

(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件の事例を概説する。

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

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

また、別の報告例として、血清反応陰性の関節リウマチの病歴を有し、幼少時代に結節性紅斑、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と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9)

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により弱い反応、代謝物R45714では強い反応が認められた。

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

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

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

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

と考えられた。

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

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

(3) ヒトに対する免疫作用

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

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

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

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

(4) 血液障害の発生率

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

た。これらの治療において使用された場合には溶血性貧血は報告されていない。

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. JECFA 及び我が国における評価について

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

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

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

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

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

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

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

2. ADI の設定について

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

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

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

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

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

3. 食品健康影響評価について

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

レバミゾール 0.006 mg/kg 体重/日

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

表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
0、10、50、100 (経口投与) 妊娠0～20日			母動物：設定できず 用量依存的な体重増加抑制 胎児及び児動物：100 影響は認められなかった。 催奇形性無し
ウサギ	催奇形性試験	0、10、40 (経口投与) 妊娠6～18日	母動物：10 平均体重増加抑制 児動物：40 影響は認められなかった。 催奇形性無し

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

<別紙1 レバミゾール代謝物>

略称	構造
R92535	
R43037	
R66003	
R45714	
R9313	
R43837	
R8418	
R9280	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
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 -成分名:レバミゾール-
- 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）

動物用医薬品（レバミゾール）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 21 年 10 月 29 日～平成 21 年 11 月 27 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通（1 通に複数意見の記載の場合あり）

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>遺伝毒性、発がん性試験についてより慎重な評価が必要と考えます</p> <p>レバミゾールの遺伝毒性試験では、ヒトリンパ球を対象とする <i>in vitro</i> の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、<i>in vivo</i> の染色体異常試験それぞれの、ヒト由来の細胞を用いた試験で陽性です。またレバミゾールのヒトにおける代謝は明らかになっていないことから、レバミゾールまたは、その代謝物にはヒトでの遺伝毒性がないとは言い切れないと考えます。</p> <p>遺伝毒性試験の結果から、発がん性試験の結果について、より慎重な評価が必要と考えます。諸臓器に低頻度ながら発生した腫瘍性病変について、必要に応じて発生メカニズムの更なる調査と試験の実施を検討すべきと考えます。</p> <p>また、今回新たに実施された発がん性試験の結果は公開されておりませんが、評価に用いた資料については、可能な限り公開すべきと考えます。</p>	<p>ご指摘のとおり、遺伝毒性試験において一部陽性の結果が得られていることについては、評価書（案）の 17 頁「6. 遺伝毒性試験」の項に記載しているとおおり、「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、<i>in vitro</i> 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」としています。</p> <p>一方、今般新たに報告されたラットを用いた 104 週間発がん性試験において、ご指摘のように諸臓器に低頻度ながら腫瘍性病変が散見されていますが、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なかったことから、レバミゾールによる影響とは判断されず、発がん性は認められなかったと結論しています。</p> <p>なお、遺伝毒性試験における陽性結果は、臨床用量での発現であり、ADI に基づき適切なリスク管理措置が講じられる限りにおいては、食品を介してヒトがそのような高濃度のレバミゾールを摂取するおそれはないものと考えられます。</p> <p>今回新たに報告された発がん性試験の公開につきましては、試験を実施した厚生労働省にいただいたご意見をお伝えします。</p>

<p>2</p>	<p>遺伝毒性・細胞毒性に関する知見について、貴調査会で評価し、追試を検討すべきと考えます</p> <p>レバミゾールについて、8-12週齢、体重22 ± 2 gのSwiss albino雄マウスにそれぞれ1.5、3.0、5.0 mg/kg 体重を5日間投与し、生殖細胞の減数分裂像を観察したところ、染色体異常発生率は用量依存的に増加した。発生率は対照群で10.3%であるのに対し、1.5、3.0、5.0 mg/kg投与群でそれぞれ21.4、24.7、32.8%であり、いずれの群も対照群と比較して有意差があったとの報告があります（参考資料 1）。本試験結果は1994年に報告されているため、JECFAでも参照された可能性は低く、貴調査会でも検討されておられません。</p> <p>この結果が正しいとすれば、1.5 mg/kg 体重がLOAELとなります。この値に安全係数1,000を適用するとADIは0.0015 mg/kg 体重となり、貴調査会の設定したADIよりも小さくなります。</p> <p>以上のことから、本試験結果について貴調査会で評価し、追試を検討すべきと考えます。</p> <p>(参考資料 1)</p> <p>・ K. Rudrama Devi, Mutagenicity of antihelmintic drugs in mammals. 3. Effect of Levamisole on germ cells of mice. Agri. Biol. Res. 10(1&2) 43 - 47(1994)</p>	<p>ご指摘の文献につきましては、マウス生殖細胞において染色体異常誘発性がみられたとしていますが、</p> <p>①マウスの匹数が不明であること ②マウスへの投与経路・投与方法が不明であること ③投与後の体重変化等、マウスの毒性に関する記載がないこと</p> <p>などから、毒性試験の論文としては情報が不十分であり、食品健康影響評価における参照文献として引用することは難しいと考えます。</p>
----------	--	--

<p>3</p>	<p>代謝物などを考慮した残留基準値設定と摂取量評価を実施すべきと考えます。</p> <p>日本におけるレバミゾールの残留基準は、未変化体のみを分析と摂取量評価の対象として定められています。しかし、レバミゾールは投与動物の体内で高度に代謝され、総残留物における未変化体の割合は極めて小さいことが知られています(牛で2.4%)。このため JECFA では、代謝物や結合残留物を考慮し、レバミゾールに換算した値を以って、摂取量が評価されています。</p> <p>以上を踏まえて、日本においても残留基準値の設定と摂取量評価が適切になされるよう、代謝物を含めた分析法の採用、もしくは JECFA と同様、代謝物や結合残留物を含めた摂取量評価をすべきと考えます。</p> <p>(参考資料 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厚生省 生活衛生局 乳肉衛生課 乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第52号)及び食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省令第370号)に係る残留動物用医薬品基準設定に対する御意見について(1999) http://www1.mhlw.go.jp/topics/bosyuu/tp1013-4_13.html ・FAO Residue of some veterinary drugs in animal and foods, Food and Nutrition Paper 41/6 (1994) 	<p>お寄せいただいたご意見については、リスク管理に関する内容であることから、厚生労働省にお伝えします。</p>
----------	---	--

<p>4</p>	<p>牛の残留試験結果の再確認をすべきと考えます。</p> <p>牛の残留試験のうち（参照 7）を引用した記述において、投与量の少ない低用量（10 mg/kg 体重）投与群の肝臓における平均残留濃度が、いずれの時点においても高用量（15 mg/kg 体重）投与群よりも高いとされています。また、高用量投与群の 14 日後の平均濃度は 7 日後よりも高いとされていますが、この記述に間違いはないか、再確認をすべきと考えます。また、15 mg/kg 体重投与群の 3 日後の筋肉における平均残留濃度も記載をすべきと考えます。</p> <p>残留試験結果については、わかりやすく示すために、表の作成を検討してください。</p>	<p>ご指摘のあったデータを再確認したところ、低用量投与群の投与 14 日後及び高用量投与群の投与 7 日後における肝臓の平均残留濃度の値に誤記がみられたため、評価書（案）を修正します。また、ご指摘を踏まえ、結果をわかりやすくするため各組織における平均残留濃度の表を追記します。</p> <p>なお、肝臓における残留濃度は、投与 3 及び 7 日後で高用量投与群の方が低用量投与群よりも低くなっていますが、投与 14 日後には高用量投与群の方が高くなっており、個体差等の範囲と考えられます。</p>
<p>5</p>	<p>ヒトにおける所見について、より丁寧な解説が必要と考えます。</p> <p>レバミゾールのヒトにおける臨床使用の副作用として、低頻度ではあるものの、50～200 mg/日の投与で無顆粒球症が発症したとの記述があります。50 mg/日は、体重を 50 kg とすると、1 mg/kg 体重/日となり、ADI の設定根拠となったイヌの NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日よりも低い値です。</p> <p>あらかじめ感作された上での免疫系を介した影響と理解しますが、ヒトにおける影響について、より丁寧に解説をすべきと考えます。</p>	<p>レバミゾールのヒトにおける臨床使用における副作用としての無顆粒球症については、低頻度ではあるものの、50～200 mg/日の治療で発症するとされていますが、これらの治療は何れも連続投与又は継続的な投与における発症とされています。</p> <p>ADI の設定に当たっては、動物用医薬品としてのレバミゾールは寄生虫駆除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、また、ヒトでの治療により感作される可能性があること等も考慮した安全係数を適用しています。</p> <p>従って、本評価書（案）の ADI に基づき適切なリスク管理措置が講じられる限りにおいて食品を介してヒトが継続的にレバミゾールを摂取するおそれはなく、ヒトの医薬品として使用された場合に懸念される影響が生じるおそれはないものと考えます。</p> <p>なお、無顆粒球症の発症機序や免疫学的作用に関しては、「9. ヒトにおける知見」及び「10. 特殊試験」の項に記載しております。</p>