

(案)

動物用医薬品評価書

レバミゾール

2009年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄)及び残留試験	7
(1) 薬物動態試験(マウス)	7
(2) 薬物動態試験(ラット)	7
(3) 薬物動態試験(ウサギ)	8
(4) 薬物動態試験(イヌ)	8
(5) 薬物動態試験(牛)	8
(6) 薬物動態試験(羊)	8
(7) 薬物動態試験(ヒト)	9
(8) <i>in vitro</i> における試験	9
(9) 代謝試験(ラット)	10
(10) 代謝試験(鶏)	10
(11) 代謝試験(イヌ)	11
(12) 代謝試験(サル)	11
(13) 代謝試験(ヒト)	11
(14) 残留試験(牛)	11
(15) 残留試験(乳汁)	12
(16) 残留試験(羊)	13
2. 急性毒性試験	13
3. 亜急性毒性試験	14
(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	14
(3) 1ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)	14
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	14
(5) 3ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ、ポアオン投与)	14
4. 慢性毒性試験	15
(1) 18ヶ月間慢性毒性試験(ラット)	15

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
5. 発がん性試験	16
(1) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	16
(2) 発がん性試験(ラット)	16
6. 遺伝毒性試験	17
7. 生殖発生毒性試験	18
(1) 繁殖毒性試験(ラット)	18
(2) 催奇形性試験(ラット)	19
(3) 催奇形性試験(ウサギ)	19
8. その他試験	20
(1) レバミゾール誘発性の溶血に関する臨床報告(イヌ)	20
(2) 安全性試験(豚)	20
(3) 経皮投与試験(ヒヒ)	20
9. ヒトにおける知見	20
10. 特殊試験	22
(1) 血液学的影響に関する特殊試験(イヌ)	22
(2) 免疫作用に関する特殊試験(イヌ)	23
(3) ヒトに対する免疫作用	24
(4) 血液障害の発生率	25
Ⅲ. 食品健康影響評価	26
1. JECFA 及び我が国における評価について	26
2. ADIの設定について	26
3. 食品健康影響評価について	27
・表5	28
・別紙1	30
・別紙2	31
・参照	32

〈審議の経緯〉

2005年11月29日 暫定基準告示(参照1)
2007年2月5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
について要請(厚生労働省発食安第0205013号)
2007年2月8日 第177回食品安全委員会(要請事項説明)
2009年5月15日 第12回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年8月18日 第113回動物用医薬品専門調査会
2009年10月29日 第307回食品安全委員会(報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理) * : 2009年7月9日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

(2009年9月30日まで)

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

(2009年10月1日から)

石川 さと子		能美 健彦	
石川 整		舞田 正志	
小川 久美子		松尾 三郎	
寺岡 宏樹		三森 国敏	
寺本 昭二		山口 成夫	
天間 恭介		山崎 浩史	
頭金 正博		山手 丈至	
中村 政幸		渡邊 敏明	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年4月22日まで)

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

(2009年9月30日まで)

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

要 約

広域スペクトルを持つ寄生虫駆除剤である「レバミゾール」(CAS No. 14769-73-4)について、JECFA レポート等の各種評価書を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態 (マウス、ラット、ウサギ、鶏、イヌ、牛、羊、サル、ヒト及び *in vitro*)、残留 (牛、乳汁及び羊)、急性毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (マウス及びラット)、遺伝毒性、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ) 及びヒトにおける知見等である。

わが国における過去の評価 (2000 年) では、イヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、ADI 0.006 mg/kg 体重/日が設定されている。

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を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、閾値が存在すると考えられた。

また、新たに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発がん性は認められなかった。

したがって、レバミゾールは、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 1 週間 6 日のカプセル投与による 1 年間慢性毒性試験における溶血性貧血並びに Ht、Hb 及び RBC の減少、赤芽球及び未熟な顆粒球の増加で、NOAEL は、1.25 mg/kg 体重/日であった。

ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として、種差 10、個体差 10、投与が 1 週間 7 日でなく 6 日であること、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、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及び動物用医薬品としてのレバミゾールは寄生虫感染症の治療を目的として使用されるものであり継続的に使用されるものではないことを考慮した追加の係数 2 の 200 を適用し、0.006 mg/kg 体重/日と設定することが適当であり、JECFA の評価と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。

以上より、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/日を設定することが適当であると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：レバミゾール

英名：Levamisole

3. 化学名

IUPAC

英名：(6S)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole

CAS (No.14769-73-4)

英名：(S)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole

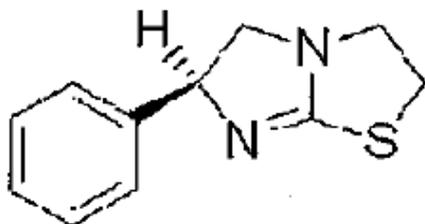
4. 分子式

$C_{11}H_{12}N_2S$

5. 分子量

204.292

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況

レバミゾールは広域スペクトルを有する寄生虫駆除剤であり、テトラミゾールの左旋性鏡像異性体である。

日本では、動物用医薬品として、塩酸レバミゾールを有効成分とする経口投与剤が牛（搾乳牛を除く）の牛肺虫、豚の豚回虫、鶏（産卵鶏を除く）の鶏回虫等の駆除を効能・効果として、レバミゾールを有効成分とする外皮塗布剤（ポアオン剤）が牛（搾乳牛を除く）の牛肺虫等の駆除を効能・効果として承認されている。経口投与剤の投与量は、牛 7.5 mg/kg 体重、豚 5.0 mg/kg 体重、鶏 20~30 mg/kg 体重で、使用禁止期間は、それぞれ 7、5 及び 9 日間とされている。また、外皮塗布剤の投与量は、10 mg/kg 体重で、使用禁止期間は 18 日間とされている。外国では羊等に対しても使用されている。

ヒト用医薬品としては、日本での承認はないが、外国では、寄生虫駆除剤として 2.5

mg/kg 体重の単回投与で用いられている。また、がん治療におけるアジュバント療法など様々な適応で使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 2、5)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA レポート、厚生省（当時）の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告、ニュージーランド政府提出資料等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

(1) 薬物動態試験（マウス）

マウス (C3H black) を用いた ³H-標識レバミゾールの単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) による薬物動態試験を実施した。投与 0.5、1、4、8、16、24、48、72、96 時間及び 8 日後における放射活性の生体内分布について調べた。

投与 30 分後に最も高い放射活性が見られた。また、肝臓で最も高い放射活性が見られ、投与 96 時間後において微量に残存していることが確認された。胆汁中に高い放射活性が見られ、メラニンとの有意な結合性も示唆された。(参照 2)

(2) 薬物動態試験（ラット）

ラット (CD cobs) を用いて ³H-標識レバミゾールを単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、4、8、16、24、48、72、96 時間及び 8 日後における放射活性の生体内分布について全身オートラジオグラフィを用いて調べた。

投与 30 分後に最も高い放射活性が見られた。また、肝臓で最も高い放射活性が見られ、投与 96 時間後において微量に残存していることが確認された。(参照 2)

ラット (5 匹/群) を用いて各種の放射標識²したレバミゾールを単回強制経口投与 (15 mg/kg 体重) し、吸収、分布及び排泄について調べた。

放射活性は急速に吸収されて全身に分布し、その後、尿及び糞中から排泄された。レバミゾールの約 91 %が投与後 8 日間に回収された。なお、残りの 9 %は未確認の経路への排泄ではなく、実験上の誤差によるものと考えられた。投与後 12 時間で尿中に約 40 %が排泄されたが、その後の腎臓からの排泄は限定的で最終的な総排泄量は 48 %であった。糞中へは投与後 48 時間で約 41 %が排泄された。投与 8 日後においては組織中に約 0.9 %が残存していた。放射活性は肝臓及び腎臓で高く、投与 48 時間後で肝臓 0.8 µg/g、腎臓 0.57 µg/g であった。(参照 2)

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

² 主に ¹⁴C の 8 位を使用。その他に ¹⁴C の 6 位、フェニル基のパラ位の ³⁵S 及び ³H を使用。

ラット (SD 系、雄) を用いて ^3H -標識レバミゾールを単回経口又は筋肉内投与 (7.5 mg/kg 体重) し、血漿、組織及び排泄物中の総放射活性及び薬物濃度を測定した。

組織は投与 1、4、8 及び 24 時間後に、排泄物は投与 4、8、12、24、32、48、56 及び 72 時間後に採取した。投与 1 時間後において、血漿中の放射活性のうち未変化体が占める割合は 45 %に過ぎないことが示された。投与 24 時間後には、投与経路に関わらず腸管に最大の分画が認められた。投与後 72 時間までに、放射活性のほとんどが尿中へ排泄 (68~78 %) され、残りは糞中へ排泄 (17~33 %) された。尿中への排泄は最初の 12 時間の間に 50 %を超え、尿中分画の 6.3~8.5 %はレバミゾールで、5.8~8.0 %は代謝物の 4-ヒドロキシレバミゾールであった。胆汁中への排泄は、筋肉内投与では 26 %であったが、経口投与では 13 %であった。(参照 2)

(3) 薬物動態試験 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、3 匹) を用いたレバミゾールの単回経口投与 (10 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

投与 30 分後に血漿 C_{\max} 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が認められ、血漿 $T_{1/2}$ は 425 分であった。投与 4 時間後の血漿中濃度は 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(参照 2)

(4) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌを用いたレバミゾールの単回静脈内又は単回経口投与 (10 mg/kg 体重、錠剤) による薬物動態試験が実施された。

薬物動態パラメータから、経口投与において概ねよく吸収されることが示唆された。絶食動物で 64 %、給餌動物で 44 %の吸収率を示した。 $T_{1/2}$ は 1.3~1.8 時間で、排泄は比較的速やかであった。(参照 3)

(5) 薬物動態試験 (牛)

牛 (雌、4 頭) を用いて塩酸レバミゾールを単回経口投与 (塩酸塩として 8 mg/kg 体重、水溶性散剤) し、投与 3、6、12、24 及び 36 時間後の血中濃度について調査した。

血中 C_{\max} 及び血中 T_{\max} は、1.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 3 時間であった。その後減少し、投与 24 時間後には検出限界 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満となった。(参照 7)

(6) 薬物動態試験 (羊)

羊 (去勢雄、4 頭、約 26 kg) を用いた塩酸レバミゾールの単回経口投与 (塩酸塩として 8 mg/kg 体重、水溶性散剤) による薬物動態試験が実施された。

血中濃度は、投与 3 時間後に最も高くなり、その後減少した。投与 48 時間後には、4 例中 3 例が、投与 60 時間後には全例が検出限界 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満となった。

(参照 7)

(7) 薬物動態試験 (ヒト)

健常ヒトボランティア (男性 3 名) に ^3H -標識レバミゾールを単回経口投与 (150 mg) し、薬物動態試験が実施された。

血漿 C_{\max} は投与 2~4 時間後に認められ、総放射活性の 40 % が未変化体であった。未変化体の血漿 $T_{1/2}$ は 4 時間であったが、総放射活性の $T_{1/2}$ は 16 時間であった。主な排泄経路は尿中で、約 70 % が排泄された。一方、糞中への排泄は 3~5 % であった。排泄された物質の約 4 % が未変化体で、残りは代謝物であった。(参照 2)

50~150 mg の範囲で、レバミゾールの全身に対する暴露は用量に比例していた。

レバミゾールの血漿タンパク結合率は 51 % であった。胆汁への排泄は主要経路とは考えられなかった。(参照 3)

健常ヒトボランティア (男女各 3 名) にレバミゾール (5 mg/mL 溶液) を単回経口投与 (1、10、50 mg) し、無作為三元交差試験による薬物動態試験が実施された。

血漿 T_{\max} は約 1 時間で、その時の平均血漿 C_{\max} は 10 mg 投与群で 25.5 ± 8.8 ng/mL、50 mg 投与群では 119 ± 42 ng/mL と用量依存的な上昇が認められた。1 mg 投与群については、投与 1 時間後に 1 名で 5.2 ng/mL が検出されたのみであった (検出限界: 5 ng/mL)。外挿法により 1 mg 投与群の C_{\max} は約 2 ng/mL と推定された。(参照 3)

(8) *in vitro* における試験

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た。 ^{14}C -標識レバミゾールとミクロソームを 37 °C で 2 時間インキュベートし、代謝物を HPLC で分析した。レバミゾールの濃度が 1~500 μM の範囲における代謝速度は、ヒト、豚及び牛のミクロソームで遅く、同じ濃度範囲において、イヌと羊のミクロソームでは少なくとも 10 倍の代謝速度を示した。この濃度では、代謝は飽和状態に達しなかった。代謝物分画について、標準物質と共にクロマトグラフィー分析を行ったが、より詳細な代謝物の検討は行わなかった。この結果から、イヌ及び羊のミクロソームにおいてその他に 2 つの極性代謝物が存在したことを除き、イヌ、豚、羊、牛及びヒトでは、少なくとも定性的には同様の代謝経路を有することが確認された。ミクロソーム分画後の上清には特記すべき代謝物は認められなかった。

イヌ、豚、羊、牛及びヒトから分離した肝細胞を ^{14}C -標識レバミゾールと共にインキュベートした。懸濁培養物は 37 °C で 2 時間、初代培養細胞は 37 °C で 72 時間以上暴露した。代謝物の分析は HPLC により行い、標準物質と共にクロマトグラフィー分析を行うことによって、さらに特徴付けを行った。レバミゾールの代謝は初代細胞培養よりも懸濁培養で顕著であり、代謝速度はイヌ > 羊 > 豚 > 牛 > ヒトの順であった。

イヌ、豚、羊、牛及びヒトに見られる主要代謝経路には、チアゾリジン環開裂後の脂

肪族鎖酸化 (R92535) とチアゾリジン環の加水分解後の S-メチル化及びスルホキシド化 (R43037) が含まれる。イヌ、豚、羊及び牛における他の主要代謝経路はイミダゾリジン環の脱水素後のスルホキシド化 (R66003) である。ヒトの肝細胞では、イミダゾリジン環の脱水素 (R45714) と芳香族水酸化 (R9313) という別の主要代謝経路が認められている。後者の経路における R9313 の生成を除き、ヒトの主要代謝経路はその他の種における *in vitro* の試験においても認められた。

主な代謝物の略称及び構造式を別紙 1 にまとめた。

多数の非主要代謝物が各種の動物で認められているが、特定はされていない。

イヌ、豚、羊及び牛における放射活性の約 10~30 %が抽出不可能であった (インキュベートした濃度の 3.6~10 %に相当。)。ヒトの肝細胞については検討されていない。

(参照 3)

(9) 代謝試験 (ラット)

ラットにレバミゾールを投与し、TLC 分析により代謝物を確認したところ、50 種以上の代謝物の存在が確認された。尿中、糞中及び組織抽出物中の定性的な代謝様式はほぼ同様であった。また、4 種類の主要代謝経路が考えられた。量的に最も重要な代謝経路は、イミダゾール環の二重結合の酸化的導入に伴う (又はそれらへと続く) 硫黄のスルホキシドへの酸化及びフェニル環のパラ位への水酸基の導入である。2 番目に重要な代謝経路は、チアゾリジン環のオキシイミダゾール代謝物への加水分解である。3 番目の代謝経路は、p-ヒドロキシテトラミゾールの生成及びそれに続いて起こるグルクロン酸抱合である。最も重要性の低い経路は、チアゾール環の加水分解によるメルカプトエチル中間物の生成並びにそれに続いて起こるスルホキシド及びスルホンへの酸化である。代謝物の約 20 %が未確認であることから、関与しているのはこれらの代謝経路だけではないと考えられる。(参照 2)

ラット (Wistar 系) を用いて ¹⁴C-標識レバミゾールを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、尿中の放射標識物質を HPLC により分析した。

その結果、主要代謝物は R92535 (尿中の放射活性の 20 %)、未変化体 (16 %) 及び R9313 及びそのグルクロン酸抱合体 (13 %) であった。その他、10 種類の代謝物が低濃度で検出された。(参照 3)

(10) 代謝試験 (鶏)

鶏を用いた放射標識塩酸レバミゾールの投与による吸収、分布、代謝及び排泄試験が実施された。

その結果、尿及び糞中への排泄は、投与 8、24 及び 192 時間後には、それぞれ、投与された塩酸レバミゾールの約 60、90 及び 97 %であった。また、尿中の主要代謝物は、R92535 であり、ラットの場合に見られた、完全なチアゾール環を有する代謝物は見られなかった。(参照 6)

(1 1) 代謝試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種) を用いて ^{14}C -標識レバミゾールを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、尿中の放射標識物質を HPLC により分析した。

その結果、未変化体 (尿中の放射活性の 24 %) が主要成分であった。他の主要代謝物は R92535 (13 %)、R43037 (10 %) 並びに R9313 及びそのグルクロン酸抱合体 (11 %) であった。その他、9 種類の代謝物が低濃度で検出された。(参照 3)

(1 2) 代謝試験 (サル)

サル (カニクイザル) を用いて ^{14}C -標識レバミゾールを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、尿中の放射標識物質を HPLC により分析した。

尿中の放射活性では大部分が R92535 (62 %) の形で認められた。他の主要成分は未変化体 (12 %)、R43837 (7 %) 並びに R9313 及びそのグルクロン酸抱合体 (7 %) であった。その他、9 種類の代謝物が低濃度で検出された。(参照 3)

(1 3) 代謝試験 (ヒト)

ヒトの薬物動態に関する論文調査から、レバミゾールは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 % に過ぎないことが明らかになり、投与量の 17 % が R9313 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝されると報告されている。しかし、その他の代謝物は同定されていない。(参照 3)

(1 4) 残留試験 (牛)

牛を用いた塩酸レバミゾールの単回経口投与 (7.5 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。

腎臓、肝臓、小腸、筋肉、乳汁、血液及び尿中の残留を調べたところ、投与 144 時間後の腎臓、肝臓、小腸、筋肉の各組織からは、塩酸レバミゾールは検出されなかった。乳汁中では、投与 72 時間後以降、血漿中では投与 24 時間後以降、尿中では投与 48 時間後以降には検出されなかった。(参照 6)

牛 (3 頭/群) を用いてレバミゾールをポアオン投与 (10 及び 15 mg/kg 体重) し、投与 3、7 及び 14 日後に筋肉、肝臓、皮下脂肪及び腎臓の組織中残留について調査した。

他の組織に比べ肝臓における平均残留量が最も高く、投与 3 日後の平均濃度は、10 及び 15 mg/kg 体重投与群において 0.33 及び 0.22 $\mu\text{g/g}$ であった。10 mg/kg 体重投与群における筋肉、皮下脂肪及び腎臓の平均残留濃度は、それぞれ 0.011、0.009 及び 0.025 $\mu\text{g/g}$ であった。10 mg/kg 体重投与群における投与 7 及び 14 日後の肝臓の平均残留濃度は、0.11 及び 0.09 $\mu\text{g/g}$ であり、15 mg/kg 体重投与群における投与 7 及び 14 日後の肝臓の平均残留濃度は、0.01 及び 0.071 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。両投与群の投与 7 及び 14 日後の他の組織では残留はほとんど認められなかった。(参照 7)

牛（3頭/群）を用いてリン酸二水素レバミゾールを単回皮下投与（レバミゾールとして8 mg/kg 体重）し、投与2時間、7及び8日後に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、尿及び血中の残留について調査した。

結果を表1に示す。

表1 牛における組織中平均残留濃度 (µg/g 又は µg/mL)

	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	尿	血液
投与2時間後	2.4	16	15	1.5	2.2	2.8
投与7日後	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.05	<0.05
投与8日後	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.05	<0.05

牛（3頭/群）を用いて塩酸レバミゾールを単回強制経口投与（塩酸塩として8 mg/kg 体重）し、投与2時間後から96時間後にかけて血中濃度を測定した。また、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における組織中残留濃度は、投与2時間、1、2及び4日後に調査した。

血中 C_{max} は、投与2時間後から投与6時間後にかけて測定され、投与2時間後では平均28 µg/mL（3例）、投与6時間後では平均26 µg/mL（6例）であった。6例中5例で投与24時間後までに検出限界（0.05 µg/mL）未満となった。

組織中の残留濃度については、全ての組織で、投与2時間後ではレバミゾールが検出されたが、投与1日後から減少し、投与2日後には検出限界（0.10 µg/g）未満となった。

牛を用いて塩酸レバミゾールの単回経口投与（塩酸塩として8 mg/kg 体重、ペースト剤）による残留試験が実施された。

投与2時間後における平均残留濃度は、筋肉で1.87、脂肪で1.20、腎臓で9.12、肝臓で14.3 µg/gであった。筋肉、脂肪及び腎臓では、投与48及び72時間後に、肝臓では投与120及び168時間後に検出限界（0.1 µg/g）未満となった。（参照7）

(15) 残留試験（乳汁）

泌乳牛（5頭）を用いてリン酸二水素レバミゾールを単回皮下投与（レバミゾールとして8 mg/kg 体重）し、投与12、48及び60時間後の乳汁中の残留について調査した。

乳汁中レバミゾール濃度は、投与12時間後に0.56 µg/mLであったが、投与48及び60時間後では検出限界（0.01 µg/mL）未満であった。

泌乳牛（5頭）を用いたレバミゾールの8 mg/kg 体重の用量での単回水薬投与（塩酸塩）、混餌ペレット剤投与（樹脂酸塩）、オブラート投与（塩酸塩）及び注射投与（リン酸塩）による乳汁中の残留試験が実施された。

乳汁中塩酸レバミゾール濃度は、投与12時間後に水薬投与で0.50、混餌ペレット剤投与で0.55、オブラート投与で0.58、注射投与で0.32 µg/mLであったが、水薬投与では投与48及び60時間後で検出限界（0.01 µg/mL）未満になった。また、他の3投与方

法では、投与 60 及び 72 時間後には検出限界未満になった。

泌乳牛（5 頭）を用いて塩酸レバミゾールを 8 mg/kg 体重の用量で強制経口投与又は水薬投与（水溶性粉剤）し、12 時間間隔で乳汁中の残留について調査した。

乳汁中レバミゾール濃度は、投与 12 時間後が最も高く、強制経口で 0.58、水薬投与で 0.50 µg/mL で、24 時間後には、それぞれ、0.10 及び 0.05 µg/mL まで減少した。48 時間後には、検出限界（0.01 µg/mL）未満であった。（参照 7）

（16）残留試験（羊）

羊（去勢雄、対照群を含めて 15 頭、平均 20.3 kg）を用いた塩酸レバミゾールの単回強制経口投与（塩酸塩として 8 mg/kg 体重）による血中及び組織中残留試験が実施された。

血中濃度は、投与 6 時間後に最も高くなり、その後減少した。投与 48 時間後には、全血液試料で、検出限界（0.05 µg/mL）未満であった。

組織中濃度は、投与 3 時間後に最も高くなり、その後減少した。投与 48 時間後には全組織で、検出限界（0.10 µg/g）以下であった。（参照 7）

2. 急性毒性試験

レバミゾールの急性毒性試験の結果を表 2 に示した。

なお、豚では、混餌投与（40 mg/kg 体重）試験を行ったが、死亡は認められなかった。

（参照 2、6）

表 2 急性毒性試験結果概要

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	205~285	
		169	155
	静脈	20~28	
		13.5	13.4
	皮下投与	102~121	
		110	68.3
ラット	経口	458~1,100	
		392	498
	静脈	17~28	
		21.3	22.1
	皮下投与	81~89	
		103	76.7
経皮投与	252 (性別不明)		
ウサギ	経口投与	458	
	静脈内投与		25

3. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Alderley Park 系アルビノ、6~8 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、50、100 mg/kg 体重/日) による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与群に中程度の体重減少、肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。(参照 2)

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、6~8 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、100、400、1,600 ppm、目標用量 0、10、40、160 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

生存率及び臨床所見では投与に起因する影響は認められなかった。160 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量及び臓器重量の減少が認められた。一方、全投与群の雌及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 (尿 pH の上昇を除く)、病理組織学的検査において、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 2)

(3) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたレバミゾールの経口投与 (0、10、20 mg/kg 体重/日) による 1 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

臨床所見として運動失調及び痙攣が認められ、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で死亡が認められた。全投与群で試験期間中に体重の減少が認められた。血液学的及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。病理組織学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の脳の血管周囲にリンパ球浸潤 (lymphoid cuffing) が認められたこと以外に明らかな変化は認められなかった。(参照 2)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群、投与開始時 2 歳以下) を用いたレバミゾールの経口投与 (0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

臨床所見、摂餌量、体重、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量並びに病理組織学的検査 (6 mg/kg 体重/日投与群のみ実施) を検査項目とした。特にレバミゾールによる溶血の影響を確認するため、使用したイヌは、予め測定した赤血球溶血に対する感受性に基づき各投与群に振り分けた。メトヘモグロビン及び赤芽球症をモニターした。

本試験において、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上のことから、NOAEL は本試験の最高用量である 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 2)

(5) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ、ポアオン投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたポアオン投与 (0、2.5、10、40 mg/kg

体重/日) による 3 ヶ月間亜急性毒性試験を行った。レバミゾールの 20 %溶液を背部皮膚に連日ポアオン投与した。

40 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重の減少が認められたが、臨床所見、眼科学的検査、心拍数、血圧、心電図、血液及び血液生化学検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査において投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。(参照 2)

4. 慢性毒性試験

(1) 18 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、6~8 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、50、200、800 ppm、目標用量 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日) による 18 ヶ月間慢性毒性試験が実施された。なお、雌雄各群 10 匹について投与 12 ヶ月後に中間剖検を行い、残りについては投与 18 ヶ月後に最終剖検を行った。

投与に起因すると考えられる臨床所見及び死亡は認められなかった。

体重では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で試験期間を通して増加抑制が認められたが、10 mg/kg 体重/日投与群では投与 12 ヶ月後の雌のみで有意な増加抑制が認められた。

摂餌量では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で平均摂餌量が減少した。

血液生化学検査では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP が、投与 12 ヶ月後の 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でビリルビンがわずかに増加した。

臓器重量については、40 mg/kg 体重/日投与群の多くの臓器の絶対重量が減少したが、比重量は増加した。

病理組織学的変化として、40 mg/kg 体重/日投与群で精巣の精上皮細胞の変性、肝臓に軽度の慢性的な刺激 (chronic stimulation) が認められた。

眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査に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。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重の有意な増加抑制が認められたことから、本試験の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、6)

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、8~10 ヶ月齢、雌雄各 3 匹/群) を用いた経口投与 (0、1.25、5、20 mg/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて週 6 日行い、対照群には乳糖 (250 mg) 入りのカプセルを同様に投与した。

投与後 8 週までに、20 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で重篤な溶血性貧血が認められた。血液学的検査では、Ht、Hb 及び RBC の減少、赤芽球及び未熟な顆粒球の増加が認められた。これらの血液学的パラメータは、休薬後約 2 週間で正常値まで回復したが、溶血性貧血については投与再開により再発した。体重、摂餌量、眼科学的検査、血圧、心電図、血液生化学検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査においては、投与に起因した影響は認められなかった。5 mg/kg 体重/日投与群

の雌に溶血性貧血及び血液学的検査への影響が認められたことから、本試験の NOAEL は、1.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

5. 発がん性試験

(1) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

マウス (albino Swiss 系、7~8 週齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたレバミゾールの飲水投与 (0、12.5、50、200 ppm、目標用量 0、5、20、80 mg/kg 体重/日) による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

投与 12~14 ヶ月後における生存率は、雌の対照群で約 40 %、雄の全投与群で 50 % 未満であり、有効な発がん性試験に求められる生存率と比べると、かなり低かった。

肉眼所見では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

担がん状態のマウスの数及び各種腫瘍の発生率に投与との関連性は認められなかったが、観察可能な組織数は、発がん性試験に求められるものよりも少なかった。(参照 2)

(2) 発がん性試験 (ラット)

① ラット (Wistar 系、3 ヶ月齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、50、200、800 ppm、目標用量 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日) による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

全群の雄の生存率が投与 16 ヶ月までに 50 % 以下となり、最終生存率は 2~6 % であり、対照群の最終生存率も雄で 4 %、雌で 10 % とかなり低かった。

担がん状態のラットの数及び各種腫瘍の発生率に投与との関連性は認められなかったが、検査に供された組織試料は発がん性試験に求められるものよりも少なかった。

(参照 2)

② ラット (F344/DuCrj、6 週齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、60、300 ppm、推定摂取量 : 0、2.1、11 mg/kg 体重/日) による 104 週間発がん性試験が実施された。

摂餌量は、対照群と比較して雌の高用量群で減少傾向が認められたが、単位体重当たりの被験物質摂取量は雌雄共に用量相関性が認められた。また、雌の 300 ppm 投与群で認められた最終体重の有意な減少は摂餌量の減少に起因している可能性が考えられた。

病理組織学的検査の結果、高頻度に認められた腫瘍性病変として下垂体の腺腫が雌雄各群で認められ、また、精巣の間細胞腫が各群で認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。一般に F344 ラットでは下垂体の腺腫や精巣の間細胞腫は自然発生率の高い腫瘍性病変として知られており、本試験で認められたこれら腫瘍の発生頻度も自然発生率の変動範囲内であると考えられた。その他、雌雄とも諸臓器に低頻度ながら腫瘍性病変が散見されたが、発生頻度には、いずれも対照群との間に有意差は認められず、発がん性は認められなかった。(参照 8)

6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 3、4 にまとめた。(参照 2)

表 3 *in vitro* 試験

試験	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	10~10,000 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	250 µg/mL	陽性
	ヒト培養リンパ球	5,000 µg/mL (+S9) 1,000 µg/mL (-S9)	陰性
姉妹染色分体 交換試験	ヒトリンパ球	非投与のボランティア由来の 培養リンパ球	陽性

表 4 *in vivo* 試験

試験	試験対象	用量	結果
染色体異常試験	ヒトリンパ球	150 mg	陽性
小核試験	マウス赤血球	3~75 mg/kg 経口投与	陰性
優性致死試験	雌雄マウス	10、40、160 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

上記のように、*in vitro* の染色体異常試験及び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が、*in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験、*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の結果であった。

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、閾値が存在すると考えられた。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖毒性試験(ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (25、100、400、1,600 ppm、目標用量 1.25、5、20、80 mg/kg 体重/日) による交配前投与試験が実施された。

被験物質の投与は、雄は 60 日間、雌は 14 日間実施し、投与終了後それぞれ無処置の動物と交配させた。雌動物の半数は妊娠 13 日に剖検し、子宮内の胚子の数と位置を確認し、子宮の状態と共に吸収胚の有無について確認した。残りの雌動物は妊娠 22 日に剖検し、胎児の数と子宮内位置を記録し、外部検査を行った。胎児の連続切片標本、エックス線分析などにより、内部異常の検査を行ったほか、アリザリンレッド染色による透明骨格標本作成時にも内部異常の有無を調べた。

本試験において親動物の生殖能力に対する影響は認められず、胎児にも異常は認められなかった。

本試験の NOAEL は、雌雄親動物及び胎児ともに本試験の最高用量である 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

妊娠ラット (Wistar 系、3~4 ヶ月齢、20 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、100、400、1,600 ppm、目標用量 0、5、20、80 mg/kg 体重/日) による 3 世代器官形成期投与試験が実施された。

被験物質の投与は F₀、F₁ 及び F₂ 世代の雌の妊娠 6~15 日に実施し、そのほかの期間は基礎飼料を給餌した。F₀ 母動物を出産させ、得られた F₁ 児動物が 3 ヶ月齢に達した時点で雌 80 匹及び雄 (非同腹児) 40 匹を選抜して交配させた。F₂ 母動物については、催奇形性及び胚毒性の評価のために妊娠 22 日にと殺したことを除き、F₁ 世代と同様の方法で選抜及び交配を行った。

本試験において母動物及び胎児に対して投与に起因する影響は認められなかった。

本試験の NOAEL は、母動物及び胎児に対して本試験の最高用量である 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

妊娠ラット (Wistar 系、3 ヶ月齢、雌 20 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、25、100、400、1,600 ppm、目標用量 0、1.25、5、20、80 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 16 日から授乳 21 日の離乳時まで実施した。

母動物では、80 mg/kg 体重/日投与群で体重の増加抑制が認められた。

児動物では、80 mg/kg 体重/日投与群で死産児発生率の上昇、出生時体重の減少、授乳期の体重増加抑制及び生存率の減少が認められた。

本試験の NOAEL は、母動物及び児動物とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 2)

(2) 催奇形性試験 (ラット)

① ラット (Wistar 系) を用いたレバミゾールの混餌投与 (0、25、100、400、1,600 ppm、目標用量 0、1.25、5、20、80 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6～15 日に行い、妊娠 22 日にと殺して胎児の生死及び外部、骨格、内部異常の有無を検査した。

母動物の体重、摂餌量等には投与に起因する影響は認められなかった。1,600 ppm 投与群で吸収胚の発生率がわずかに上昇した。

本試験の NOAEL は、母動物に対して本試験の最高用量である 80 mg/kg 体重/日、胎児に対して 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

② ラット (雌、20 匹/群) を用いたレバミゾールの経口投与 (0、10、50、100 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は、妊娠 0～20 日に行った。半数例については妊娠 20 日に剖検し、胎児はアリザリンレッド染色透明骨格標本により骨格への影響を調べた。残りの半数例については分娩させ、授乳 21 日に検査を行った。

母動物では体重の用量依存的な増加抑制が認められた。子宮内容に関する各種パラメータ、胚・胎児毒性又は出生後の児の発育については、投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日の用量は母動物に対して LOAEL、胎児及び児動物に対しては本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日が NOAEL であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(3) 催奇形性試験 (ウサギ)

① ウサギ (ニュージージーランド種、雌、20 匹/群) を用いたレバミゾールの強制経口投与 (0、10、40 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は、妊娠 6～18 日に行い、妊娠 28 日に剖検して胎児検査を実施した。

投与による母動物の死亡は認められなかった。

40 mg/kg 体重/日投与群では、対照群に比べて母動物の平均体重の著しい増加抑制が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群の吸収胚及び死亡胎児の発生率、ならびに胎児に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たが、いずれも背景データの範囲内であり、胎児において投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

本試験の NOAEL は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

② ウサギ (Dutch 種、6～7 匹/群) を用いたレバミゾールの経口投与 (0、25、75 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠期間を通して行い、妊娠 28 日に剖検した。胎児は、各項目の検査後、骨格検査を行った。

本試験では、母動物及び胎児のいずれにも投与に起因する影響は認められなかった。本試験の NOAEL は、母動物及び胎児で、本試験の最高用量 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

8. その他試験

(1) レバミゾール誘発性の溶血に関する臨床報告 (イヌ)

イヌにおけるレバミゾール誘発性の溶血に関する臨床報告は、全て犬糸状虫症の治療のためのレバミゾールの長期間使用に関連したものであった。投与方法は 2 週間毎に変更され、最高用量は 10~24 mg/kg 体重/日、低用量は 2~3 mg/kg 体重/日であった。治療開始 3~6 週後に貧血が認められた。(参照 2)

(2) 安全性試験 (豚)

豚 (雌雄各 5 頭/群) を用いて塩酸レバミゾールを単回混餌又は飲水投与 (0、8、24、40 mg/kg 体重/日) し、1 週間後に同量を再投与した試験が実施された。

飲水投与群では、混餌投与群に比べてより症状が重篤であった。用量依存的な流涎及び嘔吐が認められ、40 mg/kg 体重/日投与群では振戦、頻呼吸及び一過性の横臥が認められ 10% が死亡した。

一方、混餌投与では、40 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び嘔吐のみが認められ、病理組織学的検査では肝臓毒性を示唆する所見が見られた。著者らは臨床症状及び肝臓病変は可逆性の変化であることに基づき、40 mg/kg 体重/日までの混餌投与、24 mg/kg 体重/日までの飲水投与は豚に対して安全であると結論付けた。(参照 2)

(3) 経皮投与試験 (ヒヒ)

ヒヒ (23 kg、雄) 1 頭を用いて、レバミゾールを経皮投与 (10、20、40 mg/kg 体重/日、各投与間に 10 日及び 4 日間の間隔をあけて投与) した結果、40 mg/kg 体重投与において軽い興奮作用が認められた。(参照 2)

9. ヒトにおける所見

ヒトにおけるレバミゾールの使用に関する安全性について検討されている。レバミゾールのヒトにおける臨床適用としては、寄生虫駆除、慢性関節リウマチ、炎症性疾患、感染症及びがんの治療などがある。寄生虫感染症治療のための使用は別として、これらの適用は、レバミゾールの免疫調節作用によるものと考えられる。これまでにいくつかの副作用が報告されているが、その中で最も重要な副作用とされるのは、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である。低頻度ではあるが無顆粒球症が 50~200 mg/日の連続投与や隔週の週 3 日間投与の継続的な治療で発症している。血液学的な影響はリウマチ患者では約 5% で認められるが、感染症の患者ではわずか 0.2% である。この論文の著者は無顆粒球症の発症は用量依存的であるとしている。

また、レバミゾール誘発性の無顆粒球症に関する 110 報の文献 (1973~1984 年) によ

ると、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認められるが、動物用医薬品としての使用との相関は認められなかった。

その他、レバミゾールの副作用に関する多数の臨床報告がある。以下に2件の事例を概説する。

13週間にわたり、毎週2日間連続で2.5 mg/kg 体重/日のレバミゾールのみを投与されたがん患者において、無顆粒球症の発症が認められ、投薬が中止された。当該患者の総白血球数は、1,100 細胞/mm³であった。骨髄は細胞過剰状態と考えられ、相対的な赤血球過形成で骨髄造血はほとんど認められなかった。巨核球が認められた。休薬7日後では、当該患者の骨髄は細胞減少状態であったが、骨髄造血が認められた。赤血球系の細胞は減少し、巨核球は著しく減少した。第1週の間、一過性ではあるが、重度の血小板減少症が発生した。

骨髄は、10～14日後に回復し、循環血液中の好中球濃度が反動によって高い値を示した。循環血液中の免疫複合体に対する白血球凝集試験及びC1q 偏移試験を用いて、免疫学的検討を行った。急性期において、血清中にレバミゾール依存性の白血球凝集物が高力価で確認された。第1週の間、患者血清は、わずかに自発的白血球凝集を誘発したが、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であった。循環血液中のC1q 反応性物質は好中球減少症の発現7日後に最高値に達したが、同時に白血球凝集力価も最高値を示した。

また、別の報告例として、血清反応陰性の関節リウマチの病歴を有し、幼少時代には結節性紅斑、35歳から37歳にかけては血管神経性浮腫の既往を持つ52歳の女性患者についての臨床報告例がある。この患者は、1週間に1回、50 mg のレバミゾールの治療を受けていた。レバミゾール投与後、軽度のインフルエンザ様症候群が認められた。6回目の投与後に症状は悪化し、口内潰瘍の形成が認められ、7回目の投与後では症状はさらに悪化した。6日後、多形核白血球は225 /mm³となった。骨髄検査では、前骨髄球の増加が見られたが、骨髄球の段階で成熟が停止していることが示された。一方、赤血球形成については正常であり、鉄芽球は認められなかった。2ヵ月後に10 mg のレバミゾールを投与したところ副作用は認められなかったが、投与24時間後の多形核白血球数に31%の減少が認められた。2週間後、レバミゾールを25 mg 投与したところ、臨床症状が認められ、投与32時間後には多形核白血球数は43%の減少が認められた。20の白血球細胞系について凝集反応を行ったところ、19/20例で陰性の結果が得られた。また、細胞毒性試験についても陰性であった。

また、個別症例のほか、レバミゾールに関する血液学的な副作用に関して、初期の疫学的な調査結果が報告されている。レバミゾールの治療を受けている6,217例の患者のうち副作用が見られた267例について調査を行った。主な副作用としては無顆粒球症(2.3%)、皮膚発疹及び熱性疾患が認められた。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た。無顆粒球症は自然に回復が可能であった。また、レバミゾールを補助療法と

して使用した 203 例のがん患者において、低頻度の白血球減少症と無顆粒球症 (0.4 %) が認められている。がん治療におけるレバミゾールの補助療法に関する 46 件の比較試験 (患者数 2,635 例) について、その有効性と無顆粒球症の発症率に関して検討され、無顆粒球症の発症率は、5~200 mg/kg の範囲で毎週 2 日間連続投与した患者 (3.1 %) の方が、2 週間毎に 3 日間連続投与した患者 (0.1 %) よりも高かったとされている。

レバミゾールによる無顆粒球症の発病機序についての研究が行われている。その免疫学的特性に基づき、研究の焦点は免疫学的パラメータに絞られた。レバミゾールの投与を受けた好中球減少症を示す患者及びレバミゾールの投与を受けた正常な患者の各々 10 例の血清を用いて評価を行った。その結果、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、顆粒球障害性 IgM 抗体が確認された。一方、対照患者の血清には顆粒球障害は見られなかった。

また、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。

血清における顆粒球障害と無顆粒球症の間には密接な相関関係が認められたことから、無顆粒球症は自己抗体に関連していると考えられた。

ヒトでみられるレバミゾール誘発性の無顆粒球症とイヌの溶血性貧血の病因に関する報告がなされている。著者らは、得られた結果から、イヌの溶血性貧血とヒトの無顆粒球症とは臨床症状は異なるが同様の免疫学的機序に基づくものであるとしている。(参照 2)

10. 特殊試験

(1) 血液学的影響に関する特殊試験 (イヌ)

血液学的影響を明らかにするために、イヌ (ビーグル種、雄 3 匹、雌 5 匹) を用いて、18 ヶ月間の試験期間中に様々な間隔でゼラチンカプセルによる強制経口投与が行われた。開始用量としてレバミゾールを 20 mg/kg 体重/日の用量で 8~14 週間投与した後、2~7 週の休薬期間をおき、その後、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日の用量で投与を実施した。明らかな毒性症状及び血液学的影響は以下のとおりであった。

20 mg/kg 投与では、全例で嘔吐が認められた。流涎は 5、10、20 mg/kg 体重/日投与のほとんどの動物で認められた。いずれの投与量においても、体重に明らかな影響は認められなかった。開始用量の投与期間中、6 例に血液学的変化が認められたため、投与 8 週後から休薬した。血液学的変化が認められた 6 例中 3 例で白血球及び血小板の減少が認められ、他の 3 例では RBC、Hb、Ht 及び血小板の減少が認められた。血液学的な影響は投与中止後 2~4 週間で明らかに回復した。

白血球減少症を示した 3 例に 2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日の用量で期間を変えて投与したところ、2 例ではそれ以上の血液学的な変化は認められなかったが、20 mg/kg 体重/日投与の他の 1 例は 3 週間後に死亡した。死亡例には肉眼的に明らかな変化はなく、死亡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た。

溶血性貧血が認められた3例に、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日を投与すると、全例において貧血の再発が認められた。投与期間中に貧血症状が発症し、非投与期間中に回復することは、約18ヶ月の試験期間を通して認められた。(参照3)

イヌ(ビーグル種、雌雄各50匹)を用いて、14ヶ月間の試験期間中に、様々な間隔でゼラチンカプセルを用いて強制経口投与が行われた。開始用量としてレバミゾールを20 mg/kg 体重/日の用量で14週間投与(インターバルI)後、約3~12週間隔の休薬期間をはさみながら1.25、2.5又は20 mg/kg 体重/日の用量で約3~4週間の投与が行われた。

初期(インターバルI)の20 mg/kg 体重/日投与期間(14週間)中に100例中25例でRBC、Hb及びHtの著しい減少が、3例で軽度な減少が認められた。これらのうち18例に血小板の減少が、7例では白血球の減少が認められた。この期間中には4例が死亡した。

顕著な応答が認められた25例についてのみ、約3~12週間隔の休薬期間をはさみながら20 mgで約4週間(インターバルII)、20 mgで約3週間(インターバルIII)、1.25 mgで約3週間(インターバルIV)、2.5 mgで約3週間(インターバルV)、20 mgで約4週間(インターバルVI)の順での5回投与試験へと移行した。その間、インターバルIIIの期間中に2例、インターバルVIの期間中に1例が死亡した。これらは血液学的パラメータの急激な減少に起因すると考えられた。20 mg/kg 体重/日投与群では、全例において嘔吐が認められ、流涎や褥瘡が認められる例もあった。2.5及び20 mg/kg 体重/日の投与では、一定の割合で赤色尿が観察された。体重の変動と投与に相関は認められなかった。

1.25 mg/kg/日体重投与群において5例、2.5 mg/kg 体重/日投与群において9例、20 mg/kg 体重/日投与群において20例で溶血性貧血が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群では、これらの内、16例に血小板減少症、4例に白血球減少症が認められた。血小板減少症は、2.5 mg/kg 体重/日投与群においても一部認められたが、白血球減少症は2.5 mg/kg 体重/日以下投与群では認められなかった。

血漿中未変化体濃度が様々な段階で無作為に選択した動物において測定された。その結果、未変化体の血漿中最高濃度は用量依存的に増加したが、血液毒性との間に明らかな相関は認められなかった。(参照3)

(2) 免疫作用に関する特殊試験(イヌ)

血液学的な影響のメカニズムを解明する目的で、上記(1)の18ヶ月間試験で使用した3匹のイヌ(ビーグル種)について、免疫学的な検討が行われた。投与方法は、カプセルを用いてレバミゾール20 mg/kg 体重/日を2週間強制経口投与し、その後2週間投与を中止し、さらに10 mg/kg 体重/日を2週間同様に投与した。3例中2例はレバミゾールに対する感作が成立したが、残り1例については成立しなかった。

最終投与1日及び1週間後に採取した血液について血清を分離し、正常な赤血球と共に凝集反応に用いた。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 % (v/v)、感作されたイヌの血清では 2.5 % (v/v) であった。

レバミゾール及びその 9 つの代謝物に関する影響について、これらを正常赤血球及び凝集を起こさない希釈率の血清と共にそれぞれ反応させて確認を行った。凝集反応は感作の成立した 1 例の血清でのみ認められ、残り 2 例の血清では明らかな反応は見られなかった。凝集の程度はレバミゾールで中程度、2 つの代謝物 R8418 及び R9280 でより弱い反応、代謝物 R45714 では強い反応が認められた。

凝集反応を示した 1 例の血清を牛血清アルブミン/セファロースゲルを用いてクロマトグラフィーを行い、IgM 抗体画分を精製した。IgM 抗体は代謝物である R45714 と強い凝集反応を引き起こし、レバミゾールとは弱い凝集反応を引き起こした。(参照 3)

また、上記 (1) の 14 ヶ月間試験で使用した 23 例のイヌ (ビーグル種) について、免疫学的パラメータの検討が行われた。採血は 1.25、2.5、20 mg/kg 体重/日の各用量投与の期間中 (インターバル IV、V、VI) に週 1 回及び各期間の最終投与 24 時間後に行った。得られた赤血球は細胞表面抗体又は補体を確認するために、特異的抗血清である抗イヌ IgG、抗イヌ IgM、抗イヌ C3 及び抗イヌ C3c と共にインキュベートした。

1.25 mg/kg 体重/日の投与期間中に貧血は 5/23 例で認められたが、血清検査は全て陰性であった。貧血の認められなかった 3 例で赤血球表面には IgG 抗体が常に検出されたが、IgM 抗体及び補体は認められなかった。

2.5 mg/kg 体重/日の投与期間中に貧血は 9/23 例で認められ、9 例全ての赤血球表面に IgM 抗体及び補体が確認された。また、貧血の見られなかった多くの例においても IgM 抗体又は補体の存在が認められた。IgG 抗体は 6 例で見られたが、貧血との相関は低いと考えられた。

20 mg/kg 体重/日の投与期間中に貧血は 5/7 例で認められ、そのうち 4 例において赤血球表面上に補体が確認された。IgM 抗体はいずれの動物においても明確には検出されなかったが、IgG 抗体は 2 例の赤血球で確認され、うち 1 例では貧血の症状が認められた。

さらに、最終投与 24 時間後に採取された血液から血清を分離し、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が行われた。レバミゾールの存在下でインキュベートした結果、2/23 例の血清で明らかに赤血球凝集反応が認められた。

(参照 3)

(3) ヒトに対する免疫作用

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。2 例の患者の血清中にはレバミゾール依存性の白血球凝集抗体が確認された。レバミゾール非存在下でこれらの患者血清及びレバミゾール存在下の健常者血清をインキュベートしたが、どちらの血清とも凝集を起こさなかった。これは、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であると考えられた。

乳がん又は関節リウマチの治療のためレバミゾールの投与を受け、重篤な好中球減少症が認められた 10 例の患者の血清を正常細胞と共にインキュベートした結果、各患者の血清は顆粒球に対して補体依存性の毒性を示したが、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。レバミゾール投与の中止により、好中球数は急速に回復し、これに伴い血清の顆粒球に対する毒性価も低下した。また、レバミゾール投与により好中球減少症の副作用が認められなかった 10 例の患者から得られた血清は、顆粒球毒性に対する反応は陰性であった。このうち 3 例の患者から得られた血清を特異的抗血清により分析した結果、IgM が検出されたが、IgG は認められなかった。

しかしながら、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は得られなかった。

3 ヶ月～7.2 年間の期間レバミゾールの治療を受けた 98 例の関節リウマチ患者のグループについて、血液毒性に対するメカニズム解明を試みた。無顆粒球症は 7 例の患者で認められ、すべてで血清中に補体依存性の顆粒球障害性抗体が認められた。このような抗体は無顆粒球症を示さない患者の血清中には認められなかった。(参照 3)

(4) 血液障害の発生率

レバミゾールは当初、ヒト用の駆虫薬 (150 mg、単回投与) として 1966 年に承認された。その後、リウマチ性疾患 (150 mg/日、2 週間隔で 3 日連続投与) や Dukes C 結腸がん (150 mg/日、2 週間隔で 3 日連続投与) の治療にも有用であることが認められた。これらの治療において使用された場合には溶血性貧血は報告されていない。

血小板減少症が 18 例の患者で報告されており、そのうち 14 例はがんの治療中であった。米国において、レバミゾールの治療を受けた 36,643 例の Dukes C 結腸がん患者における血小板減少症の発生率は 0.027 % と推定された。

駆虫薬としてレバミゾールを単回投与した場合に、白血球減少症と無顆粒球症が認められた例は報告されていない。

Dukes C 結腸がん患者に関する米国の臨床試験では、白血球減少症と無顆粒球症の発生率はそれぞれ 6 及び 0.3 % であった。その他の 2,635 例の様々ながん患者における 46 の臨床試験では、無顆粒球症の発症率は 0.1 % であった。レバミゾールの治療を受けている 36,643 例の Dukes C 結腸がん患者に関する市販後調査では、無顆粒球症又は顆粒球減少症の発生率は 0.08 % であった。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. JECFA 及び我が国における評価について

JECFA では、1990 年、暫定的な ADI として、イヌにおける 1 年間慢性毒性試験で認められた溶血性貧血に対する NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日をもとに、イヌの試験結果の妥当性が不明なこと及びヒトのデータから閾値を設定することができなかったことによる不確実性を考慮し、安全係数 500 を用いて 0-0.003 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 2)

その後、1994 年に、この不確実性を補うために実施されたイヌの血液学的影響の機序に関する特殊試験から、ヒト及びイヌにおける主要な標的細胞は異なっているが、ヒト及び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して再評価を行った。その所見により、IgM 抗体の関与及び細胞破壊の機序における補体への依存性が示唆された。また、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。

ヒト及びイヌにおける細胞感受性の相違の原因は不明であるが、病因における類似性及びイヌにおいて白血球減少症が認められたことから、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が外挿可能であろうと判断された。

イヌの 1 年間慢性毒性試験において NOAEL とされた 1.25 mg/kg 体重/日の投与では、溶血性貧血を発症しないが、予め 20 mg/kg 体重/日の用量で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が示されたこと、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ことを考慮して安全係数を 200 と設定することが適当とされた。

以上のことから、JECFA は、イヌにおける 1 年間慢性毒性試験の NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日に、安全係数 200 を適用し、ADI を 0-0.006 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3)

また、我が国における過去の評価 (2000 年) においても、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と、また、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 と同様の考え方により ADI を 0.006 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9)

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、閾値が存在すると考えられた。

また、発がん性試験については、今般、新たな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、発がん性は認められていない。

したがって、レバミゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標

は、イヌの1週間6日のカプセル投与による1年間慢性毒性試験における溶血性貧血並びにHt、Hb及びRBCの減少、赤芽球及び未熟な顆粒球の増加で、NOAELは、1.25 mg/kg 体重/日であった。

ADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数として、種差10、個体差10、投与が1週間7日でなく6日であること、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、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及び動物用医薬品としてのレバミゾールは寄生虫感染症の治療を目的として使用されるものであり継続的に使用されるものではないことを考慮した追加の係数2の200を適用し0.006 mg/kg 体重/日と設定することが適当であり、JECFAの評価と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。

3. 食品健康影響評価について

以上より、レバミゾールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

レバミゾール 0.006 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 5 JECFA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発がん性試験 (18 ヶ月)	0、5、20、80 (飲水投与)	— 発がん性無し 生存率が低く発がん試験としては不十分
ラット	亜急性毒性試験 (30 日間)	0、50、100 (経口投与)	設定できず 投与群に中程度の体重減少、肝臓及び腎臓重量の増加
	亜急性毒性試験 (13 週間)	0、10、40、160 (混餌投与)	設定できず 全投与群の雌で体重増加抑制
	慢性毒性試験 (18 ヶ月)	0、2.5、10、40 (混餌投与)	2.5 雌で体重増加抑制
	発がん性試験 (24 ヶ月)	0、2.5、10、40 (混餌投与)	— 発がん性無し 生存率が低く発がん試験としては不十分
	繁殖毒性試験 (交配前)	0、1.25、5、20、80 (混餌投与)	母動物及び胎児共に 80 影響は認められなかった。
	繁殖毒性試験 (器官形成期)	0、5、20、80 (混餌投与)	母動物及び胎児共に 80 影響は認められなかった。
	繁殖毒性試験 (周産期及び授乳期)	0、1.25、5、20、80 (混餌投与)	母動物及び児動物共に 20 母動物：体重増加抑制、 児動物：死産児発生率増加、出生時体重減少、授乳期体重増加抑制、生存率減少
	催奇形性試験		0、1.25、5、20、80 (混餌投与) 妊娠 6～15 日
0、10、50、100 (経口投与) 妊娠 0～20 日			母動物：設定できず 用量依存的な体重増加抑制 胎児及び児動物：100 影響は認められなかった。 催奇形性無し
ウサギ	催奇形性試験	0、10、40 (経口投与) 妊娠 6～18 日	母動物：10 平均体重増加抑制 児動物：40 影響は認められなかった。 催奇形性無し

ウサギ	催奇形性試験	0、25、75 (経口投与) 妊娠0~27日	母動物及び児動物共に75 影響は認められなかった。 催奇形性無し
イヌ	亜急性毒性試験 (1ヶ月間)	0、10、20 (経口投与)	設定できず 全投与群で体重の減少
	亜急性毒性試験 (90日間)	0、1.5、3、6 (経口投与)	6 影響は認められなかった。
	慢性毒性試験 (1年間)	0、1.25、5、20 (経口投与)	1.25 雌で溶血性貧血並びに Ht、Hb 及び RBC の減少、赤芽球及び 未熟な顆粒球の増加
ADI		0.006 mg/kg 体重/日 SF:200 (感作されたイヌにおいて溶血性貧血を再発させることが示されたこと、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ことを考慮)	
ADI 設定根拠		イヌの1年間慢性毒性試験 NOAEL:1.25 mg/kg 体重/日	

<別紙1 レバミゾール代謝物>

略称	構造
R92535	
R43037	
R66003	
R45714	
R9313	
R43837	
R8418	
R9280	

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスフォターゼ
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
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 ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JECFA, Levamisole (WHO Food Additive Series 27)
- 3 JECFA, Levamisole (WHO Food Additive Series 33)
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
LEVAMISOLE(1) , SUMMARY REPORT
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
LEVAMISOLE (2), SUMMARY REPORT
- 6 シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社 平成 18 年度残留基準見直しに関する資料の提出について ー成分名:レバミゾールー
- 7 ニュージーランド政府提出資料 食品健康影響に係る追加資料の提出について
- 8 国立医薬品食品衛生研究所 平成 12～14 年度 食品添加物規格基準設定試験
食品添加物安全性再評価 レバミゾールの癌原性試験
- 9 厚生省（当時） 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告（平成 12 年 12 月食品衛生調査会資料）