

(案)

動物用医薬品評価書

アルベンダゾール

2015年5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	5
5	5
6	5
7	6
8	
9	7
10	7
11	7
12	7
13	7
14	7
15	7
16	7
17	
18	9
19	9
20	9
21	10
22	10
23	11
24	12
25	14
26	14
27	15
28	16
29	16
30	18
31	18
32	22
33	22
34	25
35	25
36	28
37	28
38	28
39	28
40	28

1	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	28
2	(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	31
3	(3) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	32
4	(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) .....	33
5	(5) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	35
6	(6) 91 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	36
7	(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	36
8	(8) アルベンダゾールスルホキシドの 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	
9	.....	37
10	6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	38
11	(1) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	38
12	(2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	39
13	(3) アルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性及び発がん性試験 .....	41
14	7. 生殖発生毒性試験 .....	41
15	(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) .....	41
16	(2) 生殖毒性試験 (ラット) .....	42
17	(3) 周産期・授乳期投与試験 (ラット) .....	43
18	(4) 発生毒性試験 (マウス) .....	43
19	(5) 発生毒性試験 (ラット) ① .....	44
20	(6) 発生毒性試験 (ラット) ② .....	47
21	(7) 発生毒性試験 (ラット) ③ .....	48
22	(8) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	48
23	(9) 発生毒性試験 (羊) <参考資料> .....	49
24	(10) アルベンダゾールスルホキシドの生殖毒性試験<参考資料> .....	49
25	(11) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	49
26	(12) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験 (各種動物) <参考資料> .....	50
27	8. その他の毒性試験 .....	50
28	(1) 眼及び皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	50
29	(2) 感作性試験 .....	50
30	(3) 一般毒性試験ベンズイミダゾール類の生物学的作用について .....	51
31	9. ヒトにおける知見 .....	51
32		
33	III. 食品健康影響評価 .....	52
34	1. 国際機関等における評価 .....	52
35	(1) JECFA における評価 .....	52
36	(2) EMEA における評価 .....	52
37	(3) 豪州政府における評価 .....	53
38	(4) FDA における評価 .....	53
39	2. 食品健康影響評価について .....	53
40	(1) アルベンダゾールの ADI 設定について .....	53

1 (2) アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドの食品健康影響評価につい  
2 て .....55  
3  
4 ・表 30 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較 .....56  
5 ・別紙 1：代謝物略称 .....59  
6 ・別紙 2：検査値等略称 .....60  
7 ・参照 .....61  
8  
9  
10

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)

2013年 8月 20日 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について  
要請 (厚生労働省発食安 0819 第 25 号)、関係資料の接受

2013年 8月 26日 第 486 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2015年 5月 18日 第 178 回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 浏子

村田 容常

5

6 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

山手 丈至 (座長\*)

須永 藤子

山崎 浩史

小川 久美子 (座長代理\*)

辻 尚利

吉田 和生

青木 博史

寺岡 宏樹

吉田 敏則

青山 博昭

能美 健彦

渡邊 敏明

石川 さと子

舞田 正志

石川 整

松尾 三郎

川治 聡子

宮田 昌明

\* : 2013年10月22日から

7

8

要 約

1  
2  
3  
4 寄生虫駆除剤である「アルベンダゾール」(CAS No. 54965-21-8) について、FAO/WHO  
5 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、欧州医薬品審査庁 (EMA) 及びオーストラリア  
6 農薬・動物用医薬品局 (APVMA) の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

7 評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (マウス、ラット、牛、羊、豚及びヒト)、残留 (牛  
8 及び羊)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ハムスター、モルモット及びウサギ)、  
9 亜急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生  
10 殖発生毒性 (マウス、ラット、ウサギ及び羊) 等の試験成績である。また、アルベンダゾ  
11 ールの代謝物であるアルベンダゾールスルホキシドに係る試験成績等も用いられた。

12 [以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：アルベンダゾール

7 英名：Albendazole

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：methyl N-(6-propylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate

12 CAS (No. 54965-21-8)

13 英名：[5-(Propylthio)-1*H*benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester

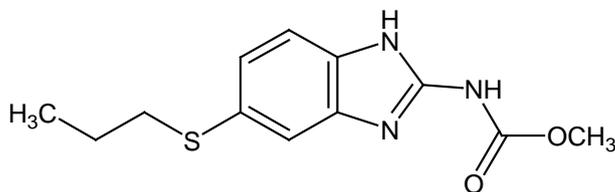
15 4. 分子式

16  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

18 5. 分子量

19 265.33

21 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の駆虫剤であり、近縁物質にフェンベンダ  
 25 ザール及びオクスフェンダゾールがある。作用機序としては、アルベンダゾールが線虫  
 26 細胞中のチューブリンに強く結合することにより、特に線虫の腸管細胞が影響を受け、  
 27 その結果、吸収機能が喪失し、線虫を餓死させるためと考えられている。(参照 3) [EMA (2)  
 28 -4]

29 アルベンダゾールはヒト用及び動物（牛及び羊）用の駆虫剤として複数の国で現在使  
 30 用されており、動物用医薬品には液剤やペレット剤がある。(参照 4) [JECFA FAS25 -1]  
 31 日本ではヒト用医薬品としてのみ承認されている。(参照 5) [医薬品添付文書] ヒトの消  
 32 化管寄生虫感染症の治療に使用される通常投与量は一人当たり 400～600 mg である。

33 (参照 3、5) [3: EMA (2) -4] [5: 医薬品添付文書]

〔アルベンダゾール〕

1 アルベンダゾールスルホキシド<sup>1</sup> (CAS No. 54029-12-8) は、アルベンダゾールの代  
2 謝物 (代謝物 C) であり、広範囲なスペクトラムを有する。また、動物用医薬品ネトビ  
3 ミン (Netobimin) の代謝物でもある。海外では、アルベンダゾールスルホキシド (代  
4 謝物 C) の経口懸濁液が、動物用医薬品として、牛、羊及びキジに用いられる。(参照 6)

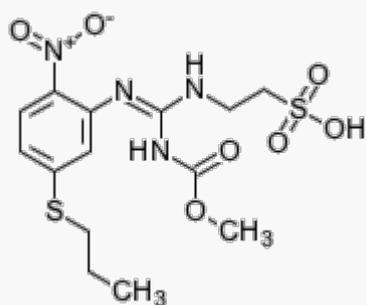
5 [6: EMEA(C1) -1]

6 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>2</sup>が設定されている。(参照 1)

7

(参考) 後で削除します。

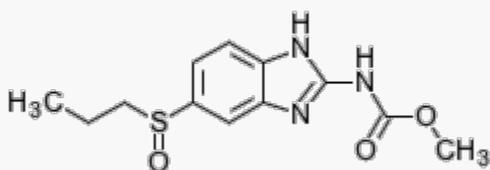
ネトビミン



CAS No. 88255-01-0

英名 : 2-[[[(Methoxycarbonyl) amino][[2-nitro-5-(propylthio) phenyl] amino] methylene] amino] ethanesulfonic acid  
(参照 2)

アルベンダゾールスルホキシド



8

9

<sup>1</sup> リコベンダゾールとも呼ばれている。(参照 6)

<sup>2</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値。アルベンダゾールに係る基準値は、アルベンダゾールの代謝物である 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 (代謝物 I に該当) で設定されている。(参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA の評価書 (1989 年)、EMEA の評価書 (1996 年、1999 年及  
3 び 2004 年) 等を基に、アルベンダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3～  
4 13)

5 各種薬物動態試験は、アルベンダゾールのイミダゾール環の炭素を <sup>14</sup>C で標識したも  
6 の (以下「ring-<sup>14</sup>C 標識アルベンダゾール」という。) 又は <sup>14</sup>C の標識位置が不明なも  
7 の (以下「<sup>14</sup>C 標識アルベンダゾール」という。) を用いて実施された。

8 代謝物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示した。  
9

10 1. 薬物動態試験

11 (1) 薬物動態試験

12 アルベンダゾールは、マウス、ラット、牛、羊及びヒトにおいて同じ経路で分解され  
13 る。図 1 に推定される代謝経路を示した。(参照 4、7) [JECFA FAS25 -2.1] [メカ資料 1 -  
14 Tag16 Chapter 2(1980)] アルベンダゾールの主要代謝物に関する代謝経路は、以下のとお  
15 りである。

16 初回通過効果により、スルフィド基が速やかに酸化され、アルベンダゾールスルホキ  
17 シド (代謝物 C)<sup>3</sup> が生成される。その後さらに酸化されて、アルベンダゾールスルホン  
18 (代謝物 A) となり、また、カルバメート基が脱アセチル化されて、アミン体となる。  
19 ネットビミン、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドが投与された動物で  
20 は、投与物質に関係なく、アルベンダゾール、代謝物 C、A 及び 2-アミノアルベンダゾ  
21 ールスルホン (代謝物 I) が組織中残留の主要化合物であった。他の代謝物は低濃度で検  
22 出された。(参照 3) [EMA(2) -6] 宮田専門委員修文  
23

【事務局より】

- ① この試験の内容は代謝ですが、各動物種で共通な事項であると考えられたことから、この場所に記載しました。記載の位置について、ご検討いただきますようお願いいたします。
- ② EMEA の評価書に記載されている代謝物 “albendazole-2-aminosulphone” は、FAO FNP41-2 に記載されている代謝物 I (2-aminoalbendazolsulphone) と同じものとして整理しています。
- 【宮田専門委員】 代謝物と代謝経路を最初に理解出来るので最初に記載するのは良いと考えます。Line 22 からの「アルベンダゾールは、マウス、ラット、牛、……」の段落の後に Line 12 からの「アルベンダゾールの主要代謝物に関する代謝経路は、……」の段落を続けてはどうでしょうか？

24

25 ~~アルベンダゾールは、マウス、ラット、牛、羊及びヒトにおいて同じ経路で分解され~~  
26 ~~る。図 1 に推定される代謝経路を示した。(参照 4、7) [JECFA FAS25 -2.1] [メカ資料 1 -~~  
27 ~~Tag16 Chapter 2(1980)]~~

28

<sup>3</sup> 評価書中、アルベンダゾールスルホキシドを親化合物として用いている場合は「アルベンダゾールスルホキシド」と、アルベンダゾールの代謝物として用いている場合は「代謝物 C」と記載した。



1  
2 ラット (SD 系、雌雄、匹数不明) にアルベンダゾール水性懸濁液を単回強制経口投与  
3 (10.6 mg/kg 体重) したところ、血漿中にアルベンダゾールはほとんどみられなかった。  
4 代謝は速やかで、血漿中には代謝物 C がみられ、続いてスルホン誘導体がみられた。両  
5 代謝物は投与 18 時間後には極めて低濃度にまで低下した。(参照 4) [JECFA FAS25 2.1  
6 (Delatour et al., 1984; Souhaili-el Amri et al., 1988)]

7  
8 ラット (系統及び匹数不明、雄) にアルベンダゾールを 10 日間投与 (投与経路不明、  
9 10.6 mg/kg 体重/日) したところ、血漿中の代謝物 C の濃度は低く、代謝物 A の濃度が  
10 高かった。アルベンダゾールは肝薬物代謝酵素を誘導し、反復投与後に代謝物 C から代  
11 謝物 A への分解を促進している要因になっていると考えられた。(参照 4) [JECFA FAS25  
12 -2.1 (Souhaili-el Amri et al., 1988)]

13  
【事務局より】 肝薬物代謝酵素についての記載はこのパラグラフのみですが、投与経路が不明な  
ことから削除した方がよいでしょうか。

【山崎専門委員】 代謝酵素の記載を保持してください。

【宮田専門委員】 アルベンダゾールがある種の薬物代謝酵素を誘導するという記載があるので残しても良いと考えます。

14  
15 (4) 薬物動態試験 (牛)

16 子牛 (交雑種、雌雄計 12 頭) に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単回カプセル経口  
17 投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

18 血漿中放射活性濃度は、投与 15~24 時間後に最高値を示し、その濃度は 5.5 µg eq/mL  
19 であった。

20 投与後 120 時間に投与量の 47%が尿中に排泄され、うち 97%が最初の 72 時間に排泄  
21 された。尿中放射活性の 20%未満が抱合体であった。尿中代謝物について、代謝物 C、  
22 A 及び I がこの放射活性の 70%を占めた。アルベンダゾール、~~X5~~-ヒドロキシアルベン  
23 ダゾールスルホン (代謝物 B)、代謝物 D、E、G、H 及び J の濃度は低かった。(参照  
24 4、7、8) [4:JECFA FAS25 -2.1 (Parish et al, 1977b; 1979b)] [メカ資料 3 -Tag34(1976)] [8: FAO  
25 FNP41-2(p.2 SKB Report 24)] 山崎専門委員修文

26  
27 子牛 (品種、性別及び頭数不明) に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単回経口投与 (20  
28 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1~12 日後の各組織中の放射活性及  
29 び代謝物濃度を測定した。

30 投与 1 日後の肝臓中の放射活性は、主にアルベンダゾール、代謝物 C 及び A による  
31 ものであった。アルベンダゾールは投与 6 日後までに消失したが、代謝物 C 及び A は  
32 投与 12 日後にわたり代謝物 I へと連続的に変換された。代謝物 G 及び J の濃度は低か  
33 った。腎臓では同じ代謝プロファイルが明らかにされた。(参照 4) [JECFA FAS25 -2.1  
34 (Kraeer et al., 1977)]

1 子牛（品種、性別及び頭数不明）に<sup>14</sup>C 標識アルベンダゾールを経口投与（20 mg/kg  
2 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与 1、4、6 又は 10 日後の各組織中放射活性  
3 濃度を測定した。

4 投与 1 日後では放射活性の約 90%が抽出可能であったが、4~10 日後ではこれが 20  
5 ~30%に減少した。肝臓中のアルベンダゾールは、投与 1 日後では総抽出可能残留物の  
6 27%であったが、4 日後には検出限界未満となった。

7 代謝物 C、A 及び I 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  
8 までに総抽出可能残留物の 40~50%となった。腎臓でも、同じ代謝プロファイルを示し  
9 た。（参照 3） [EMEA(2) -19]

11 泌乳期の異なる乳牛（ジャージー種、2 頭/群）に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単  
12 回カプセル経口投与（15 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

13 乳汁中の平均総放射活性濃度は、投与 24 時間後以内に約 3,416 ng eq/g となり、投与  
14 2 日後までに 227 ng eq/g、3 日後までに 19 ng eq/g に減少した。

15 乳汁中代謝物が TLC により同定された。投与 0~24 時間後の試料中の主要な代謝物  
16 は、代謝物 A 及び C であった。その後の試料では、代謝物 I が主要となった。投与後の  
17 最初の 2 日間では、総放射活性濃度の約 2~3%がアルベンダゾールとして存在し、代謝  
18 物 C、A 及び I で約 82%を占めた。投与 2~3 日後で、これらの代謝物の割合は総残留  
19 物の約 50%となった。（参照 3、7） [3: EMEA(2) -21] [7: メカ資料 3 -Tag39(1979)] 単位修

20 正: µg/g→µg eq/g

22 去勢牛（品種及び頭数不明）にアルベンダゾール製剤を単回経口投与（7.5 mg/kg 体  
23 重）し、薬物動態試験が実施された。

24 血漿中にアルベンダゾールは検出されなかった。アルベンダゾールは速やかに代謝物  
25 C 及び A へ代謝された。代謝物 C 及び A は血漿中に投与 40 時間後までみられた。（参  
26 照 4） [JECFA FAS25 -2.1 (Prichard et al., 1985)]

#### 28 (4) 薬物動態試験（羊）

29 羊（交雑種、雌雄計 18 頭）に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投  
30 与（16.2 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

31 放射活性の血漿中濃度は、投与 15 時間後に最高値を示し、その濃度は 3.7 µg eq/mL  
32 であった。

33 投与後 120 時間の尿中に投与放射活性の 51%が排泄され、そのほとんどが最初の 72  
34 時間に排泄されていた。主要尿中代謝物は代謝物 C であった。

35 投与 10 日後の濃度は、肝臓で 0.32 µg eq/g、腎臓で 0.14 µg eq/g、筋肉で 0.017 µg  
36 eq/g、脂肪で 0.015 µg eq/g であった。（参照 7~9） [7: メカ資料 3 -Tag35(1975)] [8: FAO  
37 FNP41-2 (p. 2 SKB Report 23)] [豪州資料: R10057 (p. 4, 17, 31~33(1975))]

39 羊（品種、性別及び頭数不明）に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単回経口投与（10  
40 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中

1 及び尿中放射活性濃度が測定された。

2 各組織中にみられた燃焼効果 (combustion efficiencies) は、84～93%であった。放射  
3 活性の回収率は 90～110%であった。投与 1 日後では、99%の放射活性が酢酸エチルで  
4 抽出できたが、8 日後では、わずか 14%しか抽出できなかった。

5 投与 8 日後の放射活性濃度は、肝臓に 0.34  $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓に 0.07  $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉に 0.01  
6  $\mu\text{g eq/g}$ 、脂肪に 0.013  $\mu\text{g eq/g}$  であった。

7 投与 1 日後の肝臓中の放射活性は主に代謝物 C 及びスルホン代謝物であった。これら  
8 の化合物は連続的に代謝物 I に変換され、投与 8 日後には代謝物 I が主要残留物であっ  
9 た。アルベンダゾールの濃度は低く、投与 2 日後まで検出された。他の分解産物は代謝  
10 物 E、G 及び J であった。

11 投与後 72 時間のプール尿では、代謝物 C 及び I が尿中放射活性の 60～70%を占め  
12 た。アルベンダゾール、代謝物 A 及び他の 6 種の代謝物の濃度は低かった。(参照 4、  
13 9) [4: JECFA FAS25 -2.1 (Parihs et al., 1977a; Colman et al., 1977)][9: 豪州資料: R10057  
14 (p. 4, 18, 34(1977))]  
15

【事務局より】 豪州資料に記載されている代謝物 “2-amino-5-propylsulfonyl-1H-benzimidazole”、  
“methyl 5-propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl carbamate” 及び “methyl 5-propylsulfinyl-1H-  
benzimidazol -2-yl carbamat”は、FAO FNP 42-1 の評価書に記載されている代謝物 I (2-amino-  
albendazolsulphone)、C (albendazole sulphoxide) 及び A (albendazole sulphone) と同じものとして  
整理しています。

16  
17 羊 (品種、性別及び頭数不明) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg  
18 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中の総放  
19 射活性濃度が測定された。

20 アルベンダゾールは、いずれの組織中からも検出されなかった。投与 1 日後には放射  
21 活性のほぼ 100%が抽出されたが、この割合は 4 日後になると 37%に、8 日後には 13%  
22 まで減少した。投与後 1～4 日間は、肝臓中の抽出可能残留物に対する代謝物 C、A 及  
23 び I の和の割合は約 70～80%と一定であった。その後、投与 8 日後には約 80%に減少  
24 した。腎臓でも同じ代謝プロファイルを示した。(参照 3) [EMEA(2) -20]  
25

26 羊 (サフォーク種、雌雄計 24 頭) に非標識のアルベンダゾール懸濁液を、さらに別の  
27 4 頭に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール懸濁液を投与 (7.5 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験  
28 が実施された。投与 2、5、8 及び 11 日後の肝臓中の放射活性濃度及び代謝物 I の濃度  
29 が測定された。

30 投与 8 日後の放射活性濃度は 0.305  $\mu\text{g eq/g}$  であり、代謝物 I の濃度は 0.038  $\mu\text{g eq/g}$   
31 であった。投与 5 及び 8 日後の代謝物 I は投与量の 14.3～18.4%を占めた。(参照 7、9)  
32 [7: メーカ資料 3 -Tag44(1984)][9: 豪州資料: R10057 (p. 37～39), P59304/ATS35478 (p. 20)]  
33

34 第一胃と第四胃に持続的にカニューレを設置した羊 (品種、性別及び頭数不明) にア  
35 ルベンダゾール (2.5%製剤) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施

1 された。

2 アルベンダゾールは第一胃から未変化体として吸収される。いったん体内に入るとアル  
3 ベンダゾールは急速に分解され、スルホン代謝物が血漿中に検出された。①前者(アル  
4 ベンダゾール)は、他の代謝物よりも最高濃度に達した (the former achieving the  
5 greater level.)。第四胃には3種の化合物の全てが存在した。②恐らくアルベンダゾール  
6 は両胃を通過する (Presumably albendazole was passed through the stomachs...) が、  
7 代謝物は第四胃に分泌又は拡散されると考えられた。3種の化合物の血漿中濃度はいず  
8 れも、血漿及び第一胃にでは96時間後に、第四胃にでは120時間後に検出限界未満と  
9 なった。(参照4) [JECFA FAS25 -2.1 (Marriner & Bogan, 1980)]

10

【事務局より】 ①及び②の波線部について、訳のご確認をお願いいたします。

原文 “Once in the body it was rapidly degraded, and sulfone metabolites were detected in plasma, ①the former achieving the greater level. All 3 compounds were present in the abomasum. ②Presumably Albendazole was passed through the stomachs while the metabolites were secreted or diffused into this organ.”

【舞田専門委員】

① 「前者」をアルベンダゾールととらえると、体内で速やかに分解されることからスルホン代謝物よりも高濃度になるということと矛盾するので、ここでの前者は第一胃を指しているのではないのでしょうか。

「…スルホン代謝物が血漿中に検出されるが、第一胃への投与は第四胃よりも高濃度であった。第四胃には3種の化合物の全てが存在した。おそらくアルベンダゾールは両胃を通過するが、代謝物は第四胃に分泌又は拡散されると考えられた。」

【宮田専門委員】

① アルベンダゾールは他の代謝物より高いレベルに達した。の意味でしょうか？

② 良いと思います。

11

## 12 (5) 薬物動態試験 (豚)

13 豚 (品種不明、雌雄計2~3頭/群) に[ring-<sup>14</sup>C]標識アルベンダゾールを単回カプセル  
14 経口投与 (16.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

15 血漿中及び全血中の放射活性濃度は6~12時間以内に最高値を示し、その濃度はそれ  
16 ぞれ2.5及び2.8 µg eq/mLであった。尿及び糞中の排泄率から、投与放射活性の少なく  
17 とも30%が吸収された。(参照7) [メカ資料3 -Tag36(1978)] 単位修正: µg/mL→µg eq/mL

18

## 19 (6) 薬物動態試験 (ヒト)

20 ボランティア (性別及び人数不明) にアルベンダゾールを単回経口投与 (400 mg) し、  
21 血中代謝物をHPLCにより、尿中代謝物をTLCにより検討した。

22 アルベンダゾールのスルフィド体は血中には検出されなかった。代謝物Cの最大濃度  
23 は投与2.4時間後にみられ、長い半減期を伴いながら二相性に消失した。

24 投与後24時間の尿には、代謝物C、A及びそれらのアミノ誘導体並びに代謝物B、E  
25 及びGが存在していた。(参照4) [JECFA FAS25 -2.1 (Rossingnol & Maisonneuve, 1984)]

26

27 他の同様な試験において、上記と同じ所見が確認されている。

また、投与後 24 時間の尿から投与量の 0.88%までが回収された。限られた知見から、胆汁排泄はかなり低いことが示唆された。経口的に摂取したアルベンダゾールの吸収は約 1%前後と考えられた。6 人のボランティアが、高脂肪食品とともにアルベンダゾールを摂取すると、アルベンダゾールの吸収は高脂肪食品とともに摂取しない場合に比べて平均して 4.6 倍も高くなることが示された。(参照 4) [JECFA FAS25 -2.1 (Marriner et al, 1986; Lange et al., 1988)]

アルベンダゾールは、体内に吸収されるとほとんどが活性代謝物である代謝物 C に代謝される。

健康成人（性別及び人数不明）に 200 mg のアルベンダゾールを単回経口投与したとき、代謝物 C は投与 2.2 時間後に最高血漿濃度（約 270 ng/mL）に達した。また、投与後 48 時間で投与量の 0.4%に相当する量の代謝物 C が尿中に排泄された。(参照 5) [医薬品添付文書]

(7) アルベンダゾールスルホキシドの薬物動態試験（各種動物）

アルベンダゾールスルホキシドの経口的バイオアベイラビリティに関するデータは報告されていない。げっ歯類、鶏、牛及び羊における薬物動態及び代謝試験から、アルベンダゾールスルホキシドはゆっくりと代謝物 A に代謝され、その後、代謝物 I に代謝された。投与後にみられた代謝物の範囲は、アルベンダゾール投与時の検出されたものと同じであった。代謝物の一部はタンパク質と結合していた。(参照 10) [EMA (C2) -3]

羊（品種、性別及び頭数不明）にアルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを経口投与（5 mg/kg 体重）し、生物学的同等性試験が実施された。

アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを投与時の代謝物 C 及び A を分析対象とした薬物動態パラメーターを表 1 に示した。アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドを同等量経口投与すると、代謝物 C 及び A の血漿中濃度は同等であった。(参照 10) [EMA (C2) -12]

表 1 羊におけるアルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシド経口投与後の代謝物 C 及び A を分析対象とした薬物動態パラメーター

投与物質	分析対象					
	代謝物 C			代謝物 A		
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
アルベンダゾール	1.48	8.7	25,140	0.30	約 18	7,912
アルベンダゾールスルホキシド	1.48	8.5	25,206	0.28	約 18	7,432

## 2. 残留試験

## (1) 残留試験 (牛)

雌牛又は子牛（品種及び頭数不明）に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与（雌牛：10 mg/kg 体重、子牛：15 及び 20 mg/kg 体重）し、各組織中の総残留濃度が測定された。

各投与量における組織中総残留濃度を表 2～4 に示した。（参照 3、7、8、11） [3: EMEA(2)-18] [7: メカ資料 3 -tag37(1978), -tag38(1981)] [8: FAO FNP41-2(p6~7 SKB Report 24, 61, 62)] [11: EMEA(3) -20]

表 2 雌牛における  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール（10 mg/kg 体重）単回経口投与後の組織中総残留濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

試料	投与後日数				
	60	90	120	150	180
肝臓	0.279	0.106	0.090	0.045	0.026
腎臓	0.062	0.029	0.028	0.020	0.019
筋肉	0.010	0.011	0.008	0.006	0.006
脂肪	0.005	0.004	0.002	0.002	0.002

表 3 子牛における  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール（15 mg/kg 体重）単回経口投与後の組織中総残留濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

試料	投与後日数					
	1	4	6	12	14	20
肝臓	22.5	5.98	4.33	2.47	1.84	1.21
腎臓	15.6	2.15	1.6	0.85	0.98	0.41
筋肉	4.83	0.06	0.04	ND	0.03	0.02
脂肪	1.76	0.21	0.08	0.07	0.03	0.04

ND：検出せず。

表 4 子牛における  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール（20 mg/kg 体重）単回経口投与後の組織中総残留濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$  又は mL)

試料	投与後日数					
	1	4	6	10	20	30
肝臓	29.0	8.20	6.76	3.57	1.15	0.42
腎臓	21.7	4.40	3.19	1.93	0.63	0.25
筋肉	7.90	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02
脂肪	0.40	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01
血漿	5.49	0.96	0.69	/	/	/

/：測定せず。

牛（品種、性別及び頭数不明）に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールをカプセル経口投与（15 mg/kg 体重/日）し、各組織中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度が測定された。

肝臓中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度を表 5 に示した。（参照 8） [FAO FNP41-2 (p. 7)]

表 5 牛における <sup>14</sup>C 標識アルベンダゾール単回経口投与後の  
肝臓中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度 (µg eq/g)

試料	分析対象	投与後時間				
		4	6	12	14	40
肝臓	総残留	6.41	4.71、3.95	2.55	1.69	0.34
	代謝物 I	1.01 (17.0%) *	0.87、0.64 (18.5%、16.1%)	0.47 (18.4%)	0.30 (17.5%)	0.07 (20.3%)

\* : 代謝物 I の総残留に対する割合

肉用牛 (交雑種、性別不明、4 頭/時点) にアルベンダゾール製剤 (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3、4、5 及び 7 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 6 に示した。(参照 7) [メカ資料 2 -Tag28(2003)]

表 6 牛におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料 (n=4)	代謝物	投与後日数					
		1	2	3	4	5	7
肝臓	C	1,160	625	86.5	ND~55.5	ND	/
	A	21,100	391 <sup>a</sup>	79.9	<LOQ~51.5	<LOQ	/
	I	204	804	272	120	41.4	/
腎臓	C	1,210	<LOQ	ND	ND	<LOQ	/
	A	10,100	<LOQ~2,440	<LOQ	<LOQ	<LOQ	/
	I	504	1,080	162	<LOQ~121	<LOQ	/
筋肉	C	1,170	ND~65.6	ND	ND	ND	/
	A	3,590	<LOQ~837	<LOQ	<LOQ	ND	/
	I	<LOQ~28.2	75.2	ND~16.8	<LOQ	<LOQ	/
脂肪	C	240	ND~32.8	ND	<LOQ	ND	/
	A	1,320	<LOQ~413	<LOQ	<LOQ	ND	/
	I	<LOQ~15.4	<LOQ~127	<LOQ	<LOQ	<LOQ	/

a : 測定域を超える値を示した 1 頭を除外した値。ND : 検出限界未満、<LOQ : 定量限界未満、  
/ : 報告なし。

牛 (ヘレフォード種、雌雄各 3~4 頭/群) にアルベンダゾールのボラス<sup>4</sup>製剤、懸濁液剤、プレミックス剤又はペースト剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、肝臓中の代謝物 I の濃度を継時的に測定した。

結果を表 7 に示した。(参照 7) [メカ資料 3 -Tag 40(1983), -Tag41(1983), -Tag42(1983), -Tag43(1983)]

<sup>4</sup> bolus : 丸薬。食塊 (容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊。) (参照 12) [ブラッド獣医学辞典 p. 108]

表 7 牛における各種アルベンダゾール製剤単回経口投与後の  
肝臓中の代謝物 I 濃度 (ng/g)

試料 (n=3~4)	剤形	投与後日数					
		12	16	20	24	28	32
肝臓	ポーラス製剤	364	227	146	146	115	78.7
	懸濁液剤	/	/	131	113	77.7	51.9
	プレミックス剤	307	273	201	137	101	86.2
	ペースト剤	/	/	148	100	80.7	63.5

/ : 測定せず。

### (2) 残留試験 (牛乳汁)

泌乳牛 (品種及び頭数不明) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを混餌投与 (10 mg/kg 体重/日) し、乳汁中の総残留濃度が測定された。

初回搾乳時に最高総残留濃度 (3.9  $\mu\text{g eq/mL}$ ) がみられたが、4 回目の搾乳時には 0.1  $\mu\text{g eq/mL}$  未満に急速に低下した。6 回目の搾乳時には約 0.01  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。(参照 13) [JECFA TRS788 (p. 19)]

泌乳牛 (ホルスタイン種、20 頭) にアルベンダゾール製剤 (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、投与 168 時間後まで 12 時間毎の乳汁中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 8 に示した。(参照 7) [メカ資料 2 -Tag29 (2003)]

表 8 牛におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の乳汁中代謝物濃度 <sup>a</sup> (ng/g)

試料	代謝物	投与後時間						
		12	24	36	48	60	72	96
乳汁	C	2,990	974	17.4	<LOQ	ND	ND	<LOQ
	A	1,930	2,601	43.3	18.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	15.7	224	382	129	40.6	19.9	<LOQ
	相当量 <sup>b</sup>	4,565	3,492	468	<164	<57.3	<LOQ	<LOQ

a : 投与 84、108~168 時間後は分析されなかった。

b : 代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

<LOQ : 定量限界未満、ND : 検出限界未満

### (3) 残留試験 (羊)

羊 (品種不明、雌 3 頭) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを単回経口投与 (7.5 mg/kg 体重) し、投与 180 日後の総残留濃度を測定したところ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度はそれぞれ、3.8、3.4、1.2 及び 0.2 ng eq/g であった。(参照 7) [メカ資料 3 -Tag46 (1981)] 単位修正 : ng/g → ng eq/g

羊 (交雑種、性別不明、18 頭) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与 (3.8 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4、6、10、20、30 及び 45 日後の各組織中の総残留濃度が測定された。

1 投与 10 日後の総残留濃度は、肝臓に 0.44  $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓に 0.19  $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉に 0.023  
2  $\mu\text{g eq/g}$ 、脂肪に 0.020  $\mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 9) [豪州資料: P59304/ATS35478 (p. 20)]

3  
4 羊 (品種及び性別不明、9 頭) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与  
5 (10 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4、6 及び 8 日後の各組織中の総残留濃度が測定され  
6 た。

7 投与 8 日後の総残留濃度は、肝臓に 0.25  $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓に 0.044  $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉に 0.006  
8  $\mu\text{g eq/g}$ 、脂肪に 0.009  $\mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 9) [豪州資料: P59304/ATS35478 (p. 20)]

9  
10 羊 (品種及び性別不明、2 頭/時点) に、胃内カテーテルを使って  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダ  
11 ゴールを 7 日間又は 14 日間注入 (0.5 mg/kg 体重/日) し、注入後の組織中の総残留濃  
12 度、代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

13 組織中の総残留並びに代謝物 C、A 及び I の濃度を表 9 に示した。代謝物 C、A 及び  
14 I の合計の総残留に対する割合は、筋肉では 80~100%、肝臓では 52~58%、腎臓では  
15 47~74%であった。注入 7 及び 14 日間の注入最終日における放射活性の尿排泄率はそ  
16 れぞれ 62.1%及び 61.7%であり、糞中排泄率はそれぞれ 25.2%及び 20.2%であった。(参  
17 照 3、8) [3: EMEA(2) -20] [8: FAO FNP41-12(p11)]

18  
19 表 9 羊における  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール 7 日間又は 14 日間注入後の  
20 組織中の総残留及び代謝物濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ ) 単位修正:  $\mu\text{g/g} \rightarrow \mu\text{g eq/g}$

試料	7 日間注入					14 日間注入				
	総残留	代謝物				総残留	代謝物			
		C	A	I	合計% <sup>a</sup>		C	A	I	合計% <sup>a</sup>
肝臓	2.34, 1.84	0.54	0.49	0.06	52	2.18, 2.33	0.70	0.50	0.10	58
腎臓	0.64, 0.63	0.13	0.12	0.05	47	0.92, 0.49	0.28	0.18	0.06	74
筋肉	0.16, 0.12	0.11	0.06	<LD	121	0.20, 0.12	0.06	0.07	<LD	81
脂肪	0.05, 0.04	/	/	/	/	0.07, 0.03	/	/	/	/

21 a: 代謝物 A、C 及び I の合計の総残留に対する割合、<LD: 検出限界未満、/: 報告なし。

22  
23 羊 (メリノ種、性別不明、6 頭) に  $^{14}\text{C}$  標識アルベンダゾール水溶剤を投与 (投与経  
24 路不明、3.8 mg/kg 体重/日) し、投与 2、7 及び 14 日後の肝臓中の代謝物 I の濃度が測  
25 定された。

26 投与 7 日後の代謝物 I の濃度は 0.089  $\mu\text{g eq/g}$  であった。(参照 9) [豪州資料: P59304/ATS  
27 35478 (p. 21)]

28  
29 羊 (品種及び性別不明、4 頭/時点/群) に、胃内カテーテルを使ってアルベンダゾール  
30 カプセル剤 (17.5 mg/カプセル) を投入 [1 又は 2 カプセル/頭 (約 0.5 又は 1 mg/kg 体  
31 重/日) に相当] し、投入 5、10、25、54、74、90、96 及び 98 日後の組織中の代謝物  
32 C、A 及び I の濃度が測定された。

33 肝臓及び筋肉中の代謝物 C、A 及び I の濃度を表 10 に示した。肝臓では代謝物 C が  
34 多かったが、投与 54 日後の筋肉及び投与 98 日後の肝臓では代謝物 I が主要代謝物であ

1 った。(参照 7、8) [7: メカ資料 3 -Tag45(年次不明)][8: FAO FNP41-12(p11)]

2 【事務局より】 表 10 に対する考察について、FNP 41-12 の記載では「肝臓では代謝物 C が多かったが、投与 2 か月後では代謝物 I が肝臓及び筋肉の主要代謝物であった。」とあり、表と一致していません。そのため、若干修正しております。

3  
4 表 10 羊におけるアルベンダゾールカプセル剤投入後の  
5 肝臓及び筋肉中代謝物濃度 (µg/g)

投与量	試料	代謝物	投与後日数							
			5	10	25	54	74	90	96	98
1 カプセル (0.5 mg/kg 体重)	肝臓	C	0.85	0.88	0.88	0.47	0.31	0.05	<0.33	ND
		A	0.68	0.96	0.54	0.35	0.22	0.03	<0.36	ND
		I	0.30	0.21	0.15	0.25	0.22	0.03	0.08	0.04
	筋肉	C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		A	0.09	0.06	0.08	ND	ND	ND	<0.06	ND
		I	0.02	0.02	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01	ND
2 カプセル (1 mg/kg 体重)	肝臓	C	1.43	/	1.14	0.84	/	/	/	ND
		A	1.12	/	0.90	0.63	/	/	/	<0.02
		I	0.67	/	0.11	0.36	/	/	/	0.05
	筋肉	C	0.09	/	0.07	ND	/	/	/	ND
		A	0.22	/	0.14	<0.04	/	/	/	ND
		I	0.03	/	0.02	<0.02	/	/	/	ND

6 ND: 検出せず。

7  
8 羊 (交雑種、雌雄各 2 頭/時点) にアルベンダゾール製剤 (2.5%液) を単回経口投与  
9 (7.6~8.1 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及  
10 び I の濃度が測定された。

11 結果を表 11 に示した。(参照 7) [メカ資料 2 -Tag30(2003)]

12  
13 表 11 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度 (ng/g)

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	5,491	2,524	561.2	ND~25.1	<LOQ
	A	2,075	2,198	349.1	<LOQ	<LOQ
	I	21.7	279.1	240.0	97.9	<LOQ~83.6
	相当量 <sup>a</sup>	7,062	4,657	1,108	135.0	73.0
腎臓	C	601.3	203.4	<LOQ	ND	ND
	A	1,524	925.0	ND~223.4	ND	ND
	I	29.8	912.4	<LOQ~831.4	<LOQ	<LOQ
	相当量 <sup>a</sup>	1,963	2,031	415.0	<LOQ	<LOQ
筋肉	C	1,365	68.5	ND~16.7	ND	ND
	A	395.4	210.7	ND~70.2	ND	ND
	I	<LOQ	31.4	ND~60.1	ND	ND

	相当量 <sup>a</sup>	1,654	287.8	<LOQ~145.2	ND	ND
脂肪	C	231.9	ND~70.6	<LOQ	ND	ND
	A	151.6	92.5	ND~29.4	<LOQ	ND
	I	<LOQ	<LOQ~16.1	<LOQ	ND	ND
	相当量 <sup>a</sup>	361.0	125.4	ND~57.1	<LOQ	ND

ND：検出限界未満、<LOQ：定量限界未満、

a：代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

羊（交雑種、雌雄各 2 頭/時点）にアルベンダゾール製剤（2.5%液）を単回経口投与（7.7~8.2 mg/kg 体重）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 12 に示した。（参照 7）[\[メカ資料 2 -Tag31\(2005\)\]](#)

表 12 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度（ng/g）

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	1,740	694	56.2	ND~23.7	ND
	A	3,109	251	<LOQ~21.3	<LOQ	<LOQ
	I	23.3	452	147	88.0	52.5
	相当量 <sup>a</sup>	4,446	1,381	232	124	<LOQ~116
腎臓	C	364	<LOQ	ND	<LOQ	ND
	A	2,056	<LOQ	ND	ND	ND
	I	<LOQ~83.3	427	<LOQ	<LOQ	ND
	相当量 <sup>a</sup>	2,269	<LOQ~985	<LOQ	<LOQ	ND
筋肉	C	1,493	<LOQ	<LOQ	ND	ND
	A	971	ND~17.1	<LOQ	ND	ND
	I	<LOQ	<LOQ~42.4	<LOQ	ND	ND
	相当量 <sup>a</sup>	2,293	<LOQ~76.5	<LOQ	ND	ND
脂肪	C	89.7	<LOQ	ND	ND	ND
	A	311	<LOQ	ND	ND	ND
	I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND
	相当量 <sup>a</sup>	371	<LOQ	<LOQ	ND	ND

ND：検出限界未満、<LOQ：定量限界未満、

a：代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

羊（交雑種、雌雄各 2 頭/時点）にアルベンダゾール製剤（1.9%懸濁液）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後の各組織中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 13 に示した。（参照 7）[\[メカ資料 2 -Tag32\(2004\)\]](#)

表 13 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の組織中代謝物濃度（ng/g）

試料	代謝物	投与後日数				
		1	2	3	4	5
肝臓	C	2,560	1,660	83.9	<LOQ~50.3	ND

	A	2,500	1,640	<LOQ~34.8	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ~34.5	533	143	118	<LOQ~160
	相当量 <sup>a</sup>	4,690	3,620	259	168	<LOQ~202
腎臓	C	627	<LOQ~275	ND	ND~<LOQ	<LOQ
	A	2,090	<LOQ~2,700	ND	ND	ND
	I	<LOQ	623	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	相当量 <sup>a</sup>	2,550	1,500	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	C	1,720	ND~363	ND	ND	ND
	A	830	<LOQ~934	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ	<LOQ~65.2	<LOQ	<LOQ	ND
	相当量 <sup>a</sup>	2,380	<LOQ~1,250	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	C	429	ND~107	<LOQ	ND~<LOQ	ND
	A	290	<LOQ~535	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	I	<LOQ	<LOQ~36.3	<LOQ	<LOQ	ND~16.4
	相当量 <sup>a</sup>	675	<LOQ~619	<LOQ	<LOQ	<LOQ

1 ND : 検出限界未満、<LOQ : 定量限界未満、  
 2 a : 代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値

3

4 (4) 残留試験 (羊乳汁)

5 泌乳羊 (フライスランド種、20 頭) にアルベンダゾール製剤 (1.9%懸濁液) を単回経  
 6 口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、投与 168 時間後まで 12 時間毎の乳汁中代謝物 C、A 及  
 7 び I の濃度が測定された。

8 結果を表 14 に示した。(参照 7) [メ-カ資料 2 -Tag29(2003)]

9

10 表 14 羊におけるアルベンダゾール製剤単回経口投与後の  
 11 乳汁中代謝物濃度<sup>a</sup> (ng/g)

試料	代謝物	投与後時間							
		12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	C	4,713	3,002	1,340	49.9	<LOQ	ND	ND	ND
	A	555	944	1,051	137	<LOQ	ND	<LOQ	ND
	I	<LOQ	21.8	94.3	481	220	31.3	16.2	<LOQ
	相当量 <sup>b</sup>	4,962	3,702	2,309	704	258	46.8	<LOQ	<LOQ

12 a : 投与 108~168 時間後は分析されなかった。  
 13 b : 代謝物 C、A 及び I をアルベンダゾール相当量に換算し、合計した値  
 14 <LOQ : 定量限界未満、ND : 検出限界未満

15

16 (5) アルベンダゾールスルホキシドの残留試験 (牛、羊及びキジ)

17 ① 牛

18 牛 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシドを単回経口投与  
 19 (12 mg/kg 体重) し、各組織中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度  
 20 が測定された。

21 投与 1 日後の肝臓中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度は 294 及  
 22 び 2,953 ng/g で、投与 3 日後までに 5 ng/g 未満となった。投与 1 日後の腎臓中のアル

1 ベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度は、233 及び 1,355 ng/g で、投与 2 日後  
 2 までに 5 ng/g 未満となった。アルベンダゾールの投与後にみられる代謝物 I については  
 3 分析されなかったが、アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A における結果から、  
 4 残留の消失は実質的にアルベンダゾールの投与後と同じと考えられた。(参照 10)

5 [EMA (C2) -13]

6  
 7 牛(交雑種、雌雄計 4 頭/時点) にアルベンダゾールスルホキシド製剤 (7.5%又は 15%  
 8 ドレンチ<sup>5</sup>剤) を単回経口投与 (約 12 mg/kg 体重) し、投与 1、3、10 及び 14 日後の  
 9 各組織中のアルベンダゾールスルホキシド、代謝物 A 及び I の濃度が測定された。

10 結果を表 15 に示した。(参照 7) [メカ資料 3 -Tag47(1996), -Tag48(1996)]

11  
 12 表 15 牛における各種アルベンダゾールスルホキシド製剤単回経口投与後の  
 13 組織中アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物濃度 (ng/g)

製剤	試料	分析対象	投与後日数			
			1	3	10	14
7.5%	肝臓	アルベンダゾールスルホキシド	2,160	BLD	ND	ND
		A	11,075	ND	ND	ND
		I	1,286	161	ND	ND
	腎臓	アルベンダゾールスルホキシド	218	ND	ND	ND
		A	4,373	ND	ND	ND
		I	2,722	114	ND	ND
	筋肉	アルベンダゾールスルホキシド	166	ND	ND	ND
		A	2,305	ND	ND	ND
		I	179	ND	ND	ND
	脂肪	アルベンダゾールスルホキシド	130	ND	ND	ND
		A	946	ND	ND	ND
		I	63	ND	ND	ND
15%	肝臓	アルベンダゾールスルホキシド	2,234	105	ND	ND
		A	9,750	ND	ND	ND
		I	971	115	ND	ND
	腎臓	アルベンダゾールスルホキシド	757	BLD	ND	ND
		A	5,520	ND	BLD	ND
		I	2,703	102	ND	ND
	筋肉	アルベンダゾールスルホキシド	115	ND	ND	ND
		A	2,556	ND	ND	ND
		I	216	ND	ND	ND
	脂肪	アルベンダゾールスルホキシド	99	ND	ND	ND
		A	678	ND	ND	ND
		I	53	ND	BLD	ND

14 BLD : 定量限界 (肝臓及び腎臓 : 100 ng/g、筋肉及び脂肪 : 20 ng/g) 未満、  
 15 ND : 検出限界 (肝臓及び腎臓 : 50 ng/g、筋肉及び脂肪 : 10 ng/g) 未満

<sup>5</sup> drench : 飲薬。動物に口から強制的に飲ませる方法で与える水薬。(参照 12) [ブラッド獣医学辞典 p. 265]

## ② 羊

羊（サフォーク系交雑種、雌雄計 5 頭/時点）にアルベンダゾールスルホキシド（2.5% 又は 4% ドレンチ剤）を単回経口投与（9.5 mg/kg 体重）し、投与 1、3、7 及び 10 日後の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のアルベンダゾールスルホキシド、代謝物 A 及び I の濃度が測定された。

2.5% ドレンチ剤投与群では、アルベンダゾールスルホキシドは投与 5 日後で検出限界（肝臓及び腎臓：50 ng/g、筋肉及び脂肪：10 ng/g）未満となった。代謝物 A は投与 3 日後に、代謝物 I は投与 1 日後から検出限界未満であった。4% ドレンチ剤投与群では、アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A は投与 3 日後で定量限界（肝臓及び腎臓：100 ng/g、筋肉及び脂肪：20 ng/g）未満となり、代謝物 I は投与 1 日後から検出限界未満であった。（参照 7）[\[メカ資料 3 -Tag51\(1996\), -Tag52\(1996\)\]](#)

羊（品種及び性別不明、4 頭/時点）にアルベンダゾールスルホキシドを単回経口投与（9.6 mg/kg 体重）し、各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

全ての試料中の両物質濃度は、投与 7 日後で 25 ng/g 未満であった。（参照 10）[\[EMEA \(C2\) -13\]](#)

## ③ 牛及び羊（乳汁）

泌乳牛（ホルスタイン種、8 頭）にアルベンダゾールスルホキシド（15% ドレンチ剤）を単回経口投与（12 mg/kg 体重）し、投与 5、9、24、33、48、57、72、81 及び 96 時間後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

乳汁中のアルベンダゾールスルホキシドは投与 33 時間後、代謝物 A は投与 57 時間後に検出限界（5 ng/mL）未満となった。（参照 7）[\[メカ資料 3 -Tag49\(1995\)\]](#)

泌乳牛（ホルスタイン種、8 頭）にアルベンダゾールスルホキシド（7.5% ドレンチ剤）を単回経口投与（11.7 mg/kg 体重）し、投与 4、19、28、43、52 及び 67 時間後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

乳汁中のアルベンダゾールスルホキシドは投与 28 時間後、代謝物 A は投与 43 時間後にそれぞれ定量限界（50 ng/mL）及び検出限界（10 ng/mL）未満となった。（参照 7）[\[メカ資料 3 -Tag50\(1995\)\]](#)

泌乳羊（Mule 種、6 頭/群）にアルベンダゾールスルホキシド（2.5% ドレンチ剤）を単回経口投与（8.8 mg/kg 体重）又はアルベンダゾールスルホキシド（4% ドレンチ剤）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、投与 6、24、30、48、54、72 及び 78 時間後並びに 4、5、6、7、8、9 及び 10 日後の乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A の濃度が測定された。

いずれの投与群で、乳汁中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物 A は投与 48 時間後にそれぞれ検出限界（5 ng/mL）未満となった。（参照 7）[\[メカ資料 3 -Tag53\(1994\),](#)

-Tag54(1994)]

④ キジ

キジ(雌雄各5羽/時点)にアルベンダゾールスルホキシドを3日間混餌投与(17 mg/kg 体重/日に相当)し、投与終了1、2、3及び7日後の各組織中のアルベンダゾールスルホキシド及び代謝物Aの濃度がHPLCにより測定された。また、代謝物Iと考えられる代謝物について肝臓中濃度のみ測定した。

結果を表16に示した。これらの結果から、鳥類におけるアルベンダゾールの代謝はほ乳類と同じ代謝経路をたどることが示唆された。(参照10) [EMEA(C2) -13]

表16 キジにおけるアルベンダゾールスルホキシド3日間混餌投与後の組織中アルベンダゾールスルホキシド及び代謝物濃度 (ng/g)

試料	分析対象	最終投与後日数			
		1	2	3	7
肝臓	アルベンダゾールスルホキシド+代謝物A	479	/	90	45
	代謝物I	24	/	168	99
腎臓	アルベンダゾールスルホキシド+代謝物A	366	/	15	ND
筋肉		168	15	ND	ND
脂肪付き皮膚		/	/	/	84

/: 報告なし、ND: 検出せず

(6) 残留マーカーについて

EMEAは、アルベンダゾールについて、最終的な残留マーカーは、代謝物C、A及びIの和をアルベンダゾールに換算したものとしている。この残留マーカーは、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いずれの投与においても、毒性学的な重要性を有する抽出可能な残留物を全て含む。そのため、アルベンダゾールスルホキシドの投与においても、アルベンダゾール投与時と同じ残留マーカーが適用できるとしている。(参照10) [EMEA(C2) -15]

3. 遺伝毒性試験

アルベンダゾール並びに代謝物の遺伝毒性試験結果をそれぞれ表17及び18に示した。(参照3、4、6、7、10、14、A~C) [4: JECFA FAS25 -2.2.5, Table 3] [3: EMEA(2) -12] [6: EMEA(C1) -11] [7: メカ資料1 -Tag25~27] [10: EMEA(C2) -8] [14: 文献①] [A: 文献②] [B: 文献③] [C: 文献④]

表17 アルベンダゾールの遺伝毒性試験結果 能美専門委員・佐藤委員修正

検査項目		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、	1~10,000 µg/plate (±S9 <sup>a</sup> )	陰性

検査項目	試験対象	用量	結果
	TA1537、TA1538	1～10,000 µg/plate (±S9 <sup>b</sup> )	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102	0.5～1,000 µg/plate (±S9 <sup>a</sup> )	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1530、 TA1532、TA1534、 TA1537、LT2 his <sup>-</sup> 、G46	不明	陰性
染色体異常試験（中期分裂試験）	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）	0.047～1.5 µg/mL	陰性
<del>形質転換試験</del>	<del>マウス BALB/3T3 細胞</del>	<del>10～100 µg/mL</del>	<del>陰性</del>
<u>小核試験</u>	<u>ヒトリンパ球</u>	<u>0.1～100 µmol/L</u>	<u>陽性</u>
<u>小核試験及び染色体不分離試験</u>	<u>ヒトリンパ球</u>	<u>0.1～10 µmol/L（小核試験）</u> <u>0.1～1 µmol/L（染色体不分離試験）</u>	<u>陽性</u>
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	製剤から単離したアルベンダゾール、詳細不明
		CD-1 雄マウス骨髄細胞	0、500、1,000、1,500 mg/kg 体重/日、経口投与、投与 48 時間後
	<u>小核試験及び姉妹染色分体交換試験</u>	<u>多包虫症 (hydatid disease) 治療のした小児のリンパ球</u>	<u>手術 2 週間経過後、</u> <u>15 mg/kg 体重を 28 日間経口投与</u>

a : ラット肝由来 S9

b : 子牛及びラット肝由来 S9

c : 1,000 mg/kg 体重以上で有意な増加。

1  
2  
3  
4  
5

表 18 アルベンダゾール代謝物の遺伝毒性試験結果

能美専門委員修正

代謝物	検査項目	試験対象	用量	結果
アルベンダゾール	染色体異常試験	酵母	詳細不明	異数性誘発性あり
スルホキシド(代謝物 C)	染色体異常試験（中期分裂試験）	ヒトリンパ球	詳細不明	染色体損傷なし <sup>a</sup>
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス骨髄細胞	詳細不明	陽性
	<u>小核試験 (<i>in vitro</i>)</u>	<u>ヒトリンパ球</u>	<u>0.1～100 µmol/L</u>	<u>弱い陽性</u>
	<u>小核試験 (<i>in vitro</i>)</u>	<u>ヒトリンパ球</u>	<u>0.1～10 µmol/L</u>	<u>陰性</u>

代謝物I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	1~10,000 µg/plate (±S9 <sup>b</sup> )	陰性
------	----------	--	--	----

1 a : 用いた濃度が不十分であったことから、明確な陰性として信頼できないと判断された。

2 b : 子牛及びラット肝由来 S9

3  
4 アルベンダゾールは、in vitro ヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験、  
5 in vivo のマウスの骨髄小核試験で陽性結果を示し、多包虫症治療手術後の小児に投与す  
6 るとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘発した。一方が、in vitro の復帰突然変  
7 異試験、哺乳類細胞を用いた染色体変異異常試験及び形質転換試験では陰性結果を示し  
8 した。ベンズイミダゾールは、チューブリンと結合し、微小管の重合を阻害することが報  
9 告されている（参照 4）[JECFA FAS25] ことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
10 は、上記の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）  
11 を標的とする発生機序は、染色体の数的異常によるものであり、アルベンダゾールの遺  
12 伝毒性には閾値が設定できると判断した。

13 以上のことから、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、  
14 生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。 能美専門委員修文

15  
16 アルベンダゾールスルホキシドは、酵母を用いた染色体異常試験で異数性誘発性を示  
17 した。~~詳細が不明であるが、EMEA の評価書によれば、アルベンダゾールスルホキシド~~  
18 ~~のチューブリン結合能が in vitro 試験により確認されたことが報告されている。（参照~~  
19 ~~10）[EMEA (C2) -8]~~ ヒトリンパ球を用いた in vitro の中期分裂試験において、アルベンダ  
20 ゴールスルホキシドは染色体損傷を示さなかったが、この試験では用いた濃度が不十分  
21 であったことから、明確な陰性として信頼できないとされた。~~しかしながら、アルベン~~  
22 ~~ダゾールの CHO 細胞を用いた in vitro の中期分裂試験では陰性の結果が得られたこと~~  
23 ~~から、アルベンダゾールスルホキシドは染色体損傷を示さないと考えられた。~~また、アル  
24 ベンダゾールスルホキシドは in vitro ヒトリンパ球を用いる小核試験で弱い陽性及び  
25 陰性結果を示した。アルベンダゾールスルホキシドは、in vivo のマウス骨髄小核試験で  
26 陽性結果を示したとされているが詳細は不明である。アルベンダゾールスルホキシドに  
27 ついても、チューブリンと結合し、微小管の重合を阻害する（参照 4、10）[JECFA FAS25]  
28 [EMEA (C2) -8] と考えられることから、~~酵母を用いた染色体上試験における異数誘発性、~~  
29 ~~チューブリン結合能の報告及び in vivo マウス骨髄小核試験陽性結果は、これにより生~~  
30 ~~じたものと考えられた。したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、アル~~  
31 ~~ベンダゾールスルホキシドの報告されている遺伝毒性は、染色体の数的異常-DNA 損傷~~  
32 に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）を標的とするものでありによるも  
33 ので、閾値が設定できると判断した。

34 以上のことから、アルベンダゾールスルホキシドは、動物用医薬品として適切に使用  
35 される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。 能美専門委員

36 修文

37

【事務局より】 アルベンダゾール及び代謝物 C の *in vivo* 小核試験陽性結果の作用機序をチューブリン結合による微小管重合阻害の結果生じた染色体の数的異常のためと説明しております。ご検討をお願いいたします。

【能美専門委員】 確認しました。これで良いと思います。

#### 4. 急性毒性試験

##### (1) 急性毒性試験（マウス、ラット等）

アルベンダゾールの経口投与による急性毒性試験の結果を表 19 に示した。マウス、ラット、ハムスター、モルモット及びウサギの経口投与による急性毒性は低い。(参照 3、4、7) [3: EMEA(2) -8][4: JECFA FAS25 -2.2.1][7: メカ資料 1 -Tag1(1975), Tag2(1975), Tag3(1976), Tag4(1976), Tag5(1976), Tag6(1976)]

表 19 アルベンダゾールの経口投与による急性毒性量

動物種	性別	溶媒	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	雄	0.75% methocel	>3,000
ラット	雌雄	2% tragacanth	1,320
		1% methocel	2,400
ハムスター	雌雄	2% tragacanth	>10,000
モルモット	雌雄	2% tragacanth	900
ウサギ	雌雄	2% tragacanth	500~1,250

死亡ラットでは、腹部の汚れ (urinary staining of abdomen)、鼻周囲の血性分泌物、色素涙及び腸管出血がみられている。

死亡ウサギの剖検では、腸管に液体が溜まり、ガスを伴って拡張 (dilated) していた。

他の動物種における毒性徴候は報告されていない。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.1] [7: メカ資料 1 -Tag2(1975), Tag6(1976)]

【事務局より】 急性毒性試験について、JECFA 評価書本文には投与経路が記載されておきませんが、Reference の資料名に “oral dose” とありますので、経口投与と記載しています。

【山手専門委員】 良いと思います。

【小川専門委員】 良いと思います。

##### (2) アルベンダゾールスルホキシドの急性毒性試験（ラット、家畜等） <参考資料 6>

EMEA は、アルベンダゾールスルホキシドのラット又は家畜（牛、羊及びキジ）に対する経口投与では、急性毒性は低かったとしている。(参照 6、10) [6: EMEA(C1) -7][10: EMEA(C2) -4]

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアルベンダゾールの混餌投与による 90

<sup>6</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 日間亜急性毒性試験が2試験、それぞれ実施された。投与量は0、5、10、20、40及び  
2 80 mg/kg 体重/日並びに0、200、400、800及び1,600 mg/kg 体重/日である。

3 1,600 mg/kg 体重/日投与群の雄 5/10 例及び雌全例が偶発的に死亡又は安楽死処置さ  
4 れた。

5 投与開始9週までに、800 mg/kg 体重/日投与群の雄 2/10 例及び雌 2/9 例並びに1,600  
6 mg/kg 体重/日投与群の雄 5/5 例において、耳の先端の肥厚及び/又は痂皮形成がみられ  
7 た。JECFA の評価書によれば、<sup>※1</sup>摂餌量は、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で低下  
8 したと記載されているが、参照7の資料では増加したと記載されている。体重増加量は  
9 1,600 mg/kg 体重/日投与群のみで抑制された。 **※1: 参照7では増加とあります。** **山手専**

10 **門委員コメント: 試験後半増加しているようにもみえます。**

11 JECFA の評価書によれば、血液学的検査では、800 mg/kg 体重/日以上投与群におい  
12 て、<sup>※2</sup>Hb、Ht 及び RBC が低下し、WBC もこれらの群の雄で低下したと記載されてい  
13 る。が、参照7の資料では、Hb の低下は有意差がなく、Ht の低下は1,600 mg/kg 体重  
14 /日投与群で、RBC の低下は200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC 低下みられたと  
15 記載されている。 **※2: 参照7では、Hb 低下は有意差なし、Ht の低下は1,600 mg/kg 体重/日**

16 **投与群とあります。** **山手専門委員コメント: Ht のみ採用でよいと思います。**

17 臓器重量について、JECFA の評価書によれば、<sup>※3</sup>40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及  
18 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が増加したと記載されて  
19 いるが、参照7の資料では、400 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたと記載されてい  
20 る。(参照4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.2.1 (Daly & Rinehart, 1980a, 1980b)] [7: メーカー資料1 -  
21 Tag7(1980), Tag8(1980)] **※3: 参照7では、肝臓の絶対及び相対重量の増加は400 mg/kg 体重/日**

22 **以上投与群となります。** **小川専門委員: データに合わせた記載でよいと考えます。**

23 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

24 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、参照7の資料を考慮し、200 mg/kg 体重  
25 /日以上投与群の雌に赤血球-RBC の低下が、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓  
26 の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、これら2試験の総合的な NOAEL を雄  
27 で200 mg/kg 体重/日、雌で80 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】

JECFA の報告では、メーカー資料と若干異なっています。(上記波線部※1~3)

★メーカー資料1の Tag 7 と Tag 8 の試験の所見を以下にまとめました。

試験	投与量	雄	雌
試験 2 (Tag 8)	1,600	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (5/10 例)</li> <li>・耳先端の肥厚・痂皮 (5/5 例)</li> <li>・Ht 低下</li> <li>・肝臓絶対及び相対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (全例)</li> </ul>
	800 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耳先端の肥厚・痂皮 (2/10 例)</li> <li>・RBC 及び WBC 低下</li> <li>・肝臓相対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耳先端の肥厚・痂皮 (2/9 例)</li> </ul>
	400 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓絶対及び相対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓絶対及び相対重量増加</li> </ul>

		(400 のみ)	
	200 以上	・肝臓相対重量増加	・RBC 低下 ・肝臓絶対重量増加
試験 1 (Tag 7)	80	・Cre 減少 ・腎臓絶対及び相対重量増加 ・肝臓相対重量増加 (80 のみ)	・Glob 減少 ・肝臓相対重量増加
	40 以上	・肝臓絶対重量増加 (40 のみ) ・腎臓相対重量増加	・TP 減少
	20 以上		
	10 以上		
	5 以上	・ALP 増加	

※臓器重量については、絶対重量と相対重量のいずれかが変動した場合は、毒性としないとし、見え消し線をひいています。

① 本試験について、JECFA は NOEL 等を設定しておりません。2 試験をまとめた報告ですが、NOAEL 等の設定は可能でしょうか。

【山手専門委員】 これで良いと思います。

【寺岡専門委員】 肝臓の相対重量増加あるいは絶対重量増加を削除するのはどうしてでしょうか？これを NOAEL の根拠ととらなかつたとしても、腎臓絶対及び相対重量増加（試験 1 の 80 mg/kg）など NOAEL の根拠としなかつた他の所見がいくつも表に載っているように感じます。

【小川専門委員】 試験 1 は組織がみられておらず、試験 2 は組織は一部検討されていますが、血液生化学のデータ等も不足している様子です。NOAEL 設定は難しいように思いますが、皆様のご意見を伺いたいと思います。

② NOAEL 等を設定する場合：

・試験 1 でみられた ALP の増加、TP 減少は、毒性とはしないということでもよろしいでしょうか。（80 mg/kg 体重/日投与群の雄では Cre 減少や腎重量の変化、雌では Glob 減少があります。試験 2 では、血液生化学的検査は実施されておりません。）

【吉田敏則専門委員】 同意いたします。

【山手専門委員】 これらを支持する組織学的異常がなく採用しなくても良いと思います。

【松尾専門委員】 同意します。

【小川専門委員】 同意いたします。

・試験 1 でみられた腎臓重量の変化をどう考えたらよろしいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 試験 2 でみられないので、毒性としなくてよいと思います。

【山手専門委員】 採用しなくてもよいと思います。

【松尾専門委員】 試験 2 の 200～800 で認められていないので変化としなくて良いと考えます。

【小川専門委員】 同意いたします。

・肝臓の絶対及び相対重量の増加が、400 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられ、800 mg/kg 体重/日投与群の雄では相対重量の増加のみがみられています。400 mg から影響があったと判断してよろしいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 同意いたします。

【松尾専門委員】 同意します。

【小川専門委員】 同意いたします。

【山手専門委員】 波線の記載で良いと思います。参照7の記載は、40と80 mg/kgの雄と80 mg/kg 雌の肝臓の絶対と相対重量が軽度増加したと記載されていますが？ 私の見間違いか確認願います。NOAELは設定しても良いと思います。  
 →【事務局より】 本文には記載されていますが、個別のデータでは、絶対重量か相対重量の片方しか有意差がありません。

1  
2 (2) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)

3 ラット (SD系、雌雄各15~20匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5% Tween  
4 80) の4週間強制経口投与 (0、4、16、48又は168 mg/kg 体重/日)<sup>7</sup>による亜急性毒  
5 性試験が実施された。また、48 mg/kg 体重/日投与群には、投与4週間の回復期間後の  
6 観察のために雌雄各5匹を追加した。毒性所見を表20に示した。

7 剖検において、48 mg/kg 体重/日投与群で精巢の小型化がみられている。168 mg/kg  
8 体重/日投与群の雄では精巢の大きさは影響を受けなかったが、それは早期に死亡したた  
9 めと考えられた。 山手専門委員コメント: 「48 mg/kg で精巢の小型化がみられているが、」が必  
10 要と思います。

11 投与後4週間の回復期間後では、投与に関連した変化はすべて重症度が低下したこと  
12 から、これらの影響は可逆的なものと考えられた。(参照4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.2.2  
13 (Simon, 1979a)] [7: メーカー資料1 -Tag9B P.14~(1979)]

14 JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

15 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、48 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に、  
16 Hb、Htの低下や骨髄、脾臓の低形成等がみられたことから、本試験におけるNOAEL  
17 を16 mg/kg 体重/日と設定した。

18  
19 表20 4週間亜急性毒性試験 (ラット) における毒性所見

投与量	雌雄
168 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (39/40 例)</li> <li>・体重減少</li> </ul>
48 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (7/30 例)</li> <li>・下痢、立毛、血性鼻汁を伴う鼻腫大</li> <li>・体重増加量の抑制、摂餌量低下</li> <li>・Hb、Ht、RBC及びWBC低下</li> <li>・雌: 副腎の肥大</li> <li>・生存雄: 精巢小型化 (48 mg/kg 体重/日のみ)、軟化及び重量低下</li> <li>・精巢、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成</li> </ul>
16 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

20 【事務局より】

★メーカー資料1のTag9の所見を以下にまとめました。

<sup>7</sup> 投与量について、JECFAの評価書(参照4)では25 mg/kg 体重/日とあるが、参照7の資料を確認したところ16 mg/kg 体重/日であったことから、参照7の資料に基づいて記載した。

投与量	雄	雌
168	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (19/30 例)</li> <li>・体重減少</li> <li>・脾臓濾胞細胞の低形成及び赤脾髄の細網細胞の増殖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (全例)</li> <li>・体重減少</li> <li>・顆粒球系の低形成、脾臓濾胞細胞の低形成及び赤脾髄の細網細胞の増殖</li> </ul>
48 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (4/15 例)</li> <li>・WBC、Hb 減少</li> <li>・精巣重量低下</li> <li>・精細胞系 (seminal series)、骨髄 (特に顆粒球系) の低形成、脾臓の代償性造血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (3/15 例)</li> <li>・RBC、Ht、Hb、WBC 減少</li> <li>・肝臓重量増加、卵巣重量低下</li> <li>・副腎肥大</li> <li>・骨髄 (特に顆粒球系) の低形成、脾臓の代償性造血</li> </ul>
16 以上	・Ht 減少	16 以下
4 以上	・RBC 減少	: 毒性所見なし

① 本試験について、JECFA は NOEL 等を設定しておりません。NOAEL 等の設定は可能でしょうか。

【小川専門委員】 報告書には投与とは関係なく採血によって死亡とありますが、これほど群に偏りがあるのは奇異に思われます。

② NOAEL 等を設定する場合、

・4 又は 16 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた血液学的パラメーターの変化を毒性とみなしてよいでしょうか。(JECFA 評価書には、25 mg/kg 体重/日 (16 mg/kg 体重/日の誤記と考えられる。)以下の所見の記載はありませんでした。)

【吉田敏則専門委員】 臓器の変化を伴っているのが、48 mg/kg 体重/日以上なので、ご提案の NOAEL でよいかと思えます。

【山手専門委員】 毒性として造血毒性があるようです。調査会で議論する必要があると思いますが、メーカー資料にも 48 mg/kg 以上で貧血とされていますので、削除してもよいと思えます。NOAEL の設定は可能と思えます。

【寺岡専門委員】 Ht や RBC 数減少はこれまでの評価でも毒性にとっていないのでしょうか？いずれにしても、P29、L13-15 P31, L15~17 の段落と一見、矛盾するように思えます。

【松尾専門委員】 16 以上・Ht 減少：RBC 減少を伴っていますので、変化としてよいと考えます。4 以上・RBC 減少：他のパラメーターの変化が認められしないので、変化としなくて良いと考えます。

1

2 (3) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット)

3 ラット (Long Evans 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたアルベンダゾールの 91 日間混餌  
4 投与 (0、2、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。また、0  
5 及び 30 mg/kg 体重/日投与群には、実験室検査用に血液検査のため雌雄各 10 匹/群を追  
6 加した。剖検及び臓器重量測定は全ての被験動物について行ったが、病理組織学的検査  
7 は対照群及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 15 匹/群について行った。 **小川専門委員**

8 **修文**

9 毒性徴候はなく、体重、摂餌量及び眼科検査パラメーターに影響はみられなかった。

10 血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査  
11 において、投与に関連した意義のある変化は観察されなかった。(参照 4、7) [4: JECFA

1 FAS25 -2.2.2.2 (Killeen & Rapp, 1975a)][7: メカ資料1 -Tag10(1975)]

2 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

3 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与に関連した影響がみられなかったこと  
4 ことから、本試験における NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。

5 **【事務局より】** JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。本試験において、NOAEL 等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

**【吉田敏則専門委員】** 最高用量が低い点が気になりますが、試験は適切に実施されているよう  
6 ですので、NOEL の設定は可能かと思えます。

**【山手専門委員】** 一連の検査は行われており、設定は可能と判断します。

**【小川専門委員】** 血液検査のパラメーターがやや少ないですが、受け入れ可能かと思えます。

7 (4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料 8>

8 ラット (SD 系、雌雄各 100 匹/群) を用いたアルベンダゾールの混餌投与による反復  
9 投与毒性試験が実施された。F<sub>0</sub>には 0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日間投与し、  
10 その後、交配から、妊娠及び分娩まで投与した。同じ群構成で F<sub>1</sub>には 0、5、30 及び 45  
11 mg/kg 体重/日を投与した。投与は 2 年間を目標としたが、死亡率が高かったため、26  
12 週間後に終了した。剖検を全ての死亡動物及び 26 週まで生存した動物の約 60 %につい  
13 て実施した。病理組織学的検査は F<sub>1</sub>の 0、30 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 5  
14 匹/群の選択した組織について実施した。

15 F<sub>0</sub>において、有害影響はみられなかった。

16 F<sub>1</sub>の毒性所見を表 21 に示した。病理組織学的検査では、45 mg/kg 体重/日投与群の  
17 雌雄の肺、脾臓、腎臓及び心臓に従来の急性炎症応答を伴わない壊死に関連した微生物  
18 コロニーがみられた。 **グレー部分：山手専門委員修文：死後増殖の細菌塊と思われます。→削**

19 **除をご提案** **小川先生専門委員修文**

20  
21 表 21 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) における F<sub>1</sub>の毒性所見

22 **吉田敏則専門委員・山手専門委員修正**

投与量	雄	雌
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡 (92/100 例)</li> <li>消瘦*</li> <li><del>Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下、</del> <u>網状赤血球数の増加</u></li> <li>血漿 Chol.の増加、K<sup>+</sup>の増加</li> <li>肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、 肝臓、副腎及び腎臓に<u>変色が褪</u> <u>色</u>、結節、腫大又は癒着、胸腺組 織の消失</li> <li>精巢小型化及び軟化</li> <li>肝臓の小葉中心性混濁腫脹、空胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡 (99/100 例)</li> <li>消瘦*</li> <li>子宮頸腺、肢及び外陰部の腫大、 子宮頸部痂皮形成*</li> <li><del>Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下、</del> <u>網状赤血球数の増加</u></li> <li>血漿 Chol.の増加、Alb、血漿及び 赤血球 ChE の低下</li> <li>肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、 肝臓、副腎及び腎臓に<u>変色が褪</u> <u>色</u>、結節、腫大又は癒着、胸腺組</li> </ul>

8 病理組織検査を実施した動物数が少ないことから、参考資料とした。

	化又は壊死、 <del>・骨髄、脾臓及び胸腺等のリンパ組織の低細胞性又は萎縮を示唆する他の変化</del>	織の消失 ・肝臓の小葉中心性の混濁腫脹、空胞化又は壊死、 <del>・骨髄、脾臓及び胸腺等のリンパ組織の低細胞性又は萎縮を示唆する他の変化</del>
30 mg/kg 体重/日以上	・ <u>Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下、網状赤血球数の増加、分葉核好中球への影響</u> ・尿タンパク質の増加 ・胸腺及び肝臓の軽微な変化	・ <u>Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下、網状赤血球数の増加、分葉核好中球への影響</u> ・胸腺及び肝臓の軽微な変化
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：死亡例にみられた所見

1  
2

【事務局より】 本試験の毒性所見について、ご確認くださいませよう願いたします。

【吉田敏則専門委員】 30 mg/kg 体重/日投与群の好中球への影響や胸腺と肝臓の軽微な変化の内容が不明です。

【山手専門委員】 (結節、腫大又は癒着、胸腺組織の消失について) 組織所見と一致しない肉眼所見です。削除可能か? 「(分葉核好中球への) 影響」、「(胸腺及び肝臓の) 軽微な変化」の英語での確認をお願いします。

→ 【事務局より】 JECFA 評価書に基づいて記載しております。

- ・「分葉核好中球への影響」は原文“Segmented neutrophils were particularly affected and this was confirmed by differential bone marrow counts in control and 30 mg/kg rats.”になります。なお、原文“At 6 months, similar but slight hematological changes were seen in 30 mg/kg bw/day rats.”とありましたので、「Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下、網状赤血球数の増加」を 30 mg/kg 体重/日以上投与群の所見となるよう、表 21 を修正しました。
- ・「胸腺及び肝臓の軽微な変化」は原文“at 30 mg/kg, only the thymic and minor hepatic effects were noted.”になります。詳細を確認することができないため、取扱いについてご審議をお願いいたします。

【松尾専門委員】 (分葉核好中球への) 影響：具体的に記載するのが好ましいと考えます。  
 (胸腺及び肝臓の) 軽微な変化：個々に具体的な変化の記載が好ましいと考えます。

3

4 残りの被験動物を用いて、血液学的パラメーターに関する影響がさらに評価された。

5 対照群及び 5 mg/kg 体重/日投与群は同じ用量で投与を行い、30 mg/kg 体重/日投与群は

6 投与量を 0 又は 20 mg/kg 体重/日に変更した。動物数は雌雄各 20~25 匹とし、投与は

7 4 か月間行われた。血液学的検査は毎月行った。

8 5 mg/kg 体重/日投与群は影響を受けなかった。30 mg/kg 体重/日投与群でみられた

9 RBC 及び WBC の影響は、0 又は 20 mg/kg 体重/日に投与量を減じた 1 か月以内にほと

10 んど正常となった。しかしながら、投与 81 日後の分化百分比による骨髄細胞数から、

11 20 mg/kg 体重/日投与群において骨髄細胞系列が持続的に抑制されていることが明らか

12 となった。全ての被験動物に行われた剖検では、特記すべき影響はみられなかった。(参

13 照 4) [JECFA FAS25 -2.2.2.2 (Daly & Hogan, 1982; 1981)] 山手専門委員修正

14 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

15 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群で分葉核好~~

~~中球への影響がみられ、血液学的パラメーターに関する試験においても、20 mg/kg 体重/日に投与量を減じて骨髄細胞系列が持続的に抑制されていることから、本試験におけるNOAELを5 mg/kg 体重/日と設定した。~~

【事務局より】 JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。本試験において、NOAEL 等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 組織検査の匹数が少なく、NOAEL の設定は難しいかと思えます。

【山手専門委員】 検査匹数が少なく参考試験ではどうでしょうか？

【松尾専門委員】 (NOAEL の設定に) 同意します。

【小川専門委員】 0、30、45 mg/kg 体重/日投与群で雌雄各 5 匹の病理検査がなされ、5 mg/kg 体重/日投与群では言及されていないので、NOAEL 設定は難しいと思えます。

(5) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4~5 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 2% Tween 80) の 4 週間強制経口投与 (0、4、16、48 又は 168 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 22 に示した。

剖検では、48 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣の絶対重量が低下したが、病理組織学的変化はみられなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.2.3 (Simon, 1979b)] [7: ~~資料 1 -Tag11 B(1979?)~~]

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、16 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制及び ALP 上昇がみられたことから、本試験における NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と設定した。

表 22 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) における毒性所見

投与量	雌雄
168 mg/kg 体重/日	・死亡 (6/10 例、主に雌) ・心拍数の著しい上昇*
48 mg/kg 体重/日以上	・下痢、摂餌量低下 ・WBC 低下
16 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・ALP 上昇
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

\*: 死亡例にみられた所見

【事務局より】

・剖検でみられた 48 mg/kg 体重/日投与群の雄の精巣絶対重量の低下は、相対重量の変化が報告されていないこと、病理組織学的変化がみられないことから、毒性所見として表 22 に入れておりませんが、よろしいでしょうか。また、この所見について、本文への記載は残した方がよろしいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 (7) の試験でも精巣への影響がでていきますので、記載は残しておいた方がよいと思えます。

【山手専門委員】 精巣への影響はあるようですので、調査会で議論し、残す方向で検討するほ

うが良い気がします。

【松尾専門委員】 残す事に同意します。

【小川専門委員】 体重が低下していますので、変化がでにくくなっているかもしれません。残した方が良いと思います。

・JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。(理由は記載されておりません。) 本試験において、NOAEL 等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 試験は適切に実施されているようですので、設定は可能かと思えます。

【山手専門委員】 設定してもよいと思います。

【松尾専門委員】 (NOAEL の設定に) 同意します。

【小川専門委員】 一定のデータは揃っているように思われますので、可能と思えます。

1

2 (6) 91 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

3 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたアルベンダゾールの 91 日間のカプセル  
4 経口投与 (0、2、10 及び 30 mg/kg 体重/日)<sup>9</sup>による亜急性毒性試験が実施された。

5 毒性徴候、体重及び摂餌量に対する影響はなく、血液学的及び血液生化学的検査、尿  
6 検査、眼科検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、投与に関連した影響はみら  
7 れなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.2.3 (Killeen & Rapp, 1975b)][7: メカ資料 1  
8 -Tag12(1975)]

9 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

10 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与に関連した影響がみられなかったこ  
11 とから、本試験における NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。

12

【事務局より】 JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。本試験において、NOAEL 等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 これも設定可能かと思えます。

【山手専門委員】 設定可能と思えます。

【小川専門委員】 同意します。

13

14 (7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

15 イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いたアルベンダゾールの 6 か月間カプセル経  
16 口投与 (0、5、30 及び 60 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所  
17 見を表 23 に示した。

18 臓器重量については、60 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓及び腎臓の相対重量が  
19 軽度に増加した。

20 全ての投与群の胃の小結節の発生が増加したが、病理組織学的にはそれらは正常な、  
21 粘膜下リンパ濾胞であった。(参照 4) [JECFA FAS25 -2.2.2.3 (Daly & Hogan, 1980)]

22 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

23 FDA は、本試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA 1989]

<sup>9</sup> 投与量について、JECFA の評価書 (参照 4) では 39 mg/kg 体重/日とあるが、参照 7 の資料を確認したところ 30 mg/kg 体重/日であったことから、参照 7 の資料に基づいて記載した。

1 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群で雌に摂餌  
 2 量の低下、好中球数の低下がみられたことから、本試験の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日  
 3 と設定した。

5 表 23 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量	雌雄
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加量の減少</li> <li>・ Hb、Ht 及び RBC 低下</li> <li>・ 精巣及び子宮の絶対及び相対重量の低下</li> <li>・ 雌：胸骨髄低形成（4/6 例）</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 雌：摂餌量の低下</li> <li>・ WBC（特に好中球）の低下</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

6 【事務局より】

① 60 mg/kg 体重/日投与群でみられた肝臓及び腎臓の相対重量の軽度の増加は、絶対重量の変化が報告されていないことから、毒性所見として表 23 に入れておりませんが、よろしいでしょうか。また、この所見の記載は残しておいた方がよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 記載しなくてもよいと思います。

【山手専門委員】 他の毒性所見がありますので、採用しなくても良いと思います。

【松尾専門委員】 (①、②) 共に記載しておいてよいと考えます。

【小川専門委員】 個々のデータが確認できませんが、体重増加抑制と打ち消している可能性がありますので、毒性所見にはならないかもしれませんが、所見として記載にとどめてはいかがでしょうか？

② 全ての投与群でみられた胃の小結節発生の頻度増加についても、病理組織学的に正常であったことから、毒性所見としておりません。また、これについては、本文に記載を残した方がよいと思いますが、いかがでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 背景病変としてみられますので、記載はなくてもよいと思います。

【山手専門委員】 記載不要と思います。

【小川専門委員】 同意します。

【松尾専門委員】 (①、②) 共に記載しておいてよいと考えます。

③ JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。本試験において、NOAEL 等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 設定可能かと思えます。

【山手専門委員】 設定できると思えます。

【松尾専門委員】 (NOAEL の設定に) 同意します。

【小川専門委員】 一通りのデータがありますので、可能かと思えます。

7  
 8 (8) アルベンダゾールスルホキシドの 13 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料 10＞

10 被験動物の情報が不明であることから、参考資料とした。

1 ≥

2 ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いたアルベンダゾールの反復経口投与による  
3 13 週間亜急性毒性試験（投与量不明）では、低用量において、ある血液学的パラメータ  
4 ーに軽度な変化がみられたが、投与に関連しない偶然の所見偶発所見と判断された。肝  
5 毒性、精巣萎縮及び免疫系の活性化が投与による影響として判断された。肝毒性及び精  
6 巣萎縮は、34 mg/kg 体重/日以上以上の投与でみられたが、12.9 mg/kg 体重/日以下ではみら  
7 れなかった。免疫系の活性化は、脾臓の髄外造血、脾細網細胞の過形成及びリンパ節濾  
8 胞の過形成を伴う脾臓重量の増加が特徴的で、脾臓重量の増加は雄で 10.9 mg/kg 体重/  
9 日以上以上の投与量で明らかであり、3.3 mg/kg 体重/日以下では影響はみられなかった。免  
10 疫系の活性化が健康に対して副作用を示唆するのかどうかは不明（unclear）であるが、  
11 副作用とするには慎重にする必要がある。結果として、NOEL が 3.3 mg/kg 体重/日と  
12 された。

13 ラット以外の動物種を用いたアルベンダゾールスルホキシドの反復経口投与試験は  
14 実施されていない。（参照 6、10） [6: EMEA (C1) -8] [10: EMEA (C2) -5] 吉田敏則専門委員修  
15 文：脾臓の所見のようなので、「濾胞」の間違いかと思ひます。 山手専門委員修文

16

【事務局より】 EMEA は本試験に NOEL の設定をしております。本試験において、NOAEL 等の  
設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 系統、性、匹数が不明なので設定は難しいかと思ひます。

【山手専門委員】 実験群が不明ですので、参考試験としてはどうでしょうか？

【寺岡専門委員】 提示されている EMEA の資料では試験条件がわからないのでとくに NOAEL  
等を判断しなくても良いのではないのでしょうか。

【松尾専門委員】 詳細が不明瞭なので、設定すべきではないと考えます。

【小川専門委員】 詳細がわかりませんので、NOAEL の設定は難しいと思ひます。

→【事務局より】 参考資料としましたので、ご確認をお願いいたします。

17

18 6. 慢性毒性及び発がん性試験

19 (1) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

20 マウス（CD-1 系、雌雄各 100 匹/群）を用いたアルベンダゾールの 25 か月間混餌投  
21 与（0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施され  
22 た。血液学的検査のため補助群として、対照群及び 400 mg/kg 体重/日投与群に雌雄各  
23 25 匹/群を追加した。病理組織学的検査を対照及び 400 mg/kg 体重/日投与群では完全に  
24 全身臓器について、25 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では主要な 6 種の主要臓器及び肉  
25 眼的に異常がみられた組織について行った。毒性所見を表 24 に示した。 吉田敏則専門  
26 委員修文：意識になりますが、「全身臓器について」の意味です。 山手専門委員修文：全ての臓器  
27 （全身臓器）の検査だと思ひます。

28 毒性徴候、摂餌量及び体重に対する影響はみられなかった。

29 剖検及び病理組織学的検査では、眼の混濁が全群にみられたが、病理組織学的には 400  
30 mg/kg 体重/日投与群の雄にのみ白内障が軽度増加していた。白内障の大部分が片側性  
31 であり、そのような異常は眼窩洞から繰り返して採血された後に共通してみられている  
32 ことから、投与に対するとこれらの眼の所見との関係は疑わしいとされた。

1 子宮内膜間質ポリープの発生頻度が本試験の対照群よりも増加してみられた (表 25)  
 2 が、統計学的な評価では群間に有意差はみられず、全ての発生頻度は対照群を二群用い  
 3 た二試験に基づく、この試験施設の背景対照データの範囲内であった。(参照 4、9) [4:  
 4 JECFA FAS25 -2.2.3.1 (Daly & Knezevich, 1987a; Sauer, 1985, 1987b; Selwyn, 1987)] [9: 豪州  
 5 資料(p.4)]

6 JECFA は、100 mg/kg 体重/日以上投与群に肝細胞空胞化がみられ、子宮内膜間質ポ  
 7 リープが本試験の対照群よりも軽度に増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試  
 8 験施設の背景データの範囲内である。本試験の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定して  
 9 いる。(参照 4) [JECFA FAS29- Comment]

10 また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発  
 11 生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、問題点が提起された。試験が  
 12 再調査され、満足のいくものであると結論付けられた。両方のげっ歯類を用いた発がん  
 13 性試験の統計学的解析も再調査され、現行の許容できる手順に則って行われたことが判  
 14 明した。(参照 4) [JECFA FAS29- Comment]

15 FDA は、本試験の NOEL を 25.0 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA 1989]

16 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝臓  
 17 の小葉中心性空胞がみられたことから、本試験の NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定し  
 18 た。発がん性はみられなかった。

20 表 24 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) における毒性所見

投与量	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	・精巣の軟化又は小型化、精細管変性、精子減少及び精巣上体の無精子状態	・RBC 及び WBC 低下、血小板数増加
100 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞の空胞化の増加	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

22 表 25 子宮内膜間質における腫瘍発生率

所見	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	25	100	400	
子宮内膜間質ポリープ	3/98	5/99	3/98	5/98	7/99	0/55~8/47
子宮内膜間質肉腫	0/98	0/99	1/98	2/98	0/99	累積 29/780
計	3/98	5/99	4/98	7/98	7/99	

23 山手専門委員コメント：背景データの試験数はわかるでしょうか？

事務局より：参照した JECFA

24 に脚注が付記されておらず、詳細について確認ができません。

26 (2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

27 ラット (SD 系、雌雄各 100 匹/群) を用いたアルベンダゾールの混餌投与による慢性  
 28 毒性/発がん性併合試験が実施された。F<sub>0</sub>には 0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日  
 29 間投与し、その後、交配から、妊娠及び分娩まで投与した。同じ群構成で F<sub>1</sub>には 0、3.5、

7 及び 20 mg/kg 体重/日を 28 か月間投与した。対照群及び 20 mg/kg 体重/日投与群にはさらに雌雄各 25 匹/群を追加し血液学的検査に用いた。投与 12 か月後の中間検査には雌雄各 10 匹/群を用いた。剖検を全ての被験動物について行い、病理組織学的検査を対照群及び高用量投与群では完全に全身臓器について、中間用量投与群では 8 種の主要臓器及び肉眼的に異常がみられた組織について実施した。吉田敏則専門委員修正：意識に  
 なりますが、「全身臓器について」の意味です。山手専門委員修正：マウスと同様の表現にしてください。  
 ださい。

F<sub>0</sub>において、毒性徴候はみられなかった。

F<sub>1</sub>の毒性所見を表 26 に示した。20 mg/kg 体重/日投与群の雄において、肝臓の相対重量が増加した。

対照群と比較して、子宮内膜/子宮頸管腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫の発生率がある投与群で増加した(表 27 及び 28)。所見の統計学的評価では、群間に統計学的有意差はみられず、事実、全発生率はこの試験施設における背景対照データの範囲内であった。(参照 4、9) [4: JECFA FAS25 -2.2.3.2 (Daly & Knezevich, 1987b; Sauer, 1985, 1987a; Selwyn, 1987)] [9: 豪州資料(10.4)] 山手専門委員修正

JECFA は、20 mg/kg 体重/日投与群に死亡、好中球減少症、高コレステロール血症、精巢の変性及び肝臓の脂肪変性がみられた。子宮内膜/子宮頸管腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫の発生率がある投与群で増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試験施設の背景データの範囲内であるとし、本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。

(参照 4) [JECFA FAS29- Comment]

また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、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。(参照 4) [JECFA FAS29- Comment]

FDA は、本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA 1989]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 mg/kg 体重/日投与群で WBC 及び好中球数の低下や肝臓の脂肪変性等がみられたことから、本試験の NOAEL を 7 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性はみられなかった。

表 26 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)における F<sub>1</sub>の毒性所見

吉田敏則専門委員修正

投与量	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・WBC 及び好中球数の低下</li> <li>・血清 Chol 増加</li> <li>・精巢の軟化、<u>生殖精上皮</u>細胞の変性/萎縮</li> <li>・肝臓脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 及び好中球数の低下</li> <li>・肝臓脂肪変性</li> </ul>
7 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 死亡例にみられた所見

表 27 子宮内膜間質の腫瘍発生率

所見	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	3.5	7	20	
子宮内膜間質ポリープ	3/99	5/99	9/98	9/99	10/91	1/69~7/58*
子宮内膜間質肉腫	0/99	3/99	0/98	4/99	3/91	累積 120/1,864
計	3/99	8/99	9/98	11/99	13/91	

\* : 18 試験に基づく

表 28 皮膚の組織球性肉腫発生率

性別	投与量 (mg/kg 体重/日)					背景データ
	0	0	3.5	7	20	
雄	1/100	2/100	4/98	4/100	6/100	0/116~6/110**, 累積 32/1,190
雌	0/100	4/100	0/100	1/96	5/100	1/112~11/119, 累積 40/1,188

\*\* : 14 試験に基づく

山手専門委員コメント：雌の背景データも 14 試験ででしょうか？

事務局より：参照した JECFA に脚

注が付記されておらず、詳細について確認ができません。

【事務局より】 20 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた肝臓の相対重量の増加は、絶対重量の変化が報告されていないことから、毒性所見として表 26 に入れておりませんが、よろしいでしょうか。また、この所見の記載は残しておいた方がよいでしょうか。

【吉田敏則専門委員】 肝臓への影響は脂肪変性で確認できますので、なくてもよいかと思えます。

【山手専門委員】 記載不要でよいと思えます。

【松尾専門委員】 これで良いと考えます。

【小川専門委員】 記載のみは残してはいかがでしょうか。

### (3) アルベンダゾールスルホキシドの慢性毒性及び発がん性試験

アルベンダゾールスルホキシドに関する慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。しかしながら、アルベンダゾールについては発がん性の生物学的試験 (carcinogenicity bioassays) が十分に調べられており、EMEA は、ラット又はマウスのいずれにおいても腫瘍形成/腫瘍性はみられていないとしている。(参照 6、10) [6:

EMEA(C1) -12][10: EMEA(C2) -9] 山手専門委員修文

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (Long Evans 系) を用いたアルベンダゾールの混餌投与 [混餌濃度 0、30、75 又は 150 ppm (0、2.3、5.8 又は 11.6 mg/kg 体重/日に相当)] による 3 世代繁殖試験が実施された。投与を最初の交尾 64 日前から開始した。親動物数を一群当たり雄 12 匹及び雌 24 匹とし、各世代ともに 2 回出産させ、2 回目の産児 (F<sub>2</sub>) を次世代に用いた。

毒性徴候並びに体重、摂餌量、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、産児数及び産児

1 体重への影響はみられなかった。

2 授乳期間中、150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日) 投与群の F<sub>1a</sub> 及び F<sub>2a</sub> 児動物のみ、生存  
3 率及び又は体重増加量が低下した。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.4.1 (Schroeder &  
4 Rinehart, 1980)] [7: メカ資料 1 -Tag24(1980)]

5 JECFA は、受胎能又は生殖指標に影響はみられず、150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日)  
6 投与群の児動物に生存率及び成長の低下抑制がみられたことから、NOEL を 75 ppm  
7 (5.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4) [JECFA FAS25 -3. Comments]

8 FDA は、本試験における NOEL を 150 ppm と設定している。(参照 15) [FDA 1989]  
9 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日) 投与群の  
10 児動物にのみ生存率及び体重増加量の低下がみられたことから、児動物に対する  
11 NOAEL を 75 ppm (5.8 mg/kg 体重/日)、親動物及び胎児には投与の影響がみられなかつ  
12 ったことから、親動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 150 ppm (11.6 mg/kg  
13 体重/日) と設定した。繁殖能に影響はみられなかった。 青山専門委員修文

14 【青山専門委員】 資料 7 (Tag24, pp79, Table 6) をみると、150 ppm 投与群における哺育 0 日 (出  
生時) の哺育児体重は、F<sub>1a</sub> 及び F<sub>2a</sub> のいずれにおいても、統計学的有意差を伴わないながら  
対照群の値よりやや低いです。したがって、胎児の発育が僅かに抑制された可能性を否定する  
ことはできないので、「胎児に対する NOAEL」と断定することはできません。

## 15 (2) 生殖毒性試験 (ラット)

16 ラット (SD 系、雄 20 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒: 0.5% gum tragacanth)  
17 の強制経口投与 (0、1、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。  
18 投与を交配 60 日前から繁殖期間の最後まで行った。雄を未投与雌と 1 対 1 で交配させ  
19 し、妊娠 13 日に母動物の半数を安楽死処置して子宮内容物を検査すると共に、残りの  
20 雌は自然分娩させて、哺育児の成長を離乳まで昇を哺育させ観察した。

21 30 mg/kg 体重/日投与群の雄において、体重増加量が低下し、4 例が死亡又は安楽死  
22 処置された。毒性徴候は、30 mg/kg 体重/日投与群の立毛及び血性鼻汁漏出並びに 10  
23 mg/kg 体重/日投与群の鼻周囲の乾性出血であった。

24 30 mg/kg 体重/日投与群の雄では精巢の小型化がみられ、8/10 例に限局的な精巢の低  
25 形成を伴っていたが、受胎能には影響はみられなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では  
26 4/5 例に若干の精細管の低形成がみられた。

27 妊娠 13 日の子宮内容物の検査では、30 mg/kg 体重/日投与群において、吸収胚数に影  
28 響はないが、着床数の減少がみられた (有意差なし)。分娩させた雌では、30 mg/kg 体  
29 重/日投与群の母動物において、妊娠期間中の体重増加量が低下したが、恐らくそれは同  
30 腹児数及び体重の低下を反映したものと考えられた。出産後の児動物の成長、身体的及  
31 行動学的発達に影響はみられなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.4.1 (Boutemy,  
32 1980)] [7: メカ資料 1 -Tag22(1980)]

33 10 mg/kg 体重/日以上投与群に明らかな毒性影響及び精巢の低形成がみられた。受胎  
34 能に影響はみられなかった。30 mg/kg 体重/日投与群で同腹児数及び体重が低下し、同  
35 腹児数の減少は着床率の減少によるものと考えられたことから、JECFA は NOEL を 1  
36

1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [JECFA FAS25 -3. Comments]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群に毒性影響  
3 及び精細管の低形成がみられたことから、雄の生殖能に対する NOAEL を 1 mg/kg 体  
4 重/日と設定した。 渡邊専門委員・青山専門委員修文

### 6 (3) 周産期・授乳期投与試験 (ラット)

7 妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒 : 0.5%MC) の強制  
8 経口投与 (0、5、20 又は 40 mg/kg 体重/日) による周産期・授乳期投与試験が実施され  
9 た。投与を一群当たり 19 匹では妊娠 16~20 日に、残りの 6 匹には妊娠 16 日から授乳  
10 20 日まで行った。全母動物を自然分娩させた。

11 母体毒性並びに妊娠及び分娩に対する影響はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与  
12 群において、出生時の同腹児数及び児体重が低下し、授乳期間中も抑制されたままであ  
13 った。各群において、それぞれ6、17、4 及び 55 例の児動物が死亡した。

14 40 mg/kg 体重/日投与群の児動物では、肺及び腎臓の小型化並びに全身浮腫がみられ、  
15 これらは投与の影響と考えられたが、試験に用いた対照群の児動物の数が少なかったた  
16 め、明確な結論は得られなかった。

17 著者らは発達及び行動学的特徴にアルベンダゾールの影響はないと結論付けたが、詳  
18 細な補助的データは提供されなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.7.2 (Johnson,  
19 1981)][7: メカ資料 1 -Tag23(1981)]

20 JECFA は、40 mg/kg 体重/日投与群で子宮内の胎児及び授乳期間の児動物の生存率及  
21 び成長の低下がみられ、出生児動物の臓器の発達の遅延を示唆するいくらかの証拠エビ  
22 デンスが少しあった ~~(there was also some evidence of retarded organ development)~~  
23 として、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [JECFA FAS25 -3. Comments]

24 FDA は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA  
25 1989] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

26 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物に投与の影響はみられず、40  
27 mg/kg 体重/日投与群に同腹児数及び児体重の低下、児動物の全身浮腫等がみられたこと  
28 から、母動物に対する NOAEL を最高用量の 40 mg/kg 体重/日、胎児及び児動物に対す  
29 る NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

### 31 (4) 発生毒性試験 (マウス)

32 妊娠マウス (CD 系、21~26 匹/群) を用いたアルベンダゾール (溶媒 : 0.5%MC) の  
33 強制経口投与 (0、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。  
34 投与を 6~15 日に行い、母動物及び胎児を妊娠 18 日に検査した。

35 明らかな母体毒性並びに吸収胚率、胎児体重及び胎児の外表部、内臓及び骨格の発達  
36 への影響はみられなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & Rapp,  
37 1975c)][7: メカ資料 1 -Tag13(1975)] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

38 JECFA は、30 mg/kg 体重/日まで投与しても影響はみられなかったとしている。(参  
39 照 4) [JECFA FAS25 -3. Comments]

40 FDA は、本試験における NOEL を 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA

1 1989]

2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、母動物及び胎児へ影響がみられなかった  
3 ことから、本試験におけるこの試験条件下では、NOAELを最高用量の30 mg/kg 体重/  
4 日と設定したの用量が母動物及び胎児に対するNOAELであった。催奇形性はみられな  
5 かった。 **青山専門委員修文**

6  
【事務局より】 JECFA は本試験に NOEL 等の設定を行っておりません。本試験において、NOAEL  
等の設定が可能か、ご検討くださいますようお願いいたします。

【渡邊専門委員】 30 mg/kg 体重/日投与群では複数のパラメーターで影響が認められていない  
ので、NOAEL を設定してよいと思います。

【青山専門委員】 高用量群 (30 mg/kg 体重/日投与群) においても、母動物及び胎児のいずれに  
も被験物質投与の影響がみられていないため、投与用量が不足して、必ずしも発生毒性 (催奇形  
性を含む) が陰性であるとは結論できないと考えられます。しかし、「この実験条件下では、30  
mg/kg 体重/日の用量が母動物と胎児に対する NOAEL であった」ということは可能です。

7  
8 (5) 発生毒性試験 (ラット) ①

9 ラット (Long Evans 系、雌) を用いた 生体機能学 (Biodynamics) に関連した 一連の  
10 試験が実施されている。各試験 ではほぼ同様のプロトコルが用いられており、投  
11 与を妊娠 6~15 日に行い、母動物を妊娠 20 日に安楽死処置し、明らかな毒性、体重増  
12 加量及び子宮パラメーターに関する母動物の観察を行った。児動物については、夫きさ  
13 頭殿長、体重、外表、内臓及び骨格の異常について調べた。 **青山専門委員修文**

14  
【青山専門委員】 「Biodynamics」は試験施設名になるので削除してください。

15  
16 ① 試験 A

17 妊娠ラット (20 匹/群) にアルベンダゾール (溶媒: 0.5% MC) を強制経口投与 (0、  
18 2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日) した。

19 30 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量及び生存率が低下した。この投与群  
20 では、胎児吸収率が著しく増加し、生存胎児が得られた腹は 2 腹に過ぎなかった。  
21 また、これらの腹から得られた生存胎児には、夫きさ頭殿長及び体重の低下と共に、  
22 多様な外表、内臓及び骨格の異常がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群で観察され  
23 た胎児奇形のうち、小趾肢症 (micromelia)、矢趾無肢症 (ectromelia)、大腿骨の弯  
24 曲 (curved femur) 等の四肢異常及び小胎児矮小症 (microfetalis) については、同  
25 様の所見が他の投与群にもみられた。しかしながら、それらの奇形の発生頻度は各群  
26 1~4 匹と低く、投与量にどの関連しておらずは必ずしも明確ではなかったが、1 又は  
27 2 同腹見群にのみであった 30 mg/kg 体重/日投与群の胎児と同じ型の奇形であること  
28 から、被験物質投与との関連を明確に否定することはできなかった。 (参照 4、7) [4:  
29 JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & Rapp, 1975e; Christian, 1984, 1987a)] [7: メカ資料 1 -  
30 Tag14(1975)] **青山専門委員修文**

31  
【渡邊専門委員】 microfetalis はあまり使われないので残しました。

【青山専門委員】 Ectromelia は、報告書提出当時、amelia（無肢症）と同義に使われたと思われます。

資料7（原データを記載した報告書）が存在するので、JECFA の判断を引用しつつ、専門調査会の結論を要約すべきと思います。

この試験の結果だけをみたら、「NOAEL が得られていない可能性がある」と判断するのが妥当だと思います。（ただし、追試（試験B）の結果を含めて総合判断すれば、少なくとも5 mg/kg 体重/日以下の投与群でみられた奇形の発現は偶発的と判断できます。）

## ② 試験 B

妊娠ラット（18～20 匹/群）<sup>11</sup>にアルベンダゾール（0.5% MC）を強制経口投与（0、0.5、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日）した。

10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、夫きさ頭殿長及び体重が低下した。また、矮小症、頭蓋裂、骨化遅延、短趾小肢症（micromelia）及び小胎児（microfetalis）（前後肢の長骨の短小化を含む。）の増加、無眼球症又は小眼球症などの奇形が散見され、胎児の骨化が遅延する傾向もがみられた。これらの所見の一部は 5 mg/kg 体重/日以下の投与群の胎児にも観察されたが、それらの頻度は 10 mg/kg 体重/日投与群より明らかに低かった。矮小症や小肢症は、低傾向ながら対照群の胎児にも観察された。

（参照 4、7）~~[4: JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & rapp, 1976)]~~[7: メカ資料1 -Tag15(1976)]

JECFA は、10 mg/kg 体重/日の用量で胎児の発育が遅延し、矮小症などの奇形の頻度が増加したと判断している。（参照 4） [4: JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & rapp, 1976)]

FDA は、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 15）

[FDA 1989] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

【渡邊専門委員】 micromelia : 小趾症に修正。短趾症でもよいと思いますが統一しました。

【青山専門委員】 JECFA の記載が報告書と一致せず、少なくとも micromelia の頻度については 10 mg/kg 体重/日投与群においても増加したとは解釈できませんので、原データに基づく本専門調査会の結論を記載すべきと思います。

また、JECFA の判断については、JECFA の評価書には誤解があるように見受けられますので、直訳せずに要約だけ記載しました。

## ③ 試験 C

牛（品種及び性別不明）にアルベンダゾール（0 又は 27.5 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、投与 48 時間後の肝臓を採材して乾燥凍結した。妊娠ラット（30～60 匹/群）にこの 29%凍結乾燥肝臓を混餌投与した。薬物摂取量は 0.42 mg/kg 体重/日相当と換算された。

投与に関連したと考えられる可能性のある唯一の所見は、投与群の二つの異なる同 2 腹尾をに由来とする 2 匹の胎児（2/248 例）にみられた趾四肢の骨の短小化短縮であった。これらの影響所見は対照群の460 例ではみられておらず、著者らは生体機能学的には試験実施施設ではまれなしかみられない所見であると指摘している。（参

<sup>11</sup> 一群当たりの匹数について、JECFA の評価書（参照 4）では 19～20 匹とあるが、参照 7 の資料を確認したところ 18～20 匹であったことから、参照 7 の資料に基づいて記載した。

1 照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Hogan & Rinehart, 1977)][7: メカ資料1 -Tag18(1977)]  
 2 これらの影響を受けた所見が観察された胎児の再評価では、見かけ上の変化が染色  
 3 不十分によるアーティファクトとして記載されていることを認めたが、上記述の記載  
 4 ~~についてを確認されていない~~することはできなかつた。明らかな欠失は、~~染色不十分~~  
 5 ~~によるアーティファクトとして記載された。~~(参照 4) [JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Christian,  
 6 1987b)] 青山専門委員修文

8 ④ 試験 D

9 牛(品種及び性別不明)にアルベンダゾール(0又は16.5 mg/kg 体重)を単回経口  
 10 投与し、投与12日後の肝臓を採材して乾燥凍結した。妊娠ラット(20~22匹/群)に  
 11 この10%、20%及び30%凍結乾燥肝臓を混餌投与した。薬物摂取量は、それぞれ約  
 12 0.02、0.04及び0.06 mg/kg 体重/日相当と換算された。

13 0.06 mg/kg 体重/日投与群では吸収~~胚~~数が増加したが、吸収~~胚~~数が9あった母動物  
 14 1例のデータを除けば、群間で有意な影響はみられなかつた。(参照 4、7) [4: JECFA  
 15 FAS25 -2.2.7.2(Schroeder & Rinehart, 1978)][7: メカ資料1 -Tag19(1978)]

16 JECFAは、これら一連の試験(試験A~D)における全体的なNOAELは5 mg/kg  
 17 体重/日と考えられたと結論している。(参照 4) [4: JECFA FAS25 -2.2.7.2(Schroeder &  
 18 Rinehart, 1978)] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

19  
 20 ~~JECFAは、ラットの発生毒性試験[II.7.(5)及び(6)]から、胚毒性、胎児毒性の影~~  
 21 ~~響及び外表異常は8.8 mg/kg 体重/日以上でみられ、骨格異常、特に6.62 mg/kg 体重/日~~  
 22 ~~の投与でみられた四肢欠損の所見から、発達毒性が最も感受性の高い指標であるとして~~  
 23 ~~いる。これらの試験のNOELを5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [JECFA FAS25~~  
 24 ~~-3. Comments]~~ 青山専門委員修文:同様の記載が(7)の直前にもあるので削除でいかがでしょうか。

25 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、試験A及びBにおいて10 mg/kg 体重  
 26 /日以上投与群の胎児に、夫きき頭殿長及び体重の低下、骨化遅延、並びに矮小症、頭蓋  
 27 裂、無眼球症又は小眼球症、短趾小肢症及び小胎児(前後肢の長骨の短小化を含む)の  
 28 増加がみられた等の胎児奇形が繰り返し認められていること、およびこれらの試験の5  
 29 mg/kg 体重/日以下の投与群でみられた奇形の方は対照群でみられたものと同じであり、  
 30 それらの頻度も低いことから、試験A~Dにおける全体的なNOAELを5 mg/kg 体重/  
 31 日と設定した。また、催奇形性は陽性であると判断した。 渡邊専門委員修文

32  
 【事務局より】 本試験では、複数の試験をまとめた全体的なNOAELの設定をしています。ご確  
 認くださいますようお願いいたします。

【渡邊専門委員】 全体的なNOAELの意味及びメリットがよく分かりませんが、試験A,Bと  
 試験C,Dとは試験方法が異なっていますので、一緒にすべきではないと思います。試験Bに  
 におけるNOAELを5 mg/kg 体重/日は良いと思います。このほか試験ごとにNOAELの設定を  
 考えればよいのではないのでしょうか。

【青山専門委員】 事務局のご提案を支持します。①の試験(試験A)では、低用量群(2 mg/kg  
 体重/日)においてもごく低頻度ながら小肢症や矮小症が観察されており、これらがいずれも  
 高用量群(30 mg/kg 体重/日)に出現した奇形と同じ奇形であることから、被験物質投与との

関連性を明確に否定することができません。しかし、この結果を受けて追加実施したと思われる②の試験（試験 B）では同じ型の奇形が対照群でも出現したことから、これらは一連の試験に用いられた系統のラットに自然発生するものと判断されます。これらを総合的に判断して NOAEL を設定するには、一連の試験結果をまとめて考察すべきと考えられます。

1  
2 (6) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料<sup>12</sup>>

3 妊娠ラット（SD 系、匹数不明）にアルベンダゾール（0、5.3、6.0、6.62、8.83、10.6  
4 又は 13.25 mg/kg 体重/日）、又は、ラットにおける代謝物である 9 種の代謝物（A、B、  
5 C、E、F、J、I、H 及び X<sup>13</sup>）を等モル以上の濃度で強制経口投与し、発生毒性試験が  
6 実施された。投与を妊娠 8～15 日に行い、母動物を妊娠 21 日に安楽死処置した。結果  
7 は要約のみで示されている。

8 アルベンダゾール~~では~~の 6.62 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸収率~~及び~~外表異  
9 常~~及び~~の出現率の増加を伴って、骨格異常の出現率が増加した。8.83 mg/kg 体重/日  
10 以上投与群では、胎児体重が低下した。主な異常奇形は、頭蓋顔面~~（craniofacial）~~及び骨  
11 の~~欠失異常~~であった。定性的に同様の所見が、アルベンダゾールスルホキシド（代謝物  
12 C）の等モル量でみられたが、他の代謝物（代謝物 A、B、E、F、J、I、H 及び X）で  
13 はいずれも影響はみられなかった。渡邊専門委員修文：英語は不要ではないでしょうか。とくに  
14 間違わないと思います。 青山専門委員修文

15 ミクロソーム酸化抑制剤である SKF-525-A の同時投与では、アルベンダゾールの胚  
16 毒性及び発達影響はほぼ完全に抑制された。（参照 4、7）[4: JECFA FAS25 -2.2.7.2 (Martin,  
17 1980)][7: メカ資料 1 -Tag16 Chapter 3(1980)]

18 ラットの発生毒性試験 [II. 7. (5) 及び(6)] から、胚~~毒性~~、胎児毒性~~の影響~~及び外表異  
19 常が 8.8 mg/kg 体重/日以上で、骨格異常（四肢~~欠損~~の異常）が 6.62 mg/kg 体重/日以上  
20 でみられたことから、発~~達~~生毒性が最も感受性の高い指標であるとして、JECFA はこ  
21 れらの試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。

22 また、アルベンダゾールスルホキシドを等モル量投与すると、アルベンダゾールでみ  
23 られた所見と定性的に同様の所見が得られたが、他の 8 種の代謝物では、いずれも影響  
24 はみられなかった。（参照 4）[JECFA FAS25 -3. Comments]

25 FDA は、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドに係る本試験の NOEL  
26 を 6 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 15）[FDA 1989]

27 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、6.62 mg/kg 体重/日以上投与群で、吸収~~  
28 ~~胚率及び外表異常が増加したことから、本試験における NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と~~  
29 ~~設定した。~~ 渡邊専門委員・青山専門委員修文

30  
31 【青山専門委員】 要約しか入手できず、用いた動物数もふめいであることから、参考データに  
止めるべきと考えます。

<sup>12</sup> 要約しか入手できず、用いた動物数等の試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

<sup>13</sup> 未同定の一時的な代謝物中間体を代謝物 X とした。

1 (7) 発生毒性試験（ラット）③<参考資料<sup>14</sup>>

2 牛（品種及び性別不明）にアルベンダゾールを単回経口投与（0 又は 20 mg/kg 体重）  
 3 し、投与 24、48 及び 96 時間後の肝臓を凍結乾燥した。妊娠ラット（SD 系、匹数不明）  
 4 にアルベンダゾール、又はこの 40%乾燥凍結肝臓を混餌投与し、発生毒性試験が実施さ  
 5 れた。投与量を 0、12、24 又は 36 mg/kg 体重/日となるように調整したが、肝臓を介し  
 6 て摂取した量は推定できなかった。投与を妊娠 8～15 日に行い、母動物を妊娠 21 日に  
 7 安楽死処置した。

8 アルベンダゾールを 24 mg/kg 体重/日以上投与した群では、実質的に 100%の胚致死  
 9 がみられ、唯一生存した胎児は小さく、骨格異常を有していた。他の投与群では異常は  
 10 みられなかった。（参照 4、7）[4: JECFA FAS25 -2.2.7.2 (Grannec, 1980)][7: メカ資料1 -  
 11 Tag17(1980)]

12 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

13 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、アルベンダゾールを用いた試験系のみ評~~  
 14 ~~価可能と考え、24 mg/kg 体重/日以上投与群において胚致死がみられたことから、本試~~  
 15 ~~験における NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。~~ 青山専門委員修文

16 【事務局より】 NOAEL 等を設定できますでしょうか。

【渡邊専門委員】 投与量が正確に推定できないので、NOAEL の推定は困難であると考えます。

【青山専門委員】 試験に用いたラットの数が不明なので、この試験における NOAEL は設定せ  
 ず、参考データとして扱うべきと考えます。

## 17 (8) 発生毒性試験（ウサギ）

18 妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）を用いたアルベンダゾール（溶媒：MC）の強制経  
 19 口投与（0、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与  
 20 を妊娠 7～19 日に行い、母動物を妊娠 30 日に安楽死処置した。

21 母動物において、30 mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加したが、少なくともその一  
 22 部は感染症又は寄生虫によるものと推測された。一方、体重比較については群内におけ  
 23 るバラツキ変動が大きかったため、意義はないものと考えられた。いずれの投与群におい  
 24 ても対照群との間で統計学的に有意な差は検出されなかった。10 mg/kg 体重/日以上投  
 25 与群では、妊娠初期から中期にかけて母動物の体重減少が観察され、妊娠 0～7 日及び  
 26 妊娠 7～19 日の体重増加量には対照群との間で統計学的に有意な差が認められた。

27 30 mg/kg 体重/日投与群において、着床数ではなく黄体数が大きな原因と考えられる  
 28 着床率の有意な低下と、吸収胚率及び欠指症の増加がみられた。10 mg/kg 体重/日以上  
 29 投与群では、胎児の夫きき頭殿長及び体重が抑制された。（参照 4、7）[4: JECFA FAS25 -  
 30 2.2.7.3 (Killen & Rapp, 1975d)][7: メカ資料1 -Tag20(1975)] 渡邊専門委員・青山専門委員修  
 31 文

32 JECFA は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児に成長遅延がみられたことから、  
 33 NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4）[JECFA FAS25 -3. Comments)]  
 34

<sup>14</sup> 用いた動物数等の試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

1 FDA は、本試験における NOEL を 5.0 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 15) [FDA  
2 1989]

3 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、~~母動物に投与の影響はなく、~~10 mg/kg 体  
4 重/日以上投与群で妊娠初期から中期にかけて母動物の体重が減少し、~~胎児にの大きさ~~  
5 ~~頭殿長~~及び体重~~の~~が抑制~~がみ~~られたことから、本試験における母動物~~及び胎児~~に対す  
6 る NOAEL を~~最高用量の 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を~~5 mg/kg 体重/日  
7 と設定した。また、催奇形性は陽性であると判断した。 青山専門委員修文

### 9 (9) 発生毒性試験（羊）＜参考資料<sup>15</sup>＞

10 羊を用いた発生毒性試験が二試験実施されている。

11 交配させた雌羊（Dorset Horn Cross 種及び Clun 種、15～44 頭/群）にアルベンダゾ  
12 ールをドレンチで単回経口投与（0、7.5、10、15 又は 20 mg/kg 体重）し、自然分娩さ  
13 せた。投与を妊娠 17 日に行った。二試験合わせた各群の動物数はそれぞれ、71、43、  
14 44、43 及び 42 頭であった。

15 母動物において、毒性影響はみられなかったが、20 mg/kg 体重投与群で早産が他の群  
16 に比べ多くみられた。この群の早産児はすべて死産であり、結果的に 20 mg/kg 体重投  
17 与群の生存児数~~と~~と~~出産後~~ 55 日~~以降~~まで~~に~~生存した児数は低下した。数例は死の直前  
18 又は商用には~~生存でき~~適さないとされたことから安楽死処置されたため、出産児の産後  
19 の総損失率は、0、7.5、10、15 及び 20 mg/kg 体重投与群でそれぞれ、22/123、4/67、  
20 11/73、12/73 及び 39/61 例であった。

21 これらの児の剖検では、20 mg/kg 体重投与群において、上顎前突~~（prognathia）~~、側  
22 弯症~~（scoliosis）~~、二分脊椎~~（spina bifida）~~及び短尾~~（reduced tail）~~の増加がみられ、  
23 15 mg/kg 体重以上投与群において、腎臓の変位~~（displaced）~~、未発達~~（poorly developed）~~  
24 及び欠失~~（absent）~~がみられた。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25 -2.2.7.4 (Tesh & Harper,  
25 1977)] [7: メカ資料 1 -Tag21 (1977)] 渡邊専門委員修文：特殊なものではないので英文は不要では  
26 ないでしょうか。 青山専門委員修文

### 28 (10) アルベンダゾールスルホキシドの生殖毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>16</sup>＞

29 アルベンダゾールスルホキシドのラットを用いた生殖又は周産期/出産後の毒性に関  
30 する試験は提出されなかった。

31 ネットビミン及びアルベンダゾールはともに生殖に有害影響を生じることが示されて  
32 おり、それぞれの NOEL は 15 及び 5.8 mg/kg 体重/日であった。(参照 6、10) [6: EMEA (C1)  
33 -10] [10: EMEA (C2) - 7] 渡邊専門委員修文

### 35 (11) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>16</sup>＞

36 ラットを用いた発生毒性試験から、アルベンダゾールスルホキシドの高用量投与では  
37 胚毒性が、低用量（7 mg/kg 体重/日）投与で胎児発達障害が生じたが、6 mg/kg 体重/日

15 家畜を用いて実施されていることから、参考資料とした。

16 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

1 の投与では影響はみられなかった。試験報告書からは、この発達障害が催奇形性に関するものなのか、又は単に胎児毒性に関するものなのかが不明~~(unclear)~~であるが、ネト  
2 ビミン及びアルベンダゾールはともに明確に催奇形性を有することから、発達障害が催  
3 奇形性に関するものであるという仮定は妥当と考えられた。

4 ラット以外の動物種を用いたアルベンダゾールスルホキシドに関する試験は実施さ  
5 れていない。(参照 6、10) [6: EMEA(C1) -9][10: EMEA(C2) -6] 渡邊専門委員修文

8 (12) アルベンダゾールスルホキシドの発生毒性試験 (各種動物) <参考資料 16>

9 アルベンダゾールスルホキシドの最高血漿中濃度と催奇形性の関係を表 19 に示した。  
10 (参照 4) [JECFA FAS25 -2.2.7.4 (Bogan & Marriner, 1984)]

11 表 29 アルベンダゾールスルホキシドの最高血漿中濃度と催奇形性の関係

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	最高血漿中濃度 (mg/mL)	催奇形性
羊	10	2.50	あり
牛	10	0.57	なし <sup>a</sup>
ウサギ	30	8.82	あり
ラット	10	6.6	あり
マウス	30	測定されず	なし
ヒト	400 mg/ヒト	0.16	なし <sup>b</sup>

13 a: 胚毒性はみられたが催奇形性はみられなかった。

14 b: 意図的に実施された試験ではない。

16 8. その他の毒性試験

17 (1) 眼及び皮膚刺激性試験 (ウサギ)

18 ウサギ (品種、性別及び匹数不明) の結膜嚢にアルベンダゾール粉剤を滴下 (100 mg)  
19 又は擦過した皮膚又は正常皮膚に閉塞性に塗布 (500 mg) し、眼及び皮膚の刺激性試験  
20 が実施された。

21 いずれの部位において一次性刺激作用はみられなかった。(参照 4、7) [4: JECFA FAS25  
22 -2.2.6 (Macko et al., 1975b)][7: メカ資料 1 -Tag1]

24 アルベンダゾールスルホキシドは、ウサギの眼及び皮膚に対して一次刺激作用は示さ  
25 なかった。(参照 10) [EMEA(C2) -10]

27 (2) 感作性試験

28 アルベンダゾールは感作性を示さなかった。

29 アルベンダゾールスルホキシドは、モルモットを用いた Maximization 試験において  
30 陽性の結果を示したことから、皮膚感作物質であると考えられた。(参照 10、11) [10:  
31 EMEA(C2) -10][11: EMEA(3) -16]

1 (3) 一般毒性試験ベンズイミダゾール類の生物学的作用について

2 ベンズイミダゾールは、チューブリンと結合し、微小管に対する重合を阻害する。線  
3 虫及び哺乳類細胞において、複数のベンズイミダゾールの阻害濃度を比較すると、選択  
4 的な作用が明らかにされた。(参照 4) [JECFA FAS25 -2.2.8 (reviewed in Sharma & Abuzar,  
5 1983)]

6 JECFA は、アルベンダゾールを用いた一般毒性試験でみられた影響のいくつかは、  
7 ベンズイミダゾール類の生物学的作用の一つ、チューブリン重合に影響し、紡錘体形成  
8 及び有糸分裂の抑制により説明されるだろうとしている。(参照 4) [JECFA FAS25 -  
9 3. Comments)]

10 

【事務局より】 項目名を変更しましたので、ご確認くださいませようお願いいたします。
---

11  
12 9. ヒトにおける知見

13 アルベンダゾールは、ヒトにおいて胃腸の寄生虫感染症の治療に 80 か国で 6 年間使  
14 用されてきており、その推奨用量は 400 mg/ヒトである。ヒトにおけるアルベンダゾー  
15 ルの使用に関する公表文献は数多く報告されている。

16 ナイジェリアにおけるフィールド試験において、16~18 歳の 17 人の未経産女性が妊  
17 娠最初の 3 か月に、不注意に 400 mg のアルベンダゾールを単回投与されたが、母子に  
18 いずれの副作用はみられなかったと報告されている。(参照 4、9) [4: JECFA FAS25 -2.8]  
19 (Marriner *et al.*, 1986) (A. B. C. Nwosu, 1985)] [9: 豪州資料(8.4)]

20 アルベンダゾールスルホキシドのヒトへの暴露から生じる実質的な安全性について、  
21 利用可能なデータはない。(参照 6) [EMA(C1) -13]

### 1 III. 食品健康影響評価

#### 2 1. 国際機関等における評価

##### 3 (1) JECFA における評価

4 JECFA は、1990 年にアルベンダゾールを評価している。

5 アルベンダゾールの投与による最も重要な毒性学的影響は、その催奇形性作用であり、  
6 ラットにおける四肢欠損 (limb defects) が発達毒性の最も感受性の高い指標であると考  
7 えられた。

8 ラット、ウサギ及びイヌを用いた複数の試験において、5 mg/kg 体重/日の NOEL が  
9 報告されている。ラットの生殖試験において、雄に対する NOEL 1 mg/kg 体重/日が得  
10 られているが、この試験における次の投与量は 10 mg/kg 体重/日である。また、ラット  
11 を用いた多世代繁殖試験において、最高用量の 11.6 mg/kg 体重/日投与群で受胎能に影  
12 響はなく、児動物の体重増加抑制に基づき NOEL 5.8 mg/kg 体重/日が設定されている。

13 これらのことから、JECFA は、NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、  
14 アルベンダゾールの一日内摂取許容量 (ADI) を 0~0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

15 安全係数 100 は、アルベンダゾールについて、ヒトにおいて吸収されにくく、速やか  
16 に代謝されること、ほとんどの代謝物に催奇形能はないこと、ヒトにおいて医薬品とし  
17 て使用されていること、食品中の残留が測定されることなどを考慮して設定された。(参  
18 照 4) [JECFA FAS25 -3, 4]

##### 19 (2) EMEA における評価

20 EMEA の動物用医薬品委員会 (CVMP) は、1992 年にラット及びウサギの催奇形性  
21 に対する NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾールの ADI  
22 を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。この大きな安全係数は、催奇形性の影響に必要とみ  
23 なされた。(参照 6) [EMEA (1) -4]

24 1996 年に、CVMP はアルベンダゾールスルホキシドを評価している。

25 CVMP は、アルベンダゾールスルホキシドについては EC 薬事規則 (Rules Governing  
26 Medicinal Products in the European Community) Volume VI で提示された試験が全  
27 て実施されていないが、~~アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドは代謝に  
28 において密接に関連しており、アルベンダゾールスルホキシドの試験を補完するためにア  
29 ルベンダゾールの試験で得られた安全性データが適用できるほど、アルベンダゾールと  
30 アルベンダゾールスルホキシドの代謝は密接に関連していると考えられた。試験を用い  
31 ることができる~~と判断した。 **舞田専門委員修文**

32 催奇形性、免疫調節、肝毒性及び精巣毒性といった様々な影響に対する NOEL は 5  
33 mg/kg 体重/日であった。この NOEL に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾール及  
34 びアルベンダゾールスルホキシドの両方に対するグループ ADI を 0.005 mg/kg 体重/日  
35 と設定した。この大きな安全係数は、アルベンダゾールにより生じた催奇形性の重症度  
36 を補うのに必要とみなされた。また、遺伝毒性リスクがないとされる暴露量が確認され  
37 ていないが、この大きな安全係数により、リスクを最小限にできると考えられた。(参照  
38 6) [EMEA (C1) -14]

39 CVMP は、1997 年にこの ADI を再考している。1992 年の ADI の設定以降、アルベ  
40

1      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マウスを用いた  
2      *in vivo* の小核試験の結果であり、この結果は変異原性の危険性を示唆した。安全係数  
3      1,000 は、この危険性を許容可能なレベルまで下げるのに十分であるとみなされ、ADI  
4      0.005 mg/kg 体重/日が再確認された。(参照 3) [EMA(2) -17]

5      CVMP は、その後、1999 年にアルベンダゾールスルホキシドの評価書を、2004 年に  
6      アルベンダゾールの評価書を公表しているが、ADI は変更されていない。(参照 10、11)  
7      [EMA(C2) -11][EMA(3) -18]

8      【事務局より】 波線部①について、訳をご確認くださいようお願いいたします。  
① 原文 “it was considered that ABZ and ABZ-oxide were so closely associated in their metabolism that use could be made of safety data from studies of ABZ to complement the ABZ-oxide studies.”  
【山手専門委員】 示される訳で良いと思います。  
【舞田専門委員】 この記述は、p.25 の「(6) 残留マーカーについて」と関連して、アルベンダゾールスルホキシドは結局、アルベンダゾールと同じ代謝物を生成するので、毒性学的にはアルベンダゾールの毒性データを適用できることを意味しているのではないのでしょうか。

9  
10      (3) 豪州政府における評価

11      APVMA は、1994 年にウサギの発生毒性試験及びイヌを用いた亜急性毒性試験に基づき  
12      NOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、アルベンダゾールの ADI を 0.05  
13      mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9、16) [豪州資料: R-56573/ATS28789 (p. 5)][ADI LIST]

14  
15      (4) FDA における評価

16      FDA は、1989 年にアルベンダゾールを評価している。

17      FDA は、ラットが最も感受性の高い動物種であり、催奇形性試験が最も感受性の高い  
18      試験であると判断し、アルベンダゾールの総残留物の安全な濃度を設定するための  
19      NOEL はラットを用いた発生毒性試験における催奇形性影響に基づく 5 mg/kg 体重/日  
20      であるとした。この値に安全係数 1,000 を適用し、アルベンダゾールの ADI を 0.005  
21      mg/kg 体重/日と設定した。(参照 15、17) [FDA 1989][FDA 1994]

22  
23      2. 食品健康影響評価について

24      (1) アルベンダゾールの ADI 設定について

25      各種遺伝毒性試験により、アルベンダゾールは、in vitro ヒトリンパ球を用いた小核  
26      試験及び染色体不分離試験、*in vivo* のマウス骨髄小核試験で陽性の結果であったを示  
27      し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘  
28      発したが、その作用機序はチューブリンとの結合による微小管の重合阻害による染色体  
29      の数的異常によるものと考えられ、閾値が設定できる。したがって、アルベンダゾール  
30      は、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示  
31      さないと考えられた。マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験から、発が  
32      ん性はみられなかったことから、アルベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI  
33      の設定が可能であると判断された。

1 アルベンダゾールの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラット  
 2 を用いた生殖毒性試験における精細管の低形成であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日  
 3 であった。しかしながら、本試験の最小毒性量が 10 mg/kg 体重/日であり、ラットを用い  
 4 た 3 世代繁殖試験では、最高用量の 11.6 mg/kg 体重/日で繁殖能への影響はみられず、  
 5 児動物の生存率及び児体重低下に基づく NOAEL 5.8 mg/kg 体重/日が得られている。一  
 6 方で、~~ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験及び~~イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試  
 7 験において、~~分葉核好中球への影響又は WBC (特に好中球) の低下が、ラット及びウ~~  
 8 ~~サギを用いた発生毒性試験において、胎児への影響 (体重抑制、骨化遅延等) がみられ~~  
 9 ており、これらに基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られている。ラット及びウサギを  
 10 用いた発生毒性試験においても、胎児に対する NOAEL は、体重抑制や骨化遅延等に基  
 11 づき 5 mg/kg 体重/日であると判断されたが、10 mg/kg 体重/日以上の投与量で明らかな  
 12 催奇形性が認められ、胎児奇形として矮小症、頭蓋裂、無眼球症又は小眼球症、小趾症  
 13 等の誘発が確認されている。 青山専門委員修文 これらのことから、食品安全委員会動物  
 14 用医薬品専門調査会は、~~ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験及び~~イヌを用いた 6 か  
 15 月間亜急性毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験で得られた NOAEL  
 16 5 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。

17 追加の安全係数を必要となった場合、記載ぶりについてはご検討願います。

18 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験  
 19 においてみられた胎児奇形の影響を鑑み、安全係数として〇〇を追加することが適当と  
 20 考えた。

21 これらのことから、

22 アルベンダゾールの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100〇〇を  
 23 適用し、0.05〇〇 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

24  
 25 以上より、アルベンダゾールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採  
 26 用することが適当と考えられる。

27  
 28 アルベンダゾール \*\*\*\*\* mg/kg 体重/日

29 【以下についてご検討願います】

① ADI の設定根拠となる NOAEL 等：

・ NOAEL 5：

~~ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験：分葉核好中球への影響 (LOAEL 30) (参考資料)~~

イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験：WBC (特に好中球) の低下 (LOAEL 30)

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験：胎児への影響 (体重抑制、骨化遅延等) (LOAEL 10)

・ NOAEL 4 (LOAEL 16)

イヌを用いた 4 週間亜急性毒性試験：ALP 上昇、体重増加抑制

・ NOAEL 1 (LOAEL 10)

ラットを用いた生殖毒性試験：精細管の低形成

(参考) ラットを用いた 3 世代繁殖試験：児動物体重抑制 NOAEL 5.8 (LOAEL 11.6)

② 安全係数：追加の安全係数

【松尾専門委員】 他の機関と異なりこれらを NOAEL の対象とする事の説明を加えるのが好ましいと考えます。同時に催奇形性の危険度を考慮しないのであればその説明を加えるのが好ましいと考えます。

【渡邊専門委員】 ラットがもっとも感受性が高い動物種及び催奇形性試験がもっとも感受性が高い試験であることについての明確な根拠がないと思います。追加 10 は必要ないのではないのでしょうか。

【青山専門委員】 比較的低用量（少なくとも NOAEL の 2 倍，JECFA によれば 1.4 倍以下）で催奇形性が明らかであり，医薬品としても妊婦への処方禁忌とされているので，追加の安全係数が必要と考えます。

1

2 (2) アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドの食品健康影響評価について

3 アルベンダゾールは生体内でアルベンダゾールスルホキシドに代謝されることが明  
4 らかとなっており、当該成分を主成分とした動物用医薬品は海外で使用されている。そ  
5 のため、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、アルベンダゾールスルホキシ  
6 ドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ  
7 ADI として次の値を採用することが適当であると考えられる。

8

9 アルベンダゾール \*\*\*\*\* mg/kg 体重/日（アルベンダゾールとして<sup>17)</sup>

10

【事務局より】 アルベンダゾールスルホキシドを含めたグループ ADI の設定についてご検討を  
お願いいたします。

【山手専門委員】 グループ ADI 設定の過去の化学物質など、参照となるものがあれば当日提  
示願います。

11

12 暴露量については、当該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  
13 ととする。

14

15

---

<sup>17</sup> アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として

1 表 30 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)		
				JECFA	EMEA	FDA
アルベンダゾール	マウス	90 日間亜急性毒性	0、5、10、40、80、 混餌投与	— 40 以上雄及び 80 以上雌：肝臓の絶対及び相対重量の増加	— 肝毒性及び精巣毒性 (マウス、ラット及びイヌの試験を総合して)	/
			0、200、800、1,600、 混餌投与			
		25 か月間慢性毒性/発がん性併合	0、25、100、400、 混餌投与	25 肝臓に小葉中心性空胞	—	25 肝臓の変化、雌雄生殖器の影響
		発生毒性	0、2、5、10、30、 強制経口投与 (妊娠 6~15 日)	30 影響なし	— 内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含む) を含む異常	30
	ラット	4 週間亜急性毒性	0、4、25、48、168、 強制経口投与	— 48 以上：Hb、Ht、RBC 及び WBC 低下、精巣、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成等	— 肝毒性及び精巣毒性 (マウス、ラット及びイヌの試験を総合して)	/
				91 日間亜急性毒性		
		26 週間亜急性毒性	F <sub>0</sub> ：0、1、2.5、5、 F <sub>1</sub> ：0、5、30、45 (→0、5、20)、 混餌投与	— F <sub>0</sub> ：影響なし F <sub>1</sub> ：20 以上：骨髄細胞系列が持続的に抑制		/
		28 か月間慢性毒性/発がん性併合	F <sub>0</sub> ：0、1、2.5、5、 F <sub>1</sub> ：0、3.5、7、20、 混餌投与	7 死亡率の増加、好中球減少、Chol. 上昇、精巣変性、肝脂肪変性、 発がん性なし。	7 肝毒性及び精巣毒性 (マウス、ラット及びイヌの試験を総合して)	7 発がん性なし。

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)		
				JECFA	EMA	FDA
		3世代繁殖	混餌濃度0、30、75、150 ppm (0、2.3、5.8、11.6)、 混餌投与	5.8 F <sub>1a</sub> 及び F <sub>2b</sub> 児動物：生存率及び又は 体重増加量の低下	5.8 児動物：授乳期生存率及び成長低下	150 ppm
		生殖毒性	0、1、10、30、 強制経口投与 (雄のみ)	1 鼻周囲の乾性出血、精細管の低形成	—	
		周産期・授乳期 投与	0、5、20、40、 強制経口投与 (妊娠 16～20 日又は妊娠 16 日～授乳 20 日)	20 母動物：産児数及び児重量低下 児動物：肺及び腎臓の小型化、全身浮腫	—	20 生存率低下、概要及び 骨格異常増加、出生児 体重減少等
		発生毒性	A：0、2、5、10、30、 B：0、0.5、2、5、10、 C：0、0.42 (凍結乾燥牛肝臓) D：0、0.02、0.04、0.06 (凍結乾燥牛肝臓) 強制経口又は混餌投与 (妊娠 6～15 日)、	5 8.8 以上：胎児影響及び外表奇形 6.62 以上：骨格異常 (四肢欠損)	5 (ラット及びウサギの試験) 内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含む) を含む異常	5 (B についてののみ)
		発生毒性	0、5.3、6.0、6.62、8.83、10.6、 13.25、 強制経口投与 (代謝物も投与) (妊娠 8～15 日)	アルベンダゾールのスルホキシド代謝物では、等モル量で定性的に同様の所見がみられたが、他の 8 種の代謝物では影響は見られなかった。		
		発生毒性	0、12、24、36、 混餌投与 (妊娠 8～15 日)	— 24 以上：胚致死、骨格異常		
	ウサギ	発生毒性	0、2、5、10、30、 強制経口投与 (妊娠 7～19 日)	5 胎児の大きさ及び重量の抑制		5

被験物質	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)			
				JECFA	EMA	FDA	
	イヌ	4 週間亜急性毒性	0、4、16、48、168、 強制経口投与	— 16 以上：体重増加抑制、ALP 上昇	— 肝毒性及び精巣毒性 (マウス、ラット及びイヌの試験を総合して)	/	
		91 日間亜急性毒性	0、2、10、39 (FDA は 30)、 カプセル経口投与	— 投与に関連した影響なし			30
		6 か月間亜急性毒性	0、5、30、60、 カプセル経口投与	— 30 以上雌：摂餌量の低下、好中球の低下			5
	羊	発生毒性	0、7.5、10、15、20、 単回経口投与 (妊娠 17 日)	10 腎臓の変位、未発達及び欠失	— 内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含む) を含む異常	/	
アルベンダゾールスルホキシド	ラット	13 週間亜急性毒性	投与量不明 (3.3、10.9、12.9、 34 以上)、 経口投与	/	3.3 免疫系の活性化 (脾臓の髄外造血、脾細網細胞の過形成及びリンパ節の過形成を伴う脾臓重量増加)	/	
		発生毒性	投与量不明、 経口投与	/	— 7 以上：胎児発達障害	/	
ADI 設定根拠				NOEL : 5 SF : 100	NOEL : 5 SF : 1000	NOEL : 5 SF : 1000	
ADI 設定根拠資料				ラットを用いた発生毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験及びイヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験	ラット及びウサギを用いた発生毒性試験	ラットを用いた発生毒性試験	
ADI				0-0.05	0.005	0.005	

## 1 &lt;別紙 1：代謝物略称&gt;

代謝物	略称	化学名
A	アルベンダゾールスルホン	methyl N-(6-propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate
B	<del>5</del> -ヒドロキシアルベンダゾールスルホン	methyl N-( <del>5</del> -hydroxy-6-propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate <span style="background-color: yellow;">ご確認願います</span> <span style="background-color: yellow;">山崎専門委員修正</span>
C	アルベンダゾールスルホキシド	methyl N-(6-propylsulfinyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate
D	未同定代謝物	—
E	2-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl N-[6-(2-hydroxypropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate
F	CH <sub>3</sub> -SO-アルベンダゾール	methyl N-(6-methylsulfinyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate <span style="background-color: yellow;">ご確認願います</span>
G	1-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl N-[6-(3-hydroxypropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate
H	Nメチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン	1-methyl-6-propylsulfonylbenzimidazol-2-amine
I	2-アミノアルベンダゾールスルホン	6-propylsulfonyl-1H-benzimidazol-2-amine (5-propylsulfonyl-1H-benzimidazole-2-amine)
J	2-アミノアルベンダゾールスルホキシド	6-propylsulfinyl-1H-benzimidazole-2-amine <span style="background-color: yellow;">ご確認願います</span> <span style="background-color: yellow;">す</span>

2

【事務局より】 代謝物 B、F 及び J については、他の代謝物の IUPAC を参照に作成したものですので、ご確認いただきますようお願いいたします。（不明の場合は削除いたします。）

3

4

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
ChE	コリンエステラーゼ
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol.	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
Glob	グロブリン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総たん白質
WBC	白血球数

2

3

4

5

## 1 &lt;参照&gt;

- 2 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  
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Ed. 2013
- 5 3. EMEA: “ALBENDAZOLE”, Committee for Veterinary Medicinal Products,  
6 Summary Report (2), 1997. [EMEA(2)]
- 7 4. JECFA: “Albendazole”. Toxicological evaluation of certain veterinary drug  
8 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 666 on INCHEM.  
9 [JECFA FAS25]
- 10 5. グラクソ・スミスクライン株式会社：医薬品添付文書. 駆虫剤「エスカゾール®錠  
11 200mg」, 2013年7月改訂（第10版）. [医薬品添付文書]
- 12 6. EMEA: “ALBENDAZOLE SULPHOXIDE”, Committee for Veterinary Medicinal  
13 Products, Summary Report (1), 1996. [EMEA(G1)]
- 14 7. ゴエティス・ジャパン株式会社：Albendazole 試験報告書 1～3（非公表） [メーカー資  
15 料1～3]
- 16 8. JECFA: Albendazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals 41-  
17 2, 1989. [FAO FNP41-2]
- 18 9. APVMA: Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for:  
19 Albendazole. [豪州資料]
- 20 10. EMEA: “ALBENDAZOLE OXIDE”, Committee for Veterinary Medicinal  
21 Products, Summary Report (2), 1999. [EMEA(G2)]
- 22 11. EMEA: “ALBENDAZOLE (Extrapolation to all ruminants)”, Committee for  
23 Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3), 2004. [EMEA(3)]
- 24 12. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
- 25 13. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth  
26 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO  
27 Technical Report Series, No. 788, 1989. [JECFA TRS788]
- 28 14. U Fulya, S Suleyman: Lack of the Antimutagenic Effect of Ascorbic Acid on the  
29 Genotoxicity of Albendazole in Mouse Bone Marrow Cells. Bulletin of the  
30 Veterinary Institute in Pulawy, 2009; 53: 493-497 [文献①]
- 31 A. Ramírez T, Benítez-Bribiesca L, Ostrosky-Wegman P, Herrera LA: In Vitro Effects  
32 of Albendazole and Its Metabolites on the Cell Proliferation Kinetics and  
33 Micronuclei Frequency of Stimulated Human Lymphocytes. Archives of Medical  
34 Research, 2001 Mar-Apr; 32 (2): 119-122 [文献②]
- 35 B. Ramírez T, Eastmond DA, Herrera LA: Non-disjunction events induced by  
36 albendazole in human cells. Mutation Research, 2007 Jan 10; 626(1-2): 191-195.  
37 [文献③]
- 38 C. Oztas S, Salman AB, Tatar A, Yigiter M, Yazgi H, Ertek M, et al: Genotoxic effect  
39 of albendazole in pediatric patients with hepatic hydatid disease. International  
40 Journal of Infectious Diseases, 2007 Sep; 11(5): 446-449. [文献④]

- 1 15. FDA: NADA110-048 Valbazen® - original approval, 1989. [FDA 1989]
- 2 16. Australian Government Department of Health, Office of Chemical Safety: ADI
- 3 LIST. Acceptable Dairy Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals.
- 4 Current as of 20 June 2014. [ADI LIST]
- 5 17. FDA: NADA 140-934 VALBAZEN ® - original approval, 1994. [FDA 1994]