

動物用医薬品評価書

レバミゾール

2010年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	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	7
1. 薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄)及び残留試験	7
(1) 薬物動態試験(マウス)	7
(2) 薬物動態試験(ラット)	7
(3) 薬物動態試験(ウサギ)	8
(4) 薬物動態試験(イヌ)	8
(5) 薬物動態試験(牛)	8
(6) 薬物動態試験(羊)	8
(7) 薬物動態試験(ヒト)	8
(8) <i>in vitro</i> における試験	9
(9) 代謝試験(ラット)	10
(10) 代謝試験(鶏)	10
(11) 代謝試験(イヌ)	11
(12) 代謝試験(サル)	11
(13) 代謝試験(ヒト)	11
(14) 残留試験(牛)	11
(15) 残留試験(乳汁)	12
(16) 残留試験(羊)	13
2. 急性毒性試験	14
3. 亜急性毒性試験	14
(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	14
(3) 1ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)	15
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	15
(5) 3ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ、ポアオン投与)	15
4. 慢性毒性試験	15
(1) 18ヶ月間慢性毒性試験(ラット)	15

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	16
5. 発がん性試験 .....	16
(1) 18ヶ月間発がん性試験(マウス) .....	16
(2) 発がん性試験(ラット) .....	16
6. 遺伝毒性試験 .....	17
7. 生殖発生毒性試験 .....	18
(1) 繁殖毒性試験(ラット) .....	18
(2) 催奇形性試験(ラット) .....	19
(3) 催奇形性試験(ウサギ) .....	20
8. その他試験 .....	20
(1) レバミゾール誘発性の溶血に関する臨床報告(イヌ) .....	20
(2) 安全性試験(豚) .....	20
(3) 経皮投与試験(ヒヒ) .....	21
9. ヒトにおける知見 .....	21
10. 特殊試験 .....	23
(1) 血液学的影響に関する特殊試験(イヌ) .....	23
(2) 免疫作用に関する特殊試験(イヌ) .....	24
(3) ヒトに対する免疫作用 .....	25
(4) 血液障害の発生率 .....	25
III. 食品健康影響評価 .....	26
1. JECFA 及び我が国における評価について .....	26
2. ADIの設定について .....	27
3. 食品健康影響評価について .....	27
・ 表 6 .....	28
・ 別紙 1 .....	30
・ 別紙 2 .....	31
・ 参照 .....	32

〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	暫定基準告示（参照1）
2007年	2月	5日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0205013号）
2007年	2月	8日	第177回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	5月	15日	第12回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年	8月	18日	第113回動物用医薬品専門調査会
2009年	10月	29日	第307回食品安全委員会（報告）
2009年	10月	29日	より2009年11月27日 国民からの御意見・情報の募集
2010年	3月	16日	動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	3月	18日	第324回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年6月30日まで）

見上 彪 （委員長）  
小泉 直子 （委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

（2009年7月1日から）

小泉 直子 （委員長）  
見上 彪 （委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）  
井上 松久 （座長代理）  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

（2008年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）  
井上 松久 （座長代理）  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2009年10月1日から)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
渋谷 淳 寺本 昭二  
嶋田 甚五郎 平塚 明  
鈴木 勝士

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
井上 松久 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
津田 修治

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
今井 俊夫 頭金 正博  
津田 修治 能美 健彦  
寺本 昭二

## 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

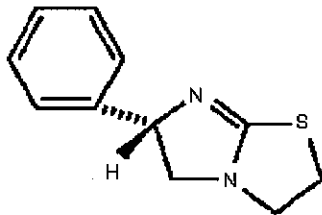
### 4. 分子式

$C_{11}H_{12}N_2S$

### 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)

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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)

健康ヒトボランティア (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 °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 °C で 2 時間、初代培養細胞は 37 °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酸鎖酸化 (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)

#### (1 1) 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)

#### (1 2) 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)

#### (1 3) 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)

#### (1 4) 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  $C_{max}$  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/日投与群で精巣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