資料２－１

クロサンテル（案）

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

１．概要

（１）品目名：クロサンテル［ Closantel ］

（２）用途：寄生虫駆除剤

サリチルアニリド誘導体で、主に肝蛭（*Fasciola hepatica*）等の吸虫類、線虫類及び節足動物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ある。

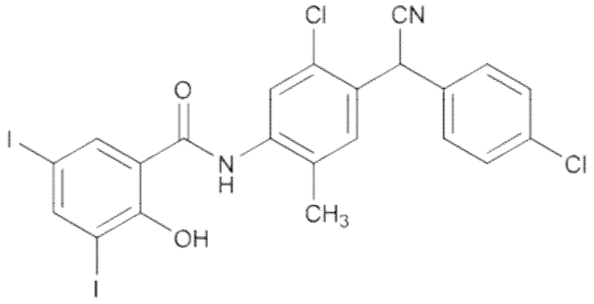
日本では、動物用又はヒト用医薬品としての承認はない。

海外では、牛や羊に広く使用されており、予防及び治療を目的として、ドレンチ剤[1]、ボーラス剤及び注射剤（皮下又は筋肉内投与）が用いられている。また、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、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ている。

（３）化学名

N-[5-Chloro-4-[(4-chlorophenyl)cyanomethyl]-2-methylphenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide (CAS)

（４）構造式及び物性



分　子　式　：　$C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$

分　子　量　：　663.07

[1] 動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬

（5）適用方法及び用量

クロサンテルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
クロサンテルを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり2.5mg以下の量を皮下又は筋肉内に注射する。	42日
	羊	1日量として体重1kg当たり5.0mg以下の量を皮下又は筋肉内に注射する。	28日
クロサンテルを有効成分とする経口投与剤	牛	1日量として体重1 kg当たり5～10 mgの量を経口投与する。	28日
	羊		28日

2．対象動物における残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

クロサンテル

② 分析法の概要（参考）[2]

試料にアセトニトリル及びアセトニトリル飽和*n*-ヘキサンを加えて抽出し、アセトニトリル層を分取してC_{18}カラムで精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）を用いて定量する。

定量限界：筋肉及び肝臓0.1 mg/kg、腎臓及び脂肪0.3 mg/kg

（2）残留試験結果

① 牛（体重270±28 kg、4頭/時点）にクロサンテルを単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

[2] 2．（2）残留試験結果で用いられた分析法の詳細が不明であるため、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について」（平成17年1月24日付け食安発第0124001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）別添で示しているクロサンテル試験法（通知試験法）に基づき記載した。

表1. 牛にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	0.41±0.10(4)	0.19±0.05(2)*1	0.19±0.10(3)*2
脂肪	0.65±0.20(4)	0.18±0.03(3)*2	<0.10(4)
肝臓	0.68±0.52(4)	0.16±0.02(4)*1	0.49,<0.10(3)
腎臓	2.14±1.00(4)	0.83±0.31(4)	0.33±0.26(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

*1 0.1 mg/kg未満であった2例を除いた平均値

*2 0.1 mg/kg未満であった1例を除いた平均値

② 牛（体重200 kg以下、3頭/時点）にクロサンテルを反復皮下注射（投与開始日及び投与開始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 体重/日を投与）し、投与開始35、65、95、135及び150日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表2. 牛にクロサンテルを反復皮下注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	投与開始後日数[投与後日数]				
	35[14]	65[15]	95[15]	135[15]	150[30]
筋肉	8.47(3)	6.69(3)	4.99(3)	5.25(3)	2.94(3)
筋肉(半腱様筋)	4.36(3)	4.15(3)	3.84(3)	2.79(3)	2.82(3)
脂肪(皮下)	7.65(3)	7.51(3)	9.04(3)	10.1(3)	2.48(3)
脂肪(腎周囲)	3.55(3)	6.29(3)	5.77(3)	11.2(3)	4.56(3)
肝臓	15.6(3)	14.6(3)	14.1(3)	15.7(3)	10.3(3)
腎臓	20.5(3)	19.7(3)	20.1(3)	19.4(3)	12.7(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：不明

③ 牛（平均体重166 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回筋肉内注射（2.5 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪（腎周囲）、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表3. 牛にクロサンテルを単回筋肉内注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	0.67(3)	0.70(3)	0.29(3)
脂肪(腎周囲)	2.08(3)	1.97(3)	2.36(3)
肝臓	1.54(3)	1.43(3)	0.56(3)
腎臓	2.84(3)	2.93(3)	1.39(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

④ 牛（平均体重203 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）し、最終投与28日及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表4. 子牛にクロサンテルを単回筋肉内注射後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数	
	28	56
筋肉	0.94(3)	0.39(3)
脂肪	6.03(3)	1.31(3)
肝臓	1.71(3)	0.58(3)
腎臓	4.95(3)	1.58(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑤ 羊（体重26.9±2.1 kg、雄2頭及び雌1頭/時点）にクロサンテルを単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、最終投与14、28及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表5. 羊にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	14	28	42
筋肉	1.13±0.11(3)	0.20±0.07(3)	0.22±0.04(3)
脂肪	2.17±0.75(3)	0.45±0.26(3)	0.80±0.33(3)
肝臓	1.00±0.50(3)	0.48±0.33(3)	0.23±0.09(3)
腎臓	2.43±0.71(3)	0.78±0.62(3)	0.62±0.35(3)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑥ 羊（体重47±11 kg、6頭/投与群）にクロサンテルを単回経口投与（5又は10 mg/kg体重）し、最終投与56及び84日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表6. 羊にクロサンテルを単回経口投与後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数	
		56	84
5 mg/kg 体重	筋肉	0.09(3)	ND
	脂肪	0.06(3)	ND
	肝臓	0.43(3)	0.06(3)
	腎臓	0.47(3)	0.17(3)
10 mg/kg 体重	筋肉	0.24(3)	0.13(3)
	脂肪	0.19(3)	0.10(3)
	肝臓	0.81(3)	0.10(3)
	腎臓	0.65(3)	0.25(3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

⑦ 羊（体重35.7～51.4 kg、雌雄各2頭/投与群）にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、最終投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるクロサンテルの濃度を電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）により測定した（分析法の詳細不明）。

表7. 羊にクロサンテルを単回筋肉内注射（5 mg/kg 体重）又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）後の組織中のクロサンテル濃度（mg/kg）

投与量	組織	最終投与後日数			
		14	28	42	56
5 mg/kg 体重	筋肉	2.3	1.1	<0.5	―
	脂肪	1.7	0.4	<0.4	<0.5
	肝臓	0.9	0.7	0.3	<0.5
	腎臓	2.6	1.2	1.2	0.8
10 mg/kg 体重	筋肉	2.0	<0.4	<0.4	<0.3
	脂肪	2.6	0.7	0.5	0.9
	肝臓	1.7	0.8	0.8	0.4
	腎臓	2.7	0.7	0.6	1.2

数値は分析値を示す。

検出限界：0.1 mg/kg

―：測定せず

３．ADIの評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロサンテルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
（動物種）　ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　亜急性毒性試験
（期間）　13 週間
無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）
（動物種）　雄ラット
（投与方法）　混餌投与
（試験の種類）　発がん性試験
（期間）　24 か月間
無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
（動物種）　イヌ
（投与方法）　カプセル経口投与
（試験の種類）　亜急性毒性試験
（期間）　3 か月間
安全係数：100
ADI：0.025 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたことなどから、クロサンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

４．諸外国における状況

1992 年に JECFA における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準は牛及び羊に設定されている。

米国、カナダ、EU､豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU において牛、羊及び乳に、豪州において羊に、ニュージーランドにおいて牛及び羊に基準値が設定されている。

５．基準値案

（１）残留の規制対象

クロサンテルとする。

（２）基準値案

別紙１のとおりである。

（３）暴露評価

１日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙２参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
一般（1 歳以上）	5.1
幼小児（1～6 歳）	10.2
妊婦	8.1
高齢者（65 歳以上）	3.3

注）各食品の平均摂取量は、平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。
TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するクロサンテル由来の残留物の全てがクロサンテルと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるクロサンテルの割合（総残留比）は表８のとおりと仮定した。

表 8. 食用組織中の総残留に占めるクロサンテルの割合（総残留比）

	総残留に占める割合（%）			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓・その他の食用部分
牛	100	70	10	80
その他の陸棲哺乳類に属する動物（羊）	100	100	60	100

（JECFA, 1993）

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

（別紙1）

動物用医薬品名　　クロサンテル

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	1	1.0		1.0		
羊の筋肉		1.5		1.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2					
牛の脂肪	3	3.0		3.0		
羊の脂肪		2.0		2.0		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2					
牛の肝臓	1	1.0		1.0		
羊の肝臓		1.5		1.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2					
牛の腎臓	3	3.0		3.0		
羊の腎臓		5.0		5.0		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5					
牛の食用部分	3	1				【牛の腎臓の基準値参照】
羊の食用部分		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5					【その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓の基準値参照】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
申請（国内における登録、承認等の申請、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

（別紙２）

クロサンテルの推定摂取量（単位：μg/人/day）

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた値※ (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	1	65.6*	41.6*	89.6*	42.4*
牛の脂肪	3	4				
牛の肝臓	1	10	1.0	0.0	14.0	0.0
牛の腎臓	3	4	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	3	4	1.9	0.0	12.8	1.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	2	2	2.0*	0.5*	2.0*	2.0*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2	2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5	5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5	5				
計			70.4	42.1	118.3	45.9
ADI 比（%）			5.1	10.2	8.1	3.3

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度（総残留濃度）

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日		残留基準告示
平成２４年	２月２４日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年	４月１４日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年	７月１１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２８年	７月１９日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年	７月１２日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年	７月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

［委員］

穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野　泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

（○：部会長）

答申(案)

クロサンテル

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	2
牛の脂肪	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	2
牛の肝臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
牛の腎臓	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	5
牛の食用部分[注2)]	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。