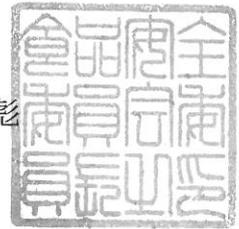




府食第588号
平成21年6月18日

農林水産大臣
石破 茂 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4月21日付け17消安第13900号をもって貴省から当委員会に意見を求められた塩酸クレン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

塩酸クレンブテロールを有効成分とする牛の注射剤（プラニパート）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ものと考えられる。

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

2009年6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	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況等	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	5
・別紙1：検査値等略称	7
・参照	8
<別添> (案) 動物用医薬品評価書 クレンブテロール	

〈審議の経緯〉

- 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
- 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）
（同日付け農林水産大臣に通知）

〈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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は塩酸クレブテロールである。本製剤 1 バイアル (50 mL) 中に塩酸クレブテロールが 1.5 mg 含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛の「(1) 難産の原因となる胎児失位 (異常胎位、異常胎向、異常胎勢)、子宮捻転」、「(2) 帝王切開」、「(3) 子宮脱」の場合における産科学的処置時の子宮平滑筋弛緩である。

3. 用法・用量 (参照 1)

1 頭当たり塩酸クレブテロールとして 0.3 mg をゆっくりと単回静脈内投与する。

本製剤投与後、牛について 9 日間、牛乳について 5 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 1 バイアル (50 mL) 中に保存剤としてベンジルアルコールが 500 mg、等張化剤として塩化ナトリウムが 300 mg、pH 調節剤として塩酸が適量、溶剤として注射用水 (適量) が使用されている。

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。塩酸クレブテロールは子宮収縮抑制作用も示すことから、牛用の子宮弛緩薬として開発され、本製剤は 1979 年にスペインにおいて承認されて以降、アジア、アフリカ、ヨーロッパ、オーストラリア及び中南米諸国等で承認、販売されている。(参照 2、3)

日本においては、本製剤が 1998 年 9 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 (2004 年 12 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 4~10)

本製剤の主剤である塩酸クレ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、乳汁中では投与 2.5 日後に塩酸クレブテロールが検出限界 (0.1 ng/g) 未満となることが

¹ 塩酸クレブテロールを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

² 別添とは、「動物用医薬品評価書 クレブテロール」のこと。以下同じ

確認されている。しかし、別添に示すように海外の稀な事例ではあるが、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が報告されている。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、保存剤として使用されているベンジルアルコール及びpH調節剤として使用されている塩酸は食品添加物として使用されており、JECFAにおいてベンジルアルコールはADI⁴（5 mg/kg体重/日）が設定され、塩酸はADIを制限しない物質と評価されている（参照 7~10）。等張化剤として使用されている塩化ナトリウムは食品であり、また医薬品として日本薬局方に収載されている。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 4）

1998~2004 年の調査期間中に、MEDLINE を含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して 6 文献、残留性に関連して 5 文献が検索された。安全性に関連した文献はいずれも牛の発育促進剤としての不法使用とヒトに対する影響について述べたものであり、適切に使用した場合には問題となる報告ではなかった。残留性に関連した文献はいずれもその不法使用を防止するための残留検査法についての報告であった。

3. 承認後の副作用報告（参照 4）

牛に対する安全性について、調査期間中に計 22 施設（503 頭）の調査が実施され、帝王切開による子宮切開時の出血がやや多い事例（1 例）、子宮脱整復時の子宮出血がやや増加した事例（1 例）、計 2 例の副作用が認められたが、いずれもその程度は軽度で予後は良好であった。なお、これらの副作用は承認申請時においても認められたものであった。

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、再審査期間中にこれまで把握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ないと考えられる。本製剤の主剤である塩酸クレンプテロールはヒト用医薬品及び動物用医薬品として使用されており、EMEA 及び JECFA において ADI が設定されているが、日本では ADI は設定されていない。このことから、クレンプテロールの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、クレンプテロールの ADI は 0.004 µg/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、本製剤の

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 安息香酸、安息香酸塩（カルシウム、カリウム、ナトリウム）、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコールの Group ADI として

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。

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：プラニパート
- 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. プラニパート 再審査申請, 添付資料：5 参考資料
- 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. プラニパート 再審査申請, 添付資料：1 使用成績等の調査概要
- 4 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. プラニパート 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
- 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 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部. 食品添加物 ADI 関連データベース
http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
- 8 JECFA. “Benzyl derivatives”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS, 2002, p73-84, WHO Technical Report Series No.909
- 9 JECFA. “Acid and bases”, SPECIFICATIONS FOR THE IDENTITY AND PURIFY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES, 1996, p.20, WHO Technical Report Series No.339
- 10 JECFA. “HYDROCHLORIC ACID”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS,STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES, 1965, WHO/Food Add/67.29, nos 17-91 on INCHEM