

(案)

動物用医薬品評価書

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－シロップ）の再審査に係る
食品健康影響評価について

2008年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤（参照 1）

主剤は塩酸クレンブテロールである。本製剤（100 mL）中に塩酸クレンブテロールが 0.0025 g 含まれている。

2. 効能・効果（参照 1）

効能・効果は肺炎の子馬でみられる呼吸器症状（労作性呼吸、発咳、鼻汁排泄など）の軽減である。

3. 用法・用量（参照 1）

添付の定量噴射ポンプを用いて朝夕 2 回投与する（1 回量：体重 125 kg 当たり 4 mL（塩酸クレンブテロールとして 0.8 μ g/kg））。投与方法は、ポンプの先端を口腔内に挿入した後、本体との接合部までポンプの頭部を押し込み投与する強制経口投与である。本製剤投与後 28 日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。

4. 添加剤等（参照 1）

本製剤（100 mL）中に、防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルが 0.18 g 及びパラオキシ安息香酸プロピルが 0.02 g、粘着剤としてカルボマー 934 P が 0.30 g、矯味剤として白糖が 20.00 g、湿潤剤としてポリエチレングリコール 400 が 10.00 g 及びグリセリン 85 % が 5.00 g、溶解剤としてエタノール 96 % が 5.00 g、pH 調整剤としてトリエタノールアミンが 0.3794 g、可溶化剤として精製水が 69.1181 g 使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等（参照 2、3）

塩酸クレンブテロールは、1971 年にドイツで開発された β_1 作用が少なく β_2 作用の強い β 受容体刺激薬で、ヒト用の気管支拡張薬として開発された。本製剤は 1985 年にドイツにおいて牛、馬を対象とした動物用医薬品として承認され、その後、ヨーロッパ諸国、カナダ、アメリカ等で承認、販売されている。（参照 2）

日本においては、本製剤が 1999 年 11 月に輸入承認を受けた後、所定（6 年間¹）の期間が経過したため再審査申請（2006 年 2 月）が行われたものである。（参照 3）

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性（参照 4~15）

本製剤の主剤である塩酸クレンブテロールは動物用医薬品として気管支拡張作用による呼吸器疾患の治療や子宮収縮抑制を目的として使用されている。また、塩酸クレンブテロールは気管支拡張薬としてヒト用医薬品としても使用されている。別添²に示した塩酸クレンブテロールの組織及び乳汁中残留試験において、組織中では投与 6 日後、乳汁

¹ 塩酸クレンブテロールを主剤とする動物用医薬品は承認されているが、対象動物、効能・効果及び投与経路が異なるため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

² 別添とは、「(案) 動物用医薬品評価書 クレンブテロール」。以下同じ。

中では投与 2.5 日後に塩酸クレンプテロールが検出限界 (0.1 ng/g) 未満となることが確認されている。しかし、別添に示すように不法使用 (家畜の肥育あるいはヒトの脂肪燃焼促進を目的とした使用) した場合に、食中毒あるいは副作用を起こした事例も報告されている。EMEA 及び JECFA では、クレンプテロールの ADI をそれぞれ 0.0042、0.004 µg/kg 体重/日と設定している。日本では、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値³が設定されているが、クレンプテロールの ADI は設定されていない。(参照 4~6)

本製剤に使用されている添加剤のうち、防腐剤として使用されているパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル、粘着剤として使用されているカルボマー 934 P、矯味剤として使用されている白糖及び pH 調整剤として使用されているトリエタノールアミンは過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている (参照 7~10)。湿潤剤として使用されているポリエチレングリコール 400 (別名: マクロゴール 400) は医薬品として用いられており、EMEA ではポリエチレングリコール⁴の ADI (10 mg/kg 体重/日) が設定されている (参照 11~12)。湿潤剤として使用されているグリセリンは食品添加物として使用されており、JECFA では香料の定義の作成が保留となり評価は終了していないが ADI を特定しない物質とされている (参照 13~14)。また、溶解剤として使用されているエタノールはヒト用医薬品等に用いられている (参照 15)。以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告 (参照 16)

1999~2005 年の調査期間中、MEDLINE を含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。残留性については 4 文献が検索されており、1 文献は、競走馬に気管内投与したときの尿中からの検出に関する文献、残り 3 文献は馬の各組織におけるクレンプテロールの残留を調べたものである。いずれも本製剤の使用禁止期間に影響を与えるものではないと判断された。

3. 承認後の副作用報告 (参照 16)

馬に対する安全性について、調査期間中 (市販された 3 年次から 6 年次までの 4 年間に調査を行った。76 牧場 226 頭の馬を用いて、本製剤の 1 日 2 回 10 日間⁵連続強制経口投与 (塩酸クレンプテロールとして 0.8 µg/kg 体重/日) を行い、臨床観察 (元気・食欲の不振、神経症状、嘔吐、便の異常、呼吸異常、流涎等) を実施した結果、いずれにも副作用は認められなかった。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、再審査調査期間中に、これまで把握

³ 平成 17 年度厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準

⁴ EMEA が評価したポリエチレングリコールには、ポリエチレングリコール 200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、9000、10000 が含まれる。

⁵ 投与は朝と夕に行い、原則として 10 日間連続、最低でも 5 日間連続で投与を実施した。

1 されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められ
2 ないと考えられる。本製剤の主剤である塩酸クレンブテロールはヒト用医薬品及び動物
3 用医薬品として使用されており、**EMA** 及び **JECFA** において **ADI** が設定されている
4 が、日本では **ADI** は設定されていない。このことから、クレンブテロールの **ADI** の設
5 定について別添のとおり評価を実施した。その結果、クレンブテロールの **ADI** は
6 **mg/kg** 体重/日を採用することが適当であると考えられた。また、添加剤については、本
7 製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

8 以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健
9 康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議

＜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. 動物用医薬品再審査申請書：ベンチプルミン－シロップ（未公表）
- 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. ベンチプルミン－シロップ再審査申請, 添付資料：5 参考資料（未公表）
- 3 ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. ベンチプルミン－シロップ再審査申請, 添付資料：3 使用成績等の調査概要（未公表）
- 4 農林水産省動物用医薬品検査書. 動物医薬品等データベース, 2008-08-27.
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
- 5 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CLENBUTEROL. SUMMARY REPORT (2), 2000
- 6 JECFA. “Clenbuterol”, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, 1998, p.6-12, WHO Technical Report Series No.876
- 7 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 823 号）：動物用医薬品評価書 フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール 200 注射液）及び豚の注射剤（フロロコール 100 注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について, 2007 年
- 8 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 23 号）：動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス（2 型・組み換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（インゲルバック サーコフレックス）, 2008 年
- 9 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 619 号）：動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo1133）の再審査に係る食品健康影響評価について, 2008 年
- 10 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（府食第 588 号）：別添 動物用医薬品評価書 イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤（アイボメクトピカル）の再審査に係る食品健康影響評価について, 2006 年
- 11 厚生労働省. “マクロゴール 400”, 第十五改正 日本薬局方. 2006, 1050p.
- 12 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. POLYETHYLENE GLYCOLS (Includes polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600, polyethylene glycol 1000, polyethylene glycol 1500, polyethylene glycol 1540, polyethylene glycol 4000, polyethylene glycol 6000, polyethylene glycol 9000, and polyethylene glycol 10000), SUMMARY REPORT, 1995
- 13 厚生労働省. “グリセリン”, 食品添加物公定書. 第 8 版, 2007, 320p.
- 14 JECFA. “Chemicals requiring confirmation of flavour use”, Evaluation of certain food additives, 2002, p112-116, WHO Technical Report Series ,No.913
- 15 厚生労働省. “エタノール”, 第十五改正 日本薬局方. 2006, 366p.
- 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. ベンチプルミン－シロップ再審査申請, 添付資料：3 効能または効果及び安全性についての調査資料（未公表）