

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

(案)

動物用医薬品評価書

クレンブテロール

2008年12月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

頁

1		
2		
3		
4		
5		
6	○審議の経緯
7	○食品安全委員会委員名簿
8	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿
9	○要約
10		
11	I. 評価対象動物用医薬品の概要
12	1. 用途
13	2. 有効成分の一般名
14	3. 化学名
15	4. 分子式
16	5. 分子量
17	6. 構造式
18	7. 開発の経緯
19		
20	II. 安全性に係る試験の概要
21	1. 体内動態試験
22	(1) 薬物動態試験 (妊娠マウス及びラット)
23	(2) 薬物動態試験 (ラット)
24	(3) 薬物動態試験 (イヌ)
25	(4) 薬物動態試験 (代謝、ラット及びイヌ)
26	(5) 薬物動態試験 (代謝、ラット、ウサギ、イヌ、ヒヒ、牛、馬及びモルモット)
27
28	(6) 薬物動態試験 (牛)
29	(7) 薬物動態試験 (馬)
30	(8) 薬物動態試験 (サル及びヒヒ)
31	(9) ヒトにおける知見
32	2. 残留試験
33	(1) 残留試験 (牛)
34	(2) 残留試験 (乳汁)
35	3. 急性毒性試験
36	(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)
37	(2) 急性毒性試験 (イヌ)
38	4. 亜急性毒性試験
39	(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス)
40	(2) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

1	(3) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)
2	(4) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)
3	(5) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)
4	(6) 64日間亜急性毒性試験 (馬)
5	5. 慢性毒性試験及び発がん性試験
6	(1) 12ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)
7	(2) 18ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)
8	(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)
9	(4) 2年間発がん性試験 (マウス)
10	(5) 2年間発がん性試験 (ラット)
11	6. 生殖発生毒性試験
12	(1) 1世代繁殖試験 (ラット)
13	(2) 2世代繁殖試験 (ラット)
14	(3) 催奇形性試験 (ラット)
15	(4) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (ラット)
16	(5) 催奇形性試験 (ウサギ)
17	7. 遺伝毒性試験
18	8. 刺激性試験
19	(1) 皮膚刺激性試験
20	(2) 筋肉内刺激性試験
21	(3) 眼粘膜刺激性試験
22	9. 免疫毒性試験
23	10. 一般薬理試験
24	11. ヒトにおける知見について
25	(1) 吸入投与試験
26	(2) 単盲検クロスオーバー試験
27	(3) 経口投与試験
28	(4) 子供への投与試験
29	(5) 女性への投与試験
30	(6) 患者への投与試験
31	(7) 副作用 (中毒例) 等について
32	
33	Ⅲ. 食品健康影響評価
34	1. 毒性学的影響について
35	(1) 亜急性毒性試験
36	(2) 慢性毒性・発がん性試験
37	(3) 生殖発生毒性試験
38	(4) 遺伝毒性／発がん性試験
39	(5) 一般薬理試験
40	(6) ヒトにおける影響

1	2. 一日摂取許容量（ADI）の設定について.....
2	3. 食品健康影響評価について.....
3	
4	・別紙1：卵巣間膜における平滑筋腫.....
5	・別紙2：クレンブテロールの代謝物.....
6	・別紙3：検査値等略称.....
7	・参照.....

1 <審議の経緯>

- 2 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
- 3 2006年 4月 21日 農林水産大臣より「塩酸クレンブテロールを有効成分とする牛の
- 4 注射剤(プラニパート)」の再審査に係る食品健康影響評価につ
- 5 いて要請(17消安第13900号)
- 6 2006年 4月 25日 関係書類の接受
- 7 2006年 4月 27日 第141回食品安全委員会(要請事項説明)
- 8 2006年 4月 28日 第51回動物用医薬品専門調査会
- 9 2006年 10月 16日 厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価に
- 10 ついて要請(厚生労働省発食安第1016004号)、関係書類の接受
- 11 2006年 10月 19日 第164回食品安全委員会(要請事項説明)
- 12 2007年 1月 12日 農林水産大臣より「塩酸クレンブテロールを有効成分とする馬の
- 13 経口投与剤(ベンチプルミン-シロップ)」の再審査に係る食品
- 14 健康影響評価について要請(18消安第10556号)
- 15 厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価に
- 16 ついて要請(厚生労働省発食安第0112014号)
- 17 2007年 1月 15日 関係書類の接受
- 18 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)
- 19 2008年 10月 28日 第99回動物用医薬品専門調査会
- 20 2008年 12月 1日 第102回動物用医薬品専門調査会

21

22

23 <食品安全委員会委員名簿>

- | | |
|-------------------|--------------------|
| 24 (2006年6月30日まで) | 33 (2006年12月20日まで) |
| 25 寺田 雅昭 (委員長) | 34 寺田 雅昭 (委員長) |
| 26 寺尾 允男 (委員長代理) | 35 見上 彪 (委員長代理) |
| 27 小泉 直子 | 36 小泉 直子 |
| 28 坂本 元子 | 37 長尾 拓 |
| 29 中村 靖彦 | 38 野村 一正 |
| 30 本間 清一 | 39 畑江 敬子 |
| 31 見上 彪 | 40 本間 清一 |

- 32
- 41 (2006年12月21日から)
- 42 見上 彪 (委員長)
- 43 小泉 直子 (委員長代理*)
- 44 長尾 拓
- 45 野村 一正
- 46 畑江 敬子
- 47 廣瀬 雅雄**
- 48 本間 清一

49 * : 2007年2月1日から

50 ** : 2007年4月1日から

1 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

2		14	
3	(2007年2月11日まで)	15	(2007年9月30日まで)
4	三森 国敏 (座長)	16	三森 国敏 (座長)
5	井上 松久 (座長代理)	17	井上 松久 (座長代理)
6	青木 宙 津田 修治	18	青木 宙 寺本 昭二
7	明石 博臣 寺本 昭二	19	明石 博臣 長尾 美奈子
8	江馬 眞 長尾 美奈子	20	江馬 眞 中村 政幸
9	大野 泰雄 中村 政幸	21	小川 久美子 林 眞
10	小川 久美子 林 眞	22	渋谷 淳 平塚 明
11	渋谷 淳 藤田 正一	23	嶋田 甚五郎 藤田 正一
12	嶋田 甚五郎 吉田 緑	24	鈴木 勝士 吉田 緑
13	鈴木 勝士	25	津田 修治
26			
27		39	
28	(2008年3月31日まで)	40	(2008年4月1日から)
29	三森 国敏 (座長)	41	三森 国敏 (座長)
30	井上 松久 (座長代理)	42	井上 松久 (座長代理)
31	青木 宙 寺本 昭二	43	青木 宙 寺本 昭二
32	今井 俊夫 頭金 正博	44	今井 俊夫 頭金 正博
33	今田 由美子 戸塚 恭一	45	今田 由美子 戸塚 恭一
34	江馬 眞 中村 政幸	46	江馬 眞 中村 政幸
35	小川 久美子 林 眞	47	小川 久美子 能美 健彦
36	下位 香代子 山崎 浩史	48	下位 香代子 山崎 浩史
37	津田 修治 吉田 緑	49	津田 修治 吉田 緑
38	寺岡 宏樹	50	寺岡 宏樹
51			

1
2
3
4
5
6

要約

繁殖用剤及び循環・呼吸器官用剤である「クレンブテロール (CAS No. 37148-27-9)」
について、・・・・・・・・

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要** (参照 1 : プラニパート概要)

2 **1. 用途**

3 繁殖用剤及び循環・呼吸器官用剤

4
5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名 : クレンブテロール

7 英名 : Clenbuterol

8
9 **3. 化学名**

10 <クレンブテロール>

11 IUPAC

12 和名 :

13 英名 : (1*RS*)-1-(4-Amino-3,5-dichlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]
14 ethanol hydrochloride

15 CAS (No. 37148-27-9)

16 和名 : 4-アミノ-3,5-ジクロロ-アルファ-[[1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチル]
17 ベンゼンメタノール

18 英名 : 4-Amino-3,5-dichloro- α -[[1,1-dimethylethyl)amino]methyl]
19 benzenemethanol

20
21 **4. 分子式** (参照 2 : 補足資料⑧-1)

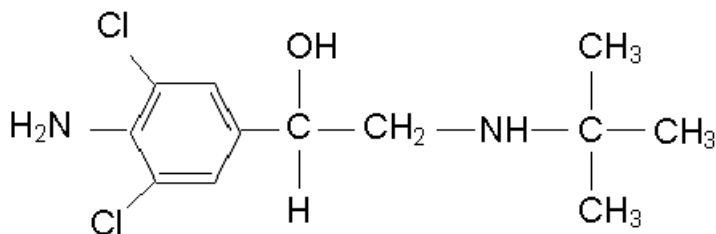
22 クレンブテロール $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$

23
24 **5. 分子量** (参照 2 : 補足資料⑧-1)

25 クレンブテロール 277.19

26
27 **6. 構造式** (参照 2 : 補足資料⑧-1)

28 クレンブテロール



29

30

31 **7. 開発の経緯** (参照 1、3~6 : プラニパート概要、JECFA、EMEA(1)、EMEA(2)、ベ
32 ンチプルミン-シロップ再審査申請概要)

33 クレンブテロールは 1971 年にドイツで β_1 作用が少なく、 β_2 作用の強いアドレナリ
34 ン β 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

1 ニルー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
2 もに、子宮収縮を抑制する作用を示す。

3 通常、ラセミ体として合成されるが、アドレナリン β 作動薬としての作用を持つのは
4 L 体のみである。

5 ヒト用医薬品としては、塩酸クレムブテロールが気管支拡張薬として海外で開発・販
6 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
7 しては、塩酸クレムブ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
8 ツを初め 12 ヶ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
9 れている。

10 なお、クレムブテロールはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定され
11 ている。

12 13 II. 安全性に係る試験の概要

14 1. 体内動態試験

15 (1) 薬物動態試験（妊娠マウス及びラット）（参照 3 : JECFA FAS 38）

16 妊娠マウスに ¹⁴C-標識クレムブテロールを単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）し、体内
17 動態を調べた。オートラジオグラフィーの結果では、投与 30 分後以内に胎盤中に高濃
18 度の放射活性が確認された。~~が、胎児中への取り込みは低濃度であった。~~また、放射活
19 性は胎児の肝臓、胸腺、脊柱にも認められたが、胎児中の総放射活性は母動物に比べて
20 有意に低かった。

21
22 妊娠ラットに ¹⁴C-標識クレムブテロールを静脈内あるいは経口投与（投与量不明）し
23 た。投与 3 時間後、妊娠ラットの胎盤中のクレムブテロールは母動物あるいは胎児の血
24 中及び組織中の放射活性と比較してより高濃度の放射活性が確認され、クレムブテロー
25 ルは妊娠ラットの胎盤を容易に通過することが確認された。

26 27 (2) 薬物動態試験（ラット）（参照 3、7 : JECFA FAS 38、資料番号⑥-1）

28 ① 結紮腸管からの吸収

29 Wistar 系ラット（雄、3 匹/群）の空腸上部の両端を結紮し、¹⁴C-標識クレムブテロー
30 ルを結紮腸管内腔に投与（2 μ g/匹）し、腸腔残存量と腸壁貯留量を調べた。投与 10、
31 30、60、90 及び 120 分後に結紮腸管を摘出して確認したところ、腸腔内放射活性の消
32 失は 2 相性を示し、 $T_{1/2}$ は α 相第 1 相で 7 分、 β 相第 2 相で 144 分であり、投与 1 時間
33 後には投与量の 97 % が吸収され消失した。また、腸壁に存在する放射活性は投与 30 分
34 後までは投与量の 9~17 % であったが、投与 60 分後以降は投与量の 1~2 % に減少した。

35 （参照 7 : 資料番号⑥-1）

36 37 ② 血中濃度

38 Wistar 系ラット（雄、3 匹/群）に ¹⁴C-標識クレムブテロールを単回経口投与（200 μ g/kg

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

1 体重) し、経時的 (投与 30 分、1、2、4、8、12、24、48 及び 96 時間後) に血漿及び
 2 全血中放射活性の推移を調べた。血漿中放射活性の C_{max} は 38 ng/mL、 T_{max} は投与 1 時
 3 間後で、以降は 3 相性 (α 相 ~~1-st phase~~ $T_{1/2}=30$ 分: 投与 1~4 時間後、 β 相 ~~2-nd phase~~
 4 $T_{1/2}=4.3$ 時間: 投与 4~24 時間後、 γ 相 ~~3-rd phase~~ $T_{1/2}=27.0$ 時間: 投与 24~96 時間後)
 5 の減少を示し、 AUC_{0-24hr} は 253.6 ng·hr/mL であった。また、全血中放射活性濃度も同
 6 様の推移を示した。全血及び血漿中放射活性濃度と Ht より求められた血球移行率は、
 7 投与 4 時間後まで約 25 % と見積られ以後は減少した。(表 1) (参照 7 : 資料番号⑥-1)

8
 9 Wistar 系ラット (雄、3 匹/群) に ^{14}C -標識クレンプテロールを単回静脈内投与 (20 μ g/kg
 10 体重) し、経時的 (投与 5 及び 15 分、1、2、4、8 及び 24 時間後) に血漿中放射活性
 11 濃度の推移を調べた。また、同様に単回経口投与 (20 μ g/kg 体重) し、経時的 (投与 30
 12 分、1、2、4、8 及び 24 時間後) に血漿中放射活性濃度の推移を調べた。経口投与では、
 13 前述の 200 μ g/kg 体重投与時と同様に、血漿中放射活性濃度の上昇は迅速で C_{max} は 4.7
 14 ng/mL、 T_{max} は投与 1 時間後であった。それ以降、投与 24 時間後までは 2 相性の減少
 15 を示し、 $T_{1/2}$ は 3.3 時間 (投与 1~8 時間後)、 AUC_{0-24hr} は 28.8 ng·hr/mL であった。静
 16 脈内投与では投与 5 分後で 7.0 ng/mL、投与 15 分後では 4.5 ng/mL に減少したが、投
 17 与 1 時間後まではほぼ同濃度で推移し、それ以後は再び減少した。また、 $T_{1/2}$ は 4.3 時
 18 間 (投与 1~8 時間後)、 AUC_{0-24hr} は 31.0 ng·hr/mL であり、経口投与時とほぼ同様であっ
 19 た。(表 1) (参照 7 : 資料番号⑥-1)

20
 21 表 1 ラットにおける経口あるいは静脈内投与後の血漿中放射活性濃度

投与経路	投与量 (μ g/kg 体重)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)
経口	200	38	1	α 相 Phase1: 0.5 < 投与 1~4 時間後 > β 相 Phase2: 4.3 < 投与 4~24 時間後 > γ 相 Phase3: 27.0 < 投与 24~96 時間後 >	253.6
経口	20	4.7	1	3.3 < 投与 1~8 時間後 >	28.8
静脈内	20	7.0 ¹⁾		4.3 < 投与 1~8 時間後 >	31.0

22 1) 投与 5 分後の値

23
 24 前処置としてクレンプテロールを 6 ヶ月間反復経口投与 (5 mg/kg 体重/日) したラッ
 25 トの血漿中濃度は、未処置のラットにクレンプテロールを単回経口投与 (5 mg/kg 体重)
 26 した際の血漿中濃度の 3~5 倍を示した。ラットでは単回投与により胃腸管の蠕動運動の
 27 停止が認められるが、6 ヶ月間反復投与の前処置を施すと蠕動運動は回復した。単回投
 28 与後、低値ながらも血漿中薬物濃度の維持が認められるのは、薬剤の腸管内における持
 29 続性効果に起因すると考えられた。(参照 3 : JECFA FAS 38)

③ 体内分布（単回及び連続投与）

a. 単回投与

Wistar 系ラット（雄、1 匹/群）に ^{14}C -標識クレブテロールを単回経口投与（500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）し、経時的（投与 30 分、1、8、24 及び 168 時間後）に組織内分布を全身オートラジオグラフィーにより調べた。

放射活性は投与 30 分及び 1 時間後に全身組織へ広く速やかに分布し、特に胃・小腸内容物、肝臓、副腎、腎臓、肺（薬効発現部位）及びハーダー腺・顎下腺等の腺組織に高濃度の分布が認められた。投与 8 及び 24 時間後には、胃・小腸・大腸内容物、肝臓、副腎及びハーダー腺・顎下腺等の腺組織で高濃度の分布が、腎臓及び肺では中程度の分布が認められ、その他の全身組織では極めて低濃度の分布であった。投与 168 時間後には、肝臓及び腎臓に放射活性が認められたが、その他の組織ではほとんど認められなかった。薬効発現部位である肺では、投与 30 分及び 1 時間後に最も強い放射活性が認められ、時間経過とともに減少したが投与 24 時間後にも分布は認められた。（参照 7：資料番号⑥-1）

ラットに ^{14}C -標識クレブテロールを経口投与（5 及び 10 mg/kg 体重）し、体内動態を調べた。オートラジオグラフィーの結果では、放射活性の最大分布はおよそ投与 3 時間後に認められた。高濃度の放射活性は肺、肝臓、腎臓、膵臓及び骨髄で認められ、脳、副腎、骨格筋及び心筋においてもわずかな放射活性が確認された。（参照 3：JECFA FAS 38）

Wistar 系ラット（雄、3 匹/群）に ^{14}C -標識クレブテロールを単回経口投与（200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）あるいは単回静脈内投与（200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）し、経時的（経口投与群：投与 30 分、1、2、4、8、12、24、48 及び 96 時間後、静脈内投与群：投与 5 分及び 15 分、1、2、4、8 及び 24 時間後）に放射活性の体内分布を調べた。

経口投与後 24 時間の放射活性の分布は主に消化管内で認められ、投与 30 分～8 時間後までは投与量の約 50～60 %が胃腸管内に存在し、このときの胃内の分布量は投与量の 39～56 %であった（小腸：約 3～8 %、大腸：約 0.3～9 %）。胃内の分布量はそれ以降減少し、投与 48 時間後には 0.03 %であった（小腸：0.2 %、大腸：約 1 %）。消化管を除くと、肝臓（投与 30 分後のピーク時：13.8 %、投与 48 時間後：1.24 %）>腎臓>血液>肺の順で分布し、その他の組織への分布はピーク時でも 0.4 %以下であった。（表 2）

表 2 ラットにおける単回経口投与後の放射活性濃度の体内分布（%） n=3

試料	試料採取時間（投与後時間）								
	0.5	1	2	4	8	12	24	48	96
脳	0.07	0.19	0.16	0.12	0.06	0.03	0.01	N.D.	N.D.
顎下腺	0.05	0.15	0.14	0.07	0.05	0.02	0.01	N.D.	N.D.
心臓	0.04	0.09	0.06	0.04	0.02	0.02	0.01	N.D.	N.D.
胸腺	0.02	0.06	0.04	0.05	0.03	0.01	N.D.	N.D.	N.D.
肺	0.28	0.68	0.48	0.28	0.20	0.12	0.04	0.01	N.D.

肝臓	13.80	13.31	12.15	8.43	5.43	4.21	2.05	1.24	0.59
腎臓	1.10	2.07	1.13	0.71	0.36	0.24	0.13	0.07	0.06
脾臓	0.05	0.15	0.13	0.10	0.06	0.03	0.01	N.D.	N.D.
膵臓	0.10	0.36	0.32	0.20	0.06	0.04	0.01	N.D.	N.D.
精巣	0.04	0.20	0.29	0.30	0.29	0.12	0.04	0.01	N.D.
精巣上体	0.01	0.06	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	N.D.	N.D.
リンパ節 I	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.
リンパ節 II	0.01	0.03	0.02	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
眼球	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.
甲状腺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	N.D.
副腎	0.02	0.05	0.04	0.04	0.02	0.01	0.00	0.00	N.D.
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	N.D.	N.D.	N.D.
胃内容物	55.77	40.54	43.03	43.86	38.50	29.14	5.37	0.03	N.D.
小腸	4.59	6.91	7.80	7.67	3.12	1.82	0.63	0.20	0.07
大腸	0.26	0.56	0.55	1.01	8.55	8.69	1.80	1.13	0.08

1 N.D. : 検出されず

2 リンパ節 I : 顎下リンパ節、リンパ節 II : 腸間膜リンパ節

3
4 静脈内投与 5 分後では、肺における放射活性濃度が最大であり、次いで副腎及び腎臓
5 の順であった。このときの肝臓は肺の約 1/6 のレベルであり、投与 1 時間後にピークと
6 なり他の組織とは異なった。投与 1 時間後以降の肺、肝臓、腎臓及び副腎からの放射活
7 性の $T_{1/2}$ は 1.5~2.5 時間 (投与 1~8 時間後) であった。(参照 7 : 資料番号⑥-1)

9 b. 連続投与

10 Wistar 系ラット (雄、3 匹/群) に ^{14}C -標識クレムブテロールを 1 日 1 回、7 日間ある
11 いは 13 日間連続経口投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、7 及び 13 回投与終了 24 時間後、13
12 回投与終了 96 時間後に組織を採取し、放射活性の体内分布を調べた。13 回投与終了 24
13 時間後の濃度は単回投与 24 時間後の濃度の約 0.9 (副腎) ~6.6 (甲状腺) 倍の範囲であ
14 り、濃度の増加量で見ると肝臓 (183 ng/g)、腎臓 (137 ng/g) 及び甲状腺 (70 ng/g)
15 が高い増加幅を示した。7 及び 13 回投与 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓等のほとんどの
16 組織は飽和傾向を示し、クレムブテロールは組織への蓄積性は少ないことが示唆された。
17 また、単回投与で比較的高濃度を示した副腎にも蓄積性は認められなかった。13 回投与
18 終了 96 時間後の各組織からの放射活性の消失は単回投与の場合と同様に緩やかであっ
19 た。血漿、肝臓及び腎臓について単回投与と比較すると、連続投与後ではわずかに消失
20 時間の延長が認められたに過ぎず、特定の組織に残留する傾向は認められなかった。(表
21 3) (参照 7 : 資料番号⑥-1)

1 表3 ラットにおける連続経口投与後の放射活性濃度の体内分布

試料	蓄積			排泄
	単回投与終了 24時間後	7回投与終了 24時間後	13回投与終了 24時間後	13回投与終了 96時間後
全血	2.5	4.6	6.5	3.5
血漿	4.6	7.8	9.4	3.7
脳	2.2	4.0	4.6	N.D.
顎下腺	10.1	17.7	22.0	N.D.
心臓	4.3	13.7	15.4	13.9
胸腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肺	19.4	27.5	25.9	18.7
肝臓	79.8	250.6	262.4	146.9
腎臓	34.5	127.0	171.2	127.0
脾臓	9.1	26.1	33.7	25.0
膵臓	17.7	28.8	27.5	17.0
精巣	5.3	6.1	9.3	4.8
精巣上皮	6.9	12.0	11.2	N.D.
骨格筋	2.3	7.5	11.5	8.0
脂肪	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
リンパ節Ⅰ	10.0	16.6	17.1	12.7
リンパ節Ⅱ	8.6	13.6	19.0	12.7
眼球	2.1	3.4	5.3	3.3
甲状腺	12.5	55.8	82.1	56.1
副腎	40.0	29.7	34.5	22.1
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

2 N.D.:検出されず (クレンプテロール相当量 ng/ 組織湿重量) n=3
 3 リンパ節Ⅰ: 顎下リンパ節、リンパ節Ⅱ: 腸間膜リンパ節

4

5 ④ 血漿タンパク結合率 (*in vivo*, *in vitro*)

6 Wistar 系ラット (雄, 3 匹) に ¹⁴C-標識クレンプテロールを単回経口投与 (200 μg/kg
 7 体重) し、投与 1 及び 24 時間後の血漿試料 (*in vivo*) と雄ラットの腹部下行大動脈よ
 8 り採血して得られた血漿に ³H-標識クレンプテロールと非標識クレンプテロールを 0.3、
 9 3.4、31.3 及び 310.5 ng/mL の濃度で添加した試料 (*in vitro*) について、タンパク結合
 10 率を調べた。

11 *In vivo* では、タンパク結合率は投与 1 及び 24 時間後でそれぞれ 67.5 及び 81.1 %で
 12 あり、投与 1 時間後に比べ投与 24 時間後の結合率は増加した。*in vitro* では、タンパク
 13 結合率は 0.3~310.5 ng/mL の範囲で 68.5~69.6 %を示し、濃度依存性はなく、ほぼ一定
 14 の結合率を示した。(参照 7: 資料番号⑥-1)

15

16 ⑤ 排泄

17 Wistar 系ラット (雄, 3 匹/群) に ¹⁴C-標識クレンプテロールを経口及び静脈内投与 (200

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、尿 (投与後 6、12、24、48、72、96、120 時間) 及び糞 (投与後 12、
2 24、48、72、96、120 時間) 中排泄率について調べた。

3 経口及び静脈内投与後 120 時間の累積排泄率は、尿中でそれぞれ 67.7 及び 70.7 %、
4 糞中では 24.0 及び 20.8 %であった。いずれの投与経路においても放射活性のほとんど
5 は尿中へ排泄され、尿・糞中への累積排泄率に投与経路による差はほとんど認められな
6 かった。(表 4) (参照 7 : 資料番号⑥-1)

8 表 4 ラットにおける経口及び静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率 (%) n=3

投与経路	排泄経路	採取時間 (投与後時間)						
		0~6	0~12	0~24	0~48	0~72	0~96	0~120
経口	尿	27.7	43.7	57.2	66.2	67.0	67.4	67.7
	糞	—	—	15.3	22.2	23.3	23.7	24.0
静脈内	尿	34.0	57.5	68.1	69.7	70.2	70.4	70.7
	糞	—	—	16.0	20.0	20.2	20.5	20.8

9
10 ラット (系統不明、性別不明) に ^{14}C -標識クレブテロールを経口投与 (2 mg/kg 体
11 重) した際は、投与後 48 時間の尿中に約 60 %の排泄が認められ、クレブテロールが
12 胃腸管から速やかに吸収されることが示唆された。さらに、投与 48 時間後以降になる
13 と糞中に 20 %が排泄され、投与 48~72 時間後には尿及び糞中に約 5~10 %が排泄され
14 た。また、約 7 %が胆汁中に認められた。組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺を除き、比較
15 的低いことが確認された。(参照 3 : JECFA FAS 38)

17 ⑥ 胆汁中排泄

18 胆管カニュレーションを施した Wistar 系ラット (雄、3 匹) に ^{14}C -標識クレブテロー
19 ルを十二指腸内投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、投与後のカニュレから滴下する胆汁の経
20 時的変化及び累積排泄率を調べた。十二指腸内投与後の胆汁中への排泄は迅速で、投与
21 40~60 分後にピークに達し (排泄速度は 5.9 %/hr)、投与 6 時間後までに排泄はほぼ完
22 了した。胆汁中への累積排泄率は、投与後 6 時間で 18.2 %、投与後 24 時間では 23.1 %
23 であった。(参照 7 : 資料番号⑥-1)

25 ⑦ 腸肝循環

26 胆管カニュレーションを施したラット (雄、2 匹) に ^{14}C -標識クレブテロールを十
27 二指腸内投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) して得られた胆汁を、別のラット (雄、3 匹) の十二指腸内
28 に投与 (0.8 mL/匹) し、腸肝循環を調べた。

29 腸肝循環により再び胆汁中へ出現する放射活性は投与 1~2 時間後にピークに達し、胆
30 汁中排泄と同様であった。しかし、排泄速度は比較的緩やかであり、主な排泄は投与 12
31 時間後まで認められた。このときの累積排泄率 (投与後 24 時間) は 14.7 %であった。

32 (参照 7 : 資料番号⑥-1)

1 (3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 3、8 : JECFA FAS 38、資料番号⑥-2)

2 ビーグル犬 (雄 3 頭、約 9 ヶ月齢) に ¹⁴C-標識クレンプテロールを単回強制経口投与
3 (200 µg/kg 体重) し、全血中濃度、血漿中濃度、尿・糞中排泄率及び血漿タンパク結
4 合率を調べた。(表 5、6)

5 全血中の C_{max} は 133 ng/mL、T_{max} は投与 2~3 時間後で、その後は二相性の減少を示
6 した。Log (血液中濃度) - 時間曲線から、全血中濃度からみた α 相の T_{1/2} は 1.8 時間、
7 β 相の T_{1/2} は 21.2 時間、AUC_{0-96hr} は 1.43 hr・µg/mL であった。遠心限外ろ過法により
8 求めた血漿タンパク結合率 (in vivo) は、投与 3 時間後で 71.0 %、投与 24 時間後では
9 92.3 % であり、時間経過とともに結合率の増加傾向が認められた。(参照 8 : 資料番号
10 ⑥-2)

11
12 表 5 ビーグル犬における単回強制経口投与後の薬物動態パラメーター n=3

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)		AUC _{0-96hr} (hr・µg/mL)
			α 相	β 相	
全血	133	2~3	1.8	21.2	1.43
血漿	229	3	2.2	48.1	2.18

13
14 表 6 ビーグル犬における単回強制経口投与後の尿及び糞中累積排泄率 (%) n=3

	試料採取時間 (投与後時間)								
	0~1	0~2	0~4	0~6	0~12	0~24	0~48	0~72	0~96
尿	3.1	7.7	27.5	46.2	47.8	62.1	68.1	69.0	69.2
糞						0.1	3.8	4.0	4.1
合計	3.1	7.7	27.5	46.2	47.8	62.2	71.9	73.0	73.3

15
16 ビーグル犬に ¹⁴C-標識クレンプテロールを単回経口投与 (2.5 mg/kg 体重) したとき
17 の血液及び血漿中の T_{max} は投与 8 時間後であった。投与量の約 85 % は投与後 96 時間
18 に尿中に排泄され、糞中への排泄は 4~9 % であった。(参照 3 : JECFA FAS 38)

19
20 妊娠しているビーグル犬に ¹⁴C-標識クレンプテロールを単回経口投与 (2.5 mg/kg 体
21 重) すると、クレンプテロールは胎盤を通過して胎児から検出された。胎児血漿中の放
22 射活性濃度は、投与 4 時間後に母動物の放射活性濃度の約 16 % に達し、母動物に対す
23 る総投与量の約 0.4 % が投与後 4 時間で胎児中に移行した。(参照 3 : JECFA FAS 38)

24
25 (4) 薬物動態試験 (代謝、ラット及びイヌ) (参照 9 : 資料番号⑥-3)

26 表 7 に示す各試験で得られた各種試料中の代謝物について調べた。

27
28 表 7 各試験で得られた試料

対象	試験	試料
ラット	¹⁴ C-標識クレンプテロールの経口及び静脈内 投与 (200 µg/kg 体重) 試験	血漿 (経口) ・ 尿 (経口及び静脈内)

(Wistar 系、雄) (参照 7 : 資料番号⑥-1)	¹⁴ C-標識クレンブテロールの経口投与 (200 μg/kg 体重) による組織内分布試験	肺・肝・腎
	¹⁴ C-標識クレンブテロールの十二指腸内投与 (200 μg/kg) 試験 (胆管カニュレーション処置)	胆汁
イヌ (ビーグル犬、雄) (参照 8 : 資料番号⑥-2)	¹⁴ C-標識クレンブテロールの経口投与 (200 μg/kg 体重) 試験	血漿・尿

血漿中代謝物は、いずれの動物種においても主に未変化体であった。未変化体の割合は、ラットでは投与 30 分~8 時間後において 31~36 %、イヌでは投与 1~6 時間後に 56~65 %であり、ほぼ一定の割合を示しているが、ラットと比較してイヌの割合には差が認められた。イヌでは代謝物 C が約 6~10 %、代謝物 A が約 10~17 %の割合で認められたが、ラットで認められた代謝物 B は検出されなかった。

経口投与時の尿中には、ラット及びイヌともに未変化体が最も多く、投与 0~6 時間後、投与 6~12 時間後及び投与 12~24 時間後においてラットでは 23~41 %、イヌでは 22~31 %を占めた。その他の代謝物として、ラット及びイヌに共通して代謝物 A (ラット : 8~9 %、イヌ : 2~22 %) 及び代謝物 B (ラット : 17~18 %、イヌ : 5~8 %) が認められたが、イヌでは更に未変化体及び代謝物 C のグルクロン酸抱合体 (未変化体の約 30~40 %、代謝物 C のほとんど) が認められた。

経口及び静脈内投与後の尿中代謝物は、いずれの動物種においても主に未変化体であり、次いで代謝物 B 及び代謝物 A が認められた。投与経路による代謝への影響は極めて少ないと考えられた。また、連続投与においても、単回投与の場合と同様に尿中には主に未変化体 (32~35 %) が存在し、次いで代謝物である代謝物 A (11~14 %) 及び代謝物 B (13~18 %) が認められた。投与回数による代謝への明らかな影響は認められなかった。

クレンブテロールの作用臓器である肺 (投与 0.5、1、4 及び 8 時間後 : 約 93~97 %) 及び肝臓 (投与 0.5、1、4、8 及び 24 時間後 : 約 82~92 %) 中にはほとんどが未変化体として存在し、その他の代謝物は極めて少量であった。一方、腎臓では未変化体 (経口投与 0.5~24 時間後 : 約 48~76 %) が大部分を占めたものの、代謝物として代謝物 B が約 4~20 %、代謝物 A が約 5~11 %存在した。

ラットの胆汁中では、主として未変化体 (約 40~50 %) 及び極性の高い代謝物 (34~38 %) の存在が認められ、次いで代謝物 B が約 20 %の割合で排泄された。

(5) 薬物動態試験 (代謝、ラット、ウサギ、イヌ、ヒヒ、牛、馬及びモルモット) (参照 3、4、5 : JECFA FAS 38、EMEA(1)(2))

ラット、ウサギ及びイヌにおけるクレンブテロールの代謝は複雑である。尿中代謝物はイヌで 5 種類、ラットとウサギでは 8 種類同定されている。これらの動物種では尿中の主要代謝物は未変化体であり、その他は各種の酸化及び抱合代謝物であった。これら

1 の中で、代謝物 B、代謝物 D 及び代謝物 E が主要代謝物として同定されている。

2 ヒヒでは尿中の主要代謝物は未変化体（18%）であり、さらに各種の代謝物がある。

3 牛ではクレブテロール投与後、主要代謝物として未変化体が尿中（28~52%）及び
4 肝臓中（50~80%）に認められた。代謝物 C は尿中及び肝臓中に微量に検出され、代謝
5 物 B は尿中に認められた。筋肉中には主として未変化体が認められた。

6 馬においても同様で、尿中、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は未変化体であった。馬の
7 肝臓中における代謝物の種類を同定した試験では、肝臓中の主要成分は未変化体であっ
8 したが、微量ながら代謝物として代謝物 F が同定された。

9 いずれの動物種においてもクレブテロールの代謝物は類似しており、主な違いは代
10 謝物の性質よりもその量であるとされている。（参照 3 : JECFA FAS 38）

11
12 クレブテロールの投与により、肝臓及び腎臓に残留する 4 種の代謝物のうち、薬理
13 活性を有することが確認されている代謝物は、代謝物 G の 1 種である。この代謝物のモ
14 ルモットに対する気管支拡張作用はクレブテロールの作用の 20% に満たず、残留量も
15 ごく微量である。また、この代謝物の体内での残留量は、牛でクレブテロール投与 6
16 時間後の肝臓及び腎臓でそれぞれ約 1~2% 及び 1%、馬では投与 48 時間後の肝臓で
17 み 9.7% 検出されている。以上のことから、クレブテロールの代謝物は薬理活性及び
18 体内分布量が低いことから、ヒトのリスク評価には未変化体の残留量を確認することが
19 重要であるとされている。（参照 4、5 : EMEA(1)(2)）

20 21 (6) 薬物動態試験（牛）（参照 3、4、5、10、11 : JECFA FAS 38、EMEA(1)(2)、資料 22 番号⑥-4、⑥-5）

23 泌乳牛（9 頭）を用いて、第 1 相及び第 2 相からなる以下の 2 試験が実施された。

24 25 第 1 相試験

26 フリージアン種泌乳牛（3 頭/群）に ¹⁴C-標識クレブテロールを経口、静脈内及び筋
27 肉内の 3 経路で単回投与（0.8 µg/kg 体重）し、経時的に血漿（投与前、投与 0.25、0.5、
28 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96 及び 120 時間後）、乳汁（採取時刻：
29 8 時及び 16 時、投与 49 時間前から投与 119 時間後まで）、尿及び糞（投与 24 時間前~
30 投与 144 時間後まで 24 時間間隔）を採取して濃度を測定した。（表 8、9）

31 いずれの投与経路でも投与 72 時間後には 0.02 ng-eq/mL 以下となった。

32
33 表 8 投与別の血漿及び乳汁中における薬物パラメーター

		経口投与	静脈内投与	筋肉内投与
血漿中	C _{max} (ng-eq/mL)	0.13	0.31	0.14
	T _{max} (時間)	12	0.25	3
	T _{1/2} (時間)	16.3	23.8	18.8
乳汁中	C _{max} (ng-eq/mL)	0.43	0.66	0.68
	T _{max} (時間)	23	7	7

34

1 乳汁中における総放射活性は血漿中より高値を示し、経口及び筋肉内投与では投与 95
 2 時間後まで検出されたが、静脈内投与では投与 79 時間後以降にはほとんど検出されな
 3 くなった。経口、静脈内及び筋肉内投与における乳汁中 C_{max} はそれぞれ 0.43、0.66 及
 4 び 0.68 ng-eq/mL、 T_{max} は経口投与で投与 23 時間後、静脈内及び筋肉内投与では投与 7
 5 時間後であった。経口、静脈内及び筋肉内投与 144 時間後における乳汁中への平均累積
 6 排泄率は、それぞれ 2.67、1.91 及び 2.06 % であった。また、乳脂肪、凝乳及び乳清の 3
 7 分画において放射活性は均等であり、投与経路による差は認められなかった。

8
 9 表 9 投与別の尿・糞中の平均累積排泄率

	尿中 (%)	糞中 (%)
経口	57.67	20.45
静脈	58.81	20.58
筋肉	52.72	29.42

10
 11 総放射活性の排泄及び回収量は、経口投与において吸収率の低下により持続的な排泄
 12 が認められたことを除き、投与経路による明らかな差異は認められなかった。(参照 10 :
 13 資料番号⑥-4)

14
 15 **第 2 相試験**

16 フリージアン種泌乳牛 (同上) に ^{14}C -標識クレブテロールを単回筋肉内投与 (0.8
 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、経時的に血漿 (投与前、投与 2、6、12 時間後、その後 12 時間間隔)、
 18 乳汁 (投与前及び投与 143 時間後まで)、尿及び糞 (投与前 24 時間から 24 時間間隔)、
 19 組織 (肝臓、腎臓、骨格筋、投与部位、脂肪、血漿、全血、尿、乳汁、胆汁 : 投与 6 時
 20 間、3 日及び 6 日後) を採取して濃度を測定した。

21 血漿中、乳汁中、尿及び糞中濃度の結果は第 1 相試験 (筋肉内投与) の結果をよく反
 22 映していた。血漿中 C_{max} は 0.23 ng-eq/mL、 T_{max} は投与 2 時間後であった。乳汁中 C_{max}
 23 は 0.67 ng-eq/mL、 T_{max} は投与 7 時間後であり、投与 79 時間後まで検出された。組織
 24 中残留濃度は肝臓 > 腎臓 > 投与部位の順で、肝臓では高濃度かつ長期残留 (投与 6 日後 :
 25 0.65 ng-eq/mL) が認められたが、肝臓、腎臓及び投与部位を除く全ての組織では投与 6
 26 日後までに検出限界 (尿 : 0.1 %dose、乳汁 : 0.007 ng-eq/mL、血漿 : 0.02 ng-eq/mL、
 27 糞 : 0.6 %dose、脂肪以外組織 : 0.06 ng-eq/mL、筋肉 : 0.18 ng-eq/g、脂肪 : 0.46 ng-eq/g)
 28 未満となった。(参照 10 : 資料番号⑥-4)

29
 30 **第 1 相試験及び第 2 相試験 (共通データ)**

31 単回筋肉内投与 6 時間後に採取した肝臓及び腎臓、投与後 24 時間に採取した尿及び
 32 糞、経口投与 8~12 時間後に採取した血漿を用いて HPLC により各試料中の放射性代謝
 33 物を同定した結果、いずれも主として未変化体が認められた。

34 第 1 相及び第 2 相試験における経口、静脈内及び筋肉内投与 144 時間後までの尿・糞
 35 中及び乳汁中への平均累積排泄率は、それぞれ 57.30、23.63 及び 2.12 % であった。(表
 36 10) (参照 10 : 資料番号⑥-4)

表 10 牛における経口、静脈内、筋肉内投与後 144 時間までの尿、糞及び乳汁中の平均累積排泄率 (%)

試験	投与経路	尿中排泄率	糞中排泄率	乳中排泄率	合計
第 1 相	経口	57.67	20.45	2.67	80.79
	静脈内	58.81	20.58	1.91	81.30
	筋肉内	52.57	29.42	2.06	84.05
第 2 相	筋肉内	60.16	24.06	1.83	86.05
全経路平均		57.30	23.63	2.12	83.05

牛（系統不明、性別不明、頭数不明）に ^{14}C -標識クレンプテロールを単回筋肉内投与（ $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）したとき、肝臓で高濃度の放射活性が確認された。投与直後の筋肉中では、放射活性のほとんどは未変化体であった。（参照 3 : JECFA FAS 38）

ヘレフォード/フリージアン種子牛（3 頭/群）に ^{14}C -標識クレンプテロールを 1 日 2 回、10 日間で 21 回筋肉内投与（ $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）した。初回投与後の血漿中の平均 C_{max} は $0.34 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ で T_{max} は投与 1 時間後であった。血漿中濃度は投与期間を通して安定した上昇を示し、最終投与前の濃度は $1.37 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。その後、血漿中濃度は減少（ $T_{1/2}$: 約 70 時間）したが、最終投与 10 日後においても $0.22 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ が検出された。高レベルの放射活性は肝臓及び腎臓で認められ、筋肉及び脂肪では最終投与 6 日後には検出限界（ $0.18 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ）未満となった。胆汁及び尿中にも有意な検出が認められた。投与部位の放射活性については、投与回数に関わらず血漿中濃度と類似の推移を示したことから、クレンプテロールは高い吸収性を示すとともに投与部位での組織結合性は低いことが示唆された。また、投与部位の病理組織学的検査では、投与による明らかな影響は認められなかった。（参照 4、5、11 : EMEA(1)(2)、資料番号⑥-5）

妊娠牛（系統不明、性別不明、頭数不明）に ^{14}C -標識クレンプテロールを筋肉内投与（ $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）し、投与 3 時間後の体内分布を調べた。放射活性は胎盤を通過し、骨格筋、腎臓及び肝臓を含む胎児組織中に検出された。また、放射活性は母動物や胎児の眼球にも検出された。（参照 3 : JECFA FAS 38）

(7) 薬物動態試験（馬）（参照 3、4、5、12 : JECFA FAS 38、EMEA(1)(2)、資料番号⑥-8）

馬（雌雄各 6 頭）に ^{14}C -標識クレンプテロールを 1 日 2 回、21 日間経口投与（ $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）したとき、初回投与時における血漿中の T_{max} は投与 1.5~4 時間後で、血漿中 C_{max} は $0.6\sim 1.2 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。連続投与中、血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、 C_{max} は $1\sim 2 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は投与 3 時間後であった。最終投与後の血漿中 C_{max} は $1.1\sim 1.9 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は最終投与 2~4 時間後、末期 $T_{1/2}$ は約 22 時間であった。主要排泄経路は尿中、排泄率は約 75~91% であり、主に未変化体であった。糞中排泄率は 6~15% であった。放射活性の組織内への分布は、最終投与 12 時間、9 日、12 日及び 28 日後に調べられており、いずれも肝臓（12 時間 : $5.7\sim 27 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、9 日 : $4.6\sim 7.2 \text{ ng}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、

1 12日：1.8~7.5 ng-eq/g、28日：0.51~0.79 ng-eq/g) 及び腎臓 (12時間：1.7~8 ng-eq/g、
2 9日：0.17~0.59 ng-eq/g、12日：0.12~0.44 ng-eq/g、28日：0.14~0.23 ng-eq/g) で高
3 濃度が検出され、筋肉及び脂肪への分布はバックグラウンドの範囲内あるいは定量限界
4 (筋肉 0.3~0.5 ng-eq/g、脂肪 0.3~1.6 ng-eq/g) 未満であった。(参照 3、4、5、12：JECFA
5 FAS 38、EMEA(1)(2)、資料番号⑥-8)

7 (8) 薬物動態試験 (サル及びヒヒ) (参照 3：JECFA FAS 38)

8 カニクイザルに¹⁴C-標識クレブテロールを単回静脈内投与(30 µg/kg 体重)すると、
9 投与後 72 時間に尿中に総放射活性の約 60 %、糞中には 4 %が排泄された。排泄は二相
10 性の形態をとり、α相第1相の T_{1/2}は算出できなかったが、β相第2相では T_{1/2}は 20~30
11 時間であった。

12
13 ヒヒ (雄) に¹⁴C-標識クレブテロールを単回静脈内投与 (2.5 mg/kg 体重) すると、
14 投与後 5 日間に総放射活性の約 82 %が尿中 (約 68 %) 及び糞中 (14 %) に排泄され、
15 そのうち 72 %は投与後 48 時間に排泄された。なお、経口投与した場合も同様の排泄パ
16 ターンを示すことが確認されている。放射活性は肺、肝臓及び腎臓に迅速かつ高濃度の
17 分布が認められた。

18 妊娠ヒヒに¹⁴C-標識クレブテロールを単回静脈内投与 (3.3 mg/kg 体重) したとき
19 の胎盤移行性について調べた結果、投与 3.5 時間後に投与量の約 1.5 %が胎児中におい
20 て検出された。

22 (9) ヒトにおける知見 (参照 3：JECFA FAS 38)

23 ヒト健常人ボランティアに¹⁴C-標識クレブテロール塩酸塩を単回経口投与 (20
24 µg/kg 体重) すると、尿中に 67 %が排泄され、糞中への排泄は微量であった。尿中にお
25 ける主要排泄物は未変化体であり、代謝経路は実験動物での報告と類似していた。血漿
26 中 C_{max}は 0.11 µg/L、T_{max}は投与 2~3 時間後であり、投与量の約 87 %が尿中に認めら
27 れたが、糞中への排泄は少量であった。

29 2. 残留試験

30 (1) 残留試験 (牛) (参照 13、14：資料番号⑦-2、資料番号⑦-3)

31 ホルスタイン種牛 (雌子牛、13~18 ヶ月齢、3 頭/群、1 頭/対照群) に塩酸クレブテ
32 ロールを単回静脈内投与 (0.3 (常用最高量)、0.6 mg/頭 kg 体重 (2 倍量)) し、投与 1、
33 6、9、12 及び 15 日後に (対照群は投与 1 日後)、血漿、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び
34 小腸中濃度を ELISA 法により測定した。

35 0.3 mg/頭 kg 体重体重投与群では、投与 1 日後に全個体の血漿及び組織から検出され、
36 肝臓に平均 1.04 ng/g、腎臓及び小腸にそれぞれ平均 0.73 及び 0.71 ng/g のほぼ同レベ
37 ルの残留が認められた。血漿では 1 例で高濃度の残留 (0.9 ng/g) があつたため、平均
38 0.60 ng/g と高値になった。また、低濃度ながら脂肪 (0.14 ng/g) に残留が認められた。
39 0.6 mg/kg 体重投与群では、2 例の脂肪を除く全試料から検出された。肝臓では平均 3.47
40 ng/g と高濃度の残留が認められ、腎臓及び小腸ではそれぞれ平均 1.23 及び 0.78 ng/g

であり、残留傾向は0.3 mg/kg 体重投与群と類似していた。投与6日後には、いずれの投与群においても血漿及び組織の全てが検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。(表 11) (参照 13 : 資料番号⑦-2)

表 11 牛における単回静脈内投与後の血漿及び組織中の平均残留濃度 (ng/g) n= 3

投与量 (mg/頭kg体重)	採取試料	平均残留濃度(ng/g)				
		投与1日後	投与6日後	投与9日後	投与12日後	投与15日後
0.3	血漿	0.60	<0.1	<0.1	—	—
	筋肉	0.31	<0.1	<0.1	—	—
	肝臓	1.04	<0.1	<0.1	—	—
	腎臓	0.73	<0.1	<0.1	—	—
	脂肪	0.14	<0.1	<0.1	—	—
	小腸	0.71	<0.1	<0.1	—	—
0.6	血漿	0.60	<0.1	<0.1	—	—
	筋肉	0.23	<0.1	<0.1	—	—
	肝臓	3.47	<0.1	<0.1	—	—
	腎臓	1.23	<0.1	<0.1	—	—
	脂肪	0.32 ¹⁾	<0.1	<0.1	—	—
	小腸	0.78	<0.1	<0.1	—	—

1) 3頭中1頭で0.32 ng/g を検出、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

— : 分析せず、検出限界 (0.1 ng/g)

ホルスタイン種牛 (雌子牛、9~10 ヶ月齢、3 頭/群、1 頭/対照群) に前述の試験 (参照 13 : 資料番号⑦-2) と同様に投与し、血漿及び組織中濃度を測定した。0.3 mg/頭kg 体重投与群では、投与1日後の3例の脂肪、1例の血漿及び筋肉を除く全試料から検出され、特に肝臓には平均 1.74 (0.67~2.46) ng/g の高濃度が認められた。0.6 mg/頭kg 体重投与群は、投与1日後には脂肪を除く全試料から検出され、肝臓には平均 1.64 (1.03~2.20) ng/g の高濃度が、腎臓には平均 0.78 (0.52~0.98) ng/g の比較的高濃度が検出された。投与6日後には、いずれの投与群においても血漿及び組織の全てで検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。(表 12) (参照 14 : 資料番号⑦-3)

表 12 牛における単回静脈内投与後の血漿及び組織中の平均残留濃度 (ng/g) n= 3

投与量 (mg/頭kg体重)	採取試料	平均残留濃度(ng/g)				
		投与1日後	投与6日後	投与9日後	投与12日後	投与15日後
0.3	血漿	0.26 ¹⁾	<0.1	<0.1	—	—
	筋肉	0.24 ²⁾	<0.1	<0.1	—	—
	肝臓	1.74	<0.1	<0.1	—	—
	腎臓	0.79	<0.1	<0.1	—	—
	脂肪	<0.1	<0.1	<0.1	—	—
	小腸	0.46	<0.1	<0.1	—	—
0.6	血漿	0.20	<0.1	<0.1	—	—

	筋肉	0.19	<0.1	<0.1	—	—
	肝臓	1.64	<0.1	<0.1	—	—
	腎臓	0.78	<0.1	<0.1	—	—
	脂肪	<0.1	<0.1	<0.1	—	—
	小腸	0.31	<0.1	<0.1	—	—

1) 3頭中2頭で0.31、0.21 ng/gを検出、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

2) 3頭中2頭で0.18、0.30 ng/gを検出、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

— : 分析せず、検出限界 (0.1 ng/g)

(2) 残留試験 (乳汁) (参照 15、16 : 資料番号⑦-4、資料番号⑦-5)

ホルスタイン種牛 (雌、2.5~3.5 年齢、3 頭/群) に塩酸クレンプテロールを単回静脈内投与 (0.3 及び 0.6 mg/頭 kg 体重) し、乳汁及び血漿中濃度を調べた。乳汁は投与前及び投与 12 時間後より 12 時間間隔で投与 10 日後まで採取し、血液は投与前から投与 120 時間後まで計 8 時点を採取した。

乳汁中では投与 12 時間後において、0.3 mg/頭 kg 体重投与群の全例から平均 0.86 (0.82~0.87) ng/g、0.6 mg/頭 kg 体重投与群の全例から平均 0.61 (0.26~1.22) ng/g が検出された。いずれの投与群も減衰速度に個体差はあったものの、投与 60 時間後には全て検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。血漿中では、0.3 mg/頭 kg 体重投与群で投与 1 時間後に 1 例 (0.27 ng/g) にのみ検出され、投与 6 時間後には全例が検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。0.6 mg/頭 kg 体重投与群では、投与 1 時間後に 1 例で 0.5 ng/g、他の 1 例で 0.38 ng/g の比較的高濃度を示したが、投与 24 時間後には全例が検出限界未満となった。(表 13) (参照 15 : 資料番号⑦-4)

表 13 牛における単回静脈内投与後の乳汁及び血漿中の平均残留濃度 (ng/g) n=3

試料	投与量	試料採取時間 (投与後時間)							
		1	6	12	24	36	48	60	72
乳汁	0.3	/	/	0.86	0.49	0.31	0.21	<0.1	<0.1
	0.6	/	/	0.61	0.355 ¹⁾	0.43 ²⁾	0.29 ³⁾	<0.1	<0.1
血漿	0.3	0.27 ⁴⁾	<0.1	<0.1	—	/	—	/	—
	0.6	0.44 ⁵⁾	0.23 ⁶⁾	0.12 ⁷⁾	<0.1	/	<0.1	/	—

1) 3頭中2頭で0.44、0.27 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

2) 3頭中2頭で0.50、0.36 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

3) 3頭中2頭で0.39、0.19 ng/g、残りは分析せず

4) 3頭中1頭で0.27 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

5) 3頭中2頭で0.50、0.38 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

6) 3頭中2頭で0.29、0.17 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

7) 3頭中1頭で0.12 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満及び分析せず

ホルスタイン種牛 (雌、4~5 年齢、3 頭/群) に前述の試験 (参照 18 : 資料番号⑦-4) と同様の方法で投与し、乳汁及び血漿中濃度を調べた。

乳汁中では、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重投与群で投与 12 時間後にそれぞれ平均 0.27

(0.17~0.38) 及び 0.48 (0.33~0.58) ng/g が検出されたが、投与 48 時間後 (投与 2 日後) にはいずれの投与群も全例が検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。血漿中では、0.3 mg/kg 体重投与群で投与 1 時間後に 2 例から検出されたが、投与 6 時間後には全例が検出限界 (0.1 ng/g) 未満となった。0.6 mg/kg 体重投与群では、投与 1 時間後に平均 0.29 (0.27~0.34) ng/g の比較的高濃度が検出されたが、投与 12 時間後には全例が検出限界未満となった。(表 14) (参照 16 : 資料番号⑦-5)

表 14 牛における単回静脈内投与後の乳汁及び血漿中の平均残留濃度 (ng/g) n=3

試料	投与量	試料採取時間 (投与後時間)							
		1	6	12	24	36	48	60	72
乳汁	0.3	/	/	0.27	0.15	0.23	<0.1	<0.1	—
	0.6	/	/	0.48	0.37	0.24 ¹⁾	<0.1	<0.1	—
血漿	0.3	0.145 ²⁾	<0.1	<0.1	—	/	—	/	—
	0.6	0.29	0.17 ³⁾	<0.1	<0.1	/	—	/	—

1) 3 頭中 1 頭で 0.24、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

2) 3 頭中 2 頭で 0.17、0.12 ng/g、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

3) 3 頭中 1 頭で 0.17、残りは検出限界 (0.1 ng/g) 未満

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ) (参照 17、18 : 資料番号①-1、資料番号①-2)

ddY 系マウス及び Wistar 系ラット (雌雄各 10 匹/群) に塩酸クレンブテロールを経口、皮下及び腹腔内投与したときの LD₅₀ は、マウスの雄でそれぞれ 150、63 及び 48 mg/kg 体重、雌では 147、69 及び 56 mg/kg 体重であった。ラットでは、雄でそれぞれ 184、148 及び 76 mg/kg 体重/日、雌では 159、155 及び 77 mg/kg 体重であった。LD₅₀ はマウス、ラットとも経口>皮下>腹腔内投与の順で、性差は認められなかった。また、種差は皮下投与において認められ、マウスの LD₅₀ はラットに比べて低かった。

一般状態では、マウス及びラットともにいずれの投与経路においても、歩行失調、自発運動の低下、鎮静あるいは呼吸促迫が認められ、高用量群では投与量に相関して横転、痙攣、流涙及び流涎等の症状が加わった。死亡例は、経口及び皮下投与ではマウス及びラットともに、それぞれ投与後 3 及び 6 時間以内、腹腔内投与ではラットで投与後 1 時間以内、マウスでは投与後 3 時間以内に認められた。剖検では、皮下投与部位に壊死様変化が認められた以外に明らかな変化は認められなかった。(参照 17 : 資料番号①-1)

Wistar 系ラットにクレンブテロールの代謝物である代謝物 A を経口投与したときの LD₅₀ は、雌雄ともに >5,000 mg/kg 体重であった。また、同じく代謝物である代謝物 C を経口投与したときの LD₅₀ は、雄で 4,930 mg/kg 体重、雌では 4,618 mg/kg 体重であった。

一般状態では、両代謝物投与群ともに自発運動の低下、歩行失調、呼吸運動の抑制が

1 認められ、さらに代謝物 C では下痢が、代謝物 A では雌で赤色尿が認められた。また、
2 両代謝物投与群ともに、死亡例は投与 2 日後までに認められ、剖検において代謝物 C 投
3 与群で死亡例の幽門部及び空回腸に充血が認められた以外は、いずれの投与群でも生存
4 例及び死亡例ともに特記すべき所見は認められなかった。(参照 17：資料番号①-1)

5
6 ICR 系マウス及びSD系ラットに経口、皮下、静脈内及び腹腔内投与したときの LD₅₀
7 及びヒマラヤン系ウサギに皮下投与した際の LD₅₀ を調べた。マウスの経口投与による
8 LD₅₀ は、雄、雌でそれぞれ 80、~~mg/kg 体重~~、雌で 133 mg/kg 体重、皮下投与では雄、
9 雌で 64、~~mg/kg 体重~~、雌で 80 mg/kg 体重、静脈内投与では雄、雌で 38 ~~mg/kg 体重~~、
10 雌で 46 mg/kg 体重、腹腔内投与では雄、雌で 46 ~~mg/kg 体重~~、雌で 74 mg/kg 体重であっ
11 た。ラットの経口投与による LD₅₀ は、雄、雌でそれぞれ 170 ~~mg/kg 体重~~、雌で 180 mg/kg
12 体重、皮下投与では雌雄ともに 170 mg/kg 体重、静脈内投与では雌雄ともに 30 mg/kg
13 体重、腹腔内投与では雄、雌で 72 ~~mg/kg 体重~~、雌で 67 mg/kg 体重であった。ウサギの
14 皮下投与による LD₅₀ は、雄で 80 mg/kg 体重、雌で 87 mg/kg 体重であった。(参照 18：
15 資料番号①-2)

16 17 (2) 急性毒性試験 (イヌ) (参照 3：JECFA FAS 38)

18 イヌにクレンプテロールを経口及び静脈内投与したときの LD₅₀ は、雌雄でそれぞれ
19 400~800 mg/kg 体重及び 45~52 mg/kg 体重であった。

20 21 4. 亜急性毒性試験

22 (1) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 3、5、18：JECFA FAS 38、EMEA(2)、 23 資料番号①-2)

24 ICR 系マウス (雌雄各 15 匹/群) を用いた塩酸クレンプテロールの強制経口投与 (0、
25 2.5、12.5、62.5 mg/kg 体重/日) による 1 ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒
26 性所見は以下のとおりであった。

27 試験期間中、62.5 mg/kg 体重/日投与群では投与 2 週に無関心 (apathy) となり、雄
28 1 例及び雌 5 例に死亡が認められた。

29 一般状態では、62.5 mg/kg 体重/日投与群で無関心が認められたが、死亡例を除き、
30 投与 30 分後には回復した。

31 体重では、全投与群において雌雄ともに体重の軽度な増加傾向が認められた。また、
32 摂餌量及び飲水量は、体重増加量に並行して用量依存的な増加傾向を示した。

33 血液学的検査では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

34 血液生化学的検査は実施されていない。

35 臓器重量では、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対重量の増加が用量依
36 存的に認められた。

37 病理組織学的検査では、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で右心室壁の心内膜下に
38 急性壊死及び左心室の心外膜下に多発性の慢性虚血性病変が、雌 1 例では慢性の虚血性
39 巣状心筋炎巣が認められた。62.5 mg/kg 体重/日投与群では雄 1 例の右心に広範囲な急
40 性壊死が、雌 1 例の心臓には巣状の脈血管周囲炎が認められた。

1 本試験において、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝臓の絶対重量の増加、右心
2 室壁の心内膜下に急性壊死及び左心室の心外膜下に多発性の慢性虚血性病変、雌で慢性
3 の虚血性心筋炎~~巣~~が認められたことから、雌雄とも NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であ
4 ると考えられた。

5
6 ※体重、摂餌量、飲水量については用量依存的に増加しているとの記載があるが、
7 データでの表示はない。体重増加であるため毒性影響として採用していないが、
8 NOAEL として検討するべきか。

9 (→NOAEL の要件とはならないと思います。同意します。)

10 (→今井先生のコメントに賛成です。)

11
12 (2) 1ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照 3、5、18 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、
13 資料番号①-2)

14 SD 系ラット(雌雄各 15 匹/群)を用いた塩酸クレンブテロールの強制経口投与(0、
15 1、10、100 mg/kg 体重/日)による1ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所
16 見は以下のとおりであった。

17 試験期間中に、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 7 例(46.7%)で投与に起因すると
18 考えられる死亡が認められた。

19 一般状態では、100 mg/kg 体重/日投与群の数例で眼及び鼻に赤色の痂皮が認められた。
20 また、流涎により口の周囲が濡れている例や口腔内に泡沫状の唾液を含んでいる例が認
21 められた。

22 体重では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で顕著な増加抑制減少傾向が認められた。摂
23 餌量では、100 mg/kg 体重/日投与群で投与1週に減少傾向が認められた。

24 血液学的検査及び尿検査では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

25 血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Glu の減少が認められ
26 た。

27 臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対重量の減少が認められた。

28 病理組織学的検査では、死亡例には明らかな変化は認められなかった。100 mg/kg 体
29 重/日投与群では、2 例の左心室に慢性虚血性病変に類似した所見(心筋線維の消失、線
30 維化)が認められた。

31 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Glu の減少が認められたこと
32 から、雌雄とも NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

33
34 (3) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照 19 : 資料番号①-3)

35 Wistar 系ラット(雌雄各 25 匹/群)を用いた塩酸クレンブテロールの強制経口投与(0、
36 0.4、2、10、25 mg/kg 体重/日)による3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒
37 性所見は以下のとおりであった。なお、投与 45 日後~~(1.5ヶ月)~~に、各群とも雌雄各
38 10 例について各種臨床検査を実施し、剖検した。また、対照群及び 25 mg/kg 体重/日投
39 与群には回復群(雌雄各 15 匹/群)を設け、投与終了後 6 週間観察した。

40 試験期間中、25 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例に死亡が認められた。

1 一般状態では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で鎮静、流涙、流涎、軟便及び下痢が認められた。

2
3 体重では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少あるいは増加抑制が認められた。

4
5 摂餌量、飲水量、~~血液学的検査~~及び尿検査では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

6
7 血液学的検査では、投与 45 日後の検査において、全投与群の雌で Plt の減少が認められた。

8
9 血液生化学的検査では、投与 45 日後の検査において、全投与群の雌雄で Glu の減少及び雌で ALP の増加、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP の増加が認められた。3 ヶ月間の投与終了時の検査では、投与 45 日後の検査と同様に全投与群の雌雄で Glu の減少及び雌で ALP の増加が認められ、さらに、雄では全投与群でカリウムの増加、10 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP の増加が認められた。回復期間終了時には、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP の増加が、雌で Glu の減少が認められた。

10
11
12
13
14 剖検では、死亡例で口腔周囲の汚れが認められた。生存例は、いずれの検査時期においても異常は認められなかった。

15
16
17 臓器重量では、投与 45 日後の検査において、全投与群の雌雄で肝臓の比重量²の減少³、雌で腎臓の絶対重量の増加、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対重量及び副腎の比重量の減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎の絶対重量の減少が認められた。最終投与時の検査では、全投与群の雌雄で肝臓及び副腎の比重量の減少、精巣上体の比重量の減少が認められ、これらの絶対重量の減少が雌雄ともに 2 あるいは 10 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。また、10 mg/kg 体重/日以上投与群では精巣の絶対重量、前立腺の絶対及び比重量の減少が認められた。回復群では、25 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の減少、雌で副腎の比重量の減少がいずれも回復傾向にはあるものの、対照群に比べて有意な変化として認められた。

18
19
20
21
22
23
24
25 病理組織学的検査では、死亡例で肺にうっ血、無気肺様変化、気管支周囲及び血管周囲の細胞浸潤が認められた。生存例では、投与 45 日後の検査において、全投与群の雌雄各 1~3 例で、主に左心室乳頭部に限局して単核細胞浸潤~~(原文では円形細胞浸潤)~~及び線維化が認められた。最終投与時にも同様の病変が認められたが、発現頻度は雌より雄で多かった。回復期間終了時には、心筋への影響は対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雄各 2 例を除いて、ほとんどが消失した。なお、重量に変化が認められた肝臓を含むその他の臓器には組織学的変化は認められなかった。

26
27
28
29
30
31
32 本試験において、全投与群の雌雄で Glu の低値及び肝臓・副腎の比重量の低値、雌で ALP の増加及び腎臓の絶対重量の増加、雄でカリウムの増加及び精巣上体の比重量の低値が認められ、また、左心室乳頭部に限局して単核細胞浸潤及び線維化が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。

33
34
35
36
37

² 体重比重量を比重量という。以下同じ。

³ 雌の 2 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差なし。

1 (4) 6ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照3、5、18: JECFA FAS 38、EMEA(2)、
2 資料番号①-2)

3 SD系ラット(雌雄各15匹/群)を用いた塩酸クレンブテロールの混餌投与(0、1、5、
4 25、75 mg/kg 体重/日)による6ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は
5 以下のとおりであった。また、試験後に1ヶ月間の回復期間が設けられた。

6 試験期間中、75 mg/kg 体重/日投与群の雄9例及び雌5例に死亡が認められた。

7 一般状態、飲水量、血液学的検査及び尿検査では、投与に起因すると考えられる影響
8 は認められなかった。

9 体重では、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制減少傾向が認められた。

10 摂餌量は、75 mg/kg 体重/日投与群で試験期間中に減少傾向を示したが、休薬により
11 急速に回復した。

12 飲水量は、投与1週において全投与群の飲水量は用量依存的ではないが、有意に増加
13 した。

14 血液生化学的検査では、全投与群でGluの減少が認められたが、休薬により回復が認
15 められた。

16 剖検では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

17 臓器重量では、75 mg/kg 体重/日投与群の雄の生殖器に栄養不良に起因すると考えら
18 れる減少、雌雄で内分泌腺の減少が認められたが、いずれも休薬により回復が認められ
19 た。

20 病理組織学的検査では、全投与群で心筋壊死が認められ、その発生頻度と程度には用
21 量依存性が認められた。病変は概ね大抵、左心室乳頭筋に限局して認められたが、左心
22 室全体にび慢性の分布を示すものが7例で認められた。また、病変は慢性虚血性病変に
23 類似した(心筋線維の消失、線維化であった)に類似していた。これら心筋病変は、特
24 くに25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で散見され病変も重篤であったが、雌での発現は少
25 数例(3例)で、また明瞭な変化ではなかった。なお、回復群においても雄3例で心筋
26 病変が認められた。その他、75 mg/kg 体重/日投与群の雄では、体重の低下に伴い肝細
27 胞において脂肪滴の減少が認められた。

28 本試験において、全投与群でGluの減少、心筋壊死が認められたことから、NOAEL
29 は設定できず、LOAELは1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

30
31 (5) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)(参照3、5、20、21: JECFA FAS 38、EMEA(2)、
32 資料番号①-5、資料番号①-6)

33 ビーグル犬(雌雄各3匹/群)を用いた塩酸クレンブテロールの経口投与(0、0.4、4、
34 20/30/40 mg/kg 体重/日)による13週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は
35 以下のとおりであった。高用量群の投与は20 mg/kg 体重/日から開始し、投与5週より
36 30 mg/kg 体重/日、投与9週より40 mg/kg 体重/日と漸増投与した。

4 75 mg 投与群における被験物質の実摂取量については、最初の1ヶ月間で高値であったことを除き、摂取量の低下に伴い目標摂取量(75 mg/kg)に良好な一致を示した。

1 試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。なお、20 mg/kg
2 体重/日投与群の1例が投与23日に突然興奮状態、痙攣及び息切れ等の症状を示し、死
3 亡した。同個体では剖検で~~は~~、肺、肝臓、腎臓及び結膜に鬱血、心臓及び肺には出血が
4 認められ、~~た。~~病理組織学的検査では、肺に出血性気管支肺炎が認められたことから、
5 死因は急性かつ重篤な肺感染症であると考えられ、投与により症状が増強された可能性
6 が示唆された。

7 一般状態では、雄の20 mg/kg 体重/日以上投与群、雌では40 mg/kg 体重/日投与群で
8 鎮静が認められ、症状は投与1週に顕著に認められた後は次第に消失した。また、投与
9 量増加により再発が確認された。

10 体重では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で停滞が認められ、雄では40 mg/kg
11 体重/日投与群で減少が認められた。

12 摂餌量では、20/30/40 mg/kg 体重/日投与群（40 mg/kg 体重/日に増量したとき）で減
13 少傾向が認められた。

14 心電図検査では、初回投与後、全投与群の全例で頻脈が認められた。頻脈は投与翌日
15 まで持続し、翌週以降は次第に軽減したが、0.4 mg/kg 体重/日投与群においても投与終
16 了時まで観察された。20/30/40 mg/kg 体重/日投与群では、頻脈の程度は投与量の増加
17 に伴い増強が認められた。また、心拍数の増加に起因するP-Q、Q-T及びT-P間隔の短
18 縮が全例で認められた。

19 糞性状、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、聴覚検査、眼科検査、
20 計画解剖例における剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に、投与に起因すると考えら
21 れる影響は認められなかった。

22 本試験において、全投与群の雌雄で頻脈が認められたことから、NOAELは設定でき
23 ず、LOAELは0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照3、5、20:JECFA FAS 38、
24 EMEA(2)、資料番号①-5）

25 （→資料1-5 Tables 4~6 をみると、対照群では投与開始前から一貫して心拍数の増加
26 はないのですが、全投与群で投与開始前から心拍数の増加が認められます。投与開始
27 後も増加しています。増加に用量相関性はないようです。また検査項目に翌日の検査
28 結果は4~6にはないのですが、この数字の読み方について御専門の先生(津田先生、
29 寺岡先生など)に御確認いただけると幸甚です。本試験のNOAELに関連しますので
30 (ただJECFAやEMEAでも同様の記載なので、あまりこの試験にとらわれることは
31 ないのかもしれませんが)。また20 mg/kg 群での死亡後、代わりの動物を使用してお
32 りますので、現在のGLP基準の試験のような詳細を評価するのは難しいかもしれま
33 せん。)

34
35 （→資料を見る限り、実験開始後、週が進むにつれて影響が低下する傾向がみられま
36 すが、やはりクレンプテロールの経口投与で心拍数が増加しているのだと考えるほか
37 ないのではないのでしょうか。顕著な濃度依存性は認められませんが、さらに低濃度
38 についてのデータがないので、最小用量として設定された0.4 mg/kg である程度の作用
39 があったと解釈できます。JECFAやEMEAでも心拍数増加の記述があります。

40 β受容体作動薬（特にβ1）は薬理作用として心拍数を増加させることはよく知られ

1 ております。クレンプテロールはβ2受容体に作動薬としての選択性が高いよう
2 が、β受容体作動薬ですので、心拍数を増加させることは十分予想されます。)

3
4 (→投与開始時および対照群の心拍は一定で正常であり問題ないと思います。0.4
5 mg/kg ですすでに倍近い心拍数の増加がありますのでこれ以上の明確な用量依存性を
6 期待するのは生理的に無理だと思いますが増加傾向はありますので明らかに薬効であ
7 るといえると思います。確かに翌日の頻脈の結果は表4-6にはないのですが、結果
8 の部分に(心電図ではなく)パルスを数えたと記載しているので表にその数を記載し
9 ていなくても信用して良いのではないのでしょうか。ただし4週、8週、13週の投与
10 前の心拍数があまり増えていないので、その増加は微々たるものだと思います。結論
11 として評価書の内容で問題ないと思います。)

12
13 ビーグル犬(雌雄各3匹群)を用いた塩酸クレンプテロールの経口投与(0、2.5、40
14 mg/kg 体重/日)による13週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のと
15 おりであった。なお、本試験は次の目的により、計画実施された。イヌを用いた12ヶ
16 月間の慢性毒性試験(参照24)では低用量(0.1~2.5 mg/kg 体重/日)から心筋の壊死及
17 び線維化巣(壊死巣の癒痕化)が認められたが、その一方で、13週間の亜急性毒性試験
18 (参照20)では40 mg/kg 体重/日の用量においても心臓に病理組織学的な変化が認めら
19 れなかったことから、本試験では2.5及び40 mg/kg 体重/日の用量を用いて13週間亜
20 急性毒性試験を実施し、クレンプテロールの心臓に対する影響について再評価した。以
21 上の試験目的により、本試験における病理組織学的検査は心臓についてのみ実施した。

22 試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

23 一般状態では、投与1週に、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の全例で無関心、皮膚の紅
24 斑、眼球の発赤、散瞳、瞳孔固定が認められた。また、聴診では全例で頻脈が認められ
25 た。

26 体重、摂餌量及び尿検査には、投与による影響は認められなかった。

27 血液学的検査では、いくつかの項目に変動は認められたものの、いずれも正常範囲内
28 であった。

29 血液生化学的検査では、2.5 mg/kg 体重/日投与群及び40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄
30 でAST、ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme、及びCKに増加が認められた。また、2.5 mg/kg
31 体重/日以上投与群の雄で心臓の左心室筋及び肝臓におけるグリコーゲン量の減少、40
32 mg/kg 体重/日投与群では雌にも肝臓のグリコーゲン量の減少が認められた。

33 剖検では、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、左心室乳頭筋に灰白色~灰黄色の
34 小さな線状の病巣が認められた。

35 病理組織学的検査では、肉眼所見に一致して左心室乳頭筋に所見が認められ、2.5
36 mg/kg 体重/日投与群では心筋線維の変性及び線維化巣が、40 mg/kg 体重/日投与群では
37 壊死巣及び線維化巣に加え、壊死部に異栄養性の石灰沈着が認められた。なお、これら
38 の所見の程度には明らかに用量依存性が認められた。

39 本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の一般状態(無関心、皮膚の紅斑、眼
40 球の発赤、散瞳、瞳孔固定、頻脈)、血液生化学的検査(AST、ALT、LDH、

1 LDH-1-isoenzyme 及び CK の増加、雄で心臓の左心室筋及び肝臓におけるグリコーゲ
2 ン量の減少)、剖検 (雌雄で左心室乳頭筋に灰白色~灰黄色の病巣)、病理組織学的検査
3 (心筋線維の変性及び線維化巣)に影響が認められたことから、NOAELは設定できず、
4 LOAELは2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照3、5、21 : JECFA FAS 38、
5 EMEA(2)、資料番号①-6)

6
7 **※統計について確認とれず。**

8 (→このデータもあまり新しいものではなく統計処理など不十分な面がありますが、
9 本剤の特徴ともいえる心筋の病変と関連した生化学的検査の変化が2.5 mg/kg まで認
10 められているので、あえて統計処理を追記せずともよろしいのではないのでしょうか。)
11 (→1群3匹ということもあり、同意いたします。)

12 13 (6) 64日間亜急性毒性試験(馬)(参照3、5 : JECFA874、EMEA(2))

14 馬を用いた塩酸クレンブテロールの経口投与(0.8~17.5 µg/kg 体重/日)による64日
15 間亜急性毒性試験では、一過性の頻脈、発汗、筋肉振戦、高血糖及び~~低ホスファターゼ~~
16 低リン血症が認められた。

17 18 5. 慢性毒性試験及び発がん性試験

19 (1) 12ヶ月間慢性毒性試験(ラット)(参照22 : 資料番号①-7)

20 Wistar系ラット(雌雄各15匹/群)を用いた塩酸クレンブテロールの強制経口投与(0、
21 0.01、0.05、0.25 mg/kg 体重/日)による12ヶ月間慢性毒性試験において認められた毒性
22 所見は以下のとおりであった。なお、対照群及び0.25 mg/kg 体重/日投与群には回復群
23 (雌雄各15匹/群)を設け、投与終了後6週間観察した。

24 試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

25 一般状態、体重及び剖検では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

26 摂餌量及び飲水量では、全投与群で増加傾向が認められた。

27 血液学的検査では、0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血小板の軽度な減少が認め
28 られた。

29 血液生化学的検査では、全投与群の雌でGluの減少が認められたが、休薬により回復
30 した。また、全投与群の雌及び0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でナトリウムの軽度
31 な増加が認められた。

32 尿検査では、全投与群の雌雄でナトリウムの排泄量の増加が認められたが、休薬によ
33 り回復した。0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で投与開始9ヶ月後に潜血が認められ
34 る例があり、同じ時期に0.25 mg/kg 体重/日投与群では4例にビリルビン陽性を認めた。

35 臓器重量では、全投与群の雌雄で心臓の絶対重量の増加、雄で心臓の比重量の増加、
36 肺の絶対及び比重量の増加、雌で脳の比重量の減少が、0.05 mg/kg 体重/日以上投与群
37 では、雄で腎臓の絶対及び比重量の増加、雌で心臓の比重量の増加、卵巣の絶対及び比
38 重量の増加が、0.25 mg/kg 体重/日投与群では雄で肝臓の絶対及び比重量の減少が認め
39 られた。

40 病理組織学的検査では、死亡例では投与に起因すると考えられる影響は認められな

1 かった。生存例では、対照群を含む全投与群の雌雄において、心筋線維化巣あるいは心
2 筋炎が認められたが、用量依存性はなく、加齢による自然発生性の病変であると考えら
3 れた。また、心臓では全投与群で重量増加が認められたが、これに関連すると考えられ
4 る心筋線維肥大などの質的な異常は認められなかった。0.25 mg/kg 体重/日投与群の雌
5 雄各 1 例、回復群の雄 1 例に肺の細気管支の拡張が認められた。その他、臓器重量に変
6 化が認められた腎臓を含む主要臓器、組織に投与に起因すると考えられる変化は認めら
7 れなかった。

8 電子顕微鏡学的検査では、0.05 mg/kg 体重/日以上投与群の腎臓で近位尿細管上皮に
9 ライソゾーム様の暗顆粒のわずかな増加が認められた。肝臓には特に異常は認められな
10 かった。

11 本試験において、全投与群の血液生化学的検査（雌で Glu の減少及びナトリウムの増
12 加）、臓器重量（雌雄で心臓の絶対重量の増加、雄で心臓の比重量の増加、肺の絶対及び
13 比重量の増加、雌で脳の比重量の減少）に影響が認められたことから、NOAEL は設定
14 できず、LOAEL は 0.01 mg/kg 体重/日であると考えられた。

15
16 ※原著では、心臓及び肺重量の増加は認められるが病理組織学的検査で異常が認められ
17 ず、血糖値低下、血中及び尿中ナトリウムの増加が認められたが毒性学的意義は少ない
18 と考え、NOAEL を 0.01 mg/kg 体重/日としているが、雌における脳の比重量の低値に
19 ついては触れていない。いずれの結論が妥当か。

20 (→投与群での心臓及び肺の重量増加は、明確な組織所見として認識されない負荷に
21 よって起こった場合もありうるのでは、と考えますので、NOAEL は設定できないと
22 いう上記の記載に同意します。)

23 (→「NOAEL を設定できない」に同意致します。)

24
25 (→脳比重量の低下を除き、血糖及びナトリウムの変化は投与に関連した変化だと思
26 います。尿中ナトリウムの値は血中の値に関連して増加し、血中の値は 0.05 mg/kg か
27 ら増加しています。腎臓には 0.01 mg/kg では病理所見は認められていません。ナ
28 トリウムの変化について毒性とできるのは、0.05 mg/kg 以上と考えますがいかがでしょ
29 うか。血糖値の減少については短期試験では毒性としていますので、統一して評価す
30 ると毒性ということになります。脳については意義がよく分かりませんが、絶対・相
31 対ともに低下しておりますので、2.5 mg/kg 群の低下は所見としてもよいと考えま
32 す。)

33 (→亜急性毒性試験でもみられる血糖は投与の影響を否定できず、ナトリウムの変化も
34 記載しない理由はないと思います。Na の 0.05 mg/kg 以上という意見に同意いたしま
35 す。脳重量については理由が不明ですが、休薬後はきれいに回復していますので投与
36 による影響と判断せざるを得ないと思います。)

37
38 (2) 18ヶ月間慢性毒性試験(ラット)(参照 3、5、23: JECFA FAS 38、EMEA(2)、
39 資料番号①-8)

40 FW49/Biberach 系ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いた塩酸クレンプテロールの混餌投

1 与 (0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/kg 体重/日) による 18 ヶ月間慢性毒性試験において認められ
2 た毒性所見は以下のとおりであった。なお、2.5 mg/kg 体重/日投与群については、回復
3 群 (雌雄各 10 匹) を別に設け、投与終了後 6 週間観察した。また、対照群については、
4 雌雄各 5 例を回復群とみなして投与終了後に観察した。なお、β-アドレナリン作動薬で
5 は心筋壊死の発生が報告されていることから、本試験では特に心臓に対する影響に留意
6 し、各群雌雄 5 例の心臓 (左右心室壁及び中隔) について凍結切片を作製し、組織化学
7 的検査 (LDH、NADH-T-R、SDH、グリコーゲン、ホスホリラーゼ、ATPase (pH 7.2
8 及び 9.4)、AMPase、ALP-ase、ACPase) を実施した。また、投与群の全例において
9 徐脈が確認されたことから、18 ヶ月間の投与終了後、各群雌雄 3 例について 14 日間の
10 混餌投与 (0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/kg 体重/日) を行ない、心電図検査を実施した。14 日
11 間の投与終了後、対照群及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群については 21 日間の回復期間を
12 設けて観察した。

13 試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡例は認められなかった。

14 体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる影響は
15 認められなかった。

16 一般状態では、全投与群で徐脈が認められた以外に異常は認められなかった。

17 血液学的検査では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の
18 雌で、相対的白血球分画におけるリンパ球数の減少及びそれに伴う分葉核好中球の増加
19 が認められ、回復期間終了時にも回復性は認められなかった。

20 血液生化学的検査では、全投与群の雄で T.Chol の減少、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群
21 の雌で ALP の増加が認められたが、いずれも投与終了時は対照群と大きな差はなかつ
22 た。また、全投与群の雌雄において心筋、骨格筋及び肝臓のグリコーゲン量に顕著な減
23 少が認められたが、いずれにおいても有意差及び明らかな用量依存性は認められなかつ
24 た。

25 臓器重量では、全投与群の雄で肝臓重量の低値及び 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で副
26 腎重量の減少がいずれも用量依存性に認められた。一方、雌では全投与群で心臓重量の
27 用量依存的な増加が認められた。いずれの変化も回復期間中に回復が認められた。

28 組織化学的検査では、対照群及び投与群ともに、左右心室壁の特に左室乳頭筋附着基
29 部において各種酵素系 (SDH、LDH、NADH-T-R、ATPase (pH 7.2 及び 9.4)、AMPase、
30 ホスホリラーゼ及び ACPase) に顕著な活性低下が認められた。一方、ALP-ase につい
31 ては、同部位における活性増加が認められた。0.1 mg/kg 体重/日投与群では、これらの
32 酵素系の変動に最も強い影響が認められた。回復群においても同様の結果が得られたが、
33 影響はより広範囲に認められた。なお、投与群及び回復群ともに、心筋のグリコーゲン
34 量に影響は認められなかった。

35 心電図検査では、投与 1 日後以降に全投与群の雌雄で用量依存的に心拍数の低下が認
36 められ、2.5 mg/kg 体重/日投与群での低下は初期値の 20 %にも及んだ。徐脈は、投与
37 期間終了時まで継続して認められた。回復群では、心拍数が初期値まで回復するのに 2
38 日間以上を要した。14 日間の投与期間中、頻脈は認められなかった。なお、予期せぬ徐
39 脈が認められた原因についての適切な見解は得られていない。

40 本試験において、全投与群の雌雄で徐脈及び心拍数の低下、雄で T.Chol 及び雄で肝臓

1 重量の減少、雌で心臓重量の増加が認められたことから、NOAEL は設定できず、
2 LOAELは雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

3
4 • 報告書では、心筋における各種酵素系の変動は対照群にも同程度に認められていること
5 から、投与による影響ではなく、むしろ老齢性変化であると考察している。EMEA で
6 は、本結果をもとに、本試験の NOAEL は設定できないと評価している。

7 (→評価書案に同意します。)

8 (→EMEA も評価しているように、NOAEL は設定できないと思います。)

9 **(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)** (参照 3、5、24 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番
10 号①-9)

11 ビーグル犬 (雌雄各 3 匹/1~3 群、各 6 匹/4 群) を用いた塩酸クレムテロールの経口
12 投与 (0、0.1、0.5、2.5 mg/kg 体重) における 1 年間慢性毒性試験において認められた
13 毒性所見は以下のとおりであった。投与終了後、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 3 例
14 は回復群とし、6 週間観察した。

15 試験期間中、投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。

16 一般状態では、投与群の全例で、投与 1 週に無関心及び皮膚にびまん性の発赤が認め
17 られ、投与 2 週以降には自発運動の低下が認められた。また、全例において、用量依存
18 的ではないが、顕著な心拍数の増加が認められた。一方、心拍数の増加には時間依存性
19 が認められ、投与 1~34 日後では投与 41 日後以降に比べより顕著に認められた。また、
20 いずれも投与 1.5 時間後で最大値を示し、投与 6.5 時間後には初期値まで回復が認めら
21 れた。

22 眼科検査では、投与群の全例で、投与 1 週に上強膜血管の充血、散瞳及び瞳孔固定が
23 認められた。また、多くの例で濾胞性結膜炎が認められた。

24 体重では、2.5 mg/kg 体重/日投与群の全例で、自発運動低下に起因すると考えられる
25 体重の増加が認められた。摂餌量に異常は認められなかった。

26 血液学的検査及び尿検査では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

27 血液生化学的検査では、全投与群で ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme、CK 及び ALP
28 の増加が認められたが、これらの変動は用量依存的ではなかった。2.5 mg/kg 体重/日投
29 与群の雌雄では、正常範囲内の変動ではあるが、対照群に比べてクレアチニンに明らか
30 な増加が認められた。また、試験期間を通して肝臓のグリコーゲン量に減少が認められ
31 た。

32 剖検では、全投与群で左心室乳頭筋の心内膜下に、帽針頭大~その 2 倍大の灰黄色病
33 巣が認められた。

34 臓器重量では、投与群の全例で心臓重量に増加が認められた。

35 病理組織学的検査では、肉眼所見に一致して、全投与群で左心室乳頭筋の心内膜下に
36 線維化 (心筋壊死の癒痕化) が認められ、回復群でも同様の変化が認められた。

37 組織化学的検査では、投与群の全例で左右心室壁における NADH-T-R、LDH、ATPase
38 (pH7.2)、ATPase (pH9.4) 及びホスホリラーゼの顕著な低下が認められた。また、
39 酵素活性の低下が認められた部位では、グリコーゲン量の著しい減少が認められた。な
40 お、これらの変化は特に左心室の乳頭筋基部で強く認められた。また、雄に比べて雌の

1 方がやや影響が強かった。回復群では、酵素活性及びグリコーゲン量に部分的な回復性
2 が認められた。酵素活性の増加は左心室でより顕著に認められ、グリコーゲン量につい
3 ては酵素活性の低下が認められる領域のうち外部領域において正常量まで回復が認めら
4 れた。

5 本試験において、全投与群の一般状態（無関心、皮膚の発赤、自発運動の低下及び心
6 拍数の増加）、眼科検査（上強膜血管の充血、散瞳及び瞳孔固定）、血液生化学的検査（ALT、
7 LDH、LDH-1-isoenzyme、CK 及びALP の増加）、臓器重量（心臓重量の増加）、病理
8 組織学的検査（左心室乳頭筋の心内膜下に線維化）、組織化学的検査（左右心室壁におけ
9 るNADH-T-R、LDH、ATPase (pH7.2)、ATPase (pH9.4) 及びホスホリラーゼの顕
10 著な低下）が認められたことから、NOAELは設定できず、LOAELは雌雄とも0.1 mg/kg
11 体重/日であると考えられた。

13 (4) 2年間発がん性試験（マウス）（参照3、5、25：JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料 14 番号④-1）

15 BDF₁ マウス（雌雄各50/群、100匹/対照群）を用いた塩酸クレムテロールの飲水
16 投与（0、0.1、1、25 mg/kg 体重/日）による2年間発がん性試験において認められた毒
17 性所見は以下のとおりであった。

18 試験終了時における生存率は、雄で78~86%、雌では54~60%であった。

19 一般状態、血液学的検査及び剖検では、投与に起因すると考えられる影響は認められ
20 なかった。なお、血液生化学的検査は実施されていない。

21 体重では、投与1年後までにいずれの投与群でも雌雄で用量依存的な体重の増加が認
22 められたが、投与1年後以降はいずれも減少を示し、25 mg/kg 体重/日投与群では顕著
23 な減少が認められた。

24 摂餌量及び飲水量では、試験期間を通じて、いずれの投与群でも雌雄で増加が認めら
25 れた。

26 臓器重量では、1 mg/kg 体重/日投与群の雄及び25 mg/kg 体重/日投与群の雌で心臓の
27 絶対重量の増加が認められた。また、全投与群の雌雄において、心臓の比重量に用量依
28 存的な増加が認められた。

29 病理組織学的検査では、主に左心室の心尖部に微小な**癒痕線維化**が対照群（雄：5/100
30 例）を含め、0.1 mg/kg 体重/日投与群（雄：1/50 例）、1 mg/kg 体重/日投与群（雌：1/50
31 例）及び25 mg/kg 体重/日投与群（雄：9/50 例、雌：7/50 例）で認められた。25 mg/kg
32 体重/日投与群ではわずかに発生率の増加が認められるものの、**癒痕線維化巣**は小さく**程
33 度も中程度であり**、他の**β受容体刺激薬**の毒性試験で認められているような**左心室壁の
34 広範な心筋壊死の線維化**とは異なるものと考えられることから、投与との関連性は否定
35 されている。その他、25 mg/kg 体重/日投与群では、精巣の白膜における石灰化の発生
36 頻度の上昇及び程度の増強が認められた。

37 本試験において、全投与群の雌雄において心臓の比重量の増加が認められたことから、
38 NOAELは設定できず、LOAELは雌雄ともに0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。
39 また、本試験では、マウスに発がん性は認められなかった。

1 (5) 2年間発がん性試験(ラット)(参照3、5、26: JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料
2 番号④-2)

3 Chbb: THOM ラット(雌雄各48~72匹/群)を用いた塩酸クレンプテロールの混餌あ
4 るいは飲水投与⁵(0、6.25、12.5、25 mg/kg 体重/日)による2年間の発がん性試験に
5 おいて認められた毒性所見は以下のとおりであった。本試験では、腫瘍発生におけるラッ
6 トの系統差を考慮するために、対照群及び25 mg/kg 体重/日投与群については、別にSD
7 系ラット(Charles River CD、雌雄各72匹/群)の群を設けた。

8 試験終了時における生存率は、雄で70~87%、雌では50~71%であった。死亡率は途
9 中解剖例も含めて34.4%であった。

10 一般状態では、全投与群において神経過敏、筋緊張及び攻撃性が認められた。また、
11 ストレスに起因すると考えられる色素涙が認められた。

12 体重では、いずれの系統の雌雄においても用量依存的な減少が認められた。

13 飲水量では、SD系ラットの25 mg/kg 体重/日投与群で減少が認められた⁶。

14 摂餌量及び剖検では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

15 病理組織学的検査では、Chbb: THOM ラットに投与に起因すると考えられる影響は
16 認められなかった。一方、SD系ラットでは、25 mg/kg 体重/日投与群で卵巣間膜に平滑
17 筋腫(別紙1参照)の発生が認められた(0 mg: 0例/72匹、25 mg: 11例/72匹⁷)。その
18 他、対照群も含めていずれの投与群においても心内膜下の線維化が認められ、特にChbb:
19 THOM ラットでは高い発生が認められたが、いずれも老齢性変化であると考えられた。

20 本試験において、全投与群の雌雄で神経過敏、筋緊張及び攻撃性、色素涙、体重低値、
21 が認められたことから、NOAELは設定できず、LOAELは雌雄ともに6.25 mg/kg 体重
22 /日であると考えられた。また、本試験では、Chbb: THOM ラットには発がん性は認め
23 られなかった。

24
25 **6. 生殖発生毒性試験**

26 (1) 1世代繁殖試験(ラット)(参照3、5、27: JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号
27 ②-1)

28 Chbb: THOM ラット(雌雄各30匹/群)を用いた塩酸クレンプテロールの強制経口投
29 与(0、1、7、50 mg/kg 体重/日)による1世代繁殖試験が実施された。被験物質の投与
30 は、雄は交配10週前から交配期間を通して、雌は交配2週前から妊娠13日あるいは離
31 乳時まで連日行った。妊娠13日に母動物の半数を開腹して胚の生死を検査した。残り
32 の半数については自然分娩させ、生後3週に児を剖検した。また、ラットを用いた周産
33 期及び授乳期投与試験(参照38: U73-0160)で7 mg/kg 体重/日以上投与群で生存児数
34 の減少及び死産児数の増加が認められたことから、本試験では、対照群及び50 mg/kg
35 体重/日投与群の母動物(各6例)から生まれた児動物を出生直後に交叉哺育し、これら

⁵ 混餌投与は最初の20週間のみ。対照群の1例で投与群と同様の臨床症状が認められ、被験物質の粉塵による暴露の可能性が考えられたことから、試験20週目以降は飲水投与に変更。

⁶ 飲水中の高濃度の塩(被験物質)が低値の原因と考えられる。

⁷ 2/11例では両側性に認められた。

1 の影響が被験物質の胎盤を介した胎児への作用によるものか、あるいは母動物の哺育能
 2 の低下によるものかを確認した。さらに、 β 刺激薬には心筋壊死の誘発が知られている
 3 ことから、対照群及び 50 mg/kg 体重/日投与群の生後 1 日の児動物 (各 3 例) について、
 4 心臓の病理組織学的検査と組織化学的検査 (LDH、NADH-T-R、SDH、グリコーゲン、
 5 ホスホリラーゼ、ATPase (pH 7.2 及び 9.4)、AMPase、ALP-ase、ACPase : ラット
 6 を用いた 18 ヶ月間慢性毒性試験と同項目) を実施した。

7 親動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。また、一
 8 般状態、雌雄の繁殖能、雌の受胎率及び剖検に投与に起因する影響は認められなかった。
 9 体重では、50 mg/kg 体重/日投与群で雄の体重増加抑制が認められ、雌では妊娠期間中の
 10 体重増加抑制が認められた。

11 妊娠 13 日の胚生存率及び胚死亡吸収率には投与の影響は認められなかった。

12 出生後の児動物については、50 mg/kg 体重/日投与群で死産児数の増加及び生存児数
 13 の減少低下が認められ生後 1 日までに全児が死亡した。対照群と 50 mg/kg 体重/日投与
 14 群で児動物を交叉哺育した場合も、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で死亡が認められ
 15 た。一方、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物に哺育された対照群の児動物においても、
 16 授乳期間中に生存児数の減少が認められ、投与の影響による母動物の哺育能の低下ある
 17 いは児動物への被験物質の乳汁暴露による生存に対する有害影響が示唆された。生後 7
 18 日の生存児数の減少が 7 mg/kg 体重/日投与群で認められた。また、体重については生後
 19 1 日に全投与群で減少が認められ、生後 21 日には 7 mg/kg 体重/日投与群で児体重の低
 20 値がみられた。病理組織学的検査では、心臓に明らかな異常は認められなかったが、組
 21 織化学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で脱水素酵素及びフォスファターゼの活性
 22 低下が主に左心室壁で認められ、グリコーゲン量の減少が主に左心側で認められた。

23 本試験において、親動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたこ
 24 とから、親動物に対する NOAEL は 7 mg/kg 体重/日、児動物では全投与群で体重の減
 25 少が認められたことから NOAEL は設定できず、児動物に対する LOAEL は 1 mg/kg
 26 体重/日であると考えられた。(表 15)

27
 28 **表 15 1 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性影響**

投与群 (mg/kg 体重/日)	親動物	児動物
50	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (雌では妊娠期間のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死産児数の増加、生存児数の減少 (生後 1 日までに全例死亡) ・児動物の死亡 (対照群の母動物が交叉哺育) ・交叉哺育した対照群の児動物の生存児数の減少 ・左心室壁で脱水素酵素及びフォスファターゼの活性低下 ・左心側でグリコーゲン量の減

		少
7以上	7 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし	・生後 7 日の生存児数の減少 ・生後 21 日に児体重の低値
1以上		・生後 1 日の体重減少

1
2 **(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)** (参照 3、5、28 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料②-2)

3 高投与量による上記の試験をヒトでの服用量を用いて追試した。Chbb:THOM ラット
4 (雌雄各 34 匹/群) を用いた塩酸クレンブテロールの強制経口投与 (0、1.5、7.5、15 µg/kg
5 体重/日) による 2 世代繁殖試験が実施された。被験物質の投与は、雄は交配 10 週前から
6 交配期間を通して、雌は交配 2 週前から妊娠期間終了まで連日行った。妊娠 12~14 日に
7 母動物の半数を開腹して胚の生死を検査し、残りの半数については自然分娩させ生後 3 週
8 まで哺育し、身体発達を含む各種検査に供した。また、一腹につき雌雄各 2 例の児動物 (F₁)
9 を選択し、各種の感覚機能及び行動を検査した。その後、F₁ を交配して得られた児動物 (F₂)
10 の発育及び行動を観察した。

11 親動物については、15 µg/kg 体重/日投与群の雄に投与 13 日 から 1 週間に興奮が認めら
12 れたが、一般状態ではそれ以外に投与に起因する影響は認められなかった。体重、摂餌量、
13 繁殖能、生存胚数、吸収胚数、剖検及び妊娠期間に投与に起因する影響は認められなかつ
14 た。

15 児動物については、F₁ では体重、各種の感覚機能及び行動検査、繁殖能等いずれにおい
16 ても投与に起因する影響は認められず、また、F₂ の発育及び行動にも投与に起因する影響
17 は認められなかった。

18 本試験において、親動物及び児動物では投与に起因する影響は認められなかったことか
19 ら、親動物及び児動物に対する NOAEL は 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。

20
21 **(3) 催奇形性試験 (ラット)** (参照 3、5、29、30、31、32 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、
22 資料番号②-3、資料番号②-4、資料番号②-5、資料番号②-6)

23 SD 系ラット (雌 32~34 匹/群) の妊娠 7 日から 17 日に塩酸クレンブテロールを強制経
24 口投与 (0、0.4、2、10 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に妊娠動物の 2/3 を帝王切開して
25 胎児 (F₁) を検査した。残りの 1/3 の妊娠ラットについては自然分娩させて得た児動物 (F₁)
26 を離乳後も飼育して内臓/骨格検査、機能/行動/学習試験及び生殖能力を検査した。

27 母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。一般状
28 態、妊娠期間、出生率、剖検等に投与に起因する影響は認められなかった。なお、体重、
29 摂餌量及び飲水量については、全投与群で投与初期に一過性の減少が認められたが、直
30 ちに対照群と同程度まで回復した。

31 胎児 (F₁) については、着床数、吸収胚数、胚/胎児死亡率、生存胎児数、性比、外
32 表/内臓/骨格奇形の所見に投与に起因する影響は認められなかった。胎児体重は 2
33 mg/kg 体重/日以上投与群で減少が認められた。また、骨格観察では、全投与群で第 6
34 胸骨核未化骨胎児の発現頻度の増加、2 mg/kg 体重/日以上投与群で上後頭骨及び仙尾椎
35 骨の骨化遅延が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群では肋骨湾曲の発生頻度の増加が認

められた。

しかし、出生後の児動物 (F₁) の検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の出生率の低下、雌児の体重増加抑制が認められた。また第 6 胸骨核未化骨、上後頭骨及び仙尾椎骨の骨化遅延、肋骨湾曲はいずれの投与群の出生児にも観察されなかったことから、これらの骨格所見は一過性の変化と判断される。児動物 (F₁) の生後観察では、生存率、一般状態、臓器重量、機能試験、オープンフィールド試験、条件回避反応試験及び生殖能力に投与に起因する影響は認められなかった。10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Glu の増加及び AST の減少が認められた。F₂ 胎児では 10 mg/kg 体重/日投与群において腎盂拡張または腰肋の発現頻度の上昇が認められた。

本試験において、母動物では投与に起因する影響は認められず、F₁ 児では 2 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に体重減少が認められたことから、母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、F₁ 児に対する NOAEL は 0.4 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。(表 16) (参照 29 : 資料番号②-3)

表 16 催奇形性試験 (ラット) で認められた毒性影響①

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児 (F ₁ 、F ₂)・児動物 (F ₁)
10	10 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし	・出生率の低下 (F ₁ 児動物) ・体重増加抑制 (F ₁ 雌児動物) ・Glu の増加 (F ₁ 雌雄児動物) ・AST の減少 (F ₁ 雌雄児動物) ・腎盂拡張または腰肋の発現頻度の上昇 (F ₂ 胎児)
2 以上		・胎児体重の減少 (F ₁ 胎児)
0.4		毒性所見なし

Biberach ラット (雌 20 匹/群) の妊娠 5 日から 14 日に塩酸クレンブテロールを強制経口投与 (0、0.04、0.2、1 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に胎児を検査した。

母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。また、一般状態、摂餌量、体重、繁殖能及び剖検に投与に起因する影響は認められなかった。

胎児については、吸収胚数、生存胎児数、胎児体重に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児奇形の発現率に投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児には投与に起因する影響が認められなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL は 1 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 3、5、30 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号②-4)

SD 系ラット (雌 25 匹/群) の妊娠 8 日から 13 日に塩酸クレンブテロールを強制経口投与 (0、0.01、1、10、100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 21 日に各群 20 匹を帝王切開して胎児を検査し、残りの 5 匹については自然分娩させ、児動物の発育等を観察した。

母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。一般状

1 態では、100 mg/kg 体重/日投与群で脱力、過敏あるいは血様の膣分泌物が認められた。
 2 投与期間中の体重は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で増加抑制が認められた。剖検では、
 3 1 mg/kg 体重/日以上投与群で子宮角粘膜出血が認められたが、発現頻度に用量依存性は
 4 認められなかった。

5 胎児について、10 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少、吸収胚数の増加、
 6 着床後胚/胎児死亡率の増加及び奇形発生率の増加が認められた。なお、主な奇形は全
 7 身浮腫、肋骨奇形及び椎骨の分離であった。

8 自然分娩群では、出生時に 100 mg/kg 体重/日投与群で生存児数の減少低下及び生存
 9 児の平均体重の減少が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群では出生時に 33 匹であっ
 10 た生存児がわずか 4 匹に減少した。

11 本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、
 12 F₁児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で胚/胎児死亡率の上昇等が認められたことから、
 13 母動物及び F₁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
 14 体重/日以上投与群では催奇形性が認められた。(表 17) (参照 3、5、31:JECFA FAS 38、
 15 EMEA(2)、資料番号②-5)

16
 17 **表 17 催奇形性試験 (ラット) で認められた毒性影響②**

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
100	<ul style="list-style-type: none"> ・脱力、過敏 ・血様の膣分泌物 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時生存児数の減少 ・出生時生存児の平均体重の減少
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存胎児数の減少 ・吸収胚数の増加 ・着床後胚/胎児死亡率の増加 ・奇形発生率の増加 (主な奇形は全身浮腫、肋骨奇形及び椎骨分離)
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

18
 19 SD 系ラット (雌 25 匹/群) の妊娠 8 日から 17 日に塩酸クレンプテロールを強制経口
 20 投与 (0、0.01、0.1、1、10、100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 21 日に各群 20 匹を帝王切開
 21 して胎児を検査し、残りの 5 匹については自然分娩させ、児動物の発育等を観察した。な
 22 お、本試験は、前述の試験 (資料番号: U73-0147) で認められた結果を検証するために
 23 実施された。

24 母動物については、試験期間中に 100 mg/kg 体重/日投与群で 25 例中 6 例の死亡が認
 25 められ、投与期間が上記の試験より長期であったことに起因すると考えられた。一般状態
 26 では 100 mg/kg 体重/日投与群の全例に衰弱が認められ、膣分泌物が 4 例認められた。100
 27 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制が認められた。

28 胎児については、10 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少が認められ、100

1 mg/kg 体重/日投与群では吸収胚数の増加、胎児体重の有意な減少が認められ、奇形胎児
2 の発現率に上昇がみられた。

3 出生児動物については、100 mg/kg 体重/日投与群で出生時生存児の数及び体重の減少
4 が認められた。哺育期間中には、耳介展開及び遊泳能の遅延が認められた。

5 本試験において、母動物では100 mg/kg 体重/日投与群で衰弱や死亡、体重の増加抑
6 制などが認められ、また、F₁児では10 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少が
7 認められたことから、母動物に対するNOAELは10 mg/kg 体重/日、F₁児に対する
8 NOAELは1 mg/kg 体重/日であると考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群では催奇形
9 性が認められた。(表 18) (参照 3、5、32 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号②-6)

11 表 18 催奇形性試験 (ラット) で認められた毒性影響③

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
100	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 ・衰弱 ・膣分泌物 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚数の増加 ・胎児体重の減少 ・奇形胎児の発現率の上昇 ・出生時生存児数の減少 ・出生時生存児体重の減少 ・耳介展開及び遊泳能の遅延
10 以上	10 mg/kg 体重/日以下、毒性所	・生存胎児数の減少
1 以下	見なし	毒性所見なし

12
13 **(4) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (ラット)** (参照 3、5、33 : JECFA FAS 38、
14 EMEA(2)、資料番号②-8)

15 Chbb:THOM ラット (雌 20 匹/群) の妊娠 14 日から分娩 3 週間まで塩酸クレンブテ
16 ロールを強制経口投与 (0、1、7、50 mg/kg 体重/日) し、母動物は分娩 20 日後に剖検
17 した。児動物は生後 20 日に剖検し、X 線検査により骨格異常を調べた。

18 母動物については、試験期間中に投与に起因した一般状態の変化は認められなかった。
19 摂餌量は全投与群で用量依存性の減少が認められた。

20 児動物については、出生時において、7 mg/kg 体重/日以上投与群で生存児数の減少及び
21 死産児数の増加が認められた。生後 1 週間で 7 mg/kg 体重/日以上投与群の生存児数は減
22 少し、50 mg/kg 体重/日投与群では全例が死亡した。体重は、出生時及び授乳期間を通じ
23 て、全投与群で用量依存的な減少が認められた。

24 本試験において、母動物では全投与群で摂餌量の減少、児動物では全投与群で体重の減
25 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
26 mg/kg 体重/日であると考えられた。

27
28 **(5) 催奇形性試験 (ウサギ)** (参照 34、35、36 : 資料番号②-10、資料番号②-9、資料番
29 号②-11)

30 Russians/Biberach ウサギ (雌 15 匹/群) の妊娠 6 日から 18 日に塩酸クレンブテロー

1 ルを強制経口投与 (0、0.03、0.1、0.3 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日に胎児を検査した。

2 母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。一般状
3 態、体重、摂餌量及び剖検に投与に起因する影響は認められなかった。

4 胎児については、吸収胚数、生存胎児数、胎児体重及び奇形胎児の発現頻度に投与に
5 起因する影響は認められなかったが、0.1 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異を有する
6 胎児が増加した。

7 本試験において、母動物に投与に起因する影響は認められなかったが、0.1 mg/kg 体
8 重/日以上投与群で胎児に骨格変異が増加したことから、母動物に対する NOAEL は 0.3
9 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.03 mg/kg 体重/日であると考えられた。催
10 奇形性は認められなかった。(参照 34 : 資料番号②-10)

11
12 ヒマラヤウサギ (雌 13~14 匹/群、10 匹/無処置群) の妊娠 6 日から 18 日に塩酸クレ
13 ンブテロールを強制経口投与 (0、0.4、2、10 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日に胎児を
14 検査した。なお、対照群には蒸留水を投与する群の他に無処置群を設定した。

15 母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められず、一般状態及び
16 体重に投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量では、10 mg/kg 体重/日投与群
17 で妊娠 17~18 日に減少が認められた。臓器重量では、10 mg/kg 体重/日投与群で心臓及
18 び肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

19 胎児については、2 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少、吸収及び死亡胎児
20 率の増加、平均胎児体重の減少が認められた。胎児の形態学的所見には投与の影響は認
21 められなかった。

22 本試験において、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
23 の絶対及び比重量の増加が認められ、胎児では 2 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数
24 の減少、吸収及び死亡胎児率の増加、平均胎児体重の減少が認められたことから、母動
25 物に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日
26 であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(表 19) (参照 35 : 資料番号②-9)

27
28 **表 19 催奇形性試験 (ウサギ) で認められた毒性影響①**

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
10	・摂餌量の減少 ・心臓の絶対及び比重量の増加 ・肝臓の絶対及び比重量の増加	
2 以上	2 mg/kg 体重/日以下、毒性所見 なし	・生存胎児数の減少 ・吸収及び死亡胎児率の増加 ・平均胎児体重の減少
0.4 以下		毒性所見なし

29
30 ヒマラヤウサギ (雌 10 匹/群) の妊娠 8 日から 16 日に塩酸クレ
31 ンブテロールを強制経口投与 (0、0.01、1、50 mg/kg 体重/日) し、妊娠 30 日に胎児を検査した。

母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められず、一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。50 mg/kg 体重/日投与群で体重、摂餌量及び飲水量の減少が認められた。

胎児については、50 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少が認められた。また、50 mg/kg 体重/日投与群では、大部分の胎児が死亡し、生き残った胎児 7 匹中 6 匹に口蓋裂及び胸骨の骨癒合等が認められた。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群に体重、摂餌量及び飲水量の減少が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日投与群に吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少が認められたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。50 mg/kg 体重/日投与群では奇形胎児の増加が観察された。

(表 20) (参照 3、5、36 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号②-11)

表 20 催奇形性試験 (ウサギ) で認められた毒性影響②

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
50	<ul style="list-style-type: none"> ・体重の減少 ・摂餌量及び飲水量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚数の増加 ・生存胎児数の減少 ・胎児体重の減少 ・口蓋裂及び胸骨の骨癒合等
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

7. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 21 及び表 22 にまとめた。
(参照 37~44)

表 21 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvr</i>	10、50、100、500、1,000、5,000 µg/plate(±S9)	陰性 (参照 37 : 資料番号③-1)
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、 <i>E. coli</i> WP2(P)	40、200、1,000、2,500 µg/plate(±S9) 1)	陰性 (参照 38 : 資料番号③-2)
前進突然変異試験 (HGPRT) 2)	チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞株 (V-79)	10、100、500、1,000 µg/mL (–S9) 10、50、100、500、1,000 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 39 : 資料番号③-4)
前進突然変異試験	マウス L5178Y TK ⁺ リンフォーム細胞	300、400、500、600、700、800 µg/mL (±S9)	陰性 3) (参照 40 : 資料番号③-5)
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター肺由来	0.04、0.08、0.17 mg/mL(±S9)	陰性

	の線維芽細胞株 (V-79)		(参照 41 : 資料番号③-3)
	培養ヒトリンパ球	177.6、235.5、314、418.6、 558.1 µg/mL(-S9) 1,323、1,764、2,352、3,136 µg/mL(+S9)	陰性 4) (参照 42 : 資料番号③-6)

- 1) S9 はラット由来。
 2) 現在のプロトコールに基づかない。
 3) 700 及び 800 µg/mL (+S9) で増加。但し、再現性なし。
 4) +S9 で増加の場合あり。但し、再現性及び用量依存性なし。JECFA では遺伝毒性は陰性と評価。

表 22 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	0、0.006、0.5、50 mg/kg 体重/日、 2 日間連続経口投与	陰性 (参照 43 : 資料番号③-7)
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 骨髄細胞	19、60、186 mg/kg 体重/日、 5 日間連続経口投与	陰性 (参照 44 : 資料番号③-8)

上記のように、*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) のいずれにおいても代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。一方、マウスリンフォーマ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の結果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。また、*in vivo* の染色体異常試験の結果はいずれも陰性であったことから、塩酸クレンブテロールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

8. 刺激性試験 (参照 3 : JECFA FAS 38)

(1) 皮膚刺激性試験

Russian/Biberach ウサギ (6 匹) の皮膚に塩酸クレンブテロールを 28 日間閉塞塗布 ~~=(投与量不明)=~~した結果、皮膚刺激性は認められなかった。

(2) 筋肉内刺激性試験

ウサギ ~~(品種不明)~~ の背部筋肉内に塩酸クレンブテロール製剤を 0.5 mL 投与した結果、ごく軽度の出血、浮腫及び壊死が認められた。

(3) 眼粘膜刺激性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギ (6 匹) の左眼に塩酸クレンブテロール製剤 (0.1 mL) を注入した結果、中程度の刺激性が認められた。なお、投与 48 時間後には回復が認められた。

1
2 **9. 免疫毒性試験** (参照 3 : JECFA FAS 38)

3 モルモットを用いた塩酸クレンブテロールの皮膚感作性試験 (Buehler 法 : 有効効成
4 分として 70.4 µg/mL、Maximization 法 : 0.2 %溶液 + Freund's アジュバント) を実施
5 した結果、皮膚感作性は陰性であった。
6

7 **10. 一般薬理試験** (参照 45~52 : 資料番号⑤-1、資料番号⑤-2、資料番号⑤-3)

8 クレンブテロールの各種筋肉臓器への作用を β-受容体刺激薬であるイソプロテレ
9 ノール、サルブタモール及びクレンブテロールの代謝物である代謝物 A の作用と比較検
10 討した一般薬理試験を実施した。結果は表 17 に示されている。

11 ~~表 17 のように~~、主として β₁-受容体を有する心房及び消化管においては、クレンブテ
12 ロールの作用はイソプロテレノールよりもかなり弱くサルブタモールと同じ、もしくは
13 さらに弱かった (イソプロテレノール > サルブタモール ≥ クレンブテロール)。一方、
14 β₂-受容体を有する子宮 (妊娠/非妊娠)、血管及び気管平滑筋 (ヒスタミン収縮) におい
15 ては、クレンブテロール作用はイソプロテレノール、サルブタモールと同じ、もしくは
16 強かった (クレンブテロール ≥ イソプロテレノール、サルブタモール)。一方、プロスタ
17 グランジン F_{2α} (PGF_{2α}) 及びブラジキニンで収縮した気管では、クレンブテロールの
18 作用はイソプロテレノールに比べて弱かったが、最大効力は同じであった。また、自発
19 性収縮を起こした気管平滑筋においてはクレンブテロールの効力はイソプロテレノール
20 よりも強く、最大反応は同じであった。以上の結果より、クレンブテロールは β₂-受容
21 体に対して比較的選択性が高いことが確認された。また、ヒスタミンによる気管狭窄を
22 緩解したことから、気管支喘息に有効であることが示唆された。その他、神経刺激によ
23 る骨格筋収縮に対するクレンブテロールの影響は認められなかった。また、代謝物 A は
24 全ての臓器において明らかな作用は示さなかった。(参照 45 : 資料番号⑤-1)

25
26 ~~表 17 一般薬理試験概要①~~

27
28 クレンブテロールの循環器系、子宮、糖代謝等に対する ~~作用及び β-受容体刺激薬であ~~
29 ~~るイソプロテレノール及びサルブタモールと比較検討した~~ 一般薬理試験を実施した。結果
30 は表 23 に示されている。

31 ~~検討した全項目について、クレンブテロールは質的にイソプロテレノール及びサルブタ~~
32 ~~モールと同様の作用を示した。また、いずれもクレンブテロールのこれらの作用は~~ β 遮断
33 薬であるプロプラノロールの処置により抑制されたことから、β 受容体刺激作用を介する
34 作用と推察された。(参照 46 : 資料番号⑤-2)

35
36 表 23 一般薬理試験概要②

試験の種類	動物種	投与量 (µg/kg)	無作 用量 (µg/kg)	クレンブ テロール 作用量 (µg/kg)	結果の概要

呼吸循環器系への作用	① クレンプテロールの直接作用（大腿静脈内注入）					
	血圧	イヌ	10、30、100 i.v.	—	10	用量依存的な下降 （1時間以上持続）
	心拍数					用量依存的な増加 （1時間以上持続）
	左心室内圧					投与直後に用量依存性の一過性の減少。30 µg 投与群以上では回復したが、10 µg 投与群では逆に上昇。
	Max. dLVP/dt ⁸					10及び100 µg 投与群で軽度な増加傾向。
	大腿動脈血流量					
	② 迷走神経刺激による反応に及ぼす影響					
	血圧 心拍数	イヌ	10、30、100 i.v.	—	—	影響なし
	③ 総頸動脈閉鎖による反射性反応に及ぼす影響					
	血圧	イヌ	10、30、100 i.v.	30	100	総頸動脈閉鎖による上昇作用をクレンプテロールはいずれも抑制。
左心室内圧	10			30		
Max. dLVP/dt	30			100		
局所血流量に及ぼす影響	① 大腿動脈血流量(FBF)に及ぼす影響					
	血圧	イヌ	0.03、0.1、0.3、 1、3 i.a.	—	—	クレンプテロールは 0.1µg 投与群以上で用量依存的に FBFを増加 ⁹ 。
	心拍数			—	—	
	FBF			0.03	0.1	
	② 冠状動脈血流量(CBF)に及ぼす作用					
	CBF	イヌ	0.01~10 i.a.	0.1	0.3	クレンプテロールは 0.3 µg 以上で用量依存性に軽度増加。
③ 腎動脈血流量(RBF)に及ぼす影響						
RBF	イヌ	1、3、10 i.a.	—	—	クレンプテロールの影響なし	
正体位子宮	正体位子宮運動	ウサギ	0.01、0.1、1、10 i.v.	0.01	0.1	用量依存性に抑制 ¹⁰
	血中の Glu、乳酸及び遊離脂肪酸に及ぼす作用（被験物質の投与後 30 分及び 6 時間後に採血）					
	Glu 乳酸	ラット	1~30 p.o.	3	10	クレンプテロールは 10 µg 以上の用量で投与 30 分後に増加作用。
	遊離脂肪酸	ラット	1~3 p.o.	3	10	クレンプテロールは 10 µg 以上の用量で投与 6 時間後に増加作用。

⁸ 左心室内圧最大立ち上がり速度

⁹ プロプラノロール 0.5 mg/kg i.v.処置により抑制。

¹⁰ プロプラノロール 400 µg/kg i.v.処置により回復。

	肝臓並びに心臓のグリコーゲン量に及ぼす作用 (被験物質の投与後 30 分及び 6 時間後に臓器を摘出)					
	肝・心 グリコーゲン量	ラット	0.01~10 (mg/kg) p.o.	1 0.01	10 mg/kg (肝) 0.1 mg/kg (心)	クレンプテロールは投与 6 時間後に高用量で肝臓のグリコーゲン量を低下。一方、心臓のグリコーゲン量には著明な作用なし。
	カラゲニン(1%)浮腫に及ぼす作用 (投与後 1、2、3 時間後の浮腫率)					
	浮腫率 30%抑制	ラット	0.01~10 (mg/kg) p.o.		ED ₃₀ :0.016	いずれの被験物質も投与 1、2 時間後の浮腫を強く抑制。
	尿排泄並びに尿中への Na ⁺ 及び K ⁺ 排泄に及ぼす作用					
	尿排泄・Na ⁺ 及び K ⁺ の尿中排泄	ラット	0.3~10 p.o.	3	10 (Na ⁺ , K ⁺)	クレンプテロールは尿量に対し影響なし。 Na ⁺ 及び K ⁺ に対し、低下作用あるいは低下傾向を示す。
局所 麻酔 ・ 刺 激 作 用	① 表面麻酔作用					
	角膜反射	モルモット	0.03~0.1 %	0.1%	—	影響なし
	② 浸潤麻酔作用					
	皮膚反射	モルモット	0.01~0.1 %	0.03	0.1	非常に弱い作用あり
	③ 局所刺激作用					
	色素漏出	モルモット	0.1~1 %	0.1	0.3	非常に弱い作用あり
その他	血液像、血小板凝集能、凝固線溶系、溶血作用に対し、いずれも影響なし					

1
2 クレンプテロールの抗アレルギー作用を *in vivo* 及び *in vitro* で ~~サルブタモールと比較~~ 検
3 討した一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。
4 ~~以上の結果より、~~ *in vivo* 試験ではクレンプテロールの抑制作用は 0.01~0.1 mg/kg とい
5 う低用量で用量依存的に認められ、~~ED₃₀ 及び ED₅₀ 値よりクレンプテロールはサルブタ~~
6 ~~モールの 16~97 倍強い作用を示した。~~ ラット肥満細胞を用いたまた、 *in vitro* 試験におい
7 ては、クレンプテロールのヒスタミン遊離に対する抑制作用は高濃度でのみ認められたも
8 ~~の、サルブタモールよりも強い作用であった。~~ (参照 47: 資料番号⑤-3)

9
10 表 24 一般薬理試験概要②③

試験の種類	動物種	投与量 (mg/kg)	無作 用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
1. 血管透過性 (<i>in vivo</i>)					
デキストラン浮腫 (1% w/v、0.1 mL、右後趾 足趾皮下)	ラット	0.001~0.03 p.o.	0.001	0.003~0.03 抑制率: 0.01 (26%)、 0.03 (48%)	用量依存的な抑制 (強い抑制作用)

				ED ₃₀ : 0.01	
コンパウンド 48/80 による 血管透過性 (10 µg、0.1 mL、皮内)		0.01、0.03、 0.1 p.o.	—	0.01~0.1 抑制率 : 0.03 (30 %)、 0.1 (37 %) ED ₃₀ : 0.05	用量依存的な抑制
2. 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応 (<i>in vivo</i>)					
同種 ¹¹ PCA	ラット	0.01、0.1、1 p.o.	—	0.01~1 抑制率 : 0.1 (83 %)、 1 (89 %) ED ₅₀ : 0.05	用量依存的な抑制
異種 ¹² PCA		0.01~10 p.o.	—	0.01~1 抑制率 : 0.1 (63 %)、 1 (80 %) ED ₅₀ : 0.09	用量依存的な抑制
3. 肥満細胞からのヒスタミン遊離 (<i>in vitro</i>)					
コンパウンド 48/80 (0.5 µg/mL)	ラット	0.01~1 mM	0.01 mM	0.1~1 mM 抑制率 : 1 mM (15 %)	用量依存的な弱い抑制
アレルギー性 ¹³	肥満細胞	0.01~1 mM	—	0.01~1 mM 抑制率 : 1 mM (33 %)	用量依存的な抑制

1

2 1 1. ヒトにおける知見について

3 (1) 吸入投与試験 (参照 3、48 : JECFA FAS 38、資料番号⑨-3)

4 患者にクレンプテロールを吸入投与 (10 µg : 0.167 µg/kg 体重) したとき、軽度な血圧
5 の低下は認められたが、心電図検査で頻脈は認められなかった。また、心不整脈患者に同
6 用量のクレンプテロールを吸入投与したとき、異常は認められなかった。(参照 3 : JECFA
7 FAS 38)

8 気道疾患患者 (男性 : 13 名、女性 : 11 名、計 24 名、年齢 : 34~62 才) に塩酸クレン
9 ブテロールを単回吸入投与 (2.5、5、10、20 µg/ヒト) すると、いずれの用量においても
10 5 分以内に鎮痙作用が生じ、作用は投与 30 分~3 時間後で最大となり、6 時間後まで持続
11 した。なお、作用の発現は 5 µg/ヒト以上の用量に比べ、2.5 µg/ヒトでは遅かった。肺機
12 能への明らかな影響は 5 µg/ヒト以上投与群 (0.083 µg/kg 体重) で認められ、ごく軽度な
13 影響は 2.5 µg/ヒト投与群 (0.042 µg/kg 体重) でも認められた。(参照 3、48 : JECFA FAS
14 38、資料番号⑨-3)

15

16 (2) 単盲検クロスオーバー試験 (参照 3、5、49 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号
17 ⑨-1)

18 クレンプテロールの急性の気管支鎮痙作用及び副作用を確認するために、慢性の閉塞
19 性気道疾患患者 (男女各 3 名、平均年齢 55.7 歳、平均体重 73.2 kg、平均疾患歴 15 年)
20 に対して単盲検クロスオーバー試験を実施した。4 日間の投与期間のうち、初日はプラ

11 ラットに卵白アルブミン (1 mg/kg) を筋肉内注射するとともに *Bordetella oertussis* 2×10¹⁰ を腹腔内注射して免疫。

12 マウスに DNP-KLH (2 µg) とアルミニウムゲル (2 mg) を混和したものを腹腔内注射して免疫。

13 抗卵白アルブミン血清で受身感作した肥満細胞に卵白アルブミン (100 µg/mL) を添加。

1 セボを投与し、残りの3日間で各用量のクレムブテロールを無作為に割り当て経口投与
 2 (1、2.5、5 µg/ヒト)した。観察は投与2時間後まで行い、気管支抵抗、胸郭内ガス量、
 3 橈骨動脈拍動頻度、血圧について検査した。また、観察終了後、サルブタモールによる
 4 吸入投与(0.2 mg/ヒト)を行い、吸入による気管支鎮痙作用についても確認した。結果
 5 は表25に示されている。

6 本試験におけるNOAELは5 µg/ヒト/日(0.08 µg/kg 体重/日)であると考えられた。

7
 8 表25 単盲検クロスオーバー試験概要

被験物質	疾患	人数	年齢 (平均)	投与量 (µg/ヒト)	結果				
					気管支 抵抗	胸郭内 ガス量	橈骨動脈 拍動頻度	血圧	副作用
クレムブテ ロール	慢性閉 塞性気 道疾患	6	55.7	プラセ ボ	—	—	—	—	—
				1					
				2.5					
				5					
サルブタ モール				0.2 mg (吸入)	鎮痙 ¹⁾ 作用	低下	低下	低下 ²⁾	上肢の ³⁾ 振戦
NOAEL : 5 µg/ヒト/日 (0.08 µg/kg 体重/日)									

9 1) 明らかな気管支鎮痙作用。

10 2) 収縮期血圧の低下(25 µg 投与後のみ)。

11 3) 一過性の上肢の振戦(2例)。

12
 13 **(3) 経口投与試験(参照3、5、50 : JECFA FAS 38、EMEA(2)、資料番号⑨-2)**

14 クレムブテロールの気管支鎮痙作用について、以下の試験が実施された。試験では、
 15 慢性閉塞性気道疾患患者(計20名)をA及びBの2つのグループに分け、各用量のク
 16 レムブテロールを単回経口投与(A群は0、5、10、15、20、25、30 µg/ヒト、B群は0、
 17 1、2.5、5 µg/ヒト)を行った。投与10、30、60及び90分後に肺活量、呼吸気量、気
 18 道抵抗及び胸郭内ガス量について検査した。なお、いずれの群においても、最終投与の
 19 翌日に各用量のプラセボ投与を行った。結果は表26に示されている。

20 本試験におけるNOAELは2.5 µg/ヒト/日(0.042 µg/kg 体重/日)であると考えられ
 21 た。

22
 23 表26 気管支鎮痙作用に関する経口投与試験概要

群	疾患	肺結核	気管支 喘息	人数	年齢 (平均)	投与量 (µg/ヒト)	結果
A	慢性閉塞 性呼吸器 疾患 ¹⁾	+	—	10	46~75 (60.8)	5、10、 15、20、 25、30	5 ≤ 急性の気管支拡張作用あり 肺活量及び呼吸気量の増加 胸郭内ガス量の低下 気道抵抗の低下

B	慢性閉塞性呼吸器疾患	-	-	5	56~67 (65.2)	1、2.5、5	2.5 µg までプラセボと有意差なし
			+	5	34~57 (46.4)		1 µg 以上で気道抵抗の低下が認められたが用量依存性なし
NOAEL : 2.5 µg/ヒト/日 (0.042 µg/kg 体重/日)							

1) 両群(A、B)ともに気管支閉塞の程度は同等(平均抵抗: A群 8.68 cmH₂O/L/sec、B群 8.75 cmH₂O/L/sec)。

(4) 子供への投与試験 (参照 3 : JECFA FAS 38)

子供にクレブテロールを経口投与 (0.05~0.075 mg) したときに、軽度な頻脈が認められた。

(5) 女性への投与試験 (参照 3、51 : JECFA FAS 38、資料番号⑨-4)

30歳の女性にクレブテロールを30錠投与(0.6 mg:約10 µg/kg 体重)したときに、頻脈と高血圧が約1時間持続した。胃洗浄では錠剤は確認されず、チャコールと塩類下剤による処置を行った翌日には、脈拍及び血圧ともに回復が認められた。(参照 3 : JECFA FAS 38)

妊婦(妊娠24~35週、早産の分娩痛を伴う12名)にクレブテロールを以下の要領で経口投与した。投与開始日には、負荷量として2錠(1錠:40 µg、計80 µg)、その12時間後には1錠(40 µg)を服薬した。投与開始1日後以降は1/2錠(20 µg:維持量)を12時間間隔で1日2回、投与開始7日後まで服薬した。投与開始日、投与開始1、3、5、7日後に血液を各3回(①1回目の服薬直前、②服薬後3時間、③2回目の服薬直前)採取した。

投与開始1、3、5、7日後における平均血漿中濃度は0.266~0.328 ng/mLで、明らかな個体差はなく、負荷量により急速に定常状態に達したと考えられた。また、服薬間隔における血漿中濃度は次服薬直前にトラフ値として0.280 ng/mL、服薬3時間後にはピーク値として0.334 ng/mLを示し、トラフ/ピーク比は84%と高い安定性が認められた。さらに、クレブテロールの静脈内投与後の薬物動態パラメーターから、経口投与による生物学的利用率は80%以上であることが推測された。~~以上のように、クレブテロールは血漿中で高い安定性を示すことから、本試験で認められた臨床症状は確信の持てる所見であると考えられた。~~

クレブテロールの**有効性薬理作用**は、子宮収縮頻度の低下及び子宮収縮効果の評価から明らかに確認された。子宮収縮抑制薬の影響として知られる心血管系(心拍、血圧)に対する影響はほとんど認められなかったが、予想どおり、最も頻繁に散見された副作用は動悸と振戦であった。~~なお、ほとんど全ての患者において良好な忍容性耐性が認められた。~~(参照 51 : 資料番号⑨-4)

(6) 患者への投与試験 (参照 3、52、53 : JECFA FAS 38、資料番号⑨-5、追加資料)

1 閉塞性気道疾患患者（53名の外来患者、男性：35名、女性：18名、年齢：27~79才）
2 を用いて、クレンプテロール錠の1日2回の6ヶ月間連続経口投与（40 µg/ヒト/日）試
3 験を実施した。その結果、肺機能に対する有意な改善が認められた。副作用として軽度
4 な振戦やごく稀に軽度な頻脈が認められたが、患者は良好な忍容性耐性を示した。血液
5 生化学的検査では、クレアチニンキナーゼの有意な増加が認められた。（参照 52：資料
6 番号⑨-5）
7

8 喘息様気管支炎患者（49名）に対して、クレンプテロールを20~60 µg/ヒト/日（0.3~1.0
9 µg/kg 体重/日）の用量を1年間及び12週間（6週間毎に1週間の休薬期間）投与した。
10 その結果、投与に関連すると考えられる器質的変化、蓄積あるいは順応は認められなかつ
11 たが、肺機能に対する薬理効果が1年間及び12週間投与ともに認められた。副作用と
12 して、一過性の振戦が少数例でのみ認められた。（参照 3、53：JECFA FAS 38、追加資
13 料 F.LAUMEN）
14

15 (7) 副作用（中毒例）等について（参照 54~69）

16 海外で肥育目的として、違法にクレンプテロールを投与された家畜の肉や肝臓の摂取
17 によるヒトの中毒例について、以下の表 27 に示すような事例報告がなされている。ま
18 た、ヒトがクレンプテロールを摂取した時の中毒例及び筋肉増強目的で意図的に大量摂
19 取した時の中毒例について、表 28 に示す。

20 主な中毒症状は、頻脈、振戦、動悸、頭痛、めまい、神経過敏、嘔吐、低カリウム血
21 症及び白血球増加症等である。発症に年齢及び性差は認められていない。症状は早いも
22 ので摂取10分後から認められ、症状の持続は1.5時間~6日と様々である。一般に、中
23 毒症状は牛の肝臓を摂取した際に発生しているが、牛肉や豚の肺及び肝臓を摂取した場
24 合にも認められている。また、肝臓及び肉中にクレンプテロールが含まれる場合、
25 100~200 gの摂取（臨床用量の約5倍量と同等）により薬理学的影響が認められると考
26 えられている（参照 54：プラニパート再審査申請 別記様式第十号；Chan TYK, 1999）。
27 クレンプテロールは可食組織中で熱に安定であるため、加熱調理による防御は難しいと
28 されている（参照 54：プラニパート再審査申請 別記様式第十号；Chan TYK, 1999）。
29 なお、上記のクレンプテロールの副作用の中でも、特に低カリウム血症については重大
30 な副作用（外国症例）として国内のヒト用医薬品の添付文書に記載されている（参照 55：
31 日本医薬品集）。
32

33 表 27 違法にクレンプテロールを投与された家畜の肉や肝臓の摂取によるヒトの中毒例

国	人数	年齢 (平均)	摂取	発症時間	症状 ¹⁴	持続 時間 (平均)	排泄
スペイン	43 家族	1~68	肝臓 ¹⁵	101 分	筋振戦、動悸、神経過	40 時間	尿中

¹⁴ 動悸、振戦及び頭痛の症状は、ヒトにクレンプテロールを経口（10 µg×4回/日）投与した際に認められる。

¹⁵ 肝臓内のクレンプテロールの残留量：160~291 ppb

(参照 56 : G.A. Mitch ell et al.,19 98)				(0.5~6 時 間)	敏、頭痛、筋肉痛、め まい、悪心、嘔吐、発 熱、悪寒(年齢・性差 なし)	(8~96 時間)	(2~4 ppb) 摂取 40 時間後
スペイン (参照 57 : H.A. Kuipe r et al.,19 98)	232 症例		子牛 肝臓 舌	0.25~6 時間	頻脈、筋振戦、神経過 敏、筋肉痛、頭痛	90 分~ 6 日	尿中(n=47) (11~486µg/L) 血清(n=2) (<5 µg/L)
スペイン (参照 58 : Bilba o Gara y J,199 7)	15 名 男性 : 7 女性 : 8	6~44	子牛肝 臓 ¹⁶	0.5~2 時間 (93%)	振戦、動悸、不安神経 症、倦怠感、悪心、搔 痒感、頻脈 (100%)、低カリウ ム血症(66%)、 白血球増加症(28%)	72 時間 後には 67%が回 復	尿中 (50±42 ng/mL)
フランス (参照 57、 58、 59)	8 家族 (22 名)	—	子牛肝 臓 ¹⁷	1~3 時間	振戦、頭痛、頻脈	1~3 日	—
フランス (参照 57)	1 名 心臓疾 患あり	—	—	—	著しい動悸 ⇒心臓疾患を有する 者は影響が大きい。	—	—
イタリア (参照 60 : Vittor io Spora no et al.,19 98)	62 名	7~65 (30)	牛肉 ¹⁸	10~30 分 から 2~3 時間	動悸・頻脈・神経過敏 (91%)、振戦(88%)、 胃腸症状(65%)、めま い(42%)、筋肉痛 (20%)、頭痛(18%)、 無力症または意識混 濁、洞頻脈 (ECG、 120~150 拍/分)、心房 細動(1 名)	—	—
イタリア (参照 61 :	15 名	20~30 (27)	子牛肉	0.5~3 時間	手足の震え、動悸、め まい、頭痛、ほてり、 呼吸困難、頻脈、神経	3~5 日	尿中 (2~98 ng/mL)

¹⁶ 肝臓内のクレブテロールの残留量 : 500 ppb

¹⁷ 肝臓内のクレブテロールの残留量 : 375~500 µg/kg

¹⁸ 牛肉 (牛肉薄切り、ひき肉含む) 中濃度 : 0.8~7.4 mg/kg (ELISA 検出)

Gianfranco Brambilla et al.,2000)					過敏、呼吸促迫、顔面紅斑、感覚異常、悪心、嘔吐、水晶体調節疾患、筋肉痛、高血糖、低カリウム血症、白血球増加症等		摂取 48 時間後
アジア (参照 54 : Chan TYK, 1999)	—	—	豚 肺・肝	—	—	—	—

1 —：記載なし

2

3 表 28 ヒトがクレンプテロールを摂取した時の中毒例及び筋肉増強目的で意図的に大量
4 摂取した時の中毒例

国	人数	年齢 (平均)	摂取	発症 時間	症状	持続 時間 (平均)	排泄
アメリカ (参照 62 : Robert J.H et al.,2001)	1 名	28	クレンプ テロール	1 時間 以内	持続性の洞頻脈、動悸、嘔吐、低カリウム血症(2.4 mmol/L)、低リン血症(0.29 mmol/L)、低マグネシウム血症(0.76 mmol/L)	20 時間 以上	—
28 歳の女性。 クレンプテロールを指先に付けて摂取後、1 時間以内に中毒症状発症。クレンプテロールは、ボディビルダーの友人が筋肉増強目的で使用していた。 治療：メトプロロール、塩化カリウム、チャコール							
アメリカ (参照 63 : Pareena Bilkoo et al.,2007)	1 名	55	クレンプ テロール	—	頻拍性の心房細動、急性の心筋梗塞、低カリウム血症、白血球増加症、高血糖、代謝性アシドーシス	—	—
55 歳の男性。2 型糖尿病。 ヘロインと混合されたクレンプテロールによる中毒。 治療：ドーパミン、ノルエピネフリン、塩化カリウム、インスリン他							
ポーランド (参照 64 : Chodorows ki Z. et al.,1997)	1 名	21	クレンプ テロール	—	頻脈、頭痛、めまい、振戦、発汗、筋力低下、興奮、低カリウム血症(2.6 mmol/L)	—	—
21 歳のボディビルダー。中毒発症 1 週間前から、筋肉増強の目的で 1 日 2 錠 (20 mg) のクレンプテロールを服用。中毒症状を発症した日は、オレンジジュースとともに 48 錠 (4.8 g)							

のクレンプテロールを服用。治療：プロプラノール（1.0 g）、塩化カリウム（60 mmol）

－：記載なし

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

マウス、ラット、イヌ及び馬を用いた亜急性毒性試験が実施された。β-アドレナリン作動薬の薬効として周知されているものとして頻脈がある。また、副作用として心筋壊死の報告がなされている。クレンプテロールにおいても低用量から心臓への影響が認められており、頻脈や心筋壊死・線維化が各動物で認められている。なお、心筋壊死・線維化は主に左心室乳頭筋に局限してみられた。~~雌に比べて雄でより顕著にみられる傾向が認められた。~~

マウスでは、1ヶ月間の亜急性毒性試験で心筋壊死と肝臓の絶対重量の増加が認められており、NOAELは2.5 mg/kg 体重/日と設定されている。しかしながら、本試験は血液生化学的検査の実施がなされていないことから、ADIの設定にはデータの量及び質ともに不十分であることが示唆された。

ラットを用いた1、3及び6ヶ月間の亜急性毒性試験が実施されており、心臓毒性及び肝臓毒性が認められた。ラットを用いた試験の中で、唯一NOAELが得られている1ヶ月間の試験では、血液生化学的検査の結果（Gluの減少）を基にNOAELとして1 mg/kg 体重/日が設定された。しかしながら、3ヶ月間の試験では、経口投与の用量としては最低用量である0.4 mg/kg 体重/日から心筋線維化が認められており、ラットではこの心筋病変の結果をもとにLOAEL 0.4 mg/kg 体重/日が得られた。6ヶ月間の試験の結果からも、心筋壊死の発生及びその程度には明らかな用量依存性が認められた。最も低いLOAELは3ヶ月間の試験で得られた0.4 mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた13週間の経口投与試験では、~~低用量から頻脈と心筋線維の変性及び線維化巣が壊死の発生は同用量から~~認められることから、ラットでみられた両所見との~~には~~関連性が示唆される。頻脈に対するLOAELは0.4 mg/kg 体重/日が得られた。

馬を用いた経口投与による試験においても、主な所見として頻脈が認められた。

(2) 慢性毒性・発がん性試験

慢性毒性試験はラット及びイヌ、発がん性試験はマウス及びラットを用いて実施されている。

ラットの12ヶ月間の慢性毒性試験では、亜急性毒性試験に比し心筋線維化のは対照群においても発生頻度が対照群においても増加し認められ、明らかな用量依存性も認められないことから、投与群で認められた変化も被験物質の影響ではなく加齢性変化として評価されているが、低用量から心臓及び肺重量の増加が認められた。18ヶ月間の慢性毒性試験では、低用量の0.1 mg/kg 体重/日から徐脈や心拍数低下等が認められ、~~他の試験と相反する結果が得られた。また、~~心臓の組織化学検査では低用量から各種酵素系に変動が認められたが、EMEAではこの結果をもとに本試験におけるNOAELは設

1 定していない。最も低い LOEAL は 12 ヶ月間の試験で得られた 0.01 mg/kg 体重/日
2 あった。

3 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壊死の
4 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。

5 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
6 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
7 では全投与群で神経過敏、筋緊張、攻撃性及び体重低値が認められたことから両試験と
8 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
9 LOEAL 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。

11 (3) 生殖発生毒性試験

12 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、
13 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。

14 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
15 試験では 15 µg-50 mg/kg 体重/日投与群の雄親動物に体重増加抑制興奮が認められたこ
16 とから、親動物に対する NOAEL は 7.5 µg-7 mg/kg 体重/日、F₁ 児では 1 mg/kg 体重/
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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/
22 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
23 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
24 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
25 対する LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 れた。よって、母体に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 0.03
32 mg/kg 体重/日、催奇形性の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日が得られた。

33 以上の試験から得られる最小の NOAEL は、ラット児親動物に対する 7.5- 15 µg/kg
34 体重/日であると考えられる。

36 ・JECFA では、Russians/Biberach ウサギを用いた試験で、0.1 mg/kg 体重/日以上で
37 骨化遅延が認められていることから、ウサギを用いた催奇形性試験の NOAEL は 0.03
38 mg/kg 体重/日と評価している。但し、Russians/Biberach ウサギは骨化遅延の好発系統
39 であることが知られている。

1 (4) 遺伝毒性試験

2 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
3 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
4 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を用いた前進突
5 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、
6 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、クレンプテロールは特段
7 問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

8 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
9 性試験 (最高用量:それぞれ 25 mg/kg) で発がん性は認められていない。しかしながら、
10 SD 系ラットを用いた 2 年間の発がん性試験では、25 mg 投与群で卵巣間膜に平滑筋腫
11 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
12 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
13 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 (Gopinath and Gibson, 1987;
14 Poynter, D. 1978)。またラットの発がん感受性には系統差が存在し、SD 系は高感受性
15 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
16 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
17 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
18 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に平滑筋腫の発生増加に関
19 する報告例はない。以上のことから、クレンプテロールは生体にとって問題となるよう
20 な発がん性はないものと考えられる。また、動物用医薬品製剤が適切に使用される限り
21 において、ヒトが食品を通じて高濃度のクレンプテロールを継続的に摂取する可能性は
22 事実上ないことから、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

24 (5) 一般薬理試験

25 イソプロテレノールの各種筋肉臓器、循環器系、糖代謝及び抗アレルギー作用等に対
26 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
27 ンプテロールの代謝物である代謝物 A と比較検討した試験が実施されている。その結果、
28 クレンプテロールの β_2 受容体選択性及び気管支喘息への有効性が確認された。また、
29 検討した各種項目について、クレンプテロールは類薬と同等あるいはより強い効力を示
30 した。なお、代謝物である代謝物 A には明らかな薬理作用は認められなかった。

32 (6) ヒトにおける影響

33 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
34 が、最も一般的かつ深刻な有害作用はクレンプテロールが肥育目的として不法投与され
35 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
36 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
37 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
38 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 0.25~6 時間に認め
39 られ、長いものでは 6 日後まで持続する。

40 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

1 た肉類の摂取でヒトに中毒は起こり得ないが、違法に過剰量投与された肉を摂取した場
2 合は100~200 gの摂取により中毒症状が認められる可能性があり、公衆衛生上の問題と
3 なる可能性がある。

4 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。
5 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
6 る。

7 なお、ヒト用医薬品の副作用として、 β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の減少
8 が報告されているが、実施されたいずれの試験においても血清カリウム値の減少は認め
9 られなかった。

11 2. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

12 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
13 ら、ADIを設定することが可能である。

14 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、
15 ヒトの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
16 は0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

17 この知見からNOAEL 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に安全係数として個体差10を適用し、ADI
18 は0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と設定することが適当であると考えられた。

20 3. 食品健康影響評価について

21 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
22 用することが適当と考えられる。

24 クレンプテロール 0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

26 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
27 とする。

1 <別紙 1： 卵巣間膜における平滑筋腫>

2 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
3 巣間膜に平滑筋腫の発生が報告されており（参照 65、66、67：参考文献⑪-1、⑪-2、⑪
4 -3）、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：
5 EMEA(2)）。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
6 65、66：参考文献⑪-1、⑪-2）、 β -アドレナリン受容体作動薬に起因する本腫瘍の好発
7 系統としてSD（Charles River CD系）、Long-Evans（有色）及びWistar（Jcl）系が
8 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 67：参考文献⑪-3）。な
9 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
10（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
11 照 68：参考文献⑪-4）。

12 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
13 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
14 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
15 体を発現していることが知られており（参照 67：参考文献⑪-3）、本腫瘍の発生には β_2 -
16 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：資料番号
17 ④-2）。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
18 でなされている（参照 67：参考文献⑪-3）。両化合物をSD系ラットに104週間経口投
19 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
20 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
21 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
22 ノールの同時投与により抑制されている（参照 68：参考文献⑪-4）。つまり、 β -アドレ
23 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
24 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
25 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
26 ンテロール（Zinterol）、リプロテロール（Reproterol）及びマブテロール（Mabuterol）
27 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
28 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
29 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
30 されている（参照 65、67、69：参考文献⑪-1、⑪-3、⑪-5）。

31 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
32 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
33 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
34 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 69：参考文献⑪-5）。
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 ら、本所見はクレンブテロールの発がん性を示唆するものではなく、むしろ薬理作用に

- 1 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
- 2 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。

1 <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

2

1 <別紙3：検査値等略称>

略称	名称
ACPase	Acid phosphatase <u>酸性ホスファターゼ</u>
ALP -ase	Alkaline phosphatase — <u>アルカリホスファターゼ</u>
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	Effective dose 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	<u>L-lactate dehydrogenase</u> <u>L-乳酸デヒドロゲナーゼ</u>
NADH·TR	Nicotinamide-adenine dinucleotide tetrazolium reductase
Plt	血小板数
SDH	Succinate dehydrogenase <u>コハク酸デヒドロゲナーゼ</u>
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

1 <参照>

- 2 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
3 請; 調査概要
- 4 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
5 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑧-1
- 6 3 JECFA. “Clenbuterol”, WHO Food Additives Series, No.38,,1996
- 7 4 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
8 CLENBUTEROL HYDROCHLORIDE, SUMMARY REPORT (1), 1995
- 9 5 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
10 CLENBUTEROL, SUMMARY REPORT (2), 2000
- 11 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. ベンチプルミンシー
12 ロップ再審査申請; 概要
- 13 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
14 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-1
- 15 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
16 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-2
- 17 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
18 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-3
- 19 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
20 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-4
- 21 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
22 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-5
- 23 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
24 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑥-8
- 25 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
26 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑦-2
- 27 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
28 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑦-3
- 29 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
30 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑦-4
- 31 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
32 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑦-5
- 33 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
34 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-1
- 35 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
36 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-2
- 37 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
38 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-3
- 39 20 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
40 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-5

- 1 21 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
2 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-6
- 3 22 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
4 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-7
- 5 23 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
6 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-8
- 7 24 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
8 影響評価に係る補足資料; 資料番号①-9
- 9 25 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
10 影響評価に係る補足資料; 資料番号④-1
- 11 26 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
12 影響評価に係る補足資料; 資料番号④-2
- 13 27 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
14 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-1
- 15 28 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
16 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-2
- 17 29 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
18 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-3
- 19 30 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
20 影響評価に係る補足資料; 資料②-4
- 21 31 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
22 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-5
- 23 32 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
24 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-6
- 25 33 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
26 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-8
- 27 34 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
28 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-10
- 29 35 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
30 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-9
- 31 36 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
32 影響評価に係る補足資料; 資料番号②-11
- 33 37 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
34 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-1
- 35 38 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
36 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-2
- 37 39 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
38 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-4
- 39 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
40 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-5

- 1 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
2 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-3
- 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
4 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-6
- 5 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
6 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-7
- 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
8 影響評価に係る補足資料; 資料番号③-8
- 9 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
10 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑤-1
- 11 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
12 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑤-2
- 13 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
14 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑤-3
- 15 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
16 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑨-3
- 17 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
18 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑨-1
- 19 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
20 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑨-2
- 21 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
22 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑨-4
- 23 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
24 影響評価に係る補足資料; 資料番号⑨-5
- 25 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
26 影響評価に係る補足資料; 追加資料
- 27 F.LAUMEN. Untersuchungen zur Dauerbehandlung und Kumulation mit
28 Clenbuterol.
- 29 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
30 請 別記様式第十号; Chan TYK, Health Hazards Due to Clenbuterol Toxicology,
31 Journal of toxicology. Clinical toxicology, 37 (4), 1999, p517-519
- 32 55 “塩酸クレンブテロール”. 日本医薬品集 医療薬. 株式会社じほう, 2007 年版,
33 p743-744
- 34 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
35 請 別記様式第十号; G.A.Mitchell et al., Illegal Use of β -Adrenergic Agonists in
36 the United States, J.Anim.Sci, 76, 1998, p208-211
- 37 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
38 請 別記様式第十号; H.A.Kuiper et al., Illegal Use of β -Adrenergic Agonists :
39 European Community, J.Anim.Sci., 76, 1998, p195-207
- 40 58 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

- 1 請 別記様式第十号; Bilbao Garay J et al., Clenbuterol poisoning. Clinical and
2 analytical data on an outbreak in Mostoles, Madrid., Revista Clinica Espanola,
3 197(2), 1997, P92-95
- 4 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. プラニパート再審査申
5 請 別記様式第十号; Pulce C et al., Collective human food poisonings by
6 Clenbuterol Residues in Veal Liver, Veterinary and Human toxicology, 33(5), 1991,
7 p480-481
- 8 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
9 請 別記様式第十号; Vittorio Sporano et al., Clenbuterol residues in Non-Liver
10 Containing Meat as a Case of Collective Food Poisoning Veterinary and human
11 toxicology 40(3), 1998, p141-143
- 12 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
13 請 別記様式第十号; Gianfranco Brambilla et al., Clinical and pharmacological
14 profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy,
15 Toxicology Letters, 114, 2000, p47-53
- 16 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
17 請 別記様式第十号; Robert J.H. et al., Clenbuterol Ingestion Causing Prolonged
18 Tachycardia, Hypokalemia, and Hypophosphatemia with Confirmation by
19 Quantitative Levels, Journal of Toxicology .Clinical Toxicology, 39(4), 2001,
20 p339-344
- 21 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. プラニパート再審査申
22 請 別記様式第十号; Pareena Bilkoo et al., Clenbuterol Toxicology : An Emerging
23 Epidemic A Case Report and Review, 71(2), 2007, p89-91
- 24 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
25 影響評価に係る補足資料; 参考文献⑩-10; Chodorowski Z. et al., Acute poisoning
26 with clenbuterol – a case report, Przegląd lekarski, 54(10), 1997, p763-764
- 27 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
28 影響評価に係る補足資料; 参考文献⑩-1
29 L.W.Nelson et al., Mesovarial Leiomyomas in Rats in a Chronic Toxicity Study
30 of Soterenol Hydrochloride, Veterinary Pathology, 8, 1971, p452-457
- 31 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
32 影響評価に係る補足資料; 参考文献⑩-2
33 L.W.Nelson et al., Mesovarial Leiomyomas in Rats in a Chronic Toxicity Study of
34 Mesuprine Hydrochloride, Toxicology and Applied Pharmacology, 23(4), 1972,
35 p731-737
- 36 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
37 影響評価に係る補足資料; 参考文献⑩-3
38 C.Gopinath et al., Mesovarian Leiomyomas in the Rat, Environmental Health
39 Perspectives, 73, 1987, p107-113
- 40 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

- 1 影響評価に係る補足資料; 参考文献①-4
2 J.P.Gibson et al., Induction of Uterine Leiomyomas in Mice by Medroxalol and
3 Prevention by Propranolol, Toxicologic Pathology, 15(4), 1987, p468-473
4 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
5 影響評価に係る補足資料; 参考文献①-5
6 D.Poynter, Salbutamol: lack of evidence of tumour induction in man, BRITISH
7 MEDICAL JOURNAL, 7, 1978, p46-47
8