

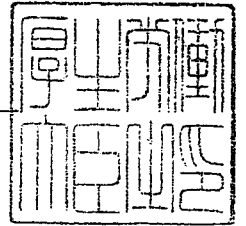
厚生労働省発食安第0311024号

平成 2 0 年 3 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

グリチルリチン酸

平成20年9月29日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311024号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくグリチルリチン酸に係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

グリチルリチン酸

1. 概要

(1) 品目名：グリチルリチン酸 (Glycyrrhizic acid)

(2) 用途：我が国においては牛の乳房炎の治療

グリチルリチン酸は、甘草由来物質でヒスタミン（血管透過性の亢進や血管拡張を招く）やロイコトリエン（好中球等の乳汁中への遊走を促す）等の炎症誘起因子の産出を抑制することにより、炎症を速やかに改善する。さらに、サイトカイン誘導能及び調節能、抗ウイルス作用、胸腺外T細胞の活性化作用、肝機能の改善作用などのほか様々な生物学的作用が報告されている。

また、グリチルリチン酸は、食品添加物及び肝疾患用剤、アレルギー用薬、漢方薬などとして国内外で幅広く使用されている。

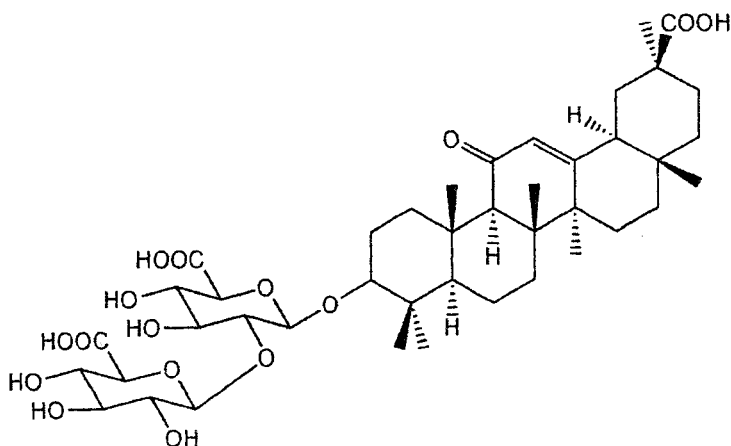
今般の残留基準の検討は、グリチルリチン酸モノアンモニウムが動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

20-β-Carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3β-yl-2-O-β-D-glucopyranuronosyl-β-D-glucopyranosiduronic acid (IUPAC)

α-D-Glucopyranosiduronic acid, (3β,20β)-20-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3-yl-2-O-β-D-glucopyranuronosyl- (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式： $C_{42}H_{62}O_{16}$

分子量：822.94

常温における性状：本品は白色～微黄色の粉末で、無臭で特異な甘味がある。(グリチルリチン酸モノアンモニウムとして)

融 点 : 207~207.5 °C (グリチルリチン酸モノアンモニウムとして)
溶 解 性 : 熱水 (100°C) には溶けやすいが水 (20°C) には溶けにくい。エタ
ノール、クロロホルム、アセトニトリル、ジエチルエーテルには
ほとんど溶けない。(グリチルリチン酸モノアンモニウムとして)

(5) 適用方法及び用量

1分房当たり、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注入する。投与は、1症例につき1回とする。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(1分房当たり最大450 mgを1回、乳房内投与)に従って投与する。本剤の休薬期間は、セファゾリンの使用禁止期間に従って、牛で3日及び乳で72時間である。なお、諸外国においては、乳房炎での治療薬等、動物用医薬品としての承認はない。

2. 対象動物における分布、代謝

搾乳牛3頭にグリチルリチン酸として1,200 mg/分房(通常の2倍量)を4分房内に単回投与し、直ちにセファゾリン150 mg力価/分房を投与した。投与後120時間まで経時的に血中濃度を調べた。グリチルリチン酸は投与後1時間までに血中に認められ、12時間でピーク(5.0~9.7 ppm)に達した。その後血中濃度はゆっくりと低下し、投与後72時間の濃度は0.14~0.32 ppmとなり、120時間後においても3頭中2頭で検出された(0.07、0.10 ppm)。

搾乳牛3頭にグリチルリチン酸として1,200 mg/分房(通常の2倍量)を4分房内に単回投与し、直ちにセファゾリン150 mg力価/分房を投与した。グリチルリチン酸は糞便において、投与後12時間に3例中2例、24及び36時間に3例中1例から微量に検出された。投与後48時間以降は、全ての試料が検出限界値(0.05 ppm)未満であった。尿においては、投与後12時間の全例で検出され、その濃度は緩やかに低下したが投与後3日においても全例から微量(0.05~0.1 ppm)が検出された。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物: グリチルリチン酸

② 分析法の概要:

試料をアンモニア溶液及びアンモニア水含有メタノールで抽出し、アルミナミニカラムによるクリンアップの後、高速液体クロマトグラフ・質量分析計により測定した。

または、試料をメタノールで除タンパク・抽出後、高濃度試料は移動相で希釈して検液とした。その他の試料は、抽出液を塩酸酸性下酢酸エチルに転溶後、検液とした。各検液はUV 検出器付き高速液体クロマトグラフにより測定した。

定量限界 0.025~0.05 ppm

(2) 組織等における残留

① 泌乳牛にグリチルリチン酸として2倍量(1,200 mg/分房)を4分房内に単回投与した。投与後12時間の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるグリチルリチン酸濃度を以下に示す。

グリチルリチン酸として、2倍量（1200mg/分房）を4分房内に単回投与した時の組織中のグリチルリチン酸濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
12	0.260±0.087	0.393±0.032	1.297±0.523	1.933±1.021	0.893±0.442

数値は、平均値±標準偏差を示す。

定量限界：0.025 ppm

- ② 泌乳牛にグリチルリチン酸として常用量（600 mg/分房）及び2倍量（1,200 mg/分房）を4分房内に単回投与した。投与後12時間から12時間毎に144時間までの乳中におけるグリチルリチン酸濃度を以下に示す。

グリチルリチン酸として、常用量（600 mg/分房）及び2倍量（1200mg/分房）を4分房内に単回投与した時の乳中のグリチルリチン酸濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	常用量	2倍量
12	154.33±48.38	257.67±46.04
24	14.90±6.89	41.33±20.12
36	3.07±1.65	6.18±3.19
48	0.42±0.25	2.03±2.35
60	<0.05, 0.07, 0.08, 0.12, 0.21, 0.31	0.70±1.23
72	<0.05(2), 0.05, 0.08, 0.10, 0.15	<0.05, 0.05(2), 0.15, 0.25, 4.00
84	<0.05(2), 0.06(3), 0.07	<0.05(2), 0.06, 0.08(2), 0.09
96	<0.05(4), 0.06, 0.07	<0.05(3), 0.06(2), 0.39
108	<0.05	<0.05(3), 0.07, 0.08, 0.09
120	<0.05	<0.05(3), 0.05, 0.06(2)
132	—	<0.05
144	—	<0.05

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界：0.05 ppm

4. 許容一日摂取量（ADI）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項の規定に基づき、平成19年4月20日付け厚生労働省発食安第0420001号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたグリチルリチン酸モノアンモニウムに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

本成分を主成分とする動物用医薬品製剤は、乳房炎の治療として乳房炎発症乳房内に1症例に1回投与することとされ、使用機会が限定されている。また、本製剤の休薬期間である

72 時間後のウシの乳汁中残留試験の結果が0.05~4.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、仮にヒトが1日当たり1L 牛乳を飲用したとしても0.05~4.0 mg/人/日となる。この量はウシ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100 mg/人/日、CEM van Gelderen et al. で設定されたADIである10 mg/人/日を十分下回っている。

これらのことから、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ものと考えられる。

5. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、いずれの国においても承認されていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においてADI は設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：グリチルリチン酸

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、ADIとしてVan Gelderen et al. (2000)が提案した0.2 mg/kg 体重/日を用いた場合、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	1.5
幼小児(1~6歳)	6.6
妊婦	1.9
高齢者(65歳以上)*	1.5

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(別紙1)

グリチルリチン酸

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	休薬期間	残留試験成績	
				参照値	試験時間
牛の筋肉	1		72 時間	0.260±0.087 (2倍量)	12 時間
牛の脂肪	1		72 時間	0.393±0.032 (2倍量)	12 時間
牛の肝臓	3		72 時間	1.297±0.523 (2倍量)	12 時間
牛の腎臓	4		72 時間	1.933±1.021 (2倍量)	12 時間
牛の食用部分* ¹	2		72 時間	0.893±0.442 (2倍量、小腸)	12 時間
乳	1		72 時間	<0.05(2), 0.05, 0.08, 0.10, 0.15	72 時間

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(別紙2)

グリチルリチン酸の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* ⁴ (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	19.7* ²	9.3* ²	18.9* ²	19.7* ²
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	3	0.4	0.2	0.4* ³	0.4
牛の腎臓	4	1.6	0.7	3.4	1.6
牛の食用部分* ¹	2	0.8	0.1	0.6	0.8
乳	1	142.7	197.0	183.1	142.7
計		165.2	207.2	206.2	165.2
ADI 比 (%)		1.5	6.6	1.9	1.5

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、小腸を参照とした。

*2: 脂肪の基準値×筋肉及び別部の方の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成19年 4 月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年 4 月26日	第188回食品安全委員会
平成19年 5 月30日	第75回動物用医薬品専門調査会
平成19年 7 月20日	第79回動物用医薬品専門調査会
平成19年10月18日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年 1 月10日	第204食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年 3 月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 9 月19日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

グリチルリチン酸

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	1
牛の脂肪	1
牛の肝臓	3
牛の腎臓	4
牛の食用部分	2
乳	1