

クレンブテロールの諸外国における評価状況について

【現状】

クレンブテロールは $\beta 2$ 作動薬で、平滑筋の弛緩作用があることから、動物用医薬品としては気管支拡張作用による呼吸器疾患の治療や、子宮収縮抑制を目的として承認されている。一方、海外では承認内容外の肥育目的として使用され、中毒を起こした事例が報告されている。通常ラセミ体として合成されるが、 β 作動薬としての作用を持つのは L 体のみである。

クレンブテロールは、気管支拡張、尿失禁防止を目的としたヒトの医薬品としても使用されている。

【諸外国における ADI 評価状況】

JECFA 及び EMEA ですでに評価が実施されている。JECFA は 1996 年に評価を実施しており、 $0.004\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ の ADI を設定している。

EMEA においては 1995 年と 2000 年に評価を実施し、 $0.0042\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ の ADI を設定している。

【EMEA の評価¹⁾²⁾】

亜急性、慢性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及びヒトにおける影響試験の結果から考察を行っている。1996 年の評価においては、繁殖毒性試験の NOEL $15\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ に SF100 を用いた $0.15\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ の ADI が設定されていたが、2000 年の評価においてはあらたに喘息患者における気管支拡張作用に対する NOEL $2.5\mu\text{g}/\text{ヒト}$ に UF10 を用いた $0.25\mu\text{g}/\text{ヒト} = 0.0042\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ の ADI が設定されている。SF10 については、喘息患者が β 作動薬に対して感受性が高いことを考慮して十分であると判断されたとしている。また、これは他の動物実験から導かれるいずれの値よりも安全側となっている。

【FDA の評価³⁾】

FDA では ADI の評価はされていない。

【JECFA の評価³⁾】

亜急性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及びヒトにおける影響試験の結果から考察を行っている。喘息患者における気管支拡張作用に対する NOEL $2.5\mu\text{g}/\text{ヒト}$ に UF10 を用いた $0.25\mu\text{g}/\text{ヒト} = 0.004\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ の ADI が設定されている。この喘息患者における気管支拡張作用に対する NOEL $2.5\mu\text{g}/\text{ヒト}$ は、高感受性集団における所見と考えられ、また、他の試験において心臓血管系への影響が認められなかった用量の $1/2 \sim 1/4$ の投与量であることから、この影響に対しても十分な安全域があるとコメントされている。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験		ヒトにおける気管支拡張作用	ヒトにおける気管支拡張作用
対象		喘息患者	喘息患者
NOEL		$2.5\mu\text{g}/\text{ヒト}$	$2.5\mu\text{g}/\text{ヒト}$
SF		10	10
ADI		$0.0042\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	$0.004\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$

FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA	JECFA
急性		種末記載：80-180mg/kgbw マウス：23.8(L体)、50mg/kgbw(D体)	マウス、ラット、ウサギ、イヌ：0.125-800
亜急性		マウス：用量未記載、1ヶ月(経口) NOEL：2.5mg/kgbw/day(但しフレットでない)	マウス：2.5, 12.5, 62.5mg/kgbw/day(塩酸塩)、30日経口 NOEL：2.5mg/kgbw/day
		ラット：用量未記載、1-18ヶ月(経口) NOEL：決定できず	ラット：1, 10, 100mg/kgbw/day(塩酸塩)、30日経口 NOEL：1mg/kgbw/day ラット：1, 5, 25, 75mg/kgbw/day(塩酸塩)、6ヶ月経口 ラット：0.1, 0.5, 2.5mg/kgbw/day(塩酸塩)、18ヶ月経口 ラット：1, 4, 16mg/kgbw/day(塩酸塩)、30日静注 ラット：0.667mg/m ³ (塩酸塩)、13週間吸入 ラット：~118µg/kgbw/day、期間未記載吸入 NOEL：決定できず
		イヌ：0.4, 4, 20mg/kgbw/day、3ヶ月(経口) NOEL：決定できず	イヌ：0.4, 4, 20mg/kgbw/day(塩酸塩)、13週間経口 イヌ：2.5, 40mg/kgbw/day(塩酸塩)、13週間経口 イヌ：0.1or0.5mg/kgbw/day(塩酸塩)、1年経口 イヌ：1, 10, 100µg/kgbw/day(塩酸塩)、30日静注 NOEL：決定できず
		その他、吸入試験については信頼性を欠くとコメントされている	サル：25, 50, 150µg/kgbw/day(塩酸塩)、26週間吸入 NOEL：25µg/kgbw/day
長期/発がん性(約2年)		マウス：0.1, 1, 25mg/kgbw/day ラット：6.25, 12.5, 25mg/kgbw/day(Chbb:THOM) ラット：25mg/kgbw/day(SD) (発がん性物質ではないと結論)	マウス：0.1, 1, 25mg/kgbw/day ラット：6.25, 12.5, 25mg/kgbw/day(Chbb:THOM) ラット：25mg/kgbw/day(SD) (発がん性物質ではないと結論)
生殖毒性		ラットIII節：1, 7, 50mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：決定できず ラット一世代：1, 7, 50mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：決定できず 種末記載：1.5, 7.5, 15µg/kgbw/day NOEL：15µg/kgbw/day	ラットIII節：1, 7, 50mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：決定できず ラット一世代：1, 7, 50mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：決定できず ラット：1.5, 7.5, 15µg/kgbw/day(塩酸塩)2試行 NOEL：15µg/kgbw/day
催奇形性		ラット：0.04, 0.2, 1mg/kgbw/day NOEL：1mg/kgbw/day ラット：0.01, 1, 10, 100mg/kgbw/day NOEL：1mg/kgbw/day (母胎毒性用量で催奇形性あり)	ラット：0.04, 0.2, 1mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：1mg/kgbw/day ラット：0.01, 1, 10, 100mg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：1mg/kgbw/day (母胎毒性用量で催奇形性あり)
		ウサギ：0.03, 0.1, 0.3mg/kgbw/day NOEL：決定できず ウサギ：0.01, 1, 50mg/kgbw/day NOEL：1mg/kgbw (母胎毒性用量で催奇形性あり)	ウサギ：30, 100, 300µg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：30µg/kgbw/day ウサギ：0.01, 1, 50mg/kgbw/day NOEL：1mg/kgbw (母胎毒性用量で催奇形性あり) ウサギ：48, 146or300µg/kgbw/day(塩酸塩) NOEL：決定できず これらを総合してウサギラットとも NOEL は母胎毒性と催奇形性について 1mg/kgbw/day、また、胎児毒性については 1試験で NOEL は 0.03mg/kgbw/day であったと記載
ヒトへの影響		用量未記載2試行(気管支拡張作用を指標) NOEL：2.5µg/ヒト	用量不明吸入 NOEL：2.5µg/ヒト 1, 2.5, 5, 10, 20, 25or30µg/ヒト、経口 NOEL：2.5µg/ヒト
ADI		ヒト(喘息患者)の気管支拡張作用に対する NOEL2.5µg/ヒトにSF10を用いて ADI：0.0042µg/kgbw/day	ヒト(喘息患者)の気管支拡張作用に対する NOEL2.5µg/ヒトにSF10を用いて ADI：0.004µg/kgbw/day

変異原性に関する各種試験についてFDA、EMEA及びJECFAの評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames				チフス菌	-	陰性*	チフス菌 大腸菌	10-2500µg/plate	陰性
前進突然変異試験				マウスノゾマ	-	**	マウスノゾマ	300-800µg/ml	陰性**
				V79cell/HGPRT	-	陰性*	CHV79/HGPRT	10-100µg/ml	陰性
細胞遺伝学				ヒトリンパ球	-	***	ヒトリンパ球	177-2352µg/ml	Equivalent

* 現在のプロトコールに基づかない

** +S9の高用量で増加。但し再現性無し。

*** 増加の場合有り。但し再現性、用量相関性無し。

変異原性に関する各種試験についてFDA、EMEA及びJECFAの評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
細胞遺伝学							CH骨髄細胞	19-186mg/kgbw/day	陰性
小核試験				CH骨髄細胞	50%ofLD50、5day	陰性	マウス骨髄細胞	0.06, 0.5, 5.0mg/kgbw/day	陰性

【参考資料】

- 1) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE, SUMMARY REPORT (1), 1995.
- 2) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE, SUMMARY REPORT (2), 2000.
- 3) JECFA FAS38