

(案)

動物用医薬品評価書

ラフォキサニド

2008年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
確認評価部会

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤~~駆虫剤~~

2. 有効成分の一般名

和名：ラフォキサニド

英名：Rafoxanide

3. 化学名

IUPAC

英名：

CAS(No. 22662-39-1)

英名：N-[3-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide

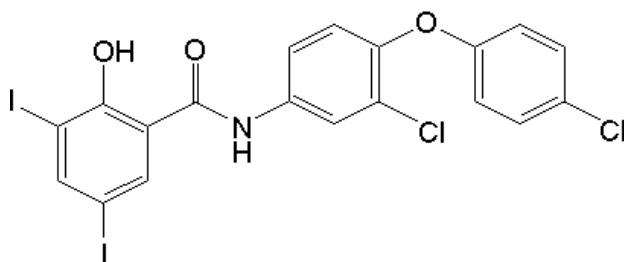
4. 分子式

$C_{19}H_{11}Cl_2I_2NO_3$

5. 分子量

626.01

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況

ラフォキサニドはハロゲン化サリチルアニリドで種々の線虫類、吸虫類に有効な駆虫薬であり、吸虫類に投与したとき[NAD⁺]/[NADH]比及び[オキサロ酢酸]/[リンゴ酸塩]比を上昇させる。酸化的リン酸化の脱共役により、ATP濃度の減少、グリコーゲン量の減少及びコハク酸エステルの蓄積を引き起こす。

ラフォキサニドを主剤とする動物用医薬品は、国内での使用はなく、EU諸国で牛、羊、山羊、馬を対象に使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート（1999 年、2001 年）をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。（参照 1、2）

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験（ラット）

感染処置を施したラットに ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回静脈内（2 mg/kg 体重）投与した試験が実施された。投与後 3 時間の総放射活性中の血漿、胆汁、肝臓中放射活性は 16.8-19.9 %、2.7-3.9 %、10-14 %であった。血漿中放射活性の 95%以上が未変化体であった。（EMEA SR(1) 3①）

SD ラットに ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口（12 mg/kg 体重）投与したところ、投与後 168 時間までの糞中排泄率は 99%、尿中排泄率は 0.15 %であった。排泄のほとんどは投与後 24 時間までに起こり、雄で 84.8 %、雌で 78.5 %が糞中に排泄された。糞中排泄中の 65.3-68.2 %が未変化体、14 %が極性代謝物、その他 2 つの代謝物（未同定）が 1.7 %、3.2 %であった。（EMEA SR(1) 3②）

ラットに ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口（12 mg/kg 体重）投与した試験が実施された。 $C_{\max}$ は雄 12,000 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、雌 17,500 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、 $T_{\max}$ は 4 又は 6 時間であった。投与後 168 時間では肝臓で 195 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、消化管で 15 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ が認められたのみであった。肝臓においては未変化体及び極性代謝物が検出された。（EMEA SR(1) 3③）

(2) 投与試験（牛）

牛に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口（11.25 mg/kg 体重）投与したところ、投与後 6 日までの尿中排泄率は 0.6%未満であった。未変化体及び 3,5-ジヨードサリチル酸が主な化合物であったが、割合等は求められていない。糞中排泄率は報告されていない。 $C_{\max}$ は 20,000 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、 $T_{\max}$ は 1.8 日、 $T_{1/2}$ は 3.87 ± 0.59 日であった。（EMEA SR(1) 3⑤）

(3) 投与試験（羊）

羊に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口（11.25 mg/kg 体重）投与したところ、投与後 3 日までの尿中排泄率は約 0.12 %であった。糞中排泄率は報告されていない。排泄物中の放射活性の 91 %は 3,5-ジヨードサリチル酸で、未変化体は 9%であった。 $C_{\max}$ は 19,750 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、 $T_{\max}$ は 1.4-1.8 日、 $T_{1/2}$ は 8.9 ± 1.2 日であった。排泄速度の遅さはラフォキサニドの血漿中たん白結合率（99%以上）の高さに起因すると考察されている。（EMEA SR(1) 3④）

1 (4) 残留試験 (牛)

2 子牛 6 頭に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口 (11.25 mg/kg 体重) 投与し、
3 組織中濃度を測定した。投与後 3 日における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、
4 腎臓でそれぞれ 973、2,303、2,990、2,880 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ であり、30 日では 20、
5 90、約 200、40 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、60 日では筋肉 25 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、脂肪 100 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、
6 肝臓及び腎臓で定量限界 (50 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$) 未満となった。投与後 3 日における
7 組織中の未変化体濃度は筋肉、脂肪、肝臓、腎臓でそれぞれ 458、1,691、695、
8 1,682 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、30 日では全組織で定量限界 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 付近又は未満と
9 なった。(EMA SR(1) 14①)

11 子牛 4 頭に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口 (11.25 mg/kg 体重) 投与し、
12 組織中濃度を測定した。投与後 14 日における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、
13 腎臓でそれぞれ定量限界 (18 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$) -24、<32-46、140.5、63 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$
14 であった。その中で未変化体濃度は筋肉で定量限界 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) -15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、
15 脂肪ではほぼ 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓で 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓では 2 試料は定量限界 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
16 未満、他の 2 試料は検出限界 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。(EMA SR(1) 14②)

18 牛を用いた投与試験で投与後 3 日における総放射活性に占める未変化体の
19 割合は筋肉、脂肪、肝臓、腎臓でそれぞれ 50、75、25、60% であり、14 日では
20 筋肉で約 50%、脂肪で 50%、腎臓で 30% であった。肝臓中の未変化体濃度
21 は定量限界 (5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$) 未満であった。(EMA SR(1) 14③)

23 4 ヶ月齢の子牛 8 頭に単回経口 (11.25 mg/kg 体重) 投与し、組織中濃度を
24 測定した。投与後 28 日における組織中濃度は筋肉、脂肪、腎臓でそれぞれ 6.6、
25 18.2、7.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。肝臓は定量限界 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 未満であった。42 日
26 では全組織が定量限界未満となった。(EMA SR(1) 14④)

28 (5) 残留試験 (羊)

29 羊 6 頭に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口 (11.25 mg/kg 体重) 投与し、
30 組織中濃度を測定した。投与後 3 日における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、
31 腎臓でそれぞれ 773、1,325、1,690、2,440 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ であり、30 日では 117.5、
32 160、約 350、約 350 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ となった。

33 LC-MS/MS で測定された投与 3 日後の組織中の未変化体濃度は筋肉、脂肪、
34 肝臓、腎臓でそれぞれ、1,049、1,987、1,248、1,915 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、30 日後
35 では順に約 150、約 150、176.5、320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 日後では <25、<25、<25、
36 ほぼ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった。

37 投与後 30 日において、総放射活性に占める未変化体の割合は筋肉、脂肪、
38 肝臓、腎臓でそれぞれ 100、88、50、87% であった。(EMA SR(1) 13①)

40 8 ヶ月齢の羊 12 頭に単回経口 (11.25 mg/kg 体重) 投与し、組織中濃度を

測定した。投与後 28 日における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、腎臓でそれぞれ 220、329、424、324 µg/kg であり、42 日では 120、270、189、145 µg/kg、60 日では約 29、30、30、46 µg/kg となった。(EMEA SR(1) 13②)

2. 急性毒性試験

GLP に基づいた急性毒性試験は実施されていない。

文献調査によると、LD₅₀ はマウスで 232 mg/kg 体重（経口）、100 mg/kg 体重（腹腔内）、ラットで 2,000 mg/kg 体重以上（経口）、約 1,700 mg/kg 体重（腹腔内）であった。(EMEA SR(1) 4)

3. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラットを用いた強制経口（0、12、24、48 mg/kg 体重/日）投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。全投与群でカルシウム、コレステロールの低値、肝臓、甲状腺、副腎の比重量²の高値が認められた。全投与群の雄及び 48 mg/kg 投与群の雌に小葉中心性肝細胞の肥大及び甲状腺濾胞上皮の肥大が認められた。4 週間の回復期間後、48 mg/kg 投与群において認められた所見は部分的に回復した。本試験において NOAEL は設定できなかった。(EMEA SR(1) 5)

(2) 亜急性毒性試験（イヌ）

イヌに 100 mg/kg 体重を 3-11 回経口投与した試験において、両側性赤道部白内障、乳頭浮腫、視神経、視神経交叉、大脳白質及び脊髄白質の空胞化、坐骨神経の限局性の空胞化を含む神経毒性が認められた。(EMEA SR(1) 5)

(3) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌを用いた経口（0、0.05、0.4、2.5 mg/kg 体重/日）投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。また試験後、対照群及び 2.5 mg/kg 投与群には 4 週間の回復期間が設けられた。2.5 mg/kg 投与群で体重増加抑制（対照群 2.9 kg に対して 2 kg）が認められ病理組織学的所見として視神経（雌 1 例：神経線維）及び中枢神経（雌 1 例：脊髄白質）に空胞化、雌雄全例に大脳、小脳、中脳あるいは延髄の白質空胞化が認められた。4 週間の回復期間後、体重増加抑制は認められなかったが、雄 1 例に視神経線維の空胞化は依然として認められた。また大脳、小脳あるいは中脳の白質空胞化も認められた。本試験における NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。(EMEA SR(1) 5)

(4) 過剰投与試験（牛及び羊）

文献調査によると、牛及び羊に対して 16.5 mg/kg 体重までの経口投与では

² 体重比重量を比重量という。

1 全身的な毒性は認められない。しかし牛に 45～60 mg/kg 体重を皮下投与、羊
2 に約 150～450 mg/kg 体重を経口投与した過剰投与試験では、失明及び散瞳が
3 報告されている。羊に認められたこれらの視覚障害は、大脳皮質の海綿状病
4 変、視神経の脱髄、浮腫、うっ血及び出血によるものと考えられた。(EMEA
5 SR(1) 6)

7 4. 慢性毒性／発がん性試験

8 慢性毒性試験は実施されていない。発がん性試験は遺伝毒性試験の結果、ラ
9 フォキサニドに遺伝毒性はないと評価されたことから実施されていない。
10 (EMEA SR(1) 10)

11 5. 生殖発生毒性試験

12 (1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)

13 ラットを用いた経口 (0、0.75、3、12 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁
14 殖毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。授乳期の児
15 動物の死亡数が増加 (F_0 の同腹児で 48 %、 F_1 の同腹児で 62 %) した。12 mg/kg
16 投与群の F_1 世代において妊娠率の低下 (対照群 83 % に対し 54 %)、雄の平均
17 精子数、精子運動性、正常形態精子の割合の減少が認められた。眼検査では、
18 3 mg/kg 以上投与群で F_1 世代に水晶体核部混濁及び瞳孔膜遺残の発現頻度の
19 有意な増加が認められた。0.75 mg 投与群では、被験物質投与に起因すると考
20 えられる影響は認められなかった。本試験における NOAEL は 0.75 mg/kg 体
21 重/日であった。(EMEA SR(1) 7)

22 (2) 催奇形性試験 (ラット)

23 SD ラットを用いた強制経口 (0、5、12、30 mg/kg 体重/日) 投与による催
24 奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の
25 投与は妊娠 6 日から 16 日の間行った。30 mg/kg 投与群で母動物の体重増加
26 抑制及び平均同腹児重量の減少、早期胚死亡数のわずかな増加が認められ、
27 胎児には肋骨の屈曲や頭蓋骨、肋骨の骨化異常等の軽い骨格異常が認められ
28 た。本試験における NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であった。(EMEA SR(1) 8)

29 (3) 催奇形性試験 (ウサギ)

30 ウサギを用いた経口 (0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日) 投与による催奇形性試
31 験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は妊
32 娠 6 日から 18 日の間行った。母動物に対しては、2 mg/kg 以上投与群で平均
33 体重増加抑制量 (対照群 100 % に対し、2 mg/kg 投与群で 63 %、5 mg/kg 投
34 与群で 44 %) が認められた。胎児に対しては、5 mg/kg 投与群で平均体重の
35 減少、約 55 % の胎児に中心部眼球混濁が認められた。本試験における NOAEL
36 は 0.5 mg/kg 体重/日であった。(EMEA SR(1) 8)

6. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果 (EMEA SR(1) 9)

表 1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	—	陰性
遺伝子突然変異試験 (<i>hprt</i>)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	—	陰性
前進突然変異試験 (Tk) ／染色体異常試験	L5178 マウスリンフォーマ細胞	—	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	—	+S9 で陽性 ¹⁾
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	—	+S9 で陽性 ²⁾

1).最高用量 250µg/mL において陽性。その時の分裂指数は 51%に減少。

2).細胞毒性用量と同等以上の 15 µg/mL において陽性。その時の分裂指数は 50 %以下。10 µg/mL では散発的な染色体異常の増加が認められた。

表 2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	—	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	経口	陰性

上記のように、ラフォキサニドについて *in vitro*、*in vivo* の試験が実施され、*in vitro* でいくつか陽性所見が認められたものの、*in vivo* の不定期 DNA 合成試験及び小核試験において陰性であったことから、ラフォキサニドに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

7. 薬理試験 (EMEA SR(1) 2)

(1) 一般症状及び行動、中枢神経系への作用、消化器官系への作用

100 mg/kg 体重までを経口投与したときの自発運動、ヘキソバルビタール睡眠、腸運動 (いずれもマウス) に影響は認められなかった。

(2) 平滑筋への作用

摘出回腸 (~~モルモット~~; 自発収縮) では 0.2 µg/mL 以上の濃度でアセチルチルコリン、セロトニン、ヒスタミン収縮の抑制が 用量依存的に 認められ、アセチルコリン及びヒスタミン収縮については 20 µg/mL で対照群と比較して有意となった。

(3) 呼吸循環器系への作用

100 mg/kg 体重までを単回十二指腸投与したときの心血管系及び呼吸器系（イヌ）に影響は認められなかった。

(4) 血管系への作用

ラットの血液凝固能について 10、30、100 mg/kg 体重で試験が実施された。プロトロンビン時間は 30 mg/kg 体重まで、活性部分トロンボプラスチン時間は 100 mg/kg 体重まで影響は認められなかったが、全血凝固時間は全投与群で影響が認められた。これは対照群の高値によるものと考えられた。

(5) その他

10 mg/kg 体重を単回経口投与したときの利尿作用（ラット；尿量、尿中電解質）に影響は認められなかった。

8. ~~その他 (1)~~ 局所刺激性試験、免疫毒性試験 (EMEA SR(1) 11)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験で影響は認められなかった。眼刺激性試験では一時的でごく軽度な結膜刺激が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験³において、遅延型接触過敏症を起こさなかった。

III. 食品健康影響評価について

1. ADI の設定について (EMEA SR(1) 12)

ラフォキサニドは慢性毒性／発がん性試験は実施されていないが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌ 13 週間亜急性毒性試験における視神経及び中枢神経の空胞化で、NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日であった。

EMEA の評価では、ADI の算出に当たって、当該試験で認められた視神経（神経線維）及び中枢神経（脊髄白質）の空胞化、大脳、小脳、中脳及び延髄の白質空胞化は、毒性影響として重篤であることから、追加の安全係数として、2 を適用して、安全係数経緯数を 200（種差 10、個体差 10、追加の 2）としている。しかしながら、慢性毒性／発がん性試験が実施されていないことを考慮すると、追加の安全係数としては、10 を適用し、安全係数を 1,000（種差 10、個体差 10、追加の 10）とするのが、適当と考えられる。

よって、ADI については、NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.0004 mg/kg 体重/日と設定した。

2. 食品健康影響評価について

³ Mangnussen-Klingman 試験

1 以上より、ラフォキサニドの食品健康影響評価については、ADI として次
2 の値を採用することが適当と考えられる。

3
4 ラフォキサニド 0.0004 mg/ kg 体重/日

5
6 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認
7 することとする。

1 表 3 EMEA 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)
			EMEA
ラット	13 週間 亜急性毒性試験	0、12、24、 48 (経口)	設定できず Ca、T.Chol の低値、肝臓、甲状腺、副腎の比重量の高値、小葉中心肝細胞の拡張及び甲状腺濾胞上皮の肥大 (雄)
	2 世代繁殖毒性 試験	0、0.75、3、 12 (経口)	0.75 F1 世代に水晶体核混濁及び瞳孔膜遺残といった検眼鏡病変
	催奇形性試験	0、5、12、 30 (経口)	12 母動物：体重増加抑制及び平均同腹児体重の減少。早期胚死亡数のわずかな増加。 胎児：肋骨の屈曲、頭蓋骨や肋骨の骨化異常。
イヌ	13 週間 亜急性毒性試験	0、0.05、 0.4、2.5 (経口)	0.4 体重増加抑制、視神経 (雌 1 例：視神経線維) 及び中枢神経 (雌 1 例：脊髓白質) に空胞化、全例に大脳、小脳、中脳あるいは延髄の白質空胞化。 4 週間の回復期間後、体重増加抑制は認められなくなったが、雄 1 例に視神経線維の空胞化。大脳、小脳あるいは中脳の白質空胞化。
	3・11 回投与	100 (経口)	設定できず 赤道部白内障、乳頭浮腫、視神経、視束交差、大脳白質及び脊髓白質の空胞化、坐骨神経の病巣空胞化を含む神経毒性の影響。
ウサギ	催奇形性試験	0、0.5、2、 5 (経口)	0.5 平均 体重増加抑制 (対照群 100% に対し 63%)。
毒性学的 ADI			0.002 mg/kg 体重/日 NOEL : 0.4 mg/kg 体重/日 SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験
ADI			0.002 mg/kg 体重/日

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間

2

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6

- 2
3
4
5
6