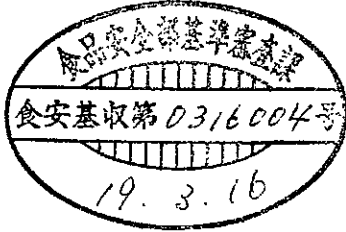




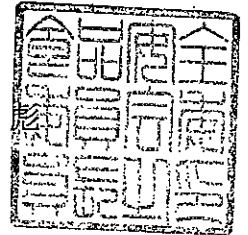
資料 10-1



府食第 272号
平成 19年 3月 15日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18年 11月 27日付け厚生労働省発食安第 1127003号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた飼料添加物ギ酸カルシウムの食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめたものを添付します。

記

ギ酸カルシウムは、飼料添加物として至適添加量の範囲で使用された場合、食品を介し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。

飼料添加物評価書

ギ酸カルシウム

2007年3月

食品安全委員会

目次

	頁
・審議の経緯	1
・食品安全委員会委員名簿	1
・食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	1
ギ酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果	
I はじめに	2
II 農林水産省の飼料添加物ギ酸カルシウムに関する指定及び基準・規格の改正の概要	2
III ギ酸カルシウムの概要	2
1 名称	2
2 構造等	2
3 外国における許可状況及び使用状況等	2
IV 安全性に関する試験成績の概要	3
1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験	3
(1) ギ酸について	3
(2) カルシウムについて	3
2 毒性試験	3
(1) 単回投与毒性試験	3
(2) 短期毒性試験	4
(3) 長期毒性／世代繁殖／催奇形性／催腫瘍性試験	4
(4) 長期毒性／発がん性試験	5
(5) 変異原性試験	5
(6) ヒトにおける所見	6
(7) その他の試験	6
3 対象家畜を用いた飼養試験	6
V 食品健康影響評価について	6
参考文献	7

〈審議の経緯〉

平成 18 年 11 月 27 日	厚生労働大臣及び農林水産大臣から飼料添加物の安全性に係る食品健康影響評価について要請同接受
平成 18 年 11 月 28 日	
平成 18 年 11 月 30 日	第 169 回食品安全委員会（要請事項説明）
平成 18 年 12 月 21 日	第 20 回肥料・飼料等専門調査会で審査
平成 19 年 2 月 8 日	第 177 回食品安全委員会（報告）
平成 19 年 2 月 8 日～3 月 9 日	国民からの意見・情報の募集
平成 19 年 3 月 14 日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
平成 19 年 3 月 15 日	第 182 回食品安全委員会（報告） 同日付で、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

平成 18 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

平成 18 年 12 月 21 日から

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
本間 清一

* 平成 19 年 2 月 1 日から

〈肥料・飼料等専門調査会〉

専門委員

秋葉 征夫	高木 篤也
小野 信一	津田 修治
香山 不二雄	西澤 直子
唐木 英明（座長）	深見 元弘
酒井 健夫（座長代理）	三浦 克洋
嶋田 甚五郎	元井 葎子
下位 香代子	米山 忠克

専門参考人

頭金 正博

ギ酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果

I 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)に基づき、農林水産大臣から飼料添加物ギ酸カルシウムに関する指定及び基準・規格の改正に係る食品健康影響評価について、厚生労働大臣から当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価について意見を求められた。

II 農林水産省の飼料添加物ギ酸カルシウムに関する指定及び基準・規格の改正の概要

農林水産省は、ギ酸カルシウムについて、「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を用途とした飼料添加物として新たに指定する予定である。あわせて、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和51年7月24日農林省令第35号)を改正し、ギ酸カルシウムに係る成分規格を定め、ギ酸カルシウムが使用可能な対象飼料を体重が概ね70kg以内の豚用飼料とする予定である。

III ギ酸カルシウムの概要

1 名称

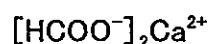
ギ酸カルシウム

2 構造等

分子式 : $C_2H_2O_4Ca$

分子量 : 130.12

構造式 :



使用方法: 体重が概ね70kg以内の豚用飼料に添加(至適添加量: 1.0-1.5%)

3 外国における許可状況及び使用状況等

ギ酸カルシウムは、EUにおいて、1970年以前より全ての家畜・家禽用飼料に用いることができる防黴剤とされている。

JECFAの評価において、ギ酸のヒトに対するADIは0-3mg/kg体重と設定されている。また、ギ酸(もしくはギ酸塩)は、その酵素阻害活性によるものと思われるが、他の脂肪酸より明らかに毒性が強い。しかしながら、蓄積性毒性作用については知られていない⁽²⁾。

二ギ酸カリウムについては、2001年、2002年にEUにおいて、飼料添加物として推奨される範囲で使用される限りは消費者への有害性はないと評価されており、2006年の再評価においても、有害性を示す新たな知見は得られず、飼料添加物として推奨される範囲で使用される限りは消費者への有害性はないと評価されている⁽³⁾⁻⁽⁵⁾。

IV 安全性に関する試験成績の概要

1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

ギ酸カルシウムはその化学的特性から、ギ酸イオンとカルシウムイオンに解離する。ギ酸塩は投与されると1炭素化合物代謝経路により代謝される⁽²⁾。

(1) ギ酸について

ギ酸は一般的な代謝中間体であり、代謝により酸化されて二酸化炭素となることが知られている。生体におけるギ酸の酸化は、主として肝臓と赤血球において葉酸依存性の代謝経路を介して行われる。ギ酸の代謝速度は動物種によって異なることが知られており、ギ酸酸化速度の種差は肝臓のテトラヒドロ葉酸濃度に依存していると考えられている⁽⁶⁾。

マウスやラットはサルやヒトよりギ酸を速やかに代謝する。マウスのテトラヒドロ葉酸濃度(42.9nmol/g 肝臓)はサル(7.4nmol/g 肝臓)より高く、300mg/kg/h の速度でギ酸を酸化できるが、サルの最高酸化速度は40mg/kg/h である。また、ヒトの肝臓におけるテトラヒドロ葉酸濃度は6.5nmol/g 肝臓であると推定されており、ギ酸代謝速度はサルと同程度と考えられる。ブタはテトラヒドロ葉酸濃度が最も低い(3.3nmol/g 肝臓)。ギ酸の血中半減期は、ラット及びモルモットで12分であり、ネコで67分、イヌで77分、ヒトで55分とされている⁽⁶⁾。

ブタについて、ギ酸塩を経口投与した試験において、ギ酸の血中濃度は12-24時間後に検出限界未満となった⁽³⁾。また、至適添加量付近のギ酸塩を添加した飼料を給与した試験において、対照群と投与群で組織中のギ酸濃度に差がなかった⁽⁴⁾。

(2) カルシウムについて

体内のカルシウムの98%以上は骨に、主としてリン酸カルシウムの形で存在し、血中のカルシウム濃度は9~11mg/100mlの狭い範囲にある。食物中のカルシウムは通常、リン酸塩の形が多く、小腸での吸収も主として可溶性のリン酸塩の形で行われる。しかし、その吸収率はあまり大きくなく、成人で50%以下であるが、成長期の子供、妊婦、授乳婦では大きく、また、年齢が進むにつれて減少する⁽⁷⁾。

カルシウムの過剰摂取による障害として、泌尿器系結石、ミルクアルカリ症候群等があるが、カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀である⁽⁸⁾。

消化管から吸収されたカルシウムは骨に貯蔵され、血中のカルシウム濃度のわずかな変動に応じてカルシウムを出し入れすることにより血中濃度を一定に保つ。副甲状腺機能亢進症等が原因で起こる高カルシウム血症の結果、尿路、胆嚢等の管腔に結石を生ずることはあるが、正常な生理条件下で骨及び歯以外の組織内にカルシウムが蓄積することは知られていない。

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

①ラット⁽⁹⁾

メチルセルロース0.5%を含むギ酸カルシウム25%溶液を用い、SPFウイスターラットへ

の単回経口投与後の影響が検討された。投与により活動量の低下、痛みに対する反射作用の低下、強度の運動協調障害、姿勢の異常、四肢の緊張の低下、チアノーゼの発生が観察された。これらの症状は、投与後約 20 分であらわれ、3 時間続いた。その後、全ての生存動物の行動、外観には何ら異常を認めなかった。ギ酸カルシウムのラットに対する LD₅₀ は 2560mg/kg 体重であった。

②ラット⁽³⁾

ニギ酸カリウムを 98% 含む被験物質のラットにおける LD₅₀ は 2000mg/kg 体重以上であった。

③マウス⁽¹⁰⁾

マウスに対する LD₅₀ について、ギ酸は 1100mg/kg 体重(経口)及び 145mg/kg 体重(静脈)、ギ酸ナトリウムは 11200mg/kg 体重(経口)及び 807mg/kg 体重(静脈)、ギ酸カリウムは 5500mg/kg 体重(経口)及び 95mg/kg 体重(静脈)、ギ酸アンモニウムは 2250mg/kg 体重(経口)及び 410mg/kg 体重(静脈)、ギ酸カルシウムは 1920mg/kg 体重(経口)及び 154mg/kg 体重(静脈)であった。

④マウス⁽³⁾

マウス(雌雄各 5 匹)にニギ酸カリウムを 98% 含む被験物質を 2000mg/kg 体重の用量で単回経口投与した。雄には死亡はみられなかった。雌は 2 匹が死亡し、LD₅₀ は 2988 mg/kg 体重であった。試験期間中に死亡したマウスの剖検では、子宮の膨張、胃腸管の膨満、胃粘膜の黒変、肝臓及び小腸の変色が認められた。

(2) 短期毒性試験

①イヌ⁽²⁾

イヌに 0.5g のギ酸を毎日飼料に混ぜて投与したところ、悪影響はみられなかった(投与期間不明)。

②マウス⁽³⁾

マウスにニギ酸カリウムを 98% 含む被験物質を 600, 1200, 3000mg/kg 体重の用量で 13 週間混餌投与した。最高投与量においても臨床的または組織病理学的な悪影響はみられなかった。

(3) 長期毒性/世代繁殖/催奇形性/催腫瘍性試験⁽¹⁰⁾

ウイスターラット(雄 8 匹、雌 24 匹、対照 8 匹)にギ酸カルシウム(飲水中 0.2%、150-200mg/kg 体重/日に相当)を投与した。3 年以上、5 世代にわたり観察した。ギ酸カルシウムを給与し始めた世代とその後の三世代にわたり病理解剖検査を行った。肉眼的及び組織学的検査では疑問を抱かせるような検査結果は得られなかった。肺と脾臓に特異的な中程度に増殖した細網内皮等に所々貧食作用がわずかにみられ、腹部リンパ節等にも貧食作用が部分的に認められたが、肝臓では認められなかった。肝臓にはいかなる変化も認められなかった。老齢動物に自然発生的な良性の腫瘍が 2 例みられたが、悪性の腫瘍は認められなかった。結論として、被験組織のいずれにおいても慢性毒性は認められなかった。

出生時からギ酸カルシウムを投与した第 1, 2, 3 世代の成熟雌動物は、正常な数の

順調に発達した子を産んだ。投与群の胎仔は対照群の胎仔と比べ、体重、体長の差は認められなかった。胎仔の一部を誕生後直ちに屠殺し、解剖した。その結果、生殖・発生毒性は認められなかった。

また、ギ酸カルシウムの投与量を2倍にして同様の試験を行ったところ(2年間、2世代)、生殖・発生毒性は認められなかった。

(4) 長期毒性/発がん性試験⁽³⁾

①ラット

ラットに被験物質(ニギ酸カリウムを98%含む)を50, 400, 2000mg/kg体重/日、104週間投与した試験において、400及び2000mg/kg体重/日投与群で胃の扁平上皮/基底細胞過形成の発生率が増加した。がんの発生はみられなかった。胃での変化に基づき、NOAELは50mg/kg体重/日であった。その他の肉眼的及び組織病理学的所見については、いずれの動物にも投与に関する変化はみられなかった。

②マウス

マウスに被験物質(ニギ酸カリウムを98%含む)を50, 400, 2000mg/kg体重/日、80週間投与した試験において、2000mg/kg体重/日投与群の雄の数匹で、軽度の胃境界縁過形成がみられた。がんの発生はみられなかった。胃での変化に基づき、NOAELは400mg/kg体重/日であった。その他の肉眼的及び組織病理学的所見については、いずれの動物にも投与に関する変化はみられなかった。

(5) 変異原性試験(表1)

ギ酸カルシウムについて、細菌を用いた復帰変異試験の結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、試験結果は陰性であった⁽¹¹⁾。

ニギ酸カリウムについて、細菌を用いた復帰変異試験、マウス細胞を用いた特定座位試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が行われ、試験結果は全て陰性であった⁽³⁾。

表1 変異原性試験概要

試験	対象	用量	結果	文献	
in vitro	復帰変異試験 (ギ酸カルシウム)	<i>Salmonella.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 及び <i>E.coli</i> WP2uvrA	0~5000 µg/プレート (±S9)	陰性	(11)
	復帰変異試験 (ニギ酸カリウム)	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 及び <i>E.coli</i> WP2uvrA	0~5000 µg/プレート (±S9)	陰性	(3)
	特定座位試験 (ニギ酸カリウム)	マウスリンフォーマ細胞に おける tk 遺伝子座	0~1302 µg/mL(±S9)	陰性	(3)

	染色体異常試験 (二ギ酸カリウム)	培養ヒト末梢血リンパ球	0~10mM(±S9)	陰性	(3)
<i>in vivo</i>	小核試験 (二ギ酸カリウム)	ラット	0~50mg/kg 体重/日	陰性	(3)

(注) ±S9:代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9:代謝活性化系存在下、-S9:代謝活性化系非存在下

(6) ヒトにおける所見⁽²⁾

腎不全のヒトに2-4g/日のギ酸ナトリウムを投与した結果、被験者に毒性作用はみられず、2-4g/日の治療目的の投与は、数ヶ月間続けたとしても悪影響はなかった。

(7) その他の試験⁽³⁾

二ギ酸カリウムについて、モルモットを用いた皮膚感作性試験が行われた。試験の結果、皮膚感作性は認められなかった。

3 対象家畜を用いた飼養試験⁽¹²⁾

ギ酸カルシウムを飼料に添加した場合の豚(各群 25 頭、計 100 頭)の飼育成績、血漿成分、血液性状、尿成分に及ぼす影響が検討された。ギ酸カルシウムの飼料への添加割合は、1.5%と3.0%で、同量の炭酸カルシウム添加群と比較された。その結果、どちらのカルシウム源も 3.0%添加において、1.5%添加と比較して血漿中のカリウムとマグネシウムの含量が低下した。ギ酸カルシウム添加の影響は、炭酸カルシウムに比べ、尿の pH を低下させ、ケトン体物質の排泄を増加させたことのみであった。

V 食品健康影響評価について

ギ酸カルシウムは体内でギ酸イオンとカルシウムイオンに解離し、それぞれが独立の体内挙動を示すと考えられる。ギ酸は通常の代謝中間体であり葉酸代謝におけるメチル基転移に関係している。

カルシウムの過剰摂取による障害として、泌尿器系結石、ミルクアルカリ症候群等があるが、カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀であり、さらに、過剰摂取による障害が現れた家畜由来の畜産食品をヒトが日常的に摂取する可能性は非常に低いと考えられる。

ギ酸の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、二ギ酸カリウムを 98%含む被験物質を用いたラットの長期毒性/発がん性試験における胃の扁平上皮/基底細胞過形成発生率増加(400mg/kg 体重/日)で、NOAEL は 50mg/kg 体重/日であったが、発がん性はなかった。一方、ギ酸カルシウムの 3 年以上 5 世代にわたる長期毒性/世代繁殖/催奇形性/催腫瘍試験においては 150-200mg/kg 体重/日においても異常は認められなかった。

対象家畜を用いた飼養試験における組織中のギ酸濃度は、至適添加量投与群(二ギ酸カリウムで 1.8%)と対照群で差はなかった。従って、ギ酸塩を飼料添加物として使用した場合、家畜の体内で速やかに代謝され、蓄積する可能性は低く、ヒトが対象家畜由来食

品の摂取により有意なギ酸カルシウムの暴露を受ける可能性は極めて低いと予想される。

また、二ギ酸カリウムを用いた変異原性試験で陰性、かつ、ギ酸カルシウムを用いた Ames 試験で陰性であり、ギ酸カルシウムについては、遺伝毒性はないと考えられる。

このように、ギ酸カルシウムは、残留性が低く、かつ、遺伝毒性発がん物質ではないことから、飼料添加物として至適添加量の範囲で使用された場合、食品を介し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。

参考文献

- (1) Community Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No. 1831/2003
- (2) 第 17 回 JECFA WHO FOOD ADDITIVES SERIES:5
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je09.htm>
- (3) Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of potassium diformate (Formi TM LHS) as feed additive (adopted on 22 March 2001)
- (4) Revision of the report of 22 March 2001 of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of potassium diformate (Formi TM LHS) as feed additive
- (5) Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the safety and efficacy of the product "Formi TM LHS" as a feed additive for weaned piglets and pigs for fattening in accordance with Regulation (EC) No.1831/2003, The EFSA Journal (2006) 325,1-16
- (6) FINAL REPORT ON THE SAFETY ASSESSMENT OF FORMIC ACID, International Journal of Toxicology, 16:221-234, 1997
- (7) 第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 408, (1999)
- (8) 日本人の食事摂取基準[2005 年版]第一出版編集部編
- (9) ギ酸カルシウムの安全性に関する試験; 単回投与毒性試験(ラットへの経口投与によるギ酸カルシウムの急性毒性試験)(社内資料)
- (10) Die akute und chronische Toxizität der Ameisensäure und ihrer Formiate, G Malony, Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 9,4,332-339,1969
- (11) ギ酸カルシウムの安全性に関する試験; 変異原性試験 (社内資料)
- (12) ギ酸カルシウムの安全性に関する試験; 対象家畜等を用いた飼養試験(社内資料)