

## 要 約

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

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

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

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

また、新たに報告されたラットを用いた 104 週間発がん性試験を含めて発がん性は認められなかった。

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

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

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

以上より、レバミゾールの食品健康影響評価については、ADI として 0.006 mg/kg 体重/日を設定することが適当であると考えられる。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：レバミゾール

英名：Levamisole

### 3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No.14769-73-4)

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

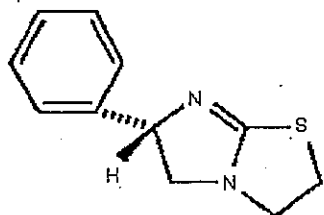
### 4. 分子式

$C_{11}H_{12}N_2S$

### 5. 分子量

204.292

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況

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

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

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

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

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

## II. 安全性に係る知見の概要

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

### 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

#### (1) 薬物動態試験（マウス）

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

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

#### (2) 薬物動態試験（ラット）

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

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

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

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

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

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

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

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

### (3) 薬物動態試験 (ウサギ)

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

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

### (4) 薬物動態試験 (イヌ)

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

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

### (5) 薬物動態試験 (牛)

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

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

### (6) 薬物動態試験 (羊)

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

血中濃度は、投与 3 時間後に最も高くなり、その後減少した。投与 48 時間後には、4 例中 3 例が、投与 60 時間後には全例が検出限界 (0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満となった。(参照 7)

### (7) 薬物動態試験 (ヒト)

健常ヒトボランティア (男性 3 名) に  $^3\text{H}$ -標識レバミゾールを単回経口投与 (150 mg)

し、薬物動態試験が実施された。

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

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

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

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

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

#### (8) *in vitro* における試験

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

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

イヌ、豚、羊、牛及びヒトに見られる主要代謝経路には、チアゾリジン環開裂後の脂肪族鎖酸化 (R92535) とチアゾリジン環の加水分解後の S-メチル化及びスルホキシド化 (R43037) が含まれる。イヌ、豚、羊及び牛における他の主要代謝経路はイミダゾ

リジン環の脱水素後のスルホキシド化 (R66003) である。ヒトの肝細胞では、イミダゾリジン環の脱水素 (R45714) と芳香族水酸化 (R9313) という別の主要代謝経路が認められている。後者の経路における R9313 の生成を除き、ヒトの主要代謝経路はその他の種における *in vitro* の試験においても認められた。

主な代謝物の略称及び構造式を別紙 1 にまとめた。

多数の非主要代謝物が各種の動物で認められているが、特定はされていない。

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

(参照 3)

### (9) 代謝試験 (ラット)

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

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

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

### (10) 代謝試験 (鶏)

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

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

#### (11) 代謝試験 (イヌ)

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

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

#### (12) 代謝試験 (サル)

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

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

#### (13) 代謝試験 (ヒト)

ヒトの薬物動態に関する論文調査から、レバミゾールはヒトで高度に代謝され、未変化体としての排泄はわずか 4.5 % に過ぎないことが明らかになり、投与量の 17 % が R9313 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝されると報告されている。しかし、その他の代謝物は同定されていない。(参照 3)

#### (14) 残留試験 (牛)

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

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

牛 (3 頭/群) を用いてレバミゾールをポアオン投与 (10 及び 15 mg/kg 体重) し、投与 3、7 及び 14 日後に筋肉、肝臓、皮下脂肪及び腎臓の組織中残留について調査した。結果を表 1 に示す。

他の組織に比べ肝臓における平均残留量が最も高く、投与 3 日後の平均濃度は、10 及び 15 mg/kg 体重投与群において 0.33 及び 0.22  $\mu\text{g/g}$  であった。10 mg/kg 体重投与群における筋肉、皮下脂肪及び腎臓の平均残留濃度は、それぞれ 0.011、0.009 及び 0.025  $\mu\text{g/g}$  であった。10 mg/kg 体重投与群における投与 7 及び 14 日後の肝臓の平均残留濃度は、0.11 及び 0.007  $\mu\text{g/g}$  であり、15 mg/kg 体重投与群における投与 7 及び 14 日後の肝臓の平均残留濃度は、0.094 及び 0.071  $\mu\text{g/g}$  以下であった。両投与群の投与 7 及び 14 日後の他の組織では残留はほとんど認められなかった。(参照 7)

表 1 牛における組織中平均残留濃度<ポアオン投与> (µg/g)

組織	投与量 (mg/kg 体重)	投与 3 日後	投与 7 日後	投与 14 日後
筋肉	10	0.011	<0.005	<0.005
	15	0.006	<0.005	0.010
肝臓	10	0.33	0.11	0.007
	15	0.22	0.094	0.071
皮下脂肪	10	0.009	<0.005	<0.005
	15	0.038	0.007	0.006
腎臓	10	0.025	0.014	<0.005
	15	0.013	0.027	<0.005

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

表 2 牛における組織中平均残留濃度<皮下投与> (µg/g 又は µg/mL)

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

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

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

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

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

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

#### (15) 残留試験 (乳汁)

泌乳牛 (5 頭) を用いてリン酸二水素レバミゾールを単回皮下投与 (レバミゾールと



して 8 mg/kg 体重) し、投与 12、48 及び 60 時間後の乳汁中の残留について調査した。

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

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

乳汁中塩酸レバミゾール濃度は、投与 12 時間後に水薬投与で 0.50、混餌ペレット剤投与で 0.55、オブラート投与で 0.58、注射投与で 0.32 µg/mL であったが、水薬投与では投与 48 及び 60 時間後で検出限界 (0.01 µg/mL) 未満になった。また、他の 3 投与方法では、投与 60 及び 72 時間後には検出限界未満になった。

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

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

#### (16) 残留試験 (羊)

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

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

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

## 2. 急性毒性試験

レバミゾールの急性毒性試験の結果を表3に示した。

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

(参照 2、6)

表3 急性毒性試験結果概要

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

## 3. 亜急性毒性試験

### (1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

投与群に中程度の体重減少、肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。(参照 2)

### (2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

### (3) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

### (4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

本試験において、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上のことから、NOAELは本試験の最高用量である6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照2)

### (5) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ、ポアオン投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各3匹/群) を用いたポアオン投与 (0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日) による3ヶ月間亜急性毒性試験を行った。レバミゾールの20%溶液を背部皮膚に連日ポアオン投与した。

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

## 4. 慢性毒性試験

### (1) 18ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

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

投与に起因すると考えられる臨床所見及び死亡は認められなかった。

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

摂餌量では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で平均摂餌量が減少した。

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

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

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

眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査には投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

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

## (2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

投与後 8 週までに、20 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で重篤な溶血性貧血が認められた。血液学的検査では、Ht、Hb 及び RBC の減少、赤芽球及び未熟な顆粒球の増加が認められた。これらの血液学的パラメータは、休薬後約 2 週間で正常値まで回復したが、溶血性貧血については投与再開により再発した。体重、摂餌量、眼科学的検査、血圧、心電図、血液生化学検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査においては、投与に起因した影響は認められなかった。5 mg/kg 体重/日投与群の雌に溶血性貧血及び血液学的検査への影響が認められたことから、本試験の NOAEL は、1.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

## 5. 発がん性試験

### (1) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

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

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

肉眼所見では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

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

### (2) 発がん性試験 (ラット)

① ラット (Wistar 系、3 ヶ月齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたレバミゾールの混餌投与

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

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

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

(参照 2)

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

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

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

## 6. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 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 F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雌の妊娠 6~15 日に実施し、そのほかの期間には基礎飼料を給餌した。F<sub>0</sub> 母動物を出産させ、得られた F<sub>1</sub> 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。F<sub>2</sub> 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、F<sub>1</sub> 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 (ニュージールランド種、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)