

食 品 安 全 委 員 会

動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会 確 認 評 価 部 会

第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 5 月 15 日（金） 13:30～14:47

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（1）動物用医薬品（レバミゾール）に係る食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

三森座長、津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、
福永評価専門官

5. 配 布 資 料

資料 1 （案）動物用医薬品評価書 レバミゾール

参考資料

6. 議 事 内 容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第 12 回「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、今井専門委員が御欠席でございます、5名の委員が御出席と伺っておりますが、津田専門委員は5分ほど遅れるという報告を受けております。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第12回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料の確認の前に、今日は配置が非常に遠くなっておりますが、この確認評価部会の後に専門調査会がありまして、専門委員の方々が増えますので、御了解いただければと思います。

資料の確認をさせていただきます。本日の議題は、動物用医薬品1物質における食品健康影響評価で、レバミゾールになります。

本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料としては「（案）動物用医薬品 レバミゾール」。

参考資料の束が1つとなっております。

資料については以上です。不足の資料等はございますか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。

まず事務局から、説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料1のレバミゾールの評価書（案）を御覧ください。

3ページ「審議の経緯」です。2005年11月29日に暫定基準が告示されております。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されている剤です。

2007年2月5日に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価の要請がありまして、本日、確認評価部会で御審議いただくということになっております。この評価書（案）につきましては、JECFAあるいは旧厚生省時代の評価書を基に評価書（案）をつくっているものでございます。

6ページへ移ります。レバミゾールは寄生虫駆除剤という用途でございます。

化学名等に関しましては、ここに記載のとおりです。

使用目的、使用状況としましては、レバミゾールは広域なスペクトルを有する寄生虫駆除剤ということでございます。日本では動物用医薬品として塩酸塩の塩酸レバミゾールを有効成分とする経口投与剤が牛、豚あるいは鶏と広く承認されています。また、外皮塗布

剤、背中の皮膚にたらし使用使用するポアオン剤が牛用として承認されております。それぞれの投与量、使用禁止期間については、ここに記載のとおりでございます。

ヒト用医薬品としては、国内での承認はありませんが、海外では寄生虫駆除剤として、あるいはがん治療におけるアジュバント療法などさまざまな適応で使用されております。

7 ページに移りまして、先ほど御説明いたしましたように、ポジティブリスト制度に伴う残留基準値が設定をされております。この評価書につきましては、JECFA のレポート、厚生省当時のレポート、あるいはニュージーランド政府提出資料を基に毒性に関する主な知見を整理したものということです。

「1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験」です。

まずマウスで薬物動態試験が行われております。単回経口投与の試験ですが、生体内分布について調べられておりますが、13 行目にありますように、肝臓で最も高い活性ということで、胆汁中にも高い活性が見られております。また、メラニンとの有意な結合性も示唆されております。

17 行目には、ラットの薬物動態試験がございます。こちらでも単回経口投与で、やはり同様に肝臓に高い活性が見られております。

24 行目から、別の試験で単回強制経口投与をしております。急速に吸収されて、全身に分布する。その後、尿中及び糞中から排泄という形になります。レバミゾールの 91 %が投与後 8 日間に回収されたということでありまして。また、糞中へは投与後 48 時間で約 41 %が排泄されたというようなことがわかっております。

34 行目から、またラットで、今度は単回経口あるいは筋肉内投与が行われております。

8 ページに移ります。結果としまして、血漿中の放射活性のうち未変化体が占める割合は 45 %に過ぎないということが示されております。また、尿中には 68～78 %、残りは糞中へ排泄というような動態であったということでございます。

代謝物として、4 - ヒドロキシレバミゾールが検出されているということも書かれております。

11 行目には、ウサギの薬物動態試験がございまして、C_{max} 等がそれぞれ記載のとおり算出されております。

イヌの試験が 17 行目からございまして、静脈内投与、経口投与を行っておりまして、絶食させた動物で 64 %、給餌動物で 44 %の吸収率だったという結果になっております。

24 行目からは、牛の薬物動態試験で、これも単回経口投与されておりますが、血中 C_{max}、T_{max} 等が出ておりますが、3 時間に 1.13 µg/mL という C_{max} が認められております。

31 行目は、羊の薬物動態試験で、こちら血中濃度が約 3 時間後に最も高くなり、48 時間後あるいは 60 時間後には検出限界未満となっております。

9 ページ、薬物動態試験です。ヒトでも使用されるということで、ヒトのデータが得られております。これは標識レバミゾールを単回経口投与した試験でございます。 $C_{\max}$ は投与から 4 時間後ということで、総放射活性の 40 %が未変化体です。未変化体の血漿 $T_{1/2}$ は 4 時間で、放射活性の $T_{1/2}$ に関しては 16 時間で、未変化体の方が早い消失となっております。主な排泄経路は尿中で、約 70 %が排泄されております。一方、糞中への排泄は 3 ~ 5 %です。

ヒトの健常ボランティアの試験がございまして、これは単回経口投与をしておりますが、こちら薬物動態パラメータが記載のとおり算出をされております。血漿タンパク結合率が 51 %であったというような知見もございます。

19 行目に「(8) *in vitro*における試験」ということで、イヌ、豚、羊、牛及びヒトの肝臓からミクロソーム分画を抽出して、*in vitro*の試験が行われております。代謝速度は、ヒト、豚及び牛で遅く、同じ濃度範囲ではイヌと羊のミクロソームでは少なくとも 10 倍の代謝速度が認められております。

ただし、定性的な話としては、イヌ、豚、羊、牛及びヒトは、同様の代謝経路を取ることが確認されております。

31 行目から別の *in vitro*の試験も行われております。やはり代謝速度が 35 行目に書かれております。イヌ、羊、豚、牛、ヒトの順であったことが示されております。各種動物の主要代謝経路ですが、37 行目から代謝物について記載がございまして、

10 ページにかけて、幾つかの主要代謝物が認められております。これに関しましては、31 ページの別紙 1 に構造式をそれぞれの代謝物ごとに記載をしております。申し遅れましたが、頭金先生から、ここの薬物動態に関しましては御指摘を受けておりまして、修文がされております。二重線で見え消しになっている部分が頭金先生からの御指摘とその修文でございます。それらの代謝物が特定をされているところでございます。その他にも幾つか代謝物があるということですが、特定はされていないということです。

10 ページの 11 行目から、ラットの代謝試験ということで、これは TLC 分析により代謝物を確認したところ、50 種以上の代謝物が確認をされております。尿中あるいは糞中、組織、いずれも定性的な代謝様式についてはほぼ同様だったと書かれております。

4 種類の主要代謝経路が考えられるということで、最も重要な経路がイミダゾール環二重結合の酸化的導入に伴う、あるいはそれらへと続く硫黄のスルホキシドへの酸化あるいは

はフェニル環のパラ位への水酸基の導入というもの。2 番目には、ここに書いてある加水分解。3 番目には、グルクロン酸抱合。そういった代謝経路が確認されております。

25 行目からは、ラットで単回経口投与して、代謝物を確認しております。主要代謝物は **R92535** ということで、未変化体よりも多いということがわかっております。

31 行目からは、鶏の代謝試験ということで、放射標識塩酸レバミゾールの投与が行われております。こちらでも **R92535** の代謝物が尿中で主に認められております。

11 ページ。イヌの代謝試験で、単回投与試験で **HPLC** により測定されております。イヌに関しましては未変化体が主要成分ということでございます。

10 行目からは、カンクイザルを用いて実施されております。こちらは **R92535** がメインだったということが書かれております。

ヒトの代謝試験が 17 行目からあります。これはヒトの薬物動態に関する論文調査ということで、レバミゾールがヒトで高度に代謝され、未変化体としての排泄はわずか 4.5 % ということがわかっております。

残留試験に移ります。24 行目ですが、牛の残留試験ということで、単回経口投与による残留試験が行われております。組織中では腎、肝、小腸、筋肉では投与 144 時間後に検出されておられません。乳汁中では 74 時間以降、あるいは血漿中では投与 24 時間後以降、あるいは尿中では投与 48 時間以降にはすべて検出されないということがわかっております。

32 行目からは、これはポアオン投与で行っております。肝臓で残留量が最も高いということがわかっておりますが、投与 7 日あるいは 14 日後の肝臓に関しましては、38 行目に書いてありますように 0.11 あるいは 0.09 ということで、14 日後の組織ではほとんどの組織で残留が認められていないというようなことが出ております。

4 行目から、牛のリン酸二水素レバミゾール、塩違いのものを投与した結果も載っております。表 1 に結果が載っておりますが、投与 7 日後あるいは 8 日後に関しましては、検出限界未満ということになっております。

11 行目から経口投与試験も行われております。投与 2 時間後から 6 時間後にかけて C_{max} となるということ。あるいは組織中の残留濃度に関しましては、投与 2 時間後ではレバミゾールが検出されているが、投与 2 日後には検出限界未満となるということが示されております。

22 行目では、今度は塩酸塩のレバミゾールの単回経口投与ということで、こちらに関しましては、やはり肝臓が高いということですが、肝臓でも投与 120 時間あるいは 168 時間には検出限界未満となっております。

28 行目からは、残留試験の乳汁のものがあります。これは皮下投与の試験ですが、投与後 48 時間あるいは 60 時間後では検出限界未満になるというようなことが示されております。

13 ページ。幾つかの投与方法で乳汁中の残留試験が行われております。いずれも 48 時間あるいは 60 時間には検出限界未満になるというような結果でございました。

8 行目から、もう一つ残留試験が行われております。こちらに関しましても 48 時間には検出限界未満という結果が出ております。また、羊で 15 行目から残留試験が行われておりますが、血中濃度は 48 時間後、あるいは組織中に関しましても投与 48 時間後には検出限界以下という結果となっております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局からレバミゾールの薬物動態試験及び残留試験についての説明がございましたが、これらの試験につきまして、何かコメント、質問などがございましたら、お願いいたします。

頭金先生、既に修文がなされておりますが、何かコメントはございますでしょうか。

○頭金専門委員 先ほど事務局から御説明いただきましたように、この動態試験、代謝試験、残留試験につきましては、ヒトを含む数多くの動物種でデータが出されております。概ねこの薬物は比較的良好に吸収されて、肝臓で代謝されます。この代謝に関しましては、種差があるようです。そして、尿あるいは便に排泄されるということが述べられております。

また、残留部位に関しましては、肝臓あるいは腎臓が主な残留部位になります。乳汁中に関する残留データもありまして、投与後 48 時間ないし 60 時間では検出限界以下になるという記載がされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。どうぞ。

○能美専門委員 11 ページの「(13) 代謝試験 (ヒト)」で、レバミゾールはヒトでは高度に代謝され、未変化体としての排泄はわずか 4.5 %に過ぎないということですが、9 ページの「(8) *in vitro* における試験」で、代謝速度の種差、35 行目ではヒトが一番遅いという記載があるのですが、この点については *in vitro* と *in vivo* の違いということなのか、それとも肝臓の懸濁液ではこうであるが、生体ではまた別だというようなことがありますか。説明をお聞きしていて、よく理解できなかったところです。

○頭金専門委員 *in vitro* と *in vivo* での代謝速度を比較する場合、アッセイ時に用いた

*in vitro*での基質の濃度あるいは*in vivo*での投与量によって代謝速度が影響を受けることがあります。「(13)代謝試験(ヒト)」では、例えば、低い投与量を用いた場合は、相対的に未変化体の割合は小さくなる可能性があります。*in vitro*で代謝速度を比較すると代謝速度としてはヒトが一番遅いということになるが、しかし、そのヒトにおいても、ある投与量におきましては、未変化体としては4.5%のみで、大部分は代謝物であったという理解をしております。

○三森座長 能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 結構です。ありがとうございます。

○三森座長 ほかになれば、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 13ページの25行目から毒性試験に入ります。

「2. 急性毒性試験」です。こちらは表2に示してありますように、LD₅₀が算出されております。マウスでは経口で155~285、ラットでは経口で391.5~1,000以上、あるいはウサギでは458という結果となっております。

「3. 亜急性毒性試験」です。まずラットで2つ行われております。30日間亜急性毒性試験では、投与群で体重減少あるいは臓器の重量の増加が認められております。13週のラットの試験におきましては、全投与群で体重増加の低下というようなものが見られております。NOAEL等は算出されておられません。

18行目から、イヌの1か月の試験がございます。これも全投与群で試験期間中に体重の減少等が見られております。

27行目から15ページにイヌの試験があります。90日間亜急性毒性試験ということで、こちらは本剤の特徴であります赤血球溶血に対する影響に着目しまして、あらかじめ赤血球溶血に対する感受性を測っておいて、各投与群に振り分けて行った試験でございます。メトヘモグロビンあるいは赤芽球症をモニターしておりますが、この試験において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ということで、NOAELは最高用量である6とされております。

12行目からは、ポアオン投与ということで、イヌで行われております。こちらに関しましては、最高用量では体重減少が認められておりますが、ほかには影響は認められなかったとなっております。

21行目からは、レバミゾールの誘発性の溶血という臨床報告について記載がございます。このイヌにおいて見られる溶血に関しましては、臨床報告についてはすべて犬糸状虫症の治療のためにレバミゾールを長期間使用したものということであります。その投与量等の

中身については、ここに記載されているような範囲の投与ということで、治療開始 3～6 週後に貧血が認められたということが臨床報告としてされております。

27 行目から、これは豚の試験です。混餌投与あるいは飲水投与をしておりますが、40 の最高用量におきまして、振戦、頻呼吸等が認められています。10 %が死亡したということも書かれています。

混餌投与に関しましては、飲水投与よりは影響が見られておりませんが、40 mg/kg 体重/日では流涎、嘔吐が見られたということが書かれております。この試験の著者の結論としては、混餌投与では 40、飲水投与では 24 まで豚に対しては安全であろうという結論にしているということが書かれております。

38 行目から 16 ページにかけましては、ヒヒ。これは 1 頭のみなのですが、レバミゾールを経皮投与したときに、このときは最高用量の 40 での軽い興奮作用が認められたという知見がございます。

「4. 慢性毒性試験」に移ります。

18 か月のラットに関して行われております。これは 18 か月でございますが、雌雄各群 10 匹については投与 12 か月後に中間剖検を行ったということでございます。10 mg では投与 12 か月後の雌のみで体重増加量の有意な減少が見られております。その他、記載のような影響も見られておりますが、最終的には先ほどの体重増加の有意な減少ということで、NOAEL が 26 行目に書かれていますように、2.5 と考えられたとされております。

28 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験があります。こちらには 1 年間の経口投与による慢性毒性試験で、20 mg/kg 体重/日投与群の全例あるいは 5 mg の雌 1 例で特徴的な重篤な溶血性の貧血が認められたということでございます。血液学的にもその貧血を示すような所見が出ております。この貧血に関しましては、休薬後 2 週間で正常値まで回復することなのですが、投与を再開すると再発するということがわかっております。体重、摂餌量、その他の検査項目においては、投与に起因した影響は認められなかったということが書かれております。

結論としましては、5 mg で溶血性貧血その他、血液学的な検査の値への影響が出ておりますので、NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

以上です。

○三森座長 事務局から毒性試験のうちの急性毒性、亜急性毒性及び慢性毒性試験の説明がございましたが、今までにつきまして、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

既に修文がなされておりますが、このほとんどは本日御欠席の今井先生からでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。今井先生から御指摘を受けました修正を反映しております。

○三森座長 よろしいでしょうか。なければ、引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 17 ページの 4 行目から「5. 遺伝毒性試験」に入ります。遺伝毒性に関しましては、表 3 に *in vitro* 試験、表 4 に *in vivo* 試験がございます。

結果としましては、*in vitro* の染色体異常試験、ヒトリンパ球、姉妹染色分体交換試験、*in vivo* の染色体異常試験で陽性が認められているということでございます。ただし、*in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験、あるいは *in vivo* のマウス赤血球における小核試験及びマウスにおける優性致死試験については、陰性ということでございます。

こちらに関しましては、能美先生に御相談いたしまして修文をしておりますが、特段問題となる遺伝毒性はないという事務局の記載は言い過ぎの部分があるということで、これらの結果からレバミゾールは高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性を否定できないが、*in vitro* 試験の結果から DNA との反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、低用量では生体にとって特段問題となる遺伝毒性は発現しないものと考えられると修文をいただいております。

18 ページから「6. 発がん性試験」です。

マウスの 18 か月の発がん性試験が行われております。この試験につきまして、次のラットの試験でもそうなのですが、非常に生存率が低いというような問題点、あるいは観察可能な組織の数が通常発がん性試験に求められるものより少ないという問題点があるということです。いずれの試験においても発がん性に関しては認められなかったという結論になっています。

29 行目から、これが JECFA あるいは旧厚生省の評価以降に出てきた発がん性の試験の結果です。ラットを用いた試験で、こちらの試験は先ほどのような問題点もなく行われておりまして、結果としては 36 行目以降に書いてありますが、下垂体の腺腫等は認められており、また精巣の間細胞腫も認められているということですが、対照群との間に有意差はない。この使用された F344 ラットに関しましては、それらの腫瘍が自然発生率の高い腫瘍性病変として知られているということで、19 ページに書かれていますが、結論としては、発がん性は認められなかったと確認されております。

「7. 生殖発生毒性試験」に移ります。

ラットで行われております。寺本先生から御指摘をいただきまして、修文をさせていただいております。まずラットの交配前投与試験が行われております。これに関しまして、

特に異常が認められていないということで、親動物、児動物ともに最高用量の 80 が NOAEL とされています。

2 つ目の試験が 23 行目から、妊娠ラットを用いた 3 世代の器官形成期投与試験ということで行われております。これに関しましても特段の影響は認められなかったということで、80 という NOAEL が得られております。

19 ページの 37 行目から、こちらは妊娠ラットを用いまして、20 ページ、周産期及び授乳期投与試験で、被験物質の投与は妊娠 16 日から授乳 21 日の離乳時までということで行われております。こちらは母動物では体重増加量の減少、児動物では死産児発生率の上昇等が見られておりまして、母動物、児動物とも 20 の NOAEL とされております。

催奇形性試験としてラットの試験が 10 行目からございます。こちらに関しましては、混餌投与で行われておりまして、1,600 ppm 投与で吸収胚の発生率がわずかに上昇しているということで、母動物では最高用量の 80、胎児に関しては 20 という NOAEL を設定しております。

20 行目からラットの催奇形性試験が行われております。こちらは妊娠 0～20 日に被験物の投与が行われております。こちらに関しましても、母動物では体重増加量が用量依存的に低下したということで、母動物に関しては NOAEL を設定できておりません。LOAEL が 10 ということになります。胎児に対して特段影響はないということで、100 という NOAEL が設定されております。

ウサギの催奇形性試験も行われておりまして、こちらは妊娠 6～18 日に投与が行われております。こちらは最高用量で母動物の平均体重増加量の著しい減少が見られております。また、吸収胚、死亡胎児の発生率、胎児等の異常が認められた腹の発現頻度にやや高い値が認められていますが、いずれも背景データの範囲内ということで、投与に起因するとは考えられておりません。したがって、21 ページの 5 行目で、母動物は 10、胎児に関しては最高用量の 40 ということで、催奇形性は認められなかったと結論しております。

もう一つ、ウサギがございます。こちらで母動物、胎児とも認められておりませんので、最高用量の 75 を NOAEL としております。催奇形性は認められなかったとされております。

以上です。

○三森座長 事務局から遺伝毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験に関する説明がありました。

まず遺伝毒性試験ですが、何かコメントがございましたら、お願いします。能美先生、

修文をされていらっしゃると思いますが、よろしいですか。

○能美専門委員 17 ページの表 3 と 4 ですが、幾つかの試験で陽性の結果が報告されておりまして、古い論文ですが、特に表 4 のヒトリンパ球を使って染色体異常が出てくるという報告が 1 つあります。

同じ論文の中に、この *in vitro* のヒトのリンパ球を使った染色体異常や姉妹染色分体交換試験でも陽性という報告が出ておりますが、その確認データはないのです。したがって、これが果たして再現性があるものなのかどうかは、今の段階ではよくわからないというところでは。

一方、事務局からお話がありましたように、Ames 試験やヒトのリンパ球を使った染色体異常試験、*in vivo* のマウス小核試験、優性致死試験はいずれも陰性と報告されております。ただ、これも出版されたデータではなくて、社内データをヤンセンから WHO に報告しているというデータでありまして、直接そのデータがどういうものかはよくわからないという段階です。

ですので、陰性、陽性ともに明確な判定を下すのはなかなか難しいという状態です。ただ、この中で判定といいますか、どういうふうな形で結論を導くかということになりますと、そのヒトで報告されている結果を無視して結論を出すのも問題があるのではないかと考えます。

ここで文章をつくりましたように、高用量域ではヒトに対して染色体異常が誘発する可能性を否定はできないが、DNA との反応性に基づくものとは考えにくいので、低用量域では問題となる遺伝毒性は発現しないのではないかと。このような形でまとめたという次第です。何か先生方から御意見をいただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。津田先生、どうぞ。

○津田専門委員 教えてほしいのですが、これはヒトで両方とも染色体異常が出ていますね。DNA の反応に基づくことは考えにくいとされたのですが、染色体異常は異数性と構造異常を含みますね。しかも SCE も出ているのに、DNA 反応に基づくとは考えにくいというには、これだけを読むと少しどうかなと思うのですが、先生はいかがですか。

○能美専門委員 1 つには Ames 試験でネガティブという結果が出ていますので、この物質そのもの、あるいはその代謝物が直接 DNA に反応していく可能性は低いのではないかと考えた次第です。染色体異常、SCE においても必ずしも DNA に損傷を与えなくても、そうしたものを誘発する物質はありますので、それを私としては念頭に置いて、このよう

な文章を作成したというところです。

したがって、直接その DNA に反応して付加体を作ったり、DNA 鎖を切断することによって染色体異常や姉妹染色分体交換が起きているとは考えていない。それ以外の例えばタンパクの修飾などによって起きているのだらうということが現在の推測ですが、非常に限定された証拠からの推測ですので、限界はあると思います。

○津田専門委員 わかりました。発がんも認められていませんし、私はそれで納得しました。

○三森座長 JECFA の報告では、この部分の遺伝毒性はどのような形で評価されていますか。

○能美専門委員 読みましたが、事実が記載してあるだけなのです。こういう形の結果が出たということは書いてあるのですが、それからどのような結論を導くかは記載していませんでした。あと、事務局で問い合わせてもらっています。

○関谷課長補佐 事務局で JECFA に問い合わせたところ、やはり発がん性試験で発がん性が否定されているということから、少し言い過ぎだと思うのですが、その発がん性が否定されているから遺伝毒性もないというような回答をしているので、それは言い過ぎなのかなとは思ったのですが、そのような回答は得ております。

○津田専門委員 言い過ぎというよりは総合的に判断して、今の状況でそうして大きな間違いはないということではないですか。

○能美専門委員 発がん性がないから遺伝毒性もないということになると、発がん性試験を実施しておけば遺伝毒性試験は要らないという論理になると思うのですが、必ずしもそういうことではなくて、発がん性は認められないし、遺伝毒性については、もしかするとヒトに対する影響が高用量ではあるのかもしれないが、それは必ずしも再現性が認められていないし、ほかの試験では DNA との反応性も示唆されていないということが今の限られた情報の中から読めることではないかと考えます。

○三森座長 ほかにございますか。なければ 18 ページの発がん性試験に行きます。既に修文がなされておりますが、本日御欠席の今井先生からの修文ですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ほかに今井先生から、何かコメントはございましたでしょうか。

○関谷課長補佐 特にこの修文以外にはございません。

○三森座長 更に発がん性がないことは、18 ページの 29 行目からの F344 のデータですね。これはしっかり実施されているということですので、発がん性はないということによ

ろしいですね。

ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験ですが、寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 指摘させていただいたところは直していただきましたので、これ以上はございません。また、生殖毒性も催奇形性も全体としては心配になるような状況にはないと見てよろしいかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかに何かコメントはございますでしょうか。

○能美専門委員 発がんの項目に戻ってしまうのですが、参考資料として、この資料の一番最後に、衛研の病理部から最終報告書が出ております。85 ページです。これは平成 12 ～14 年度の基準設定試験ということですが、報告は今年の 3 月ということで、これはどういう経過になっているか、昔やられた試験が今まとめられて出てきているという理解でよろしいのでしょうか。

○関谷課長補佐 この評価を行うに当たって、厚生労働省に何か新しいデータはないかこちらからも問い合わせをしていたところ、出てきたということで、昔の試験をまとめたものをお出しいただいているのではないかと思います。

○三森座長 最後の病理組織学的な検索に少し時間がかかったということでしょうか。能美先生、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 はい。

○三森座長 なければ引き続き、資料の説明を事務局からお願いいたします。

○関谷課長補佐 21 ページの 21 行目から「8. ヒトにおける所見」ということで記載がございます。ヒトにおいてレバミゾールの使用に関する安全性については検討されているということで、先ほど少し触れましたが、臨床適用としては、最初、寄生虫駆除剤として出まして、その後に慢性関節リウマチあるいは炎症性疾患、感染症、がんの治療等に使用されているということで、寄生虫駆除以外のものに関してはレバミゾールの免疫調節作用によるものと考えられるとしております。幾つかの副作用が報告されていますが、最も重要なものは可逆性の白血球減少症、無顆粒球症及び血小板減少症などの血液学的な影響だとしております。

31 行目に飛びますが、レバミゾール誘発性の無顆粒球症に関しましては、110 報の文献があるということで、無顆粒球症の発症例数はヒトの免疫療法におけるレバミゾールの使用と強い相関があるということで、動物用医薬品として使用されたものが影響してということはないということになります。

具体的な症例につきまして、21 ページの 36 行目から書いてございます。がん患者に使用されたときのもので、22 ページに詳しく載っておりますが、重度の血小板減少症等が見られておりまして、白血球の凝集試験あるいは C1q 変異試験というものも行われておりまして、患者の血清でその自発的な白血球凝集が誘発するということ。あるいは 1 週間後では白血球凝集にはレバミゾールの追加が必要だったというようなことがわかっているということです。

14 行目には別の報告例として、関節リウマチの病歴を有している方、1 週間に 1 回 50 mg のレバミゾールの治療を受けた方ということで、インフルエンザ様症候群等が認められていたということですが、これは修文していただいておりますが、多形核白血球が認められておりまして、骨髄検査では骨髄球の段階で成熟が停止しているというようなことでございます。多形核白血球の減少が投与後 24 時間に認められるというようなことが書かれております。凝集反応につきましては、20 の白血球細胞系について 19 例で陰性ということが検査でわかっているということでございます。

こういった個別症例以外にも、29 行目に疫学的な調査結果が書かれております。主な副作用として、無顆粒球症あるいは皮膚発疹及び熱性疾患の副作用が認められるということですが、これらの副作用は主に女性の関節リウマチ患者で認められるということで、無顆粒球症は自然に回復が可能なものであったとされています。それぞれ白血球減少症と無顆粒球症の発症頻度のパーセント等がこちらに書かれております。

23 ページに、無顆粒球症の発病機序についての研究ということで、好中球減少症を示す患者 10 例の血清は強い顆粒球障害を示して、顆粒球障害性の IgM 抗体が確認されたとされております。一方対照患者の血清には、その障害性が認められなかったというようなことが書かれております。レバミゾールの投与を受けた好中球減少症の 3 例の患者には、補体依存性の顆粒球障害性の抗体が認められたというような知見もございます。

9 行目には、その顆粒球障害と無顆粒球症には、密接な相関関係があるということで、自己抗体に関連した無顆粒球症であると考えられたというような考察をしております。ヒトでこのように認められている無顆粒球症と、先ほど出てきましたイヌの溶血性の貧血の病因に関する報告がなされているということです。臨床症状はイヌとヒトで違いますが、同様の免疫学的な機序に基づいて起こっているのではないかなというような考察がされております。

その血液学的な影響に関しまして、特殊試験ということでイヌが用いられております。17 行目から行われております。こちらは 18 か月の試験期間中に、いろいろな間隔で経口

投与をするということで、まず開始用量として 20 mg/kg 体重/日の用量で 8～14 週間投与した後、休薬期間を置きまして、その後 2.5～20 の用量で投与するという試験設計になっております。

この試験結果では、白血球、血小板の減少が認められ、あるいは赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血小板の減少も認められております。また、白血球減少症を示したイヌに期間を変えて投与すると、それ以上の血液学的な変化は認められなかったというのですが、20 mg/kg で死亡例があったということが書かれております。その死亡原因としては、白血球減少症及び血小板減少症に起因するものであることが示唆されております。

溶血性貧血が認められた 3 例に再投与しますと、全例において貧血の再発が認められるということもわかっております。

もう一つの試験としては、37 行目から 14 か月の間に、こちらも経口投与で開始用量を 20 mg の用量としまして、インターバル I～VI ということで、休薬期間をはさみながら用量を変えて投与するという試験が行われております。

最初の投与で顕著な嘔吐が見られたイヌのみに、インターバル II～VI というような投与試験へ移行するという試験でございます。こちらも血液学的な同様の結果が得られておまして、一定の割合で赤色尿が観察されたということも書かれております。溶血性貧血がここに記載されているように、各群で見られております。それらのうち、血小板減少症あるいは白血球減少症が見られているイヌもあったということでございます。

更に 26 行目から、免疫作用に関する試験ということです。先ほどの 18 か月の試験で使ったイヌを用いて、免疫学的な検討が行われています。こちらに関しましては、正常な赤血球とともに凝縮反応をさせるということで、凝集反応を示す血清の最大希釈率は非感作のイヌから得られた血清で 40 %、感作されたイヌの血清では 2.5 %となっております。

更にレバミゾール及び 9 つの代謝物に関する影響も調べられております。凝集反応は 1 例のみで認められたということですが、凝集の程度としてはレバミゾールで中程度、2 つの代謝物で弱い反応が出ております。

25 ページに移ります。凝集反応を示した 1 頭の血清についてクロマトグラフィーを行って、IgM 抗体画分を精製しております。その IgM 抗体は代謝物である R45714 と強い凝集反応を示しており、レバミゾールとは弱い凝集反応だったということが書いてあります。

先ほどの 14 か月試験のイヌも同様に免疫学的なパラメータの検討が行われております。特異的抗血清である抗イヌ IgG その他の抗血清とともにインキュベートしております。

血清検査としては、1.25の投与期間中に関しては貧血の認められた例については、すべて陰性であった。貧血の認められなかった3例では赤血球表面にIgG抗体が常に検出されたが、IgM及び補体では認められなかったということ。2.5の投与期間中については、貧血の認められた例、あるいは貧血の見られなかった多くの例においてもIgM抗体、補体の存在が認められたことも示されております。

23行目から、更にということで、血液から血清を分離して、正常赤血球の凝集を起こさない希釈率の血清を用いて凝集反応しておりますが、レバミゾールの存在下でインキュベートした結果、23例中2例の血清で明らかに赤血球凝集反応が認められたとされています。

ヒトに関しまして免疫作用ということで、28行目から記載がございます。リウマチ性疾患でレバミゾールの治療を受けている48例の患者のうち、2例で重篤な白血球減少症が認められたこと、白血球の凝集が抗薬物抗体の産生を介した免疫学的作用に基づくものであることを支持する結果という考察がされています。

36行目からは、こちらも重篤な好中球減少症が認められた患者さんのデータですが、補体依存性の毒性を示すということで、リンパ球に対する毒性が認められたのは2例の血清のみということで、白血球凝集反応はいずれの血清においても認められなかったと書かれております。レバミゾール投与を中止しますと、好中球数は急速に回復するということがわかっております。

7行目から「しかしながら」ということで、好中球減少症の患者血清中に抗レバミゾール抗体が存在する証拠までは得られていないということでございます。

10行目からですが、リウマチ患者においてメカニズム解明を試みたということで、こちらも補体依存性の顆粒球障害性の抗体が認められたというような知見がございますが、無顆粒球症を示さない患者は血清中にこのような抗体がなかったということです。

15行目からは、血液障害の発生率ということで記載されております。このレバミゾールは1966年に承認されたとのことですが、リウマチ性の疾患あるいはDukes C結腸がんの治療にも有用であることが認められたということで使われてきたという経緯がございます。この場合にヒトでは溶血性貧血は報告されておられません。血小板減少症が報告をされています。発生率は0.027%ということであります。

駆虫薬としてヒトで使われた場合には、そのような白血球減少症等は認められていないと。また、米国の臨床試験における発生率もここに記載のとおりとなっています。

以上です。

○三森座長 ヒトにおける知見と特殊試験についての説明がございましたが、ここまでに

ついて何かコメントがございましたら、お願いいたします。

津田先生、いかがでしょうか。

○津田専門委員 特にありません。

○三森座長 ほかの先生もよろしいでしょうか。ないようでしたら、食品健康影響評価に入りましょう。26 ページの 31 行目からですね。事務局、お願いいたします。

○関谷課長補佐 「Ⅲ．食品健康影響評価」に入らせていただきます。

JECFA と我が国における過去の評価ということで、JECFA では 1990 年に暫定的な ADI として、イヌにおける 1 年間の慢性毒性試験で認められた溶血性貧血を基に NOAEL 1.25 からイヌの試験の結果の妥当性が不明確ということ。それから、ヒトのデータから閾値を設定することができなかったということで、安全係数を 500 としまして、0.003 という暫定的な ADI を設定しております。

その後、そういった不確実性を補うということで、今、御説明させていただいたような知見も収集した上で再度評価をしております。27 ページの 1 行目ですが、イヌで認められた血液毒性の免疫学的な要因を支持する所見が得られたということで再評価しております。IgM 抗体の関与あるいは細胞破壊の機序における補体への依存性が示唆されたということ、凝集反応における抗薬物抗体によって誘発されることを示す限定的な所見も得られているとしています。

ヒトとイヌでは細胞感受性の相違の原因は不明ということですが、病因における類似性、イヌにおいて白血球減少症も認められたというようなことから、ヒトにおけるレバミゾールの血液毒性に対するモデルとして、イヌの試験から外挿可能であろうという判断がされています。

JECFA の最終的な判断としましては、先ほどの NOAEL 1.25 をイヌはその用量では溶血性貧血を発症しないのですが、あらかじめ 20 mg/kg 体重/日で感作すると発生すること、それから、ヒトにおいてレバミゾールの治療により感作される例は非常に少数であるというようなことを考慮しまして、安全係数を 200 とするということで、安全係数が変わっております。結論としましては、0.06 という ADI を算出しております。

以上が JECFA の評価でございまして、16 行目からは我が国における過去の評価ということで、こちらの評価は食品安全委員会ができる前の当時の厚生省の食品衛生調査会で議論されておりますが、こちらでも動物用医薬品のレバミゾールは治療目的として使用され、継続的に使用され、食肉中に残留するものとは考えにくいということ、

国内ではヒト用の医薬品として承認されておらず、治療により感作されたヒトは極めて

少数であると考えられること等を考慮した上で、JECFA と同様の考え方で同じ ADI の 0.06 を決めております。これらを踏まえて、当部会としての結論ということで案を書かせていただいております。

23 行目「2. ADI の設定について」。レバミゾールは染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られており、高用量域でヒトに対して染色体異常が誘発する可能性は否定できないが、*in vitro* 試験の結果から DNA との反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、低用量では生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は発現しないものと考えられた。

また、発がん性試験でも新たに知見として報告されたラットを用いた 104 週間発がん性試験を含めて、すべての試験で発がん性は認められていないということで、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することは可能と判断されております。

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いうことで、先ほどのイヌの 1 年間の慢性毒性試験なのですが、これが 1 週間に 6 日の投与ということでございます。この NOAEL が 1.25 ということです。ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10、投与が 1 週間 7 日でなくて 6 日であるということ、それから、先ほど出てきましたような感作されたイヌにおいては、溶血性貧血を再発させること。

ここの文言につきましては、津田先生に修文をさせていただいておりますが、さらに少し事務局で変えさせていただいた案があります。「極めて少数であるがヒトで治療により感作される可能性があることを」としてありますが、これについても御意見をいただければと思います。

感作される可能性があることを考慮して、追加の係数 2 を適用し、200 とすることが適当であると考えられたということで、ADI としては 0.006 と設定をするという案にしております。したがって、JECFA の評価あるいは同様の考え方に基づく我が国における過去の評価結果を変更する必要はないと考えられたとしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありましたように、遺伝毒性については高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性は否定できないが、低用量では生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は発現しないということでしょうか。それと発がん性試験では新たな追加の知見報告が出されたということで、発がん性は認められていないということから、遺伝毒性発がん物質ではないという形でまとめられております。

ということで、ADI の設定は可能であるということですが、まずこの点につきまして、御意見をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。遺伝毒性発がん物質ではないという形の方向性で ADI は設定が可能であるという、この方向性について御異論はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 ありがとうございます。それでは、その次ですが、ADI の設定に関わるころですが、事務局の案によりますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL が 1.25 mg/kg 体重/日ですので、これに安全係数として種差 10、個体差 10、それに本試験における投与が 1 週間 7 日ではなくて 6 日であるということ、感作されたイヌにおいては溶血性貧血が再発されること及び極めて少数であるが、ヒトで治療により感作される可能性があることなどを考慮して、追加の係数 2 を適用するということでしょうか。200 とすることで ADI は 0.006 mg/kg 体重/日という形の提案になっておりますが、ここについて御議論をいただきたいと思います。

文章的には 27 ページの 23 行目～26 行目は、先ほど能美先生からの御指摘に従って、遺伝毒性のことについての修文がなされております。

あとは安全係数で 200 に持っていく根拠ですが、36 行目から ADI の安全係数として、そこに幾つかの条件づけが載せてございますが、38 行目でしょうか。津田先生の修文で「極めて少数であるがヒトで治療により感作されたこと」というところを事務局が「極めて少数ではあるがヒトで治療により感作される可能性があること」という形に修文したらいかがでしょうかということですが、津田先生、いかがでしょうか。

○津田専門委員 どちらでもよいです。私がここに入れたのは、1 週間に 6 日だということとをまず考えるということで入れたのと、極めて少数であるがヒトで治療により感作されたと言うことはあるが 200 をかけることにより、このようなことは起こらないだろうと言う意味の書き方にしてくださいということです。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかにこの 200 に持っていく条件づけについて、追記した方がよろしいことなど、何かございますか。

座長からの提案ですが、27 ページの 16 行目ですが、過去の評価の厚生労働省が評価されているところで、16 行目の右側ですが「動物用医薬品のレバミゾールは、治療を目的として使用され、継続的に使用され食肉中に残留するものとは考えにくい」。これはとても大事なことだと思いますので、これも 27 ページの 36 行目以降の条件づけに追記していただいた方がよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

具体的には、津田先生の修文された 38 行目の「極めて少数であるがヒトで治療により感作される可能性があること及び」として、その後に 16～18 行目の厚生労働省での評価のときの条件づけも加えて、「を考慮して追加の係数 2 を適用し、200 とすることが適当と考えられた」。

動物用医薬品として、毎回頻繁に使うものではないということも、強調しておいて方がよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。御異論がないようでしたら、そのような方向で修文をさせていただきますが、事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 それ以外に何かございますか。以上のことから安全係数 200 ということで、ADI は 0.006 mg/kg 体重/日となり、JECFA とほとんど同じということになります。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。一部分、報告書の文言について修文がございしますが、レバミゾールの食品健康影響評価については、本確認評価部会において審議を行った結果、レバミゾールの食品健康影響評価については、ADI として 0.006 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということによろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、私の方で事務局の協力を得ながら資料を基に報告書を作成しまして、各専門委員の先生の御意見を求めた上で、とりまとめたと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。本日御意見をいただいた内容について、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、専門調査会に報告いたしまして、その後に委員会に報告、意見・情報の募集の手続ということになります。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただいて、必要に応じて改めてお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○三森座長 そのほかに何か事務局からありますでしょうか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、引き続き、専門調査会を 15 時から予定しておりますので、13 分くらい休憩とさせていただいて、資料の準備をさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、今、御連絡がありましたように、15時から専門調査会を開催いたしますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それ以外に何か御意見はございせんか。なければ、以上をもちまして、確認評価部会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。