

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

アルベンダゾール

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、アルベンダゾールについて、国際的な評価機関である **FAO/WHO** 合同残留農薬専門家会議(以下「**JMPR**」という。)及び **FAO/WHO** 合同添加物専門家会議(以下「**JECFA**」という。)と最新の評価を行っている欧州食品安全委員会(以下「**EFSA**」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月
株式会社三菱化学テクノロジー

目 次

アルベンダゾール

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 JECFA(1989年)	9
3.2 JECFA(1989年)	31
3.3 EMEA(1996年)	57
3.4 EMEA(1997年)	65

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する 報告書

アルベンダゾール

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の758物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちアルベンダゾールの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤

番号	物質名	主な用途
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	ブロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシンB	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

アルベンダゾールに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/1, 1989
JECFA	1989	FAS 25-JECFA 34/3, 1989
EMEA	1996	Committee for Veterinary Medicinal Products, Albendazole, Summary Report (1), 1996
EMEA	1997	Committee for Veterinary Medicinal Products, Albendazole, Summary Report, 1997

注) EMEA: European Medicines Agency for the Evaluation of Medicinal Products (欧州医薬品庁)

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書と訳

以下に評価書の指定箇所の全和訳を、評価書ごとに掲載した。

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-albendazole.pdf>

FNP 41/2-JECFA 34/1

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

評価対象動物薬の概要 (p. 1)	14
性質及び特性に関するその他の情報(p. 1)	14
マーカー残留物 (p.1)	14
家畜及びヒトにおける用法・用量 (p. 2)	14
薬物動態 (p. 2)	15
動物における残留物とそれらの評価 (p. 3)	16
代謝物の同定及び定量 (p. 3)	16
残留物定量のための抽出法 (p. 4)	18
マーカー組織とマーカー残留物 (p. 7)	21
残留物の参照方法 (p. 8)	22
マーカー残留物の方法 (p. 8)	22
生物学的に利用可能な残留物 (p. 9)	23
残留物と耐容量 (p. 10)	25
緒言 (p. 10)	25
CAPTEC - 徐放性カプセル (p. 11)	26
最終的なコメント (p. 13)	29
アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989)	30
略称	30

原文 目次

原文ページ

評価対象動物薬の概要 (p. 1)	1
その他の概要特性 (p. 1)	1
マーカー残留物 (p.1)	1
家畜とヒトにおける用法・用量 (p. 2)	2
薬物動態 (p. 2)	2
動物における残留物とそれらの評価 (p. 3)	3
代謝物の同定と定量化 (p. 3)	3
残留物定量のための抽出法 (p. 4)	4
マーカー組織とマーカー残留物 (p. 7)	7
残留物の参照方法 (p. 8)	8
マーカー残留物の方法 (p. 8)	8
生物学的に利用可能な残留物 (p. 9)	9
残留物と耐容量 (p. 10)	10
緒言 (p. 10)	10
CAPTEC – 徐放性カプセル (p. 11)	10
最終的なコメント (p. 13)	11

原文ページ

OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	1
MARKER RESIDUE	1
USE AND DOSE RATES IN FARM ANIMALS AND HUMANS	2
Farm animals	2
Humans	2
PHARMACOKINETICS	2
Excretion from farm animals	2
Discussion	2
RESIDUES IN ANIMALS AND THEIR EVALUATION	3
IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION OF METABOLITES	3
Metabolic Pathway	3
Discussion	4
EXTRACTION PROCEDURES FOR QUANTIFYING RESIDUES	4
Total Residues by C14 Assay	4
Total Extractable Residues following Hydrolysis	5
Total Extractable Residues using Ethyl Acetate only	5
Metabolites Extraction using TLC	5

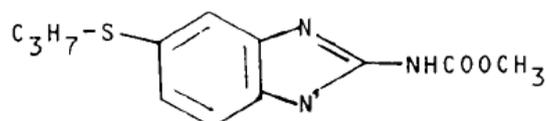
Marker Residue Determination	6
Total residues	6
MARKER TISSUE AND MARKER RESIDUE	7
REFERENCE METHODS FOR RESIDUES	8
METHOD FOR MARKER RESIDUE	8
Extraction Procedure	8
Confirmatory Method for Marker Residue	9
BIOAVAILABLE RESIDUES	9
Introduction	9
Bioavailability Studies	9
Comment	10
RESIDUES AND TOLERANCES	10
Introduction	10
CAPTEC - SLOW RELEASE CAPSULES	11
Introduction	11
Experimental	11
Infusion with C14-ABZ	11
Dosing with CAPTEC: ABZ capsules	11
Results	11
C14 Infusion	11
CAPTEC dosing	12
Comment	13
FINAL COMMENTS	13

アルベンダゾール

評価対象動物薬の概要 (p. 1)

化学名: メチル-5-プロピルチオ-1-h-ベンズイミダゾール-2-イル-カルバミン酸

構造式:



分子式: $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

分子量: 265.3

性質及び特性に関するその他の情報(p. 1)

融点: 208°~210°C

溶解性: 水に不溶

強酸及び強塩基に可溶

ジメチルスホキッド及び酢酸に可溶

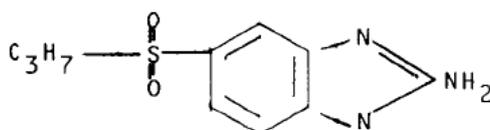
その他の特性: 白色~淡黄色、無臭、室温で2年間までは安定

マーカ-残留物 (p.1)

化学名: 5-(プロピルスルホニル)-1-H*-ベンズイミダゾール-2-アミン

別名: 代謝物 I、SKB No. 81038

構造式:



分子式: $C_{10}H_{13}N_3O_2S$

分子量: 239.3

*上記の「評価対象動物薬の概要」の「h」と不一致だが、そのままとした

家畜及びヒトにおける用法・用量 (p. 2)

家畜 (p. 2)

アルベンダゾール (ABZ と略) は、家畜やヒトで問題となる回虫、サナダムシ及び吸虫類といった寄生虫に対して有効な駆虫薬であり、水剤、ペースト剤、動物用丸薬剤などいくつかの剤形がある。

用法は駆除対象とする寄生虫によるが、ほとんどの用法で一定の休薬期間を設けるよう勧告されている。求められる休薬期間は、メキシコでは 2 日間と短く*、デンマークでは 30 日間とかなり長い。なお、イタリア及び米国では、この薬物の使用は認可されていない。

動物	用量 (mg/kg)	休薬期間 (日)	
		肉	乳汁
牛	3.8～15	2～30	1～5
羊	3.8～15	2～30	1～5

いくつかの国々では、泌乳中又は妊娠中の動物への ABZ の使用は認められていない。

*原文では「nad」であるが、「and」の誤記として訳した。

ヒト (p. 2)

アルベンダゾールは、80 ヶ国でヒト用医薬品としての販売が承認されている。アルベンダゾールは錠剤又は懸濁剤として投与するが、400 mg で単回投与するか、400 mg を 1 日 1 回 3 日間投与する。

Woodward (1986) は、「限られたデータしか得られていないが、治療に用いる量での短期間投与 (5 日間まで) ではアルベンダゾールは顕著な毒性を示さないことが示唆されている」と述べている。

薬物動態 (p. 2)

家畜における排泄 (p. 2)

このセクションでは、投与対象動物におけるアルベンダゾールのクリアランス速度と排泄経路について述べる。残留物と代謝物の蓄積については、残留物のセクションで述べる。

アルベンダゾールの吸収は、ラット及びマウスでは中程度であり、投与量の約 20～29 %が尿中にアルベンダゾール関連物質として検出された。牛及び羊における吸収率はこれよりもやや高く、投与量の 54～59 %が尿中にアルベンダゾール及びその代謝物として検出された (Gyurik et al; 1981)。

子牛 7 頭を用いた C14-アルベンダゾール (20 mg/kg) の投与試験が実施された。投与後 72 時間までに投与量の 47 %が尿中に排泄され、血漿中放射能は投与 15～24 時間後にピークとなった (SKB Report 24)。

羊 18 頭を用いた C14-アルベンダゾール (16.2 mg/kg) の投与試験が実施された。投与後 120 時間に投与量の 51 %が尿中に回収され、血漿中放射能は投与 15 時間*後にピークとなった (SKB Report 23)。

*原文では「ours」であるが「hours」の誤記として訳した

豚を用いた C14-アルベンダゾール (16.5 mg/kg) の投与試験が実施された。少なくとも投与量の 35 %が吸収され、その 75 %が投与後 48 時間までに排泄された (SKB Report 22)。

考察 (p. 2)

動物においては、投与量の約半分が最初の 6 日間に尿を介して体外に排泄される。その後は、尿中への排泄は極めて少なくなる。投与量の残りの半分の体内運命については、糞やその他の経路での排泄に関するデータが得られていないことから、不明な点が多い。しかし、投与 6 日後で残留物が動物全体として 1 ppm の高濃度で残存すると仮定しても、その残存量は投与した量のわずかに 5~10 %を占めるにすぎない。従って、説明のつかない残りの放射能は、糞やその他の経路で排泄されたか、あるいは動物の胃や反芻胃に残存していることになる。しかし、後者の胃や反芻胃に残存している可能性については、Marriner & Bogan (1980)と Bogan & Marriner (1983)が実施したいくつかの試験で、羊では投与後約 4 日でアルベンダゾールは第一胃、第四胃及び血漿から消失されることを示したことから、その可能性は低いものと思われる。

動物における残留物とそれらの評価 (p. 3)

代謝物の同定及び定量 (p. 3)

Marriner & Bogan (1980)は、羊の反芻胃ではアルベンダゾールは代謝されないことを示すとともに、そのことから、アルベンダゾールは親化合物のまま吸収され、肝臓において速やかに代謝されるとした。

代謝物の抽出、単離及び同定に採用された抽出法及び精製法は様々であり、その数は 20 にものぼる。C14 で標識したアルベンダゾールを投与した動物の試料については、酵素又は酸による前処理をした後に溶媒抽出する方法か、前処理をせずに直接溶媒で抽出する方法が用いられた。抽出物は薄層クロマトグラフィーを行い、オートラジオグラフィー又は対応するゾーンを削り取って放射能を計測することで分析された。代謝物の構造確認には、NMR 及び又はマスマスペクトロメトリーが用いられた。

代謝物の化学名及びコード及びそれらが検出された試験動物を表 I に示した。

牛肝臓からは、親化合物である ABZ は投与 6 日後までに消失した。牛腎臓では、投与 1 日後には検出されたが、投与 10 日後には検出されなかった。ABZ は牛*肝臓では投与 2 日後以降は検出されなかった。

*原文では「ovine」となっているが、「bovine」として訳した。

牛肝臓では、投与 1 日後には親化合物並びに代謝物 A 及び C が主要成分 (>75 %) であり、代謝物 I は <1 % を占めるにすぎなかった；代謝物 A は投与 1 日から 12 日までほぼ一定 (約 12 %) であったが、代謝物 C は投与 1 日の 38 % から投与 12 日に 14 % に減少した。代謝物 I (マーカー残留物) は、投与 1 日から速やかに増加し、投与 6 日から 12 日までにかけては主要代謝物となった。投与 10 日までの腎臓抽出物に認められたのは、代謝物 I のみであった。

羊における代謝物プロフィールは、牛におけるプロフィールとほぼ同じであり、異なる点については表 I に示した。

ラットとマウスにおける代謝プロフィールはほぼ同じであり、代謝物 C、E、G 及び I はラット尿中ではそれぞれ 27、14、24 及び 15 %、またマウス尿中では 24、22、30 及び 4 %であった。

代謝経路 (p. 3)

試験系における主要代謝経路は次のとおり:



表 I. アルベンダゾールの代謝物

記号	代謝物	タイプ	動物種						
			牛			羊		ラット/マウス	
			L	K	U	L	U	U	U
A	ABZ スルホン	主要	+	+	+	+	+	+	+
B	X-ヒドロキシ ABZ スルホン	微量			+		+		
C	ABZ スルホキシド	主要	+	+	+	+	+	+	+
D	(未知化合物)				+		+	+	
E	2-OH-プロピル-ABZ スルホン	微量			+	+	+	+	+
F	CH ₃ -SO-ABZ	微量					+	+	+
G	1-OH-プロピル-ABZ スルホン	微量	+	+		+	+	+	+
H	N-メチル-2-アミノ-ABZ スルホン	微量			+		+	+	
I	2-アミノ-ABZ スルホン	主要	+	+	+	+	+	+	+
J	2-アミノ-ABZ スルホキシド	微量	+	+	+	+	+	+	+

(注: 代謝物 I はマーカー残留物)

記号:

L は肝臓、K は腎臓、U は尿

主要(成分)は、総残留物抽出物の >10 %

微量(成分)は、総残留物抽出物の <10 %

+は、当該残留物が検出されたことを示す

考察 (p. 4)

総残留物の大半が三つの主要代謝物 A、C 及び I であり、例えばマーカー残留物 (I) は総残留物の約 20 % である。アルベンダゾールは残留物中では微量成分であり、休薬後 6 日以内に検出されなくなる。

従って、毒性という点では、親化合物よりも代謝物 A、C 及び I の方が重要であろう。しかし、投与対象となる牛及び羊において認められた主要代謝物 A、C 及び I は、実験動物においても主要代謝物である。

豚における代謝物の生成に関する試験データは得られていない。

残留物定量のための抽出法 (p. 4)

抽出法は六つ報告されているが、それぞれから残留物についての異なる情報が得られている。それらのうち五つの方法では、C14-ABZ 投与後に残留物中の C14 活性を測定する。

非放射標識 ABZ を投与した動物組織中のマーカー残留物(2-アミノ-ABZ-スルホン)濃度を測定する方法では、目的物を選択的に抽出した後、HPLC で終点測定する。

C14 測定による総残留物 (p. 4)

試料中の放射性 C14 の総活性を測定し、投与に用いた薬物の比放射活性から、ABZ 当量に換算する。

加水分解処理後に抽出される総残留物 (p. 5)

ホモジナイズされた組織試料を、まず、タンパク質分解酵素(フィシン、まれにグルクラーゼ又はグルカラーゼ)で加水分解し、次いで強塩酸を加えて加熱する。得られた混合物をメタノールで抽出する。メタノール抽出物を濃縮して酢酸エチルで抽出する。抽出物中の C14 を測定する(SKB 報告書 20)。添加した C14 の回収率は通常>80 %である。子牛の肝臓及び腎臓の抽出物は、代謝物を測定するため TLC によって分離される(以下を参照のこと)。

酢酸エチルのみで抽出される総残留物 (p. 5)

組織をリン酸緩衝液(pH 5)中でホモジナイズし、酢酸エチルで抽出する。抽出物中の C14 活性を測定する。添加した C14 の回収率は>80 %である。牛の肝臓及び尿からの抽出物は、TLC 用いた代謝物の測定に用いることができる(以下を参照のこと)。

TLC による代謝物の抽出 (p. 5)

上述した抽出物は、TLC プレート上に展開する。プレート上のスポットの位置をオートラジオグラフィーで特定し、スポットをプレートから削り取り、C14 活性を測定するという方法で、肝臓及び尿試料について代謝物を測定した。マーカー残留物の測定結果を表 II に示した。

表 II. 牛肝臓中の総残留物量、酢酸エチル抽出可能残留物量及びマーカ－残留物量 (ppm)

動物 番号	用量 (mg/kg)	WT (日)	総 C14 残留物量	総加水分解 残留物量	酢酸エチル 抽出可能残留物	マーカ－残留物量 EtAc-TLC-C14
123	20	1	31.1	27.9	20.4	.192
101	20	4	12.0	2.63	.560	.050
124	20	4	9.83	2.19	.336	.036
105	20	6	7.69	2.38	.374	.100
115	20	6	6.24	1.49	.199	.058
118	20	10	4.13	.786	.153	.056
209	20	10	3.43	.944	.121	.042
90	20	12	4.78	nm	.074	.010
298	20	12	4.91	nm	.068	.015
114	20	20	1.04	.387	nm	nm
148	20	20	1.38	.531	0.64	nm
102	20	30	.481	.108	nm	nm
107	20	30	.401	.078	—	nm

注:動物番号は、SKB 報告書で使われたもの。動物番号 90 と 298 については、別の報告書では、総 C14 残留物量はそれぞれ 4.93 であった。動物番号 118 と 209 については、別の報告書では、総 C14 残留物量はそれぞれ 3.93 と 4.09 であった。

動物番号 90 と 298 については、SKB 報告書 20 (R20) の Test No. 5 (T5) と Test No. 73 (T73) *で検討されており、総 C14 残留物量はやや異なる結果となっている。上の表に示した値は、T73 で得られた結果であり、T5 では、それぞれの値は 4.93 と 4.93 であった。

*R20 は SKB Report 20、T5 は Test No. 5、T73 は Test No. 73 をそれぞれ略したものと思われるが、明示されていないので、そのまま訳した。

動物番号 118 と 209 における総残留物量の値は T62 で得られたものだが、T73 ではそれぞれ 3.93 と 4.09 をいう値が報告されている。

nm=測定せず

WT=休薬期間

マーカ－残留物の測定 (p. 6)

C14 マーカ－残留物の TLC による測定法は既に述べたとおりであり、その結果は表 II に示した。

HPLC 法は現場においてアルベンダゾールを投与した家畜肝臓中のマーカ－残留物の濃度測定法として、米

国の規制に基づく手続きとしてスポンサーが提出したものである。

肝臓をホモジナイズして、110 °Cで1時間、6 M 塩酸中で加水分解する。pH を 8 に調整し、加水分解物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出物を酸性(pH 4)にし、水層をトルエンで洗浄する。水抽出物を Sepak C-18 カートリッジに移し、カートリッジを水とトルエンで洗浄する。マーカーク残留物は酢酸エチルで溶出される。溶出物を乾燥し、メタノールに溶解して HPLC に注入する。マーカーク残留物のピークは、蛍光検出器で検出し、内部標準物質を用いて定量する。

マーカーク残留物ピークは試料のバックグラウンド並びに ABZ とその他の ABZ 代謝物、またチアベンダゾールとその*可能な代謝物からよく分離される。なお、他のベンゾイミダゾール及びそれらの代謝物については米国においては使用が認可されていないことから、それらの物質との分離については報告されていない。マーカーク残留物については表 IV と V に示した。

*原文では「it's」となっているが、「its」として訳した。

総残留物 (p. 6)

牛の可食組織における総残留物量が、C-14-アルベンダゾールを用いて測定された。10、15 又は 20 mg/kg 体重の用量で牛に投与した場合の結果を表 III に示した。

表 III. C14-アルベンダゾールのカプセルを用いて単回経口投与した牛の組織中及び血漿中総残留物量 (ppm)

用量: 子牛に対して 20 mg/kg (データは SKB 報告書 24 から引用)

WT 日数	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血漿
1	7.90	29.0	21.7	.40	5.49
4	.07	8.20	4.40	.04	.96
6	.06	6.76	3.19	.02	.69
10	.05	3.57	1.93	.01	nm
20	.03	1.15	.63	<.01	nm
30	.02	.42	.25	<.01	nm

用量: 子牛に対して 15 mg/kg (データは SKB 報告書 61 から引用)

WT 日数	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
1	4.83	22.5	15.6	1.76
4	.06	5.98	2.15	.21
6	.04	4.33	1.6	.08
12	nd	2.47	.85	.07
14	.03	1.84	.98	.03
20	.02	1.21	.41	.04

用量：雌牛に対して 10 mg/kg (データは SKB 報告書 62 から引用)

WT 日数	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
60	.010	.279	.062	.005
90	.011	.106	.029	.004
120	.008	.090	.028	.002
150	.006	.045	.020	.002
180	.006	.026	.019	.002

注：WT=休薬期間

nm=測定せず

nd=検出されず

マーカー組織とマーカー残留物 (p. 7)

米国食品医薬品局は、投与対象動物における残留物についての情報を提供するために、「マーカー組織」及び「マーカー残留物」という用語を提唱した。「マーカー組織」とは、その薬物が許容濃度にまで低下するのが最も遅い組織であり、「マーカー残留物」とは、マーカー組織中の総残留物量の関係が判明している残留物で、総残留物とともに濃度が低下するものである。

2-アミノ-ABZ-スルホン(代謝物 I)は「マーカー残留物」とされたが、これは 4 日間の休薬後に、牛の肝臓における代謝物 I の濃度が総残留物量の約 20 %とほぼ一定であったことによるものである(表 IV を参照のこと)。

表 IV. 牛肝臓におけるマーカー残留物量 (ppm)

用量：15 mg/kg

WT 日数	総残留物量	マーカー残留物量	総残留物に対するマーカー残留物の百分率
4	6.41	1.01	17.0
6	4.71	.87	18.5
6	3.95	.64	16.1
12	2.55	.47	18.4
14	1.69	.30	17.5
40	0.34	.07	20.3

データは SKB 報告書 1 の表から引用した。同じ報告の別の表において、牛 16 頭にアルベンダゾールを 10 mg/kg で投与し、投与 20 日後から 180 日後まで試料を採取したところ、マーカー残留物の総残留物に対する百分率の平均値と標準偏差は 19.3 ± 3.1 %であったという知見が報告されている。

肝臓をマーカー組織として選択すべきであることの根拠となる情報が複数の SKB 報告書に豊富にある(表 V を参照のこと)。

アルベンダゾールを四つの異なる剤形で投与した牛において、肝臓中のマーカー残留物濃度を測定した結果を表 V に示した。これらの結果は、肝臓中残留物量には用いた剤形*による差はほとんどないことを示している。

*原文では「type」となっているが、「types」の誤りであるとして訳した

表 V. 異なる剤形のアルベンダゾールを 10 mg/kg 体重で単回投与した牛肝臓におけるマーカー残留物濃度 (ppm)

WT 日数	動物用丸薬	懸濁液	プレミックス	ペースト
12	.364	nm	.307	nm
16	.227	nm	.273	nm
20	.146	.131	.201	.148
24	.146	.113	.137	.100
28	.115	.078	.101	.081
32	.079	.052	.086	.064

データは、それぞれ SKB 報告書 64、65、66 及び 67 から引用した。SKB 報告書 10 では、総 14C 残留物は約 0.90 ppm であった。

nm = 測定せず

WT = 休薬期間

この用量及びこれらの休薬期間における総残留物量とマーカー残留物濃度とを比較するには、データが不十分である。これは、牛の投与に用いられたのは非放射性 ABZ であったことによるものである。

興味あることは、休薬直後の数日間は親化合物が残留物として検出されるが、その後は検出されなくなることである。マーカー残留物と親化合物の両方を検出することが、休薬期間の初期段階をモニタリングするための規制上の方法である。認可されているほとんどの使用法では、設けるよう勧告されている休薬期間に親化合物は残留物として検出されてはならない。

残留物の参照方法 (p. 8)

マーカー残留物の方法 (p. 8)

既に述べた HPLC 法は、アルベンダゾールを投与した牛の肝臓組織中のマーカー残留物を特異的に測定する方法である。この方法では、チアベンダゾール(thiabendazole)とその代謝物による妨害はない。チアベンダゾールを選択したのは、それがその当時の米国で使用が認可されていた唯一のベンゾイミダゾール化合物であったからであり、一方、米国以外では広く使われているその他のベンゾイミダゾール薬(例えば、フェンベンダゾール(Fenbendazole)やオキシフェンダゾール(oxfendazole))によるこの HPLC 分析法への妨害の有無については何らのデータもなかったからである。この分析法が肝臓以外の組織にも適用できるか否かについてもまた不明である。

抽出法 (p. 8)

マーカ―残留物の HPLC 法は、マーカ―残留物のみをほぼ独占的に抽出するという点で、その他の抽出可能な残留物の測定に用いられる HPLC 法とは異なる。それらの違いは、特定の pH で選択的な分配を行うこと及び精製の最終段階で Sepak C18 カートリッジを用いることによるものである。マーカ―残留物を注入した Sepak カラムからの溶出物を二つに分け、一つは HPLC による測定に、また残りの一つはマスペクトロメトリーによる確認に用いることができる(以下を参照のこと)。

表 VI には、投与後 1 週間以降の各休薬時点で検出される可能性のある牛肝臓における残留物の典型的な分布を示した。

表 VI. 20 mg/kg 体重で投与した雌牛;肝臓は 20 日間の休薬期間後に採取

	ppm	総残留物における割合%
抽出していない組織中の総 C14 残留物	0.900	100
HPLC の前段階の肝臓抽出物中の C14 残留物	0.199	22
HPLC による抽出物中のマーカ―残留物	0.178	19.8

マーカ―残留物の確認方法 (p. 9)

マーカ―残留物(代謝物 I)は前述の HPLC 法で述べたように抽出され、その存在が t-ブチルジメチルシリル (t-BDMS と略)誘導体の多重イオン検出を用いたガスクロマトグラフィー/マスペクトロメトリー (GC/MS) により確認された (SKB 報告 11 及び 12)。

牛肝臓中のマーカ―残留物の GC/MS 法による確認は、以下とおりである:

- 残留物の BDMS 誘導体に対応する GC によるピークの保持時間を測定する。
- このピークからは四つの特異的な質量のイオン ($m/e = 189, 354, 410$ 及び 467) が生成する。
- それぞれのイオンの相対的なイオン強度は、対照群の牛肝臓抽出物にマーカ―残留物を添加して誘導体生成処理をしたものから得られたイオン強度の 10 %以内で一致する。

生物学的に利用可能な残留物 (p. 9)

緒言 (p. 9)

アルベンダゾールを投与した食肉用動物の可食組織中には残留物が相当量含まれる。肝臓中の総残留物量は、休薬 1 日後、2 日後に最も多いが、それだけでなく休薬 4 日後又は 6 日後以降は休薬 1 日後や 2 日後とかなり異なってくる。また、牛と羊とでは、肝臓中の残留物の成分にかなりの違いがみられる。

羊の場合、休薬 1 日後の肝臓中の残留物は、そのほとんどが酢酸エチルで抽出されるが、休薬 2 日後には酢酸エチルで抽出可能なのは残留物の 53 %となる。その後、「抽出可能な」残留物の残留物全体に占める割合は確実に低下し、休薬 8 日後には約 13 %のほぼ一定値となる。

牛の場合、休薬 1 日後に採取した肝臓中の総残留物の 52 %が酢酸エチルで抽出可能であるが、休薬 4～20 日後に採取した試料を用いて測定すると、「抽出可能な」残留物は総残留物の 1.1～3.2 %であった。また、親化合物であるアルベンダゾールは、休薬後 1 日には主要残留物(総残留物の 27 %)として検出されるものの、その後の休薬期間には検出されない。

残留物の生物学的利用能の測定においては、総残留物に対する「抽出可能な」残留物の割合が最も低い組織を選択した。すなわち、子牛 2 頭に C14-アルベンダゾールを 20 mg/kg 体重で投与したところ、投与 12 日後の肝臓中の「抽出可能な」残留物は 1.1 %であった。これらの動物については、別の子牛 2 頭とともに腎臓における残留物の生物学的利用能が測定された。

生物学的利用能試験 (p. 9)

アルベンダゾールの C14-残留物を含む肝臓又は腎臓を粉末化したものを餌としてラットに 24 時間にわたって与えた試験が三つあり(SKB Report 68, 69)、これらの試験では、胆汁及び尿中への放射能の排泄及び肝臓中の残留放射能が測定された。

これらの試験は肝臓組織の結果については要件を満たしているが、腎臓組織の結果には大きなバラツキがみられた。肝臓の粉末は子牛 2 頭(90, 298)から、また腎臓の粉末は子牛 4 頭(90, 118, 209, 298)から調製した。全体の平均値からは、結果はどちらの組織においても同じであることが示唆された。その結果を表 VII に要約した。

表 VII. 粉末化した組織を用いた生物学的利用能試験

粉末化した組織	初期投与量に対する平均百分率(%)					
	尿中	胆汁中	肝臓中	消化管中	糞中	総回収率
肝臓	2.6	nm	.05	.06	90.4	93.1
肝臓*	3.0	1.2	0.0	1.0	97.4	102.6
肝臓	3.5	1.8	.03	2.8	83.5	91.6
腎臓	2.8	nm	.10	nm	89.9	92.8

n = 13 SD=0.7

* 輸送中に試料の一部を欠損したため測定値の一つが除外された。

nm = 測定せず

コメント (p. 10)

アルベンダゾール 20 mg/kg 体重の投与 12 日後の子牛肝臓中残留物の生物学的利用能は<10%と考えられるが、おそらく<5 %である。

子牛腎臓中残留物の生物学的利用能は、肝臓組織中のものと同様と考えられるが、結果のバラツキが肝臓に比べて大きかった。

羊組織中残留物の生物学的利用能についてはデータがないが、羊組織から酢酸エチルで抽出可能な残留物は牛の肝臓中よりも総残留物に対する割合は高い。

生物学的に利用可能な残留物は酢酸エチルで抽出可能な残留物と一致するというのは妥当な推定であるが、確証はない。

残留物と耐容量 (p. 10)

緒言 (p. 10)

いくつかの国(例:米国、イタリア)では ABZ の使用は認可されていないが、その他の国では推奨耐容量を 0.5 mg/kg(例:ドイツ)～5 mg/kg(例:イギリス)の間の値としている。

表 III に示した残留物データは、投与直後の数日間は総残留物が高い濃度(最高 30 mg/kg)で存在することを明確に示している。これらの残留物は容易に抽出することができるので、生物学的に利用可能であると考えられる。

牛においては、総残留物濃度は肝臓及び腎臓で最も高く、徐々に低下し、20 日間の休薬期間後では約 1 mg/kg となる。しかしながら、休薬 10 日後頃までには、残留物のほとんどが酢酸エチルで抽出できなくなることから、残留物のほとんどは結合型で、生物学的には利用不能なものであることが示唆される。主要可食組織である、筋肉及び脂肪中の総残留物の濃度は、休薬 1 日後では高いが、その後 4 日後までには<0.1 mg/kg といったレベルにまで極めて速やかに低下する。

データ評価の難しさは、残留物データを得るために用いられた抽出法が様々に異なることにある。C14-ABZ を用いて総残留物を測定した場合の結果は明確ではあるが、残留物をさらに分画するには慎重に検討する必要がある。加水分解酵素や酸加水分解*では酢酸エチルで抽出可能な残留物が相当量(20 %～90 %)生じる。

*原文では「hydrolisis」となっているが「hydrolysis」として訳した。

一方、酢酸エチルのみで C14 残留物はごくわずしか抽出されない。休薬後 1 日には酢酸エチルで抽出可能な残留物分画の<1 %がマーカー残留物であるが、休薬後 4～12 日には酢酸エチルで抽出可能な残留物分画の 9～36 %がマーカー残留物である。

米国における規制に合わせて、肝臓がマーカー組織とされ、主要代謝物である 2-アミノ-ABZ-スルホンが肝臓のマーカー残留物とされた。この選択理由は、肝臓中には残留物が最も高い濃度で存在し、かつ最も長く残存するからであり、また上記のアミノ-スルホン体が残留物中に常に一定の割合(約 20 %)で存在するからである。しかしながら、放射分析試験では、残留物の定量に異なる抽出法が用いられている。

マーカー残留物の測定法は酸加水分解、酢酸エチル抽出、Sepak カラムクロマトグラフィー及び HPLC による終点測定を用いて行われる。すなわち、マーカー残留物の測定は、上で考察したように、容易に抽出できる残留物ではなく、あくまで総残留物の指標として行うものである。残念なことに、その他の可食組織(筋肉、腎臓、

及び脂肪)については、それらにおける最良のマーカ―残留物の測定法を報告する試験はない。従って、これらの組織中の総残留物を評価する方法はない。

CAPTEC — 徐放性カプセル (p. 11)

緒言 (p. 11)

SKB 報告書 70 には、羊の第一胃内に ABZ カプセル (CAPTEC) を一又は二つ投与した場合の酢酸エチル抽出残留物の濃度についての記述がある。各カプセルからは約 17.5 mg/日の ABZ が放出されるが、これは羊成体では約 0.5 mg/kg/日の ABZ に相当する。

別の試験では、羊に C14-ABZ を 0.5 mg/kg/日の割合で 7 日間又は 14 日間注入した。この試験は、Captec カプセルからの ABZ の放出をシミュレートするようにデザインされたもので、総残留物と特定の残留物についての情報が得られた。

実験 (p. 11)

C14-ABZ 注入試験 (p. 11)

羊 4 頭に C14-ABZ 0.5 mg/kg 体重をカテーテルを用いて第一胃内に 7 日間注入投与した。7 日間注入投与後、2 頭をと殺し、残りの 2 頭はさらに 7 日間注入投与を継続した後にと殺した。注入投与期間中、血漿、尿及び糞の試料を一定間隔で採取した。と殺時には、組織を採取し、分析まで超低温冷凍庫内に冷凍保存した。

試料は、C14 総残留物及び三種の主要代謝物である ABZ-スホキシド (C)、ABZ-スルホン (A) 及び 2-アミノ-ABZ-スルホン* (I) の各濃度について測定された。

*TABLE I においては、ABZ と sulphoxide との間はスペースで、ハイフンではない。sulphone についても同じ。訳文では、原文表示のままとした。

CAPTEC ABZ カプセル投与試験 (p. 11)

羊 64 頭を二群に分け、CAPTEC を一方の群には 1 カプセル、もう一方の群には 2 カプセルを投与した。各群とも投与 5、10、25、54、74、90、96 及び 98 日後にそれぞれ 4 頭ずつと殺した。筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪の各試料を採取し、分析まで超低温冷凍庫内に冷凍保存した。

二種の代謝物、ABZ-スホキシド及び ABZ-スルホンの濃度が、酢酸エチル抽出及び HPLC により測定された。2-アミノ-ABZ-スルホンの濃度は、マーカ―残留物の濃度測定法により測定された(セクション 6 を参照のこと)。

結果 (p. 11)

C14 注入投与試験 (p. 11)

7 日間又は 14 日間の連続注入投与の終了時に採取した可食組織中の C14-ABZ の総残留物量に有意な差はみられなかった。この結果は、注入投与開始から 7 日後には平衡に達したことを示すものである。総 C14-ABZ 残留物量を表 VIII に示す。

表 VIII. 注入投与後の総 C14-ABZ 残留物 (ppm)

羊 動物番号	注入投与 日数	筋肉	組織中 C14 濃度 (PPM)		
			肝臓	腎臓	脂肪
391	7	0.16	2.34	0.64	0.05
472	7	0.12	1.84	0.63	0.04
383	14	0.20	2.18	0.92	0.07
457	14	0.12	2.33	0.49	0.03

筋肉、肝臓及び腎臓中の C14-代謝残留物の濃度 (ppm) を表 IX にも示した。これらの三種の代謝物は、ABZ を経口投与した動物において認められたパターンと類似し、投与直後の第 1 日に検出される。すなわち、投与後短い時間帯に採取した試料中では、ABZ のスルホン体とスホキシド体が主要代謝物であり、2-アミノスルホン体の量は少ない。この場合の投与とは、当然のことながら連続投与のことであり、薬物が吸収され続けている間はその薬物が主残留物であると予想されるのだが、残留物中に親化合物が認められないことは驚きに値する。

表 IX. 注入投与後の代謝残留物 (ppm)

代謝物	筋肉		肝臓		腎臓	
	7 日	14 日	7 日	14 日	7 日	14 日
ABZ-スルホン	0.06	0.07	0.49	0.50	0.12	0.18
ABZ-スホキシド	0.11	0.06	0.54	0.70	0.13	0.28
2-アミノ-ABZ-スルホン	<LD	<LD	0.06	0.10	0.05	0.06
総 C14 残留物に対する全 代謝物量の%	121	81	52	58	47	74

注入投与最終日には、C14 の全投与量のうち尿中には 62.1 % (7 日間注入投与) 及び 61.7 % (14 日間注入投与)、糞中には 25.2 % (7 日間注入投与) 及び 20.2 % (14 日間注入投与) が排泄された。<LD = 検出下限。

CAPTEC 投与 (p. 12)

羊を用いた Captec 投与試験を実施した。1 カプセル投与群については 32 例中 28 例、2 カプセル投与群については 32 例中 24 例について残留物を分析した。各群の欠損例については報告書には記述がない。

代謝物 I (マーカー残留物) の HPLC による測定法は、他の二つの代謝物の測定に用いられる方法とは異なり、またマーカー残留物の抽出法では、より多くの抽出可能残留物が遊離される。従って、三種の代謝物の濃度を直接比較することは合理的ではなく、代謝物 A と C が加水分解処理*でさらに遊離してくる性質のものであるならば、これらの代謝物の濃度は報告されたものよりも高くなる可能性がある。一方、代謝物 I についても、他の二つの代謝物に用いられた酢酸エチルを用いた穏やかな抽出法を用いて測定されたならば、その濃度は低くなる可能性がある。

*原文では「hyrolysis」であるが、「hydrolysis」として訳した。

ABZ の三種の代謝物の濃度を表 X に示した。スルホキンド体は肝臓中で最も多く検出される代謝物であるが、投与後の期間が 2 ヶ月を越えると 2-アミノ-スルホン体が肝臓及び筋肉に検出される主要代謝物となる。

個々のカプセルは ABZ を 17.5 mg/日の速度で放出するようにデザインされており、このように放出速度が 0 次であるということは、残留物のレベルは一定となるはずである。しかしながら、現実はそのようならず、代謝物の濃度は時間とともに減少した。羊における代謝が変化して、未知の残留物を生成するようになったか、あるいはカプセルが ABZ を一定の速度で放出しなかったかということになるが、SKB からの情報によると、これとは別の試験で、カプセルからの薬物の放出は 93 日間にわたって線形であったことを示す知見が得られている。従って、注入投与期間中に薬物の代謝に変化が起こったものと考えなければならない。

表 X. CAPTEC を投与した羊における代謝残留物 (ppm)

CAPTEC の用量: 羊 1 頭あたり 1 カプセル

投与後の 日数	筋肉			肝臓		
	C	A	I	C	A	I
5	ND	0.09	0.02	0.85	0.68	0.30
10	ND	0.06	0.02	0.88	0.96	0.21
25	ND	0.08	0.01	0.88	0.54	0.15
54	ND	ND	0.01	0.47	0.35	0.25
74	ND	ND	<0.01	0.31	0.22	0.22
90	ND	ND	0.01	0.05	0.03	0.03
96	ND	<0.06	0.01	<0.33	<0.36	0.08
98	ND	ND	ND	ND	ND	0.04

CAPTEC の用量: 羊 1 頭あたり 2 カプセル

5	0.09	0.22	0.03	1.43	1.12	0.67
25	0.07	0.14	0.02	1.14	0.90	0.11
54	ND	<0.04	<0.02	0.84	0.63	0.36
98	ND	ND	ND	ND	<0.02	0.05

ND=検出されなかった

コメント (p. 13)

CAPTEC カプセル投与後の残留物パターンと濃度を適切に評価するには情報が不足している。

カプセルからの薬物の放出が 100 日間にわたって一定であることを示すデータは報告書 70 には示されていないが、新たな情報によると、薬物は少なくとも 93 日間はほぼ一定の安定した速度で放出されることが示唆されている。

C14-ABZ の注入投与の結果は、CAPTEC からの ABZ の放出を必ずしもシミュレートするものではない。

代謝物 A と C の残留物は酢酸エチル抽出物を用いて測定されたが、代謝物 I の濃度は徹底的な抽出法を用いて測定された。その結果、それらの濃度から、総残留物中に占めるそれらの割合を推定することはできない。

最終的なコメント (p. 13)

アルベンダゾールの残留物の性質と体内動態については、牛における情報は多いが、羊における情報は少なく、その他の動物における情報はほとんどない。

牛や羊で認められるアルベンダゾールの代謝物は、多かれ少なかれげっ歯類においても検出されている。鍵となるような重要な代謝物は三ないし四種あるが、米国食品医薬品局のガイドラインにおける「マーカー残留物」とすることができるという点で、代謝物 I である 2-アミノ-ABZ-スルホンが最も重要な代謝物である。

親化合物であるアルベンダゾールは、可食組織中の残留物として投与後数日間にのみ検出されるものの、多くの国でアルベンダゾールにみられる推奨休薬期間にに従って投与された家畜中に検出されてはならない。

牛の可食組織中の総残留物濃度は休薬期間 (WT) 1 日に最も高く、なかでも代謝器官である肝臓及び腎臓において最も高い濃度となる。筋肉と脂肪中では、その後、濃度は <0.1 mg/kg まで低下するが、休薬期間 10 日までには <5 mg/kg にまで、また休薬期間の 30 日以内には <1 mg/kg にまで低下する。残留物はいくつかの組織中には少なくとも 6 ヶ月間は検出可能なレベルで残存する。

SKB 報告書には、数多くの残留物測定法及び同定法が述べられているが、それらの中で総残留物の測定法として信頼性があるのは、二つの方法だけである。一つは C14-アルベンダゾールを用いた放射分析法であるが、これは放射標識したアルベンダゾールを投与した動物についての情報のみを得られる。もう一つは、マーカー残留物を測定する方法であり、これは WT の 4 日以降の牛においては、マーカー残留物が測定された総残留物の一定の割合 (約 20 %) を占めることが、放射分析法により示されていることから、これを測定することによって、肝臓 (「マーカー器官」) 中の総残留物を見積ることが可能である。興味あることは、牛において WT の 1 日のマーカー残留物は肝臓中の総残留物の約 1 % にすぎないということであり、牛この時点で採取された多くの牛肝臓中総残留物の実際の値はおそらくは 30 ppm と推定されるべきところを 1~2 ppm と推定されるので、誤った推定となるか、低い推定となることである。筋肉、腎臓又は脂肪中の総残留物を推定するためのマーカー残留物については全く検討されていない。

その他の残留物測定法は、残留物の性質を調べるために用いられる。組織を強力に加水分解した後に有機溶媒で抽出することにより、残留物の大部分を抽出することができるが、酢酸エチルによる抽出のみを使用した場合には WT の 4 日以降の牛から採取した組織中の残留物はほとんど抽出されない (<5 %)。WT の 1 日では残留物の約半分が酢酸エチルで抽出されるが、SKB ではそれらの酢酸エチル抽出物を「遊離型」の残留物としている。

遊離型と結合型の残留物の割合は、羊と牛とでは異なる。羊の組織では、酢酸エチルで抽出可能な残留物の割合がずっと高い。

酢酸エチルで抽出可能な残留物を即、遊離型の分画あるいは生物学的に利用可能な分画であると考えない方がよいと思われる。しかしながら、牛の肝臓及び腎臓中の残留物の生物学的利用能については測定されている。その試験では、酢酸エチルで抽出可能な分画が最も少ない組織を試料としてラットに給餌することによって実施された。残留物の生物学的利用能は<10 %であったことは明らかであり、おそらくは<5 %であったと考えられる。肝臓を用いた場合は、腎臓を用いた場合よりも結果にばらつきが少なかった。羊では牛に比べて組織中の遊離型残留物の存在比が高いにも関わらず、羊の組織を用いた生物学的利用能試験は実施されていない。

アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

該当する毒性試験の記載なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ABZ	albendazole	アルベンダゾール
GC/MS	Gas Chromatography/Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴
SKB	SmithKline Beecham	スミスクライン・ビーチャム社
WT	Withdrawal Time	休薬期間

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1989

WHO 食物添加物シリーズ 25

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je02.htm>

FAS 25-JECFA 34/3, 1989

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理 目次

1. 説明 (原文 p.1).....	36
2. 生物学的データ (原文 p.1).....	36
2.1 生化学的概要.....	36
2.2 毒性試験 (原文 p.3).....	38
2.2.1 急性試験.....	38
2.2.2 短期試験 (原文 p.3).....	38
2.2.2.1 マウス.....	38
2.2.2.2 ラット.....	39
2.2.2.3 犬.....	41
2.2.3 長期/発がん性試験 (原文 6 頁).....	42
2.2.3.1 マウス.....	42
2.2.3.2 ラット.....	43
2.2.4 世代繁殖試験 (原文 7 頁).....	44
2.2.4.1 ラット.....	44
2.2.5 遺伝毒性に関する特別試験.....	45
2.2.6 眼及び皮膚刺激性に関する特殊試験 (原文 p.9).....	46
2.2.7 催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.9).....	46
2.2.7.1 マウス.....	46
2.2.7.2 ラット.....	46
2.2.7.3 ウサギ.....	48
2.2.7.4 羊.....	48
2.2.8 ベンズイミダゾールの作用様式に関する特殊試験 (原文 p.11).....	49
2.3 ヒトでの観察 (原文 p.11).....	49
3. コメント (原文 p.11).....	50
4. 評価 (原文 p.14).....	52
アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989).....	53
略称.....	55

原文 目次

原文ページ

説明	1
生物学的データ	1
生化学的概要	1
毒性試験	3
急性試験	3
短期試験	3
マウス	3
ラット	3
イヌ	5
長期／発がん性試験	6
マウス	6
ラット	7
生殖試験	7
ラット	7
遺伝毒性に関する特殊試験	8
催奇性に関する特殊試験	9
マウス	9
ラット	9
ウサギ	10
羊	10
ベンズイミダゾールの作用様式に関する特殊試験	11
ヒトでの観察	11
コメント	12
評価	14
引用文献	14
EXPLANATION	1
BIOLOGICAL DATA	1
Biochemical aspects	1
Toxicological studies	3
Acute studies	3
Short-term studies	3
Mice	3
Rats	3

Dogs	5
Long-term/carcinogenicity studies	6
Mice	6
Rats	7
Reproduction studies	7
Rats	7
Special studies on genotoxicity	8
Special studies on teratogenicity	9
Mice	9
Rats	9
Rabbits	10
Sheep	10
Special studies on mode of action of benzimidazoles	11
Observation in man	11
COMMENTS	12
EVALUATION	14
REFERENCES	14

アルベンダゾール

1. 説明 (原文 p.1)

アルベンダゾールは駆虫剤で、ベンズイミダゾール類に属している。アルベンダゾールと最も密接に関連している化合物類として、フェンベンダゾールやオクスフェンダゾールがある。アルベンダゾールは、現在多くの国で、ヒト及び動物用の駆虫薬として使用されている。本レポートは、食品添加物に関する国連食糧農業機関／世界保健機関(FAO/WHO)共同専門家会議によって、アルベンダゾールが検討された最初の例である。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的概要

アルベンダゾールの分解様式については、ラット、マウス、ヒト、牛及び羊の各動物種で同じ経路を辿ることが分かっている。提案されている代謝経路は図1を参照のこと。

Charles River CD雄マウスに、環に¹⁴C標識したアルベンダゾール13.2 mg/kg(1 %カルボキシメチルセルロースに懸濁)を単回強制経口投与した。投与後72時間までに、投与放射能の20.5 %は尿から回収された。薄層クロマトグラフィー及びオートラジオグラフィーを使って、スルホキシド(C)、代謝物G及びEが放射標識の81 %を占めることが分かった。また、低レベルの親化合物(ABZ)、スルホン(A)、代謝物F、I及びJも検出された(図1参照)(Parish et al., 1979A)。

アルベンダゾールを水性懸濁液で10.6 mg/kg体重を単回強制経口投与された雌雄のSD系ラットの血漿中に、親化合物はほとんど検出不能であった。迅速な代謝によって、血漿中にスルホキシド及び続いてスルホン誘導体が発見される。両代謝物は、投与18時間後には極めて低レベルにまで低下した(Delatour et al., 1984 ; Souhaili-el Amri et al., 1988)。雄ラットにアルベンダゾール 10.6 mg/kg体重/日を10日間投与した際には、スルホキシドの血漿中濃度は低レベルであったが、スルホンのそれは高レベルであった。アルベンダゾールはある種の肝薬剤代謝酵素を誘導し、それは、反復投与後にスルホキシドのスルホンへの分解を促進する要因となっている(Souhaili-el Amri et al, 1988)。

SD系雌ラットに、環に¹⁴C標識したアルベンダゾール13.25 mg/kg(1 %カルボキシメチルセルロースに懸濁)を単回強制経口投与した。投与後72 時間の間で、投与放射能物質の31 %が尿中から回収された。TLC及びオートラジオグラフィーを使って、スルホキシド、代謝物G、2-アミノスルホン及び代謝物Eの合算が放射標識の89 %を占めることが示された。親化合物、スルホン、代謝物D、F、H及びJがまた低濃度で検出された。同用量のスルホキシド及びスルホン誘導体は、それぞれ投与量の73.0 %及び42.7 %が尿中に排泄された。尿中代謝物は、アルベンダゾール投与後に認められた代謝物と定性的に同様であった(Parish & Gyurik, 1979)。

は、血漿中に検出されなかった。速やかにスルホキシド及びスルホンに代謝された。これらの化合物は、投与40時間後まで血漿中に存在していた(Prichard et al., 1985)。

子牛に、環に¹⁴C標識したアルベンダゾール(20 mg/kg体重)を単回経口投与した。投与1~12日後に動物をと殺した。1日後で得られた肝臓中では、放射能は主としてアルベンダゾール、スルホキシド及びスルホンに由来していた。アルベンダゾールは、投与6日後までに消失していたが、一方、スルホキシド及びスルホンは12日間を通して徐々に2-アミノスルホンに変換された。低レベルの代謝物G及びJもまた検出されている。限定的な腎組織の検査では、同様の代謝プロフィールが示されている(Kraeer et al., 1977)。

子牛に、環に¹⁴C標識したアルベンダゾール(20 mg/kg体重)を単回経口投与した。投与後7日間で、投与放射能の47%が尿中から回収された。スルホキシド、スルホン及び2-アミノスルホンが、全放射標識の70%を占めた。低レベルのアルベンダゾール、代謝物B、D、E、G、H及びJもまた検出されている(Parish et al., 1977B; 1979B)。

ヒトボランティアに、アルベンダゾール(400 mg)を単回経口投与した。親化合物の硫化物は、液体クロマトグラフィー(HPLC)では血液から検出されなかった。スルホキシド濃度は、2.4時間後に最高値となり、分解は2相性で、その終末半減期は長かった。24時間蓄尿の薄層クロマトグラフィー(TLC)分析から、スルホキシド、スルホン及びそれらのアミノ誘導体並びに代謝物B、E及びGの存在が明らかになった(Rossingnol & Maisonneuve, 1984)。

上記の知見は、他の同様の試験でも確認された。さらに、24時間蓄尿からの回収率が、投与量の0.88%までであることが示された。限られた情報ではあるが、胆汁排泄が非常に少ないことが示唆された。このように、アルベンダゾールの経口吸収率は約1%付近であるように見える。6人のボランティアが高脂肪含有の食物と共にアルベンダゾールを摂取した時には、そうでない場合に比べて吸収率は平均して4.6倍高いことが分かった(Marriner et al., 1986; Lange et al., 1988)。

2.2 毒性試験 (原文 p.3)

2.2.1 急性試験

死亡したラットについての知見では、腹部の尿汚染、鼻付近の血液流出、色素涙(chromodacryorrhea)、腸管出血などが観察された。死亡したウサギの剖検では、腸に液体が溜り、ガスのため拡張していた。他の動物種では、毒性徴候は報告されていない。

2.2.2 短期試験 (原文 p.3)

2.2.2.1 マウス

二つの個別の実験で、Charles River CD1マウス(一群雌雄各10匹)にアルベンダゾールを90日間混

餌投与した。餌中のアルベンダゾール量は、試験1では、0、5、10、20、40又は80 mg/kg体重/日、試験2では、0、200、400、800又は1,600 mg/kg体重/日になるように調製された。

1,600 mg/kg体重/日投与群の全ての雌及び10匹中5匹の雄は、自然に死亡したか又は瀕死状態と殺された。投与の9週から、耳先端の肥厚及び／又は痂皮を含む病変が、800 mg/kg体重/日投与群の10匹中2匹の雄及び9匹中2匹の雌並びに1,600 mg/kg体重/日投与群の5匹中5匹の雄に観察された。摂餌量は、概して400 mg/kg体重/日以上投与群の雄で減少したが、体重増加は1,600 mg/kg体重/日投与群でのみ抑制された。

血液学的検査は、試験終了時に行われた。ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数は800 mg/kg体重/日以上投与群で減少し、これらの群の雄で白血球数の減少が認められた。

死後の肉眼検査において、40 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び80 mg/kg体重/日以上投与群の雌で、肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた(Daily & Rinehart, 1980a, 1980b)。

2.2.2.2 ラット

Charles River SDラット(一群雌雄各15~20匹)にアルベンダゾール(0.5 %Tween 80混濁液、0、4、25、48、168 mg/kg体重/日)を4週間強制経口投与した。

動物種	性	媒体	LD ₅₀ mg/kg 体重/日	参考文献
マウス	雄	0.75%メトセル	>3,000	Macko <i>et al.</i> 1975a
ラット	雄、雌	2% トラガカント	1,320	Walker, 1976a,
ラット	雄、雌	1% メトセル	2,400	Braun & Killeen 1975
ハムスター	雄、雌	2% トラガカント	>10,000	Walker, 1976b,
モルモット	雄、雌	2% トラガカント	900	Walker, 1976c,
ウサギ	雄、雌	2% トラガカント	500-1,250	Walker, 1976d,

毒性徴候は二つの最高用量投与群でみられ、その症状は下痢、立毛(piloerection)、血液を含んだ鼻汁を伴う鼻の腫脹、死亡などであった(48 mg/kg体重/日投与群で7/30匹のラットが、168 mg/kg体重/日投与群で39/40匹のラットが死亡した)。体重増加抑制は48 mg/kg体重/日投与群で、体重減少は168 mg/kg体重/日投与群でみられたが、餌摂量は168 mg/kg体重/日投与群で顕著に減少し、48 mg/kg体重/日投与群で僅かに減少した。

明らかに顕著な毒性を示した高用量投与群ラットを除き、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査を、投与の1及び4週目に行った。48 mg/kg体重/日投与群でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数が減少した。

剖検では、48及び168 mg/kg体重/日投与群において、特に雌で、副腎の大きさが拡大していた。4週間生存した48 mg/kg体重/日投与群の雄では、精巣(testes)が柔らかくなり、大きさと重さが減少した。最高用量投与群では精巣の大きさは影響を受けず、これは雄の早期死亡によるものと推定された。48、168 mg/kg体重/日投与群では、病理組織学的検査で、精巣、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成(hypoplasia)がみられた。

追加の雄雌各5匹に、48 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを4週間投与し、次いで4週間休薬した。後半の期間中で、全ての投与に関連した変化はその重篤度が減少し、このことは作用が可逆的であったことを示している(Simon, 1979a)。

Long Evansラット(一群雌雄各20匹)に、アルベンダゾールを91日間混餌投与した。動物が給餌中の薬物量が、0、2、10又は30 mg/kg体重/日になるように調製された。実験室試験用として、対照群及び高用量群に雄雌各10匹ずつのラットを追加した。

ラットに毒性徴候はなく、また体重、摂餌量、眼科的パラメータへの影響もなかった。血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査が、投与の1及び3ヶ月後に行われた。

全てのラットを対象として肉眼的病理学検査及び臓器重量が検討されたが、病理組織学的検査は、対照群と高用量投与群の雄雌各15匹のみを対象として検討された。投与に関連した有意な変化は認められなかった(Killeen & Rapp, 1975a)。

Charles River CDラット(一群100匹の雄及び雌)に、アルベンダゾールを混餌投与した。親世代(F0群)には60日間を通して、さらに、交配、妊娠、出産後の期間を通して、0、1、2.5又は5 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを投与した。同サイズの第一世代(F1)ラット群には、0、5、30、45 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを投与した。投与は2年間を想定していたが、多くの死亡例がみられたため、試験開始の26週後に終了せざるを得なくなった。

F0ラットにおける有害影響はなかった。F1動物では、45 mg/kg体重/日投与群の雄92/100匹、雌99/100匹が25週までに死亡した。死亡前に、これらのラットにおいて腫大した子宮頸管腺(cervical gland)、さらには足と陰部の腫大、子宮頸部の痂皮形成(scabbing)、削瘦(emaciation)(体重増加と摂餌量の減少)がみられた。

血液学的検査は、投与の3及び6ヶ月後に行われた。3ヶ月後では、45 mg/kg体重/日投与群で、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び白血球数は減少したが、網状赤血球(reticulocyte)数は増加した。6ヶ月後では、30 mg/kg体重/日投与群で、同様の結果ではあるが、僅かな血液学的変化が認められた。ラットの分葉核好中球(segmented neutrophil)数は特に影響を受け、このことは対照群と30 mg/kg体重/日投与群での分化した骨髄細胞数によって確認された。投与の3ヶ月後に血液化学的検査及び尿検査が行われた。45

mg/kg体重/日投与群では、雄雌とも血漿コレステロール値が増加し、雄でカリウム値は増加し、雌でアルブミン、血漿及び赤血球の各コリンエステラーゼ値は減少していた。尿タンパク質は、30及び45 mg/kg体重/日投与群の雄で増加していた。

予定外に死亡した全ラット及び26週まで生き延びた動物の約60 %を対象として死亡後検査を行った。多数の肉眼的変化が高用量投与群でみられ、それらは、肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎及び腎臓での変色及び／又は結節などであった。これらの器官のいくつかもまた腫大し、又は癒着を起こしていた。さらに、胸腺組織はしばしば消失し、精巣は、小さくかつ弛緩していた。

0、30及び45 mg/kg体重/日投与群の雄雌ラット各5匹から得た組織を使って病理組織学的検査を行った結果、通常の急性炎症性応答なしに、肺、脾臓、腎臓及び心臓中の細菌コロニー形成が壊死に関連している一連の例があることが判明した。肝臓では、小葉中心性(centrilobular)に、混濁腫脹(cloudy swelling)、空胞化又は壊死がみられ、骨髄、脾臓及び胸腺といったリンパ組織では、低細胞性ないしは萎縮が示唆される変化がみられた。上記の全ての病変は、45 mg/kg体重/日投与群でみられたが、30 mg/kg体重/日投与群では、胸腺及び軽微な肝臓への影響しか観察されなかった(Daly & Hogan, 1982)。

残りのラットを用いて、血液学的パラメータに対する影響がさらに評価された。対照群及び5 mg/kg体重/日投与群のラットは、同じ投与量で継続されたが、30 mg/kg体重/日投与群のラットは、新たに 0 又は 20 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを投与された。1群中のラット数は雄雌とも20~25匹で、投薬は4ヶ月間続けられた。血液学的検査は、月毎に行われた。5 mg/kg体重/日投与群のラットは、依然として何らの影響も受けなかった。30 mg/kg体重/日の投与によって影響を受けた赤血球数や白血球数は、投与量を 0 又は 20 mg/kg体重/日に減らすことによって、1ヶ月以内に実質的に正常化した。しかしながら、81日後での分化した骨髄細胞数の観察では、20 mg/kg体重/日投与群で、骨髄細胞系の持続的抑制が明らかになった。全ての動物の死後の肉眼検査では、顕著な影響は認められなかった(Daly & Hogan, 1981)。

2.2.2.3 犬

ビーグル犬(一群4~5匹の雄及び雌)に、アルベンダゾール(2 %Tween 80に懸濁した、0、4、16、48又は168 mg/kg体重/日)を4週間、強制経口投与した。最高用量を投与された2群の数匹のイヌに毒性徴候がみられたが、それらは下痢や嘔吐などで、1匹には心肺障害がみられた。48 mg/kg体重/日投与群の1/10匹に、168 mg/kg体重/日投与群の6/10匹の主に雌に死亡例が生じた。168 mg/kg体重/日投与群の雌の何匹かに、死亡前に心拍数の著しい増加がみられた。摂餌量は、48 mg/kg体重/日以上投与群で減少し、体重増加は16 mg/kg体重/日以上投与群で抑制された。

投与の1及び4週間後に、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査及び眼科検査の各々が行われた。白血球数は48及び 168 mg/kg体重/日投与群の数匹のイヌで減少し、アルカリホスファターゼ値は、16 mg/kg

体重/日以上に投与群で増加した。剖検で、48及び168 mg/kg体重/日投与群の雄で、精巣絶対重量の低いことが明らかになったが、病理学的変化はなかった(Simon, 1979b)。

ビーグル犬(一群4匹の雄及び雌)に、アルベンダゾール(カプセル中で、0、2、10又は39 mg/kg体重/日)を91日間投与した。投与の1及び3ヶ月後に眼科検査、血液学的検査、血液化学的検査及び尿分析を行った。また、全ての犬を対象として臓器重量、肉眼検査、病理組織学検査を行った。体重及び摂餌量に関して、毒性徴候又は影響はなかった。投与に関連した影響もなかった(Killeen & Rapp, 1975b)。

ビーグル犬(一群雌雄各6匹)に、アルベンダゾール(カプセル中で、0、5、30又は60 mg/kg体重/日)を6ヶ月間投与した。

30及び60 mg/kg体重/日投与群の雌で摂餌量の減少がみられ、一方で、60 mg/kg体重/日投与群の雄及び雌で体重増加抑制がみられた。実験室における試験には、月々の血液学的検査及び血液化学的検査、隔月での尿検査、試験終了時の眼科検査が含まれていた。60 mg/kg体重/日投与群でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数は僅かに減少し、また30及び60 mg/kg体重/日投与群で白血球数、特に好中球数が減少した。

全動物の剖検によって、60 mg/kg体重/日投与群における、絶対及び相対精巣・子宮重量の増加、及び相対肝臓・腎臓重量の僅かな増加がみられた。胃の中の小結節の発生頻度増加が全投与群でみられたが、顕微鏡的にはそれらは正常の、粘膜下リンパ濾胞であることが分かった。胸骨骨髄については、60 mg/kg体重/日投与群での雌4/6匹の雌に低細胞性がみられた。NOELは5 mg/kg体重/日となった(Daly & Hogan, 1980)。

2.2.3 長期/発がん性試験 (原文 6頁)

2.2.3.1 マウス

Charles River CD-1マウス(一群雌雄各100匹)に、アルベンダゾールを25ヶ月間混餌投与した。アルベンダゾールの投与量は、0、25、100又は400 mg/kg体重/日になるように調製された。雄雌各25匹の追加群が、対照群及び高用量群として、血液学的検査に供せられた。

毒性徴候はなく、また摂餌量及び体重に対する影響もなかった。血液学的検査は、主要な群ではアルベンダゾールの投与3、6、12、18及び24ヶ月後に行い、補助群では月毎に行った。400 mg/kg体重/日投与群の特に雌で、赤血球数及び白血球数が減少し、血小板数は増加した。

全てのマウスを対象として、死亡後の完全な肉眼的観察を行った。対照群及び高用量群マウスの病理組織学的検査を完全に行った。中用量投与群では、六つの主要臓器及び肉眼で異常であった組織をルーチンのように調べた。400 mg/kg体重/日投与群の雄で、弛緩(flaccid)又は矮小化した精巣(testes)、精巣管の変性

(testicular tubular degeneration)、精子過少症 (oligospermia)、精巣上体無精液症 (aspermia in epididymides) の発生が増加していた。小葉中心性肝細胞空胞化 (centrilobular hepatocytic vacuolation) の発生が、100及び400 mg/kg体重/日投与群で増加していた。角膜混濁 (eye opacity) は、全ての群で認められた。しかしながら、顕微鏡的には、白内障 (cataract) 発生は、400 mg/kg体重/日投与群の雄のみで僅かに増加していた。白内障発生の大部分は片側のみで、こうした異常は一般的に眼窩静脈叢 (orbital sinus) からの繰り返し採血した後に得られるので、アルベンダゾール投与とこのような眼における知見との関連性は疑わしい。

アルベンダゾール投与群での子宮内膜間質性 (endometrial stromal) ポリープの発生頻度は、同時に行われた対照群以上に増加しているように見えた (表1) が、統計学的に評価してみると、両群間で有意差はなかった。また、全発生頻度は、二つの各対照群の試験に基づいた、この実験室の背景対照群の範囲内にあった。無作用量 (NOEL) は 25 mg/kg 体重/日となった (Daily & Knezevich, 1987a; Sauer, 1895, 1987b; Selwyn 1987)。

表1：マウスにおける腫瘍の発生頻度

投与量 (mg/kg体重/日)	0	0	25	100	400	背景対照群
子宮内膜間質性腫瘍 (匹)						
ポリープ	3/98	5/99	3/98	5/98	7/99	範囲 0/55-8/47
肉腫	0/98	0/99	1/98	2/98	0/99	累積 29/780
合計	3/98	5/99	4/98	7/98	7/99	

2.2.3.2 ラット

SD系CDラット (一群雌雄各100匹) に、アルベンダゾールを混餌投与した。

親世代群 (F0) には、60日間、さらに、交配、妊娠、出産後の期間を通して、0、1、2.5又は5 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを投与した。同数の第一世代 (F1) ラット群に0、3.5、7又は20 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを28ヶ月間投与した。雄雌各25匹から成る追加群は、対照群及び高用量投与群として、血液学的検査測定用に供せられた。12ヶ月後に中間検査のために、各群の雄雌各10匹をと殺した。

投与に関連した影響は、F0動物で観察されなかった。F1動物では、20 mg/kg体重/日投与群の雄で24ヶ月後に死亡率が僅かに上昇していた。その他の毒性徴候はなく、また体重や摂餌量への影響もなかった。投与3、6、12、18及び24ヶ月後に、眼科、血液学、血液化学及尿分析の各パラメータを調べた。20 mg/kg体重/日投与群で24ヶ月後に総白血球数及び好中球数が減少し、血清コレステロール値は雌では試験期間を通じて増加し、雄ではいくつかの試料採取時点で増加した。

全てのラットを対象として、完全な死後肉眼検査を行った。対照群及び高用量投与群ラットについて、十

分な病理組織学的検査を行った。中間用量投与群では、八つの主要器官と、肉眼で異常が認められた組織をルーチンのように調べた。20 mg/kg体重/日投与群の雄で、弛緩した精巣、胚の変性／萎縮(atrophy)及び肝臓の相対重量の発生頻度の増加がみられ、雄及び雌で肝脂肪変性(metamorphosis)がみられた。

ラットの或る投与群では、同時に試験した対照群と比較して、子宮内膜(endometrial)／子宮頸部(cervical)腫瘍及び組織球性(histiocytic)肉腫の発生頻度が明らかに増加していた(以下の表2参照)。この知見の統計的評価では、群間で有意な差が現れず、実際に、発生全頻度はこの実験室の背景対照データの範囲内であった。NOELは7 mg/kg体重/日となった(Daly & Knezevich, 1987b; Sauer, 1985, 1987a; Selwyn, 1987)。

表2：ラットにおける腫瘍の発生頻度

用量(mg/kg体重/日)	0	0	3.5	7	20	背景データ
子宮内膜／頸部腫瘍(匹)						
ポリープ	3/99	5/99	9/98	9/99	10/91	範囲 1/69-7/58*
肉腫	0/99	3/99	0/98	4/99	3/91	累積 120/1864
合計	3/99	8/99	9/98	11/99	13/91	
皮膚組織球性肉腫(匹)						
雄	1/100	2/100	4/98	4/100	6/100	範囲 0/116-6/110** 累積 32/1190
雌	0/100	4/100	0/100	1/96	5/100	範囲 1/112-11/119 累積 40/1188

* 18の試験に基づいて

**14の試験に基づいて

2.2.4 世代繁殖試験(原文 7頁)

2.2.4.1 ラット

Long Evansラットに、連続した3世代にわたりアルベンダゾール(0、30、75及び150 ppm)を混餌投与した。これは、最初の交配の64日前から始めた。各親群は雄12匹と雌24匹から成り、各2腹ずつの子を産むように飼育された。2腹目からの児動物は、その次の世代の親として選択された。投与量は、平均して、2.3、5.8及び11.6 mg/kg体重/日相当と計算された。

親動物での毒性徴候並びに体重、摂餌量、交配、受胎能、妊娠率、妊娠期間、同腹児数及び胎児重量への影響はなかった。授乳中に、児動物の生存率及び／又は体重増加は抑制されたが、これは11.6 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを投与されたF1a及びF2aに限られた(Schroeder & Rinehart, 1980)。

SD系CDラット(一群雄20匹)にアルベンダゾール(0.5 %トラガカントゴムに懸濁した、0、1、10又は30 mg/kg体重/日)を、交配の60日前から、繁殖期の終了まで強制経口投与した。雄を未投与の雌と1対1で交配させた。母動物の半数は妊娠13日にと殺され、残りは自然分娩させ、児動物の離乳まで飼育させた。

30 mg/kg体重/日を投与された雄では、体重増加が少なく、4匹の動物は死亡ないしは瀕死状態だと殺された。毒性徴候として、30 mg/kg体重/日投与群で立毛(piloerection)及び血液の混じった鼻汁、10 mg/kg体重/日投与群で鼻まわりの乾血などがみられた。30 mg/kg体重/日投与群では精巣の大きさが減少し、同時に8/10匹のラットに限局性精巣発育不全(focal testicular hypoplasia)がみられたものの、雌を妊娠させる能力には影響はなかった。10 mg/kg体重/日投与群では、検査した5匹中4匹に若干の低形成精細管(hypoplastic seminiferous duct)がみられた。

妊娠13日での子宮検査で、有意ではないものの着床数は減少したが、胚吸収に影響はなかった。出産した雌で30 mg/kg体重/日投与群の母動物では、妊娠期間中ずっと体重増加が少なく、これは恐らく同腹児数や胎児重量の減少に影響を及ぼしたものと考えられた。出産後の児動物の成長、身体的及び行動的な発達に関しては特記すべきものはなかった。NOELは、1 mg/kg体重/日となった(Boutemy, 1980)。

2.2.5 遺伝毒性に関する特殊試験

試験系	試験対象	濃度	結果	参考文献
エームス試験(1)	<u>S.typhimurium</u> TA1535, TA1537 TA1538, TA98 TA100	1-10,000 µg/plate	陰性	Jagannath, 1980a
エームス試験(2)	同上	同上	陰性	Jagannath, 1980b
エームス試験(2, 3)	同上	同上	陰性	Jagannath, 1981
エームス試験(1)	<u>S.typhimurium</u> TA 97a, TA98, TA100, TA102	0.5-1,000 µg/plate	陰性	Mourot, 1988
チャイニーズハムスター 染色体異常アッセイ	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞	0.047-1.5µg/ml	陰性	Galloway, 1981
形質転換アッセイ	BALB/3T3マウス細胞	10-100 µg/ml	陰性	Schechtman, 1982

(1)ラット肝臓S-9画分の存在ないしは非存在下

(2) 子牛及びラット肝臓S-9画分の存在ないしは非存在下

(3) 被検物質は、2-アミノスルホン代謝物

2.2.6 眼及び皮膚刺激性に関する特殊試験（原文 p.9）

1群のウサギの結膜嚢(conjunctival sac)に、100mgのアルベンダゾール粉末を注入し、ないしは500 mgのアルベンダゾールを、擦過傷又は非擦過傷を持つ閉塞皮膚に適用した。いずれの部位においても、一次刺激作用はなかった(Macko et al., 1975b)。

2.2.7 催奇形性に関する特殊試験（原文 p.9）

2.2.7.1 マウス

Charles River CD-1妊娠マウス(一群21～26匹)に、アルベンダゾール(0.5 %メチルセルロースに懸濁した、0、2、5、10又は30 mg/kg体重/日)を強制経口投与した。妊娠6～15日に投与し、妊娠15日にと殺した。

明らかな母動物への毒性はなく、また吸収発生頻度、胎児重量並びに胎児の外観、内臓及び骨格の各発達に影響はなかった(Killeen& Rapp, 1975c)。

2.2.7.2 ラット

Charles River CD妊娠ラット(一群25匹)に、アルベンダゾール(0.5 %メチルセルロースに懸濁した、0、5、20又は40 mg/kg体重/日)を強制経口投与した。各群とも19匹のラットが妊娠16～20日に投与され、6匹は妊娠16日から授乳20日までの間に投与された。全ての母動物は自然に出産させた。

母動物への毒性はなく、また妊娠又は分娩に与える影響もなかった。40 mg/kg体重/日投与群では、出産時での同腹児数及び児動物体重が小さく、体重は授乳期間中ずっと抑制されたままであった。0、5、20及び40 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ6、17、4及び55匹の児動物が死亡した。40 mg/kg体重/日投与群の児動物では、小さな肺や腎臓、全身浮腫(anasarca)がみられ、これは恐らくアルベンダゾール投与に関連していた。ただし、試験した対照児動物の数が少ないことを鑑みると、明白な結論は未だ下し得ない。著者らは、発達と行動特性は、アルベンダゾール投与と無関係であると結論づけたが、これを裏付ける詳細なデータは提供されていない。NOELは、20 mg/kg体重/日となった(Johnson, 1981)。

Long Evansラットを用いた一連の生体動力学試験が行われた。個々の試験で同様のプロトコルが使用されており、この中には、妊娠6～15日でのアルベンダゾールの投与、妊娠20日での母動物のと殺、明らかな毒性、体重増加及び母動物の子宮パラメータの観察並びに胎児の大きさ、体重並びに外観、内臓及び骨格の異常の検査などが含まれていた。

試験A

妊娠ラット(一群20匹)に、アルベンダゾール(0.5 %メチルセルロースに懸濁した、0、2、5、10又は30 mg/kg体重/日)を強制経口投与した。30 mg/kg体重/日投与群で、母動物の体重増加抑制及び生存率の低下がみられた。この投与量では、胎児吸収が高頻度で起こり、生存胎児の大きさ及び体重が減少し、複数の肉眼での内臓及び骨格の奇形がみられた。小肢症(micromelia)、欠肢(ectromelia)、彎曲した大腿骨などの四肢の異常及び小胎児水種(microfetalis)は、他の投与群にも見られたが、その発生頻度は低く、用量相関性はなく、1群あたり1~2匹の児動物に観察されたのみであった(Killeen & Rapp, 1975e; Christian, 1984, 1987a)。

試験B

妊娠ラット(一群19-20匹)に、アルベンダゾール(0.5 %メチルセルロースに懸濁した、0、0.5、2、5又は10 mg/kg体重/日)を強制経口投与した。10 mg/kg体重投与群の胎児に、大きさ及び体重の減少、遅延化骨格骨化(skeletal ossification)、小肢症(micromelia)や小胎児水種(これは、前及び後肢における長管状骨の短縮化を含んでいた)の発生頻度の増加がみられた(Killeen & Rapp, 1976; Christian, 1984, 1987a)。

試験C

妊娠ラット(一群30~60匹)に、29 %凍結乾燥肝臓を混餌投与した。この肝臓は、0ないしは27.5 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを単回強制経口投与した48時間後の牛から得られたものである。薬物摂取量は0.42 mg/kg体重/日相当と計算された。投与に関連した可能性のある唯一の観察項目は、四肢骨の短縮で、これは投与胎児の248匹中の二つの異なる腹から生まれた2匹に観察された。こうした影響は、460匹の対照群では認められず、著者らは、これらは生体動力学での稀な知見であると述べている(Hogan & Rinehart, 1977)。

こうした影響を受けた胎児の再評価を行ったが、上述した内容を確認できなかった。明らかな異常は、染色が弱いことによるアーティファクトであると記載された(Christian, 1987b)。

試験D

妊娠ラット(一群20~22匹)に、10、20又は30 %の凍結乾燥肝臓を混餌投与した。この肝臓は、0又は16.5 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを単回強制経口投与した12日後の牛から得られたものである。薬物摂取量は、0.02、0.04及び0.06 mg/kg体重/日相当と計算された。30 %の肝臓の混餌投与群では、胎児の吸収が増加し、吸収胎児の9匹は1匹の雌に生じていた。このラットのデータを除けば、群間で有意な影響はなかった。試験A~Dの全体のNOELは5 mg/kg体重/日となった(Schroeder & Rinehart, 1978)。

妊娠したSDラット群に、アルベンダゾール(0、5.3、6、6.62、8.83、10.6又は13.25 mg/kg体重/日)、又は等モルないしは等モル以上のラットにおける代謝物のうち九種を強制経口投与した。投与は妊娠8~15日に行われ、母動物は、妊娠21日にと殺された。結果は、要約様式でのみ示された。

アルベンダゾールの6.62 mg/kg体重/日以上との投与群で骨格異常が増加し、同時に吸収及び外観奇形 (malformation)が増加した。また、8.83 mg/kg体重/日以上との投与群で胎児重量の減少がみられた。主な奇形は、脳顔面頭蓋 (craniofacial) 奇形及び骨欠損であった。

定性的に同様の知見が、等モル量のアルベンダゾールスルホキシド投与時にみられたが、一方では他の代謝物であるA、B、E、F、G、J、I及びH (第2.1条) はいずれも影響がなかった。マイクロソーム酸化阻害剤であるSKF-525-Aを併用投与した際には、アルベンダゾールによる胎児毒性作用と発育作用がほぼ完全に抑制された。NOELは6 mg/kg体重/日であった (Martin, 1980)

妊娠SDラット群に、アルベンダゾールないしは40%の凍結乾燥肝臓を混餌投与した。この肝臓は、0又は20 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを単回強制経口投与した24、48及び96時間後の牛から得られたものである。飼料中の薬物量は、0、12、24又は36 mg/kg 体重/日相当であったが、肝臓取り込み経路での投与量は概算されなかった。ラットへの投薬は妊娠8～15日に行い、母動物は、妊娠21日にと殺された。アルベンダゾールの24及び36 mg/kg体重/日投与群のラットは、実質的に100 %胚致死がみられ、唯一生き残った胎児は小さく、かつ骨格異常があった。その他の暴露量群での影響はなかった。NOELは、12 mg/kg体重/日となった (Grannec, 1980)。

2.2.7.3 ウサギ

妊娠NZWウサギ (一群15匹) に、アルベンダゾール (メチルセルロースに懸濁した、0、2、5、10又は30 mg/kg体重/日) を強制経口投与した。投与は妊娠7～19日に行い、妊娠30日にと殺した。

母動物の死亡頻度は30 mg/kg体重/日投与群で増加したが、体重の比較は群内の変動が大きいため意味がなかった。30 mg/kg体重/日投与群では着床数が減少した。その原因の大部分は2用量投与群での、黄体はあるが着床されなかったためであった。また、吸収と先天性指欠損症 (ectrodactyly) の増加がみられた。胎児の大きさ及び重量は、10及び30 mg/kg体重/日投与群で抑制された。NOELは、5 mg/kg体重/日であった。 (Killeen & Rapp, 1975d)。

2.2.7.4 羊

二つの別個の試験では、交尾後のDorset Horn Cross及びClun雌羊 (ewe) (一群15～44頭) に、アルベンダゾール (0、7.5、10、15又は20 mg/kg体重/日) をドレンチにより単回経口投与した。全体では、0、7.5、10、15及び20 mg/kg体重/日投与群の動物数は、それぞれ71、43、44、43及び42頭であった。妊娠17日に投与を行い、雌羊を自然分娩させた。

明らかな母動物毒性はなかったが、20 mg/kg体重/日投与群では、他の投与群に比べて早産がより多くみられた。この群の早産児羊は全て死産 (stillborn) であった。したがって、20 mg/kg体重/日投与群では、生存児羊数は少なく、分娩 (partum) 後の生存日数は55日であった。何頭かの羊は、死の直前 (in extremis) な

いしは商業的に生存不能と考えられたためにと殺され、そのため、分娩後の全消失羊数は、0、7.5、10、15及び20 mg/kg体重/日投与群の各々で22/123、4/67、11/73、12/73及び39/61頭となった。これらの羊の分娩後検査では、20 mg/kg体重/日投与群で上顎前突症 (prognathia)、脊柱側弯 (scoliosis)、二分脊椎 (spina bifida) 及び短尾 (reduced tail) の発生頻度の増加がみられ、また15及び20 mg/kg体重/日投与群で、腎臓移動、発達不全腎臓又は無腎臓が観察された。NOELは、10 mg/kg体重/日であった (Tesh & Harper, 1977)。

表4に示されたデータは、催奇性とアルベンダゾールスルホキシドの最高血漿中濃度との相関性を示している。これは、Bogan 及び Marriner (1984) 提供のデータである。

*原文はalbedaxoleとなっているがalbendazoleの誤りと考えた。

表4. アルベンダゾールスルホキシドと催奇性との相関性

動物種	アルベンダゾール投与量 (mg/kg体重)	アルベンダゾールの最高血漿中濃度 (mg/mL)	催奇形性
羊	10	2.50	Yes
牛	10	0.57	No (1)
ウサギ	30	8.82	Yes
ラット	10	6.6	Yes
マウス	30	n.a. (3)	No
ヒト	400 mg/person	0.16	No (2)

- (1) 胎児毒性はあるが催奇形ではない
- (2) 意図的試験は実施していない
- (3) データなし

2.2.8 ベンズイミダゾールの作用様式に関する特殊試験 (原文 p.11)

ベンズイミダゾールはチューブリンに結合し、チューブリンが高分子化して微小管になるのを阻害する。線虫及び哺乳類細胞における、いくつかのベンズイミダゾールの阻害濃度の比較によって、選択的な作用様式が明らかになってきた (Sharma & Abuzar, 1983の概説)。

2.3 ヒトでの観察 (原文 p.11)

一人当たり400 mgの推奨用量で、ヒトでの胃腸寄生虫感染症を治療するために、80ヶ国でアルベンダゾールが6年間使用されてきている。ヒトでの使用に関するいくつかの出版された報告書がある (Marriner et al., 1986; Lange et al., 1988参照)。

ナイジェリアにおける現地の試験では、16～18歳の17人の未経産 (nulliparous) 婦が、妊娠の最初の3ヶ月間に400 mgのアルベンダゾールの単回投与を偶発的に受けたが、母親又は子供に副作用はなかった、と報告されている (A.B.C. Nwosu, 1985)。

3. コメント (原文 p.11)

アルベンダゾールの包括的毒性データが提出された。このデータ中には、代謝、発がん性、遺伝毒性、生殖への影響及び催奇形性並びに短期試験に関する試験の結果が含まれている。

この薬力学試験は、吸収程度を測定するように特別に設計されている訳ではないが、摂取されたアルベンダゾールのうち、マウスとラットでは約20-30 %が、ヒトでは約1 %が、牛では50 %が吸収されていることが示唆された。全動物種の試験で、経口投与の場合は未変化体薬物の血漿中濃度は低く、これは肝臓中での速やかな一次代謝反応のためと考えられている。一次代謝反応は、アルベンダゾールのスルフィド基の酸化によるスルホキシド及びスルホンの生成で、次いでカルバメート基が開裂して2-アミノスルホンを生成する。この最終化合物は、羊及び牛の肝臓中の主な残留物として見つかっている。アルベンダゾールの分解は、ラット、マウス、牛、羊及びヒトにおいては、同じ経路をたどっていた。

マウスにアルベンダゾールを25ヶ月間混餌投与した試験では、400 mg/kg体重/日投与群で、貧血、白血球減少症及び精巣変性がみられた。100及び400 mg/kg体重/日投与群では、肝細胞の空胞化があり、子宮内膜間質ポリープの発生頻度が同時に行った対照群より僅かに高かったが、統計的有意差はなかった。また、発生頻度は全て、実験室の背景データの範囲内に留まっていた。NOELは、25 mg/kg体重/日であった。

ラットにアルベンダゾールを28ヶ月間混餌投与した試験では、最高用量の20 mg/kg体重/日投与群で、死亡、好中球減少症、高コレステロール血症 (hypercholesterolemia)、精巣変性 (testicular degeneration) 及び肝臓脂肪変性 (hepatic fatty metamorphosis) が生じた。子宮内膜 (endometrial) / 頸部 (cervical) 腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫 (histiocytic sarcoma*) の発生頻度が、特定の投与群では明らかに高かった。しかしながら、これらを対照群と比較した際には、こうした知見は、統計学的に有意な差はなく、実験室の背景データの範囲内に留まっていた。NOELは、7 mg/kg体重/日であった。

*原文ではcarcomaとなっているが、sarcomaの誤りと考えられる。

マウス及びラットの発がん性 (carcinogenicity) 試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における背景対照群の使用に関して、問題点が提起されている。試験が再調査され、満足のいくものであると結論付けられた。両方のげっ歯類発がん性試験の統計的解析もまた再調査され、現行の許容できる手順に則って行われたことが判明した。

アルベンダゾールは、細菌の突然変異を起こさず、また哺乳類の培養細胞に対して、染色体異常又は形態変換をもたらさなかった。2-アミノスルホン代謝物は、細菌の突然変異を起こさなかった。

ラットに対して、アルベンダゾールを餌に混じて投与した3世代生殖試験が実施された。受胎能力や生殖

指標に関しては、何らの影響もなかった。唯一の知見は、11.6 mg/kg体重/日投与群での、児動物の出産後生存頻度と成長度が悪かったことである。NOELは、5.8 mg/kg体重/日となった。

受胎能試験のため、雄ラットにアルベンダゾールを強制経口投与した。10及び30 mg/kg体重/日投与群で、明らかな毒性影響及び精巣発育不全がみられたが、妊娠指標には影響がなかった。30 mg/kg体重/日投与群で、同腹児数及び胎児重量が減少し、同腹児数の減少は恐らく着床頻度が低いことに起因していると考えられた。NOELは、1 mg/kg体重/日となった。

アルベンダゾールの強制経口投与によるラットでの周産期及び出生後の試験においては、40 mg/kg体重/日投与群の雌で子宮内及び授乳期間中の児動物の生存頻度減少及び成長抑制がみられた。この群の児動物には臓器の発達遅延の知見がいくつかあった。NOELは、20 mg/kg体重/日であった。

アルベンダゾールの強制経口投与によるマウスでの催奇性試験では、30 mg/kg体重/日投与群まで毒性影響はなかった。

アルベンダゾールの強制経口投与又は混餌投与によるラットでの催奇性試験がいくつか行われている。8.8 mg/kg体重/日以上以上の投与量群で、胎児毒性 (embryotoxic, fetotoxic) 及び外観奇形が生じた。6.62 mg/kg体重/日投与群でみられた骨格奇形 (特に四肢欠陥) は、発達毒性で最も高感度な指標となった。NOELは、5 mg/kg体重/日であった。アルベンダゾールと等モルのアルベンダゾールスルホキシドを投与した際には、定性的に同様の知見が得られたが、他の八つの代謝物はいかなる影響も示さなかった

ウサギでは、「母動物に対する毒性用量の30 mg/kg体重/日」と、「胎児毒性や、部分的あるいは全面的な指 (digit) の喪失」との間に相関性がみられた。10 mg/kg体重/日以上以上の投与群で、胎児の発育遅延が認められた。NOELは、5 mg/kg体重/日であった。

羊での催奇性試験では、妊娠17日にアルベンダゾールの単回経口投与を行った。20 mg/kg体重/日投与群で、早産、胎児毒性作用及び出生後死亡がみられ、15及び20 mg/kg体重/日投与群で奇形が増加した。NOELは、10 mg/kg体重/日となった。

イヌにカプセル中のアルベンダゾールを6ヶ月間投与した。30 mg/kg体重/日投与群以上で好中球減少症を示した。60 mg/kg体重/日投与群で、貧血、体重、精巣及び子宮重量の減少、骨髄の低細胞症 (hypocellularity) がみられた。NOELは、5 mg/kg体重/日であった。

アルベンダゾールは、ヒトの胃腸寄生虫感染症治療薬として、一人当たり400 mgの用量で80ヶ国で使用されており、使用に関する公表報告が多数されている。ナイジェリアにおける現地の試験では、16～18歳の17人の未経産 (nulliparous) 婦が、妊娠の最初の3ヶ月の間に400 mgのアルベンダゾールの単回投与を偶発的

に受けたが、母親、子供とも副作用はなかったことが非公表報告に記載されている

アルベンダゾールの一般毒性試験でみられるいくつかの影響は、ベンズイミダゾールの生物学的作用の一つとして説明できる。ベンズイミダゾールはチューブリンの高分子化過程に介入して、紡錘糸の形成及び有糸分裂を阻害する。

アルベンダゾールの投与の結果として生ずる、最も著しい毒性発現は催奇形成作用であり、ラットでの四肢欠損は、発達毒性で最も感受性の高い指標であった。

ラット、ウサギ、イヌでのいくつかの試験で、NOELは5 mg/kg/日と報告されている。ラットの受胎能試験において、雄ではNOELが1 mg/kg体重/日であったが、その試験に用いられた次の最高用量は10 mg/kg体重/日であったことにも言及されるべきである。さらに、ラットでの多世代生殖試験において、11.6 mg/kg体重/日(使用した最高用量)投与時には生殖能への影響はなく、児動物の体重増加抑制に基づいて、報告されたNOELは、5.8 mg/kg体重/日であった。

アルベンダゾールの一日摂取許容量(ADI)は、NOELが5 mg/kg体重/日であること及び安全係数100の適用することに基づいて、0~0.05 mg/kg体重/日であった。

安全係数100は、当該化合物のヒトでの吸収が不良であること、迅速に代謝されること、大部分の代謝物には催奇形性が欠如していること、ヒトで医薬品としてアルベンダゾールの使用されていること、食品中での残留物が同定されることなどを考慮して、選択された。

4. 評価 (原文 p.14)

毒性影響を引き起こさない量

5 mg/kg体重/日相当のラット、ウサギ、イヌ

推定一日摂取許容量

0~0.05 mg/kg体重

アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	マウス	n.a.	LD ₅₀ mg/kg 体重:>3,000
	ラット		LD ₅₀ mg/kg 体重:1,320
	ラット		LD ₅₀ mg/kg 体重:2,400
	ハムスター		LD ₅₀ mg/kg 体重:>10,000
	モルモット		LD ₅₀ mg/kg 体重:900
	ウサギ		LD ₅₀ mg/kg 体重:500-1,250
90日間亜急性経口毒性	マウス	0、5、10、20、 40、80 mg/kg 体重/日	40 mg/kg 以上群で肝臓の絶対及び相対重量の増加
		0、200、400、 800、1,600 mg/kg 体重/日	800 及び 1,600 mg/kg 群で、死亡、先端の肥厚及び/又は痂皮を含む耳の病変、ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球値・白血球数の減少
4週間亜急性経口毒性	ラット	0、4、25、48、 168 mg/kg 体重/日	48 mg/kg 群で下痢、立毛、鼻腫張、死亡、体重増加抑制、体重減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球・白血球の減少、精巣・骨髄・脾臓・リンパ節の低形成
91日間亜急性経口毒性		0、2、10、30 mg/kg 体重/日	有意な変化なし
60日間2世代繁殖	FOラット	0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日	有害影響なし
26週間2世代繁殖	F1ラット	0、5、30、45 mg/kg 体重/日	45 mg/kg 群で死亡。腫大した子宮頸管腺、足と陰部の腫大、子宮頸部の痂皮形成、削瘦、体重増加と摂餌量の減少、血漿コレステロール値・カリウム値増加、尿タンパク質増加
4週間亜急性経口毒性	イヌ	0、4、16、48、 168 mg/kg 体重/日	168 mg/kg 群で下痢と嘔吐、死亡例、心拍数の増加。48 mg/kg 以上で摂餌量の減少、体重増加抑制、白血球数の減少
91日間亜急性経口毒性		0、2、10、39 mg/kg 体重/日	毒性徴候又は影響はなし
6ヶ月間亜急性経口毒性		0、5、30、60 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg 体重/日;摂餌量・体重増加抑制、白血球数の減少、貧血、体重減少、睪丸と子宮重量、骨髄の低細胞症、に基づく
25ヶ月間慢性毒性	マウス	0、25、100、400 mg/kg 体重/日	NOEL=25 mg/kg 体重/日;赤血球数及び白血球数の減少、血小板数の増加、矮小化精巣、精巣管の変性、精子過少症、精巣上体無精液症の増大、小葉中心性肝細胞空胞化の増加、角膜混濁の発生、に基づく
25ヶ月間発がん性			NOEL=25 mg/kg 体重/日;子宮内間質ポリープ及び肉腫の発生頻度は対照群と有意差ないこと、に基づく
60日間2世代繁殖	FOラット	0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日	投与に関連した影響はなし
28ヶ月間2世代繁殖・発がん性	F1ラット	0、3.5、7、20 mg/kg 体重/日	NOEL=7 mg/kg 体重/日;白血球数・好中球数の減少、血清コレステロール値の増加、弛緩した精巣・胚の変性/萎縮・相対的肝重量の発生頻度の増加、肝脂肪変性、子宮内間質/子宮頸部腫瘍・組織球性肉腫の発生頻度の増加、に基づく

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
73 日間世代繁殖	ラット	0、30、75、150 ppm (0、2.3、5.8、11.6 mg/kg 体重/日)	NOEL=5.8 mg/kg 体重/日; 児動物の出産後生存頻度と成長度の悪化、F0、F1、F2 とも毒性徴候ないこと、に基づく
		0、1、10、30 mg/kg 体重/日	NOEL=1 mg/kg 体重/日; 鼻汁、乾血、限局性精巣発育不全、低形成精細管、体重増加減少、に基づく
遺伝毒性(エームス試験)	<u>S.typhimurium</u> TA1535, TA1537 TA1538, TA98 TA100	1-10,000 µg/plate、 0.5-1,000 µg/plate	陰性
遺伝毒性(染色体異常)	チャイニーズハムスター卵巣細胞	0.047-1.5µg/ml	陰性
遺伝毒性(形質転換)	BALB/3T3 マウス細胞	10-100 µg/ml	陰性
眼刺激性	ウサギ	100mg	影響なし
皮膚刺激性		500 mg	
催奇性	妊娠マウス	0、2、5、10、30 mg/kg 体重/日	母動物、児動物への影響なし
	妊娠ラット	0、5、20、40 mg/kg 体重/日	NOEL=20 mg/kg 体重/日; 母動物には影響なし。児動物で死亡例、同腹児数・体重が小、に基づく
		試験 A; 0、2、5、10、30 mg/kg 体重/日、試験 B; 0、0.5、2、5、10 mg/kg 体重/日、試験 C; 0、27.5 mg/kg 体重、試験 D; 0.02、0.04、0.06 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg 体重/日: 試験 A; 母動物の体重増加及び生存率の低下、高頻度な胎児吸収と内臓・骨格奇形 試験 B; 胎児の大きさや体重が少、遅延化骨格骨化や小肢症などの発生頻度増加 試験 C; 児動物の短い四肢骨 試験 D; 胎児の吸収増加 に基づく
		0、5.3、6、6.62、8.83、10.6、13.25 mg/kg 体重/日	NOEL=6 mg/kg 体重/日; 骨格異常の増加、吸収及び外観奇形、胎児体重の減少、脳顔面頭蓋奇形、骨欠損、に基づく
		0、12、24、36 mg/kg 体重/日相	NOEL=12 mg/kg 体重/日; 胚致死、骨格異常、に基づく
	ウサギ	0、2、5、10、30 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg 体重/日; 着床減少、吸収・先天性指欠損症の増加、胎児の大きさ及び重量抑制、に基づく

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
	羊	0、7.5、10、15、20 mg/kg 体重単回投与	NOEL=10 mg/kg 体重/日;早産(死産)、児動物での、上顎前突症、脊柱側弯、二分脊椎の発生頻度の増加、腎臓移動、発達不全腎臓、無腎臓、短尾、に基づく
	ヒト	400 mg 単回暴露	母親、子供ともに副作用はなかった
その他	ラット、ウサギ、イヌ		毒性影響を引き起こさないレベル 5 mg/kg 体重/日相当
			推定一日摂取許容量 0~0.05 mg/kg 体重、安全係数 100 の適用に基づく

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ABZ	Albendazole	アルベンダゾール
TLC	Thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50% lethal dose	半数致死量
M	male	雄
F	female	雌
F ₀	Zero filial generation	親世代
F ₁	First filial generation	雑種第1代
NOEL	No observed effect level	無作用量
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理

EMA: 1996

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500009586.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Albendazole, Summary Report (1), 1996

アルベンダゾール評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書 EMEA 1996）.....	63
略称.....	63

原文目次

原文ページ

要約1

Summary1

医薬品の評価のための欧州機関

動物用医薬品委員会

アルベンダゾール

サマリーレポート(1)

アルベンダゾールは、牛や羊に使用されているベンズイミダゾール系駆虫剤*である。

ヒトの消化管寄生虫感染症 (gastrointestinal parasitic infection) を治療するために医薬品として使用されていて、その際の通常投与量は一人当たり400 mgである。

*原文ではanthelminic であるがanthelminticのミススペルとして訳した。

2. アルベンダゾールの急性経口毒性は低い。経口投与では、肝臓中での速やかな初回通過代謝のため、アルベンダゾールの血漿中濃度は低い。本化合物はスルホキシド及びスルホンに代謝され、カルバメート基が解裂されて*2-アミノスルホンを生成する。

*原文のcleaver は多分「切断する」の意味で使用したと思われる。

マウスでは、アルベンダゾールを反復経口投与すると、貧血、白血球減少症*、精巣変性 (testicular degeneration) 及び肝細胞空胞化 (hepatocellular vacuolation) をもたらす。無作用量 (NOEL) は25 mg/kg体重/日であった。ラットでは、好中球減少症、高コレステロール血症 (hypercholesterolaemia)、精巣変性及び肝細胞の脂肪空胞が観察された。NOELは7 mg/kg体重/日であった。アルベンダゾールは、ラット又はマウスで発がん性 (carcinogenic) はなかった。

*原文のleukopeniaは、leukopenia のミススペルとして訳した。

アルベンダゾールは*in vitro* 試験の範囲で変異原性はなかった。アルベンダゾールの代謝物である、2-アミノスルホンには、*in vitro* 試験で変異原性はなかった。

アルベンダゾールは、30 mg/kg体重/日の用量においてマウスに対する催奇形性はみられなかった。ウサギでは、10 mg/kg体重/日の投与量で、胎児の成長遅延が観察された。NOELは5 mg/kg体重/日であった。アルベンダゾールは、高用量で羊及びラットに催奇形性があった。影響が観察されない用量は、羊で5 mg/kg体重/日、ラットで5 mg/kg体重/日であった。

3. アルベンダゾールは、有意な抗菌活性がなかった。
4. 催奇形性作用のNOELである 5 mg/kg体重/日に安全係数の1,000を適用して、アルベンダゾールの一日摂取許容量 (ADI) として 0~0.005 mg/kg体重/日が想定された。
5. 4日間以上の休薬期間において、残留物の95 %以上が結合残留物である。そのうちの15 %未満に生物学的利用能がある。アルベンダゾールは、対象動物種体内で、2-アミノスルホンや対応するスルホキシドを含む様々な代謝物に代謝される。技術的な理由から、残留物分析は残留物の2-アミノスルホンへの化学的酸

化を含んでいる。そのため、以下の暫定最大残留基準量(MRL)は、2-アミノスルホンとして記載されている。

牛乳	0.1 mg/L
筋肉	0.1 mg/kg
脂肪	0.1 mg/kg
腎臓	0.5 mg/kg
肝臓	0.1 mg/kg

抽出可能な残留物の総摂取量は、310 µg/日で、パラグラフ4のADIと適合している。

6. 鋭敏な分析技法は、0.05 mg/kgの感度限界を持つHPLCに基づいた方法を含めて利用可能である。

7. 以下に示す追加情報は、1994年12月31日以前に要求されている。

・乳汁でのマーカ―残留物；

牛及び羊の筋肉、腎臓及び脂肪中の2-アミノベンズイミダゾールスルホン代謝物濃度及び全残留物との間の定量的相関性に関する追加情報

アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書 EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
反復経口投与	マウス	n.a.	貧血、白血球減少症、精巣変性、細胞空胞化。NOELは25 mg/kg 体重/日
	ラット	n.a.	NOEL=7 mg/kg 体重/日： 好中球減少症、高コレステロール血症、精巣変性、肝細胞の脂肪空胞に基づく
発がん性	ラット、マウス	n.a.	発がん性なし
変異原性	<i>In vitro</i>	n.a.	なし
催奇性	マウス	30 mg/kg 体重/日 まで	なし
	ウサギ	10 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg 体重/日：胎児の成長遅延に基づく
	羊、ラット	高用量	NOEL=5 mg/kg 体重/日（羊及びラット）：催奇形性に基づく ADI=0~0.005 mg/kg 体重/日

n.a.: not available, データなし

上記以外の試験の記載なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
MRL	Maximum residue limit	最大残留基準量
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理

EMA: 1997

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500009635.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Albendazole, Summary Report, 1997

アルベンダゾール 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

I 要約 (原文 p.1).....	69
II 結論と推奨 (原文 p.4)	73
アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要 (評価書 EMEA 1997)	74
略称.....	75

原文 目次

原文ページ

要約1

結論と推奨4

SUMMARY1

Conclusions and recommendation4

医薬品の評価のための欧州機関

動物用医薬品評価ユニット

7 ウェストフェリーサーカス、カナリーワーフ、ロンドンE14 4HB、英国

電話: (+44-171) 418 84 00 ファックス: (+44-171) 418 84 16

1997年12月

アルベンダゾール

サマリーレポート(2)

I 要約 (原文 p.1)

1. アルベンダゾールは、動物薬及びヒト用医薬品において、駆虫剤として使用されているベンズイミダゾールカルバメートである。
2. アルベンダゾールを含む製品は、液体状態ないしはペレットとして利用でき、両剤型とも経口投与で使用される。また、本製品は、羊や牛にも適用できる。牛や羊における、回虫、肺吸虫、条虫などの消化管寄生虫の治療には経口投与量で5~7.5 mg/kg体重が使われ、肝蛭の成熟吸虫の治療用には7.5~10 mg/kg体重が使われる。ヒト用医薬品としては、消化管寄生虫感染の治療として一人当たり400 mgの用量が推奨されている。
3. 動物用医薬品委員会 (CVMP) は、以前からアルベンダゾールの使用を検討していた。初期評価時に利用できるデータに基づいて、CVMPはアルベンダゾールの最大残留基準量 (MRL) として、暫定的に次表の値を推奨した。

薬理的な 活性物質	マーカー残留物	動物種	MRL	目標組織	他の暫定値
アルベンダ ゾール	2-アミノアルベンダゾールスルホンとして測定されたアルベンダゾールとその代謝物の和	牛 羊	100 µg/kg 500 µg/kg 1000 µg/kg	筋肉、脂肪、 乳汁、腎臓、 肝臓	暫定 MRL は、1998年1 月1日に失効 する

暫定MRLは、一度更新されたが、1998年1月1日に失効することになっている。

アルベンダゾールが最初に付属書Ⅲに入れられた時に、総残留物に対するマーカー残留物との関係を示す追加情報及び乳汁中のマーカー残留物の測定データの提供が求められた。こうしたデータが提出された際に、マーカー残留物はその正当性が適切に示されていないことが判明した。そして、牛及び羊の可食組織及び乳汁中の、主要な残留物成分(例えば、アルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン及びアルベンダゾール-2-アミノスルホン)を検出するに足る、十分に妥当性のある分析法が求められた。

4. アルベンダゾールの作用様式は、それが線虫細胞中のチューブリンに強く結合することによるとされている。線虫の腸管細胞が特に影響を受け、その結果、吸収機能喪失に至り、それが線虫を餓死させる要因となっている。
5. 反芻動物においては、アルベンダゾールを経口投与した際には、腸から速やかに吸収される（牛の場合は、アルベンダゾールの経口投与量の約50 %が吸収される）。マウス及びラットではアルベンダゾールの経口投与量の約20～30 %が吸収される。
6. アルベンダゾールの最初の主要代謝経路は、スルフィド基の初回通過時での酸化によるアルベンダゾールスルホキシドの生成で、さらに酸化されてアルベンダゾールスルホンを生成し、次いでカルバメート基の脱アセチル化が起こってアミンを生成する。薬剤（ネトビミン、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシド）の投与の如何に関わらず、動物組織中の残留物の主要成分はアルベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン及びアルベンダゾール-2-アミノスルホンであった。これら以外の代謝物は、はるかに低い濃度でしか検出されなかった。
7. ヒト用医薬品としてアルベンダゾールを使用した経験からは、経口投与時には本剤はヒトの腸からは十分に吸収されず、吸収率は約1 %であった。このことが示しているように、経口暴露によるアルベンダゾールの毒性は、ヒトに対しては、実験動物や家畜に比べて弱いと考えられる。
8. アルベンダゾールをマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギに経口投与した場合の急性毒性は低い。
9. アルベンダゾールによる、マウス、ラット及びイヌに対する反復経口投与試験が行われた。その主な毒性影響は、肝毒性及び精巣毒性であった。親世代に60日間アルベンダゾールを暴露させ（これは、交尾中、妊娠中、出産後の投与期間を含む）、次いで児動物に対して24ヶ月間暴露したラットの試験結果に基づき、こうした影響から判断して無作用量(NOEL)は7 mg/kg体重/日となった。ネトビミン及びアルベンダゾールスルホキシドとも、高用量で同様な肝毒性、精巣毒性を惹起した。
10. マウス、ラット、ウサギ及び羊に対する広範囲な一連の発達試験では、アルベンダゾールは催奇形性のあることが分かった。奇形として、四肢の短縮化を含む内臓、頭蓋顔面及び骨の欠損がみられた。いずれの試験においても、ラット又はウサギへのアルベンダゾールの経口投与時における最も低いNOELは5 mg/kg体重/日となった。ネトビミン及びアルベンダゾールスルホキシドともアルベンダゾールと同様の力価を持つ催奇形物質であった。
11. アルベンダゾールの生殖毒性が、ラットを使った多世代経口投与試験で調べられた。アルベンダゾールは、出産後授乳期間中の児動物の生存及び成長の抑制を示し、この影響により、NOELは5.8 mg/kg体重/日となった。

12. アルベンダゾールは、ネズミチフス菌のTA1530、TA1532、TA1534、TA1537、TA98、TA100、LT2 his-及びG46の各株を使った細菌変異原性試験では陰性の結果であった。*In vitro*でのチャイニーズハムスター卵巣細胞の分裂中期の解析では、アルベンダゾールは、染色体異常誘発能はなく、またマウスBALB/3T3細胞を使った*in vitro*細胞形質転換試験でも陰性であった。しかしながら、製剤製品から単離されたアルベンダゾールについての、*in vivo*マウス骨髄小核試験では陽性の結果であった。このことは、アルベンダゾールが、*in vivo*体細胞突然変異原性物質であることを意味している。生殖細胞に対する試験が何も無いので、アルベンダゾールに遺伝的変異誘発能があるか否かについては不明瞭なままである。アルベンダゾールとネトビミン及びアルベンダゾールスルホキシドの変異原性試験結果は、*in vivo*で異数性誘発物質であるという点で一致していた。消費者に変異原性のリスクを与えないアルベンダゾールの暴露量は不明である。
13. アルベンダゾールの発がん性試験は適切に行われており、ラットないしはマウスにおいて、腫瘍形成性のないことが示されている。
14. アルベンダゾールの刺激性試験は見当たらないが、アルベンダゾールスルホキシドはウサギの皮膚及び眼に対して非刺激性であることが示されている。
15. アルベンダゾールの感作性試験データはないが、モルモットを使ったマキシミゼーション試験では陽性の結果で、アルベンダゾールスルホキシドは皮膚感作性のあることが推定された。
16. アルベンダゾールのヒトでの試験では、17人の女性の妊娠の最初の3ヶ月の間に、偶発的に400 mgが単回経口投与されたが、母体及び胎児に副作用のないことが明らかとなった。
17. 1992年に、CVMPはアルベンダゾールの一日摂取許容量(ADI)として0.005 mg/kg体重を設定した。これは、ラット及びウサギでの催奇形成性についてのNOEL 5 mg/kg体重/日に、1,000という大きな安全係数を適用した結果である。この大きな安全係数は、催奇形性のエンドポイントの重症度及び「催奇性作用は高用量の単回暴露の後に発生する」といった事実を補正するのに必要と見なされている。このADIが設定された以降、アルベンダゾールの安全性に関して利用可能となった唯一の重要なデータは、*in vivo*マウスの小核試験の結果であり、これは変異原性の危険性のあることを示している。現在の安全係数1,000倍は、この危険性を許容可能なレベルまで低めるに十分であるとみなされている。そのため、ADIは0.005 mg/kg体重/日であることが再確認されている。
18. 経口投与後のアルベンダゾール残留物は、肝臓中に最も多く、また最も長く存在していた。15 mg/kg体重の¹⁴Cアルベンダゾールを単回投与された牛では、肝臓中の総残留物は、投与1日後での20 mg/kg以上から、4日後での約6 mg/kg、20日後での約1.2 mg/kgまで減少した。腎臓は2番目に残留量が多く、また長く残留する組織で、一方では、筋肉及び脂肪中の残留量ははるかに少なく、かつ速やかに消失していた。これは、例えば、筋肉中では投与1日後の5 mg/kgが4日後には700 µg/kgに、20日後には 20 µg/kgになっていることでも示されている。

牛と同用量のアルベンダゾールを投与された羊では、同様なパターンが観察されたが、すべての組織中の総残留量はすべての観測時点でより少なかった。つまり、肝臓内では投与1日後での約16 mg/kgが、4日後では700 µg/kg、20日後では約170 µg/kgまで減少した。

牛では、15 mg/kg体重のアルベンダゾールの投与11時間後の乳汁中の総残留量は5,000 µg/kgであったが、35時間後には640 µg/kg、72時間後には35 µg/kgに減少した。羊の場合も、極めて近似した結果が得られている。

19. 子牛に¹⁴Cアルベンダゾール(20 mg/kg体重) を経口投与し、投与1、4、6又は10日後にと殺した。投与1日後では、残留物の約90 %が抽出可能であったが、4~10日後ではこれが20~30 %に減少した。子牛肝臓中のアルベンダゾール残留量は、投与1日後では総抽出可能残留物の27 %であったが、4日後には検出できない量となった。「アルベンダゾールスルホキシド+アルベンダゾールスルホン+2-アミノスルホン代謝物」の残留量は、投与1日後で総抽出可能残留物の52 %を占め、投与10日後までに総抽出可能残留物中の40~50 %を占めた。腎臓試料の解析でも、同様な代謝プロフィールを示した。
20. 羊に¹⁴Cアルベンダゾール(10 mg/kg体重)を経口投与し、1、4、6又は8日後にと殺した。アルベンダゾールの残留物は、いかなる組織試料中にも見つからなかった。投与1日後には残留物のほぼ100 %が抽出可能であったが、この割合は4日後になると37 %に、8日後には13 %まで減少した。投薬後の1~4日の間は、肝臓中のマーカー残留物(アルベンダゾールスルホキシド+アルベンダゾールスルホン+2-アミノスルホン代謝物)として存在していた抽出可能残留物の割合は約70~80 %で一定であった。その後、マーカー残留物として存在していた抽出可能な残留物の割合は、投与8日後に約80 %と減少した。腎臓試料の解析でも、同様な代謝プロフィールを示した。他の試験では、4頭の羊に、胃内カテーテルを使って¹⁴Cアルベンダゾールを0.5 mg/kg体重/日の割合で注入し、投与7日後又は14日後に直ちに各2頭ずつと殺した。マーカー残留物の総残留物に対する割合は、筋肉では80~100 %、肝臓では52~58 %、腎臓では47~74 %を占めていた。
21. 泌乳の異なった段階にいる4頭の乳牛に、¹⁴Cアルベンダゾール(15 mg/kg体重)を単回経口投与した。投与後24時間以内に、乳汁中の平均総残留物は約3,416 µg/kg アルベンダゾール相当量となり、投与後2日後までに227 µg/kg、3日後までに19 µg/kgに減少した。投与後の最初の2日以内に、総残留物の約2~3 %がアルベンダゾールとして存在していた。投与後の最初の24時間に、マーカー残留物(アルベンダゾールスルホキシド+アルベンダゾールスルホン+2-アミノスルホン代謝物)は総残留物の約82 %を占めた。投与2~3日後で、マーカー残留物の割合は総残留物の約50 %を占めた。
22. HPLCに基づいた分析法は、欧州圏における医薬品に関する規則のIV巻に準拠して認証されており、国際標準化機構(ISO) 78/2フォーマット中に記載されている。また、牛及び羊の可食組織中及び乳汁中の、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン及びアルベンダゾール2-アミノスルホンの残留量を個別に測定することが可能である。各被分析物質の定量限界値は、乳汁が15 µg/kg、筋肉及び脂肪が20 µg/kg、肝臓及び腎臓が100 µg/kgであった。

II 結論と推奨 (原文 p.4)

以下のことを考慮する。

- 一日摂取許容量(ADI)が0.005 mg/kg体重(300 µg/kg/人)が設定された。
- 牛においては、投与1日後に残留物の90 %は抽出可能であるが、投与後4日からは、抽出可能残留物は20～30 %のみとなる。羊での組織結合性は広範囲ではない。
- アルベンダゾールが投与された牛及び羊において抽出可能残留物の主要成分は、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン及びアルベンダゾール2-アミノスルホンで、これらの物質は、あらゆる時点で実質的に毒性学的に意味のある全残留物と見なされた。これらの物質は、投与後24時間以内で、筋肉中の抽出可能残留物の80～100 %を占め、10日後までの肝臓及び腎臓中の抽出可能残留物の約50 %を占めた。
- 牛及び羊の可食組織中及び乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン及びアルベンダゾール2-アミノスルホンの残留物測定に認証された分析法は利用可能である。

本委員会は、下記の表に準拠して委員会規則(EEC)2377/90付属書1の中に、アルベンダゾールを含めることを勧告する。

薬理的に活性の物質	マーカー残留物	動物種	MRL	目標組織	他の暫定値
アルベンダゾール	アルベンダゾールとして測定されたアルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾールスルホン、アルベンダゾール-2-アミノスルホンの和	牛 羊	100 µg/kg 100 µg/kg 1,000 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg	筋肉、脂肪、 肝臓、腎臓、 乳汁	

これらのMRLに基づいて、抽出可能な残留物の一日摂取量は310 µg/日、すなわちADIの103 %と算出された。少なくとも組織中の残留物の75 %は生物学的利用能がないので、このことは消費者に対してリスクとなり得ないことが考慮された。

アルベンダゾールの毒性試験と結果の概要（評価書 EMEA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
複数回継続経口投与	マウス、ラット、イヌ	n.a.	NOEL=mg/kg 体重/日:肝毒性、精巣毒性に基づき
2世代繁殖	ラット	F0に60日間(交尾中、妊娠中、出産後の投与期間を含む)、F1に24ヵ月暴露	高用量で、肝毒性、精巣毒性を惹起
催奇性	マウス、ラット、ウサギ、羊	n.a.	NOEL=5 mg/kg 体重/日:短縮した四肢を含む内臓・頭蓋顔面・骨欠陥に基づき
生殖毒性	ラット	n.a.	NOEL = 5.8 mg/kg 体重/日:授乳期間中の児動物の生存や成長抑制に基づき
変異原性: 復帰突然変異	Salmonella typhimurium の TA1530、TA1532、TA1534、TA1537、TA98、TA100、LT2 his ⁻ 、G46	n.a.	陰性
染色体異常誘発	チャイニーズハムスター卵巣細胞	n.a.	誘発能なし
細胞形質転換	マウス BALB/3T3 細胞	n.a.	陰性
変異原性: 小核試験	マウス骨髄細胞	n.a.	陽性
発がん性	ラット、マウス	n.a.	腫瘍形成性なし
刺激性	ウサギの皮膚及び眼	n.a.	非刺激性
皮膚感作性	モルモット	n.a.	陽性
	ヒト(17人の妊娠女性)	400 mg の単回経口投与	母体及び胎児に副作用はない
催奇形成性	ラット及びウサギ	n.a.	ADI=0.005 mg/kg 体重:催奇形成性用量に、1,000の安全係数を適用したことに基づく

n.a.: not available (データなし)

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
CVMP	The Committee for Veterinary Medicinal Products	動物用医薬品委員会
EMA	European Medical Agency	欧州医薬品庁
MRL	Maximum Residue limit	最大残留基準量
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products	動物用医薬品委員会
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
¹⁴ C-		C14 標識-
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体

