

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オール（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 : クレンブテロールの代謝物>

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-T-R	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 poisonings 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 profile 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