

腹痛、血圧上昇、レニン活性低下、低カリウム血症を示した。

グリチルレチン酸として 130mg/日 (処置 A: グリチルレチン酸水溶液)、グリチルリチン酸として 225mg/日 (処置 B: グリチルリチン酸水溶液)、グリチルリチン酸として 225mg/日 (処置 C: 甘味甘草キャンディー)、グリチルリチン酸として 225mg/日 (処置 D: 塩味甘草キャンディー)、を男性 8 名及び女性 8 名に投与し、薬理動態の調査が実施されている。その結果、全処置では血漿中グリチルレチン酸は摂取後 56 時間まで検出され、最高濃度到達時間は処置 A では 3 時間後、それ以外の処置では 8 から 10 時間後であった。また、性別による薬物動態の差は認められなかった。

グリチルリチン酸として 540mg/日 (甘草菓子) を男性 1 名及び女性 9 名に、270mg/日 (甘草菓子) を男性 11 名及び女性 19 名に、75mg/日 (甘草菓子) を男性 12 名及び女性 12 名にそれぞれ投与 (低用量と中・高用量はそれぞれ別の製造元である) した試験が実施され、グリチルリチン酸摂取量の増加により血圧上昇が認められたが、EC では、試験方法に不備が多いと指摘している。

男性 3 名、女性 3 名からなる 4 群に甘草丸薬 (グリチルリチン酸として 108, 217, 380, 814mg/日) を 4 週間投与した試験が実施された。380 mg/日投与群では、投与前のレベルと比較して有意なレニン活性の低下、アルドステロンの低下、腎ナトリウム排泄の変化が認められた。814mg/日投与群では、女性の 1 人が頭痛、体重増加、浮腫を呈し、男性の 1 人が高血圧、浮腫、体重増加を示した。814mg/日群では、投与前のレベルと比較して有意なレニン活性の低下、アルドステロンの低下、腎ナトリウム排泄低下、血清カリウムの低下、体重増加が認められた。当該を研究報告では、NOAEL を 217mg/日としており、女性は男性よりもグリチルリチン酸に対する感受性が強いと述べている。

EC では前述の CEM van Gelderen et al. (15) の報告について、その元データ (Bijlsma JA et al.) も含め次のように検討している。4mg/kg 投与群においては、被験者の大部分に頭痛、吐き気、顔のむくみ、手足の搔痒感が発生し、無投与の群と比べて有意な体重増加・アルドステロン値低下・レニン活性低下・血症中カリウム濃度の低下が認められた。2mg/kg 投与群では、1 名だけが低カリウム血症を発生 (1 週間後回復) したが、無投与対照群と比較して他のパラメーターに有意差は認められなかった。平均の血漿中グリチルレチン酸は、曝露期間の開始 7 日間で徐々に増加し、その後 8 週間濃度を維持した (0mg/kg 群: 0mg/L, 1mg/kg 群: 0.16mg/L, 2mg/kg 群: 0.26mg/L, 4mg/kg 群: 0.94mg/L) が、曝露を停止して 2 週間後には検出できなくなった。グリチルリチン酸の LOAEL (最小毒性量) は、4mg/kg 体重/日であり、この量でグリチルリチン酸に感受性が高いヒトでは、生化学的及び臨床症状の影響を受けた。本試験でグリチルリチン酸の無毒性量

(NOAEL) は、2mg/kg 体重/日 (平均して約 130mg/ヒト/日) と設定されている。この投与量では、血漿中グリチルレチン酸濃度が 800µg/L 以下であった。

3. 食品健康影響評価について

遺伝毒性については *in vitro* の染色体異常試験において一部陽性が認められたが、*in vivo* マウス骨髄小核試験では陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。マウスを用いた発がん性及びラットにおける催奇形性は認められず、各毒性試験の無影響量の最小値はヒト毒性試験の 2mg/kg 体重/日であった。CEM van Gelderen et al. では、この NOAEL からヒト(体重 50kg、不確実係数 10) の 1 日許容摂取量 (ADI) を 10mg/人/日としている。JECFA 及び EC ではヒトの毒性試験成績が非常に限定されており、またヒトにおけるグリチルリチン酸の摂取 100mg/日以上では副作用の報告が認められていることから、定期摂取量の上限界を 100mg/人/日とすることで人口の大部分の健康を守る上で十分な数値であると提案している。

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 0.05~4.0µg/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 0.05~4.0mg/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 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。

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。

4. 参考資料

- (1) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：物理的、科学的試験
- (2) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：起源又は発見（開発）の経緯
- (3) Carlat L.E., et al : Human Metabolism of Orally Ingested Glycyrrhetic Acid and Monoammonium Glycyrrhizinate. ; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102,245(1959)
- (4) 中野直子ら：グリチルレチン酸およびグリチルリチンの酵素免疫測定法（第2報）
—血中グリチルレチン酸、グリチルリチンの測定—、治療と薬理, 8(11); 4171-4173, 1980
- (5) WHO Technical Report Series 928 「EVALUATION OF FOOD ADDITIVES」
Sixty-third of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- (6) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：吸収等試験
- (7) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：残留試験
- (8) 食品健康影響評価に関する補足資料 マストリチン（2007年7月3日）：グリチルリチン酸の残留試験でグリチルレチン酸の残留量に関するデータ
- (9) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：毒性試験
- (10) EUROPEAN COMMISSION: OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD ON GLYCYRRHIZINIC ACID AND ITS AMMONIUM SALT
- (11) Kobuke, T. et al: Tumorigenicity study of disodium glycyrrhizinate administered orally to mice, Food and Chemical Toxicology, 23, 979-983, 1985
- (12) Ishidate, M. et al: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan; Food and Chemical Toxicology, 22, 623-636, 1984.
- (13) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：安全性に関する試験
- (14) マストリチン動物用医薬品製造承認申請書添付資料：薬理試験
- (15) Van Gelderen, C. E. M. et al: Glycyrrhizinic acid : the assessment of a no effect level; Human and Experimental Toxicology, 19, 434-439, 2000

