

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

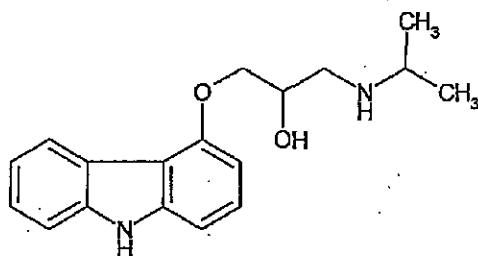
4. 分子式

C₁₈H₂₂N₂O₂

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。心拍数低下は薬理学的な極量 (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