

分科会報告品目（動物用医薬品関係）

・ カラゾロール（暫定基準の見直し）	1
・ レバミゾール（暫定基準の見直し）	37
・ メベンダゾール（暫定基準の見直し）	85

各剤について

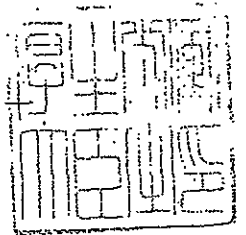
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

厚生労働省発食安0914第11号
平成21年9月14日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

カラゾロール

平成23年2月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成21年9月14日付け厚生労働省発食安0914第11号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくカラゾロールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

カラゾロール

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：カラゾロール[Carazolol]

(2) 用途：牛/ストレス抑制、分娩促進等、豚/ストレス抑制

カラゾロールは非特異的βアドレナリン受容体阻害薬である。カテコールアミン（アドレナリン及びノルアドレナリン）と構造的に類似し、β受容体と可逆的に結合して交感神経を遮断し、高密度飼育によるストレス反応を抑制する。

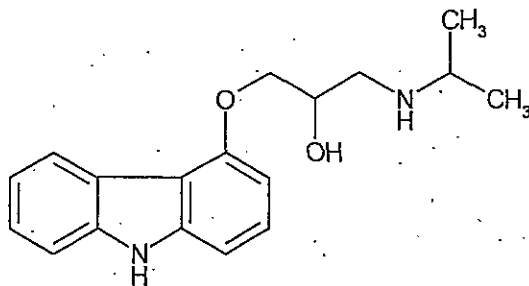
動物用医薬品として我が国では承認されていないが、海外では牛には機械搾乳の訓練、輸送や新群形成による出荷時のストレス軽減、分娩促進、胎盤排出促進及び繁殖能力の向上に用いられおり、豚には輸送中のストレスによる突然死の回避を目的として用いられている。

(3) 化学名：

1-(9*H*-carbazol-4-yloxy)-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol (IUPAC)

1-(9*H*-carbazol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₈H₂₂N₂O₂

分子量：298.38

(5) 適用方法及び用量

EUにおけるカラゾロールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		休薬期間
牛	0.01mg/kg 体重を単回筋肉又は静脈投与	不明
	0.01mg/kg 体重を2~3回筋肉投与	
豚	0.01mg/kg 体重を単回筋肉投与	12時間

2. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたカラゾロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量 : 0.5 μ g/kg 体重/日

(動物種) ヒト

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 慢性気管支炎又は喘息患者への投与試験

(期間) 単回

安全係数 : 5

毒性学的 ADI : 0.1 μ g/kg 体重/日

3. 諸外国における使用状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.1 μ g/kg 体重/日が設定され、豚に国際基準が設定されている。なお、併せて急性参照用量 (ARfD) が 0.1 μ g/kg 体重/日と設定されており、適切な休薬期間の設定が求められている。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査した結果、EU において牛及び豚に基準が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

カラゾロールとする。

JECFA において、カラゾロールアミンを除く代謝物 (乳酸カラゾロール、カラゾロールジオール、酢酸カラゾロール、カラゾロールグルクロナイド及び4-ヒドロキシカルバゾール) は薬理学的に不活性であり、また、活性を示したカラゾロールアミンはカラゾロールの約 1/10 の強さであったと評価されていることを踏まえ、カラゾロールを規制対象物質とすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

なお、牛及び乳については、ポジティブリスト制度の導入に際しEUの残留基準を参考に平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）を設定したが、今般、基準設定の根拠となる残留試験データ等の詳細な情報が確認出来なかったことから、暫定基準を削除し一律基準で規制することとする。

ただし、一律基準よりも低い暫定基準が設定されている牛の筋肉、牛の脂肪及び乳については、一律基準に緩和する理由が乏しいことから、基準値を変更しないこととする。

(3) 暴露評価

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	8.2
幼小児（1～6歳）	23.2
妊婦	8.9
高齢者（65歳以上）*	8.0

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

カラゾロール

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.005	0.005		0.005
豚の筋肉	0.005	0.005	0.005	0.005
その他の陸棲哺乳類* ¹ に属する動物の筋肉		0.001		
牛の脂肪	0.005	0.005		0.005
豚の脂肪	0.005	0.005	0.005	0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.001		
牛の肝臓		0.02		0.015
豚の肝臓	0.025	0.025	0.025	0.025
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.001		
牛の腎臓		0.02		0.015
豚の腎臓	0.025	0.025	0.025	0.025
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.001		
牛の食用部分* ²		0.02		
豚の食用部分* ³	0.025	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.001		
乳	0.001	0.001		0.001
鶏の筋肉		0.001		
その他の家きん* ⁴ の筋肉		0.001		
鶏の脂肪		0.001		
その他の家きんの脂肪		0.001		
鶏の肝臓		0.001		
その他の家きんの肝臓		0.001		
鶏の腎臓		0.001		
その他の家きんの腎臓		0.001		
鶏の食用部分		0.001		
その他の家きんの食用部分		0.001		
鶏の卵		0.001		
その他の家きんの卵		0.001		
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.001		
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.001		
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.001		
魚介類(その他の魚類* ⁵ に限る。)		0.001		
魚介類(貝類に限る。)		0.001		
魚介類(甲殻類に限る。)		0.001		
その他の魚介類* ⁶		0.001		
はちみつ		0.001		

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1:その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2:食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*3:豚の食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。

*4:その他の家きんとは、食用に供される部分のうち、鶏以外のものをいう。

*5:その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目魚類、うなぎ目魚類及びすずき目魚類以外のものをいう。

*6:その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(別紙2)

カラゾールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*5 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.005	0.1*2	0.0*2	0.1*2	0.1*2
牛の脂肪	0.005				
豚の筋肉	0.005	0.2*2	0.1*2	0.2*2	0.2*2
豚の脂肪	0.005				
豚の肝臓	0.025	0.0	0.0	0.0*4	0.0
豚の腎臓	0.025	0.0	0*3	0.0*4	0.0
豚の食用部分*1	0.025	0.0	0.0	0.0*4	0.0
乳	0.001	0.1	0.2	0.2	0.1
計		0.4	0.4	0.5	0.4
ADI 比 (%)		8.2	23.2	8.9	8.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*2: 筋肉(脂肪)の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年7月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年7月30日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成21年9月14日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成23年2月10日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉衛生研究所食品部門専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

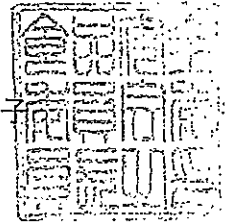
カラゾロール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.005
豚の筋肉	0.005
牛の脂肪	0.005
豚の脂肪	0.005
豚の肝臓	0.025
豚の腎臓	0.025
豚の食用部分	0.025
乳	0.001

府食第727号
平成21年7月30日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年7月13日付け厚生労働省発食安第0713008号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカラゾロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

カラゾロールの一日摂取許容量を0.1 μ g/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

カラゾロール

2009年7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等	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（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	7
(4) 薬物動態試験（牛）	8
(5) 薬物動態試験（豚）	9
(6) 薬物動態試験（ヒト）	9
(7) 残留試験（豚）	9
(8) 残留試験（牛）	9
2. 急性毒性試験	10
3. 亜急性毒性試験	10
(1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）	10
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	10
(3) 14日間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(5) 参考試験（ラット、イヌ）	11
4. 慢性毒性及び発がん性試験	12
(1) 12ヶ月間慢性毒性試験（ラット）	12
(2) 12ヶ月間慢性毒性試験（イヌ）	12
(3) 発がん性試験（ラット）	12
5. 生殖発生毒性試験	13
(1) 交配前、妊娠期及び授乳期投与試験（ラット）	13
(2) 交配前投与試験（ラット）	13
(3) 催奇形性試験（ラット）	13
(4) 催奇形性試験（ウサギ）	14
6. 遺伝毒性試験	15

7. 薬理試験	16
(1) マウス	16
(2) ラット	16
(3) ウサギ	16
(4) イヌ	17
8. ヒトにおける知見	17
(1) 健常ボランティアによるクロスオーバー試験	17
(2) 慢性気管支炎患者によるクロスオーバー試験	18
(3) 投与試験	18
III. 食品健康影響評価	20
1. EMEA 及び JECFA での評価	20
(1) EMEA での評価	20
(2) JECFA での評価	20
2. ADI の設定について	21
3. 食品健康影響評価について	21
・表 4	22
・別紙 1	24
・参照	25

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)
2007年 7月 13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 0713008 号)
2007年 7月 19日 第 199 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2008年 12月 1日 第 9 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年 5月 15日 第 109 回動物用医薬品専門調査会
2009年 6月 18日 第 290 回食品安全委員会 (報告)
2009年 6月 18日 より 2009年 7月 17日 国民からのご意見・情報の募集
2009年 7月 28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
2009年 7月 30日 第 296 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〉

(2009年6月30日までから)

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) * : 2009年7月9日から
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

〈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			

(2008年4月1日から)

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			

〈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	
嶋田 甚五郎	
鈴木 勝士	
寺本 昭二	
平塚 明	

(2008年4月22日まで)

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

(2008年4月23日から)

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

要約

β 遮断薬である「カラゾロール」(CAS No. 57775-29-8)について、各種評価書等(EMEA レポート、JECFA レポート等)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、薬物動態試験(ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、残留試験(豚及び牛)、急性毒性試験(マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、慢性毒性試験(ラット及びイヌ)、発がん性試験(ラット)、生殖発生毒性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、薬理試験及びヒトにおける知見等である。

試験の結果から、カラゾロールについては、発がん性が認められず、各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であったことから、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えられた。

各毒性試験で得られた最も低いNOAELは、慢性気管支炎又は喘息患者への投与試験で得られた0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重である。

ADIの設定に当たっては、安全係数として、ヒトでのデータであることから、通常個体差10を用いることになるが、今回の被験者が健常者ではなく、カラゾロールに対して感受性の高い慢性気管支炎又は喘息の患者であることを考慮して、5を適用することが適当と考えられる。

このことから、カラゾロールのADIとしては、NOAEL 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に安全係数5を適用し、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と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

β遮断薬

2. 有効成分の一般名

和名：カラゾロール

英名：Carazolol

3. 化学名

CAS(57775-29-8)

和名：1-(9H-カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-2-プロパノール

英名：1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol

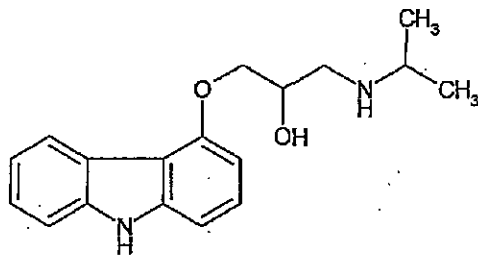
4. 分子式

$C_{18}H_{22}N_2O_2$

5. 分子量

298.38

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等(参照 2~4)

カラゾロールは非特異的βアドレナリン作動性受容体阻害薬である。カテコールアミン(アドレナリン及びノルアドレナリン)と構造的に類似し、投与されるとβ受容体と可逆的に結合するがアドレナリン作用は誘発せず、密度の高い飼養下でストレスが生じた際のカテコールアミンの作用を遅延させる。

日本では、カラゾロールを使用した動物用医薬品は承認されていない。

国外では、動物用医薬品として、豚の輸送中のストレスによる突然死の回避を目的として筋肉内投与の用法で使用される。牛に対しては輸送や新群形成による出荷時のストレスの軽減(筋肉内投与)、分娩促進(静脈内又は筋肉内投与)、胎盤排出促進(筋肉内投与)及び繁殖力促進(静脈内投与)を目的として、通常0.01 mg/kg体重の単回投与で使用され、機械搾乳の訓練には0.01 mg/kg体重の用量で2~3回の反復筋肉内投与が行われる。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート (参照 2~4) 及び JECFA レポート(参照 5~7)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 (ラット) (参照 5)

SD系ラット (雌、10~15週齢) を用いた側鎖標識 ¹⁴C-カラゾロールの腹腔内投与 (0.5 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿及び組織中カラゾロールについて経時 (投与 0.25、0.5、1、2、6、24 及び 48 時間後) 的に測定した。C_{max} は投与 0.25~1 時間後に認められ、T_{1/2} は約 24 時間であった。最も高い組織中濃度は、投与 0.25 時間後までに肝臓、腎臓及び肺において観察された。投与後 24 時間の呼気中への排泄は 0.18 %未満であった。投与後 48 時間までに投与量の 93 %が排泄された (尿中 : 45 %、糞中 : 48 %)。

(2) 薬物動態試験 (ウサギ) (参照 5)

非妊娠のロシア系ウサギ (雌) を用いた側鎖標識 ¹⁴C-カラゾロールの単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与後 24 時間以内に放射活性の 61.6 %が尿中に排泄された (糞中への排泄は測定されなかった)。血清中濃度は投与 1 時間後に最大に達し、T_{1/2} は約 20 時間であった。妊娠ウサギを用いた経口投与 (0、10、100 mg/kg 体重) 試験においても、腎臓からの排泄及び血漿、血清中濃度は同様の動態パターンを示した。

(3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 5)

イヌを用いた側鎖標識 ¹⁴C-カラゾロールの静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 試験及び経口投与 (50 mg/kg 体重) 試験が実施された。排泄は緩慢で、血漿 T_{1/2} はそれぞれ 30 及び 20 時間であった。静脈内投与後 48 時間以内に、尿及び糞中にそれぞれ投与量の 22 及び 38 %が排泄され、一方、経口投与ではそれぞれ 13 及び 45 %が排出された。

イヌ (ビーグル種、雄 1 頭) を用いた側鎖標識 ¹⁴C-カラゾロール (純度 96 %) の投与 (10 mg) 試験が実施された。投与後 24 時間の尿を採取し、代謝物について検討された。投与後 24 時間以内に投与量の 31 %が尿中に排泄された。カラゾロールとは別に、6 種類の代謝物が分離され、次の物質が同定された。

側鎖が短縮化されたカラゾロール、
カラゾロール- σ -グルクロナイドのジアステレオマー、
6(7)-ヒドロキシカラゾロールの σ -グルクロナイド、

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。

カラゾロール・ビス-*o*-グルクロナイドのジアステレオマー

(4) 薬物動態試験 (牛) (参照 3、4)

牛 (Italian Friesian 種、体重 154~203 kg、雌雄各 3 頭) を用いたカラゾロール製剤の単回筋肉内投与 (4 mL/100 kg 体重、カラゾロールとして 0.02 mg/kg 体重) 試験が実施された。被験動物からの採血は、投与前、投与約 5、15、30 分後及び投与 1、2、4、8、12、24 時間後、採尿は投与前及び投与約 6、12、24、48、72 時間後に実施された。

血漿及び尿においてカラゾロール及び 5 種類の代謝物 (酢酸カラゾロール、乳酸カラゾロール、カラゾロールジオール、カラゾロールグルクロナイド及び 4-ヒドロキシカルバゾール) が HPLC により測定された。

血漿においては、未変化体及び 4 種類の代謝物 (乳酸カラゾロール、カラゾロールジオール、カラゾロールグルクロナイド及び 4-ヒドロキシカルバゾール) が検出された。酢酸カラゾロールはいずれの血漿試料からも検出されなかった。カラゾロールは被験動物において速やかに吸収された。カラゾロール濃度は投与 15~30 分後に C_{max} (5.07~6.90 $\mu\text{g/L}$) に達した。その後速やかに減少し、投与 8 時間後には 1 頭でのみ検出された。

乳酸カラゾロールは 6 頭中 4 頭の被験動物の血漿中において投与 5 分~8 時間後に検出され、最高濃度は 0.77~2.85 $\mu\text{g/L}$ の範囲であった。カラゾロールジオールは 6 頭中 5 頭の被験動物の血漿中において投与 5 分~24 時間後に検出され、最高濃度は 2.47~6.26 $\mu\text{g/L}$ の範囲であった。血漿中のグルクロン酸抱合体及び 4-ヒドロキシカルバゾールの濃度は低く、グルクロン酸抱合体は投与後 8 時間までに 1 頭から最高濃度 0.59 $\mu\text{g/L}$ が検出され、4-ヒドロキシカルバゾールは被験動物の 2 頭から 1 時点においてのみ検出された。

尿の分析により、未変化体及び 3 種類の代謝物 (乳酸カラゾロール、酢酸カラゾロール及びグルクロン酸抱合体) の存在が明らかになった。カラゾロールは全被験動物の尿中に認められ、大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。乳酸カラゾロールは投与 6 時間後から認められ、投与 48 及び 72 時間後に最高濃度に達した。酢酸カラゾロールは、被験動物 4 頭において、投与 48 及び 72 時間後においてのみ認められた。グルクロン酸抱合体は被験動物 4 頭から投与 6 時間後以降検出された。尿からの回収率は雄 9.8~25.5 %、雌 3.9~8.9 %であった。

検出された尿中代謝物の相対濃度は、豚に筋肉内投与した場合及びイヌに静脈内投与した場合の相対濃度と同様で、同じ代謝物は経口投与後のヒトにおいても認められた。したがって、カラゾロールは調べられたすべての動物種において同様な代謝経路をたどると考えられた。

(5) 薬物動態試験 (豚) (参照 5)

豚を用いたカラゾロールの筋肉内投与 (1 mg/100 kg 体重) 試験が実施され、尿から未変化体、カラゾロールモノグルクロナイド、カラゾロールビスグルクロナイド、乳酸カラゾロールが検出された。

(6) 薬物動態試験 (ヒト) (参照 3~5)

ヒトボランティア (2 人) に対し、カラゾロール 5 mg の投与試験が実施された。投与後 4.5 時間の尿が採取され、未変化体、カラゾロールモノグルクロナイド、乳酸カラゾロール及び酢酸カラゾロールが検出された。

JECFA では、ウサギを用いたカラゾロールの代謝物の薬理学的作用に関する試験について評価した。被験物質はカラゾロールアミン、乳酸カラゾロール、カラゾロールジオール、酢酸カラゾロール、カラゾロールグルクロナイド及び 4-ヒドロキシカルバゾールであった。乳酸カラゾロール、カラゾロールジオール、酢酸カラゾロール、カラゾロールグルクロナイド及び 4-ヒドロキシカルバゾールは薬理学的に不活性であると結論付けた。

カラゾロールアミン (代謝試験において検出されない) はいくらかの活性を示したが、カラゾロールの約 1/10 の強さであった。牛における代謝は豚及びヒトの代謝と同様で、カラゾロールの代謝物は薬理学的に不活性であるため、未変化体のカラゾロールが残留指標として最適であると考えられた。

(7) 残留試験 (豚) (参照 2、7)

豚 (4 頭/群、計 16 頭) を用いたカラゾロールの筋肉内 (頸部) 投与 (10 µg/kg 体重) 試験が実施された。投与 2、12、18 及び 24 時間後にと殺した。

投与 2 時間後の投与部位における残留濃度は 56 µg/kg (範囲: 31~83 µg/kg) で、筋肉、腎臓、脂肪及び皮膚では 2~10 µg/kg の範囲であった。筋肉及び脂肪では投与 12 時間後に検出限界 (0.2 µg/kg) 未満となり、投与 24 時間後には全試料において検出限界未満となった。

(8) 残留試験 (牛) (参照 3、4)

牛 (Italian Friesian 種、体重 350~452 kg、雌雄各 6 頭) を用いたカラゾロール製剤の筋肉内投与 (2 mL/100 kg 体重: カラゾロールとして 0.01 mg/kg 体重) 試験が実施された。被験動物は投与 8、24 及び 48 時間後に雌雄各 2 頭がと殺検査された。注射部位を含む組織中カラゾロール濃度は、非常に速やかに検出不可能なレベルまで低下し、肝臓、腎臓及び注射部位は投与 8 時間後においてのみ定量可能であった。投与 8 時間後において、投与されていない部分の筋肉及び脂肪の濃度は定量限界 (1.5 µg/kg) 未満であった。投与後 24 時間以内に肝臓、腎臓及び注射部位のカラゾロール濃度は定量限界 (1.5 µg/kg) 未満に低下した。

投与された牛の乳汁中カラゾロール濃度は、投与後最初に搾乳した乳汁にお

いてのみ定量可能で、投与 12 時間後にはカラゾロール濃度は定量限界 (0.5 µg/kg) 未満に低下した。

2. 急性毒性試験 (参照 5)

カラゾロールの急性毒性については表 1 に示した。死亡例は投与後 24 時間以内に認められた。被験動物は死亡直前に、鎮静、虚脱、腹臥位、呼吸緩慢及び痙攣を呈した。

表 1 カラゾロールの急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	132	160
	腹腔内	56	62
	静脈内	14	
ラット	経口	88	80
	腹腔内	62	59
	静脈内	10.4	
ウサギ	静脈内	5.2	

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 5)

SD 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いてカラゾロールの 14 日間混餌投与 (0、20、70 及び 200 ppm) 試験が実施された。

臨床症状、体重、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において用量相関性のある影響は認められなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 200 ppm で、雌雄それぞれカラゾロールとして 18.3 及び 18.9 mg/kg 体重/日であった。

(2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 5)

SD 系ラット (雌雄各 20 匹/群) を用いてカラゾロールの 3 ヶ月間混餌投与 (0、40、120 及び 400 ppm: カラゾロールとして雄; 0、2.7、8.2 及び 27.3 mg/kg 体重/日、雌; 0、3.2、9.5 及び 30.4 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。対照群 (雌雄各 5 匹/群) 及び高用量投与群のラットには 4 週間の回復期間が設定された。

高用量投与群の雌において、投与 5 週以降、摂餌量減少に起因する体重増加抑制が認められたが、4 週間の回復期間後にはこの影響は完全に回復した。全投与群において覚醒下での心拍数の著しい低下が雌雄ともに認められたが、用量相関性は認められなかった。心拍数低下は薬理的な極量 (近く) を投与したことに起因する可能性もあるが、対照群及び投与群間の試験開始前の心拍数

において差異があったことから、この結果についての説明は困難であった。臨床症状、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査においてカラゾロール投与に起因する影響は認められなかった。

(3) 14日間亜急性毒性試験（イヌ）（参照5）

イヌ（ビーグル種、雌雄各2頭/群）を用いてカラゾロールの14日間投与（0、1、3及び10 mg/kg 体重/日、投与経路不明）試験が実施され、臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心拍数、BSP 滞留（プロムサルファレイン停滞試験）、神経学的試験、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について検討された。

高用量投与群の雌において摂餌量低下及び体重減少、Hb、Ht 及び赤血球数の減少、赤血球沈降速度の著しい上昇、Glu、コレステロール、ALP 及び ALT の増加が投与の影響として認められた。病理組織学的変化として、間葉細胞の集積が高用量投与群の雌1例に認められ、他の1例にはクッパー細胞の活性化が認められた。本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）（参照5）

イヌ（ビーグル種、雌雄各3頭/群、13ヶ月齢）を用いてカラゾロールの3ヶ月間投与（0、2、6及び20 mg/kg 体重/日、1日2回、投与経路不明）試験が実施された。対照群及び高用量投与群の雌雄各1頭に4週間の回復期間が設定された。

臨床症状、摂餌量、体重、心拍数、神経学的試験、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について検討された。高用量投与群の雌において赤血球沈降速度、ALP、ALT 活性及びコレステロールの増加が認められた。

(5) 参考試験

①4週間亜急性毒性試験（ラット・腹腔内）（参照5）

SD系ラット（雌雄各10匹/群）を用いてカラゾロールの1日1回4週間腹腔内投与（0、1.0、3.0及び9.0 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

臨床症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において用量相関性のある影響は認められなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 9.0 mg/kg 体重/日と考えられた。

②4週間亜急性毒性試験（イヌ・静脈内）（参照5）

イヌ（ビーグル種、雌雄各2頭/群）を用いてカラゾロールの1日1回4週間静脈内投与（0、0.5、1.5及び4.5 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

臨床症状、体重、摂餌量、心拍数、神経学的試験、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において投与の

影響は認められなかった。

4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 12ヶ月間慢性毒性試験(ラット)(参照5)

SD系ラット(雌雄各30匹/群)を用いてカラゾロールの12ヶ月間混餌投与(0、150、300及び600~1800 ppm:カラゾロールとして雄;0、7、14及び33~69 mg/kg体重/日、雌;0、9、17及び36~86 mg/kg体重/日)試験が実施された。高用量投与群の飼料中カラゾロール含有量は、投与22週まで600 ppm、投与22~40週は1,200 ppm、投与40週から投与終了までは1,800 ppmであった。各投与群のラット雌雄各5匹は実験終了後4週間の回復期間が設定された。

高用量投与群では雌雄ともに投与量を1,200 ppmに増加したときに rough pelt を呈した。高用量投与群のラットでは摂餌量の減少(投与40週以降)及び体重増加抑制(雄:投与28週以降、雌:投与33週以降)が認められたが、同群では回復期に摂餌量の増加が観察され、雄においては遅れていた体重増加は回復した。全投与群において雌雄ともに心臓比重量の顕著な増加が認められたが、用量相関性は認められなかった。高用量投与群においては、腎臓、卵巣及び精巣の比重量の増加が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査においては投与の影響は認められなかった。

(2) 12ヶ月間慢性毒性試験(イヌ)(参照5)

イヌ(ビーグル種、雌雄各5頭/群)を用いてカラゾロールの12ヶ月間2用量投与(0、7、15及び30 mg/kg体重/日(投与1~18週)、60 mg/kg体重/日(18~52週)、投与経路不明)試験が実施された。雌雄各2頭のイヌには投与後5週間の回復期間が設定された。

臨床症状、摂餌量、体重、心拍数、神経学的試験、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査において投与の影響は認められなかった。高用量投与群の雄において肝臓、腎臓及び精巣の比重量の明らかな増加が認められた。本試験におけるNOAELは15 mg/kg体重/日(1日2回投与)であった。統計処理は実施されなかった。

(3) 発がん性試験(ラット)(参照5)

SD系ラット(雌雄各72匹/群)を用いてカラゾロールの26ヶ月間混餌投与(0、100、300及び900 ppm)試験が実施された。臨床症状、摂餌量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査について観察された。

投与群の生存数は増加した(0、100、300及び900 ppm群の雄及び雌それぞれ48/72及び41/72、44/72及び47/72、51/72及び53/72、60/72及び57/72が生存)。体重増加量については、300及び900 ppm群の雌雄と100 ppm群の雌に、用量相関的な有意な減少が認められた。摂餌量については、高用量投与

群の雌雄に顕著な減少が認められ、300 ppm 群の雌では投与 464 日後以降に顕著な減少が認められた。血液学的検査では、300 及び 900 ppm 群において、好中球及び好酸球（雄のみ）の減少が認められた。血液生化学的検査では、300 及び 900 ppm 群の雌雄において Glu 及びタンパク質の値が低下した。900 ppm 群の雄においてクレアチニンの低値が認められた。発がん性は認められなかった。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 交配前、妊娠期及び授乳期投与試験（ラット）（参照 5）

SD 系雌ラットにカラゾロールを強制経口投与（0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日）し、無処置雄と交配して催奇形性試験を含む 2 世代繁殖試験が実施された。投与は交配 14 日前から開始し、妊娠期間、出産 21 日後までの授乳期間を通じて行った。妊娠ラット（22～27 匹/群）の中から 11～12 匹/群を選抜し妊娠 21 日に帝王切開して胎児検査を行い、残りは出産させて F₁ 児動物（雌雄各 1 匹/腹）の繁殖能を調べた。

F₀ 雌親動物では、60 mg/kg 体重/日投与群において交配前投与期間の 3 日から 6 日までの期間中軽度の鎮静が認められ、妊娠 1～22 日の体重増加が抑制された。妊娠率に投与の影響は認められなかった。

帝王切開時の卵巣及び子宮内容の観察では、投与の影響は認められなかった。30 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量の有意な増加及び胎児の頸椎・尾椎骨化数の減少が認められたが、奇形の発現頻度に変化は認められなかった。

出産後の観察では、60 mg/kg 体重/日投与群において F₀ 雌親動物の育児行動に影響が認められ、出生直後の F₁ 児体重及び離乳時の F₁ 児生存数に有意な減少が認められた。

F₁ 雌親動物では、30 mg/kg 体重/日以上投与群において胚胎児死亡率の増加が認められ、出産翌日の F₂ 生存児数は有意に減少した。

本試験における NOAEL は、F₀ 雌親動物に対して 30 mg/kg 体重/日、F₁ 児動物に対して 15 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 交配前投与試験（ラット）（参照 5）

雄ラットにカラゾロールを 10 週間混餌投与（0、40、400 ppm）した後、無処置の雌ラットと交配し、得られた新生児の数及び体重を計測した。

雄ラットの体重は、400 ppm 投与群において減少した。受胎率、出産率、生存率、離乳率にカラゾロール投与の影響は認められなかった。児動物の生存率、体重、行動に投与の影響は認められず、生後 21 日の剖検においても、奇形は認められなかった。

(3) 催奇形性試験（ラット）（参照 5）

SD 系妊娠ラット（24 匹/群）にカラゾロールを妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与（0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日）し、妊娠 19 日に帝王切開して

胎児を検査した。

母動物では、50 mg/kg 体重/日以上投与群において運動失調及び鎮静が認められた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群において着床後胚胎児死亡数の増加が認められた。

本試験における NOAEL は、母動物に対して 25 mg/kg 体重/日、胎児に対して 50 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。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 5)

妊娠ウサギ (Himalayan 種、17 匹/群) にカラゾロールを妊娠 7 日から 19 日まで経口投与 (0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 31 日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群において投与期間中の摂餌量が有意に減少した。黄体数、同腹児数、生存及び死亡胎児数に被験物質投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

胎児では、着床後胚胎児死亡吸収数、胎児体重、性比、内臓及び骨格奇形を持つ胎児の発現頻度に投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。投与群の合計 3 例 (各投与群 1 例) に関節拘縮が認められたが、用量依存性は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物に対して 50 mg/kg 体重/日、胎児に対して本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

妊娠ウサギ (Himalayan 種、13~14 匹/群) にカラゾロールを妊娠 7 日から 19 日まで経口投与 (0、6.26、12.5 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 31 日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量が減少した。黄体数及び同腹児数に被験物質投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

胎児では、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群において胎児体重が有意に減少し、100 mg/kg 体重/日投与群では胎盤重量にも有意な減少が認められた。着床後胚胎児死亡吸収数及び性比に投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。関節拘縮が認められたが、各投与群 1 例ずつであった。

本試験における NOAEL は、母動物に対して 12.5 mg/kg 体重/日、胎児に対して 6.26 mg/kg 体重/日であると考えられた。

妊娠ウサギ (Himalayan 種、29 及び 20 匹/群) を用い、特に四肢の奇形 (関節拘縮) 発生に注目して、カラゾロールの経口投与 (0、100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。試験条件は、投与期間を妊娠 9~12 日とした以外は先の試験と同様であった。

母動物では、摂餌量、体重変化又は繁殖能に投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

胎児では、骨格及び内臓検査の結果、投与群において腰肋を持つ胎児数が有意に増加した以外異常は認められなかった。

以上の結果から、先の試験で認められた関節拘縮は試験に使用したウサギの系統において自然発生的に生じたものであると考えられ、催奇形性は認められなかった。

6. 遺伝毒性試験 (参照 5)

カラゾールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び表 3 に示した。いずれの試験においても陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0~5,000 mg/plate(±S9) DMF に溶解	陰性

表 3 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
優性致死試験	雄 NMRI 系マウス	20、80 mg/kg 体重 単回経口	陰性
		13.5 mg/kg 体重 単回腹腔内	陰性
	雌 NMRI Kisslegg 系マウス	50 mg/kg 体重 単回経口	陰性
		13.5 mg/kg 体重 単回腹腔内	陰性
宿主経路試験	NMRI Kisslegg 系マウス <i>S. typhimurium</i> G46 <i>Serratia marcescens</i>	80 mg/kg 体重 経口	陰性
		13.6 mg/kg 体重 皮下	陰性
細胞遺伝毒性試験	チャイニーズ ハムスター 骨髄と精原細胞	400 mg/kg 体重 経口投与で 2 回 20 mg/kg 体重 単回腹腔内 20 mg/kg 体重 経口：週 3 回を 13 週間 1 mg/kg 体重 腹腔内：週 3 回を 13 週間	陰性

7. 薬理試験

(1) マウス (参照 5)

雌マウス (18 時間絶食) を用いたカラゾロール (0、20 及び 200 mg/kg 体重) 又はプロプラノロール (200 mg/kg 体重) の腹腔内投与試験において、カラゾロール及びプロプラノロールのどちらの投与後にも、消化管運動は明らかに亢進した。

カラゾロールを皮下投与 (8、16、32 及び 64 mg/kg 体重) したマウスにおいて 16 mg/kg 体重未満投与群ではバルビツール酸系誘発睡眠への影響は認められなかったが、64 mg/kg 体重投与群では全例が死亡した。

攻撃行動を誘発されたマウスを用いたカラゾロールの皮下 (0、2、4、8 及び 16 mg/kg 体重) 投与試験において、4~16 mg/kg 体重投与群では用量依存的に攻撃行動が阻害された。

電気ショックで誘発された痙攣はカラゾロールの投与により抑制 (16 mg/kg 体重 : 10 例中 1 例、32 mg/kg 体重 : 10 例中 10 例、投与経路不明) された。

メトゾールで誘発された痙攣は 4~32 mg/kg 体重の用量のカラゾロール投与 (投与経路不明) において、用量依存的に抑制された。

マウスの牽引力試験では、ワイアーに掴まる能力はカラゾロール投与により阻害 (8 mg/kg 体重 : 10 例中 0 例、16 mg/kg 体重 : 10 例中 1 例、32 mg/kg 体重 : 10 例中 10 例) された。

(2) ラット (参照 5)

SD 系雄ラットを用いたカラゾロールの腹腔内投与 (10 mg/kg 体重) 試験において、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

SD 系雌ラットを用いたカラゾロールの経口及び腹腔内投与 (いずれも 10 mg/kg 体重) 試験において、尿及び電解質排泄に対する影響は認められなかった。

(3) ウサギ (参照 5)

覚醒ウサギを用いたカラゾロールの静脈内投与 (1 mg/kg 体重) 試験において、体温には影響を及ぼさなかったが、血中 Glu はわずかに上昇した。

雌雄の雑種ウサギを用いたカラゾロールの投与試験において、50 µg/kg 体重の経口投与、5 及び 10 µg/kg 体重の静脈内投与ではイソプレナリン誘発頻脈が抑制されたが、20 µg/kg 体重の経口投与では抑制は認められなかった。

覚醒ウサギを用いたカラゾロールの静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 試験では、イソプレナリン誘発頻脈が抑制された。

(4) イヌ (参照 5)

イヌ (ビーグル種) を用いたカラゾロールの経口投与 (5 mg/kg 体重) 試験において、尿及び電解質排泄に対する影響は認められなかった。

覚醒イヌを用いてカラゾロールの静脈内 (0.5、1.0、2.0 及び 5.0 mg/kg 体重; 15 秒以上かけて投与) 投与試験が実施された。1.0 及び 2.0 mg/kg 体重投与群においては、PQ 時間に影響を与えることなく心拍数は増加したが、心電図にはわずかな変化しか認められなかった。これらの両投与群において、被験動物の行動は正常であった。5.0 mg/kg 体重投与群においては、嘔吐、頻呼吸、頻脈及び心電図の PQ 部の変化が認められた。

麻酔処置したイヌ (雑種) を用いたカラゾロールの静脈内投与 (1、10 及び 100 mg/kg 体重) 試験において、イソプレナリン誘発反応が抑制された。

また、別の試験として、麻酔処置したイヌ (雑種) を用いてカラゾロールの静脈内投与 (0.01、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重) 試験が実施された。1.0 mg/kg 体重以上投与群において、心臓血管系の抑制作用 (動脈圧、左心室圧、心拍出量の低下及び左心室拡張末期圧の上昇) が認められた。

イヌ (雑種) を用いてカラゾロールの静脈内投与 (1、4、16 及び 64 mg/kg 体重) 試験が実施された。イソプレナリン誘発心拍出量増加及びイソプロテレノール誘発頻脈の用量依存的な抑制が認められた。

イヌ (雑種) において、交感神経刺激によって誘発される心拍出量の増加及び頻脈の用量依存的な抑制がカラゾロールの静脈内投与 (0.25~16 mg/kg 体重) 後に認められた。

8. ヒトにおける知見

(1) 健常ボランティアによるクロスオーバー試験 (参照 5)

健常な男性ボランティア (12 名) による 3 種類の投与方法によるクロスオーバー (0.5 mg 静脈内投与、5.0 mg 経口投与、7.5 mg 経口投与) 試験が実施された。経時的 (カラゾロール投与前、投与 1、2、3、4、8、12 及び 16 時間後) にエルゴメーター運動負荷試験が実施された。被験者は、各試験前 20 分間は横臥した状態であった。心拍数、血圧、RPP 及び相対的腸内有効性について検討された。

心拍数は投与 1~2 時間後に最も抑制された (0.5 mg 静脈内投与 : 15 %、5.0 mg 経口投与 : 13 %、7.5 mg 経口投与 : 15 %)。投与 1 時間後の運動負荷時において、最高血圧は投与前の最高血圧の 12 % (経口投与) 又は 15 % (静脈内

投与) 低下した。RPP の最大の減少は、28 % (0.5 mg 静脈内投与)、26 % (5.0 mg 経口投与)、25 % (7.5 mg 経口投与) であった。5.0 mg 経口投与の平均作用時間は 10 時間と推定された。経口投与後と静脈内投与後の抑制範囲の比較により算出された相対的腸内有効性は大きく異ならず約 10 % であった。用量-反応曲線を用いると、経口投与における NOAEL は 10 µg/kg 体重と推定された。

(2) 慢性気管支炎患者によるクロスオーバー試験 (参照 5)

慢性気管支炎及び気道閉鎖の部分的可逆性を有する被験者 8 名によるカラゾロール又は偽薬を無作為に投与するクロスオーバー試験が実施された。2 名の被験者には 0.1 mg 及び 0.7 mg 両方のカラゾロールが投与され、他の 6 名には 0.1 mg 又は 0.7 mg のいずれか一方のカラゾロールが投与された。経時的 (投与前、投与 1、2、3 時間後) 的に肺活量及び努力呼気肺活量が測定された。統計処理は実施されなかった。

カラゾロール 0.7 mg 投与により、明らかな気管支の抵抗上昇が認められ、5 名中 3 名に呼吸困難が認められたため試験は中止された。カラゾロール 0.1 mg 投与では、試験中止の必要はなく、被験者の一人だけが努力呼気肺活量の減少を伴う軽度の呼吸困難を呈した。報告者は、カラゾロールの 0.03 mg の投与量は気管支系に対し、何の影響も誘導しないと推定した。

(3) 投与試験 (参照 2、6、7)

- ① 交感神経亢進性心臓血管障害 (交感神経系の緊張亢進、血管痙攣の著しい傾向、高血圧) を持つ被験者 (男性 16 名、女性 4 名、計 20 名; 17~61 歳) によるカラゾロールの経口投与試験が実施された。9 名にはカラゾロール 5 mg が 1 日 3 回 7 日間、11 名には 2.5 mg が 1 日 3 回 7 日間投与された。この投与試験後、同じ 20 名の被験者による 2 種類の 7 日間投与試験 (偽薬又はカラゾロールを無作為に連続的に投与; 5 mg を 1 日 3 回 7 日間投与 (9 名) 又は 2.5 mg を 1 日 3 回 7 日間投与 (11 名) の二重盲検法) が実施された。

心拍数、血圧、RPP の平均値及び標準偏差は、休息時及び運動中のカラゾロール投与前後において記録された。

カラゾロールの両投与量群とも休息時及び運動後のいずれにおいても、心拍数、血圧、RPP の有意な低下が認められた。

RPP に対する影響から NOAEL は 0.12 mg/ヒト (カラゾロールとして 1.6 µg/kg 体重) と考えられた。

- ② 高血圧症 (本態性: 19 名、腎性: 1 名) の被験者 20 名 (男性: 13 名、女性: 7 名、計 20 名; 32~70 歳) によるカラゾロールの血圧降下影響試験が実施された。抗高血圧薬を服用しない 7 日間の観察期間後、被験者は 15 mg/ヒト/日 (5 mg/ヒトを 1 日 3 回) のカラゾロールを 4 週間経口投与

された。血圧及び心拍数は投与前及び投与期間中に測定された。血液学的及び血液生化学的パラメーターについては投与前及び投与期間後に評価された。

投与開始後血圧及び心拍数は著しく低下し、心収縮期、拡張期の両方において投与期間の最初の1週間までに統計的に有意となった。血圧及び心拍数のわずかな低下がその後の3週間の投与期間を通じて認められた。

血液学的検査に変化は認められなかったが、血清コレステロール及びトリグリセライドの著しい低下が認められた。

本試験は1用量のみの投与試験であったためNOAELは設定できなかった。

- ③ 30名の狭心症患者(46~64歳、10名/群、性別不明)によるプリンドロール(標準的なβ遮断薬)の1日3回2週間経口投与(5mg)及びカラゾロールの1日3回2週間経口投与(2.5及び5mg)試験が実施された。エルゴメーター運動負荷試験が、7日間の非投与期間後の本投与試験開始前、投与8日後及び最終投与日に実施された。エルゴメーター運動負荷試験は投与1~2時間後に行われた。心拍数、血圧、RPP、心電図(PQ時間及びST低下)、硝酸塩消費、運動負荷試験、自覚症状に対する影響及び耐性について評価された。

エルゴメーター運動負荷試験の結果、NOAELは10.6 µg/kg 体重/日と考えられた。

- ④ 慢性気管支炎又は喘息の患者(5名/群、男性9名、女性1名、40~69歳)によるカラゾロールの単回経口(0.1及び0.7 mg/ヒト)投与試験が実施され、投与による気管支れん縮影響について検討された。肺のパラメーターとして肺活量及び1秒間努力呼気肺活量の低下が評価された。肺活量及び1秒間努力呼気肺活量の低下は両投与群において投与2時間後に検出された。肺活量への影響におけるNOAELとして0.4 µg/kg 体重、1秒間努力呼気肺活量への影響におけるNOAELとして0.1 µg/kg 体重が推定された。両群間の試験開始時における両パラメーターの差異を補正した結果、本試験のNOAELは0.5 µg/kg 体重と考えられた。

- ⑤ 健常男性(11名)によるカラゾロールの3日連続漸増用量経口投与(2.5、5及び10 mg)試験が実施された。気道抵抗、胸腔内ガス容積、血圧及び心拍数について評価された。気管支れん縮影響は認められなかったが、血圧及び心拍数は低下した。投与の影響は3用量いずれにおいても同様であったため、用量-効果外挿法は適用できなかった。

- ⑥ 健常者(12名)にカラゾロール単回経口投与(5又は7.5 mg/ヒト)の後、運動負荷試験により、心臓機能が調べられた。用量-反応曲線を外挿し

て、NOAEL 10 µg/kg 体重が得られた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. EMEA 及び JECFA での評価

EMEA 及び JECFA では、いずれも以下のような同様な考え方により 1 日摂取許容量 (ADI) を設定している。

(1) EMEA での評価 (参照 2~4)

EMEA では、暫定的な MRL を設定するに当たって、ウサギの薬理学的影響による NOAEL 20 µg/kg 体重/日に 200 の安全係数を適用して、暫定的な ADI を 0.1 µg/kg 体重/日と設定した。

その後、ヒトにおける知見が集積された。健常なヒトへのカラゾロール単回投与による心機能の試験から、10 µg/kg 体重が NOAEL と推定された。慢性気管支炎又は喘息の患者への 0.1 又は 0.7 mg/ヒトの投与により、肺活量と努力呼気肺活量の低下が認められたことから、NOAEL は 0.5 µg/kg 体重/日と考えられた。

慢性気管支炎又は喘息の患者は、カラゾロールに対し高い感受性を持ち、それらの集団は、一般的な集団を考える上でも重要な部分を形成している集団である。しかし、暫定的な ADI 0.1 µg/kg 体重/日は、慢性気管支炎又は喘息の患者及び健常被験者の両方に十分な安全域を見込んだものである。したがって、ADI は、0.1 µg/kg 体重/日と正式に決定された。

(2) JECFA での評価 (参照 5、6)

JECFA では、ウサギにおけるイソプレナリン誘導による頻脈の抑制を基にした NOAEL 20 µg/kg 体重/日に 200 の安全係数を適用して、暫定的な ADI を 0.1 µg/kg 体重/日と設定した。

その後、健常被験者及び患者 (交感神経亢進性心臓血管障害、高血圧、狭心症、慢性気管支炎又は喘息患者等) におけるカラゾロールの臨床試験から次のように考察した。

薬理学的影響が全ての投与群で認められたことから、以下のとおり推定により NOAEL を導いた。

観察された薬理学的影響と対数投与量との間に線形関係があると仮定した。

ヒトにおける試験の一部は、明確な用量依存関係がないこと、投与量が 1 用量のみであることなどから NOAEL の算出には不十分であると考えられた。

12 人の健常被験者に対するカラゾロールの単回経口投与 (5 及び 7.5 mg/ヒト) のエルゴメーター運動負荷試験による心機能に対する影響について検討した試験結果から、NOAEL として、10 µg/kg 体重が推定された。

慢性気管支炎又は喘息の患者 (5 名/群) への投与 (0.1 及び 0.7 mg/ヒト) 試験において肺活量及び努力呼気肺活量の減少が、カラゾロールの投与 2 時間後

に認められた結果から、両群間の試験開始時における両パラメーターの差異を補正して、NOAELは0.5 µg/kg 体重とされた。

JECFA では、慢性気管支炎又は喘息の患者が、カラゾロールの影響に非常に感受性が高く、また、この集団は、一般的な集団を考える上でも重要な部分を形成している集団であることから、個体差に関する公差について適切に考慮すべきとしている。

暫定的な ADI 0.1 µg/kg 体重/日が、健常被験者の NOAEL 10 µg/kg 体重に対して 100 の安全域があること、また、高感受性を有する慢性気管支炎又は喘息に罹患した患者における NOAEL 0.5 µg/kg 体重に対しても 5 の安全域があることに着目した。

以上のことから、これらの値は、個体差について十分考慮されていると考えられることから、ADI を 0.1 µg/kg 体重と結論した。

2. ADI の設定について

カラゾロールについては、発がん性が認められず、各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であったことから、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADI を設定することが可能であると考えられた。

毒性学的影響について、最も低い NOAEL は、慢性気管支炎又は喘息患者への投与試験で得られた NOAEL 0.5 µg/kg 体重である。

ADI の設定に当たっては、安全係数として、ヒトでのデータであることから、通常個体差 10 を用いることになるが、今回の被験者が健常者ではなく、カラゾロールに対して感受性の高い慢性気管支炎又は喘息の患者であることを考慮して、5 を適用することが適当と考えられる。

このことから、カラゾロールの ADI としては、NOAEL 0.5 µg/kg 体重/日に安全係数 5 を適用し、0.1 µg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

3. 食品健康影響評価について

以上より、カラゾロ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。

カラゾロール 0.1 µg /kg 体重/日

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4 各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	JECFA
ラット	14 日間亜急性 毒性試験	0、20、70、 200 ppm		200 ppm 雄：18.9 雌：18.3
	4 週間亜急性 毒性試験(腹腔 内)	0、1.0、3.0、 9.0		9.0
	交配前、妊娠期 及び授乳期投 与試験	0、15、30、 60		15 F ₁ 胎児骨化数減少、F ₂ 胚胎児 死亡率増加
	催奇形性試験 (妊娠 6~15 日)	0、25、50、 100		母動物：25 運動失調と鎮静 胎児：50 着床後胚胎児死亡数の増加
ウサギ	催奇形性試験 (妊娠 7~19 日)	0、25、50、 100		母動物：50 摂餌量の減少 胎児：100
	催奇形性試験 (妊娠 7~19 日)	0、6.26、 12.5、100		母動物：12.5 摂餌量の減少 胎児：6.26 胎児体重の減少
	薬理学試験		20 µg/kg 体重	20 µg/kg 体重
イヌ	14 日間亜急性 毒性試験	0、1、3、10		3 摂餌量低下、体重増加抑制、 Hb、Ht 及び赤血球数の減少、 Glu、ALP 及び ALT 増加
	12 ヶ月間慢性 毒性試験	0、7、15、 30(1~18 週)、 60(18~52 週)		15 肝臓、腎臓、精巣の比重量増加
ヒト	クロスオーバ ー試験 (健常男性)	0.5 mg/ヒト 静注、5.0 mg /ヒト経 口、7.5 mg/ ヒト経口		10 µg/kg 体重 心拍数低下、最高血圧低下、 RPP 低下
	クロスオーバ ー試験 (慢性気管支 炎患者)	0.1、0.7 mg/ ヒト経口		0.03 mg/ヒト 気管支抵抗上昇
	投与試験 (交感神経亢進 性心臓血管障 害をもつ被験 者)	2.5、5 mg (1 日 3 回 7 日 間) /ヒト		0.12 mg/ヒト (1.6 µg/kg 体重) 心機能低下

	投与試験 (狭心症患者)	2.5、5 mg(1 日 3 回 2 週 間) / ヒト		10.6 µg/kg/体重
	投与試験 (慢性気管支 炎又は喘息の 患者)	0.1、0.7 mg/ ヒト	0.5 µg/kg/体重 呼吸機能低下	0.5 µg/kg/体重 呼吸機能低下
	投与試験 (健常者)	5、7.5 mg/ ヒト		10 µg/kg/体重
毒性学的 ADI			0.1 µg/kg 体重 NOAEL : 20 µg/kg 体重 SF : 200	0.1 µg/kg 体重 NOAEL : 20 µg/kg 体重 SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ウサギ薬理学 試験	ウサギ薬理学試験
ADI			0.1 µg/kg 体重/ 日	0.1 µg/kg 体重/日

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
Glu	グルコース
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
NOAEL	無毒性量
RPP (rate pressure product)	心拍数×収縮期血圧
T _{1/2}	消失半減期

<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 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CARAZOLOL, SUMMARY REPORT
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CARAZOLOL(extension to cattle), SUMMARY REPORT(3), 1998
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CARAZOLOL(extension to cattle), SUMMARY REPORT(4), 1999
- 5 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), CARAZOLOL (WHO Food Additives Series 29)
- 6 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), CARAZOLOL (WHO Food Additives Series 34)
- 7 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, CARAZOLOL, 2000