

(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

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~~適量~~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、「(案) 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_____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。

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

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

- 1 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。

1 <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

1 <参照>

- 2 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
3 書：プラニパート（未公表）
4 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,
5 添付資料：5 参考資料（未公表）
6 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,
7 添付資料：1 使用成績等の調査概要（未公表）
8 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,
9 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）
10 5 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
11 CLENBUTEROL, SUMMARY REPORT (2), 2000
12 6 JECFA. “Clenbuterol”, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG
13 RESIDUES IN FOOD, 1998, p.6-12, WHO Technical Report Series No.876
14 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
15 http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
16 8 JECFA. “Benzyl derivatives”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND
17 CONTAMINANTS, 2002, p73-84, WHO Technical Report Series No.909
18 9 JECFA. “Acid and bases”, SPECIFICATIONS FOR THE IDENTITY AND PURIFY OF
19 FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME
20 ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS,
21 FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES, 1996, p.20, WHO Technical
22 Report Series No.339
23 10 JECFA. “HYDROCHLORIC ACID”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME
24 ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS,STABILIZERS,
25 FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES, 1965, WHO/Food Add/67.29,
26 nos 17-91 on INCHEM
27
28
29