資料 3－1

# 動物用医薬品専門調査会における審議状況について

## 1．審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクレンブテロールに係る食品健康影響評価（平成 18 年 10 月 16 日付　厚生労働省発食安第 1016004 号、平成 19 年 1 月 12 日付　厚生労働省発食安第 0112014 号）については平成 20 年 12 月 1 日に開催された第 102 回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

## 2．クレンブテロールに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

### 1）募集期間

平成 21 年 2 月 26 日（木）開催の食品安全委員会（第 275 回会合）終了後、平成 21 年 3 月 27 日（金）まで。

### 2）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

### 3）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

# 動物用医薬品評価書

# クレンブテロール

２００９年２月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

頁

〇審議の経緯…… 4
〇食品安全委員会委員名簿…… 4
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿…… 5
〇要約…… 6

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要…… 7
１．用途…… 7
２．有効成分の一般名…… 7
３．化学名…… 7
４．分子式…… 7
５．分子量…… 7
６．構造式…… 7
７．開発の経緯…… 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要…… 8
１．薬物動態試験…… 8
（１）薬物動態試験（妊娠マウス及びラット）…… 8
（２）薬物動態試験（ラット）…… 8
（３）薬物動態試験（イヌ）…… 13
（４）薬物動態試験（代謝、ラット及びイヌ）…… 14
（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）
…… 15
（６）薬物動態試験（牛）…… 16
（７）薬物動態試験（馬）…… 18
（８）薬物動態試験（サル及びヒヒ）…… 18
（９）ヒトにおける知見…… 19
２．残留試験…… 19
（１）残留試験（牛）…… 19
（２）残留試験（乳汁）…… 20
３．急性毒性試験…… 22
（１）急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）…… 22
（２）急性毒性試験（イヌ）…… 23
４．亜急性毒性試験…… 23
（１）１ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）…… 23
（２）３ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）…… 24

（３）６ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）…… 26
（４）１３週間亜急性毒性試験（イヌ）…… 27
（５）６４日間亜急性毒性試験（馬）…… 30
（参考）１ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）…… 30
５．慢性毒性試験及び発がん性試験…… 30
（１）１２ヶ月間慢性毒性試験（ラット）…… 30
（２）１８ヶ月間慢性毒性試験（ラット）…… 32
（３）１年間慢性毒性試験（イヌ）…… 33
（４）２年間発がん性試験（マウス）…… 35
（５）２年間発がん性試験（ラット）…… 36
６．生殖発生毒性試験…… 37
（１）１世代繁殖試験（ラット）…… 37
（２）２世代繁殖試験（ラット）…… 38
（３）催奇形性試験（ラット）…… 39
（４）周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（ラット）…… 42
（５）催奇形性試験（ウサギ）…… 42
７．遺伝毒性試験…… 44
８．刺激性試験…… 45
（１）皮膚刺激性試験…… 45
（２）筋肉内刺激性試験…… 45
（３）眼粘膜刺激性試験…… 45
９．免疫毒性試験…… 45
１０．一般薬理試験…… 45
１１．ヒトにおける知見について…… 49
（１）吸入投与試験…… 49
（２）単盲検クロスオーバー試験…… 49
（３）経口投与試験…… 50
（４）子供への投与試験…… 50
（５）女性への投与試験…… 50
（６）患者への投与試験…… 51
（７）副作用（中毒例）等について…… 51

Ⅲ．食品健康影響評価…… 54
１．毒性学的影響について…… 54
（１）亜急性毒性試験…… 54
（２）慢性毒性・発がん性試験…… 54
（３）生殖発生毒性試験…… 55
（４）遺伝毒性・発がん性試験…… 55
（５）一般薬理試験…… 56
（６）ヒトにおける影響…… 56

２．一日摂取許容量（ADI）の設定について…… 57
３．食品健康影響評価について…… 57

・別紙１：卵巣間膜における平滑筋腫…… 58
・別紙２：クレンブテロールの代謝物…… 59
・別紙３：検査値等略称…… 60
・参照…… 61

〈審議の経緯〉

2005 年　11 月　29 日　暫定基準告示（参照 1）
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いて要請（17 消安第 13900 号）
2006 年　 4 月　25 日　関係書類の接受
2006 年　 4 月　27 日　第 141 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年　 4 月　28 日　第 51 回動物用医薬品専門調査会
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ついて要請（厚生労働省発食安第 1016004 号）、関係書類の接受
2006 年　10 月　19 日　第 164 回食品安全委員会（要請事項説明）
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経口投与剤（ベンチプルミンーシロップ）」の再審査に係る食品健康影響評価について要請（18 消安第 10556 号）
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ついて要請（厚生労働省発食安第 0112014 号）
2007 年　 1 月　15 日　関係書類の接受
2007 年　 1 月　18 日　第 174 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　10 月　28 日　第 99 回動物用医薬品専門調査会
2008 年　12 月　 1 日　第 102 回動物用医薬品専門調査会
2009 年　 2 月　26 日　第 275 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006 年 6 月 30 日まで）

寺田　雅昭　（委員長）
寺尾　允男　（委員長代理）
小泉　直子
坂本　元子
中村　靖彦
本間　清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）

寺田　雅昭　（委員長）
見上　彪　　（委員長代理）
小泉　直子
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
本間　清一

（2006 年 12 月 21 日から）

見上　彪　　（委員長）
小泉　直子　（委員長代理*）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄**
本間　清一

*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

三森　国敏　(座長)
井上　松久　(座長代理)
青木　宙　　津田　修治
明石　博臣　　寺本　昭二
江馬　眞　　長尾　美奈子
大野　泰雄　　中村　政幸
小川　久美子　林　真
渋谷　淳　　藤田　正一
嶋田　甚五郎　吉田　緑
鈴木　勝士

(2007年9月30日まで)

三森　国敏　(座長)
井上　松久　(座長代理)
青木　宙　　寺本　昭二
明石　博臣　　長尾　美奈子
江馬　眞　　中村　政幸
小川　久美子　林　真
渋谷　淳　　平塚　明
嶋田　甚五郎　藤田　正一
鈴木　勝士　　吉田　緑
津田　修治

(2008年3月31日まで)

三森　国敏　(座長)
井上　松久　(座長代理)
青木　宙　　寺本　昭二
今井　俊夫　　頭金　正博
今田　由美子　戸塚　恭一
江馬　眞　　中村　政幸
小川　久美子　林　真
下位　香代子　山崎　浩史
津田　修治　　吉田　緑
寺岡　宏樹

(2008年4月1日から)

三森　国敏　(座長)
井上　松久　(座長代理)
青木　宙　　寺本　昭二
今井　俊夫　　頭金　正博
今田　由美子　戸塚　恭一
江馬　眞　　中村　政幸
小川　久美子　能美　健彦
下位　香代子　山崎　浩史
津田　修治　　吉田　緑
寺岡　宏樹

## 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、各種評価書等、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績等は、薬物動態（マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル、ヒヒ、牛、馬及びモルモット）、残留（牛及び乳汁）、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性（マウス、ラット、イヌ及び馬）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、刺激性、免疫毒性、一般薬理、ヒトにおける知見等である。

試験の結果から、クレンブテロール投与による影響は、主に心臓、肝臓、神経系等に対して認められた。また、発がん性は認められず、特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、一日摂取許容量（ADI）の設定は可能であると考えられた。

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 μg/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 μg/kg 体重/日であった。この知見から NOAEL 0.042 μg/kg 体重/日に安全係数として個体差 10 を適用し、ADI は 0.004 μg/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 μg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

## Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要（参照 1）

### １．用途

繁殖用剤及び循環・呼吸器官用剤

### ２．有効成分の一般名

和名：クレンブテロール

英名：Clenbuterol

### ３．化学名

IUPAC

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

CAS (No. 37148-27-9)

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] ベンゼンメタノール

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

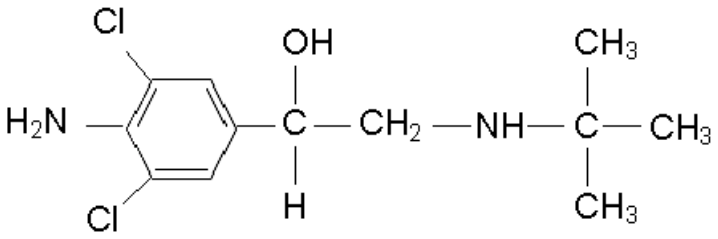
### ４．分子式（参照 2）

$C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$

### ５．分子量（参照 2）

277.19

### ６．構造式（参照 2）




### ７．開発の経緯（参照 1、3~6）

クレンブテロールは 1971 年にドイツで $\beta_1$ 作用が少なく、$\beta_2$ 作用の強いアドレナリン $\beta$ 受容体刺激薬の探索を目的として合成された数多くのアミノ-ハロゲン置換フェニル-エタノールアミン類の中から見出された化合物で、気管支拡張作用を有するとともに、子宮収縮を抑制する作用を示す。

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

ヒト用医薬品としては、塩酸クレンブテロールが気管支拡張薬として海外で開発・販売され、日本においても1986年3月に承認され使用されている。動物用医薬品としては、塩酸クレンブテロールが牛用の子宮弛緩薬として開発され、1979年以降にドイツを始め12ヵ国において承認されており、日本でも1998年9月に承認されている。

なお、クレン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]が設定されている。

## Ⅱ．安全性に係る試験の概要

### １．薬物動態試験

#### （１）薬物動態試験（妊娠マウス及びラット）（参照3）

妊娠マウス（系統不明、匹数不明）に$^{14}$C-標識クレンブテロールを単回静脈内投与（5 mg/kg体重）し、薬物動態を調べた。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度の放射活性が確認された。また、放射活性は胎児の肝臓、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有意に低かった。

妊娠ラット（系統不明、匹数不明）に$^{14}$C-標識クレンブテロールを静脈内あるいは経口投与（投与量不明）した。投与3時間後、妊娠ラットの胎盤中のクレンブテロールは母動物あるいは胎児の血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、クレンブテロー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。

#### （２）薬物動態試験（ラット）（参照3、7）

##### ① 結紮腸管からの吸収

ラット（Wistar系、7~8週齢、雄、3匹/群）の空腸上部の両端を結紮し、$^{14}$C-標識クレンブテロールを結紮腸管内腔に投与（2 μg/匹）し、腸腔残存量と腸壁貯留量を調べた。投与10、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失は2相性を示し、$T_{1/2}$はα相で7分、β相で144分であり、投与1時間後には投与量の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。（参照7）

##### ② 血中濃度

ラット（Wistar系、7~8週齢、雄、3匹/群）に$^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（200 μg/kg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時間後で、以降は3相性（α相 $T_{1/2}$=30分：投与1~4 時間後、β相 $T_{1/2}$=4.3時間：投与 4~24 時間後、γ相 $T_{1/2}$=27.0 時間：投与 24~96 時間後）の減少を示し、$AUC_{0\text{-}24h}$は253.6 ng･h/mLであった。また、全血中放射活性濃度も同様の推移を示した。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、投与4時間後ま

[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

で約 25 %と見積られ以後は減少した。（表 1）（参照 7）

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹/群）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回静脈内投与（20 μg/kg 体重）し、経時的（投与 5 及び 15 分、1、2、4、8 及び 24 時間後）に血漿中放射活性濃度の推移を調べた。また、同様に単回経口投与（20 μg/kg 体重）し、経時的（投与 30 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、前述の 200 μg/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 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 相性の減少を示し、$T_{1/2}$ は 3.3 時間（投与 1~8 時間後）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 28.8 ng･h/mL であった。静脈内投与では投与 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 時間（投与 1~8 時間後）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 31.0 ng･h/mL であり、経口投与時とほぼ同様であった。（表 1）（参照 7）

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薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 投与量 (μg/kg 体重) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (時間) | $T_{1/2}$ (時間) | $AUC_{0\text{~}24h}$ (ng・h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 200 | 38 | 1 | α 相: 0.5＜投与 1~4 時間後＞<br>β 相: 4.3＜投与 4~24 時間後＞<br>γ 相: 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 |

1) 投与 5 分後の値

前処置としてクレンブテロールを 6 ヶ月間反復経口投与（5 mg/kg 体重/日）したラットの血漿中濃度は、未処置のラットにクレンブテロールを単回経口投与（5 mg/kg 体重）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続性効果に起因すると考えられた。（参照 3）

**③ 体内分布（単回及び連続投与）**

**a. 単回投与**

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、1 匹/群）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（500 μg/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）

ラット（系統不明、性別不明、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを経口投与（5 及び 10 mg/kg 体重）し、薬物動態を調べた。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）

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹/群）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（200 μg/kg 体重）あるいは単回静脈内投与（200 μg/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 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 24 時間後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＞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 |

N.D.：検出されず

リンパ節Ⅰ：顎下リンパ節、リンパ節Ⅱ：腸間膜リンパ節

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）

**b. 連続投与**

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹/群）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを 1 日 1 回、7 日間あるいは 13 日間反復経口投与（200 μg/kg 体重）し、7 及び 13 回投与終了 24 時間後、13 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 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）倍の範囲であり、濃度の増加量でみると肝臓（183 ng/g）、腎臓（137 ng/g）及び甲状腺（70 ng/g）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組織は飽和傾向を示し、クレン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。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 3）（参照 7）

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（クレンブテロール相当量 ng / 組織湿重量 g）n=3

| 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. |

N.D.：検出されず

リンパ節Ⅰ：顎下リンパ節、リンパ節Ⅱ：腸間膜リンパ節

**④ 血漿タンパク結合率（*in vivo*, *in vitro*）**

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（200 μg/kg 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り採血して得られた血漿に $^{3}$H-標識クレンブテロールと非標識クレンブテロールを 0.3、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、タンパク結合率を調べた。

*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、ほぼ一定の結合率を示した。（参照 7）

**⑤ 排泄**

ラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹/群）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを経口及び静脈内投与（200 μg/kg 体重）し、尿（投与後 6、12、24、48、72、96、120 時間）及び糞（投与後 12、24、48、72、96、120 時間）中排泄率について調べた。

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 %、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は尿中へ排泄され、尿及び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かった。（表 4）（参照 7）

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 |

ラット（系統不明、性別不明、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを経口投与（2 mg/kg 体重）した際は、投与後 48 時間の尿中に約 60 %の排泄が認められ、クレンブテロールが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、比較的低いことが確認された。（参照 3）

**⑥ 胆汁中排泄**

胆管カニュレーションを施したラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを十二指腸内投与（200 μg/kg 体重）し、投与後のカニューレから滴下する胆汁の経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 40~60 分後にピークに達し（排泄速度は 5.9 %/h）、投与後 6 時間までに排泄はほぼ完了した。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 %であった。（参照 7）

**⑦ 腸肝循環**

胆管カニュレーションを施したラット（Wistar 系、7~8 週齢、雄、2 匹）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを十二指腸内投与（200 μg/kg 体重）して得られた胆汁を、別のラット（雄、3 匹）の十二指腸内に投与（0.8 mL/匹）し、腸肝循環を調べた。

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 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。（参照 7）

**（3）薬物動態試験（イヌ）**（参照 3、8）

イヌ（ビーグル種、概ね 9 ヶ月齢、雄 3 匹）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回強制経口投与（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合率を調べた。（表 5、6）

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 2 相性の減少を示した。Log（血液中濃度）－時間曲線から、全血中濃度からみた $\alpha$ 相の $T_{1/2}$ は 1.8 時間、$\beta$ 相の $T_{1/2}$ は 21.2 時間、$AUC_{0\text{-}96h}$ は 1.43 h･μg/mL であった。遠心限外ろ過法により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

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)

表 5　イヌにおける単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ　　n=3

| | $C_{max}$(ng/mL) | $T_{max}$(時間) | $T_{1/2}$(時間) | | $AUC_{0\text{-}96h}$ (h・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 |

表 6　イヌ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 |

イヌ（ビーグル種、雌雄不明、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（2.5 mg/kg 体重）したとき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 時間に尿中に排泄され、糞中への排泄は 4~9 %であった。(参照 3)

妊娠イヌ（ビーグル種、雌雄不明、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回経口投与（2.5 mg/kg 体重）すると、クレンブ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)

**（4）薬物動態試験（代謝、ラット及びイヌ）**(参照 9)

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。

表 7　各試験で得られた試料

| 対象 | 試験 | 試料 |
|---|---|---|
| ラット (Wistar 系、雄) (参照 7) | $^{14}$C-標識クレンブ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） |
| | $^{14}$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 体重）試験（胆管カニュレーション処置） | 胆汁 |
| イヌ (ビーグル種、雄) (参照 8) | $^{14}$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。

経口投与後の尿中には、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 3~5）

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、ラット及びウサギでは 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。

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。

牛ではクレンブテロール投与後、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。

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たが、微量ながら代謝物 F が同定された。

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

クレン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。この代謝物のモルモットに対する気管支拡張作用はクレンブテロールの作用の 20 %に満たず、残留量もごく微量である。また、この代謝物の体内での残留量は、牛でクレンブテロール投与 6 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 時間後の肝臓でのみ 9.7 %検出されている。以上のことから、クレンブテロールの代謝物は薬理活性及び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重要であるとされている。(参照 4、5)

**(6) 薬物動態試験(牛)(参照 3、4、5、10、11)**

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。

**第 1 相試験**

泌乳牛(フリージアン種、3 頭/群)に $^{14}$C-標識クレンブテロールを経口、静脈内及び筋肉内の 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、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: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~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)

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。

表 8　投与別の血漿及び乳汁中における薬物動態パラメータ

| | | 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 | 最高濃度 (ng-eq/mL) | 0.43 | 0.66 | 0.68 |
| | 最高濃度到達時間 (時間) | 23 | 7 | 7 |

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 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くなった。経口、静脈内及び筋肉内投与における乳汁中最高濃度はそれぞれ 0.43、0.66 及び 0.68 ng-eq/mL、最高濃度到達時間は経口投与で投与 23 時間後、静脈内及び筋肉内投与では投与 7 時間後であった。経口、静脈内及び筋肉内投与後 144 時間における乳汁中への平均累積排泄率は、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 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。

表 9　経口、静脈内及び筋肉内投与後 144 時間までの尿及び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 |

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減少により持続的な排泄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）

**第 2 相試験**

泌乳牛（同上）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回筋肉内投与（0.8 μg/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）、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）、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 時間、3 日及び 6 日後）を採取して濃度を測定した。

血漿、乳汁、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。乳汁中最高濃度は 0.67 ng-eq/mL、最高濃度到達時間は投与 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：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 日後までに検出限界（乳汁：0.007 ng-eq/mL、血漿：0.02 ng-eq/mL、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）未満となった。（参照 10）

**第 1 相試験及び第 2 相試験（共通データ）**

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。

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後 144 時間までの尿・糞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 10）（参照 10）

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 | 乳汁中排泄率 | 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-標識クレンブテロールを単回筋肉内投与（0.8 μg/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）

子牛（ヘレフォード/フリージアン種、3 頭/群：雄 5 頭、雌 4 頭）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを 1 日 2 回、10 日間で 21 回筋肉内投与（0.8 μg/kg 体重/日）した。初回投与後の血漿中の平均 $C_{max}$ は 0.34 ng-eq/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 ng-eq/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 ng-eq/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 ng-eq/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、クレンブ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）

妊娠牛（系統不明、頭数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを筋肉内投与（7 μg/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）

**（7）薬物動態試験（馬）　（参照 3、4、5、12）**

馬（雌雄各 6 頭）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを 1 日 2 回、21 日間経口投与（0.8 μg/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 0.6~1.2 ng-eq/mL であった。連続投与期間中、血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、$C_{max}$ は 1~2 ng-eq/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 1.1~1.9 ng-eq/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、12 及び 28 日後に調べられており、いずれも肝臓（12 時間後：5.7~27 ng-eq/g、9 日後：4.6~7.2 ng-eq/g、12 日後：1.8~7.5 ng-eq/g、28 日後：0.51~0.79 ng-eq/g）及び腎臓（12 時間後：1.7~8 ng-eq/g、9 日後：0.17~0.59 ng-eq/g、12 日後：0.12~0.44 ng-eq/g、28 日後：0.14~0.23 ng-eq/g）で高濃度が検出され、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（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）

**（8）薬物動態試験（サル及びヒヒ）**　（参照 3）

カニクイザル（性別不明、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回静脈内投与（30 μg/kg 体重）すると、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 2 相性の形態をとり、α 相の $T_{1/2}$ は算出できなかったが、β 相では $T_{1/2}$ は 20~30 時間であった。

ヒヒ（雄、匹数不明）に $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回静脈内投与（2.5 mg/kg 体重）すると、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、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分布が認められた。

妊娠ヒヒに $^{14}$C-標識クレンブテロールを単回静脈内投与（3.3 mg/kg 体重）したとき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 %が胎児に検出された。

**（9）ヒトにおける知見**（参照 3）

健常人ボランティアに $^{14}$C-標識クレンブテロール塩酸塩を単回経口投与（20 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 %が尿中に認められたが、糞中への排泄は少量であった。

## ２．残留試験

**（1）残留試験（牛）（参照 13、14）**

子牛（ホルスタイン種、13~18 ヶ月齢、雌、3 頭/群、1 頭/対照群）に塩酸クレンブテロールを単回静脈内投与（0.3（常用最高量）、0.6 mg/頭（2 倍量））し、投与 1、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、脂肪及び小腸中濃度を ELISA 法により測定した。

0.3 mg/頭投与群では、投与 1 日後に全個体の血漿及び組織から検出され、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）があったため、平均 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。0.6 mg/頭投与群では、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 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/頭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）

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) | 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

※ 検出限界は 0.1 ng/g

子牛（ホルスタイン種、9~10 ヶ月齢、雌、3 頭/投与群、1 頭/対照群）に前述の試験（参照 13）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）

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) | 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

※ 検出限界は 0.1 ng/g

**（2）残留試験（乳汁）（参照 15、16）**

牛（ホルスタイン種、2.5~3.5 歳齢、雌、3 頭/群）に塩酸クレンブテロールを単回静脈内投与（0.3 及び 0.6 mg/頭）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/頭投与群の全例から平均 0.86（0.82~0.87）ng/g、0.6 mg/頭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）

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
※　－：分析せず

牛（ホルスタイン種、4~5 歳齢、雌、3 頭/群）に前述の試験（参照 15）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/頭投与群で投与 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/頭投与群で投与 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/頭投与群では、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）

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

※ －：分析せず

## 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）

マウス（ddY 系、雌雄各 10 匹/群）及びラット（Wistar 系、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 $LD_{50}$ 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。$LD_{50}$ 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 $LD_{50}$ 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）

表 15　マウス及びラットにおける投与経路別の $LD_{50}$

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$（mg/kg 体重） | |
|---|---|---|---|
| | | 雄 | 雌 |
| マウス | 経口 | 150 | 147 |
| | 皮下 | 63 | 69 |
| | 腹腔内 | 48 | 56 |
| ラット | 経口 | 184 | 159 |
| | 皮下 | 148 | 155 |
| | 腹腔内 | 76 | 77 |

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）にクレンブテロールの代謝物 A を経口投与したときの $LD_{50}$ は、雌雄ともに＞5,000 mg/kg 体重であった。また、同じく代謝物 C を経口投与したときの $LD_{50}$ 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、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）

表 16　マウスにおけるクレンブテロール代謝物の $LD_{50}$

| 動物種 | 投与経路 | 投与物質 | $LD_{50}$（mg/kg 体重） | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 |
| マウス | 経口 | 代謝物 A | >5,000 | >5,000 |
| | | 代謝物 C | 4,930 | 4,618 |

マウス（ICR 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群）及びラット（SD 系、11 週齢、雌雄各 10 匹/群）に経口、皮下、静脈内及び腹腔内投与したときの $LD_{50}$ 及びヒマラヤン系ウサギに皮下投与した際の $LD_{50}$ を調べた。マウスの経口投与による $LD_{50}$ は、雄、雌でそれぞれ 80、133 mg/kg 体重、皮下投与では雄、雌で 64、80 mg/kg 体重、静脈内投与では雄、雌で 38、46 mg/kg 体重、腹腔内投与では雄、雌で 46、74 mg/kg 体重であった。ラットの経口投与による $LD_{50}$ は、雄、雌でそれぞれ 170 、180 mg/kg 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 体重、腹腔内投与では雄、雌で 72、67 mg/kg 体重であった。ウサギ（ヒマラヤン系、3~4 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群）の皮下投与による $LD_{50}$ は、雄で 80 mg/kg 体重、雌で 87 mg/kg 体重であった。（参照 18）

表 17　マウス、ラット及びウサギにおける投与経路別の $LD_{50}$

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$（mg/kg 体重） | |
|---|---|---|---|
| | | 雄 | 雌 |
| ICR 系マウス | 経口 | 80 | 133 |
| | 皮下 | 64 | 80 |
| | 静脈内 | 38 | 46 |
| | 腹腔内 | 46 | 74 |
| SD 系ラット | 経口 | 170 | 180 |
| | 皮下 | 170 | 170 |
| | 静脈内 | 30 | 30 |
| | 腹腔内 | 72 | 67 |
| ヒマラヤン系ウサギ | 皮下 | 80 | 87 |

**（2）急性毒性試験（イヌ）**（参照 3）

イヌ（品種不明、性別不明、匹数不明）にクレンブテロールを経口及び静脈内投与したときの $LD_{50}$ は、雌雄でそれぞれ 400~800 mg/kg 体重及び 45~52 mg/kg 体重であった。

**4．亜急性毒性試験**

**（1）1 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**（参照 3、5、18）

ラット（SD 系、13 週齢、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、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見は以下のとおりであった。

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考えられる死亡が認められた。

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。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められた。

体重では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で顕著な増加抑制が認められた。摂餌量では、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 週に減少が認められた。

血液学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

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 の減少が認められた。

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。

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、線維化）が認められた。

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から、雌雄とも NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 18　1 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）において認められた毒性影響

<table>
<tr><th>投与群<br>（mg/kg 体重/日）</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="2">100</td><td>・死亡例<br>・体重増加抑制<br>・肝臓の絶対重量の減少</td><td>・死亡例</td></tr>
<tr><td colspan="2">・目及び鼻に赤色の痂皮、流涎、口腔内に泡沫状の唾液（雌雄不明）<br>・摂餌量の減少（雌雄不明）<br>・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、線維化）（雌雄不明）</td></tr>
<tr><td>10 以上</td><td>・Glu の減少</td><td>・Glu の減少</td></tr>
<tr><td>1</td><td>毒性影響なし</td><td>毒性影響なし</td></tr>
</table>

**（2）3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**（参照 19）

ラット（Wistar 系、6 週齢、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、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性所見は以下のとおりであった。なお、投与 45 日後に、各群とも雌雄各 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。

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。

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。

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。

摂餌量、飲水量及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

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。

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。

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。

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（$p<0.01$）。

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。

本試験において、全投与群の雌雄で Glu の低値及び肝臓・副腎の比重量の減少、雌で Plt の減少、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減少が認められ、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。

表 19　3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 25 | ・死亡例 | ・死亡例 |

[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。

| | | |
|---|---|---|
| | ・肺にうっ血、無気肺様変化、気管支炎周囲及び血管周囲の細胞浸潤（死亡例） | ・肺にうっ血、無気肺様変化、気管支炎周囲及び血管周囲の細胞浸潤（死亡例） |
| 10 以上 | ・体重減少あるいは増加抑制<br>・副腎の絶対重量の減少<br>・精巣の絶対重量の減少<br>・前立腺の絶対及び比重量の減少 | ・肝臓の絶対重量の減少 |
| | ・鎮静、流涙、流涎、軟便、下痢（雌雄不明） | |
| 2 以上 | ・ALP の増加<br>・肝臓の絶対重量<br>・精巣上体の絶対重量の減少 | ・副腎の絶対重量の減少 |
| 0.4 以上 | ・Glu の減少、カリウムの増加<br>・肝臓の比重量の減少<br>・副腎の比重量の減少<br>・精巣上体の比重量の減少<br>・左心室乳頭部に限局した単核細胞浸潤及び線維化 | ・Plt の減少<br>・Glu の減少、ALP の増加<br>・肝臓の比重量の減少<br>・副腎の比重量の減少<br>・腎臓の絶対重量の増加<br>・左心室乳頭部に限局した単核細胞浸潤及び線維化 |
| 25（回復群） | ・ALP の増加<br>・肝臓の絶対及び比重量の減少 | ・Glu の減少、ALP の増加<br>・副腎の比重量の減少 |

**（3）6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）**（参照 3、5、18）

ラット（SD 系、11 週齢、雌雄各 15 匹(最高量投与群のみ 20 匹)/群）を用いた塩酸クレンブテロールの混餌投与（0、1、5、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。

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

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

体重では、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制が認められた。

摂餌量[4]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、休薬により急速に回復した。

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、有意に増加した。

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められた。

[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、摂餌量の減少に伴い目標摂取量（75 mg/kg）に良好な一致を示した。

剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

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れる減少、雌雄で内分泌腺に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た。

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量依存性が認められた。病変は概ね左心室乳頭筋に限局して認められたが、左心室全体にび漫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類似した心筋線維の消失、線維化であった。これら心筋病変は、特に 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、体重の減少に伴い肝細胞において脂肪滴の減少が認められた。

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 は設定できず、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 20　6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 75 | ・死亡例<br>・体重増加抑制<br>・摂餌量の減少傾向（回復）<br>・生殖器重量の減少（回復）<br>・内分泌腺重量の減少（回復）<br>・肝細胞の脂肪滴の減少 | ・死亡例<br>・体重増加抑制<br>・摂餌量の減少傾向（回復）<br>・内分泌腺重量の減少（回復） |
| 25 以上 | | |
| 5 以上 | | |
| 1 以上 | ・Glu の減少（回復） | ・Glu の減少（回復） |
| | ・心筋壊死（雌雄不明） | |

※（回復）は、1 ヶ月間の回復期間後において回復が認められたもの

**（4）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）**（参照 3、5、20、21）

イヌ（ビーグル種、8~10 ヶ月齢、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、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 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。

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 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、死亡した。同個体では剖検で、肺、肝臓、腎臓及び結膜に鬱血、心臓及び肺には出血が認められ、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、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が示唆

された。

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、投与量増加により再発が確認された。

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 体重/日投与群で減少が認められた。

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）で減少傾向が認められた。

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 間隔の短縮が全例で認められた。

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、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、投与に起因する影響は認められなかった。

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 は設定できず、LOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5、20）

表 21　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）において認められた毒性影響①

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 20/30/40 | ・鎮静<br>・体重減少 | ・鎮静<br>・体重減少 |
| 4 以上 | | |
| 0.4 以上 | ・頻脈（雌雄不明）<br>・P-Q、Q-T 及び T-P 間隔の短縮（雌雄不明） | |

イヌ（ビーグル種、8~15 ヶ月齢、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、2.5、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以下のとおりであった。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）から心筋の壊死及び線維化巣（壊死巣の瘢痕化）が認められたが、その一方で、13 週間の亜急性毒性試験（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 週間亜急性毒性試験を実施し、クレンブテロールの心臓に対する影響について再評価した。以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。

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。

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

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た。

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。

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であった。

血液生化学的検査では、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で AST、ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme、及び CK に増加が認められた。また、2.5 mg/kg 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 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。

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~灰黄色の小さな線状の病巣が認められた。

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 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、これらの所見の程度には明らかに用量依存性が認められた。

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、眼球の発赤、散瞳、瞳孔固定、頻脈）、血液生化学的検査（AST、ALT、LDH、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（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、LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5、21）

表 22　13 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）において認められた毒性影響②

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 40 | | ・肝臓のグリコーゲン量の減少<br>・壊死巣及び線維化巣、壊死部に異栄養性の石灰沈着（40 のみ） |
| 2.5 以上 | ・AST、ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme 及び CK に増加<br>・心臓の左心室筋及び肝臓のグリコーゲン量の減少<br>・左心室乳頭筋に灰白色~灰黄色の線状の病巣<br>・心筋線維の変性及び線維化巣（2.5 のみ） | ・AST、ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme 及び CK に増加<br>・左心室乳頭筋に灰白色~灰黄色の線状の病巣 |
| | ・無関心、皮膚の赤斑、眼球の発赤、散瞳、瞳孔固定、頻脈（雌雄不明） | |

**（5）64 日間亜急性毒性試験（馬）（参照 3、5）**

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、高血糖及び低リン血症が認められた。

**（参考）1 ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）（参照 3、5、18）**

マウス（ICR 系、6 週齢、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、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性所見は以下のとおりであった。

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 1 例及び雌 5 例に死亡が認められた。

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、投与 30 分後には回復した。

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、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。

血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査は実施されていない。

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存的に認められた。

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巣状心筋炎が認められた。62.5 mg/kg 体重/日投与群では雄 1 例の右心に広範囲な急性壊死が、雌 1 例の心臓には巣状の血管周囲炎が認められた。

表 23　1 ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 62.5 | ・死亡例<br>・右心に広範囲な急性壊死 | ・死亡例<br>・心臓に巣状の血管周囲炎 |
| | ・無関心（雌雄不明） | |
| 12.5 以上 | ・肝臓の絶対重量の増加<br>・右心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（12.5 のみ） | ・慢性の虚血性巣状心筋炎（12.5 のみ） |
| 2.5 | 毒性影響なし | 毒性影響なし |

**5．慢性毒性試験及び発がん性試験**

**（1）12 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）（参照 22）**

ラット（Wistar 系、6 週齢、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、0.01、0.05、0.25 mg/kg 体重/日）による 12 ヶ間慢性毒性試験において

認められた毒性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（雌雄各15匹/群）を設け、投与終了後6週間観察した。

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。

一般状態、体重及び剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

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。

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

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、休薬により回復した。また、0.05 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でナトリウムの軽度な増加が認められた。

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。

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、肺の絶対及び比重量の増加が、0.05 mg/kg体重/日以上投与群では、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、卵巣の絶対及び比重量の増加が、0.25 mg/kg体重/日投与群では雌で脳の絶対及び比重量の減少、雄で肝臓の絶対及び比重量の減少が認められた。

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変化は認められなかった。

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。肝臓には異常は認められなかった。

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）、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、肺の絶対及び比重量の増加）に影響が認められたことから、NOAELは設定できず、LOAELは0.01 mg/kg体重/日であると考えられた。

表24　12ヶ月間慢性毒性試験（ラット）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 0.25 | ・肝臓の絶対及び比重量の減少<br>・肺の細気管支の拡張 | ・ビリルビン陽性<br>・脳の絶対及び比重量の減少<br>・肺の細気管支の拡張 |
| 0.05以上 | ・血中ナトリウムの増加 | ・Pltの減少 |

| | | |
|---|---|---|
| | ・腎臓の絶対及び比重量の増加 | ・血中ナトリウムの増加<br>・尿に潜血<br>・心臓の比重量の増加<br>・卵巣の絶対及び比重量の増加 |
| | ・腎臓で近位尿細管上皮にライソゾーム様の暗顆粒の増加（雌雄不明） | |
| 0.01 以上 | ・ナトリウム尿中排泄量の増加（回復）<br>・心臓の絶対及び比重量の増加<br>・肺の絶対及び比重量の増加 | ・Glu の減少（回復）<br>・ナトリウム尿中排泄量の増加（回復）<br>・心臓の絶対重量の増加 |
| 0.25（回復群） | ・肺の細気管支の拡張 | |

**（2）18 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）（参照 3、5、23）**

ラット（FW49/Biberach 系、日齢不明、雌雄各 20 匹/群）を用いた塩酸クレンブテロールの混餌投与（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、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、組織化学的検査（LDH、NADH-TR、SDH、グリコーゲン、ホスホリラーゼ、ATPase（pH 7.2 及び 9.4）、AMPase、ALP、ACPase）を実施した。また、投与群の全例において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 日間の回復期間を設けて観察した。

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。

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

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。

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/日投与群の雌で、白血球分画におけるリンパ球の減少及びそれに伴う分葉核好中球の増加が認められ、回復期間終了時にも回復性は認められなかった。

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った。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った。

臓器重量では、全投与群の雄で肝臓重量の減少及び 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で副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

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。

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基部において各種酵素系（SDH、LDH、NADH-T-R、ATPase（pH7.2 及び 9.4）、AMPase、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 については、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、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量に影響は認められなかった。

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減少が認められ、2.5 mg/kg 体重/日投与群での減少は初期値の 20 %にも及んだ。徐脈は、投与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 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。

本試験において、全投与群の雌雄で徐脈及び心拍数の減少、雄で T.Chol 及び肝臓重量の減少、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、LOAEL は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 25　18 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 2.5 | | ・白血球分画におけるリンパ球の減少及びそれに伴う分葉核好中球の増加が認められた。 |
| 0.5 以上 | ・白血球分画におけるリンパ球の減少及びそれに伴う分葉核好中球の増加が認められた。<br>・副腎重量の減少 | ・ALP の増加 |
| 0.1 | ・徐脈<br>・T.Chol の減少<br>・肝臓重量の減少<br>・心拍数の減少 | ・徐脈<br>・心臓重量の増加<br>・心拍数の減少 |

**（3）1 年間慢性毒性試験（イヌ）（参照 3、5、24）**

イヌ（ビーグル種、6~8 ヶ月齢、雌雄各 3 匹/1~3 群、雌雄各 6 匹/4 群）を用いた塩酸クレンブテロールの経口投与（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 例は回復群とし、6 週間観察した。

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。

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

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、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れた。

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認められた。また、多くの例で濾胞性結膜炎が認められた。

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。

血液学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、全投与群で ALT、LDH、LDH-1-isoenzyme、CK 及び ALP 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た。

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 倍大の灰黄色病巣が認められた。

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。

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線維化（心筋壊死の瘢痕化）が認められ、回復群でも同様の変化が認められた。

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（pH7.2）、ATPase（pH9.4）及びホスホリラーゼの顕著な減少が認められた。また、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れた。

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、濾胞性結膜炎）、臓器重量（心臓重量の増加）、剖検（左心室乳頭筋の心内膜下に帽針頭大からその 2 倍大の灰黄色病巣）、病理組織学的検査（左心室乳頭筋の心内膜下に線維化）、組織化学的検査（左右心室壁における NADH-T-R、LDH、ATPase（pH7.2）、ATPase（pH9.4）及びホスホリラーゼの顕著な減少）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 体重/日であると考えられた。

表 26　1 年間慢性毒性試験（イヌ）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 2.5 | ・肝臓のグリコーゲン量の減少 | ・肝臓のグリコーゲン量の減少 |

| | | |
|---|---|---|
| | ・自発運動低下に起因する体重増加（雌雄不明） | |
| 0.5 以上 | | |
| 0.1 以上 | ・無関心、皮膚にびまん性の発赤、自発運動の低下、心拍数の増加<br>・上強膜血管の充血、散瞳及び瞳孔固定、濾胞性結膜炎<br>・左心室乳頭筋の心内膜下に帽針頭大からその 2 倍大の灰黄色病巣<br>・心臓重量の増加<br>・左心室乳頭筋の心内膜下に線維化（心筋壊死の瘢痕化）<br>・左右心室壁の NADH-T-R、LDH、ATPase（pH7.2）、ATPase（pH9.4）及びホスホリラーゼの顕著な減少 | ・無関心、皮膚にびまん性の発赤、自発運動の低下、心拍数の増加<br>・上強膜血管の充血、散瞳及び瞳孔固定、濾胞性結膜炎<br>・左心室乳頭筋の心内膜下に帽針頭大からその 2 倍大の灰黄色病巣<br>・心臓重量の増加<br>・左心室乳頭筋の心内膜下に線維化（心筋壊死の瘢痕化）<br>・左右心室壁の NADH-T-R、LDH、ATPase（pH7.2）、ATPase（pH9.4）及びホスホリラーゼの顕著な減少 |

**（4）2 年間発がん性試験（マウス）（参照 3、5、25）**

マウス（$BDF_1$ 系、7 週齢、雌雄各 50 匹/投与群、100 匹/対照群）を用いた塩酸クレンブテロールの飲水投与（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性所見は以下のとおりであった。

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。

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

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/日投与群では顕著な減少が認められた。

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れた。

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存的な増加が認められた。

病理組織学的検査では、主に左心室の心尖部に微小な瘢痕が対照群（雄：5/100 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 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 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、瘢痕は小さく、他の $\beta$ 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広範な心筋壊死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頻度の上昇及び程度の増強が認められた。

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、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。また、本試験では、マウスに発がん性は認められなかった。

表 27　2 年間発がん性試験（マウス）において認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 25 | ・体重減少<br>・精巣の白膜における石灰化の発生頻度上昇及び程度の増強 | ・体重減少<br>・心臓の絶対重量の増加 |
| 1 | ・心臓の絶対重量の増加 | |
| 0.1 以上 | ・心臓の比重量の増加 | ・心臓の比重量の増加 |

**（5）2 年間発がん性試験（ラット）（参照 3、5、26）**

ラット（Chbb: THOM系、6 週齢、雌雄各 48~72 匹/群）を用いた塩酸クレンブテロールの混餌あるいは飲水投与[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、別のラット（SD系：Charles River CD、雌雄各 72 匹/群）群を設けた。

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。死亡率は途中解剖例も含めて 34.4 %であった。

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、ストレスに起因すると考えられる色素涙が認められた。

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。

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]。

摂餌量及び剖検では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、Chbb: THOMラットに投与に起因する影響は認められなかった。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: 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。

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、体重減少、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/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

[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）が減少の原因と考えられる。

[7] 2/11 例では両側性に認められた。

られなかったが、SD 系ラットでは卵巣間膜に平滑筋腫の発生が認められた。

表 28　2 年間発がん性試験（ラット）において認められた毒性影響

| 投与群<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 雌 |
|---|---|---|
| 6.25 以上<br>(THOM) | ・体重の減少 | ・体重の減少 |
| | ・神経過敏、筋緊張及び攻撃性、色素涙（雌雄不明） | |
| 25<br>(SD) | ・体重の減少<br>・飲水量の減少 | ・体重の減少<br>・飲水量の減少<br>・卵巣間膜に平滑筋腫 |

## ６．生殖発生毒性試験

### （1）1 世代繁殖試験（ラット）（参照 3、5、27）

ラット（Chbb:THOM 系、雄：6 週齢、雌：7 週齢、雌雄各 30 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、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期及び授乳期投与試験（参照 33）で 7 mg/kg 体重/日以上投与群で生存児数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 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差哺育し、これら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、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、ホスホリラーゼ、ATPase（pH 7.2 及び 9.4）、AMPase、ALP、ACPase：ラットを用いた 18 ヶ月間慢性毒性試験と同項目）を実施した。

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。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体重増加抑制が認められた。

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。

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の減少が認められ生後 1 日までに全児が死亡した。対照群と 50 mg/kg 体重/日投与群で児動物を交差哺育した場合も、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、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 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 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減少

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。

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 体重/日であると考えられた。（表 29）

表 29　1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性影響

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 親動物 | 児動物 |
|---|---|---|
| 50 | ・体重増加抑制（雌では妊娠期間のみ） | ・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）<br>・児動物の死亡（対照群の母動物が交差哺育）<br>・交差哺育した対照群の児動物の生存児数の減少<br>・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<br>・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<br>・生後 21 日に児体重の減少 |
| 1 以上 | | ・生後 1 日の体重減少 |

**（2）2 世代繁殖試験（ラット）（参照 3、5、28）**

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。ラット（Chbb:THOM 系、日齢不明、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 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（$F_1$）を選択し、各種の感覚機能及び行動を検査した。その後、$F_1$ を交配して得られた児動物（$F_2$）の発育及び行動を観察した。

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 週間興奮が認められたが、より高用量の他の試験において同様の影響が認められていないことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。体重、摂餌量、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った。

児動物については、$F_1$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ても投与に起因する影響は認められず、また、$F_2$の発育及び行動にも投与に起因する影響は認められなかった。

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ら、親動物及び児動物に対するNOAELは本試験の最高用量である15 μg/kg体重/日であると考えられた。

**（3）催奇形性試験（ラット）（参照3、5、29、30、31、32）**

ラット（SD系、11週齢、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を帝王切開して胎児（$F_1$）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（$F_1$）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。

母動物については、試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態、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、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、直ちに対照群と同程度まで回復した。

胎児（$F_1$）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 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（$F_1$）の検査では、10 mg/kg体重/日投与群の出生率の減少、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（$F_1$）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。$F_2$胎児では10 mg/kg体重/日投与群において腎盂拡張又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、$F_1$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は本試験の最高用量である10 mg/kg体重/日、$F_1$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30）（参照29）

表 30　催奇形性試験（ラット）で認められた毒性影響①

| 投与群<br>（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 | ・出生率の減少（$F_1$ 児動物）<br>・体重増加抑制（$F_1$ 雌児動物）<br>・Glu の増加（$F_1$ 雌雄児動物）<br>・AST の減少（$F_1$ 雌雄児動物）<br>・腎盂拡張又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 |

ラット（Biberach 系、110 日齢、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 は本試験の最高用量である 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）

ラット（SD 系、概ね 100 日齢、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。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、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認められなかった。

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、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、主な奇形は全身浮腫、肋骨奇形及び椎骨の分離であった。

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及び生存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 匹であった生存児がわずか 4 匹に減少した。

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、$F_1$ 児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で胚／胎児死亡率の増加等が認められたことから、

母動物及び$F_1$児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では催奇形性が認められた。（表 31）（参照 3、5、31）

表 31　催奇形性試験（ラット）で認められた毒性影響②

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 母動物 | 胎児・児動物 |
|---|---|---|
| 100 | ・脱力、過敏<br>・血様の膣分泌物 | ・出生時生存児数の減少<br>・出生時生存児の平均体重の減少 |
| 10 以上 | ・体重増加抑制 | ・生存胎児数の減少<br>・吸収胚数の増加<br>・着床後胚／胎児死亡率の増加<br>・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 |

ラット（SD 系、概ね 14 週齢、雌 25 匹/群）の妊娠 8 日から 17 日に塩酸クレンブテロールを強制経口投与（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。なお、本試験は、前述の試験（参照 31）で認められた結果を検証するために実施された。

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 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制が認められた。

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 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、奇形胎児の発現率に増加がみられた。

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。

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、体重の増加抑制等が認められ、また、$F_1$児では 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たことから、母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、$F_1$児に対する 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性が認められた。（表 32）（参照 3、5、32）

表 32　催奇形性試験（ラット）で認められた毒性影響③

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 母動物 | 胎児・児動物 |
|---|---|---|
| 100 | ・死亡例<br>・衰弱<br>・膣分泌物<br>・体重増加抑制 | ・吸収胚数の増加<br>・胎児体重の減少<br>・奇形胎児の発現率の増加<br>・出生時生存児数の減少<br>・出生時生存児体重の減少<br>・耳介展開及び遊泳能の遅延 |
| 10 以上 | 10 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし | ・生存胎児数の減少 |
| 1 以下 | | 毒性所見なし |

**（4）周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（ラット）**（参照 3、5、33）

ラット（Chbb:THOM 系、概ね 9 週齢、雌 20 匹/群）の妊娠 15 日から分娩 3 週後まで塩酸クレンブテ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 3 週後に剖検した。児動物は生後 3 週に剖検し、X 線検査により骨格異常を調べた。

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。摂餌量は全投与群で用量依存性の減少が認められた。

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て、全投与群で用量依存的な減少が認められた。

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少が認められたことから NOAEL は設定できず、母動物及び児動物に対する LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

**（5）催奇形性試験（ウサギ）**（参照 34~36）

ウサギ（Russians/Biberach 系、概ね 36 週齢、雌 15 匹/群）の妊娠 6 日から 18 日に塩酸クレンブテロールを強制経口投与（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。

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。

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胎児が増加した。

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 は本試験の最高用量である 0.3 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。催奇形性は認められなかった。（参照 34）

ウサギ（ヒマラヤン系、5~5.5 ヶ月齢、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。

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/日投与群で心臓及び肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

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められなかった。

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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（表 33）（参照 35）

表 33　催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性影響①

| 投与群<br>（mg/kg 体重/日） | 母動物 | 胎児・児動物 |
|---|---|---|
| 10 | ・摂餌量の減少<br>・心臓の絶対及び比重量の増加<br>・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<br>・吸収及び死亡胎児率の増加<br>・平均胎児体重の減少 |
| 0.4 以下 | | 毒性所見なし |

ウサギ（ヒマラヤン系、概ね 19 週齢、雌 10 匹/群）の妊娠 8 日から 16 日に塩酸クレ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 34）（参照 3、5、36）

表 34　催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性影響②

| 投与群<br>(mg/kg 体重/日) | 母動物 | 胎児・児動物 |
|---|---|---|
| 50 | ・体重の減少<br>・摂餌量及び飲水量の減少 | ・吸収胚数の増加<br>・生存胎児数の減少<br>・胎児体重の減少<br>・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 35 及び表 36 にまとめた。（参照 37~44）

表 35　*in vitro* 試験

| 試験 | 対象 | 用量 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 復帰突然変異試験 | *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、*Escherichia coli* WP2 *uvr* | 10、50、100、500、1,000、5,000 μg/plate(±S9) | 陰性<br>(参照 37) |
| | *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、*E. coli* WP2(P) | 40、200、1,000、2,500 μg/plate(±S9) [1)] | 陰性<br>(参照 38) |
| 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）<br>10、50、100、500、1,000 μg/mL（＋S9） | 陰性<br>(参照 39) |
| 前進突然変異試験 | マウス L5178Y TK$^{+/-}$ リンフォーマ細胞 | 300、400、500、600、700、800 μg/mL（±S9） | 陰性 [3)]<br>(参照 40) |
| 染色体異常試験 | チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞株（V-79） | 0.04、0.08、0.17 mg/mL(±S9) | 陰性<br>(参照 41) |
| | 培養ヒトリンパ球 | 177.6、235.5、314、418.6、558.1 μg/mL（－S9）<br>1,323、1,764、2,352、3,136 μg/mL(＋S9) | 陰性 [4)]<br>(参照 42) |

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 36　*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<br>(参照 43) |
| 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<br>(参照 44) |

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細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験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）

### （１）皮膚刺激性試験

ウサギ（Russian/Biberach 系、性別不明、6 匹）の皮膚に塩酸クレンブテロールを 28 日間閉塞塗布した結果、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（系統、性別不明）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

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、性別不明、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。

## ９．免疫毒性試験（参照 3）

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

## １０．一般薬理試験（参照 45~47）

クレンブテロールの各種臓器への作用を 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の作用と比較検討した一般薬理試験を実施した。

主として $\beta_1$-受容体を有する心房及び消化管においては、クレンブテ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、$\beta_2$-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、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）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 $\beta_2$-受容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）

クレンブテロールの循環器系、子宮、糖代謝等に対する一般薬理試験を実施した。結果は表 37 に示されている。

クレンブテロールのこれらの作用は $\beta$ 遮断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、$\beta$ 受容体刺激作用を介する作用と推察された。（参照 46）

表 37　一般薬理試験概要

| 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 クレンブ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<br>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ブテロールはいずれも抑制。 |
| | 左心室内圧 | | | 10 | 30 | |

[8] 左心室内圧最大立ち上がり速度

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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. | ― | ― | 影響なし |
| | 心拍数 | | | ― | ― | 影響なし |
| | FBF | | | 0.03 | 0.1 | クレンブテロールは0.1μg投与群以上で用量依存的にFBFを増加[9]。 |
| | 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 | クレンブテロールは 0.3 μg 以上で用量依存的に軽度に増加。 |
| | ③ 腎動脈血流量(RBF)に及ぼす影響 | | | | | |
| | RBF | イヌ | 1、3、10 i.a. | ― | ― | クレンブテロールの影響なし |
| 正体位子宮 | 正体位<br>子宮運動 | ウサギ | 0.01、0.1、1、10 i.v. | 0.01 | 0.1 | 用量依存的に抑制[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<br>乳酸 | ラット | 1~30 p.o. | 3 | 10 | クレンブテロールは 10 μg 以上の用量で投与 30 分後に増加作用。 |
| | 遊離<br>脂肪酸 | ラット | 1~3 p.o. | 3 | 10 | クレンブテロールは 10 μg 以上の用量で投与 6 時間後に増加作用。 |
| | 肝臓並びに心臓のグリコーゲン量に及ぼす作用<br>（被験物質の投与後 30 分及び 6 時間後に臓器を摘出） | | | | | |
| | 肝・心<br>グリコーゲン量 | ラット | 0.01~10 (mg/kg) p.o. | 1<br>0.01 | 10 mg/kg (肝)<br>0.1 mg/kg (心) | クレンブテロールは投与 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 ($Na^+$、$K^+$) | クレンブテロールは尿量に対し影響なし。<br><br>$Na^+$ 及び $K^+$ に対し、低下作用あるいは低下傾向を示す。 |

[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。

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | | | | | |

クレンブテロールの抗アレルギー作用を*in vivo*及び*in vitro*で検討した一般薬理試験が実施された。結果は表 38 に示されている。

*in vivo*試験ではクレンブテロールの抑制作用は 0.01~0.1 mg/kg という低用量で用量依存的に認められた。ラット肥満細胞を用いた*in vitro*試験においては、クレンブ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。(参照 47)

表 38　一般薬理試験概要②

| 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（*in vivo*） | | | | | |
| デキストラン浮腫 (1 % w/v、0.1 mL、右後跛足蹠皮下) | ラット | 0.001~0.03 p.o. | 0.001 | 0.003~0.03 抑制率：0.01 (26 %)、0.03 (48 %) $ED_{30}$：0.01 | 用量依存的な抑制 (強い抑制作用) |
| 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（*in vivo*） | | | | | |
| 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 |

[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* $2\times10^{10}$ 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。

| 3. 肥満細胞からのヒスタミン遊離（*in vitro*） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| コンパウンド 48/80 (0.5 μg/mL) | ラット 肥満細胞 | 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] | | 0.01~1 mM | － | 0.01~1 mM 抑制率：1 mM (33 %) | 用量依存的な抑制 |

## １１．ヒトにおける知見について

### （1）吸入投与試験（参照 3、48）

患者にクレンブ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、心不整脈患者に同用量のクレンブ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）

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 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）

### （2）単盲検クロスオーバー試験（参照 3、5、49）

クレンブ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）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、初日はプラセボを投与し、残りの 3 日間は各用量のクレンブテロールを無作為に割り付けし経口投与（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、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。結果は表 39 に示されている。

本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 5 μg/ヒト/日（0.08 μg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 39　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 |
| クレンブテロール | 慢性閉塞性気道疾患 | 6 | 55.7 | プラセボ | － | － | － | － | － |
| | | | | 1 | | | | | |
| | | | | 2.5 | | | | | |

[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。

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 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） | | | | | | | | | |

1) 明らかな気管支鎮痙作用。

2) 収縮期血圧の低下（2.5 μg 投与後のみ）。

3) 一過性の上肢の振戦（2 例）。

**（3）経口投与試験**（参照 3、5、50）

クレン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、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、各用量のクレン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、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、最終投与の翌日に各用量のプラセボ投与を行った。結果は表 40 に示されている。

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

表 40　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 ≦<br>急性の気管支拡張作用あり<br>肺活量及び呼吸気量の増加<br>胸腔内ガス量の低下<br>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 $cmH_2O/L/sec$、B 群 8.75 $cmH_2O/L/sec$）。

**（4）子供への投与試験**（参照 3）

子供にクレン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）

30 歳の女性にクレンブテロールを 30 錠服用（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）

妊婦（妊娠 24~35 週、早産の分娩痛を伴う 12 名）にクレン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回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、クレンブテロールの静脈内投与後の薬物動態パラメータから、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。

クレンブテロールの薬理作用は、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。（参照 51）

### （6）患者への投与試験（参照 3、52、53）

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）に対して、クレンブテロール錠の 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。副作用として軽度な振戦やごく稀に軽度な頻脈が認められた。血液生化学的検査では、CK の有意な増加が認められた。（参照 52）

喘息様気管支炎患者（49 名）に対して、クレンブテロールを 20~60 μg/ヒト/日（0.3~1.0 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。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ったが、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。副作用として、一過性の振戦が少数例でのみ認められた。（参照 3、53）

### （7）副作用（中毒例）等について（参照 54~64）

海外で肥育目的として、違法にクレンブ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について、以下の表 41 に示すような事例報告がなされている。また、ヒトがクレンブ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取した時の中毒例について、表 42 に示す。

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

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合にも認められている。また、肝臓及び肉中にクレンブテロールが含まれる場合、100~200 g の摂取（臨床用量の約 5 倍量相当）により薬理学的影響が認められると考えられている（参照 54)。クレンブ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されている（参照 54)。なお、上記のクレンブ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)。

表 41　違法にクレンブ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<br>(平均) | 摂取 | 発症時間 | 症状[14] | 持続<br>時間<br>(平均) | 排泄 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ｽﾍﾟｲﾝ<br>(参照<br>56) | 43 家族 | 1~68 | 肝臓[15] | 101 分<br>(0.5~6 時<br>間) | 筋振戦、動悸、神経過敏、頭痛、筋肉痛、めまい、悪心、嘔吐、発熱、悪寒（年齢・性差なし） | 40 時間<br>(8~96<br>時間) | 尿中<br>(2~4 ppb)<br>摂取<br>40 時間後 |
| ｽﾍﾟｲﾝ<br>(参照<br>57) | 232<br>症例 | | 子牛<br>肝臓<br>舌 | 0.25~6<br>時間 | 頻脈、筋振戦、神経過敏、筋肉痛、頭痛 | 90 分~<br>6 日 | 尿中(n=47)<br>(11~486μg/L)<br>血清(n=2)<br>(＜5 μg/L) |
| ｽﾍﾟｲﾝ<br>(参照<br>58) | 15 名<br>男性 : 7<br>女性 : 8 | 6~44 | 子牛肝<br>臓[16] | 0.5~2<br>時間<br>(93%) | 振戦、動悸、不安神経症、倦怠感、悪心、掻痒感、頻脈（100%）、低カリウム血症(66%)、<br>白血球増加症(28%) | 72 時間<br>後には<br>67%が回<br>復 | 尿中<br>(50±42<br>ng/mL) |
| ﾌﾗﾝｽ<br>(参照<br>57、<br>58、<br>59) | 8 家族<br>(22 名) | － | 子牛肝<br>臓[17] | 1~3 時間 | 振戦、頭痛、頻脈 | 1~3 日 | － |
| ﾌﾗﾝｽ<br>(参照<br>57) | 1 名<br>心臓疾<br>患あり | － | － | － | 著しい動悸<br>⇒心臓疾患を有する者は影響が大きい。 | － | － |
| ｲﾀﾘｱ<br>(参照<br>60) | 62 名 | 7~65<br>(30) | 牛肉[18] | 10~30 分<br>から 2~3<br>時間 | 動悸・頻脈・神経過敏<br>(91 %)、振戦(88 %)、<br>胃腸症状(65 %)、めま | － | － |

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

[15] 肝臓中のクレンブテロールの残留量 : 160~291 ppb

[16] 肝臓中のクレンブテロールの残留量 : 500 ppb

[17] 肝臓中のクレン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）

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | い(42 %)、筋肉痛(20 %)、頭痛(18 %)、無力症又は意識混濁、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 | 3~5 日 | 尿中 (2~98 ng/mL) 摂取 48 時間後 |
| ｱｼﾞｱ (参照 54) | － | － | 豚 肺・肝 | － | － | － | － |

－：記載なし

表 42　ヒトがクレンブ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) | 1 名 | 28 | クレンブテロール | 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。<br>クレンブ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。クレンブテロールは、ボディビルダーの友人が筋肉増強目的で使用していた。<br>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) | 1 名 | 55 | クレンブテロール | － | 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。<br>ヘロインと混合されたクレンブテロールによる中毒。<br>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 | | | | | | | |
| ﾎﾟｰﾗﾝﾄﾞ | 1 名 | 21 | クレンブ | － | 頻脈、頭痛、めまい、振 | － | － |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (参照 64) | | | テロール | | 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）のクレンブテロールを服用。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）のクレンブテロールを服用。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

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。クレンブ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限局して認められた。

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、頻脈が認められることから、ラットでみられた所見との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較し、心筋線維化の発生頻度が対照群においても増加し、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減少等が認められ、心臓の組織化学的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/日であった。

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

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

**（3）生殖発生毒性試験**

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

ラットでは、経口投与で 100 mg/kg 体重/日の用量まで試験が実施された。繁殖毒性試験では 50 mg/kg 体重/日投与群の親動物に体重増加抑制が認められたことから、親動物に対する NOAEL は 7 mg/kg 体重/日、$F_1$ 児では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められたことから、$F_1$ 児動物に対する NOAEL は 15 μg/kg 体重/日であると考えられた。親動物の繁殖及び生殖能力に対する影響は 50 mg/kg まで認められなかった。催奇形性試験では 10 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制が認められたことから母動物に対する NOAEL は 2 mg/kg 体重/日、胎児では 2 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたことから胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では催奇形性が認められた。周産期及び授乳期投与試験の最低用量の 1 mg/kg 体重/日において母動物の摂餌量の減少、児動物では体重の減少が認められたことから NOAEL は設定できず、母動物及び児動物に対する LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

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

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

**（4）遺伝毒性・発がん性試験**

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

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

**（５）一般薬理試験**

クレンブテロールの各種臓器、循環器系、糖代謝及び抗アレルギー作用等に対する効力を β−受容体刺激薬であるイソプロテレノール、サルブタモールあるいはクレンブテロールの代謝物 A と比較検討した試験が実施されている。その結果、クレンブテロールの $\beta_2$-受容体選択性及び気管支喘息への有効性が確認された。なお、代謝物 A には明らかな薬理作用は認められなかった。

**（６）ヒトにおける影響**

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

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

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

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

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

また、諸外国においては、$\beta_2$-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

クレンブ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 μg/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 μg/kg 体重/日であった。この知見から NOAEL 0.042 μg/kg 体重/日に安全係数として個体差 10 を適用し、ADI は 0.004 μg/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 μg/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、クレンブ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。

クレンブテロール　0.004 μg /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 $\beta_2$-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 $\beta_2$-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 $\beta_2$-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ノール（Soterenol）、メスプリン（Mesuprine）、ジンテロール（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性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<br>（＝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<br>(=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. ベンチプルミンー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

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影響評価に係る補足資料　資料番号①-5
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影響評価に係る補足資料　資料番号①-6
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影響評価に係る補足資料　資料番号①-7
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影響評価に係る補足資料　資料番号①-8
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影響評価に係る補足資料　資料番号①-9
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影響評価に係る補足資料　資料番号④-1
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影響評価に係る補足資料　資料番号④-2
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-1
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-2
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-3
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-4
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-5
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-6
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-8
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-10
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-9
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影響評価に係る補足資料　資料番号②-11
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影響評価に係る補足資料　資料番号③-1
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影響評価に係る補足資料　資料番号③-2
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影響評価に係る補足資料　資料番号③-4

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, Joural of toxicology, Clinical toxicology,1999, 37 (4), p.517-519
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, 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-Adrenegic 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 outbreal 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⑪-6：
C Pulce, D Lamalson, G Keck, C Bostvironnois, J Nicolas, J Descotes. Collective human food poidonings by Clenbuterol Residues in Veal Liver, Veterinary and Human toxicology, 1991, 33(5), p.480-481
60 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート再審査申請　別記様式第十号：
Vittorio Sporano, Laura Grasso, Mauro Esposito, Giuseppe Oliviero, Gianfranco Brambilla, Alberto Loizzo. Clenbuterol residues in Non-Liver Containing Meat as a Case of Collective Food Poisoning, Veterinary and human toxicology, 1998, 40(3), p.141-143
61 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート再審査申請　別記様式第十号：
Gianfranco Brambilla, Telemaco Cenci, Flavia Franconi, Roberta Galarini, Agostino Macri, Francesco Rondoni, Marco Strozzi, Alberto Loizzo. Clinical and pharmacological profike in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy, Toxicology Letters, 2000, 114, p.47-53
62 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート再審査申請　別記様式第十号：
Robert J.H. et al. Clenbuterol Ingestion Causing Prolonged Tachycardia, Hypokalemia, and Hypophosphatemia with Confirmation by Quantitative Levels, Journal of Toxicology. Clinical Toxicology, 39(4), 2001, p.339-344
63 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. プラニパート食品健康影響評価に係る補足資料　参考資料⑪-8：
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⑪-10：
Chodorowski Z, Sein Anand J. Acute Poisoning with Clenbuterol – A Case Report, Przeglad 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⑪-1：
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⑪-2：
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⑪-3：
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⑪-4：
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⑪-5：
D. Poynter. Salbutamol: lack of evidence of tumour induction in man, British Medical Journal, 1978, 7, p.46-47