



資料 3-5

府 食 第 2 号
平成 20 年 1 月 8 日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 19 年 4 月 20 日付け 18 消安第 14995 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたグリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（マストリチン）の食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別紙のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

グリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とする
牛の乳房注入剤(マストリチン)

2008年 1月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

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
1. はじめに	3
2. マストリチンについて	3
3. 安全性に関する知見等について	3
4. 食品健康影響評価について	4
5. 参考資料	4
(別添) 動物用医薬品評価書 グリチルリチン酸モノアンモニウム	

〈審議の経緯〉

2007年4月20日	農林水産大臣より製造承認に係る食品健康影響評価について要請（18消安第14995号） 厚生労働大臣より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0420001号）
2007年4月23日	関係書類の接受
2007年4月26日	第188回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年5月30日	第75回動物用医薬品専門調査会
2007年7月20日	第79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	より2007年11月16日 国民からの御意見・情報の募集
2008年1月8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

〈食品安全委員会委員名簿〉

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	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（平成19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 真
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	

（平成19年10月1日から）

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

グリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とする牛の乳房注入剤（マストリチン）の食品健康影響評価について

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 8 号の規定に基づき農林水産大臣から「グリチルリチン酸モノアンモニウムを有効成分とする乳房注入剤（マストリチン）」について意見を求められた。（平成 19 年 4 月 23 日に関係書類を接受）

2. マストリチンについて ⁽¹⁾

① 主剤

主剤はグリチルリチン酸モノアンモニウムである。

② 効能・効果

適応症は、牛の泌乳期乳房炎における炎症の改善である。

③ 用法・用量

1 乳房当たり 10ml（グリチルリチン酸として 600mg）を泌乳期の乳房炎発症乳房内に 1 症例につき 1 回注入する。本剤投与後、直ちに泌乳期用乳房注入剤（有効成分セファゾリン）を用法・用量に従って投与する。

食用に供する目的で出荷等行わない期間は牛：3 日間、牛乳：72 時間としている。

3. 安全性に関する知見等について ⁽²⁾⁽³⁾

マストリチンの有効成分はグリチルリチン酸モノアンモニウムである。グリチルリチン酸モノアンモニウムは、国内では、食品添加物及び肝臓疾患用剤や漢方薬等の医薬品として使用され、海外でも医薬品や食品添加物として幅広く使用されている。

2005 年の第 63 回 JECFA の評価では、「100mg/日を摂取した成人の大多数では悪影響を生じないだろう。しかし、感受性の高い群ではこの量より低いレベルの暴露で生理的影響が生じる可能性がある。」とし、感受性の高い群についての十分な情報がないことから ADI を設定していない。

EC においても ADI は現在設定されていない。1991 年の EC の評価では「通常の摂取量は 100mg/日を超えるべきでない。」としており、2003 年には「通常の摂取量の上限 100mg/日は大部分の人にとって十分な水準と考えられている。」としている。

1985 年に FDA は、グリチルリチンを「一般に安全と認められる」(GRAS: Generally Recognized as Safe)物質として確認しており、食品添加物として食品分類別の使用量の上限を定めている。

【ウシにおける安全性試験】⁽⁴⁾

グリチルリチン製剤と抗生剤の併用の安全性を確認するため、泌乳牛（Holstein 3頭/群）に3日間連続の乳房内投与試験（抗生剤＋グリチルリチン酸モノアンモニウムをグリチルリチン酸として600mg、抗生剤＋グリチルリチン酸として1800mg、抗生剤のみ、無投与）が実施された。どの投与群でも乳房や乳頭を含むウシの一般状態、体温、体重、飼料摂取量、乳量、尿検査、血液学検査及び血液生化学検査において変化は認められず、投与による影響は認められなかった。

4. 食品健康影響評価について

本製剤は牛の乳房に注入して使用されるが、国内においては詳細な毒性評価が実施されておらず、食用動物に動物用医薬品としての使用歴もないことから、グリチルリチン酸モノアンモニウムについて別添のどおり食品健康影響評価を実施し、グリチルリチン酸モノアンモニウムの食品健康影響評価については、ADIを設定するにはいたらないとされた。

以上により、本製剤が動物用医薬品として適切に使用されるに限りにおいては、動物用医薬品を由来とするグリチルリチン酸が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。

5. 参考資料

- (1)マストリチン動物用医薬品製造承認申請書（未公表）
- (2)WHO Technical Report Series 928「EVALUATION OF FOOD ADDITIVES」
Sixty-third of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- (3)OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD ON
GLYCYRRHIZINIC ACID AND ITS AMMONIUM SALT
- (4)マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：安全性に関する資料（未公表）

動物用医薬品（マストリチン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 19 年 10 月 18 日～平成 19 年 11 月 16 日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1 通

4. 御意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	動物用医薬品専門調査会の回答
1.	反復投与毒性試験の内容が理解不能です。	一部、18- α -グリチルリチン酸の表記を 18- β -グリチルリチン酸としておりました。内容を確認した上で修正しました（別紙参照 1, 2, 3）。
2	2006 年に ADI を 0.015 mg 以上とする論文が出ているのに検討された節がなく、悪影響はコルチコイドのホルモン異常でグレープフルーツやお茶でも同じ影響がでる論文もあります。曝露で評価するなら情報を収集しなおして再度評価する必要があります。	お示しいただいた REGULATORY TOXICOLOGY PHARMACOLOGY 2006 年 12 月号の R.A.Isbrucker, G.A.Burdock のグリチルリチン酸に関する公表論文（総説）では、既に評価書に記載しているラットを用いた亜急性毒性試験及びマウスを用いた慢性毒性・発がん性試験の結果から、不確実係数 1000 を適用して、ADI を 0.015～0.229mg/kg 体重/日と提案しています。一方、評価書において曝露との比較に使用した CEM van Gelderen et al. の 0.2mg/kg 体重/日はヒトの毒性試験から得られた数値で、動物実験から外挿した数値より信頼性が高いと考えます。また、EU、JECFA においてもヒトの毒性試験から定期摂取量の上限限界を 100mg/人/日と設定しています。 このことから、曝露について再評価する必要はないと考えられますが、十分な安全性を見込んだ評価をしていることを示すため、牛の乳汁中残留試験結果から、曝露量を過大に見積もった旨を記載しました（別紙参照 4）。

3	添加物で使われているもので、厚生労働省の曝露評価研究による添加物のばくろ量は今回の試算より低いものです。意図的な残留を認める点でおなじで、量も少ない添加物が危険なはずがなく、この機会に添加物専門評価会でグリチルリチン进行评估してほしい。 REGULATORY TOXICOLOGY PHARMACOLOGY 12月号 46の3 167 -92 2006年 TOXICOLOGY 144 107-111 2000年	今回は、動物用医薬品として使用した場合のグリチルリチン酸モノアンモニウムの評価を行いました。グリチルリチン酸を主成分とする既存添加物であるカンゾウ抽出物については、既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究(平成8年)により、米国において既に評価がなされていることから、基本的な安全性は確認されていると報告されており、安全性の検討を早急に行う必要はないと考えています。
---	---	---

評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 211 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 221 回会合資料 (変更後)
P9L14-16	マウス(種類不明、雌、40 匹/群)を用いたグリチルリチン酸を 30 mg/kg 体重、18- β グリチルレチン酸及び 18- β グリチルレチン酸を 15 mg/kg 体重投与するように各物質を水で溶解し、30 日間飲水投与した。	ラット(種類不明、雌、40 匹/群)を用いたグリチルリチン酸を 30 mg/kg 体重、18- α グリチルレチン酸及び 18- β グリチルレチン酸を 15 mg/kg 体重投与するように各物質を水で溶解し、30 日間飲水投与した。
P9L20-23	心筋の不可逆的な障害(急性毒性試験より軽度)は、グリチルリチン酸及び 18- β グリチルレチン酸投与後 15 及び 30 日に観察された。グリチルリチン酸及び 18- β グリチルレチン酸投与後 15 日に腎尿細管の結石及び肺の気管支関連リンパ組織の軽微な肥大が認められたが、18- β グリチルレチン酸では認められなかった。	心筋の不可逆的な障害(急性毒性試験より軽度)は、グリチルリチン酸及び 18- α グリチルレチン酸投与後 15 及び 30 日に観察された。グリチルリチン酸及び 18- α グリチルレチン酸投与後 15 日に腎尿細管の結石及び肺の気管支関連リンパ組織の軽微な肥大が認められたが、18- β グリチルレチン酸では認められなかった。
P9L24-30	18- β グリチルレチン酸投与後 30 日の尿所見では、ナトリウム、カリウム、カルシウム濃度がわずかに上昇した。投与終了 30 日の尿中電解質は、18- β グリチルレチン酸投与群のラットで正常化した。18- β グリチルレチン酸投与群では悪化が認められた。全群投与後、15 及び 30 日に血漿中ナトリウムの上昇が認められたが、終了後 30 日に全群ともに正常値に回復した。著者らは、18- β グリチルレチン酸の方が 18- β グリチルレチン酸よりも毒性がかなり強いと考察しているが、毒性の機序に関する言及はなかった。	18- α グリチルレチン酸投与後 30 日の尿所見では、ナトリウム、カリウム、カルシウム濃度がわずかに上昇した。投与終了 30 日の尿中電解質は、18- β グリチルレチン酸投与群のラットで正常化した。18- α グリチルレチン酸投与群では悪化が認められた。全群投与後、15 及び 30 日に血漿中ナトリウムの上昇が認められたが、終了後 30 日に全群ともに正常値に回復した。著者らは、18- α グリチルレチン酸の方が 18- β グリチルレチン酸よりも毒性がかなり強いと考察しているが、毒性の機序に関する言及はなかった。

修正箇所	食品安全委員会第 211 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 221 回会合資料 (変更後)
P 15 L 19-23	この量は JECFA 及び EU で示している 1 日摂取量 100mg/人/日、CEM van Gelderen et al. で設定された ADI である 10mg/人/日を十分下回っている。	<u>この量は牛の乳汁中残留試験結果が 2 倍量投与の結果であり、通常の用量における残留量はより低いこと及び当製剤の使用機会が限定されていることを踏まえると過大な量と思われるが JECFA 及び EU で示している 1 日摂取量 100mg/人/日、CEM van Gelderen et al. で設定された ADI である 10mg/人/日を十分下回っている。</u>

※ 修正箇所は、グリチリチン酸モノアンモニウム評価書（第 221 回会合資料）におけるページ数及び行数