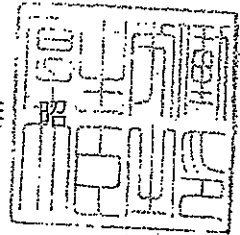


厚生労働省発食安0323第19号
平成22年3月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

クレシブテロール

平成22年5月17日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年3月23日付け厚生労働省発食安0323第19号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくクレンジング剤に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

クレンブテロール

一般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請及び食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名 : クレンブテロール [Clenbuterol]

(2) 用途 : 子宮平滑筋弛緩作用による牛の早流産防止、気道平滑筋弛緩作用による馬の肺炎における呼吸器症状の軽減

選択的なアドレナリン β_2 受容体刺激薬であり、子宮平滑筋及び気道平滑筋に対して弛緩作用を示す。通常、ラセミ体として合成されるが、 β_2 作動薬として作用を持つのはL体のみである。

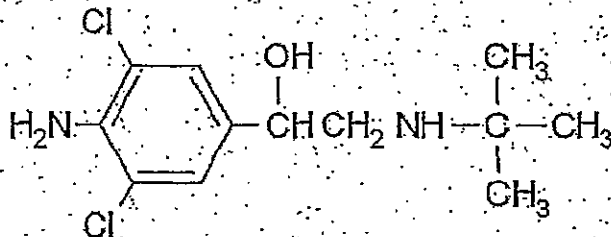
ヒト用医薬品としては、クレンブテロール塩酸塩が気管支拡張薬として海外で使用されており、日本においても1986年3月に承認され使用されている。動物用医薬品としては、クレンブテロール塩酸塩が牛の子宮弛緩薬として開発され、1979年以降にドイツを始め12カ国において承認されており、日本においても1998年9月に承認されている。

(3) 化学名 :

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

(1*R*S)-1-(4-Amino-3,5-dichlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol hydrochloride (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$
分子量 : 277.19

(5) 適用方法及び用量

クレンプテロール（塩酸クレンプテロールとして）の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	0.3mg/頭を単回静脈内投与	日本	9日
	0.8 μg/kg 体重を1日2回経口又は筋肉又は静脈投与	EU	28日
	0.8 μg/kg 体重を単回筋肉又は静脈投与		6日
	0.6 μg/kg 体重を単回静脈投与	オーストラリア	6日
		ニュージーランド	12日
泌乳牛	0.3mg/頭を単回静脈投与	日本	5日
	0.8 μg/kg 体重を単回筋肉又は静脈投与	EU	5日
	0.6 μg/kg 体重を単回静脈投与	オーストラリア	6日
		ニュージーランド	5日
馬	0.8 μg/kg 体重を1日2回経口投与	日本	28日
	0.8 μg/kg 体重を1日2回経口又は静脈投与	EU	28日
	0.75 μg/kg 体重を単回筋肉又は静脈投与	オーストラリア	—*
		ニュージーランド	—
	0.8 μg/kg 体重を1日2回静脈投与	カナダ	—
羊	2.1 μg/kg 体重を単回静脈投与	オーストラリア	6日

*：設定されていない。

2. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112014号及び同条第2項の規定に基づき平成18年10月16日付け厚生労働省発食安第1016004号により、それぞれ食品安全委員会委員長あて意見を求めたクレンプテロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量：0.042 μg/kg 体重/日
 （動物種） ヒト
 （投与方法） 経口投与
 （期間） 単回
 安全係数：10
 ADI：0.004 μg/kg 体重/日

3. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADIとして0.004 μg/kg 体重/日が設定され、牛、馬等に国際基準が設定されている。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、各国において残留基準が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

クレンプテロール本体

JECFAにおいて、クレンプテロールの代謝物には毒性的懸念がないことからクレンプテロールの未変化体のみをマーカーとするとされていることを踏まえ、残留の規制対象はクレンプテロール本体のみとすることとした。

(2) 基準値案

牛及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分並びに乳については、別紙1の残留基準を設定することとする。

また、クレンプテロールの ADI ($0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) がポジティブリスト制度導入時に一律基準を検討した際の根拠である暴露量の目安 ($1.5 \mu\text{g}/\text{日}$: 50kg 体重換算の ADI として $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を下回っていることから、これら以外の食品については食品に含有されるものであってはならないものとする。

(3) 暴露評価

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	5.6
幼小児(1~6歳)	18.8
妊婦	6.2
高齢者(65歳以上)*	5.5

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

クレンプテロール

食品名	基準値 (案)	基準値現行	薬事法	国際基準	米国、EU、豪州、 カナダ、ニュー ジーランド
	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	0.0001
豚の筋肉	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 *1 *2 の筋肉	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	0.0001
牛の脂肪	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	
豚の脂肪	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の脂肪	0.0002	0.0002		0.0002	
牛の肝臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
豚の肝臓	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の肝臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
牛の腎臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
豚の腎臓	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の腎臓	0.0006	0.0006	0.0001	0.0006	0.0005
牛の食用部分*3、*4	0.0006	0.0001	0.0001		
豚の食用部分	不検出	不検出			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の食用部分	0.0006	0.0001	0.0001		
乳	0.00005	0.00005	0.0001	0.00005	0.00005
鶏の筋肉	不検出	不検出			
その他の家きん*5の筋肉	不検出	不検出			
鶏の脂肪	不検出	不検出			
その他の家きんの脂肪	不検出	不検出			
鶏の肝臓	不検出	不検出			
その他の家きんの肝臓	不検出	不検出			
鶏の腎臓	不検出	不検出			
その他の家きんの腎臓	不検出	不検出			

鶏の食用部分	不検出	不検出			
その他の家さんの食用部分	不検出	不検出			
鶏の卵	不検出	不検出			
その他の家さんの卵	不検出	不検出			
魚介類（さけ目魚類に限る。）	不検出	不検出			
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）	不検出	不検出			
魚介類（すずき目魚類に限る。）	不検出	不検出			
魚介類（その他の魚類*6に限る。）	不検出	不検出			
魚介類（貝類に限る。）	不検出	不検出			
魚介類（甲殻類に限る。）	不検出	不検出			
その他の魚介類*7	不検出	不検出			
はちみつ	不検出	不検出			

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

- *1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2: その他の陸棲哺乳類に属する動物については、国際基準の馬の基準値を参照した。
- *3: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- *4: 食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。
- *5: その他の家さんとは、家さんのうち、鶏以外のものをいう。
- *6: その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- *7: その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(別紙2)

クレンプテロールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.0002	0.00*2	0.00*2	0.00*2	0.00*2
牛の脂肪	0.0002				
牛の肝臓	0.0006	0.00	0.00	0.00*3	0.00
牛の腎臓	0.0006	0.00	0.00	0.00	0.00
牛の食用部分*1	0.0006	0.00	0.00	0.00	0.00
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の筋肉	0.0002	0.00	0.00	0.00	0.00
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の脂肪	0.0002				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の肝臓	0.0006				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の腎臓	0.0006				
その他の陸棲哺乳類に属 する動物の食用部分	0.0006				
乳	0.00005	0.01	0.01	0.01	0.01
計		0.01	0.01	0.01	0.01
ADI 比 (%)		5.6	18.8	6.2	5.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、肝臓又は腎臓の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成18年10月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年10月19日	第164回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年1月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年1月18日	第174回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年10月28日	第99回動物用医薬品専門調査会
平成20年12月1日	第102回動物用医薬品専門調査会
平成21年2月26日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年6月18日	第290回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年3月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年5月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

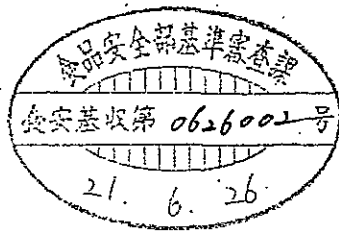
クレブテロール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.0002
牛の脂肪	0.0002
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.0002
牛の肝臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.0006
牛の腎臓	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.0006
牛の食用部分*2	0.0006
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.0006
乳	0.00005

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

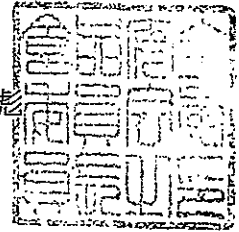
また、牛及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分並びに乳以外の食品については、含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。



府食第586号
平成21年6月18日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年10月16日付け厚生労働省発食安第1016004号及び平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112014号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クレンブテロールの一日摂取許容量を0.004 µg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

クレンブテロール

2009年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○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
○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 : クレンプテロールの代謝物.....	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-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)
2009年 2月 26日 より 2009年 3月 27日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 6月 16日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 6月 18日 第 290 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

〈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 眞
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 眞
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 眞
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。

1. 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

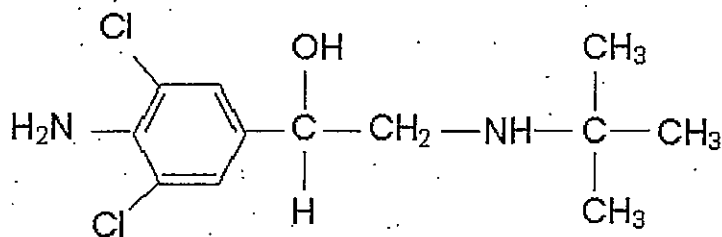
4. 分子式 (参照 2)

$C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$

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 β_1 作用が少なく、 β_2 作用の強いアドレナリン 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 β 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¹⁴C-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¹⁴C-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、¹⁴C-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¹⁴C-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_{0-24h} 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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)、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 28.8 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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)、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 31.0 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
経口	200	38	1	α 相: 0.5 <投与 1~4 時間後> β 相: 4.3 <投与 4~24 時間後> 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 -標識クレンプ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、脾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 -標識クレンプ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 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.
脾臓	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 -標識クレムブテロールを1日1回、7日間あるいは13日間反復経口投与(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、濃度の増加量で見ると肝臓(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。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(クレムブテロール相当量 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 -標識クレムブテロールを単回経口投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ^3H -標識クレムブテロールと非標識クレムブテロールを 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 -標識クレムブテロールを経口及び静脈内投与 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) し、尿 (投与後 6、12、24、48、72、96、120 時間) 及び糞 (投与後 12、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¹⁴C-標識クレンプ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、クレンプ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

胆管カニューレを施したラット (Wistar 系、7~8 週齢、雄、3 匹) に¹⁴C-標識クレンプ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

胆管カニューレを施したラット (Wistar 系、7~8 週齢、雄、2 匹) に¹⁴C-標識クレンプ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¹⁴C-標識クレンプ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 α 相の $T_{1/2}$ は 1.8 時間、 β 相の $T_{1/2}$ は 21.2 時間、 AUC_{0-96h} 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 _{0-96h} (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¹⁴C-標識クレンプテロールを単回経口投与(2.5 mg/kg 体重)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)
	¹⁴ C-標識クレンプ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-標識クレンプ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-標識クレンプ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)

クレンプ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プテロールの作用の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、牛でクレンプテロール投与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、クレンプ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¹⁴C-標識クレンプテロールを経口、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