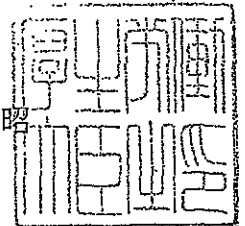


厚生労働省発食安0222第11号
平成22年2月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ラフォキサニド

平成22年3月30日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年2月22日付け厚生労働省発食安0222第11号をもって
諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定
に基づくラフオキサニドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基
準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめ
たので、これを報告する。

(別添)

ラフォキサニド

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

1. 概要

(1) 品目名：ラフォキサニド(Rafoxanide)

(2) 用途：寄生虫駆除剤（牛、羊、山羊等の寄生虫の駆除）

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、吸虫類に投与すると $[NAD^+]/[NADH]$ 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。

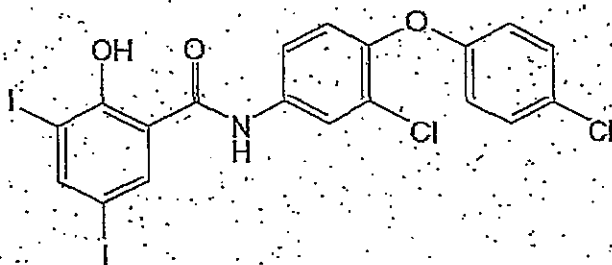
我が国においてはラフォキサニドを主剤とする動物用医薬品は承認されていない。

(3) 化学名：

CAS (No. 22662-39-1)

N-[3-chloro-4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-2-hydroxy-3,5-diodobenzamide

(4) 構造式及び物性



分子式： $C_{19}H_{11}Cl_2I_2NO_3$

分子量：626.01

常温における性状：灰色～黄色の粉末

溶解性：メタノールにわずかに溶け、水には溶けない

(5) 適用方法及び用量

ラフォキサニドはEUにおいて、牛、羊、山羊及び馬に対して5～15mg/kg体重の経口投与等が推奨されている。

2. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112022号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたラフオキサニドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量 : 0.4mg/kg 体重/日
(動物種) イヌ
(投与方法) 経口
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 13週
安全係数 : 1000
ADI : 0.4μg/kg 体重/日

3. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EUにおいて使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

4. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

本剤の食品中の残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EUの残留基準を参考に設定したところであるが、残留基準設定の根拠となる残留試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) 第1部食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

(別紙)

ラフォキサニド

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.03		0.03
牛の脂肪		0.03		0.03
牛の肝臓		0.01		0.01
牛の腎臓		0.04		0.04
牛の食用部分*1		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物*2の筋肉		0.1		0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.3		0.25
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.2		0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.2		0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.2		

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

*1: 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。

*2: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年1月12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19年1月18日	第174回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年2月28日	第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年4月23日	第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年6月25日	第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年7月16日	第96回動物用医薬品専門調査会
平成21年1月8日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年2月19日	第274回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成22年2月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年3月2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

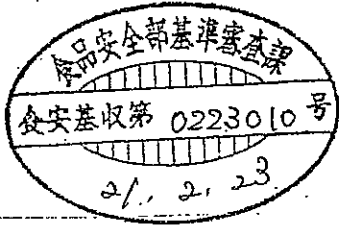
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

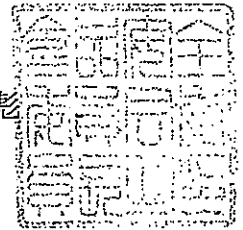
ラフォキサニドについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第168号
平成21年2月19日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112022号をもって貴省から当委員会に意見を求められたラフォキサニドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ラフォキサニドの一日摂取許容量を0.4 µg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ラフォキサニド

2009年2月

食品安全委員会

目次

	頁
○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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	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)	7
(4) 残留試験 (牛)	7
(5) 残留試験 (羊)	8
2. 急性毒性試験	9
3. 亜急性毒性試験	9
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	9
(2) 亜急性毒性試験 (イヌ)	9
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	9
4. 慢性毒性及び発がん性試験	10
5. 生殖発生毒性試験	10
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	10
(2) 催奇形性試験 (ラット)	10
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	10
6. 遺伝毒性試験	10
7. 薬理試験	11
(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	11
(2) 平滑筋への作用	11
(3) 呼吸循環器系への作用	12
(4) 血管系への作用	12
(5) その他	12
8. 局所刺激性試験、免疫毒性試験	12
III. 食品健康影響評価	12

1. ADI の設定について	12
2. 食品健康影響評価について	13
・表 3	14
・別紙 1	15
・参照	16

〈審議の経緯〉

2005年 11月29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 1月12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0112022号）
2007年 1月18日 第174回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 2月28日 第1回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 4月23日 第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 6月25日 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 7月16日 第96回動物用医薬品専門調査会
2009年 1月 8日 第268回食品安全委員会（報告）
2009年 1月 8日 より2009年2月6日 国民からのご意見・情報の募集
2009年 2月17日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 2月19日 第274回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年12月21日から）

見上 彪 （委員長） *：2007年2月1日から
小泉 直子 （委員長代理） **：2007年4月1日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年2月11日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

（2007年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

(2008年4月1日から)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)	
林 眞	(座長代理)	
渋谷 淳		
嶋田 甚五郎		
鈴木 勝士		
寺本 昭二		
平塚 明		

(2008年4月22日まで)

三森 国敏	(座長)	
林 眞	(座長代理)	
井上 松久		
今井 俊夫		
津田 修治		
寺本 昭二		
頭金 正博		

(2008年4月23日から)

三森 国敏	(座長)	
井上 松久	(座長代理)	
今井 俊夫		
津田 修治		
寺本 昭二		
頭金 正博		
能美 健彦		

要約

寄生虫駆除剤である「ラフォキサニド」(CAS No. 22662-39-1)について、各種評価書等(EMEAレポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態試験(ラット、牛及び羊)、残留試験(牛及び羊)、急性毒性試験(マウス及びラット)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、2世代繁殖試験(ラット)、催奇形性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、薬理試験等である。

試験の結果から、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ラフォキサニドは遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験における0.4 mg/kg体重/日であった。ADIの設定に当たっては、安全係数として種差10、個体差10、神経毒性があること並びに慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の10の1,000を適用し、ADIは、0.4 µg/kg体重/日と設定するのが、適当と判断された。

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0.4 µg/kg体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

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

CAS(No. 22662-39-1)

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

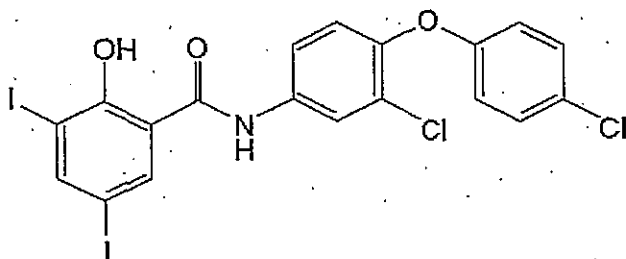
4. 分子式

$C_{19}H_{11}Cl_2I_2NO_3$

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、吸虫類に投与すると[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、国内での承認はなく、EU諸国で牛、羊、山羊及び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 (参照 2、3)

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。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験 (ラット) (参照 2、3)

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投与 (2 mg/kg 体重) 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。

SD ラットに ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) 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。

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 168 時間後では肝臓で 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。

(2) 薬物動態試験 (牛) (参照 2、3)

牛に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) 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。

(3) 薬物動態試験 (羊) (参照 2、3)

羊に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) 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タンパク結合率 (99 %以上) の高さ起因すると考察された。

(4) 残留試験 (牛) (参照 2、3)

子牛 6 頭に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) し、組織中濃度を測定した。投与 3 日後における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、

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 日後では 20、90、約 200、40 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、60 日後では筋肉 25 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、脂肪 100 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、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 3 日後における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、1,682 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、30 日後では全組織で定量限界 (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 付近又は未満となった。

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

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

4 ヶ月齢の子牛 8 頭に単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) し、組織中濃度を測定した。投与 28 日後における組織中濃度は筋肉、脂肪、腎臓でそれぞれ 6.6、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 日後では全組織が定量限界未満となった。

(5) 残留試験 (羊) (参照 2、3)

羊 6 頭に ^{14}C -標識ラフォキサニドを単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) し、組織中濃度を測定した。投与 3 日後における組織中濃度は筋肉、脂肪、肝臓、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 日後では 117.5、160、約 350、約 350 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ となった。

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、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 日後では順に約 150、約 150、176.5、320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 日後では $<$ 25、 $<$ 25、 $<$ 25、約 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった。

投与 30 日後において、総放射活性に占める未変化体の割合は筋肉、脂肪、肝臓、腎臓でそれぞれ 100、88、50、87 % であった。

8 ヶ月齢の羊 12 頭に単回経口投与 (11.25 mg/kg 体重) し、組織中濃度を測定した。投与 28 日後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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、42 日後では 120、270、189、145 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 日後では約 29、30、30、46 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった。

2. 急性毒性試験 (参照 2、3)

文献調査によると、LD₅₀はマウスで 232 mg/kg 体重 (経口)、約 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。

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。

3. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2、3)

ラットを用いた強制経口投与 (0、12、24、48 mg/kg 体重/日) における 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。全投与群でカルシウム及び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 体重/日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 体重/日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。

(2) 亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

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。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

イヌを用いた経口投与 (0、0.05、0.4、2.5 mg/kg 体重/日) 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とおりであった。また、試験後、対照群及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群には 4 週間の回復期間が設けられた。2.5 mg/kg 体重/日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、中脳又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、小脳又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。

² 体重比重量を比重量という。

4. 慢性毒性及び発がん性試験 (参照 2、3)

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。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2、3)

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 世代繁殖毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

授乳期の児動物の死亡数が増加 (F₀ の同腹児で 48 %、F₁ の同腹児で 62 %) した。12 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代において妊娠率の低下 (対照群 83 % に対し 54 %)、雄の平均精子数、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、3 mg/kg 体重/日以上投与群で F₁ 世代に水晶体核部混濁及び瞳孔膜遺残の発現頻度の有意な増加が認められた。0.75 mg/kg 体重/日投与群では、投与に起因すると考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 体重/日であった。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2、3)

SD ラットを用いた強制経口投与 (0、5、12、30 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

被験物質の投与は妊娠 6 日から 16 日まで行った。30 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加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、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た。本試験における NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であった。

(3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2、3)

ウサギを用いた経口投与 (0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日まで行った。母動物に対しては、2 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (対照群 100 % に対し、2 mg/kg 体重/日投与群で 63 %、5 mg/kg 体重/日投与群で 44 %) が認められた。胎児に対しては、5 mg/kg 体重/日投与群で平均体重の減少、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 は 0.5 mg/kg 体重/日であった。

6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

表 1 及び 2 のように、ラフォキサニドについて *in vitro* 及び *in vivo* の試験が実施され、*in vitro* でいくつか高濃度において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、ラフォキサニドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

表 1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.3、1.3、10、33、100 μg/plate (+S9) 0.03、0.1、0.3、1、10 μg/plate (-S9)	陰性
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	10、20、30、40、50、60、 70 μg/mL (±S9)	-S9 で 陰性 +S9 で 陽性 ¹⁾
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	50、100、150、200、250、 300 μg/mL (+S9) 1.25、2.5、5、10、20 μg/mL (-S9)	+S9 で 陽性 ²⁾
	チャイニーズハムスター卵 巣細胞	2.5、5、7.5、10、15、20、 30 μg/mL (+S9) 7.5、15、50、62.5、100、 125 μg/mL (-S9)	+S9 で 陽性 ³⁾

1).60、70 μg/mLにおいて陽性。

2).250μg/mLにおいて陽性。その時の分裂指数は51%に減少。

3).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%未満。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	250、1,000 μg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	9、18、36 mg/kg 体重 3日間	陰性

7. 薬理試験 (参照 2、3)

(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

摘出回腸では 0.2 μg/mL 以上の濃度でアセチルコリン、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内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、活性化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尿量及び尿中電解質（ラット）に影響は認められなかった。

8. 局所刺激性試験、免疫毒性試験（参照 2、3）

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（参照 2、3）

ラフォキサニドは慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、生体にとって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の 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 は 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及び中枢神経の空胞化は、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、安全係数を 200（種差 10、個体差 10、追加 2）としている。しかしながら、神経毒性があること及び慢性毒性／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 10）とするのが適切と考えられる。

以上のことから、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、0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

³Magnusson-Kligman 試験

2. 食品健康影響評価について

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 として次の値を採用することが適当と考えられる。

ラフォキサニド 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

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することとする。

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)
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、コレステロールの低値、肝臓、甲状腺、 副腎の比重量の高値、小葉中心性肝細胞の肥 大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：水晶体核部混濁及び瞳孔膜遺残
	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重量の 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：神経線維) 及び中枢神経 (雌 1 例：脊髄白質) に空胞化、 全例に大脳、小脳、中脳又は延髄の白質空胞 化。 4 週間の回復期間後、体重増加抑制は認めら れなかったが、雄 1 例に視神経線維の空胞化。 大脳、小脳又は中脳の白質空胞化。
	3-11 回投 与試験	100 (経口)	設定できず 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の影響。
ウサギ	催奇形性試 験	0、0.5、2、5 (経 口)	0.5 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 NOAEL : 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

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ATP	アデノシン三リン酸
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/タンデム型質量分析計
LD_{50}	半数致死量
NAD^+	酸化型ニコチンアミドアデニンジヌレオチド
$NADH$	還元型ニコチンアミドアデニンジヌレオチド
NOAEL	無毒性量
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間

<参照>

- 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（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
“RAFOXANIDE” SUMMARY REPORT (1), 1999
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
“RAFOXANIDE” SUMMARY REPORT (2), 2001

