

母動物及び F₁ 児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。10 mg/kg 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 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
100	<ul style="list-style-type: none"> ・脱力、過敏 ・血様の膣分泌物 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時生存児数の減少 ・出生時生存児の平均体重の減少
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存胎児数の減少 ・吸収胚数の増加 ・着床後胚/胎児死亡率の増加 ・奇形発生率の増加 (主な奇形は全身浮腫、肋骨奇形及び椎骨分離)
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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、F₁ 児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少が認められたことから、母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、F₁ 児に対する NOAEL は 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 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
100	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 ・衰弱 ・陰分泌物 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸収胚数の増加 ・胎児体重の減少 ・奇形胎児の発現率の増加 ・出生時生存児数の減少 ・出生時生存児体重の減少 ・耳介展開及び遊泳能の遅延
10 以上	10 mg/kg 体重/日以下、毒性所	・生存胎児数の減少
1 以下	見なし	毒性所見なし

(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 週間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 日に塩酸クレンプ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 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
10	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量の減少 ・心臓の絶対及び比重量の増加 ・肝臓の絶対及び比重量の増加 	
2 以上	2 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・生存胎児数の減少 ・吸収及び死亡胎児率の増加 ・平均胎児体重の減少
0.4 以下		毒性所見なし

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 日に塩酸クレンプ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 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児・児動物
50	・体重の減少 ・摂餌量及び飲水量の減少	・吸収胚数の増加 ・生存胎児数の減少 ・胎児体重の減少 ・口蓋裂及び胸骨の骨癒合等
1以下	毒性所見なし	毒性所見なし

7. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 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	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvr</i>	10、50、100、500、1,000、 5,000 µg/plate(±S9)	陰性 (参照 37)
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、 <i>E. coli</i> WP2(P)	40、200、1,000、2,500 µg/plate(±S9) ¹⁾	陰性 (参照 38)
前進突然変異試験 (HGPRT) ²⁾	チャイニーズ・ハムスター肺由来 の線維芽細胞株 (V-79)	10、100、500、1,000 µg/mL (– S9) 10、50、100、500、1,000 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 39)
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⁾ (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 (参照 41)
	培養ヒトリンパ球	177.6、235.5、314、418.6、 558.1 µg/mL (–S9) 1,323、1,764、2,352、3,136 µg/mL(+S9)	陰性 ⁴⁾ (参照 42)

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 (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 (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 (HGPR) 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 β_1 -受容体を有する心房及び消化管においては、クレ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 ≧ クレムブテロール)。一方、 β_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、クレム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（クレムブテロール ≧ 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、クレム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ム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、クレムブテロールは β_2 受容体に対して比較的选择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ム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）

クレム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。

クレムブテロールのこれらの作用は β 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、 β 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	無作用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	クレムブテロール 作用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	結果の概要	
呼吸循環器系への作用	① クレムブテロールの直接作用（大腿静脈内注入）					
	血圧	イヌ	10, 30, 100 iv.	—	10	用量依存的な下降 (1時間以上持続)
	心拍数					用量依存的な増加 (1時間以上持続)
	左心室内圧					投与直後に用量依存性の一過性の減少。30 μg 投与群以上では回復したが、10 μg 投与群では逆に上昇。
	Max. dLVP/dt ⁸					10 及び 100 μg 投与群で軽度な増加傾向。
	大腿動脈血流量					
	② 迷走神経刺激による反応に及ぼす影響					
	血圧 心拍数	イヌ	10, 30, 100 iv.	—	—	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 iv.	30	100	総頸動脈閉鎖による上昇作用をクレム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	クレンプテロールは0.1μg投与群以上で用量依存的にFBFを増加 ⁹ 。
	② 冠状動脈血流量(CBF)に及ぼす作用					
	CBF	イヌ	0.01~10 i.a.	0.1	0.3	クレンプテロールは0.3 μg以上で用量依存的に軽度増加。
③ 腎動脈血流量(RBF)に及ぼす影響						
RBF	イヌ	1、3、10 i.a.	—	—	クレンプテロールの影響なし	
正体位子宮	正体位子宮運動	ウサギ	0.01、0.1、1、10 i.v.	0.01	0.1	用量依存的に抑制 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 乳酸	ラット	1~30 p.o.	3	10	クレンプテロールは 10 μg 以上の用量で投与 30 分後に増加作用。	
遊離脂肪酸	ラット	1~3 p.o.	3	10	クレンプテロールは 10 μg 以上の用量で投与 6 時間後に増加作用。	
肝臓並びに心臓のグリコーゲン量に及ぼす作用 (被験物質の投与後 30 分及び 6 時間後に臓器を摘出)						
肝・心 グリコーゲン量	ラット	0.01~10 (mg/kg) p.o.	1 0.01	10 mg/kg (肝) 0.1 mg/kg (心)	クレンプテロールは投与 6 時間後に高用量で肝臓のグリコーゲン量を低下。一方、心臓のグリコーゲン量には著明な作用なし。	
カラゲニン(1%)浮腫に及ぼす作用 (投与後 1、2、3 時間後の浮腫率)						
浮腫率 30%抑制	ラット	0.01~10 (mg/kg) p.o.		ED ₃₀ : 0.016	いずれの被験物質も投与 1、2 時間後の浮腫を強く抑制。	
尿排泄並びに尿中への Na ⁺ 及び K ⁺ 排泄に及ぼす作用						
尿排泄・Na ⁺ 及び K ⁺ の尿中排泄	ラット	0.3~10 p.o.	3	10 (Na ⁺ 、K ⁺)	クレンプテロールは尿量に対し影響なし。 Na ⁺ 及び K ⁺ に対し、低下作用あるいは低下傾向を示す。	

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
その他	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 (<i>in vivo</i>)					
デキストラン浮腫 (1% w/v, 0.1 mL, 右後肢足趾皮下)	ラット	0.001~0.03 p.o.	0.001	0.003~0.03 抑制率: 0.01 (26%), 0.03 (48%) ED ₅₀ : 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 ₅₀ : 0.05	用量依存的な抑制
2. 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応 (<i>in vivo</i>)					
同種 ¹¹ PCA	ラット	0.01, 0.1, 1 p.o.	—	0.01~1 抑制率: 0.1 (83%), 1 (89%) ED ₅₀ : 0.05	用量依存的な抑制
異種 ¹² PCA		0.01~10 p.o.	—	0.01~1 抑制率: 0.1 (63%), 1 (80%) ED ₅₀ : 0.09	用量依存的な抑制

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

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

3. 肥満細胞からのヒスタミン遊離 (<i>in vitro</i>)					
コンパウンド 48/80 (0.5 µg/mL)	ラット 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)

患者にクレム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ム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) に塩酸クレム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)

クレム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ム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
クレムブテ ロール	慢性閉 塞性気 道疾患	6	55.7	プラセ ボ	—	—	—	—	—
				1					
				2.5					

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。

サルブタ モール				5					
				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)

クレンプ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、各用量のクレンプ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、気道抵抗及び胸腔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 ≤ 急性の気管支拡張作用あり 肺活量及び呼吸気量の増加 胸腔内ガス量の低下 気道抵抗の低下
B	慢性閉塞 性呼吸器 疾患	-	-	5	56~67 (65.2)	1、2.5、5	2.5 µg までプラセボと有意 差なし
			+	5	34~57 (46.4)		1 µg 以上で気道抵抗の低下 が認められたが用量依存性 なし
NOAEL : 2.5 µg/ヒト/日 (0.042 µg/kg 体重/日)							

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

(4) 子供への投与試験 (参照 3)

子供にクレンプ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 歳の女性にクレンプテロールを 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) にクレンプ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、クレンプ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。

クレンプ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、クレンプテロール錠の 1 日 2 回の 6 ヶ月間連続経口投与 (40 μg /ヒト/日) 試験を実施した。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、クレンプテロールを 20~60 μg /ヒト/日 (0.3~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、違法にクレンプテロールを投与された家畜の肉や肝臓の摂取によるヒトの中毒例について、以下の表 41 に示すような事例報告がなされている。また、ヒトがクレンプテロールを摂取した時の中毒例及び筋肉増強目的で意図的に大量摂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プ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）。クレンプテロールは可食組織中で熱に安定であるため、加熱調理による防御は難しいとされている（参照 54）。なお、上記のクレンプテロールの副作用の中でも、特に低カリウム血症については重大な副作用（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 違法にクレンプテロールを投与された家畜の肉や肝臓の摂取によるヒトの中毒例

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

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

¹⁵ 肝臓中のクレンプテロールの残留量：160~291 ppb

¹⁶ 肝臓中のクレンプテロールの残留量：500 ppb

¹⁷ 肝臓中のクレンプテロールの残留量：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)		
イリ7 (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、呼吸促進、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7ア (参照 54)	—	—	豚 肺・肝	—	—	—	—

—：記載なし

表 42 ヒトがクレンプテロールを摂取した時の中毒例及び筋肉増強目的で意図的に大量摂取した時の中毒例

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	クレンプ テロール	1時間 以内	持続性の洞頻脈、動悸、嘔吐、低カリウム血症(2.4 mmol/L)、低リン血症(0.29 mmol/L)、低マグネシウム血症(0.76 mmol/L)	20時間 以上	—
<p>28歳の女性。 クレンプテロールを指先に付けて摂取後、1時間以内に中毒症状発症。クレンプテロールは、ボディビルダーの友人が筋肉増強目的で使用していた。 治療：メトプロロール、塩化カリウム、チャコール</p>							
アメリカ (参照 63)	1名	55	クレンプ テロール	—	頻拍性の心房細動、急性の心筋梗塞、低カリウム血症、白血球増加症、高血糖、代謝性アシドーシス	—	—
<p>55歳の男性。2型糖尿病。 ヘロインと混合されたクレンプテロールによる中毒。 治療：ドーパミン、ノルエピネフリン、塩化カリウム、インスリン他</p>							
ポーランド	1名	21	クレンプ	—	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)のクレンプテロールを服用。中毒症状を発症した日は、オレンジジュースとともに48錠(4.8 g)のクレンプテロールを服用。治療：プロプラノール(1.0 g)、塩化カリウム(60 mmol)			

－：記載なし

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

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

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。