

(案)

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)

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

<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>

第1版関係：製造販売の承認に係る食品健康影響評価

2007年 4月 20日 農林水産大臣から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)、関係資料の接受

2007年 4月 23日 関係資料の接受

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日から 11月 16日まで 国民からの意見・情報の募集

2008年 1月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2008年 1月 10日 第221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 4月 28日 製造販売承認

2011年 2月 10日 第366回食品安全委員会 (報告) (一部改訂)

同日付で農林水産大臣に通知

(記載の修正に伴う一部改訂)

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>

(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

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

本間 清一

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

本間 清一

* : 2011年1月13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

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射剤（マストリチン）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グリチルリチン酸モノアンモニウムは、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、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と評価されている。

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牛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、グリチルリチン酸モノアンモニウムである。本製剤 1 容器 (10 mL) 中にグリチルリチン酸モノアンモニウムが 612 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛の泌乳期乳房炎における炎症の改善である。(参照 1)

3. 用法・用量

1 乳房当たり 10 ml (グリチルリチン酸として 600 mg) 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。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、pH 調整剤、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

マストリチンは、2000 年代初頭に共立製薬によって開発された。その有効成分であるグリチルリチン酸モノアンモニウムは、国内では、肝臓疾患用剤及びアレルギー用薬として使用され、海外では医薬品や食品添加物として幅広く使用されている。

本製剤は、海外において承認及び販売はされていない。(参照 5)

本製剤は、2009 年 4 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 7 月) が行われたものである。(参照 1、5)

¹ 本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 日付け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を記載していない。

² 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 5)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

グリチルリチン酸は、2005年の第63回JECFAの評価では、「100 mg/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。EU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100 mg/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。

本製剤の主剤であるグリチルリチン酸モノアンモニウムは、食品安全委員会において、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、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と考えられると評価されている。

本製剤の添加剤として使用されているpH調整剤は、食品添加物や医薬品として使用され、JECFAにおいてADIを制限しない(Not Limited)と評価されている。溶剤は通常医薬品添加物として使用されている成分である。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 2、3、4)

2. 牛に対する安全性

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600 mg、抗生剤+グリチルリチン酸として1800 mg、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牛の一般状態、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。(参照 4)

3. 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(2009年9月~2015年4月)中に延べ16施設、358頭(482分房)の調査が実施され、全症例において副作用(牛に対する有害事象)の発現は認められなかった。(参照 5)

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9月~2015年4月)中に、PubMed、J-STAGEを含むデータベース検索を行った結果、安全性に関する報告はなかった。(参照 5)

III. 食品健康影響評価

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と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。

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牛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
EC	欧州委員会
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同添加物専門家会議

<参照>

1. 共立製薬株式会社、マストリチン 動物用医薬品製造承認申請書（非公表）
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. 共立製薬株式会社、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（非公表）
5. 共立製薬株式会社、マストリチン 動物用医薬品再審査申請書（非公表）