

ラフォキサニド毒性試験等結果一覧

物質名:ラフォキサニド

ハロゲン化サリチルアニリド。

対象、用量・用法

牛、羊、山羊、馬の駆虫剤として使用され、5-15 mg/kg を経口投与するのが一般的。

ポイント

- ・慢性毒性試験・発がん性試験は実施されていない。遺伝毒性がないため ADI 設定可能と判断している。
- ・ラット 2 世代繁殖毒性試験で授乳期の児動物に死亡数の増加が認められていると記載されているが、用量未記載で状況不明。NOEL は 0.75 mg/kg となっている。
- ・毒性学的 ADI について 13 週間の亜急性毒性試験の NOAEL(神経毒性)から設定しているが、SF は 200 である。

A D I

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あった。

したがって、毒性学的 ADI は、NOEL 0.4 mg/kg 体重/日。毒性が深刻(4 週間の回復期間でも回復せず)であったことから SF200 で ADI 0.002 mg/kg 体重/日。

	毒性試験等(EMEA)
【急性】	GLP 試験ではない。公表文献より、 LD ₅₀ : マウス(経口) 232 mg/kg 以上、100 mg/kg 付近(腹腔内) : ラット(経口) 2000 mg/kg 以上、1700 mg/kg 付近(腹腔内)
【亜急性】	・ラット 13 週間 経口 0、12、24、48 mg/kg 体重/日 12: Ca、chol の低値、肝臓、甲状腺、副腎の相対重量の高値、小葉中心肝細胞の拡張及び甲状腺濾胞上皮の肥大(雄) 24: Ca、chol の低値、肝臓、甲状腺、副腎の相対重量の高値、小葉中心肝細胞の拡張及び甲状腺濾胞上皮の肥大(雄) 48: Ca、chol の低値、肝臓、甲状腺、副腎の相対重量の高値、小葉中心肝細胞の拡張及び甲状腺濾胞上皮の肥大(雌雄) 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。 NOEL は設定できず。 ・イヌ 経口 100 mg/kg 体重を 3-11 回投与 赤道部白内障、乳頭浮腫、視神経、視束交差、大脳白質及び脊髄白質の空胞化、坐骨神経の病巣空胞化を含む神経毒性及びその他の影響が認められた。 ・イヌ 13 週間 経口 0、0.05、0.4、2.5 mg/kg 体重/日 0.05-0.4: — 2.5: 体重増加量の減少、視神経(雌 1 例: 視神経線維)及び中枢神経(脊椎白質)に空胞化、全例に大脳、小脳、中脳及び延髄の髄膜下白質の空胞化。 4 週間の回復期間後、体重増加量減少は認められなくなったが、雄 1 例に視神経線維の空胞化が認められた。また大脳、小脳及び中脳の髄膜下白質の空胞化が認められた。 <u>NOEL 0.4 mg/kg 体重/日</u>

【慢性】	慢性毒性試験は実施されていない。
【発がん性】	遺伝毒性がないことから発がん性試験は実施していない。
【繁殖毒性・ 催奇形性】	【世代繁殖毒性試験】 ・ラット 2 世代 経口 0、0.75、3、12 mg/kg 体重/日 0.75: — 3: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。 12:F1 世代の妊娠率低下(対照群 83%に対し 54%)。F1 世代雄に平均精子数及び精子運動性の減少、正常形態の精子数の減少。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。 授乳期の児動物の死亡数が増加した。(F0 同腹児 48%、F1 同腹児 62%) ←用量未記載 NOEL 0.75mg/kg 体重/日 【催奇形性試験】 ・ラット 経口 0、5、12、30 mg/kg 体重/日(妊娠 6-16 日) 5-12: — 30: 母動物の体重増加量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。ねじれた肋骨、(特に頭蓋骨での)骨化不全及び肋骨の不規則骨化 NOEL: 12 mg/kg 体重/日 ・ウサギ 経口 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日(妊娠 6-18 日) 0.5: — 2: 平均体重増加量の減少(対照群 100%に対し 63%)。 5: 平均体重増加量の減少(対照群 100%に対し 44%)。平均胎児体重の減少。約 55%の胎児に眼球中心部の混濁(central ocular opacities)。 NOEL: 0.5 mg/kg 体重/日
【遺伝毒性】	<i>in vitro</i> 試験 Ames 試験、CHO 遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験 陰性 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 陽性(+S9 で最高用量 250 μ g/mL において。その時の分裂指数は 51%に減少) CHO 染色体異常試験 陽性(+S9 で細胞毒性用量と同等以上の 15 μ g/mL において。その時の分裂指数は 50%以下。10 μ g/mL では散発的な染色体異常の増加が認められた) <i>in vivo</i> 試験 小核試験(経口 マウス骨髄)、UDS(ラット肝) 陰性
【局所刺激性 試験、免疫毒 性試験】	皮膚刺激性試験: ウサギ 異常なし。 眼刺激性試験: ウサギ 一時的でわずかな結膜刺激。 モルモットに遅延型接触アレルギーを起こさなかった。
【その他】	その他、ADME 試験、残留試験、薬理試験。