

(案)

動物用医薬品評価書

クロサンテル

2015年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的、使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（牛）	7
(3) 薬物動態試験（羊）	8
(4) 代謝試験（ラット）	10
(5) 代謝試験（牛）	10
(6) 代謝試験（羊）	11
2. 残留試験 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	12
(1) 残留試験（牛）	12
(2) 残留試験（羊）	15
3. 遺伝毒性試験 <span style="background-color: yellow;">構造について追記</span>	17
4. 急性毒性試験 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	19
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 13 週間亜急性毒性試験（ラット） <span style="background-color: yellow;">眼科検査について追記</span>	19
(2) 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ） <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	20
(3) 亜急性毒性試験（羊）＜参考資料＞ <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	21
6. 慢性毒性及び発がん性試験	21
(1) 18 か月間発がん性試験（マウス） <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span>	21
(2) 24 か月間発がん性試験（ラット） <span style="background-color: yellow;">NOAEL の設定について要審議</span>	22
7. 生殖発生毒性試験 <span style="background-color: yellow;">説明済・未審議</span>	24
(1) 3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞	24
(2) 生殖毒性試験（ラット）	25

1	(3) 生殖毒性試験（牛及び羊、経口又は筋肉内投与）＜参考資料＞	26
2	(4) 生殖毒性試験（羊）＜参考資料＞	26
3	(5) 周産期・授乳期投与試験（ラット）	27
4	(6) 発生毒性試験（ラット）	27
5	(7) 発生毒性試験（ウサギ）	27
6	8. その他の知見	II.1.(7)から移動 説明済・未審議 28
7	8-9. ヒトにおける知見	説明済・未審議 28
8		
9	III. 食品健康影響評価	説明済・未審議 30
10	1. 国際機関等における評価	30
11	(1) JECFA における評価	30
12	(2) EMA (EMEA) における評価	30
13	(3) 日本における評価	30
14	2. 食品健康影響評価について	30
15		
16	・表 20 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	32
17	・別紙：検査値等略称	33
18	・参照	34
19		
20		
21		
22		
23		

1 〈審議の経緯〉

- 2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）  
 2012 年 2 月 24 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0222 第 3 号）、関係資料の接受  
 2012 年 3 月 1 日 第 421 回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2013 年 8 月 1 日 第 155 回動物用医薬品専門調査会  
 2015 年 1 月 15 日 第 175 回動物用医薬品専門調査会

2

3 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

4

5 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013 年 9 月 30 日まで)		
山手 丈至（座長*）	頭金 正博	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理*）	能美 健彦	吉田 敏則**
石川 さと子	福所 秋雄	渡邊 敏明
石川 整	舞田 正志	
寺本 昭二	松尾 三郎	* : 2012 年 8 月 22 日から
天間 恭介	山口 成夫	** : 2012 年 10 月 1 日から

(2013 年 10 月 1 日から)		
山手 丈至（座長*）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理*）	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	* : 2013 年 10 月 22 日から

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

要 約

寄生虫駆除剤である「クロサンテル」(CAS No. 57808-65-8) について、JECFA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（ラット、牛及び羊）、代謝（ラット、牛及び羊）、残留（牛及び羊）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット、牛及び羊）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

## 1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

## 2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤

4

## 5 2. 有効成分の一般名

6 和名：クロサンテル

7 英名：Closantel

8

## 9 3. 化学名

10 CAS (No. 57808-65-8)

11 英名：N-[5-Chloro-4-[(4-chlorophenyl) cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-  
12 hydroxy-3,5-diiodobenzamide

13

## 14 4. 分子式

15  $C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$ 

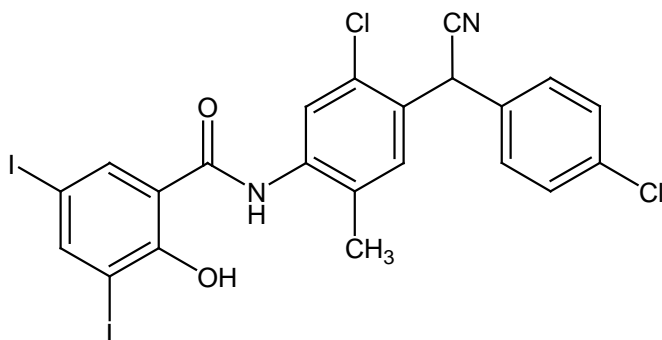
16

## 17 5. 分子量

18 663.07

19

## 20 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

21

## 22 7. 使用目的、使用状況等

23 クロサンテルはサリチルアニリド誘導体で、主に肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 等の吸虫  
24 類 (trematodes)、血液や血漿を餌とする線虫類 (nematodes) 及び節足動物 (arthropods)  
25 の複数の種や発育過程に対して使用される広範囲のスペクトルを有する寄生虫駆除剤で  
26 ある。

27 海外では、クロサンテルは、牛や羊に広く使用されており、予防及び治療を目的とし  
28 て、ドレンチ<sup>1</sup>剤、ボラス<sup>2</sup>剤及び注射剤 (皮下又は筋肉内投与) が用いられる。また、

<sup>1</sup> drench : 飲薬。動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬。(参照 B) [ブラッド獣医学辞典 p. 265]

<sup>2</sup> bolus : 丸薬。食塊 (容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊。) (参照 B) [ブラッド獣医学辞典 p. 108]

- 1 羊にはドレンチ剤としてメベンダゾールや複数の他のベンズイミダゾールとの合剤が、  
2 牛にはボーラス剤としてレバミゾールとの合剤が用いられる。（参照 3） [JECFA FAS27 -p. 1]  
3 日本では、動物用又はヒト用医薬品としての承認はない。  
4 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>3</sup>が設定されている。（参照 1）  
5  
6

---

<sup>3</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA の評価書等を基に、クロサンテルの毒性に関する主な知見を  
3 整理した。（参照 3～6）

4 検査値略称を別紙に示した。

5 各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられた  $^{14}\text{C}$  標識クロサンテルは、カルボニル  
6 基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサンテル」という。）であっ  
7 た。

8

## 9 1. 薬物動態試験

審議済

## 10 (1) 薬物動態試験（ラット）

11 ① ラット（Wistar 系、雄 5 匹）を用いたクロサンテル製剤（0.5%懸濁液）の単回経口  
12 投与（20 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

13 血清中のクロサンテル濃度は、投与 1 日後に最高値（73.1±10.3 µg/mL）に達し、  
14 その後は単一指数的に消失した。半減期は 2.8 日で、薬物濃度曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）  
15 は 408 µg・日/mL であった。（参照 4） [FAO FNP41/5 -p. 2]

16

17 ② ラット（Wistar 系、体重約 242 g、雄 5 匹）を用いた[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサンテルの  
18 経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。総放射活性濃度を燃焼  
19 計数方式又は直接計数方式により測定した。

20 投与 10 日後の血漿中の総放射活性濃度は 3.54 µg/mL であった。

21 投与後 10 日間の排泄率は糞中では投与量の 88.4%、尿中では投与量の 0.4%で、主  
22 な排泄経路は糞中であった。投与後 2 日以内に、投与量の約半分が排泄された。（参照  
23 3～5） [3 : JECFA FAS27 -2. 1. 2. 1] [5 : FAO FNP41/3 -p. 34] [4 : FAO FNP41/5 -p. 3]

24

## 25 (2) 薬物動態試験（牛）

26 ① 牛（ホルスタイン種、去勢雄 4 頭及び未経産雌 5 頭）を用いた[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサ  
27 ンテルの単回経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。全血中の  
28 総放射活性を燃焼-LSCにより、血漿中の総放射活性を直接計数方式により測定した。  
29 また、尿及び糞中の総放射活性をそれぞれ LSC 及び燃焼-LSC により、各組織（肝臓、  
30 腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総放射活性を直接計数方式により測定した。

31 全血及び血漿中の総放射活性濃度は投与 48 時間後に最高値（全血中：26.8 µg eq/mL、  
32 血漿中：35.7 µg eq/mL）に達した。血漿中総放射活性の半減期は 11 日、AUC<sub>0-∞</sub>は  
33 593 µg eq・日/mL であった。

34 投与後 42 日間までに、投与量の 90%が糞中に、0.25%未満が尿中に排泄された。

35 血漿中放射活性濃度に対する組織中放射活性濃度の比を表 1 に示した。これらのデ  
36 ータから、これらの比は羊の場合 [1. (3)①] と同様に投与後の経過時間とは無関係で  
37 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  
38 すると考えられた。（参照 4） [FAO FNP41/5 -p. 3, 7]

39

40

表 1 牛における  $^{14}\text{C}$  標識クロサンテルの経口投与後の  
血漿中放射活性濃度（1 とする）に対する組織中放射活性濃度の比

組織	投与後日数（日）		
	14	28	42
肝臓	0.227	0.312	0.423
腎臓	0.153	0.169	0.192
筋肉	0.044	0.044	0.050
脂肪（腸間膜）	0.067	0.108	0.077

② 牛（ホルスタイン種、体重  $270 \pm 28$  kg、雌雄各 6 頭、4 頭/時点）を用いたクロサンテル製剤（5%懸濁液）の単回経口投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は、投与 2 日後までに最高値（平均  $30.7 \mu\text{g/mL}$ ）に達した。半減期は平均 11 日、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は平均  $517 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$  であった。（参照 4）[FAO FNP41/5 -p. 11]

③ 乳牛（3 頭）を用いたクロサンテル製剤（5%注射液）の単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は、投与 2～4 日後に最高値（約  $45 \mu\text{g/mL}$ ）に達した。血漿容積を牛の体重の 5%と仮定すると、この最高濃度は投与量の約 45%に相当すると考えられた。

乳汁中のクロサンテル濃度は投与 4 日後に最高値（ $1 \mu\text{g/mL}$ ）に達した。1 日の産乳量を 20 L と仮定すると、投与量の約 1%が乳汁中へ排泄されると考えられた。

投与 4 日後以降の血漿及び乳汁中から排泄されるクロサンテルの半減期は、いずれも約 12 日で、両体液間の動的平衡を示した。しかしながら、乳汁中濃度は、血漿中濃度の約 1/45 であった。3 頭の間で血漿又は乳汁について大きな差はみられなかった。

（参照 3）[JEGFA FAS27 -2. 1. 1. 2]

④ 子牛（体重  $118 \pm 22$  kg、3 頭/群）を用いたクロサンテルの筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

血漿中のクロサンテル濃度は投与 14 日後に平均で  $10 \mu\text{g/mL}$  であった。半減期は 12 日で、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（検出限界  $0.1 \mu\text{g/mL}$ ）。組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中では、クロサンテルは投与 56 日後に検出されなくなった。（参照 4、5）[4 : FAO FNP41/5 -p. 11][5 : FAO FNP41/3 -p. 38]

### （3）薬物動態試験（羊）

① 羊（テクセル種、体重 27～35 kg、雄 3 頭及び雌 2 頭/群）を用いた[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサンテル（溶媒：5%プロピレングリコール及び水）の胃管を用いた経口投与（10 mg/kg 体重）又は筋肉内投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。全

1 血中の総放射活性を燃焼-LSC により、血漿中の総放射活性を直接計数方式により測  
2 定した。尿中及び糞中の総放射活性をそれぞれ LSC 及び燃焼-LSC により、各組織（肝  
3 臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総放射活性を直接計数方式により測定した。

4 血漿中の放射活性濃度は、両投与経路ともに投与 8～24 時間後に最高値（経口投与：  
5  $47.0 \pm 11 \mu\text{g eq/mL}$ 、筋肉内投与： $47.9 \pm 4.4 \mu\text{g eq/mL}$ ）に達した。半減期は、経口投  
6 与では 26.7 日、筋肉内投与では 22.7 日であった。（参照 3） $AUC_{0-\infty}$ は、経口投与で  
7 は  $1,303 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ 、筋肉内投与では  $1,027 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$  と両投与経路でほぼ同じであ  
8 ったことから、経口投与時のクロサンテルの全身生物学的利用率は、筋肉内投与時の  
9 半分であることが示された。（参照 3、4）

10 血漿中放射活性濃度に対する全血中放射活性濃度の比は 0.65 であったことから、  
11 血球に結合する割合は無視できる程度であるが、血漿タンパク質に結合した画分は非  
12 常に高い（99%超）と考えられた。この結果は全血又は血漿に  $^{14}\text{C}$  標識クロサンテル  
13 を添加した場合と同様であった。（参照 3、4）

14 経口又は筋肉内投与後 8 週間以内に、投与量の約 80%が糞中に、0.5%が尿中に排泄  
15 された。経口投与後 2 日間の糞中の放射活性排泄率が筋肉内投与時より高いこと（経  
16 口投与：43.3%、筋肉内投与：10.4%）から、経口投与後の全身生物学的利用率は筋肉  
17 投与時よりも小さいことが示された。

18 組織中の総放射活性濃度は、両投与経路でほぼ同じであった。総放射活性濃度は、  
19 肺及び腎臓で高く（投与 14～21 日後で  $3.3 \sim 3.8 \mu\text{g/g}$ ）、腎臓中の半減期は 25 日であ  
20 った。肝臓における総放射活性濃度は、心臓（投与 14～21 日後で  $1.7 \sim 2.8 \mu\text{g/g}$ ）と  
21 同等であった。

22 両投与経路における血漿中放射活性濃度に対する組織中放射活性濃度の比を表 2 に  
23 示した。血漿中濃度は組織中濃度より高かった。これらの比は、投与後の経過時間及  
24 び投与経路に依存しないことから、血漿中からの放射活性の消失は、組織中からの残  
25 留物の消失を非常によく反映すると考えられた。（参照 3～5）[3: JECFA FAS27 -2. 1. 1. 1] [5:  
26 FAO FNP41/3-p. 34-35] [4: FAO FNP41/5 -p. 5]

27  
28 表 2 羊における  $^{14}\text{C}$  標識クロサンテルの経口又は筋肉内投与後の  
29 血漿中放射活性濃度（1 とする）に対する組織中放射活性濃度の比

投与方法 (投与量)	組織	投与後日数 (日)				
		14	21	35	42	56
経口 (10 mg/kg 体重)	肝臓	0.081	0.084	0.077	0.099	0.078
	腎臓	0.172	0.157	0.153	0.111	0.163
	筋肉	0.039	0.040	0.034	0.016	0.028
	脂肪 (腸間膜)	0.009	0.004	0.007	0.003	0.013
筋肉内 (5 mg/kg 体重)	肝臓	0.083	0.119	0.090	0.107	0.095
	腎臓	0.135	0.155	0.156	0.158	0.235
	筋肉	0.023	0.025	0.033	0.021	0.027
	脂肪 (腸間膜)	0.010	0.026	0.006	0.007	0.013

30  
31 ② 羊（体重  $47 \pm 11 \text{ kg}$ 、3 頭/群）を用いたクロサンテルの単回経口投与（5 又は 10

1 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。血液試料は投与 2 週間毎に採取され  
2 た。

3 血漿中クロサンテル濃度は両投与量群ともに投与 14 日後に最も高かった (5 mg/kg  
4 体重投与群 : 14.5 µg/mL、10 mg/kg 体重投与群 : 33.9 µg/mL)。半減期は両投与量群  
5 ともに 24 日で、投与 84 日後の血漿中のクロサンテル濃度は、5 mg/kg 体重投与群で  
6 は 1.7 µg/mL に、10 mg/kg 体重投与群では 3.8 µg/mL に減少した。(参照 4、5) [4 :  
7 FAO FNP41/5 -p. 10] [5 : FAO FNP41/3 -p. 37-38]

8

9 ③ 羊 (雌雄各 2 頭/群) を用いたクロサンテル (溶媒 : 5%プロピレングリコール及び  
10 水) の単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 又は単回筋肉内投与 (5 mg/kg 体重) による薬  
11 物動態試験が実施された。

12 血漿中のクロサンテル濃度は、両投与経路ともに投与 8~24 時間後に最高値 (経口  
13 投与 : 48~62 µg/mL、筋肉内投与 : 51~68 µg/mL) に達した。半減期は両投与経路  
14 ともに約 15 日であった。筋肉内投与では投与約 4 日後までに投与量の最大 60%が血  
15 漿中に存在したが、経口投与では投与量の 25~30%のみであった。

16 組織中のクロサンテル濃度は、血漿中濃度の 1/7~1/21 であり、肺及び腎臓では高  
17 く、肝臓、筋肉及び脂肪ではやや低かった。(参照 3) [JECFA FAS27 -2.1.1.1]

18

#### 19 (4) 代謝試験 (ラット)

20 ラットに[carbonyl-<sup>14</sup>C]クロサンテルを経口投与 (10 mg/kg 体重) した試験 [1. (1)②]  
21 において、投与 10 日後の血液中、投与後 10 日間の尿及び糞 (24 時間毎に採取) のク  
22 ロサンテル及びその代謝物が HPLC により同定された。

23 投与 10 日後の血漿中 (3.54 µg/mL) では、総放射活性の 93.4%がクロサンテル、4.7%  
24 がモノヨードクロサンテルであった。

25 糞中代謝物は、未変化体クロサンテル (投与後 24 時間で糞中放射活性の 90%、投与  
26 192~240 時間で 76%) 及びモノヨードクロサンテル (初回採取試料中放射活性の 3.4%、  
27 最終採取試料中放射活性の 19%) であった。モノヨードクロサンテルの大部分は、3-モ  
28 ノヨードクロサンテルであった。脱ヨウ素化クロサンテル (微量) 及び未同定代謝物 (糞  
29 中放射活性の約 3~6%) も存在した。

30 尿中には、クロサンテル及びモノヨードサリチル酸と共溶出される代謝物が認められ  
31 た。クロサンテルの代謝物は、クロサンテルの還元的脱ヨウ素化及びアミド加水分解に  
32 よって生ずると考えられた。硫酸又はグルクロン酸抱合体は全く検出されなかった。(参  
33 考 3~5) [3 : JECFA FAS27 -2.1.2.1] [5 : FAO FNP41/3 -p. 34] [4 : FAO FNP41/5 -p. 3] (Mannens, et al.,  
34 1989)

35

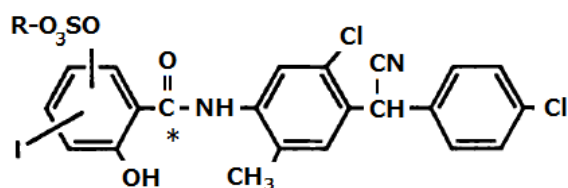
#### 36 (5) 代謝試験 (牛)

37 牛に[carbonyl-<sup>14</sup>C]クロサンテルを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) した試験 [1. (2)①]  
38 において、代謝物が検討された。代謝物のパターンは radio-HPLC により同定された。  
39 血漿中の総放射活性はすべて未変化体クロサンテルであった。

40 糞、腎臓、筋肉及び脂肪中における総放射活性の主要成分は未変化体クロサンテル

1 (糞：82%、腎臓：70～80%、筋肉：80～100%、脂肪：60～100%) であった。肝臓で  
 2 は、未変化体クロサンテルはわずか（6～15%）で、総放射活性の 40～77%は 3-モノヨ  
 3 ードクロサンテルであった。

4 投与後 2 週間の糞のメタノール抽出物中において、投与量の約 6%を占める代謝物が  
 5 検出され、この代謝物は胆汁中にも検出された。この代謝物は、質量及び UV 分析によ  
 6 り、ベンズアミド構造の芳香環に水酸基が一つ置換したモノヨードクロサンテル誘導体  
 7 の硫酸抱合体と推定された（図 1 参照）。（参照 4） [FAO FNP41/5 -p.4 (Van Leemput et al.,  
 8 1991)]



R = H, Na or K

10 図 1 牛の糞及び胆汁中のクロサンテル代謝物 (\*は  $^{14}\text{C}$  標識炭素を示す。)

#### 11 (6) 代謝試験（羊）

12 羊に[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサンテルを経口投与(10 mg/kg 体重)又は筋肉内投与(5 mg/kg  
 13 体重)した試験 [1. (3)①] において、代謝物が検討された。代謝物のパターンは radio-  
 14 HPLC により同定された。

15 経口又は筋肉内投与後の糞中総放射活性の主要成分は未変化体クロサンテル（80～  
 16 90%）であった。糞中の二つの代謝物が、3-モノヨードクロサンテル及び 5-モノヨード  
 17 クロサンテルと同定され、3-モノヨードクロサンテルは 5-モノヨードクロサンテルより  
 18 も多かった。糞中には、脱ヨウ素化クロサンテルは検出されなかった。

19 筋肉、腎臓及び脂肪中では、総放射活性のほとんどは未変化体クロサンテルであった。  
 20 肝臓では、筋肉内投与後の総放射活性の 61%が、経口投与後の総放射活性の 71%が未変  
 21 化体クロサンテルで、主要代謝物は、モノヨードクロサンテルであった。

22 尿中では、未同定代謝物が認められたが、尿中総放射活性排泄率が投与量の 0.5%に過  
 23 ぎないため、これらの構造解析は試みられなかった。羊におけるクロサンテルの代謝経  
 24 路を図 2 に示した。

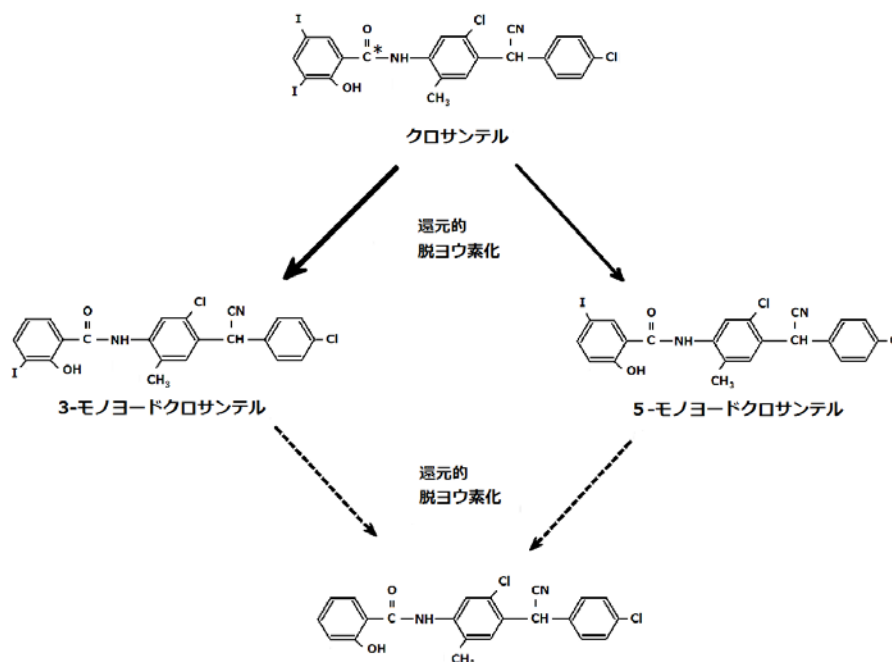


図 2 羊におけるクロサンテルの代謝経路（\*は  $^{14}\text{C}$  標識炭素を示す。）

以上のことから、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脱ヨウ素化反応であった。完全な脱ヨウ素化も起こり得るが、脱ヨードクロサンテルは検出されなかった。また、アミド部位の加水分解がもう一つの可能性として起こり得るが、その代謝経路により産生される代謝物（例えば、3,5-ジヨードサリチル酸）は同定されなかった。JECFA 評価書では、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察されている。（参照 3～5） [3 : JECFA FAS27 -2. 1. 2. 2] [5 : FAO FNP41/3 -p. 33-36] [4 : FAO FNP41/5 -p. 4- 7] (Meuldermans, et al., 1982; Michiels, et al., 1987)

## 2. 残留試験

審議済

### (1) 残留試験（牛）

#### ① 経口投与

- a. 牛に[carbonyl- $^{14}\text{C}$ ]クロサンテルを単回経口投与（10 mg/kg 体重）した試験 [1. (2) ①] において、投与 14、28 及び 42 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腸間膜の脂肪）中の総残留濃度及びクロサンテル濃度が測定された。

結果を表 3 に示した。総残留濃度は肝臓で最も高く、クロサンテル濃度は腎臓で最も高かった。（参照 4） [FAO FNP41/5 -p. 7]

表 3 牛における  $^{14}\text{C}$  標識クロサンテル単回経口投与後の組織中の  
総残留濃度 (TR) 及びクロサンテル濃度 (C) ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	投与後日数 (日)					
	14 <sup>a</sup>		28 <sup>b</sup>		42 <sup>c</sup>	
	TR	C	TR	C	TR	C
肝臓	3.71	0.54*	2.41	0.17*	1.13	<0.1
腎臓	2.50	1.87	1.28	1.05	0.47	0.38
筋肉	0.71	0.57	0.34	0.37	0.13	0.16*
脂肪 (腸間膜)	1.09	0.78	0.83	0.52	0.20	0.18

a : 未経産牛 2 頭及び去勢牛 1 頭

b : 未経産牛 1 頭及び去勢牛 2 頭

c : 未経産牛 2 頭及び去勢牛 1 頭

\* : 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下であった 1 例を除いた平均値

b. 牛にクロサンテル製剤 (5%懸濁液) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) した試験 [1. (2)②] において、各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のクロサンテル濃度を HPLC (検出限界 0.1  $\mu\text{g/g}$ ) により測定した。

結果を表 4 に示した。投与 14 及び 28 日後では、腎臓で最も高い残留がみられた。(参照 4) [FAO FNP41/5 -p.11]

表 4 牛におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	投与後日数 (日)		
	14	28	42
肝臓	0.68±0.52	0.16±0.02 <sup>a</sup>	0.49 <sup>c</sup>
腎臓	2.14±1.00	0.83±0.31	0.33±0.26
筋肉	0.41±0.10	0.19±0.05 <sup>a</sup>	0.19±0.10 <sup>b</sup>
脂肪	0.65±0.20	0.18±0.03 <sup>b</sup>	ND

a : 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下の 2 例を除外した平均値

b : 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下の 1 例を除外した平均値

c : 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下の 3 例を除外した平均値

ND : 全例で 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下

n=4

c. 妊娠牛 (10 頭) を用いたクロサンテルの経口投与 (10 mg/kg 体重/日) による残留試験が実施された。投与を乾乳期の初め (分娩 45~55 日前) に行い、少なくとも分娩 28 日後までの乳汁中のクロサンテル濃度を測定した。

乳汁中のクロサンテル濃度は、約 10~500  $\mu\text{g/kgng/g}$  の範囲であった。初乳期以降 (分娩約 3 日後から) では、クロサンテル濃度は 50  $\mu\text{g/kgng/g}$  以下に減少した。全体として初乳期後の時点のクロサンテルの濃度は 30  $\mu\text{g/kgng/g}$  未満であった。95 パーセンタイル値は 50  $\mu\text{g/kgng/g}$  未満であった。(参照 6) [EMA 2012 -p. 3/8]

修正 : 「 $\mu\text{g/kg}$ 」 → 「ng/g」

## ② 皮下投与

去勢牛 (体重 200 kg、3 頭/群) を用いたクロサンテルの反復皮下投与 (投与開始及び投与開始 21 日後に 15 mg/kg 体重/日、投与開始 50、80 及び 120 日後に 10 mg/kg

1 体重/日を投与) による残留試験が実施された。投与開始 21、35、65 及び 135 日後の  
2 血漿中並びに投与開始 35、65、95、135 及び 150 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉  
3 及び脂肪）中のクロサンテル濃度を HPLC により測定した。

4 試験期間中の血漿中のクロサンテル濃度は 88～150 µg/mL であった。

5 組織中のクロサンテル濃度を表 5 に示した。組織中のクロサンテル濃度は、腎臓中  
6 で最も高かった。（参照 4、5） [4 : FAO FNP41/5 -p. 12] [5 : FAO FNP41/3 -p. 38-39]

7  
8 表 5 去勢牛におけるクロサンテル反復皮下投与後の  
9 組織中のクロサンテル濃度 (µg/g)

組織	投与開始後日数* (日)				
	35 (7)	65 (15)	95 (15)	135 (15)	150 (30)
肝臓	15.6	14.6	14.1	15.7	10.3
腎臓	20.5	19.7	20.1	19.4	12.7
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
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

10 \*: ( ) は各投与後日数を指す。

### 11 ③ 筋肉内投与

12 a. 子牛 (平均体重 166 kg、雄 2 頭及び雌 1 頭/時点) を用いたクロサンテルの単回筋  
13 肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。血清 (各時点の 1 頭及  
14 び休薬 56 日後まで生存した雌 1 頭) 中並びに投与 14、28 及び 56 日後の各組織  
15 (肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲脂肪) 中のクロサンテル濃度を HPLC (検出限界 0.1  
16 µg/g (又は µg/mL)) により測定した。

17 結果を表 6 に示した。組織中のクロサンテル濃度は、投与 14 及び 28 日後では腎  
18 臓で最も高かった。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  
19 ようにみられた。（参照 4、5） [4 : FAO FNP41/5 -p. 12] [5 : FAO FNP41/3 -p. 39]

20  
21 表 6 子牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の  
22 血清中及び組織中のクロサンテル濃度 (µg/g 又は µg/mL)

対象	投与後日数 (日)			
	14	28	42	56
血清	21	13	9	6.8
肝臓	1.54	1.43	0.56	
腎臓	2.84	2.93	1.39	
筋肉	0.67	0.70	0.29	
脂肪 (腎周囲)	2.08	1.97	2.36	

23  
24 b. 子牛 (平均体重 203 kg、雄 2 頭及び雌 1 頭/時点) を用いたクロサンテルの筋肉内  
25 投与 (5 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。投与 28 日後 (雌 1 頭) 及び投  
26 与 84 日後 (雄 1 頭) の血清中並びに投与 28 及び 56 日後の各組織 (肝臓、腎臓、  
27

1 筋肉及び脂肪) 中のクロサンテル濃度を HPLC (検出限界 0.1 µg/g (又はµg/mL))  
 2 により測定した。

3 結果を表 7 に示した。[2. (1)③ a] の結果 (表 6) と対比して、本試験では、脂  
 4 肪からのクロサンテルの消失を示した。(参照 4、5) [4:FAO FNP41/5 -p. 13] [5:FAO FNP41/3-  
 5 p. 34]

6

7 表 7 子牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の  
 8 血清中及び組織中のクロサンテル濃度 (µg/g 又はµg/mL)

対象	投与後日数 (日)		
	28	56	84
血清	20		2.3
肝臓	1.71	0.58	
腎臓	4.95	1.58	
筋肉	0.94	0.39	
脂肪	6.03	1.31	

9

10 c. 乳牛 (平均体重 350 kg、3 頭) を用いたクロサンテルの単回筋肉内投与 (5 mg/kg  
 11 体重) による残留試験が実施された。乳汁中のクロサンテル濃度を UV 検出器付き  
 12 HPLC (検出限界 0.5 µg/g(又はµg/mL)) により測定した。

13 結果を表 8 に示した。クロサンテル濃度は、投与 4~7 日後に最高となった。(参  
 14 照 4、5) [4 : FAO FNP41/5 -p. 13] [5 : FAO FNP41/3-p. 34]

15

16 表 8 乳牛におけるクロサンテル単回筋肉内投与後の  
 17 乳汁中のクロサンテル濃度 (µg/g(又はµg/mL))

投与後日数 (日)	1	2	3	4	5	6
乳汁中濃度	0.47	0.80	0.66	1.01	0.88	0.92

投与後日数 (日)	7	14	21	28	35
乳汁中濃度	1.07	0.48	0.52	0.08	0.22

18

19 (2) 残留試験 (羊)

20 ① 経口投与

21 a. 羊 (体重 26.9±2.1 kg、雄 2 頭及び雌 1 頭/時点) を用いたクロサンテルの単回経  
 22 口投与 (5 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。投与 14、18 及び 42 日後の  
 23 各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のクロサンテル濃度を HPLC (検出限界 0.1  
 24 µg/g) により測定した。別途雄 1 頭について同様に投与し、投与 56 日後の血清中  
 25 のクロサンテルを同様に測定した。

26 血清中のクロサンテル濃度は 1.6 µg/mL であった。

27 組織中のクロサンテル濃度を表 9 に示した。投与 14 日後のクロサンテル濃度は  
 28 腎臓及び脂肪で高かった。(参照 4、5) [4 : FAO FNP41/5 -p. 9] [5 : FAO FNP41/3-p. 37]

29

1 表 9 羊におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度 (µg/g)

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

2

3 b. 羊にクロサンテルを単回経口投与 (5 又は 10 mg/kg 体重) した試験 [1. (3)②]  
 4 において、投与 14、56 及び 84 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のク  
 5 ロサンテル濃度が HPLC (検出限界 0.1 µg/g) により測定された。

6 結果を表 10 に示した。(参照 4、5) [4 : FAO FNP41/5 -p. 10] [5 : FAO FNP41/3 -p. 37-38]  
 7 クロサンテル濃度は、いずれの時点においても両投与量群ともに腎臓で最も高かつ  
 8 た。

9

10 表 10 羊におけるクロサンテル単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	投与後日数 (日)		
		14	56	84
5	肝臓	1.7	0.43	0.06
	腎臓	2.7	0.47	0.17
	筋肉	2.0	0.09	ND
	脂肪	2.6	0.06	ND
10	肝臓	0.9	0.81	0.10
	腎臓	2.6	0.65	0.25
	筋肉	2.3	0.24	0.13
	脂肪	1.7	0.19	0.10

11 ND : 不検出

12

## 13 ② 経口及び筋肉内投与

14 a. 羊に[carbonyl-<sup>14</sup>C]クロサンテルを筋肉内投与及び胃管を用いた経口投与した試  
 15 験 [1. (3)①] において、投与 14、21、35、42 及び 56 日後の各組織 (肝臓、腎臓、  
 16 筋肉及び腸間膜の脂肪) 中の総残留濃度が直接計数方式により、クロサンテル濃度  
 17 が HPLC により測定された。

18 結果を表 11 に示した。総残留濃度及びクロサンテル濃度は、いずれの時点にお  
 19 いても両投与量群ともに腎臓で最も高かった。(参照 4、5) [5 : FAO FNP41/3-p. 34-36] [4 :  
 20 FAO FNP41/5 -p. 5-7]

21

22

23

24

25

26

1 表 11 羊における <sup>14</sup>C 標識クロサンテル経口投与後の  
2 組織中の総残留濃度 (TR) 及びクロサンテル濃度 (C) (µg/g)

投与量 (mg/kg 体 重)	組織	投与後日数 (日)									
		14		21		35		42		56	
		TR	C	TR	C	TR	C	TR	C	TR	C
5	肝臓	2.11	1.59	1.95	0.59	1.05	0.79	1.00	0.70	0.67	0.36
	腎臓	3.44	3.53	2.54	2.45	1.83	1.90	1.48	1.42	1.66	1.36
	筋肉	0.59	0.58	0.41	0.32	0.39	0.35	0.20	0.20	0.19	0.10
	脂肪 (腸間膜)	0.25	0.23	0.42	0.40	0.07	<0.1	0.07	<0.1	0.09	<0.1
10	肝臓	1.54	1.24	1.58	1.15	0.99	0.67	1.92	1.18	0.67	0.49
	腎臓	3.27	3.20	2.96	2.87	1.97	1.91	2.15	1.95	1.40	0.88
	筋肉	0.75	0.78	0.75	0.75	0.44	0.39	0.31	0.30	0.24	0.15
	脂肪 (腸間膜)	0.17	0.17	0.08	<0.1	0.09	<0.1	0.06	<0.1	0.11	<0.1

3  
4 b. 羊 (体重 35.7~51.4 kg、雌雄各 2 頭/群) を用いたクロサンテルの筋肉内投与 (5  
5 mg/kg 体重) 又は経口投与 (10 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。投与  
6 14、28、42 及び 56 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中のクロサンテル  
7 濃度を GC-ECD (検出限界 0.1 µg/g) により測定した。

8 結果を表 12 に示した。組織中のクロサンテル濃度は、概して経口及び筋肉内投  
9 与でほぼ同じで、両投与群ともに腎臓で最も高かった。(参照 4、5) [4 : FAO FNP41/5  
10 -p. 9] [5 : FAO FNP41/3 -p. 36-37]

11  
12 表 12 羊におけるクロサンテル経口又は筋肉内投与後の  
13 組織中のクロサンテル濃度 (µg/g)

投与方法 (投与量)	組織	投与後日数 (日)			
		14	28	42	56
経口 (10 mg/kg 体重)	肝臓	1.7	0.8	0.8	0.4
	腎臓	2.7	0.7	0.6	1.2
	筋肉	2.0	<0.4	<0.4	<0.3
	脂肪	2.6	0.7	0.5	0.9
筋肉内 (5 mg/kg 体重)	肝臓	0.9	0.7	0.3	<0.5
	腎臓	2.6	1.2	1.2	0.8
	筋肉	2.3	1.1	<0.5	NA
	脂肪	1.7	0.4	<0.4	<0.5

14 NA : 分析せず

15  
16 3. 遺伝毒性試験

構造について追記予定

17 クロサンテルの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 13 及び 14 にまとめた。  
18 (参照 3) [JECFA FAS27 -2. 2. 7]

1 表 13 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1530、 TA1535、TA1538	10～2,000 µg/plate (±S9 <sup>a</sup> )	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535、 TA1538	1～1,000 µg/plate (±S9 <sup>a</sup> )	陰性
細胞毒性試験	マウスリンフォーマ細胞 (L 5178Y)	0.3～500 µg/mL (±S9)	陽性 <sup>b</sup>
	チャイニーズハムスターV79 細胞	0.3～500 µg/mL	
	CHO 細胞	0.3～500 µg/mL	
DNA 修復試験	培養ラット肝細胞	0.3～100 µg/mL	陰性

2 a: ラット肝由来

3 b: 3 試験系すべてにおいて細胞毒性作用がみられた。S9mix 存在下で低下。

5 表 14 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
伴性劣性致死試験	<i>Drosophila melanogaster</i>	10～50 ppm	陰性
優性致死試験	雄マウス	10、40 及び 160 mg/kg 体重、 単回経口投与	陰性
	雌マウス	10、40 及び 160 mg/kg 体重、 単回経口投与	陰性

6  
7 *in vitro* のほ乳類細胞を用いた細胞毒性試験では、細胞毒性が認められたが、細菌を  
8 用いた復帰突然変異試験及び培養ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験並びに *in vivo*  
9 の *Drosophila melanogaster* を用いた伴性劣性致死試験及びマウスを用いた優性致死試  
10 験の結果はいずれも陰性であった。

11 *in vitro* 及び *in vivo* において、ほ乳類に対する染色体異常誘発性を評価する試験は実  
12 施されていないが、提出された遺伝毒性結果及びクロサンテルの部分構造相関からみる  
13 とが直接 DNA に反応性は低いと考えられるにくいことから、クロサンテルは生  
14 体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。第 155 回審議による追記 石川  
15 さと子専門委員修文

## 【事務局→石川さと子専門委員】

第 155 回審議において、クロサンテルの DNA 反応性及び構造相関からみた DNA 反応性について  
記載することとなりました。お手数をおかけしますが、ご確認をお願いいたします。

→【石川さと子専門委員】 クロサンテルの構造と反応性に関する資料はほとんどありませんが、部分  
構造を有機化学全般から見れば、上記のことは言えるかと思えます。すなわち、クロサンテルの部分  
構造であるサリチルアニリド誘導体、ハロゲン化ベンゼン、フェノールなどには直接 DNA と反応で  
きるような求電子的部分はないように思われます。

審議済

## 4. 急性毒性試験

クロサンテルのマウス、ラット、牛及び羊における急性毒性試験の結果を表 15 に示した。

表 15 クロサンテル経口投与における LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	331	453
ラット	経口	342	262
羊	経口	> 40	
牛	経口	> 40	

ラット及びマウスにおける致死量の範囲で観察された肉眼的影響は、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、毒性の臨床所見は、食欲不振、努力性呼吸 (labored breathing)、横臥、全身性脱力感及び視力減退又は消失で、投与約 1 週間後に現れた。致死量では死亡に先立って、食欲不振、筋緊張低下及び四肢麻痺がみられた。(参照 3) [JECFA FAS27 -2.2.1, Table 1]

## 5. 亜急性毒性試験

## (1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

眼科検査について追記

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたクロサンテルの混餌投与 [混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当)] による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において認められた毒性所見を表 16 に示した。

死亡率、臨床上の行動 (clinical behavior) 又は体重に投与による影響はみられなかった。

摂餌量は、25 及び 400 ppm 投与群の雌で軽度な減少がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、400 ppm 投与群の雌雄に赤血球数 (RBC) の軽度な減少、同投与群の雄にリンパ球数の軽度な増加がみられた。しかし、400 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌に血糖値の軽度な上昇が、400 ppm 投与群の雄に総ビリルビン (T.Bil) の上昇がみられた。(参照 3)

細隙灯顕微鏡検査では、眼に異常はみられなかった。(参照 A) <(Marsboom et al., 1977a) Unpublished⇒追加資料 1 参照/A>

臓器重量については、対照群と投与群の間で全般的に同程度であった。全投与群の雄に心臓の重量の減少及び雌に肺の相対重量の増加が認められたが、記録された値は背景の対照値の範囲内であった。400 ppm 投与群の雄に精巣の絶対重量の増加が認められた。

剖検では、精巣上体の嚢胞性拡張 (cystic distention) が 25 ppm 投与群の 1 例、100 ppm 投与群の 2 例及び 400 ppm 投与群の 7 例に認められ、これらは投与及び用量に関連しているとみなされた。

病理組織学的検査では、100 ppm 投与群の 1 例及び 400 ppm 投与群の雄 8 例に、精

1 巢上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症がみられた。また、400 ppm 投与群の雄の肝臓の  
2 一部に小葉中心性脂肪沈着がみられた。同様のタイプの沈着が、100 ppm 投与群の雄 2  
3 例及び 25 ppm 投与群の 1 例にみられた。（参照 3）[JECFA FAS27 -2.2.2.1 (Marsboom et al.,  
4 1977a), JECFA FAS27 -3.] 両群の脂肪沈着はごく軽度であり、明らかにびまん性に広がって  
5 いるものではなく、正常範囲の変化であると考えられた。これらの脂肪沈着は雌にはみ  
6 られなかった。（参照 A）<(Marsboom et al., 1977a)Unpublished⇒追加資料 1 参照/A>

7 JECFA は本試験における NOEL を 25 ppm と設定した。（参照 3）

8 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100 ppm 以下投与群でみられた肝小葉中  
9 心性脂肪沈着は有意差が認められないことから毒性とはみなさなかつた。また、25 ppm  
10 投与群の雄にみられた精巣上体の嚢胞性拡張は、組織学的病理所見を伴わなかつたこと  
11 から毒性とはみなさなかつた。したがって、100 ppm 以上投与群の雄に精巣上体の嚢胞  
12 性拡張及び精子肉芽腫等、雌に血糖値の上昇がみられたことから、本試験の NOAEL を  
13 雌雄とも 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

14 ~~本試験において認められた毒性所見を表 16 に示した。~~

15  
16 表 16 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

混餌濃度 (ppm)	雄	雌
400	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少、リンパ球数増加</li> <li>・ 血糖値及び T.Bil 上昇</li> <li>・ 精巣の絶対重量の増加</li> <li>・ 精巣上体の嚢胞性拡張 (7)</li> <li>・ 精巣上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症 (8)</li> <li>・ 肝小葉中心性脂肪沈着 (例数不明)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> </ul>
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣上体の嚢胞性拡張 (2)</li> <li>・ 精巣上体の精子肉芽腫、浮腫及び線維症 (1)</li> <li>・ 肝小葉中心性脂肪沈着 (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血糖値上昇</li> </ul>
25	毒性所見なし	毒性所見なし

17 ( ) 内は例数

18  
19 (2) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

審議済

20 イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたクロサンテル製剤 (粉剤) のゼラチンカ  
21 プセル経口投与 (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日) による 3 か月間亜急性毒性試験が  
22 実施された。

23 認められた毒性所見を表 17 に示した。

24 死亡率、臨床上的行動 (clinical behavior)、体重、眼科検査、心拍数、心電図及び血  
25 圧値に投与による影響みられなかつた。

26 血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目は、背景の値の範囲内であつたが、投与  
27 13 週に 40 mg/kg 体重/日投与群において、凝固時間の短縮が認められた。また、投与 13  
28 週に 10 mg/kg 体重/日以上投与群において、T.Bil の軽度な上昇が認められた。投与 8 週  
29 及び 13 週には、40 mg/kg 体重/日投与群において、血清 AST の軽微な増加が認められ  
30 た。

- 1 尿検査、臓器重量、剖検では、投与による影響はみられなかった。（参照 3）  
 2 病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。（参照 A） [JECFA FAS27 -  
 3 2.2.2.2 (Marsboom&Herin, 1978), JECFA FAS27 -3.]<Unpublished⇒追加資料 2 参照/A>  
 4 JECFA は本試験における NOEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3）  
 5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上  
 6 投与群の雌雄で T.Bil の上昇がみられたことから、NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定  
 7 した。  
 8 本試験において認められた毒性所見を表 17 に示した。

表 17 イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	雌
40	・血液凝固時間の短縮 ・AST の軽度な増加	・血液凝固時間の短縮 ・AST の軽度な増加
10 以上	・T.Bil 上昇	・T.Bil 上昇
2.5	毒性所見なし	・毒性所見なし

### (3) 亜急性毒性試験（羊）＜参考資料＞

審議済

13 羊（サフォーク種、雌雄各 3 頭/群）を用いたクロサンテル（10 倍量）の経口投与（0、  
 14 10 又は 40 mg/kg 体重）又は筋肉内投与（5 又は 20 mg/kg 体重）による反復投与試験  
 15 が実施された。投与は 4 週間隔で 10 回行われた。試験動物は、最終投与から 1 日及び  
 16 4、8、12、16 週後に安楽死処置した。これらについては病変部の可逆性を調べ、また、  
 17 様々な臓器中のクロサンテルの残留濃度を測定した。

18 4 例が腎臓病で死亡した。クロサンテルは、死亡率に影響しなかった。40 mg/kg 体重  
 19 の経口投与群で、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  
 20 で、体重増加の軽度減少が認められた。

21 血液学的パラメータについては投与による影響はみられなかった。

22 血液生化学的検査では数例に用量依存性のないわずかな変動がみられた。

23 剖検では、20 mg/kg 体重の筋肉内投与群の 2 例の投与部位に反応がみられた。

24 病理組織学的検査では、筋肉内両投与群の投与部位に炎症が確認された。20 mg/kg 体  
 25 重の筋肉内投与群の 2 例及び 40 mg/kg 体重の経口投与群の 2 例において、精巢の精上  
 26 皮に不規則な変性が認められた。（参照 3） [JECFA FAS27 -2.2.2.3 (Marsboom et al., 1977b)]

27 <Unpublished> 吉田敏則専門委員修文

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

30 慢性毒性試験は実施されていない。

### (1) 18 か月間発がん性試験（マウス）

審議済

33 マウス（albino Swiss 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与 [混餌  
 34 濃度として 0、25、100 又は 400 ppm（0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日に相当）] によ

1 る 18 か月間発がん性試験が実施された。  
 2 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つ  
 3 た。一般状態、行動及び外観又は肉眼的病理検査剖検並びに腫瘍発生頻度及び腫瘍のタ  
 4 イプに対する用量依存的な影響は認められなかった。（参照 3）[JECFA FAS27 -2.2.3.1  
 5 (Verstraeten et al. 1981a), JECFA FAS27 -3.]<Unpublished> **三森委員修文**  
 6 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、投与の影響がみられな  
 7 かったことから、NOAEL を最高用量の 80 mg/kg 体重/日と設定した。また、発がん性  
 8 は認められなかった。

【事務局より】 原文では“gross pathology”とありますので、「剖検」と記載してよろしいでしょうか。  
 【吉田敏則専門委員】 よいと思います。  
 【山手専門委員】 良いと思います。

10

## 11 (2) 24 か月間発がん性試験（ラット）

**NOAEL の設定について要審議**

12 ラット（Wistar 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与〔混餌濃度と  
 13 して 0、25、100 又は 400 ppm（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当）〕による 24  
 14 か月間発がん性試験が実施された。

15 試験終了時における累積死亡率を表 18 に示した。この極めて高い死亡率は、本試験  
 16 に用いられたラットの系統が、典型的に短い平均寿命をもつ系統であったことに関連し  
 17 ている可能性があった。死亡率において、投与による~~一貫した影響は認められなかった~~  
 18 用量依存性はみられなかった。雌では死亡率の軽度の増加が 400 ppm 投与群で認めら  
 19 れたが、雄では最終的な死亡率に投与による影響はみられなかった。総死亡数は、雌雄  
 20 ともに 25 及び 100 ppm 投与群では投与による影響はみられなかった。~~400 ppm 投与群~~  
 21 ~~の雌で、死亡数の軽度の増加が認められた。~~（参照 3） **吉田敏則専門委員修文**

22 認められた毒性所見（非腫瘍性病変）を表 19 に示した。

23 ~~100 ppm 以上 400 ppm 投与群の雄における~~精巢の小型化及び軟化、精巢上体の嚢胞  
 24 性拡張精子肉芽腫の発生率の有意な増加を除いて、観察された剖検所見は、群間で同等  
 25 であった。（参照 A）

26 病理組織学的検査では、100 ppm 以上投与群の雄の精巢上体に精子肉芽腫がみられた  
 27 ~~（表 19）~~。400 ppm 投与群の雌雄において、視神経の空胞化の増加が認められた。

28 全腫瘍発生率は、0、25、100 及び 400 ppm 投与群においてそれぞれ、雄で 40%、  
 29 46%、58%及び 42%、雌で 84%、75%、64%及び 47%であった。~~雌では~~100 ppm 以上  
 30 投与群の雌において全腫瘍発生率の用量依存的な減少がみられた。100 ppm 投与群の雄  
 31 にみられた~~極めて高い~~下垂体腺腫発生率の増加は、この投与群の生存率が高かったため  
 32 に生存期間が長くなったことに関連する可能性が高いと考えられた。

33 100 ppm 投与群の雄において、造血器系腫瘍の発生率が有意に増加した。この増加は、  
 34 この投与群だけでみられたこと、同一実験条件で同じ Wistar ラットを用いた他の 9 件  
 35 の発がん性試験の背景対照データと比較すると、対照群の雄性ラットにおける造血系腫  
 36 瘍の発生率（3/48 例）が異常に低かったことから、クロサンテルの投与に起因するもの  
 37 ではないと考えられた。また、背景対照データとの比較に基づき、本試験の 25 及び 100

1 ppm 投与群の雄でみられた造血器系腫瘍の発生率は、Wistar ラットの正常背景データ  
 2 の範囲内であったが、対照群及び 400 ppm 投与群の雄では有意に正常背景データの  
 3 範囲内より有意に低かった。雌では異なる群間の様々な腫瘍タイプの分布は非常に類似し  
 4 ていた。（参照 3、A） [JECFA FAS27 -2.2.3.2 (Verstraeten et al., 1981b), JECFA FAS27 -3.]  
 5 <Unpublished⇒追加資料3参照/A> **吉田敏則専門委員修文**

6 JECFA は本試験における NOEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3）

7 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、100 ppm 以上投与群の  
 8 雄に精巣上体の精子肉芽腫の有意な増加が、400 ppm 投与群の雌に視神経の空胞化がみ  
 9 られたことから、NOAEL を雄で 25 ppm (2.5 mg/kg 体重/日に相当)、雌で 100 ppm  
 10 (10 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、発がん性は認められないかったと判断  
 11 した。

12  
13 表 18 ラットにおける 24 か月間発がん性試験における累積死亡数 (n/N)

混餌濃度 (ppm)	0	25	100	400
雄	46/50 (92%)	43/50 (86%)	38/50 (76%)	49/50 (98%)
雌	32/50 (64%)	37/50 (74%)	36/50 (72%)	42/50 (84%)

14 ( ) 内は累積死亡率 (%)

15  
16 ~~表 19 ラットの雄の精巣上体にみられた精子肉芽腫の発生数 (n/N)~~

<del>混餌濃度 (ppm)</del>	<del>0</del>	<del>25</del>	<del>100</del>	<del>400</del>
<del>発生数</del>	<del>0/48 (0%)</del>	<del>0/49 (0%)</del>	<del>7/50 (14%)</del>	<del>30/50 (60%)</del>
<del>p 値</del>	<del>=</del>	<del>=</del>	<del>&lt;0.05</del>	<del>&lt;0.001</del>

17 ~~( ) 内は発生率 (%)~~

18  
19 表 19 ラットの 24 か月間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

<u>投与量 (ppm)</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>
<u>400</u>	<u>・精巣の小型化及び軟化、精巣上体の嚢胞性拡張</u> <u>・精巣上体の精子肉芽腫 (30/50)</u> <u>・視神経の空胞化</u>	<u>・視神経の空胞化</u>
<u>100 以上</u>	<u>・精巣上体の精子肉芽腫 (7/50)</u>	<u>100 以下</u>
<u>25</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>

20 ( ) 内は例数

21 【事務局より】 血液検査等の実施が不明で、慢性毒性試験しての NOAEL は設定できないと考え、NOAEL を記載しておりません。JECFA では、ラットの毒性試験で得られた NOEL 2.5 mg/kg 体重/日を ADI の根拠としています。

【舞田専門委員】 「投与による一貫した影響」というのは「用量依存性がなかったこと」を言っているのでしょうか？ 「投与による一貫した影響」という表現はわかりにくいと思います。

→【事務局より】 原文では、“Closantel did not have a very consistent effect on mortality.”と記載されております。おそらく舞田専門委員のご指摘のようなことを示していると思いますが、訳のご確認をお願いいたします。

【山手専門委員】 発がん性の有無のみの試験扱いになると思います。事務局案で結構です。

【小川専門委員】

: 剖検所見について

~~RM~~3.3 及び ~~RM~~3.5 によると、400 ppm ではないでしょうか？

: 下垂体腺腫発生率の増加について

対照群の頻度が低いことも関連しているように思われます。

1

【事務局より】

第 155 回審議において、発がん性試験に NOAEL を設定するか否かについて確認するようのご指示がありました。

2004 年～2012 年の動物用医薬品を評価した JECFA 評価書を確認しましたところ、すべてではありませんが、数剤で発がん性試験に非腫瘍性病変に対する NOEL (LOEL) を設定しているものがありました。

今般の取扱いですが、亜急性毒性試験でみられた所見が本試験でもみられており、同じエンドポイントであると考えられることから、NOAEL を設定したいと考えております。

【山手専門委員】 設定する方向で良いと思いますが、当日議論したいと思います。

【小川専門委員】 R4.8 に no extensive reporting on all non-neoplastic histopathological lesions was done. と明記しているのが気になりますが、13 週試験で所見の見られた肝臓も一通りは観察されていると考えられます。

2

## 7. 生殖発生毒性試験

説明済・未審議

### (1) 3 世代繁殖生殖毒性試験 (ラット) ①<参考資料<sup>4</sup>>

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたクロサンテルの強制経口投与 (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/月) による 3 世代繁殖生殖毒性試験が実施された。投与は各世代 2 回繁殖させた 3 世代に月 1 回行われた。親動物については、一般状態、妊娠~~の~~関中の母動物の体重増加及び摂餌量、雌雄の死亡及び肉眼的病理検査、交尾率 (occurrence of mating)、妊娠率及び妊娠期間を、児動物については、同腹児数、出生時体重、3 週齢の体重及び生存率、奇形異常の有無を調べた。また、精巣及び精巣上体については、病理組織学的検査を行った。青山専門委員: 単に「abnormalities」と記載してあるのみなので奇形とは限らないように思います。

親動物では、40 mg/kg 体重/月投与群の ~~F<sub>1b</sub>~~ 及び ~~F<sub>2b</sub>~~ の同腹児の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代で、2 回目の繁殖時に同腹児数の減少を伴った体重増加量のわずかな低下が、~~同腹児数の減少と関連して~~みられた。摂餌量には投与による影響はみられなかった。雌雄の死亡率、交尾率及び妊娠期間に投与による影響はみられなかった。交尾率及び妊娠期間には各群に差はみられなかったが妊娠率の減少傾向が、40 mg/kg 体重/月投与群には妊娠率の低下傾向が認めみられた。

児動物では、40 mg/kg 体重/月投与群を除いて、同腹児数に投与による悪悪影響は認められなかったが、40 mg/kg 体重/月投与群では、第 2 世代 (F<sub>1b</sub>) 及び第 3 世代 (F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub>) に着床数のわずかな減少がみられた。胚毒性作用は全認められなかった。出生時及び 3 週齢の体重、3 週齢の生存率に投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、ラットを用いた亜急性毒性試験及び発がん性試験 [5. (1) 及び

<sup>4</sup> 投与時期と交配時期の関連が不明であることから、参考資料とした。

6. (2)]で報告された精子肉芽腫が 10 mg/kg 体重/月投与群の 56 例中 1 例及び 40 mg/kg 体重/月投与群の 46 例中 14 例に確認された（親動物か児動物かは不明）。

渡邊専門委員  
修文

以上のことから著者らは、本試験の NOEL を 2.5 mg/kg 体重/月と設定した。（参照 3）  
[JECFA FAS27 -2.2.4.1 (Dirkx & Marsboom, 1984)]

JECFA は、40 mg/kg 体重/月投与群で妊娠率の低下及び着床数の減少がみられた。精子肉芽腫が 10 mg/kg 体重/月以上投与群でみられたが、2.5 mg/kg 体重/月投与群ではみられなかったとしている。（参照 3） [JECFA FAS27 -3.] 青山専門委員修文

【事務局より】 3 世代繁殖毒性試験のようですが、投与が月 1 回です。JECFA 評価書には本試験の NOEL を 2.5 mg/kg 体重/月としています。

NOAEL は設定できますでしょうか。あるいは、参考試験とした方がよろしいでしょうか。

→【渡邊専門委員】 投与時期と交配時期との関連が良く分かりませんので、参考データでよいと思います。体重増加量、着床数の減少、妊娠率の減少につきましても統計的に有意ではなく NOAEL の設定は難しいと思います。

→【青山専門委員】 投与が月に 1 回の頻度でしか実施されていないため、ADI 設定の根拠とするには不十分な試験と考えられますので、参考データで良いと思います。一方、精子肉芽腫が形成されると精管における精子の通過障害が誘発され、乏精子症による雄の繁殖障害が引き起こされる場合がありますので、今回の試験で観察された妊娠率の低下、着床数の減少、妊娠期間中における雌の体重増加量の低下などの変化は、精子肉芽腫の形成に起因する雄の妊性低下によるものと推測すべきです。

## (2) 生殖毒性試験（ラット）②

ラット（Wistar 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたクロサンテルの混餌投与〔混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm〕による生殖毒性試験が実施された。雄に交配の少なくとも 60 日前から投与し、非投与の雌と交配させた。雌に交配の少なくとも 14 日前から投与し、非投与の雄と交配後の妊娠期間も投与を続けた。

親動物では、死亡例はみられなかった。400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で体重増加量が低下した。摂餌量に投与による影響はみられなかった。400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率が減少低下した。

児動物では、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌において、着床数及び同腹児数の減少がみられた。クロサンテルの投与に起因する奇形はみられなかった。（参照 3）

[JECFA FAS27 -2.2.6.1 (Marsboom, 1978)] <Unpublished>

JECFA は、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率の減少がみられたとしている。（参照 3） [JECFA FAS27-3.]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、400 ppm 投与群の雄と交配した非投与雌で妊娠率の減少低下並びに着床数及び同腹児数の減少が認められたことから、雄の生殖能に対する NOAEL は 100 ppm、雌の生殖能に対する NOAEL はを最高用量の 400 ppm (40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられ設定した。

渡邊専門委員・青山専門委員修文・コメント

【事務局より】 体重増加量の減少等は非投与の雌でみられております。投与の影響と考えて良いのでしょうか。また、体重増加量の減少により、妊娠率の減少、着床数及び同腹児数の減少が生じたと考えることはできませんでしょうか。

→【渡邊専門委員】 妊娠動物の体重減少によって妊娠や胚への影響は考えられますが、投与した雄動物の影響とは考えにくいと思います。

→【青山専門委員】 この試験は、先行試験（3世代繁殖試験）の高用量群（40mg/kg 群）で観察された雄における精子肉芽腫の形成と妊娠率や着床数の低下の因果関係を確かめるために実施されたものとしか考えられません。ラットでは射出された精液を採取することができないので、射出精液中における精子数の低下に起因する繁殖力低下の可能性を調べるために、しばしばこのような試験が企画されます。また、精管に精子の通過障害が起こると精巣上体尾部では返って精子数が増加することもありますので、このような試験を実施しない限り、精子肉芽腫の形成と精液中の精子数減少や妊性低下との因果関係を推測することは困難です。試験の結果、400 ppm 投与群（概ね 40 mg/kg/day に相当と解釈して差し支えないと思います）の雄と交配した無処置雌に妊娠率の低下や着床数/産児数の低下が観察されたことは、これらがいずれも精子肉芽腫による精子の通過障害により射出精液中における精子数が減少し、そのために雌の妊性が見かけ上低下したと考察されます（妊娠動物の体重が低下したから着床数や産児数が減ったのではなく、着床数や生存胎児数が減ったからそれほど体重が伸びなかったのです）。

【事務局より】 本試験では体重当たりの投与量が記載されておりません。資料からは確認できない状況です。

→【渡邊専門委員】（原文のまま、摂取量の詳細不明）と追記してはいかがでしょうか。

→【青山専門委員】 参考資料の 23 ページの 2.2.5.1 試験で「100 ppm は 10 mg/kg/day, 400 ppm は 40 mg/kg/day 相当」と記載していますので、mg/kg/day を記載して構わないと思います。

1

2 (3) 生殖毒性試験（牛及び羊、経口又は筋肉内投与）＜参考資料<sup>5</sup>＞3 雄牛にクロサンテルを筋肉内投与（約 2 mg/kg 体重を単回又は 5 mg/kg 体重を 8 週  
4 間隔で 3 回）したところ、精液は正常であった。（参照 3）[JECFA FAS27 -2.2.6.2]

5

6 羊にクロサンテルを経口投与（20 mg/kg 体重を 8 週間隔で 3 回）したところ、精液  
7 は正常であった。（参照 3）[JECFA FAS27 -2.2.6.2]

8

9 羊にクロサンテルを経口投与（15 mg/kg 体重を 3 又は 4 週間隔で 3 又は 5 回）した  
10 ところ、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。（参照 3）[JECFA  
11 FAS27 -2.2.6.2]

12

13 (4) 生殖毒性試験（羊）＜参考資料<sup>6</sup>＞14 羊（雌 274 頭、10 群）の交配 11、17 又は 23 日後に、クロサンテルを単回経口投与  
15 （0、20 又は 40 mg/kg 体重）し、生殖毒性試験が実施された。16 卵巣周期又はその後の排卵、交配及び妊娠において、投与による影響は全←認められな  
17 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。（参照 3）[JECFA  
18 FAS27 -2.2.5.3 (Chevis, 1977)]

<sup>5</sup> 家畜を用いた試験であることから参考資料とした。また、1日当たりの投与量が不明のため、原文のまま記載した。渡邊専門委員修文

<sup>6</sup> 家畜を用いた試験であることから参考資料とした。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

### (5) 周産期・授乳期投与試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌）の妊娠 16 日から授乳期間の 3 週間の間、を用いたクロサンテルをの混餌投与 [混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当)] による周産期・授乳期投与試験が実施された。投与期間は妊娠 16 日から分娩 3 週間までであった。

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。(参照 3) [JECFA FAS27 - 2.2.5.1 (Marsboom, 1979)]

本試験において、母動物及び児動物に投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 400 ppm (40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

### (6) 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（Wistar 系）の妊娠 6～15 日にを用いたクロサンテルをの混餌投与 [混餌濃度として 0、25、100 又は 400 ppm (0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日に相当)] による器官形成期投与試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日に行い、母動物を交尾 22 日に安楽死処置した。

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。(参照 3) [JECFA FAS27 - 2.2.5.1 (Marsboom, 1975)] <Unpublished>

JECFA は、本試験及びウサギを用いた発生毒性試験 [7. (7)] では、最高用量の 40 mg/kg 体重/日まで投与しても、催奇形性作用及び毒性影響は認められなかった。ウサギの試験は、妊娠 6～18 日に強制経口投与で実施されているが、本試験は、妊娠 6～15 日の混餌投与で実施されているとしている。(参照 3) [JECFA FAS27 -3.] 青山専門委員

修文

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物及び胎児に投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 400 ppm (40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられ設定した。催奇形性は認められなかった。

### (7) 発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、19 匹/対照群及び 20 匹/投与群）の妊娠 6～18 日にを用いたクロサンテルをの強制経口投与 (0、10 又は 40 mg/kg 体重/日) による器官形成期投与試験が実施された。投与を妊娠 6～18 日に行い、母動物を妊娠 28 日に安楽死処置した。

対照群の雌 1 例は、肺炎のため試験開始 2 日後に死亡した。群間において、体重、妊娠及び胎児毒性に差異はなく、投与による影響は認められなかった。

対照群の母動物 1 例由来の胎児 2 例に二分岐肋骨分岐がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群では、異なる母動物 3 例由来の胎児 3 例に、左前肢の変形、二分岐肋骨分岐又は波状肋骨が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群では、異なる母動物 2 例由来の胎児 2 例に、胸部骨の変形又は無頭蓋症が認められた。(参照 3) [JECFA FAS27 -2.2.5.2 (Marsboom, 1976b)]

青山専門委員修文

JECFA は、ラットを用いた発生毒性試験 [7. (6)] 及び本試験では、最高用量の 40 mg/kg 体重/日まで投与しても、催奇形性作用及び毒性影響は認められなかったとしてい

1 る。 (参照 3) [JECFA FAS27 -3.]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物及び胎児に投与  
3 による影響が認められなかったことから、NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日  
4 と考えられ設定した。催奇形性は認められなかった。

## 6 8. その他の知見

II. 1. (7) から移動

説明済・未審議

7 サリチルアニリドの作用機序は、二報の論文で概説されており、クロサンテルは、電  
8 子伝達系が関連したリン酸化の脱共役をもたらす水素イオノフォアであると述べられて  
9 いる。

10 人為的に肝蛭 (*F. hepatica*) に感染させた羊にクロサンテル (5 mg/kg 体重、対照群  
11 は未処置) を筋肉内投与した。投与 4、8、12 及び 24 時間後に安楽死処置し、肝臓から  
12 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) のほとんどの共  
13 通の形態的变化は、ミトコンドリアに関係していた。

14 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、クロサンテル  
15 は、*in vitro* でラットの肝臓の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  
16 ることが示された。

17 肝蛭 (ラットに寄生) を用いた *ex vivo* 及び *in vitro* の試験から、クロサンテルは、*in*  
18 *vivo* ではラットの肝臓のミトコンドリアに影響を与えず、肝蛭のミトコンドリアにおけ  
19 るリン酸化を阻害することが示された。

20 肝蛭 (ラットに寄生) を用いた *in vitro* の試験から、クロサンテルは、ラットの肝臓  
21 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  
22 酸化阻害剤であることが示された。(参照 3) [JECFA FAS27 -2. 1. 3]

## 24 8.9. ヒトにおける知見

説明済・未審議

25 肝蛭 (*F. hepatica*) ~~に対して、~~症の患者 5 名にクロサンテルを単回経口投与 (2.5 mg/kg  
26 体重)、及び患者 1 名に単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) した。 山手専門委員修文

27 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 名は吐き気を呈して嘔吐  
28 した。その患者には砂糖を加えてその用量を再投与したところ、忍容性は良好であった。

29 皮下投与後では、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  
30 敏、緊張、興奮及び苦痛の感覚が生じた。

31 血液検査 (Ht、WBC 及び差動的プロトロンビン時間-(differential prothrombin time))、  
32 生化学的検査 (ALP、血清 AST、血清 ALT、コレステロール及びグルコース血糖値) 及  
33 び尿検査 (投与前及び投与 7 日後の 2 回の検査) では、変化はみられなかった。(参照  
34 3) [JECFA FAS27- 2. 3 (Bernardiner, 1979)]

36 患者 14 名にクロサンテルを単回経口投与 (5 mg/kg 体重) した。忍容性は良好であっ  
37 たが、ズビニ鉤虫に対する作用は低かった。(参照 3) [JECFA FAS27- 2. 3 (Borda, 1980)]

39 患者 13 名にクロサンテルを単回投与 (投与経路不明、6 名に 5 mg/kg 体重、3 名に  
40 7.5 mg/kg 体重、4 名に 10 mg/kg 体重) した。

- 1 全ての投与患者で、下痢、眠気、視力障害等の副作用が観察された。(参照 3) [JECFA
- 2 FAS27- 2.3 (Saowakontha, undated)]
- 3
- 4

説明済・未審議

## 1 III. 食品健康影響評価

## 2 1. 国際機関等における評価

## 3 (1) JECFA における評価

4 JECFA は、ラットを用いた毒性試験の NOEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適  
5 用して、クロサンテルの ADI を 0~0.03 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3) [JECFA FAS27  
6 -4.]

## 8 (2) EMA (EMEA) における評価

9 EMEA の CVMP は 1996 年にクロサンテルを評価しており、ラットにおける NOEL  
10 2.5 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用して、毒性学的 ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と  
11 する JECFA の評価を追認した。EMEA の CVMP は 2011 年に牛及び羊の乳への残留  
12 基準を設定する際に、この ADI の設定に係る更なる評価は不要としている。(参照 6、  
13 7) [6 : EMA -2.1][7 : EMEA] 松尾専門委員修文

## 15 (3) 日本における評価

16 日本では、クロサンテルは 1995 年に厚生省（畜水産食品中に残留する動物用医薬品  
17 の基準値設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会）において評価され  
18 ている。

19 クロサンテルの毒性試験における最も小さい指標は、Wistar ラットを用いた 24 か月  
20 間の発がん性試験の NOEL の 2.5 mg/kg 体重/日であり、安全係数 100 で除して ADI を  
21 25 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 C) [C : 厚生省]

## 23 2. 食品健康影響評価について

24 各種遺伝毒性試験により、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さな  
25 いと考えられた。マウス及びラットを用いた発がん性試験において、発がん性は認めら  
26 れなかったことから、クロサンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を  
27 設定することが可能であると判断された。

28 クロサンテルの各種毒性試験において最も低い用量で認められた影響は、ラットを用  
29 いた 13 週間亜急性毒性試験における血糖値の軽度の上昇及び精巣上体の精子肉芽腫の  
30 発生頻度の増加並びに 24 か月間発がん性試験における精巣上体の精子肉芽腫の発生頻  
31 度の増加、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における T.Bil の上昇であり、NOAEL  
32 は 2.5 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験及び 24 か月間  
33 発がん性試験において 10 mg/kg 体重/日の投与量で精巣上体の精子肉芽腫の増加が認め  
34 られたが、2.5 mg/kg 体重/日では発生は認められていないことが確認されている。 山

35 手専門委員修文

36 クロサンテルの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として、安全係  
37 数 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当  
38 であると考えられた。

39  
40 以上より、クロサンテル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

1 ることが適当と考えられる。

2

3 クロサンテル \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日

4

5 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  
6 ととする。

7

8

9

1 表 20 JECFA 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)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	18 か月間発がん性	0、25、100、400 ppm (約 0、5、20、80)、混餌投与	— 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性	0、25、100、400 ppm (0、2.5、10、40)、混餌投与	2.5 <a href="#">精巣上体の嚢胞性拡張及び精子肉芽腫、血糖値の軽度の増加等</a>
	24 か月間発がん性	0、25、100、400 ppm (0、2.5、10、40)、混餌投与	2.5 精巣上体の精子肉芽腫の増加 発がん性なし
	生殖毒性	0、2.5、10、40 mg/kg 体重/月、強制経口投与	2.5 妊娠率及び着床率の低下、精子肉芽腫
	生殖毒性	0、25、100、400 ppm、混餌投与 (雄: 交配 60 日前～、雌: 交配 14 日前～妊娠期間中)	— 40: 投与群の雄と交配させた非投与雌の妊娠率減少
	発生毒性	0、25、100、400 ppm (0、2.5、10、40)、混餌投与 (妊娠 6～15 日)	— 催奇形性なし
	周産期・授乳期投与	0、25、100、400 ppm (0、2.5、10、40)、混餌投与 (妊娠 16 日～哺乳 3 週間)	— 投与に起因する影響なし
ウサギ	発生毒性	0、10、40、強制経口投与 (妊娠 6～18 日)	— 催奇形性及び胎児毒性作用なし
イヌ	3 か月間亜急性毒性	0、2.5、10、40、経口投与	2.5 T.Bil の軽度の上昇
羊	反復投与	0、10、40、経口投与/5、20、筋肉内投与、投与は 4 週間隔で 10 回実施。	— 催奇形性及び胎児毒性なし
	生殖毒性	0、20、40、経口投与 (交配 11、17 又は 23 日後)	— 影響なし
毒性学的 ADI			NOAEL : 2.5 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラットを用いた毒性試験
ADI			0～0.03 mg/kg 体重/日

2

3

【松尾専門委員】 ラット 13 週間亜急性毒性の無毒性量の所見について：  
他の変化も加えるべきではと考えます

4

5

## 1 〈別紙：検査値等略称〉

略称等	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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CVMP	欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
<del>GLC-ECDNLD</del>	電子捕獲検出器付きガス—液体クロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LSC	液体シンチレーション計測法
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
radio-HPLC	ラジオ・高速液体クロマトグラフィー
RBC	赤血球数
T.Bil	総ビリルビン
WBC	白血球数

2

3

1 <参照>

- 2 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  
3 （平成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Ed. 2013
- 5 3. JECFA: Closantel. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
6 food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991, nos 695 on INCHEM. [JECFA  
7 FAS27]
- 8 B. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年
- 9 4. JECFA: Closantel. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/5.  
10 1992. [FAO FNP41/5]
- 11 5. JECFA: Closantel. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/3.  
12 1990. [FAO FNP41/3]
- 13 6. EMA: Closantel. European public MRL assessment report, 2012. [EMA]
- 14 A. 日本イーライリリー株式会社. クロサンテルの残留基準の設定に関する追加資料,  
15 2013 年（非公表） [追加資料]
- 16 7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, CLOSANTEL, Summary  
17 Report, 1996. [EMA]
- 18 C. 厚生省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する分科会審議概  
19 要」（年月日不明）