

(案)

動物用医薬品評価書

プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、
リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシ
ウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤
(カルチャージ)
(第2版)

2017年5月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	5
1. 主剤.....	5
2. 効能・効果.....	5
3. 用法・用量.....	5
4. 添加剤等.....	5
5. 開発の経緯及び使用状況.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 主剤及び添加剤.....	6
2. 薬物動態試験（牛）.....	6
3. 急性毒性試験（マウス及びラット）.....	9
4. 牛に対する安全性.....	9
(1) 牛における安全性試験.....	9
(2) 牛における臨床試験.....	10
5. 再審査期間における承認後の副作用報告.....	11
6. 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	11
III. 食品健康影響評価.....	12
・別紙：検査値等略称.....	13
・参照.....	14

<審議の経緯>

第1版関係：製造販売の承認に係る食品健康影響評価

2008年 5月 12日 農林水産大臣より製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（20 消安第 93 号）、厚生労働大臣よりプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムの残留基準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 0512006～0512009 号）

2008年 5月 13日 関係書類の接受

2008年 5月 15日 第 238 回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年 5月 23日 第 94 回動物用医薬品専門調査会

2008年 6月 12日 第 242 回食品安全委員会（報告）

2008年 6月 12日 から 7月 11 日まで 国民からの意見・情報の募集

2008年 7月 22日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2008年 7月 24日 第 248 回食品安全委員会（報告）

（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

2008年 10月 15日 製造販売承認

第2版関係：再審査に係る食品健康影響評価

2017年 4月 25日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（29 消安第 401 号）、関係資料の接受

2017年 5月 9日 第 648 回食品安全委員会（要請事項説明）

201x年 x月 xx日 第 xxx 回食品安全委員会（審議）

（同日付で農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

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

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

吉田 緑

山本 茂貴

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2009年9月30日まで）

三森 国敏（座長）

井上 松久（座長代理）

小川 久美子

下位 香代子

戸塚 恭一

中村 政幸

青木 宙
今井 俊夫
今田 由美子
江馬 眞

津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

能美 健彦
山崎 浩史
吉田 緑

要 約

プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤（カルチャージ）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。今般、再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤であるプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムは、いずれも食品添加物に指定され安全性が確認されており、本主剤に含まれているカルシウム、マグネシウム及びリンは生体を構成する主要な必須無機元素である。本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトの健康への影響に対する懸念は無いと考えられる。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

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康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムである。本製剤 100 g 中に、プロピオン酸カルシウムが 40.98 g、塩化カルシウムが 5.79 g、リン酸一水素カルシウムが 3.56 g 及び酸化マグネシウムが 2.67 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は牛の乳熱の予防である。(参照 1)

3. 用法・用量

専用の投与器具を用いて 2 回にわたり強制経口投与する。

1 回目は分娩 6 時間前から分娩直後を目安に 1 容器を投与し、2 回目は初回投与後 12 時間目を目安に 1 容器を投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤中には、保存剤、結合剤、懸濁剤、安定剤、増粘剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

乳熱は、乳牛の主な周産期疾患の一つで、産後（分娩 1 日後の発生が最も多いとされているが、まれに産前に発生する。）の乳牛に突発し、体温の下降、神経症状及び運動麻痺を主徴とする疾病である。低カルシウム血症が主原因で、高齢牛や高泌乳牛に多く発生する傾向がある。

一般的に乳熱罹患牛は低カルシウム血症及び低リン血症を合併していることが多く、さらに低マグネシウム血症を併発することにより重症化する例があることから、リン及びマグネシウムのバランスを維持する目的でカルシウムのほか、リン及びマグネシウムを含有する本製剤が開発された。なお、低カルシウム血症牛は嚥下反射や咽頭反射が弱く、誤嚥性肺炎を生じやすいため、本製剤は経口投与しやすいペースト状の剤型に開発された。

2014 年 11 月現在、本製剤類似品は、フィンランド、フランス、デンマーク及びドイツ等のヨーロッパ諸国計 14 か国で非医薬品として販売されている。(参照 10)

本製剤は、2008 年 10 月に製造販売承認を受けた後、所定（6 年間²）の期間が経過したため、再審査申請（2015 年 1 月）が行われた。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその量を記載していない。

² 農林水産省において、新動物用配合剤として再審査期間は 6 年とされた。(参照 10)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤であるプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムは、いずれも日本において食品添加物に指定され安全性が確認されたものであり、JECFA においてリン酸一水素カルシウムがリンとしての Group MTDI (最大耐容一日摂取量) として 70 mg/kg 体重/日が設定されているだけで、他は ADI (一日摂取許容量) を制限しない物質とされている。また、主剤に含まれているカルシウム、マグネシウム及びリンは生体を構成する主要な必須無機元素である。

本製剤に含まれている添加剤については、安定剤は医薬品添加物として使用されており、保存剤及び結合剤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。懸濁剤及び増粘剤については、いずれも JECFA において ADI を特定しない物質と評価されている。(参照 5、7、8)

2. 薬物動態試験 (牛)

(1) 薬物動態試験 (牛) ①

健康な Holstein 種成牛 (雌、乾乳牛、3~4 頭/群) を用いて本製剤の強制経口投与 (0、1 dose : 360 g (常用量) 又は 3 dose (3 倍量) を 12 時間間隔で 2 回投与) 試験が実施され、経時 (投与 3 日前、投与直前並びに投与 1、2、5 及び 10 日後) 的に外頸静脈から採血してカルシウム、マグネシウム及びリンの血中動態について検討された。また、血中のカルシウム濃度の変動を確認するために前述の採血時点以外に 1 回目の投与 1、2、4、8、12、13、14、16 及び 20 時間後に外頸静脈から採血を行い、総カルシウム濃度及びイオン化カルシウム濃度の測定が実施された。(参照 4)

① カルシウムの血中動態

本製剤の 1 回投与で総カルシウム濃度は、ほとんど変動が認められなかったが、2 回投与することで上昇が認められた。また、血中のカルシウムのうち、実際に生理作用に関与するイオン化カルシウムは反応が早く、1 回目投与 2 時間後には上昇が認められた。

本製剤投与後の総カルシウム濃度の推移は表 1 及び 2 に示されている。常用量投与群においては、本製剤の 1 回投与では総カルシウム濃度はほとんど変動しなかったが 2 回目投与後に上昇し、2 回目投与 2 時間後 (14 h) に最高値 10.23 mg/dL を示した。その後 1 回目投与 10 日後まで緩やかに低下した。3 倍量投与群でもほぼ同様の推移を示し、群間及び群内の有意差は認められなかった。

表 1 平均血中総カルシウム濃度の推移 (日推移) (mg/dL)

投与量 (dose)	投与後時間 (日)					
	-3	0*	1	2	5	10
1	9.70	9.90	9.95	9.65	9.45	9.45
3	9.68	9.85	10.43	9.60	9.60	9.43
0**	9.37	9.67	9.70	9.33	9.13	8.87

n=4 * : 1 回目投与時点。この 12 時間後に 2 回目投与 ** : n=3 で実施

表 2 平均血中総カルシウム濃度の推移 (時間推移) (mg/dL)

投与量 (dose)	投与後時間 (h)										
	0*	1	2	4	8	12**	13	14	16	20	24
1	9.90	9.75	9.75	9.98	9.60	10.08	10.10	10.23	10.05	10.03	9.95
3	9.85	10.78	10.65	10.53	10.40	10.25	11.53	11.68	11.50	10.08	10.43
0***	9.67	9.43	9.57	9.30	9.07	9.40	9.33	9.43	9.43	9.40	9.70

n=4 * : 1 回目投与時点 ** : 2 回目投与時点 *** : n=3 で実施

本製剤投与後のイオン化カルシウム濃度の推移は表 3 及び 4 に示されている。常用量投与群において、イオン化カルシウム濃度は 1 回目投与 2 時間後 (2 h) から上昇し始め、投与 4 時間後 (4 h) に 1.308 mmol/L を示した後、若干低下した。しかし、2 回目投与後再び上昇し、2 回目投与 2 時間後 (14 h) に最高値 1.395 mmol/L を示した後、緩やかに低下した。3 倍量投与群においても、2 回目投与 2 時間後 (14 h) に最高値 1.618 mmol/L を示したが、群間及び群内の有意差は認められなかった。

表 3 平均血中イオン化カルシウムの推移 (日推移) (mmol/L)

投与量 (dose)	投与後時間 (日)					
	-3	0*	1	2	5	10
1	1.258	1.265	1.345	1.273	1.258	1.258
3	1.283	1.253	1.428	1.328	1.340	1.288
0**	1.223	1.243	1.323	1.247	1.213	1.223

n=4 * : 1 回目投与時点。この 12 時間後に 2 回目投与 ** : n=3 で実施

表 4 平均血中イオン化カルシウムの推移 (時間推移) (mmol/L)

投与量 (dose)	投与後時間 (h)										
	0*	1	2	4	8	12**	13	14	16	20	24
1	1.265	1.260	1.278	1.308	1.283	1.348	1.388	1.395	1.385	1.363	1.345
3	1.253	1.428	1.420	1.385	1.363	1.363	1.583	1.618	1.608	1.500	1.428
0***	1.243	1.237	1.287	1.237	1.213	1.247	1.287	1.290	1.303	1.293	1.323

n=4 * : 1 回目投与時点 ** : 2 回目投与時点 *** : n=3 で実施

② マグネシウムの血中動態

本製剤投与後のマグネシウム濃度の推移は表 5 に示されている。3 倍量投与群において投与 1 日後 (1.95 mg/dL) を最低値とするマグネシウム濃度の有意な低下 ($p<0.05$)、常用量投与群においても投与 1 日後に軽度の低下が認められたが、血中マグネシウム濃度が低下した投与 1 及び 2 日後の血中濃度平均値は両群ともに正常値 (1.8~3.2 mg/dL) の範囲内で一過性のものであった。個体別にみても 3 倍量投与群の 1 頭のみが投与 1 日

後に正常値を僅かに下回る 1.7 mg/dL という値を示したのみであった。

表 5 平均血中マグネシウム濃度の推移（日推移）（mg/dL）

投与量 (dose)	投与後時間（日）					
	-3	0*	1	2	5	10
1	2.18	2.35	2.25	2.35	2.50	2.30
3	2.20	2.15	1.95	2.03	2.38	2.18
0**	2.07	2.20	2.20	2.20	2.33	2.00

n=4 * : 1 回目投与時点。この 12 時間後に 2 回目投与 ** : n=3 で実施

③ リンの血中動態

本製剤投与後のリン濃度の推移は表 6 に示されている。常用量投与群においては投与 1 日後（4.15 mg/dL）、3 倍量投与群においては投与 2 日後（4.33 mg/dL）を最低値とするリン濃度の低下が認められたが、いずれの最低値も正常値（4.0~8.0 mg/dL）の範囲内であった。また、個別別にみた場合、投与 1 日後の常用量投与群の 2 頭（3.9 mg/dL、3.9 mg/dL）及び投与 2 日後の 3 倍量投与群の 2 頭（3.7 mg/dL、3.9 mg/dL）で正常値を僅かに下回った。これらの反応は、カルシウムを大量に含む本製剤の経口投与により、リンの腸管吸収が一過性に抑制された影響であると考えられた。

表 6 平均血中リン濃度の推移（日推移）（mg/dL）

投与量 (dose)	投与後時間（日）					
	-3	0*	1	2	5	10
1	5.20	5.03	4.15	5.25	5.70	5.50
3	4.80	5.13	4.40	4.33	5.05	5.35
0**	5.77	6.27	5.20	5.90	6.37	6.27

n=4 * : 1 回目投与時点。この 12 時間後に 2 回目投与 ** : n=3 で実施

(2) 薬物動態試験（牛）②<参考資料>

① 塩化カルシウムとプロピオン酸カルシウム経口投与後のカルシウム濃度の推移

非妊娠・非泌乳状態の牛（ジャージー種、4~9 歳齢、8 頭）を用いて、カルシウム含有量を一定（50 g）とした場合のカルシウム塩（塩化カルシウム、プロピオン酸カルシウム及び炭酸カルシウム）の経口投与試験が実施され、消化管吸収について検討された。

投与後 6 時間の観察において炭酸カルシウムの経口投与では血中カルシウム濃度に明らかな変動は認められなかったが、塩化カルシウム及びプロピオン酸カルシウムの経口投与では投与 30 分後から顕著に増加した。その増加程度は塩化カルシウムの方がプロピオン酸カルシウムよりも高かったが、その持続性は塩化カルシウム（投与 3 時間後まで）よりもプロピオン酸カルシウム（投与 6 時間後まで）の方が高かった。（参照 5）

3. 急性毒性試験（マウス及びラット）

（1）急性毒性試験（本製剤、ラット）

SD系ラット（雌、3匹/群）を用いて、固定用量で死亡状況を確認しながら段階的に投与する逐次法により本製剤の急性経口毒性試験が実施された。化学物質の急性毒性試験において、投与量の上限は一般的に2,000 mg/kg体重とされているが、2,000 mg/kg体重を投与したステップ1及び2で死亡がみられなかったことから、安全性をより確実にするため5,000 mg/kg体重の用量によるステップ3が実施された。結果は表7に示されている。

各投与群において死亡例は認められず、一般状態についても5,000 mg/kg体重投与群において一時的な眼瞼下垂が認められたのみであった。

以上から、本製剤のLD₅₀は5,000 mg/kg体重以上と考えられた。（参照6）

表7 カルチャージの急性毒性試験結果

ステップ	投与量 (mg/kg 体重)	動物数 (匹)	死亡例	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
1	2,000	3	0	>5,000
2*	2,000	3	0	
3	5,000	3	0	

*：ステップ2はステップ1の確認試験

（2）急性毒性試験（各主剤、マウス及びラット）＜参考資料＞

本製剤の各主剤に関する急性毒性（LD₅₀）が表8に示されている。いずれの主剤も毒性の弱い物質に分類された。（参照5）

表8 各主剤の急性経口毒性

原体成分	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
プロピオン酸カルシウム	ラット	5,000
塩化カルシウム	ラット	4,000
リン酸一水素カルシウム	ラット	4,000
酸化マグネシウム	マウス	810

4. 牛に対する安全性

（1）安全性試験

健康なHolstein種成牛（雌、乾乳牛、3~4頭/群）を用いて本製剤の強制経口投与（0、1 dose：360 g（常用量）又は3 dose（3倍量）を12時間間隔で2回投与）試験が実施され、本製剤の安全性について検討された。本試験は【II. 2.（1）】の投与試験と同一試験である。

一般症状について、常用量投与群では異常所見は観察されなかった。3倍量投与群においては、軽度の食欲低下及び軟便が認められたが、食欲低下は一過性で発熱等の異常所見は観察されず、軟便の悪化傾向も認められなかった。

血液及び血液生化学検査においては、3 倍量投与群の一般症状に異常の認められた被験牛 1 頭に一過性の WBC（白血球数）の上昇が認められたが、その他に異常値は観察されなかった。

総カルシウム濃度は、常用量投与群においては一時的な低下が認められたが、いずれも正常範囲であった。被験物質投与後の経時的検査において、常用量投与群では本製剤投与に起因すると考えられる悪影響はないと考えられたが、3 倍量投与群の被験牛 1 頭が 2 回目投与 2 時間後に 14.0 mg/dL (正常値: 7.5~10.9 mg/dL) と高値を示したことから、個体によっては被験物質の 3 倍量は過剰投与になる可能性があると考えられた。

イオン化カルシウム濃度についても、総カルシウム濃度と同様に常用量投与群では本製剤投与に起因すると考えられる悪影響はないと考えられたが、3 倍量投与群の被験牛 1 頭が 2 回目投与 2 時間後に 1.95 mmol/L と高値を示したことから、個体によっては被験物質の 3 倍量は過剰投与になる可能性があると考えられた。

マグネシウム及びリン濃度については、3 倍量投与群において一過性の低下が認められたのみであった。

以上から、常用量投与群では本製剤投与に起因すると考えられる異常は認められず安全性は確認されたが、3 倍量投与群ではカルシウムの過剰投与になる可能性が示唆された。(参照 4)

(2) 臨床試験

3 施設において Holstein 種牛（未経産又は経産の妊娠牛、91 頭：投与群 60 頭・非投与群 31 頭）を用いて本製剤の投与試験が実施された。投与は、分娩徴候が認められた時点で 1 回目、初回投与 12 時間後に 2 回目が行われた。なお、分娩徴候を確認できずに分娩してしまった場合は、分娩確認後直ちに 1 回目の投与を行い、その 12 時間後に 2 回目の投与が実施された。

その結果、本製剤投与に起因すると考えられる悪影響は認められず、血中マグネシウム濃度及び無機リン濃度においては対照群との明確な差異は認められなかったものの、分娩後の血中総カルシウム濃度低下抑制及びイオン化カルシウム濃度上昇が認められた。

また、本臨床試験成績について、分娩日の総カルシウム濃度のレベルに応じて 3 グループ（正常濃度グループ：7.5~10.9 mg/dL、高濃度グループ：11.0 mg/dL 以上、低濃度グループ：7.4 mg/dL 以下）に区分し、投与牛の分娩時の血中カルシウム濃度レベルの違いによる影響が検討された。低濃度グループにおいては無投与対照群と比較して血中カルシウム濃度の顕著な上昇が認められたが、高濃度及び正常濃度グループでは投与群と無投与対照群の血中カルシウム濃度の変動に差は認められず、ホメオスタシスにより一定に保つように調節が行われたことが示唆された。(参照 9)

5. 再審査期間における承認後の副作用報告

牛に対する安全性について、調査期間（2008年6月～2014年10月）中に延べ85施設、654頭の調査が実施され、1頭のみ軟便の報告があったが、処置を必要としない軽度の症状であり、後に回復した。なお、当該症例は乳熱予防のためカルシウム注射剤を併用しており、申請者は因果関係を不明としている。（参照10）

6. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間（2006年～2014年）中にJ Dream III（独）科学技術振興機構のオンライン情報システム）を用いて検索を行った結果、牛及びヒトに対する安全性に関する報告はなかった。（参照10）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムは、いずれも日本において食品添加物に指定され安全性が確認されたものである。また、主剤に含まれているカルシウム、マグネシウム及びリンは生体を構成する主要な必須無機元素である。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトの健康への影響に対する懸念は無いと考えられる。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられた。

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康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MTDI	最大耐容一日摂取量
WBC	白血球数

<参照>

1. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書、添付資料
起源または開発の経緯（非公表）
3. 乳熱、獣医学大辞典 第1版第3刷、チクサン出版社、2000年、p1144
4. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書、添付資料
安全性に関する資料（非公表）
5. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書、概要（非
公表）
6. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書、添付資料
急性毒性に関する資料（非公表）
7. 厚生労働省策定日本人の食事摂取基準 2005年版、第一出版、p141
8. 食品添加物 ADI 関連情報データベース、国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室
http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
9. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品製造販売承認申請書、添付資料
臨床試験に関する資料（非公表）
10. 日本全薬工業株式会社、カルチャージ 動物用医薬品再審査申請書（非公表）