

イヌの1年間慢性毒性試験では、亜急性毒性試験と同様に頻脈と心筋の線維化の発生は同用量から認められることから、両所見には関連性が示唆される。

発がん性試験においては、マウス及びラットを用いて2年間の発がん性試験が実施されており、マウスでは全投与量群で心臓の比重量の増加が認められたこと、またラットでは全投与群で神経過敏、筋緊張、攻撃性及び体重減少が認められたことから両試験とも LOAEL が求められた。また、両試験とも発がん性は認められなかった。最も低い LOAEL は、マウスを用いた発がん性試験で得られた 0.1 mg/kg 体重/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットを用いた1世代及び2世代繁殖毒性試験、催奇形性試験、周産期及び授乳期投与試験、ウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

ラットでは、経口投与で 100 mg/kg 体重/日の用量まで試験が実施された。繁殖毒性試験では 50 mg/kg 体重/日投与群の親動物に体重増加抑制が認められたことから、親動物に対する NOAEL は 7 mg/kg 体重/日、F₁ 児では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められたことから、F₁ 児動物に対する NOAEL は 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。親動物の繁殖及び生殖能力に対する影響は 50 mg/kg まで認められなかった。催奇形性試験では 10 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制が認められたことから母動物に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児では 2 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたことから胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では催奇形性が認められた。周産期及び授乳期投与試験の最低用量の 1 mg/kg 体重/日において母動物の摂餌量の減少、児動物では体重の減少が認められたことから NOAEL は設定できず、母動物及び児動物に対する LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ウサギの催奇形性試験では、経口投与で 50 mg/kg 体重/日の用量まで試験が実施されている。母動物では 10 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、心臓及び肝臓重量の増加、50 mg/kg 体重/日投与群では体重、摂餌量及び飲水量の減少が認められた。胎児では 0.1 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異の発現率が増加し、2 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、吸収及び死亡胎児率の増加、50 mg/kg 体重/日投与群では催奇形性が認められた。よって、母動物に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.03 mg/kg 体重/日、催奇形性の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日が得られた。

以上の試験から得られる最小の NOAEL は、ラット児動物に対する 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(4) 遺伝毒性・発がん性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、動物細胞を用いた染色体異常試験、前進突然変異試験 (HGPRT)、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験のいずれも陰性であった。なお、*in vitro* のマウスリンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では一部で増加が認められたが、再現性や用量依存性は認められなかった。これらのことから、クレンブテロールは特段問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

発がん性試験については、マウス及び Chbb:THOM ラットを用いた 2 年間の発がん性試験（最高用量：それぞれ 25 mg/kg 体重/日）で発がん性は認められていない。しかしながら、SD 系ラットを用いた 2 年間の発がん性試験では、25 mg/kg 体重/日投与群で卵巣間膜に平滑筋腫の発生増加が認められている。β 作動薬の投与によりラットの卵巣間膜及びマウス子宮の平滑筋腫が増加することが既に報告されており、本腫瘍の発生には β 作動薬による持続的かつ強いアドレナリン刺激に起因するとされている（参照 67、69）。またラットの本腫瘍に対する感受性には系統差が存在し、SD 系は高感受性であることも報告されている。JECFA 及び EMEA でも本腫瘍の発生はアドレナリン刺激によるものであり、クレンプテロールの遺伝毒性作用に基づくものではないと評価している。また、ヒトでは卵巣間膜の平滑筋腫は非常に稀な腫瘍であり、クレンプテロール及び他の β 作動薬の長い臨床使用歴においても卵巣間膜の平滑筋腫の発生増加に関する報告例はない。以上のことから、クレンプテロールはヒトにとって問題となるような発がん性はないものと考えられる。

(5) 一般薬理試験

クレンプテロールの各種臓器、循環器系、糖代謝及び抗アレルギー作用等に対する効力を β-受容体刺激薬であるイソプロテレノール、サルブタモールあるいはクレンプテロールの代謝物 A と比較検討した試験が実施されている。その結果、クレンプテロールの β₂-受容体選択性及び気管支喘息への有効性が確認された。なお、代謝物 A には明らかな薬理作用は認められなかった。

(6) ヒトにおける影響

ヒトにおける知見については、気道疾患患者に対する吸入試験、気道疾患患者、子供及び女性に対する経口投与試験が実施された。

吸入試験では 10 µg/ヒトで軽度な血圧の低下が認められたが、頻脈は認められなかった。経口投与試験では 5 µg/ヒトで気管支拡張作用が認められたものの、2.5 µg/ヒトでは投与に起因する影響は認められなかった。このことから、最も低い NOAEL は気道疾患患者における 2.5 µg/ヒト (0.042 µg/kg 体重/日) であると考えられた。

クレンプテロールはヒト用医薬品、あるいは動物用医薬品としても長い使用歴があるが、最も一般的かつ深刻な有害作用は、海外で稀に認められた事例から想定されるクレンプテロールが肥育目的として不法投与された家畜を摂取したヒトに中毒症状を起こす場合である。主な中毒症状として、頻脈、動悸、神経過敏、筋振戦、めまい及び頭痛等が報告されており、いずれも致死的な症状ではないものの、心臓疾患を有する者はより影響が大きいことが知られている。中毒症状は主に牛の肝臓、舌及び肉を摂取した際に認められ、発症は摂取後 10 分~6 時間に認められ、長いものでは 6 日後まで持続する。

動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、クレンプテロールを投与された家畜由来の肉類の摂取でヒトに中毒は起こり得ないが、海外で認められた稀な事例であるが、違法に過剰量投与された肉を摂取した場合は 100~200 g (臨床用量の約 5 倍量相当) の摂取により中毒症状が認められている。

ヒト用医薬品の副作用として、振戦、動悸、AST 及び ALT の増加等が知られている。

また、諸外国においては、 β_2 刺激剤による重篤な血清カリウムの減少が報告されている。

2. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

クレンプテロールについては、遺伝毒性及び発がん性を示さ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。

各種動物における毒性試験の結果、毒性学的影響が最も低い用量は12ヶ月慢性毒性試験(ラット)で認められたLOAELの0.01 mg/kg体重/日で、安全係数として個体差10、種差10、LOAELからNOAELへの変換10の1,000を適用するとADIは0.01 μ g/kg体重/日であった。

ヒトの毒性学的影響について最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、慢性閉塞性気道疾患患者の臨床試験における気管支拡張作用等であり、NOAELは0.042 μ g/kg体重/日であった。この知見からNOAEL 0.042 μ g/kg体重/日に安全係数として個体差10を適用し、ADIは0.004 μ g/kg体重/日であった。

以上より、各種動物における毒性試験から算出したADIとヒトにおける知見から算出したADIを比較すると、ヒトにおける知見から算出したADIの方が小さいことからADIを0.004 μ g/kg体重/日と設定することが適当であると考えられた。

3. 食品健康影響評価について

以上より、クレンプテ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。

クレンプテロール 0.004 μ g/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。

＜別紙1：卵巣間膜における平滑筋腫＞

β -アドレナリン受容体作動薬の中には、慢性毒性試験である系統のラットにおいて卵巣間膜に平滑筋腫の発生が報告されており（参照 65~67）、腫瘍発生にはアドレナリン分泌刺激作用の関与が示唆されている（参照 5）。ラットでは卵巣間膜における平滑筋腫の自然発生例の報告はないが（参照 65、66）、 β -アドレナリン受容体作動薬に起因する本腫瘍の好発系統としてSD（Charles River CD系）、Long-Evans（有色）及びWistar（Jcl）系が知られており、マウスや他の実験動物での報告例はない（参照 67）。なお、CD-1マウスでは β -アドレナリン受容体作動薬であるメドロキサロール（medroxalol）の慢性毒性試験で、子宮において平滑筋腫の発生が報告されている（参照 68）。

ラットにおける本腫瘍の発生増加の一因として、 β -アドレナリン受容体の系統差が考えられており、雌のSD系ラットは β -アドレナリン受容体作動薬に対して高感受性であることが示唆されている。また、ラットの卵巣間膜の平滑筋は β_2 -アドレナリン受容体を発現していることが知られており（参照 67）、本腫瘍の発生には β_2 -アドレナリン受容体の機能的な過剰発現の関与が示唆されている（参照 26）。この推測を裏付ける次のような報告が類薬であるサルブタモールとテルブタリンでなされている（参照 67）。両化合物をSD系ラットに104週間経口投与した試験では卵巣間膜に平滑筋腫の発生が認められるが、 β ブロッカーであるプロプラノールを同時併用投与することで腫瘍の発生は完全に抑制される。同様の報告はマウスにおいても認められ、メドロキサロールにより誘発された子宮の平滑筋腫はプロプラノールの同時投与により抑制されている（参照 68）。つまり、 β -アドレナリン受容体作動薬による β_2 -アドレナリン受容体の持続的かつ過度な活性化が細胞の弛緩を引き起こし、平滑筋腫を誘発する可能性が示唆されている。その他、クレンブテロールの類薬として知られるソテレンール（Soterenol）、メスプリン（Mesuprine）、ジントロール（Zinterol）、リプロテロール（Reproterol）及びマブテロール（Mabuterol）においてもラットの卵巣間膜に平滑筋腫の発生が認められており、本腫瘍の発生はラットに β -アドレナリン受容体作動薬を投与した時の一般的な特徴であると考えられている。また、本腫瘍の特徴として、右側の卵巣に好発し、悪性傾向は示さないことが報告されている（参照 65、67、69）。

ヒトでは、卵巣間膜の平滑筋腫の発生は非常に稀である。西洋諸国では、 β -アドレナリン受容体作動薬であるエフェドリンは50年の臨床使用歴があるが、女性に平滑筋腫の発生増加は認められていない。サルブタモールやテルブタリンの10年に及ぶ臨床使用歴においても、薬物関連性の平滑筋腫の発生報告はない（参照 69）。ラットは β -アドレナリン受容体作動薬により誘発される本腫瘍の発生に対し感受性の高い種であるが、ヒトでは β -アドレナリン受容体作動薬に長期間強く刺激される可能性は低いことから、ラットで得られた結果をヒトに外挿する際にはこれらの事を十分に考慮に入れて評価する必要があると考えられる。クレンブテロールは遺伝毒性を示さず、長い臨床使用歴においてもヒトで発がん性の報告はなされていない。以上のことから、本所見はクレンブテロールのヒトにおける発がん性を示唆するものではなく、むしろ薬理作用に起因した変化であると考えるのが妥当である。なお、腫瘍発生の認められた25 mg/kg 体重/日はヒト臨床用量の37,000倍に相当し、十分に広い安全域が確保されている。

<別紙2：クレンプテロールの代謝物>

略称	名称
代謝物 A	4-amino-3,5-dichlorophenyl glycolic acid
代謝物 B	4-amino-3,5-dichlorohippuric acid (代謝物 C のグリシン抱合体)
代謝物 C	4-amino-3,5-dichlorobenzoic acid
代謝物 D	4-amino-3,5-dichloromandelic acid
代謝物 E	3-amino-3,5-dichlorobenzoic acid
代謝物 F	1-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-1,2-ethanediol
代謝物 G	1-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxytert.butylamino-ethanol-HCl

<別紙 3 : 検査値等略称>

略称	名称
ACPase	酸性ホスファターゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AMPase	Adenosine monophosphatase
ATPase(pH7.2)	Mitochondrial adenosine triphosphatase
ATPase(pH9.4)	Myofibrillar adenosine triphosphatase
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
ED ₅₀	半数有効量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
Glu	グルコース
LD ₅₀	半数致死量
LDH	L・乳酸デヒドロゲナーゼ
NADH·TR	Nicotinamide·adenine dinucleotide tetrazolium reductase
Plt	血小板数
SDH	コハク酸デヒドロゲナーゼ
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
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 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート再審査申請 調査概要
- 2 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑧-1
- 3 JECFA. "Clenbuterol", Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1996, WHO Food Additives Series, No.38, nos 874 on INCHEM.
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE, SUMMARY REPORT (1), 1995
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CLENBUTEROL, SUMMARY REPORT (2), 2000
- 6 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. ベンチプルミン-シロップ再審査申請 概要
- 7 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-1
- 8 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-2
- 9 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-3
- 10 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-4
- 11 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-5
- 12 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑥-8
- 13 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑦-2
- 14 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑦-3
- 15 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑦-4
- 16 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号⑦-5
- 17 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号①-1
- 18 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号①-2
- 19 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 資料番号①-3

- 40 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号③-5
- 41 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号③-3
- 42 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号③-6
- 43 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号③-7
- 44 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号③-8
- 45 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑤-1
- 46 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑤-2
- 47 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑤-3
- 48 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑨-3
- 49 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑨-1
- 50 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑨-2
- 51 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑨-4
- 52 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 資料番号⑨-5
- 53 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 追加資料

F. Laumen. Untersuchungen zur Dauerbehandlung und Kumulation mit
Clenbuterol, MED. MSCHR., 1975, 29, Heft 10, p.455-459

- 54 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート再審査申
請 別記様式第十号：

Thomas Y. K. Chan. Health Hazards Due to Clenbuterol Toxicology, Journal of
toxicology, Clinical toxicology, 1999, 37 (4), p.517-519

- 55 “塩酸クレンプテロール”. 日本医薬品集 医療薬. 株式会社じほう, 2007 年版,
p.743-744

- 56 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート再審査申
請 別記様式第十号：

G. A. Mitchell, Gloria Dunnavan. Illegal Use of β -Adrenergic Agonists in the
United States, Journal of animal science, 1998, 76, p.208-211

- 57 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート再審査申請 別記様式第十号：
H. A. Kuiper, M. Y. Noordam, M. M. H. van Dooren-Flipson, R. Schilt, A. H. Roos. Illegal Use of β -Adrenergic Agonists : European Community, Journal of animal science, 1998, 76, p.195-207
- 58 Bilbao Garay J et al. [Clenbuterol poisoning. Clinical and analytical data on an outbreak in Mostoles, Madrid], Revista Clinica Espanola, 1997, 97(2), p.92-95
- 59 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 参考資料⑩-6：
C Pulce, D Lamalson, G Keck, C Bostvironnois, J Nicolas, J Descotes. Collective human food poidonings by Clenbuterol Residues in Veal Liver, Veterinary and Human toxicology, 1991, 33(5), p.480-481
- 60 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート再審査申請 別記様式第十号：
Vittorio Sporano, Laura Grasso, Mauro Esposito, Giuseppe Oliviero, Gianfranco Brambilla, Alberto Loizzo. Clenbuterol residues in Non-Liver Containing Meat as a Case of Collective Food Poisoning, Veterinary and human toxicology, 1998, 40(3), p.141-143
- 61 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート再審査申請 別記様式第十号：
Gianfranco Brambilla, Telemaco Cenci, Flavia Franconi, Roberta Galarini, Agostino Macri, Francesco Rondoni, Marco Strozzi, Alberto Loizzo. Clinical and pharmacological profike in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy, Toxicology Letters, 2000, 114, p.47-53
- 62 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート再審査申請 別記様式第十号：
Robert J.H. et al. Clenbuterol Ingestion Causing Prolonged Tachycardia, Hypokalemia, and Hypophosphatemia with Confirmation by Quantitative Levels, Journal of Toxicology. Clinical Toxicology, 39(4), 2001, p.339-344
- 63 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 参考資料⑩-8：
Pareena Bilkoo, Joseph Thomas, Cara D. Riddle, Gladys Kagaoan. Clenbuterol Toxicology : An Emerging Epidemic A Case Report and Review, Connecticut Medicine, 2007, 71(2), p.89-91
- 64 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社。プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-10：
Chodorowski Z, Sein Anand J. Acute Poisoning with Clenbuterol – A Case Report, Przegląd Lekarski, 1997, 54(10), p.763-764

- 65 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-1 :
L. W. Nelson, W. A. Kelly. Mesovarial Leiomyomas in Rats in a Chronic Toxicity
Study of Soterenol Hydrochloride, *Veterinary Pathology*, 1971, 8, p.452-457
- 66 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-2 :
L. W. Nelson, W. A. Kelly, J. H. Weikel, Jr. Mesovarial Leiomyomas in Rats in a
Chronic Toxicity Study of Mesuprine Hydrochloride, *Toxicology and Applied
Pharmacology*, 1972, 23(4), p.731-737
- 67 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-3 :
C. Gopinath, W. A. Gibson. Mesovarian Leiomyomas in the Rat, *Environmental
Health Perspectives*, 1987, 73, p.107-113
- 68 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-4 :
J. P. Gibson, D. M. Sells, H. C. Cheng, L. Yuh. Induction of Uterine Leiomyomas in
Mice by Medroxalol and Prevention by Propranolol, *Toxicologic Pathology*, 1987,
15(4), p.468-473
- 69 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社 プラニパート食品健康
影響評価に係る補足資料 参考文献⑩-5 :
D. Poynter. Salbutamol: lack of evidence of tumour induction in man, *British
Medical Journal*, 1978, 7, p.46-47