

(案)

動物用医薬品評価書

カラゾロール

2008年12月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
確認評価部会

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. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験	
(2) 残留試験	
2. 急性毒性試験	
3. 亜急性毒性試験	
(1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)	
(2) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)	
(3) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	
(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	
(5) 参考試験 (ラット、イヌ)	
4. 慢性毒性及び発がん性試験	
(1) 12 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)	
(2) 12 ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ)	
(3) 発がん性試験	
5. 生殖発生毒性試験	
(1) 三世代繁殖毒性試験 (ラット)	
(2) 催奇形性試験 (ラット)	
(3) 生殖発生毒性試験 (ラット)	
(4) 生殖発生毒性試験 (ウサギ)	
6. 遺伝毒性試験	
7. 特殊薬理試験	
(1) マウス	
(2) ラット	
(3) ウサギ	
(4) イヌ	
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
- (2) 慢性気管支炎患者によるクロスオーバー試験
- (3) 投与試験

Ⅲ. 食品健康影響評価

- 1. ADI の設定について
- 2. 食品健康影響評価について

- 表 4
- 別紙 1
- 参照

〈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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006 年 12 月 21 日から)

見上 彪 (委員長) * : 2007 年 2 月 1 日から

小泉 直子 (委員長代理) ** : 2007 年 4 月 1 日から

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄**

本間 清一

〈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 真 (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 真 (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

1
2
3
4
5
6
7

要約

β アドレナリン作動性受容体阻害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。
以下、部会了承後作成

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

β 遮断薬（厚生労働省の諮問内容）

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-メチレチル)アミノ]-2-プロパノール

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

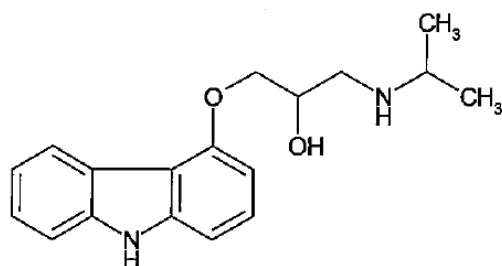
4. 分子式

$C_{18}H_{22}N_2O_2$

5. 分子量

298.38

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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使用されていない。

国外では、動物用医薬品として、豚のストレス発生時に筋肉内投与するよう指示されており、輸送中のストレスによる突然死の回避に使用される。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）、分娩出産促進（静脈内あるいは筋肉内投与）、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。（参照 2、3-1、4-1）

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、3、4）及び JECFA レポート（参照 5、6、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. 吸収・分布・代謝・排泄

（1）投与試験

①ラット

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。ける最高組織中濃度は、投与 0.25 時間後までに得られた。（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 時間までには投与量の 93 %が排泄された（尿中：45 %、糞中：48 %）。（参照 5-2.1.1）

②ウサギ

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 C_{max}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。

（参照 5-2.1.1）

③イヌ

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。（参照 5-2.1.1）

ビーグル犬（雄 1 匹）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 種の代謝物が分離され、次の物質が同定された。

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

側鎖が短縮化されたカラゾロール、
カラゾロール-O-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 O-グルクロ~~ナイ~~ド、
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 (参照
5-2.1.2)

④牛

Italian Friesian 種牛 (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/100kg 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 種類の潜在的代謝物 (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~~ニ~~ゾ~~ニ~~ール) が測定された (HPLC(蛍
光))。

(参照 3-3、4-2)

血漿においては、未変化体及び 4 種の代謝物 (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~~ニ~~バ~~ニ~~ゾ~~ニ~~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 µg/L) に達した。その
後速やかに減少し、投与 8 時間後には 1 頭しか検出されなかった。

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 µg/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 µg/L の範囲であった。血漿中のグルクロ~~ン~~
~~酸~~ニド抱合体及び 4-ヒドロキシカル~~ニ~~バ~~ニ~~ゾ~~ニ~~ールの濃度は低くは血漿か
ら低濃度で検出されたが、グルクロ~~ン~~酸ニド抱合体は投与後 8 時間までに 1
頭から最高濃度 0.59 µg/L が検出され、4-ヒドロキシカル~~ニ~~バ~~ニ~~ゾ~~ニ~~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。

(参照 3-4、4-3)

尿の分析により、未変化体及び 3 種の代謝物 (乳酸カラゾロール、酢酸カ
ラゾロール及びグルクロ~~ン~~酸ニド抱合体) 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、主に投与後 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、投与後 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~~酸ニド抱合体は被験

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。(参照 3-6、4-4)

⑤豚

豚を用いたカラゾロールの筋肉内 (1 mg/100kg 体重) 投与試験が実施され、尿から未変化体、カラゾロールモノグルクロナイニド、カラゾロールビスグルクロナイニド、乳酸カラゾロールが検出された。(参照 5-2.1.2)

⑥ヒト

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ニド、乳酸カラゾロール及び酢酸カラゾロールが検出された。(参照 5-2.1.2)

JECFA では、ウサギを用いたカラゾロールの潜在的代謝物数種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ニド及び 4-ヒドロキシカルルバミゾニールであった。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、~~グルクロニド~~カラゾロールグルクロナイド及び 4-ヒドロキシカルルバミゾニ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~~不~~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標識残留として最適であると考えられた。(参照 3-7、4-5)

(2) 残留試験

①豚

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 ~~567~~ µg/kg 体重 (範囲: 31~83 µg/kg 体重) 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。(参照 2-6、~~16~~)

②牛

Italian Friesian 種牛（体重 350~452 kg、雌雄各 6 頭）を用いたカラゾール製剤の筋肉内（2 mL/100kg 体重：カラゾールとして 0.01 mg/kg 体重）投与試験が実施された。被験動物は経時的（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ール濃度は、非常に速やかに検出不可能なレベルまでに低下し、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。~~非常に速やかに検出不可能なレベルにまで低下した。~~この時点（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値（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ール濃度は定量限界（1.5 µg/kg）未満に低下した。（参照 3-8、4-6）

投与された牛の乳汁中カラゾール濃度は、投与後最初の搾乳汁においてのみ定量可能で、投与 12 時間後にはカラゾール濃度は定量限界（0.5 µg/kg）未満に低下した。（参照 3-9、4-7）

2. 急性毒性試験

カラゾ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、伏臥位、呼吸緩慢及び痙攣を呈した。（参照 5-2.2.1）

表 1 カラゾールの急性毒性

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	<u>14</u>	
ラット	経口	88	80
	腹腔内	62	59
	静脈内	<u>10.4</u>	
ウサギ	静脈内	<u>5.2</u>	

3. 亜急性毒性試験

(1) 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

臨床症状、体重 ~~増加量~~、摂餌量、飼料効率、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見において用量相関性のある影響は認められなかった。本試験における NOAEL は 200 mg/kg 飼料で、雌雄それぞれカラゾールとして 18.3 及び 18.9 mg/kg 体重であった。（参照 5-2.2.2.1）

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

SD系ラット（雌雄各20匹/群）を用いてカラゾールの3ヶ月間混餌投与（0、40、120及び400 mg/kg 飼料：カラゾールとして雄；0、2.7、8.2及び27.3 mg/kg 体重、雌；0、3.2、9.5及び30.4 mg/kg 体重）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~~意識はあるものの覚醒下で~~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~~最高~~薬理的な極量（近く）を投与~~量~~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ははじめから差異があったということが、この説明の障害になっている。臨床症状、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見においてカラゾール投与に起因する影響は認められなかった。（参照 5-2.2.2.1）

(3) 14日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各2頭/群）を用いてカラゾールの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~~変化~~、摂餌量、血液学的所見、臨床化学、尿検査、心拍数、BSP滞留（ブ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所見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~~減少増加抑制~~、Hb、Ht、赤血球数の減少、赤血球沈降速度の著しい加速、Glu、コレステロール、AP、ALAT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、間葉細胞の蓄集積が高用量投与群の雌1頭に認められ、他の1頭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。（参照 5-2.2.2.2）

(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各3匹/群、13ヶ月齢）を用いてカラゾールの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匹に4週間の回復期間が設定された。

臨床症状、摂餌量、体重~~変化~~、心拍数、神経学的試験、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見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、AP、ALAT活性及びコレステロールの増加が認められた。

（参照 5-2.2.2.2）

(5) 参考試験

①4 週間亜急性毒性試験（ラット・腹腔内）

SD 系ラット（雌雄各 10 匹/群）を用いてカラロゾールの 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）試験が実施された。

臨床症状、体重変化、摂餌量、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見において用量相関性のある影響は認められなかった。本試験における NOAEL は 9.0 mg/kg 体重と考えられた。（参照 5-2.2.2.1）

②4 週間亜急性毒性試験（イヌ・静脈内）

ビーグル犬（雌雄各 2 頭/群）を用いてカラロゾールの 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）試験が実施された。

臨床症状、体重変化、摂餌量、心拍数、神経学的試験、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見において投与の影響は認められなかった。（参照 5-2.2.2.2）

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）

SD 系ラット（雌雄各 30 匹/群）を用いてカラロゾールの 12 ヶ月間混餌投与（0、150、300 及び 600~1800 mg/kg 飼料：カラロゾールとして雄；0、7、14 及び 33~69 mg/kg 体重、雌；0、9、17 及び 36~86 mg/kg 体重）試験が実施された。高用量投与群の飼料中カラロゾール含有量は、投与 22 週まで 600 mg/kg 飼料、投与 22~40 週は 1,200 mg/kg 飼料、投与 40 週から実験投与終了までは 1,800 mg/kg 飼料であった。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が 1,200 mg/kg 飼料に増加したときに乱暴な疾走（暴走）（a 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、同群では回復期に高い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増加が認められた。血液学的所見、臨床化学、尿検査、剖検、病理組織学的所見においては投与の影響は認められなかった。

（参照 5-2.2.2.1）

(2) 12 ヶ月間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 5 匹/群）を用いてカラロゾールの 12 ヶ月間 2 用量投与（0、7、15 及び 30 mg/kg 体重（投与 1~18 週）、60 mg/kg 体重（18~52 週）、

投与経路不明) 試験が実施された。雌雄各 2 匹のイヌには投与試験後 5 週間の回復期間が設定された。

臨床症状、摂餌量、体重変化、心拍数、神経学的試験、血液学的所見、臨床化学、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的所見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。(参照 5-2.2.2.2)

(3) 発がん性試験 (ラット)

SD 系ラット (雌雄各 72 匹/群) を用いて 26 ヶ月間混餌投与 (0、100、300 及び 900 mg/kg 飼料) 試験が実施された。臨床症状、摂餌量、体重変化、血液学的所見、臨床化学、剖検、病理組織学的所見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 mg/kg 飼料投与群の雄雌それぞれ 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 mg/kg 飼料投与群の雄雌と 100 mg/kg 飼料投与群の雌に、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有意な減少が認められ、300 mg/kg 飼料投与群の雌では投与 464 日後以降に顕著な有意な減少が認められた。血液学的所見では、300 及び 900 mg/kg 飼料投与群において、好中球及び好酸球 (雄のみ) の減少が認められた。血液生化学的所見では、300 及び 900 mg/kg 飼料投与群の雌雄において Glu 及びタンパクの値が低下した。900 mg/kg 飼料投与群の雄においてクレアチンの低値が認められた。発がん性は認められなかった。
注: 要約データのみ使用。 (参照 5-2.2.3.1)

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)

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。(参照 5-2.2.4.1)

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 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 児体重と離乳時の 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。(参照 5-2.2.4.1)

~~（１）三世代繁殖試験（ラット）~~

~~SD 系雌ラット（76 匹/群）を用いてカラゾロールのメチルセルロース懸濁液の強制経口投与（カラゾロールとして 0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験を含む 3 世代繁殖試験が実施された。投与は交配（各群すべての雌が交配、雄は非投与）14 日前から妊娠期間（妊娠ラット 22~27 匹/群）、出産 21 日後までの授乳期間を通じて行われた。11~12 匹/群の母動物は妊娠 21 日目にて帝王切開にて出産させ、F₁ 児（雌雄各 1 匹/腹）を交配させて F₂ 世代を得た。(参照 5-2.2.4.1)~~

~~黄体数、着床数、着床前胚損失、吸収、胎児死亡率、胎児体重、性比、外観、内臓及び骨格の奇形において投与の影響は認められなかった。妊娠 1~22 日において高用量投与群の母動物の体重増加抑制が認められた。胎盤重量は 30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群において有意に増加したが、用量相関性は認められなかった。頸椎あるいは尾椎の骨化遅延が中用量及び高用量投与群で認められた。不可逆的構造影響は認められなかった。(参照 5-2.2.5.1)~~

~~交配前 14 日間において、高用量投与群に 3~6 日目からわずかな鎮静、30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群に有意な体重増加が認められた。繁殖の指標については投与の影響は認められなかった。60 mg/kg 体重/日投与群において授乳期間中の F₀ の育児行動は不十分であった。60 mg/kg 体重/日投与群では、F₀ 母動物において着床後胚損失が顕著に増加し、授乳期終了時の F₁ 児生存数の明らかな減少が認められた。高用量投与群においては出産直後の F₁ 世代児体重の有意な抑制が観察された。30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では F₁ 母動物において着床後胚死亡の明らかな増加及び出産後の F₂ 児の生存数減少が認められた。本試験における NOAEL は 15 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5-2.2.4.1)~~

（２）交配前投与試験（ラット）

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。(参照 5-2.2.4.1)

~~（２）催奇形性試験（ラット）~~

~~雄ラットを用いてカラゾロールの 10 週間混餌投与（0、40 及び 400 mg/kg 飼料）を行い、投与後、非投与の雌ラットと交配させた。新生児の個体数及び~~

~~体重を計測した。~~

~~高用量投与群において雄の体重がわずかに減少した。受精、妊娠、生存、授乳においてカラゾロール投与の影響は認められなかった。死産率、生存胎児数、胎児体重、新生児行動について違いは認められなかった。生後 21 日の児の剖検において、奇形は認められなかった。(参照 5-2.2.4.1)~~

(3) 催奇形性試験 (ラット)

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と鎮静が認められた。

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。(参照 5-2.2.5.1)

~~-(3) 生殖発生毒性試験 (ラット)-~~

~~SD 系妊娠ラット (24 匹) を用いてカラゾロールの強制経口投与 (0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が妊娠 6~15 日に実施された。被験動物は妊娠 19 日にと殺された。臨床症状、糞便状態、飲水及び摂餌量、体重も観察された。妊娠 19 日にと殺後子宮及び卵巣について検査され、他の臓器については肉眼的に検査された。胎児体重を測定し、雌雄識別して、外観、内臓、骨格の奇形について検査した。~~

~~母動物に対する毒性 (運動失調及び鎮静) は 50 mg/kg 体重/日以上投与群において認められ、100 mg/kg 体重/日投与群ではより顕著であった。高用量投与群においては着床後胚損失の増加が認められた。胎児毒性あるいは不可逆的構造影響は認められなかった。(参照 5-2.2.5.1)~~

(4) 催奇形性試験 (ウサギ)

Himalayan 種妊娠ウサギ (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 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5-2.2.5.2)

Himalayan 種妊娠ウサギ (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、12.50 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、12.50 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 12.50 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。(参照 5-2.2.5.2)

Himalayan 種妊娠ウサギ (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、体重変化あるい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。(参照 5-2.2.5.2)

~~(4) 生殖発生毒性試験 (ウサギ)~~

~~Himalayan 系妊娠ウサギを用いて妊娠 7~19 日にカラゾロールの経口投与 (0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。雌は妊娠 31 日にと殺され、帝王切開で胎児を出産した。~~

~~投与期間中全群において摂餌量が減少した。100 mg/kg 体重/日において顕著で、試験最終 6 日間の高用量投与群の雌において摂餌量の明らかな増加が認められた。高用量投与群の母動物では妊娠 20~31 日に体重増加量の顕著な増加が認められた。30 例の胎児のうち 3 例 (各投与群 1 例) において間接湾曲が認められたが、用量依存性は認められなかった。黄体数、着床後胎児損失、吸収、同腹子数、胎児死亡率、胎児体重、性比、内臓及び骨格奇形においてカラゾロール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 5-2.2.5.2)~~

~~Himalayan 系妊娠ウサギ（13~14 匹/群）を用いて妊娠 7~19 日にカラゾロールの経口投与（0、6.26、12.50 及び 100 mg/kg 体重/日）試験が実施された。雌は妊娠 31 日にと殺され、帝王切開で胎児を出産した。~~

~~摂餌量は高用量投与群において減少した。中用量投与群では、死亡胎児及び発育不全胎児が各 1 例ずつ認められた。高用量投与群では、死亡胎児 1 例及び発育不全胎児 2 例が認められた。胎盤重量は高用量投与群で顕著に減少し、胎児体重は 12.50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において有意に用量相関性をもって減少した。100 mg/kg 体重/日投与群において胎児 1 例に帽針頭大の髄膜瘤が後頭部に認められた。間接湾曲は各投与群に 1 例ずつ認められた。第一、二腰椎が部分欠損か全欠による脊柱症候群の胎児 1 例及び脊柱側弯の胎児 1 例がそれぞれ中用量及び高用量投与群に認められた。繁殖指標、体重、黄体数、着床後胚損失、吸収、同腹子数、性比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 5-2.2.5.2）~~

~~Himalayan 系妊娠ウサギを用いて、特に手足の奇形（関節拘縮）発生に注目して、妊娠 9~12 日にカラゾロールの経口投与（0、100 mg/kg 体重/日投与群にそれぞれ 20 及び 20 匹を使用）試験が実施された。~~

~~摂餌量、体重変化（対照群：10 例、投与群：4 例のみ記録）あるいは繁殖能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。骨格及び内臓検索の結果、第一腰椎部の肋骨数が有意に増加した以外異常は認められなかった。著者らは過去の試験で報告された関節拘縮は実験に使用したウサギの系統において自然発生的に生じる偶発的なものであると結論付けた。（参照 5-2.2.5.2）~~

6. 遺伝毒性試験

カラゾロールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果 をは表 2 及び表 3 に示した。（参照 5-2.2.7）

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	処理濃度	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0~5,000 mg/pl(±S9) DMF	陰性

表 3 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	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
宿主介在試験	NMRI Kisslegg 系マウス <i>S. typhimurium</i> G46 <i>S. 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 Cytogenicity assay	チャイニーズ ハムスター 骨髄と同様の精粗細胞	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. 特殊薬理試験

(1) マウス

SPF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）あるい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）したマウスを用いて、バルビツール系麻酔処置をした試験において、16mg/kg 体重未満投与群では麻酔の影響は受けなかったが、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。

メトラ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。（参照 5-2.2.6.1）

（２）ラット

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 ~~SPF~~ 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。（参照 5-2.2.6.2）

（３）ウサギ

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 mg/kg 体重の経口投与、5 及び 10 mg/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 mg/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。（参照 5-2.2.6.3）

（４）イヌ

雌ビーグル犬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（最高用量）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。

麻酔処置した雑種イヌ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。
別な試験として、麻酔処置した雑種犬を用いてカラゾロールの静脈内(0.01、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重) 投与試験が実施された。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。

雑種犬を用いてカラゾロールの静脈内(1、4、16 及び 64 mg/kg 体重) 投与試験が実施された。イソプレナリン誘発心拍出量増加と同様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。

雑種犬において、交感神経刺激によって誘発される心拍出量の増加と同様用量依存的な頻脈抑制がカラゾロールの静脈内(0.25~16 mg/kg 体重) 投与後に認められた。(参照 5-2.2.6.4)

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

健常な男性ヒトボランティア(12 名)による 3 種類の投与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(カラゾロール投与前、投与 1、2、3、4、8、12 及び 16 時間後)的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、拍出量及び腸管への影響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) あるいは 15 % (静脈内投与) 低下した。拍出量の最低値は、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。相対的な経腸は、経口投与後と静脈内投与後の抑制範囲で比較すると大差なく、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 mg/kg 体重と推定された。(参照 5-2.3)

(2) 慢性気管支炎患者によるクロスオーバー試験

慢性気管支炎及び一部回復途中の被験者 8 名によるカラゾロールと偽薬を無作為ランダム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 または 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(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断された。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 0.03mg の投与は気管支系に対し、何の影響も誘導しないと評価した（参照 5-2.3）

（３）投与試験

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（偽薬あるいはカラゾロールを無作為ランダムに連続的に投与；5 mg を 1 日 3 回 7 日間投与（9 名）あるいは 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、拍出量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、拍出量の有意な低下が認められた。

拍出量に対する影響から 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。（参照 6-2.1）

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試験中に測定された。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試験後に評価された。

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 1 週間後までに統計的有意差が生じた。血圧及び心拍数がその後 3 週間にわたり（投与後 2~4 週間）わずかに低下した。

血液学的所見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ロ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。（参照 6-2.1）

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）及びカラゾロールの 1 日 3 回 2 週間経口投与（各群それぞれ、プリンドロール：5 mg、カラゾロール：2.5、5 mg）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

一運動負荷試験は投与 1~2 時間後に行われた。心拍数、血圧、拍出量、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 体重と考えられた。(参照 6-2.1)

- ④ 慢性気管支炎あるいは喘息患者 (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、投与による気管支痙攣影響について検討された。肺疾患のパラメーターとして用量容積 (VC) 及び 1 秒間努力呼気容量 (FEV1) の低下が評価された。VC 及び FEV1 の低下は両投与群において投与 2 時間後に検査された。VC への影響における NOAEL として 0.4 µg/kg 体重、FEV1 への影響における NOAEL として 0.1 µg/kg 体重が設定された。2 投与量間の試験開始時におけるパラメーターの差異を訂正した結果、両方まとめた NOAEL は 0.5 µg/kg 体重と考えられた。(参照 2-4、6-2.1)

~~慢性気管支炎あるいは喘息罹患患者 (5 名/群) にカラゾロールの単回経口投与 (0.1 及び 0.7 mg) 試験が実施された。2 時間後、肺活量と努力肺活量の測定したところ呼吸機能が低下した。外挿法から NOAEL は、0.5 µg/kg 体重と算出された。安全係数 5 を採用し急性 RfD として 0.1 µg/kg 体重が設定された。この安全係数は、慢性気管支炎あるいは喘息に罹患している非常に感受性が高い人達に対する試験からの NOAEL であることによる。この急性 RfD は、健常人に対し安全マージン 100 である。また、第 43 回会議に設定された ADI と同じである。(参照 2-5、7)~~

- ⑤ 健常男性 (11 名) によりカラゾロールの 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。気管支痙攣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、用量服用効果外挿法 (dose-effect extrapolation) は適用できなかった。(参照 6-2.1)

- ~~⑥ 健常な被験者 (12 名; 性別、年齢不明) により、カラゾロールの単回経口 (5 及び 7.5 mg/ヒト) 投与試験が実施され、エルゴメーター運動負荷試験における拍出量について検討された。時間と抑制の反応曲線から NOAEL は 10 µg/kg 体重と考えられた。(参照 6-2.1)~~

- ⑦ 健常人 (12 名) にカラゾロール単回経口投与 (5 及び 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。(参照 7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. ADIについて

EMEA 及び JECFA では、以下のように ADI を設定している。

(1) EMEA での評価

EMEA では、暫定的な MRLs を設定するに当たって、ウサギの薬力学的試験における 20 µg/kg 体重/日を NOAEL とし、これに 200 の安全係数を適用して、ADI を 0.1 µg/kg 体重/日と設定した。

また、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 と考えられた。慢性気管支炎または喘息の患者への 0.1 または 0.7 mg/人の投与により、肺活量と強制呼気量の低下が認められたことから、NOAEL は 0.5 µg/kg 体重と考えられた。

慢性気管支炎または喘息の患者は、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においても重要な部分を形成している集団である。しかし、以前の暫定的な ADI 0.1 µg/kg 体重/日は、慢性気管支炎また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係数を用いたものである。従って、ADI は、0.1 µg/kg 体重/日と正式に決定さ確められた。(参照 2-3,4,5)

(2) JECFA での評価

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。(参照 5-4)

その後、健常被験者と患者（交感神経亢進性心臓血管障害、高血圧、狭心症、心不整脈、慢性気管支炎または喘息患者慢性気管支炎）へのカラゾロールの臨床試験から以下の結果を考察した。

薬理学的影響が全ての投与群で認められたことから、以下の結果から推定により ~~NOAEL 無影響量 (no-effect levels)~~ を導きだした。

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。

提出された試験の一部は、明確な用量依存関係がないこと、投与量が 1 用量しかないことなどから ~~NOAEL 無影響量~~ 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/人) のが行われ、エルゴメーター運動テストによる 心機能 に対する影響について検討した。~~その試験~~結果から、~~NOAEL 無影響量 (no-effect levels)~~ として、10 µg/kg 体重が推定論された。

慢性気管支炎または喘息の患者 (5 患者/群) への投与 (0.1 及び 0.7 mg/人) 試験 においてが行われた。肺活量と強制呼気量の減少 がは、カラゾロールの投与 2 時間後に認められた 結果 ~~こと~~ から、2 投与群間で両方のパラメーターの初

期値の見かけ上の違いを修正して、~~NOAEL 無影響量 (no-effect levels)~~は、
0.5 µg/kg 体重とされた。(参照 6-3)

JECFA では、慢性気管支炎または喘息の患者が、カラゾロールの影響に非
常に感受性が高く敏感である、また、とした。この集団は、一般的な集団を考
える上でもにおける重要な部分を形成している集団であることからであり、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。も十分に考えるべき
であるとしている。

~~暫定的な一時的な~~ADI 0.1 µg/kg 体重/日が、健常被験者の ~~NOAEL 無影響量~~
10 µg/kg 体重に対して 100 の安全域があること、また、安全係数 100 を適用し
て出されたこと、そして、この値が高感受性を有する慢性気管支炎または喘息
に罹患した患者における ~~NOAEL 由来する~~0.5 µg/kg 体重に対しての無影響量
に 5 の安全域があることに係数を用いたと同じで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対応していると
考えられることから、ADI として、0.1 µg/kg 体重と結論した。(参照 6-4)

(3) 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、慢性気管支炎または喘息患者
への投与試験で得られた NOAEL 0.5 µg/kg 体重である。

安全係数を設定するに当たっては、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、慢性気管支
炎あるいは喘息患者であることを考慮して、安全係数としては、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~~残留基準を設定するに際しての~~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。

2. 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 mg/kg 飼料		NOAEL;200 mg/kg 飼料 雄 ; 18.9 mg/kg 体重 雌 ; 18.3 mg/kg 体重
	4 週間亜急性毒性試験(腹腔内)	0、1.0、3.0、 9.0		NOAEL;9.0 mg/kg 体重
	3 世代繁殖毒性交配前、妊娠期及び授乳期投与試験	0、15、30、 60		NOAEL;15 胎盤重量母動物着床後胚損失増加、F₁ 胎児骨化数産児生存数減少、F₂ 胚胎児死亡率増加
	<u>催奇形性試験 (妊娠 6～15 日)</u>	<u>0、25、50、 100</u>		<u>母動物 : NOAEL;25 運動失調と鎮静 胎 児 : NOAEL;50 着床後胚胎児死亡数の増加</u>
ウサギ	<u>催奇形性試験 (妊娠 7～19 日)</u>	<u>0、25、50、 100</u>		<u>母動物 : NOAEL;50 摂餌量の減少 胎 児 : NOAEL;100</u>
	<u>催奇形性試験 (妊娠 7～19 日)</u>	<u>0、6.26、 12.50、 100</u>		<u>母動物 : NOAEL; 12.50 摂餌量の減少 胎 児 : NOAEL; 6.26 胎児体重の減少</u>
	薬理学的試験		NOAEL; 20 μg/kg 体重	NOAEL; 20 μg/kg 体重
イヌ	14 日間亜急性毒性試験	0、1、3、 10		NOAEL;3 mg/kg 体重 摂餌量低下と体重増加抑制、 Hb,Ht,赤血球減少、Glu、 AP,ALAT 増加
	12 ヶ月間慢性毒性試験	0、7、15、 30(1~18 週)、 60(18~52 週)		NOAEL;15 肝臓、腎臓、精巣の比重量増加

ヒト	クロスオーバー試験 (健康男性)	0.5 mg 静注、5.0 mg 経口、7.5 mg 経口		NOAEL;10 mg/kg 体重 心拍数低下、最高血圧低下、 心拍出量低下
	クロスオーバー試験 (慢性気管支炎患者)	0.1、0.7 mg 経口		NOAEL;0.03 mg/kg 体重 気管支抵抗上昇
	投与試験	2.5 mg、5 mg		NOAEL;0.12 mg/ヒト (1.6 µg/kg 体重) 心機能低下
	運動負荷試験	2.5 mg、5 mg		NOAEL; 10 µg/kg/体重
		5, 7.5 mg/ヒト		NOAEL; 10 µg/kg/体重
	気管支機能試験	0.1 、 0.7 mg/ヒト	NOAEL; 0.5 µg/kg/体重 呼吸機能低下	NOAEL; 0.5 µg/kg/体重 呼吸機能低下
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			ウサギ薬効試験	ウサギ薬効試験
ADI			0.1 µg/kg 体重	0.1 µg/kg 体重

別紙 1 検査値等略称＞

略称/正式名	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
ALAT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
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
Ht	ヘマトクリット
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
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
T _{1/2}	消失半減期

1 <参照>

2 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
3 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）

4 2 EMA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
5 CARAZOLOL, SUMMARY REPORT

6 3 EMA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
7 CARAZOLOL(extension to cattle), SUMMARY REPORT(3), 1998

8 4 EMA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
9 CARAZOLOL(extension to cattle), SUMMARY REPORT(4), 1999

10 5 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA),
11 CARAZOLOL (WHO Food Additives Series 29)

12 6 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA),
13 CARAZOLOL (WHO Food Additives Series 34)

14 7 The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA),
15 TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG
16 RESIDUES IN FOOD, CARAZOLOL, 2000