

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「塩酸クレンプ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「塩酸クレンプ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「クレンプテロール (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、クレンプ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*R*S)-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

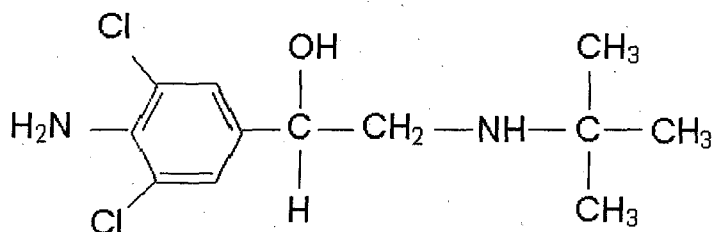
4. 分子式 (参照 2)

$C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$

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、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.
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 -標識クレンプテロールを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、クレンプ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(クレンプテロール相当量 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 -標識クレムテロールと非標識クレムテロールを 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)