

## クレンプテロールの諸外国における評価状況について

## 【現状】

クレンプテロールは 1971 年にドイツで  $\beta 1$  作用が少なく、 $\beta 2$  作用の強いアドレナリン  $\beta$  受容体刺激薬の探索を目的として合成された数多くのアミノハロゲン置換フェニルエタノールアミン類の中から見出された化合物で、気管支拡張作用を有するとともに、子宮収縮を抑制する作用を示す。

ヒト用医薬品としては、塩酸クレンプテロールが気管支拡張薬として海外で開発・販売され、我が国においても 1986 年 3 月に承認を得て販売されている。動物用医薬品としては、塩酸クレンプテロールが牛用の子宮弛緩薬として開発され、1979 年以降にドイツを初め 12 カ国において承認され、販売されており、我が国でも 1998 年 9 月に承認されている。

## 【諸外国における評価状況】

EMA 及び JECFA では ADI を  $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定している。

FDA においては、馬用の動物用医薬品として承認されているが、本製剤のラベルには食用動物に用いないこととされている。

## 【EMA、JECFA の評価】

ADME、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性、ヒトへの影響の試験結果から考察を行っており、ADI はヒトの気管支拡張作用に対する NOEL  $2.5 \mu\text{g}/\text{ヒト}$  (約  $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) に安全係数 10 を適用して  $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定している。

EMA においては、MRL を  $0.05\sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  と設定している (牛及び馬の筋肉： $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、牛及び馬の肝臓及び腎臓： $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、牛乳： $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ )。

JECFA では MRL を  $0.05\sim 0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  or  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と設定している (牛及び馬の筋肉： $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、牛及び馬の肝臓及び腎臓： $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、牛乳： $0.05 \mu\text{g}/\text{L}$ )。

# 1 EMEA 及び JECFA の評価の比較

| 試験        | EMEA                                                                                                                                                                           | JECFA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性        | <b>LD50</b><br>種未記載（経口）：80~180 mg/kgbw<br>マウス（静脈内）：23.8(L 体)、50 mg/kgbw(D 体)                                                                                                   | <b>LD50</b><br>マウス：80~133（経口）、72（皮下）、42（静脈）、46~72 mg/kgbw（腹腔）<br>ラット：82~175（経口）、30~39（静脈）、170（皮下）、70（腹腔）、>0.125 mg/kgbw（経口：製剤）<br>ウサギ：84（静脈）、>0.05 mg/kgbw（皮膚：製剤）<br>イヌ：400~800(経口)、45~52 mg/kgbw（静脈）                                                                                                                                                                                               |
| 亜急性<br>慢性 | マウス                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|           | 1 ヶ月（経口）：用量未記載 2.5、>12.5 mg/kgbw/day<br>NOEL 2.5mg/kgbw/day：肝臓重量増加（但しデータがフルセットでない）                                                                                             | 30 日（経口）：0、2.5、12.5、62.5 mg/kgbw/day<br>NOEL 2.5mg/kgbw/day：肝臓重量増加、虚血性の心障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|           | ラット                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|           | 1 ヶ月（経口）：用量未記載<br>NOEL 1mg/kgbw/day：血液生化学的検査値の変動<br>6 ヶ月（経口）：用量未記載<br>NOEL 決定できず：1 mg/kgbw/day で心筋病変がみられた。<br>18 ヶ月（経口）：用量未記載<br>NOEL 決定できず：最低用量の 1 mg/kgbw/day で左右心室壁の酵素活性低下。 | 30 日（経口）：0、1、10、100 mg/kgbw/day<br>NOEL 1 mg/kgbw/day：血液生化学的所見<br>6 ヶ月（混餌）：0、1、5、25、75 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で虚血性の心障害<br>18 ヶ月（混餌）0：0、0.1、0.5、2.5 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：心臓の剖検と病理組織学的検査が不十分<br>30 日（静脈内）：0、1、4、16 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず<br>13 週（吸入）：0、0.01、0.16、2.58 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で心拍数の増加<br>投与期間不明（吸入）：~118 µg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：投与量の測定不十分。心拍数及び心機能パラメーター未測定。 |
|           | イヌ                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|           | 3 ヶ月（経口）：0、0.4、4、20 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：用量相関的な頻脈                                                                                                                         | 13 週（経口）：0、0.4、4、20 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で用量相関的な頻脈<br>13 週（経口）：0、2.5、40 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で心筋壊死<br>1 年（経口）：0、0.1、0.5 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で心臓重量の増加、心筋壊死など<br>30 日（静脈）：0、1、10、1000 µg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群に心電図の P-Q 及                                                                                                                                           |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | び Q-T 間隔の低下を伴う頻脈                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|          | サル、その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|          | その他、吸入試験については、最終的な投与量が不明瞭で心筋毒性についても十分に議論されていないため、信頼性を欠くとコメントされている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | サルー26週（吸入）：25、50、150 µg/kgbw/day<br>NOEL 25µg/kgbw/day：体重増加                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 発がん性     | マウスー2年（飲水）：0、0.1、1、25 mg/kgbw/day<br>全投与群で心臓比重量の増加、発がん性なし<br>ラット(Chbb:THOM)（混餌/飲水）：0、6.25、12.5、25 mg/kgbw/day<br>発がん性なし<br>ラット(SD)（混餌/飲水）：0、25mg/kgbw/day<br>発がん性なし<br>（発がん性物質ではないと結論）                                                                                                                                                                                                                                          | マウスー2年（飲水）：0.1、1、25 mg/kgbw/day<br>発がん性なし<br>ラットー2年（混餌）：6.25、12.5、25 mg/kgbw/day<br>発がん性なし<br>ラットー2年（混餌）：0、25 mg/kgbw/day<br>発がん性なし<br>（発がん性物質ではないと結論）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 生殖<br>毒性 | ラットー周産期（経口）：0、1、7、50 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で摂餌量の減少、死産児数増加、出産後の死亡児率増加<br>ラットー1世代（経口）：0、1、7、50 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で出産時児体重の減少<br>ラットー2世代（経口）：0、1.5、7.5、15 µg/kgbw/day<br>NOEL 15µg/kgbw/day                                                                                                                                                                                                                     | ラットー周産期（経口）：0、1、7、50 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で摂餌量減少、死産児数増加、出産後死亡児数増加、児体重減少<br>ラットー1世代（経口）：0、1、7、50 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群の出産時児体重の減少<br>ラットー2世代（経口）：0、1.5、7.5、15 µg/kgbw/day<br>NOEL 15 µg/kgbw/day                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 催奇<br>形性 | ラット（経口）：0、0.04、0.2、1 mg/kgbw/day<br>NOEL 1 mg/kgbw/day<br>ラット（経口）：0、0.01、1、10、100 mg/kgbw/day<br>NOEL 1 mg/kgbw/day：母体毒性、胎児毒性、奇形と変異の増加<br>（母体毒性用量で催奇形性あり）<br><br>ウサギ（経口）：0、0.03、0.1、0.3 mg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：詳細が不明なため<br>ウサギ（経口）：0、0.01、1、50mg/kgbw/day<br>NOEL 1 mg/kgbw/day：母体毒性（体重増加抑制、摂餌量減少）、吸収胚増加、平均胎児体重等の減少（ただし、OECD ガイドラインを満たしていない）<br>（母体毒性用量で催奇形性あり：口蓋裂、骨癒合）<br>ウサギ（吸入）：0、48、146、300 µg/kgbw/day<br>全投与群で催奇形性みられず | ラット（経口）：0、0.04、0.2、1 mg/kgbw/day<br>NOEL 1mg/kgbw/day<br>ラット（経口）：0、0.01、1、10、100 mg/kgbw/day<br>NOEL 1mg/kgbw/day：母動物体重減少、胎児毒性、奇形増加<br>（母体毒性用量で催奇形性あり）<br>ラット（吸入）：0、19、39、78 µg/kgbw/day<br>NOEL 決定できず：全投与群で骨格変異、胎児毒性<br><br>ウサギ（経口）：0、0.03、0.1、0.3 mg/kgbw/day<br>NOEL 0.3 mg/kgbw/day：骨化遅延増加<br>ウサギ（経口）：0、0.01、1、50 mg/kgbw/day<br>NOEL 1 mg/kgbw/day：母動物の体重増加抑制、吸収胚増加、生存児数の減少、同腹児数の減少、平均胎児体重の減少、奇形増加（口蓋裂、骨癒合）<br>（母体毒性用量で催奇形性あり）<br>ウサギ（吸入）：0、48、146、300 µg/kgbw/day<br>全投与群で催奇形性みられず<br><br>これらを総合してラット、ウサギとも NOEL は母体毒性と催奇形性について 1 mg/kgbw/day、また、 |

|            |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                                             | 胎児毒性については 1 試験で NOEL は 0.03 mg/kgbw/day であったと記載                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ヒトへの<br>影響 | 用量未記載 2 試行<br>NOEL 2.5 µg/ヒト：気管支鎮痙作用を指標                                     | 患者（吸入）：0.167 µg/kgbw<br>NOEL 0.167 µg/kgbw<br>患者（吸入）：2.5、5 µg/ヒト<br>NOEL 2.5µg/ヒト( 0.042 µg/kgbw)：肺機能への<br>明らかな影響<br>気道疾患患者－3 日間（経口）：1、2.5、5 µg/ヒト<br>/day<br>NOEL 5 µg/ヒト/day (0.042 µg/kgbw/day)<br>気道疾患患者（経口）：1、2.5、5、10、20、25、<br>30 µg/ヒト<br>NOEL 2.5µg/ヒト：肺活量及び呼吸器量の増加、<br>胸郭内ガス量の低下<br>子供：0.05~0.075 mg で軽度な頻脈<br>女性：0.6 mg で頻脈と高血圧<br>患者：0.3~1 µg/kgbw/day を 6 ヶ月~1 年間投与で<br>振戦 |
| ADI        | ヒト(喘息患者)の気管支拡張作用に対する NOEL<br>2.5 µg/ヒトに SF10 を適用して<br>ADI：0.004 µg/kgbw/day | 気道疾患患者の気管支拡張作用に対する NOEL<br>2.5µg/ヒトに SF10 を適用して<br>ADI：0.004 µg/kgbw/day                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

1  
2

1 遺伝毒性に関する各種試験について EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

| 試験       | EMEA          |                     |          | JECFA                                                         |                                      |             |
|----------|---------------|---------------------|----------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|
|          | 対象            | 用量                  | 結果       | 対象                                                            | 用量                                   | 結果          |
| 復帰突然変異試験 |               |                     | 陰性<br>1) | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 | 40~2,500 µg/plate<br>10~500 µg/plate | 陰性          |
|          |               |                     |          | <i>Escherichia coli</i> WP2(P)                                | 10~1,500 µg/plate                    | 陰性          |
| 前進突然変異試験 | マウスリンフォーマ細胞   | -不明~800 µg/mL (±S9) | 陰性<br>2) | マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)                                          | 300~800 µg/mL (±S9)                  | 陰性 3)       |
|          | V79cell/HGPRT | -                   | 陰性<br>1) | チャイニーズハムスターV79/HGPRT                                          | 10~100 µg/mL                         | 陰性          |
| 染色体異常試験  | ヒトリンパ球        |                     | 4)       | ヒトリンパ球                                                        | 177~2,352 µg/mL (±S9)                | + / -<br>5) |

- 2 1) 現在のプロトコールに基づかない。  
3 2) +S9 の高用量で増加。但し再現性無し。  
4 3) 2 試験中 1 試験で+S9 により高用量 2 濃度で陽性。  
5 4) 増加の場合有り。但し再現性、用量相関性無し。  
6 5) -S9 で染色体異常の増加。用量相関性なし。+S9 では陰性。

7  
8 遺伝毒性に関する各種試験について EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

| 試験      | EMEA            |                                  |          | JECFA           |                         |    |
|---------|-----------------|----------------------------------|----------|-----------------|-------------------------|----|
|         | 対象              | 用量                               | 結果       | 対象              | 用量                      | 結果 |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター骨髄細胞 | 用量不明 (LD50 の 50%用量)<br>5day (経口) | 陰性       | チャイニーズハムスター骨髄細胞 | 19、60、186 mg/kgbw/day   | 陰性 |
| 小核試験    |                 | 不明                               | 陰性<br>6) | マウス             | 0.006、0.5、5 mg/kgbw/day | 陰性 |

- 9 6) 赤血球の多染性/正血芽染色性の比の算定なし

11 【参考資料】

- 12 1 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CLENBUTEROL  
13 HYDROCHLORIDE”, SUMMARY REPORT(1), 1995.  
14 2 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “CLENBUTEROL “,  
15 SUMMARY REPORT(2), 2000.  
16 3 JECFA. ”Clenbuterol”,TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETARINARY  
17 DRUG RESIDUES IN FOOD,1996,WHO Food Additives Series No.38,Nos 874  
18 4 JECFA. ”Clenbuterol”, Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO  
19 Expert Committee on Food Additives  
20 5 FDA. 21CFR520.452, ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS, Sec. 520.452  
21 Clenbuterol syrup.