

動物用医薬品評価書

アルベンダゾール

2015年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	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	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験	8
(2) 薬物動態試験 (マウス)	9
(3) 薬物動態試験 (ラット)	9
(4) 薬物動態試験 (牛)	10
(5) 薬物動態試験 (羊)	12
(6) 薬物動態試験 (豚)	13
(7) 薬物動態試験 (ヒト)	13
(8) 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)	15
2. 残留試験	16
(1) 残留試験 (牛)	16
(2) 残留試験 (牛乳汁)	18
(3) 残留試験 (羊)	18
(4) 残留試験 (羊乳汁)	22
(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)	22
(6) 残留マーカーについて	25
3. 遺伝毒性試験	25
4. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット等)	27
(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>	28

5. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	28
(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	28
(3) 91日間亜急性毒性試験(ラット)	29
(4) 26週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	29
(5) 4週間亜急性毒性試験(イヌ)	30
(6) 91日間亜急性毒性試験(イヌ)	31
(7) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)	31
(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>	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 25か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	32
(2) 28か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	33
(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	34
7. 生殖発生毒性試験	35
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	35
(2) 生殖毒性試験(ラット)	35
(3) 周産期・授乳期投与試験(ラット)	36
(4) 発生毒性試験(マウス)	36
(5) 発生毒性試験(ラット) ①	37
(6) 発生毒性試験(ラット) ② <参考資料>	38
(7) 発生毒性試験(ラット) ③ <参考資料>	39
(8) 発生毒性試験(ウサギ)	39
(9) 発生毒性試験(羊) <参考資料>	40
(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>	40
(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>	40
8. その他の試験	41
(1) 眼及び皮膚刺激性試験(ウサギ)	41
(2) 感作性試験	41
(3) ベンズイミダゾール系化合物の生物学的作用について	41
(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	42
9. ヒトにおける知見	43
III. 国際機関等における評価	44
1. JECFAにおける評価	44
2. EMEAにおける評価	44
3. 豪州政府における評価	45
4. FDAにおける評価	45

IV. 食品健康影響評価	46
1. アルベンダゾールの ADI 設定について	46
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	47
・表 28 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量等の比較	48
・別紙 1：代謝物略称	51
・別紙 2：検査値等略称	52
・参照	53

<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
2015年 8月 18日 第573回食品安全委員会（報告）
2015年 8月 19日から9月17日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 9月 18日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年 9月 29日 第578回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	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>

(2013年10月1日から)		
山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

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、ラット等)、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 (代謝物 C) に係る試験成績等も用いた。

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾールは、複数の試験で陽性結果を示した。アルベンダゾールはチューブリンと結合し微小管の重合を阻害することが報告されていることから、遺伝毒性試験の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、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/発がん性併合試験において、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毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルベンダゾールの投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞空胞変性)、精巣 (精細管低形成等) 及び血液 (WBC 低下) に認められた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日以上 の投与量で明らかな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、小肢症等の誘発が確認された。

各種毒性試験の結果から得られた無毒性量 (NOAEL) を検討した結果、イヌを用いた 6 か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の NOAEL 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。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること、一方で、ヒトでは、ラットやウサギよりも血漿中の代謝物 C の濃度は上がりにくいと考えられることに鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

以上のことから、イヌを用いた 6 か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の NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 500 を適用し、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

しかし、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 (代謝物 C) に代謝されることが明らかとなっており、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 ADI として 0.01 mg/kg 体重/日を設定することが適当である。

1. 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：アルベンダゾール

英名：Albendazole

3. 化学名

IUPAC

英名：methyl *N*-(5-propylsulfanyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate

CAS (No. 54965-21-8)

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

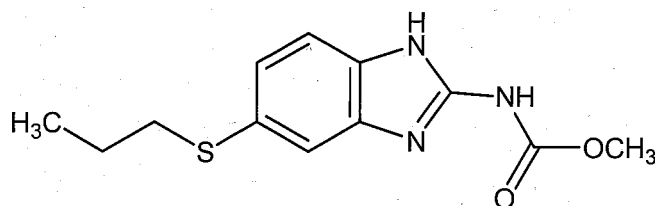
4. 分子式

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

5. 分子量

265.33

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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ゾ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、その結果、吸収機能が喪失し、線虫を餓死させると考えられている。(参照 3)

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) 日本ではヒト用医薬品としてのみ承認されている。(参照 5) ヒトの消化管寄生虫感染症の治療に使用される通常投与量は一人当たり 400～600 mg である。(参照 3、5)

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

¹ リコベンダゾールとも呼ばれている。(参照 6)

謝物（代謝物 C）であり、広範囲なスペクトルを有する。また、動物用医薬品ネトビミン（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）
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）

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）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書（1989年）、EMEA の評価書（1996年、1999年及び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3～32）

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¹⁴Cで標識したものの（以下「[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾール」という。）又は¹⁴Cの標識位置が不明なもの（以下「¹⁴C標識アルベンダゾール」という。）を用いて実施された。

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。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験

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る。図1に推定される代謝経路を示した。（参照4、7）アルベンダゾールの主要代謝物に関する代謝経路は、以下のとおりである。

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シド（代謝物C）³が生成する。その後更に酸化されて、アルベンダゾールスルホン（代謝物A）となり、また、カルバメート基が分解してアミン体となる。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で検出された。（参照3）

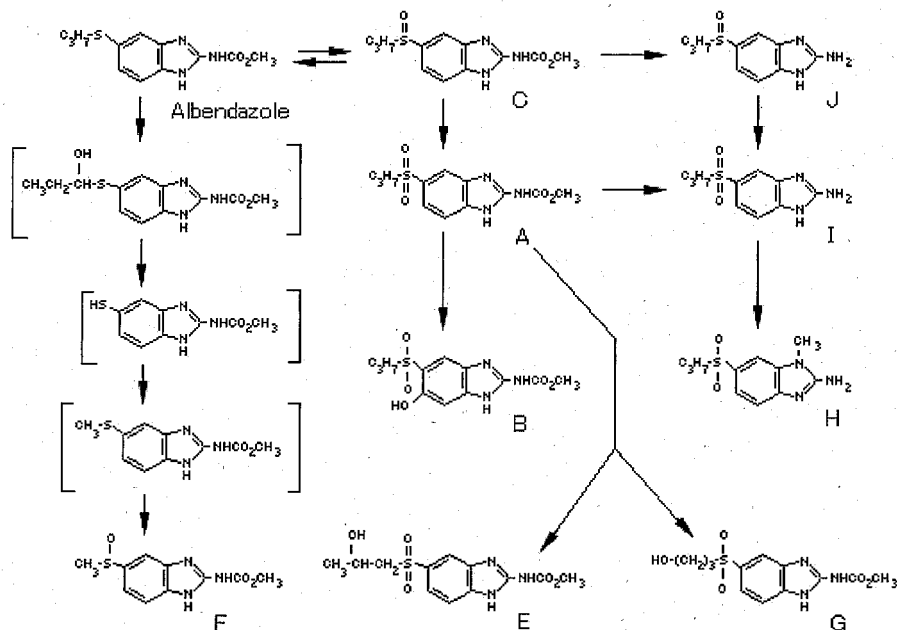


図1 各動物種で推定されたアルベンダゾールの代謝経路（参照4）

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。

アルベンダゾールから代謝物 C、代謝物 C から 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) 系の酵素系が介在している。

代謝物 C は、そのスルホキシド構造がキラル中心であり、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 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。

山羊へのアルベンダゾールの反復投与時に誘導された CYP は、CYP1A 分子種であった。(参照 8)

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 A への変換では CYP1A 分子種が関与するとされる。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なっている。CYP1A 分子種以外に僅かに CYP2A、CYP2E1、CYP2B1 及び CYP2B2 が、また、ごく僅かに CYP3A が誘導される。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 の誘導が確認されている。(参照 9)

(2) 薬物動態試験 (マウス)

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) 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 TLC 及びオートラジオグラフィにより検討した。

投与後 72 時間の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-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン (代謝物 E) 及び 3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン (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)

(3) 薬物動態試験 (ラット)

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: 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。尿中代謝物を TLC 及びオートラジオグラフィにより検討した。

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、未同定代謝物 (代謝物 D)、代謝物 F、1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン (代謝物 H)

及び代謝物 J の濃度は低かった。

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与後にみられたものと定性的に同じであった。(参照 4)

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 (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。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見られた。両代謝物は投与 18 時間後には極めて低濃度にまで低下した。(参照 4)

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、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 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)

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 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、アルベンダゾール、代謝物 C 及び A の濃度が測定された。

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 A の濃度を図 2 に示した。各投与群では、胚中の代謝物 C 及び A の濃度は、血漿中濃度よりも高いようにみえた。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 70.7 mg/kg 体重/日投与群では差は認められなかった。(参照 10)

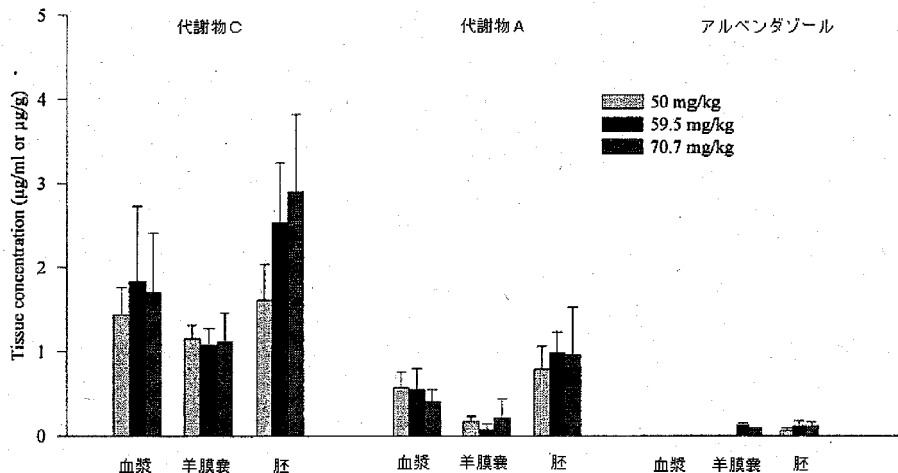


図 2 各投与群における各組織中のアルベンダゾール、代謝物 C 及び代謝物 A の濃度 (参照 10 一部改変)

(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、11)

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)

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)

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物の約 50%となった。(参照 3、7)

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 体重) し、薬物動態試験が実施された。

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

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。(参照 4)

(5) 薬物動態試験 (羊)

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与 (16.2 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中の放射活性濃度は、投与 15 時間後に最高値を示し、その濃度は 3.7 µg eq/mL であった。

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 時間に排泄されていた。主要尿中代謝物は C であった。

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 eq/g、脂肪で 0.015 µg eq/g であった。(参照 7、11、12)

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 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 日後の各組織中及び尿中の放射活性濃度を測定した。

各組織中にみられた燃焼効果は、84~93% であった。放射活性の回収率は 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抽出できたが、8 日後では、僅か 14% しか抽出できなかった。

投与 8 日後の放射活性濃度は、肝臓で 0.34 µg eq/g、腎臓で 0.07 µg eq/g、筋肉で 0.01 µg eq/g、脂肪で 0.013 µg eq/g であった。

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物 E、G 及び J であった。

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、12)

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 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射活性濃度を測定した。

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% 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% に減少した。腎臓でも同じ代謝プロファイルを示した。(参照 3)

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、更に別の 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 の濃度を測定した。

投与 8 日後の放射活性濃度は 0.305 $\mu\text{g eq/g}$ であり、代謝物 I の濃度は 0.038 $\mu\text{g eq/g}$ 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、12)

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された。

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。アルベンダゾールは、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、第四胃では 120 時間後に検出限界未満となった。(参照 4)

(6) 薬物動態試験 (豚)

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

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、その濃度はそれぞれ 2.5 及び 2.8 $\mu\text{g eq/mL}$ 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とも 30% が吸収された。(参照 7)

(7) 薬物動態試験 (ヒト)

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、血中代謝物を HPLC により、尿中代謝物を TLC により検討した。

アルベンダゾールは血中には検出されなかった。代謝物 C は投与 2.4 時間後に最高値を示し、長い半減期を伴いながら二相性に消失した。

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 及び G が存在していた。(参照 4)

他の同様な試験において、上記と同じ所見が確認されている。

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

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

健康成人（性別及び人数不明）に 200 mg のアルベンダゾールを単回経口投与したところ、血漿中の代謝物 C の濃度は投与 2.2 時間後に最高値を示し、その濃度は約 270 ng/mL であった。また、投与後 48 時間で投与量の 0.4% に相当する量の代謝物 C が尿中に排泄された。（参照 5）

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/日の用量で 15 日間反復経口投与し、薬物動態試験が実施された。

投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び A の濃度を図 3 に示した。代謝物 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 においても、AUC が減少し、クリアランス値は増加した。（参照 13）

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 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、第一半クールのとときに比べて第二半クールのとときの血漿中の代謝物 C の濃度が減少した。（参照 14）

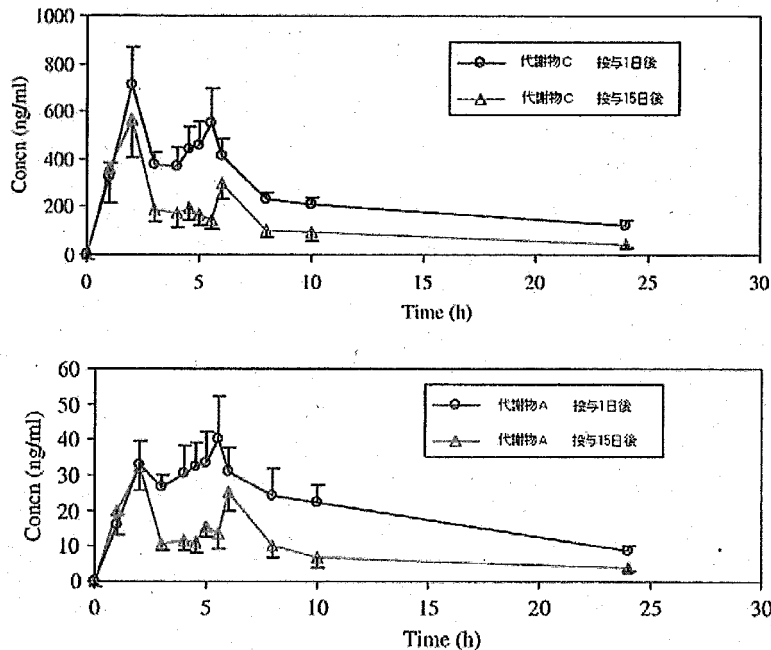


図 3 投与 1 及び 15 日後の血清中の代謝物 C 及び A の濃度（参照 13 一部改変）

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 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。

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 への代謝にはアンチピリンの代謝と共通した CYP1A2 の関連が示唆された。（参照 15）

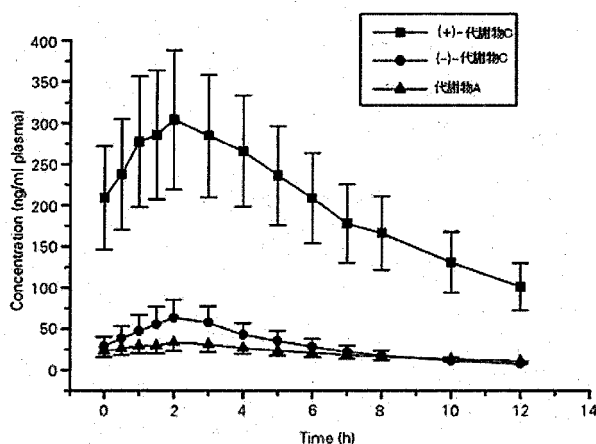


図 4 各代謝物の血漿中濃度推移 (参照 15 一部改変)

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 (CYP3A4) が関連していると結論された。(参照 16)

(8) アルベンダゾールスルホキシドの薬物動態試験 (各種動物)

アルベンダゾールスルホキシドの経口的バイオアベイラビリティに関するデータは報告されていない。げっ歯類、鶏、牛及び羊における薬物動態及び代謝試験から、アルベンダゾールスルホキシドはゆっくりと代謝物 A に代謝され、その後、代謝物 I に代謝された。投与後にみられた代謝物の範囲は、アルベンダゾール投与時に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 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。

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 17)

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

投与物質	分析対象					
	代謝物 C			代謝物 A		
	C _{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

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

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

各投与量における組織中総残留濃度を表 2~4 に示した。（参照 3、7、11、18）

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）単回経口投与後の組織中総残留濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）

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

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

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

ND：検出せず。

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

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

/：測定せず。

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

肝臓中の総残留濃度及び代謝物 I の濃度を表 5 に示した。（参照 11）

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)

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)

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 19)

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。

総残留濃度は、初回搾乳時に最高値 (3.9 $\mu\text{g eq/mL}$) を示したが、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 20)

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)

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)

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、肝臓で 0.44 $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓で 0.19 $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉で 0.023

μg eq/g、脂肪で 0.020 μg eq/g であった。(参照 12)

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

投与 8 日後の総残留濃度は、肝臓で 0.25 μg eq/g、腎臓で 0.044 μg eq/g、筋肉で 0.006 μg eq/g、脂肪で 0.009 μg eq/g であった。(参照 12)

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 ¹⁴C 標識アルベンダゾールを 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度並びに代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

組織中の総残留濃度並びに代謝物 C、A 及び I の濃度を表 9 に示した。代謝物 C、A 及び 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 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。(参照 3、11)

表 9 羊における ¹⁴C 標識アルベンダゾール 7 日間又は 14 日間注入後の組織中の総残留濃度及び代謝物濃度 (μg 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	/	/	/	/

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。

羊 (メリノ種、性別不明、6 頭) に ¹⁴C 標識アルベンダゾール水溶剤を投与 (投与経路不明、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 の濃度が測定された。

投与 7 日後の代謝物 I の濃度は 0.089 μg eq/g であった。(参照 12)

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 C、A 及び I の濃度が測定された。

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 が主要代謝物であった。(参照 7、11)

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 (µg/g)

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

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)

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）

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）

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

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

(4) 残留試験 (羊乳汁)

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 時間毎の乳汁中の代謝物 C、A 及び I の濃度が測定された。

結果を表 14 に示した。(参照 7)

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
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

a：投与 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

(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)

① 牛

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 (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 の濃度が測定された。

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、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 17)

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)

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%ドレンチ剤)を単回経口投与(9.5 mg/kg 体重)し、投与1、3、7及び10日後の各組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)中のアルベンダゾールスルホキシド、代謝物A及びIの濃度が測定された。

2.5%ドレンチ剤投与群では、アルベンダゾールスルホキシドは投与5日後で検出限界

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19)

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

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

全ての試料中の両物質濃度は、投与 7 日後で 25 ng/g 未満であった。(参照 17)

③ 牛及び羊 (乳汁)

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

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

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

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

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

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

④ キジ

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

結果を表 16 に示した。これらの結果から、鳥類におけるアルベンダゾールの代謝はほ乳類と同じ代謝経路をたどることが示唆された。(参照 17)

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

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

/ : 報告なし, ND : 検出せず

(6) 残留マーカーについて

EMEA は、アルベンダゾールについて、最終的な残留マーカーは、代謝物 C、A 及び I の和をアルベンダゾールに換算したものとしている。この残留マーカーは、アルベンダゾール又はアルベンダゾールスルホキシドのいずれの投与においても、毒性学的な重要性を有する抽出可能な残留物を全て含む。そのため、アルベンダゾールスルホキシドの投与においても、アルベンダゾール投与時と同じ残留マーカーが適用できるとしている。(参照 17)

3. 遺伝毒性試験

アルベンダゾール及び代謝物の遺伝毒性試験結果をそれぞれ表 17 及び 18 に示した。(参照 3、4、6、7、21~25)

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
	<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
小核試験	CHO-K1 細胞	0.1~1.0 µmol/L ^d	陽性

検査項目		試験対象	用量	結果
		ヒトリンパ球	0.1~100 $\mu\text{mol/L}$	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 $\mu\text{mol/L}$ (小核試験) 0.1~1 $\mu\text{mol/L}$ (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

a : ラット肝由来 S9

b : 子牛及びラット肝由来 S9

c : 1,000 mg/kg 体重以上で有意な増加。

d : 2 $\mu\text{mol/L}$ 以上で生細胞数が 40% 以下。

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
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	CHO-K1 細胞	6~40 $\mu\text{mol/L}$	陽性
	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 $\mu\text{mol/L}$	弱い陽性
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1~10,000 $\mu\text{g/plate}$ (\pm S9 ^b)	陰性

a : 用いた濃度が不明であったことから、明確な陰性結果とするには信頼できないと判断された。

b : 子牛及びラット肝由来 S9

アルベンダゾールは、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験、CHO-K1 細胞を用いた小核試験及び *in vivo* のマウスの骨髄小核試験で陽性結果を示し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘発した。一方、*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系化合物は、チューブ

リンと結合し、微小管の重合を阻害することが報告されている（参照 4、26～29）ことから、食品安全委員会は、上記の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると判断した。また、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値を算出した報告もある（参照 21）。

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、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。

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ホキシドは染色体損傷を示さなかったが、この試験で用いた濃度は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された。また、アルベンダゾールスルホキシドは *in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験で弱い陽性及び陰性結果を示し、CHO-K1 細胞を用いた小核試験で陽性結果を示した。また、*in vivo* 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。アルベンダゾールと同様に、アルベン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して、異数性を誘発する（参照 4、17）と考えられることから、食品安全委員会は、アルベンダゾールスルホキシドで報告されている遺伝毒性は、DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質（チューブリン）を標的とするものであり、閾値が設定できると判断した。また、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スルホキシドの小核試験における閾値を算出した報告もある（参照 21）。

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。

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かった。（参照 3、4、7）

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

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)

(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、17)

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料⁷>

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 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 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。

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れた。

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 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た。体重増加量は 1,600 mg/kg 体重/日投与群のみで抑制された。

血液学的検査では、800 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において WBC の低下が、1,600 mg/kg 体重/日投与群で Hb の低下が、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC の低下がみられた。

臓器重量について、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加がみられた。(参照 4、7)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁸>

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 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観察のために雌雄各 5 匹を追加した。

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 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

⁶ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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。

投与群では体重減少を伴った。摂餌量は 48 mg/kg 体重/日投与群では軽度低下し、168 mg/kg 体重/日投与群では著しく低下した。

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 RBC の低下が、48 mg/kg 体重/日投与群の雌に Hb、Ht、RBC 及び WBC の低下がみられた。

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 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。

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、脾臓及びリンパ節の低形成がみられた。

投与後 4 週間の回復期間後では、投与に関連した変化は全て重症度が低下したことから、これらの影響は可逆的なものと考えられた。(参照 4、7)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(3) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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 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 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 15 匹/群について行った。

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。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)

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁰>

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、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 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 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 匹/群の選択した組織について実施した。

F₀ において、有害影響はみられなかった。

F₁ では 25 週までに 45 mg/kg 体重/日投与群の雄 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続き、肢及び外陰部の腫大、子宮頸

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。

部の痂皮形成及び消瘦（体重増加量及び摂餌量の低下）がみられた。

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WBCの低下、並びに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。

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の増加、雌にAlb、血漿及び赤血球ChEの低下がみられた。

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。

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。

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、腎臓及び心臓に急性炎症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 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、胸腺及び肝臓の軽微な変化のみが認められた。

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更に評価された。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われた。

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髄細胞数から、20 mg/kg 体重/日投与群において骨髄細胞系列が持続的に抑制されていることが明らかとなった。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）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

(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20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。

剖検では、48 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣の絶対重量が低下したが、病理組織学的変化はみられなかった。（参照4、7）

JECFAは本試験のNOEL等を設定していない。

食品安全委員会は、16 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた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った。16 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加抑制がみられたことから、本試験のNOAELを4 mg/kg 体重/日と

設定した。

表 20 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
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

*：死亡例にみられた所見

(6) 91日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたアルベンダゾールの 91 日間カプセル経口投与（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。

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れなかった。（参照 4、7）

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

食品安全委員会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定した。

(7) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）

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。毒性所見を表 21 に示した。（参照 4）

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

FDA は本試験の NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 30）

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群で雌に摂餌量の低下、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/日と設定した。

表 21 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	・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）

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。

30 mg/kg 体重/日 以上	・雌：摂餌量の低下 ・WBC（特に好中球）低下
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

(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〉

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スルホキシドの反復経口投与による 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、34 mg/kg 体重/日以上での投与でみられたが、12.9 mg/kg 体重/日以下ではみられなかった。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脾臓重量の増加がみられ、脾臓重量の増加は雄で 10.9 mg/kg 体重/日以上での投与量で明らかであり、3.3 mg/kg 体重/日以下では影響はみられなかった。このような脾臓の所見が、健康に対する副作用を示唆するのかどうかは不明であるが、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 が 3.3 mg/kg 体重/日とされた。

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実施されていない。（参照 6、17）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

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 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異常がみられた組織について行った。毒性所見を表 22 に示した。

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。

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。

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 23）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 2 群用いた 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、12）

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/日と設定している。（参照 4）

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。

また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、問題点が提起されたが、試験が再調査され、満足のいくものであると結論付けられた。両方のげっ歯類を用いた発がん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明した。(参照 4)

FDA は本試験の NOEL を 25.0 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝臓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/日と設定した。発がん性はみられなかった。

表 22 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) における毒性所見

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

表 23 子宮内膜間質における腫瘍発生頻度

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	

(2) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

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、7 及び 20 mg/kg 体重/日を 28 か月間投与した。対照群及び 20 mg/kg 体重/日投与群には更に雌雄各 25 匹/群を追加し血液学的検査に用いた。投与 12 か月後の中間検査には雌雄各 10 匹/群を用いた。剖検を全ての被験動物について行い、病理組織学的検査を対照群及び高用量投与群では全身臓器について、中間用量投与群では 8 種の主要臓器及び肉眼的に異常がみられた組織について実施した。

F₀ において、毒性徴候はみられなかった。

F₁ の毒性所見を表 24 に示した。

対照群と比較して、子宮内膜/子宮頸管腫瘍及び皮膚の組織球性肉腫の発生頻度がある投与群で増加した (表 25 及び 26)。所見の統計学的評価では、群間に統計学的有意差はみられず、全発生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。(参照 4、12)

20 mg/kg 体重/日投与群に死亡、好中球減少症、高コレステロール血症、精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肉腫の発生頻度が一部の投与群で増加したが、有意差はなく、全ての発生頻度は試験施設の背景データの範囲内であるとし、JECFA は本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

また、JECFA では、マウス及びラットの発がん性試験の統計学的解析及び腫瘍の発生頻度検討における対照群の背景データの使用に関して、再調査を行い、現行の許容できる手順に則って行われたことが判明した。(参照 4)

FDA は、本試験の NOEL を 7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

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

表 24 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 25 子宮内膜間質の腫瘍発生頻度

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 26 皮膚の組織球性肉腫発生頻度

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、17)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

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

授乳期間中、150 ppm 投与群の F_{1a} 及び F_{2a} 児動物のみ、生存率及び又は体重増加量が低下した。(参照 4、7)

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) 投与群の児動物に生存率及び成長の抑制がみられたことから、NOEL を 75 ppm (5.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

FDA は、本試験における NOEL を 150 ppm と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、150 ppm 投与群の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 NOAEL を 75 ppm (5.8 mg/kg 体重/日に相当)、親動物には投与の影響がみられなかったことから、親動物に対する NOAEL を最高用量の 150 ppm (11.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。繁殖能に影響はみられなかった。

(2) 生殖毒性試験 (ラット)

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) 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。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ともに、残りの雌は自然分娩させて、哺育児の成長を離乳まで観察した。

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 mg/kg 体重/日投与群の鼻周囲の乾性出血であった。

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 4/5 例に若干の精細管の低形成がみられた。

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、身体的及び行動学的発達に影響はみられなかった。(参照 4、7)

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

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 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群に毒性影響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 体重/日と設定した。

(3) 周産期・授乳期投与試験 (ラット)

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た。一群当たり 19 匹には投与を妊娠 16~20 日に、残りの 6 匹には妊娠 16 日から授乳 20 日まで行った。全ての母動物を自然分娩させた。

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。

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、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つたため、明確な結論は得られなかった。

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、詳細な補助的データは提供されなかった。(参照 4、7)

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び成長の低下がみられ、出生児動物の臓器の発達遅延を示唆するいくつかの証拠があったとして、JECFA は本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

FDA は本試験の NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 30)

食品安全委員会は、母動物に投与の影響はみられず、40 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る NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 発生毒性試験 (マウス)

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) 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。

明らかな母体毒性、吸収胚率、胎児体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格の発達への影響はみられなかった。(参照 4、7)

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。(参照 4)

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 30)

食品安全委員会は、母動物及び胎児へ影響がみられなかったことから、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。催奇形性はみられなかった。

(5) 発生毒性試験 (ラット) ①

ラット (Long Evans 系、雌) を用いた一連の試験が実施されている。各試験にはほぼ同様のプロトコールを用い、投与を妊娠 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、頭殿長、体重、外表、内臓及び骨格の異常を調べた。

① 試験 A

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、2、5、10 又は 30 mg/kg 体重/日) した。

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、これらの腹から得られた生存胎児には、頭殿長及び体重の低下とともに、多様な外表、内臓及び骨格の異常がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群で観察された胎児奇形のうち、小肢症、無肢症、大腿骨の彎曲等の四肢異常及び矮小症については、同様の所見が他の投与群にもみられた。それらの奇形の発生頻度は各群 1~4 児と低く、投与量との関連は必ずしも明確ではなかったが、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)

② 試験 B

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、0.5、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日) した。

10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、頭殿長及び体重が低下した。また、矮小症、頭蓋裂、小肢症、無眼球症又は小眼球症などの奇形が散見され、胎児の骨化が遅延する傾向もみられた。これらの所見の一部は 5 mg/kg 体重/日以下の投与群の胎児にも観察されたが、それらの頻度は 10 mg/kg 体重/日投与群より明らかに低かった。矮小症や小肢症は、低傾向ながら対照群の胎児にも観察された。(参照 7)

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

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 30)

③ 試験 C <参考資料¹⁴>

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

投与に関連した可能性のある唯一の所見は、投与群の 2 腹に由来する 2 匹の胎児

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。

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。

(2/248 例) にみられた四肢の骨の短縮であった。これらの所見は対照群の 460 例ではみられておらず、著者らは試験実施施設ではまれにしかみられない所見であると指摘している。(参照 4、7)

これらの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、上述の記載を確認することはできなかった。(参照 4)

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/日に相当と換算された。

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)

JECFA は、一連の試験(試験 A~D) における全体的な NOAEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられると結論している。(参照 4)

食品安全委員会は、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、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、小肢症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 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、催奇形性はあると判断した。

(6) 発生毒性試験(ラット) ②<参考資料¹⁶>

妊娠ラット(SD 系、3~36 匹/群) にアルベンダゾール(0、5.3、6.0、6.62、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 種の代謝物(A、B、C、E、F、J、I、H 及び X¹⁷)¹⁸ をアルベンダゾールと等モルの用量で強制経口投与し、発生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 日に安楽死処置した。結果は要約のみで示されている。

アルベンダゾールの 6.62 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸収率及び外表異常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/日以上投与群では、胎児体重が低下した。主な奇形は、頭蓋顔面及び骨の異常であった。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 C) の等モル(7.02 mg/kg 体重/日以上)

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。

¹⁶ 要約しか入手できず、一群当たり用いた動物数が投与群によってばらつきが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。

¹⁸ 被験物質について、JECFA の評価書(参照 4) では代謝物 G が記載されていたが、参照 7 の資料を確認したところ、G は含まれていなかったことから、参照 7 の資料に基づき記載した。

でみられたが、他の代謝物（代謝物 A、B、E、F、J、I、H 及び X）ではいずれも影響はみられなかった。

SKF-525-A の同時投与では、アルベンダゾールの胚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、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）

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

また、アルベンダゾールスルホキシドを等モルの用量で投与すると、アルベンダゾールでみ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、いずれも影響はみられなかった。（参照 4）

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 を 6 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 30）

(7) 発生毒性試験（ラット）③<参考資料¹⁹>

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）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）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 日に安楽死処置した。

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みられなかった。（参照 4、7）

JECFA は本試験の NOEL 等を設定していない。

(8) 発生毒性試験（ウサギ）

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。

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、体重については群内における変動が大きかったため、いずれの投与群におい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。

30 mg/kg 体重/日投与群において、着床率の有意な低下と、吸収胚率及び欠指症の増

¹⁹ 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。

加がみられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、胎児の頭殿長及び体重が抑制された。
(参照 4、7)

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、NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)

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 30)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/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、胎児の頭殿長及び体重が抑制されたことから、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性はあると判断した。

(9) 発生毒性試験 (羊) <参考資料²⁰>

羊を用いた発生毒性試験が 2 試験実施されている。

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。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。

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。この群の早産児は全て死産であり、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適し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。

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、側弯症、二分脊椎及び短尾の増加がみられ、15 mg/kg 体重以上投与群において、腎臓の変位、未発達及び欠失がみられた。(参照 4、7)

(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。

ネトピ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、17)

(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²²>

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

²⁰ 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

²¹ 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

²² 試験の詳細がなく、概要であることから参考資料とした。

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であるが、ネトピ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。

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、17)

8. その他の試験

(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)

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 17)

(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 17、18)

(3) ベンズイミダゾール系化合物の生物学的作用について

ベンズイミダゾール系化合物は、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系化合物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)

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系化合物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)

Rhynchosporium secalis (Barley leaf blotch) の β -チューブリンタンパク質 (野生型) 又は 198 のアミノ酸コドンでグルタミン酸からグリシンに変異させた β -チューブリンタンパク質 (変異型) を作製し、それぞれの β -チューブリンタンパク質とベンズイミダゾール系化合物のカルベンダジム²³又はフェニルカルバメート系化合物のジエトフェンカルブ²⁴との結合を検討した。

カルベンダジムは野生型の β -チューブリンと結合したが、変異型には結合しなかった。一方で、ジエトフェンカルブは変異型と結合し、野生型には結合しなかった。(参照 29)

²³ Carbendazim : ベンズイミダゾール系の農薬。(参照 29)

²⁴ Diethofencarb : フェニルカルバメート系の農薬。(参照 29)

肝蛭 (*Fasciola hepatica*) のβ-チューブリンの組換えタンパク質を精製し、アル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-200 及び Arg-241 が報告されている。(参照 27)

(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

① 薬物代謝酵素の影響と毒性について

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 (参照 10)。ラットの発生毒性試験 [II. 7. (6)] において、アルベンダゾールと等モルの代謝物 C の投与で催奇形性がみられている (参照 4、7)。アルベンダゾールと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、骨格奇形 (四肢、肋骨及び口蓋裂の多く) や脊椎の骨化が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、エリスロマイシンがアルベンダゾールの代謝を低下させ、代謝物 C の生成を抑制した可能性がある (参照 31)。

これらのことから、代謝物 C がアルベンダゾールの催奇形性に寄与することが示唆された。

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 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もほぼ完全に抑制されたと報告されている。(参照 4、7)

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 分子種を誘導すると考えられており (参照 32)、代謝物 C は、SKF-525-A により誘導された 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ことが示唆された。

② 血漿中濃度と催奇形性の関係について

アルベンダゾール投与後の血漿中の代謝物 C の最高濃度と催奇形性の関係を表 27 に示した。(参照 4)

表 27 代謝物 C の最高血漿中濃度と催奇形性の関係

動物種	アルベンダゾール投与量 (mg/kg 体重)	血漿中の代謝物 C の 最高濃度 (µg/mL) ²⁵	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

²⁵ JECFA の評価書 (参照 4) では “mg/mL” となっているが、薬物動態等の試験から “µg/mL” と判断した。

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. (7)] 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 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 9、15、16) 上記試験におけるヒトの結果は、代謝物 C がヒトでは CYP により代謝物 A へと代謝されるため、ラットやウサギよりも血漿中濃度が上がらなかったものと考えられる。ヒトにおける知見 [II. 9] で妊娠女性に副作用はみられなかったことはこのためと考えられた。

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ある。

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、母子にいずれの副作用もみられなかったと報告されている。(参照 4、12)

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、利用可能なデータはない。(参照 6)

III. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1990 年にアルベンダゾールを評価している。

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、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えられた。

ラット、ウサギ及びイヌを用いた複数の試験において、5 mg/kg 体重/日の NOEL が報告されている。ラットを用いた生殖試験において、雄に対する NOEL 1 mg/kg 体重/日が得られているが、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。

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、アルベンダゾールの一日摂取許容量 (ADI) を 0~0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

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。(参照 4)

2. EMEA における評価

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 を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。この大きな安全係数は、催奇形性の影響を補うのに必要とみなされた。(参照 6)

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。

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 Medicinal Products in the European Community) Volume VI で提示された試験が全て実施されていないが、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。

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 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 6)

CVMP は、1997 年にこの ADI を再評価している。1992 年の ADI の設定以降、アルベンダゾールの安全性に関して利用可能となった唯一の重要なデータはマウスを用いた

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 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 0.005 mg/kg 体重/日が再確認された。(参照 3)

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 17、18)

3. 豪州政府における評価

APVMA は、1994 年にウサギの発生毒性試験及びイヌの亜急性毒性試験に基づく 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 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 12、30)

4. FDA における評価

FDA は、1989 年にアルベンダゾールを評価している。

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 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 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 27、31)

IV. 食品健康影響評価

1. アルベンダゾールの ADI 設定について

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾールは、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた小核試験及び染色体不分離試験、CHO 細胞を用いた小核試験並びに *in vivo* のマウス骨髄小核試験で陽性結果を示し、多包虫症治療手術後の小児に投与するとリンパ球に小核及び姉妹染色分体交換を誘発した。アルベンダゾールはチューブリンと結合し微小管の重合を阻害することが報告されていることから、遺伝毒性試験の陽性結果は DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、アルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると考えた。したがって、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/発がん性併合試験において、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毒性発がん物質ではなく、ADI の設定が可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、アルベンダゾールの投与による影響は、主に肝臓（肝細胞空胞変性）、精巣（精細管低形成等）及び血液（WBC 低下）に認められた。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、10 mg/kg 体重/日以上での投与量で明らかな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、小趾肢症等の誘発が確認された。

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/日と用量設定間隔が広いこと、ラットを用いた 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、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/日が得られていることから、食品安全委員会は、生殖毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とするには不適切であると判断した。一方で、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験において、WBC（特に好中球）の低下がみられており、これに基づく NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。また、ラット及びウサギを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づき 5 mg/kg 体重/日であった。これらのことから、食品安全委員会は、イヌを用いた 6 か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の NOAEL 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。

食品安全委員会は、①遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、②発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること、一方で、③代謝物 C がアルベンダゾールの催奇形性に寄与することが示唆されている [II. 8. (4)①] が、ヒトでは、ラットやウサギよりも血漿中の代謝物 C の濃度は上がりにくいと考えられる [II. 8. (4)②] ことに鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

これらのことから、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 500 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

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として次の値を採用することが適当と考えられる。

アルベンダゾール 0.01 mg/kg 体重/日

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

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。

アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシド 0.01 mg/kg 体重/日 (アルベンダゾールとして)

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ととする。

表 28 JECFA、EMEA 及び FDA における各種試験の無影響量の比較

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、ラット及びビイヌの試験を総 合して)	/	
			0、200、800、1,600、 混餌投与				
	発生毒性	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	/
		強制経口投与 (妊娠 6~15 日)	0、2、5、10、30、 強制経口投与 (妊娠 6~15 日)	30 影響なし	—	30 内臓、頭蓋顔面、骨欠失 (短小肋骨含 む) を含む異常	
ラット	4 週間亜急性毒性	0、4、25、48、168、 強制経口投与	48 以上：Hb、Ht、RBC 及び WBC 低下、精巣、骨髄、脾臓及びリンパ節の低形成等	—	—	/	
			影響なし	—	—		
	91 日間亜急性毒性	0、2、10、30、 混餌投与	—	—	30 投与による影響なし		
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：骨髄細胞系列が持続的に抑制	—	—	—	/	
		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、ラット及びビイヌの試験を総 合して)	7	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	EMEA	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	5.8	150 ppm
				F _{1a} 及びF _{2b} 児動物：生存率及び又はは、 体重増加量の低下	児動物：授乳期生存率及び成長低下	
		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	—	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	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)	5	5	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				
		5		5		
ウサギ		0、2、5、10、30、 強制経口投与(妊娠7~19日)	胎児の大きさ及び重量の抑制			

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
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 投与に関連した影響なし	-	肝毒性及び精巢毒性 (マウス、ラット及びビイヌの試験を総 合して)	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		
					発生毒性	0、7.5、10、15、20、 単回経口投与 (妊娠 17 日)
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 (脾臓の髓外造血、脾 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	-
ADJ 設定根拠	NOEL : 5 SF : 100	NOEL : 5 SF : 1000	NOEL : 5 SF : 1000			
ADJ 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ビイヌを用 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
ADJ			0-0.05	0.005	0.005	0.005

<別紙1：代謝物略称>

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> -(5-propylsulfonyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl)-carbamate
B	6-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -(6-hydroxy-5-propylsulfonyl-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl) carbamate
C	アルベンダゾールスルホキシド	methyl <i>N</i> -(5-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> -[5-(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> -(5-methylsulfinyl-1 <i>H</i> benzumidazol-2-yl)-carbamate
G	3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	methyl <i>N</i> -[5-(3-hydroxypropylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-yl] carbamate
H	1-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	5-(propylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-2-amine (6-(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	5-(propylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-2-amine

<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
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
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	総タンパク質
WBC	白血球数

<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、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
3. EMEA: "ALBENDAZOLE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 1997.
4. JECFA: "Albendazole". Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 25, 1990, nos 666 on INCHEM.
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 200mg」, 2013年7月改訂（第10版）
6. EMEA: "ALBENDAZOLE SULPHOXIDE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996.
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）
8. Capece BP, Virkel GL, Lanusse CE: Enantiomeric behaviour of albendazole and fenbendazole sulfoxides in domestic animals: pharmacological implications. The veterinary journal, 2009 Sep; 181(3): 241-250.
9. Velík J, Baliharová V, Fink-Gremmels J, Bull S, Lamka J, Skálová L: Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. Research in veterinary science, 2004 Apr; 76(2): 95-108.
10. Cristòfol C, Navarro M, Franquelo C, Valladares JE, Carretero A, Ruberte J, et al: Disposition of netobimin, albendazole, and its metabolites in the pregnant rat: developmental toxicity. Toxicology and applied pharmacology, 1997 May; 144(1): 56-61.
11. JECFA: Albendazole. Residues of some veterinary drugs in foods and animals 41-2, 1989.
12. APVMA: Japanese Positive List response in Support of Australian MRLs for: Albendazole.
13. Mirfazaelian A, Rouini MR, Dadashzadeh S: Time dependent pharmacokinetics of albendazole in human. Biopharmaceutics & drug disposition, 2003 Jul; 24(5): 199-204.
14. Steiger U, Cotting J, Reichen J: Albendazole treatment of echinococcosis in humans: effects on microsomal metabolism and drug tolerance. Clinical pharmacology and therapeutics, 1990 Mar; 47(3): 347-353.
15. Marques MP, Takayanagui OM, Lanchote VL: Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. Brazilian journal of medical and biological research, 2002 Feb; 35(2): 261-269.
16. Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G: Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. British journal of clinical pharmacology,

- 2000 Apr; 49(4): 313-322.
17. EMEA: "ALBENDAZOLE OXIDE", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 1999.
 18. EMEA: "ALBENDAZOLE (Extrapolation to all ruminants)", Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3), 2004.
 19. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
 20. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989.
 21. Ermler S, Scholze M, Kortenkamp A: Seven benzimidazole pesticides combined at sub-threshold levels induce micronuclei *in vitro*. *Mutagenesis*, 2013 Jul; 28(4): 417-426.
 22. Ramírez T, Benítez-Bribiesca L, Ostrosky-Wegman P, Herrera LA: In Vitro Effects of Albendazole and Its Metabolites on the Cell Proliferation Kinetics and Micronuclei Frequency of Stimulated Human Lymphocytes. *Archives of Medical Research*, 2001 Mar-Apr; 32 (2): 119-122
 23. Ramírez T, Eastmond DA, Herrera LA: Non-disjunction events induced by albendazole in human cells. *Mutation Research*, 2007 Jan 10; 626(1-2): 191-195.
 24. U Fulya, S Suleyman: Lack of the Antimutagenic Effect of Ascorbic Acid on the Genotoxicity of Albendazole in Mouse Bone Marrow Cells. *Bulletin of the Veterinary Institute in Puławy*, 2009; 53: 493-497
 25. Oztas S, Salman AB, Tatar A, Yigiter M, Yazgi H, Ertek M, et al: Genotoxic effect of albendazole in pediatric patients with hepatic hydatid disease. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007 Sep; 11(5): 446-449.
 26. Chu SW, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH: Potent inhibition of tubulin polymerisation and proliferation of paclitaxel-resistant 1A9PTX22 human ovarian cancer cells by albendazole. *Anticancer research*, 2009 Oct; 29(10): 3791-3796.
 27. Chambers E, Ryan LA, Hoey EM, Trudgett A, McFerran NV, Fairweather I, et al: Liver fluke β -tubulin isotype 2 binds albendazole and is thus a probable target of this drug. *Parasitology research*, 2010 Oct; 107(5): 1257-1264.
 28. Lacey E: Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today*, 1990 Apr; 6(4): 112-115.
 29. Hollomon DW, Butters JA, Barker H, Hall L: Fungal beta-tubulin, expressed as a fusion protein, binds benzimidazole and phenylcarbamate fungicides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1998 Sep; 42(9): 2171-2173.
 30. FDA: NADA110-048 Valbazen® - original approval, 1989.
 31. R Ranjbar, H Najafzadeh, H Morovvati, M Khaksary-Mahabady, E Lak: Effect of erythromycin on Albendazole teratogenicity in pregnant rat. *Zahedan journal of research in medical sciences*, 2013; 15(5): 43-46.
 32. Buening MK, Franklin MR. SKF 525-A inhibition, induction, and 452-nm complex

- formation. *Drug Metab Dispos.* 1976 May-Jun; 4(3): 244-255.
33. Australian Government Department of Health, Office of Chemical Safety: ADI LIST. Acceptable Dairy Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Current as of 20 June 2014.
 34. FDA: NADA 140-934 VALBAZEN® - original approval, 1994.