施し、臓器の重量測定を行った。

死亡頻度、臨床上の挙動又は体重は、投与によって悪影響を受けなかった。摂餌量は、雌(低用量及び高用量群)でわずかに減少した。赤血球数は雌雄どちらも高用量群でわずかに低下した。リンパ球数

は、雄の同一群でわずかに増加した。しかし、グルコースは、雄の高用量群、雌の中及び高用量群でわずかに増加した。総ビリルビンも、雄の高用量群で増加した。臓器重量は対照群と投与群のラットの間で概して同じであったが、低、中、高用量群において、雄の心臓重量の減少及び、雌の肺の相対的重量の増加が認められた。しかし、記録値は背景の対照値の範囲内にあった。雄の高用量群において生殖腺の絶対的及び相対的重量の増加が認められた。

副睾丸の嚢胞性膨満が雄の低用量群の 1 匹、中用量群の 2 匹、及び高用量群の 7 匹に認められた。影響は薬物及び用量に関係すると考えられた。10 mg/kg 体重/日投与したラット 10 匹中 1 匹、40 mg/kg 体重/日投与群のラット 10 匹中 8 匹には、円形細胞浸潤を伴う精子肉芽腫、浮腫及び線維症が認められた。組織学的検査ではまた、40 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝臓の一部に小葉中心性脂肪沈着が認められたが、雌には認められなかった。同様のタイプの軽微な沈着が、10 mg/kg 体重/日投与群の雄ラットの 2 匹、及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群のラット 1 匹に認められた。

雄生殖腺、及び二次的に肝臓が、毒性の標的臓器となった。委員会は、この試験における無作用量 (NOEL) は 2.5 mg/kg 体重/日であると結論した (Marsboom et al., 1977a)。

2.2.2.2 イヌ (原文 p.9)

イヌ(ビーグル種、4 群、雌雄各 3 匹/群)を用いた亜急性毒性試験が実施され、ゼラチンカプセルに詰められたクロサンテル粉末(0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日)を、3 ヶ月間、毎日、投与した。全動物について、毎日、死亡及び身体徴候を観察した。試験前及び投与終了時に、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査を実施した。摂餌量は、損耗のため正確に記録できなかった。体重は、週に一度測定した。心拍、心電図及び血圧値は、月に一度記録した。試験開始 2 週間前及び 0、2、4、8 及び 13 週後に、すべてのイヌについて、臨床血液学、臨床生化学及び尿検査を行った。また、と殺後、詳細な肉眼及び病理組織学的検査(39 組織)を実施し、選抜した臓器(13 臓器)の重量を測定した。

死亡、臨床上の挙動、体重、血液学、眼底検査、心拍数、心電図及び血圧値は、投与による影響を受けなかった。血液学的検査各項目は、背景の値の範囲内であった。しかし、13 週後に、高用量群において、凝固時間の増加が認められた。また、13 週後に、中用量及び高用量群において、総ビリルビンの軽度な上昇が認められた。8 週及び 13 週後には、高用量群において、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)の軽微な増加が認められた。尿検査の結果には変化はみられなかった。臓器重量は、投与による影響を受けなかった。肉眼的病理所見は、対照群と投与群の間に差は認められなかった。組織学的検証の結果、高用量群の雌雄の肝臓の脂肪沈着の非常にわずかな増加を除いて目立った変化は認められなかった。

この試験において、毒性の標的臓器は肝臓であると思われる。より高投与量において観察された肝毒性に基づき、無作用量 (NOEL) は、2.5 mg/kg 体重/日とされた (Marsboom&Herin, 1978)。

2.2.2.3 羊 (原文 p.9)

羊(サフォーク種、5 群、雌雄各 3 頭/群)を用いた亜急性毒性が実施された。クロサンテル溶液を 4 週間隔で経口投与(0、10 及び 40 mg/kg 体重)、又は、筋肉内投与(5 及び 20 mg/kg 体重)で合計 10 回投与した。試験動物は毎日、死亡及び身体徴候を観察した。試験開始前に一度、そして被験物質の最終投与後にもう一度、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査を実施した。体重は試験開始前及び試験期間中の 4 週

間ごとに測定した。体温は、試験開始前の最初の1ヶ月は毎日、その後は定期的に記録された。臨床血液学検査及び臨床生化学検査は、試験開始前及び試験期間中4週ごとに実施された。と殺後に、肉眼的病理学及び病理組織学検査(肝臓、心筋、膵臓、腎臓、精巣上体、卵巣、副腎及び甲状腺)を実施した。試験動物は、最終投与1日目、及び4、8、12、16週後に、と殺した。これらについては可能な病変部の可逆性を調べ、また様々な臓器中のクロサンテルの残留濃度を測定した。

4頭が腎臓病で死亡した。クロサンテルは、死亡頻度に影響しなかった。40 mg/kg 体重の経口投与群の動物で、一過性の流涎及び下痢が観察された。20 mg/kg 体重の筋肉内投与群の動物では、体重増加の軽度減少が認められた。血液学的パラメーターについての悪影響は発現しなかった。生化学検査で観察された少数のわずかな変動は、投与量と関連しなかった。肉眼的病理学検査により、20 mg/kg 体重の筋肉内投与を10回受けた2頭の動物の投与部位での反応がみられた。組織学的検査により、投与(5及び20 mg/kg 体重)部位における筋肉の炎症が確認された。20 mg/kg 体重の筋肉内投与群の2頭、及び40 mg/kg 体重経口投与群の2頭において、胚上皮に不規則な変性が認められた(Marsboom et al., 1977b)。

2.2.3 慢性毒性試験/発がん性試験 (原文 p.10)

2.2.3.1 マウス (原文 p.10)

マウス(albino Swiss 系、4群、雌雄各50匹/群)を用いたクロサンテルの混餌投与(0、25、100及び400 mg/kg 飼料、それぞれクロサンテル約0、5、20及び80 mg/kg 体重/日相当)による18ヶ月間慢性毒性及び発がん性試験が実施された。すべての試験動物の死亡及び身体徴候を毎日観察した。全動物について、死亡時、試験経過中のと殺時、又は生存動物の試験終了時に全剖検が実施された。

病理組織学的検査は、系統的に肺、肝臓、膵臓、腎臓、脾臓、リンパ節、精巣、卵巣、乳房、副腎、精巣上体及び下垂体について行った。

投与群の雌雄間において、全生存率又は死亡発生時期への有意な影響はみられなかった。マウス(albino Swiss 系)において、健康、行動及び外観又は肉眼的病理検査ならびに腫瘍発生頻度及び腫瘍のタイプに対する用量依存の影響は認められなかった(Verstraeten et al. 1981a)。

2.2.3.2 ラット (原文 p.11)

ラット(Wistar 系、4群、雌雄各50匹/群)を用いたクロサンテルの混餌投与(0、25、100及び400 mg/kg 飼料、それぞれクロサンテル約0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日相当)による24ヶ月間慢性毒性及び発がん性試験が実施された。すべての試験動物の死亡及び身体徴候を毎日観察した。すべての動物について、死亡時、試験経過中のと殺時、又は、生存動物の試験終了時に肉眼検査を実施した

肉眼病変部検査は、試験中のと殺時、あるいは投与終了時に、肺、肝臓、膵臓、腎臓、脾臓、リンパ節、精巣、精巣上体、卵巣、乳腺、副腎及び甲状腺について実施された。

試験終了時に、異なる群(0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日)での累積死亡数はそれぞれ、雄では46/50、43/50、38/50、49/50、また、雌では32/50、37/50、36/50、42/50であった。この極めて高い死亡頻度は、本試験に用いられたヤンセン施設で飼育された Wistar ラットが、典型的に短い平均寿命をもつ品種であることと関連している可能性がある。クロサンテルでは死亡率において、一貫した影響は認められ

なかった。雌では死亡数の若干の増加が高用量群で認められたが、一方雄では、最終的な死亡数は投与により影響されなかった。ラットの総死亡数は、雌雄ともに 25 及び 10 mg/kg 体重投与群では影響はみられなかった。雌の 40 mg/kg 体重/日投与群で、死亡数の若干の増加が認められた。

雄の 10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群における精子肉芽腫の発生頻度の増加を除いて、観察された剖検所見は、群間で同等であった。

全腫瘍発生率は、対照群、低、中及び高用量群においてそれぞれ、雄で 40、46、58、42 %、雌で 84、75、64、47 %であった。雌の中用量及び高用量群において、全腫瘍の発生頻度の用量依存的な減少がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群にみられた極めて高い腺腫発生数は、この群の、より長い生存率に関連する可能性が高い。

中用量群の雄ラットにおいて、造血器系腫瘍発生数の有意な増加がみられた。この増加は、以下の理由から、クロサントールの投与に起因するものではないと思われる。:

- 増加は、この投与量だけでみられた。
- 同一実験条件で、同じ Wistar ラットを使用して、ヤンセン施設で実施された他の 9 回の発がん性試験からの背景対照データと比較して、対照雄性ラットにおける造血系の腫瘍の数(即ち 48 匹中 3 匹に腫瘍発生)は、異常に低かった。

背景対照データとの比較に基づいて、本試験の雄の中及び低用量群の造血器系腫瘍発生頻度は、Wistar 系ラットの正常範囲内であったが、それに対して、雄の対照及び高用量群の発生頻度は有意に正常より低かった。雌では、複数の群間のさまざまな腫瘍タイプの分布が非常に類似していた。

雄ラットの精巣上体にみられる、組織学的に確認された精子肉芽腫の発生頻度を表 2.にまとめる。

表 2：精子肉芽腫の発生頻度

投与量(mg/kg 飼料)	発生頻度 n/N	p 値
対照	0/48	-
25	0/49	-
100	7/50	<0.05
400	30/50	<0.001

高用量群の雌雄において、視神経の空胞化の増加が認められた。

本試験での無作用量(NOEL)は、2.5 mg/kg 体重/日 であると考えられた(Verstraeten et al., 1981b)。

2.2.4 生殖試験 (原文 p.12)

2.2.4.1 ラット (原文 p.12)

ラット(Wistar系、雌雄)を用い、クロサンテルを、2同腹児をそれぞれ出産した継続的3世代に毎月1度経口投与することによる、3世代生殖試験が実施された。一群雌雄各20匹で、投与量は、0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/月であった。

成熟ラットでの試験対象パラメーターは、次のとおりであった：身体的徴候、妊娠の間の母動物の体重増加及び摂餌量、雌雄の死亡及び肉眼病理学検査、交配の発生、妊娠率及び妊娠期間。児動物での試験対象パラメーターは、次のとおりであった：同腹児数、出生時体重、3週齢での体重及び生存率、奇形。精巣及び精巣上体は組織学的に調べた。

成熟ラットでは、40 mg/kg 体重/月を除いて、体重に関する悪影響は全く観察されなかったが、40 mg/kg 体重/月では、第2世代及び第3世代の2番目の同腹児の体重増加のわずかな低下が、同腹児数の減少と関連していた。摂餌量は影響を受けなかった。雌雄の死亡は群間でほぼ同じであった。妊娠率の減少傾向は、40 mg/kg 体重/月に認められた。交配の発生及び妊娠期間は、群間でほぼ同じであった。

児動物では、第2世代(2番目の同腹児)及び第3世代(1番目と2番目の同腹児)における着床数のわずかな減少がみられた40 mg/kg 体重/月投与群以外では、同腹児数における悪影響は認められなかった。胚毒性には全く影響しなかった。出生時及び3週齢での体重は、群間でほぼ同じであった。3週齢での生存率はすべての群で正常であった。

精子肉芽腫(10 mg/kg 体重/月投与群で56匹中1匹及び40 mg/kg 体重/月投与群で46匹中14匹に発症)の病理組織学的所見から、ラットでの以前の報告が確認された。

本試験におけるクロサンテルの無作用量(NOEL)は、2.5 mg/kg 体重/月であった(Dirx & Marsboom, 1984)。

2.2.5 胎児毒性及び催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.13)

2.2.5.1 ラット (原文 p.13)

ラット(Wistar系、4群、雌)に、器官形成期(妊娠第6～15日)の間、クロサンテル(0、25、100及び400 mg/kg 飼料、それぞれ0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日相当)が混餌投与された。雌は、交配後22日目にと殺された。母動物の体重、摂餌量及び死亡を測定した。着床数、妊娠及び児動物、同腹児数及び出生時体重、胚死亡数、生存、死亡、及び死亡胚の数及び分布、さらに、奇形が測定された。

群間に差は認められなかった。催奇形性作用は、観察されなかった(Marsboom, 1975)。

ラット(Wistar系、4群、雌)に、妊娠第16日から授乳期間の3週間の間、クロサンテル(0、25、100及び400 mg/kg 飼料、それぞれ0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日相当)が混餌投与された。母動物の体重、摂餌量、死亡、妊娠率及び妊娠期間が測定された。喰殺、一腹児数、出生時及び出生後2、3週での体重、また生存及び死産の児数、出生後4日、2週及び3週の生存、及び新生児の奇形が定量化された。

群間に差異はなく、投与に起因する影響は認められなかった(Marsboom, 1979)。

2.2.5.2 ウサギ (原文 p.14)

ウサギ(NZW系、雌:対照群 19 匹、各投与群 20 匹)に、クロサンテル(0、10 及び 40 mg/kg 体重/日)が、器官形成の期間である妊娠 6 日から 18 日までの間強制経口投与された。雌は、妊娠 28 日にと殺した。それらは剖検し、肉眼的異常を確認した。試験項目は以下の通り。母動物:妊娠、体重及び死亡数; 児動物:胚死亡数、生存及び死亡胎児、同腹児数、分娩時体重、24 時間後の生存率、及び奇形

対照群の雌 1 匹は、肺炎のため試験開始 2 日目に死亡した。群間において、体重、妊娠及び胎児毒性への影響に差は認められなかった。

対照群では、雌 1 匹の新生児 2 匹に二分岐肋骨がみられた。低用量群では、異なる雌 3 匹の新生児 3 匹に、左前肢の変形、二分岐肋骨又は波状肋骨が認められた。高用量群では、異なる雌 2 匹の新生児 2 匹に、胸部骨の変形又は無頭蓋症が認められた。

この試験では、催奇形性又は胎児毒性作用は認められなかった(Marsboom, 1976b)。

2.2.5.3 羊 (原文 p.14)

羊(雌 274 頭)を一群 10 頭の投与群に分け、交配後 11、17 又は 23 日目のいずれかに、クロサンテル(0、20 又は 40 mg/kg)が経口投与された。卵巣周期、あるいはその後の排卵、交配及び妊娠において、投与の影響は全く認められなかった。胎児毒性又は催奇形性は、臨床試験において報告されなかった(Chevis, 1977)

2.2.6 生殖能に関する特別試験 (原文 p.15)

2.2.6.1 ラット (原文 p.15)

ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いて、生殖能試験が実施された。投与量は、0、25、100 及び 400 mg/kg 飼料であった。雄は、非投与の雌との交配の最低 60 日前から投与された。雌は、非投与の雄との交配の少なくとも 14 日前から投与され、妊娠期間も続けられた。試験項目は、次のとおりであった: 体重、摂餌量、妊娠成績、親動物及び児動物の死亡率、着床数、同腹児数及び体重、生誕、死産及び胎児死亡の数及び分布、胎児の奇形。

400 mg/kg 飼料投与群の雄と交配した非投与の雌の群での体重増加の低下を除いて、体重増加は、親動物のすべての群において同等であった。摂餌量は、全群において同等であった。高用量群の雄と交配した非投与の雌群での妊娠率の減少を除き、妊娠成績に差はなかった。死亡は全くみられなかった。

高用量群の雄と交配した非投与の雌群において、着床数と同腹児数の減少がみられた以外は、胎児毒性作用は認められなかった。クロサンテルの投与に起因する奇形は発生しなかった。

高用量群の雄と交配した非投与の雌の群における妊娠率の減少を除いて、生殖能は、クロサンテルの投与による影響を受けなかった(Marsboom, 1978)。

2.2.6.2 他の動物種 (原文 p.15)

約 2 mg/kg 体重で 1 度、又は 8 週毎に 5 mg/kg 体重で 3 度筋肉内投与した雄牛の精液は、正常であった (Debruyne, 1978; Retief, undated a)。

20 mg/kg 体重を 8 週毎に 3 度経口投与した羊の精液は、正常であった (Retief, undated b)。

3 又は 4 週間隔で 3 又は 5 回経口投与 (15 mg/kg 体重) した羊の精液は正常であり、精巣及び精巣上体は、正常な構造を示した (Johns, 1981)。

2.2.7 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 p.16)

クロサンテルの遺伝毒性を評価するため、いくつかの試験が実施された。表 3 にまとめる。

表 3: クロサンテルに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象	濃度	結果	参照
細胞毒性	- L5178Y マウスリンフォーマ細胞(1) - V 79 チャイニーズハムスター細胞 - チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)	0.3-500 µg/mL	3 試験系全てにおいて細胞毒性作用 S9 mix 存在下で抑制	Enninger, 1989
エームス試験 (1)	<i>S. typhimurium</i> TA 1530、TA 1535、 TA 1538、TA 98、TA 100	10-2000 µg/plate (2)	陰性	Poncelet, 1981
エームス試験 (1)	<i>S. typhimurium</i> TA 1535、TA 1538、 TA 97、TA 98、TA 100	1-1000 µg/plate (2)	陰性	Vanparays & Marsboom, 1987
<i>In vivo</i> 性連鎖劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	10-50 ppm (3)	陰性	Vanparays & Marsboom, 1981
<i>In vivo</i> 優性致死試験	雄マウス	10、40、160 mg/kg 単回経口投与 (4)	陰性	Vanparays & Marsboom, 1978a
<i>In vivo</i> 優性致死試験	雌マウス	10、40、160 mg/kg 単回経口投与 (4)	陰性	Vanparays & Marsboom, 1978b

DNA 修復試験 培養ラット肝細胞 0.3-100 µg/mL 陰性 Weterings, 1985
(5)

表3(つづき)

- 1 ラット肝臓 S9 画分の存在下及び非存在下
- 2 アジ化ナトリウム、ニトロフルオレン及び 2-アミノアントラセンを陽性対照として使用した。
- 3 プロカルバジンを陽性対照として使用した
- 4 シクロホスファミドを陽性対照として使用した
- 5 7,12-ジメチルベンズアントラセンを陽性対照として使用した

2.3 ヒトでの所見 (原文 p.17)

肝蛭 (*F. hepatica*) に対して、2.5 mg/kg 体重クロサンテルの単回経口投与が 5 例の患者に、及び 2.5 mg/kg 体重単回皮下投与が 1 例の患者に実施された。経口投与された患者はすべて薬物の苦味を訴え、そのうち 1 人は吐き気を呈して嘔吐した。その患者には砂糖を加えてその用量を再投与し、忍容性は良好であった。皮下注射後では、頻脈、発汗、口中の金属味、排尿排便の誘発、皮膚の発赤、神経過敏、興奮及び苦悩の感覚が起こった。

血液検査(ヘマトクリット、白血球数(WBC)及び差動的プロトロンビン時間)、臨床生化学試験(アルカリホスファターゼ(ALP)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、コレステロール及びブドウ糖)及び尿検査では(投与前と投与後 7 日の 2 回の検査結果において)変化はみられなかった(Bernardiner, 1979)。

患者(14 例)に、5 mg/kg 体重クロサンテルが単回経口投与された。投与はよく忍容されたが、ズビニ鉤虫に対する影響は低かった(Borda, 1980)。

患者(13 例)に、クロサンテル(5 mg/kg 体重 6 例、7.5 mg/kg 体重 3 例、10 mg/kg 体重 4 例)の単回投与が実施された。すべての投与で、下痢、眠気及び視力障害のような副作用が観察された(Saowakontha, undated)。

3. コメント (原文 p.17)

委員によって検討された毒性データには、代謝試験、短期試験、発がん性試験、遺伝毒性試験の結果並びに生殖及び発達影響が含まれた。

ラット及び羊を用いた試験では、クロサンテルは血漿タンパク質と強く結合することが分かった。化合物は代謝されにくい、主に 3-及び 5-モノードクロサンテルに代謝される。投与の約 90 %は糞便中に排泄され、約 90 %は未代謝であった。

ラットを用いたクロサンテルの最高 40 mg/kg 体重/日相当量までの 13 週間混餌経口投与による試験では、最高用量群で、精巣上体における精子肉芽腫及び肝臓の肝脂肪変化が認められた。無作用量(NOEL)は、2.5 mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いて 40 mg/kg 体重/日までのゼラチンカプセルの 3ヶ月間経口投与が実施された。最高用量群で肝臓の脂肪変性がみられた。この試験についての無作用量(NOEL)は、2.5 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いたクロサンテル 80mg/kg 体重/日までの 18 ヶ月間混餌投与による発がん性試験が実施された。腫瘍の総数及び全てのタイプの腫瘍について、用量依存的影響は全くみられなかった。他の影響は、本試験で観察されなかった。

ラットを用いたクロサンテル 40 mg/kg 体重/日までの混餌投与による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。腫瘍の総発生頻度に対する影響はみられなかった。しかし、同時に実施した対照群との比較において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄ラットの造血器腫瘍の発生頻度が統計的に有意に増加した。この発生頻度は、背景対照の範囲では、対照群及び高用量群の発生頻度が有意に背景対照より低かった。精子肉芽腫が観察された。本試験についての無作用量(NOEL)は、2.5 mg/kg 体重/日であった。

生殖に関する悪影響はおそらく雄生殖器への毒性に関連し、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群でのみ認められた。ラットを用いたクロサンテルの混餌投与による生殖試験では、最高用量の 40 mg/kg 体重/日投与群の雄と交配した非投与の雌における妊娠率の減少がみられた。3 世代生殖試験では、雌雄ラットを用いて毎月 1 回強制経口投与した。最高用量の 40 mg/kg 体重投与群で、動物あたり着床数及び妊娠率の減少がみられた。精子肉芽腫は 10 及び 40 mg/kg 体重投与群でみられたが、2.5 mg/kg 体重投与群ではみられなかった。

ウサギ及びラットを用いた催奇形性試験では、40 mg/kg 体重/日まで催奇形性又は毒性作用は全く認められなかった。ウサギには、妊娠 6 から 18 日までクロサンテルを強制経口投与したが、ラットには妊娠 6 から 15 日まで混餌経口投与した。

クロサンテルは、*in vitro* 及び *in vivo* の変異原性試験では陰性であった。染色体異常誘発能試験は行なわなかったが、発がん性試験が 2 つの種で実施されたことを、委員会は特筆した。

臨床報告は限られているが、クロサンテル 2.5～10 mg/kg 体重の単回経口又は非経口投与された 33 例がある。悪影響は全くみられなかった。

4. 評価 (原文 p.19)

クロサンテルの一日摂取許容量(ADI)は、ラットの無作用量(NOEL) 2.5 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づいて、0～0.03 mg/kg 体重/日と決定された。

クロサントールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA:WHO FAS27）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性	マウス	経口投与 筋肉内投与	雄 LD ₅₀ 331 mg/kg 体重、雌 LD ₅₀ 453 mg/kg 体重 雄 LD ₅₀ 56.8 mg/kg 体重、雌 LD ₅₀ 256.8 mg/kg 体重
急性毒性	ラット	経口投与 筋肉内投与	雄 LD ₅₀ 342 mg/kg 体重、雌 LD ₅₀ 262 mg/kg 体重 雄 LD ₅₀ 325.9 mg/kg 体重、雌 LD ₅₀ 28.4 mg/kg 体重
急性毒性	羊	経口投与 筋肉内投与	LD ₅₀ > 40 mg/kg 体重 LD ₅₀ > 40 mg/kg 体重
急性毒性	牛	経口投与 筋肉内投与	LD ₅₀ > 40 mg/kg 体重 LD ₅₀ > 20 mg/kg 体重
13 週間亜急性毒性	ラット	混餌投与 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当	死亡頻度、臨床上挙動又は体重は、投与による悪影響なし。摂餌量は雌(低用量及び高用量群)でわずかに減少。赤血球数は高用量群雌雄でわずかに低下。リンパ球数は同一群の雄でわずかに増加。グルコースは、高用量群雄及び中・高用量群雌でわずかに増加。総ビリルビンも高用量群雄で増加。臓器重量は対照群と投与群間で概して同じであったが、低・中・高用量において雄の心重量の減少及び、雌の肺の相対的体重増加したが、記録値は背景対照値の範囲内。高用量群雄において生殖腺の絶対及び相対重量の増加。 副睾丸の嚢胞性膨満が雄の低用量群1匹、中用量群2匹、及び高用量群7匹に用量依存的に認められた。10 mg/kg 体重/日投与群ラット10匹中1 匹、40 mg/kg 体重/日 投与群ラット10匹中8匹に円形細胞浸潤を伴う精子肉芽腫、浮腫、線維症が認められた。組織学的検査では40 mg/kg 体重/日投与群雄の肝臓の一部に小葉中心性脂肪沈着が認められたが、雌には認められなかった。同一タイプの軽微な沈着が、10 mg/kg 体重/日投与群雄2匹及び2.5 mg/kg 体重/日投与群1匹に認められた。雄生殖腺及び二次的に肝臓が毒性の標的臓器となった。 NOEL = 2.5 mg/kg 体重/日
3 ヶ月間亜急性毒性	イス	0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日 3 ヶ月間毎日 経口投与	死亡、臨床上の挙動、体重、血液学、眼底検査、心拍数、心電図及び血圧値に対する影響なし。血液学的検査各項目は、背景の値の範囲内。13週後の高用量群で凝固時間の増加、中用量及び高用量群で総ビリルビンの軽度な上昇。8週後及び13週後の高用量群で、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) の軽微な増加。尿検査では変化なし。臓器重量は投与による影響なし。肉眼的病理所見は、対照群と投与群間に差なし。組織学的検証で、高用量群の雌雄の肝臓の脂肪沈着のわずかな増加あり、その他目立った変化なし。毒性の標的臓器は肝臓である。 NOEL = 2.5 mg/kg 体重/日

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
40 週間亜急性毒性	羊	経口投与: 0、10、40 mg/kg 体重筋肉内投与: 5、20 mg/kg 体重 4 週間隔で合計 10 回投与	4 頭は、腎臓病で死亡。死亡頻度への影響なし。40 mg/kg 体重の経口投与群で一過性流涎及び下痢。20 mg/kg 体重の筋肉内投与群で体重増加の軽度減少。血液学的パラメーターはの悪影響はなし。生化学検査のわずかな変動は投与量と関連なし。肉眼的病理学検査で 20 mg/kg 体重筋肉内投与 10 回を受けた動物 2 頭で投与部位での反応がみられた。組織学的検査では投与(5 及び 20 mg/kg 体重)部位における筋肉の炎症。20 mg/kg 体重筋肉内投与群 2 頭、及び 40 mg/kg 体重経口投与群 2 頭で、胚上皮に不規則な変性が認められた。
18ヶ月間慢性毒性/発がん性	マウス	混餌投与 約 0、5、20、80 mg/kg 体重/日相当	全生存率又は死亡発生時期は性差と投与群間に有意な影響なし。健康、行動及び外観又は肉眼的病理学検査並びに腫瘍発生頻度及び腫瘍タイプに対する用量依存影響はなし。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果															
24ヶ月間慢性毒性/発がん性	ラット	混餌投与 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当	<p>試験終了時の各投与群の累積死亡数は、雄 46/50、43/50、38/50、49/50、雌 32/50、37/50、36/50、42/50。これはヤンセン施設のWisterラットが典型的に短い平均寿命と関連する可能性あり。死亡頻度に一貫した影響なし。高用量群雌で死亡数の若干の増加。雄は最終的な死亡数に投与の影響なし。25及び10 mg/kg 体重投与群の雌雄で総死亡数に影響なし。40 mg/kg体重/日投与群雌で死亡数が若干増加。</p> <p>10及び40 mg/kg体重/日投与群雄の精子肉芽腫の発生頻度の増加。その他の剖検所見は群間で同様。</p> <p>総腫瘍発生率は、対照群、低、中、高用量群で、雄が40、46、58、42 %、雌が、84、75、64、47 %。中用量及び高用量群雌で全腫瘍の発生頻度が用量依存的に減少。10 mg/kg体重/日投与群の腺腫の高発生数はより長い生存率に関連する可能性が高い。</p> <p>中用量投与群雄で、造血器系腫瘍発生数が有意に増加したが、クロサンテルの投与によらないと考えられる。</p> <p>雄の造血器系腫瘍の発生頻度は、中及び低用量群では正常範囲内だが、対照及び高用量群で有意に低下。雌では、群間の種々の腫瘍タイプの分布が非常に類似。</p> <p>精子肉芽腫の発生頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量(mg/kg 飼料)</th> <th>発生頻度 n/N</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照</td> <td>0/48</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>0/49</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>7/50</td> <td><0.05</td> </tr> <tr> <td>400</td> <td>30/5</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>雌雄、高用量群で視神経の空胞化の増加。</p> <p>NOEL= 2.5 mg/kg 体重/日</p>	投与量(mg/kg 飼料)	発生頻度 n/N	p 値	対照	0/48	-	25	0/49	-	100	7/50	<0.05	400	30/5	<0.001
投与量(mg/kg 飼料)	発生頻度 n/N	p 値																
対照	0/48	-																
25	0/49	-																
100	7/50	<0.05																
400	30/5	<0.001																

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
3 世代生殖試験	ラット	混餌投与 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/月	<p>成熟ラットで、40 mg/kg体重/月を除いて、体重に関する悪影響なし。40 mg/kg体重/月では、第2世代及び第3世代の2番目の同腹児の体重増加のわずかな低下が同腹児数減少と関連性あり。摂餌量は影響なし。死亡は雌雄群間でほぼ同じ。40 mg/kg 体重/月群で妊娠率減少傾向。交配及び妊娠期間は群間で同じ。</p> <p>児動物では、第2世代(2番目の同腹児)及び第3世代(1番目と2番目の同腹児)の着床数が微減少。40 mg/kg体重/月以外で同腹児数への悪影響なし。胚毒性なし。出生時及び3週齢体重は群間でほぼ同じ。3週齢の生存率は全群で正常。</p> <p>病理学的所見で精子肉芽腫組織(10 mg/kg体重/月投与で56 匹中1匹、40 mg/kg体重/月投与で46匹中14 匹)発症。</p> <p>NOEL= 2.5 mg/kg 体重/月</p>
胎児毒性及び催奇形性	ラット	器官形成(妊娠6～15日)期間 混餌投与 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当 妊娠第16日～授乳期間の3週期間 混餌投与 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当	<p>催奇形性作用なし。 新生児の奇形に対する作用なし。</p> <p>催奇形性作用なし。 新生児の奇形に対する作用なし。</p>
胎児毒性及び催奇形性	ウサギ	器官形成の期間(妊娠6～18日) 強制経口投与 0、10、40 mg/kg 体重/日	<p>対照群の雌1匹が試験開始2日目に肺炎で死亡。体重、妊娠及び胎児毒性の影響に群間の差なし。対照群雌1匹の新生児2匹に二分岐肋骨あり。低用量群で異なる雌3匹の新生児3匹に左前肢の変形、二分岐肋骨又は波状肋骨あり。高用量群雌2匹の新生児2匹に胸部骨の変形又は無頭蓋症あり。</p> <p>催奇形性又は胎児毒性作用は認められなかった。</p>
胎児毒性及び催奇形性	羊	交配後 11、17、23 日目のいずれかに経口投与 0、20、40 mg/kg	<p>卵巣周期、その後の排卵、交配及び妊娠に投与の影響なし。胎児毒性又は催奇形性影響の報告なし。</p>

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
生殖試験	ラット	雄: 非投与雌との交配の最低 60 日前から、雌: 非投与雄との交配の少なくとも 14 日前～妊娠期間に混餌投与 0、25、100、400 mg/kg 飼料	400 mg/kg混餌投与群の雄と交配した非投与雌の体重増加の低下。その他の体重増加は全親動物群で同等。摂餌量は全群同等。高用量投与雄と交配した非投与雌は妊娠率減少。その他妊娠成績に差なし。死亡なし。 高用量群雄と交配した非投与雌は着床数及び同腹児数が減少。その他の胎児毒性影響なし。投与に関する奇形発生なし。 高用量群雄と交配した非投与雌の妊娠率は減少。その他生殖能に投与の影響なし。
生殖試験	雄牛	約 2 mg/kg 体重で 1 度、又は 8 週毎に 5 mg/kg 体重で 3 度筋肉内投与	精液は、正常
生殖能	羊	8 週毎 3 度、20 mg/kg 体重 経口投与 3 又は 4 週間隔で 3 又は 5 回、15 mg/kg 体重 経口投与	精液は、正常 精液は、正常
遺伝毒性 細胞毒性	L5178Y マウスリンフォーマ細胞* V 79 チャイニーズハムスター細胞 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)	0.3-500 µg/mL	すべての 3 試験系で細胞毒性作用。 S9 mix 存在下で抑制。 * ラット肝臓 S9 画分存在下及び非存在下。
遺伝毒性 エームス試験	<i>S. typhimurium</i> TA 1530, TA 1535, TA 1538, TA 98, TA 100	10-2,000 µg/plate	陰性 ラット肝臓 S9 画分存在下及び非存在下。 アジ化ナトリウム、ニトロフルオレン及び 2-アミノアントラセンを陽性対照として使用。
遺伝毒性 エームス試験	<i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 98, TA 100	1-1,000 µg/plate	陰性 ラット肝臓 S9 画分存在下及び非存在下。 アジ化ナトリウム、ニトロフルオレン及び 2-アミノアントラセンを陽性対照として使用。
<i>In vivo</i> 性連鎖劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	10-50 ppm	陰性 プロカルバジンを陽性対照として使用。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
<i>In vivo</i> 優性致死試験	雄マウス	10、40、160 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 シクロホスファミドを陽性対照として使用。
<i>In vivo</i> 優性致死試験	雌マウス	10、40、160 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 シクロホスファミドを陽性対照として使用。
DNA 修復試験	培養ラット肝細胞	0.3-100 µg/mL	陰性 7,12-ジメチルベンズアントラセンを陽性対照として使用。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
WHO	World Health Organization	世界保健機関
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50 % Lethal Dose	半数致死量
i. m.	intramuscular injection	筋肉内投与
p. o.	oral administration	経口投与
ECG	electrocardiogram	心電図
s.c.	Subcutaneous administration	皮下投与
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ。
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
NOEL	no-observed-effect level	最大無作用量
ADI	acceptable daily intake	一日許容摂取量

クロサンテル 評価書和訳と情報整理

JECFA 1990

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-3-closantel.pdf>
FNP 41/3-JECFA 36/32, 1990

クロサンテル 評価書和訳と情報整理 JECFA (1990) 目次

評価対象動物薬の概要 (P. 32)	37
その他の概要特性 (P. 32)	37
食品中残留物及びその評価 (P. 32)	37
全般的事項 (p. 32)	37
用法 (p. 32)	37
代謝試験 (P. 33)	37
羊 (p. 33)	37
ラット (p. 34)	38
放射能標識体残留物の消失試験 (P. 34)	39
羊 (p. 34)	39
残留物消失試験 (P. 36)	41
羊 (p. 36)	41
牛 (p. 38)	42
残留物分析の方法 (P. 41)	45
評価 (P. 41)	45
クロサンテルの毒性試験及び結果の概要 (評価書 : JECFA 1990)	49
略称.....	49

原文 目次

	原文ページ
評価対象動物薬の概要 (p. 32) -----	32
その他の概要特性 (p. 32) -----	32
食品中残留物及びその評価 (p. 32) -----	32
全般的事項 (p. 32) -----	32
用法 (p. 32) -----	32
代謝試験 (p. 33) -----	33
羊 (p. 33) -----	33
ラット (p. 34) -----	34
放射能標識体残留物の消失試験 (p. 34) -----	34
羊 (p. 34) -----	34
残留物消失試験 (p. 36) -----	36
羊 (p. 36) -----	36
牛 (p. 38) -----	38
残留物分析の方法 (p. 41) -----	41
評価 (p. 41) -----	41
IDENTITY -----	32
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES -----	32
Pure active ingredient -----	32
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION -----	32
CONDITIONS OF USE -----	32
General -----	32
Dosages -----	33
METABOLISM STUDIES -----	33
Sheep -----	33
Rats -----	34
RADIOLABELED RESIDUE DEPLETION STUDIES -----	34
Sheep -----	34
RESIDUE DEPLETION STUDIES -----	36
Sheep -----	36
Cattle -----	38
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS -----	41
APPRAISAL -----	41
Sheep -----	42
Cattle -----	43
REFERENCES -----	43

クロサンテル

評価対象動物薬の概要 (p. 32)

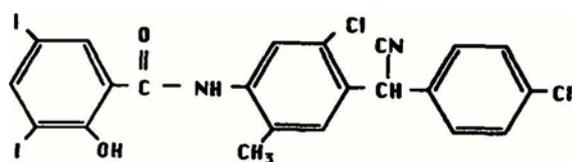
化学名:

N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)シアノメチル]-2-メチルフェニル]-2-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンザミド
N-[5-chloro-4-[(4-chlorophenyl)cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide

5'-クロロ-a4-(p-クロロフェニル)-a4'-シアノ-3,5-ジヨード-2',4'-サリチルオキシリジド
5'-Chloro-a4-(p-chlorophenyl)-a4'-cyano-3,5-diiodo-2',4'-salicyloylidide

同義語: フルキバール (Flukiver)

構造式:



分子式: $C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$

分子量: 663.08

その他の概要特性 (p. 32)

純粋な活性成分: (p. 32)

外観: ほぼ白色からベージュ色の粉末

融点: 215～235°Cで分解を伴う

食品中残留物及びその評価 (p. 32)

使用条件 (p. 32)

全般的事項 (p. 32)

クロサンテルは、成熟及び未熟な肝臓ジストマ、吸血性線虫類及びある種の節足類の幼虫による疾患の治療及び予防目的で主として牛及び羊に用いる。

用法 (p. 32)

クロサンテルは、牛及び羊には水剤、ペース剤又は注射剤を用いて経口又は非経口投与する。注射剤の通常の用量は、皮下又は筋肉内投与で 2.5～7.5 mg/kg である。経口投与による用量は、5～15 mg/kg である。この薬物は単回投与するものとされている。

代謝試験 (p. 33)

羊 (p. 33)

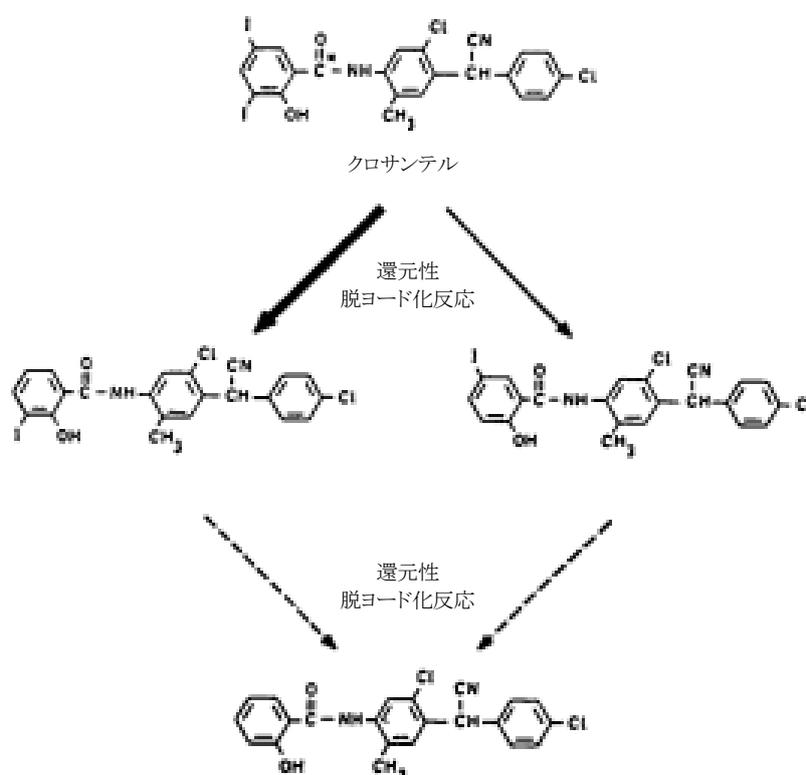
羊を用いた ^{14}C -クロサンテルの筋肉内 (5 mg/kg) 及び経口 (10 mg/kg) 投与試験が実施された。筋肉内又は経口投与後の糞及び肝臓中残留物の主要成分 (糞中総残留物の 80～90 % 及び肝臓中総残留物の ~60～70 %) は、親化合物であるクロサンテルであった。筋肉、腎臓及び脂肪中においては、いずれも

総残留物のほとんどがクロサンテルであった。

糞中の 2 つの代謝物が、標準品との比較により、3-モノヨードクロサンテル及び 5-モノヨードクロサンテルと同定された。モノヨードクロサンテルの 3-異性体は 5-異性体よりも多かった。糞中には、完全に脱ヨード化したクロサンテルは検出されなかった。肝臓中においては、筋肉内投与後の総残留物の 61 %が、経口投与後の総残留物の 71 %がクロサンテルであった。肝臓中に検出された主要代謝物は、モノヨードクロサンテルであった。

羊におけるクロサンテルの代謝経路を図 1 に示した。

図 1. 羊におけるクロサンテルの代謝経路。アスタリスクは ^{14}C 標識位置を示す。



従って、クロサンテルの主要代謝経路は、モノヨードクロサンテル異性体を生成する還元的な脱ヨード化反応である。完全なヨード化も起こり得るが、完全に脱ヨード化されたクロサンテルは検出されていない。アミドの加水分解はもう 1 つの可能性として起こり得るが、その代謝経路によって産生される代謝物(例えば、3,5-ジヨードサリチル酸)は同定されていない。これは、アミド結合の周囲の立体障害により、加水分解が起こりにくくなっているためと考えられる。(Meuldermans, et al., 1982; Michiels, et al., 1987)

ラット(p. 34)

ラット(Wistar 系、雄 5 匹、~242 g)を用いた ^{14}C -クロサンテル(10 mg/kg)の経口投与試験が実施された。カルボニル基の炭素を標識した薬物の放射化学的純度は~97 %であった。投与後 10 日まで尿及び糞を 24 時間毎に集めて採取した。10 日間の糞尿の採取期間後、動物をと殺し、血漿を採取した。採取した試料中の総放射活性は、燃焼後計数方式または直接計数方式により測定した。薬物の未変化体及び代

謝物は HPLC を用いた標準品とのクロマトグラムの比較により同定した。

放射活性は、主として糞に排泄されることが明らかとなった。投与後 10 日までに糞中へ排泄された量は、投与量の 88.4 %であった。同じ期間で尿中に排泄された量は、投与量のわずか 0.4 %であった。投与後の 2 日間で投与量の約半分が排泄された。

糞中の代謝物を調べた結果、糞中には未変化体クロサンテル(投与後 0~24 時間(初回採取時)の試料では総放射活性の 90 %、投与後 192~240 時間(最終採取時)の試料では総放射活性の 76 %を占めていた)及びモノヨードクロサンテル(初回採取時の試料では総放射活性の 3.4 %、最終採取時の試料では総放射活性の 19 %)が検出された。モノヨードクロサンテルは主に 3-ヨード異性体であったと述べられている。糞中にはまた、脱ヨード化されたクロサンテル(痕跡量)及び未知代謝物が検出された(糞中総放射活性の~3-6 %)。

尿中にはクロサンテル及びモノヨードサリチル酸とともに溶出される代謝物が認められた。後者の化合物は、クロサンテルの還元的脱ヨード化反応とアミド結合の加水分解によって生成するものと考えられる。硫酸抱合体及びグルクロニド抱合体も検出されなかった。

血漿中のクロサンテルの総残留物は、投与 10 日後に 3.54 ppm に達した。投与 10 日後も、クロサンテルは総放射活性の 93.4 %を占めていた。モノヨードクロサンテルは血漿中放射活性の 4.7 %であった。

これらのデータは、ラット及び羊におけるクロサンテルの代謝が互いに類似していることを示すものである。従って、図 1 に示した代謝経路はラットにもあてはまり、最初の脱ヨード化反応の後、アミド結合が加水分解される可能性がある。(Mannens, et al., 1989)

放射能標識体残留物の消失試験(p. 34)

羊(p. 34)

羊 5 頭(テクセル種、雄 3 頭、雌 2 頭)に ^{14}C -クロサンテル(5 mg/kg)を筋肉内投与した。別の羊 5 頭(雄 3 頭、雌 2 頭)には ^{14}C -クロサンテル(10 mg/kg、胃管経路)を経口投与した。羊の体重は 25~35 kg であった。 ^{14}C -クロサンテルの比活性は 23.5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であり、放射化学的純度は radio-HPLC で測定したところ 97 %であった。標識体は非標識体で希釈して、比活性を 4.2 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ とした。なお、クロサンテルのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識した。

血液試料は、投与前並びに投与後 4、8、24、48、96 及び 168 時間後に、その後はと殺まで週 1 回、頸静脈から採取してヘパリンを添加。尿及び糞の試料は、投与後と殺まで毎日採取した。投与 14、21、35、42 及び 56 日後には各群とも 1 頭ずつと殺し、各動物からは、肝臓、筋肉、腸間膜の脂肪及び腎臓の試料を採取した。

全血試料は燃焼-液体シンチレーション法により、血漿は直接計数方式により放射活性を測定した。

尿試料は空気乾燥した後、燃焼計数方式測定した。糞試料もまた燃焼計数方式測定した。組織試料は水中でホモジナイズし、直接計数方式により測定した。いくつかの尿、糞、肝臓及び血漿試料については代謝物のパターンを radio-HPLC によって分析した。

血中及び血漿中のクロサンテル濃度は投与 24 時間後に最高となり、どちらの投与経路においても最高濃度はほぼ同じであった(血中濃度は~32 ppm、血漿中濃度は~47 ppm)。クロサンテルの消失半減期

($t_{1/2}$)は、経口投与後では~27日、筋肉内投与後では~23日であった。血漿を抽出してHPLCにより分析したところ、血漿中の放射活性の90%は未変化体クロサンテルであることが明らかとなった。

排泄物を分析したところ、経口又は筋肉内投与では投与後8週間以内に投与した放射活性の~80%が糞中に、わずかに~0.5%が尿中に排泄されていた。投与直後の2日間に糞中に排泄された放射活性が筋肉内投与(10.4%)に比べて経口投与(43.3%)で多かったことは、経口投与では吸収が少ないことを反映している。排泄物をHPLCで分析したところ、未変化体クロサンテルが排泄された放射活性の80~90%を占めていた。糞中にはその他に2つの放射活性ピークが検出された。標準品との比較により、これらのピークが3-及び5-モノードクロサンテル誘導体であったことから、還元的脱ヨード化反応が主代謝経路であることが示された。これらのモノードクロサンテル誘導体は尿中ではわずかな量であった。尿中の他の代謝物は総投与量のわずかに<0.5%であり、入手可能な標準品と一致するものはなかった。

組織中総放射活性及び未変化体クロサンテルの分析結果は、以下の表I及びIIに示した。可食組織のうち総残留物及びクロサンテルの濃度が最も高かったのは腎臓であった。すなわち、筋肉内投与(5 mg/kg)又は経口投与(10 mg/kg)後の腎臓中の総残留物濃度は、投与14日後では~3.3 ppm、投与56日後では1.4~1.7 ppm($t_{1/2}$ は~25日)であった。HPLCを用いて組織中の残留物を分析したところ、実質的に脂肪、筋肉及び腎臓中の総残留物はすべてクロサンテルであった。肝臓中では、HPLC分析によると、クロサンテルは総残留物の~60~70%を占めていた。肝臓中における主要代謝物は、radio-HPLCにより、3-及び5-モノードクロサンテル誘導体であることが明らかとなった。(Meuldermans, et al., 1982)

表 I. 羊におけるクロサンテル(5 mg/kg)の筋肉内投与後の組織中総残留物(TR)及び未変化体クロサンテル(C)の濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
14	0.59	0.58	2.11	1.59	3.44	3.53	0.25	0.23
21	0.41	0.32	1.95	0.59	2.54	2.45	0.42	0.40
35	0.39	0.35	1.05	0.79	1.83	1.90	0.07	<0.1
42	0.20	0.20	1.00	0.70	1.48	1.42	0.07	<0.1
56	0.19	0.10	0.67	0.36	1.66	1.36	0.09	<0.1

表 II. 羊におけるクロサンテル(10 mg/kg)の経口投与後の組織中総残留物(TR)及び未変化体クロサンテル(C)の濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
14	0.75	0.78	1.54	1.24	3.27	3.20	0.17	0.17
21	0.75	0.75	1.58	1.15	2.96	2.87	0.08	<0.1
35	0.44	0.39	0.99	0.67	1.97	1.91	0.09	<0.1
42	0.31	0.30	1.92	1.18	2.15	1.95	0.06	<0.1
56	0.24	0.15	0.67	0.49	1.40	0.88	0.11	<0.1

組織中/血漿中放射活性比を表 III に示した。この比は時間に関係がないので、血漿中からの消失は、組織中から残留物の消失を反映することを示唆している。(Meuldermans, et al., 1982)

表 III. 羊における ^{14}C -クロサンテルの経口(10 mg/kg)又は筋肉内投与(5 mg/kg)後の組織中/血漿中放射活性比

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与
14	0.039	0.023	0.081	0.083	0.172	0.135	0.009	0.010
21	0.040	0.025	0.084	0.119	0.157	0.155	0.004	0.026
35	0.034	0.033	0.077	0.090	0.153	0.156	0.007	0.006
42	0.016	0.021	0.099	0.107	0.111	0.158	0.003	0.007
56	0.028	0.027	0.078	0.095	0.163	0.235	0.013	0.013
平均	0.031	0.026	0.084	0.099	0.151	0.168	0.007	0.012

残留物消失試験(p. 36)

羊(p. 36)

羊(2群、雌雄各2頭/群、体重は35.7~51.4kg)を用いたクロサンテルの筋肉内投与(5 mg/kg)及び経口投与(10 mg/kg)による試験が実施された。各動物からは、投与前及び投与後の種々の時点で血液試料を採取した。投与2、4、6及び8週後に各群とも雌雄各1頭ずつをと殺し、可食組織の試料を採取した。試料は内部標品を用いて GLC-電子捕獲検出法(検出限界:0.1 ppm)で分析し、クロサンテルを定量した。

血漿中濃度は投与24時間後で~50 ppmの最高となった。クロサンテルの血漿中からの消失半減期($t_{1/2}$)は~16日であった。羊における組織中のクロサンテル濃度を表 IV に示した。組織中濃度は、概して経口投与及び筋肉内投与でほぼ同じであった。可食組織のうちクロサンテルの濃度が最も高かったのは腎臓であった(投与後14日で~2.7 ppm)。(Michiels, et al., 1977a)

表 IV. 羊における経口(10 mg/kg)又は筋肉内(5 mg/kg)単回投与後のクロサンテル濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与	経口投 与	筋肉内 投与
14	2.0	2.3	1.7	0.9	2.7	2.6	2.6	1.7
28	<0.4	1.1	0.8	0.7	0.7	1.2	0.7	0.4
42	<0.4	<0.5	0.8	0.3	0.6	1.2	0.5	<0.4
56	<0.3	—	0.4	<0.5	1.2	0.8	0.9	<0.5

羊10頭(雄7頭、雌3頭、体重:26.9±2.1 kg)を用いたクロサンテル(5 mg/kg)の経口投与試験が実施された。投与14、18及び42日後に3頭(雄2頭、雌1頭)ずつと殺し、可食組織の試料を採取して分

析した。残りの 10 番目の動物から投与 56 日後に、血清試料を採取した。クロサンテルは HPLC 法で定量した(検出限界:0.1 ppm)。この試験の結果は表 V に示した。投与 14 日後のクロサンテル濃度は腎臓中(2.43 ppm)及び脂肪中(2.17 ppm)で最も高かった。投与 42 日後までにはクロサンテル濃度は腎臓中では 0.62 ppm まで、また脂肪中では 0.80 ppm まで低下した。血清中のクロサンテル濃度は 1.6 ppm であった。(Michiels, et al., 1979)

表 V. 羊における単回経口投与(5 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
14	1.13 ± 0.11	1.00 ± 0.50	2.43 ± 0.71	2.17 ± 0.75
28	0.20 ± 0.07	0.48 ± 0.33	0.78 ± 0.62	0.45 ± 0.26
42	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.09	0.62 ± 0.35	0.80 ± 0.33

羊(2群、6頭/群、体重:47 ± 11 kg)を用いたクロサンテル(5又は10 mg/kg)経口投与試験が実施された。各用量群とも3頭は投与後56日に、残りの3頭は84日間の休薬期間の後にと殺した。肝臓、腎臓、筋肉、及び脂肪についてはクロサンテルを分析するために試料を採取した。血液試料は、と殺するまで2週ごとに全例から採取した。クロサンテルは HPLC 法(検出限界:0.1 ppm)で測定した。

この試験では、羊の血漿中のクロサンテル濃度は、投与 14 日後に最高となり、5 mg/kg 群では 14.5 ppm、また 10 mg/kg 群では 33.9 ppm であった。クロサンテルの半減期はどちらの用量群でも~24 日であり、休薬 84 日後には 5 mg/kg 群では 1.7 ppm に、また 10 mg/kg 群では 3.8 ppm に減少した。組織中のクロサンテル残留物は表 VI に要約した。5 mg/kg 群では投与 56 日後の残留物レベルは脂肪及び筋肉中では 0.06~0.09 ppm であり、腎臓及び肝臓中では最高 0.47 ppm であった。投与 84 日後には、残留物は脂肪及び筋肉中では検出されず、肝臓及び腎臓中では 0.06~0.17 ppm に減少した。10 mg/kg 群では投与 56 日後の残留物レベルは腎臓及び肝臓中では 0.65~0.81 ppm であり、脂肪及び筋肉中では 0.19~0.24 ppm であった。投与 84 日後には、残留物は肝臓、脂肪及び筋肉中では~0.1 ppm であり、腎臓中では 0.25 ppm であった。(Michiels, et al., 1980a)

表 VI. 羊における単回経口投与(5 又は 10 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(ppm) (ND=検出不能)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	5	10	5	10	5	10	5	10
56	0.09	0.24	0.43	0.81	0.47	0.65	0.06	0.19
84	ND	0.13	0.06	0.10	0.17	0.25	ND	0.10

牛(p. 38)

子牛(2群、6頭/群、平均体重:118 ± 22 kg)を用いたクロサンテル(2.5 mg/kg)の筋肉内投与試験が実施された。各群とも3頭ずつを投与56及び84日後にと殺した。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の試料を採取し、クロサンテルを分析した。血液試料は、と殺するまで2週ごとに全例から採取した。クロサンテルは、HPLC 法(検出下限 0.1 ppm)で定量した。

血漿中のクロサンテル濃度は投与 14 日後には平均で 10 ppm であった。血漿中からのクロサンテル消失半減期($t_{1/2}$)は~12 日であった。投与 70 日後までに、クロサンテルは血漿中にはほとんど検出されなくなった。クロサンテルの残留物は、投与 56 日後ではいずれの組織中にも検出されなかった。(Michiels, et al., 1980a)

牛(去勢牛、5 群、3 頭/群、体重:~200 kg)を用いたクロサンテルの皮下投与試験が下記のスケジュールで実施された。

日	投与 用量: mg/kg	試料採取	
		日	試料
0	15		
21	15	21	血漿
		35	血漿+組織
50	10		
		65	血漿+組織
80	10		
		95	組織
120	10		
		135	血漿+組織
		150	組織

血液試料は、採血は試験期間の最後までと殺しない動物から 2 回目の投与並びに 2 回目、3 回目及び 5 回目の投与のそれぞれ 2 週後に採取し、EDTA を添加した。動物は、2 回目以降の投与 2 週間及び最終投与 4 週後に 3 頭ずつと殺した。可食組織の試料を採取し、クロサンテルを HPLC 法により分析した。試料採取のスケジュールは上記のチャートにまとめた。

投与期間中のクロサンテルの血漿中濃度は 88~150 ppm であった。組織中残留物の分析結果は表 VII に要約した。投与した去勢牛において、クロサンテル濃度は腎臓中で最も高かった。(Michiels, et al., 1980b)

表 VII. 牛(去勢牛)における反復投与後の組織中クロサンテル平均濃度(ppm)

組織	試験日におけるクロサンテル濃度				
	35	65	95	135	150
筋肉(腰筋)	8.47	6.69	4.99	5.25	2.94
筋肉(半腱様筋)	4.36	4.15	3.84	2.79	2.82
肝臓	15.6	14.6	14.1	15.7	10.3
腎臓	20.5	19.7	20.1	19.4	12.7
脂肪(皮下)	7.65	7.51	9.04	10.1	2.48
脂肪(腎周囲)	3.55	6.29	5.77	11.2	4.56

子牛(雄 6 頭、雌 4 頭、平均体重:166 kg)を用いたクロサンテル(2.5 mg/kg)の単回筋肉内投与試験が実施された。動物は 3 頭(雄 2 頭、雌 1 頭)ずつ休薬 14、28 及び 56 日後にと殺した。筋肉、肝臓、腎臓

及び腎周囲脂肪の試料を採取し、分析した。血清試料は、各群の 1 頭から、及び休薬 56 日後まで生存した雌 1 頭から採取した。クロサンテルは、HPLC 法(検出限界:0.1 ppm)で定量した。

この試験の結果は表 VIII に示した。最初、クロサンテル濃度が最も高かったのは腎臓であった。休薬開始後の最初 28 日間では、牛の可食組織からのクロサンテルの消失は全くではないとしてもほとんど認められなかった。事実、試験期間中に脂肪中のクロサンテルの濃度はわずかに増加したようであった。(Michiels, et al., 1979)

表 VIII. 牛における単回筋肉内(2.5 mg/kg)投与後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血清
14	0.67	1.54	2.84	2.08	21
28	0.70	1.43	2.93	1.97	13
42	0.29	0.56	1.39	2.36	9
56	*	*	*	*	6.8

牛(雄 5 頭、雌 2 頭、平均体重:203 kg)を用いたクロサンテル(5 mg/kg)の筋肉内投与試験が実施された。休薬 28 及び 56 日後に 3 頭(雄 2 頭、雌 1 頭)ずつと殺した。可食組織の試料を採取し、分析した。血清試料は、休薬 28 日後の雌 1 頭から、また休薬 84 日後の雄 1 頭から採取した。クロサンテルは HPLC 法(検出限界:0.1 ppm)で分析した。

この試験結果は表 IX に示した。この試験のデータは、表 VIII に示した結果との対比で、脂肪からのクロサンテルの消失を示している。(Michiels, et al., 1979)

表 IX. 子牛における単回筋肉内投与(5 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血清
28	0.94	1.71	4.95	6.03	20
56	0.39	0.58	1.58	1.31	*
84	*	*	*	*	2.3

乳牛(3 頭、平均体重:350 kg)を用いたクロサンテル(5 mg/kg)の単回筋肉内投与試験が実施された。投与後の種々の時点で乳汁と血液を採取し、UV 検出器付き HPLC(検出限界:~0.5 ppm)を用いてクロサンテルを定量した。血漿中のクロサンテル濃度は、投与 1~5 日後で~44~45 ppm と最も高かった。投与 5 日後以降にはクロサンテルは血漿から消失し、半減期($t_{1/2}$)は~12 日であった。乳汁中からのクロサンテルの消失は表 X に示した。乳汁中のクロサンテル平均濃度は、投与 4~7 日後で最高となった。(Michiels, et al., 1977b)

表 X. 乳牛(3頭)における単回筋肉内投与(5 mg/kg)後の乳汁中クロサンテル平均濃度(ppm)

期間(日数)	濃度
1	0.47
2	0.80
3	0.66
4	1.01
5	0.88
6	0.92
7	1.07
14	0.48
21	0.52
28	0.08
35	0.22

残留物分析の方法(p. 41)

薬物投与を受けた動物の血漿中及び組織中のクロサンテルの定量には、ガス-液体クロマトグラフィー(GLC)及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)が用いられてきた。

羊の血漿及び組織中のクロサンテルの定量法として GLC を用いた方法が開発された。この方法では、試料を抽出し、抽出物のクロサンテル及び添加した内部標品をシリル化し、電子捕獲物検出器により分析する。検出限界は 0.1 ppm である。この方法で組織試料の分析を継続的に行うと、干渉ピークが生じることや、電子捕獲物検出器の感度が著しく劣化することなどの多くの問題が生じる。(Woestenborghs, et al., 1977; Woestenborghs, et al., 1979)

HPLC を用いた初期の定量法は、羊における血漿中クロサンテルを分析する方法となった。この方法では、試料に内部標品を添加して抽出を行い、UV 検出器付き HPLC を用いて分析する。検出限界は~0.5 ppm である。(Hendrickx, et al., 1976)

動物の血漿中だけでなく組織中のクロサンテルを定量するために抽出法を改良した HPLC 法が開発された。この方法では、内部標品を添加した試料を SEP-PAK™ C18 カートリッジで抽出する。試料は、HPLC で分離した後、UV 検出器で検出する。検出限界は 0.1 ppm である。(Woestenborghs, et al., 1979)

上記の HPLC 法は、1 ppm を超える濃度の血漿中クロサンテルを簡便に定量できるように改良された。新しい方法では、内部標品を添加した試料からタンパク質を除去したのち、UV 検出器付き HPLC を用いて分析する。別個の精製をする必要はない。(Van Rompaey, et al., 1985)

評価(p. 41)

羊の可食組織からのクロサンテルの残留物の消失については、薬物の放射能標識体又は非標識体を用いた試験が実施されてきた。一方、牛におけるクロサンテルの消失については非標識体を用いた試験のみが実施されてきた。

クロサンテルを投与した牛及び羊の可食組織からのクロサンテル残留物の消失パターンは互いによく類似している。具体的には、次のようなことが類似点として挙げられる。すなわち、薬物の残留物の濃度は、検討した休薬期間(通常は 56 日間)の全期間にわたって腎臓中で最も高いこと。残留物の組織からの半減期($t_{1/2}$)は通常 2~3 週であること。同じ動物種であれば、経口投与及び非経口投与後の残留物濃度は、経口用量が非経口用量の 2 倍の時にほぼ同じになる(経口投与した場合の生物利用率はおおまかに非経口投与した場合の 50 %である)こと。用量及び組織中の残留物濃度の間には直線関係が認められる(一定の投与経路であれば、用量が 2 倍になれば、残留物も 2 倍になる)こと。

羊を用いた放射能標識クロサンテルの投与試験において筋肉、脂肪及び腎臓中に検出される放射活性のほとんどすべてが親化合物であるクロサンテルであった。このことは、これらの組織では事実上クロサンテルは代謝されないことを示している。羊の肝臓中では、放射活性の約 61~71 %が親化合物のクロサンテルであり、その他の残留物は 3-及び 5-モノヨードクロサンテルであった。この他の代謝経路(例えば、アミド結合の加水分解、完全な脱ヨード化反応など)を示す知見は得られていない。

ラットにおける代謝試験では、羊における代謝との類似点が示された。羊の可食組織において生成する代謝物は、ラットにおいても同様に生成することは明らかである。それらの代謝物に加えてラットでは、脱ヨード化されたクロサンテルとモノヨードサリチル酸の生成が報告されている。

残留物をモニタリングする上で特に興味深いことは、血漿及び可食組織からのクロサンテル残留物の消失は並行して起こるということである。すなわち、残留物の組織中/血漿中濃度の比は、投与後の時間によらずほぼ一定である(表 III 参照)。従って、血漿中のクロサンテル残留物の濃度を可食組織中のクロサンテル残留物の濃度に外挿することが可能と考えられる。これを拡大解釈すると、クロサンテルを投与した動物の出荷時期を決めるのに血漿中の残留物濃度のモニタリングを使うことが可能ということになる。

このモノグラフに示した残留物の化学的データをもとに羊における MRL 及び牛における暫定的 MRL が以下のように勧告された。

羊

JECFA が 0~0.03 mg/kg と設定した ADI に基づいて、クロサンテルの一日摂取許容量を計算すると、体重 60 kg の人が食肉 500g を食べた場合の薬物に関連した残留物の総量は 1.8 mg となる。羊において試験されたいずれの用量でも、休薬 14 日後で ADI を越えることはない。しかしながら、試験で用いられた用量は経口投与の 10 mg/kg 及び筋肉内投与の 5 mg/kg であったが、実際に用いられる最大用量は、経口投与では 15 mg/kg、筋肉内投与では 7.5 mg/kg である。最大使用用量における摂取量を推定するために摂取されたクロサンテル残留物量が外挿で 50 %増加すると、ADI は休薬期間を約 14 日としたもので 1.8 mg とするのが妥当であろう。休薬期間を 28 日としたものの摂取では、この 50%補正をしても、クロサンテル残留物量は ADI を十分に下回る。クロサンテルの経口(10 mg/kg)及び筋肉内(5 mg/kg)投与試験で得られたデータに基づき、JECFA は、全ての羊の可食組織についても親化合物であるクロサンテルの MRL を 1.5 mg/kg とすることを勧告した。表 XI 参照のこと。

表 XI. 羊におけるクロサンテルの MRL の勧告値

組織	休薬 28 日の濃度(測定値)		クロサンテル消費量		勧告値 mg/kg	消費量 mg (a)
	mg/kg		mg			
	経口投与: 10 mg/kg	筋肉内投与: 5 mg/kg	経口投 与	筋肉内 投与	MRL(親化合 物)	(理論値)
筋肉	<0.4	1.1	0.12	0.33	1.5	0.45
肝臓	0.8(1.14) (b)	0.7(1.17) (c)	0.11	0.12	1.5(2.5) (c)	0.25
腎臓	0.7	1.2	0.04	0.06	1.5	0.075
脂肪	0.7	0.4	<u>0.04</u>	<u>0.02</u>	1.5	<u>0.075</u>
		合計	0.31	0.53		0.85

(a) 筋肉 0.3 kg、肝臓 0.1 kg、腎臓及び脂肪 0.05 kg を毎日摂取するとした場合

(b) 測定値を 70 % で補正した総残留物の推定値

(c) 測定値を 60 % で補正した総残留物の推定値

牛

牛における総残留物の消失に関するデータは示されなかった。しかしながら、JECFA では、羊とラットにおける代謝データから、親化合物であるクロサンテルは筋肉、腎臓及び脂肪中では総残留物の 50 % を下回ることはなく、肝臓中では 30 % を下回ることはないとして推定するのが妥当であるとした。これらの推定値を用いて測定された濃度から総残留物量を推定すると、休薬 42 日後で ADI を越えることはない。この結論は、動物に 2.5 mg/kg で筋肉内投与した試験から得られた。休薬 42 日後の親化合物のクロサンテル濃度は、筋肉中では 0.29 mg/kg、腎臓中では 1.39 mg/kg、肝臓中では 0.56 mg/kg であった。従って、JECFA は、MRL 暫定値を筋肉については 0.5 mg/kg、腎臓については 2 mg/kg、肝臓については 1 mg/kg とした。脂肪については、提示されたデータのバラツキが大きすぎるため、MRL を設定することはできなかった。JECFA では、牛において ADI の多くを使用してこれらの MRL の暫定値を拡張しなかった。その理由は、(1) 残留物試験で用いられた用量は 2.5 mg/kg であるの対して、実際に用いられる最大用量は注射での 7.5 mg/kg であること、(2) 総残留物の消失と代謝に関する牛における試験がないことが残留物の化学的データパッケージの主要な不足を表している。表 XII 参照。

表 XII. 牛におけるクロサンテルの MRL 暫定勧告値

組織	休薬 42 日の(総残留物)濃度(測定値)	クロサンテル 消費量 mg	暫定 MRL 勧告値 (親化合物) mg/kg	消費量 mg (a)
	mg/kg			
	筋肉内 2.5 mg/kg			(理論値)
筋肉	0.29 (0.58) (b)	0.17	0.5	0.30
肝臓	0.56 (1.87) (c)	0.19	1.0	0.20
腎臓	1.39 (2.78) (b)	0.14	2.0	0.20
脂肪	—	—	(d)	—
	合計	0.50		0.70

(a) 筋肉 0.3 kg、肝臓 0.1 kg 及び腎臓 0.05 kg を毎日摂取するとした場合

(b) ファクター 2 で補正(総残留物の 50 % がクロサンテルと推定)

(c) ファクター 3.3 で補正(総残留物の 30 % がクロサンテルと推定)

(d) データのバラツキが大きいため脂肪については MRL を設定しなかった。得られているデータに基

づき、休薬期間を 42 日後のクロサントールの総残留物の一日摂取量は脂肪が約 0.25 mg を超えることはないと考えられる。

クロサントールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1990）

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
F	female	雌
GLC	gas-liquid chromatography	ガスクロマトグラフィー
IM	intramuscular	筋肉内投与
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
M	male	雄
MRL	maximum residue limit	最大残留基準値
PO	(per) oral	経口投与

クロサンテル 評価書和訳と情報整理

JECFA 1992

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-5-closantel.pdf>
FNP 41/5-JECFA 40/1, 1992

クロサンテル 評価書和訳と情報整理 JECFA (1992) 目次

評価対象動物薬の概要 (原文 P. 1)	56
その他の概要特性 (原文 P. 1)	56
純粋な活性成分: (原文 p. 1)	56
食品中残留物とその評価 (原文 P. 2)	56
使用条件 (原文 P. 2)	56
全般的事項 (原文 p. 2)	56
用法 (原文 p. 2)	56
代謝 (原文 P. 2)	56
薬物動態 (原文 p. 2)	56
ラット (原文 p. 2)	57
羊 (原文 p. 2)	57
牛 (原文 p. 3)	57
食用動物及び実験動物における代謝 (原文 P. 3)	57
ラット (原文 p. 3)	57
羊 (原文 p. 4)	58
牛 (原文 p. 4)	59
組織中残留物の消失試験 (原文 P. 5)	59
放射能標識残留物の消失試験 (原文 p. 5)	59
羊 (原文 p. 5)	59
牛 (原文 p. 7)	61
他の残留物消失試験 (原文 P. 9)	63
羊 (原文 p. 9)	63
牛 (原文 p. 10)	64
評価 (原文 10)	68
クロサンテルの毒性試験と結果の概要 (評価書: JECFA 1992)	71
略称	71

原文 目次

原文ページ

評価対象動物薬の概要 (原文 p. 1)	1
その他の概要特性 (原文 p. 1)	1
純粋な活性成分: (原文 p. 1)	1
食品中残留物とその評価 (原文 p. 2)	2
使用条件 (原文 p. 2)	2
全般的事項 (原文 p. 2)	2
用法 (原文 p. 2)	2
代謝 (原文 p. 2)	2
薬物動態 (原文 p. 2)	2
ラット (原文 p. 2)	2
羊 (原文 p. 2)	2
牛 (原文 p. 3)	3
食用動物及び実験動物における代謝 (原文 p. 3)	3
ラット (原文 p. 3)	3
羊 (原文 p. 4)	4
牛 (原文 p. 4)	4
組織中残留物の消失試験 (原文 p. 5)	5
放射能標識残留物の消失試験 (原文 p. 5)	5
羊 (原文 p. 5)	5
牛 (原文 p. 7)	7
他の残留物消失試験 (原文 p. 9)	9
羊 (原文 p. 9)	9
牛 (原文 p. 10)	10
評価 (原文 p. 10)	10

原文ページ

IDENTITY	1
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	1
Pure active ingredient	1
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	2
CONDITIONS OF USE	2
General	2
Dosages	2
METABOLISM	2
Pharmacokinetics	2
Rats	2
Sheep	2
Cattle	3
Metabolism in Food and Laboratory Animals	3
Rats	3

Sheep	4
Cattle	4
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	5
Radiolabelled Residue Depletion Studies	5
Sheep	5
Cattle	7
OTHER RESIDUE DEPLETION STUDIES	9
Sheep	9
Cattle	11
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES	14
APPRAISAL	15
Sheep	16
Cattle	16
REFERENCES	18

クロサンテル

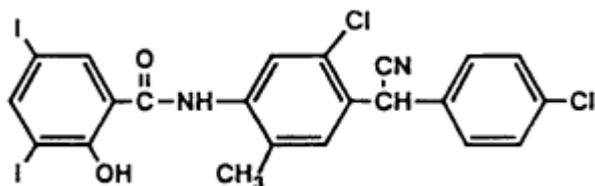
評価対象動物薬の概要（原文 p. 1）

化学名：

N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)シアノメチル]-2-メチルフェニル]-2-ヒドロキシ-3,5-ジヨードベンザミド
N-[5-chloro-4-[(4-chlorophenyl)cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide

同義語：フルキバール(Flukiver)
セボンバール(Seponver)

構造式：



分子式：C₂₂H₁₄Cl₂I₂N₂O₂

分子量：663.08

その他の概要特性（原文 p. 1）

純粋な活性成分：（原文 p. 1）

外観：ほぼ白色からベージュ色の粉末

融点：215～235℃で分解を伴う

食品中残留物とその評価（原文 p. 2）

使用条件（原文 p. 2）

全般的事項（原文 p. 2）

クロサンテルは、成熟及び未熟な肝臓ジストマ、吸血性線虫類及びある種の節足類の幼虫による疾患の治療及び予防目的で主として牛及び羊に用いる。

用法（原文 p. 2）

クロサンテルは、羊及び牛には水剤、ペース剤又は注射剤を用いて経口又は非経口投与する。注射剤の通常用法は皮下又は筋肉内投与によるもので、羊に対しては5.0 mg/kg、牛に対しては2.5 mg/kgで投与する。経口投与の用量は羊及び牛では基本的には5～10 mg/kgであるが、希少適用の1つである吸虫類の駆除には15 mg/kgで用いる。この薬物は単回投与するものとされている。

代謝（原文 p. 2）

薬物動態（原文 p. 2）

ここに要約したクロサンテルの吸収、分布、代謝、排泄及び組織中からの消失に関する薬物動態試験は、クロサンテルのベンズアミド環のカルボニル炭素を¹⁴Cで標識したものをを用いて実施された。

ラット (原文 p. 2)

ラット(Wistar系、雄5匹)を用いたクロサンテル(20 mg/kg、0.5%懸濁液)の単回経口投与試験が実施された。血清中クロサンテルの最高濃度(C_{max})は $73.1 \pm 10.3 \mu\text{g/mL}$ ($X \pm 1 \text{ SD}$)であり、投与1日後(t_{max})に観察された。 t_{max} 以降の血清からのクロサンテルの消失は単指数関数的であり、半減期($t_{1/2}$)は2.8日であった。曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は、 $408 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ であった。(Van Beijsterveldt et al., 1989)

羊 (原文 p. 2)

羊における薬物動態試験はいくつか実施されたが、 ^{14}C -標識クロサンテルを用いた試験は1つしかなく、ここではそれを要約する。

羊(2群、5頭/群)を用いた ^{14}C -標識クロサンテルの経口(10 mg/kg)及び筋肉内(5 mg/kg)投与試験が実施された。血漿中の放射活性濃度は投与8~24時間後に最高となり、その値は経口投与では $47.0 \pm 11.1 \mu\text{g-eq/mL}$ 、筋肉内投与では $47.9 \pm 4.4 \mu\text{g-eq/mL}$ であり、どちらの投与経路でもほぼ同じであった。血漿中放射活性の86~91%は薬物の未変化体であった。クロサンテルは、経口投与及び筋肉内投与でそれぞれ26.7日及び22.7日の $t_{1/2}$ で血漿から消失した。経口投与及び筋肉内投与による $AUC_{0-\infty}$ の値はそれぞれ1303及び1027 $\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ とほぼ同じであったことから、クロサンテルを経口投与した場合の全身での生物学的利用率は筋肉内投与した場合の半分であることが示された。経口又は筋肉内投与後8週以内に投与量の約80%が糞中に、またわずかに0.5%が尿中に排泄された。(Meuldermans, W. et al., 1982)

牛 (原文 p. 3)

羊における試験と同様に牛における薬物動態試験もいくつか実施されているが、 ^{14}C -標識クロサンテルを用いたものは1つだけで、ここではそれについて要約する。

牛(Friesian種、去勢牛4頭、未経産牛5頭)を用いた ^{14}C -標識クロサンテル(10 mg/kg)の単回経口投与試験が実施された。総放射活性(TRA)の平均 C_{max} は、投与48時間後(t_{max})に観察され、血中では $26.8 \mu\text{g-eq/mL}$ 、血漿中では $35.7 \mu\text{g-eq/mL}$ であった。血漿中TRAの $AUC_{0-\infty}$ は、 $593 \mu\text{g-eq} \cdot \text{日/mL}$ 、半減期は11日であった。血漿中TRAはすべて薬物の未変化体であった。42日以内に、投与量の90%が糞中に、また0.25%未満が尿中に排泄された。(Van Leemput et al., 1991)

食用動物及び実験動物における代謝 (原文 p. 3)

ラット (原文 p. 3)

ラット(Wistar系、雄5匹、~242 g)を用いた ^{14}C -クロサンテル(10 mg/kg)の経口投与試験が実施された。カルボニル基の炭素を標識した薬物の放射化学的純度は~97%であった。投与後10日まで尿と糞を24時間毎に集めて採取した。10日間の糞尿の採取期間後、動物をと殺し、血漿を採取した。採取した試料中の総放射活性は、燃焼後計数方式又は直接計数方式により測定した。薬物の未変化体及び代謝物はHPLCを用いた標準品とのクロマトグラムの比較により同定した。

放射活性は、主として糞中に排泄されることが明らかとなった。投与後10日に糞中へ排泄された量は、投与量の88.4%であった。同じ期間中に尿中に排泄された量は、わずかに投与量の0.4%であった。投与後2日以内に投与量の約半分が排泄された。

糞中の代謝物を調べた結果、未変化体クロサンテル(投与後0~24時間(初回採取時)の試料では総放射活性の90%、投与後192~240時間(最終採取時)の試料では総放射活性の76%を占めていた)及び

モノヨードクロサンテル(初回採取時の試料では総放射活性の 3.4 %、最終採取時の試料では総放射活性の 19 %)が検出された。モノヨードクロサンテルは主に 3-ヨード異性体であったと述べられている。糞中には、脱ヨード化されたクロサンテル(痕跡量)及び未知代謝物も検出された(糞中総放射能の~3-6%)。

尿中にはクロサンテル及びモノヨードサリチル酸とともに溶出される代謝物がみとめられた。この後者の化合物は、クロサンテルの還元的脱ヨード化反応とアミド結合の加水分解によって生成するものと考えられる。硫酸抱合体もグルクロニド抱合体も検出されなかった。

血漿中のクロサンテルの総残留物は、投与 10 日後に 3.54 ppm に達した。その 10 日間の後でさえ、クロサンテルは総放射能の 93.4 %を占めていた。モノヨードクロサンテルは血漿中放射活性の 4.7 %であった。

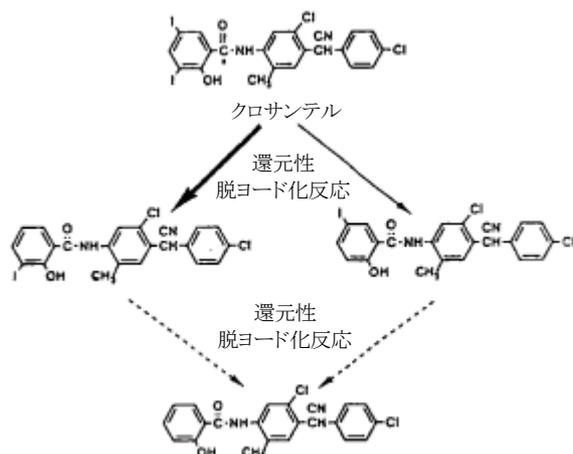
これらのデータは、ラット及び羊におけるクロサンテルの代謝が互いに類似していることを示すものである。従って、図 1 に示した代謝経路はラットにもあてはまり、最初の脱ヨード化反応の後、アミド結合が加水分解される可能性がある。(Mannens et al., 1989)

羊 (原文 p. 4)

羊を用いた ^{14}C -クロサンテルの筋肉内(5 mg/kg)及び経口(10 mg/kg)投与試験が実施された。筋肉内又は経口投与後の糞及び肝臓中の残留物の主要成分(糞中総残留物の 80~90 %、肝臓中総残留物の~60~70 %)は、親化合物であるクロサンテルであった。筋肉、腎臓及び脂肪においては、いずれも総残留物のほとんどがクロサンテルであった。

糞中の 2 つの代謝物が標準品との比較により、3-モノヨードクロサンテル及び 5-モノヨードクロサンテルと同定された。モノヨードクロサンテルの 3-異性体は 5-異性体よりも多かった。糞中には、完全に脱ヨード化したクロサンテルは検出されなかった。肝臓中においては、筋肉内投与後の総残留物の 61 %が、経口投与後の総残留物の 71 %がクロサンテルであった。肝臓中に検出された主要代謝物は、モノヨードクロサンテルであった。羊におけるクロサンテルの代謝経路を図 1 に示した。

図 1. 羊におけるクロサンテルの代謝経路。アスタリスクは ^{14}C 標識位置を示す。



従って、クロサンテルの主要代謝経路は、モノードクロサンテル異性体を生成する還元的な脱ヨード化反応である。完全なヨード化も起こり得るが、完全に脱ヨード化されたクロサンテルは検出されていない。アミドの加水分解はもう1つの可能性として起こり得るが、その代謝経路によって産生される代謝物(例えば、3,5-ジヨードサリチル酸)は同定されていない。これは、アミド結合の周囲の立体障害により、加水分解が起こりにくくなっているためと考えられる。(Meuldermans et al., 1982; Michiels et al., 1987)

牛 (原文 p. 4)

牛(Friesian種、去勢牛4頭、未経産牛5頭)を用いた¹⁴C-標識クロサンテル(10 mg/kg)の単回経口投与試験が実施された。経口投与後の糞並びに腎臓、筋肉及び脂肪中における残留物の主要成分(糞、腎臓、筋肉及び脂肪中の総残留物のそれぞれ82%、70~80%、80~100%、60~100%)は、親化合物であるクロサンテルであった。しかしながら肝臓中においては、クロサンテルの未変化体は総残留物のわずかに6~15%であった。肝臓中におけるクロサンテル由来の放射活性の性質を調べたところ、放射活性の40~77%はモノードクロサンテルである可能性が示された。モノードクロサンテルについてさらに分析したところ、ベンズアミド部分の5位の脱ヨード化反応で生じた代謝物である3-モノードクロサンテルであることが明らかとなった。

糞のメタノール抽出物中には、未変化体以外に注目すべき代謝物が1つ検出された。この代謝物は、投与後2週間に採取された糞試料の抽出物中で投与量の約6%を占めていた。この代謝物はまた胆汁中にも検出された。この代謝物の構造は、質量及びUV分析を用いて検討され、ヨウ素1つがなくなり、ベンズアミド部分に水酸基が1つ付いたクロサンテル誘導体の硫酸抱合体と推定された(下図2参照)。(Van Leemput et al., 1991)。

図2. 牛糞及び胆汁中のクロサンテル代謝物。アスタリスクは¹⁴C標識位置を示す。



組織中残留物の消失試験 (原文 p. 5)

放射能標識残留物の消失試験 (原文 p. 5)

羊 (原文 p. 5)

羊5頭(テクセル種、雄3頭、雌2頭)に¹⁴C-クロサンテル(5 mg/kg)を筋肉内投与した。別の羊5頭(雄3頭、雌2頭)には¹⁴C-クロサンテル(10 mg/kg、胃管経由)を経口投与した。羊の体重は27~35 kgであった。¹⁴C-クロサンテルの比活性は23.5 µCi/mgであり、放射化学的純度はradio-HPLCで測定したところ97%であった。標識体は非標識体で希釈して、非活性を4.2 µCi/mgとした。

血液試料は、投与前並びに投与4、8、24、48、96及び168時間後に、その後はと殺まで週1回、頸静脈から採取してヘパリンを添加した。尿と糞の試料は、投与後と殺までの期間の毎日採取した。投与14、21、35、42及び56日後には各群とも1頭ずつと殺し、各動物からは、肝臓、筋肉、腸間膜の脂肪及び腎臓の試料を採取した。

全血試料は燃焼-液状シンチレーション法により、血漿は直接計数方式により放射活性を測定した。
尿試料は空気乾燥した後、燃焼後計数方式により放射活性を測定した。

糞試料は燃焼後計数方式により放射活性を測定した。組織試料は水でホモジナイズし、直接計数方式により測定した。いくつかの尿、糞、肝臓及び血漿試料については代謝物のパターンを radio-HPLC によって分析した。

血中及び血漿中のクロサンテル濃度は投与 24 時間後に最高となり、どちらの投与経路による場合でも最高濃度はほぼ同じであった(血中濃度は~32 ppm、血漿中濃度は~47 ppm)。クロサンテルの消失半減期($t_{1/2}$)は、経口投与後の場合は~27 日、筋肉内投与後の場合は~23 日であった。血漿を抽出して HPLC により分析したところ、血漿中の放射活性の 90 %は未変化体クロサンテルであることが明らかとなった。

排泄物を分析したところ、経口又は筋肉内投与後は 8 週間以内に投与した放射活性の~80 %が糞中に排泄され、わずかに~0.5 %が尿中に排泄されていた。投与直後の 2 日間に糞中に排泄された放射活性は筋肉内投与した場合(10.4 %)に比べて経口投与した場合(43.3 %)に多かったことは、経口投与した場合には放射活性の吸収が少ないことを反映している。排泄物について HPLC で分析したところ、未変化体クロサンテルが排泄された放射活性の 80~90 %を占めていた。糞中にはその他に 2 つの放射活性のピークが検出された。標準品との比較により、これらのピークが 3-及び 5-モノヨードクロサンテル誘導体であったことから、還元的脱ヨード化反応が主代謝経路であることが示された。これらのモノヨードクロサンテル誘導体は尿中では少量しかなかった。尿中の他の代謝物は総投与量のわずかに<0.5 %であり、入手可能な標準品と一致するものはなかった。

組織中総放射活性及び未変化体クロサンテルの分析結果は、以下の表 1 及び 2 に示した。可食組織のうち総残留物及びクロサンテルのレベルが最も高かったのは腎臓であった。すなわち、筋肉内(5 mg/kg)又は経口(10 mg/kg)投与後の腎臓中の総残留物濃度は、14 日後では~3.3 ppm、56 日後では 1.4~1.7 ppm($t_{1/2}$ = ~25 days)であった。HPLC を用いて組織中の残留物を分析したところ、実質的に脂肪、筋肉及び腎臓中の総残留物はすべてクロサンテルであった。肝臓中では、HPLC 分析によると、クロサンテルは総残留物の~60~70 %を占めていた。肝臓中における主要代謝物は、radio-HPLC により、3-及び 5-モノヨードクロサンテル誘導体であることが明らかとなった。(Meuldermans et al., 1982)

表 1. 羊におけるクロサンテル(5 mg/kg)の筋肉内投与後の組織中総残留物(TR)及び未変化体クロサンテル(C)の濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
14	0.59	0.58	2.11	1.59	3.44	3.53	0.25	0.23
21	0.41	0.32	1.95	0.59	2.54	2.45	0.42	0.40
35	0.39	0.35	1.05	0.79	1.83	1.90	0.07	<0.1
42	0.20	0.20	1.00	0.70	1.48	1.42	0.07	<0.1
56	0.19	0.10	0.67	0.36	1.66	1.36	0.09	<0.1

表 2. 羊におけるクロサンテル(10 mg/kg)の経口投与後の組織中総残留物(TR)及び未変化体クロサンテル(C)の濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
14	0.75	0.78	1.54	1.24	3.27	3.20	0.17	0.17
21	0.75	0.75	1.58	1.15	2.96	2.87	0.08	<0.1
35	0.44	0.39	0.99	0.67	1.97	1.91	0.09	<0.1
42	0.31	0.30	1.92	1.18	2.15	1.95	0.06	<0.1
56	0.24	0.15	0.67	0.49	1.40	0.88	0.11	<0.1

組織中/血漿中放射活性比を表 3 に示した。この比は時間に関係がないことから、血漿からの消失は、組織から残留物の消失を反映することを示唆している。(Meuldermans et al., 1982)

表 3. 羊における ¹⁴C-クロサンテルの経口投与(10 mg/kg)後又は筋肉内投与(5 mg/kg)後の組織中/血漿中放射活性比

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与
14	0.039	0.023	0.081	0.083	0.172	0.135	0.009	0.010
21	0.040	0.025	0.084	0.119	0.157	0.155	0.004	0.026
35	0.034	0.033	0.077	0.090	0.153	0.156	0.007	0.006
42	0.016	0.021	0.099	0.107	0.111	0.158	0.003	0.007
56	0.028	0.027	0.078	0.095	0.163	0.235	0.013	0.013
平均	0.031	0.026	0.084	0.099	0.151	0.168	0.007	0.012

牛(原文 p 7)

牛(Friesian 種、去勢牛 4 頭、未經産牛 5 頭、体重:203~252 kg)を用いた ¹⁴C-標識クロサンテル(10 mg/kg、胃管経由)の単回経口投与試験が実施された。投与後の観察期間を 6 週間とした試験で用いた ¹⁴C-クロサンテルは、比活性は 2.39 μ Ci/mg で、放射化学的純度は radio-HPLC で分析した結果 98.1 % であった。標識薬物は非標識体で希釈して比活性を 1.62 μ Ci/mg とした。投与後の観察期間を 2 又は 4 週間とした試験で用いた ¹⁴C-クロサンテルについては、比活性は 2.12 μ Ci/mg、放射化学的純度は 100 % であり、非標識体で希釈して比活性を 2.08 μ Ci/mg とした。

投与後 6 週間観察試験では、未經産牛 2 頭及び去勢牛 1 頭を用いて、¹⁴C-クロサンテル由来の放射能の物質収支について検討した。血液試料は、投与前並びに投与 4、8、24、48、72 及び 96 時間後に、またその後の投与 42 日後までの期間は毎週、頸静脈から採取し、ヘパリンを添加した。尿及び糞は、投与後と殺するまでの毎日、採取した。この試験に用いた 3 頭の動物は、投与 42 日後にと殺し、肝臓、筋肉、腸間膜の脂肪及び腎臓の試料を各動物から採取した。

投与 2 週間又は 4 週間後観察試験では、未經産牛 3 頭及び去勢牛 3 頭を用いて、¹⁴C-クロサンテル由来の放射活性の組織中からの消失を検討した。投与前並びに投与 4、8、24、48、72 及び 96 時間後に、

またその後のと殺までの期間は毎週、頸静脈から血液試料を採取し、ヘパリンを添加した。尿及び糞は、投与後と殺するまでの毎日、採取した。第1群は未経産牛2頭及び去勢牛1頭とし、投与14日後にと殺した。第2群は未経産牛1頭及び去勢牛2頭とし、投与28日後にと殺した。肝臓、筋肉、腸間膜の脂肪及び腎臓の試料は、各動物から採取した。

全血試料中の放射活性は燃焼-液体シンチレーション法により測定し、血漿中の放射活性は直接計数方式により測定した。尿試料は、液体シンチレーション法により測定した。糞試料は燃焼後計数方式により測定した。組織試料は水中でホモジナイズした後、直接計数方式により測定した。尿、糞、肝臓及び血漿試料のそれぞれいくつかを用いて、それらにおける代謝物のパターンをradio-HPLCで分析した。

この試験で得られた薬物動態及び代謝に関する結果は、既にそれぞれ対応するセクションに述べた。

組織中の総放射活性及び未変化体クロサンテルの分析結果を表4に示した。可食組織のうちでは、肝臓中で総残留物濃度が最も高く、腎臓中で未変化体クロサンテルの濃度が最も高かった。すなわち、肝臓中の総残留物は10 mg/kgの経口投与14日後では~3.7 ppm、42日後では1.1 ppmであった。組織中の残留物をHPLC分析したところ、脂肪、筋肉及び腎臓中の総残留物のほとんどはクロサンテルであることが示された。筋肉、腎臓及び脂肪中においては、親化合物であるクロサンテルがそれぞれ総残留物の約100、80及び70%を占めていた。肝臓中では、HPLC分析の結果、クロサンテルは総残留物の~10%であった。肝臓中の主要代謝物は3-モノオードクロサンテル誘導体であることがradio-HPLCにより明らかにされた。(Van Leemput et al., 1991)

表4. 牛における¹⁴C-クロサンテルの経口投与(10 mg/kg)後の組織中総残留物(TR)と未変化体クロサンテル(C)の平均濃度(ppm、n=3/群)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
14	0.71	0.57	3.71	0.54*	2.50	1.87	1.09	0.78
28	0.34	0.37	2.41	0.17*	1.28	1.05	0.83	0.52
42	0.13	0.16*	1.13	≤ 0.1	0.47	0.38	0.20	0.18

*- ≤ 0.1 ppm であった1例を除いた平均値

組織中/血漿中放射活性比を表5に示した。これらのデータから、これらの比は羊の場合と同様に投与後の時間とは無関係であることが示唆され、血漿からの放射活性の消失は、組織からの残留物の消失を反映していることが示唆される。

表5. 牛における¹⁴C-クロサンテルの経口投与(10 mg/kg)後の組織中/血漿中放射活性比

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
14	0.044	0.227	0.153	0.067
28	0.044	0.312	0.169	0.108
42	0.050	0.423	0.192	0.077
平均	0.046	0.321	0.171	0.084

他の残留物消失試験 (原文 p. 9)

羊 (原文 p. 9)

羊 4 頭 (2 群、雌雄各 2 頭/群、体重: 35.7~51.4kg) を用いたクロサンテルの筋肉内投与 (5 mg/kg) 及び経口投与 (10 mg/kg) による試験が実施された。各動物からは、投与前及び投与後の種々の時点で血液試料を採取した。投与 2、4、6 及び 8 週後に各群とも雌雄各 1 頭ずつをと殺し、可食組織の試料を採取した。試料は内部標品を用いて電子捕獲物検出器付き GLC (検出限界: 0.1 ppm) で分析し、クロサンテルを定量した。

血漿中のクロサンテルは投与 24 時間後で ~50 ppm と最高となった。クロサンテルの血漿から消失半減期 ($t_{1/2}$) は ~16 日であった。羊における組織中のクロサンテル濃度を表 6 に示した。組織中濃度は、概して経口投与及び筋肉内投与ではほぼ同じであった。可食組織のうちクロサンテルの濃度が最も高かったのは腎臓であった (投与 14 日後で ~2.7 ppm)。 (Michiels et al., 1977a)

表 6. 羊における経口 (10 mg/kg) 又は筋肉内 (5 mg/kg) 単回投与後のクロサンテル濃度 (ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与
14	2.0	2.3	1.7	0.9	2.7	2.6	2.6	1.7
28	<0.4	1.1	0.8	0.7	0.7	1.2	0.7	0.4
42	<0.4	<0.5	0.8	0.3	0.6	1.2	0.5	<0.4
56	<0.3	NA	0.4	<0.5	1.2	0.8	0.9	<0.5

羊 10 頭 (雄 7 頭、雌 3 頭、体重: 26.9 ± 2.1 kg) を用いたクロサンテル (5 mg/kg) の経口投与試験が実施された。投与 14、18 及び 42 日後に 3 頭 (雄 2 頭、雌 1 頭) ずつと殺し、可食組織の試料を採取して分析した。残りの 10 番目の動物からは、血清試料を投与 56 日後に採取した。クロサンテルは HPLC 法 (検出限界: 0.1 ppm) で定量した。

この試験の結果は表 7 に示した。投与 14 日後のクロサンテルのレベルは腎臓 (2.43 ppm) 及び脂肪 (2.17 ppm) 中で最も高かった。投与 42 日後にはクロサンテル濃度は腎臓中では 0.62 ppm まで、また脂肪では 0.80 ppm まで低下した。血清中のクロサンテル濃度は 1.6 ppm であった。 (Michiels et al., 1979)

表 7. 羊における単回経口投与 (5 mg/kg) 後の組織中クロサンテル濃度 (ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
14	1.13 ± 0.11	1.00 ± 0.50	2.43 ± 0.71	2.17 ± 0.75
28	0.20 ± 0.07	0.48 ± 0.33	0.78 ± 0.62	0.45 ± 0.26
42	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.09	0.62 ± 0.35	0.80 ± 0.33

羊 (2 群、6 頭/群、体重: 47 ± 11 kg) を用いたクロサンテル (5 又は 10 mg/kg) 経口投与試験が実施された。各群とも 3 頭は投与 56 日後に、残りの 3 頭は 84 日間の休薬期間の後にと殺した。肝臓、腎臓、筋肉、及び脂肪についてはクロサンテルを分析するために試料を採取した。血液試料は、と殺するまで 2 週

ごとに全例から採取した。クロサンテルは HPLC 法(検出限界:0.1 ppm)で測定した。

この試験では、羊の血漿中のクロサンテル濃度は、投与 14 日後に最高となり、5 mg/kg 群では 14.5 ppm、10 mg/kg 群では 33.9 ppm であった。クロサンテルの半減期はどちらの用量群でも~24 日であり、84 日間の休薬期間の後には 5 mg/kg 群では 1.7 ppm に、また 10 mg/kg 群では 3.8 ppm に減少した。組織中のクロサンテル残留物は表 8 に要約した。5 mg/kg 群では投与 56 日後の残留物濃度は脂肪及び筋肉中では 0.06-0.09 ppm であり、腎臓及び肝臓中では最高 0.47 ppm であった。投与 84 日後には、残留物は脂肪及び筋肉中では検出されず、肝臓及び腎臓中では 0.06~0.17 ppm に減少した。10 mg/kg 群では投与 56 日後の残留物濃度は腎臓及び肝臓中では 0.65~0.81 ppm であり、脂肪及び筋肉中では 0.19~0.24 ppm であった。投与 84 日後には、残留物は肝臓、脂肪及び筋肉中では~0.1 ppm であり、腎臓中では 0.25 ppm であった。(Michiels et al., 1980a)

表 8. 羊における単回経口投与(5 又は 10 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間 (日数)	筋肉		肝臓		腎臓		脂肪	
	5	10	5	10	5	10	5	10
14	2.0	2.3	1.7	0.9	2.7	2.6	2.6	1.7
56	0.09	0.24	0.43	0.81	0.47	0.65	0.06	0.19
84	ND	0.13	0.06	0.10	0.17	0.25	ND	0.10

牛 (原文 p. 10)

牛 12 頭(Friesian 種、雌雄各 6 頭、平均体重:270 ± 28kg)を用いたクロサンテルの単回経口投与試験が実施された。クロサンテルの投与には 5 %懸濁液剤(Seponver®)を用い、用量は 10 mg/kg とした。投与 14、28 及び 42 日後にそれぞれ 4 頭ずつと殺した。各動物からは肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の試料を採取し、検証済みの HPLC 法(検出限界:0.1 ppm)を用いてこれらの組織中のクロサンテルを分析した(Woestenborghs et al., 1979; Woestenborghs et al., 1985)。血液試料は、投与前、投与 1、2、3、4、7 及び 14 日後には全例から、また投与 21、28、35 及び 42 日後にはその時点で生存していた全例から採取した。

クロサンテルの最高血漿中濃度は、投与~2 日後に観察され、平均で 30.7 µg/mL であった。AUC_{0-∞}は平均で 517 µg 日/mL、血漿からのクロサンテル消失の平均 t_{1/2}は~11 日でした。

組織中のクロサンテル濃度は、腎臓中で投与 14 日後には 3.29 ppm、42 日後には 0.11 ppm と最も高かった。筋肉中における濃度は、14 日後に 0.58 ppm、42 日後に ≤ 0.10 ppm であった。脂肪中における濃度は、投与 42 日後では 0.93 ppm から ≤ 0.10 ppm までのバラツキがみられた。肝臓中における濃度は、投与 14 日後に最高の 1.55 ppm から 42 日後には ≤ 0.10 ppm に減少した。平均値の結果は下表 9 に示した。(Van Beijsterveldt et al., 1991)

表 9. 牛における単回経口投与(10 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(各 4 頭/群)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
14	0.41 ± 0.10	0.68 ± 0.52	2.14 ± 1.00	0.65 ± 0.20
28	0.19 ± 0.05 ¹	0.16 ± 0.02 ¹	0.83 ± 0.31	0.18 ± 0.03 ²
42	0.19 ± 0.10 ²	0.49 ³	0.33 ± 0.26	ND

1 - ≤ 0.10 ppm の 2 例を除外した平均値
 2 - ≤ 0.10 ppm の 1 例を除外した平均値
 3 - ≤ 0.10 ppm の 3 例を除外した平均値
 ND - 全例で ≤ 0.10 ppm

子牛(2 群、6 頭/群、平均体重: 118 ± 22 kg)を用いたクロサンテル(2.5 mg/kg)の筋肉内投与試験が実施された。各群とも 3 頭ずつを投与 56 及び 84 日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の試料を採取しクロサンテルを分析した。血液試料は、と殺するまで 2 週ごとに全例から採取した。クロサンテルは、HPLC 法(検出限界: 0.1 ppm)で定量した。

血漿中のクロサンテル濃度は投与 14 日後には平均で 10 ppm であった。血漿中からのクロサンテル消失半減期($t_{1/2}$)は~12 日であった。投与 70 日後までに、クロサンテルは血漿中にはほとんど検出されなくなった。クロサンテルの残留物は、投与 56 日後ではいずれの組織中にも検出されなかった。(Michiels et al., 1980a)

牛(5 群、去勢牛 3 頭/群、体重: ~200 kg)を用いたクロサンテルの皮下投与試験が下記のスケジュールで実施された。

投与日	用量(mg/kg)	試料採取日	試料
0	15		
21	15	21	血漿
		35	血漿+組織
50	10		
		65	血漿+組織
80	10		
		95	組織
120	10		
		135	血漿+組織
		150	組織

血液試料は、試験期間の最後までと殺しない動物から 2 回目の投与時並びに 2 回目、3 回目及び 5 回目の投与のそれぞれ 2 週後に採取し、EDTA を添加した。動物は、2 回目以降の投与 2 週間後及び最終投与 4 週後に 3 頭ずつと殺し、可食組織の試料を採取し、クロサンテルを HPLC 法により分析した。試料採取のスケジュールは上記のチャートにまとめた。

投与期間中のクロサンテルの血漿中濃度は 88~150 ppm であった。組織中残留物の分析結果は表 10 に要約した。投与した去勢牛において、クロサンテルの濃度が最も高かったのは腎臓であった。(Michiels et al., 1980b)

表 10. 牛(去勢牛)における反復投与後の組織中クロサンテル平均濃度(ppm)

組織	試験日のクロサンテル濃度				
	35	65	95	135	150
筋肉(腰筋)	8.47	6.69	4.99	5.25	2.94
筋肉(半腱様筋)	4.36	4.15	3.84	2.79	2.82
肝臓	15.6	14.6	14.1	15.7	10.3
腎臓	20.5	19.7	20.1	19.4	12.7
脂肪(皮下)	7.65	7.51	9.04	10.1	2.48
脂肪(腎周囲)	3.55	6.29	5.77	11.2	4.56

牛(雄6頭、雌4頭、平均体重:166 kg)を用いたクロサンテル(2.5 mg/kg)の単回筋肉内投与試験が実施された。動物は3頭(雄2頭、雌1頭)ずつ休薬期間の14、28及び42日にと殺した。筋肉、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪の試料を採取し、分析した。血清試料は、各と殺時に1頭から、また休薬56日後まで生存した雌1頭から採取した。クロサンテルは、HPLC法(検出下限:0.1 ppm)で定量した。

この試験の結果は表11に示した。最初、クロサンテルの濃度が最も高かったのは腎臓であった。休薬開始後の最初28日間には、牛の可食組織中からのクロサンテルの消失は全くではないとしてもほとんど認められなかった。事実、試験期間中に脂肪中のクロサンテルの濃度はわずかに増加したようであった。(Michiels et al., 1979)

表 11. 牛における単回筋肉内(2.5 mg/kg)投与後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血清
14	0.67	1.54	2.84	2.08	21
28	0.70	1.43	2.93	1.97	13
42	0.29	0.56	1.39	2.36	9
56	NA	NA	NA	NA	6.8

子牛(雄5頭、雌2頭、平均体重:203 kg)を用いたクロサンテル(5 mg/kg)の筋肉内投与試験が実施された。休薬28及び56日後に3頭(雄2頭、雌1頭)ずつと殺した。可食組織の試料を採取し、分析した。血清試料は、休薬28日後には雌1頭から、また84日後には雄1頭から採取した。クロサンテルはHPLC(検出限界:0.1 ppm)で分析した。

この試験結果は表12に示した。この試験のデータは、表11に示した結果との対比で、脂肪中からのクロサンテルの消失を示している。(Michiels et al., 1979)

表 12. 牛(子牛)における単回筋肉内投与(5 mg/kg)後の組織中クロサンテル濃度(ppm)

休薬期間(日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血清
28	0.94	1.71	4.95	6.03	20
56	0.39	0.58	1.58	1.31	NA
84	NA	NA	NA	NA	2.3

乳牛(3頭、平均体重:350 kg)を用いたクロサンテル(5 mg/kg)の単回筋肉内投与試験が実施された。休薬期間の種々の時点で乳汁及び血液を採取し、UV 検出器付き HPLC(検出限界:~0.5 ppm)を用いてクロサンテルを定量した。血漿中のクロサンテル濃度は、投与 1~5 日後で~44~45 ppm と最も高かった。投与 5 日後以降にはクロサンテルは血漿中から消失し、半減期($t_{1/2}$)は~12 日であった。乳汁中からのクロサンテルの消失は表 13 に示した。乳汁中のクロサンテル平均濃度は、投与 4~7 日後で最高となった。(Michiels et al., 1977b)

表 13. 乳牛(3頭)における単回筋肉内投与(5 mg/kg)後の乳汁中クロサンテル平均濃度(ppm)

休薬期間(日数)	濃度
1	0.47
2	0.80
3	0.66
4	1.01
5	0.88
6	0.92
7	1.07
14	0.48
21	0.52
28	0.08
35	0.22

組織中残留物分析法(p. 14)

薬物投与を受けた動物の血漿中及び組織中のクロサンテルの定量には、ガス-液体クロマトグラフィー(GLC)及び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)が用いられてきた。

羊における血漿中及び組織中のクロサンテルの定量法として GLC を用いた方法が開発された。この方法では、試料を抽出し、抽出物のクロサンテルと添加した内部標品をシリル化し、電子捕獲物検出器で分析する。検出限界は 0.1 ppm である。この方法で組織試料の分析を継続的に行うと、干渉ピークが生じることや、電子捕獲物検出器の感度が著しく劣化することなどの多くの問題が生じる。(Woestenborghs et al., 1977; Woestenborghs et al., 1979)

HPLC を用いた初期の定量法は、羊における血漿中のクロサンテルを分析する方法となった。この方法では、試料に内部標品を添加して抽出を行い、UV 検出器付き HPLC を用いて分析する。検出限界は

~0.5 ppm である。(Hendrickx et al., 1976)

動物の血漿中だけでなく組織中のクロサンテルを定量するために抽出法を改良した HPLC 法が開発された。この方法では、内部標品を添加した試料を SEP-PAK™ C18 カートリッジで抽出する。試料は、HPLC で分離した後、UV 検出器で定量化する。検出限界は 0.1 ppm である。(Woestenborghs et al., 1979)

上記の HPLC 法は、1 ppm を超える濃度の血漿中クロサンテルを簡便に定量できるように改良された。新しい方法では、内部標品を添加した試料からタンパク質を除去したのち、UV 検出器付き HPLC を用いて分析する。別個のクリーンアップをする必要はない。(Woestenborghs et al., 1985)

評価 (原文 p. 15)

羊及び牛の可食組織中からのクロサンテル残留物の消失については、薬物の放射能標識体又は非標識体を用いた試験が実施されてきた。

クロサンテルを投与した牛及び羊の可食組織中からのクロサンテル残留物の消失パターンは互いによく類似している。具体的には、次のようなことが類似点として挙げられる。すなわち、薬物の残留物の濃度は、検討した休薬期間(通常は 56 日間)の全期間にわたって腎臓中で最も高いこと。残留物の組織からの半減期($t_{1/2}$)は通常 2~3 週であること。羊においては、経口投与及び非経口投与後の残留物濃度は、経口用量が非経口用量の 2 倍の時にほぼ同じになる(経口投与した場合の生物利用率はおおまかに非経口投与した場合の 50 %である)こと。

羊における放射能標識クロサンテルの経口又は非経口投与試験において筋肉、脂肪及び腎臓中に検出される放射活性のほとんどすべてが親化合物であるクロサンテルであった。このことは、これらの組織では事実上クロサンテルは代謝されないことを示している。羊の肝臓では、放射活性の約 60~70 %が親化合物のクロサンテルであり、その他の残留物は 3-及び 5-モノヨードクロサンテルであった。この他の代謝経路(例えば、アミド結合の加水分解、完全な脱ヨード化反応など)を示す知見は得られていない。経口投与後の牛においては、筋肉、腎臓及び脂肪中の総残留物のそれぞれ約 100 %、80 %及び 70 %は親化合物であるクロサンテルであった。しかし、牛の肝臓中では親化合物であるクロサンテルは放射活性の約 10 %であり、放射活性の 40~77 %は 3-モノヨードクロサンテルであった。さらに、放射活性の 6 %を占める代謝物はクロサンテル誘導体の硫酸抱合体であった。牛におけるクロサンテルの放射能標識体を用いた非経口投与試験は実施されていない。

ラットにおける代謝試験では、羊及び牛における代謝との類似点が示された。羊及び牛の可食組織中において生成する代謝物は、ラットにおいても同様に生成することは明らかである。唯一の例外は、牛では硫酸抱合体が少量生成することである。それらの代謝物に加えてラットでは、脱ヨード化されたクロサンテル及びモノヨードサリチル酸の生成が報告されている。

残留物をモニタリングする上で特に興味深いことは、血漿及び可食組織中からのクロサンテル残留物の消失は並行して起こることである。すなわち、動物種が同じであれば、残留物の組織中/血漿中濃度比は、投与後の時間によらずほぼ一定である(表 3 と 5 参照)。従って、血漿中のクロサンテル残留物の濃度を可食組織中のクロサンテル残留物の濃度に外挿することが可能と考えられる。これを拡大解釈すると、クロサンテルを投与した動物の出荷時期を決めるのに血漿中の残留物濃度のモニタリングを使うことが可能ということになる。

JECFA では、JECFA の第 36 回会議のために作成したモノグラフに示された残留物の化学的データを用いて羊における MRL を勧告した。その勧告では休薬 28 日後の腎臓中における MRL を 1.5 ppm と計算していたが、羊における放射能標識体の経口投与試験で測定された休薬 35 及び 42 日後の腎臓中における親化合物であるクロサンテルの濃度はこの値を上回るものであるという認識はその当時からあった (Meuldermans et al., 1982)。そこで MRL を再評価したところ、腎臓中における MRL を 5 ppm へと上方修正しても、この薬物がヒトの食品安全性に与える影響はないものと判断した。表 14 には、この修正を組み込んである。

羊

JECFA が第 36 回会議で 0~0.03 mg/kg と設定した ADI に基づいてクロサンテルの一日摂取許容量を計算すると、体重が 60 kg の人が食肉 500 g を食べた場合の薬物に関連した残留物の総量は 1.8 mg となる。羊において試験されたいずれの用量でも、休薬 14 日の時点では ADI を越えることはない。しかしながら、試験で用いられた用量は経口投与の 10 mg/kg 及び筋肉内投与の 5 mg/kg であった。休薬期間を 28 日としたものの摂取では、クロサンテル残留物量は ADI を十分に下回る。クロサンテルの経口 (10 mg/kg) 及び筋肉内 (5 mg/kg) 投与試験で得られたデータに基づき、JECFA は、親化合物であるクロサンテルの MRL を腎臓中では 5,000 µg/kg、筋肉及び肝臓中では 1,500 µg/kg、また脂肪中では 2,000 µg/kg とすることを勧告した。表 14 参照のこと。

表 14. 羊におけるクロサンテルの MRL の勧告値 (µg/kg)

組織	休薬 28 日の濃度 (測定値、mg/kg)		クロサンテル消費量 (mg)		MRL 勧告値 (親化合物)	消費量 mg (a) (理論値)
	経口投与: 10 mg/kg	筋肉内投与: 5 mg/kg	経口投与	筋肉内投与		
筋肉	<0.4	1.1	0.12	0.33	1,500	0.45
肝臓	0.8(1.14) ^b	0.7(1.17) ^c	0.11	0.12	1,500(2500) ^c	0.25
腎臓	0.7	1.2	0.04	0.06	5,000	0.25
脂肪	0.7	0.4	<u>0.04</u>	<u>0.02</u>	2,000	<u>0.10</u>
合計			0.31	0.53		1.05

a) 筋肉 0.3 kg、肝臓 0.1 kg、腎臓及び脂肪 0.05 kg を毎日摂取するとした場合

b) 測定値を 70 % で補正した総残留物の推定値

c) 測定値を 60 % で補正した総残留物の推定値

牛

JECFA の第 36 回会議で牛における MRL の暫定値が提案されたが、牛における残留物に関しては提出されつつあったより完全なデータパッケージが整ったことから、委員会では新しい MRL を勧告する。休薬期間 42 日後で、クロサンテル残留物の摂取は ADI である 1.8 mg を下回る。クロサンテルの経口 (10 mg/kg) 及び筋肉内 (2.5 mg/kg) 投与試験のデータに基づき、JECFA では、親化合物であるクロサンテルの MRL を筋肉及び肝臓中では 1,000 µg/kg の、腎臓及び脂肪中では 3,000 µg/kg とすることを勧告した。表 15 参照のこと。

表 15. 牛におけるクロサンテルの MRL の勧告値(μg/kg)

組織	休薬 28 日*又は 42 日*の濃度 (測定値、mg/kg)		クロサンテル消費量 (mg)		MRL 勧告値 (親化合物)	消費量 mg (a) (理論値)
	経口投与:10 mg/kg	筋肉内投与:2.5 mg/kg	経口投与	筋肉内投与		
筋肉	0.19	0.29	0.06	0.09	1,000	0.30
肝臓	0.16(1.6)b	0.56(5.6)b	0.16	0.56	1,000(10,000)b	1.00
腎臓	0.83(1.0)c	1.39(1.7)c	0.05	0.09	3,000(3,750)c	0.19
脂肪	0.7(1.0)d	2.36(3.4)d	<u>0.05</u>	<u>0.17</u>	3,000(4,290)d	<u>0.21</u>
合計			0.32	0.91		1.70

*-経口投与の場合は休薬 28 日のデータを、非経口投与の場合は休薬 42 日のデータを要約

a) 筋肉 0.3 kg、肝臓 0.1 kg、腎臓及び脂肪 0.05 kg を毎日摂取するとした場合

b) 測定値を 10 %で補正して総残留物を推定

c) 測定値を 80 %で補正して総残留物を推定

d) 測定値を 70 %で補正して総残留物を推定

クロサントールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1992）

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
AUC _{0-∞}	area under the curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大までの曲線下面積
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
F	female	雌
GLC	gas-liquid chromatography	ガス-液体クロマトグラフィー
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IM	intramuscular	筋肉内投与
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MA	male	雄
MRL	maximum residue limit	最大残留基準値
NA	not analyzed	分析せず
PO	(per) oral	経口投与
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	(elimination) half-life time	(消失) 半減期
t _{max}	time to attain the maximum concentration	最高濃度到達時間
TRA	total radioactivity	総放射活性
UV	ultraviolet	紫外線

クロサンテル 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1996

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500012643.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Closantel, 1996

クロサンテル 評価書和訳と情報整理 EMEA(1996) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	77
クロサンテル(原文 p.1)	77
概略報告(原文 p.1)	77
牛の種に関して	77
羊の種に関して	78
クロサンテルの毒性試験と結果の概要(評価書:EMEA(1996))	79
略称.....	79

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
クロサンテル	1
概略報告	1
牛の種に関して	1
羊の種に関して	2
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
CLOSANTEL	1
SUMMARY REPORT	1
With regard to the bovine species	1
With regard to the ovine species	2

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

クロサンテル(原文 p.1)

概略報告(原文 p.1)

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)はその第36回会合において、下記の mg/kg クロサンテルで表されるクロサンテルの最大残留物基準値(MRLs)を提案した。

標的組織	牛	羊
筋肉	0.5	1.5
肝臓	1.0	1.5
腎臓	2.0	1.5
脂肪	不検出(ND)	1.5

牛属の種に関して JECFA は暫定 MRLs を採用したが、これは、総残留物及びマーカークロサンテルに選択されたクロサンテルとその総残留物との経時的関係の特性を明らかにする代謝試験が欠落していたためである。製造所が推奨する投与量において実施された残留試験も同様に欠落していた。

羊の種に関しては、残留物動態試験の結果を全ての様々な食品の MRL に簡便化するために、一つとすることを許容した。

JECFA は、第40回会合において追加された科学的情報に基づき、1990年に設定された MRLs の再評価に着手した。

牛属の種に関して

JECFA の要請に応じて提出された代謝試験から、クロサンテルが肝臓中を除く組織中の大半において不完全に代謝されることが示された。脂肪中においては少なくとも総残留物の70%、腎臓中では80%、また筋肉中においては100%に相当した。その一方で、肝臓中においてはクロサンテルはわずか10%にしか相当しなかった。放射標識元素を用いた動態試験では、血漿及び組織間の放射活性濃度比が牛及び羊のいずれの種でも経時的変化がないことが示された。従って、1990年に提案された暫定 MRLs は以下の通りに修正された。

- ・ 筋肉中では 1 mg/kg、これはクロサンテルが筋肉組織中において著しく代謝されることがないと評価できる限り、約 1 mg/kg 総残留物に相当する。
- ・ 肝臓中では 1 mg/kg、これはクロサンテルが肝臓組織中における総残留物量の 10 % に相当する限り、約 10 mg/kg 総残留物に相当する。
- ・ 腎臓中では 3 mg/kg、これはクロサンテルが腎臓組織中における総残留物量の 80 % に相当する限り、約 3.75 mg/kg 総残留物に相当する。
- ・ 脂肪中では 3 mg/kg、これはクロサンテルが脂肪組織中における総残留物量の 70 % に相当する限り、約 4.29 mg/kg 総残留物に相当する。

これらの新しい MRLs 及び食事摂取基準(standard food package)に基づき、一日当たり消費者に吸収されると考えられる総残留物量は 1.7 mg となり、この値は 1.8 mg/kg と設定された許容一日摂取量(ADI)よりも低い。経口投与(10 mg/kg)後の尊重すべき休薬期間は 14 日間未満であるが、非経口投与

(5 mg/kg)後はクロサンテルはその期間よりもかなり長く(42 日間)残留する。

羊属の種に関して

クロサンテルの動態に関する新たな情報から、腎臓中におけるクロサンテル残留物の濃度は、生物学的変動により 1.5 mg/kg と設定された MRL を時々上回ることが示された。一日当たり吸収される残留物量である 0.85 mg は 1.8 mg と設定された ADI を大きく下回ることから、JECFA は 1990 年に生物学的変動を含む安全域を設けるため、設定された MRL を再検討した。

羊の種に関して新しく提案された MRL は次の通りである。

筋肉及び肝臓中においては 1.5 mg/kg、脂肪中においては 2 mg/kg、また肝臓中においては 5 mg/kg。

これらの新しい MRL に基づいた一日当たり吸収される恐れがある残留物の量は 1.05 mg となり、1.8 mg と設定された ADI を下回った。

要約すると、第 40 回 JECFA 会合によりクロサンテルに適用される MRL は次の通りである。

標的組織	牛	羊
筋肉	1 mg/kg	1.5 mg/kg
肝臓	1 mg/kg	1.5 mg/kg
腎臓	3 mg/kg	5 mg/kg
脂肪	3 mg/kg	2 mg/kg

動物用医薬品委員会の残留物安全性に関する作業部会はこれらの JECFA による提案に従うことに合意した。

クロサントールの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

毒性試験の該当データなし

MRLs

標的組織	牛	羊
筋肉	1 mg/kg	1.5 mg/kg
肝臓	1 mg/kg	1.5 mg/kg
腎臓	3 mg/kg	5 mg/kg
脂肪	3 mg/kg	2 mg/kg

ADI=1.8 mg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
ND	Not-detectable	不検出
WHO	World Health Organization	世界保健機関

