

(0、50、200、800 ppm、目標用量 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日) による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

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

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

(参照 2)

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

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

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

6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 4 及び 5 にまとめた。(参照 2)

表 4 *in vitro* 試験

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

表5 *in vivo* 試験

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

上記のように、*in vitro*の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、*in vivo*の染色体異常試験で陽性が認められているが、*in vitro*のAmes試験、染色体異常試験、*in vivo*のマウス赤血球における小核試験及びマウスにおける優性致死試験については陰性の結果であった。

これらの結果からレバミゾールは、高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性を否定できないが、*in vitro*試験の結果からDNAとの反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、閾値が存在すると考えられた。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖毒性試験 (ラット)

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

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

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

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

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

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

方法で選抜及び交配を行った。

本試験において母動物及び胎児に対して投与に起因する影響は認められなかった。

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

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

母動物では、80 mg/kg 体重/日投与群で体重の増加抑制が認められた。

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

本試験の NOAEL は、母動物及び児動物とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2)

(2) 催奇形性試験 (ラット)

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

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

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

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

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

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

(3) 催奇形性試験 (ウサギ)

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

投与による母動物の死亡は認められなかった。

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

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

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

本試験では、母動物及び胎児のいずれにも投与に起因する影響は認められなかった。

本試験の NOAEL は、母動物及び胎児で、本試験の最高用量 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

8. その他試験

(1) レバミゾール誘発性の溶血に関する臨床報告 (イヌ)

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

(2) 安全性試験 (豚)

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

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

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

(3) 経皮投与試験 (ヒヒ)

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

9. ヒトにおける所見

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

また、レバミゾール誘発性の無顆粒球症に関する 110 報の文献 (1973~1984 年) によると、無顆粒球症の発症例数はヒトの免疫療法におけるレバミゾールの使用と強い相関が認められるが、動物用医薬品としての使用との相関は認められなかった。

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

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

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

また、別の報告例として、血清反応陰性の関節リウマチの病歴を有し、幼少時代に結節性紅斑、35 歳から 37 歳にかけて血管神経性浮腫の既往を持つ 52 歳の女性患者についての臨床報告例がある。この患者は、1 週間に 1 回、50 mg のレバミゾールの治療を受けて

いた。レバミゾール投与後、軽度のインフルエンザ様症候群が認められた。6回目の投与後に症状は悪化し、口内潰瘍の形成が認められ、7回目の投与後では症状はさらに悪化した。6日後、多形核白血球は $225 / \text{mm}^3$ となった。骨髓検査では、前骨髓球の増加が見られたが、骨髓球の段階で成熟が停止していることが示された。一方、赤血球形成については正常であり、鉄芽球は認められなかった。2ヶ月後に 10 mg のレバミゾールを投与したところ副作用は認められなかったが、投与24時間後の多形核白血球数に31%の減少が認められた。2週間後、レバミゾールを 25 mg 投与したところ、臨床症状が認められ、投与32時間後には多形核白血球数は43%の減少が認められた。20の白血球細胞系について凝集反応を行ったところ、19/20例で陰性の結果が得られた。また、細胞毒性試験についても陰性であった。

また、個別症例のほか、レバミゾールに関する血液学的な副作用に関して、初期の疫学的な調査結果が報告されている。レバミゾールの治療を受けている6,217例の患者のうち副作用が見られた267例について調査を行った。主な副作用としては無顆粒球症(2.3%)、皮膚発疹及び熱性疾患が認められた。これらの副作用は、主に女性の関節リウマチ患者で認められた。無顆粒球症は自然に回復が可能であった。また、レバミゾールを補助療法として使用した203例のがん患者において、低頻度の白血球減少症と無顆粒球症(0.4%)が認められている。がん治療におけるレバミゾールの補助療法に関する46件の比較試験(患者数2,635例)について、その有効性と無顆粒球症の発症率に関して検討され、無顆粒球症の発症率は、 $5 \sim 200 \text{ mg/kg}$ の範囲で毎週2日間連続投与した患者(3.1%)の方が、2週間毎に3日間連続投与した患者(0.1%)よりも高かったとされている。

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

また、レバミゾールの投与を受けた好中球減少症の3例の患者には、補体依存性の顆粒球障害性の抗体が認められた。

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

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

10. 特殊試験

(1) 血液学的影響に関する特殊試験（イヌ）

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

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

白血球減少症を示した3例に2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日の用量で期間を変えて投与したところ、2例ではそれ以上の血液学的な変化は認められなかったが、20 mg/kg 体重/日投与の他の1例は3週間後に死亡した。死亡例には肉眼的に明らかな変化はなく、死亡は白血球減少症及び血小板減少症に起因するものであることが示唆された。

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

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

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

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

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

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

(2) 免疫作用に関する特殊試験 (イヌ)

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

最終投与1日及び1週間後に採取した血液について血清を分離し、正常な赤血球と共に凝集反応に用いた。凝集反応を示す血清の最大希釈率は非感作のイヌから得られた血清で40%(v/v)、感作されたイヌの血清では2.5%(v/v)であった。

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

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

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

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

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

と考えられた。

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

さらに、最終投与 24 時間後に採取された血液から血清を分離し、正常赤血球の凝集を起こさない希釈率の血清を用いて凝集反応が行われた。レバミゾールの存在下でインキュベートした結果、2/23 例の血清で明らかに赤血球凝集反応が認められた。(参照 3)

(3) ヒトに対する免疫作用

リウマチ性疾患でレバミゾールの治療を受けている 48 例の患者のうち 2 例で重篤な白血球減少症が認められた。2 例の患者の血清中にはレバミゾール依存性の白血球凝集抗体が確認された。レバミゾール非存在下でこれらの患者血清及びレバミゾール存在下の健常者血清をインキュベートしたが、どちらの血清とも凝集を起こさなかった。これは、白血球の凝集が抗薬物抗体の産生を介した免疫学的作用に基づくものであることを支持する結果であると考えられた。

乳がん又は関節リウマチの治療のためレバミゾールの投与を受け、重篤な好中球減少症が認められた 10 例の患者の血清を正常細胞と共にインキュベートした結果、各患者の血清は顆粒球に対して補体依存性の毒性を示したが、リンパ球に対する毒性が認められたのは、2 例の血清のみで、白血球凝集反応はいずれの血清においても認められなかった。レバミゾール投与の中止により、好中球数は急速に回復し、これに伴い血清の顆粒球に対する毒性価も低下した。また、レバミゾール投与により好中球減少症の副作用が認められなかった 10 例の患者から得られた血清は、顆粒球毒性に対する反応は陰性であった。このうち 3 例の患者から得られた血清を特異的抗血清により分析した結果、IgM が検出されたが、IgG は認められなかった。

しかしながら、好中球減少症の患者血清中に抗レバミゾール抗体が存在する証拠は得られなかった。

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

(4) 血液障害の発生率

レバミゾールは当初、ヒト用の駆虫薬 (150 mg、単回投与) として 1966 年に承認された。その後、リウマチ性疾患 (150 mg/日、2 週間隔で 3 日連続投与) や Duker C 結腸がん (150 mg/日、2 週間隔で 3 日連続投与) の治療にも有用であることが認められ

た。これらの治療において使用された場合には溶血性貧血は報告されていない。

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. JECFA 及び我が国における評価について

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

その後、1994 年に、この不確実性を補うために実施されたイヌの血液学的影響の機序に関する特殊試験から、ヒト及びイヌにおける主要な標的細胞は異なっているが、ヒト及びイヌで認められた血液毒性の免疫学的な要因を支持する所見が得られたとして再評価を行った。その所見により、IgM 抗体の関与及び細胞破壊の機序における補体への依存性が示唆された。また、凝集反応における抗薬物抗体によって誘発されることを示す限定的な所見も得られている。

ヒト及びイヌにおける細胞感受性の相違の原因は不明であるが、病因における類似性及びイヌにおいて白血球減少症が認められたことから、ヒトにおけるレバミゾールの血液毒性に対するモデルとしてイヌの試験が外挿可能であろうと判断された。

イヌの 1 年間慢性毒性試験において NOAEL とされた 1.25 mg/kg 体重/日の投与では、溶血性貧血を発症しないが、予め 20 mg/kg 体重/日の用量で感作されたイヌにおいては溶血性貧血を再発させることが示されたこと、ヒトにおいてレバミゾールの治療により感作される例は非常に少数であることを考慮して安全係数を 200 と設定することが適当とされた。

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

また、我が国における過去の評価 (2000 年) においても、動物用医薬品のレバミゾールは、治療を目的として使用され、継続的に使用され食肉中に残留するものとは考えにくい

こと、また、国内ではヒト用の医薬品として承認されておらず、治療により感作されたヒトは極めて少数であると考えられること等を考慮した上で、JECFA と同様の考え方により ADI を 0.006 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9)

2. ADI の設定について

レバミゾールは、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られており、高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性を否定できないが、*in vitro* 試験の結果から DNA との反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、閾値が存在すると考えられた。

また、発がん性試験については、今般、新たな知見として報告されたラットを用いた 104 週間発がん性試験を含めて、発がん性は認められていない。

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

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

ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として、種差 10、個体差 10、投与が 1 週間 7 日でなく 6 日であること、感作されたイヌにおいては溶血性貧血を再発させること、極めて少数ではあるがヒトで治療により感作される可能性があること及び動物用医薬品としてのレバミゾールは寄生虫感染症の治療を目的として使用されるものであり継続的に使用されるものではないことを考慮した追加の係数 2 の 200 を適用し 0.006 mg/kg 体重/日と設定することが適当であり、JECFA の評価と同様の考え方に基づく我が国における過去の評価結果を変更する必要はないと考えられた。

3. 食品健康影響評価について

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

レバミゾール 0.006 mg/kg 体重/日

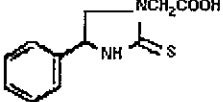
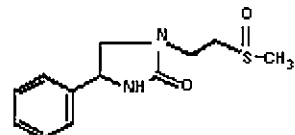
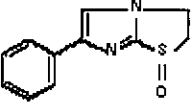
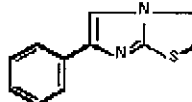
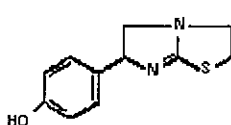
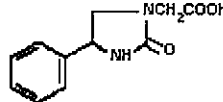
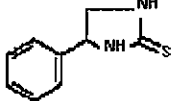
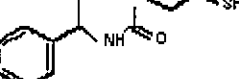
暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表6 JECFAにおける各試験の無毒性量

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

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

<別紙1 レバミゾール代謝物>

略称	構造
R92535	 <chem>NC(=S)CCc1ccccc1NC(=O)O</chem>
R43037	 <chem>NC(=O)CCNCCSC</chem>
R66003	 <chem>C1CN2C(S1)=NC(C2)c3ccccc3</chem>
R45714	 <chem>C1CN2C(S1)=NC(C2)c3ccccc3</chem>
R9313	 <chem>C1CN2C(S1)=NC(C2)c3ccc(O)cc3</chem>
R43837	 <chem>NC(=S)CCc1ccccc1NC(=O)O</chem>
R8418	 <chem>NC(=S)CCc1ccccc1N</chem>
R9280	 <chem>NC(=O)CCNCCS</chem>

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間

<参照>

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