

(案)

動物用医薬品評価書

アルベンダゾール

2015年6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	4
5	4
6	4
7	5
8	
9	6
10	6
11	6
12	6
13	6
14	6
15	6
16	6
17	
18	8
19	8
20	8
21	10
22	10
23	12
24	13
25	14
26	14
27	17
28	18
29	18
30	20
31	20
32	24
33	24
34	27
35	27
36	30
37	30
38	30
39	30
40	

1		
2	5. 亜急性毒性試験	31
3	(1) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）〈参考資料〉	31
4	(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	31
5	(3) 91 日間亜急性毒性試験（ラット）	32
6	(4) 26 週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料〉	33
7	(5) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）	34
8	(6) 91 日間亜急性毒性試験（イヌ）	35
9	(7) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）	36
10	(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	
11	料〉	36
12	6. 慢性毒性及び発がん性試験	37
13	(1) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	37
14	(2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	38
15	(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	39
16	7. 生殖発生毒性試験 未審議	39
17	(1) 3 世代繁殖試験（ラット）	39
18	(2) 生殖毒性試験（ラット）	41
19	(3) 周産期・授乳期投与試験（ラット）	41
20	(4) 発生毒性試験（マウス）	42
21	(5) 発生毒性試験（ラット）①	42
22	(6) 発生毒性試験（ラット）②〈参考資料〉	46
23	(7) 発生毒性試験（ラット）③〈参考資料〉	47
24	(8) 発生毒性試験（ウサギ）	48
25	(9) 発生毒性試験（羊）〈参考資料〉	49
26	(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〉	49
27	(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
28	8. その他の毒性試験	50
29	(1) 眼及び皮膚刺激性試験（ウサギ）	50
30	(2) 感作性試験	50
31	(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	50
32	(4) アルベンダゾール及び代謝物 C に対する薬物代謝酵素の影響と毒性の発現に	
33	ついて	51
34	9. ヒトにおける知見	52
35		
36	III. 食品健康影響評価	54
37	1. 国際機関等における評価	54
38	(1) JECFA における評価	54
39	(2) EMEA における評価	54
40		

1		
2	(3) 豪州政府における評価	55
3	(4) FDA における評価	55
4	2. 食品健康影響評価について	55
5	(1) アルベンダゾールの ADI 設定について	55
6	(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	
7	ついて	57
8		
9	・表 31 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較	58
10	・別紙 1：代謝物略称	61
11	・別紙 2：検査値等略称	62
12	・参照	63
13		
14		
15		

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

2015 年 6 月 18 日 第 179 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 冽子

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）

小川 久美子（座長代理）

青木 博史

青山 博昭

石川 さと子

石川 整

川治 聡子

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

能美 健彦

舞田 正志

松尾 三郎

宮田 昌明

山崎 浩史

吉田 和生

吉田 敏則

渡邊 敏明

7

8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

要 約

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 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 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。

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 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)、 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 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 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。

[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

4

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

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：methyl *N*-(65-propylsulfanyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate

12 石川さと子専門委員修文

13 CAS (No. 54965-21-8)

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

15

16 4. 分子式

17 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

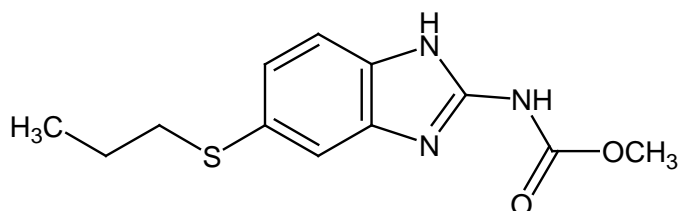
18

19 5. 分子量

20 265.33

21

22 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

23

24 7. 使用目的及び使用状況

25 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
26 ゴ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
27 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、
28 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)
29 -4]

30 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
31 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) [FAS25-1] 日本で
32 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] ヒトの消化管寄
33 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。(参照 3、
34 5) [3 : EMA (2) -4] [5 : 医薬品添付文書]

1 アルベンダゾールスルホキシド¹（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）

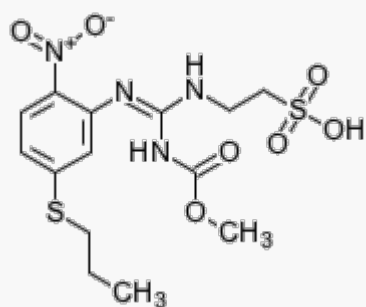
5 [EMA (C1)-1]

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

7

（参考）後で削除します。

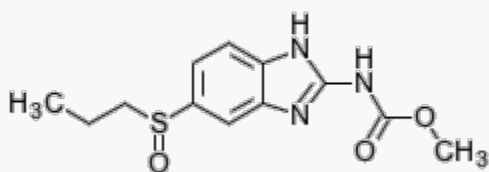
ネトビミン



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

10

¹ リコベンダゾールとも呼ばれている。（参照 6）

² 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 ^{14}C で標識したも
6 の（以下「ring- ^{14}C 」標識アルベンダゾール」という。）又は ^{14}C の標識位置が不明なも
7 の（以下「 ^{14}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） [4 : FAS25-2. 1] [7 : ~~メカ~~資料 1-Tag16
14 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、以下のとおりであ
15 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）³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~~脱アセチル化分解されて、アミン体とな
19 る。ネトビミン、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドが投与された動
20 物では、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
21 ダゾールスルホン（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
22 で検出された。（参照 3） [EMA(2)-6] 石川さと子専門委員修文

23

【石川さと子専門委員】 前回気付かなかったのですが、「脱アセチル化」という表現は正確では
ないため、「カルバメート基が分解して」の方がよいと思います。

※アセチル基= $-\text{CO}-\text{CH}_3$

実際に脱離しているのは $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ です。

24

³ 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。

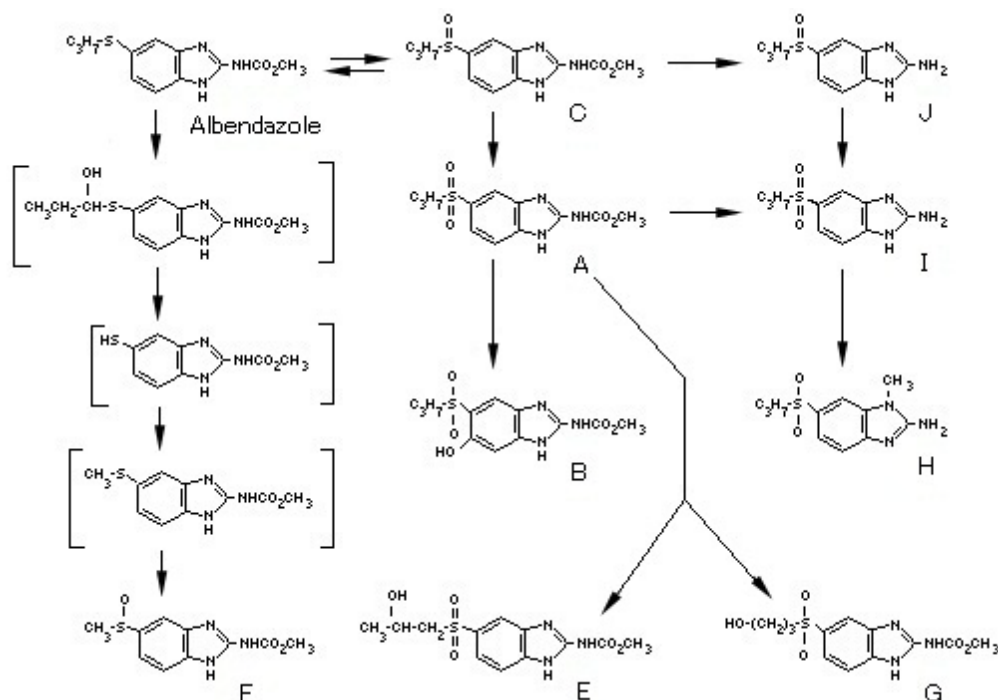


図 1 各動物種で推定されたアルベンダゾールの代謝経路（参照 4）

アルベンダゾールから代謝物 C、代謝物 C から代謝物 A への 2 段階の酸化には、フラビンモノオキシゲナーゼ（FMO）及びチトクローム P450 (CYP) P450 系の酵素系が介在している。

代謝物 C は、その化学スルホキシド構造にキラル中心を有しており、プロキラルであるキラル中心を有さないアルベンダゾールを投与した牛、羊、山羊、ラット、マウスやヒト等の複数の動物種の血漿中から、代謝物 C の 2 種類のエナンチオマーが同定されている。血漿中のアルベンダゾールの動態から、ヒトを含めた多くの動物種では (+)-代謝物 C が優勢であるが、ラット及びマウスでは (-)-代謝物 C が高い比率を占める。

羊、牛及び馬の血漿中では、(+)-代謝物 C が優勢だが、肝臓でこのエナンチオマーの生成を介在する FMO が多いためであり、一方で、CYP P450 の代謝への関与は、(-)-代謝物 C として観察される低い血漿中 AUC 値とよく相関している。

山羊にアルベンダゾールを反復投与時に誘導された CYP P450 は、CYP1A 分子種亜型であった。（参照ア）[Capece BP, et al. 2009] 追記 宮田専門委員・石川さと子専門委員 修文

【事務局より】 文献のご提供がありました。アルベンダゾールの薬物代謝酵素とエナンチオマーに係る情報となっております。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

ヒト、家畜及び *in vitro* の試験の結果、アルベンダゾールから代謝物 C への変換には FMO 及び CYP3A 分子種が、代謝物 C から代謝物 A への変換には CYP1A 亜型分子種が誘導関与するとされる。アルベンダゾールによる薬物代謝酵素の誘導はラットにおいて最初に報告され、CYP1A 分子種のタンパク含量と活性が増加することが明らかに

1 なっている。 これら以外に、ラットでは CYP1A 分子種以外にわずかに CYP2A6、
 2 CYP2E1、CYP2B1 及び CYP2B2 が、また、よりごくわずかに CYP3A4 が誘導される。
 3 ヒト肝癌由来 HepG2 細胞においてもアルベンダゾールによる CYP1A1 と CYP1A2 の
 4 誘導が確認されている。（参照イ） [Velík J, et al. 2004] 追記 宮田専門委員・石川さと子
 5 専門委員修文
 6

【事務局より】 文献のご提供がありました。アルベンダゾールの薬物代謝酵素に係る情報となっております。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

【山崎専門委員】 文献情報が追記されたとのことですが、ラットに霊長類固有分子種 CYP2A6 や CYP3A4 が誘導されるのは誤記と思われます。ラットでは 2A1 あるいは 3A2 と思われますが、文献をご確認ください。

→【事務局より】 文献に基づいた記載ですが、山添委員に確認し、それぞれ「CYP2A」、「CYP3A」と修正しました。

【宮田専門委員】 最初の文章の記載は誘導ではなくて代謝に対する関与だと思います。よってラットの CYP1A 誘導に関する記載を加えました。最後にヒト培養細胞の記載を加えました。

7

8 (2) 薬物動態試験（マウス）

9 マウス（CD 系、雄、匹数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾール（溶媒：1%CMC）
 10 を単回強制経口投与（13.2 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。尿中代謝物を
 11 TLC 及びオートラジオグラフィーにより検討した。

12 投与後 72 時間尿から投与放射活性の 20.5%が回収された。尿中では、代謝物 C、2-
 13 OH-プロピルアルベンダゾールスルホン（代謝物 E）及び ~~4~~3-OH-プロピルアルベンダ
 14 ズールスルホン（代謝物 G）が同定され、これらは放射活性の 81%を占めた。アルベン
 15 ダゾール、代謝物 A、CH₃-SO-アルベンダゾール（代謝物 F）、代謝物 I 及び 2-アミノア
 16 ルベンダゾールスルホキシド（代謝物 J）の濃度は低かった。（図 1 参照）（参照 4） [FAS25
 17 -2.1 (Parish et al. 1979a)] 石川さと子専門委員修文
 18

19 (3) 薬物動態試験（ラット）

20 ラット（SD 系、雌、匹数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールの懸濁液（溶媒：
 21 1%CMC）を単回経口投与（13.25 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。尿中代
 22 謝物を TLC 及びオートラジオグラフィーにより検討した。

23 投与後 72 時間の尿から投与放射活性の 31%が回収された。代謝物 C、E、G 及び I が
 24 同定され、これらは放射活性の 89%を占めた。アルベンダゾール、代謝物 A、未同定代
 25 謝物（代謝物 D）、代謝物 F、~~A~~1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン（代謝物 H）
 26 及び代謝物 J の濃度は低かった。 石川さと子専門委員修文

27 アルベンダゾールスルホキシド及びスルホン誘導体を同用量投与したところ、尿中に
 28 それぞれ投与量の 73.0%及び 42.7%が排泄された。尿中代謝物はアルベンダゾールの投
 29 与後にみられたものと定性的に同じであった。（参照 4） [FAS25-2.1 (Parish & Gyurik, 1979)]
 30

31 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

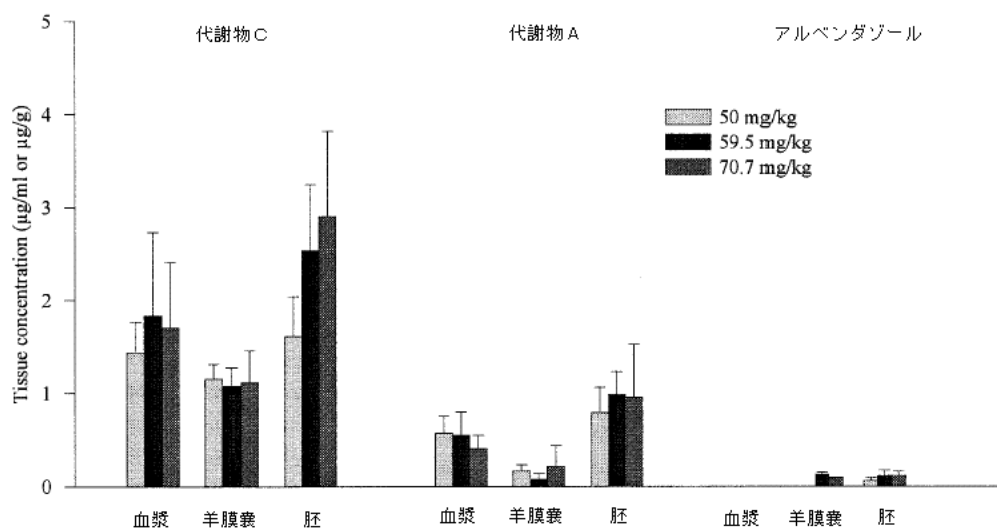
1 (10.6 mg/kg 体重) したところ、血漿中にアルベンダゾールはほとんどみられなかった。
 2 代謝は速やかで、血漿中には代謝物 C がみられ、続いてスルホン誘導体がみられた。両
 3 代謝物は投与 18 時間後には極めて低濃度にまで低下した。(参照 4) [FAS25-2.1 (Delatour
 4 et al. 1984; Souhaili-el Amri et al. 1988)]

5
 6 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、
 7 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
 8 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
 9 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) [FAS25-2.1
 10 (Souhaili-el Amri et al. 1988)]

11
 12 妊娠 10 日のラット（SD 系、6 匹/群）にネトビミンを経口投与（50、59.5 又は 70.7
 13 mg/kg 体重/日）し、投与 12 時間後の血漿、胚及び羊膜囊中のネトビミン、アルベンダ
 14 ズール、代謝物 C 及び代謝物 A の濃度が測定された。

15 各投与群における各組織中のアルベンダゾール、代謝物 C 及び代謝物 A の濃度を図 2
 16 に示した。各投与群では、胚中の代謝物 C 及び代謝物 A の濃度は、血漿中濃度よりも高
 17 いようにみえた。胚中のアルベンダゾール及び代謝物 C の濃度は、50 mg/kg 体重/日投
 18 与群と 59.5 mg/kg 体重/日投与群とで差が認められたが、59.5 mg/kg 体重/日投与群と
 19 70.7 mg/kg 体重/日投与群では差は認められなかった。(参照ウ) [Cristòfol C, et al. 1997]

20 **追記**



22
 23 図 2 各投与群における各組織中のアルベンダゾール、代謝物 C 及び代謝物 A の濃度
 24 (参照ウ一部改編)

25
 【事務局より】 文献のご提供がありました。ネトビミンを投与して試験を行っていますが、代謝物としてアルベンダゾール、代謝物 C（アルベンダゾールスルホキシド）、代謝物 A（アルベンダゾールスルホン）が測定されております。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

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

(4) 薬物動態試験（牛）

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

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 であった。

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、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、5-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン（代謝物 B）、代謝物 D、E、G、H 及び J の濃度は低かった。（参照 4、7、8） [4 : FAS25-2.1 (Parish et al. 1977b; 1979b)] [7 : メカ資料 3-Tag34(1976)] [8 : FNP41-2(p. 2 SKB Report24)]

子牛（品種、性別及び頭数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回経口投与（20 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び代謝物濃度を測定した。

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） [FAS25-2.1 (Kraeer et al. 1977)]

子牛（品種、性別及び頭数不明）に ¹⁴C 標識アルベンダゾールを経口投与（20 mg/kg 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濃度を測定した。

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 20～30%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 27%であったが、4 日後には検出限界未満となった。

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た。（参照 3） [EMA(2)-19]

泌乳期の異なる乳牛（ジャージー種、2 頭/群）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単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。

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 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。

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

1 物の約 50%となった。(参照 3、7) [3: EMEA(2)-21][7: メカ資料 3-Tag39(1979)]

2
3 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
4 重）し、薬物動態試験が実施された。

5 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
6 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
7 照 4）[FAS25-2.1 (Prichard et al. 1985)]

8 9 (4) 薬物動態試験（羊）

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

12 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
13 であった。

14 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
15 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。

16 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
17 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: FNP41-
18 2 (p. 2 SKB Report23)][9: 豪州資料: R10057 (p. 4, 17, 31～33(1975))]

19
20 羊（品種、性別及び頭数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回経口投与（10
21 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
22 及び尿中放射活性濃度が測定された。

23 各組織中にみられた燃焼効果（combustion efficiencies）は、84～93%であった。放射
24 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
25 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。

26 投与 8 日後の放射活性濃度は、肝臓に 0.34 µg eq/g、腎臓に 0.07 µg eq/g、筋肉に 0.01
27 µg eq/g、脂肪に 0.013 µg eq/g であった。

28 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
29 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
30 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
31 物 E、G 及び J であった。

32 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
33 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、
34 9）[4: FAS25-2.1 (Parihs et al. 1977a; Colman et al. 1977)][9: 豪州資料: R10057 (p. 4, 18,
35 34(1977))]

36
37 羊（品種、性別及び頭数不明）に ¹⁴C 標識アルベンダゾールを単回経口投与（10 mg/kg
38 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
39 射活性濃度が測定された。

40 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

1 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%
2 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
3 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
4 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]

5
6 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
7 4 頭に ¹⁴C 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
8 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
9 が測定された。

10 投与 8 日後の放射活性濃度は 0.305 µg eq/g であり、代謝物 I の濃度は 0.038 µg eq/g
11 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）
12 [7 : メカ資料 3-Tag44(1984)] [9 : 豪州資料: R10057 (p. 37~39), P59304/ATS35478 (p. 20)]

13
14 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）にアル
15 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
16 された。

17 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
18 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。アルベンダ
19 ズールは、他の代謝物よりも高い濃度に達した。第四胃には 3 種の化合物の全てが存在
20 した。恐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
21 れると考えられた。3 種の化合物の濃度はいずれも、血漿及び第一胃では 96 時間後に、
22 第四胃では 120 時間後に検出限界未満となった。（参照 4） [FAS25-2.1 (Marriner & Bogan.
23 1980)]

24 25 (5) 薬物動態試験（豚）

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

28 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
29 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
30 とも 30%が吸収された。（参照 7） [メカ資料 3-Tag36(1978)]

31 32 (6) 薬物動態試験（ヒト）

33 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、
34 血中代謝物を HPLC により、尿中代謝物を TLC により検討した。

35 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
36 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。

37 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
38 及び G が存在していた。（参照 4） [FAS25-2.1 (Rossingnol & Maisonneuve. 1984)] 石川さと

39 子専門委員修文

1 他と同様な試験において、上記と同じ所見が確認されている。

2 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、
3 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
4 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
5 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
6 平均して 4.6 倍も高くなることが示された。（参照 4）[FAS25-2.1 (Marriner et al. 1986;
7 Lange et al. 1988)]

8
9 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
10 謝される。

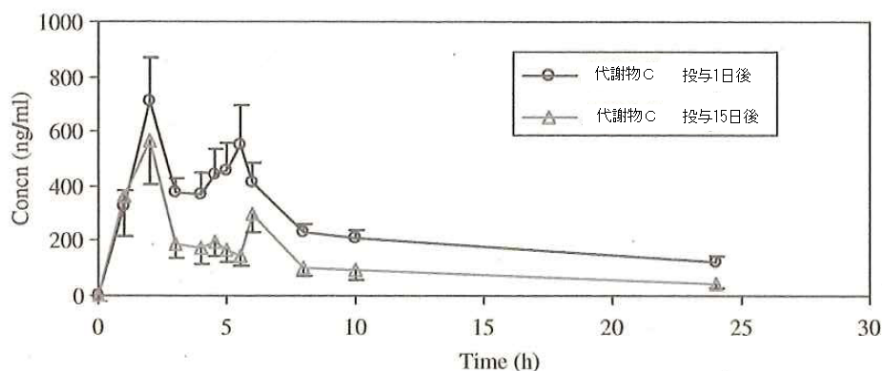
11 健康成人（性別及び人数不明）に 200 mg のアルベンダゾールを単回経口投与したと
12 き、代謝物 C は投与 2.2 時間後に最高血漿濃度（約 270 ng/mL）に達した。また、投与
13 後 48 時間で投与量の 0.4%に相当する量の代謝物 C が尿中に排泄された。（参照 5）[医
14 薬品添付文書]

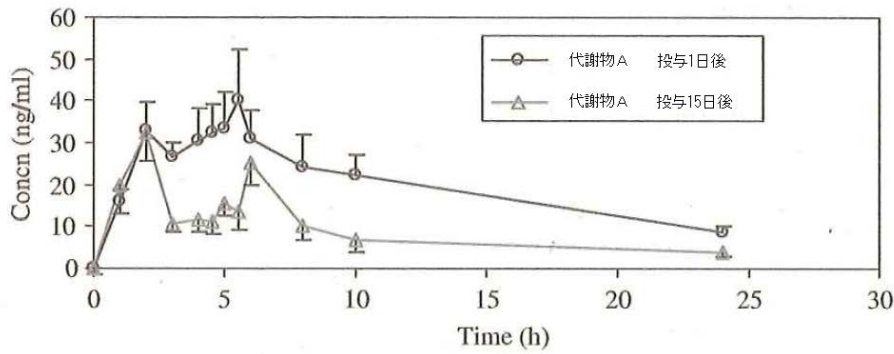
15
16 健康なボランティア（男性 8 名及び女性 4 名）にアルベンダゾールを 400 mg/日の用
17 量で 15 日間反復経口投与し、薬物動態試験が実施された。

18 投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び代謝物 A の濃度を図 3 に示した。代謝物
19 C の AUC 及び $T_{1/2}$ は投与 15 日後で減少し、クリアランス値は増加した。代謝物 A に
20 おいても、AUC が減少し、クリアランス値は増加した。（参照エ）[Mirfazaelian A, et al.
21 2003] 追記

22 多包虫症の患者（男性 5 名及び女性 7 名）にアルベンダゾールを 200 mg/回の用量で
23 1 日 3 回、4 週間を 1 クールとして反復経口投与した場合でも、第一半クルールの時に比
24 べて第二半クルールの時の血漿中の代謝物 C の濃度が減少した。（参照オ）[Steiger U, et
25 al. 1990] 追記

26





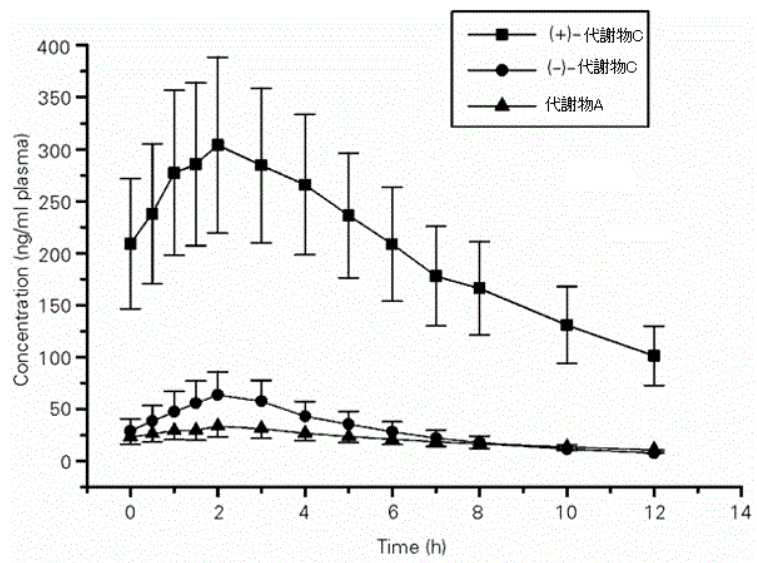
1 図 3 投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び代謝物 A の濃度（参照エ一部改
2 編）
3

【事務局より】 文献のご提供がありました。ヒトにおけるアルベンダゾールをの反復経口投与時の薬物動態に係る情報となっております。
上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

4
5 神経囊虫症と診断された患者（男性 5 名及び女性 6 名）にアルベンダゾールの錠剤を
6 1 日 3 回、8 日間経口投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与 12 時間後までの血漿中の代
7 謝物 C（(+)-代謝物 C、(-)-代謝物 C）及び A の濃度推移を図 4 に示した。

8 これらの患者の 5 回目の投与の際に、アンチピリン（500 mg）をゼラチンカプセル経
9 口投与し、代謝物 C 及び A の見かけのクリアランス値とアンチピリン及びその主要代
10 謝物 3 種類の見かけのクリアランス値を比較したところ、代謝物 A とアンチピリンとの
11 間にのみ相関が得られた（ $P=0.05$ 、 $r=0.67$ ）。この相関から、代謝物 C から A への代謝
12 にはとアンチピリンの代謝とに共通した CYP1A2 のアイソフォームが関連しているこ
13 とをが示唆もされた。（参照カ） [Marques MP, et al. 2002] 追記 宮田専門委員修文

14



15 図 4 各代謝物の血漿中濃度推移（参照カ一部改編）
16
17

【事務局より】 文献のご提供がありました。JECFA 評価書 (JECFA FAS25 -2.1 (Marriner et al, 1986; Lange et al., 1988)) では、経口摂取時の吸収率がとても低いように記載されているが、上記の文献では、そうはなっていない旨が示されています。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

【宮田専門委員】 CYP1A2 が関与しているというのが最終的な論文の結論ですので、CYP1A2 の関連を記載しました。

1
2
3
4
5
6
7

ヒトにおけるアルベンダゾールのスルホキシド化に関連した特異的な酵素について *in vitro* 試験により検討され、アルベンダゾールから代謝物 C への代謝には、FMO 及び CYP ~~P450~~ (CYP 3A4) が関連していることが結論された。CYP ~~P450~~ は、おそらく CYP 3A4 が関与していである。(参照キ) [Rawden HC, et al. 2000] 追記 宮田専門委員・石川さと子専門委員修文

【事務局より】 文献のご提供がありました。In vitro 試験により、アルベンダゾール→代謝物 C の代謝には CYP 3A4 が関与しているというような内容です。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

8

9

(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）

10
11
12
13
14
15

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 (G2)-3]

16
17

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。

18
19
20
21

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 (G2)-12]

22

23

24

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 第 178 回審議修正

投与物質	分析対象					
	代謝物 C			代謝物 A		
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
アルベンダゾール	1.48	8.7	25.14	0.30	約 18	7.91
アルベンダゾールスルホキシド	1.48	8.5	25.21	0.28	約 18	7.43

25

1 2. 残留試験

2 (1) 残留試験（牛）

3 雌牛又は子牛（品種及び頭数不明）に ^{14}C 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口
4 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
5 が測定された。

6 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)-
7 18][7: メカ資料 3-tag37(1978), -tag38(1981)][8: FNP41-2(p6~7 SKB Report 24, 61, 62)][11:
8 EMEA(3)-20]

10 表 2 雌牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール（10 mg/kg 体重）単回経口投与後の
11 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

12
13 表 3 子牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール（15 mg/kg 体重）単回経口投与後の
14 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

15 ND：検出せず。

16
17 表 4 子牛における ^{14}C 標識アルベンダゾール（20 mg/kg 体重）単回経口投与後の
18 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	/	/	/

19 /：測定せず。

20
21 牛（品種、性別及び頭数不明）に ^{14}C 標識アルベンダゾールをカプセル経口投与（15
22 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。

23 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）[FNP41-2 (p. 7)]

表 5 牛における ¹⁴C 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 ^a	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⁴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\(1983\)\]](#)

⁴ 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	ボラス製剤	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}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) [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 ^a (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 ^b	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}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)]

羊 (交雑種、性別不明、18 頭) に ^{14}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。

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

1 $\mu\text{g eq/g}$ 、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)]

2
3 羊（品種及び性別不明、9 頭）に ^{14}C 標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与
4（ 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
5た。

6 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
7 $\mu\text{g eq/g}$ 、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)]

8
9 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}C 標識アルベンダ
10 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
11 度、代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 照 3、8) [3 : EMEA(2)-20][8 : FNP41-12(p11)]

17
18 表 9 羊における ^{14}C 標識アルベンダゾール 7 日間又は 14 日間注入後の
19 組織中の総残留及び代謝物濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

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% ^a		C	A	I	合計% ^a
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	/	/	/	/

20 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。

21
22 羊（メリノ種、性別不明、6 頭）に ^{14}C 標識アルベンダゾール水溶剤を投与（投与経
23 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
24 定された。

25 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
26 35478 (p. 21)]

27
28 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
29 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
30 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
31 C、A 及び I の濃度が測定された。

32 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
33 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
34 った。(参照 7、8) [7 : メカ資料 3-Tag45(年次不明)][8 : FNP41-12(p11)]

表 10 羊におけるアルベンダゾールカプセル剤投入後の
肝臓及び筋肉中代謝物濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

ND : 検出せず。

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（7.6~8.1 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 及び I の濃度が測定された。

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

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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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) 残留試験（羊乳汁）

4 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
5 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
6 び I の濃度が測定された。

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

8
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^a（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 ^b	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 (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）

16 ① 牛

17 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
18 （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
19 が測定された。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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、
25 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）

26 [\[EMA \(C2\)-13\]](#)

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%ドレンチ⁵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。

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

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

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、

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

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⁵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

⁵ 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〕

1 及びIの濃度が測定された。

2 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
3（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
4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、
5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：
6100 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
7満であった。（参照7）[\[メカ資料3 -Tag51\(1996\), -Tag52\(1996\)\]](#)

8
9 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
10（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
11ホキシド及び代謝物Aの濃度が測定された。

12 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）[\[EMA \(C2\)-](#)
13 [13\]](#)

14 15 ③ 牛及び羊（乳汁）

16 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）
17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
18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。

19 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
20後に検出限界（5 ng/mL）未満となった。（参照7）[\[メカ資料3 -Tag49\(1995\)\]](#)

21
22 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）
23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
24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。

25 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
26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）
27 [\[メカ資料3 -Tag50\(1995\)\]](#)

28
29 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
30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）
31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
32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
33物Aの濃度が測定された。

34 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
35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\(1994\),](#)
36 [-Tag54\(1994\)\]](#)

37 38 ④ キジ

39 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
40 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

1 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
2 代謝物について肝臓中濃度のみ測定した。

3 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
4 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]

5
6 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
7 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

8 /: 報告なし、ND: 検出せず

9
10 (6) 残留マーカーについて

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 る。（参照 10） [EMEA (C2)-15]

17
18 3. 遺伝毒性試験

19 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
20 た。（参照 3、4、6、7、10、14、A～C） [4: FAS25-2. 2. 5, Table 3] [3: EMEA (2)-12] [6: EMEA (C1)-
21 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]

22
23 表 17 アルベンダゾールの遺伝毒性試験結果

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、 TA1537、TA1538	1～10,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性
			1～10,000 µg/plate (±S9 ^b)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102	0.5～1,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性

検査項目	試験対象	用量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1530、 TA1532、TA1534、 TA1537、LT2 his ⁻ 、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	
<u>小核試験</u>	<u>CHO-K1 細胞</u>	<u>0.1～1.0 μmol/L^d</u>	<u>陽性</u>	
小核試験	ヒトリンパ球	0.1～100 μmol/L	陽性	
小核試験及び染色体不分離試験	ヒトリンパ球	0.1～10 μmol/L（小核試験） 0.1～1 μmol/L（染色体不分離試験）	陽性	
<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	陽性
		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	陽性 ^c
	小核試験及び姉妹染色分体交換試験	多包虫症 (hydatid disease) 治療した小児のリンパ球	手術 2 週間経過後、 15 mg/kg 体重を 28 日間経 口投与	陽性

- 1 a : ラット肝由来 S9
 2 b : 子牛及びラット肝由来 S9
 3 c : 1,000 mg/kg 体重以上で有意な増加。
 4 d : 2 μmol/L 以上で生細胞数が 40%以下。
 5
 6

表 18 アルベンダゾール代謝物の遺伝毒性試験結果

代謝物	検査項目	試験対象	用量	結果
アルベンダゾールスルホキシド(代謝物 C)	染色体異常試験	酵母	詳細不明	異数性誘発性あり
	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 ^a
	<u>小核試験 (<i>in vitro</i>)</u>	<u>CHO-K1 細胞</u>	<u>6～40 μmol/L</u>	<u>陽性</u>
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス骨髄細胞	詳細不明	陽性
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0.1～100 μmol/L	弱い陽性
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0.1～10 μmol/L	陰性
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 ^b)	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 CHO-K1 細胞を用いた小核試験、*in vivo* のマウスの骨髄小核試験で陽性結果を示し、
6 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発し
7 た。一方、*in vitro* の復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験では陰性結
8 果を示した。アルベンダゾールを含むベンズイミダゾールは、チューブリンと結合し、
9 微小管の重合を阻害することが報告されている（参照 4、D～F、ク）[4 : FAS25] ことから、
10 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、上記の陽性結果は DNA 損傷に基づくもの
11 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、アルベンダゾールの
12 遺伝毒性には閾値が設定できると判断した。複数のベンズイミダゾール系化合物に暴露
13 した細胞における異数性誘発への影響を予測するモデルを用いてアルベンダゾールの小
14 核試験における閾値を算出した報告もある（参照ケ）。 第 178 回審議修正 参照 D、E :

15 石川さと子先生ご提供文献、参照 F : 原文献、ク : 山添委員ご提供文献

16 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、
17 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・石川さと子専
18 門委員修文

19
20 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
21 した。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* の中期分裂試験において、アルベンダゾールスル
22 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であったこ
23 とから、明確な陰性として信頼できないとされた。また、アルベンダゾールスルホキシ
24 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陰性結果を示し、CHO-K1
25 細胞を用いた小核試験で陽性結果を示した。アルベンダゾールスルホキシドは、*in vivo*
26 のマウス骨髄小核試験で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
27 ダゾールスルホキシドについても、チューブリンと結合し、微小管の重合を阻害する（参
28 照 4、10）[4 : FAS25] [10 : EMEA (G2) -8] と考えられることから、食品安全委員会動物用医薬
29 品専門調査会は、アル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、DNA 損
30 傷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、閾値
31 が設定できると判断した。複数のベンズイミダゾール系化合物に暴露した細胞における
32 異数性誘発への影響を予測するモデルを用いてアルベンダゾールの小核試験における閾
33 値を算出した報告もある（参照ケ）。

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】 文献（参照ケ）のご提供がありました。ベンズイミダゾール系の薬剤を用いた *in vitro* の小核試験で、モデルを用いて閾値を算出したというものです。本文献について、採用すべきか、採用する場合、評価書に記載文案をいただきますようお願いいたします。

【能美専門委員】 文献（参照ケ）の内容を記載しました。文献は、複数のベンズイミダゾール系薬剤に暴露された時の閾値を算出することを目的としたものですが、アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドの *in vitro* 小核試験の結果が記載されているので、評価書の表に記載しても良いと思います。

・用量につきましては、図から用量を読み取りました。下限は threshold の値で、上限は陽性となっているスポットに対応する最大濃度で良いと思います。

【石川さと子専門委員】 この論文の目的自身は複数のベンズイミダゾール系薬剤の効果を予測するためのモデルを構築してリスク評価に役立てることですが、モデルによる予測の妥当性を確認するために、実際に CHO-K1 細胞を用いた小核試験を行っています。このため、その結果も合わせて採用可能だと考えます。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

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 : 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 ₅₀ (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

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

死亡ラットでは、腹部の汚れ、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 : FAS25-2. 2. 1] [7 : メカ資料 1 -Tag2 (1975), -Tag6 (1976)]

(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]

⁶ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 5. 亜急性毒性試験

2 (1) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料 7＞

3 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
4 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
5 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。

6 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
7 れた。

8 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
9 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
10 た。~~JECFA の評価書によれば、摂餌量は、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で低下し
11 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
12 1,600 mg/kg 体重/日投与群のみで抑制された。

13 ~~JECFA の評価書によれば、血液学的検査では、800 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に
14 おいて、Hb、Ht 及び RBC が低下し、WBC のもこれらの群の雄で低下したと記載され
15 ているが、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
16 重/日投与群で Hb の低下が、RBC の低下は 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC
17 の低下がみられたと記載されている。~~

18 臓器重量について、~~JECFA の評価書によれば、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び
19 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い
20 るが、参照 7 の資料では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の絶対及び相対重量の増
21 加がみられたと記載されている。~~（参照 4、7）[4 : FAS25-2.2.2.1 (Daly & Rinehart, 1980a,
22 1980b)][7 : メカ資料 1 -Tag7(1980), -Tag8(1980)]

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 RBC の低下が、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓の絶対
26 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 を雄で 200
27 mg/kg 体重/日、雌で 80 mg/kg 体重/日と設定した。~~ 第 178 回審議修正

28

【事務局より】 第 178 回会合での審議により、参考資料となったことから、本試験でみられた
所見は本文での説明としています。

29

30 (2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料 8＞

31 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
32 80）の 4 週間強制経口投与（0、4、16、48 又は 168 mg/kg 体重/日）⁹による亜急性毒
33 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
34 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 2 試験とも検査の不備があることから、参考資料とした。

8 死亡例に偏りがあり、死亡の考察が不足していることから、参考資料とした。

9 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。

1 毒性徴候として、48 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢、立毛、血性鼻汁を伴う鼻の腫
 2 大及び死亡（48 mg/kg 体重/日投与群の 7/30 例及び 168 mg/kg 体重/日投与群の 39/40
 3 例）がみられた。48 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられ、168 mg/kg 体重/日
 4 投与群では体重減少を伴った。摂餌量は 48 mg/kg 体重/日投与群では軽度に低下し、168
 5 mg/kg 体重/日投与群では著しく低下した。

6 血液学的、血液生化学的及び尿検査では、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に Ht 及び
 7 RBC の低下が、48 mg/kg 体重/日投与群の雌に Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下がみ
 8 られた。

9 剖検において、48 mg/kg 体重/日投与群で精巣の小型化がみられている。168 mg/kg
 10 体重/日投与群の雄では精巣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
 11 めと考えられた。48 mg/kg 体重/日以上投与群の特に雌で副腎の肥大がみられた。

12 病理組織学的検査では、48 mg/kg 体重/日以上投与群において精巣、骨髄、脾臓及び
 13 リンパ節の低形成がみられた。

14 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
 15 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：FAS25-2.2.2.2 (Simon,
 16 1979a)][7：メカ資料 1-Tag9B P.14～(1979)]

17 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

18 ~~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、~~
 19 ~~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~~
 20 ~~を 16 mg/kg 体重/日と設定した。~~ 第 178 回審議修正

22 ~~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	・死亡 (39/40 例) ・体重減少
48 mg/kg 体重/日以上	・死亡 (7/30 例) ・下痢、立毛、血性鼻汁を伴う鼻腫大 ・体重増加量の抑制、摂餌量低下 ・Hb、Ht、RBC 及び WBC 低下 ・雌：副腎の肥大 ・生存雄：精巣小型化（48 mg/kg 体重/日のみ）、軟化及び重量低下 ・精巣、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成
16 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

23 【事務局より】 第 178 回会合での審議により、参考資料となったことから、本試験でみられた所見は本文での説明としています。

24
25 (3) 91 日間亜急性毒性試験（ラット）

26 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
 27 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

1 及び 30 mg/kg 体重/日投与群には、血液検査のため雌雄各 10 匹/群を追加した。剖検及
2 び臓器重量測定は全ての被験動物について行ったが、病理組織学的検査は対照群及び 30
3 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 15 匹/群について行った。

4 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。

5 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
6 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 : FAS25-
7 2.2.2.2 (Killeen & Rapp, 1975a)][7 : メカ資料 1-Tag10(1975)]

8 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

9 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
10 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。

11 12 (4) 26 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁰＞

13 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
14 投与毒性試験が実施された。F₀には 0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日間投与し、
15 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 F₁には 0、5、30 及び 45
16 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
17 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
18 て実施した。病理組織学的検査は F₁の 0、30 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 5
19 匹/群の選択した組織について実施した。

20 F₀において、有害影響はみられなかった。

21 ~~F₁の毒性所見を表 21 に示した。~~ F₁では 25 週までに 45 mg/kg 体重/日投与群の雄
22 92/100 例及び雌 99/100 例が死亡した。これらの動物では、死亡前に子宮頸腺の腫大に
23 続き、肢及び外陰部の腫大、子宮頸部の痂皮形成及び消瘦（体重増加量及び摂餌量の低
24 下）がみられた。

25 血液学的検査では、投与 3 か月後では 45 mg/kg 体重/日投与群に Hb、Ht、RBC 及び
26 WBC の低下、網状赤血球数の増加がみられ、投与 6 か月後では、30 mg/kg 体重/日投与
27 群に同様の所見がみられたが、変化は軽度であった。分葉核好中球が特に影響を受けて
28 いることが、対照群及び 30 mg/kg 体重/日投与群の分化骨髄細胞数により確認された。

29 血液生化学的検査では、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に血漿 Chol.の増加、雄に K
30 の増加が、雌に Alb、血漿及び赤血球 ChE の低下がみられた。

31 尿検査では、尿タンパク質が 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で増加した。

32 剖検では、45 mg/kg 体重/日投与群の肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎及
33 び腎臓に褪色がみられた。雄では、精巣の小型化及び軟化がみられた。

34 病理組織学的検査では、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の肺、脾臓、腎臓及び心臓に
35 従来の急性炎症応答反応を伴わない壊死に関連した微生物コロニーがみられた。45
36 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓の小葉中心性の混濁腫脹、空胞化又は壊死がみられ、骨
37 髄、脾臓及び胸腺の萎縮がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群では、胸腺及び肝臓の軽
38 微な変化のみが認められた。 山手専門委員修文

10 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。

表 21 ~~26 週間亜急性毒性試験（ラット）における F₁ の毒性所見~~

投与量	雄	雌
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（92/100 例） ・消瘦* ・血漿 Chol. の増加、K の増加 ・肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎及び腎臓が褪色、結節、腫大又は癒着、胸腺組織の消失 ・精巣小型化及び軟化 ・肝臓の小葉中心性混濁腫脹、空胞化又は壊死 ・骨髓、脾臓及び胸腺の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（99/100 例） ・消瘦* ・子宮頸腺、肢及び外陰部の腫大、子宮頸部痂皮形成* ・血漿 Chol. の増加、Alb、血漿及び赤血球 ChE の低下 ・肺、心臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肝臓、副腎及び腎臓が褪色、結節、腫大又は癒着、胸腺組織の消失 ・肝臓の小葉中心性の混濁腫脹、空胞化又は壊死 ・骨髓、脾臓及び胸腺の萎縮
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・尿タンパクの増加 ・胸腺及び肝臓の軽微な変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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~~

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。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 4 か月間行われた。血液学的検査は毎月行った。

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 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 か月以内にほとんど正常となった。しかしながら、投与 81 日後の百分比による骨髓細胞数から、20 mg/kg 体重/日投与群において骨髓細胞系列が持続的に抑制されていることが明らかとなった。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。（参照 4） [FAS25-2.2.2.2 (Daly & Hogan, 1982; 1981)]

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

【事務局より】 第 178 回会合での審議により、参考資料となったことから、本試験でみられた所見は本文での説明としています。

(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。

血液生化学的検査では、16 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP の上昇がみられた。

1 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
2 織学的変化はみられなかった。（参照 4、7）[4：FAS25-2.2.2.3 (Simon, 1979b)][7：メカ資料
3 1-Tag11 B(1979?)]

4 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、16 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた
6 ALP の上昇は他に関連する影響がみられなかったことから、毒性影響とはみなさなかつ
7 た。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
8 における NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と設定した。 **第 178 回検討事項**

10 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

11 *：死亡例にみられた所見

12 【事務局より】 **第 178 回検討事項** 16 mg/kg 体重/日投与群でみられた ALP 上昇について、関係
する臓器の変化がないようです。毒性所見として残すことでよろしいでしょうか。

【小川専門委員】 ALT, AST などのパラメーターは測られていませんので週令や体重の変動の範
囲か、他の原因（肝、小腸、骨）なのか確定しにくいと思います。

とはいえ、ある程度ルールに沿って決めるべきと思われますし、ALP の増加といっても、そ
れほど顕著ではありませんので、削除でも差し支えないと考えます。

【山手専門委員】 同意します。

13 (6) 91 日間亜急性毒性試験（イヌ）

14 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
15 経口投与（0、2、10 及び 30 mg/kg 体重/日）¹¹による亜急性毒性試験が実施された。

16 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
17 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
18 れなかった。（参照 4、7）[4：FAS25-2.2.2.3 (Killeen & Rapp, 1975b)][7：メカ資料 1-Tag12(1975)]

19 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

20 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
21 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。

22 ¹¹ 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
23 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 (7) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

2 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
 3 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
 4 見を表 23 に示した。

5 ~~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~~
 6 ~~軽度に増加した。~~

7 ~~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、~~
 8 ~~粘膜下リンパ濾胞であった。~~（参照 4） [FAS25-2. 2. 2. 3 (Daly & Hogan, 1980)] **第 178 回審議**

9 **修正**

10 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

11 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]

12 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
 13 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
 14 と設定した。

15
 16 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"> ・ 体重増加量の減少 ・ Hb、Ht 及び RBC 低下 ・ 精巣及び子宮の絶対及び相対重量の低下 ・ 雌：胸骨骨髓低形成（4/6 例）
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 雌：摂餌量の低下 ・ WBC（特に好中球）の低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

17
 18 (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¹²
 19 ＞

20 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
 21 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
 22 ーに軽度な変化がみられたが、投与に関連しない偶発所見と判断された。肝毒性、精巣
 23 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。肝毒性及び精巣萎縮は、
 24 34 mg/kg 体重/日以上投与でみられたが、12.9 mg/kg 体重/日以下ではみられなかつ
 25 たら。~~免疫系の活性化は、~~脾臓の髓外造血、脾細網細胞の過形成及び濾胞の過形成を伴う
 26 脾臓重量の増加が特徴的でみられ、脾臓重量の増加は雄で 10.9 mg/kg 体重/日以上投
 27 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。~~免疫系の活性~~
 28 ~~化~~このような脾臓の所見が、健康に対して副作用を示唆するのかどうかは不明
 29 ~~(unclear)~~であるが、副作用とするには慎重に判断する必要がある。結果として、NOEL
 30 が 3.3 mg/kg 体重/日とされた。 **山手専門委員修文**

31 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

¹² 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 実施されていない。（参照 6、10） [6 : EMEA (C1)-8] [10 : EMEA (C2)-5]

2

3 6. 慢性毒性及び発がん性試験

4 (1) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

5 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
6 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
7 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
8 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/日投与群では全身臓
9 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眼的に
10 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。

11 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。

12 剖検及び病理組織学的検査では、眼の混濁が全ての群にみられたが、病理組織学的に
13 は 400 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
14 が片側性であり、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
15 れていることから、被験物質の投与とこれらの眼の所見との関係は疑わしいとされた。

16 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）
17 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二2群用
18 いた二2試験に基づく、この試験施設の背景データの範囲内であった。（参照 4、9） [4 :
19 FAS25-2.2.3.1 (Daly & Knezevich, 1987a; Sauer, 1985, 1987b; Selwyn, 1987)] [9 : 豪州資料(p.4)]

20 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
21 リープが本試験の対照群よりも軽度増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試
22 験施設の背景データの範囲内である。JECFA は本試験の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と
23 設定している。（参照 4） [FAS29-Comment]

24 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
25 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
26 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
27 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
28 明した。（参照 4） [FAS29-Comment]

29 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]

30 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
31 の小葉中心性肝細胞空胞化がみられたことから、本試験の NOAEL を 25 mg/kg 体重/日
32 と設定した。発がん性はみられなかった。 山手専門委員修文

33

34 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	・精巢の軟化又は小型化、精細管変性、精子減少及び精巢上体の無精子状態	・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
---------------	--------

1
2

表 25 子宮内膜間質における腫瘍発生率頻度

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	

3

4 (2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

5 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
6 毒性/発がん性併合試験が実施された。F₀には0、1、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日を 60 日
7 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 F₁には0、3.5、
8 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
9 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
10 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
11 対照群及び高用量投与群では全身臓器について、中間用量投与群では 8 種の主要臓器及
12 び肉眼的に異常がみられた組織について実施した。

13 F₀において、毒性徴候はみられなかった。

14 F₁の毒性所見を表 26 に示した。~~20 mg/kg 体重/日投与群の雌において、肝臓の相対~~
15 ~~重量が増加した。~~ **第 178 回審議修正**

16 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頻度があ
17 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
18 はみられず、事実、全発生率頻度はこの試験施設における背景データの範囲内であった。

19 （参照 4、9）[4: FAS25-2.2.3.2 (Daly & Knezevich, 1987b; Sauer, 1985, 1987a; Selwyn,
20 1987)][9: 豪州資料(10.4)]

21 ~~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、
22 精巣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
23 肉腫の発生率頻度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
24 設の背景データの範囲内であるとし、~~JECFA は~~本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と
25 設定している。（参照 4）[FAS29-Comment]

26 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
27 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
28 る手順に則って行われたことが判明した。（参照 4）[FAS29-Comment]

29 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]

30 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
31 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
32 重/日と設定した。発がん性はみられなかった。

33

34

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 F₁ の毒性所見

投与量	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・WBC 及び好中球数の低下 ・血清 Chol 増加 ・精巣の軟化、精上皮細胞の変性/萎縮 ・肝臓脂肪変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び好中球数の低下 ・肝臓脂肪変性
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頻度

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頻度

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

(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催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]

7. 生殖発生毒性試験 **未審議**

(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_b) 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、産児数及び産児体重への影響はみられなかった。

- 1 授乳期間中、150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日) 投与群の F_{1a} 及び F_{2a} 児動物のみ、生存
 2 率及び又は体重増加量が低下した。(参照 4、7) [4 : FAS25-2. 2. 4. 1 (Schroeder & Rinehart,
 3 1980)] [7 : メカ資料 1-Tag24 (1980)]
- 4 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)
 5 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
 6 (5.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4) [FAS25-3. Comments]
- 7 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]
- 8 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
 9 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
 10 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
 11 かったことから、親動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 150 ppm (11.6 mg/kg
 12 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
- 13

【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_{1a} 及び F_{2a} 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。

【渡邊専門委員】 これまでの評価では、統計学的有意差がなくとも用量依存性がみられる場合には毒性としているかと存じます。今回 150 ppm 投与群 F_{1a}、F_{1b} の哺育 0 日で体重が低いのは産児数の違いが影響していると考えられないでしょうか。ご検討ください。

【青山専門委員 (Mail)】 用量群の哺育 0 日における哺育児体重の僅かな低下はこの群で同腹児数がやや多かったことに起因する可能性は否定できないとのご意見に、青山も賛成いたします。一方、繁殖毒性試験では被験物質の暴露が妊娠期から哺育期にかけて継続しますので、哺育 0 日までは児動物に異常がみられなかったにもかかわらずその後何らかの変化 (体重の低下であれ死亡率の上昇であれ) が観察された場合は、その原因が胎児期暴露にあるか哺育期暴露にあるかを断定することができません。言い換えれば、出生児に異常がみられなかったからといって、その後現れる変化がすべて哺育期暴露に起因すると判断したり、胎児期ばく露は影響を及ぼさないと断定したりすることはできません。

感受期を明らかにする必要がある場合は、暴露群の出生児を無処置の雌に里子すると同時に対照群の出生児を暴露雌に里子して、いずれの場合に繁殖試験の結果が再現されるかを確認します (里子試験)。事実、ある種の化合物についてはこのような試験が実施されており、哺育児に観察された異常が妊娠期暴露に起因するかが確認された例もあります (アンジオテンシン受容体の拮抗阻害を起すような化合物で、哺育中期に出現する水腎症が妊娠期暴露に起因することが証明されています)。今回の化合物につきましては、哺育児生存率の低下や体重抑制の原因をそこまでして明らかにする必要もないと考えられますし、それが確認できない以上は胎児に対する NOAEL を安易に推測すべきでないと考えますので、青山が指摘させていただいた通り、単に「親動物には投与の影響がみられなかったので、親動物に対する NOAEL を 150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日) と設定した」で如何でしょうか？

【渡邊専門委員】 例えば周産期に投与していた場合に出産後の観察において児に影響がみられた場合には暴露の影響した時期を特定することはできませんが、この場合、一般には評価としては「出産児での影響」として考えて良いのではないのでしょうか。

正しくは、青山先生が言われるように「胎児から出産児」に対する影響ですが。

1 (2) 生殖毒性試験（ラット）

2 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）
3 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。
4 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~~
5 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
6 雌は自然分娩させて、哺育児の成長を離乳まで~~母を哺育させ~~観察した。

7 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
8 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
9 mg/kg 体重/日投与群の鼻周囲の乾性出血であった。

10 30 mg/kg 体重/日投与群の雄では精巣の小型化がみられ、8/10 例に限局的な精巣の低
11 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
12 4/5 例に若干の精細管の低形成がみられた。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 行動学的発達に影響はみられなかった。（参照 4、7）[4:FAS25 -2.2.4.1 (Boutemy, 1980)][7:
18 メカ資料 1-Tag22(1980)]

19 10 mg/kg 体重/日以上投与群に明らかな毒性影響及び精巣の低形成がみられた。受胎
20 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
21 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
22 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4）[FAS25-3. Comments]

23 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
24 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
25 重/日と設定した。 渡邊専門委員・青山専門委員修文

26
27 (3) 周産期・授乳期投与試験（ラット）

28 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
29 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
30 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
31 20 日まで行った。全母動物を自然分娩させた。

32 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
33 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
34 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。

35 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、
36 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
37 め、明確な結論は得られなかった。

38 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
39 細な補助的データは提供されなかった。（参照 4、7）[4:FAS25-2.2.7.2 (Johnson, 1981)][7:
40 メカ資料 1 -Tag23(1981)]

1 ~~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~~
 2 ~~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~~
 3 ~~デンスが少しあった（there was also some evidence of retarded organ development）~~
 4 として、JECFA は本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4） [FAS25-
 5 3. Comments]

6 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
 7 1989] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

8 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
 9 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
 10 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
 11 る NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

12 (4) 発生毒性試験（マウス）

13 妊娠マウス（CD-1 系、21～26 匹/群）を用いたアルベンダゾール（溶媒：0.5%MC）
 14 の強制経口投与（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
 15 た。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。

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

19 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
 20 照 4） [FAS25 -3. Comments]

21 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
 22 1989]

23 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
 24 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/
 25 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
 26 かった。 青山専門委員修文

27 **【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
 28 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。

29 (5) 発生毒性試験（ラット）①

30 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
 31 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~~ を ~~用いられており~~、投
 32 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
 33

1 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
2 頭殿長、体重、外表、内臓及び骨格の異常についてを調べた。 青山専門委員修文

【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。
→【渡邊専門委員】 了解しました。

① 試験 A

6 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、
7 2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日）した。

8 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。この投与群で
9 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。また、
10 これらの腹から得られた生存胎児~~の~~には、夫きさ頭殿長及び体重の低下と共に、多様~~な~~
11 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た胎児奇
12 形のうち、小趾肢症（~~micromelia~~）、矢趾無肢症（~~ectromelia~~）、大腿骨の弯曲（~~curved~~
13 femur）等の四肢異常及び~~胎児~~矮小症（microfetalis）~~が~~については、同様の所見が他
14 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 1~4 匹児と低
15 く、投与量~~に~~と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 2 同腹児群に
16 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から、被験物質
17 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：FAS25 -2.2.7.1
18 (Killeen & Rapp, 1975e; Christian, 1984, 1987a)][7：メカ資料 1 -Tag14(1975)] 青山専門委

19 員・渡邊専門委員修文

【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。→【渡邊専門委員】 了解しました。

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。）

→【渡邊専門委員】 了解です。評価書の記載のほかに microphthalmia や cranioschisis なども複数の投与群で観察されております。ただし、観察数が生存胎児であることを明確にするために追記しました。

事務局への質問：全体的な NOAEL と関連して、それぞれの試験において、NOAEL について記載しても良いのではないかと思います。たとえば本試験の場合には、NOAEL は設定できなかった。いかがでしょうか。

② 試験 B

23 妊娠ラット（18~20 匹/群）¹³にアルベンダゾール（0.5% MC）を強制経口投与（0、

¹³ 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 0.5、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日) した。

2 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、
 3 矮小症、頭蓋裂、骨化遅延、短趾小肢症 (micromelia) 及び小胎児 (microfetalia) (前
 4 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
 5 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
 6 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
 7 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)
 8 [4: JECFA FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & rapp, 1976)][メカ資料 1 -Tag15(1976)]

9 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
 10 が増加したと判断している。(参照 4) [FAS25 -2.2.7.1 (Killeen & rapp, 1976)]

11 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
 12 1989] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

13

【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。
 → 【渡邊専門委員】 オリジナルデータからは micromelia の増加は確認できませんでした。
 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。
 → 【渡邊専門委員】 了解しました。

14

15 ③ 試験 C<参考資料 14>

16 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
 17 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)
 18 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
 19 された。

20 投与に関連したと考えらえ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
 21 腹男をに由来とする 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
 22 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
 23 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。(参照 4、7)
 24 [4 : FAS25 -2.2.7.1 (Hogan & Rinehart, 1977)] [7 : メカ資料 1 -Tag18(1977)]

25 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不
 26 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、上記述の記載に
 27 いてを確認されていないことはできなかった。明らかな欠失は、染色不十分による
 28 アーティファクトとして記載された。(参照 4) [FAS25 -2.2.7.1 (Christian, 1987b)] 青山

29 専門委員修文

30

14 被験物質としてアルベンダゾールが直接投与されていないことから、参考資料とした。

④ 試験 D<参考資料 15>

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 0.02、0.04 及び 0.06 mg/kg 体重/日相当と換算された。

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 1 例のデータを除けば、群間で有意な影響はみられなかった。（参照 4、7）[4：FAS25-2.2.7.2 (Schroeder & Rinehart, 1978)][7：メカ資料 1 -Tag19(1978)]

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 体重/日と考えられ、と結論している。（参照 4）[4：FAS25 -2.2.7.2 (Schroeder & Rinehart, 1978)]

~~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~~

~~-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。

渡邊専門委員修文：重複していますので、削除してください。

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/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、及びこれらの試験の 5 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、それらの頻度も低いことから、試験 A～D 及び B における全体的な NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性は陽性であると判断した。

青山専門委員・渡邊専門委員修文

【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。ご確認くださいませよう願いたします。

【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。

15 [被験物質としてアルベンダゾールが直接投与されていないことから、参考資料とした。](#)

→【渡邊専門委員】 このような全体的な NOAEL の考え方につきましては知りませんでしたが、総合的な考察とともに、メタ解析と同じように質的に同じ論文で解析すべきであると考えます。

【青山専門委員 (Mail)】 青山に特段のこだわりはなく、一連の試験のそれぞれについて NOAEL を設定するとの渡邊先生のご提案に沿ったまとめ方でも問題はないと考えます。ただし、この場合は、読者の誤解を避けるために文章がやや複雑になると思います。すなわち、まず①の試験では「低用量群でも低頻度ながら高用量群で観察された奇形が認められており、対照群では同様の奇形がみられなかったことから、NOAEL は設定できない」旨を丁寧に記述し、②の試験では「①と同様の奇形が幾つかの投与群でみられたが、5 mg/kg/day 以下の用量ではそれらの出現率が極めて低く、矮小症や小肢症は対照群でもこれらの投与群とほぼ同じ頻度で出現したことから、NOAEL を 5 mg/kg/day とした」旨を述べた後、「したがって、②の試験の結果は、①の試験の低用量群で観察されたこれらの奇形の出現が偶発的であったことを示唆する」と①の試験結果の解釈の修正をしておくべきと考えます。さらに、③と④の試験は被験物質そのものを投与した試験ではありませんので、いずれも参考データとする旨を追記した方が良いと考えられます。

このような処理をすれば読者に誤解を与えないで済むと思いますが、同じような考察は ADI に関する総合考察 (2. (1)) でも繰り返されますので、ややくどくなる恐れも生ずると思います。

→【渡邊専門委員】 私も特段のこだわりはありませんが、メタ評価（総合評価）と言っていいかどうかわかりませんが、一連の試験におきましては、メタ評価ができるのか、ということです。

1

2 (6) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料 16>

3 妊娠ラット (SD 系、匹数不明 3~36 匹/群) にアルベンダゾール (0、5.3、6.0、6.62、
4 8.83、10.6 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
5 物 (A、B、C、E、F、J、I、H 及び X¹⁷) を等モル以上の濃度で強制経口投与し、発生
6 毒性試験が実施された。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
7 した。結果は要約のみで示されている。

8 アルベンダゾールでは、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)
13 はいずれも影響はみられなかった。渡邊専門委員修正：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。 青山専門委員修正

15 ~~ミタロソ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。代謝物 C と SKF-525-A の同時投与でも、
17 代謝物 C の胚毒性及び発達影響はほぼ完全に抑制された。 (参照 4、7) [4: FAS25-2. 2. 7. 2
18 (Martin, 1980)] [7: メカ資料 1 -Tag16 Chapter 3(1980)]

19 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

¹⁶ 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。

¹⁷ 未同定の一時的な代謝物中間体を代謝物 X とした。

1 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
 2 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
 3 れらの試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。

4 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
 5 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
 6 はみられなかった。（参照 4） [FAS25-3. Comments]

7 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
 8 を 6 mg/kg 体重/日と設定している。（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、6.62 mg/kg 体重/日以上投与群で、吸収~~
 10 ~~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~~
 11 ~~設定した。~~ 渡邊専門委員・青山専門委員修文

12 【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。

【渡邊専門委員】 動物数及び投与量の正確な推定ができませんので、参考データで良いと思
 います。

→【事務局より】 参照 7 の資料を確認し、動物数を追加しました。

13
 14 ~~代謝物 C と SKF-525-A の同時投与では、代謝物 C の胚毒性及び発達影響はほぼ完全~~
 15 ~~に抑制された。SKF-525-A は、CYP 2B を中心とした阻害剤であるが、in vivo では、~~
 16 ~~他の CYP を誘導すると思われる。また、アルベンダゾールとエリスロマイシン~~
 17 ~~を妊娠ラットに同時投与した試験では、胎盤重量が増加し、骨格奇形（指、肋骨及び口~~
 18 ~~蓋裂の多く）は、アルベンダゾール単独投与時より減少したと報告されており、エリス~~
 19 ~~ロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させた可能性がある。（参照フ、サ） [Buening~~
 20 ~~MK, et al. 1076] [R Ranjbar, et al. 2013] これらのことから、代謝物 C は、SKF-525-A に~~
 21 ~~より誘導された他の CYP により代謝が促進されたために、本試験では胚毒性及び発達~~
 22 ~~毒性が抑制されたものと考えられた。~~ 「8. その他の試験」へ移動しました。

23 【事務局より】 文献のご提供がありました。本試験でみられた代謝物 C と SKF-525-A の同時
 投与の結果について、提供された文献から、代謝物 C が毒性の原因物質であることが考察され
 るのではないかとこのものです。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

→【山添委員・三森委員】 上記の内容について、8. その他の試験でまとめたほうがよいで
 す。

24 (7) 発生毒性試験（ラット）③<参考資料¹⁸>

25 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）
 26 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）
 27 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
 28

18 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 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
2 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
3 安楽死処置した。

4 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
5 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
6 みられなかった。(参照 4、7) [4: FAS25-2. 2. 7. 2 (Grannec, 1980)] [7: メカ資料 1 -Tag17(1980)]
7 JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~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

11 【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。→【渡邊専門委員】 参考データで了解です。

12 (8) 発生毒性試験（ウサギ）

13 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
14 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
15 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。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 投与群では、胎児の大きき頭殿長及び体重が抑制された。(参照 4、7) [4: FAS25-2. 2. 7. 3
25 (Killeen & Rapp, 1975d)] [7: メカ資料 1 -Tag20(1975)] 渡邊専門委員・青山専門委員修文

26 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、
27 NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) [FAS25-3. Comments]

28 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
29 1989]

30 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
31 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、胎児にの大きき
32 頭殿長及び体重の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
33 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
34 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
35

36

1 (9) 発生毒性試験（羊）＜参考資料¹⁹＞

2 羊を用いた発生毒性試験が二²試験実施されている。

3 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、自然分娩させた。投与を妊娠 17 日に行った。二²試験合わせた各群の動物数はそれぞれ、71、43、44、43 及び 42 頭であった。

7 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 体重投与群の生存児数と出産後 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、11/73、12/73 及び 39/61 例であった。

13 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~~）、側弯症（~~scoliois~~）、二分脊椎（~~spina bifida~~）及び短尾（~~reduced tail~~）の増加がみられ、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~~）及び欠失（~~absent~~）がみられた。（参照 4、7）[4 : FAS25-2.2.7.4 (Tesh & Harper, 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ないでしょうか。 青山専門委員修文]

20 (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²⁰＞

21 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/出産後の毒性に関する試験は提出されなかった。

23 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)-10][10 : EMEA (C2)-7] 渡邊専門委員修文

27 (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²⁰＞

28 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、ネット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。

34 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

¹⁹ 家畜を用いて実施されていることから、参考資料とした。

²⁰ 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

~~(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²⁰〉~~
~~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 20 に示した。~~
~~(参照 4) [JECFA FAS25-2.2.7.4 (Bogan & Marriner, 1984)]~~

~~表 20 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^a
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^b

~~a: 胚毒性はみられたが催奇形性はみられなかった。~~

~~b: 意図的に実施された試験ではない。~~

【三森委員】 上記の内容は、8. その他の試験としてまとめたほうが良いと思います。

8. その他の毒性試験

(1) 眼及び皮膚刺激性試験（ウサギ）

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）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が実施された。

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 : FAS25-2.2.6 (Macko et al. 1975b)] [7 : 4-カ資料 1 -Tag1]

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なかった。（参照 10） [EMA (C2)-10]

(2) 感作性試験

アルベンダゾールは感作性を示さなかった。

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 : EMA (C2)-10] [11 : EMA (3)-16]

(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

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、選択的な作用が明らかにされた。（参照 4） [FAS25-2.2.8 (reviewed in Sharma & Abuzar, 1983)]

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、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

1 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） [FAS25-3. Comments]

2
3 **【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願いたします。

4 *Rhynchosporium secalis* (Barley leaf blotch) のβ-チューブリンの cDNA を発現させ
5 た大腸菌（野外生型）及びβ-チューブリンの 198 のアミノ酸コドングルタミン酸から
6 グリシンに変異させた大腸菌（変異型）を作成し、それぞれのβ-チューブリンとベンズ
7 イミダゾール系のカルベンダジム²¹又はフェニルカルバメート系のジエトフェンカル
8 ブ²²との結合を検討した。

9 カルベンダジムは野外生型のβ-チューブリンと結合したが、変異型には結合しなかつ
10 た。一方で、ジエトフェンカルブは変異型と結合し、野外生型には結合しなかつた。（参
11 照ク） [Hollomon DW, et al. 1998] **追記**

12
13 肝吸虫 (*Fasciola hepatica*) のβ-チューブリンの組み換えタンパク質を精製し、アル
14 ベンダゾールとの相互作用を解析したところ、3 つある二級アミノ基のうち、少なくと
15 も 1 つにアルベンダゾールが結合し、特にタイプ 2 のβ-チューブリンに強く結合してい
16 た。結合に重要な部位としては、His-6、Ala-65、Ala/Asn-165、Phe-167、Glu-198、Phe-
17 200、Arg-241 が報告されている。（参照 E） [Chambers E, et al. 2010]

18
19 **【事務局より】** ベンズイミダゾール系は、チューブリンのアミノ酸が変異すると結合しないこ
20 とから、ベンズイミダゾール系の作用点はチューブリンである旨の内容です。

上記に内容について、追記すべき事項等があるか、ご確認をお願いいたします。

【石川さと子専門委員】 上記を追記してはいかがでしょうか。

21 (4) アルベンダゾール及び代謝物 C に対する薬物代謝酵素の影響と毒性の発現について

22 ① 薬物代謝酵素の影響と毒性について

23 妊娠ラットにネトビミンを投与した試験 [II. 1. (3)] において、アルベンダゾール及
24 び代謝物 A よりも代謝物 C が血漿、胚等に多く移行したと報告されていること（参照
25 ウ） [Cristòfol C, et al. 1997]、ラットの発生毒性試験 [II. 7. (6)] において、アルベ
26 ンダゾールと等モル量の代謝物 C の投与で催奇形性がみられたこと（参照 4、7） [4:
27 FAS25-2.2.7.2 (Martin, 1980)] [7: メカ資料 1 -Tag16 Chapter 3(1980)]、アルベンダゾールと
28 エリスロマイシンを妊娠ラットに同時投与した試験において、胎盤重量が増加し、骨格
29 奇形（指、肋骨及び口蓋裂の多く）がアルベンダゾール単独投与時より減少したと報告
30 されており、エリスロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させた可能性があるこ
31 と（参照サ） [R Ranjbar, et al. 2013] から、代謝物 C が催奇形性を示す原因物質である
32 ことが示唆された。

33 一方で、ラットの発生毒性試験 [II. 7. (6)] において、アルベンダゾール又は代謝物

21 Carbendazim : ベンズイミダゾール系の農薬。（参照ク）

22 Diethofencarb : フェニルカルバメート系の農薬。（参照ク）

C を SKF-525-A と同時投与すると、アルベンダゾール及び代謝物 C のいずれの胚毒性及び発達影響はほぼ完全に抑制されたと報告されている。(参照 4、7) [4 : FAS25-2. 2. 7. 2 (Martin, 1980)] [7 : メカ資料 1 -Tag16 Chapter 3(1980)]

SKF-525-A は、CYP 2B を中心とした阻害剤であるが、*in vivo* では、他の CYP を誘導すると考えられており (参照コ) [Buening MK, et al. 1976]、代謝物 C は、SKF-525-A により誘導された他の CYP により代謝が促進されたために、当該試験では胚毒性及び発達毒性が抑制されたものと考えられた。

【事務局より】 考察を追記いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

② 血漿中濃度と催奇形性の関係について

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 29 に示した。(参照 4) [FAS25-2. 2. 7. 4 (Bogan & Marriner, 1984)]

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 ($\mu\text{g/mL}$) ²³	催奇形性
羊	10	2.50	あり
牛	10	0.57	なし ^a
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 ^b

a : 胚毒性はみられたが催奇形性はみられなかった。

b : 意図的に実施された試験ではない。

さまざまな動物種の薬物代謝酵素に関する報告 [II. 1. (1)] 及びヒト患者にアルベンダゾールを投与した試験 [II. 1. (6)] では、アルベンダゾールから代謝物 C への変換には FMO 及び CYP3A 分子種が、代謝物 C から代謝物 A への変換では CYP1A 分子種が関与すると報告されている。(参照イ、カ、キ) [Velík J, et al. 2004] [Marques MP, et al. 2002] [Rawden HC, et al. 2000] 上記試験におけるヒトの結果は、アルベンダゾールスルホキシドがヒトでは CYP により代謝物 A へと代謝されるため、血漿中濃度が上がらず、催奇形性が発現しなかったものと考えられた。

【事務局より】 考察を追記いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

9. ヒトにおける知見

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ルの使用に関する公表文献は数多く報告されている。

²³ 原文 (参照 4) では “mg/mL” となっているが、薬物動態等の試験から “ $\mu\text{g/mL}$ ” と判断した。

1 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
2 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
3 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:FAS25 -2. 8] (Marriner
4 er. 1986) (A. B. C. Nwosu, 1985)] [9 : 豪州資料 (8. 4)]

5 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、
6 利用可能なデータはない。(参照 6) [EMA (C1)-13]

7
8

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、ウサギ及びビ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) [FAS25 -3, 4]

19

20 (2) EMEA における評価

21 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
22 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
23 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
24 なされた。(参照 6) [EMEA (1)-4]

25 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。

26 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
27 Medicinal Products in the European Community) Volume VI で提示された試験が全
28 て実施されていないが、【案 1】~~アルベンダゾールとアルベンダゾールスルホキシドは~~
29 ~~代謝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~~
30 ~~めにア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~~
31 ~~ールと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~~
32 ~~を用いることができると判断した。~~ 舞田専門委員修文 【案 2】アルベンダゾールスル
33 ホキシドはアルベンダゾールの代謝物であり、両者の代謝は密接に関連している。この
34 ため、親化合物であるアルベンダゾールの結果を利用してアルベンダゾールスルホキシ
35 ドのデータを補完し、安全性を判断することが可能である。石川さと子専門委員修文

36 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
37 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
38 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
39 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
40 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

1 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
2 6） [EMEA (C1)-14]

3 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
4 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
5 *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
6 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
7 0.005 mg/kg 体重/日が再確認された。（参照 3） [EMEA (2)-17]

8 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
9 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）
10 [EMEA (C2)-11] [EMEA (3)-18]

11

【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) 残留マーカールについて」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。

【石川さと子専門委員】 訳として以下を提案します。

「アルベンダゾールスルホキシドはアルベンダゾールの代謝物であり、両者の代謝は密接に関連している。このため、親化合物であるアルベンダゾールの結果を利用してアルベンダゾールスルホキシドのデータを補完し、安全性を判断することが可能である。」

12

13 (3) 豪州政府における評価

14 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
15 づく 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
16 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 9、16） [9 : 豪州資料: R-56573/ATS28789 (p. 5)] [16 :
17 ADI LIST]

18

19 (4) FDA における評価

20 FDA は、1989 年にアルベンダゾールを評価している。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 15、17） [15 : FDA 1989] [17 : FDA 1994]

26

27 2. 食品健康影響評価について

28 (1) アルベンダゾールの ADI 設定について

29 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
30 試験及び染色体不分離試験、CHO 細胞を用いた小核試験、*in vivo* のマウス骨髄小核試

1 験で陽性の結果であったを示し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小
 2 核及び姉妹染色分体交換を誘発したが、その作用機序はチューブリンとの結合による微
 3 小管の重合阻害による染色体の数的異常によるものと考えられ、閾値が設定できる。し
 4 たがって、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、生体にと
 5 って問題となる遺伝毒性は示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
 6 /発がん性併合試験から、発が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
 7 毒性発がん物質ではなく、ADI の設定が可能であると判断された。

8 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
 9 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
 10 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
 11 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、
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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
 20 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
 21 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
 22 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
 23 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。

24 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。

25 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
 26 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
 27 考えた。

28 これらのことから、

29 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
 30 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。

31
 32 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
 33 用することが適当と考えられる。

34
 35 アルベンダゾール ***** mg/kg 体重/日
 36

【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】 ラットがもつとも感受性が高い動物種及び催奇形性試験がもつ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。

→【渡邊専門委員】 一般論として、妊婦への投与が禁忌であり、催奇形性量が NOAEL と近い場合には追加の安全係数が必要である、と行うことでしょうか。了解です。

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²⁴）
 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。

24 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、骨髓、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			0、2、10、30、 混餌投与
	26 週間亜急性毒性	F ₀ ：0、1、2.5、5、 F ₁ ：0、5、30、45 (→0、5、20)、 混餌投与	— F ₀ ：影響なし F ₁ ：20 以上：骨髓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 ₀ ：0、1、2.5、5、 F ₁ ：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 _{1a} 及び F _{2b} 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 <別紙 1：代謝物略称> 石川さと子専門委員修文

代謝物	略称	化学名
A	アルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(65 -propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate
B	56 -ヒドロキシアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(56 -hydroxy- 65 -propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate ご確認願います 山崎専門委員修正
C	アルベンダゾールスルホキシド	methyl <i>N</i> -(65 -propylsulfinyl)-1 <i>H</i> 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 <i>N</i> -(65 -(2-hydroxypropylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate
F	CH ₃ -SO-アルベンダゾール	methyl <i>N</i> -(65 -methylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate ご確認願います
G	43 -OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(65 -(3-hydroxypropylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate
H	41 -メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン	1-methyl-6-(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-amine
I	2-アミノアルベンダゾールスルホン	65 -(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-amine (56 -(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-2-amine)
J	2-アミノアルベンダゾールスルホキシド	65 -(propylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-2-amine ご確認願います

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。）

【石川さと子専門委員】 H～J はカルバメート基が分解していますので、厳密には略称にアルベンダゾールスルホン又はアルベンダゾールスルホキシドの名称を使うと誤解を生じそうなのですが、良い代替案が思いつきません。

3

4

1 <別紙 2：検査値等略称>

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 ₅₀	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	総たんぱくタンパク質
WBC	白血球数

2

3

4

5

1 <参照>

- 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, 15th 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(01)]
- 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） [メーカ資
15 料 1～3]
- 16 ア [Capece BP, Virkel GL, Lanusse CE: Enantiomeric behaviour of albendazole and
17 fenbendazole sulfoxides in domestic animals: pharmacological implications. The
18 veterinary journal, 2009 Sep; 181\(3\): 241-250.](#)
- 19 イ [Velík J, Baliharová V, Fink-Gremmels J, Bull S, Lamka J, Skálová L:
20 Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. Research in
21 veterinary science, 2004 Apr; 76\(2\): 95-108.](#)
- 22 ウ [Cristòfol C, Navarro M, Franquelo C, Valladares JE, Carretero A, Ruberte J, et al:
23 Disposition of netobimin, albendazole, and its metabolites in the pregnant rat:
24 developmental toxicity. Toxicology and applied pharmacology, 1997 May; 144\(1\):
25 56-61.](#)
- 26 8. JECFA: Albendazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals 41-
27 2, 1989. [FAO FNP41-2]
- 28 9. APVMA: Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for:
29 Albendazole. [豪州資料]
- 30 エ [Mirfazaelian A, Rouini MR, Dadashzadeh S: Time dependent pharmacokinetics of
31 albendazole in human. Biopharmaceutics & drug disposition, 2003 Jul; 24\(5\): 199-
32 204.](#)
- 33 オ [Steiger U, Cotting J, Reichen J: Albendazole treatment of echinococcosis in
34 humans: effects on microsomal metabolism and drug tolerance. Clinical
35 pharmacology and therapeutics, 1990 Mar; 47\(3\): 347-353.](#)
- 36 カ [Marques MP, Takayanagui OM, Lanchote VL: Albendazole metabolism in
37 patients with neurocysticercosis: antipyrine as a multifunctional marker drug of
38 cytochrome P450. Brazilian journal of medical and biological research, 2002 Feb;
39 35\(2\): 261-269.](#)
- 40 キ [Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G: Relative contribution of](#)

- 1 [cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of](#)
2 [albendazole by human liver microsomes. British journal of clinical pharmacology.](#)
3 [2000 Apr; 49\(4\): 313-322.](#)
- 4 10. EMEA: “ALBENDAZOLE OXIDE”, Committee for Veterinary Medicinal
5 Products, Summary Report (2), 1999. [EMEA (G2)]
- 6 11. EMEA: “ALBENDAZOLE (Extrapolation to all ruminants)”, Committee for
7 Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3), 2004. [EMEA (3)]
- 8 12. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年
- 9 13. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth
10 report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO
11 Technical Report Series, No. 788, 1989. [JECFA TRS788]
- 12 14. U Fulya, S Suleyman: Lack of the Antimutagenic Effect of Ascorbic Acid on the
13 Genotoxicity of Albendazole in Mouse Bone Marrow Cells. Bulletin of the
14 Veterinary Institute in Pulawy, 2009; 53: 493-497 [文献①]
- 15 A. Ramírez T, Benítez-Bribiesca L, Ostrosky-Wegman P, Herrera LA: In Vitro Effects
16 of Albendazole and Its Metabolites on the Cell Proliferation Kinetics and
17 Micronuclei Frequency of Stimulated Human Lymphocytes. Archives of Medical
18 Research, 2001 Mar-Apr; 32 (2): 119-122 [文献②]
- 19 B. Ramírez T, Eastmond DA, Herrera LA: Non-disjunction events induced by
20 albendazole in human cells. Mutation Research, 2007 Jan 10; 626(1-2): 191-195.
21 [文献③]
- 22 C. Oztas S, Salman AB, Tatar A, Yigiter M, Yazgi H, Ertek M, et al: Genotoxic effect
23 of albendazole in pediatric patients with hepatic hydatid disease. International
24 Journal of Infectious Diseases, 2007 Sep; 11(5): 446-449. [文献④]
- 25 D. Chu SW, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH: Potent inhibition of tubulin
26 polymerisation and proliferation of paclitaxel-resistant 1A9PTX22 human ovarian
27 cancer cells by albendazole. Anticancer research, 2009 Oct; 29(10): 3791-3796.
28 [文献⑥]
- 29 E. Chambers E, Ryan LA, Hoey EM, Trudgett A, McFerran NV, Fairweather I, et al:
30 Liver fluke β -tubulin isotype 2 binds albendazole and is thus a probable target of
31 this drug. Parasitology research, 2010 Oct; 107(5): 1257-1264. [文献⑦]
- 32 F. Lacey E: Mode of action of benzimidazoles. Parasitology Today, 1990 Apr; 6(4):
33 112-115. [文献⑤]
- 34 ク Hollomon DW, Butters JA, Barker H, Hall L: Fungal beta-tubulin, expressed as a
35 fusion protein, binds benzimidazole and phenylcarbamate fungicides.
36 Antimicrobial agents and chemotherapy, 1998 Sep; 42(9): 2171-2173.
- 37 ケ Ermler S, Scholze M, Kortenkamp A: Seven benzimidazole pesticides combined at
38 sub-threshold levels induce micronuclei in vitro. Mutagenesis, 2013 Jul; 28(4):
39 417-426.
- 40 15. FDA: NADA110-048 Valbazen® - original approval, 1989. [FDA 1989]

- 1 サ [R Ranjbar, H Najafzadeh, H Morovvati, M Khaksary-Mahabady, E Lak: Effect of](#)
- 2 [erythromycin on Albendazole teratogenicity in pregnant rat. Zahedan journal of](#)
- 3 [research in medical sciences, 2013; 15\(5\): 43-46.](#)
- 4 コ [Buening MK, Franklin MR. SKF 525-A inhibition, induction, and 452-nm complex](#)
- 5 [formation. Drug Metab Dispos. 1976 May-Jun; 4\(3\): 244-255.](#)
- 6 16. Australian Government Department of Health, Office of Chemical Safety: ADI
- 7 LIST. Acceptable Dairy Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals.
- 8 Current as of 20 June 2014. [ADI LIST]
- 9 17. FDA: NADA 140-934 VALBAZEN® - original approval, 1994. [FDA 1994]