

(案)

動物用医薬品評価書

シロマジンを有効成分とする

鶏の飼料添加剤

(ラーバデックス1%)

(第2版)

2017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
○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. 鶏に対する安全性	6
3. 再審査期間における安全性に関する研究報告	7
4. 再審査期間における承認後の副作用報告	7
III. 食品健康影響評価	8
・別紙 2：検査値等略称	9
・参照	10

<別添>農薬・動物用医薬品評価書「シロマジン」

<審議の経緯>

第1版関係：輸入承認に係る食品健康影響評価

2005年12月2日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
(17消安第8527号)

2005年12月5日 関係資料の接受

2005年12月15日 第124回食品安全委員会(要請事項説明)

2005年12月16日 第42回動物用医薬品専門調査会

2007年9月28日 第81回動物用医薬品専門調査会

2007年10月18日 第211回食品安全委員会(報告)

2007年10月18日から11月16日まで 国民からの意見・情報の募集

2007年11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

2007年11月29日 第227回食品安全委員会(報告)

(同日付で農林水産大臣に通知)

2009年2月13日 輸入承認

第2版関係：再審査に係る食品健康影響評価

2017年5月30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1152号)、関係資料の接受

2017年6月6日 第652回食品安全委員会(要請事項説明)

2017年6月13日 第653回食品安全委員会(審議)

<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

*:2009年7月9日から

(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

(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>

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬 眞	津田 修治	吉田 緑
大野 泰雄	寺本 昭二	

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	渋谷 淳	中村 政幸
井上 松久 (座長代理)	嶋田 甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木 勝士	平塚 明
明石 博臣	津田 修治	藤田 正一
江馬 眞	寺本 昭二	吉田 緑
小川 久美子	長尾 美奈子	

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	林 真
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

要 約

シロマジンを有効成分とする鶏の飼料添加剤（ラーバデックス 1%）について、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シロマジンは、海外において動物用医薬品として使用されており、日本では食品安全委員会により ADI が 0.018 mg/kg 体重/日と設定されている。

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への健康影響は無視できると考えられた。

本製剤の安全性試験において鶏の安全性に係る所見は認められなかった。

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、シロマジンである。本製剤 100 g 中にシロマジンが 1.0 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、産卵鶏舎内のハエの幼虫の駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

本剤を産卵鶏飼料 1 トン当たり製剤として 500 g (シロマジンとして 5 g (5 ppm)) を自動添加機を用いて鶏用飼料に均一に混合して 28 日間経口投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、流動化剤として軽質無水ケイ酸及び二酸化ケイ酸、賦形剤としてカオリン (bolus alba)及びカオリン AG が使用されている。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤であるシロマジンは、1976年にチバガイギー社によって開発された。

シロマジンを主剤とする製剤は、国外で動物用医薬品としての使用実績があり、ラーバデックス 1%については、国外ではアメリカ、オーストラリア、ニュージーランド等~~を~~で使用されている。

本製剤は、2009年2月に製造販売承認を受けた後、所定(6年間¹)の期間が経過したため、再審査申請(2015年5月)が行われたものである。(参照 1、6)

¹ 新有効成分含有動物用医薬品としての再審査期間は6年とされた。(参照 6)

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シロマジンは日本及び海外で、飼料添加剤及び農薬として使用されている。EMEA で 0.02 mg/kg 体重/日、JMPR では 0.06 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量 (ADI) が設定されているが、JECFA における評価は行われていない。日本では、食品安全委員会において ADI が 0.018 mg/kg 体重/日と設定されている。

本剤に、流動化剤として使用されている軽質無水ケイ酸 (コロイド状二酸化ケイ素) は医薬品添加物として使用されており、吸湿性物質の乾燥剤、散剤及び坐剤における液体の吸収分散剤に活用されている。(参照 4、5)

二酸化ケイ素 (シリカゲル、無水ケイ酸) は、食品添加物として指定されている。JECFA では、1985 年の第 29 回会議で、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びアルミノケイ酸ナトリウムの Group ADI は「特定しない (Not Specified)」と評価している。

賦形剤として使用されているカオリンは天然の含水ケイ酸アルミニウムを精製したもので、吸着剤、粉末状洗剤及びバップ剤として医薬品添加物として使用され経口投与では無害とされている。また、食品添加物及び化粧品としても使用されている。以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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への健康影響は無視できると考えられる。(参照 1、6、7)

2. 鶏に対する安全性

産卵鶏 (白色レグホーン種、276 日齢 10 羽/群) を用いて 28 日間のラーバデックス混餌投与試験 (0、5 及び 50 ppm; シロマジンとして 0、0.395 及び 3.99 mg/kg 体重/日) が実施された。観察 (一般状態、体重、摂餌量、産卵率及び卵重、血液学的検査並びに血液生化学的検査) 期間は投与期間 28 日及び投与終了後 7 日の計 35 日で、投与終了日及び投与終了後 7 日には剖検 (5 羽/群) し、病理学的検査 (剖検、臓器重量及び病理組織学的検査) が実施されている。結果を表 1 にまとめた。

0.395 mg/kg 体重/日 (常用量) 投与群では、投与期間中及び投与終了後 7 日とも対照群と比較して変化は認められなかった。

3.99 mg/kg 体重/日 (10 倍量) 投与群では、投与期間中及び投与終了後 7 日とも体重増加量の抑制傾向が認められたものの、統計学的に有意な変化ではなかった。血液学及び血液生化学的検査では、対照群と比較して投与終了日に血糖の有意な低下が見られ、投与前と比較しても有意差が認められたが、対照群の血糖値にばらつきがみられ、投与終了後 7 日の対照群の値との有意差は認められなかった。また、投与終了日にナトリウムの有意な増加、投与終了後 7 日に白血球百分率の単球出現率の減少が認められたが、投与前との有意差は認められなかった。

以上より、認められた変化は、いずれも正常値範囲内の僅かな変化と考えられ、産卵鶏に常用量のラーバデックスを 28 日間連続 (飼料添加投与) 投与しても、鶏に対する安全性には問題ないものと判断された。(参照 3)

表 1. 対照群に対する各投与群に認められた変化

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与終了日	投与終了後 7 日
0.395 (5 ppm : 常用量)	変化なし	変化なし
3.99 (50 ppm : 10 倍 量)	体重増加量 : やや低値 (有意差なし) 血糖値 : 低値 (有意差あり) 2240 mg/L (対照 ; 2400 mg/L) ナトリウム : 増加 (有意差あり) 154 mmol/L (対照 ; 151 mmol/L) (投与前との有意差なし)	体重増加量 : やや低値 (有意差なし) 血糖値 : ばらつき (有意差なし) 白血球百分率に対する単球出現率 : 低値 (有意差あり) 5% (対照 ; 11%) (投与前との有意差なし)

3. 再審査期間における承認後の副作用報告

鶏に対する安全性について、調査期間 (2009 年 2 月～2015 年 2 月) 中に延べ 16 施設、514,237 羽の調査が実施された。1 件の有害事象が報告されたが、卵嚙性腹膜炎による死亡で、採卵鶏で見られる一般的な疾病であり、本製剤の投与による影響ではないと考えられている。(参照 8)

4. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間 (2009 年 3 月～2015 年 2 月) 中に、PubMed を含むデータベース検索を行った結果、安全性及び残留性に関する報告はなかった。(参照 8)

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるシロマジン[®]は、海外において動物用医薬品として使用されており、日本では食品安全委員会により ADI が 0.018 mg/kg 体重/日と設定されている。

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への健康影響は無視できると考えられた。

本製剤の安全性試験において鶏の安全性に係る所見は認められなかった。

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 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同添加物専門家会議

<参照>

1. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：動物用医薬品輸入承認申請書 ラーバデックス 1%（非公表）
2. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：動物用医薬品輸入承認申請書 ラーバデックス 1% I：起源又は開発の経緯（非公表）
3. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：動物用医薬品輸入承認申請書 ラーバデックス 1% II：「ラーバデックス」の産卵鶏における安全性試験（非公表）
4. EMEA：COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
CYROMAZINE, SUMMARY REPORT (1)-(2), 2001
5. JMPR：JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological
6. 第7版 食品添加物公定書 厚生省復刻版 日本食品添加物協会（1999）
7. 医薬品添加物ハンドブック 日本薬学会訳編：丸善
8. エランコジャパン株式会社、ラーバデックス 1% 動物用医薬品再審査申請書（非公表）