

平成 21 年度食品安全委員会事務局食品安全確保総合調査

平成 21 年度農薬等のポジティブリスト制度における
対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査

報告書

平成 22 年 3 月

株式会社東レリサーチセンター

目次

はじめに	1
調査の概要.....	2
1. 業務件名	2
2. 作業内容	2
2.1 調査対象	2
2.2 関連文献の調査・整理	2
(1) 調査対象文献.....	2
(2) 文献の収集・整理・分析	3
(3) 専門家からの意見聴取.....	4
3. 調査期間	4
4. 調査結果	5
4.1 対象外物質のEU・PMRA・JECFAの情報一覧	5
4.2 各対象外物質の食品健康影響評価のとりまとめ	9
参考資料：用語および分類	10
(1) 毒性・試験等の用語.....	10
(2) 農薬等の用語.....	15
(3) 組織・機関などの用語	17
(4) 評価機関の農薬・動物用医薬品の分類基準等	21
① EUにおける残留動物用医薬品基準のMRL設定基準.....	21
② カナダ保健省PMRAが定める農薬製剤の分類	21
③ オーストラリアAPVMAの残留農薬及び残留動物用医薬品基準(2009年)...	22
④ 米国EPA毒性カテゴリー（EPA Toxicity Categories）	22

対象外物質調査結果

【1 亜鉛】	23
【2 アザジラクチン】	32
【3 アリシン】	39
【4 アンモニウム】	43
【5 硫黄】	49
【6 塩素】	56
【7 オレイン酸】	66
【8 カリウム】	70

【9 カルシウム】	78
【10 クロレラ抽出物】	86
【11 ケイソウ土】	89
【12 ケイ素】	96
【13 ケイ皮アルデヒド】	102
【14 シイタケ菌糸体抽出物】	108
【15 重曹】	114
【16 セレン】	119
【17 ソルビン酸】	130
【18 鉄】	139
【19 銅】	148
【20 ニームオイル】	159
【21 尿素】	165
【22 パラフィン】	171
【23 バリウム】	182
【24 ヒドロキシプロピルデンブレン】	189
【25 プロピレングリコール】	194
【26 マグネシウム】	200
【27 マシン油】	209
【28 ミネラルオイル】	220
【29 ヨウ素】	231
【30 レシチン】	240
【31 ワックス】	245

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局食品安全確保総合調査「平成 21 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査」の結果をとりまとめたものである。

調査では、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という）について、食品健康影響評価（以下「リスク評価」という）に関する資料とするために、国内外の文献の収集・整理・分析を行った。

調査対象物質は、ミネラルを中心とする 31 の対象外物質である。

本報告書の作成にあたっては、食品中に残留する対象外物質の捉え方、および報告書作成方針等について、専門家の各専門分野の視点からの意見を参考に、とりまとめをおこなった。

調査の概要

1. 業務件名

平成 21 年度農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査

2. 作業内容

2.1 調査対象

調査対象物質は、下表の通りである。

ポジティブリスト制度における対象外物質 (31 物質)					
1	亜鉛	11	ケイソウ土	21	尿素
2	アザジラクチン	12	ケイ素	22	パラフィン
3	アリシン	13	ケイ皮アルデヒド	23	バリウム
4	アンモニウム	14	シイタケ菌糸体抽出物	24	ヒドロキシプロピルデンプン
5	硫黄	15	重曹	25	プロピレングリコール
6	塩素	16	セレン	26	マグネシウム
7	オレイン酸	17	ソルビン酸	27	マシン油
8	カリウム	18	鉄	28	ミネラルオイル
9	カルシウム	19	銅	29	ヨウ素
10	クロレラ抽出物	20	ニームオイル	30	レシチン
				31	ワックス

2.2 関連文献の調査・整理

(1) 調査対象文献

本調査で調査した文献は次の通りである。

- ・ 物質の概要：STN REGISTRY FILE
- ・ 食品添加物公定書、日本薬局方などの文献
- ・ 海外・国内評価の状況：国際機関(WHO、コーデックス、JECFA)・米国(FDA、EPA、ATSDR)・加・EU(EFSA・EMEA)・日本等のリスク評価書
- ・ 農薬・動物用医薬品登録状況(2009年12月現在)：農林水産消費安全技術センターホームページ (<http://www.famic.go.jp/>) および農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース

(http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)

- ・ 毒性情報：TOXNET, RTECS, MEDLINE, JDream II (JST 科学技術文献情報データベース) など

対象外物質の CAS No や化学構造などについては、Chemical Abstract の辞書ファイルである STN REGISTRY FILE を検索し調べた。

各対象外物質の毒性情報については、国際機関、各国のリスク評価書の毒性評価および、化学物質の毒性データベース (TOXNET(Toxicology Data Network) および RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substance)) を中心に収集を行った。

TONET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) の情報は、主に HSDB(Hazardous Substances Data Bank) と、CCRIS(Chemical Carcinogenesis Research Information System)を中心に詳細解析を行った。TOXNET は US. National Library of Medicine が作成している化学物質の安全性や環境影響に関するデータベースシステムである。

RTECS は、US. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)が作成し、現在 Symyx Software, Inc.が管理している化学物質の毒性データベースである。

各種リスク評価書、TOXNET, RTECS で毒性情報がない対象外物質については、MEDLINE, JDreamII を用いて補足的に情報探索を行い、文献を収集した。

(2) 文献の収集・整理・分析

調査対象文献英文については翻訳・抄録を作成し、その他の文献と合わせて対象外物質のリスク評価に関連する次の情報を、物質ごとに収集・整理・分析した。

- ・ 性状に関する事項
対象外物質の概要 (化学名、分子式、経緯等)
- ・ 残留性に関する事項
動植物への影響 (農作物、水畜産動物における動態等)
- ・ 安全性に関する事項
経口毒性情報 (短期・長期毒性試験、発がん性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験等)

整理分析した結果を物質ごとに以下にまとめ、本報告書の最後に示した。

- I. 評価対象物質の概要(化学名、分子式など)
 - II. 安全性に係る知見の概要
 - 1. 海外の評価状況(評価機関ごとの評価結果の概要、ADIの有無)
 - 2. 農作物、水畜産動物などにおける動態
 - 3. 毒性試験に関する知見(短期・長期毒性試験、発ガン性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験等)
 - 4. その他
 - III. まとめ
- <参照>

(3) 専門家からの意見聴取

内閣府食品安全委員会事務局の担当官と協議の上、対象外物質のリスク評価に関する専門家（毒性、農薬、家畜栄養、栄養学等）を選定した。専門家からは、食品中に残留する対象外物質の捉え方や調査報告書の作成方針等についてヒアリングを実施し、各専門分野の視点からの意見を聴取した。

3. 調査期間

平成 21 年 5 月 18 日～平成 22 年 3 月 1 日

4. 調査結果

4.1 対象外物質の EU・PMRA・JECFA の情報一覧

国内用途に該当する、対象外物質の EU の農薬・動物用医薬品の登録状況、カナダ PMRA の農薬製剤・分類、JECFA による食品添加物に関する許容一日摂取量 (以下、ADI という)、最大残留基準 (以下、MRL という) は下表の通りである (2010 年 2 月現在)。

国内用途は、厚労省発食案第 1128001 号(平成 17 年 11 月 28 日)に基づく。

対象外物質			EU				PMRA	JECFA
No	対象外物質	国内用途	農薬、動物用医薬品の登録物質名	農薬 EU-ADI	農薬 EU-MRL	動物用医薬品基準	農薬製剤, 分類 (List)	ADI
1	亜鉛	動物用医薬品・飼料添加物				no MRL (Annex II)		0.3-1 mg/kg bw (1982)
2	アザジラクチン	農薬	Azadirachtin	—	0.01~1 mg/kg bw day(食品別)		登録無し	情報無し
3	アリシン	飼料添加物						情報無し
4	アンモニウム	動物用医薬品	Ammonium sulphate			no MRL (Annex II)		NOT LIMITED (1965)
5	硫黄	農薬	Sulphur	Not appl.	0.5~50 mg/kg bw day(食品別)		SULFUR, 4A	G-ADI 0-0.7 mg/kg bw (1998)
6	塩素	農薬	Chlorine dioxide	—	Default MRL of 0.01 mg/kg,		CALCIUM HYPOCHLORITE, 3	ADI 情報無し (Chlorine dioxide, 1963)
7	オレイン酸	農薬	Fatty acids C7 to C20(Oleic acid(CAS No. 112-80-1))	Not appl.	No MRL required		OLEIC ACID, 4A	ACCEPTABLE (Oleic acid), NOT SPECIFIED(CALCIUM OLEATE; POTASSIUM OLEATE; SODIUM OLEATE)

対象外物質			EU				PMRA	JECFA
No	対象外物質	国内用途	農薬、動物用医薬品の登録物質名	農薬 EU-ADI	農薬 EU-MRL	動物用医薬品基準	農薬製剤、分類(List)	ADI
8	カリウム	農薬・飼料添加物	Potassium hydrogen carbonate	Not appl.	No MRL required		POTASSIUM CHLORIDE, 4A POTASSIUM HYDROXIDE, 4B	NOT LIMITED (Potassium hydrogen carbonate, 1965)
9	カルシウム	飼料添加物	Calcium oxide (quick lime)	—	Default MRL of 0.01 mg/kg,			NOT LIMITED (Calcium oxide, 1965)
10	クロレラ抽出物	農薬	情報無し	情報無し	情報無し		登録無し	情報無し
11	ケイソウ土	農薬	Kieselguhr (diatomaceous earth)	Not appl.	No MRL required		DIATOMACEOUS EARTH (LESS THAN 1% CRYSTALLINE SILICA), 4AGEL	DECISION POSTPONED (1977)
12	ケイ素	農薬	—	—	—		SILICON, 3	NOT SPECIFIED(Si O ₂ , 1985)
13	ケイ皮アルデヒド	農薬	3-phenyl-2-propenal (Cinnamaldehyde)	—	Default MRL of 0.01 mg/kg,		登録無し	ACCEPTABLE (2000)
14	シイタケ菌糸体抽出物	農薬	情報無し	情報無し	情報無し		登録無し	情報無し
15	重曹	特定農薬	情報無し	情報無し	情報無し		登録無し	NOT LIMITED (1965)
16	セレン	動物用医薬品				no MRL (Annex II)		情報無し

対象外物質			EU				PMRA	JECFA
No	対象外物質	国内用途	農薬、動物用医薬品の登録物質名	農薬 EU-ADI	農薬 EU-MRL	動物用医薬品基準	農薬製剤、分類(List)	ADI
17	ソルビン酸	農薬	情報無し	情報無し			SORBIC ACID, 4B	0-25 mg/kg bw (1973)
18	鉄	農薬・動物用医薬品・飼料添加物	Iron sulphate	0.8 mg/kg bw day	No MRL required	no MRL (Annex II)	IRON OXIDE, 4A	PMTDI 0.8 mg/kg bw (1983)
19	銅	農薬・動物用医薬品・飼料添加物	Copper compounds,	0.15 mg/kg bw day	2~1,000 mg/kg bw day(食品別),	no MRL (Annex II)	COPPER HYDROXIDE, 4B	PMTDI 0.05-0.5 mg/kg bw (1982)
20	ニームオイル	農薬	情報無し	情報無し			登録無し	情報無し
21	尿素	農薬	Urea	Not appl	Default MRL of 0.01 mg/kg		UREA, 4A	ACCEPTABLE (1993)
22	パラフィン	農薬	Paraffin oil/(CAS 64741-88-4/CAS 64741-89-5/CAS 64741-97-5/CAS 64742-54-7/CAS 64742-55-8/CAS 64742-65-0/CAS 72623-86-0/CAS 8012-95-1/CAS 97862-82-3), Paraffin oil(CAS 64742-46-7/CAS 8042-47-5)	Not appl	Default MRL of 0.01 mg/kg		PARAFFIN OILS, 3	WITHDRAWN (Paraffin wax, 1995)
23	バリウム	動物用医薬品				no MRL (Annex II)		情報無し

対象外物質			EU				PMRA	JECFA
No	対象外物質	国内用途	農薬、動物用医薬品の登録物質名	農薬 EU-ADI	農薬 EU-MRL	動物用医薬品基準	農薬製剤, 分類 (List)	ADI
24	ヒドロキシプロピルデンプン	農薬	情報無し	情報無し			登録無し	NOT SPECIFIED (1982)
25	プロピレングリコール	農薬	情報無し	情報無し			PROPYLENE GLYCOL, 4B	0-25 mg/kg bw (1973)
26	マグネシウム	動物用医薬品・飼料添加物				no MRL (Annex II)		NOT LIMITED (MAGNESIUM OXIDE, 1965)
27	マシン油	農薬	Petroleum oils, Petroleum oils (CAS 64742-55-8/64742-57-7/CAS 74869-22-0/CAS 92062-35-6)	Not appl.	Default MRL of 0.01 mg/kg		DISTILLATES (PETROLEUM), HYDROTREATED LIGHT PARAFFINIC (CAS 64742-55-8), 2	情報無し
28	ミネラルオイル	農薬	情報無し	情報無し			PETROLEUM CRUDE (CAS 8002-05-9), 2	MINERAL OIL (HIGH-VISCOSITY): 0-20 mg/kg bw; MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY): CLASS I, 0-1 mg/kg bw (temporary); CLASS II and CLASS III, 0-0.01 mg/kg bw (temporary group ADI) (1995)

対象外物質			EU				PMRA	JECFA
No	対象外物質	国内用途	農薬、動物用医薬品の登録物質名	農薬 EU-ADI	農薬 EU-MRL	動物用医薬品基準	農薬製剤, 分類(List)	ADI
29	ヨウ素	飼料添加物						PMTDI 0.017 mg/kg bw (1988)
30	レシチン	農薬	Lecithin	—	Default MRL of 0.01 mg/kg		LECITHINS, SOYA, 4A	NOT LIMITED (1973)
31	ワックス	農薬	Waxes(Not a plant protection product)	—			WAX #778, 3/WAX 14, 1/WAX 14 (PRODUCT CODE M92-2292), 1/WAX 7573, 4A	WITHDRAWN (Paraffin wax, 1995)

4.2 各対象外物質の食品健康影響評価のとりまとめ

次項より各対象外物質の調査報告を述べる。

なお、各論の＜参照＞中に、[HSDB], [RTECS]などの付記がされている書誌事項は、[HSDB], [RTECS]などの評価書で引用されていた文献を示す。

参考資料：用語および分類

(1)~(3)の用語については、「食品の安全性に関する用語集（第4版）平成20年10月 食品安全委員会」から転載した。

(1) 毒性・試験等の用語

ARfD : Guidance for the Setting of an Acute Reference Dose（急性参照用量）

食品や飲料水を介して特定の農薬など化学物質のヒトへの急性影響を考慮するために設定されています。ARfDは、ヒトの24時間またはそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量で表されます。

ADI : Acceptable Daily Intake（一日許容摂取量）

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量のことです。一日摂取許容量は食品の生産過程で意図的に使用するもの（残留農薬、食品添加物など）に使われ、通常、体重1 kgあたりの物質質量で示されます（○mg/kg 体重/日）。

cRfD : Chronic Reference Dose（慢性参照容量）

米国でADIと同意で用いられる用語です。

EDI : Estimate Daily Intake（推定一日摂取量）

トータルダイエツトスタディなどの結果から得られた、ある物質の一日当たりの摂取量です。

TMDI : Theoretical Maximum Daily Intake（理論最大一日摂取量）

農薬を例にすると、設定された、又は設定が検討されている残留基準値をもとに、食事から一日に摂取すると推定される、ある化学物質の理論上最大となる摂取量です。コメやだいこんといった食品ごとに、「その食品の1日当たりの摂取量」に「その食品に対して決められている農薬の残留基準値」をかけあわせ、その農産物からの農薬の摂取量を試算し、この試算を、基準を設定しようとする食品すべてについて行い、その結果を合計して推定された、その農薬の1日当たりのその農薬の摂取量（mg/人/日）です。この値が一日許容摂取量を超えないように残留基準が定められています。

許容上限摂取量（UL: Upper Level of Intake）

ビタミンやミネラルなどの栄養素は、取りすぎると過剰症などの健康障害を引き起こすことがあります。許容上限摂取量は、ほとんどすべての人に健康上悪影響を及ぼす危険がないこれらの栄養素の1日当たりの最大摂取量（目安）です。通常は○○ μg / 日または○○ mg / 日で表されます。

in vitro (イン・ビトロ)

ラテン語で、「試験管内で」という意味です。*in vivo*の対義語で、生体内で営まれている機能や反応を試験管内など生体外に取り出して、各種の実験条件が人為的にコントロールされた環境（理想的には、未知の条件が殆ど無い）で起きている反応・状態という意味で使われます。

in vivo (イン・ビボ)

ラテン語で、「生体内で」という意味です。生化学や分子生物学などの分野で、*in vitro*とは異なって各種の条件が人為的にコントロールされていない生体内で起きている反応・状態という意味で使われます。

LD : Lethal Dose (致死量)

ある物質が、人または動物を死に至らしめる量の事です。

LD₅₀ : Median Lethal Dose, Lethal Dose 50, 50% Lethal Dose, (半数致死量)

化学物質の急性毒性の指標で、実験動物集団に経口投与などにより投与した場合に、統計学的に、ある日数のうちに半数(50%)を死亡させると推定される量(通常は物質量[mg/kg体重]で示す)の事です。LD₅₀の値が小さいほど致死毒性が強いことを示します。

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level (無毒性量)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量の事です。通常は、さまざまな動物試験において得られた個々の無毒性量の中で最も小さい値を、その物質の無毒性量とします。

NOEL : No Observed Effect Level (最大無作用量、無影響量、最大無影響量)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、投与群が対照群と比べて生物学上何の影響もないと言えるときの最大投与量です。最大無作用量、無影響量、最大無影響量ともいいます。

TDI : Tolerable Daily Intake (耐容一日摂取量) /TWI : Tolerable Weekly Intake (耐容週間摂取量)

摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量を耐容一日摂取量といい、一週間あたりの摂取量を耐容週間摂取量といいます。意図的に使用されていないにもかかわらず食品中に存在する化学物質(重金属、かび毒など)を経口摂取する場合でも、健康への悪影響がないと推定される量を耐容摂取量といいます。

PMTDI: Provisional Maximum Tolerable Daily Intake (暫定最大耐容一日摂取量)

.....

JECFA が汚染物質について設定するヒトがある物質の一定量を一生にわたって毎日摂取し続けても、現時点でのあらゆる知見から

みて、認むべき健康への悪影響が現れないと推定される一日あたりの摂取量。通常、体重 1kg あたりの物質質量で示されます。JECFA では、耐容量に「provisional」（暫定）という用語を冠して使用しています。これは、汚染物質は、意図的に食品に添加する添加物とは異なり、毒性評価に必要なデータを 100%入手することが事実上困難であるためとの考えからです。なお、データ不足により、その評価結果が不十分と考えられる場合は、さらに「Temporary」（一時的な）という用語が冠されるか、データが得られるまで耐容量が設定されません。（農林水産省/JECFA のリスク評価の概要 URL: http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c_propanol/jecfa.html）

Safety Factor（不確実係数 UF : Uncertainty Factor）

ある物質について、一日摂取許容量や耐容一日摂取量等を設定する際、無毒性量に対して、更に安全性を考慮するために用いる係数です。無毒性量を安全係数で割ることで一日摂取許容量や耐容一日摂取量を求めることができます。動物実験のデータを用いてヒトへの毒性を推定する場合、通常、動物とヒトとの種の差として「10 倍」、さらにヒトとヒトとの間の個体差として「10 倍」の安全率を見込み、それらをかけ合わせた「100 倍」を安全係数として用いています。データの質により、100 以外の係数が用いられることもあります。不確実係数ともいいます。

用量-反応評価（Dose-Response Assessment）

摂取量と生体反応との関係に基づく評価。

単回投与毒性試験（Single Dose Toxicity Test/Study）

発現する毒性と用量の関係の把握などを目的とし、ある物質を動物に 1 回だけ投与する試験です。急性毒性試験とも言います。

反復投与毒性試験（Repeated Dose Toxicity Test/Study）

無毒性量（NOAEL）などの算定を目的としてある物質を動物に所定の期間、繰り返し投与する試験です。

急性毒性（Acute Toxicity）

1 回の投与（暴露）または短期間の複数回投与によって短期間（終日～2 週間程度）に生じる毒性のことです。

亜急性毒性（Subacute Toxicity）（亜慢性毒性 Subchronic Toxicity）

比較的短期間（通常 1 ヶ月～3 ヶ月程度）の連続又は反復投与によって生じる毒性のことです。亜慢性毒性ともいいます。

慢性毒性（Chronic Toxicity）

長期間（通常 6 ヶ月以上）の連続又は反復投与によって生じる毒性のことです。

生殖毒性（Reproductive Toxicity）（繁殖毒性）

生物の生殖能（生殖器官の形態異常や、受精、性周期、受胎能、分

娩の異常などの機能異常)、さらに胚・胎児への障害などの毒性のことです。繁殖毒性ともいいます。

世代生殖毒性試験 (Generation Reproductive Toxicity Test/Study) (世代繁殖試験)

ある物質を動物に投与して生殖毒性に関する一般的な情報を得ることを目的として行う試験であり、繁殖試験ともいいます。この試験において、継代を行わない場合は単世代生殖毒性試験といい、継代を行い、複数世代にわたってある物質を連続投与する場合は特に多世代生殖毒性試験といいます。

催奇形性 (Teratogenicity) (発生毒性) ……………

妊娠中の母体にある物質を投与した時に、胎児に対して形態的、機能的な悪影響を起こさせる毒性のことです。

遺伝毒性 (Genotoxicity) (変異原性) ……………

遺伝情報を担う遺伝子 (DNA) や染色体に変化を与え、細胞または個体に悪影響をもたらす性質で、変異原性ともいいます。主な変化としては、遺伝子突然変異、DNA 傷害 (二重鎖切断、アルキル化) や染色体異常 (重複、欠失) などがあります。このような異常を引き起こす物質は、発がんに結びつく可能性があり、生殖細胞で起これば次世代の催奇形性・遺伝病の誘発につながる可能性があります。

エームス試験 (エムス試験) Ames Test ……………

サルモネラ菌を用いて化学物質等を作用させて遺伝子 (DNA) が突然変異を起こす頻度を調べる復帰突然変異試験 (Reverse Mutation Test) のことで、変異原物質の第一次スクリーニング法としてエームス博士が開発し、広く世界で用いられている試験です。しかし、エームス試験で探索された変異原物質はあくまでも発がん候補物質であって、必ずしも発がん性があるとは限らないこと、エームス試験では検出できない発がん物質もあることから他の変異原性試験と組み合わせて利用されます。

小核試験 (Micronucleus Test) ……………

遺伝毒性試験の一種で、ある物質によって誘発される生体内での染色体異常を細胞内の小核^{*)} の出現によって検出する試験です。

*) 小核: 遺伝子 (DNA) に生じた切断が修復されずに残るために生ずる細胞核の断片で、遺伝子損傷の指標となります。

染色体異常試験 (Chromosome Aberration Test) ……………

化学物質や放射線などの変異原性を調べる試験の一つです。化学物質や放射線などの作用により遺伝子 (DNA) に多数の損傷が加わると、染色体の構造に重大な変化 (染色体異常) が起こります。染色体異常を検出する方法としては、マウスなどの実験動物や培養細胞を用いた染色体の形態的または数的変化を観察する方法などがあり

ます。

発ガン性 (Carcinogenicity)

ある物質を生体に摂取することによって、その影響で体内に悪性腫瘍を発生させる、または発生を促進する毒性のことです。

(参考) 発がん物質分類表

国際がん研究機関 (IARC : WHO に設置されている専門機関) による発がん物質分類

グループ	評価
1	ヒトに対して発がん性がある。(carcinogenic to humans)
2A	ヒトに対しておそらく発がん性がある。(probably carcinogenic to humans)
3	ヒトに対して発がん性の可能性がある。(possibly carcinogenic to humans)
4	ヒトに対しておそらく発がん性はない。(probably not carcinogenic to humans)

疫学 (的) 調査 (Epidemiological Survey)

人の健康事象 (障害、疾病、死亡など) の頻度と分布、それらに影響を与える要因を明らかにするために行われる調査です。

イニシエーション (作用) (Initiation)

化学物質や放射線などによって遺伝子 (DNA) に損傷が起き、修復されずに突然変異として遺伝子に固定される発がんの最初のステップをいいます。ただし、この作用だけでがんになるとは限りません。

プロモーション (作用) (Promotion)

言葉の意味は、「促進」、「助長」です。それ自身が発がんを引き起こすものではありませんが、イニシエーション後に作用すると発がんが起きます。

(体内) 運命試験 (Animal Metabolic Fate Tests) (体内動態試験、薬物動態試験、ADME 試験)

ある物質を動物に投与して、その物質の体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄等) に関する科学的知見を得るための試験です。体内動態試験、薬物動態試験、ADME 試験ともいいます。

生物濃縮 (Biomagnification)

食物連鎖を通じて、小型生物から大型捕食動物といった段階の上位に行くほど、ある特定の物質の体内蓄積濃度が増す現象です。このような現象は、当該物質が環境中で安定的かつ継続的に存在している場合や、摂取後容易に排出されず、また生体内で安定して存在する場合などに起こりえます。

(2) 農薬等の用語

残留農薬 (Pesticide Residue)

農作物等の栽培、保存時に農薬が使用された場合に、農作物等や環境中に残る農薬やその代謝物を残留農薬といいます。農薬は、目的とした薬効を発揮し、徐々に分解・消失しますが、収穫までに全てがなくなるとは限りません。このため作物に使用した農薬が収穫された農作物に残り、食品としてまたは家畜の飼料として利用されることで乳や肉を介して、ヒトの口に入ることが考えられます。この残留農薬がヒトの健康に害を及ぼすことがないように、農薬の登録に際して農薬の使用方法等に関する使用基準が定められ、食品衛生法及び飼料安全法に基づいて食品や飼料に残留する農薬などの量の限度(残留農薬基準値)を超えないようにされています。なお、残留農薬基準値を超えた農薬が残留する食品等は、販売などが禁止されます。

ポジティブリスト(制度)(Positive List(System))

原則禁止の中で、禁止していないものを例外的に一覧表に示す制度をいいます。従前より、食品添加物については、「ヒトの健康を損なうおそれのない場合」として厚生労働大臣が指定するもの以外は、原則として使用が認められないポジティブリスト制度がとられてきました。また、平成18年5月からは、食品中に残留する農薬、飼料添加物や動物用医薬品(以下「農薬等」)についてもポジティブリスト制度が導入され、食品中に一定の量を超えて農薬等が残留する場合、その食品の販売等は原則禁止されることとなります。

最大残留基準(MRL:Maximum Residue Limit)

各農産物、食品中に残留することが許される、農薬、動物用医薬品、飼料添加物などの最大濃度を最大残留基準値(または、残留基準値)といいます。単位は、ppmまたはmg/kg、ppbまたは $\mu\text{g/kg}$ などで表わされます。

(食品中に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における)一律基準 Uniform Limit

ポジティブリスト制度においては、残留基準が定められている農薬等はその基準に基づき規制されますが、残留基準が定められていない農薬等については、食品衛生法に基づき「人の健康を損なうおそれのない量」として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量に基づき、規制することとされました。これが、いわゆる「一律基準」で、その値は0.01 ppmとされています。ある食品中に、残留基準が定められていない農薬等は原則「一律基準」を超えて残留している場合、その販売等が規制されます。

(参考) 諸外国における一律基準値の設定状況

国名	一律基準値
カナダ	0.1 ppm
ニュージーランド	0.1 ppm
ドイツ	0.01 ppm
米国	一律基準値は定められていないが、運用上、0.01~0.1 ppm で判断

(食品中に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における) 対象外物質 Not Objected Substance Under Positive-list

農薬等として使用された物質が食品中に残留したとしても、「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるもの」として厚生労働大臣が定める物質のことです。カルシウム等のミネラル類、アミノ酸類、ビタミン類など現在 65 物質が指定されています。これらの物質はポジティブリスト制度の対象外物質であり、食品中に残留したとしても、一律基準は適用されません。

動物用医薬品 (Veterinary Medicinal product)

家畜や養殖魚などの病気の治療や予防のために使用される医薬品のことです。作用別に、抗生物質、寄生虫用剤、ホルモン剤等に分けられます。食料生産において重要な役割を果たしていますが、ヒトの健康をそこなうおそれのないようにリスク評価が食品安全委員会において実施され、その評価結果に基づいてリスク管理機関が食品中へ残留してはならないもの、残留基準及び残留基準を担保するための出荷前の使用禁止期間などを定めています。畜水産食品中の動物用医薬品の残留状況が厚生労働省の検疫所や自治体によってモニタリングされ、残留してはならないものや基準を超えた動物用医薬品が検出された場合は、違反食品の回収・廃棄などの措置がとられます。

飼料添加物 (Feed Additive)

家畜用飼料の安全性確保と品質維持のため、1) 飼料の品質低下を防止する (防かび剤、抗酸化剤、乳化剤など)、2) 飼料の栄養成分や有効成分を補給する (ビタミン、ミネラル、アミノ酸など)、3) 飼料に含まれる栄養成分の家畜への有効利用を促進する (抗生物質、酵素、生菌剤など) ことを目的として用いられる物質で、農林水産大臣により 153 品目が指定されています (平成 19 年 10 月)。飼料添加物を含む飼料の使用が原因で畜産物の生産が阻害されたり、ヒトに有害な畜産物が生産されたりすることを防止するため、飼料添加物について、製造、使用、保存方法、表示の基準や成分規格が定められており、これに適合しないものは飼料に添加でき

ません。

GRAS (Generally Recognized As Safe) 物質

FDA が、普通の使い方をする限り一般的に安全 (グラス) と認めた食品あるいは食品添加物のことです。(FDA. Generally Recognized as Safe (GRAS), FDA の該当ホームページ

<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/default.htm>)

(3) 組織・機関などの用語

WHO : World Health Organization (世界保健機関)

国連の専門機関として、1948 年 4 月 7 日に設立されました。「すべての人民が可能な最高の健康水準に到達すること」(世界保健憲章第 1 条) を目的としています。加盟国数は 193 ヶ国 (2008 年 1 月時点)、本部はジュネーブ (スイス) です。WHO ホームページ <http://www.who.int/>

IARC : International Agency for Research on Cancer (国際癌研究機関)

WHO の一機関として設立されました。世界の発がん状況の監視、発がんの原因特定、発がん物質のメカニズムの解明、発がん制御の科学的戦略の確立を目的に、化学物質やウイルスなどの発がんリスクの評価、公表を行っています。所在地はリヨン (フランス) です。

IARC ホームページ <http://www.iarc.fr/>

OECD : Organization for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)

欧州 16 ヶ国で構成された OEEC に米国、カナダが加わり、1961 年 9 月に設立されました。先進国間の自由な意見交換・情報交換を通じて、経済成長、貿易自由化、途上国支援に貢献することを目的としています。加盟国は 30 ヶ国及び EC (2008 年 1 月時点)、事務局はパリ (フランス) です。我が国は 1964 年に加盟しています。

OECD ホームページ <http://www.oecd.org/home/>

FAO : the United Nations Organization of Food and Agriculture (国際連合食糧農業機関)

国連の専門機関として、1945 年 10 月 16 日に設立されました。世界各国の国民の栄養水準と生活水準の向上、農業生産性の向上および農村住民の生活条件の改善を通じて、貧困と飢餓の緩和を図ることを目的としています。加盟は 191 ヶ国および EC (2007 年 11 月時点)、本部はローマ (イタリア) です。FAO ホームページ <http://www.fao.org/>

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 : Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide

Residues (JMPR)

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合として、1963 年から活動を開始しています。FAO、WHO、それらの加盟国およびコーデックス委員会に対する科学的な助言機関として、農薬の一日摂取許容量 (ADI) や食品由来の残留農薬の摂取推定量について科学的評価を行うとともに、コーデックス残留農薬部会が最大残留基準値の検討に資するための残留レベルを算出し、報告します。通常は年 1 回開催しています。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合として、1956 年から活動を開始しています。FAO、WHO、それらの加盟国およびコーデックス委員会に対する科学的な助言機関として、添加物、汚染物質、動物用医薬品などの安全性評価を行います。通常は年 2 回開催しています (添加物・汚染物質で 1 回、動物用医薬品で 1 回)。

APVMA : Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority

(オーストラリア農業・動物用医薬品局)

豪州連邦政府にある 15 の省とは別に設置された独立機関の一つで、農薬・動物用医薬品法に基づき、農薬及び動物用医薬品に関する評価及び登録、小売段階までの規制を行う行政機関です。

CAC : Codex Alimentarius Commission (コーデックス委員会)

消費者の健康の保護と食品の公正な貿易の確保を目的として、1963 年に第 1 回総会が開催されました。国際食品規格を作成しています。参加国は 175 ヶ国 1 機関 (欧州共同体) が加盟、27 の部会と一つの特別部会からなります (2008 年 1 月時点)。Codex ホームページ <http://www.codexalimentarius.net/>

EU : European Union (欧州連合)

ヨーロッパ内において、既存の国家はそのままに、経済的・社会的な統合を進めている地域共同体のことです。2008 年 1 月現在では 27 カ国が加盟しています。経済統合の一環として、2002 年 1 月に統一通貨ユーロも導入しました。

EC : European Commission (欧州委員会)

欧州連合理事会 (閣僚理事会) と欧州議会に、EU の共通政策を提案する行政執行機関のことです。全体の委員長、副委員長 5 人を含めて計 27 人で構成されており、38 の部局に分かれています。欧州委員会ホームページ <http://europa.eu.int/>

EFSA : European Food Safety Authority (欧州食品安全機関)

欧州委員会とは法的に独立した機関として 2002 年 1 月に設立されました。食品の安全性に関して、欧州委員会など食品のリスクに関

する科学的な助言とコミュニケーション手段を提供しています。リスク評価は、同機関内の科学パネルが担います。作物の病虫害、飼料、動物福祉を含めた、あらゆる食品にかかわるリスクが評価の対象となります。EFSA ホームページ <http://www.efsa.eu.int/>

EMEA : European Medical Agency (欧州食品医薬品庁) ……………

EU において医薬品認可制度が施行された 1995 年にロンドンに設置された EU の機関であり、人間及び動物用医薬品の評価及び管理を行います。

EC SSC : EC Scientific Steering Committee (EC 科学運営委員会) ……………

食品 (SCF : Scientific Committee on Food)、獣医分野、医薬品などの科学技術に関する助言委員会の一つです。例えば、BSE に関連して、牛乳の安全性などを科学的に評価し、欧州委員会の保健・消費者保護総局に報告します。2003 年 4 月 10 日および 11 日の最終委員会をもって 6 年間の任務を終了し、欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority) の科学委員会 (Scientific Committee) に引き継がれました。

FDA : Food and Drug Administration (米国食品医薬品庁) ……………

米国健康福祉省 (Department of Health and Human Services) に設置された 12 の機関の一つです。医薬品、食品、医療機器、化粧品などの効能や安全性を確保することを通じ、消費者の健康を保護することを目的として、企業が行った安全性試験の検証、製品の検査・検疫、安全を確保するための規制、調査研究を行います。本部はメリーランド州ロックヴィルです。FDA ホームページ <http://www.fda.gov/>

FSA : Food Standards Agency (英国食品基準庁) ……………

食品の安全性を監視する独立機関として 2000 年に設立されました。食品由来の疫病の 2 割削減、より健康な食生活の推進、適正な表示の促進などを通じて、消費者の信頼を獲得することを目的として、食品の安全性に関する助言や情報を消費者や政府の他機関に提供するとともに、消費者保護のための事業者の監視などを行います。本部はロンドンです。

FSA ホームページ <http://www.foodstandards.gov.uk/>

EPA : Environmental Protection Agency (米国環境保護庁) ……………

連邦政府にある 15 の省とは別に設置された独立機関の一つです。国民の健康と自然環境を保護することを目的として、規制、州政府の環境保護事業への補助、調査研究、環境保護に取り組む企業などへ補助などを行います。食品の安全性関連では、農薬の安全性や残留基準および飲料水の安全性の基準について所管しています。本部はワシントン D.C です。EPA ホームページ <http://www.epa.gov/>

- Health Canada (カナダ保健省)
 連邦政府機関の一つです。カナダ国民の健康の維持と向上を目的として、健康政策の策定、健康に関する規制の実施、疫病の防止促進などを行います。食品の安全性関連では、食品の安全性に関する政策や基準の策定を行います。
 Health Canada ホームページ <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- USDA : United States Department of Agriculture (米国農務省)
 米国政府機関の一つです。農業全般を担当しています。FSIS (米国食品安全検査局: Food Safety Inspection Service) などの 19 の部局からなります。1862 年設立。本部はワシントン D.C. です。USDA ホームページ <http://www.usda.gov/>
- NIEHS : National Institute of Environmental Health Sciences (米国環境健康科学研究所)
 米国健康福祉省 (Department of Health and Human Services) に設置された 12 の機関の一つである国立衛生研究所 (National Institutes of Health) を構成する 27 の研究所の一つです。環境と病気の関連性を解明することにより、環境に関連する病気を削減することを目的として、鉛、水銀、アスベストなどの化学物質や農薬などの危害要因の削減や細胞レベルでの病気の原因究明についての調査研究を行います。本部は、ノースカロライナ州リサーチトライアングルパークです。
 NIEHS ホームページ <http://www.niehs.nih.gov/>
- NIOSH : The National Institute for Occupational Safety and Health (米国労働安全衛生研究所)
- OSHA : Occupational Safety and Health Administration (労働安全衛生庁)
- ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議)
- COT : The Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (英国の食品消費製品環境中化学物質の毒性に関する委員会)

(4) 評価機関の農薬・動物用医薬品の分類基準等

① EUにおける残留動物用医薬品基準の MRL 設定基準

EEC No. 2377/90 の動物由来食品における動物用医薬品の MRL 設定に関する規則

リスト	内容
Annex I	最終 MRL が設定された物質
Annex II	消費者保護のための MRL 設定は必要ない物質
Annex III	暫定 MRL を有する物質。同意を得られない場合は、5 年を超えない期間を設けて暫定 MRL を設定することができる。
Annex IV	MRL を設定できない物質。物質の残留はどんなレベルでも消費者にとって安全ではないため、原則的に食用動物の医薬品の使用は禁ずる。

(引用元 : EMEA. Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL),
<http://www.ema.europa.eu/htms/vet/mrls/background.htm>)

② カナダ保健省 PMRA が定める農薬製剤の分類

PMRA は、人の健康や環境に及ぶ懸念レベルに基づき、登録されている農薬を 5 つのリストに分類している。

リスト	内容
List 1	ヒトや環境に潜在的に有害に及ぶ懸念が大きい製剤。製剤は、発がん性、神経毒性、慢性毒性、生殖毒性、環境影響毒性の明確な基準を満たす。
List 2	List1 製剤と類似あるいは毒性データの示唆に基づき、潜在的な毒性があると考えられる製剤。
List 3	いずれのリストの基準を満たさない製剤。
List 4B	毒性はあるかもしれないが、害虫駆除のような特定使用でもヒトの健康や環境を有害的に及ぼすことはない合理的に結論できる製剤。
List 4A	USEPA の最小リスク不活性リストに掲載しており、一般的に食品暴露が消費者だけでなく、毒性への懸念が最小と考えられる物質。

(引用元 :

PMRA. Consumer Product Safety, Regulatory Note: PMRA List of Formulants (REG2007-04, June 28, 2007),

http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/reg2007-04/index-eng.php)

③ オーストラリア APVMA の残留農薬及び残留動物用医薬品基準(2009 年)

APVMA が定めた MRL 基準の構成 (5 つの Table から構成される)

基準	内容
Table 1	食品中の農薬・動物用医薬品や関連物質の MRL
Table 2	MRL が適用される一部の食品
Table 3	残留物質の定義 (Residue definition)
Table 4	飼料中に存在する農薬の MRL
Table 5	MRL を設定する必要はない物質の使用

(引用元 : APVMA. Maximum Residue Limits (MRL) in Food and Animal Feedstuff, <http://www.apvma.gov.au/residues/standard.php>)

④ 米国 EPA 毒性カテゴリー (EPA Toxicity Categories)

毒性カテゴリー (経口情報のみ抜粋)

	毒性カテゴリー			
	I	II	III	IV
毒性レベル	強毒性	中毒性	弱毒性	無毒性
経口 LD ₅₀	50 mg/kg ~ (50 mg/kgを含む)	50 ~500 mg/kg (500 mg/kgを含む)	500 ~ 5000 mg/kg (5000mg/kgを含む)	5000 mg/kg~

(引用元 : EPA. Label Review Manual, Chapter 7: Precautionary Statements, <http://www.epa.gov/oppead1/labeling/lrm/chap-07.htm>)

【1 亜鉛】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（ミネラル類製剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：亜鉛

英名：Zinc

3. 化学名

IUPAC

英名：Zinc

CAS. (No.7440-66-6)

英名：Zinc

4. 分子式

Zn

5. 分子量

65.39

6. 構造式

Zn

7. 経緯

亜鉛はヒト・動物の微量必須栄養素であり、魚介類、肉類、牛乳などの蛋白食品に多く含まれる。生体内ではDNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素、カルボニックアンヒドラーゼ、アルカリフォスファターゼなどの亜鉛含有酵素の構成成分として、多くの代謝作用に関わっている^[1]。

日本では、動物用医薬品として、炭酸亜鉛や硫酸亜鉛等を有効成分とする、牛、羊、豚、鶏等の亜鉛の補給や亜鉛欠乏による疾病の予防・治療を目的とした製剤が、ミネラル類製剤として承認されている。炭酸亜鉛含有製剤（炭酸亜鉛17.6g/kg）の例では、牛、馬、羊に体重100kg当たり0.6～15g/日が経口投与される。

飼料添加物については、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、硫酸亜鉛（乾燥、結晶）、炭酸亜鉛、ペプチド亜鉛、硫酸亜鉛メチオニンが指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

亜鉛は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」、「③海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」としている。

EUでは、残留基準設定必要無し・使用方法等の制限無しと認可されている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EMEA（1996年）：動物用医薬品の評価^[2]

EMEAは、動物用医薬品の亜鉛塩類（酢酸亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸亜鉛）の安全性について報告した。

亜鉛は生体において必須微量元素であり、過剰摂取しても体内に蓄積しない。

飼養試験で体重500 kgの牛に最大用量600 mgを処方しても、可食組織中の亜鉛濃度は増加するが（蓄積しないため）、消費者の健康に影響はないことを確認した。

動物用医薬品としての亜鉛塩類は比較的毒性が低く、ラットの硫酸亜鉛の経口LD₅₀は2,200 mg/kgであった。長期毒性、生殖発生毒性、発がん性では、有害な所見はみられなかった。

以上から、規定用途で使う限り、可食組織中に亜鉛が残存しても消費者へのリスクはないとした。動物用医薬品としての亜鉛塩類は、全ての食品種に対してMRLは設定不要とし、Council Regulation(EEC) No 2377/90のAnnex IIに含める、と結論づけた。

(2) EFSA（2008年）：飼料添加物の評価^[3]

EFSAのFEEDAP Panelは、亜鉛補給源の飼料添加物製品の安全性について報告した。評価対象は、亜鉛16%とメチオニンのヒドロキシメチオニン類似体

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

(2-hydroxy-4-methylthio) butanoic acid, HMTBa) 80%を含む亜鉛キレート (Zn-(HMTBa)₂) である。EUへの登録申請内容については、規定量は全動物種に対し完全飼料150 mg/kg、MRLはNot relevantとなっている。

可食組織中の残留性については、既存の文献データを用いて評価しており、規定内の投与であれば、投与による筋組織中の亜鉛製品の沈着は、肝臓や腎臓に比べて感受性はなく、さらに他の亜鉛源の沈着と変わらないと判断した。

また、急性毒性試験と遺伝毒性試験では、有害な所見はなかった。

EFSAは、飼料添加剤亜鉛製品の潜在的な毒性成分という考えは保留しているが、既存文献データからは、規定最大量で、消費者の安全性への懸念はないと結論づけた。

(3) JECFA (1982年) : 食品添加物の評価^[12]

JECFAは、食品添加物としての亜鉛について、実験動物を用いた毒性およびヒトの健康影響の観点から評価した。

毒性評価については、亜鉛は催奇形性、生殖毒性試験において有害な所見はなかった。また*in vivo*、*in vitro*の突然変異性もみられなかった。

ヒトの亜鉛中毒については、亜鉛めっき容器に保存した酸飲料を摂取し、嘔吐、下痢などの急性症状の報告がある。亜鉛を長期的に過剰摂取しても有害な所見はなかった。ヒトの臨床試験では、最大600 mgの硫酸亜鉛を数回に分けて毎日投与しても、副作用がみられなかった。

JECFAは、この臨床試験の結果に基づき、亜鉛のPMTDIは0.3~1.0 mg/kg 体重と結論づけた。

(4) EPA (2005年) ^{[4][13]}

EPAは亜鉛の経口参照用量(reference dose, RfD)を0.3 mg/kg 体重/日と設定した。様々な被験者グループ (閉経後の女性、成人男女) に対して同用量を投与し、同じ効果がみとめられた4つの臨床研究の結果に基づき、エンドポイントを赤血球銅やESOD (スーパーオキシドジムスターゼ)の活性低下とした。それ時点の亜鉛の摂取量を平均し、LOAEL0.91 mg/kg 体重/日を導いた。統計学的にデータが限られていることから、最小LOAELからNOAELを推定する不確実係数は必要ないとした (NOAELはNONEと結論づけた)。

2. 動物への影響

(1) 吸収・代謝・分布・排泄^{[5][6]}

- ・ 経口摂取すると、亜鉛はアミノ酸と結合し小腸、特に十二指腸から吸収され

る。小腸上皮細胞で取り込まれた亜鉛はシステイン含量の高い蛋白質と結合し、各種細胞や組織に運ばれる。血清中の亜鉛は、アルブミン、 α 2-マクログロブリン、トランスフェリン、セルロプラスミンなどと結合して存在している。

- ・ 亜鉛の主な蓄積臓器は骨である。亜鉛濃度が高い部位は、爪、毛髪、羊毛、眼球組織、雄生殖器（前立腺）である。乳汁中の亜鉛濃度も高く、牛、ヒツジ、ヒトでは3~5 μ g/mLで存在する。
- ・ 主な排泄経路は、糞便である。雄牛に経口投与した場合、70%が糞便から、0.3%が尿から回収される。静脈注射投与の場合も、20%が糞便に、0.25%が尿に出る。
- ・ 亜鉛は恒常性維持の制御（ホメオスタシス）が働いている。

(2) 摂取による体内動態

- ・ 高度の亜鉛を含む飼料を与えた場合は、骨や毛髪などは顕著な増加を示す。血中の亜鉛含量は、食餌から摂取する亜鉛量に伴い変動する。亜鉛を大量に経口投与すると、豚、ヒツジ、牛では全血中の亜鉛濃度が大幅増加する^[5]。
- ・ 経口投与した亜鉛塩類の吸収は、その塩と亜鉛の摂取濃度や、鉄およびカルシウムなどの阻害物質の濃度に依存する^[2]。
- ・ 組織中の亜鉛濃度は筋で54 mg/kg、肝臓で60 mg/kg、腎臓で55 mg/kg、牛の乳汁では3.9 mg/kgである。細胞内濃度のほうが細胞外濃度より数倍高い。吸収された亜鉛の排泄は80%が胆汁、残りは尿や汗で行われる。亜鉛を過剰暴露しても組織中に蓄積しない^[2]。
- ・ 大部分の動物が亜鉛に対して高い耐性を示す^[7]。

(3) 有機亜鉛添加による牛肉質の影響

黒毛和牛（6頭）に、亜鉛メチオニン4.0g/頭/日（亜鉛として400 mg、メチオニン量として800 mg相当）を肥育中期16ヶ月にわたり混餌し、亜鉛添加による産肉性や肉質に及ぼす影響を調査した。亜鉛メチオニン添加群とメチオニン800 mg添加群で比較した結果、筋間脂肪・皮下脂肪の厚さなどの枝肉成績や筋間脂肪の脂肪酸組成において差はみられなかった。血中亜鉛濃度については、亜鉛添加時に亜鉛メチオニン添加群が有意に高かったが（亜鉛メチオニン添加群 $171.6 \pm 57.2 \mu$ g/dL、メチオニン添加群 $129.0 \pm 27.5 \mu$ g/dL）、添加後は亜鉛メチオニン添加群が 152.3 ± 65.4 、メチオニン添加群が 121.3 ± 55.6 で有意差はなかった^[8]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、動物用医薬品および飼料添加物などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質は亜鉛である。

以下、ヒトが経口摂取する亜鉛の毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 経口投与した亜鉛の急性毒性はその塩に依存する。動物用医薬品用の塩は、比較的毒性は低い。塩化亜鉛（水溶性が高度）の経口LD₅₀は、ラットやマウスで350 mg/kg、ウサギでは200～250 mg/kgであった。硫酸亜鉛（水溶性が中程度）の経口LD₅₀は、ラットで2,200 mg/kg、ウサギで2,100 mg/kgであった^[2]。
- ・ 雌ラットに亜鉛製剤（300、2,000 mg/kg体重）を給餌した急性毒性試験では、3匹のラットのうち2匹が高用量で日内に死亡した。300 mg/kg 体重の投与では、徴候は唾液分泌だけであった。亜鉛製剤の経口LD₅₀は500～1,000 mg/kg 体重と推定した^[3]。
- ・ 亜鉛900ppm(0.09%)を含んだ生牡蠣 50g/kg 体重をネコに与え、その急性毒性を評価した。牡蠣の摂取量は18～50g/kg 体重のバラツキがあり、結果的に亜鉛の摂取量は約16～45 mg/kg 体重であった。24時間経過中に有害作用はみとめられなかった。2週間後同様な摂取を繰り返し、数ヶ月後に亜鉛1,970ppm(0.197%)を含む牡蠣を与えたが、有害効果はみられなかった^[12]。
- ・ 飼料中に過剰の亜鉛が含まれると、飼料摂取量が減じ、時に銅欠乏症を誘発する^[7]。
- ・ 離乳直後のブタを数週間1,000ppm以上の炭酸亜鉛、硫酸亜鉛を飼料に加えて給餌すると、生長抑制や食欲不振、関節炎や内出血を出し、4,000～8,000ppmでは死亡率が高い。ブロイラー、鶏は飼料亜鉛濃度が3,000ppmになると成長抑制や食欲不振になる^[5]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 酢酸亜鉛、クエン酸亜鉛、マイレン酸亜鉛のような亜鉛塩類をラットに連日投与した実験では、毎日経口投与35 mg/kgを35～53週間実施しても重大な病理学的所見はみとめられなかった。ラットの6ヶ月間の長期実験では、塩化亜鉛600 mg/日の経口投与で消化管にびらんが生じた。ヒトでは、660 mg 硫酸亜鉛/日の10週間経口摂取に耐性があり、血液、肝臓、腎の毒性を裏付けるものはなかった^[2]。

- ・ マウス (C3H株、160匹) に、14ヶ月に渡って硫酸亜鉛500ppm (0.05 %)を混水投与したところ、下垂体の機能亢進が持続し、3ヶ月後に副腎皮質や膵臓ランゲルハンス島の肥大を確認した。肝臓、膵臓、皮膚、血漿インスリンおよびグルコースの濃度は、投与による影響は受けないと報告した^[12]。
- ・ 離乳したラット (オズボーン系、8匹) を4群に分け、それぞれ0、100、1,000 ppm (0、0.01、0.05、1 %)の硫酸亜鉛を21ヶ月経口投与した。骨髄では、骨髄症・赤芽球比は対照群が2.14であるのに対し、投与群は1.16~1.35であった。500および1,000 ppmの時点で、雄マウスの腎臓が肥大し、顆粒化したが、病理学的所見はみられなかった^[12]。

(3) 発がん性試験

- ・ マウスの45週間の試験で、発がん性を裏付ける証拠はなかった。発がん性を評価する長期毒性試験データは不十分とした^[2]。
- ・ 亜鉛欠乏により食道癌を誘発する報告がある。C57BL/6マウスに、亜鉛3~4ppm含む亜鉛十分な餌または亜鉛欠乏餌を自由に与えた後、N-ニトロソメチルベンジルアミン(NMBA) 2m/kg、週2回を3週間に渡り給餌した。46週間時点で食道、噴門洞、扁平円柱上皮接合部の発がん率は、亜鉛が十分なマウスがそれぞれ17%、39%、67%であるのに対し、亜鉛欠乏マウスでは57%、100%、100%と有意に高かった。亜鉛欠乏により食道細胞の異常増殖がみられた^[9]。
- ・ 10~20ppm(0.001~0.002%)の亜鉛、0~200ppm(0~0.02%)の亜鉛を含む飲料水/ミネラルウォーターをラットに与えたところ、5ヶ月以上で腫瘍を呈した。しかしながら、これらの情報は評価するには不十分である^[12]。
- ・ EPA IRIS (2000年) :分類D (ヒトへの発がん性には分類できない物質)^[10]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ *in vitro*, *in vivo*ともに変異原性は陰性であった^[2]。
- ・ *in vivo*, *in vitro*の突然変異性はみられなかった^[12]。
- ・ 亜鉛キレートを有効成分とした飼料添加物製剤を用いて、5種類の *S.typhimurium* 菌株 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102) の復帰突然変異試験を行った。製剤最大5,000 μ g/mLまで復帰突然変異のコロニーは大きく増加しなかった。また、CHO細胞を用いて染色異常を試験したところ、S-9活性なしで細胞毒性濃度250 mg/mL、活性ありで最大400 mg/mLまで、重大な染色体異常の増加はなかった^[3]。
- ・ 様々な濃度の亜鉛製剤を連続2日間に1度投与した成体マウスに対し、*in vivo*の骨髄小核試験を実施した。雌マウスでは125、250、500(最大許容量) mg

体重、雄マウスでは最大1,000 mg/kg 体重まで、遺伝毒性はみられなかった^[3]。

- ・ 変異原性：Wongらは、様々な種類の*Salmonella Typhimurium*菌株（TA98, TA102, TA1537, TA1535）を用い、代謝活性のあり・なしの存在下でAmes試験を行った。結果はすべて陰性であった^[11]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 催奇形性はなく、受胎能に影響はなかった^[2]。
- ・ 催奇形性、生殖毒性試験において有害な所見はなかった^[12]。
- ・ 若いラットをケージに入れ、基礎飼料および基礎飼料に0.25 %か0.5 %の亜鉛粉、塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、炭酸亜鉛を給餌した。交配後、そのマウスの子孫を同様の内容で給餌した。子孫は正常に成長し、外見、臓器の重量、繁殖能において毒性効果はみあたらなかった^[12]。
- ・ 亜鉛を経口投与した動物では催奇形性は観察されなかったが、高用量では繁殖や胎児の成長に影響を及ぼす可能性があるとした。これらの影響があった場合、亜鉛誘発による貧血と関係すると報告した^[13]。

4. ヒトへの健康影響

(1) 臨床試験

- ・ 臨床試験では、最大600 mgの硫酸亜鉛を数回に分けて毎日投与しても、副作用はみられなかった^[12]。
- ・ 長期経口暴露試験。2 mg Zn/kg 体重/日を11ヶ月から2年間経口投与した結果、鉄芽球性貧血、低色素性小球性貧血が生じる可能性がある^[13]。
- ・ 亜鉛の摂取量が過剰になると、消化管への銅の吸収が阻害され、銅欠乏症を誘発する。この徴候は、ESOD（赤血球スーパーオキシドジムスターゼ）の活性低下やLDLコレステロールの上昇、HDLコレステロールの低下、グルコース・クリアランスの低下、心機能の異常などがある。最も感受性の高いマーカーはESODの活性と考えられる。50 mg/日の用量補給により、ESODの活性が大きく低下する^[13]。

(2) 中毒報告

- ・ 高濃度の亜鉛が混入した水を用いて透析を行っている腎障害の患者に、亜鉛毒性の報告があった。亜鉛メッキのウォータータンクの使用を止めて、混入していた亜鉛を除去することにより、この毒性はなくなった^[12]。

(3) 日本人の食事摂取基準（2010年版）

日本人の食事摂取基準では、成人（18～69歳）の亜鉛の推奨量は、男性12 mg/日、女性9 mg/日と定めている。また、耐容上限量は、男性40～45 mg/日、女性35 mg/日である^[1]。

Ⅲ. まとめ

亜鉛は生体内の微量必須栄養素であり、代謝反応の酵素成分として関与している。

動物用医薬品や飼料添加物として家畜に投与した際、可食組織中に残存するのは主に蛋白質と結合した亜鉛で、正常な代謝産物である。亜鉛を過剰投与したとしても、体内でホメオスタシスの制御が働き、家畜の可食組織中に蓄積することはない。

海外の評価報告では、動物用医薬品および飼料添加物として、ヒトの健康影響を懸念する報告書は見あたらない。規定条件下での投与は、亜鉛が可食組織中に残留しても、消費者の健康影響に及ばないと評価されていた。

亜鉛の毒性試験の知見については、長期毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性で有害な知見はみられない。

<参照>

- 1 日本人の食事摂取基準(2010年版)
- 2 EMEA/MRL/039/95.
- 3 EFSA Journal (2008), 694, 1-16.
- 4 [IRIS] US.EPA (2005). Zinc and compounds.
- 5 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p.
- 6 吉川敏一, 桜井弘 編. サプリメントデータブック, オーム社, 2005.3, 446p.
- 7 神立誠監. 家畜栄養学. ANIMAL NURITION McDONALD, EDWARDS and GREENHALGH., 1987.6.15, 第3版. 565p
- 8 滝澤秀昭ら. 有機亜鉛添加が黒毛和種去勢牛の産肉性及び肉質に及ぼす影響. 愛知農総研報 37: 159-165(2005)
- 9 Louise Y.Y. Fong, et al. Dietary zinc deficiency enhances esophageal cell proliferation and N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced esophageal tumor incidence in C57BL/6 mouse. Cancer Letters 143 (1999) 63～69.
- 10 [HSDB] U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Zinc and compounds (7440-66-6) Available from: <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris> on the Substance File List as of March 15,

2000

- 11 [CCRIS] WONG,PK; MUTAGENICITY OF HEAVY METALS; BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. 40(4): 597-603, 1988.
- 12 JECFA. Zinc (WHO Food Additives series 17), 1982.
- 13 The Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT) . COT agenda and papers: 2 September 2008. The Al-Zn of element toxicity: A summary of the toxicological information on 24 elements. (TOX/2008/29 Annex B)

【2 アザジラクチン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名：アザジラクチン

英名：azadirachtin

3. 化学名

CAS. (No.11141-17-6(azadirachtin A)、95507-03-2(azadirachtin B))

アザジラクチンA：

1H,7H-Naphtho[1,8-bc:4,4a-c']difuran-5,10a(8H)-dicarboxylic acid,10-(acetyloxy)octahydro-3,5-dihydroxy-4-methyl-8-[[[(2E)-2-methyl-1-oxo-2-buten-1-yl]oxy]-4-[(1aR,2S,3aS,6aS,7S,7aS)-3a,6a,7,7a-tetrahydro-6a-hydroxy-7a-methyl-2,7-methanofuro[2,3-b]oxireno[e]oxepin-1a(2H)-yl]-,5,10a-dimethyl ester, (2aR,3S,4S,4aR,5S,7aS,8S,10R,10aS,10bR)-

アザジラクチンB：

7H,8H-Furo[3',4':4,4a]naphtho[1,8-bc]furan-5,10a(1H)-dicarboxylic acid,10-(acetyloxy)octahydro-3,5-dihydroxy-4-methyl-8-[[[(2E)-2-methyl-1-oxo-2-buten-1-yl]oxy]-4-[(1aR,2S,3aS,6aS,7S,7aS)-3a,6a,7,7a-tetrahydro-6a-hydroxy-7a-methyl-2,7-methanofuro[2,3-b]oxireno[e]oxepin-1a(2H)-yl]-,5,10a-dimethyl ester, (2aR,3S,4S,4aR,5S,7aS,8R,10R,10aS,10bR)-

4. 分子式

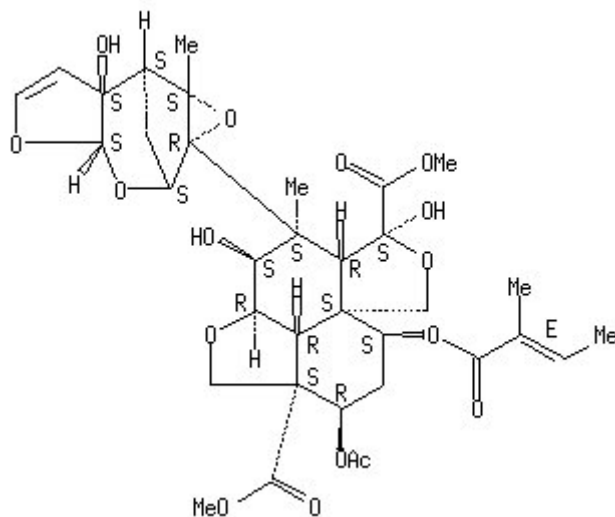
アザジラクチンA: C₃₅ H₄₄ O₁₆ アザジラクチンB: C₃₅ H₄₄ O₁₆

5. 分子量

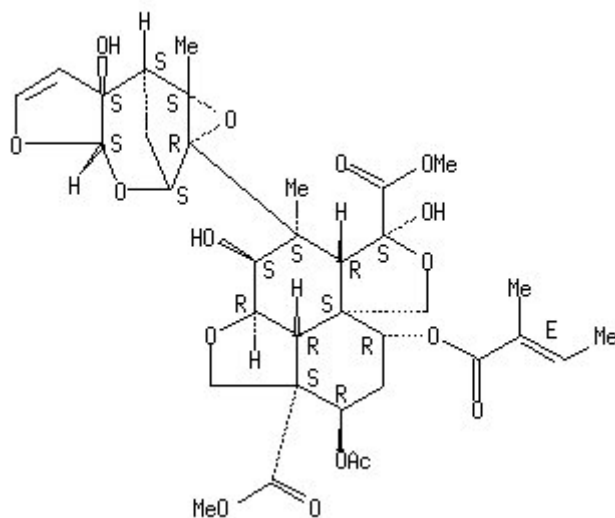
アザジラクチンA: 720.7 アザジラクチンB: 720.7

6. 構造式

アザジラクチンA



アザジラクチンB



7. 経緯

アザジラクチンは、インドセンダン(ニーム、*Azadirachta indica*)の種子に存在する物質であり、害虫に対して摂食阻害効果を示す。数多くの害虫に対して摂食阻害効果を示し、昆虫の脱皮、生殖、産卵などのライフサイクルを妨害する。ミミズや肉食性益虫、哺乳動物に対してはほとんど毒性を示さずに、草食性害虫に選択的に効果を及ぼす。

日本では、農薬として、アザチラクチンを有効成分とする製剤は登録されてい

ない。

アザジラクチンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、EPAは毒性が極めて低いと評価している*。

II. 安全性に係わる知見の概要

アザジラクチンは、インドセンダン(ニーム、*Azadirachta indica*)の種子に存在する物質であり、以下の評価でも示されるように農薬として使用されるものは、ニーム抽出物である。そこで、安全性に係わる知見については、ニームオイルに関するものも含めて記載する。

1. 海外の評価状況

(1) FAO：農薬殺虫剤のための仕様と評価^[1]

アザジラクチンは、FAO/WHOのJMPRやIPCSにおいて評価されていない。

ニームの木は広く熱帯性諸国で生産され、ニームの抽出方法も多様な方式で行われており、抽出物の性質も多様である可能性がある。ニーム抽出物にはアザジラクチンを含むが、純粋なアザジラクチンAは化学的に不安定であり、昆虫の抵抗性を引き起こす可能性がある。純粋なアザジラクチンが存在する可能性が低いいため、農薬としてはニーム製剤を評価している。

亜急性から慢性の毒性は比較的低く、ラットに食餌による発がん性はなく、奇形はそのラットにも子孫にもなかった。遺伝毒性を遺伝子変異と染色体異常の指標（endpoints）で調べたところ、CD-1マウスでは染色体異常は観察されないため、変異原性はなかった。魚や水棲非脊椎動物および鳥を含む、水棲および陸棲生物への毒性は低い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは、残留基準は、MRL: 0.01~1 mg/kg 体重/日(食品別)である^[2]。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

Azadirachtinは、リスク評価データがなかったため、2010年12月31日以降は使用できない^[3]。

ADI、ARfD、AOELいずれも設定されていない。

(3) EPA：アザジラクチン 農薬登録のためのレビュー^[4]

本農薬は1985年に米国で登録された。急性毒性については情報が十分とされている。現在再評価を実施中であり、パブリックコメントの締切りが2014年2月の予定である。米国農薬情報センター(NPIC)のデータベースによれば、1992～2007年に、軽度(minor nature)であるがアザジラクチンに関連した事故が3件発生している。

毒性試験の結果から、ヒトへの影響は無いと判断される^[5]。

(4) カナダ環境庁：アザジラクチンの環境影響評価^[6]

アザジラクチン4.5%含有製品は、吸入暴露の場合軽い刺激性があるが、経口、経皮では急性毒性はみられない。胎児毒性はあるが、催奇形性はみられない。

アザジラクチン15%含有製品は、経口、経皮、吸入経路において急性毒性はみられない。

アザジラクチンを含有した2種類の製品について、遺伝毒性はみられない。マウス(雌)にアザジラクチン4.5%含有製品を胃管栄養法で投与した結果、脾臓重量に影響が出た。アザジラクチン15%含有製品を飼料添加で摂取した場合、免疫毒性は見られなかったが、Tリンパ球機能に影響が見られた。

2. 植物への影響

土壌中に散布されたアザジラクチンの、15°C、25°C環境における半減期は43.9日、19.8日である^[7]。

葉、土壌、落葉落枝のアザジラクチン農薬は、25～48時間で半減する。US.EPAは、分解が早いいため食品への使用に制限を設けていない^[6]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(雌)を用いた経口投与による急性毒性試験では、LD₅₀は5,000 mg/kg以上であり、EPAの4段階のToxicity Categoryのうち一番毒性が低いランクである^{[8][4]}。

- ・ウサギを用いた経口投与による急性毒性試験では、LD₅₀は2,000 mg/kg以上である^[8]。
- ・ラットを用い、ニームオイルを経口投与した急性毒性試験では、LD₅₀は14 g/kgであり、発現毒性は行動異常、下痢、呼吸困難であった^[9]。
- ・ウサギを用い、ニームオイルを経口投与した急性毒性試験では、LD₅₀は24 g/kgであり、発現毒性は傾眠、下痢であった^[9]。

(2) 長期毒性試験

- ・雄ラット(雄)を用い、12% azadirachtinを含むニームオイル殺虫剤を経口投与(毎日80、160、320 mg/kg)による90日間試験を実施した。90日目に高用量群と中用量群は、cytochrome P-450の低下が肝臓、肺、腎臓で見られたが、脳では見られなかった。脳のcytochrome b5と肝臓、脳におけるcytochrome P-450還元酵素の低下が見られた。高用量群では、10%の致死率、中用量群では行動異常、摂取量低下、体重低下が見られた。低用量群では一切の毒性は見られなかった。中毒症状は、投与中止28日後までには消滅した^[10]。
- ・ラット(albino Wistar系、雌雄)に、ニームをベースにした殺虫剤を45日または90日間経口投与(80、160、320 mg/kg)した。結果に性差は見られなかった。血清、腎臓、肺で酸性フォスファターゼ(AcP)、アルカリフォスファターゼ(AkP)が増加、肝臓でAkPの増加、AcPの減少が見られた。投与終了28日後には、中毒症状は大幅に改善した^[11]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

(4) 遺伝毒性試験

マウスにアザジラクチン9.0 mg/kg体重を胃管栄養により6、12、24、48時間単回投与し、*in vivo*による染色体異常検査をした結果、毒性はみられなかった^[12]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ラット(雌、妊娠8~10日)を用い、ニーム抽出物を経口投与した結果、15日目に完全な胎仔吸収が起きた。投与中止後生殖サイクルを取り戻した。100 μLのニームオイルを子宮内に単回投与した結果、着床前(交尾後3~5日)の間、明らかに白血球浸潤を起し不妊となった。催奇形性はないが、投与後5ヶ月間に胎仔吸収が起き受精能に影響が及んだ^[10]。

- ・ ラット(雌、受精後1～10日目)を用い、ニームオイルを経口投与した結果、TDL₀は20 g/kgであった。発現毒性は胎児の発育不全および胎児死亡である^[13]。
- ・ マウス(雄)およびラット(雄)を用い、ニーム葉抽出物を経口投与試験した。正常発達に影響しなかった。しかし可逆的な不妊を引き起こした。精子形成能には影響が無いが、精子運動能の低下による不妊と考えられる。ニーム葉抽出物は、モルモットとウサギに毒性を示した。ニーム種子抽出物は、ラットに同様の運動能の影響が見られた^[10]。

4. ヒトの健康影響

ヒトの中毒事例

ニーム種子油の毒性による13件（うち2件は致死）のケースが、インドとマレーシアの伝統治療で報告されている。5-10ccの油を子どもに経口投与したところ、嘔吐、眠気などを生じた^[10]。

Ⅲ. まとめ

FAOおよびUS.EPA、カナダ環境庁においてアザジラクチンを含むニーム抽出物の農薬製品についての評価を実施している。評価した製品については、毒性は低いと判断された。EUにおいては評価データが不足しているため、アザジラクチンの農薬登録が取り消された。

毒性試験の知見：急性毒性、遺伝毒性は低いが、生殖毒性は投与量によっては可逆的な不妊を示す。

伝統治療によるヒトの経口投与例による中毒事例が報告されている。

<参照>

-
- 1 FAO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AZADIRACHTIN, 2006
 - 2 EU Pesticide HP, Regulation (EC) No 396/2005.
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
 - 3 Official Journal of the European Union, L 335/92, 13.12.2008.
 - 4 Azadirachtin Registration Review Summary Document Document ID: EPA-HQ-OPP-2008-0632-0002 .
(<http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html#documentDetail?D=EPA-HQ-OPP-2008-0632-0002>) .
 - 5 EPA Azadirachtin (121701) Clarified Hydrophobic Extract of Neem Oil (025007) Fact Sheet(2008.10),

-
- (http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_025007.htm) .
- 6 THE 2002 PROPOSED FOREST PROTECTION PROGRAM AGAINST THE BALSAM FIR SAWFLY USING AERIALY APPLIED BOTANICAL INSECTICIDE NEEMIX 4.5 (azadirachtin), Department of Forest Resources and Agrifoods NEWFOUNDLAND FOREST SERVICE, March 2002 / Government of Newfoundland and Labrador Canada HP ([http://www.env.gov.nl.ca/env/Env/EA %202001/Archival %20EA %20Documents /pdf %20files/Neemix %202002/Registration %20- %20Text %20Only.pdf](http://www.env.gov.nl.ca/env/Env/EA%202001/Archival%20EA%20Documents/pdf%20files/Neemix%202002/Registration%20-%20Text%20Only.pdf)) .
 - 7 [HSDB] Stark JD, Watler JF; J Environ Sci Health B30: 685-698 (1995) (2) Sundram KMS; J Environ Sci Health B31: 913-914 (1996) .
 - 8 [HSDB] Crop Protection Handbook 2005. (Formerly Farm and Chemicals Handbook) Willoughby, OH: Meister Publishing Co., 2005., p. D-30
 - 9 [RTECS]Journal of Ethnopharmacology, Vol.23, p39,1988
 - 10 [HSDB] Krieger, R. (ed.). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 1, 2nd ed. 2001. Academic Press, SanDiego, California., p. 132
 - 11 M.F. Rahmana, M.K.J. Siddiqui, Ecotoxicology and Environmental Safety, 59 p332–339, 2004
 - 12 [CCRIS] ABOU-TARBOUSH,FM, EL-ASHMAOUI,HM, HUSSEIN,HI, AL-RAJHY,D AND AL-ASSIRY,M;; Egyptian J Hospital Medicine 18:23-28, 2005
 - 13 [RTECS]Indian Journal of Medical Research, Vol.83, p89, 1986

【3 アリシン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

飼料添加物

2. 物質の一般名

和名：アリシン

英名：allicin

3. 化学名

IUPAC

英名：S-allyl acrylo-1-sulphinothioate

CAS. (No.539-86-6)

英名：2-Propene-1-sulfinothioic acid, S-2-propen-1-yl ester

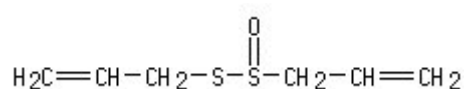
4. 分子式

C₆H₁₀OS₂

5. 分子量

162.28

6. 構造式



7. 経緯

アリシンは、ニンニク、ネギ、ニラ等食用の天然成分である。ニンニクを潰すと、細胞成分のアリインから酵素により合成される。アリシンは空気にさらされると、二硫化アリル（アリルシステイン(S-allyl cysteine)、アリルメルカプトシステイン(S-allyl mercaptocysteine))に変わり、これが抗菌作用を示す*。

日本では、飼料添加物として指定されていない。

* 独立行政法人国立健康・栄養研究所HP「健康食品素材データベース」
(<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail53.html>)

アリシンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」である[†]。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

海外における動物薬登録は見あたらない。

2. 家畜におけるアリシンの影響

- ・ ニンニクに含まれるアリシンは乳酸菌には抗菌作用がないがヒトの腸内病原菌に対して抗菌作用を持つ。一般農場から分離したβ溶血性大腸菌、*E. Coli*、*C. perfringens*、*S. Enteritidis*に対しても抗菌性を有し、離乳子豚にアリシン粉末を補給すると、毛つやと活力が増す^[1]。
- ・ ホルスタイン種仔牛に生後2時間、12時間後に新鮮初乳または冷凍初乳を投与し、その後アリシンを含む代用乳と抗生物質(*oxytetracycline*と*neomycin*)を含む代用乳で成長と下痢の発症率を調べた結果、血清蛋白質は5.1～5.9 mg/dl、下痢の発生率、体重増加において両者に差はなかった^[2]。
- ・ 生後48時間後離乳したLarge Polish White種の雄仔ブタにアリシン(1.0 mg/kg体重/日)、ニンニクエキス(1 mlと2 ml/kg体重/日)を生後8日目まで毎日投与し、臓器影響を観察した。ニンニクエキスおよびアリシン投与群は、コントロール群と比較して8日目の体重が増加し($p \leq 0.05$)、臓器はニンニクエキス投与群の胃および肝臓を除いて有意差は無かった。ニンニクエキス投与群、アリシン投与群の小腸絨毛の高さが6日目にコントロール群と比較して高くなった。アリシン投与群の血清リゾチーム、セルロプラスミン活性が高くなった^[3]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

[†] 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

ラットへの皮下注射によるLD₅₀は120 mg/kgである^[4]。
経口投与によるLD₅₀のデータは見あたらない。

(2) 長期毒性試験

正常ラット(雄Wistar)アリシンを断続経口投与した。アリシン投与によって、TDL₀は、1.6 mg/kg/8日であり、血清・組織の酵素阻害や変化が見られた^[5]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

(4) 遺伝毒性・変異原性試験

ヒト末梢血リンパ球を用いた変異原性試験(48 hr、5; 10; 20 UM)は-S9および+S9ともに陰性であった^[6]。

(5) その他

精製アリシンはヒト子宮内膜がん細胞(MCE-7)、大腸がん細胞(HT-29)の増殖を抑制する^[7]。

4. ヒトの健康影響

ヒトの中毒事例

ニンニク中のアリインがアリイナーゼによって、アリシンに変化する。ニンニクは長年経口摂取しているが、サプリメントとしてニンニクエキスが直接胃腸投与されるものが出てきている。

脱水されたニンニクのみじん切り粉末(RGP)、脱水されたゆでたニンニク粉末(BGP)および熟成ニンニクエキス (AGE)を含むニンニク製剤をビーグル犬(雄)の胃に直接投与し、胃粘膜の状態を観察した。BGP投与後の24hの胃粘膜に発赤が認められた。RGP投与後の24hの胃粘膜に潰瘍様びらんが認められた。AGEは投与後24hに胃粘膜の変化は見られなかった^[8]。

Ⅲ. まとめ

海外における動物薬の登録は見あたらなかった。

代用乳として仔ブタに投与した結果、体重増加、絨毛高さの増加が見られた。

代用乳として仔ウシに投与した結果、抗生物質投与群と体重・下痢発生率で有意差はなかった。

毒性試験の知見：ヒト末梢血リンパ球を用いた変異原性試験は陰性であった。

<参照>

-
- 1 畜産の研究、Vol.59, No.1, Page192-196, 2005
 - 2 Journal of Dairy Science Vol. 85, No. 4, p947-950, 2002
 - 3 Ann Agric Environ Med 15, p63-69, 2008
 - 4 [RTECS] Journal of the American Chemical Society.V.66,p1950,1944
 - 5 Journal of Ethnopharmacology. V.90, p151,2004
 - 6 [CCRIS]Journal of Environmental Biology.26(3):547-550, 2005
 - 7 Trends in Pharmacological Sciences. V.24, p62, 2003
 - 8 American Society for Nutritional Sciences, V. 131, p1109S-1113S, 2001.

【4 アンモニウム】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（利尿剤）

2. 物質の一般名

和名： アンモニウム

英名： ammonium

3. 分子式

NH_4

4. 分子量

18.03

5. 構造式

NH_4^+

6. 経緯

日本では、動物用医薬品として、塩化アンモニウムを有効成分とする、牛の尿石症の予防を目的とした製剤が、利尿剤として承認されている。塩化アンモニウム含有製剤（塩化アンモニウム40.0g/100g）の例では、尿結石の治療に牛体重1kg当たり0.125～0.15gが3～7日間経口投与される。

アンモニウムは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「③海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」としている。

EUにおいては、残留基準設定必要無し・使用方法等の制限無しと定められている*。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚生労働省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：登録状況

EUにおける登録状況は下表の通りである。

CAS No.	物質名	EU 基準など
農薬		
7783-20-2	Ammonium sulphate	Default MRL of 0.01 mg/kg, ADI:—, ARfD:—, AOEL:—
506-87-6	Ammonium carbonate	
動物用医薬品		
12125-02-9	Ammonium chloride	Council Regulation (EEC) No 2377/90, Annex II すべての食用種に対し、最大残留量を定めない物質
2235-54-3	Ammonium lauryl sulphate	
7783-20-2	Ammonium sulfate	
1185-57-5	Iron ammonium citrate	

(2) EMEA（1998年, 2001年）：動物用医薬品の評価^{[1][2]}

EMEAは、動物用医薬品としての塩化アンモニウム(CAS No. 12125-02-9)、ラウリル硫酸アンモニウム(CAS No. 2235-54-3)およびその他のアンモニウム塩について評価し、MRLを定めない物質としてCouncil Regulation (EEC) No 2377/90のAnnex IIに含めると結論づけている。

塩化アンモニウム (NH₄Cl) の評価については、以下のように報告している。塩化アンモニウムは結腸から吸収・代謝されると、正常な副産物であるアンモニア (NH₃) やアンモニウムイオン(NH₄⁺)が生成される。これらは肝臓にて尿素に変換され、速やかに尿中に排泄される。

JECFAは食品添加物として認可し、ADIの設定はないと判断している。毒性試験で、有害なデータはみられない。

よって、規定内の動物用医薬品投与で、可食組織に残存するNH₃ やNH₄⁺が、消費者の健康に害を及ぼすことはない。また、投与期間や直後に屠畜して消費者に出荷されることはない。したがって、MRLの設定は必要ないと判断した。

ラウリル硫酸アンモニウムについては、ラウリル硫酸ナトリウムや、硫酸アンモニウムなどの他のアンモニウム塩とともにCouncil Regulation (EEC) No 2377/90のAnnex IIと分類されていることから、MRLの設定は必要ないと判断している。

(3) JECFA : 食品添加物の評価^{[3][4][5]}

アンモニア溶液、塩化アンモニウムのADIは、制限なし(not limited)と評価した。

炭酸アンモニウムおよび重炭酸アンモニウムについて、塩化アンモニウムおよび炭酸ナトリウム・炭酸カリウムの毒性情報に基づき、安全性を考察した。

炭酸アンモニウムおよび重炭酸アンモニウムは、ヒトが食品添加物として摂取する量は生体内の酸塩基平衡の変化に及ぶ用量に比べて非常に少ないと判断し、ヒトの食品健康影響に対して危険はなく、「ADIは特定しない (not specified)」と評価した。

(4) FDA (2009年現在) : 食品添加物規制状況

硫酸アンモニウムは21CFR184により、直接的な食品添加物(184.1143)、GRAS (Generally Recognized As Safe : 一般に安全とみなされる) 物質として認可している。

2. 動物への影響

(1) アンモニウムの代謝

塩化アンモニウムが消化管、主に結腸から吸収されると、腸内pHによりアンモニア (NH_3) とアンモニウムイオン(NH_4^+)の平衡が NH_3 よりにシフトする。吸収された NH_3 は肝臓において尿素に変えられ、大半が腎臓経由で尿中に排泄される。一部の尿素は腸管に拡散し、結腸を通過して、腸内細菌により分解されアンモニアを産生する。アンモニアは再吸収される。

健康な家畜では、酸塩基調節機構の一環としてグルタミン酸や他のアミノ酸の脱アミノ反応により、アンモニアが新たに生成される特徴をもつ。正常なpHでは主に NH_4^+ として存在している^[1]。

(2) アンモニウムの残留性

NH_3 と NH_4^+ は、腸内細菌による蛋白質・尿素の分解反応や、肝臓内のアミノ酸の異化反応によって生成される正常な副産物である。体内に吸収された NH_3 は、肝臓で尿素に変わり、腎臓を経由して速やかに尿中に排泄される。よって、推奨の治療・予防用途で塩化アンモニウムを投与しても、食用種の可食組織に残存する NH_3 や NH_4^+ は、消費者の健康に害はない^[1]。

3. 毒性試験に関する知見

アンモニウム塩 (NH_3 と NH_4^+) の毒性試験に関する知見を以下に示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 塩化アンモニウムを中毒量投与すると、呼吸困難、筋攣縮、痙攣が起き、最終的には急性肺水腫という特徴的な症状が起きる。食用動物に300～500 mg/kg 体重を経口投与すると、中毒症状が起きる。大半の動物種において、最小致死量は500～1,500 mg/kg 体重である。中毒作用は直接 NH_3 によるものと考察する^[1]。
- ・ SDラット（6匹、性別特定なし、体重225～275g）に、塩化アンモニウム 0または1.28 g/kg 日を5日間に渡り飲料水か強制経口で摂取させたところ、腎肥大以外の所見はみられなかった^[3]。
- ・ 雌のHoltzmanラット（体重200～250g）に0または1.5 %の塩化アンモニウムを飲料水にて7日間与えたところ、腎臓中の総DNA量や総RNA量の増加が伴う、腎肥大がみられた。塩化ナトリウム0または3 %を6日間投与しても、同じ結果がみられた^[3]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 反復投与毒性がみられるデータはない^[1]。
- ・ 7～12匹の成熟した雄のSDラットに、0または1.5 %の塩化アンモニウムを飲料水で330日間投与、5～9匹の同種ラットに0または2.0 %を6ヶ月間（約180日間）経口投与した。両試験ともに、投与されたラットに骨粗鬆症が起き、成長低下がみられた。塩化アンモニウムで誘発された骨粗鬆症は、重炭酸塩を補給することで回復可能である^[3]。
- ・ Chinchillaウサギ（雄雌各6匹、8～10月齢）に、炭酸アンモニウム0または0.1～0.2 g/kgを飲料水で5～26ヶ月間投与したところ、副甲状腺肥大以外に際立った所見はみられなかった^[3]。

(3) 発がん性試験

- ・ 発がん性陽性のデータはない^[1]。
- ・ IARC評価結果：なし
- ・ 雄雌のF344ラットを用いた慢性毒性および発がん性試験。硫酸アンモニウムを0 %、0.1 %、0.6 %、3.0 % を52週間経口投与した結果、肝臓あるいは腎臓の重量は増加したが、生存率、体重、血清生化学、組織病理学的パラメータにおい

ては際立った所見はみられなかった。また、硫酸アンモニウム0%、1.5%、3.0%を104週間経口投与しても、腫瘍発現率の影響は受けなかった。これより、発がん性試験におけるラットの経口NOAELは、0.6%（雄256 mg/kg 体重/日、雌284 mg/kg 体重/日相当）と推定した^[6]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 変異原性陽性のデータはない^[1]。
- ・ *Saccharomyces cerevisiae*と*Salmonella typhimurium*を用いた、重炭酸アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムの突然変異性は、いずれも陰性であった^[3]。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖毒性陽性のデータはない^[1]。

4. ヒトへの健康影響

- ・ 男性に62gの塩化アンモニウムを3日間に渡り摂取した結果、赤血球数の増加やBUNの上昇、血清pHの低下以外に有害な所見はなかった。若い男性3名に52~105gの塩化アンモニウムを3~5日間摂取した結果、頭痛、不眠症、吐き気、下痢の症状がみられた^[3]。
- ・ 22~60歳の男女（男性2名、女性13名）に、塩化アンモニウム3g/日を各月で連続20日間の摂取を3ヶ月間行った結果、有害な所見はみられなかった^[3]。

Ⅲ. まとめ

アンモニウム塩を投薬した家畜の可食組織に残存するのはNH₃とNH₄⁺であり、これらは生体内で正常な副産物である。NH₃は速やかに腎臓を介して尿中に排泄されるので、消費者の健康影響に及ぶ懸念はない。

海外評価書では、動物用医薬品としてヒトの健康影響を懸念する報告書はみあたらない。また、硫酸アンモニウムは食品添加物として認可され、ADIは制限なしとされている。

アンモニア塩の毒性試験については、有害な所見はみられない。

<参照>

-
- 1 EMEA/MRL/394/98-FINAL, April 1998.
 - 2 EMEA/MRL/786/01-FINAL, May 2001.
 - 3 JECFA. 522. Ammonium carbonate and ammonium hydrogen carbonate (WHO Food Additives Series 17). (URL:
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je02.htm>)
 - 4 JECFA. Ammonium chloride (JECFA Evaluation), 1979 (URL :
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_103.htm)
 - 5 JECFA. ammonia solution (JECFA Evaluation), 1965 (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_98.htm)
 - 6 Y. Ota et al. Chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administered ammonium sulfate in F344 rats, Food and Chemical Toxicology, Volume 44, Issue 1, January 2006, Pages 17-27

【5 硫黄】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫・殺菌剤）

2. 物質の一般名

和名：硫黄

英名：Sulfur

3. 化学名

IUPAC

英名：Sulfur

CAS. (No.7704-34-9)

英名：Sulfur

4. 分子式

S

5. 分子量

32.06

6. 構造式

S

7. 経緯

硫黄は、動植物ともに必須栄養素であり、生体内では硫酸イオン、含硫アミノ酸や酵素の構成成分として存在している。

日本では、農薬として、うどんこ病、サビ病、すす点病、ハダニ類の病虫害の防除を目的に、硫黄を有効成分した製剤が、殺虫・殺菌剤として登録されている。野菜・豆・いも・柑橘類・果実類・麦・落花生などに散布される。害虫の呼吸阻害作用がある。

硫黄は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以

下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」としている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：登録状況

EUにおける登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

用途	物質名	EU 基準
農薬	Sulphur	MRL:0.5～50 mg/kg (食品別), ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

(2) EFSA（2008年）：農薬の評価^[1]

EFSAのPRAPeRでは、市販農薬・硫黄剤（硫黄80% (w/w)）を用いて評価した。ヒトの食品健康影響の観点では次のような報告をしている。

- ・ 経口毒性：皮膚への刺激性はあるが、経口摂取による急性毒性、短期毒性は低い。28日間と90日間のラットの試験では経口NOAELが最大1000 mg/kg 体重/日であった。遺伝毒性もみられなかった。また、農薬としての硫黄は、急性毒性および短期毒性が低く、遺伝毒性がないことから、長期毒性や発がん性試験は必要ないとした。
- ・ ADI：硫黄は必須元素であり、バックグラウンド暴露（硫黄を多く含む食品由来の暴露）か農薬散布由来の暴露か見分けることは難しい。また、経口毒性試験より硫黄は急性・短期毒性が低く、遺伝毒性の可能性は低いことから、長期毒性、発がん性・生殖毒性試験は実施・要求はしなかった。よって、ADIは設定しないとした。
- ・ 残留性：コムギに葉面散布しても、硫黄の吸収率は2%で、殆どの硫黄は葉から吸収されない。吸収されたとしても硫黄は硫黄塩に変化し、植物内で無毒化機構が働くと考察した。
- ・ また、硫黄散布した穀物やブドウ畑のエリアでの試験で、食虫の鳥や草食の鳥への急性・短期リスクは低いことを確かめた。EMEA（2002年）は、治療薬・硫黄のMRLは設定不要、Council Regulation (EEC) No. 2377/90の

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

Annex IIに分類している (EMEA/MRL/853/02-Final)。

これより、硫黄を投与した動植物の残留物は、ヒトの健康影響に及ぶことはないとした。

(3) EPA (1991, 2008年) : 農薬の評価^{[2][3]}

EPAは、農薬としての硫黄は一般的に安全であり、農薬残留レベル (許容量) の設定は免除すると決定している。ヒト健康リスクについて経口暴露の観点からは、次の見解を出している。

硫黄の経口急性毒性は非常に低く、皮膚の刺激もない (毒性が最も弱い「カテゴリーIV」に分類される)。

食事暴露については、ヒトは少量の暴露を受けているかもしれないが、硫黄は毒性作用と関連がないため、食事リスク評価は実施しない。

硫黄は、食物や環境に自然に存在する元素で、水に不溶である。農薬としての硫黄は一般的に安全であり、食物や飼料中の農薬残留レベル (許容量) の設定は必要ない。

(4) PMRA (2009年) : 農薬の評価^[4]

カナダ保健省のPMRA (2009年) は、農薬・石灰硫黄の再評価を行い、農薬登録を継続するとしている。ヒトの健康影響の観点からは、石灰硫黄は有害な影響を及ぼさないとし、MRLは一律基準0.1 ppmを適用すると述べている。

(5) APVMA (2009年) : 農薬の評価^[5]

オーストラリア政府APVMAは、農薬 (抗菌剤・殺虫剤) としてのSulphurをMRL standardのTable 5 (Uses of substances where maximum residue limits are not necessary) に分類している。

2. 植物への影響

(1) 硫黄の吸収

植物は硫黄を無機態の硫酸イオン (SO_4^{2-}) として、根から吸収・利用する。有機態硫黄は直接利用することはできず、微生物により有機態硫黄を無機化した生成物を吸収・利用する。

根から吸収された硫酸イオンは、その大部分は葉に輸送される。硫酸イオンは葉緑体に存在する光依存性の還元同化経路によって還元され、システインが合成

される。システインはホモセリンと反応し、メチオニンが合成される。メチオニン、システインはともに含硫アミノ酸であり、遊離あるいは蛋白質構成アミノ酸として存在する^[6]。

硫黄が栄養として植物内に十分にあると、根における硫酸イオンの吸収は抑制される。硫酸イオン自体が植物内で有害作用を呈することはほとんどない^[7]。

(2) 植物の残留性

EFSAはコムギを用いて、硫黄の残留性を検討した。

標識^[35S]した硫黄粉剤10 mg^[35S]-S/葉をコムギの葉に葉面散布したところ、洗浄した葉の硫黄吸収率は約2%であった。

葉から検出された放射線活性の硫黄化合物は、硫酸塩、システイン、シスチン、メチオニン、還元型・酸化型グルタチオンであった。葉面散布後のシスチン量の推移は35%から10%へ減少し、硫酸塩の量は10%から60%に増加した。

高木の作物の場合、葉に吸収された硫黄は、アミノ酸、ペプチド、蛋白質に結合するだけでなく、酸化されて硫酸塩となる無害化機構が存在すると考察した。

大半のコムギ葉面に散布された硫黄元素は植物により吸収や代謝を受けないことから、散布された穀物における適切な残留は硫黄元素である。

植物は硫酸イオンを根から吸収する。植物中では、硫酸塩は還元されて硫化物となり、植物蛋白などの硫黄を含む有機分子に取り込まれる。

EFSAは、これは自然のプロセスであり、硫黄で穀物に残留物が生じるとはみなさないとした。また、硫黄は低毒性であり、ADIを設定する必要がないことから、消費者のリスク評価をする必要はないとした。

EFSAはモニタリングする残留物の定義や、硫黄の特定なMRLを提案しなかった^[1]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質としての決定期理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、農薬を使用した作物を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質は硫黄である。

以下、ヒトが経口摂取する硫黄の毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 農薬・硫黄剤を用いたラットの経口LD₅₀ > 2,000 mg/kg 体重で、急性毒性は低い^[1]。
- ・ 農薬・硫黄剤を用いたラットの28日および90日間の試験では、NOAELがとも

に最大用量1,000 mg/kg 体重/日であったことから、短期毒性は低い^[4]。

- ・ 硫黄形態がコロイド状の方が結晶状または粉末状よりも、腸管において硫黄から硫化水素に早く変化する。コロイド状でウサギに摂取すると、硫黄175 mg/kgで急速に死に至った。死亡する前の症状は、痙攣、意識不明、硫化水素臭、血圧低下、徐脈、呼吸刺激後の呼吸停止であった^[8]。
- ・ ヒツジに平均45gの硫黄を与えると、疝痛、脆弱、起立不能、呼吸困難、硫化水素臭、黒色状の下痢がみられた。体温は40.5度に上昇し、35%が死亡した。剖検では、第4胃に激しい炎症、腎臓には急激な炎症で時折黒色状に呈する箇所があり、全身には点状出血がみられた^[9]。

(2) 長期毒性試験

モルモットに硫黄40 mg/匹を5ヶ月経口投与した試験では、耳下腺に炎症性浸潤、血管の膨張、耳下細胞からの脂肪粒の浸出がみられた^[10]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

(4) 遺伝毒性試験

農薬・硫黄剤を用いた*in vitro*の突然変異性および*in vivo*・*in vitro*の染色体異常性の試験では、すべて陰性であった^[11]。

(5) 生殖発生毒性試験

経口毒性の情報 (TOXNET, RTECS) はみあたらなかった。

4. ヒトへの健康影響

- ・ 経口暴露試験の報告。被験者にコロイド状硫黄500 mgあるいは750 mg/日を経口投与したところ、コロイド状硫黄は主に硫酸塩として体内に吸収され、24時間以内に大半が排泄された。便中の硫黄排泄量は増加しなかった^[8]。
- ・ 単回経口摂取後は、排泄量は最初の2～4時間以内に上昇してピークに達し、14～20時間で減少し正常値に至った。100メッシュの粉末状態での硫黄を摂取した場合は、摂取後8～16時間まで反応が終わらず、遅れることを確認した^[8]。
- ・ 硫黄を大量 (15g) に経口摂取すると、主に腸内細菌の作用により生体内で硫化水素が生成される。毒性は硫黄の粒径が小さいほうが強い。ヒトは硫黄60gを摂

取し24時間経過しても生存する^[11]。

- ・ 不快感や呼吸困難の民間療法のため、硫黄華250gを6日間以上飲んだ57歳の女性が、代謝性アシドーシスになったという報告がある^[12]。
- ・ 石灰硫黄（多硫化カルシウム）の中毒は、胃酸で硫黄に分解されることが要因である。自殺した22歳の学生の例では、その側に、多硫化カルシウムの400mLのボトルがあり、硫化物臭のする黄色状の物質が胃だけでなく、顔や手にみられた^[8]。

Ⅲ. まとめ

硫黄は動植物において必須栄養素であり、生体内では硫酸イオン、硫酸エステル、含硫アミノ酸や酵素の構成成分として存在している。

農薬・硫黄を葉面散布しても、植物は葉から殆ど吸収しない。植物は硫黄を硫酸イオンとして根から吸収するが、栄養素として硫黄が十分にある場合は、根からの吸収は抑制される。また、植物内の硫酸イオンは有害物質ではないので、消費者の食品健康影響へ及ぶことはない。

海外の評価書には、農薬を介して食用種の動植物に残存する硫黄について、消費者の安全性を懸念する報告書は見あたらなかった。

その上で、EUはADIを設定せず、MRLを0.5～50 mg/kgと設定している。それ以外の報告書では、農薬・硫黄はMRLの設定は不要と結論づけている。

短期毒性は低く（ラットの経口LD₅₀ >2000 mg/kg 体重）、遺伝毒性は陰性であった。有害な所見はみあたらない。

<参照>

- 1 EFSA Scientific Report (2008) 221, 1-70.
- 2 EPA. R.E.D. FACTS, Sulfur (738-F-91-110, May 1991) .
- 3 EPA. Sulfur Registration Review Summary Document: Initial Docket March 2008, Case #0031. (EPA-HQ-OPP-2008-0176) .
- 4 Health Canada. Re-evaluation Decision, Lime Sulphur. (RVD2009-13) .
- 5 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA). The MRL Standard, Maximum residue limits in food and animal feedstuff, November 2009. Table 5 Uses of substances where maximum residue limits are not necessary.
- 6 新名惇彦、吉田和哉監修：植物代謝工学ハンドブック、(株)エヌ・ティー・エス、2002年6月25日（初版） .
- 7 森 敏、前 忠彦、米山 忠克：植物栄養学、文永堂出版、2001年12月20日（初版）
- 8 Thomas W. Clarkson. Handbook of Pesticide Toxicology, vol. 2, Agents. Chapter 61- Inorganic and Organometal Pesticides, 2001, p. 1357-1428.
- 9 [HSDB] Humphreys, D.J. Veterinary Toxicology. 3rd ed. London, England:

-
- Bailliere Tindell, 1988., p. 73.
- 10 [HSDB] JARZYŃKA W, MIETKIEWSKA B; CZAS STOMATOL 32 (7): 637-41 (1979) .
- 11 [HSDB] Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C. Hodge. Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p. II-116.
- 12 [HSDB] Reynolds, J.E.F., Prasad, A.B. (eds.) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982., p. 504.

【6 塩素】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（雑草茎葉の除草剤）

2. 物質の一般名

和名：塩素

英名：Chlorine

3. 化学名

IUPAC

英名：Chlorine

CAS. (No.7782-50-5)

英名：Chlorine

4. 分子式

Cl₂

5. 分子量

70.9

6. 構造式

Cl₂

7. 経緯

塩素は、動植物の必須元素である。動物では、体液、胃液、胆液、脾液、筋肉、腎臓、心臓、脾臓、膀胱に幅広く存在し、体液の浸透圧の維持に重要な役割を果たしている。植物では、pHの調整や細胞膜電位の維持に関与するといわれている。

日本では、農薬として、塩素酸ナトリウムを有効成分とする、果樹園や水稲の刈取跡等の除草を目的とした製剤が、除草剤として登録されている。果樹園や水稲の刈取跡等の雑草茎葉に散布される。殺菌剤の次亜塩素酸塩（次亜塩素酸ナトリウム）は、農薬として登録されていない。

塩素は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なう

おそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

食品安全委員会では、清涼飲料水に係る化学物質として「塩素酸」、添加物として「亜塩素酸ナトリウム」を健康影響評価している。塩素酸のTDIは、30 mg/kg 体重/日、亜塩素酸ナトリウムのADIは亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日としている。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外・国内の評価状況

(1) EU：農薬登録状況^[1]

EUの農薬登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

物質	EU 基準
Sodium hypochlorite	Default MRL of 0.01 mg/kg, ADI: 0.15 mg/kg 体重/日, ARfD: Not appl., AOEL: 0.06 mg/kg 体重/日
Chlorates (incl. Mg, Na, K chlorates)	Default MRL of 0.01 mg/kg, ADI: -, ARfD: -, AOEL: -
Chlorine dioxide	Default MRL of 0.01mg/kg, ADI: -, ARfD: -, AOEL: -
Sodium chloride	Default MRL of 0.01mg/kg, ADI: -, ARfD: -, AOEL: -

(2) CODEX MRL：農薬残留基準^[2]

二酸化塩素、亜塩素酸ナトリウム、塩素酸ナトリウムのMRLはない。

(3) EPA（2006年）：農薬の評価^[3]

EPAは、農薬の抗菌剤、除草剤などに使われる二酸化塩素（ClO₂, CAS No. 10049-04-4）と亜塩素酸ナトリウム（NaClO₂, CAS No. 7758-19-2）の安全性を確認し、農薬の再登録を認可した。塩素酸ナトリウムおよび亜塩素酸ナトリウムは、二酸化塩素の前駆体として用いられる（塩素酸ナトリウムは農薬登録されており、最大残留基準値設定の要件が免除されている）。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

認可した判断根拠として、ヒトの健康影響評価と残留農薬の暴露評価については、以下のように述べている。

① ヒトの健康影響評価

二酸化塩素の経口急性毒性は中等度 (LD₅₀ 292 mg/kg) で、toxicity category II (Moderately toxic; Moderately irritating)に分類した。

亜慢性毒性については、二酸化塩素では鼻の病変数の増加を根拠にLOAELは25 mg/Lであった。亜塩素酸ナトリウムでは、200 mg/kg/日投与群で雄雌ともに投与2～3日に死亡した。

二酸化塩素の発がん性については、データが不十分で明らかでない。

変異原性は、*in vitro*, *in vivo*ともに陰性であった。

生殖発生毒性については、ラットに二酸化塩素を飲水投与した試験では、NOAELは20 mg/Lであった。ウサギに亜塩素酸ナトリウムを投与した試験では、NOAELは200 ppmであった。ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの二世代繁殖毒性試験では、NOAELは35 ppm (亜塩素酸として2.9 mg/kg 日)、LOAELは70 ppm (亜塩素酸として5.9 mg/kg 日)であった。

② 残留農薬の暴露評価、食品暴露評価

キノコ育成室の消毒剤として散布した後、キノコ中に二酸化塩素あるいは亜塩素酸ナトリウムが残留する根拠はない。育成室に二酸化塩素あるいは亜塩素酸ナトリウムを散布して、そこで育成したキノコを経口暴露してもその暴露量は、散布したキノコ表面の暴露量に比べてはるかに低い。また、この試験に使用した育成室用農薬のラベルには、直接キノコ作物には散布せず、散布した作物表面は水で洗浄すると記載がある。EPAは二酸化塩素あるいは亜塩素酸ナトリウムによる潜在的な経口暴露のリスクの懸念はないと判断した。

また、食品中の二酸化塩素の残留性を評価するため、EDIを算定した。慢性の食品暴露量 (Chronic Dietary exposure) は成人・幼少児ともにEDIを超えないことを確認した。急性の食品暴露量はエンドポイントがないため、評価しなかった。

(4) PMRA (2004年) : 農薬の評価 ^[4]

カナダは、次亜塩素酸ナトリウム(CAS No. 7681-52-9)および次亜塩素酸カルシウム(CAS No.7778-54-3)は、それぞれ1973年と1940年に初登録した。農薬として、果実や野菜類のポストハーベスト処理、農場の消毒に使用される。これら物質は、カナダ有害生物駆除製品規則 (Pest Control Products Regulations) の登録からは除外されている。

2004年に、PMRAは次亜塩素酸ナトリウムおよび次亜塩素酸カルシウムの再評価を行った。US.EPAのアセスメント結果で十分な（安全性の）根拠が得られていること、2物質はTSMP Track 1 substances（自然界から排除するべき有害物質）ではないという結論から、農薬の再登録の継続を決定した。2物質はList 3に分類されている（2010年2月現在）。

(5) FAO, JECFA : 食品添加物の評価^{[5][6]}

FAOは、塩素処理の小麦脂質の安全性について、実験動物に投与した毒性データを基に評価した。塩素処理による脂質への作用は、多価不飽和脂肪酸の若干の変化があるだけで、全般的にヒトの食事に関与する重要性はないと判断した。毒性データは少ないため、公式な評価はできないとした。小麦全体の1.5%の塩素処理分だけを摂取しても重篤な毒性はないと考えられるが、さらに毒性試験（特に長期毒性）や栄養学的研究を実施しデータを収集するべきと結論づけている。

JECFAは、小麦を処理する塩素量は小麦粉1kgあたり0～2.5 gと評価している。

(6) WHO (2005年) : 飲料水水質ガイドライン^[7]

塩素酸は、水の消毒や臭い・味の調整に二酸化塩素を使用する際に生成される消毒副産物である。WHOは飲料水水質ガイドライン値を検討するために、塩素酸の既存毒性試験データ（急性・短期毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性）を基に、塩素酸のTDIを算出している。

ラットを用いた90日間の飲水投与試験（短期毒性試験）では、100 mg/kg 体重/日で甲状腺のコロイド枯渇が認められたことを根拠にし、NOAELを30 mg/kg 体重/日とした。NOAELに不確実係数100（種差・個体差：10、短期間試験：10）で除して、TDIは30 μg/kg 体重/日と算出した。

(7) 食品安全委員会 : 清涼飲料水に係る化学物質、添加物の評価^{[8][9]}

① 清涼飲料水に係る化学物質(2007年)

食品安全委員会は、清涼飲料水に係る化学物質「塩素酸」の食品健康影響評価を行い、WHOの飲料水水質ガイドライン（2005年）の報告に基づき、塩素酸のTDI 30 mg/kg 体重/日の設定は妥当と判断した。

② 添加物の評価(2009年)

漂白剤および殺菌料として使われる添加物「亜塩素酸ナトリウム」(NaClO₂、

CAS No. 7758-19-2)について、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等の試験成績を用いて、食品健康影響評価を実施した。

亜塩素酸ナトリウムの経口摂取による一般的症状は、酸化ストレスによる赤血球の損傷であった。発がん性の所見はなかった。遺伝毒性については、*in vitro*の復帰突然変異試験は弱い陽性、染色体異常試験は陽性であったが、高用量での小核試験は陰性であったことから、生体にとって特段問題になる結果ではないとした。

亜塩素酸ナトリウムのNOAELの最小値は、ラットを用いた二世世代繁殖試験で聴覚驚愕反応の低下が認められた根拠を基に2.9 mg/kg 体重/日とした。さらに、NOAELの最小値に安全係数100を用いて、亜塩素酸ナトリウムのADIを、亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 植物への影響

(1) 塩素の吸収と移行

- ・ 塩素はイオンの形態 (Cl^-) で能動的に根から吸収され、体内を容易に移動する^[10]。
- ・ Cl^- の根内への浸入と葉身への移行は、作物間差や品種間差がある。 Cl^- 高濃度培地では、大豆は浸入抑制する能力が高いが、小豆は低い。吸収した Cl^- は大豆では根に保持するが、小豆では葉身へ移行する。培地の Cl^- 濃度を高めると、大豆では葉身の Cl^- 含有率の上昇は小さいが、小豆では大きい。作物間差および品種間差が生じる機構は、不明である^[11]。
- ・ 吸収した Cl^- は下位の葉から蓄積される^[11]。

(2) 環境運命と移行

- ・ 二酸化塩素は亜塩素酸ナトリウムや次亜塩素酸・同塩の反応の副産物であるため、二酸化塩素と亜塩素酸ナトリウムともに環境評価がされる^[3]。
- ・ 二酸化塩素は半減期が短く、太陽光の存在下で塩化物イオンと塩素酸イオンに分解される (pH 4~7)。pH 4より低くなると、塩素酸イオンと亜塩素酸に分解生成される。塩素酸イオンおよび亜塩素酸イオンの生物分解性は嫌気性地下水、沈殿物、土壌で確認されている。最終生成物は、塩化物や酸素である。これらのイオンは移動し、表面から地下水に容易に移行する。水生生物の体内蓄積性はない^[3]。

(3) 残留性

キノコ育成室の消毒剤として散布した後、キノコ中に二酸化塩素あるいは亜

塩素酸ナトリウムが残留する根拠はない。育成室に二酸化塩素あるいは亜塩素酸ナトリウムを散布して、そこで育成したキノコを経口暴露してもその暴露量は、散布したキノコ表面の暴露量に比べてはるかに低かった。また、試験に使用した育成室用農薬のラベルには、直接キノコ作物には散布せず、散布した作物表面は水で洗浄すると記載がある。EPAは二酸化塩素あるいは亜塩素酸ナトリウムによる潜在的な経口暴露のリスクの懸念はないと判断した^[3]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質としての決定理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、農薬を使用し作物を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質は塩素である。

また、農薬として使用されている観点から、塩素以外に、二酸化塩素、塩素酸・亜塩素酸（またはその塩）の毒性試験に関する知見を以下に示す。

(1) 急性毒性・短期毒性試験

- ・ 塩素の急性毒性データはない^[5]。
- ・ ラット（5群各3匹）に塩素未処理小麦脂質（0、0.82、4.1%）と塩素1,950 ppmで処理した小麦脂質（0.82、4.1%）を混餌投与した。4.1%の塩素処理群は痩せて毛が粗くなり、受胎能や授乳能の効率が低下した。0.82%の塩素処理群も同様な受胎能や授乳能の低下がみられた。これらの効果は4世代に渡り観察された^[5]。
- ・ ラット及びウズラの経口投与試験によるLD₅₀は、亜塩素酸イオンとしてそれぞれ105 mg/kg 体重、493 mg/kg 体重であった^[9]。
- ・ イヌを用いた塩素酸ナトリウムの経口急性毒性試験で、致死量は塩素酸イオンとして600 mg/kg 体重 程度であった^[7]。
- ・ ラット（Sprague-Dawley系、雄雌）に塩素酸ナトリウム（3、12、48 mmol/L、WHO換算で雄：30、100、510 mg/kg 体重/日、雌：42、164、800 mg/kg 体重/日）の飲料水を90日間に渡り飲水投与した。雄雌ともに最高用量群では、著しい増体重の抑制があり、臓器の相対重量の減少が、雄では心臓・腎臓・肝臓、雌では副腎・胸腺・脾臓で確認した。血液学的所見では、最高用量群でヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の減少があった。中用量以上の群では、下垂体の損傷や甲状腺のコロイド枯渇が雄雌ともにみられた。WHOはNOAELを30 mg/kg 体重/日と評価した^[7]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラット6世代の経口投与試験を実施した（1955～1963年）。ラットには塩素100

ppmを越えた飲料水を飲水投与した。成長、繁殖、生存期間において有害な作用はなく、塩素処理した水による発がん性もみられなかった^[6]。

- ラット (SD, 雄, 各群4匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、10、100 mg/L) を1年間飲水投与 (20時間/日, 7日/週) した。10 mg/L 投与群で投与開始後10、11ヶ月目に有意な体重増加抑制が認められ、100 mg/L 投与群では2ヶ月目から観察された。いずれの群も血液学パラメータには変化はみられなかった。この結果を受けてEPAは、用量反応関係がみられず、動物数が少ないことから、毒性の解釈が難しいと評価している^[9]。
- 塩素酸の長期毒性試験は現在進行中である^[7]。

(3) 発がん性試験

- IARC評価結果 : Chlorinated drinking-water : Group 3. (動物・ヒトについて証拠不十分なため、ヒトへの発がん性を評価できない物質として分類) (Chlorinated drinking-water : Vol. 52; 1991)
- 塩素酸単独の発がん性試験の報告はない^[7]。
- ラット (雄雌、各群10匹) に二酸化塩素水溶液 (0、25、50、100、200 mg/L, 雄 : 0、2、4、6、12 mg/kg 体重/日, 雌 : 0、2、5、8、15 mg/kg 体重/日) を90日間飲水投与した。25 mg/L以上の投与群で雄雌ともに、鼻腔の炎症、雄で鼻甲介の肺細胞の過形成が認められたことから、LOAELを25 mg/L (2 mg/kg 体重/日) とした。この結果に対し、EPAは、鼻腔等の病変は他の同様な試験では観察されないことから、本物質の鼻吸入による直接的な作用によるものと指摘している。食品安全委員会はEPAの評価を妥当とした^{[3][9]}。
- マウス (B6CF1, 雄雌, 各群50匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、250、500 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして0、36、71 mg/kg 体重/日) を85週間飲水投与したところ、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった^[9]。
- N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamineでイニシエートしたF344ラットを用いて、1%の塩素酸ナトリウム及び塩素酸カリウムの飲料水による腎臓がんの促進性を評価した (25週間、飲水投与)。塩素酸カリウムでは発がん数の増加を認めたが、使用した動物数が少ないため、統計的に充分でないとした。塩素酸ナトリウムでは変化は認められなかった。以上から、腎臓がんの促進作用はないとされた^{[7][9]}。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験結果を次表にまとめた。

動物種	試験項目	菌種	被験物質	試験結果	参照
<i>in vitro</i>	His+復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (BA-13株)	塩素酸	陰性	7
	アラビノース耐性突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (BA-13株)	塩素酸	陰性	7
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHL)	亜塩素酸ナトリウム (最高用量 0.02 mg/L)	最高用量群のみ陽性	9
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537株)	亜塩素酸ナトリウム (最高用量 0.3 mg/plate)	S9mix存在下、最高用量で、TA100のみ弱陽性。他は陰性	9
<i>in vivo</i>	小核試験	マウスの骨髄細胞 (強制経口投与)	塩素酸	陰性	7
	染色体異常試験	マウスの骨髄細胞 (強制経口投与)	塩素酸	陰性	7
	小核試験	ddYマウス (単回投与)、Swiss CD-1マウス (5回強制投与)	亜塩素酸ナトリウム (ddYマウスは、37.5~300 mg/kg 体重、Swiss CD-1マウスは0、8.20、40 mg/kg 体重/日)	陰性	9

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 塩素酸に関する生殖毒性及び胎児毒性に関する試験報告はない^[7]。
- ・ CDラットに塩素酸ナトリウム (0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日) を妊娠6~15日間に渡り強制経口投与した。いずれの投与群でも、母親ラットが死亡した例はなく、母親の増体重、食餌摂取量、臨床的知見、着床数、肉眼剖検データにおいて、塩素酸投与に関与した変化はみられなかった。また、妊娠20日の胎児については、体重、性別比、内臓及び骨格検査における変化や異常はみられなかった。ラットにおける発生毒性のNOAELは、1,000 mg/kg 体重/日とした^[7]。
- ・ 雌ラット (各群12匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、20、40 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして0、3、6 mg/kg 体重/日) の飲料水を9週間飲水投与した。子ラットの一貫した探索行動の低下を根拠にNOAELを20 mg/Lとした^{[3][9]}。

4. ヒトの健康影響

(1) ヒトの中毒事例

- ・ 除草剤の使用による塩素酸中毒の報告がある。メトヘモグロビン血症、無尿、

腹痛及び腎不全などの症状がある^[8]。

- ・ 塩素酸ナトリウムの致死量については、中毒による死亡例の最低用量は46歳の女性で15 g（塩素酸として218 mg/kg 体重）であった。しかし、18歳の男性の例では、100 g（塩素酸として1.45 g/kg 体重）を経口摂取しても、治療により回復している^[7]。
- ・ WHOは、成人の致死量は20 g/kg 体重（塩素酸として230 mg/kg 体重に相当）と推定している^[7]。

(2) 臨床試験

- ・ 健常な男性被験者（10人、対照群10人）に、塩素酸ナトリウム（塩素イオンとして1日目：0.01 mg/L、4日目：0.1 mg/L、7日目：0.5 mg/L、10 日目：1.8 mg/L、16日目：2.4 mg/L）の飲料水1Lの飲水投与を行った。血清中のビリルビン、鉄、メトヘモグロビン濃度は対照群と比較して有意差を認めたが、いずれの正常範囲内にあることから、生理的意義はないとした。最高用量2.4 mg/L（34 μ g/kg 体重/日）を単回投与のNOAELとした^[7]。
- ・ 同様の被験者に、塩素酸ナトリウム5 mg/Lの飲料水0.5 Lを、12週間飲水投与（36 μ g/kg 体重/日）した。血清中の尿素窒素やメトヘモグロビンの平均濃度は変化したが、正常範囲内にあることから、生理的意義はないとした。NOAELは36 μ g/kg 体重/日であった^[7]。

Ⅲ. まとめ

海外・国内評価状況においては、塩素含有物質を有効成分とする農薬について、ヒトの食品健康影響を懸念する報告書はみられない。EUが農薬の次亜塩素酸ナトリウムについてMRLを0.01 mg/kg、ADIを0.15 mg/kg 体重/日としている。WHOは、塩素酸のTDIを30 μ g/kg 体重/日、食品安全委員会は、亜塩素酸ナトリウムのADIを、亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日としている。塩素については、JECFAは食品添加物として評価を行っており、処理に使用する塩素量は小麦粉1kgあたり0～2.5 gと判断している。

塩素の毒性については、急性毒性の知見はないが、長期毒性は有害な所見はみられなかった。

塩素含有農薬が残留すると想定される、塩素酸、亜塩素酸、二酸化塩素に関する毒性試験では、長期毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性において特段有害な所見はみられなかった。急性毒性は中等度であった。

<参照>

-
- 1 EU Pesticides database. (URL:
http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm)
 - 2 FAO/WHO Food Standards, CODEX alimentarius, Pesticide Residues in Food (URL: http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp)
 - 3 US.EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorine Dioxide and Sodium Chlorite (Case 4023), EPA 738-R-06-2007, August 2006.
 - 4 Canada. Re-evaluation of Sodium and Calcium Hypochlorite, PACR2004-42 (22 Oct. 2004)
 - 5 JECFA. 055. chlorine (FAO Nutrition Meetings Report Series 40abc), (URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj29.htm>)
 - 6 JECFA. chlorine (JECFA Evaluation) (URL: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_401.htm)
 - 7 WHO (2005), Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water, Quality Chlorite and Chlorate in Drinking-water, WHO/SDE/WSH/05.08/86
 - 8 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム（第3版）（2009年7月）」）（平成21年7月23日府食第702号）
 - 9 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（清涼飲料水評価書「清涼飲料水に関わる化学物質の食品健康影響評価について塩素酸」）（平成19年3月15日府食第277号）
 - 10 矢崎仁也、小嶋博文：植物栄養学・肥科学，医学研修出版，1981年10月21日（第2版）
 - 11 森 敏、前 忠彦、米山忠克：植物栄養学，文永堂出版，2001年12月20日（初版）

【7 オレイン酸】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(殺虫・殺菌剤)

2. 物質の一般名

和名：オレイン酸

英名：Oleic acid

3. 化学名

IUPAC

英名：Oleic acid

CAS. (No.112-80-1)

英名：(9Z)-9-Octadecenoic acid

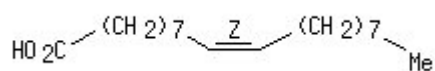
4. 分子式

$C_{18}H_{34}O_2$

5. 分子量

282.45

6. 構造式



7. 経緯

オレイン酸は、動植物油に含まれる不飽和脂肪酸である。

日本では、農薬として、オレイン酸ナトリウムを有効成分とする、野菜、果物類につくコナジラミやアブラムシの殺虫やウドンコ病の殺菌を目的とした製剤が、殺虫・殺菌剤として登録されている。オレイン酸ナトリウム液剤は、野菜や果実類を散布される。

オレイン酸は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を

損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、JECFAにおいてADIは特定していない(1988年, 1998年)*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU : 91/414/EEC ANNEX I に脂肪酸C7-20を含めるためのレビュー^[1]

EUでは、Fatty acids C7 - C20(Oleic acid(CAS No. 112-80-1))が農薬登録されている。EUの基準は、MRL、ADI、ARfD、AOELいずれも設定されていない。

脂肪酸(C7～20)は、91/414/EECに定められる安全要求を満たし、使用許可リストに掲載できると判断した。

(2) JECFA : 食品添加物ADI^[2]

JECFAでは、食品添加物としてのADIは、香料として摂取する量では、安全性の懸念が無いとして、ADIを特定していない。

2. 植物への影響

- ・ 動物体内・植物構成成分であり、油脂中に存在する。動植物で酵素存在下でステアリン酸からオレイン酸が合成される。
- ・ 1984年Croda Universal Ltd.(英国)の報告では、28日で好気性環境下で79%が分解した^[3]。
- ・ スクリーニングテストの結果、土壌中の半減期は、0.2～0.66日である^[4]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

- ・ ラットに経口投与したLD₅₀は25,000 mg/kg、マウスに経口投与したLD₅₀は28,000 mg/kgである^[5]。
- ・ Croda Universal Ltd(英国)の1976年の報告によると、ラットに経口投与したLD₅₀は19,242.5 mg/kg 体重以上であり、1949年の報告によるとラットに経口投与したLD₅₀は64,000～74,000 mg/kg 体重である^[3]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 15%のオレイン酸を食餌に添加し(約7.5 g/kg/日)24週間ラットに投与した結果、成長は正常、健康影響も見られなかった。NOAELは7,500 mg/kg 体重以上と判断した^[3]。
- ・ 15%のオレイン酸を食餌に添加し(約4.5 g/kg/日)をウサギに投与した結果、17週で衰弱し、その後死亡した。肝障害が見られ一部は胆石が出来た^[3]。
- ・ 5%のオレイン酸を食餌に添加しニワトリに4週間摂取させた結果、毒性は発現しなかった^[3]。

(3) 発がん性試験

- ・ IARC評価結果：なし
オレイン酸エステルを含む高脂肪食をラットに2年で投与した結果、ある種の発がん性物質投与で増加する乳腺腫瘍の発症率が上昇した。オレイン酸エステルを含む高脂肪食は、腫瘍の発生率に影響すると思われる^[3]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ Ames試験の結果は陰性であった^[3]。
- ・ Ames試験を*Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)でラット肝, S-9, KC 500添加および無添加で実施した結果、いずれも陰性であった^[6]。
- ・ *E.coli* (WP2 UVRA)を用いて、ラット肝, S-9, KC 500添加および無添加で試験した結果いずれも陰性であった^[6]。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット(Sprague DawleyおよびWistar)に16週間で約7.5 g/kg 体重を経口投与した結果、雄は生殖能に影響がなかったが、雌は出産や乳腺発育に影響が出た。また出生仔死亡率が上昇した^[3]。

4. ヒトの健康影響

- ・ 前立腺、大腸、直腸がんの患者の研究から、特にオレイン酸を含む食事性脂肪摂取は疾患発症に寄与する事が示唆された⁶⁾。
- ・ 放射性マーカーを付けたオレイン酸は投与後、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、筋肉、腸、副腎、血液、ならびにリンパ、脂肪、歯の組織に分布した⁷⁾。

Ⅲ. まとめ

EUにおいて農薬登録のためのレビューを行い、安全要求を満たしていると判断され、農薬使用許可リストに掲載されている。

毒性試験の知見については、急性毒性は非常に低い。長期毒性は、ラットではNOAELは7500 mg/kg 体重であり非常に低いが、ウサギに4.5 g/kg/日を投与した結果、17週で衰弱死し、肝障害が報告されている。大量投与において乳腺腫瘍の発症率上昇の報告がある。遺伝毒性は陰性であった。生殖毒性は、雌に乳腺発達障害の報告がある。

<参照>

- 1 Review report for the active substance Fatty acids C7 to C20 Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 28 October 2008 in view of the inclusion of Fatty Acids C7 to C20 in Annex I of Directive 91/414/EEC, SANCO/2611/08 – rev. 1, 1 August 2008 (http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list_fatty-acids-C7-C20_en.pdf#xml=http://158.167.146.104:7001/www/xmlread.jsp?ServerSpec=158.167.146.104:9000&K2DocKey=http%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Ffood%2Fplant%2Fprotection%2Fevaluation%2Fexistactive%2Flist_fatty-acids-C7-C20_en.pdf%40EUROPACORE_eceu_x&QueryText=Review+report+for+the+active+substance+Fatty+acids+C7+to+C20)
- 2 JECFA HP (<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=OLEIC%20ACID&keyword=OLEIC%20ACID>)
- 3 European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset, (Z)-docos-13-enoic acid (CAS #112-86-7), 18-Feb-2000
- 4 Hazardous Substances Data Bank (HSDB) OLEIC ACID CASRN: 112-80-1 (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~LuJPyr:1>)
- 5 [RTECS] Toksikologicheskii Vestnik. (1),p42,2000
- 6 [CCRIS] 清水英佑ら、産業医学、Vol, 27(6), :p400-419, 1985
- 7 [HSDB] Cosmetic Ingredient Review; Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel; Final Report on the Safety Assessment of Oleic Acid, Lauric Acid, Palmitic Acid, Myristic Acid, and Stearic Acid; p. 15, June 2005

【8 カリウム】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺菌剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：カリウム

英名：Potassium

3. 化学名

IUPAC

英名：Potassium

CAS. (No.7440-09-7)

英名：Potassium

4. 分子式

K

5. 分子量

39.1

6. 構造式

K

7. 経緯

カリウムは動植物の多量必須栄養素であり、海草類、豆類、芋類、肉類、魚介類、野菜、果物など幅広い食品に多く含まれる。生体内では陽イオンとして存在し、動物では体液の浸透圧の調節、酸・塩基平衡の維持、神経・筋肉の興奮伝導に、植物では、細胞pHの浸透圧の調節、酵素の活性化、蛋白質の合成、光合成作用、気孔の開閉に大きく関与している [1][2][3]。

日本では、農薬として、炭酸水素カリウムを有効成分とする、野菜、果物類のウドンコ病、さび病、灰色かび病の防除を目的とした製剤が、殺菌剤として登録されている。炭酸水素カリウム水溶液として、野菜、果物類に散布され、細菌類

のイオンバランスを阻害する。

飼料添加物については、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、ヨウ化カリウム、ヨウ素酸カリウムが指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

カリウムは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

食品安全委員会では、動物用医薬品として牛の注射剤（塩化ナトリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする）について食品健康影響評価を行っている^[4]。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：農薬、動物用医薬品の登録状況

EUにおける登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

用途	物質名	EU 基準
農薬	Potassium hydrogen carbonate	No MRL required, ADI: Not appl., ARfD: Not appl., AOEL: 128 mg/kg 体重/日
動物用 医薬品	Bromide, potassium salt, Iodine and iodine inorganic compounds (including - Sodium and potassium-iodide, - Sodium and potassium-iodate), Potassium DL-aspartate, Potassium glucuronate, Potassium glycerophosphate, Potassium nitrate, Potassium selenate, L-tartaric acid and its mono- and di-basic salt of sodium, potassium and calcium	Council Regulation (EEC) No 2377/90, Annex II すべての食用種に対し、最大残留 量を定めない物質

(2) FESA：食事経路によるカリウムの上限摂取許容量（2005年）^[5]

EFSAは、食物からのカリウム摂取により、腎障害がない限り、健康な子供や

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

成人に有害作用を及ぼすことはないとし、必須栄養素であるカリウムの上限許容量は設定しないと結論づけている。

成人におけるカリウムの日平均摂取量は3～4gで、一般的に5～6gは超えない。長期に塩化カリウムのサプリメント剤を一日3g経口摂取しても、副作用が現れないとしている。

(3) EMEA：動物用医薬品の評価

EMEAは、EU登録の動物用医薬品について、MRLの設定が不要とし、Council Regulation(EEC) No 2377/90のAnnex II (MRLの設定が不要な物質) に含めると結論づけている。

下表物質の評価では、カリウムとそのアニオンについて次の根拠から、投薬した家畜を介してヒトの健康影響に及ぶ懸念はないとしている。

- ・ カリウムとそのアニオンは食物成分である。
- ・ 医薬品として動物に投与しても、動物体内の残存は微量なため、消費者の摂取量は増えることはない。
- ・ 食用種は投薬中・直後に屠殺されない。

物質名	目的	動物種	MRL
DL-アスパラギン酸カリウム	ミオパシーや筋ジストロフィーの治療	全食用種	不要 ^[6]
臭化カリウム	催眠鎮静剤、アセトン血症の治療、テタニ一の補助剤	全食用種	不要 ^[7]
グルクロン酸カリウム	下痢症の治療	全食用種	不要 ^[8]
グリセロリン酸カリウム	カリウムおよびリン酸の補給剤	全食用種	不要 ^[9]
硝酸カリウム	利尿薬	全食用種	不要 ^[10]

(3) PMRA (2006年)：農薬の評価^[11]

カナダ保健省の有害生物管理規制庁 (Pest Management Regulatory Agency, PMRA)は、農薬・殺菌剤 (85%の重炭酸カリウムが含有) の安全性を再評価している。評価では既存文献データを用いており、ヒトの健康影響に関しては次の点に触れて検討している。

- ・ ヒトや動物への影響 (経口暴露)：重炭酸カリウムは、生物濃縮はなく、毒性上の懸念がある不純物は含まないことから、急性経口毒性が弱い (LD₅₀は2064 mg/kg体重)。既存の評価書では、重炭酸カリウムは生殖発生毒性、神経毒性、発がん性、遺伝毒性はないとしている。
- ・ FCC (Food Chemicals Codex)：食品・重炭酸カリウムのADIは「制限なし (not

necessary)」である。

- ・ 急性参照用量：設定は不要である。
- ・ 残留性：食品グレードの重炭酸カリウムは、食品あるいは飼料の残留基準の設定は免除されている。

以上から、重炭酸カリウムは連邦毒物管理政策（Toxic Substances Management Policy, TSMP）のTrack 1（実質的に環境から排除すべき有害物質）に属しないと、トマトなどのウドンコ病予防の抗菌剤として仮登録すると結論づけている。

(4) EPA（1996年）：農薬の評価^[12]

EPAはCFR 180.1177にて、農薬成分である重炭酸カリウムについて、全ての農作物における残留許容限界量要求（the requirement of a tolerance）を免除した。

(4) APVMA（2009年）：農薬の評価^[13]

オーストラリア政府APVMAは農薬（抗菌剤）重炭酸カリウムをMRL standardのTable 5に分類している。

(5) JECFA（1965年）：食品添加物の評価^[14]

JECFAは、食品添加物である重炭酸カリウムのADIは「制限なし（not limited）」としている。

(6) 食品安全委員会（2009年）：動物用医薬品の評価^[4]

食品安全委員会は、牛の注射剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする）について安全性を評価し、次の観点から、動物用医薬品として適切に使用する限りは、食品を通じてヒトの健康影響を与える可能性は無視できると結論づけている。

- ・ 有効成分はいずれも食品あるいは食品添加物として指定されており、JECFAではADIは制限なし（not limited）と定めている。
- ・ ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素はヒトの生体内にイオン状態で存在し、酢酸は生体内で速やかに代謝される。
- ・ 牛の投与試験（常用量及び3倍量）及び臨床試験でも安全性が確認されている。

2. 植物・動物への影響

(1) 植物の吸収・代謝

植物は、カリウムをカリウムイオン (K^+) として根から吸収する。カリウムイオンが吸収されるときには、根表皮細胞や根毛に存在するカリウムイオンチャネルが、積極的に細胞内部へ導いている。カリウムは植物体内を容易に移行転流する元素なので、新葉など新しい組織が形成される時速やかに供給される。

植物のカリウム贅沢吸収（土壌中の濃度が増すと、植物の必要量を超えて植物体に吸収される現象）の範囲は広く、カリウムの過剰症は認められない。一方、植物のカリウム含有率が乾物当たり1%以下になると、クロロシスやネクロシスが成熟葉や老化葉に現れるなど欠乏症の特徴がみられる^{[3][15]}。

(2) 動物の吸収・代謝・分布・排泄

- ・ カリウムは大部分が小腸より吸収され、ほとんどが筋肉、脳、心臓、骨などの組織に移行する。カリウムは生体内で陽イオンとして存在し、エネルギー代謝、膜輸送、細胞内部の電位差の維持などの生理作用に関与する^[16]。
- ・ 摂取されたカリウムは、迅速に腎臓経由で尿中に排泄される^[17]。ヨウ化カリウムを投与した場合は、カリウムは尿中に排泄されるが、一部は唾液、涙、汗、乳汁にも検出される。残留したヨウ素の一部は甲状腺に吸収され、甲状腺ホルモンであるサイロキシンに組み込まれる^[18]。
- ・ 飼料を經由して過剰に摂取しても、カリウムの吸収率は低下せず、速やかに細胞に取り込まれ、排泄を介して調製するため、血清中のカリウム濃度は安定している^[16]。
- ・ 食品中のカリウムは、リン酸と結合、あるいは蛋白質と結合した形態で存在している^[19]。

(3) 動物の残留性

経口的に摂取されたカリウムが消化管から吸収されると、生体内においてイオン化した状態で細胞内外液に存在し、生体内で調節を受けている。食品安全委員会は、動物用医薬品として経口および静脈注射投与されたカリウムにおいても、生体内にイオン化し、分布することから残留試験は必要ないとしている^[4]。

(4) 動物の安全性

群分けしたホルスタイン雄牛（4頭）に、牛の注射剤（塩化ナトリウム、塩化

カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする)を、それぞれ0、50 mL/kg 体重 (1用量) , 150 mL/kg 体重 (3用量) を2時間かけて静脈内投与した。過剰投与による一般状態や呼吸器・心血管系 (肺の複雑音、頸静脈怒張、心電図など) において、異常な所見はみられなかった^[4]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、動物用医薬品および飼料添加物などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はカリウムである。

以下、ヒトが経口摂取するカリウムの毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ ラットに塩化カリウムを経口投与したLD₅₀は2.4~3.0 g/kg 体重である^[3]。
- ・ 臭素酸カリウムやヨウ素酸カリウムをラットやイヌに急性経口投与した試験では、5匹中4匹のラットが臭素酸カリウム600 mgを単回投与で24時間以内に死亡した。イヌにおけるヨウ素酸カリウムの最小致死量は推定で200~250 mg/kg 体重であった。これらのカリウム化合物の毒性が、塩化カリウムより高いのは、そのアニオンに起因する可能性がある^[5]。
- ・ 臭素酸カリウムやヨウ素酸カリウムをラットやイヌに急性経口投与した試験では、ラットを用いた牛の注射剤 (塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物及び酢酸ナトリウム水和物が有効成分) の試験では、経口LD₅₀、点滴静脈内LD₅₀はともに>2,000 mg/kg 体重であった^[4]。
- ・ ラットに塩化カリウムを急性経口投与すると、熱性痙攣、心不全、呼吸困難、チアノーゼ、吐き気、嘔吐の急性毒性の徴候が現れる^[20]。

(2) 長期毒性試験

硝酸カリウムの慢性毒性作用として副腎球状帯の肥厚、ヨウ素酸カリウムでは尿細管におけるヘモジゲリン沈着がみられた。これは、硝酸成分やヨウ素酸成分などのアニオンが起因していた^[5]。

(3) 発がん性試験

- ・ IARC評価結果：なし
- ・ 臭素酸カリウム、ヨウ化カリウム、重炭酸カリウムが発がん性を示した研究はあるが、この発癌作用はカリウムではなく、臭素酸、ヨウ化、重炭酸成分の

ようなアニオンに起因していた。同研究はカリウムのリスク評価とは関連性はないとした^[5]。

4. ヒトの健康影響

(1) ヒトの中毒事例

- 腎機能が正常であれば、普段の食事のカリウム摂取により代謝異常（高カリウム血症）を起こすことはない^[2]。
- カリウムの過剰摂取、カリウムの腎排泄の低下、あるいはその両ケースにより、高カリウム血症を生じ、重篤な不整脈が起きて死に至る場合がある^[20]。
- カリウムを異常な高用量で摂取すると、心電図は異常を示し、T波が高く、P波が消失する。心室細動がおき、心停止に至る。18g/日に摂取を増量すると、神経筋の脱力や麻痺が出る場合がある^[20]。
- 過マンガン酸カリウムは粘膜刺激性がある。内服すると胃を腐食する可能性がある。吸収性は低いが、神経系の徴候が生じ、メトヘモグロビン濃度が上昇する^[20]。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年版)^[2]

カリウムについては、推定平均必要量、推奨量はなく、「目安量」と「目標量」を設定している。耐容上限量の設定はない。

目安量については、成人男性は年齢階級に関わらず2,500 mg/日、成人女性は2,000 mg/日としている。（アメリカ、イギリスでは、生活習慣病予防の観点から、成人男女ともそれぞれ、4,700 mg/日（目安量）、3,500 mg/日（推奨量）を定めている。目標量は、成人男性2,800～3,000 mg/日、成人女性2,700～3,000 mg/日である。）

耐容上限量については、腎機能が正常であれば、普段の食事からのカリウム摂取により高カリウム血症のような代謝異常は起こすことはないという考えから、設定は不要としている。

Ⅲ. まとめ

カリウムは植物・動物の必須栄養素であり、陽イオンとして生体内の浸透圧の調節などの生理作用に大きく関与している。農薬・動物用医薬品・飼料添加物を過剰に投与しても、植物では過剰症はない。動物では、迅速に尿中に排泄され、血中のカリウム濃度は一定に制御されている。

海外の評価では、農薬、動物用医薬品、飼料添加物を投与した動植物中に残留する

カリウムについて、安全性を懸念する報告書はみあたらない。

EU、カナダ、オーストラリア、米国は農薬、動物用医薬品のMRLは設定不要、ADIはなしとしている。EFSAはカリウムの上限許容量を設定していない。

カリウムの毒性の知見は少ない。ラットの試験では、経口LD₅₀は2.4～3.0 g/kg 体重であり、短期毒性は低い。また、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性試験において、有害な所見は見あたらない。

<参照>

- 1 木村修一、小林修平監. 最新栄養学[第8版]-専門領域の最新情報-. 建帛社,平成14年10月10日, p796.
- 2 日本人の食事摂取基準(2010年版)
- 3 森 敏、前 忠彦、米山忠克 編集. 植物栄養学. 文永堂出版, 2001年12月20日 (初版)
- 4 内閣府食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤 (酢酸リンゲル-V注射液) 並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム. (2009年1月)
- 5 The EFSA Journal (2005) 193, 1-19
- 6 EMEA/MRL/240/97-FINAL
- 7 EMEA/MRL/538/98-FINAL
- 8 EMEA/MRL/238/97-FINAL
- 9 EMEA/MRL/239/97-FINAL
- 10 EMEA/MRL/232/97-FINAL
- 11 Health CANADA, Pest Management Regulatory Agency (PMRA). Regulatory Note, Potassium Bicarbonate, 10 May 2006. REG2006-03
- 12 EPA CFR Title 40, Chapter 1, part 180.1177. [61 FR 67473, Dec. 23, 1996]
- 13 APVMA. The MRL Standard, Maximum residue limits in food and animal feedstuff, November 2009. Table 5 Uses of substances where maximum residue limits are not necessary.
- 14 JECFA. Potassium Hydrogen carbonate.
- 15 矢崎仁也, 小嶋博文. 植物栄養学・肥料学, 医学研修出版社, 改訂2版, 1981年10月20日.
- 16 吉川敏一、桜井弘編. サプリメントデータブック. オーム社, H17.3.20, 446p.
- 17 神立誠監. 家畜栄養学. ANIMAL NURITION McDONALD, EDWARDS and GREENHALGH., 1987.6.15, 第3版. 565p
- 18 [HSDB] Rossoff, I.S. Handbook of Veterinary Drugs. New York: Springer Publishing Company, 1974., p. 475
- 19 鈴木継美、和田攻編. ミネラル・微量元素の栄養学. 第一出版, 1994.12.10, 522p.
- 20 Shayne C. Gad. Potassium. Encyclopedia of Toxicology (Second Edition), Pages 520-521, 2005.

【9 カルシウム】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：カルシウム

英名：Calcium

3. 化学名

IUPAC

英名：Calcium

CAS. (No.7440-70-2)

英名：Calcium

4. 分子式

Ca

5. 分子量

40.078

6. 構造式

Ca

7. 経緯

カルシウムは、体内で最も多い必須元素であり、血液凝固、心臓機能、神経伝達、筋収縮、酵素の活性化など体内で重要な役割を担っている。カルシウムを多く含む食品としては、牛乳、乳製品、魚介類、大豆製品などがある^{[1][2]}。

日本では、飼料添加物として、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ヨウ素酸カルシウムが指定されており、グルコン酸カルシウム以外の飼料添加物については対象飼料、添加量等の規定はない。グルコン酸カルシウムは、牛、めん羊、山羊及びしかを対象とする飼料（飼料を製造するための原料又は材料を含む。）の使用に限定されている。

カルシウムは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴

い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は、「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 国内・海外の評価状況

(1) EUの登録状況（2009年現在）

EUにおける登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

用途	物質名	EU 基準
農薬	Calcium oxide (quick lime)	Default MRL of 0.01 mg/kg, ADI: -, ARfD: -, AOEL: -, JMPR 1968 - No ADI
動物用 医薬品	Calcium acetate, Calcium benzoate, Calcium carbonate, Calcium chloride, Calcium gluconate, Calcium hydroxide, Calcium hypophosphite, Calcium malate, Calcium oxide, Calcium phosphate, Calcium polyphosphates, Calcium propionate, Calcium silicate, Calcium stearate, Calcium sulphate, Calcium glucoheptonate, Calcium glucono glucoheptonate, Calcium gluconolactate, Calcium glutamate, Calcium glycerophosphate, L-tartaric acid and its mono- and di-basic salt of sodium, potassium and calcium, Calcium aspartate, Calcium pantothenate, Calcium borogluconate, Calcium citrate	Council Regulation (EEC) No 2377/90, Annex II すべての食用種に対し、最大残留 量を定めない物質

(2) EFSA（2007年）：飼料添加物の評価^[3]

EFSAのFEEDAPパネルは、乳牛の乳熱予防を目的とした高カルシウム飼料投与の安全性について、既存文献のデータを元に評価を行っている。

既存文献としては、次のような研究事例多数を取り上げカルシウム添加による乳熱への有効性や牛の安全性を述べている。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

- Wentink やVan den Inghら（1992年）の報告では、CaCl₂含有物を牛に経口投与した場合、前胃や第4胃の粘膜が重度な損傷を受ける例は少ないとした。
- Agger（2003年）は、分娩1日前にカルシウム50g（塩化カルシウム）と、分娩1日後にカルシウム25g（プロピオン酸カルシウム）の2倍量を牛に経口投与したところ、乳熱の発現率は、無症候性状態は44%から19.4%、臨床症状が現れた状態は21.9%から3.1%に減少することを確認した。
- 消費者の安全性の観点では、血漿中カルシウム濃度はホメオスタシスが強く働いているため、一定に維持されており、牛の生理濃度を超えることはない。したがって、消費者が直接関わる可食組織や牛乳に影響はないとした。

以上から、乳熱予防のためにカルシウム飼料添加物について、ヒトや牛の安全性を懸念する必要はないと結論づけている。なお、評価書内には、MRLについての見解は述べられていない。

(3) EMEA（1998年）：動物用医薬品の評価^{[4][5]}

EMEAは、動物用医薬品のカルシウム塩類を評価し、ヒトや動物のカルシウム補充用として処方されること、カルシウムは日常の食事構成成分であるため、食用動物内の残留物に関連した安全性の懸念はないことから、MRLの設定不要物質、Council Regulation (EEC) No 2377/90のAnnex IIに属すると評価している。

Calcium glucoheptonate, Calcium glucono glucoheptonate, Calcium gluconolactate, Calcium glutamateの評価では、各物質について以下のように述べている。

- カルシウムは必須元素で、カルシウム塩はヒトの日常の食事成分である。
- Calcium glucoheptonateやCalcium gluconolactateの経口毒性の動物実験は行われていないが、毒性が低いことはヒトで実証済みである。
- グルタミン酸カルシウムについては、JECFAは、急性毒性や反復投与毒性を示さなかった。発がん性、遺伝毒性、生殖毒性を裏付ける証拠はないため、グループADIは設定しない。
- ヒト用医薬品のCalcium glucoheptonate, Calcium gluconolactate, Calcium glutamateはカルシウム欠乏時に経口投与される。正常の服用量はカルシウムで50nmol/日になるように調製しており、低カルシウム血症の場合は、2.25～4.5nmol Caの投与が必要に応じて反復される。経口服用後の副作用として、消化管刺激と下痢がある。
- Calcium glucoheptonate, Calcium glucono glucoheptonate, Calcium gluconolactate, Calcium glutamateは希にしか個別の動物に処方されない。よって、これら4物質のMRLの設定は不要である。

(4) 食品安全委員会（2007年, 2009年）：飼料添加物、動物用医薬品の評価^{[6][7]}

食品安全委員会は、安全性の試験成績に基づき、次の観点から、飼料添加物(牛用飼料に添加するカルシウム補給が目的)としてのグルコン酸カルシウムは、食品を介してヒトの健康影響に与える可能性は無視できると結論づけている。結論の根拠は次の通りである。

- ・ グルコン酸カルシウムは家畜体内において蓄積性はなく、過剰摂取による障害が現れた家畜由来食品をヒトが日常的に摂取する可能性は非常に低い。
- ・ 短期毒性（14～70日間反復投与）、長期毒性（29ヶ月間投与）、変異原性、発生毒性・催奇形性試験において有害的な所見はみられない。
- ・ グルコン酸カルシウムは食品添加物、ヒト・動物用医薬品として使用されている。

また、同委員会は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤、並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムについて安全性を評価しており、次の観点から、本有効成分の製剤は、動物用医薬品として適切に使用する限りは、食品を通じてヒトの健康影響を与える可能性は無視できると結論づけている。

- ・ 有効成分はいずれも食品あるいは食品添加物として指定されており、JECFAではADIは制限なし（not limited）と定めている。
- ・ ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素はヒトの生体内にイオン状態で存在し、酢酸は生体内で速やかに代謝される。
- ・ 牛の投与試験（常用量及び3倍量）及び臨床試験でも安全性が確認されている。

(5) JECFA（1965年, 1973年）：食品添加物の評価^{[8][9][10]}

食品添加物としての炭酸カルシウム（1965年）、水酸化カルシウム（1965年）、塩化カルシウム（1973年）は、ADI制限なし（not limited）と評価している。

2. 動物への影響

(1) 吸収・代謝・分布・排泄

カルシウムは主に回腸から吸収される。体内のカルシウム必要量だけが新たに吸収されるように調節されている。代謝後の多くは糞便中に排泄される。

カルシウムは殆ど骨に局在し、次に消化管内に存在している^[11]。骨や歯における存在形態は、無定形の第二リン酸カルシウムや水酸化第三リン酸カルシウムのほ

か、ヒドロキシアパタイトの結晶で存在している^[12]。血漿中のカルシウムは、50 %がイオン型、他の40 %が蛋白結合型、10 %が重炭酸塩などの非解離型塩として存在している^[11]。

ホメオスタシスは強い。尿中に消失した部分と成長に必要な部分とを腸管から吸収して、血漿Ca濃度は10 mg/dL (50 mgEq/L) 程度で、個体内変動幅が±10 %程度に維持されている^{[11][12]}。

(2) 動物の残留性

経口的に摂取されたカルシウムが消化管に吸収されると、生体内においてイオン化した状態で細胞内外液に存在し、生体内で調節を受ける。動物用医薬品として経口および静脈注射投与されたカルシウムにおいても、生体内にイオン化し、分布することから残留試験は必要ない^[6]。

(3) 飼養試験

1～2ヶ月齢の子牛24頭を6群に分け、それぞれにカルシウム濃度を0.6、1.0、2.0 %に調製したグルコン酸カルシウム、乳酸カルシウムを添加した配合飼料を8週間に渡り連続給餌した。グルコン酸カルシウム添加群および乳酸カルシウム添加群において、一般状態、体重、増体重・飼料要求率、血清中カルシウムおよびPTH（副甲状腺ホルモン）濃度では有意差はみられなかった^[6]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、飼料添加物などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はカルシウムである。

以下、ヒトが経口摂取するカルシウムの毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 特に酢酸カルシウム、塩化カルシウムの短期毒性がみられた文献はない^[13]。
- ・ 硫酸カルシウムの毒性がみられた報告はない^[14]。
- ・ 実験動物において急性経口毒性は低い。マウスのLD₅₀は1,940～2,045 mg/kg、ラットのLD₅₀は3,798～4,179 mg/kg 体重、ウサギのLD₅₀は500～1,000 mg/kgである。塩化カルシウムが非常に刺激性である場合や、高濃度の塩化カルシウム溶液が消化管に入り混んだ場合に急性毒性を呈する。ヒトの急性毒性は希である^[15]。

- ・カルシウム摂取が1%を超え続けると、日常の食事摂取量が低下し、便重量が増加、成長が遅延する。2%の乳酸カルシウムを経口投与したラット（開始体重60g/匹）は、食餌摂取量が劇的に減少し、試験期間15日以内に死亡した。カルシウム摂取の増加により、蛋白質や脂肪の吸収が減少するが、その機序は不明である^[16]。

(2) 長期毒性試験

- ・実験動物を用いた酢酸カルシウム、塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、硫酸カルシウムの長期毒性のデータはみあたらない^[13]。
- ・硫酸カルシウムの毒性がみられた報告はない^[14]。
- ・ラットを用いて塩化カルシウム1,000～2,000 mg/kg 体重/日を12ヶ月に渡り経口投与したところ、反復経口毒性の所見はみられなかった^[15]。

(3) 発がん性試験

国際機関の評価書およびRTECS、TOXNETの毒性データベースでは見あたらなかった。

(4) 遺伝毒性試験

塩化カルシウムによる、微生物の突然変異性や哺乳動物の染色体異常は陰性であった^[15]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・硫酸カルシウムの毒性がみられた報告はない^[14]。
- ・塩化カルシウムの生殖毒性の報告はない。親子の発生毒性については、塩化カルシウムの最大用量が189 mg/kg 体重/日（マウス）、176 mg/kg 体重/日（ラット）、169 mg/kg 体重/日（ウサギ）まで有害な所見はなかった^[15]。

4. ヒトの健康影響

(1) ヒトの中毒事例^{[1][2]}

- ・カルシウム過剰摂取が健常人に有害である証拠は殆ど存在しない。
- ・まれに過剰摂取により起こる障害として、泌尿器系結石、ミルクアルカリ症候群、他のミネラルの吸収抑制等がある。

- ・ ミルクアルカリ症候群は、易吸収性のアルカリ性物質と大量のカルシウム補助剤の併用摂取により高カルシウム血症が引き起こされる疾患である。症状は、筋緊張低下、便秘、尿量増加、悪心であり、重篤になると意識障害、昏睡、死に至る。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年版)^[2]

成人（18～69歳）の推奨量は、男性が650～800 mg/日、女性が650 mg/日である。

耐容上限量は、カルシウムの過剰摂取により発症するミルクアルカリ症候群の最低健康障害発現量2,800 mg/日を目安とし、これに不確実性因子1.2で除して2,300 mg/日（成人男女）としている。

Ⅲ. まとめ

カルシウムは生体内で最も多い必須栄養素であり、体内で陽イオンとして血液凝固や心臓の機能、筋収縮などに大きく関与している。経口的にカルシウムを過剰摂取しても、体内でホメオスタシスが強く働き、血中カルシウム濃度は一定に保たれている。家畜の可食組織における残留性はない。

国内外ともに農薬、動物用医薬品、飼料添加物を介して食用種の動植物に残存するカルシウムにおいて消費者の安全性を懸念する報告書はみあたらない。いずれの機関においても、ADIの設定はない。EUでは農薬のMRLを一律基準である0.01 mg/kgとし、動物用医薬品のMRLは設定不要としている。

カルシウムの毒性情報は少なく、有害な所見はみあたらない。ヒトにおいても過剰摂取による有害な証拠は殆どない。

<参照>

-
- 1 木村修一、小林修平監. 最新栄養学[第8版]-専門領域の最新情報-. 建帛社,平成14年10月10日, p796.
 - 2 日本人の食事摂取基準(2010年版)
 - 3 The EFSA Journal (2007) 504, 1-10
 - 4 EMEA/MRL/350/98-FINAL, June 1998
 - 5 EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CALCIUM HYPOPHOSPHITE AND OTHER CALCIUM SALTS, SUMMARY REPORT.
 - 6 内閣府食品安全委員会. 飼料添加物評価書 グルコン酸カルシウム. (2007年3月)
 - 7 内閣府食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤 (酢酸リンゲル-V注

射液)並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム。
(2009年1月)

- 8 JECFA. Calcium Hydroxide (JECFA Evaluation), 1965. (URL :
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_320.htm)
- 9 JECFA. Calcium Carbonate (JECFA Evaluation), 1965 (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_304.htm)
- 10 JECFA. Calcium Chloride (JECFA Evaluation), 1973. (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_305.htm)
- 11 吐山豊秋著. 新編家畜薬理学. 養賢堂, 1985.3, 398p.
- 12 小野寺良次、星野貞夫、板橋久雄他. 家畜栄養学. 川島書店, 1989.4.5, 340p.
- 13 JECFA. 341. Calcium acetate, chloride, gluconate and sulfate (WHO Food Additives Series 5)
- 14 The EFSA Journal (2003)20, 1-6
- 15 OECD SIDS. Calcium chloride, SIDS Initial Assessment Report For SIAM 15, October 2002.
- 16 Elizabeth H. Jeffery, et al. 23. Nutritional Toxicologic Pathology, Handbook of Toxicologic Pathology, Second Edition.(2002)

【10 クロレラ抽出物】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（植物成長調整剤）

2. 物質の一般名

和名： クロレラ抽出物

英名： Chlorella extract （[学名] *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlorella vulgaris*）

3. 化学名

CAS.

登録なし

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

クロレラは淡水に生息する緑藻の一つである。日本では、食用作物用の農薬として、クロレラ抽出物を有効成分とする製剤の登録はない。2007年に「販売量が少なく今後も増加が見込めないことから、登録を継続することが経済的に困難と判断したため」失効している。

食用作物以外の農薬、芝の成長促進を目的とした製剤が、植物成長調整剤として登録されている。散布することにより、芝の生育調整作用するとともに、土壌中の細菌、放射菌の増加を促進する^[1]。

クロレラ抽出物は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したも

ののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、クロレラは食品として流通している*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

海外(FAO、EU、米国、カナダ)における農薬登録は見あたらない。

2. 植物への影響

クロレラ抽出物は、カイネチン作用に似た植物生育調整作用を有している^[1]。

3. 毒性試験に関する知見

- ・ (独)国立健康・栄養研究所の「健康食品」の安全性・有効性情報では、クロレラに関する動物他での毒性試験は調べた文献の中で見あたらないとされている^[2]。
- ・ 論文、毒性データベース(PubMed、TOXNET、RTECS)では、クロレラの抗がん作用^[3]、酸化ストレス耐性^[4]などに関する実験報告があり、この中でクロレラ投与群の体重や餌の摂取量に有意差は無いと記載はあるが、動物を用いたクロレラ抽出物の安全性試験情報は入手できなかった。
- ・ IARC評価結果：なし

4. ヒトの健康影響

ヒトの中毒事例

- ・ 安全性に関しては、食品として通常の食事の補助として使う場合には安全性が示唆されている。しかし、他の使用法では安全性に関して十分な情報がない^[5]。
- ・ 下痢、疝痛、ガス、吐き気、光過敏症、喘息やアナフィラキシーなどのアレルギー症状を起こすことが報告されている^[2]。
- ・ 特定のクロレラ製剤を服用し、発熱を中心とした薬物性肝障害の報告がある。服用したクロレラのメーカーを変えた事で、障害が発現した^[6]。
- ・ クロロフィル分解物であるフェオホルバイド等が光過敏症を起こすとして、厚生労働省は、クロレラのフェオホルバイド量の管理を求めている^[6]。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚生労働省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

- ・ クロレラのフェオホルバイドの最小作用量は、ヒト一人あたり25 mg/日である^[6]。
- ・ (財)日本健康・栄養食品協会では、光過敏の原因といわれているフェオホルバイド(葉緑素を含むものについて)、既存フェオホルバイド60 mg/100g未満、総フェオホルバイド80 mg/100g未満と定めている^[7]。

Ⅲ. まとめ

食物作物に対する農薬登録は見あたらなかった。

毒性試験の知見：安全性に関しては、食品として通常の食事の補助として使う場合には安全性が示唆されている。

<参照>

-
- 1 中尾宏人、前田直彦ら、日本土壌肥科学雑誌、Vol.65, No.6, p670-676, 1994
 - 2 独立行政法人国立健康・栄養研究所HP「健康食品素材データベース」
(<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail105.html>)
 - 3 Mohd Azamai et al., J Zhejiang Univ Sci B, 10(1), p14-21, 2009
 - 4 Lee HS, Choi CY, Cho C, Song Y., Biosci Biotechnol Biochem., Oct;67(10):2083-90, 2003.
 - 5 内田靖、零稔弘ら、肝臓、Vol.40, No.5, p322-326, 1999
 - 6 フェオホルバイド等クロロフィル分解物を含有するクロレラによる衛生上の危害防止について、(昭和56年5月8日付け環食第99号厚生省環境衛生局長通知)
 - 7 (財)日本健康・栄養食品協会HP クロレラ規格基準概要
(<http://www.jhnfa.org/cro-1.html>)

【11 ケイソウ土】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(米、麦の収穫後の防虫、農薬担体)

2. 物質の一般名

和名：ケイソウ土

英名：Diatomaceous earth (またはKieselguhr)

Silica, amorphous - diatomaceous earth

3. 化学名

CAS. (No.61790-53-2)

英名：Kieselguhr

4. 分子式

不定。各種のシリカを86～94%含む^[1]。本質は含水非晶質二酸化ケイ素である^[2]。

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定(SiO₂を主成分とする)

7. 経緯

ケイソウ土は、ケイソウに由来する二酸化ケイ素で、乾燥品、焼成品及び融剤焼成品がある*。

日本では、農薬として、ケイソウ土を有効成分とする、米や麦につくコクゾウ虫の防除や、他に配合される薬剤の担体を目的とした製剤が、防虫剤・農薬担体剤として登録されている。ケイソウ土粉剤は、収穫後の米や麦にコクゾウ虫発生前、発生初期に倉庫内に散布または、貯蔵直前に穀粒に混和される。

ケイソウ土は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健

* 厚生労働省. 食品添加物公定書 第8版, 2007年

康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、不溶性鉱物で一般的にヒト体内で吸収されない。

II. 安全性に係わる知見の概要

ケイソウ土は、各種のシリカを86～94%含み、本質は含水非晶質二酸化ケイ素である。そこで、安全性に係わる知見は、二酸化ケイ素、ケイ素の情報も含めて記載する。

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

Diatomaceous earthのADIの決定は延期されている^[3]。

食品添加物として登録がされている。

二酸化ケイ素およびその塩(アルミニウム、カルシウム、塩化アルミニウム)についてGroup-ADIとされているが、「ADIを特定しない (not specified)」とされている^[4]。経口投与したシリカおよびケイ酸塩は、生物的に不活性物質である。ケイ酸塩は、体内への毒蓄積はなく腎臓経由で排出される。

(2) EU : 農薬登録

EUの農薬登録は、Kieselguhr (diatomaceous earth)で行われている。EUの基準は、MRL、ADI、ARfD、AOELいずれも設定されていない。

EFSAでは、リスク評価をおこなっており、2010年12月31日までに、結果を示す予定である^[5]。

(3) カナダ : PMRAリスト

カナダでは、結晶シリカが1%より少ないケイ藻土については、4Aに区分さ

† 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

れている^[6]。

(4) EFSA：食品からの摂取

EFSAは、食品から摂取される二酸化ケイ素およびケイ酸塩類について、ケイ素換算で0.3~0.8 mg/kg 体重/日の摂取ならばヒトに対して有害影響を示さないと結論した^[7]。

EUでは、食品添加物として二酸化ケイ素(非晶質)が許可されている。二酸化ケイ素は、「ADIを特定しない (not specified)」としている^[8]。

(5) FDA：食品添加物

二酸化ケイ素について、「一般に安全とみなされる物質(GRAS物質)」としている^[11]。

2. 植物への影響

植物は、ケイ素をケイ酸($\text{Si}(\text{OH})_4$)で根から吸収する。吸収されたケイ酸は地上部に輸送され、蒸散に伴い体内で濃縮重合され、体内のSiの90%以上が $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ になる^[9]。

二酸化ケイ素は、各種植物へ農薬担体として使用される。代表的なものでは、ピレトリン剤と共に使用され、ケイ素は濡れた葉の表面に粉末や湿った粉の状態に残る^[11]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ 齧歯類を用いた、疎水性ケイ素の経口投与した結果 LD_{50} は、 $> 7.9 \text{ g/kg}$ 体重であった^[10]。
- ・ ラットに非晶質ケイ素を経口投与した結果 LD_{50} は、 $> 22,500 \text{ mg/kg}$ 体重であった。
- ・ 米国NIOSHが1977年に評価した二酸化ケイ素のラット経口投与による LD_{50} は $3,160 \text{ mg/kg}$ であるが、このデータはピアレビューされていない^[11]。
- ・ ラットを用いたシリカの経口投与($0.375 \sim 3 \text{ g/日}$)による7日間試験を行った。死亡例もいかなる病理の臨床症状も現れなかった^[12]。

(2) 長期毒性試験

- 50 mgの非晶質ケイ素を3ヶ月間に渡り経口投与したが、いかなる影響も見られなかった^[13]。
- ラット(雄20匹、雌20匹)を用いて、経口投与(6ヶ月間500 mg/kg 体重/日)した。4ヶ月半後5匹を交尾させた。経口投与による死亡、体重増加量、血液(ヘモグロビン、白血球数測定)および繁殖などの悪影響はみられなかった。投与群の胃、小腸、膵臓、肝臓および腎臓の病理組織にもコントロール群と有意差は無かった。産子数、出生体重および発達状況も正常であった^[13]。
- ラット(Wistar系、試験開始時70gの雄20匹、雌20匹)を用いて、非晶質シリカ(>98.3 %, SiO₂)を飼料に添加し経口投与(100 mg/kg 体重/日)により2年間試験をした。2年間の投与終了時、生存率は100 %であった。一切の臨床症状、体重増加に関して有害影響は見られなかった。病理結果も影響は見られなかった。発がん影響も現れなかった^[13]。
- マウス(B6C3F1, 40匹、雌雄)を用いた、食品添加物グレードシリカ(固結防止剤)の経口投与(0、12,500、25,000、50,000 ppm(mg/kg)餌添加)を21ヶ月間まで実施した。93週における平均摂取量は、雄38.5、79.8、160.2 g、雌37、72.5、157.6 gであった。最大摂取量群(シリカ7,500 mg/kg 体重/日、ケイ素3,500 mg/kg 体重/日相当)は、成長低下が見られた。リンパ腫、白血病がコントロール群および投与群に見られたが、用量依存ではなかった。これらの悪性病変は、試験方法に関係していると思われる^[14]。
- ラット(Fischer系、40匹)を用いた食品添加物グレードシリカ(固結防止剤)を経口投与(0、12,500、25,000、50,000 ppm (mg/kg) 餌添加)を21ヶ月間まで実施した。103週における平均摂取量は、雄143.5、179.6、581.2g、雌107.3、205、435.3 gであった。12ヶ月と24ヶ月に高摂取群(シリカ2,500 mg/kg 体重/日、ケイ素1,170 mg/kg 体重/日相当)の雌にのみ肝臓重量が減少した。しかし、用量依存ではなかった。体重も減少した。しかし肝臓組織の病変は見られなかった^[14]。

(3) 発がん性試験

- IARC評価結果：Group 3. (動物・ヒトについて証拠不十分なため、ヒトへの発がん性を評価できない物質として分類) (Silica [7631-86-9], amorphous : Vol. 68; 1997)
- ラット(Sprague-Dawley系)を用いた、ケイ藻土(5 mg/gカテージチーズ添加)の経口投与による試験を生涯(試験開始から平均840日間生存)にわたって行った。5つの悪性腫瘍(唾液腺腫瘍1件、皮膚がん1件、子宮肉腫2件、腹膜中皮腫1件)、13の良性腫瘍(乳房線維腺腫9件、副腎褐色細胞腫1件、膵臓アデノーマ

3件)が観察された。コントロール群は平均690日生存し、3つの腫瘍(両肺、前胃がん、卵巣)と、5つの乳房線維腺腫が観察された。コントロール群と投与群の間の発がん率の差には有意差が無かった^[15]。

(4) 遺伝毒性試験

Ames試験において、メタケイ酸カルシウムを用いた*Salmonella typhimurium*(TA100、TA98、TA1535、TA1537)に対して、ハムスター肝, S-9, AROCLOR 1254 (10%)添加、ラット肝, S-9, AROCLOR 1254 (10%)添加、未添加では、いずれも陰性であった^[16]。

(5) 生殖発生毒性試験

非晶質ケイ素100 mg/kg 体重/日をラット(雄1匹、雌5匹)に経口投与し、二世世代繁殖試験をした結果、奇形やその他の影響は見られなかった^[13]。

4. ヒトの健康影響

ヒトの中毒事例

- ケイ素のヒトに対する役割は不明であり^[7]、栄養摂取基準は設定していない^[8]。
- ケイ素は血漿中で、蛋白質とは結合せずに、ほとんど非解離の単量体ケイ酸として存在している^[17]。
- 胃炎、腸炎患者に12%非晶質ケイ酸(60~100 g/日)を経口により3~4週間投与した。有害影響は見られなかった。投与量の1/1000が尿中から排出された^[13]。
- 12人のボランティアに、非晶質二酸化ケイ素(99.8% SiO₂, 水フリー)を経口単回投与(2.5 g)したところ、尿中の二酸化ケイ素量が極めてわずかに増加した^[18]。
- 健康男性に³²Siラベルのケイ酸アンモニウムを経口投与し、尿中のSiを計測した。摂取量の36%は吸収され、48時間以内にほぼ完全に排泄された。半減期は2.7時間と11.3時間の二つの相が出た^[19]。
- ヒトはケイ素を食事から30 mg/日摂取している。経口摂取し消化管から吸収されたケイ素の40.9 ± 36.3%は、6時間で尿中に排泄された。シリアル中のケイ素は吸収し易く(49 ± 34%)、緑豆・レーズンを除く野菜、果物のケイ素は吸収し難かった(21 ± 29%)。血漿中ケイ素は、5.6~28 μg/dLであり、食事摂取後56 ~ 84 μg/dLに増加する^{[20][21]}
- 食品中に天然に含まれるケイ素に関する毒性報告は無い。ヒトは数十年間食品添加物(固結防止剤や消泡剤)として非晶質ケイ素を低用量摂取してきてい

るが、毒性報告は無い^[22]。

Ⅲ. まとめ

Diatomaceous earthのADIの決定は延期されている。EUでは、リスク評価最中であり、2010年12月31日までに発表される予定である。現在、MRL、ADIともに定められていない。

カナダでは、4A(一般に食品として消費される物質と同様にUS.EPAによる最小のリスク物質)に区分されている。

毒性試験の知見：短期毒性、長期毒性ともに低い。

IARCの発がん性評価では、Group 3。(動物・ヒトについて証拠不十分なため、ヒトへの発がん性を評価できない物質として分類)として分類されている。

遺伝毒性、生殖発生毒性ともに見られない。

<参照>

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils, Volume 68, p50 1997
- 2 化学大辞典 3、共立出版、1980
- 3 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=DIATOMACEOUS%20EARTH&keyword=DIATOMACEOUS>)
- 4 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=SILICON%20DIOXIDE,%20AMORPHOUS&keyword=SILICON>)
- 5 EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL, Review report for the active substance kieselgur(diatomaceous earth) Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 28 October 2008 in view of the inclusion of kieselgur(diatomaceous earth) in Annex I of Directive 91/414/EEC, Kieselgur(diatomaceous earth) SANCO/2617/08 – rev. 1, 10 October 2008
- 6 カナダ保健省HP
(http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/reg2007-04/index-eng.php)
- 7 European Food Safety Authority (EFSA), Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of silicon. The EFSA Journal, 60: p1-11, 2004
- 8 European Food Safety Authority (EFSA), Calcium silicate and silicon dioxide/silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, The EFSA Journal, 1132, p1-24, 2009
- 9 森 敏、前 忠彦、米山忠克 編集. 植物栄養学. 文永堂出版, 2001年12月20日 (初版)

-
- 10 J. Lewinson, W. Mayr, H. Wagner , *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Volume 20, Issue 1, Part 1, August 1994, Pages 37-57
 - 11 US.EPA, Silicon dioxide and Silica gel: Registration Review Summary document Document ID: EPA-HQ-OPP-2007-1140-0005, March 2008
 - 12 [EFSA] Kawate T ,Anticaking effect of powdered food and acute toxicity of silicon dioxide, *Shikoku Igaku Zasshi* 25: 330-331, 1969
 - 13 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 14 [EFSA] Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H, Uesugi S, Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Med Biol* 36: 27-56., 1988
 - 15 WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils, Volume 68, p168 1997
 - 16 [CCRIS] Zeiger,E, Anderson,B, Haworth,S, Lawlor,T, Mortelmans,K and Speck,W; Salmonella Mutagenicity Tests: III. Results from the Testing of 255 Chemicals; *Environ. Mol. Mutagen.* 9(Suppl.9):1-110, 1987
 - 17 [EFSA] Berlyne GM, Adler AJ, Ferran N, Bennett S and Holt J, Silicon metabolism. I. Some aspects of renal silicon handling in normal man, *Nephron*, 43, p5-9, 1986.
 - 18 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5] Langendorf, H. von & Lang, K., *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 8, 27, 1966
 - 19 [EFSA] Poplewell JF, King SJ, Day JP, Ackrill P, Fifield LK, Cresswell RG, di Tada ML, Liu K, Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of ³²Si and accelerator mass spectrometry. *J. Inorg. Biochem*, 69, 177-180, 1998
 - 20 [EFSA] Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, Day JP, Fifield LK, Thompson RPH, Powell JJ,. Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans,. *Am.J. Clin. Nutr.*, 71, 944-949, 2002.
 - 21 [EFSA] Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RPH, Powell JJ, Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminum excretion. *J.Inorg. Biochem.* 76, 141-147, 1999
 - 22 [EFSA] Nielsen FH, In: *Silicon. Modern nutrition.* Shils ME, Olson JA, Shike M (eds.), 8th edition. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 281-282., 1994

【12 ケイ素】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(土壌改良、農薬の担体など)

2. 物質の一般名

和名：ケイ素

英名：Silicon

3. 化学名

IUPAC

英名：Silicon

CAS. (No.7440-21-3)

英名：Silicon

4. 分子式

Si

5. 分子量

28.09

6. 構造式

Si

7. 経緯

ケイ素は、動物体内構成成分であり、下等動物に存在する。植物構成成分であり、イネ、トクサなど穀をつくる上で必須栄養素である。ケイ素はほとんど水に溶けず、非晶質は結晶形よりは溶解する^[1]。

日本では、農薬として、ケイ素を有効成分とする製剤の登録はない。メタケイ酸塩を有効成分とする製剤も登録されていない。

ケイ素は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、不溶性鉱物で一般的にヒト体内で吸収されない*。

II. 安全性に係わる知見の概要

農薬として使用される物質がメタケイ酸塩のため、ケイ素としての安全性情報以外に、ケイ酸の評価結果も含めて以下に示す。

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

二酸化ケイ素およびその塩(アルミニウム、カルシウム、塩化アルミニウム)についてGroup-ADIとされているが、「ADIを特定しない (not specified)」とされている^[2]。経口投与したシリカおよびケイ酸塩は、生物的に不活性物質である。ケイ酸塩は、体への毒蓄積なく腎臓経由で排出される。

(2) EU : 農薬登録

現在、農薬としての登録はない。ADI、MRLも定められていない。

(3) EFSA : 食品からの摂取

EFSAは、食品から摂取される二酸化ケイ素およびケイ酸塩類について、ケイ素換算で0.3~0.8 mg/kg 体重/日の摂取ならばヒトに対して有害影響を示さないと結論した^[3]。

EUでは、食品添加物として二酸化ケイ素(非晶質)が許可されている。二酸化ケイ素は、「ADIを特定しない (not specified)」としている^[4]。

(4) FDA : 食品添加物

二酸化ケイ素について、「一般に安全とみなされる物質(GRAS物質)」としている^[6]。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について (回答) , 厚労省発食安第1128001号 (平成17年11月28日)

2. 植物への影響

二酸化ケイ素は、各種植物へ農薬担体として使用される。代表的なものでは、ピレトリン剤と共に使用され、ケイ素は濡れた葉の表面に粉末や湿った粉の状態に残る^[6]。

植物は、ケイ素をケイ酸(Si(OH)_4)で根から吸収し、そのままの形態で地上部に輸送され、蒸散に伴い体内で濃縮重合され、体内のSiの90%以上が $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ となる^[5]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

米国NIOSHが1977年に評価した二酸化ケイ素のラット経口投与による LD_{50} は3,160 mg/kgであるが、このデータはピアレビューされていない^[6]。

ラットを用いたシリカの経口投与(0.375~3 g/日)による7日間試験を行った。死亡もいかなる病理の臨床症状も現れなかった^[7]。

(2) 長期毒性試験

- 50 mgの非晶質ケイ素を3ヶ月間に渡り経口投与したが、いかなる影響も見られなかった^[8]。
- ラット(雄20匹、雌20匹)を用いて、経口投与(6ヶ月間500 mg/kg 体重/日)した。4ヶ月半後5匹を交尾させた。経口投与による死亡、体重増加量、血液(ヘモグロビン、白血球数測定)および繁殖などの悪影響はみられなかった。投与群の胃、小腸、脾臓、肝臓および腎臓の病理組織にもコントロール群と有意差は無かった。産子数、出生体重および発達状況も正常であった^[8]。
- ラット(Wistar系、試験開始時70gの雄20匹、雌20匹)を用いて、非晶質シリカ(>98.3%, SiO_2)を飼料に添加し経口投与(100 mg/kg 体重/日)により2年間試験をした。2年間の投与終了時、生存率は100%であった。一切の臨床症状、体重増加に関して有害影響は見られなかった。病理結果も影響は見られなかった。発がん影響も現れなかった^[8]。
- マウス(B6C3F1, 40匹、雌雄)を用いた、食品添加物グレードシリカ(固結防止剤)を経口投与(0, 12,500, 25,000, 50,000 ppm(mg/kg)餌添加)を21ヶ月間まで実施した。93週における平均摂取量は、雄38.5, 79.8, 160.2 g, 雌37, 72.5, 157.6 gであった。最大摂取量群(シリカ7,500 mg/kg 体重/日、ケイ素3,500 mg/kg 体重/日相当)は、成長低下が見られた。リンパ腫、白血病がコントロール群および投与群に見られたが、用量依存ではなかった。これらの悪性病

変は、試験方法に関係していると思われる^[9]。

- ・ ラット(Fischer系、40匹)を用いた食品添加物グレードシリカ(固結防止剤)を経口投与(0、12,500、25,000、50,000 ppm (mg/kg) 餌添加)を21ヶ月間まで実施した。103週における平均摂取量は、雄143.5、179.6、581.2、雌107.3、205、435.3 gであった。12ヶ月と24ヶ月に高摂取群(シリカ2,500 mg/kg 体重/日、ケイ素1,170 mg/kg 体重/日相当)の雌にのみ肝臓重量が減少した。しかし、用量依存ではなかった。体重も減少した。しかし肝臓組織の病変は見られなかった^[9]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：評価無し（関連物質評価参考：Silica [7631-86-9], amorphous：Vol. 68; 1997)

(4) 遺伝毒性試験

Ames試験において、メタケイ酸カルシウムを用いて*Salmonella typhimurium*(TA100、TA98、TA1535、TA1537)で、ハムスター肝、S-9、AROCLOR 1254 (10%)添加、ラット肝、S-9、AROCLOR 1254 (10%)添加、未添加いずれも陰性であった^[10]。

(5) 生殖発生毒性試験

非晶質ケイ素100 mg/kg 体重/日をラット(雄1匹、雌5匹)に経口投与し、二世代繁殖試験をした結果、奇形やその他影響は見られなかった^[8]。

4. ヒトの健康影響

- ・ ケイ素のヒトに対する役割は不明であり^[3]、栄養摂取基準は設定していない^[4]。
- ・ ケイ素は血漿中で、蛋白質とは結合せずに、ほとんど非解離の単量体ケイ酸として存在している^[11]。
- ・ 胃炎、腸炎患者に12%非晶質ケイ酸(60~100 g/日)を経口により3~4週間投与した。有害影響は見られなかった。投与量の1/1000が尿中から排出された^[8]。
- ・ 12人のボランティアに、非晶質二酸化ケイ素(99.8% SiO₂, 水フリー)を経口単回投与(2.5 g)したところ、尿中の二酸化ケイ素量が極めてわずかに増加した^[12]。
- ・ 健康男性に³²Siラベルのケイ酸アンモニウムを経口投与し、尿中のSiを計測し

た。摂取量の36%は吸収され、48時間以内にほぼ完全に排泄された。半減期は2.7時間と11.3時間の二つの相が出た^[13]。

- ・ ヒトはケイ素を食事から30 mg/日摂取している。経口摂取し消化管から吸収されたケイ素の40.9±36.3%は、6時間で尿中に排泄された。シリアル中のケイ素は吸収し易く(49±34%)、緑豆・レーズンを除く野菜、果物のケイ素は吸収し難かった(21±29%)。血漿中ケイ素は、5.6~28 μg/dLであり、食事摂取後56~84 μg/dLに増加する^{[14][15]}。
- ・ 食品中に天然に含まれるケイ素に関する毒性報告は無い。ヒトは数十年間食品添加物(固結防止剤や消泡剤)として非晶質ケイ素を低用量摂取してきているが、毒性報告は無い^[16]。

Ⅲ. まとめ

JECFAでは、「ADI を特定しない (not specified)」としている。

米国FDAでは、二酸化ケイ素について、「一般に安全とみなされる物質(GRAS物質)」としている。

毒性試験の知見においては、急性毒性、長期毒性は非常に低い。発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性は見られなかった。

<参照>

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils, Volume 68, p48 1997
- 2 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=SILICON %20DIOXIDE, %20AMORPHOUS&keyword=SILICON](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=SILICON%20DIOXIDE,%20AMORPHOUS&keyword=SILICON))
- 3 European Food Safety Authority (EFSA), Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of silicon. The EFSA Journal, 60: p1-11, 2004
- 4 European Food Safety Authority (EFSA), Calcium silicate and silicon dioxide/silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, The EFSA Journal, 1132, p1-24, 2009
- 5 森 敏、前 忠彦、米山忠克 編集. 植物栄養学. 文永堂出版, 2001年12月20日 (初版)
- 6 US.EPA, Silicon dioxide and Silica gel: Registration Review Summary document Document ID: EPA-HQ-OPP-2007-1140-0005, March 2008
- 7 [EFSA] Kawate T, Anticaking effect of powdered food and acute toxicity of silicon dioxide, Shikoku Igaku Zasshi 25: 330-331, 1969

-
- 8 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 9 [EFSA] Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H, Uesugi S, Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Med Biol* 36: 27-56., 1988
 - 10 [CCRIS] Zeiger,E, Anderson,B, Haworth,S, Lawlor,T, Mortelmans,K and Speck,W; Salmonella Mutagenicity Tests: III. Results from the Testing of 255 Chemicals; *Environ. Mol. Mutagen.* 9(Suppl.9):1-110, 1987
 - 11 [EFSA] Berlyne GM, Adler AJ, Ferran N, Bennett S and Holt J, Silicon metabolism. I. Some aspects of renal silicon handling in normal man, *Nephron*, 43, p5-9, 1986.
 - 12 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5] Langendorf, H. von & Lang, K., *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 8, 27, 1966
 - 13 [EFSA] Poplewell JF, King SJ, Day JP, Ackrill P, Fifield LK, Cresswell RG, di Tada ML, Liu K, Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of ³²Si and accelerator mass spectrometry. *J. Inorg. Biochem*, 69, 177-180, 1998
 - 14 [EFSA] Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, Day JP, Fifield LK, Thompson RPH, Powell JJ,. Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans,. *Am.J. Clin. Nutr.* 71, 944-949, 2002.
 - 15 [EFSA] Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RPH, Powell JJ, Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminum excretion. *J.Inorg. Biochem.* 76, 141-147, 1999
 - 16 [EFSA] Nielsen FH, In: *Silicon. Modern nutrition.* Shils ME, Olson JA, Shike M (eds.), 8th edition. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 281-282., 1994

【13 ケイ皮アルデヒド】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫・殺菌剤）

2. 物質の一般名

和名： ケイ皮アルデヒド、シンナムアルデヒド

英名： cinnamaldehyde

3. 化学名

IUPAC

英名： 3-phenyl-2-propenal

CAS. (No.104-55-2, 14371-10-9)

英名： 3-Phenylacrylaldehyde

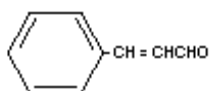
4. 分子式

C_9H_8O

5. 分子量

132.17

6. 構造式



7. 経緯

ケイ皮アルデヒドは、シナモン等の食用植物中に存在する成分である。

日本では、農薬として、ケイ皮アルデヒドを有効成分とする製剤は登録されていない。欧州^{[1][2]}、米国^{[3][4]}では、農薬登録され、殺菌剤（べと病、うどんこ病）、殺虫剤（アブラムシ、ダニ）、忌避剤（イヌ・ネコ）として用いられている。

ケイ皮アルデヒドは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、食用植物に存在すること、食品衛生法による指定添加物に指定されていることなどによる*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) FAO/WHO : ADI

FAO/WHOは、ケイ皮アルデヒドについて、1967年の第11回JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)において、ラット試験でのNOEL値125 mg/kg 体重/日から条件付きADI値として0~1.25 mg/kg 体重/日を設定した^[5]。

その後、FAO/WHOは、いくつかの短期毒性試験の結果を考慮してこの条件付きADI値を見直し、改めて暫定ADI値として0~0.7 mg/kg 体重/日を設定した^[6]。

FAO/WHOは、ケイ皮アルデヒドを香料として食品添加物に使用する場合、現在の摂取量では安全上の懸念はないとしている^[7]。

(2) EU : 農薬登録

ケイ皮アルデヒドのEUでの農薬登録は、3-phenyl-2-propenal (Cinnamaldehyde)。EUの残留基準 (Default MRL) は0.01 mg/kgとなっている。ADI, ARfD, AOELは設定されていない^{[1][2]}。

(3) EPA : 農薬登録

ケイ皮アルデヒドは、農薬原体(殺菌剤、殺虫剤、忌避剤用)として登録 (OPP Chemical Code: 040506) されている^[4]。使用に際しては積算上限値20g/acre/年が定められている^[8]。

ケイ皮アルデヒドはFDAによりGRAS (一般に安全と認められる物質) 物質に登録されており^{[9][10]}、農業生産物での残留規制からは除外されている^{[8][11]}。Codex MRLは設定されていない^[11]。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について (回答) , 厚労省発食安第1128001号 (平成17年11月28日)

2. 植物への影響

ケイ皮アルデヒドは作物では根から吸収される^[4]が、代謝および作物への影響についての知見は見出されなかった。土中での生分解は速く、環境への影響は小さい^[4]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

・ケイ皮アルデヒドの急性毒性LD₅₀については以下の知見がある。

試験種類	投与経路	試験動物	数値	参照
LD ₅₀	経口	ラット	2,220 mg/kg	12
LD ₅₀	経口	ラット	3,400 mg/kg	13
LD ₅₀	経口	マウス	2,225 mg/kg	14
LD ₅₀	経口	マウス	3,400 mg/kg	13
LD ₅₀	経口	モルモット	1,160 mg/kg	12
LD ₅₀	経口	モルモット	3,400 mg/kg	13
LD ₅₀	腹腔内	マウス	200 mg/kg	15
LD ₅₀	静脈中	マウス	75 mg/kg	16
LD ₅₀	経皮	ラット	>1,200 mg/kg	4

- ・ラットについての反復経口投与試験で、ケイ皮アルデヒドTDL₀ 35 mg/kg/24週間の投与量で、肝臓重量変化と生化学パラメータの変化が認められた^[17]。
- ・ラットについての反復経口投与試験で、ケイ皮アルデヒドTDL₀ 8,092 mg/kg/17週間の投与量で、肝機能の損傷が認められた^[18]。
- ・雌雄ラットについての12週間の反復経口投与試験で、ケイ皮アルデヒドを58～227 mg/kg 体重/日の投与量で与えたが、外見、行動、摂餌、体重増加、血液ヘモグロビン、肝臓・腎臓重量、病理的变化などは認められなかった^[19]。
- ・雌雄ラットについて、ケイ皮アルデヒドを0.1～1.0 %対餌(50～500 mg/kg 体重/日)添加した飼料を16週間投与した結果、1.0 %対餌添加で、軽度の肝細胞肥大と噴門洞上皮の軽度の鱗状角質化が認められた^[20]。

(2) 長期毒性試験

ケイ皮アルデヒドについての長期毒性試験データはない。

(3) 発がん性試験

24週間に渡る雌雄A/Heマウスでの試験で、最初の8週間はケイ皮アルデヒド0.8~4.0g/kg-体重の量を3回/週、腹腔内投与した。4.0g/kg-体重投与群の生存率は雄で60%、雌で75%に低下したが、0.8g/kg-体重投与群では影響はなかった。また、いずれの投与群でも肺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、精巣、唾液腺、内分泌腺のいずれにおいても腫瘍発生は認められなかった^[21]。

(4) 遺伝毒性試験

・ 復帰突然変異試験

細菌(*Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100)を用いた復帰突然変異試験では、ケイ皮アルデヒドはS-9の有無にかかわらず陰性であった^[22]。

・ *in vitro*染色体異常試験

チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験では、S-9・Aroclor 1254の有無にかかわらず、ケイ皮アルデヒドの最高濃度74.8 μg/mLまで陰性であった^[23]。

・ *in vitro*小核試験

雄マウスを用いた*in vitro*小核試験では、ケイ皮アルデヒドの腹腔内投与による骨髄多染性赤血球について、単回投与で最高濃度500 mg/kg、反復投与で250 mg/kg/日×4日で陰性であった^[24]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 雌ラットで受胎後7-17日の間、ケイ皮アルデヒドを経口投与した試験では、TDL₀ 55 mg/kg 体重/日で鼻や舌を含む脳顔面頭蓋発生異常が、TDL₀ 275 mg/kg 体重/日で骨格筋発生異常が認められた^[25]。
- ・ 雌CD-1マウスで受胎後6-13日の間、ケイ皮アルデヒドを1,200 mg/kg 体重/日、混餌投与した試験では、母体、子供ともに毒性影響は認められなかった^[26]。

4. ヒトの健康影響

- ・ ケイ皮アルデヒドのヒトでの最小経口致死量は0.5-5g/kg-体重と推定される^[27]。
- ・ ケイ皮アルデヒドは刺激性である。原液で摂取した場合、胃腸管粘膜の炎症・びらんを引き起こす^[28]。
- ・ シナモンオイル(主成分はケイ皮アルデヒド)はアレルギー反応を引き起こすことが一般的に知られている。シナモン着香歯磨きによりアレルギー性の口内炎・白斑症・口唇炎を引き起こした例がある^[27]。

- ・ シナモンオイルの大量経口摂取により複視を起こした症例がある^[27]。
シナモンオイルに過敏症の人で接触性湿疹を起こした症例がある^[27]。

Ⅲ. まとめ

ケイ皮アルデヒドは、日本では農薬登録されていないが、食品添加物の指定添加物としての登録がある。

海外の評価状況：ケイ皮アルデヒドは香料・農薬として広く使用されている。FAO/WHOは1967年のJECFAで採用した条件付きADI値0～1.25 mg/kg-体重を、その後の追加試験で見直し、改めて暫定ADI値として0～0.7 mg/kg-体重を設定した。EUでの残留基準は0.01 mg/kgとなっているが、ADI値は設定されていない。米国では、ケイ皮アルデヒドはGRAS(一般に安全と見なされる)物質に登録されており、農業生産物の残留規制からは除外されている。

毒性試験の知見：ケイ皮アルデヒドの急性経口毒性は低く、短期での発がん性・遺伝毒性も認められなかった。しかし、ラットでの生殖発生毒性試験で異常が認められた。長期毒性試験は行われていない。ヒトでのアレルギー作用がある。

<参照>

- 1 [FOOT PRINT] cinnamaldehyde 104-55-2
<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/Reports/1069.htm>
- 2 [EU PESTICIDE DATABASE] 3-phenyl-2-propenal (Cinnamaldehyde)
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.detail)
- 3 [PAN PESTICIDES DATABASE-CHEMICALS] Cinnamaldehyde
http://www.pesticideinfo.org/List_Chemicals.jsp?
- 4 [EPA] Cinnamaldehyde(040506)Fact Sheet, Date Issued: October 1998; updated December 2000
- 5 FAO Nutrition Meetings Report Series No. 44A WHO/Food Add./68.33, Geneva, 21-26 August 1967
- 6 WHO Food Additives Series 14
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je07.htm>)
- 7 Summary of Evaluation Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives/ Cinnamaldehyde/ 25 Apr o2
<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=CINNAMALDEHYDE&keyword=CINNAMALDEHYDE>
- 8 [HSDB] 40 CFR 180.1127 (59 FR 15857 (4/5/94))
- 9 [HSDB] 21 CFR 182.60 (4/1/93)
- 10 [HSDB] 21 CFR 582.60 (4/1/93)
- 11 [EPA] Cinnamaldehyde; Exemption from the Requirement of a Tolerance, Federal Register: February 17, 1999 (Volume 64, Number 31), Rule and Regulations, page 7801-7804
- 12 [RTECS] Food and Cosmetics Toxicology. (London, UK) V.1-19, 1963-81.

-
- Volume(issue)/page/year:2,327,1964
- 13 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES 14] Zaitsev, A. N. & Rakhmania, N. L. (1974) Toxic Properties of Phenylethanol and Cinnamic Alcohol derivatives, *Vopr. Pitan.*, 5, 48-53 (in Russian)
 - 14 [RTECS] Yakugaku Zasshi. Journal of Pharmacy.(Nippon Yakugakkai, 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150, Japan) No.1-1881- Volume (issue)/page/year:92,135,1972
 - 15 [RTECS] "Summary Tables of Biological Tests," National Research Council Chemical- Biological Coordination Center. (National Academy of Science Library, 2101 Constitution Ave., NW, Washington, DC 20418) Volume (issue)/page/year: 7,687,1955
 - 16 [RTECS] U.S. Army Armament Research & Development Command, Chemical Systems Laboratory, NIOSH Exchange Chemicals. (Aberdeen Proving Ground, MD 21010) Volume(issue)/page/year: NX#07571
 - 17 [RTECS] Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. (Springer-Verlag New York, Inc., Service Center, 44 Hartz Way, Secaucus, NJ 07094) V.1-1966- Volume(issue)/page/year:49,306,1992
 - 18 [RTECS] Voprosy Pitaniya. Problems of Nutrition. (V/O Mezhdunarodnaya Kniga, 113095 Moscow, USSR) V.1-10, 1932-41; V.11-1952-Volume(issue)/page/year: 33(5),48,1974
 - 19 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES 14] Oser, B. L. (1967) Unpublished report
 - 20 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES 14] Hagan, E. C. et al. (1967) I Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity, *Food Cosmet. Toxicol.*, 5, 141-157
 - 21 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES 14] Stoner et al., 1973 (文献記述なし)
 - 22 [CCRIS] Azizan, A and Blevins, RD; Mutagenicity and Antimutagenicity Testing of Six Chemicals associated with the Pungent Properties of Specific Spices as revealed by the AMES Salmonella/Microsomal Assay; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28(2): 248-258, 1955
 - 23 [CCRIS] Galloway,SM, Armstrong,MJ, Reuben,C, Colman,S, Brown,B, Cannon,C, Bloom,A.D, Nakamura,F, Ahmed,M, Duk,S, Rimpo,J, Margolin,BH, Resnik,MA, Anderson,B and Zeiger,E; Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells: Evaluation of 108 Chemicals; *Environ. Mol. Mutagen.* 10(Suppl. 10): 1-175, 1987
 - 24 [CCRIS] Hayashi,M, Kishi,M, Sofuni,T and Ishidate,MJR; Micronucleus Tests in Mice on 39 Food Additives and eight Miscellaneous Chemicals, *Food Chem. Toxicol.* 26(6): 487-500, 1988
 - 25 [RTECS] Food and Chemical Toxicology. (Pergamon Press Inc., Maxwell House, Fairview Park, Elmsford, NY 10523) V.20-1982- Volume(issue)/page/year:27,781,1989
 - 26 [HSDB] Hardin BD et al; *Teratog Carcinog Mutagen* 7: 29-48 (1987)
 - 27 [HSDB] Gosselin, R.E., R.P. Smith, H.C.Hodge. *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984., p.II-256
 - 28 [HSDB] Rumack BH *POISINDEX(R) Information System* Micromedex, Inc., Engelwood, CO, 2010; *CCIS Volume 143*, edition expires Feb. 2010. Hall AH & Rumack BH (Eds): *TOMES(R) Information System* Micromedex, Inc., Engelwood, CO, 2010; *CCIS Volume 143*, edition expires Feb, 2010.

【14 シイタケ菌糸体抽出物】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺菌剤、植物成長調整剤）

2. 物質の一般名

和名：シイタケ菌糸体抽出物

英名：Shiitake

[学名]*Lentinus edodes (Berk.) Sing, Cortinellus shiitake extract*

3. 化学名

CAS. (No.37339-90-5)

英名：Lentinan

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不明

7. 経緯

シイタケ菌糸体抽出物は、担子菌の一種であるシイタケ菌の菌糸を、食品原料素材からなる人工固体培地で培養し、その培養培地から熱水抽出して得られる。

日本では、農薬としてシイタケ菌糸体抽出物を有効成分とする、野菜や果実類のモザイク病感染防止や、アザレアや椿などの発根促進、根部生育促進の目的とした製剤が、殺菌剤および植物成長調整剤として登録されている。シイタケ菌糸体抽出物水溶剤は、トマト、ピーマン、メロン、スイカに収穫前日まで散布される。

シイタケ菌糸体抽出物は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」であり、食用キノコ由来成分であることから健康食品として扱われている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外・国内の評価状況

公的機関による公開資料では、農薬の評価は見あたらなかった。

2. 植物への影響

ピーマンにおける消毒液自動噴霧ハサミのトウガラシマイルドモットルウイルス (*Pepper mild mottle virus*, PMMoV) 摂取伝染防止効果を調べた。ハサミの汚染源にはPMMoV罹病葉胆汁液、ハサミ洗浄用消毒液には、1%または2%のシイタケ菌糸体抽出物液剤、10%スキムミルクなどを用いた。罹病葉胆汁液でハサミの刃をPMMoVで感染させた後、洗浄せずに健全株を切り込んだところ、70~100%の株で感染を確認した。シイタケ菌糸体抽出物液剤とスキムミルク水溶液では、感染の防御効果が高いこと（感染株/供試株は0~1/20）を確認した。シイタケ菌糸体抽出物液剤やスキムミルク水溶液は、ウイルスの感染阻害剤として、多糖類などの成分がウイルス粒子に吸着し、感染を阻害していると考察されている^[1]。

3. 毒性試験に関する知見

シイタケ菌糸体抽出物の知見は以下の通りである。

(1) 短期毒性試験

ラットとマウスにおける経口急性毒性は非常に低く、性差も認められなかった

動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	参照
ラット	雄	16,400	2
	雌	15,600	2
マウス	雄	19,600	2
	雌	17,700	2

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

- ・ ラット (SD, 雄雌, 5群) にシイタケ菌糸体抽出物 (0, 1.25, 2.5, 5.0, 10%) を3ヶ月間混餌投与した。雄の10%投与群では、軽度な体重抑制、食餌効率の低下、軟便症状がみられた。消化器組織の病理学的組織検査は実施していないが、消化不良を起こしていたものと推察する。血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量については、性差がなかった。以上から、最大無作用量 (NOAEL) は、雄では5% (検体摂取量3.84 g/kg 体重/日)、雌では10% (検体摂取量 7.98 g/kg 体重/日) と推察された^[2]。
- ・ マウス (ICR, 雄雌, 5群) にシイタケ菌糸体抽出物 (0, 1.25, 2.5, 5.0, 10%) を3ヶ月間混餌投与した。10%投与群で雄雌ともに、投与80日以降、軽度の自発運動の抑制、立毛、軟便症状がみられた。体重変化、飼料摂取量、摂水量、尿検査、血液学的検査・血清生化学検査、臓器重量、病理組織学的検査における用量依存性や性差はなかった。最大無作用量 (NOAEL) は、雄雌ともに5% (雄の検体摂取量 : 6.74 g/kg 体重/日、雌 : 9.10 g/kg 体重/日) であった^[2]。
- ・ ラット (雄雌各10匹) に市販のシイタケ菌糸体 10,000 mg/kgを単回投与しても、高い安全性を確認した^[3]。
- ・ ラット (雄雌各10匹) に市販のシイタケ菌糸体 (0, 2,000 mg/kg) を28日間反復経口投与しても、高い安全性を確認した^[3]。
- ・ ラット (Crj:CD(SD)IGS[SPF], 日本チャールズ・リバー社製, 雄雌, 6週齢) に微粒子化したレンチナン (β -1,3-グルカン: 0, 10倍希釈, 3倍希釈, 原液) の飲料水を4週間飲水投与した^[4]。血清蛋白電気泳動検査では、原液投与群 (高用量) は雄雌ともに、 γ -グロブリン分画の比率および濃度が低値傾向を示したが軽微な変化で、総蛋白およびA/G比に差が認められないことから、毒性的には意義のない変化と判断した。尿検査では、雌の原液投与群で、ナトリウムおよび塩素の排泄量が高値を示したが、有意な変化ではないとした。病理学的組織検査でも、変化はなかった。その他、一般状態、体重、摂餌量・摂水量、血液学検査、血液凝固能検査、血液化学検査、眼科学検査、器官重量/体重比においても変化はなかった。以上から、ラット雄雌ともに毒性影響はなく、無毒であるとした^[4]。

(2) 長期毒性試験

ラット (雄雌各12匹) に市販のしいたけ菌糸体抽出物製剤 (0, 200, 600, 2,000 mg/kg) を26週間反復投与した結果、いずれの群も高い安全性を確認した^[3]。

(3) 発がん性試験

- ・ 経口による発がん性情報 (RTECS, TOXNET) はみあたらなかった。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性情報は下表の通りである。

方法	試験項目	菌種	シイタケ菌糸体用量	試験結果	参照
<i>in vitro</i>	DNA損傷誘発性試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45)	最大用量 1,000 μ g/disk	陰性	2
	復帰突然変異試験 (SDラットの肝臓由来S9 mixあり、なし)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100)	10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 μ g/disk	弱陽性 (TA100のみ) ※1 他は陰性	2
		<i>Escherichia coli</i> (WP 2hcr)			
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535)	0.1, 0.3, 1.3, 10 mg/plate	陰性	3
	復帰突然変異試験 (SDラットの肝臓由来S9 mixあり、なし)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA98, TA1537)	最大用量 100 μ L/plate	陰性	5
		<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	最大用量 100 μ L/plate	陰性	5
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス細胞	0, 2,500, 5,000, 10,000 mg/kg	陰性	3
		CHL/IU細胞 (チャイニーズ・ハムスター雌肺由来細胞)	1.3, 2.5, 5.0, 10.0 vol%	陰性	5
	小核試験	マウス細胞	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg	陰性	3
		ICR系マウス細胞 (強制経口投与)	12.5, 25.0, 50, 100 v/v%	陰性	5

※1) TA100は高濃度において、復帰変異コロニー数が弱く増加した。これはシイタケ菌糸体抽出物の製剤に含まれる微量のヒスチジンに起因するものではなく、供試薬剤中の未知の変異原によるものと考察されている。

(5) 生殖発生毒性試験

実験動物の経口毒性情報 (TOXNET, RTECS) は見あたらなかった。

4. ヒトの健康影響

- ・ 通常の食事から摂取する場合は安全である。しかし、アレルギー体質等の場合は、腹部の不快感、好酸球増加症、シイタケ皮膚病、光過敏症を起こす可能性がある^[6]。
- ・ ヒト（11名）に市販のシイタケ菌糸体抽出物（5,400 mg/日）を4週間経口投与した結果、シイタケ菌糸体抽出物に起因する有害な副作用はみられなかった^[3]。
- ・ ヒト（15名）に市販のシイタケ菌糸体抽出物（1,800 mg/日）を12週間経口摂取したところ、シイタケ菌糸体抽出物に起因する有害な副作用はみられなかった^[3]。
- ・ 成人健常者（15名, 20歳以上65歳未満）に、粒径0.5 μ m以下のレンチナン（2週間1袋/回, 1回/日摂取して、副作用がなければ続けて4週間1袋/回, 3回/日に増量投与）を反復経口投与した^[7]。一部の被験者で頭痛、腰痛、腹痛などの自覚症状および、4週間後に尿潜血の有害事象を認めたが、レンチナンが起因するものではなく、臨床上の問題ではないと判断した。それ以外の他の生理学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査について有意な変化はなかった^[7]。

Ⅲ. まとめ

海外の評価状況：農薬としてヒトの食品影響を懸念する報告書はみあたらなかった。
毒性試験の知見：急性毒性は非常に低い。長期性、発がん性、遺伝毒性では有害な所見はみられなかった。ヒトの経口試験では高い安全性を示した。

<参照>

- 1 大木健広, 久下一彦, 細川 健, 本田要八郎: ピーマンにおける消毒液自動噴霧ハサミを利用したトウガラシマイルドモットルウィルスの接触伝染防止, 関東東山病害虫研究会報 第52集 (2005), p.43-45
- 2 野田食菌工業株式会社研究部: シイタケ菌糸体抽出物の毒性試験の概要 (平成4年5月20日受理), 日本農薬学会誌, 17, S275-S276 (1992)
- 3 シイタケ菌糸体研究会ホームページ, シイタケ菌糸体の安全性 (URL: http://www.k-lem.net/about_lem/anzen.html)
- 4 小田切泰輝, 渡 修明, 須賀哲也, 増山剛: 微粒子化Lentinan (β -1,3-glucan)含有食品のラットを用いた飲水投与による4週間反復投与試験, Biotherapy, 20(6), 2006, p. 568-577.
- 5 小田切泰輝, 横井 織江, 須井哉, 山影 康次, 須賀 哲也, 増山剛: 微粒子化Lentinan (β -1,3-glucan)含有食品の変異原性試験—復帰変異試験, 染色体異常試

-
- 験, 小核試験一, *Biotherapy*, 20(6), 2006, p. 557-567.
- 6 「健康食品」の安全性・有効性情報 シイタケ, (独) 国立健康栄養研究所ホームページ (URL : <http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail90.html>)
- 7 小田切泰輝, 増山剛, 大石和夫, 須賀哲也, 保田国伸 : 微粒子化Lentinan (β -1,3-glucan)含有食品の安全性試験一健康成人における反復摂取試験一, *Biotherapy*, 20(6), 2006, p.578-589

【15 重曹】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(特定農薬) (殺菌剤)

2. 物質の一般名

和名：重曹

英名：Sodium bicarbonate

3. 化学名

IUPAC

英名：Sodium hydrogencarbonate

CAS. (No.144-55-8)

英名：Carbonic acid sodium salt (1:1)

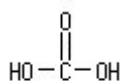
4. 分子式

NaHCO_3

5. 分子量

84.01

6. 構造式



● Na (ここでは、CAS登録構造式を記載した)

7. 経緯

重曹は、炭酸水素ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸ソーダとも称する*。

重曹は、平成15年3月に農林水産省、環境省告示第一号にて、「食品であり、

* 厚生労働省. 食品添加物公定書 第8版, 2007年

炭酸水素ナトリウムを主成分とする薬剤は農薬登録により効果確認済み」としても特定農薬に指定されている^[1]。

特定農薬については、農林水産省が「特定防除資材（特定農薬）指定のための評価に関する指針（平成16年3月1日制定、平成21年7月13日改正）」を定めており、評価にあたっては、以下の①～②の資料によって実施する事となっている^[2]。安全性に関する資料のうち広く食用に供されるものは、安全性に関する資料のうち変異原性試験（復帰突然変異試験）および90日間反復経口投与毒性試験は省略される。

- ① 対象資材の概要
- ② 物理的・化学的性状及び成分規格に関する資料
- ③ 薬効に関する資料
- ④ 安全性に関する資料
- ⑤ 病虫害や雑草の防除又は農作物等の生理機能の増進若しくは抑制を目的とした使用方法・普及状況等に関する資料

特定農薬としての重曹は以下の情報が農林水産省より提供されている^[3]。

種類	薬効が認められる対象病虫害	参考となる使用方法
殺菌剤 (散布用)	・イチゴ、トマト、バラの灰色かび病 ・カボチャ、キュウリ、スイカ、メロン、ナス、ピーマン、イチゴ、トマト、バラのうどんこ病	重曹濃度0.1%程度に薄めたものを10アール当たり100～500L散布。 (登録のある炭酸水素ナトリウム剤の使用方法を参考に記載)

重曹は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「②我が国の農薬取締法に規定される特定農薬のほか、現時点で登録保留基準が設定されていない農薬のうち、当該農薬を使用し精算された農産物を摂取したとしても、直ちに人の健康を損なうおそれのない物質。」である[†]。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

1965年に最終評価がされ、ADIは「制限なし」とされている^[4]。

[†] 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

(2) EU：農薬登録状況

MRLは規定値の0.01 mg/kg 体重が適用されている^[5]。
ADI、ARfD、AOELいずれも設定されていない。

(3) 米国：農薬登録

40 CFR 180.950において、農薬残留制限が無い物質とされ、40 CFR 180.1176において、殺菌剤やポストハーベストに使用する場合に、残留要件免除物質である。

食品添加物としては、GRAS(一般に安全とみなされる)物質として扱われている(21 CFR 184.1736)。

(4) カナダ：PMRAリスト

4A(一般に食品として消費される物質と同様にUS.EPAによる最小のリスク物質)に区分されている^[6]。

2. 植物への影響

高水溶性のため、粒子状物質として存在したり、表面付着したり、生体組織へ蓄積することはないと思われる。重炭酸ナトリウムが環境暴露された場合、多くはヒトや家畜の飼料、医薬品として摂取され消化され、大きな影響は見あたらない^[7]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ ラットを用いた経口LD₅₀は、4,220 mg/kgであった^[8]。
- ・ マウスを用いた経口LD₅₀は、3,360 mg/kgであった^[9]。
- ・ OECDのリスク評価では、ヒトが経口使用している歴史と、試験の結果より4g/dose摂取して安全であると判断した^[7]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 幼児に重曹を経口投与した時、TDL₀は1,260 mg/kgであり、肺、呼吸器に

影響があり、Naの影響で代謝影響があり、尿量が増えた^[10]。

- ・ ヒト(男性)に重曹を経口投与した時、TDL₀は20 mg/kg/5日で、悪心、嘔吐が起り、カリウム代謝異常によるアシドーシスをもたらした^[11]。
- ・ 韓国の野生ブロイラー種5群60羽に35日間重曹を経口投与し、痛風の発症について試験した。17,500 mg/kgで、用量依存的にヘマトクリットと赤血球数に影響が出た。65,625 mg/kgで高ナトリウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低クロール血症が見られた。175,000 mg/kgで、餌摂取量に変化が現れ、腎影響が見られた。350,000 mg/kgで痛風を伴う急性の腎障害が明らかになった^[12]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

ラットに104週間、1.25 % sodium o-phenylphenol(OPPNa)+ 0.64 %NaHCO₃、1.25 % OPP+ 0.32 % NaHCO₃、1.25 % OPP + 0.16 %NaHCO₃、1.25 % OPP、0.64 % NaHCO₃を餌に入れて投与した結果、NaHCO₃単独では発がん性は認められなかった^[7]。

(4) 遺伝毒性試験

Salmonella typhimurium(TA97、TA102)を用いてAmes試験を行い、ラット肝S-9、AROCLOR 1254添加、未添加いずれも陰性であった^[13]。

(5) 生殖発生毒性試験

OECDのリスク評価では、マウスに580 mg/kg 体重、ラットに340 mg/kg 体重、ウサギに330 mg/kg 体重経口投与した試験結果から、発生影響はないと判断された。さらに、重炭酸ナトリウムの投与量が少ない場合は、胎児には達さないであろうとした^[7]。

4. ヒトの健康影響

- ・ 3週間毎日25mEq/kg投与した時、血漿電解質濃度の著しい変化はみられなかった。総CO₂が5mEq/L増加しただけである。体重増加が際だった影響であった^[14]。
- ・ 重曹(重炭酸ナトリウム)は多くの疾患に経口使用されてきているが、ほとんど毒性の報告はない。急性および慢性の摂取によるリスクは、代謝性アルカローシス、高ナトリウム血症、高血圧症、胃破裂、低レニン血症、低カリウム

血症、低クロール血症、尿のアルカリ化などがある。慢性投与の中止によるリスクは、低アルドステロン症、高カリウム血症などがある^[15]。

- ・ 重炭酸ナトリウムは、細胞外の緩衝システムを担っており、脊椎動物の正常成分である^[7]。

Ⅲ. まとめ

JECFAにおいて、食品添加物としてADIは「制限なし」とされている。EUにおいてMRLは規定値の0.01 mg/kg 体重が使用されている。米国、カナダなどにおいても農薬登録されており、危険が少ない物質とされている。

毒性試験の知見については、急性毒性、慢性毒性ともに低い。発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性は認められなかった。

<参照>

- 1 農林水産省第6回農業資材審議会農薬分科会 配布資料9
(http://www.maff.go.jp/www/council/council_cont/seisan/noyaku_bunkakai/6_hai_fu/itiran.html)
- 2 農林水産省HP「特定防除資材（特定農薬）について」
(http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tokutei/)
- 3 農林水産省HP「特定防除資材（特定農薬）として指定された資材に関連する情報提供について」(http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tokutei/tokutei_list.html)
- 4 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=SODIUM%20HYDROGEN%20CARBONATE&keyword=SODIUM%20HYDROGEN%20CARBONATE>)
- 5 EU Pesticide HP, Active substances
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection)
- 6 カナダ保健省HP
(http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/_decisions/reg2007-04/index-eng.php)
- 7 OECD SIDS SODIUM BICARBONATE, 2002
- 8 [RTECS] Applied Pharmacology, Vol.6, p726,1964
- 9 [RTECS] Professional'nye Zabolevaniya, Vol.33(5), p30,1989
- 10 [RTECS] American Journal of Diseases of Children, Vol.135, p965, 1981
- 11 [RTECS] American Journal of Emergency Medicine, Vol.12, p57, 1994
- 12 Sohail Ejaz, Bum Seok Kim etc., Drug and Chemical Toxicology, Vol.28, p245, 2005
- 13 藤田博ら、東京衛研年報、Vol.45. p191-199, 1994
- 14 [HSDB] Gilman, A. G., L. S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc. 1980., p. 994
- 15 [HSDB] Thomas SH, Stone CK; Am J Emerg Med, Vol.12 (1), p57-59, 1994

【16 セレン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬、ミネラル類製剤）

2. 物質の一般名

和名：セレン

英名：Selenium

3. 化学名

IUPAC

英名：Selenium

CAS. (No.7782-49-2)

英名：Selenium

4. 分子式

Se

5. 分子量

78.96

6. 構造式

Se

7. 経緯

セレンは、動物の微量必須栄養素であり、生体内ではセレン含有蛋白質として細胞の過酸化障害の防御や、精子の形態維持、重金属毒性の軽減、一次免疫応答の促進など多くの生理作用に関与している^[1]。

日本では、動物用医薬品として、亜セレン酸ナトリウムを有効成分とする、セレン欠乏による子馬や子牛の白筋症の予防や、牛、緬、山羊のセレンの補給やセレン欠乏による疾病の予防・治療を目的とした製剤が、代謝性用薬、ミネラル類製剤として承認されている^[2]。代謝性用薬については、子牛に、1あるいは2mL/頭/日の用量で出生当日～2日間に筋肉注射する。ミネラル製剤については、牛、緬、山羊に自由に舐食させる。

セレンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EMEA (1997, 1999年) : 動物用医薬品の評価^{[3][4]}

EMEAは、動物用医薬品のセレン酸バリウム、セレン酸カリウム、セレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウムについて、いずれの物質も全食用種に対してCouncil Regulation(EEC) No 2377/90のAnnex II（MRL設定不要物質）に含めると結論づけている。結論の根拠は次の通りである。

セレンとバリウムはヒトの日常の食事成分である。セレンは必須栄養素である。

セレン酸バリウムを牛に単回投与すると、注射部位にセレンとバリウムが蓄積する。注射部位を除いた可食組織から摂取するヒトのセレンおよびバリウムの量は、それぞれ145 μ g/日、70 μ g/日である。皮下投与直後の注射部位では、セレンは500 mg/日、バリウムは900 mg/日である。注射部位を含めた可食組織に残留するセレンやバリウムをヒトが摂取したとしても、セレンの一日摂取量は最大で600 μ g/日、バリウム500～1,500 μ g/日の範囲を超えることはないと思定される。

また、セレン酸バリウムの生物学的利用率は非常に低い。注射部位をヒトが摂取しても、ヒトの健康影響に及ぶことはない。

セレンの短期毒性は比較的強い。亜セレン酸ナトリウムの経口LD₅₀は、ウサギでは1 mg Se/kg、マウスでは3 mg Se/kg、ラットでは4.8～7 mg Se/kgであった。

長期毒性試験については、ラットを用いた亜セレン酸ナトリウムの経口試験による発育遅延や臓器毒性に基づいて、LOAEL 0.03 mg Se/kg 体重/日、潜在的な毒性量は2～5 mg Se/kg 体重であった。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

遺伝毒性試験については、一部陽性が確認された。発がん性試験、生殖発生毒性試験では、相反する結果が報告されており、セレン経口暴露との毒性の関係は不明であるとした。

よって、動物用医薬品として規定内に使用されていれば、家畜の可食組織に残留しても、ヒトに大きな健康影響はない。以上の結論に加え、EMEAは、投与直後の注射部位は薬品の残留性が高いことから、消費者の食品影響を避けるため、注射部位を視認できる手段を検討するとしている。

(2) EFSA (2009年)：飼料添加物の評価^[5]

飼料添加物セレン酵母製剤の安全性について以下の点を報告している。セレン酵母製剤はセレンの補給用とした乾燥製剤で、最小2,000 mg Se/kgを含む。EUに申請した登録内容は、MRLはNot appropriate(適切でない)である。

- ・ 許容試験：産卵鶏、仔豚、乳牛に認可最大量の10倍を給餌したところ、認可最大量まで家畜に対して安全であった。
- ・ 遺伝毒性試験：*in vivo*および*in vitro*での結果は陰性。セレン酵母製剤が新たな毒性を引き起こすことはない。
- ・ 反復投与毒性試験：Wistarラットを用いた、セレン0.05、0.25、1.0 mg/kg 体重/日相当のセレン酵母製剤を28日間経口投与した試験では、高用量で体重減少、肝臓・腎臓の生化学的マーカーの変動、造血障害などを示した。また、セレン0.01、0.05、0.20 mg/kg 体重/日相当のセレン酵母製剤を90日間経口投与した試験では、体重増加や血中AST活性がみられた。2試験の結果から、セレン酵母製剤の所見はEUの飼料添加物で認可されている亜セレン酸ナトリウムと差はないことを確認した。

セレン酵母製剤で給餌した動物肉のセレン摂取量は、子供と大人の上限許容量(UL)の、それぞれ30%と25%にあたる。他のセレン源では大人の場合ULの50%を越えることがないことから、飼料添加物セレン酵母製剤はヒトの食品において安全であると結論づけた。

2. 動物への影響

(1) 吸収・代謝・分布・排泄

食物や飲料水を介して経口摂取されたセレンは、主に十二指腸に吸収される^[6]。亜セレン酸塩、セレノメチオニン、セレノシステインを経口摂取した場合の吸収率は、実験動物では81~95%である^[4]。

十二指腸の上皮細胞から吸収されると還元反応の代謝を受けて、セレン酸塩は亜セレン酸塩へ、亜セレン酸塩は還元型グルタチオンを介してセレン化水素

となる。セレン化水素はセレノシステインを経て、セレン含有蛋白質となり生理作用に關与する^[4]。

反芻動物の排泄経路は、経口摂取の場合は糞便が主で、注射投与の場合は尿が主である。ヒツジの糞便中のセレンは大半が食餌の未吸収分で、残りは胆汁、膵液、腸内分泌由来である^[4]。

セレンの摂取量が増加すると尿中に解毒代謝物であるトリメチルセレノニウムイオン量が増加し、中毒レベルでは呼気中にジメチルセレナイドが含まれる^[4]。

経口摂取でセレンの平均濃度が高い臓器は腎臓と肝臓で^[6]、低いのは脳と筋肉である^[7]。

体内の蓄積性は、動物の摂取状態により大きく異なる。健常な状態では、有害なレベル（正常の摂取量の10～100倍以上）を摂取すると、健常な場合、肝臓、腎臓、筋肉などの組織中のセレン濃度は増加するが、吸収とともに排泄が始まるので、組織中に連続してセレンが蓄積することはない^[6]。

一方、セレン欠乏状態では、精巣、甲状腺、副腎、脾臓、脳などへの蓄積が増し、尿への排泄が抑制される^[4]。また、セレン摂取量が増加とともに、乳汁や卵中の濃度は高くなる^[6]。

ヒトが直接摂取する動物性食品では、セレノシステインが主な形態で存在する^[8]。

(2) 許容試験

- 飼料添加物製品(5.7 mg Se/kg)の給餌による産卵鶏の畜産学的なパラメータは、高い影響を受けているとは考えられない。給餌群と対照群の間では、非エステル型脂肪酸が、給餌群（平均0.4mmol）が対照群（平均0.8mmol）より大幅に低くなった点以外、大きな差は見られなかった^[5]。
- 仔豚の実験で、飼料添加物製品からセレン5 mg Se/kgの高値投与群、0.3 mg Se/kgの低値投与群および未投与の対照群の間で、畜産学的パラメータの差はみられなかった。高値投与群は飼料添加物製品によるセレン過剰摂取による副作用やセレン中毒特有の脱毛症状はなかった^[5]。
- 乳牛実験で、補助剤セレンを未投与の対照群における牛乳生産量は4,185 L、飼料添加物製品の0.3 mg Se/kg DM (dry matter, 乾物量)を給餌した群は4,159 L、飼料添加物製品により5 mg Se/kg DMを給餌した群は4,005 Lであった。飼料添加物製品の高用量群にて、牛乳生産量が少し減少しているが、重要性はないとした。またミルク成分である脂肪と蛋白質についても、飼料添加物製品による影響はないとした^[5]。

(3) セレンの残留性

- ・ セレン酸バリウムを皮下投与した牛の可食組織に含まれるセレンの食事摂取量（接種部位を除く）は、ヒト一人あたり約145 μg /日であった。投与直後の接種による単回暴露での残留は、セレンではヒト一人あたり最大500 mg Seと推定される⁹⁾。
- ・ 若い雌・雄羊を均等に群分けし、各群に0.1、0.5 mg Se/kg 体重のセレン酸ナトリウムおよび0.8、1.4、2.9 mg Se/kg 体重のセレン酸バリウムを単回皮下投与した。セレン酸ナトリウム投与群では、臓器のセレン平均濃度が急ではあるが一時的に増加し、高値投与群における肝臓ではその増加が顕著であった。14、28、56、112日の肝臓のセレン濃度は、それぞれ169、62、25、6.9 mol/kg DMと推移し、14日目の濃度は対照群の15倍であった。セレン酸バリウムでは、投与量が増加すると臓器のセレン平均濃度が徐々に増加した。糞便中のセレン平均濃度も増加した⁹⁾。
- ・ セレン酸ナトリウムにおいて一時的にセレン平均濃度が増大したのは、肝臓のセレンが消化管に蓄積や排泄による毒性に対する保護作用が働いたことを示唆した⁹⁾。
- ・ セレン酸バリウムについては、若い羊ではセレンの毒性は生じない、または臓器におけるセレンの残留量が人の消費に対して推奨する濃度を越えることはない、と結論づけた。ただし、セレン酸バリウムは、皮下接種の部位についてはセレン酸バリウムの蓄積が122日経過しても残っているため、接種部位は首あるいはヒトが食べない部位にすべきと報告している⁹⁾。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、動物用医薬品などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はセレンである。

以下、ヒトが経口摂取するセレンの毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 水溶性セレン化合物は、実験動物において比較的高い急性毒性を示す。亜セレン酸ナトリウムの経口LD₅₀は、ウサギでは1 mg Se/kg、マウスでは3 mg Se/kg、ラットでは4.8~7 mg/kgである。大半の試験動物において餌中のセレン含有量が25 mg/kgだと急性毒性を誘発する。臨床症状は心停止に伴う痙攣のような神経毒性だけでなく、胃腸障害、心臓毒性作用が主である。セレンを蓄積した作物を食べた家畜が、“暈倒病”症候群になる報告がされている。

家畜の主な臨床症状は、視野狭窄や神経毒性作用である。^[4]

- ・ セレン元素は低溶解性のため、亜セレン酸ナトリウムやセレン酸塩より毒性は低い。Swiss Websterマウスに0.5%メチルセルロースに懸濁したセレン（粒子径1-30 μm ）を単回経口投与した試験では、経口LD₅₀は6,700 mg/kgであった^{[10][11]}。
- ・ 牛と羊がセレンを含む草を食べた場合、その急性中毒症状は、頻脈・虚脈、呼吸困難、腸の膨張、多尿症、チアノーゼ、衰弱、呼吸困難による死亡などがある。剖検後の主な所見は、出血、滑筋の弛緩である^[7]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 5 mg Se/kg feedを含有する亜セレン酸ナトリウム（0.25 mg/kg 体重相当）をラットに長期給餌したところ、発育遅延がみられた。より高い用量摂取6.4~8.0 mg Se/kg feed（0.3~0.4 mg Se/kg 体重相当）では、肝臓の変化、貧血、脾腫大、膀胱腫大、死亡率の上昇がみられた^[4]。
- ・ ラットとマウスにセレン化合物を慢性および亜慢性に投与した場合、成長率、腎臓や生殖能に副作用が起きる。家畜では失明や呼吸困難が伴う暈倒病が発症する。マカク属サルにセレンメチオニンのNOAELは300 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日で、セレン暴露期間中の中毒症状として、食欲低下、嘔吐、体重減少がみられた^[10]。
- ・ 飼料添加物セレン化合物（一般的にセレン酸ナトリウム）を摂取したラットは、有毒な野外草を摂取するラットと急性、亜急性、慢性の病理学的所見が類似している。100ppmのセレン酸ナトリウムを摂取したラットは、8-16日で全て死亡し、50ppmでは10-97日で全て死亡した。摂取濃度15ppmでは72日以上生きたが、食物摂取量は通常の半分であった。7.5ppm（約0.37 mg/kg/日）では全てが6ヶ月間生き延び、成長は正常であった^[12]。

(3) 発がん性試験

- ・ EPA IRIS（2000年）：分類D（ヒトへの発がん性には分類できない物質）^[13]。
- ・ IARC評価結果：Group 3。（動物・ヒトについて証拠不十分なため、ヒトへの発がん性を評価できない物質として分類）（Selenium [7782-49-2] and selenium compounds : Vol. 9, Suppl. 7; 1987）
- ・ セレンの経口暴露により発がん数の増加が報告される一方で、セレンはあるタイプのガンに対して抑制作用を示す報告も多くされている。ごく最近の国際評価によれば、低用量あるいは適用量ならば、セレン化合物は発がん源として働かないことを示唆している^[4]。
- ・ Osborne-Mendelラットにセレン含有トウモロコシまたは小麦、5-10ppmを2

年間投与した。投与群の生存率は対照群に比べ低かった。投与群53/126(42 %)が18ヶ月以上生き延びた。53匹中43匹(81 %)が肝硬変を呈し、11匹(21 %)が肝細胞腺腫になった^[14]。

- ・ F344雄マウスに、発がん物質DMAB(3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl)で前処理した基礎飼料(40週間、カテコール0.8 %、レスルシノール0.8 %、ヒドロキノン0.8 %、セレン2ppmなど)を40週間に渡り給餌したところ、前立腺の異形過形成や癌化を認めた。しかし、この病巣はDMAB未処理の対照群と差はなかった。他の臓器に関しても、癌の大きな増減はなかった^[15]。
- ・ 1,437匹のWistar系ラットに亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム0.5-16ppmを生涯投与しても、腫瘍の発現はみとめられなかった^[16]。
- ・ セレンを0.1~6ppmの経口および0.005 %の経皮貼付による投与試験を行った結果、ラット、マウス、ハムスターで、幾つかの発がん物質により誘発されたがんが皮膚、肝臓、気管、腸、肺において抑制されていることを確認した。これよりセレンは脂質過酸化によって生じる細胞損傷を抑える可能性があるという仮説を立てた^[17]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 亜セレン酸ナトリウムやセレン酸ナトリウムの*in vitro*の遺伝毒性(Ames試験)では一部陽性であった。*in vivo*では、サルに0.24 mg Se/kg 体重/日のセレノメチオニンを2週間経鼻胃挿管で投与した結果、骨髄にて小核数の増加がみられた。ヒトでは0.05~0.005 mgSe/kg 体重/日の亜セレン酸ナトリウムを筋肉注射または経口で1~13.5ヶ月摂取した結果、染色体異常や姉妹染色分体交換の増加はみられなかった。ヒトで異常がみられなかったのは低用量摂取であったため、ヒトへのセレン化合物暴露は突然変異リスクに関与する可能性がある^[4]。
- ・ セレン化合物の遺伝毒性試験は相反している結果が数多くある。セレン酸や亜セレン酸では*Salmonella*株TA100に弱い突然変異があった。グルタチオンの存在下では不定期なDNA合成、姉妹染色分体交換、染色体異常が観察された。ハムスターの骨髄における*in vivo*, *in vitro*の試験では、中毒になる亜セレン酸の用量で姉妹染色分体交換の増加がみられた。グルタチオンは活性酸素代謝産物の合成に必要であり、濃度依存作用の可能性があると提示されている^[10]。
- ・ セレン(元素)、二酸化セレン、セレン化ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム、ヒト全血液培地において姉妹染色分体交換(SCEs)が増加したが、セレン酸ナトリウムでは変異原性は認められなかった^[18]。
- ・ *Salmonella typhimurium*菌株 TA98, TA100, TA1537のAmes試験を行ったところ、セレン酸と亜セレン酸(12 μM)は変異原性があることを確認した

[19]。

- ・ 亜セレン塩（亜セレン酸や亜セレン酸ナトリウム）は*Bacillus subtilis*菌株17Aと45TにおいてDNA損傷を認めたが、セレン酸塩（セレン酸やセレン酸ナトリウム）は陰性であることを観察した[20]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ セレン化合物の生殖毒性試験について相反する結果が報告されている。以前のマウスの実験では、亜セレン酸ナトリウムを用いて0.57 mg Se/kg/日の飲料水を与えたところ第三世代で繁殖不振がみられた。他の報告では、飲料水として7 mg Se/kg 体重を13日間与えたにもかかわらず、精子や発情周期に影響はみられなかった。サルの実験では、セレノメチオニン30日間経口投与した後月経周期が変化した結果に基づき、NOAEL0.08 mg Se/kg 体重/日を算出している[4]。
- ・ 動物実験では、セレンは母体毒性や子孫の栄養不良に関与することが観察されているが、一方で放射線誘発による催奇形性などに対して保護作用が働くことも指摘されている。現データでは、セレン暴露と胎芽あるいは胎児に及ぼす毒性との関連性を示さないと評価している[4]。
- ・ セレノメチオニン300 μ g/kg 体重/日は用量依存の母体毒性が認められているレベルにも関わらず、最大300 μ g/kg 体重/日を投与しても、アカゲザルに有害な生殖影響はなかった[10]。
- ・ 生後21～186日齢のラットにセレンを含む小麦を摂取させた結果、成長遅延や繁殖能の低下がみられた。同小麦を摂取したラットの交配では不妊であった。摂取したラットとしていないラット（対照群）の交配では繁殖できたものもあるが、中毒になった雌は出産できなかった[21]。

4. ヒトの健康影響

(1) ヒトへの中毒事例

- ・ 35歳の女性が、セレン35 mg/gを添加したシリアル約10gを朝食に食べた30分後、嘔吐、下痢、痙攣、両腕に麻痺感を起こした。数日後回復したが、不正出血や激しい脱毛が起こった。摂取したセレン添加物の形態は、12 mg/gが亜セレン酸で残りはセレン元素であった[22]。
- ・ ヒトの慢性セレン中毒の症状は、うつ病、倦怠、神経過敏、皮膚炎、胃腸障害、眩暈、ニンニク臭呼気と汗、過剰な虫歯がある。特殊な例として、爪の欠損、部分脱毛がある[23]。
- ・ 中国のセレン含有濃度が高い土壌地域に住む約400名を対象に、セレン平均

暴露量が男性では1,438、195、70 μ g/日、女性では1,238、198、62 μ g/日のように暴露レベルごとに群分けし、セレン暴露と毒性の関連性を調査した。セレン中毒を呈したのは349人中5人だけであった。臨床症状は、呼吸や尿のニンニク臭、厚めで脆弱爪、脱落爪、ヘモグロビン濃度の低下、斑状歯などであった。血液生化学パラメータの変化（プロトロンビン時間の延長）があったのは一日摂取量750～850 μ g/日以上であった。セレン中毒症状が出始める最小血中セレン濃度は1.35 mg/L、一日セレン摂取量は1.261 mgとした。中毒症状が出ない血中セレン濃度は1.0 mg/Lで、一日セレン摂取量は0.853 mg Se/日とした。この研究でのNOAELは0.85 mg Se/日、LOAELは1.26 mg Se/日と算出した^[24]。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年版)^[25]

日本人のセレン摂取量は平均で約100 μ g/日と推定されている。サプリメントから200 μ g/日のセレンを摂取すると、セレン一日摂取量は約300 μ g/日となる。耐容上限量は、セレンのサプリメント過剰摂取による健康障害発生を防止できる摂取量を目安とし、設定した。成人（18～69歳）の耐容上限量は、男性は280～300 μ g/日、女性は220～230 μ g/日である。

Ⅲ. まとめ

セレンはヒト・動物の微量必須栄養素であり、生体内ではセレン含有蛋白質として細胞の過酸化障害の防御などの重要な生理作用に関与している。

セレン化合物を家畜に投与すると、その動物性食品に存在する形態はセレン含有アミノ酸のセレノシステインである。健常個体の場合、セレン化合物を有害レベルで経口的に過剰摂取すると、組織中のセレン濃度は増加するが、吸収とともに排泄が始まるので、組織中にセレンが連続して蓄積することはない。ただし、動物用医薬品として使う場合には、接種部位（注射）における薬品残留の可能性が高い。

海外の動物用医薬品、飼料添加物の評価において、ヒトの食品安全性の懸念を示す報告書は見当たらない。EUは動物用医薬品のセレン酸塩類、亜セレン酸塩類について、MRL設定は不要と結論づけている。

セレンの毒性の所見では、ラットの経口LD₅₀は6,700 mg/kgと、毒性は低い。発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性は相反する結果があるため、明確でない。

可食臓器におけるセレンの残留量は、日本人の上限摂取許容量（約300 μ g/日）を超えることはない。

<参照>

- 1 吉川敏一、桜井弘編. サプリメントデータブック. オーム社, H17.3.20, 446p.
- 2 動物用医薬品データベース, 農林水産省 動物医薬品検査所
(http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 3 EMEA/MRL/580/99-FINAL
- 4 EMEA/MRL/249/97-FINAL
- 5 The EFSA Journal (2009) 992, 1-24
- 6 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p.
- 7 [HSDB] Clarke, M. L., D. G. Harvey and D. J. Humphreys. Veterinary Toxicology. 2nd ed. London: Bailliere Tindall, 1981., p. 70
- 8 鈴木継美、和田攻編. ミネラル・微量元素の栄養学. 第一出版, 1994.12.10, 522p.
- 9 JA Archer, GJ Judson. Selenium concentrations in tissues of sheep given a subcutaneous injection of barium selenate or sodium selenate. Australian Journal of Experimental Agriculture 34(5) 581 - 588
- 10 COT agenda and papers: 2 September 2008. The Al-Zn of element toxicity: A summary of the toxicological information on 24 elements. (TOX/2008/29 Annex B)
- 11 [RTECS] Laurence M. Cummins and Eugene T. Kimura. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 20, Issue 1, September 1971, Pages 89-96.
- 12 [HSDB] Hayes, W.J., Jr., E.R. Laws, Jr., (eds.). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 2. Classes of Pesticides. New York, NY: Academic Press, Inc., 1991., p. 558]
- 13 [HSDB][IRIS] U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Selenium and compounds (7782-49-2) Available from: <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris> on the Substance File List as of March 15, 2000
- 14 [IRIS] Nelson, A.A., O.G. Fitzhugh and H.O. Calvery. 1943. Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. Cancer Res. 3: 230-236. (Cited in US.EPA, 1989)
- 15 [CCRIS] NAKAMURA,A, SHIRAI,T, TAKAHASHI,S, OGAWA,K, HIROSE,M AND ITO,N; LACK OF MODIFICATION BY NATURALLY OCCURRING ANTIOXIDANTS OF 3,2'-DIMETHYL-4-AMINOPHENYL-INITIATED RAT PROSTATE CARCINOGENESIS; CANCER LETT. 58(3):241-246, 1991
- 16 [IRIS] Harr, J.R., J.F. Bone, I.J. Tinsley, P.H. Weswig and R.S. Yamamoto. 1967. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Selenium in Biomedicine, O.H. Muth, J.E. Oldfield, P.H. Weswig, Ed. Proc. 1st Int. Symp., Oregon State University, 1966. AVI Publishing Co., Westport, Conn. p. 153-178. (Cited in U.S. EPA, 1989)
- 17 [IRIS] Shamberger, R.J. 1985. The genotoxicity of selenium. Mutat. Res. 154: 29-48. (Cited in U.S. EPA, 1989)
- 18 [IRIS] Ray, J.H. and L.C. Altenburg. 1980. Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium. Mutat. Res. 78: 261-266.

-
- 19 [IRIS] Noda, M., T. Takano and H. Sakurai. 1979. Mutagenic activity of selenium compounds. *Mutat. Res.* 66: 175-179.
 - 20 [IRIS] Nakamuro, K., K. Yoshikawa, Y. Sayato, H. Kurata, M. Tonomura and A. Tonomura. 1976. Studies on selenium-related compounds. V. Cytogenetic effect and reactivity with DNA. *Mutat. Res.* 40: 177-184.
 - 21 [HSDB] National Research Council. *Drinking Water & Health Volume 1.* Washington, DC: National Academy Press, 1977., p. 361
 - 22 [HSDB] Friberg, L., Nordberg, G.F., Kessler, E. and Vouk, V.B. (eds). *Handbook of the Toxicology of Metals.* 2nd ed. Vols I, II.: Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1986., p. 499
 - 23 [HSDB] American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.* 6th ed. Volumes I, II, III. Cincinnati, OH: ACGIH, 1991., p. 1354
 - 24 [IRIS] Yang, G., R. Zhou, S. Yin, et al. 1989a. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue levels of the inhabitants. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 3(2): 77-87.
 - 25 日本人の食事摂取基準(2010年版)

【17 ソルビン酸】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬

2. 物質の一般名

和名： ソルビン酸

英名： sorbic acid

3. 化学名

IUPAC

英名： 2-Propenylacrylic acid

CAS. (No.110-44-1)

英名： (2E,4E)-2,4-Hexadienoic acid

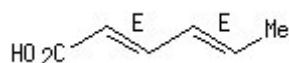
4. 分子式

$C_6H_8O_2$

5. 分子量

112.14

6. 構造式



7. 経緯

ソルビン酸は、保存料として使用される不飽和脂肪酸である。用途具体例としては、肉鶏・豚の飼料に添加される保存安定・生育促進剤^{[1][2]}、イチゴ・トマトなどのポストハーベスト腐敗防止剤^[3]、野菜・肉類のラップフィルム中に添加される抗菌・防黴剤用途^[4]などがある。

日本では、農薬としてソルビン酸塩を有効成分とする製剤は登録されていない。

ソルビン酸は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、食品衛生法による食品添加物としても指定されていることなどによる*。

食品安全委員会において、食品添加物として「ソルビン酸カルシウム」の食品健康影響評価を実施している。「ソルビン酸及びその塩類（ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム）のグループとしての一日摂取許容量、をソルビン酸として25 mg/kg 体重/日と設定する。」^[4]としている。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

JECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）は、1973年に、ソルビン酸、同カルシウム塩、同カリウム塩について、グループADIとして0～25 mg/kg 体重/日を設定した^[5]。

(2) EU : 農薬登録

ソルビン酸および塩類のEUでの農薬登録はないが、JECFAのデータをベースにSCFにより食品添加物として評価され、摂取基準値としてグループADIが0～25 mg/kg 体重/日と設定され^[6]、一定の使用基準下での使用が認められている^[7]。

(3) FDA : 食品添加物

米国ではソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩、同カルシウム塩がFDAによりGRAS（一般に安全と認められる物質）物質に登録されており、GMP下での加工食品への使用が認められている^[8]。FCCにも収載されている^[9]。農薬登録はない。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

2. 植物への影響

化審法における既存化学物質安全性点検において良分解性物質とされている[10]。

ソルビン酸は不飽和脂肪酸であり、 β -酸化機構により代謝分解される。哺乳類において十分な炭水化物の存在下では、カプロン酸、酪酸あるいはクロトン酸と同様に代謝され、最終的には水と二酸化炭素となる[11]。

ソルビン酸は、体内で大部分が β -酸化により二酸化炭素と水になるが、0.1%程度の痕跡量は、トランス、トランス-ムコン酸に酸化される[12][13]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

ラット・マウスへの経口・腹腔内投与によるLD₅₀、ウサギへの経皮投与によるLDは下表のとおりである。

試験種類	投与経路	試験動物	数値	参照
LD ₅₀	経口	ラット	7,360 mg/kg	14
LD ₅₀	経口	ラット雄 ラット雌	12,500 mg/kg 9,600 mg/kg	15
LD ₅₀	経口	マウス	3,200 mg/kg	16
LD ₅₀	腹腔内	ラット	800 mg/kg	16
LD ₅₀	腹腔内	マウス	2,820 mg/kg	17
LD ₅₀	皮下	マウス	2,820 mg/kg	17
LD	経皮	ウサギ	>1,000 mg/kg	18

雌雄のB6C3F1系マウスに、ソルビン酸を1,875～30,000 mg/kg 体重/日(1.25-20%対餌)、14日間、混餌投与した試験においては、20%投与群で雌1匹が途中死亡したのを除いて全例が生存した。体重は雌雄とも用量に相関して減少する傾向を示したが、対照群での値と比較すると、20%投与群を除く雌で高値を示した。摂餌量については、群間に明らかな差を認めなかった。血清生化学検査では、雄の20%投与群でアルカリフォスファターゼ活性、10%投与群でリポ蛋白濃度、雌雄のほぼ全投与群でチモール混濁試験値・総コレステロール濃度・アルブミン/グロブリン比・尿素窒素濃度が高値を示した。臓器重量について、雄の20%投与群を除く雌雄の全投与群に肝重量の増加と、ほぼ全投与群に精巣重量の減少を認めた。いずれの臓器においてもソルビン酸投与の影響を認めていないが、組織学的な検査成績は不明である[19]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 雌雄ラットに、ソルビン酸を250～4,000 mg/kg 体重/日(0.5-8.0 %対餌)、90日間、混餌投与した試験においては、8.0 %投与群の肝臓および腎臓について比重量の増加を認めた以外、いずれの被験物質投与群でも毒性学的変化を認めなかった^{[5][20][21]}。
- ・ 雌雄のイヌに、ソルビン酸を1,000 mg/kg 体重/日(4.0 %対餌)、90日間、混餌投与した試験においては、一般状態、体重、血液中ヘモグロビン濃度、各臓器・組織の組織学的検査結果のいずれにおいても、被験物質投与による毒性影響を認めなかった^{[5][20][21]}。

(3) 発がん性試験

- ・ 雌雄ラットで、ソルビン酸を40 mg/kg 体重/日、18ヶ月間混餌投与した。血液pH、C-反応性蛋白レベル、血液形態を対照群と比較した結果、血清セルロプラスミン、血清の完全性、白血球の食細胞活性に変化はなく、腫瘍の発生もなかった^[22]。
- ・ Wistarラットで、ソルビン酸を雄630-4,330 mg/kg 体重/日、雌850-5,690 mg/kg 体重/日、104週間混餌投与した試験では、雄4,330 mg/kg 体重/日(10 %対餌)と雌5,690 mg/kg 体重/日(10 %対餌)の場合、肝臓・腎臓に軽微な変化を認めたが、腫瘍発生は認められなかった^{[23][24]}。
- ・ 雌雄ASH/CSI系マウスで、ソルビン酸を80週間、1-10 %混餌投与した試験においては、5.0 %および10.0 %投与群で体重増加抑制と腎臓のわずかな肥大を除いて、被験物質投与による毒性影響を認めず、腫瘍の発生も認めなかった^{[23][25]}。
- ・ マウスで、ソルビン酸を88週間、15 %混餌投与した結果、3ヶ月時点で肝臓のグルタチオンレベルが対象群比40 %まで低下し、このレベルは12ヶ月時点まで継続し、試験終了時点では高い割合での肝がんの発生を認めた^[26]。
- ・ IARCでは、ソルビン酸についての評価はなされていないが、ソルビン酸の誘導体であるパラソルビン酸(Parasorbic acid [10048-32-5])についてはGroup 3。(動物・ヒトについて証拠不十分なため、ヒトへの発がん性を評価できない物質として分類)に分類されている^[27]。

(4) 遺伝毒性試験

・ DNA 損傷試験

枯草菌(*Bacillus subtilis* H17、M45)を用いたDNA 損傷試験(Rec-assay)(最高濃度5.0 mg/disk)では、S9mix 非存在下で陰性であった^[28]。

- ・復帰突然変異試験

Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535)を用いた復帰突然変異試験(最高濃度5,000 mg/plate)では、S9mix 非存在下で陰性であった^{[28][29]}。

- ・遺伝子突然変異試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いた遺伝子突然変異試験(最高濃度1,050 µg/mL)では、突然変異の有意な増加はみられなかった^[30]。

- ・不定期DNA合成(UDS)試験

ヒト培養細胞株(A549)を用いた不定期DNA合成(UDS)試験(最高濃度2,000 µg/mL)では、S9 mixの有無にかかわらず陰性であった^[29]。

- ・DNA切断試験

ヒト肺がん由来培養細胞株(A 549)を用いたDNA 切断試験(最高濃度2,000 µg/mL)では、S9 mixの有無にかかわらず陰性であった^[29]。

- ・染色体異常及び姉妹染色分体交換(SCE)試験

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験(濃度はいずれも最高濃度1,050 µg/mL)では、染色体異常と、最高濃度においてのみSCEの有意な増加がみられた^[30]。

- ・*in vivo* SCE 試験

マウスへの単回経口投与によるSCE 試験(最高用量5,000 mg/kg 体重)では、いずれも陰性であった^[29]。

- ・小核試験

マウスへの経口投与による骨髓小核試験(最高用量5,000 mg/kg 体重)では、陰性であった^[29]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・雌雄のSD 系ラットにソルビン酸を10%対餌(5,000 mg/kg 体重/日)、120日間混餌投与した。また、60日間混餌投与した後、同一群内の雌雄を交配させて得た雌雄のF1に親ラットと同様に70日間混餌投与し、雌雄のF1を交配させた。ソルビン酸投与群の雄ラットで低体重、雌雄の親ラット及び雄F1で肝比重量の有意な増加が認められた^{[8][12][20][31]}。
- ・二世代試験の第1世代として行われた雌雄のラットにソルビン酸5.0%対餌

(2,500 mg/kg 体重/日)を一生涯混餌投与した試験において、ソルビン酸投与群の平均寿命は雄811日・雌789日、対照群のそれは雄709日・雌804日であった。腫瘍については両群それぞれ2個の発生を認めた。臓器重量については両群間に差を認めず、肝臓・腎臓・心臓・精巣には異常所見を認めなかった。第2世代ラットに250日間混餌投与した試験では、肝臓・腎臓・心臓・精巣に異常所見を認めなかった^{[5][20]}。

- ・ 二世世代試験の第1世代として行われた雌雄のラットにソルビン酸0.1～5.0%対餌(50～2,500 mg/kg 体重/日)を1,000日間混餌投与した試験においては、対照群とソルビン酸投与群間で、成長・一般状態・生存期間・繁殖性に差がなかった。また、第2世代ラットに5.0%対餌のソルビン酸を252日間混餌投与しても被験物質投与に起因した組織学的変化は認められなかった^{[5][20][32]}。

4. ヒトの健康影響

(1) ヒトの中毒事例

- ・ ヒトでの最小経口致死量は5-15/kg 体重と推定される^[33]。
- ・ ソルビン酸及びソルビン酸カリウムが特定のヒト集団に過敏性反応、特に接触性蕁麻疹を起こすとの報告があり^{[6][12]}、乳酸に特に過敏な人はソルビン酸に対しても過敏性反応を示すとの知見もある^[12]。慢性蕁麻疹の90症例を対象とした臨床研究によると、うち4%がソルビン酸もしくは他の食品添加物(安息香酸、タートラジン、サンセットイエロー)に反応を示している^[12]。
- ・ その他、口腔内の灼熱感または過敏性腸症候群を示した人でパッチテストを行ったところ、ソルビン酸に陽性を示した症例報告もあるが、発現頻度が極めて低く、正確な評価は困難であり、明確にするにはさらなる研究が必要であるとされている^{[12][34][35]}。

(2) 日本人の食事からの推計摂取量

- ・ マーケットバスケット調査による推計

「あなたが食べている食品添加物」(平成13年食品添加物研究会編)によると、食品から摂取されるソルビン酸及び同カリウム塩(ソルビン酸として)の摂取量は、加工食品からの摂取が主と考えられ、1997年の調査において19.6 mg/人/日であり、年々減少する傾向にある^{[36][34]}。また、2003年度調査では、摂取量は13.6 mg/人/日であり、ADI(JECFA: 25 mg/kg 体重/日)比は1.08%である。なお、その約90%は魚介・肉類及び果実・野菜・海草類に使用された添加物からの摂取による^[37]。

- 生産量調査による推計

平成16年度厚生労働科学研究によると、食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるソルビン酸及び同カリウム塩の摂取量は、ソルビン酸として約31.1 mg/人/日と推定されており、ADI (JECFA : 25 mg/kg 体重/日) 比は2.5 %である^[38]。

Ⅲ. まとめ

評価状況: ソルビン酸は食品添加物としては世界中で登録・使用されているが、農薬としての登録は見られない。最終食品中での残留影響が見られない範囲内で、飼料添加物またはポストハーベスト保存剤として使用されていると考えられる。

毒性試験の知見: ソルビン酸の急性経口毒性は小さく、発がん性も認められなかった。反復経口投与毒性については、5.0 %対餌までの投与量の範囲内では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられる。遺伝毒性については、一部の*in vitro*染色体異常試験、SCE 試験において陽性の報告があるが、その他ほとんどの試験において陰性の結果であった。

ソルビン酸は食品添加物として、日本国内を含め世界で広く使用されているが、食品添加物として摂取する推定量はJEFCAの定めたADI値25 mg/kg 体重/日の1 ~2.5 %程度である。

<参照>

- 1 [HSDB]Kirk-Othmer Condensed Encyc. Chem. Tech. 1985 p.1092
- 2 [HSDB]Gerhartz, W. (exec ed.). Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 5th ed. Vol A1: Deerfield Beach, FL: VCH Publishers, 1985 to Present., p.VA24 510
- 3 [HSDB]Furia, T.E. (ed.). CRC Handbook of Food Additives. 2nd ed. Cleaveland: The Chemical Rubber Co., 1972., p.230
- 4 食品安全委員会、添加物評価書 ソルビン酸カルシウム、2008年11月
- 5 [安全委員会]JEFCA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents. WHO Food Additives Series No.5. IPCS INCHEM. (1973)
- 6 [安全委員会]Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food. Report of the SCF Thirty-fifth Series. (1996) :19-22
- 7 [安全委員会]Office for Official Publications of the EC. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners. Consolidated Text, Consleg: 1995L0002-29/01/ (2004) :1-8, 20-24
- 8 [安全委員会]Food and Drug Administrations, HHS. Part 182-Substances Generally Recognized as Safe, Subpart D-Chemical Preservatives. 21CFR Ch.1, pp.467-478 (4-1-07 Edition)

-
- 9 [HSDB]Lewis, R.J., Sr (Ed.). Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th ed. New York, NY: Van Nostrand Rheinhold Co., 1993, p.1077
 - 10 化審法データベース
(http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/direct.do?table_name=bunchiku&k_no=0671)
 - 11 [安全委員会]Melnic D, Luckmann FH, Gooding CM. Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. V. Resistance of Sorbic Acid in Cheese to Oxidative Deterioration. Food Res. (1954) 19: 33-43
 - 12 [安全委員会]Walker R. Toxicology of Sorbic Acid and Sorbates. Food Addit. Contam. (1990) 7: 671-676
 - 13 [HSDB]Parke, D.V. The Biochemistry of Foreign Compounds. Oxford: Pergamon Press, 1968., p.141
 - 14 [RTECS WG2100000]Journal of Industrial Hygiene and Toxicology (Cambridge, MA) V.18-31, 1936-49. Volume (issue)/page/year:30,63,1948
 - 15 [安全委員会]内田雄幸、内藤克司、安原加壽雄、大場栄、佐藤千百合、下温湯シヅ他、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、およびそれらの併用時の急性経口毒性に関する研究。衛生試験所報告。(1985) 103: 166-171
 - 16 [RTECS WG2100000]"Patty's Industrial Hygiene and Toxicology," 3rd rev. ed., Clayton, G.D., and F.E. Clayton, eds., New York, John Wiley & Sons, Inc., 1978-82. Vol. 3 originally pub. In 1979; pub. as 2nd rev. ed. in 1985. Volume(issue)/page/year: 2C,4953,1982
 - 17 [RTECS WG2100000]Journal of Pharmacy and Pharmacology. (Pharmaceutical Soc. of Great Britain, 1 Lambeth High St., London SE1 7JN, UK) V.1- 1949- Volume(issue)/page/year: 21,85,1969
 - 18 [RTECS WG2100000]Union Carbide Data Sheet. Vol.7, p.14, 1965Union Carbide Data Sheet. (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) Volume(issue)/page/year: 7/14/1965
 - 19 [安全委員会]林裕造、環境化学物質の動物発がん試験に関する研究。昭和56年度厚生省がん研究助成金による研究報告書 (下)。(1981) : 999-1003
 - 20 [安全委員会]LSRO/FASEB. Evaluation of the Health Aspects of Sorbic Acid and Its Salts as Food Ingredients. National Information Service(NTIS) PB262663. (1975): 1-17
 - 21 [安全委員会]Deuel HJJr, Alfin-Slater R, Well CS, Smyth HFJr. Sorbic Acid as a Fungistatic Agent for Foods. I. Harmlessness of Sorbic Acid as a Dietary Component., Food Res. (1954) 19: 1-12
 - 22 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.5]Shtenberg, A.J. & Ignatev, A.D. (1970) Fd. Cosmet.Toxicol., 8, 369
 - 23 [安全委員会]Liebert MA. Final Report on the Safety Assessment of Sorbic Acid and Potassium Sorbate. J.Am.Coll.Toxicol. (1988) 7: 837-880
 - 24 [安全委員会]Gaunt IF, Butterworth KR, Hardy J, Gangolli SD. Long-term Toxicity of Sorbic Acid in the Rat. Food Cosmet. Toxicol. (1975) 13: 31-45
 - 25 [安全委員会]Hendy RJ, Hardy J, Gaunt IF, Kiss IS, Butterworth KR. Long-term Toxicity Studies of Sorbic Acid in Mice. Food Cosmet.Toxicol. (1976) 14: 381-386
 - 26 [HSDB]Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A,2B,2C,2D,2E,2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p.3616

-
- 27 IARC, Vol. 10, Suppl. 7; 1987
 - 28 [安全委員会]Morita K, Ishigaki M, Abe T. Mutagenicity of Materials Related with Cosmetics. *J. Soc. Cosmet.Chem. Japan.* (1981) 15: 243-253
 - 29 [安全委員会]Jung R, Cojocel C, Muller W, Bottger D, Luck E. Evaluation of the Genotoxic Potential of Sorbic Acid and Potassium Sorbate. *Food Chem. Toxicol.* (1992) 30: 1-7
 - 30 [安全委員会]Hasegawa M, Nishi Y, Ohkawa Y, Inui N. Effects of Sorbic Acid and Its Salts on Chromosome Aberrations, Sister Chromatid Exchanges and Gene Mutations in Cultured Chinese Hamster Cells. *Food Chem. Toxicol.* (1984) 22: 501-507
 - 31 [安全委員会]Demaree GE, Sjogren DW, McCashland BW, Cosgrove EP. Preliminary Studies on the Effect of Feeding Sorbic Acid Upon the Growth, Reproduction, and Cellular Metabolism of Albino Rats. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* (1955) 44: 619-621
 - 32 [安全委員会]Lang, K. Die Vertraglichkeit der Sorbinsaure.
 - 33 [HSDB]Gosselin, R.E., H.C. Hodge, R.P. Smith, and M.N. Gleason. *Clinical Toxicology of Commercial Products*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976., p.11-48
 - 34 [安全委員会]Haustein UF. Burning Mouth Syndrome Due to Nicotinic Acid Ester and Sorbic Acid. *Contact Dermatitis.* (1988) 19: 225-226
 - 35 [安全委員会]Lamey PJ, Lamb AB, Forsyth A. Atypical Burning Mouth Syndrome. *Contact Dermatitis.* (1987) 17: 242-243
 - 36 [安全委員会]食品添加物研究会編。マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量-保存料。あなたが食べている食品添加物、食品添加物一日摂取量の実態と傾向、本編版。(2001): 20-23
 - 37 [安全委員会]厚生労働省。平成15年度マーケットバスケット方式による安息香酸、ソルビン酸、プロピオン酸、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸、アナトー色素、タール色素の摂取量調査
 - 38 [安全委員会]日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ。生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1指定添加物品目(第7回最終報告)第4章保存料。平成16年度厚生労働省科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業)(2005): 1024-1027

【18 鉄】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫剤）

動物用医薬品（ミネラル類製剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：鉄

英名：Iron

3. 化学名

IUPAC

英名：Iron

CAS. (No. 7439-89-6)

英名：Iron

4. 分子式

Fe

5. 分子量

55.85

6. 構造式

Fe

7. 経緯

鉄は動植物の微量必須栄養素であり、陽イオンとして酸素の運搬などのエネルギー代謝に大きく関係している。植物では光合成活性に関与する。

日本では、農薬として、磷酸第二鉄を有効成分とする、ナメクジやカタツムリの防除を目的とした、殺虫剤として登録されている。磷酸第二鉄粒剤を、ナメクジやカタツムリが発生あるいは加害を受けた場所または農作物の株元に配置する。製剤の摂取により、ナメクジやカタツムリに内臓器官に生理的変化を起こし、死に至らす作用がある。

動物用医薬品については、デキストラン鉄、硫酸鉄、酸化鉄を有効成分とする、牛、羊、豚の鉄欠乏性貧血の治療や、牛、馬、豚、羊、ミンク、鶏等の鉄の補給や鉄欠乏による疾病の予防・治療を目的とした製剤が、代謝性用薬およびミネラル類製剤として承認されている。代謝性用薬（デキストラン鉄含有）の例では、牛に2～5mL/頭/日の用量で連日ないし隔日に筋肉内注射される。ミネラル類製剤（硫酸鉄含有）の例では、牛、馬、羊に、体重100kg当たり0.6～15gを経口投与される。

飼料添加物については、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、硫酸鉄（乾燥）、クエン酸鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム、DL-トレオニン鉄、フマル酸第一鉄、ペプチド鉄が指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

鉄は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」、「③海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」である。

EUにおいても「残留基準無し・使用方法制限無し」と設定されている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EUの登録状況(2009年現在)

EUの登録状況は下表の通りである。

用途	物質	基準
農薬	Iron sulphate	No MRL required, ADI:0.8 mg/kg 体重/日, ARfD:Not appl., AOEL:0.38 mg/kg 体重/日
動物用医薬品	Iron dichloride, Iron sulphate, Iron ammonium citrate, Iron dextran, Iron glucoheptonate Iron fumarate	Council Regulation (EEC) No. 2377/90, Annex II (全食用種に対し、MRL設定が不要)

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

(2) EMEA (1998, 2008年) : 動物用医薬品の評価^{[1][2]}

EMEAは、動物用医薬品である塩化鉄(II)、硫酸鉄(II)、フマル酸鉄は、MRLの設定は不要で、全ての食用動物 (All food producing species) に対してCouncil Regulation (EEC) No. 2377/90のAnnex II (MRLの設定が不要) に含めると結論づけている。

3物質はいずれも、鉄欠乏性貧血や鉄欠乏症の予防や治療に用いられ、例えば硫酸鉄の投与量は牛で8～15g/頭、豚で0.5～2g/匹となる。静脈注射液0.01%は、投与量は0.25～0.5 mg/kg 体重となる。各物質の評価の主な判断根拠は以下の通りである。

① 塩化鉄(II)、硫酸鉄(II)

鉄はヒトにおいて必須元素であり、正常な摂取成分である。

ラットとマウスを用いた硫酸鉄の急性毒性試験では、経口LD₅₀は319～680 mg/kg 体重であり、鉄は弱毒性であった。反復経口毒性、許容試験、生殖毒性、変異原性、発がん性、免疫毒性については、データがないか有害性の知見は得られない。

投薬した食用動物は、投与期間あるいは直後に屠殺しない。

硫酸鉄や塩化鉄(II)を推奨量で投与した後の標的動物の残留減衰試験は実施していないが、推奨範囲で投薬した可食組織に残留する鉄量は、JECFA (1983年) が定めるPMTDI 0.8 mg/kg 体重を越えることはない。よって、消費者へのリスクはないと判断する。

② フマル酸鉄

数種の鉄塩は既にCouncil Regulation (EEC) No. 2377/90のAnnex IIに属する。フマル酸は食品添加物として登録され、Council Regulation (EEC) No. 2377/90のAnnex IIに属する。

フマル酸鉄は溶液中に完全に解離する。鉄塩やフマル酸の評価結果はフマル酸鉄にも適用される。

フマル酸は新しい有効成分として考えない。よって、MRLの設定が不要である。

(3) EFSA (2005年) : 飼料添加物^[3]、食品添加物^[4]の評価

FEEDAPパネル (2005年) は、キレート鉄の鉄、銅、マンガン、亜鉛の必須栄養素を含む合成飼料グレードグリシンの安全性を評価している。製品はグリシン液に硫酸塩を混合して、加熱した後、さらにケイ酸塩などの賦形剤と保護

皮膜剤を混和・乾燥して造られる。

4栄養素のキレートを全て同時に使用する場合、グレードグリシンの総添加量は10g/kgを超える。これは蛋白質の総摂取量に影響するが、代謝的な重要性はないと考える。試験対象の飼料添加物は食用動物に対して安全であり、消費者の安全性についてもリスクの懸念はないと判断している。(評価書には詳細な許容試験は記されていない)

EFSA (2005年) は、ヒトの鉄の許容上限摂取量 (tolerable Upper intake Level, UL) について、次の考え方にに基づき設定しないと報告している。

- ・ 補給剤 (硫酸鉄、フマル酸鉄) として非ヘム鉄を50~60 mg/日を短期間に経口摂取した後に起きた胃腸の有害報告データは、UL設定には不十分である。
- ・ 鉄の摂取と鉄形態の生化学的指標、生化学的指標と実際の体内貯蓄、体内貯蓄と副作用の間において相関性が弱い。
- ・ 鉄摂取と慢性疾患の関連性について確信的な裏づけがない。

(4) EPA (1993, 2008年) : 農薬の評価^{[5][6]}

EPAは、鉄塩(iron salt)は低毒性であることや、鉄塩はフレーバー剤や栄養補給剤として食品添加物として認可されていること(40 CFR 180.2(a))、ヒトや家畜の代謝系で本来の機能を有するということから、鉄塩農薬の経口暴露によるヒトへのリスクは無視できるとしている。

現時点では、米国、メキシコ、カナダ、CODEXのMRLはない。

(5) APVMA (2009年) : 農薬の評価^[7]

オーストラリア政府APVMAは農薬・硫酸鉄をMRL standardのTable 5に分類している。

(6) JECFA (1983年) : 食品添加物の評価^[8]

JECFAは、着色剤としての酸化鉄および水和酸化鉄のADIを0.5 mg/kg 体重と設定している。着色剤の酸化鉄、妊娠や授乳中のサプリメント剤、治療用の鉄剤を除く、すべての鉄のPMTDIは0.8 mg/kg 体重/日と設定している。

2. 動植物への影響

(1) 動物の動態

経口的に摂取された鉄は、体内で鉄の要求がないと、大半が吸収されず糞便中に排泄される。欠乏状態など要求性が高まると、腸管から吸収される。腸管上皮細胞に取り込まれた鉄は貯蔵鉄プールに入った後に、生体の要求に応じて血中に排出される。血液中では、3価の鉄イオン(Fe^{3+})の状態が存在し、トランスフェリンと結合し、各臓器や造血組織に輸送される^[9]。

鉄の形態は、脾臓、肝臓、腎臓、骨髄では鉄含有蛋白質であるフェリチンとして存在する^[10]。血中にはトランスフェリンの形で移動し、赤血球中はヘモグロビン中に存在する^[11]。貯蔵ではフェリチン、ヘモジデリンとして存在する^[10]。

老廃した赤血球は脾臓で破壊され、鉄は放出されるが、そのまま排泄されることはなく、ヘモグロビンに再合成される。健常状態では、鉄の吸収が高くなっても、鉄の再利用機構が効率的に働くことで、体内の恒常性が維持される^{[9][11]}。

鉄の分布については、体内全量の60~70%はヘモグロビン、残りは筋肉ミオグロビン、シトクロム、トランスフェリン、フェリチン、ヘモジデリンなどに含まれる。体内の鉄含量は、動物種、年齢、性、栄養、健康状態により異なる^[11]。鉄含有飼料の過剰摂取は消化不良を起こし、リンの利用を抑制する^[10]。魚、鳥、獣肉類など動物性食品中はヘム鉄で存在する^[12]。牛の乳汁中にフェリラクチン(ferrilactin)という鉄蛋白が低濃度で存在する^[13]。

(2) 植物の動態

植物は、土壌中の不溶性鉄を微生物の鉄溶解性物質や根の細胞膜から分泌されるATPアーゼによって可溶化するプロセスを経て、根から吸収する。可溶化された鉄は3価の陽イオン (Fe^{3+}) で、根の表皮細胞に到達した後、その細胞膜に存在する3価鉄イオン還元酵素により2価の鉄イオン (Fe^{2+}) に還元される。 Fe^{2+} は、細胞膜のトランスポーターを経て細胞膜に取り込まれる^[14]。

根に吸収された鉄のうち、根端分裂組織に使われるもの以外は、速やかに地上部の経葉の基部や頂芽、新葉に移行する。新葉では葉の展開に伴い、葉緑体(クロロプラスト)が盛んに分裂し、クロロフィルの合成が活発なため、鉄の要求性が非常に高い^[14]。

植物体内では、呼吸の電子伝達系の蛋白質であるチトクロム (cytochrome)、酸化酵素のペルオキシダーゼ (peroxidase)、分解酵素のカタラーゼ(catalase)、光合成エネルギー伝達蛋白質のフェレドキシン(ferredoxin)の構成要素として存在する^[15]。

植物性食品では非ヘム鉄として存在する^[12]。

(3) 動物の許容性

鉄過剰症は摂取量や成長速度の低下がみられる。子牛、家禽、羊の副作用発

現の鉄の最小投与量は500ppmであるのに対し、子羊は210ppmで投与後1ヶ月下痢症状であった。豚は3,000ppmで、5,000ppmになると増体重や摂取量が低下し、リン欠乏症を呈した。高濃度の鉄はリン、銅、ビタミンEの代謝を阻害するため、銅濃度が高い場合、鶏における鉄の最小副作用発現量は1,600ppmと高い^[16]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、農薬、動物用医薬品および飼料添加物などを投与した農作物・家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質は鉄である。

以下、ヒトが経口摂取する鉄の毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 鉄の急性毒性症状は、急激な浅呼吸、昏睡、痙攣、呼吸困難、心停止が特徴である。下痢や嘔吐も起こる。剖検では、消化管にうっ血や出血、胃腸粘膜にびらんや壊死がみとめられる^[8]。
- ・ マウスとラットの急性毒性試験では、硫酸鉄の経口LD₅₀は319～680 mg/kg体重であった。鉄は弱毒性であるとした^[1]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 塩化鉄(II)および硫酸鉄の反復経口投与試験は実施しなかった。(EMEA, 1998年)^[1]
- ・ ネコに鉄1,900ppm (0.19 %, 酸化鉄として0.27 %に相当)を含んだ猫用固形飼料を2～9年間与えたが、副作用は報告されなかった^[8]。
- ・ 雄雌ミンクに酸化鉄0.75 %を与えたところ、繁殖、出産、授乳は対照群と同じであった。雄雌のミンクの子供に165日間酸化鉄を給餌した結果、毛皮の品質や成長は正常だが、急性ネフローゼや肝臓症がみられた^[8]。
- ・ イヌ10匹に対し酸化鉄の着色剤570 mg/lbを1～9年間給餌した。一日消費量は428 mg/匹であり、副作用はみられなかった^[8]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

ラットに既知の発がん性物質と鉄を慢性的・亜慢性的に経口投与したところ、鉄過剰量添加群では発がん物質の作用促進が、鉄欠乏量添加群は腫瘍抑制効果

がみられた^[1]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 塩化鉄(II)および硫酸鉄の遺伝毒性情報は無い^[1]。
- ・ *Saccharomyces cerevisiae* D-4株、*Salmonella typhimurium* TA-1535, TA-1537, TA-1538株を用いて、乳酸鉄、ピロリン酸第2鉄、オルトリン酸鉄、ナトリウムピロリン酸鉄(ferric sodium pyrophosphate)、硫酸鉄、グルコン酸鉄の変異原性試験を行ったところ、硫酸鉄ではTA-1537株を強く修復するフレームシフト突然変異が検出された。グルコン酸鉄では肝抽出液存在下でTA-1538株に変異原性がみとめられた。他の物質では陰性であった^[8]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 塩化鉄(II)および硫酸鉄による発生毒性の報告は得られなかった^[1]。
- ・ Wistar系ラットにドッグフード（酸化鉄）を570 mg Fe/lbを連続給餌し、8世代にわたり生殖毒性を観察した。ラットは25 mg Fe/日（ドッグフード20g/日に相当）を消費した。生殖毒性の徴候はみられなかった^[8]。
- ・ アルビノCD-1雌マウス24匹に硫酸鉄またはナトリウムピロリン酸鉄(ferric sodium pyrophosphate)を妊娠6～16日に経口挿管、Wistar系ラット24匹に同物質を妊娠6～15日まで毎日経口挿管し投与した。硫酸鉄では、マウスでは最大160 mg/kg 体重、ラットでは200 mg/kg 体重まで母体毒性または催奇形性を示さなかった。ナトリウムピロリン酸鉄では、マウスまたはラットともに最大160 mg/kg 体重まで母体毒性、催奇形性がみられなかった^[8]。

4. ヒトへの健康影響

(1) ヒトの中毒事例

- ・ 健常人が過剰な鉄を摂取して副作用が出ることは実証されたことがない。人が長時間鉄補給剤を飲むのは一般的ではない。硫酸鉄60 mgを毎日19年間服用した症例で副作用が全くなかったという報告がある。さらに、鉄が不溶性形態の場合、吸収はされない。しかし、鉄代謝異常の患者は鉄を摂取すると体内の鉄貯蓄が加速化し、早期の臨床的な徴候が発症する可能性があるため、リスクの懸念がある^[8]。
- ・ 突発性ヘモクロマトーシスは、鉄の過剰摂取でなくとも、鉄が組織に持続

的に蓄積していく遺伝性の代謝異常疾患である。臨床症状は40～60歳が最も多く発症し、男性のほうが女性より生じやすい。この疾患の罹患率は米国で1/10,000と推定されている^[6]。

- ・ 鉄の過剰摂取は鉄中毒を引き起こす。幼児が0.5g以上の鉄（約2.5gの硫酸鉄）を摂取した後、重篤な中毒症状が起きる可能性がある。致死量は、80～250 mg Fe²⁺/kg 体重である。重篤な中毒の特徴は、腸管上皮が損傷し、下痢や嘔吐に血が混じる。その後、アシドーシス、肝臓障害、心血管虚脱が起こる。100～400 mg/日の鉄摂取により消化管に症状が出る可能性がある^[1]。
- ・ スウェーデンの男女97人を対象に、非ヘム鉄サプリメント（フマル酸鉄60 mg Fe/日）、ヘム鉄・非ヘム鉄混合サプリメント（豚血液由来ヘム鉄2 mg Fe/日と、フマル酸鉄 16 mg/日）、プラセボを投与した結果、非ヘム鉄投与群は他の群に比べて便秘や胃腸症状などの副作用の有訴率が有意に高かった^[17]。
- ・ 成人に対しては、鉄の長期摂取に伴う慢性的な鉄沈着症の発生がある。鉄を大量に含んだビールの飲用や、鉄鍋からの鉄混入により生じるバンツー鉄沈着症（Bantusiderosis）があり、鉄摂取量が約100 mg/日を越えた場合に発生すると推定されている^[17]。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年版)^[17]

成人（18～69歳）の鉄の推奨量は男性7.0～7.5 mg/日、女性10.5～11.0 mg/日である。

耐容上限量は、FAO/WHOが定めた鉄の暫定耐容最大1日摂取量0.8 mg/kg 体重/日（サプリメント、鉄剤を除く）を用いて、成人男性50～55 mg/日、成人女性は40～45 mg/日と定めている。

III. まとめ

鉄は動植物の必須栄養素である。動物性食品では主にヘム鉄、植物性食品では主に非ヘム鉄として存在する。

経口的に摂取された鉄は、体内で要求されない限り、大半が吸収されず糞便中に排泄される。欠乏状態など鉄の要求性が高まると、腸管上皮で吸収が進み、トランスフェリンとして臓器や赤血球等に輸送される。このように鉄の要求に応じて体内吸収が調節されるので、鉄の恒常性維持は強い。よって、鉄含有の農薬、動物用医薬品、飼料添加物を散布・投与した農作物や家畜を摂取しても、健常状態ではヒト体内で鉄が蓄積することはない。

海外の鉄の評価では、農薬、動物用医薬品、飼料添加物を規定範囲で使用する限

り、健常人への経口暴露の安全性を懸念する報告はなく、特定なMRLの設定はない。EUでは農薬・硫酸鉄をADI 0.8 mg/kg 体重/日、JECFAでは食品添加物・鉄をPMTDI 0.8 mg/kg 体重/日（サプリメント剤や治療薬を除く）と定めている。

鉄の毒性については、ラットの経口LD₅₀は319～680 mg/kg 体重であり、鉄の毒性は弱い。発がん性の情報はないが、長期毒性、変異原性、生殖発生毒性は明らかな有害な所見はみられない。健常人が鉄を過剰摂取しても、副作用が出ることは実証されていない。

<参照>

-
- 1 EMEA/MRL/383/98-FINAL
 - 2 Doc. Ref: EMEA/CVMP/168439/2008
 - 3 The EFSA Journal (2005) 289, 1-6
 - 4 The EFSA Journal (2004) 125, 1-34
 - 5 EPA. RED FACTS, Iron Salts. EPA-738-F-93-002, February 1993.
 - 6 EPA. Iron salts, Summary Document, Registration Review: Initial Docket, December 2008, Case #4058. EPA-HQ-OPP-2008-0626
 - 7 APVMA. The MRL Standard, Maximum residue limits in food and animal feedstuff, November 2009. Table 5 Uses of substances where maximum residue limits are not necessary.
 - 8 JECFA. 571. Iron (WHO Food Additives Series 18)
 - 9 吉川敏一、桜井弘編. サプリメントデータブック. オーム社, H17.3.20, 446p.
 - 10 神立誠監. 家畜栄養学. ANIMAL NURITION McDONALD, EDWARDS and GREENHALGH., 1987.6.15, 第3版.565p
 - 11 小野寺良次、星野貞夫、板橋久雄他. 家畜栄養学. 川島書店, 1989.4.5, 340p.
 - 12 鈴木継美、和田攻編. ミネラル・微量元素の栄養学. 第一出版, 1994.12.10, 522p.
 - 13 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p.
 - 14 森 敏、前 忠彦、米山忠克：植物栄養学, 文永堂出版, 2001年12月20日（初版）
 - 15 矢崎仁也、小嶋博文：植物栄養学・肥料学, 医学研修出版, 1981年10月21日（第2版）
 - 16 Elizabeth H. Jeffery et al. 23. Nutritional Toxicologic Pathology, Handbook of Toxicologic Pathology, Second Edition, vol.1, 2002
 - 17 日本人の食事摂取基準(2010年版)

【19 銅】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺菌剤）

動物用医薬品（ミネラル類製剤）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：銅

英名：Copper

3. 化学名

IUPAC

英名：Copper

CAS. (No.7440-50-8)

英名：Copper

4. 分子式

Cu

5. 分子量

63.55

6. 構造式

Cu

7. 経緯

銅は、動植物において微量必須栄養素で、体内では酵素成分としてエネルギー合成など重要な生理反応に大きく関与する^[1]。

日本では、動物用医薬品として、硫酸銅を有効成分とする、牛、馬、豚、羊、ミンク、鶏等の銅の補給や銅欠乏による疾病の予防・治療を目的とした製剤が、ミネラル類製剤として承認されている。牛、馬、羊には、体重100kg当たり0.6～15g/日の用量で経口投与される。

農薬としては、水酸化第二銅、塩基性硫酸銅、塩基性塩化銅を有効成分とする、

稲、豆類、ばれいしょ、野菜、果実等の各種疫病の防除を目的とした製剤が、殺菌剤として登録されている。農作物に散布すると、銅イオンにより病原菌の生理活性を抑制する殺菌作用がある。

飼料添加物については、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、ペプチド銅、硫酸銅(乾燥・結晶)が指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

銅は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」、「③海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」である。

EUにおいて残留基準無し・使用方法制限無しと定められている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EUの登録状況

EUの登録状況について下表に示す(2009年現在)。

用途	物質	EU 基準
農薬	Copper compounds	MRL:2~1,000 mg/kg 体重/日(食品別), ADI: 0.15 mg/kg 体重/日, ARfD: Not appl. AOEL: 0.072 mg/kg 体重/日
動物用医薬品	Copper chloride Copper gluconate Copper heptanoate Copper methionate Copper oxide Copper sulphate Dicopper oxide	Council Regulation (EEC) No. 2377/90, Annex II (全食用種に対し、MRLの設定はない)

(2) EFSA (2008年): 農薬の評価^[2]

EFSAは、代表的な市販農薬であるボルドー混合液、水酸化銅、塩基性塩化

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について(回答), 厚労省発食安第1128001号(平成17年11月28日)

銅、3塩基性硫酸銅、酸化銅(I)を用いて、銅(I)および銅(II)剤のADIおよびMRLを以下のように評価している。

・ADIの設定

WHO(1996年)が定めたヒト銅摂取量(成人0.2 mg Cu/kg 体重/日、子供 0.15 mg Cu/kg 体重/日)と、イヌの1年経口試験から得られたNOAEL 15 mg Cu/kg 体重/日から、銅の上限摂取量は0.15 mg Cu/kg 体重/日とした。上限摂取量の算出については、ヒトの銅摂取量に安全係数は適用せず、イヌのNOAELには安全係数100を適用した。(EFSAでは、銅は多量必須元素なためADIではなく、上限摂取量の方が適切な用語とコメントしている)

・残留試験の結果とMRLの設定

水酸化銅、塩基性塩化銅、ボルドー液、三塩基性硫酸銅、酸化銅 (I) などの農薬をトマトとブドウに規定範囲で散布し、銅の残留濃度を測定した。トマトについては、EU南部のみで農薬が使われていることから、EU南部の残留濃度をトマトのMRLとした。ブドウについてはEU南部・北部ともに、生食用ブドウとワイン用ブドウのMRLが明確に異なることから、生食用、ワイン用に設定した。

農薬・水酸化第二銅、酸化銅、硫酸銅の対象作物はトマト、ブドウなどであり、家畜の餌ではない。家畜における残留物質の代謝、分布、濃度の評価は不要である。

農作物	MRL
トマト (南ヨーロッパの試験結果に基づく)	5 mg/kg
生食用ブドウ (南ヨーロッパの試験結果に基づく)	20 mg/kg
ワイン用ブドウ (南・北ヨーロッパの試験結果に基づく)	50 mg/kg

(3) EMEA (1998年) : 動物用医薬品の評価^[3]

EMEAは、動物用医薬品としての塩化銅、酸化銅、グルコン酸銅などの銅化合物について安全性を評価し、全食用動物に対してCouncil Regulation(EEC) No. 2377/90のAnnex II (MRLの設定が不要な物質) に含めると結論づけている。結論の根拠は以下の通りである。

- ・ 銅は生体の必須元素であり、日常の食事摂取成分である。また、飼料添加物として認可されている。
- ・ 銅経口摂取による毒性の知見：短期・長期毒性では、単胃動物は銅の高用量摂取に対し耐性が強い (イヌのNOAELは5 mg/kg feed)。反芻動物は、

例えば体重100kgの牛では、銅200 mg/頭を投与しても十分に耐性だが、一時的に銅中毒の症状になる。600 mgの投与量では急性毒性が生じる。生殖発生毒性、遺伝毒性、免疫毒性において有害な所見はない。発がん性試験では、腫瘍抑制効果を確認した。

- ・ 銅を摂取あるいは一時的な処方をする、生理学的な範囲で肝臓に残留する。しかし、肝臓、腎臓、血液、膵臓、肺、脳を除いた組織は銅化合物摂取に大きな影響は受けない。
- ・ 銅中毒は肝臓の過剰な銅蓄積が指標となる一方で、銅は組織中で蛋白と結合した形態をとっており、可溶性銅化合物に比べて毒性は弱い。

以上から、肝臓が最大耐容摂取量の銅を蓄積するという最悪な場合でも、ヒトにとって毒性は低いと判断する。

(4) EPA (2008、2009年) : 農薬の評価^[4]

EPAは銅含有の農薬について、有効成分である銅イオン (Cu^{2+}) の毒性試験から、ヒト経口摂取のリスク評価 (Dietary Risk) を行っている。

動物を用いた、銅の急性経口毒性と亜慢性・慢性経口毒性試験では、毒性のエンドポイントを設定する上限毒性量 (upper limit toxicity level) を裏付けるデータはない。

よって、銅はヒト体内において効率的に制御されている必須元素であること、既存の文献や試験で、銅暴露に関連した全身毒性を示す報告はないことから、銅の経口暴露は懸念すべきリスクはない、としている。

(5) Health Canada, PMRA (2009年) : 農薬の再評価^[5]

PMRAは、農薬の銅塩類 (cuprous oxide, cupric oxide, copper sulphate, copper sulfate pentahydrate, copper oxychloride, copper hydroxide, metallic copper) について再評価を実施し、農薬登録を継続すると結論づけている。

経口暴露によるヒトへの健康影響については、US.EPAの結論を適用し、銅を含む農薬はヒトの健康を及ぼすことはないと判断した。

MRLについては、Pest Control Products Actの科学的データ評価に基づき、新鮮な果物・野菜類については50 ppm、それ以外の作物については一律基準の0.1ppmと設定した。この設定は、「Discussion Document DIS2006-01」で示すように、将来GMRL (一般最大規制値) 0.1ppmの設定が廃止されると、変更の可能性があるとしている。

(6) APVMA (2009年) : 農薬・動物医薬品のMRL^[6]

APVMAは、銅をMRL StandardのTable 1 (Maximum Residue Limits of agricultural and veterinary chemicals and associated substances in food commodities) に分類している。

銅のMRLは、穀物 (Cereal grains) は10 mg/kg、ヒツジの肝臓を除いた食用臓器は50 mg/kg、果物は10 mg/kg、牛・豚・ヒツジの肉は2 mg/kg、ヒツジの肝臓は150 mg/kg、野菜は10 mg/kgと定めている。

(7) JECFA : 食品添加物の評価^[7]

JECFAは、食物中の銅濃度は栄養所要量2~3 mg/kgを満たすが、高濃度の銅を含む水を飲む地域でその栄養所要量を大幅に超えても住民に有害報告がないことや、ウィルソン病を除いてはヒトに累積的な毒性ハザード(cumulative toxic hazard)はないと考えられることから、ヒトのPMTDIを0.05~0.5 mg/kg体重と推定した。

2. 動植物への影響

(1) 家畜の体内動態

① 吸収・代謝・排泄・恒常性

2価の銅イオンは不溶性に関わらず腸管から容易に吸収される^[8]。豚では小腸と結腸から、ヒヨコでは十二指腸から吸収される^[9]。銅の吸収率は10~60%とされ^[10]、年齢、化学形態、妊娠など生理学的な状態、摂取成分に影響する。ヒツジの例では、子羊での吸収率は47~71%で、離乳すると8~10%と報告されている^[7]。

銅が胃腸管膜を通過すると、血清中のアミノ酸やアルブミンなどに結合して肝臓や腎臓に輸送される。肝・腎臓にてセルロプラスミンの形態に変わり、再び血漿中に含まれて他の組織に運搬される^[10]。

銅は、胆汁系を介した糞便、あるいは腎経由の尿中に排泄される^[9]。

生体内での銅の存在形態は、アミノ酸、蛋白質や組織に結合した2価の銅イオン (Cu²⁺) である。蛋白質として、メタロチオネイン、Cuシャペロン、セルロプラスミン、アルブミンなどが銅と結合している。牛の赤血球では、ヘモグロビンという蛋白と結合している^[9]。

高濃度の銅を長期摂取すると、肝臓にかなりの銅が蓄積する。低濃度の銅を長期摂取するケースでも、肝臓への蓄積が増大する^[7]。

細胞内に銅が過剰に存在すると毒性を示すため、体内の銅のホメオスタシスは厳密に制御されている。吸収量と排泄量の調節によってホメオスタシスは維

持される^[4]。

② 薬物動態

反芻動物では銅が肝臓に蓄積する容量は高く、肝臓の残留量は銅全体の79%、筋肉は12%を占める。牛やヒツジでは、実際の濃度は摂取や健康状態に依存する。十分に銅を補充すると、肝臓の銅濃度は25~315 mg/kg wet weightになる。腎臓の銅濃度は1.2~1.5 mg/kg wet weight、筋肉はさらに低く0.01~0.6 mg/kg wet weightである。肝臓、腎臓、血液、脾臓、肺、脳を除いた組織の濃度は、銅製剤の摂取により大きな影響は受けない^[3]。

エデト酸カルシウム銅(calcium copper edetate) 100 mgを牛に注射投与したところ、1日目の注射部位の銅濃度は76 mg/kgと高かったが、7日目は注射投与群(9 mg/kg)と対照群(8 mg/kg)は大きな差はなかった。注射部位の銅濃度の急速な減少は、血清分析結果により確認された。銅の平均濃度が最も高かったのは投与4時間後であった(1.11 μg/ml)。注射投与群において、肝臓中の銅の平均濃度はほぼ200 mg/kg以上より常に高かった。この点は明らかに対照群(140 mg/kg)と異なっていた^[3]。

(2) 植物代謝

① 銅の吸収・分布・蓄積性とその形態

銅は土壌から根を介して吸収され、樹液を介して植物の各箇所へ輸送される。葉面散布では、植物中の銅の輸送や分布は限定される^[2]。植物中の銅は遊離型あるいは結合型で存在する。銅は根圏で利用され、植物細胞膜中で銅イオンとして輸送される^[2]。

根圏の銅は、細胞膜と細胞壁の間にあるアポプラズマ領域において遊離型銅として蓄積される。しかし、細胞質に入った銅イオンは、速やかにシャペロンによりキレートされ、葉緑体ではプラストシアニンなどの特定蛋白質と結合する。空胞では、銅は遊離型と結合型の形態で蓄積する^[2]。

一部の植物は銅を高濃度で蓄積する。一般的に低草木は含有する銅濃度が最も高く、茎葉では最も低い。銅は葉のクチクラを通して輸送されないため、主な摂取経路は、直接的な大気沈着よりも土壌である。大気沈着の領域での土壌で栽培した大根では銅濃度の上昇がみられる。乾式製錬所に近い土壌で育つ植物は成長が低下するが、石灰を加える(pHを上げる)ことにより成長が改善される^[11]。

② 銅含有農薬の残留性

EUの南部と北部において、水酸化銅、塩基性塩化銅、ボルドー液、三塩基性硫酸銅、酸化銅 (I) などの農薬を規定通りに散布し、トマトとブドウにおける銅の総残留を測定した。散布したトマトの銅の残留濃度は、補正なしで1.9～3.9 mg/kg、生食用ブドウは2.2～12 mg/kg、酒用ブドウは2.2～56 mg/kgであった。散布していないトマトの銅の残留濃度は、0.15～1.2 mg/kg、ブドウは0.54～4.8 mg/kgであった^[2]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、農薬、動物用医薬品および飼料添加物などを投与した農作物・家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質は銅である。

以下、ヒトが経口摂取する銅の毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 水酸化銅 (II) の急性の経口LD₅₀は、ラットで490～1,280 mg/kg、硫酸銅と酸化銅 (I) では300～500 mg/kgであった^[2]。
- ・ 牛のGLP適合試験で、牛（体重100kg以上）に対しエデト酸カルシウム銅を200 mg注射投与すると、抵抗性があり若干の一時的な銅毒性の症状が現れただけであった。その35日後に二回目投与すると抵抗性はあったが、急性・慢性の銅中毒の症状が現れた。600 mgを単回投与した牛には急性毒性が現れ、75 %の致死性を示した^[3]。
- ・ 銅は微量必須元素であるが、高濃度摂取により急性毒性の症状が出る。硫酸銅などの銅化合物を故意的に、偶発的に摂取し死亡する例がいくつかある。ヒトの経口致死量は約200 mg/kg 体重と考えられている^[7]。
- ・ 硫酸銅をラットに経口投与したところ、肝臓の炎症、腎臓の病変的変化、胃の過形成や角化、血液学的変化が認められた。マウスはラットに比べて感受性は低い、胃においてのみ変化がみとめられた。ラットのNOAELは16 mg/kg 体重/日、マウスが97 mg/kg 体重/日、イヌが15 mg/kg 体重/日であった^[2]。
- ・ 動物では、銅塩類の毒性は中等度で、可溶性は不溶性より毒性がある。データは限られるが、ラットは他の実験動物に比べ、急性毒性に耐性である^[12]。

(2) 長期毒性試験

- ・ F344系ラットに硫酸銅を13週間に渡り経口投与した試験で、NOAELは16 mg/kg 体重/日であった。NOAELにおいて、肝臓、腎臓、前胃部に副作用がみられた^[12]。
- ・ ラットに高用量の銅を2年間投与した結果、死亡に至る例や、進行性の肝臓毒性、胆管過形成および腎毒性を発症する例があった。NOAELは27 mg Cu/kg 体重/日であった^[2]。
- ・ 単胃動物は銅に高い耐性がある。イヌの1年間経口試験では、銅の無作用量は約5m/kgであった^[7]。
- ・ ヒツジに過剰量を長期投与すると、銅が肝臓に蓄積していき、限界に達すると急性血管溶血が起こり、死に至る。短期間で牛やヒツジに過剰投与すると急性銅中毒症を引き起こす^[3]。
- ・ ウサギ（5匹）に銅粉末100～200 mg/匹を毎日混餌した結果、2ヶ月（60日間）経過したところで2匹が肝細胞で色素が沈着し、壊死が始まった状態で死亡した。色素は肝細胞や内皮性白血球の中、大半が肝小葉の周辺に、黄色顆粒として多く現れ、固定組織部にはアニリン色素（フクシンとメチレンブルー）がゆっくりであるが深く染色していた。同じ顆粒は、肝シヌソイド（類洞）や心臓の毛細血管内皮の周囲、腎細胞、肝臓や腎臓の大きめの血管周囲にある繊維芽細胞の中にもみとめられた。大腸中の糞便検査では銅の粗顆粒のみが存在した^[13]。

(3) 発がん性試験

IARC：評価なし。

- ・ 硫酸銅0.05%と0.1%を摂取したマウスでは、抗腫瘍性がみられた^[3]。
- ・ 腫瘍抑制作用の報告があるが、高濃度の鉄が肝臓に蓄積されると、Long Evans Cinnamon系ラットでは肝細胞癌の発現率が高くなる^[12]。
- ・ 多発性小腸癌（Multiple intestinal neoplasia, Min）陽性（Min/+）の遺伝子組み換えマウスに、1 ppm (0.76 μg Cu/g)あるいは6 ppm(5.49 μg Cu/g)の銅を含有した飼料を13週間連日給餌した。銅摂取が不十分な群（1ppm摂取）の方が、銅摂取が十分な群（6 ppm摂取）よりも小腸の腫瘍発症率（ $p < 0.0003$ ）、腫瘍量（ $p < 0.04$ ）ともに有意に高かった。Minマウスにおいては、銅摂取が不十分だと癌の自然発現が増加すると結論づけた^[14]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 経口摂取では、第一銅および第二銅イオンの遺伝毒性はない^[3]。

- ・ *in vivo*の遺伝毒性試験は陰性であった^[2]。
- ・ Ames試験は陰性である^[15]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 65 mg/kg 体重/日以上銅暴露で、ラットの子供に胎児の体重、大きさ、生存の低下や化骨の遅延がみられた^[12]。
- ・ 23 mg Cu/kg 体重/日を投与した場合、ラットの母親や子孫における主なる副作用は脾臓重量の低下であった。母親および子孫のNOAELは15.2 mg Cu/kg 体重/日であった。繁殖パラメータへの副作用はみられなかったため、ラットのNOAELは最高で23～56 mg Cu/kg 体重/日であった^[2]。
- ・ ラットへの最高投与量が30 mg Cu/kg 体重/日になるまで、母体や胎児に副作用はみられなかった^[2]。
- ・ マウスやラットにおける、グルコン酸銅やヨウ化銅の胚毒性はない^[3]。

4. ヒトへの健康影響

(1) 中毒事例

- ・ 正常のヒトでは、銅摂取の増加と発がんの発症率と関連づける裏づけはない^[12]。
- ・ FDA IRISヒトの発がん性：分類D^[16]。
- ・ ヒトの銅の慢性毒性として、インド小児肝硬変（Indian Childhood Cirrhosis, ICC）がある。これは肝臓に大量の銅が蓄積する致死性疾患である。ICCは銅や真鍮の容器に入った煮沸・保管したミルク（銅成分が増加）によるものとされてきたが、多くのICC症例では遺伝性素因も考えられる^[12]。
- ・ 銅の慢性過剰症として、常染色体劣性遺伝疾患であるウィルソン病がある。これは、正常な銅が胆汁に排泄されないことや、セルロプラスミンと結合できないことから、結果的に銅が主に肝臓や脳に蓄積し、毒性を引き起こす^[12]。症状としては肝機能障害、神経障害、精神障害、関節障害、角膜のカイザー・フライシャー輪などがみられる^[1]。
- ・ ウィルソン病を治療していない成人や、ICCから回復した子供において銅レベルが上昇すると、肝細胞がんの発症率が増加する。銅が高レベルだと心疾患のリスクファクタとも関係する^[12]。

(2) 日本人の食事摂取基準 (2010年)

成人(19歳以上)の推定平均必要量は、男性0.7 mg/日、女性0.6 mg/日、推奨量は男性0.9 mg/日、女性0.7 mg/日と定めている。

耐容上限量については、サプリメントから10 mg/日の銅を12週間継続摂取しても異常を認めなかったという報告があることから、10 mg/日 (健康障害非発現量を10 mg/日、不確実性因子を1とする) としている^[1]。

III. まとめ

銅は、動植物の微量必須元素であり、重要な生体反応に関わる酵素成分として大きな役割を担っている。家畜が動物用医薬品または飼料添加物を摂取すると、銅は代謝を受け肝臓に蓄積される。過剰摂取した場合、体内のホメオスタシスが働き、肝臓、腎臓、血液、脾臓、肺、脳を除いた組織の銅の濃度は大きな影響を受けない。生体内の形態は、蛋白質、アミノ酸に結合した銅、銅イオンである。蛋白質と結合した銅は、銅化合物より毒性は弱い。

銅含有の農薬を葉面散布した場合、銅は葉のクチクラを通ることができないため、土壌中の根から吸収される。植物内の形態は、遊離型あるいは結合型の銅である。

海外の評価状況：農薬、動物用医薬品、飼料添加物を介して、ヒトの安全性を懸念する報告書はみあたらない。MRLについては、EU, カナダ (PMRA), 豪州 (APVMA) が農薬および動物用医薬品として特定のMRLを定めていた。ADIについては、JECFAは食品添加物としてPMTDIを0.05~0.5 mg/kg 体重と定めている。

銅の経口毒性情報の所見：急性毒性は弱い。イヌの1年間の長期毒性試験では、銅の無作用量 (NOAEL) は約5mg/kgであった。発がん性については、硫酸銅摂取により抗腫瘍性がみられた報告や、銅摂取が不十分であると発がん率が高まる報告がみられた。生殖発生毒性については、ラットは耐性があり、NOAELは23~56 mg Cu/kg 体重/日であった。遺伝毒性は陰性であった。全体的に有害な所見はみあたらない。

<参照>

- 1 日本人の食事摂取基準(2010年版)
- 2 EFSA Scientific Report (2008) 187, 1-101.
- 3 EMEA/MRL/431/98-FINAL, May 1998
- 4 EPA. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Coppers. Revised May 2009. (EPA 738-R-09-304 May 2009)
- 5 Health Canada, PMRA. Consultation Document on Copper Pesticides - Proposed Re-evaluation Decision - PRVD2009-04
- 6 APVMA. The MRL Standard, Maximum residue limits in food and animal

-
- feedstuff, November 2009. Table 1 Maximum residue limits of agricultural and veterinary chemicals and associated substances in food commodities.
- 7 JECFA. WHO Food Additives Series 17.
 - 8 小野寺良次、星野貞夫、板橋久雄他. 家畜栄養学. 川島書店, 1989.4.5, 340p.
 - 9 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p.
 - 10 吉川敏一、桜井弘編. サプリメントデータブック. オーム社, H17.3.20, 446p.
 - 11 [HSDB] Hutchinson TC; Copper Environ p.451-502 (1979) as cited in US.EPA; Health Issue Assessment: Copper p.25 (1987) EPA/600/8-87/001
 - 12 COT agenda and papers: 2 September 2008. The Al-Zn of element toxicity: A summary of the toxicological information on 24 elements. (TOX/2008/29 Annex B)
 - 13 F. B. Mallory. The Relation of Chronic Poisoning with Copper to Hemochromatosis. The American Journal of Pathology. 1(1), 117-133, 1925
 - 14 Cindy D. Davis, et al. Inadequate dietary copper increases tumorigenesis in the Min mouse. Cancer Letters 159 (2000) 57-62.
 - 15[CCRIS] WONG,PK; MUTAGENICITY OF HEAVY METALS; BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. 40(4): 597-603, 1988
 - 16[HSDB] U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) on Copper (7440-50-8)

【20 ニームオイル】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名： ニームオイル

英名： Neem oil

3. 化学名

CAS. (No.8002-65-1)

英名： Fats and Glyceridic oils, margosa

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

ニームオイルは、インドセンダン(ニーム、*Azadirachta indica*)の種子に存在する物質であり、害虫に対して摂食阻害効果を示す。数多くの害虫に対して摂食阻害効果を示し、昆虫の脱皮、生殖、産卵などのライフサイクルを妨害する。ミミズや肉食性益虫、哺乳動物に対してはほとんど毒性を示さずに、草食性害虫に選択的に効果を及ぼす。

日本では、農薬としてニームオイルを有効成分とする製剤は登録されていない。

ニームオイルは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、EPAは毒性が極めて低いと評価している*。

II. 安全性に係わる知見の概要

ニームオイルは、インドセンダン(ニーム、*Azadirachta indica*)の種子に存在する物質でありその成分の一つにアザジラクチンが含まれる。以下の評価でも示されるように農薬として使用されるものは、ニーム抽出物である。そこで、安全性に係わる知見については、アザジラクチンに関するものも含めて記載する。

1. 海外の評価状況

(1) FAO：農薬殺虫剤のための仕様と評価^[1]

アザジラクチンは、FAO/WHOのJMPRやIPCSにおいて評価されていない。

ニームの木は広く熱帯性諸国で生産され、ニームの抽出方法も多様な方式で行われおり、抽出物の性質も多様である可能性がある。ニーム抽出物にはアザジラクチンを含むが、純粋なアザジラクチンAは化学的に不安定であり、昆虫抵抗性を引き起こす可能性がある。純粋なアザジラクチンが存在する可能性が低い場合、農薬としてはニーム製剤を評価している。

亜急性から慢性の毒性は比較的強く、ラットに食餌による発がん性はなく、奇形はそのラットにも子孫にもなかった。遺伝毒性を遺伝子変異と染色体異常の指標 (endpoints) で調べたところ、CD-1マウスでは染色体異常は観察されないため、変異原性はなかった。魚や水棲非脊椎動物および鳥を含む、水棲および陸棲生物への毒性は低い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは、残留基準は、MRL: 0.01~1 mg/kg 体重/日(食品別)である^[2]。

Azadirachtinは、リスク評価データがなかったため、2010年12月31日以降は使用できない^[3]。

ADI、ARfD、AOELいずれも設定されていない。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について (回答) , 厚労省発食安第1128001号 (平成17年11月28日)

(3) EPA : アザジラクチン 農薬登録のためのレビュー^[4]

本農薬は1985年に米国で登録された。急性毒性については情報が十分とされている。現在再評価を実施中であり、パブリックコメントの締め切りが2014年2月の予定である。米国農薬情報センター(NPIC)のデータベースによれば、1992~2007年に、軽度(minor nature)であるがアザジラクチンに関連した事故が3件発生している。

毒性試験の結果から、ヒトへの影響は無いと判断される^[5]。

(4) カナダ環境庁 : アザジラクチン農薬の環境影響評価^[6]

アザチラクチン4.5%含有製品は、吸入暴露の場合軽い刺激性があるが、経口、経皮では急性毒性はみられない。胎児毒性はあるが、催奇形性はみられない。

アザチラクチン 15%含有製品は、経口、経皮、吸入経路において急性毒性はみられない。

アザチラクチンを含有した2種類の製品について、遺伝毒性はみられない。マウス(雌)にアザチラクチン4.5%含有製品を胃管栄養法で投与した結果、脾臓重量に影響が出た。アザチラクチン15%含有製品を飼料添加で摂取した場合、免疫毒性は見られなかったが、Tリンパ球機能に影響が見られた。

2. 植物への影響

土壌中に散布されたアザジラクチンは、15°C、25°C環境における半減期は43.9日、19.8日である^[7]。

葉、土壌、落葉落枝のアザジラクチン農薬は、25~48時間で半減する。US.EPAは、分解が早い食品に使用する事への制限を設けていない^[6]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(雌)を用いた経口投与による急性毒性試験では、LD₅₀は5,000 mg/kg以上であり、EPAの4段階のToxicity Categoryのうち一番毒性が低いランクである^{[8][4]}。
- ・ ウサギを用いた経口投与による急性毒性試験では、LD₅₀は2,000 mg/kg以上である^[8]。
- ・ ラットを用い、ニームオイルを経口投与した急性毒性試験では、LD₅₀は14

g/kgであり、発現毒性は行動異常、下痢、呼吸困難であった^[9]。

- ・ ウサギを用い、ニームオイルを経口投与した急性毒性試験では、LD₅₀は24 g/kgであり、発現毒性は傾眠、下痢であった^[9]。

(2) 長期毒性試験

- ・ 雄ラット(雄)を用い、12% azadirachtinを含むニームオイル殺虫剤を経口投与(毎日80、160、320 mg/kg)による90日間試験を実施した。90日目に高用量群と中用量群は、cytochrome P-450の低下が肝臓、肺、腎臓で見られたが、脳では見られなかった。脳のcytochrome b5と肝臓、脳におけるcytochrome P-450還元酵素の低下が見られた。高用量群では、10%の致死率、中用量群では行動異常、摂取量低下、体重低下が見られた。低用量群では一切の毒性は見られなかった。中毒症状は、投与中止28日後までには消滅した^[10]。
- ・ ラット(albino Wistar系、雌雄)に、ニームをベースにした殺虫剤を45日または90日間経口投与(80、160、320 mg/kg)した。結果に性差は見られなかった。血清、腎臓、肺で酸性フォスファターゼ(AcP)、アルカリフォスファターゼ(AkP)が増加、肝臓でAkPの増加、AcPの減少が見られた。投与終了28日後には、中毒症状は大幅に改善した^[11]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

(4) 遺伝毒性試験

マウスにアザジラクチン9.0 mg/kg体重を胃管栄養により6、12、24、48時間単回投与し、*in vivo*による染色体異常検査をした結果、毒性はみられなかった^[12]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ ラット(雌、妊娠8～10日)を用い、ニーム抽出物を経口投与した結果、15日目に胎仔の完全吸収が起きた。投与中止後生殖サイクルを取り戻した。100 μLのニームオイルを子宮内に単回投与した結果、着床前(交尾後3～5日)の間、明らかに白血球性浸潤を起こし不妊となった。催奇形性はなく、投与後5ヶ月間に胎仔吸収が起き受精能に影響が及んだ^[10]。
- ・ ラット(雌、受精後1～10日目)を用い、ニームオイルを経口投与した結果、TDLoは20 g/kgであった。発現毒性は胎児の発育不全および胎児死亡である

[13]。

- ・ マウス(雄)およびラット(雄)を用い、ニーム葉抽出物を経口投与試験した。正常発達に影響しなかった。しかし可逆的な不妊を引き起こした。精子形成能は影響が無いが、精子運動能の低下による不妊と考えられる。ニーム葉抽出物は、モルモットとウサギに毒性を示した。ニーム種子抽出物は、ラットに同様の運動能の影響が見られた^[10]。

4. ヒトの健康影響

ヒトの中毒事例

ニーム種子油の毒性による13件（うち2件は致死）のケースが、インドとマレーシアの伝統治療で報告されている。5-10ccの油を子どもに経口投与したところ、嘔吐、眠気などを生じた^[10]。

III. まとめ

FAOおよびUS.EPA、カナダ環境庁においてアザジラクチンを含むニーム抽出物の農薬製品についての評価を実施している。評価した製品については、毒性は低いと判断された。EUにおいては評価データが不足しているため、アザジラクチンの農薬登録が取り消された。

毒性試験の知見：急性毒性、遺伝毒性は低いが、生殖毒性は投与量によっては可逆的な不妊を示す。

伝統治療によるヒトの経口投与例による中毒事例が報告されている。

<参照>

- 1 FAO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AZADIRACHTIN, 2006
- 2 EU Pesticide HP, Regulation (EC) No 396/2005
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
- 3 Official Journal of the European Union, L 335/92, 13.12.2008
- 4 Azadirachtin Registration Review Summary Document Document ID: EPA-HQ-OPP-2008-0632-0002
(<http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html#documentDetail?D=EPA-HQ-OPP-2008-0632-0002>)
- 5 EPA Azadirachtin (121701) Clarified Hydrophobic Extract of Neem Oil (025007) Fact Sheet(2008.10),
(http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_025007.htm)

-
- 6 THE 2002 PROPOSED FOREST PROTECTION PROGRAM AGAINST THE BALSAM FIR SAWFLY USING AERIALY APPLIED BOTANICAL INSECTICIDE NEEMIX 4.5 (azadirachtin), Department of Forest Resources and Agrifoods NEWFOUNDLAND FOREST SERVICE, March 2002 / Government of Newfoundland and Labrador Canada HP ([http://www.env.gov.nl.ca/env/Env/EA %202001/Archival %20EA %20Documents /pdf %20files/Neemix %202002/Registration %20- %20Text %20Only.pdf](http://www.env.gov.nl.ca/env/Env/EA%202001/Archival%20EA%20Documents/pdf%20files/Neemix%202002/Registration%20-%20Text%20Only.pdf))
 - 7 [HSDB] Stark JD, Watler JF; J Environ Sci Health B30: 685-698 (1995) (2) Sundram KMS; J Environ Sci Health B31: 913-914 (1996)
 - 8 [HSDB] Crop Protection Handbook 2005. (Formerly Farm and Chemicals Handbook) Willoughby, OH: Meister Publishing Co., 2005., p. D-30
 - 9 [RTECS]Journal of Ethnopharmacology, Vol.23, p39,1988
 - 10 [HSDB] Krieger, R. (ed.). Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 1, 2nd ed. 2001. Academic Press, SanDiego, California., p. 132
 - 11 M.F. Rahmana, M.K.J. Siddiqui, Ecotoxicology and Environmental Safety, 59 p332-339, 2004
 - 12 [CCRIS] ABOU-TARBOUSH,FM, EL-ASHMAOUI,HM, HUSSEIN,HI, AL-RAJHY,D AND AL-ASSIRY,M;; Egyptian J Hospital Medicine 18:23-28, 2005
 - 13 [RTECS]Indian Journal of Medical Research, Vol.83, p89, 1986

【21 尿素】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（除草剤）

2. 物質の一般名

和名：尿素

英名：Urea

3. 化学名

IUPAC

英名：Urea

CAS. (No.57-13-6)

英名：Urea

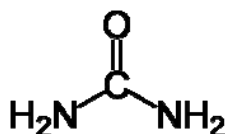
4. 分子式

NH_2CONH_2

5. 分子量

60.06

6. 構造式



7. 経緯

尿素は、哺乳類におけるアミノ酸代謝の最終排泄物（尿中成分）である。

日本では、農薬として尿素を有効成分とする製剤は、以前は、水田や芝地に散布する除草剤として登録されていたが、現在は登録失効している。作用は、雑草の光合成阻害である⁴⁾。

尿素は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損

なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：登録状況^[2]

EUの農薬登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

物質	EU 基準
Urea	Default MRL: 0.01 mg/kg 体重/日, ADI: Not appl. ARfD: Not appl. AOEL: Not appl.

(2) EPA：農薬の再評価^[3]

尿素は、凍結保存剤、安定剤、雑草の阻害剤、生長促進剤などに使用されている。EPAは、食品や飲料水からの経口暴露を含めて、農薬としての尿素的の摂取リスクを再評価し、尿素は既存の免除範囲内でリスクの懸念はなく、リスク軽減は必要ないと結論づけた。

尿素的のハザード特性は以下のように評価している。

- ・ 急性毒性：軽度の眼刺激性があり、経口、皮膚、吸入の毒性は弱い。
- ・ 亜慢性毒性：イヌに10%の尿素液（30～40mL/kg 日）を45日間皮下投与した試験では、重度な毒性はなかった。
- ・ 慢性毒性と発がん性：有害な所見はみられなかった。マウス（C57B1/6, 雄雌）とラット（F344, 雄雌）に4.5%の尿素溶液を1年間経口投与しても、尿素摂取が起因した発がん性はみられなかった。
- ・ 生殖発生毒性：妊娠ラット（Wistar系）から生まれた新生ラットは催奇形性もなく健常であった。妊娠中のウシに尿素（0.44 g/kg）を投与したところ、ウシの受胎能や子牛に影響はなかった。
- ・ 尿素は正常なヒト体内成分である。治療薬としても使用されるが、毒性例は少ない。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

以上から、尿素は低毒性であり、農薬として使用してもヒトの健康を害する物質ではないとした。

(3) FDA：農薬、食品添加物の規制状況

- ・ 農薬：尿素は40CFRにより180.1001に登録され、農薬残留許容値の免除が認可されている。
- ・ 直接的な食品添加物：尿素は21CFRにより184.1923に登録され、GRAS(一般に安全と見なされる)物質として認可されている。

(4) PMVA：農薬の評価^[4]

Urea (CAS No. 57-13-6) は、4A (US.EPA Minimum Risk Inerts Listにある物質。毒性の懸念が最小で、通常食品として摂取される) に分類されている。

2. 植物への影響

(1) 尿素情報

尿素系除草剤は、根から吸収されて地上部の光合成を阻害する^[1]。

尿素は大半の土壌で分解する。土壌中のウレアーゼの活性により速やかに加水分解され、アンモニアを生成する。加水分解反応は24時間以内にほぼ終了するが、加水分解速度は土壌のタイプ、含水率、尿素系剤に依存して遅くなる場合がある^[3]。

(2) 尿素肥料による生育・収量の影響^[5]

乳苗に緩効性の被覆尿素肥料 (0.8 Nkg/a, Nkg/aは窒素施肥量を表す単位) を基肥に用い、尿素肥料が水稻の生育・収量に及ぼす影響について調査した。草丈、桿長は、対照区 (慣行施肥 0.8 Nkg/a) と差はなかったが、被覆尿素肥料群では収穫構成要素 (籾数/穂、千粒重 (子実千粒の重量)・登熟歩合 (穂に着いた全籾の内、整籾 (充実した粒) となった割合)) に対してプラスの効果を示し、収量は同程度か10%程度増収することを確認した。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ 牛の急性毒性症状は、運動失調、衰弱、腹痛、呼吸困難、唾液分泌過剰、起泡、攻撃性、足踏みなどがあつた。尿の急性毒性は、牛のルーメン微生物により尿素が速やかに分解され、アンモニアが発生したことに起因する⁶⁾。
- ・ 反芻動物に尿素（最大給餌量1,762 mg/kg 体重/日）を70日間投与しても、苦痛の症状はなかつた。しかし、尿素に適応できない場合、ヒツジと牛はそれぞれ166 mg/kg 体重/日と232 mg/kg 体重/日で死亡した。飢餓状態または蛋白質摂取量が低い状態では、尿素への耐性は弱くなる⁶⁾。

(2) 長期毒性試験

- ・ マウス（C57B1/6, 雄雌, 3群各50匹, 対照群雄雌各100匹）に尿素（0.45、0.9、4.5 % ; 約674、1350、6750 mg/kg 体重/日）を1年間経口投与した結果、いずれの用量群も雄雌共に体重減少があつたが、生存期間は影響を受けなかつた⁶⁾。
- ・ ラット（F344, 雄雌各50匹）に、尿素（0、0.45、0.9、4.5 % ; 0、225、450、2,250 mg/kg 体重/日）を1年間経口投与した。いずれの用量群も体重減少はなかつた。中用量群の雄ラットでは、生存率（89 %）が対照群（95 %）に比べて低下した。他の用量群では生存率に影響はなかつた⁶⁾。
- ・ 子牛に尿素（4.3 % , 約1,290 mg/kg 体重/日）を12ヶ月間混餌投与した結果、組織学的検査で、ガラス円柱変性、尿細管円柱、数箇所肝臓壊死が観察された⁶⁾。

(3) 発がん性試験

- ・ マウス（C57B1/6, 雄雌, 3群各50匹, 対照群雄雌各100匹）に尿素（0.45、0.9、4.5 % ; 約674、1,350、6,750 mg/kg 体重/日）を1年間経口投与した。雌マウスの中用量群で、悪性リンパ腫の発現率の顕著な増加がみられた。各群の発現率は、対照群で10/92, 低用量群で7/43, 中用量群で10/38, 高用量群で9/50であつた。発現率が用量依存でないことから、雌の中用量群の結果は生物学的意義があるかは疑わしいとした⁶⁾。
- ・ ラット（F344, 雄雌各50匹）に、尿素（0、0.45、0.9、4.5 % ; 0、225、450、2,250 mg/kg 体重/日）を1年間経口投与した。雄ラットの高用量群で、精巢の間質細胞腫の発現率が高かつた（ $p=0.004$ ）。各用量群の発現率は、対照群が21/50、低用量群が27/48、中用量群が25/48、高用量群が35/50であつた。対照群に発現したことから、雄ラットの高用量群における発現率は、生物学的意義があるかは疑わしいとした。本実験では、尿素の発がん性はないとした⁶⁾。

(4) 遺伝毒性試験

尿素の遺伝毒性試験は、下表の通りである^[6]。

動物種	試験項目	菌種	尿素・用量	試験結果
in vitro	突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1537)	用量は不明	陰性
	ほ乳類細胞突然変異試験	マウスリンパ腫TK細胞	329~628 μM/L	陽性 (代謝活性あり) 陰性 (活性なし)
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞	16 mg/L	陽性 (代謝活性あり)、 陰性 (活性なし)
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞	13 mg/L	陽性 (代謝活性あり)、 陰性 (活性なし)
	染色体異常試験	ヒト白血球	50 μM (推定濃度 1%)	陽性 (尿素の特異的な結果ではないと考察)
in vivo	染色体異常試験	骨髓細胞	25 g/kg 体重 (致死量を超えた経口摂取)	陽性

(5) 生殖発生毒性試験

実験動物の毒性情報は無い^[6]。

経口による実験動物の毒性情報 (TOXNET, RTECS) は見あたらない。

4. ヒトの健康影響

(1) 吸収・代謝・排泄

尿素は水に非常に溶けやすく、経口摂取すると速やかに吸収され、体内に分布する。尿素はアミノ酸や蛋白質の代謝サイクルにて常に生成され、尿中に排泄される^[3]。

(2) ヒトの中毒事例

- ・ 食卓塩を取り間違え尿素化学肥料を摂取した80名が入院した。症状は、吐き気、持続性嘔吐、興奮状態、重度な痙攣であった。患者は数日後退院した^[6]。
- ・ 健常男性 (4名) に尿素 (15g, 約250 mg/kg 体重/日) を経口投与した。摂取後15~60分以内に、血中尿素濃度は平均30 mg/100mL (正常値) から平均42 mg/100 mLに上昇したが、3時間後に正常値に戻った。腎障害者 (15名) に同用量を経口投与すると、血中尿素濃度は平均50 mg/100 mLから平

- 均75 mg/100 mLに増加したが、4時間以上経つと投与前の濃度に戻った^[6]。
- ・ 健常の被験者（6名）に尿素（2,000～3,000 mg/kg 体重）を24時間経口投与した結果、高窒素血症を起こした。血清尿素窒素値は、60～120 mg/100 mLの範囲であった^[6]。
 - ・ ヒトの血中尿素窒素濃度が45 mg/100 mL（血中尿素96 mg/mL）より低ければ、副作用はみられなかった。70 mg/100 mL（血中尿素150 mg/mL）で食欲低下、吐き気、嘔吐を起こした^[6]。
 - ・ 血漿尿素濃度と、毒血症でない母親から出生した幼児の低体重の関係を調査した。出生時低体重の幼児（16名）では、血漿尿素濃度（23.2 mg/100mL）が正常出生体重の幼児（90名）の18.6 mg/100mLよりも有意に高かった（ $p < 0.02$ ）^[6]。

Ⅲ. まとめ

尿素は、ヒト体内のアミノ酸及び蛋白質の代謝経路で常に生成される正常な成分である。我が国での農薬登録は失効している。

植物の生育・収量は化学尿素肥料に影響を受けないという報告がある。

海外評価の状況：農薬としてヒトの食品影響への懸念を示す報告書はみあたらない。農薬尿素について特定のMRL設定はない（EUはdefault MRL: 0.01 mg/kg 体重/日）。また、尿素は食品添加物であり、FDAではGRAS物質（一般的に安全な物質）として認可されている。

毒性試験の知見：長期毒性、発がん性、遺伝毒性で有害な所見はみられなかった。

<参照>

-
- 1 井上哲男 編集：最新農薬学，廣川書店，昭和63年4月5日（初版）
 - 2 EU Pesticides database. (URL: http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm)
 - 3 EPA. Urea TRED, (Federal register: April 15, 2002, Volum 67, Number 72)
 - 4 Health Canada, PMRA. Regulatory Note, PMRA List of Formulants, REG 2007-04.
 - 5 森岡徹文, 羽嶋正恭, 藤岡正美：水稻乳苗移植栽培における被覆尿素肥料の基肥施用と生育・収量, 日本作物学会 中国支部研究集録, (38), p. 56-57, 1997.
 - 6 JECFA, 798. Urea (WHO Food Additives Series 32).

【22 パラフィン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（展着剤、殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名：パラフィン

英名：Paraffin

3. 化学名

JECFAにおいて、食品添加物として、評価されたパラフィン、ミネラルオイル、ワックスの物質一覧を示す。これらの物質は、名称だけでは区分が出来ないため、ここでは、パラフィンに関する情報として、ミネラルオイル、ワックスの情報も記載する。

JECFAの食品添加物Mineral oil^[1]

名称	化学名詳細
FOOD GRADE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
WHITE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

JECFAの食品添加物Paraffin^{[1][2]}

名称	化学名詳細
LIQUID PARAFFIN	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

名称	化学名詳細
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

JECFAの食品添加物Wax^{[1][2][3][4]}

名称	化学名詳細
HYDROCARBON WAXES	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
MICROCRYSTALLINE WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素混合物
PETROLEUM WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

CASに登録されているパラフィン、ミネラルオイル、ワックスは以下のものがあり、各物質の定義が定められているものもある。

CAS名称

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
8002-74-2	Paraffin waxes and Hydrocarbon waxes	石油留分から溶剤結晶化(溶剤脱油)法あるいは発汗法により得られる炭化水素の複合化合物。主に炭素数20を超える直鎖炭化水素からなる。
8012-95-1	Paraffin oils Paraffins	—
8042-47-5	White mineral oil (petroleum)	ホワイトミネラルオイル(石油)硫酸や水素化によって得られる石油留分から炭化水素複合化合物を高度精製したミネラルオイルを含み、C15～C50の飽和炭化水素を含む。
64741-73-7	Distillates (petroleum), alkylate	C3-C5のイソブタンの反応生成物の蒸留物。C11-C17の炭化水素を含み、沸点約205℃～320℃(華氏401～608度)。分岐飽和炭化水素
64741-88-4	Distillates (petroleum), solvent-refined heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤精製留油(石油)ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
64741-89-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic	軽質パラフィン系溶剤精製留油(石油)ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
	Solvent refined light paraffinic distillate (petroleum)	水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
64741-97-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light naphthenic	軽質ナフテン系溶剤精製留出油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。直鎖パラフィンをほとんど含まない。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
	Solvent refined light naphthenic distillate (petroleum)	
64742-54-7	Distillates (petroleum), hydrotreated heavy paraffinic	重質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-55-8	Distillates (petroleum), hydrotreated light paraffinic	軽質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated light paraffinic distillate (petroleum)	
64742-65-0	Distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤脱ロウ留出油(石油) パラフィン留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
	Solvent dewaxed heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-46-7	Distillates (petroleum), hydrotreated middle	中質系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、沸点205～400℃、C11～C25の炭化水素を含む。
	Distillates (petroleum), straight run middle, hydrotreated	
68476-77-7	Lubricating oils, refined used	潤滑油(精製) C20～C40の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。
72623-86-0	Lubricating oils (petroleum), C15-30, hydrotreated neutral oil-based	常圧と減圧蒸留残留油を触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で15センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素を多く含む。
97862-82-3	Hydrocarbons, C17-30, hydrotreated distillates, distn. lights	—

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

日本では、農薬としてパラフィン¹⁾を有効成分とする、ボルドー液等の展着剤として登録されている。りんご、こんにゃく、トマト等に散布される。また、昆虫や卵に薄い気密性膜を形成し、殺虫する効果もある。

パラフィンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、食品衛生法でパラフィンワックス等が食品添加物として使用許可されている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)では、食品添加物としてのADIを以下のように設定している⁵⁾。

名称	ADI
FOOD GRADE MINERAL OIL	0-20 mg/kg、体重、0-10 mg/kg 体重、0-0.01 mg/kg 体重、0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重、0-10 mg/kg 体重、0-0.01 mg/kg 体重、0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	0-20 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	0-10 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	0-0.01 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	0-0.01 mg/kg 体重

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

名称	ADI
WHITE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
LIQUID PARAFFIN	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
PARAFFIN WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
HYDROCARBON WAXES	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
MICROCRYSTALLINE WAX	0-20 mg/kg 体重
PETROLEUM WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回

ミネラルオイルは、使用する画分の沸点によって、種々の成分となる。

JECFA食品添加物評価^[6]では、食品用グレードのミネラルオイルとして、液体鉱油、液体パラフィンを使い、n-アルカンと環状パラフィンである。

ヒト組織にミネラルオイルが検出されるが、病理学的影響とは関係がない。さらに、摂取したミネラルオイルの大部分は吸収されずに、糞便中に排出される。これらのことから、摂取は最低限におさえるべきである。

食品グレードのミネラルオイルでは、毒性の問題は無い。水素化により生産されたミネラルオイルは、芳香族化合物が除去されないため、より多くの環状パラフィンを含む可能性がある。これらのミネラルオイルに関する毒性情報は無い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは「Paraffin oil」で農薬登録されている^[7]。

EUにおけるMRL、ADI、ARfD、AOEL

CAS No	EU 基準など
64741-88-4	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-89-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-97-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-54-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-55-8	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-65-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
72623-86-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8012-95-1	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
97862-82-3	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

CAS No	EU 基準など
64742-46-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8042-47-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

(3) EFSA : 農薬paraffin oilの評価

EFSAでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7^[8]および、CAS No. 8042-47-5^[9]についてリスク評価を実施している。

① CAS 64742-46-7 chain lengths C₁₁-C₂₅、CAS 72623-86-0 chain lengths C₁₅-C₃₀、CAS 97862-82-3 chain lengths C₁₁-C₃₀

農薬製品の評価を行った。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。

亜慢性毒性、長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性も精製してあるパラフィンオイルに関しては懸念が無い。ほ乳類への毒性のエンドポイントを検討した結果、精製レベルによって容認できないものがあるが、このようなものは農薬登録していない。ただし、粘度改良材として別種のパラフィンを含むものがあり、この成分については、別途さらにリスク評価が必要である。

高レベルで多環芳香族炭化水素(PAH)が残存しているもののリスク評価は実施されていないため、このような物質の消費者へのリスク評価結果が出る可能性はない。

② CAS 8042-47-5, chain lengths C₁₈-C₃₀, reliable boiling point range not available)

農薬製品の評価を行った。製品は、o/w型エマルジョンである。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収さ

れず急速に排泄される。動物に対する毒性試験は、ラットに対する吸入暴露の急性毒性以外は提出されていないが、不純物による懸念が無い限りはその他の毒性試験は必要無いと判断された。同様に高精製パラフィンオイルは、毒性が低いため、ADI、AOEL、ARfDも必要が無いと判断された。

ほ乳類に対する毒性試験のエンドポイントリストには、不純物が許容量以上ではない事を考慮する点が示されている。食品、飼料中残存量は不明である。

(4) EFSA：食品添加物(mineral oil)評価状況^[10]

食品加工における食品添加物や食品包装材料に使用される高粘度(動粘性率 ≥ 11 cSt (100 °C)、炭素数 > 28 (5 %蒸留点)、平均分子量 > 500 g/mol)ホワイトパラフィン油 (white paraffinic oils) およびミネラルオイルについてADIを 12 mg/kg 体重/日を設定した。これは、長期毒性が見られなかったため、NOAEL 1,200 mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて、ADIを設定した。

高粘度ホワイトミネラルオイル (CAS 登録番号：8042-47-5) の食事からの摂取量が多い群では、成人で約13 mg/kg 体重/日、子どもで約19 mg/kg 体重/日になる可能性があると推定されたが、パネルは、この推定は非常に保守的であり、ホワイトミネラルオイルの実際の摂取量はこの保守的推定値より少ないであろうとしている。この量の摂取では、ADIを超えている。

一部の低粘度ミネラルオイルはラットで肉芽腫性の病変を誘発するが、これはヒト組織では見られない。

(5) FDA：食品添加物規制状況

FDAは、21 CFR 573により、直接的な食品添加物としてペトロラタム (573.720) と鉱油 (573.720) を動物の餌に使用することを認めている。また、21CFR 172によって、人間が消費する多目的直接的な食品添加物として、以下の物質の使用を許可している。

- ・石油ワックス (172.886) と合成石油ワックス (172.888)

使用例：チューインガムベース、チーズと生果物と野菜の保護コーティング、食物の消泡剤、スパイスに風味をつけるマイクロカプセルの構成要素。

- ・ペトロラタムPetrolatum (172.880)

使用例：生果物と野菜の上で保護コーティング、シール、研磨試薬、乾燥果物と野菜と同様にパン屋と糖菓の製品の中の潤滑油

(6) カナダ：Health Canadaにおける評価^[11]

カナダでは、殺虫剤、ダニ駆除、殺菌剤として使用する mineral oil として

CAS No. 64741-89-5: distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic

CAS No. 68476-77-7: lubricating oils, refined used

CAS No. 64741-73-7: distillates (petroleum), alkylate

CAS No. 64742-65-0: distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic

CAS No. 8042-47-5: white mineral oil (petroleum)

CAS No. 8012-95-1: paraffin oils

を評価をしている。

MRLsは、一律基準の0.1ppmを採用した。

経口、経皮毒性はほとんど無毒であり、毒性は吸入暴露に限定された。

2. 植物への影響

EFSAの評価対象物質は、いずれも植物代謝については、情報不足で不明であった[8][9]。

3. 毒性試験に関する知見

WHO/JECFA評価、EFSA評価、IARC発がん性評価ともに、パラフィン(ミネラルオイル、ワックス)に関しては、精製度によって毒性に大きな違いが出る事が明らかになっている。ここでは、農薬、食品添加物グレードとして評価された毒性情報をまとめる。

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(10匹)を用いて、食餌に添加されたオリーブ油とLiquid paraffinを経口投与(総量17 g)による16日間の試験が実施された。65%は糞から排出された。ラット(5匹)にLiquid paraffinを経口投与(総量28 g)による28日間の試験を実施した。この群では、たった9%しか吸収されなかった。消化器系リンパ管から吸収されたリンパ液は、吸収されたLiquid paraffinが代謝分解されている事を示した[12]。
- ・ 15匹のウサギに毎日25 mlのオリーブ油：パラフィンオイル(1:1)を投与し、60～406日後に解剖した。1～3週目まで体重減少したが、その後体重は回復した。腸管上皮を通り肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節に分布蓄積していた。ヒトのウィップル病に見られるような内皮細胞に過形成が観察された[13]。
- ・ EFSAで評価に耐えうるとしたデータでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7に関する経口投与および経皮投与のLD₅₀は、いずれも2,000 mg/kg体重より大きかった[8]。

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(農薬製品)の経口投与のLD₅₀は、>24 g/kgであり、下痢を発症した^[14]。
- ・ マウスを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)は、経口投与のLD₅₀は、22 g/kgであった^[15]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)で、経口投与したTDL₀は、900 mg/kg/90日(連続投与)であり、免疫力低下が見られた^[16]。
- ・ ラットにLiquid paraffin 10%を添加した飼料を15ヶ月間経口投与した。肝臓に0.4 dry w%のLiquid paraffinの蓄積が見られた^[12]。
- ・ ラット(30匹)を用いた2%ミネラルオイル添加の飼料の経口投与による500日間試験の結果、悪影響は見られなかった^[17]。

(3) 発がん性試験

IARCおよびEUにおける発がん性評価は以下の表の通りである。

CAS No	EU(Directive 67/548/EEC)CMR分類	IARC評価 ^{※)}
CAS 64741-88-4	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64741-89-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64741-97-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-54-7	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-55-8	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-65-0	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 72623-86-0	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8012-95-1	—	—
CAS 97862-82-3	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-46-7	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8042-47-5	—	3

※) 精製度の違いによって、Group1またはGroup3に区分される。

IARC評価結果：

Group 1(Mineral oils, untreated and mildly treated (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

Group 3 (Mineral oils, highly-refined (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

NTP評価：K (CAS.No. 8012-95-1 物質名Mineral oil、Liquid paraffin)

沸点300、350、400℃の画分より高いものには発がん性物質を含むが、精製品には、発がん性画分が含まれない可能性がある^[8]。

(4) 遺伝毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは遺伝毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

(5) 生殖発生毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは生殖発生毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

4. ヒトの健康影響

ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄、中毒事例

- ・パラフィンオイルは、20世紀初頭から下剤として医薬品として使用されてきた。乱用した場合、脂溶性ビタミンの吸収を妨げ、糞便に排出されるため、ビタミンA、ビタミンE欠乏症をもたらす傾向がある。ミネラルの相互作用により低カリウム血症が低カルシウム血症から引き起こされる可能性がある。パラフィンオイルが、リンパ節、肝臓、脾臓、脂肪組織に蓄積した症例報告がある^{[6][8][9]}。
- ・肺に吸入した場合、肺表面および気管支上皮細胞の破壊により低酸素症を引き起こす可能性がある^{[8][9]}。
- ・ほとんどの鉱油(98%)が糞便で吸収されない状態のままであり、それらは特に化学的不活性である。鉱油の少量(2%)が腸粘膜によって吸収され身体全体に分布するというデータがある^[9]。

III. まとめ

JECFAでは、製品グレード別にADIを設定している。

毒性試験の知見：パラフィン(ミネラルオイル、ワックス)は、精製度により毒性が大きく違い、精製度の高いものでは、強い毒性は見られない。また精製度の高いものに関しては、遺伝毒性、生殖発生毒性、発がん性も無いと想定される。

<参照>

-
- 1 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL %20OIL&keyword=MINERAL %20OIL](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL%20OIL&keyword=MINERAL%20OIL))
 - 2 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN %20WAX&keyword=PARAFFIN](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN%20WAX&keyword=PARAFFIN))
 - 3 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON %20WAXES&keyword=WAX](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON%20WAXES&keyword=WAX))
 - 4 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE %20WAX](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE%20WAX))
 - 5 JECFA HP(<http://jecfa.ilsa.org/search.cfm>)
 - 6 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 7 EU Pesticide HP
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
 - 8 EFSA Scientific Report, 216, p1-59, 2008
 - 9 EFSA Scientific Report, 219, p1-61, 2008
 - 10 EFSA Journal 7(11):1387, p1-39, 2009
 - 11 Pest Management Regulatory Agency Health Canada, Proposed Re-evaluation Decision Mineral Oil, PRVD2008-19, 29 May 2008
 - 12 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Daniel, J. W. et al. (1953) *Biochem. J.*, 54, 37
 - 13 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Borer, F. (1960) *Rev. franç. études clin. et biol.*, 5, 47
 - 14 [RTECS XH7480000] NTIS National Technical Inform LMF-69
 - 15 [RTECS PY8030000] *Archiv fuer Toxikologie*. Vol. 30, p243, 1973
 - 16 [RTECS PY8030000] *Toxicologist.*, Vol.60, p30, 2001
 - 17 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Schmähl, D. & Reiter, A. (1953) *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 403
 - 18 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Prigal, S. J. (1967) *Annals of Allergy*, 25, 449

【23 バリウム】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（セレン欠乏症の予防・治療剤）

2. 物質の一般名

和名：バリウム

英名：barium

3. 化学名

IUPAC

英名：barium

CAS. (No. 7440-39-3)

英名：barium

4. 分子式

Ba

5. 分子量

137.33

6. 構造式

Ba

7. 経緯

バリウムは、土壌や動植物に広く存在している。動植物において必須性があるという十分な裏づけは現在のところ得られていない^[4]。

日本では、動物用医薬品としてバリウムを有効成分とする製剤は承認されていない。EUでは、セレン欠乏症の予防・治療を目的として、セレン酸バリウムが牛と羊に注射投与されている。

バリウムは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EMEA (1999年) : 動物用医薬品の評価^[2]

EMEAは、動物用医薬品としてのセレン酸バリウムについて、セレンとバリウムの安全性を評価し、牛や羊に対してCouncil Regulation(EEC) No 2377/90のAnnex II (MRLの設定不要物質) に含めると結論づけている。根拠は次の通りである。

セレンとバリウムはヒトの日常の食事成分である。セレンは必須栄養素である。

セレン酸バリウムを牛に単回投与すると、注射部位にセレンとバリウムが蓄積する。注射部位を除いた可食組織から摂取するヒトのセレンおよびバリウムの量は、それぞれ145 μ g/日、70 μ g/日である。皮下投与直後の注射部位では、セレンは500 mg/日、バリウムは900 mg/日である。注射部位を含めた可食組織に残留するセレンやバリウムをヒトが摂取したとしても、セレンの一日摂取量は最大で600 μ g/日、バリウム500~1,500 μ g/日の範囲を超えることはない想定される。

セレン酸バリウムの生物学的利用率は非常に低い。注射部位をヒトが摂取しても、ヒトの健康影響に及ぶことはない。

よって、セレン酸バリウムのセレンあるいはバリウムのMRLの設定は不要である。

以上の結論に加え、EMEAは、投与直後の注射部位は薬品の残留性が高いことから、消費者の食品影響を避けるため、注射部位を視認できる手段を検討している。

2. 動物への影響

(1) 吸収・代謝・分布・排泄

多くの食餌からのバリウムの吸収は僅かである^[1]。バリウムの吸収は、摂取した化合物の溶解性やバリウムイオンの生物学的利用率により影響する。硝酸塩、塩化塩、硫化塩は容易に溶けやすく吸収され、硫酸塩や炭酸塩のように溶

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について (回答) , 厚労省発食安第1128001号 (平成17年11月28日)

けづらい物質もある程度吸収される^[3]。

バリウムイオンの組織中の貯留は極めて小さい。吸収されたバリウムイオンは、血漿や軟組織から排除されるが、一部は骨、目の色素部、心筋に蓄積する^[3]。

バリウムの主な排泄経路は糞便である^[4]。

2組の成熟乳牛(Redpoll X Ayrshire)にバリウムを経口投与し、その1~2ヶ月後に静脈投与を行った。投与後8日目に乳汁中に排泄されたバリウム量は、経口投与では投与量の0.6%、静脈投与では10%であった。8日以降の糞便や尿への排泄量は、経口ではそれぞれ投与量の98%と1.1%、静注では37%と3.4%であった^[5]。

ラットにおけるバリウムの生物学的半減期は90~120日と推定される^[6]。

ヒトが直接摂取する食品中のバリウムの存在形態は明らかにされていない^[3]。

(2) 残留性

推奨用量1 mg barium/kg 体重のセレン酸バリウムを牛と羊に単回皮下投与し、投与後12ヶ月における可食組織中のバリウムの分布を調査した。対照群(生食投与)では最も高いバリウム濃度が検出された臓器は、脂肪36 μ g/kg、筋肉63 μ g/kg、肝臓30 μ g/kg、腎臓235 μ g/kgであった。投与群と対照群で濃度の差がみられたのは肝臓と注射部位であり、それ以外の臓器ではほぼ同レベルであった。投与群における肝臓のバリウム濃度は、対照群の約2.5~16倍高かった。投与群でバリウムが非常に高い残留を示したのは注射部位であり、そのバリウム濃度は実験期間中70~81,000 μ g/kgであった^[2]。

羊の対照群でも組織のバリウム濃度は牛の場合と同じであった。投与群の可食組織におけるバリウム濃度は、対照群の2~3倍増加する傾向にあった。投与後の注射部位におけるバリウム濃度は、対照群が42~46 μ g/kgに対し、投与群は79~674,000 μ g/kgであった^[2]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、動物用医薬品などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はバリウムである。

以下、ヒトが経口摂取するバリウムの毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ バリウムの急性毒性の症状は、唾液分泌、嘔吐、下痢、頻拍、低カルシウ

ム結晶、単収縮、骨格筋の弛緩性麻痺、呼吸筋の麻痺、時により心室細動で死亡に至る。また、バリウムは皮膚および目に対して軽度の刺激がある^[6]。

- ・ ラットの試験で、バリウムの生物学的利用率は非常に低いことから、セレン酸バリウム由来のバリウムの全身毒性は起こらないとした^[2]。
- ・ ラットを用いた塩化バリウムの経口LD₅₀は、118 mg/kg 体重であった^[3]。
- ・ ラット(Sprague-Dawley、雄)に250 mg barium/L (35 mg/kg 体重/日)のバリウム飲料水を36、68週間、1,000 mg/L(140 mg/kg 体重/日)を16週間投与し、雌ラットには250 mg/Lを46週間投与して、バリウムによる組織学的・心血管系の効果を調べた。1,000 mg/L投与で腎系球体の微細構造の変化やミエリン像の存在を除いては、副作用はみとめられなかった。健常および1,000 mg/L、16週間投与の高血圧症ラットにおいて、バリウムに関連した変化はみられなかった^[3]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットとマウスに塩化バリウムを含んだ飲料水を反復経口投与したところ、バリウムに最も感受性の高い標的臓器は腎臓であった^[3]。
- ・ ラットとマウスに5 mg/L のバリウム混水を生存期間内に投与した（ラットは0.25 mg/kg 体重/日、マウスは0.825 mg/kg 体重/日に相当）。血圧上昇以外、有害作用はみとめられなかった^[3]。
- ・ 離乳したラット(Long-Evans、雌)に1、10、100ppmのバリウムを含んだ飲料水を1～16ヶ月間与えた（各用量は0.051、0.51、5.1 mg barium/kg 体重/日に相当）。1ppmを16ヶ月間与えた群の平均収縮期血圧は変化なく、10ppmでは8ヶ月間4～7mmHgと平均血圧の上昇がみられた。100ppmでは1ヶ月で血圧が大きく持続して上昇し、実験終了時に16mmHgにまで上昇した。収縮期血圧4～7mmHgの上昇は副作用としては十分に小さいと評価し、NOAEL 0.51 mg/kg 体重/日とした^[3]。
- ・ ヒトが高濃度(2-10ppm)のバリウムを含んだ飲料水を飲み、心血管系で死亡する率が増加した報告を受けて、離乳したラット(Long-Evans、雌)に1、10、100ppmのバリウムを含んだ飲料水を1～16ヶ月与えて、バリウム長期暴露による高血圧症や心血管系への作用について調査した。バリウム100ppmを1ヶ月以上やバリウム10ppmを8ヶ月以上投与したとき、平均収縮期血圧が大きく増加した。4または76ヶ月後、バリウム暴露により臓器重量やカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウムの組織濃度が減少したが、10ppm、100ppmの投与では組織のバリウム濃度は大きく上昇した。バリウム100ppmを16ヶ月間暴露したラットは心収縮数が減り、電気的興奮性が低下した。またATP成分およびリン酸化ポテンシャルが大き

く低下した。バリウムによるラットの血圧上昇は少なめであったが、ヒトで比較的軽度の高血圧症になるとしたら、それはヒト健康影響に重大な意味となるだろう、としている^[7]。

(3) 発がん性試験

- ・ F344/Nラット（各用量群に雌雄各60匹）に、脱イオン水/純水に入れた濃度0、500、1,250、2,500 mg/Lの塩化バリウム二水和物を2年間投与した（バリウム一日摂取量は雄で0、15、30、60 mg/kg 体重、雌で0、15、45、75 mg/kg 体重と推定）。バリウムに暴露したラットに腫瘍発生率の有意な上昇はみられなかった。雄ラットの単核細胞白血病ならびに良性・悪性副腎クロム親和性細胞腫、雌ラットの乳腺腫瘍（線維腺腫、腺腫、がん）の発生率などに有意な減少傾向がみられた^[4]。
- ・ B6C3F1マウス（各用量群に雌雄各60匹）に、濃度0、500、1,250、2,500 mg/Lの塩化バリウム二水和物を2年間投与した（バリウム一日推定摂取量は雄で0、30、75、160 mg/kg 体重、雌で0、40、90、200 mg/kg 体重）。バリウム暴露したマウスにおける腫瘍発生率は、対照群と有意差はなかった^[4]。
- ・ EPA IRIS (1986年): Group D（ヒト発がん物質に分類できない物質）^[8]。

(4) 遺伝毒性試験

*in vitro*では、塩化バリウム二水和物のAmes試験およびマウスリンフォーマ試験(MLA)は陰性であった。姉妹染色分体交換や染色体異常の誘発もなかった。*in vivo*での変異原性試験の文献データはみあたらなかった^[3]。

(5) 生殖発生毒性試験

げっ歯類を用いた試験では、バリウムの生殖発生毒性はない^[4]。

4. ヒトへの影響

- ・ 炭酸バリウム、塩化バリウムなどのバリウム化合物を摂取したところ、胃腸障害（嘔吐、下痢、腹痛）、低カリウム血症、高血圧、不整脈、および骨格筋麻痺が引き起こされる症例報告があった^[4]。
- ・ 塩化バリウムおよび炭酸バリウムの最小急性経口致死量は、それぞれ11.4 mg/kg 体重および57 mg/kg 体重である。炭酸バリウムでは、低用量29 mg/kg 体重で弛緩性麻痺、感覚異常、筋力低下がみられる^[4]。

- ・ 27～61歳（平均39.5歳、中央値41歳）の健常男性11名に対し、さまざまな濃度の塩化バリウム含有蒸留水を1.5L/日投与した。最初の2週間はバリウムを添加しないコントロール期間、次の4週間は一日あたり濃度5 mg/Lのバリウム飲料水（バリウム0.14 mg/kg 体重×基準体重70kg／基準飲水量2L/日とした）を投与、最後の4週間には10 mg/Lのバリウム飲料水（バリウム0.21 mg/kg 体重/日）を投与した。血圧はバリウム暴露による有意な影響を受けなかった。血液検査項目・生化学的パラメータに有意な変化はみとめられなかった。バリウムのNOAELは0.21 mg/kg 体重/日であった^[4]。
- ・ 米国イリノイ州で都市水道水のバリウム濃度が高い（バリウム0.06～0.3 mg/kg 体重/日；バリウム2～10 mg/L×飲水量2L/日／体重70kg）自治体、低い自治体（0.006 mg/kg 体重/日；0.2 mg/L×飲水量2L/日／体重70kg）の、住民の死亡率および有病率に関する疫学調査を実施した。1971～1975年の、心血管疾患（全体）、心臓疾患（動脈硬化）、およびあらゆる原因による男女の年齢調整死亡率については、バリウムが高い自治体が低い自治体より有意に高かった。この差は65歳以上の年代にほぼ限定されていた^[3]。

Ⅲ. まとめ

バリウムの生体への吸収性は、摂取するバリウム化合物の溶解性や生物学的利用率に影響する。一般的に食餌からバリウムの吸収はごくわずかで、動物の組織中の貯留は極めて少ない。

海外の評価については、動物用医薬品としてヒトの安全性の懸念を示す報告書は見当たらない。EMEAは、通常の食品の観点から、投薬した可食臓器に残留するバリウムはヒトの一日摂取量90 μg/日に相当するが、通常摂取量500～1500 μg/日を超えることはないとし、セレン酸バリウムを牛と羊に対してMRL設定不要な物質として分類している。

毒性試験の知見:ラットの塩化バリウムの経口LD₅₀は、118 mg/kg 体重であった。長期毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性において有害な所見はみられなかった。EMEAは、バリウムのADIの設定には毒性データは不十分としている。

<参照>

-
- 1 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p.
 - 2 EMEA/MRL/580/99-FINAL.
 - 3 COT agenda and papers: 2 September 2008. The Al-Zn of element toxicity: A summary of the toxicological information on 24 elements. (TOX/2008/29 Annex B)

-
- 4 IPCS, UNEP//ILO//WHO, Concise International Chemical Assessment Document, No.33 Barium and Barium Compounds(2001) (国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 (対訳) , 2006)
 - 5 [HSDB] US.EPA; Drinking Water Criteria Document for Barium (Draft) p.III-20 (1985) TR-540-60F
 - 6 [HSDB] Environmental Health Criteria 107 Barium. pp.13-19 (1990) by the International Programme on Chemical Safety (IPCS) under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation and the World Health Organization.
 - 7 [RTECS] H. Mitchell Perry Jr, et al. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, Volume 28, Issue 3 November 1989 , pages 373 - 388
 - 8 [IRIS] U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) for Barium and compounds (7440-39-3)

【24 ヒドロキシプロピルデンプン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(殺虫剤の粘着くん液剤)

2. 物質の一般名

和名：ヒドロキシプロピルデンプン

英名：Hydroxypropyl starch

3. 化学名

IUPAC

英名：2-Hydroxypropyl starch

CAS. (No.9049-76-7)

英名：Starch, 2-hydroxypropyl ether

4. 分子式

$C_3H_8O_2 \cdot x$ Unspecified

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

日本では、農薬として、ヒドロキシプロピルデンプンを有効成分とする、ハダニ、アブラムシ等の防除を目的とした製剤が、殺虫剤の粘着くん液剤として登録されている。野菜・柑橘類等に散布される。

ヒドロキシプロピルデンプンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したも

ののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、JECFAにおいて「ADIは特定しない(1982)」とされている*。

食品安全委員会では、食品添加物の加工デンプンの食品健康影響評価を実施しており、その中にヒドロキシプロピルデンプンも含まれる。評価の対象となった11種類の加工デンプンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと評価されている。ただし、乳幼児向け食品における加工デンプンの使用についてモニタリングを実施することを検討すべきとしている。また、プロピレンオキシドが残留する可能性のある加工デンプンについては、技術的に可能なレベルでプロピレンオキシドの低減化を図るよう留意すべきと指摘している^[1]。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA：食品添加物

食品添加物として「ADIを特定しない (not specified)」としている^[2]。

乳児用特殊調製粉乳の食品添加物として使用する場合は、調整乳100 mLに対して、ヒドロキシプロピルデンプンは大豆ベースの調製粉乳には0.5 g、蛋白質加水分解物アミノ酸ベースの場合は2.5 gを最大使用量とする^[3]。

(2) EU：農薬登録

農薬登録は無い

(3) EU：食品添加物

食品添加物として許可されている。乳児向け食品には利用すべきでないが、それ以外の食品には制限なく使用できる^{[1][4]}。

(4) 米国：食品添加物

加工デンプンは、21 CFR 172.892 Food starch-modifiedおよび21 CFR 175.105 Adhesivesにおいて、食品添加物として許可されている。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答）、厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

許可の条件は、21 CFR 172.892の製造方法、残留不純物などにしたがった製品である。

2. 植物への影響

デンプンの粘着性を利用した殺虫剤である。薬液が乾燥するとともに、虫体が葉の表面に固着される事で、殺虫効果ができる。散布薬液が乾燥した後は、殺虫効果が無い^[5]。

デンプンは環境中で様々な生物が産生する酵素によって速やかに分解され、最終的には二酸化炭素と水にまで分解される^[6]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

- ・ ¹⁴C標識ヒドロキシプロピルデンプンを用いたラット(雄)での代謝試験において、投与後50時間で、放射能の大半(92%)が糞中に排出、3.6%尿中に排出された^{[1][7]}。
- ・ ラット(各群雌雄各10匹)に、25%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピルデンプン(0%、2%、5%、10%、25%; 1、2.5、5、12.5 g/kg 体重/日^{*})又は未加工デンプン(25%; 12.5 g/kg体重/日^{*})を90日間混餌投与した。死亡率、尿検査及び血液学的検査に異常はみられなかった。25%投与群で成長率及び飼料効率の軽度な抑制及び軽度の下痢がみられた。剖検所見、臓器重量及び病理組織所見では投与による変化はみられなかった^{[1][7][8]}。
- ・ ラット(各群雌雄各10匹)に、5%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピルデンプン(0%、5%、15%、45%; 0、2.5、7.5、22.5 g/kg 体重/日^{*})を90日間混餌投与した。飼料効率、血液学的検査に差異はみられなかった。45%投与群で盲腸の拡張が顕著であったが15%投与群では極めて軽度であった。病理組織学的検査ではいずれの器官にも異常はみられず、拡張した盲腸においても病理組織学的に異常な所見は認められなかった^{[1][7][8]}。

※食品安全委員会が摂取量を推定^[1]する際に用いた、JECFAの換算値^[9]

種	最終体重(kg)	摂餌量(g/動物/日)	摂餌量(g/kg体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
ブタ	60	2,400	40

(2) 長期毒性試験

毒性試験データは見あたらない^{[1][7][8]}。

(3) 発がん性試験

- ・ IARC評価結果：ヒドロキシプロピルデンブンの評価はない。
- ・ 食品安全委員会では、ヒドロキシプロピルデンブんに残存する恐れがあるプロピレンオキシドの発がん性評価を検討した。
- ・ プロピレンオキシドIARCの評価は、Group 2B(ヒトに対して発がん性の可能性がある。)である^[1]。

III. まとめ

食品安全委員会では、添加物として加工デンブンの食品健康影響評価を実施しており、その中にヒドロキシプロピルデンブンを含まれる。評価の対象となった11種類の加工デンブンを添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。ただし、プロピレンオキシドの残存の低減化をはかるべきと指摘した。

JECFAでは、食品添加物として「ADIを特定しない (not specified)」としている。EUおよび米国においても食品添加物として許可されている。毒性試験の知見：短期毒性試験では強い毒性はみられなかった。

<参照>

- 1 食品安全委員会, 添加物評価書 加工デンブンを, 2007年11月
- 2 JECFA HP(http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1111.htm)
- 3 CODEX STAN 72, CODEX STANDARD FOR INFANT FORMULA1, 1981
- 4 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirteenth series). Commission of the European Communities (1982).
- 5 二見 實, 田中 信隆ら、日本応用動物昆虫学会大会講演要旨、Vol.41, pp.96, 1997
- 6 佐藤英嗣、第1回AFC国際シンポジウム報告と講演要旨 持続型農業をサポートする新しい農薬の開発ーデンブンを製剤農薬ー、信州大学農学部AFC報告 2: p99, (2004)
- 7 JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifier and thickening agents. WHO Food Additive Series No.5 (1974).
- 8 JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series No.17. (1982).
- 9 Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.

Environmental Health Criteria 70. IPCS in cooperation with the JECFA. World Health Organization, Geneva. (1987)

【25 プロピレングリコール】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬(殺虫剤)

飼料添加物(飼料の品質の低下の防止)

2. 物質の一般名

和名： プロピレングリコール

英名： propylene glycol

3. 化学名

IUPAC

英名： propane-1,2-diol

CAS. (No.57-55-6, 504-63-2)

英名： CAS.No. 57-55-6 : 1,2-Propanediol

CAS.No. 504-63-2 : 1,3-Propanediol

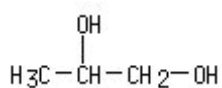
4. 分子式

$C_3H_8O_2$

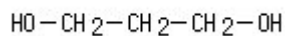
5. 分子量

76.09

6. 構造式



1,2-Propanediol



1,3-Propanediol

7. 経緯

プロピレングリコールは除草剤、殺菌剤、成長調整剤などの農薬製品の薬物送達促進物質として使用される。

日本では、農薬として、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル乳剤を有効成分として、ハダニやうどんこ病の防除を目的とした製剤が、殺虫・殺菌剤とし

て登録されている。果樹類や野菜類に収穫前日までに散布される。

プロピレングリコールは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、食品衛生法による食品添加物に指定されている*。飼料添加物として指定されているが、対象外物質の農薬用途のみである。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) WHO/JECFA : ADI

食品添加物として、ADIを0～25 mg/kg体重（1973）とした^[1]。

プロピレングリコールの脂肪酸エステル類は、プロピレングリコールと脂肪酸に加水分解される。そこで、食品添加物のプロピレングリコール脂肪酸エステルの評価においては、プロピレングリコールに基づいてADIを評価した^[2]。

(2) EU : 農薬登録

農薬登録はない。

(3) EPA : プロピレングリコールおよびジプロピレングリコールの再登録決定書^[3]

プロピレングリコール、ジプロピレングリコールは農薬登録されている。他の有効成分が含まれるものは、含有成分すべてが登録資格を有する場合のみ農薬登録がされる。

プロピレングリコールは、急性毒性はカテゴリーIV(低毒性)で、発がん性および遺伝毒性は陰性であった。経口、皮膚、吸入暴露による懸念のエンドポイントは無いと判断した。これは、摂取量や動物実験の試験量や、重大な毒性が

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

観察されない事から判断された。

作物栽培時、収穫後に農薬の成分や希釈剤としてプロピレングリコールを使用する際に許容量要求からは除外されている。(40 CFR 180.910)

プロピレングリコールは、21 CFR 184で、GRAS物質(一般に安全とみなされる物質)として許可されている。

(4) カナダ：農薬登録

農薬登録があり、List 4Bに分類している。

米国の再登録評価を参考に、ヒトや環境へ容認できない影響がないと判断した^[4]。

2. 植物への影響

南カリフォルニアの農業用土壌に1,000 ppmプロピレングリコールを添加した結果、22°Cにおいて51日で、73~78%が無機化した。生分解性良好と判断できる^[5]。

3. 毒性試験に関する知見

(1) 短期毒性試験

プロピレングリコールのLD₅₀は以下の知見がある。

被験物質	投与経路	試験動物	数値	参照
1,3-Propanediol	経口	マウス	4,500 mg/kg体重	6
1,2-Propanediol	経口	ラット	20 g/kg体重	7
1,2-Propanediol	経口	マウス	22 g/kg体重	8
1,2-Propanediol	経口	イヌ	22 g/kg体重	9
1,2-Propanediol	経口	モルモット	18,350 mg/kg体重	10
1,2-Propanediol	経口	マウス	20,300 mg/kg体重 [※]	11
1,2-Propanediol	経口	モルモット	19,000 mg/kg体重 [※]	12
1,2-Propanediol	経口	イヌ	22,000 mg/kg体重 [※]	12

※) 運動失調、胸部筋硬直、呼吸抑制作用が起きた。

- ・ 急性暴露による毒性は無い。高用量投与で中枢抑制があり、まれに昏睡を生じさせる^[13]。
- ・ ラットを用いた1,3-Propanediolの経口投与によるLDLoは10 g/kg体重で

あり、行動抑制が発現した^[14]。

- ・ ネコを用いた1,3-Propanediolの経口投与によるLDLoは3 g/kg体重であり、行動抑制が発現した^[14]。
- ・ ウサギを用いた、1,2-Propanediolの経口投与によるLDLoは20,000 mg/kg体重であり、運動失調、胸部筋強直、呼吸抑制作用が起きた^[12]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットを用いた1,2-Propanediolの経口投与による30日間試験のTDLoは、88,269 mg/kg体重/30日(連続投与)であり、高血糖、血中フォスファターゼレベルの変化、血中トランスアミナーゼ変化など酵素阻害が起きた^[15]。
- ・ ラットを用いた1,2-Propanediolの経口投与によるTDLoは、84 mL/kg/30日であり、血液組成(ビリルビン、コレステロール、白血球数、酵素)に影響が出た^[12]。
- ・ イヌを用いた1,2-Propanediolの経口投与による2年間試験のTDLoは3,650 mg/kg体重/2年(断続的投与)であり、貧血を伴わない溶血が発現した^[12]。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

利用可能なデータは無い^[13]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 1,2-プロピレングリコールのエームス試験を*Salmonella typhimurium*(TA100, TA98, TA1535, TA1537)を用いて、ラット肝S-9, AROCLOR 1254、ハムスター肝S-9, AROCLOR 1254添加および無添加で行った。いずれも陰性であった^[16]。
- ・ ヒト培養細胞を用いて、1,2-プロピレングリコールによる姉妹染色分体交換試験を行った。陰性であった^{[17][18]}。

(5) 生殖発生毒性試験

ウサギで試験したが、催奇形性は一切見られなかった^[19]。

4. ヒトの健康影響

- ・ 経口摂取後、吸収は急速に起こる。血漿中の濃度ピークは、摂取後1時間である^[20]。
- ・ 経口投与後の平均半減期は、未熟児19.3時間(108～30.5時間)であり、成人の適用できるデータはなかった^[21]。
- ・ 摂取後のプロピレングリコールは、ピルビン酸、酢酸、乳酸およびプロピオンアルデヒドへの代謝的酸化を受ける^{[22][23]}。
- ・ 経口摂取したものは、グルクロニド抱合体として、尿中に排泄されるが、12～45%は変化しないまま排泄される^[23]。
- ・ プロピレングリコールの毒性は代謝物によるものではなく、プロピレングリコールそのものの毒性である。エタノールと同様な中枢神経抑制を起こすが強さは1/3程度である。心臓影響は、不整脈および心停止を含む^[13]。
- ・ ヒト子供が1,2-Propanediolを経口摂取した時のTDLoは、76 g/kg体重/56週であり、脳波の変化、痙攣発作、麻酔性を発現した^[24]。

Ⅲ. まとめ

WHO/JECFAでは、食品添加物のプロピレングリコールのADIを0～25 mg/kg体重と設定している。

米国、カナダで農薬登録がされており、US.EPAでは、急性毒性はカテゴリーIV(低毒性)、発がん性陰性、遺伝毒性陰性であった。経口、皮膚、吸入暴露による懸念のエンドポイントは無いと判断した。

毒性試験の知見：短期毒性、長期毒性ともに低い。発がん性評価は行われていない。遺伝毒性、生殖発生毒性はいずれも陰性であった。

<参照>

- 1 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PROPYLENE %20GLYCOL&keyword=PROPANEDIOL](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PROPYLENE%20GLYCOL&keyword=PROPANEDIOL))
- 2 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5 , PROPYLENE GLYCOL ESTERS OF FATTY ACIDS , (1974)
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je50.htm>)
- 3 US. Environmental Protection Agency, Reregistration Eligibility Decision(RED) for propylene glycol and dipropylene glycol, EPA-739-R-06-002, September 2006
- 4 Health Canada Pest Management Regulatory Agency, Re-evaluation Decision Propylene Glycol, 18 August (2008)
- 5 [HSDB] Shupack DP, Anderson TA; Water Air Soil Pollut 118: p53-58 (2000)
- 6 [RTECS] Bandman A.L. et al. (1994) Vrednie chemichescie veshestva, galogen I

-
- kislород sodergashie organicheskie soedinenia (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances).p157, (1984)
- 7 [RTECS] Toxicology and Applied Pharmacology, Vol.45, p362, (1978)
 - 8 [RTECS] Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.65, p89, (1939)
 - 9 [RTECS] Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.21, p173, (1939)
 - 10 [RTECS] Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.23, p259, (1941)
 - 11 [RTECS] Bandman A.L. et al. (1994) Vrednie chemichescie veshestva, galogen I kislород sodergashie organicheskie soedinenia (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), p149, (1984)
 - 12 [RTECS] Bandman A.L. et al. (1994) Vrednie chemichescie veshestva, galogen I kislород sodergashie organicheskie soedinenia (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), p150, (1984)
 - 13 IPCS INCHEM, Poisons Information Monographs (PIM)443 Propylene glycol, (1994)
(<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim443.htm>)
 - 14 [RTECS] Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.72, p227, (1941)
 - 15 [RTECS] Toxic Substance Mechanisms, Vol.14, p13, (1995)
 - 16 [CCRIS] HAWORTH,S, LAWLOR,T MORTELMANS,K, SPECK,W AND ZEIGER,E; SALMONELLA MUTAGENICITY TEST RESULTS FOR 250 CHEMICALS; ENVIRON. MUTAGEN. 5(SUPPL. 1): p3-142, 1983
 - 17 [GEN-TOX] Tucker JD, Auletta A, Mutation Research, 297:p101-180,1993
 - 18 [GEN-TOX] SENSOKUTAI(KROMOSOMA) 20:574-584,1980
 - 19 [PIM 443] Schumacher H, Blake DA, Gurian JM et al, A comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats, J. Pharmacol Exp Ther, Vol.160, p189-200, (1968)
 - 20 [PIM 443] Yu DK, Elmquist WF, Sawchuk RJ, Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens,. J Pharm Sci, Vol.74, p876-879, (1985)
 - 21 [PIM 443] Glasgow AM, Boechx RL, Miller AK et al, Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol, Pediatrics, Vol.72, p353-355 (1983)
 - 22 [PIM 443] Miller DN, Bazzano G, Propanediol metabolism and its relation to lactic acid metabolism, Ann NY Acad Sci, Vol. 119, p957-973, (1965)
 - 23 [PIM 443] Ruddick JA Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1,2-propanediol, Toxicol App Pharmacol, Vol. 21, p102-111 (1972)
 - 24 [RTECS] Journal of Pediatrics, Vol.93, p515, (1978)

【26 マグネシウム】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬、ミネラル類製剤）
飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名： マグネシウム
英名： Magnesium

3. 化学名

IUPAC
英名： Magnesium

CAS. (No. 7439-95-4)

英名： Magnesium

4. 分子式

Mg

5. 分子量

24.305

6. 構造式

Mg

7. 経緯

マグネシウムは細胞内液に多く存在する必須栄養素であり、生体内では骨の健康維持や多種の酵素反応に寄与している^[1]。穀類、乳製品、豆類、魚介類、緑色野菜などの食品から供給できる^[2]。

日本では、動物用医薬品として、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム等を有効成分とする、牛等の乳熱の予防、抗生剤、消化器疾患、消化器衰弱、食欲不振における症状改善、マグネシウムの補給、欠乏による疾病の予防・治療を目的とした製剤が、代謝性用薬、ミネラル類製剤として承認されている。硫酸マグネシウム含有製剤の例では、牛や馬に10～20g/

頭/回の用量で皮下注射される。また、酸化マグネシウム含有製剤の例では、牛に強制経口投与される。

飼料添加物については、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム(乾燥・結晶)が指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

マグネシウムは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(以下「対象外物質」という。)として、暫定的に定められている。

また、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(昭和28年法律第35号)第2条第3項の規定に基づき、農林水産大臣が指定する飼料添加物として、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム(乾燥・結晶)が登録されている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」「③海外において残留基準を設定する必要がないとされている農薬等のうち、使用方法等に特に制限を設けていない物質」である*。

食品安全委員会では、酸化マグネシウム、プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤(牛の乳熱予防)について、食品健康影響評価を実施した³⁾。適切に使用されている限りは、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結論づけている。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EMEA(1995年): 動物用医薬品の評価^[4]

EMEAは、動物用医薬品の以下のマグネシウムおよびマグネシウム化合物は、消費者の安全性を懸念するものではないとし、全ての食用動物に対して Council Regulation (EEC) No. 2377/90のAnnex II (MRL設定不要な物質)に分類すると結論づけている。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について(回答), 厚労省発食安第1128001号(平成17年11月28日)

物 質		
Magnesium	Magnesium gluconate	Magnesium sulphate
Magnesium hydroxide	Magnesium oxide	Magnesium chloride
Magnesium stearate	Magnesium hypophosphite	Magnesium aspartate
Magnesium glutamate	Magnesium carbonate	Magnesium citrate
Magnesium orotate	Magnesium phosphate	Magnesium acetate
Magnesium aluminum silicate	Magnesium glycerophosphate	Magnesium trisilicate
用途： 低マグネシウム血症の治療、豚の悪性高熱の治療、抗痙攣剤、下剤と制酸剤		

マグネシウムは生体内の必須栄養素で、細胞内液に陽イオンとして存在する。マグネシウムは体内への吸収はわずかで、効率的に腎臓経由で排泄されるため、経口毒性はまれである（経口LD₅₀は32,800 mg/kg）。

成人のマグネシウム一日摂取量は20～40mEq(0.25～0.5g)である。投薬の最大用量は、500kgの牛一頭当たり硫酸マグネシウム1kgである。そのうちの30%、マグネシウム120 mg/kg相当が牛体内に吸収される。

ヒトの低マグネシウム血症の予防や治療に処方されるマグネシウムの一日推奨量は240～600 mg/日である。

投薬した可食組織に残留するマグネシウムをヒトが摂取したとしても、(その摂取量はヒト一日推奨量の範囲内なので、)動物用医薬品としてのマグネシウムは消費者の食品影響に及ぶことはないとしている。

(2) JECFA：食品添加物の評価

JECFAは、食品添加物としての炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウムはいずれもADIは定めていない。

炭酸マグネシウム（1965年）：制限なし(not limited)^[5]。

酸化マグネシウム（1965年）：制限なし(not limited)^[6]。

硫酸マグネシウム（2004年）：ADIの情報なし。用途と用途濃度が明らかでないため、評価できない^[7]。

(3) FDA：食品添加物規制状況

米国では21CFR556より、直接的な食品添加物として塩化マグネシウム（184.1426）、酸化マグネシウム（184.1431）、炭酸マグネシウム（184.1425）、硫酸マグネシウム（582.5443）がGRAS物質（一般的に安全と見なされる物質）に登録され、栄養補助品としての使用が認可されている。（2009年現在）

(4) 食品安全委員会（2008年）：動物用医薬品の評価^[3]

食品安全委員会は、プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤（牛の乳熱予防）について、主に以下の観点からヒトの安全性を懸念する問題はないとしている。

牛に対し同製剤3倍量の経口投与試験を行い、投与後の血中カルシウム濃度は高値（14.0 mg/dL>正常値：7.5～10.9 mg/dL）を示した。血中マグネシウムおよびリン濃度については、一過性の低下が認められたのみであった。3倍量によりカルシウム過剰投与の可能性はあるが、本剤とカルシウム含有の飼料添加物と併用して過剰摂取とならないように注意喚起すれば、本製剤は牛の安全性に影響はない。

SD系ラットの製剤の経口LD₅₀は>5,000 mg/kg 体重で、毒性は低い。

有効成分であるプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムは、いずれも食品添加物である。また、主剤に含まれているカルシウム、マグネシウム、リンは生体を構成する主要な必須無機元素である。

よって、製剤が適切に使用されている限りは、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結論づけた。

2. 動物への影響

(1) 吸収・代謝・分布・排泄

腸管からのマグネシウムの吸収率は比較的低い。ヒトの吸収率は30%である。マグネシウムの代謝はカルシウムとリンの代謝に密接な関係がある^[8]。

吸収されたマグネシウムは骨を含む組織の成長や代謝のために蓄えられて、余剰分は尿中に排泄される^[2]。

骨や筋肉には、リン酸塩、炭酸塩として存在する。血漿中マグネシウムの1/3が蛋白質と結合している^[2]。

マグネシウムは、約55%が骨に、約27%が筋肉に含まれ、残りは他の臓器、赤血球、体液に含まれる^[2]。大半が細胞内で、軟組織と硬組織に半分ずつ分布している^[9]。

マグネシウムはホメオスタシスが強く働き、体内の恒常性が厳密に働いている。消化管では一定の比率(0.2～0.5)で吸収し、尿排泄でバランスをとる。血漿濃度は2 mg/dL(1.7mEq/L)程度で、体内変動は小さい^[2]。

(2) 薬物動態

健康な成牛（Holstein種、雌）に、強制経口投与剤（有効成分は、プロピオン酸カルシウム40.98g、塩化カルシウム5.79g、リン酸一水素カルシウム3.56g及び酸化マグネシウム2.67g）を0、360g（常用量群）、1,080g（3倍量群）を12時間間隔で2回投与し、投与後の血中カルシウム、マグネシウム、リンの濃度変化を調べた。

血中総カルシウム濃度は、常用量群の場合、1回投与後はほとんど変動がみられなかったが、2回投与2時間後に上昇（最高値10.23 mg/dL）がみられた。実際に生理作用に関与するイオン化カルシウムの方が反応は早く、1回投与2時間後には1.265mmol/Lから1.308mmol/Lに上昇した。

3倍量群の場合は、血中総カルシウム濃度は常用量群とほぼ同じ推移を示し（2回投与2時間後に最高11.68 mg/dL）、イオン化カルシウム濃度については、2回目投与2時間後に最高値1.618mmol/Lを示した。

血中カルシウム濃度推移については、群間及び群内の有意差はみられなかった。

マグネシウムの血中動態については、3倍量群において、投与1日後1.95 mg/dLを最低値とする血中マグネシウム濃度の有意な低下がみられた。常用量群においても、投与1日後に軽度の低下が見られたが、両群ともに血中濃度は正常値内（1.8～3.2 mg/dL）にあった。

リンの血中動態については、マグネシウムの推移と同様に、常用量群においては投与1日後4.15 mg/dL、3倍量群においては投与2日後4.33 mg/dLを最低値とする血中リン濃度の低下がみとめられたが、両群ともに正常値内（4.0～8.0 mg/dL）であった^[3]。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、動物用医薬品および飼料添加物などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はマグネシウムである。

以下、ヒトが経口摂取するマグネシウムの毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ マグネシウムは体内への吸収はわずかで、効率的に腎臓経由で排泄されるため、経口毒性はまれである（経口LD₅₀は32,800 mg/kg）^[4]。
- ・ 塩化マグネシウムを投与したラットの経口LD₅₀は2,800 mg/kgであった^[10]。
- ・ 動物がマグネシウムを誤って過剰摂取すると、高マグネシウム血症がよく

みられる。初期症状は、飼料の拒食と下痢である。高マグネシウム血症は、末梢神経系にも影響を及ぼす。マグネシウムがアセチルコリンの放出と拮抗し、クラーレ様作用（神経接合部遮断作用）を起こして、CNS(中枢神経)抑制を誘発するものと考えられている。下剤や制酸剤の使用は血清マグネシウムが上昇するため、高血圧、CNS抑制、呼吸困難、最終的には腎臓機能障害により死亡する^[11]。

(2) 長期毒性試験

- ・ F344ラット（雄雌、各10匹, 4群）に塩化マグネシウム6水和物（0、0.1、0.5、2.5 %のマグネシウム相当）を90日間に経口投与した。試験中はどの群も死亡しなかった。2.5 %の高投与群では雄雌ともに一過性の軟便や水摂取量の増加がみられ、雄ではさらに体重減少があった。食餌摂取量、臓器重量、血液学・血液生化学的パラメータにおいて有害な所見はなかった。以上の結果から、NOAELは0.5 %であった^[12]。
- ・ ミネソタ、ダコタ、モンタナ地域で水中のマグネシウム濃度が1 %に増加し、ヒト及び動物に筋無力症が発症した。食欲減退や慢性暴露により骨の減量がみられた^[11]。
- ・ 24頭の去勢牛を6群に分け、それぞれ0.3、1.4、2.5、4.7 %のマグネシウム（乾物量）相当の酸化マグネシウムを130日間に渡り経口投与した。2.5 %と4.7 %の投与群では、重度な下痢、嗜眠性がみられた。マグネシウムの摂取量の増加に伴い、糞便量や消化吸収が低下した。マグネシウムの吸収が高まると、カルシウムやリンの吸収が低下した。血液生化学的所見では、血清および赤血球マグネシウムや血清無機リンが増加し、血清カルシウムが減少した。肝臓、腎臓、骨格筋、肋骨のマグネシウム濃度や骨格筋のリン濃度は増加した。組織学的所見では、こぶ胃乳頭の重層扁平上皮に進行性変性がみられた。以上より、より重篤なマグネシウム中毒を発症する摂取量はマグネシウム2.4 %と4.7 %であった^[13]。

(3) 発がん性試験

B6C3F1系マウス（雄雌、各50匹）を群分けし、それぞれ0、0.5、2.0 %の塩化マグネシウム6水和物（ $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ）を96週間に渡り投与した。雌の高投与群では体重減少がみられたが、生存率は雄雌の対照群と差はなかった。臨床症状、尿、血液学的・血液生化学的パラメータも有意差はなかった。組織学的所見では、雄の高投与群において肝腫瘍の発現率が極度に減少した以外は、腫瘍発現は対照群と差がなかった。この結果より、塩化マグネシウム6水和物はマウスに腫瘍抑制効果があることを示唆した^[14]。

(4) 遺伝毒性試験

- ・ 酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化亜鉛の金属酸化物粉末のAmes試験 (*Salmonella typhimurium*, TA102株) では、変異原性はなかった^[15]。
- ・ 酸化マグネシウムのAmes試験 (*Salmonella typhimurium*, TA97, TA102株) は陰性であった^[16]。
- ・ 硫酸マグネシウムのAmes試験 (*Salmonella typhimurium*, TA98, TA1535, TA100株) は陰性であった^[17]。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 離乳期のラットに1%の硫酸マグネシウムを給餌すると、下痢、成長遅延、腸内膨満感がみられた^[18]。
- ・ 産卵鶏に、穀物や大豆飼料に0、125、250、500、1,000 mg/kg のマグネシウムを酸化マグネシウムとして混ぜて反復投与 (5回) した。産卵数、卵重量、ハウ単位、卵黄色、卵殻強度、飼料要求量、増体重などの産卵機能のパラメータは、マグネシウムの補給レベルによる影響は受けなかった^[19]。

4. ヒトへの影響

(1) 中毒事例

- ・ 健常人が天然に存在するマグネシウム含量の高い食品を摂取し、有害な作用が出るという報告はほとんどない。マグネシウムの毒性は、健常人がマグネシウム給源としてサプリメント剤を摂取する場合にのみ認められる^[20]。
- ・ 健常人はマグネシウム毒性に抵抗性を持っている。マグネシウム含有の制酸剤や下剤を服用している腎機能障害患者は、高マグネシウム血症を生じる^[20]。
- ・ マグネシウム摂取による初期症状は、浸透性下痢、嘔吐や急激な腹痛のように腸の不調に関連する症状である。より激しいマグネシウム毒性はまれである^[20]。
- ・ 1日のマグネシウム摂取量が多い場合 (30g/日)、代謝性アルカローシスおよび低カリウム血症を伴う症状を示す。また、一度に大量投与 (400g以上) すると、麻痺性腸閉塞および心肺機能の停止が生じる^[20]。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年)^[1]

日本人の成人(18~69歳)の推奨量は、男性340~370 mg/日、女性270~290 mg/日である。

通常の商品摂取からの耐容上限量は、有害な健康影響の報告がないことから、設定していない。食品以外での耐容上限量は、欧米諸国の研究結果に基づき、成人の場合を350 mg/日としている。

Ⅲ. まとめ

マグネシウムはヒト・動物の細胞内液に多く存在する必須栄養素で、骨の健康維持や多種の酵素反応に重要な役割を果たしている。経口摂取したマグネシウムの体内吸収はわずかで、速やかに腎臓経由で尿中に排泄される。過剰摂取しても、体内でホメオスタシスが強く働き、血中濃度が一定に維持するよう制御できているため、マグネシウムの体内の蓄積性はない。生体内では陽イオンあるいは蛋白質など結合した形態で存在している。

国内外の評価状況については、動物用医薬品および飼料添加物としてのマグネシウムとその化合物について、ヒトへの安全性の懸念を示す報告書はみあたらない。各国の報告書では、可食組織に残留するマグネシウムをヒトが摂取しても、その残留量は、ヒトのマグネシウムの日摂取量の範囲に入ることから、消費者への健康影響の懸念はないと判断している。飼養試験では、3用量の過剰摂取でも、有害な所見はみられなかった。塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウムは、食品添加物としてFDAではGRAS(一般に安全と見なされる)物質として認可している。JECFAでは、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウムのADIは定めていない。

毒性試験に関する所見：マグネシウムの体内への吸収率はわずかなため、経口LD₅₀は32,800 mg/kgと急性毒性は低い。長期毒性については、マグネシウムが0.5%以下で使用される限り、有害な所見はみられないと考える。遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性についても、特段重大な所見はみあたらない。ヒトについても、食品由来のマグネシウム摂取による有害な報告はほとんどない。

<参照>

- 1 日本人の食事摂取基準(2010年版)
- 2 吉川敏一、桜井弘編. サプリメントデータブック. オーム社, H17.3.20, 446p.
- 3 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書, プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤(カルチャージ)(2008.7)

-
- 4 EMEA/MRL/039/95.
 - 5 JECFA Evaluations-MAGNESIUM CARBONATE
 - 6 JECFA Evaluations-MAGNESIUM OXIDE
 - 7 JECFA Evaluations- MAGNESIUM SULFATE
 - 8 小野寺良次、星野貞夫、板橋久雄他. 家畜栄養学. 川島書店, 1989.4.5, 340p.
 - 9 吐山豊秋著. 新編家畜薬理学. 養賢堂, 1985.3, 398p.
 - 10 [HSDB 1] Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 2078
 - 11 Elizabeth H. Jeffery et al. 23. Nutritional Toxicologic Pathology, Second Edition, Vol. 1, 2002
 - 12 [HSDB 1] Takizawa T et al; Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku (118): 63-70 (2000)
 - 13 [HSDB 2] Chester-Jones H, et al; J Anim Sci 68 (12): 4400-4413 (1990)
 - 14 [HSDB 1] Kurata Y et al; Food Chem Toxicol 27 (9): 559-63 (1989)
 - 15 [HSDB 2] Sawai J et al; World J Microbiol Biotechnol 14 (5): 773-775
 - 16 [CCRIS 1] FUJITA,H, NAKANO,M AND SASAKI,M; MUTAGENICITY TEST OF FOOD ADDITIVES WITH SALMONELLA TYPHIMURIUM TA 97 AND TA 102. III; KENKYU NENPO-TOKYO-TORITSU EISEI KENKYNISHO (39):343-50, 1988
 - 17 [CCRIS 2] OGUMA,Y, YOKOTA,F, INOUE,K AND SHIMAMURA,K;MUTAGENICITY STUDIES OF MAGNESIUM SULFATE-REVERSE MUTATION TEST WITH BACTERIA AND CHROMOSOMAL ABERRATION TEST WITH MAMMALIAN CELLS IN CULTURE; J. TOXICOL. SCI. 23(SUPPL. 1):81-90, 1998
 - 18 [HSDB 3] Venugopal, B. and T.D. Luckey. Metal Toxicity in Mammals, 2. New York: Plenum Press, 1978., p. 53
 - 19 [HSDB 2] Stilborn HL et al; Nutr Rep Int 40 (1): 123-8 (1989)
 - 20 木村修一、小林修平監. 最新栄養学[第8版]-専門領域の最新情報-. 健帛社,平成14年10月10日, p796.

【27 マシン油】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（展着剤、殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名： マシン油

英名： Machine oil

3. 化学名

マシン油は、石油を原料に高度に精製されたものであり、ミネラルオイル類似物質である。

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)において、食品添加物として、評価されたミネラルオイル、パラフィン、ワックスの物質一覧を示す。これらの物質は、名称だけでは区分が出来ないため、ここでは、マシン油に関する情報として、ミネラルオイル、パラフィン、ワックスの情報も記載する。

JECFAの食品添加物Mineral oil^[1]

名称	化学名詳細
FOOD GRADE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
WHITE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

JECFAの食品添加物Paraffin^{[1][2]}

名称	化学名詳細
LIQUID PARAFFIN	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

名称	化学名詳細
MINERAL OIL	沸点200℃(中、低粘度)、350℃以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

JECFAの食品添加物Wax^{[1][2][3][4]}

名称	化学名詳細
HYDROCARBON WAXES	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
MICROCRYSTALLINE WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素混合物
PETROLEUM WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

CASに登録されているミネラルオイル、パラフィン、ワックスは以下のものがあり、各物質の定義が定められているものもある。

CAS名称

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
8002-74-2	Paraffin waxes and Hydrocarbon waxes	石油留分から溶剤結晶化(溶剤脱油)法あるいは発汗法により得られる炭化水素の複合化合物。主に炭素数20を超える直鎖炭化水素からなる。
8012-95-1	Paraffin oils Paraffins	—
8042-47-5	White mineral oil (petroleum)	ホワイトミネラルオイル(石油) 硫酸や水素化によって得られる石油留分から炭化水素複合化合物を高度精製したミネラルオイルを含み、C15～C50の飽和炭化水素を含む。
64741-73-7	Distillates (petroleum), alkylate	C3-C5のイソブタンの反応生成物の蒸留物。C11-C17の炭化水素を含み、沸点約205℃～320℃(華氏401～608度)。分岐飽和炭化水素
64741-88-4	Distillates (petroleum), solvent-refined heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤精製留油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
64741-89-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic	軽質パラフィン系溶剤精製留出油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
	Solvent refined light paraffinic distillate (petroleum)	
64741-97-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light naphthenic	軽質ナフテン系溶剤精製留出油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。直鎖パラフィンをほとんど含まない。 原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
	Solvent refined light naphthenic distillate (petroleum)	
64742-54-7	Distillates (petroleum), hydrotreated heavy paraffinic	重質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-55-8	Distillates (petroleum), hydrotreated light paraffinic	軽質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated light paraffinic distillate (petroleum)	
64742-65-0	Distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤脱ロウ留出油(石油) パラフィン留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
	Solvent dewaxed heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-46-7	Distillates (petroleum), hydrotreated middle	中質系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、沸点205～400℃、C11～C25の炭化水素を含む。
	Distillates (petroleum), straight run middle, hydrotreated	
68476-77-7	Lubricating oils, refined used	潤滑油(精製) C20～C40の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。
72623-86-0	Lubricating oils (petroleum), C15-30, hydrotreated neutral oil-based	常圧と減圧蒸留残留油を触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で15センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素を多く含む。
97862-82-3	Hydrocarbons, C17-30, hydrotreated distillates, distn. lights	—

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

日本では、農薬としてマシン油を有効成分とする、ハダニやカイガラムシの防除を目的とした製剤が、殺虫剤として登録されている。柑橘類や果樹類に散布される。

マシン油は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「②我が国の農薬取締法に規定される特定農薬のほか、現時点で登録保留基準が設定されていない農薬のうち、当該農薬を使用し精算された農産物を摂取したとしても、直ちに人の健康を損なうおそれのない物質。」であり、天然に存在する石油を原料に高度に精製されたものである*。農薬取締法による登録保留基準が設定されていない。ミネラルオイル類似物質である。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)では、食品添加物としてのADIを以下のように設定している^[5]。

名称	ADI
FOOD GRADE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	0-20 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	0-10 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	0-0.01 mg/kg 体重

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

名称	ADI
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	0-0.01 mg/kg 体重
WHITE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
LIQUID PARAFFIN	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
PARAFFIN WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
HYDROCARBON WAXES	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
MICROCRYSTALLINE WAX	0-20 mg/kg 体重
PETROLEUM WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回

ミネラルオイルは、使用する画分の沸点によって、種々の成分となる。

JECFA食品添加物評価^[6]では、食品用グレードのミネラルオイルとして、液体鉱油、液体パラフィンを使い、n-アルカンと環状パラフィンである。

ヒト組織にミネラルオイルが検出されるが、病理学的影響とは関係がない。さらに、摂取したミネラルオイルの大部分は吸収されずに、糞便中に排出される。これらの事から、摂取は最低限におさえるべきである。

食品グレードのミネラルオイルでは、毒性の問題は無い。水素化により生産されたミネラルオイルは、芳香族化合物が除去されないため、より多くの環状パラフィンを含む可能性がある。これらのミネラルオイルに関する毒性情報は無い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは「machine oil」「mineral oil」の名称での農薬登録は無く、Paraffin oilで登録されている^[7]。

EUにおけるMRL、ADI、ARfD、AOEL

CAS No	EU 基準など
64741-88-4	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-89-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-97-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-54-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-55-8	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-65-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
72623-86-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

CAS No	EU 基準など
8012-95-1	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
97862-82-3	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-46-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8042-47-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

(3) EFSA : 農薬paraffin oilの評価^{[8][9]}

EFSAでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7^[8]および、CAS No. 8042-47-5^[9]についてリスク評価を実施している。

① CAS 64742-46-7 chain lengths C₁₁-C₂₅、CAS 72623-86-0 chain lengths C₁₅-C₃₀、CAS 97862-82-3 chain lengths C₁₁-C₃₀

農薬製品の評価を行った。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。

亜慢性毒性、長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性も精製してあるパラフィンオイルに関しては懸念が無い。ほ乳類への毒性のエンドポイントを検討した結果、精製レベルによって容認できないものがあるが、このようなものは農薬登録していない。ただし、粘度改良材として別種のパラフィンを含むものがあり、この成分については、別途さらにリスク評価が必要である。

高レベルで多環芳香族炭化水素(PAH)が残存しているもののリスク評価は実施されていないため、このような物質の消費者へのリスク評価結果が出る可能性はない。

② CAS 8042-47-5, chain lengths C₁₈-C₃₀, reliable boiling point range not available)

農薬製品の評価を行った。製品は、o/w型エマルジョンである。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消

費者、作業者、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。動物に対する毒性試験は、ラットに対する吸入暴露の急性毒性以外は提出されていないが、不純物による懸念が無い限りはその他の毒性試験は必要無いと判断された。同様に高精製パラフィンオイルは、毒性が低いため、ADI、AOEL、ARfDも必要が無いと判断された。

ほ乳類に対する毒性試験のエンドポイントリストには、不純物が許容量以上ではない事を考慮する点が示されている。食品、飼料中残存量は不明である。

(4) EFSA：食品添加物(mineral oil)評価状況^[10]

食品加工における食品添加物や食品包装材料に使用される高粘度(動粘性率 ≥ 11 cSt (100 °C)、炭素数 > 28 (5 %蒸留点)、平均分子量 > 500 g/mol)ホワイトパラフィン油 (white paraffinic oils) およびミネラルオイルについてADIを 12 mg/kg 体重/日を設定した。これは、長期毒性が見られなかったため、NOAEL 1,200 mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて、ADIを設定した。

高粘度ホワイトミネラルオイル (CAS 登録番号：8042-47-5) の食事からの摂取量が多い群では、成人で約13 mg/kg 体重/日、子どもで約19 mg/kg 体重/日になる可能性があるかと推定されたが、パネルは、この推定は非常に保守的であり、ホワイトミネラルオイルの実際の摂取量はこの保守的推定値より少ないであろうとしている。この量の摂取では、ADIを超えている。

一部の低粘度ミネラルオイルはラットで肉芽腫性の病変を誘発するが、これはヒト組織では見られない。

(5) FDA：食品添加物規制状況

FDAは、21 CFR 573により、直接的な食品添加物としてペトロラタム (573.720) と鉱油 (573.720) を動物の餌に使用することを認めている。また、21CFR 172によって、人間が消費する多目的直接的な食品添加物として、以下の物質の使用を許可している。

- ・石油ワックス (172.886) と合成石油ワックス (172.888)

使用例：チューインガムベース、チーズと生果物と野菜の保護コーティング、食物の消泡剤、スパイスに風味をつけるマイクロカプセルの構成要素。

- ・ペトロラタムPetrolatum (172.880)

使用例：生果物と野菜の上で保護コーティング、シール、研磨試薬、乾燥果物と野菜と同様にパンと糖菓製品中の潤滑油

(6) カナダ : Health Canadaにおける評価^[11]

カナダでは、殺虫剤、ダニ駆除、殺菌剤として使用する mineral oil として
CAS No. 64741-89-5: distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic
CAS No. 68476-77-7: lubricating oils, refined used
CAS No. 64741-73-7: distillates (petroleum), alkylate
CAS No. 64742-65-0: distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy
paraffinic
CAS No. 8042-47-5: white mineral oil (petroleum)
CAS No. 8012-95-1: paraffin oils
を評価をしている。

MRLsは、一律基準の0.1ppmを採用した。

経口、経皮毒性はほとんど無毒であり、毒性は吸入暴露に限定された。

2. 植物への影響

EFSAの評価対象物質は、いずれも植物代謝については、情報不足で不明であった^{[8][9]}。

3. 毒性試験に関する知見

WHO/JECFA評価、EFSA評価、IARC発がん性評価ともに、マシン油(ミネラルラルオイル、パラフィン、ワックス)に関しては、精製度によって毒性に大きな違いが出る事が明らかになっている。ここでは、農薬、食品添加物グレードとして評価された毒性情報をまとめる。

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(10匹)を用いて、食餌に添加されたオリーブ油とLiquid paraffinを経口投与(総量17 g)による16日間の試験が実施された。65 %は糞から排出された。ラット(5匹)にLiquid paraffinを経口投与(総量28 g)による28日間の試験を実施した。この群では、たった9 %しか吸収されなかった。消化器系リンパ管から吸収されたリンパ液は、吸収されたLiquid paraffinが代謝分解されている事を示した^[12]。
- ・ 15匹のウサギに毎日25 mlのオリーブ油 : パラフィンオイル(1:1)を投与し、60~406日後に解剖した。1~3週目まで体重減少したが、その後体重は回復した。腸管上皮を通り肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節に分布蓄積していた。ヒトのウィップル病に見られるような内皮細胞に過形成が観察された^[13]。

- ・ EFSAで評価に耐えうるとしたデータでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7に関する経口投与および経皮投与のLD₅₀は、いずれも2000 mg/kg体重より大きかった^[8]。
- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(農薬製品)の経口投与のLD₅₀は、>24 g/kgであり、下痢を発症した^[14]。
- ・ マウスを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)は、経口投与のLD₅₀は、22 g/kgであった^[15]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)で、経口投与したTDL₀は、900 mg/kg/90日(連続投与)であり、免疫力低下が見られた^[16]。
- ・ ラットを用いたLiquid paraffin 10%添加した飼料を経口投与による15ヶ月間の試験をした。肝臓に0.4 dry w %のLiquid paraffinの蓄積が見られた^[12]。
- ・ ラット(30匹)を用いた2%ミネラルオイル添加の飼料の経口投与による500日間試験の結果悪影響は見られなかった^[17]。

(3) 発がん性試験

IARCおよびEUにおける発がん性評価は以下の表の通りである。

CAS No	EU(Directive 67/548/EEC)CMR分類	IARC評価 ^{※)}
CAS 64741-88-4	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64741-89-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64741-97-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-54-7	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-55-8	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-65-0	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 72623-86-0	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8012-95-1	—	—
CAS 97862-82-3	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-46-7	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8042-47-5	—	3

※) 精製度の違いによって、Group1またはGroup3に区分される。

IARC評価結果 : Group 1(Mineral oils, untreated and mildly treated (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

Group 3 (Mineral oils, highly-refined (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

NTP評価 : K (CAS.No. 8012-95-1 物質名Mineral oil、Liquid paraffin)

沸点300、350、400℃の画分より高いものには発がん性物質を含むが、精製品

は、発がん性画分は含まれない可能性がある^[18]。

(4) 遺伝毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは遺伝毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

(5) 生殖発生毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは生殖発生毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

4. ヒトの健康影響

ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄、中毒事例

- ・ パラフィンオイルは、20世紀初頭から下剤として医薬品として使用されてきた。乱用した場合、脂溶性ビタミンの吸収を妨げ、糞便に排出されるため、ビタミンA、ビタミンE欠乏症をもたらす傾向がある。ミネラルの相互作用により低カリウム血症が低カルシウム血症から引き起こされる可能性がある。パラフィンオイルが、リンパ節、肝臓、脾臓、脂肪組織に蓄積した症例報告がある^{[6][8][9]}。
- ・ 肺に吸入した場合、肺表面および気管支上皮細胞の破壊により低酸素症を引き起こす可能性がある^{[8][9]}。
- ・ ほとんどの鉱油(98%)が糞便で吸収されない状態のままであり、それらは特に化学的不活性である。鉱油の少量(2%)が腸粘膜によって吸収され身体全体に分布するというデータがある^[9]。

III. まとめ

JECFAでは、製品グレード別にADIを設定している。

毒性試験の知見：マシン油(パラフィン、ミネラルオイル、ワックス)は、精製度により毒性が大きく違い、精製度の高いものでは、強い毒性は見られない。また精製度の高いものに関しては、遺伝毒性、変異原性、発がん性も無いと想定される。

<参照>

-
- ([http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL %20OIL&keyword=MINERAL %20OIL](http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL%20OIL&keyword=MINERAL%20OIL))
- 2 JECFA HP
([http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN %20WAX&keyword=PARAFFIN](http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN%20WAX&keyword=PARAFFIN))
 - 3 JECFA HP
([http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON %20WAXES&keyword=WAX](http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON%20WAXES&keyword=WAX))
 - 4 JECFA HP
([http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE %20WAX](http://jecfa.ilsi.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE%20WAX))
 - 5 JECFA HP(<http://jecfa.ilsi.org/search.cfm>)
 - 6 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 7 EU Pesticide HP
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
 - 8 EFSA Scientific Report, 216, p1-59, 2008
 - 9 EFSA Scientific Report, 219, p1-61, 2008
 - 10 EFSA Journal 7(11):1387, p1-39, 2009
 - 11 Pest Management Regulatory Agency Health Canada, Proposed Re-evaluation Decision Mineral Oil, PRVD2008-19, 29 May 2008
 - 12 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Daniel, J. W. et al. (1953) *Biochem. J.*, 54, 37
 - 13 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Borer, F. (1960) *Rev. franç. études clin. et biol.*, 5, 47
 - 14 [RTECS XH7480000] NTIS National Technical Inform LMF-69
 - 15 [RTECS PY8030000] *Archiv fuer Toxikologie*. Vol. 30, p243, 1973
 - 16 [RTECS PY8030000] *Toxicologist.*, Vol.60, p30, 2001
 - 17 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Schmähl, D. & Reiter, A. (1953) *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 403
 - 18 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Prigal, S. J. (1967) *Annals of Allergy*, 25, 449

【28 ミネラルオイル】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名： ミネラルオイル

英名： mineral oil

3. 化学名

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)において、食品添加物として、評価されたミネラルオイル、パラフィン、ワックスの物質一覧を示す。これらの物質は、名称だけでは区分が出来ないため、ここでは、ミネラルオイルの他、パラフィン、ワックスの情報も記載する。

JECFAの食品添加物Mineral oil^[1]

名称	化学名詳細
FOOD GRADE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS D)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
WHITE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

JECFAの食品添加物Paraffin^{[1][2]}

名称	化学名詳細
LIQUID PARAFFIN	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

名称	化学名詳細
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

JECFAの食品添加物Wax^{[1][2][3][4]}

名称	化学名詳細
HYDROCARBON WAXES	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
MICROCRYSTALLINE WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素混合物
PETROLEUM WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

CASに登録されているミネラルオイル、パラフィン、ワックスは以下のものがあり、各物質の定義が定められているものもある。

CAS名称

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
8002-74-2	Paraffin waxes and Hydrocarbon waxes	石油留分から溶剤結晶化(溶剤脱油)法あるいは発汗法により得られる炭化水素の複合化合物。主に炭素数20を超える直鎖炭化水素からなる。
8012-95-1	Paraffin oils Paraffins	—
8042-47-5	White mineral oil (petroleum)	ホワイトミネラルオイル(石油)硫酸や水素化によって得られる石油留分から炭化水素複合化合物を高度精製したミネラルオイルを含み、C15～C50の飽和炭化水素を含む。
64741-73-7	Distillates (petroleum), alkylate	C3-C5のイソブタンの反応生成物の蒸留物。C11-C17の炭化水素を含み、沸点約205℃～320℃(華氏401～608度)。分岐飽和炭化水素
64741-88-4	Distillates (petroleum), solvent-refined heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤精製留油(石油)ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
64741-89-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic Solvent refined light paraffinic distillate (petroleum)	軽質パラフィン系溶剤精製留油(石油)ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
64741-97-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light naphthenic	軽質ナフテン系溶剤精製留出油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。直鎖パラフィンをほとんど含まない。 原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
	Solvent refined light naphthenic distillate (petroleum)	
64742-54-7	Distillates (petroleum), hydrotreated heavy paraffinic	重質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-55-8	Distillates (petroleum), hydrotreated light paraffinic	軽質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated light paraffinic distillate (petroleum)	
64742-65-0	Distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤脱ロウ留出油(石油) パラフィン留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
	Solvent dewaxed heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-46-7	Distillates (petroleum), hydrotreated middle	中質系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、沸点205～400℃、C11～C25の炭化水素を含む。
	Distillates (petroleum), straight run middle, hydrotreated	
68476-77-7	Lubricating oils, refined used	潤滑油(精製) C20～C40の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。
72623-86-0	Lubricating oils (petroleum), C15-30, hydrotreated neutral oil-based	常圧と減圧蒸留残留油を触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で15センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素を多く含む。
97862-82-3	Hydrocarbons, C17-30, hydrotreated distillates, distn. lights	—

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

日本では、農薬としてミネラルオイルを有効成分とする製剤は登録されていない。

ミネラルオイルは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、マシン油類似物質である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)では、食品添加物としてのADIを以下のように設定している⁵⁾。

名称	ADI
FOOD GRADE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	0-20 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	0-10 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	0-0.01 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	0-0.01 mg/kg 体重
WHITE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重
LIQUID PARAFFIN	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
PARAFFIN WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
HYDROCARBON WAXES	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

名称	ADI
MICROCRYSTALLINE WAX	0-20 mg/kg 体重
PETROLEUM WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回

ミネラルオイルは、使用する画分の沸点によって、種々の成分となる。

JECFA食品添加物評価^[6]では、食品用グレードのミネラルオイルとして、液体鉱油、液体パラフィンを使い、*n*-アルカンと環状パラフィンである。

ヒト組織にミネラルオイルが検出されるが、病理学的影響とは関係がない。さらに、摂取したミネラルオイルの大部分は吸収されずに、糞便中に排出される。これらの事から、摂取は最低限におさえるべきである。

食品グレードのミネラルオイルでは、毒性の問題は無い。水素化により生産されたミネラルオイルは、芳香族化合物が除去されないため、より多くの環状パラフィンを含む可能性がある。これらのミネラルオイルに関する毒性情報は無い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは「mineral oil」の名称での農薬登録は無く、Paraffin oilで登録されている^[7]。

EUにおけるMRL、ADI、ARfD、AOEL

CAS No	EU 基準など
64741-88-4	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-89-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-97-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-54-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-55-8	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-65-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
72623-86-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8012-95-1	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
97862-82-3	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-46-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8042-47-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

(3) EFSA : 農薬paraffin oilの評価^{[8][9]}

EFSAでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7^[8]および、CAS No. 8042-47-5^[9]についてリスク評価を実施している。

① CAS 64742-46-7 chain lengths C₁₁-C₂₅、CAS 72623-86-0 chain lengths C₁₅-C₃₀、CAS 97862-82-3 chain lengths C₁₁-C₃₀

農薬製品の評価を行った。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。

亜慢性毒性、長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性も精製してあるパラフィンオイルに関しては懸念が無い。ほ乳類への毒性のエンドポイントを検討した結果、精製レベルによって容認できないものがあるが、このようなものは農薬登録していない。ただし、粘度改良材として別種のパラフィンを含むものがあり、この成分については、別途さらにリスク評価が必要である。

高レベルで多環芳香族炭化水素(PAH)が残存しているもののリスク評価は実施されていないため、このような物質の消費者へのリスク評価結果が出る可能性はない。

② CAS 8042-47-5, chain lengths C₁₈-C₃₀, reliable boiling point range not available)

農薬製品の評価を行った。製品は、o/w型エマルジョンである。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。動物に対する毒性試験は、ラットに対する吸入暴露の急性毒性以外は提出されていないが、不純物による懸念が無い限りはその他の毒性試験は必要無いと判断された。同様に高精製パラフィンオイルは、毒性が低いいため、ADI、AOEL、ARfDも必要が無いと判断された。

ほ乳類に対する毒性試験のエンドポイントリストには、不純物が許容量以上

ではない事を考慮する点が示されている。食品、飼料中残存量は不明である。

(4) EFSA : 食品添加物(mineral oil)評価状況^[10]

食品加工における食品添加物や食品包装材料に使用される高粘度(動粘性率 ≥ 11 cSt (100 °C)、炭素数 > 28 (5 %蒸留点)、平均分子量 > 500 g/mol)ホワイトパラフィン油 (white paraffinic oils) およびミネラルオイルについてADIを 12 mg/kg 体重/日を設定した。これは、長期毒性が見られなかったため、NOAEL 1,200 mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて、ADIを設定した。

高粘度ホワイトミネラルオイル (CAS 登録番号 : 8042-47-5) の食事からの摂取量が多い群では、成人で約13 mg/kg 体重/日、子どもで約19 mg/kg 体重/日になる可能性があるとして推定されたが、パネルは、この推定は非常に保守的であり、ホワイトミネラルオイルの実際の摂取量はこの保守的推定値より少ないであろうとしている。この量の摂取では、ADIを超えている。

一部の低粘度ミネラルオイルはラットで肉芽腫性の病変を誘発するが、これはヒト組織では見られない。

(5) FDA : 食品添加物規制状況

FDAは、21 CFR 573により、直接的な食品添加物としてペトロラタム (573.720) と鉱油 (573.720) を動物の餌に使用することを認めている。また、21CFR 172によって、人間が消費する多目的直接的な食品添加物として、以下の物質の使用を許可している。

- ・石油ワックス (172.886) と合成石油ワックス (172.888)
使用例 : チューインガムベース、チーズと生果物と野菜の保護コーティング、食物の消泡剤、スパイスに風味をつけるマイクロカプセルの構成要素。
- ・ペトロラタムPetrolatum (172.880)
使用例 : 生果物と野菜の上で保護コーティング、シール、研磨試薬、乾燥果物と野菜と同様にパンと糖菓製品中の潤滑油

(6) カナダ : Health Canadaにおける評価^[11]

カナダでは、殺虫剤、ダニ駆除、殺菌剤として使用する mineral oil として
CAS No. 64741-89-5: distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic
CAS No. 68476-77-7: lubricating oils, refined used
CAS No. 64741-73-7: distillates (petroleum), alkylate
CAS No. 64742-65-0: distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic

CAS No. 8042-47-5: white mineral oil (petroleum)

CAS No. 8012-95-1: paraffin oils

を評価をしている。

MRLsは、一律基準の0.1ppmを採用した。

経口、経皮毒性はほとんど無毒であり、毒性は吸入暴露に限定された。

2. 植物への影響

EFSAの評価対象物質は、いずれも植物代謝については、情報不足で不明であった^{[8][9]}。

3. 毒性試験に関する知見

WHO/JECFA評価、EFSA評価、IARC発がん性評価ともに、ミネラルオイル(パラフィン、ワックス)に関しては、精製度によって毒性に大きな違いが出る事が明らかになっている。ここでは、農薬、食品添加物グレードとして評価された毒性情報をまとめる。

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(10匹)を用いて、食餌に添加されたオリーブ油とLiquid paraffinを経口投与(総量17 g)による16日間の試験が実施された。65 %は糞から排出された。ラット(5匹)にLiquid paraffinを経口投与(総量28 g)による28日間の試験を実施した。この群では、たった9 %しか吸収されなかった。消化器系リンパ管から吸収されたリンパ液は、吸収されたLiquid paraffinが代謝分解されている事を示した^[12]。
- ・ 15匹のウサギに毎日25 mlのオリーブ油：パラフィンオイル(1:1)を投与し、60～406日後に解剖した。1～3週目まで体重減少したが、その後体重は回復した。腸管上皮を通り肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節に分布蓄積していた。ヒトのウィップル病に見られるような内皮細胞に過形成が観察された^[13]。
- ・ EFSAで評価に耐えうるとしたデータでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7に関する経口投与および経皮投与のLD₅₀は、いずれも2000 mg/kg体重より大きかった^[8]。
- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(農薬製品)の経口投与のLD₅₀は、>24 g/kgであり、下痢を発症した^[14]。
- ・ マウスを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)は、経口投与のLD₅₀は、22 g/kgであった^[15]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)で、経口投与したTDLoは、900 mg/kg/90日(連続投与)であり、免疫力低下が見られた^[16]。
- ・ ラットを用いたLiquid paraffin 10%添加した飼料を経口投与による15ヶ月間の試験をした。肝臓に0.4 dry w %のLiquid paraffinの蓄積が見られた^[12]。
- ・ ラット(30匹)を用いた2%ミネラルオイル添加の飼料の経口投与による500日間試験の結果、悪影響は見られなかった^[17]。

(3) 発がん性試験

IARCおよびEUにおける発がん性評価は以下の表の通りである。

CAS No	EU(Directive 67/548/EEC)CMR分類	IARC評価 ^{※)}
CAS 64741-88-4	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64741-89-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64741-97-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-54-7	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-55-8	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-65-0	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 72623-86-0	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8012-95-1	—	—
CAS 97862-82-3	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-46-7	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8042-47-5	—	3

※) 精製度の違いによって、Group1またはGroup3に区分される。

IARC評価結果：Group 1(Mineral oils, untreated and mildly treated (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

Group 3 (Mineral oils, highly-refined (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

NTP評価：K (CAS.No. 8012-95-1 物質名Mineral oil、Liquid paraffin)

沸点300、350、400℃の画分より高いものには発がん性物質を含むが、精製品は、発がん性画分は含まれない可能性がある^[18]。

(4) 遺伝毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは遺伝毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

(5) 生殖発生毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは生殖発生毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

4. ヒトの健康影響

ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄、中毒事例

パラフィンオイルは、20世紀初頭から下剤として医薬品として使用されてきた。乱用した場合、脂溶性ビタミンの吸収を妨げ、糞便に排出されるため、ビタミンA、ビタミンE欠乏症をもたらす傾向がある。ミネラルの相互作用により低カリウム血症が低カルシウム血症から引き起こされる可能性がある。パラフィンオイルが、リンパ節、肝臓、脾臓、脂肪組織に蓄積した症例報告がある^{[6][8][9]}。

肺に吸入した場合、肺表面および気管支上皮細胞の破壊により低酸素症を引き起こす可能性がある^{[8][9]}。

ほとんどの鉱油(98%)が糞便で吸収されない状態のままであり、それらは特に化学的不活性である。鉱油の少量(2%)が腸粘膜によって吸収され身体全体に分布するというデータがある^[9]。

III. まとめ

JECFAでは、製品グレード別にADIを設定している。

毒性試験の知見：ミネラルオイル(パラフィン、ワックス)は、精製度により毒性が大きく違い、精製度の高いものでは、強い毒性は見られない。また精製度の高いものに関しては、遺伝毒性、変異原性、発がん性も無いと想定される。

<参照>

-
- 1 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL%20OIL&keyword=MINERAL%20OIL>)
 - 2 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN%20WAX&keyword=PARAFFIN>)
 - 3 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON%20WAXES&keyword=WAX>)
 - 4 JECFA HP
(<http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE%20WAX>)
 - 5 JECFA HP(<http://jecfa.ilsa.org/search.cfm>)

-
- 6 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 7 EU Pesticide HP
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
 - 8 EFSA Scientific Report, 216, p1-59, 2008
 - 9 EFSA Scientific Report, 219, p1-61, 2008
 - 10 EFSA Journal 7(11):1387, p1-39, 2009
 - 11 Pest Management Regulatory Agency Health Canada, Proposed Re-evaluation Decision Mineral Oil, PRVD2008-19, 29 May 2008
 - 12 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Daniel, J. W. et al. (1953) *Biochem. J.*, 54, 37
 - 13 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Borer, F. (1960) *Rev. franç. études clin. et biol.*, 5, 47
 - 14 [RTECS XH7480000] NTIS National Technical Inform LMF-69
 - 15 [RTECS PY8030000] *Archiv fuer Toxikologie*. Vol. 30, p243, 1973
 - 16 [RTECS PY8030000] *Toxicologist.*, Vol.60, p30, 2001
 - 17 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Schmähl, D. & Reiter, A. (1953) *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 403
 - 18 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Prigal, S. J. (1967) *Annals of Allergy*, 25, 449

【29 ヨウ素】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 物質の一般名

和名：ヨウ素

英名：Iodine

3. 化学名

IUPAC

英名：Iodine

CAS. (No.7553-56-2)

英名：Iodine

4. 分子式

I

5. 分子量

126.90

6. 構造式

I

7. 経緯

ヨウ素はヒト・動物における必須栄養素であり、生殖成長、発達など生理的なプロセスを制御する甲状腺ホルモンの構成成分として存在している^{[1][2]}。

日本では、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に、ヨウ化カリウム、ヨウ素酸カルシウムが指定されており、対象飼料、添加量等の規定はない。

ヨウ素は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は、「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したも

ののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」である*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：農薬、動物用医薬品、飼料添加物の登録状況

EUにおける登録状況は下表の通りである（2009年現在）。

用途	物質名	EU 基準、認可
農薬	potassium tri-iodide	no MRL, Annex IV of Regulation (EC) No 396/2005
動物用 医薬品	Iodine and iodine inorganic compounds (including:— Sodium and potassium-iodide, — Sodium and potassium-iodate, — Iodophors including polyvinylpyrrolidone-iodine)、Iodine organic compounds (— Iodoform)	Council Regulation (EEC) No 2377/90, Annex II すべての食用種に対し、最大残留量を定めない物質
飼料 添加物	Iodine	Council Directive 70/524/EEC

(2) EFSA：飼料添加物、農薬の評価 ^{[3][4]}

① 飼料添加物（2005年）

EFSAは、食用の水・畜産動物のヨウ素の所要量や、飼料添加物としてのヨウ素の添加量（Directive 70/524/ECでは家畜は10 mg/kg、養殖魚は20 mg/kgと規定）におけるヒトへの健康影響を評価している。

ヨウ素の所要量は0.1～1.1 mg/kg feedの範囲で変動し、成長、出産、授乳などの生理的な要求で影響を受けやすい。

許容試験では、ヨウ素の最大摂取量（maximum dietary iodine level）は動物種により異なり、豚と養殖魚はEUが定める3～10倍量を超えていた（魚は60 mg/kg feed）。よって現時点では、水産・畜産動物の上限安全量は決めることができない。

補給用としてヨウ素摂取量が高くなると、尿中の排泄量も多くなるが、牛乳や卵は例外で体内に僅かに蓄積する。

以上の観点から、欧州におけるヨウ素の推定日常摂取量や、水産・畜産動物を源とした食物中のヨウ素含有量のデータでは、飼料添加物としてのヨウ素の現行量と、ヒトの過剰摂取による健康リスクの関連性は支持できないとした。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

EFSAのFEEDAPは、飼料添加物としてのヨウ素が実際にヒトの日常食事摂取に与える影響だけでなく、動物のヨウ素の所要量と許容量のデータをさらに集める必要があると結論づけている。

② 農薬（2009年）

EFSAのPRPeRは、農薬としての三ヨウ化カリウムを使用したブドウ、メロンの残留濃度（最終残留産物をヨウ素と仮定）を分析し、0.464 mg/kg、0.008 mg/kgを得た。これは、成人および子供におけるヨウ素の上限許容摂取量（600 μg/日および200 μg/日）のそれぞれ19% および3%に相当すると推測している。

しかし、現データでは消費者への食品健康影響評価は完了できないとし、さらなるフィールド試験や分析バリデーションのデータが必要と見解を出している。

現時点では、MRLの設定には情報が不十分であることから、三ヨウ化カリウムはRegulation (EC) No 396/20051のAnnex IV へ含めるように結論づけている。

(3) EMEA（2009年現在掲載）：動物用医薬品の評価^[5]

EMEAは、牛の乳腺炎の予防剤であるヨウ素化合物（ヨウ化塩、ヨウ素酸塩、ヨードフォア、ヨウ化ポリビニルピロリドンなど）について、毒性や残留性に基つき以下の報告をしている。

毒性については、急性毒性は低く、その他長期毒性、生殖毒性・催奇形性、変異原性については有害な所見はみられなかった。

残留性については、乳頭ディップ後の血清ヨウ素濃度は若干増加するが、その行為は組織中のヨウ素濃度に与える影響は無視できるとした。

JECFA（1989年）は、食品添加物としてのヨウ素のPMTDIを1.0 mg iodine/日（0.017 mg/kg 体重）と設定していることを触れた。

結論として、動物用医薬品としてのヨウ素はMRLが設定不要であり、Council Regulation (EEC) 2377/90に属するとしている。

(4) JECFA (1988年) : 食品添加物の評価^[6]

JECFA (1988年) は、ヨウ素の摂取量は食習慣と高い相関があること、ヨウ素の暴露量は個人差がある一方で、大半のヒトにとってヨウ素摂取量は1 mg/日以下が安全であること、しかし、中には甲状腺障害やヨウ素過敏症の場合で副作用が現れる可能性があること、の観点から、ヨウ素のPMTDIを1 mg (I)/日 (0.17 mg/kg 体重)と評価している。

2. 動物への影響

(1) 水産・畜産動物の動態

食品を介して摂取したヨウ素は、ヨウ素イオンとして消化管（主に胃と小腸）で吸収される。吸収されたヨウ素イオンは血液循環を介して甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンであるチロキシン (thyroxine : T₄) とトリヨードチロニン (triiodothyronine : T₃) の構成成分となる。T₄は甲状腺外で強い生理活性を示す甲状腺ホルモンで、T₃は甲状腺内に存在し活性が低い貯蔵型ホルモンである。これらの血流からのヨウ素イオンの取り込みや、甲状腺ホルモンの合成や蓄積は、脳下垂体で分泌される甲状腺刺激ホルモン (TSH) によって制御される^[2]。

ヨウ素の70~80%は甲状腺に分布している^[1]。

T₄とT₃は代謝されると、含まれていたヨウ素の90%が腎臓を経由してヨウ素イオンとして尿中に排泄され、残りは糞便によって排泄される。また、ヨウ素の要求を超えた過剰摂取分は尿中に排泄される^[2]。

血漿中ヨウ素濃度を一定に保つための腎臓の恒常性機構はない^[7]。

以上の代謝メカニズムは、水産畜産動物についてもほぼ同様である。

(2) 許容試験

EFSA (2005年) が水畜産動物の上限許容摂取量を設定するにあたり、検討した許容情報は下表の通りである^[3]。

上限許容摂取量については、ブタは300 mg/kg feed、産卵鶏は6 mg/kg feed 以下 (ただし、> 3.6 mg/kg feed) であった。魚類については、サケとニジマスは64 mg/kg feed、サケは86 mg/kg feedであった。七面鳥については設定できないとした。

牛の上限許容摂取量については、50 mg/kg feedと考えられたが、それより低値の3 mg/kg feedという報告があった。この報告内容は牛への影響がヨウ素中毒に特異的ではないという理由から、安全な上限摂取量を定めるにはデータが

不十分とした。

以上から、EFSAは、水産畜産動物の上限許容量を設定するために、さらにデータが必要であると結論づけた。

食用対象	許容情報	出典
ウシ	最大許容量は50 mg/kgと報告。 50 mg/kg超えても、副作用はみられなかった。	NRC (1980)
	50 mg iodine/kg DM (ヨウ素酸カリウム) の投与では、体重増加・摂取量が低下し、咳、鼻眼分泌、肺炎などの臨床症状が出た。	Newton et al. (1974)
	68~600 mg/animal day, 1ヶ月~7年間の投与では、咳、鼻眼分泌、肺炎などの臨床症状が出た。	Olson et al. (1984)
	高濃度摂取で、牛乳中のヨウ素濃度が増加した。	Hetzel and Welby (1997)
ブタ	300~400 mg iodine/kg DM (ヨウ素酸カルシウム) で副作用はみられなかったが、甲状腺重量の増加、肝臓中の鉄の減少がみられた。	Underwood and Suttle (2001)
	400 mg/kg feedで副作用はなかった。	Newton and Clawson (1974) NRC (1980)
	1,500、2,500 mg iodine/kg, 30日の投与で、副作用はなかった。	Arrington et al. (1965)
家禽	40 mg iodine/kgで産卵鶏の性機能障害が発現した。	Peterson (1997)
	0、3、6、12、24 mg iodine/kg (ヨウ素酸カリウム)、30週の投与で、最大6 mg/kg摂取まで、産卵鶏は耐性があったとした。	Yalçin et al. (2004)
	6.1 mg/kg摂取でも、産卵鶏の卵(ハウ単位、卵黄係数、卵殻重量)への影響は大きかった。	Lichovnikova et al. (2003)
	七面鳥の耐容量は、4.2 mg iodine/kgより低値であった。	Christensen et al. (1991)
魚	64 mg/kg feedの投与で、ニジマス、コイに副作用はなかった。	Schuhmacher et al.
	86 mg/kgの投与で、サケに副作用はなかった。	Julshamn et al.

(3) 水産畜産動物由来の食品中のヨウ素濃度

EFSA (2005年) は水産畜産動物由来の食品中のヨウ素濃度を調査している^[3]。

魚介類由来の食品が、ヨウ素濃度が最も高い。

反芻動物由来の食品でヨウ素濃度が最も高いのは、ミルク(乳汁)と卵であり、可食組織の腎臓、肝臓、心臓が続く。最も低いのは筋肉である。

ミルク中のヨウ素濃度は、食事経由の摂取だけでなく、ヨウ素化消毒にも影響を受け、増加傾向を示す。卵のヨウ素濃度も食事経由のヨウ素摂取で高くなる。

可食組織については、ミルクや卵に比べると食事摂取による影響は小さいが、ヨウ素濃度は部位間で変動し、飼料補給量に依存することが観察されている。

ブタに5 mg (I)/kgと8 mg (I)/kg相当のヨウ化カリウムを与えると、新鮮状態での可食組織中のヨウ素濃度は、28 μ g iodine/kgからそれぞれ62 μ g (I)/kg と73 μ g (I)/kgに増加すると分析している。

3. 毒性試験に関する知見

対象外物質の理由は「農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成された物質」となっており、飼料添加物などを投与した家畜を介して、最終的にヒトが経口摂取するとして評価される物質はヨウ素である。

以下、ヒトが経口摂取するヨウ素の毒性試験に関する知見を示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ 大半のヨウ素化合物は急性毒性が極度に低い。ヨードフォア、ヨウ化またはヨウ素酸無機塩はヨウ素より毒性はかなり低い⁵⁾。
- ・ 子羊（雄雌各2頭）にヨウ素酸カリウム（0、50、100、500 ppm）を45日間にわたり混餌投与したところ、明らかな病状はみられなかった⁶⁾。

(2) 長期毒性試験

- ・ ウサギは、毎週ヨウ素酸ナトリウム1 mg/kg 体重を一年間経口摂取しても、10 mg/kg 体重/日を週2日で6週間経口摂取しても耐性があった。イヌに30、37.5、45 mg/kg 体重の用量を12ヶ月経口投与しても、網状赤血球の出現やクッパー細胞にヘモジデリン沈着が伴い、赤血球数が低下した以外は、明白な毒性を示す徴候はなかった⁵⁾。
- ・ ヨウ素の亜慢性毒性試験として、ラット(Sprague-Dawley)120匹にヨウ素(I_2)あるいはヨウ素イオン(I^-) 0、1、3、10、100 mg/L（ヨウ素イオンはヨウ化ナトリウムとして）を100日間にわたり飲水投与した。雄ラットでは、飲料水中のヨウ素イオン濃度の増加とともに、甲状腺重量は増加したが、ヨウ素濃度では増加しなかった。一方、雌ラットではヨウ素イオン濃度の増加とともに、甲状腺重量は減少した。血液検査については、ヘマトクリット、ヘモグロビン、BUN(尿素窒素)の値は比較的一定で、投与による変動はなかった。また、AST(アスパラギン酸アミノ基転移酵素)、ALT(アラニンアミノ基転移酵素)、コレステロール、トリグリセライドの値もヨウ素およびヨウ素イオンにおいて有意差はみられなかった。ヨウ素の投与10日目に、雄雌ともに投与量に依存した血清 T_4 濃度の増加がみられた。 T_4/T_3 も有意な増加がみられ、投与100日間継続していた。その反面、ヨウ素イオンでは10日目でこのような作用はなかった。雌ラットではヨウ

素イオンの100日間投与後にT₄/T₃に大きな増加はあったが、その変化はヨウ素投与に比べると小さかった。以上の結果から、ヨウ素とヨウ素イオンは実質的に異なった経路で甲状腺ホルモンに作用すると示唆した⁹⁾。

(3) 発がん性試験

IARC評価結果：なし

(4) 遺伝毒性試験

Ames試験では変異原性がみとめられたが、*in vivo*試験では陰性であった。ヒトの疫学調査データは、食事中のヨウ素濃度と甲状腺腫瘍は逆相関であることを示していた¹⁰⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・ 動物実験では、ヨウ素化合物は催奇形性がなく、受胎能にも影響はなかった。ヒトでは、ヨウ素過剰摂取や妊娠中にヨウ素を含む医薬品を過剰服用した結果、胎児に甲状腺腫瘍が発症した¹⁰⁾。
- ・ ヨウ素過剰摂取による生殖毒性調査。ウサギ(DutchとNew Zealand種)にヨウ素250～2,500 ppm相当のヨウ化カリウムあるいはヨウ化ナトリウムを2～5日に渡り混餌投与したところ、新生児の死亡率は増加した。Syrianハムスターは餌摂取量が若干減少および子どもの離乳時体重の減少を除いては、2500 ppm時でも影響はなかった。ハムスターやラット(Long-Evans系)の妊娠期間はヨウ素による影響は無かったが、分娩延長はラットでみられた。豚(交雑種のHampshire-Duroc系)は、ウサギとラットで毒性がみられたヨウ素濃度では、影響を受けないことを確認した^[10]。
- ・ ラット(Long-Evans系、雌)に分娩前35日間に0～2,500 ppmのヨウ素を補給用として混餌投与したところ、ヨウ素の投与量が増加とともに、出生後の子どもの死亡率が増加することを確認した。大半が24時間以内に死亡したが、出生後48～72時間生きていた子どもは離乳後まで生き延びた。死亡した子どもの胃内には乳汁はなかった。乳房組織の外観・病理学的検査では、分泌物の消失または減少を観察した^[11]。

4. ヒトへの健康影響

(1) ヒトの中毒事例

- ・ 少量のヨウ素を反復摂取すると、ヨード中毒という弱毒性症候群が現れる。症状は、唾液分泌過多、鼻炎、くしゃみ、結膜炎、口内炎、耳下腺炎、顎下腺の腫脹が特徴である。また、低血圧、頻拍、チアノーゼ、ショック徴候がよくみられる^[12]。
- ・ ヨウ素を過剰に摂取すると、ヨウ素誘発の甲状腺腫／甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺悪性腫瘍、甲状腺中毒症を発症する場合がある。これらの発症は、過去と現在のヨウ素摂取状況や甲状腺機能異常に依存する^[6]。
- ・ タスマニアにおける調査では、ヨード添加パンの摂取により甲状腺機能亢進症の症例数が増加した。症例数は、1967～1969年でピークに達した。ヨウ素濃度が高い牛乳の摂取もまたこの原因と推察された^[6]。
- ・ イギリスとウェールズにおける調査では、高濃度のヨウ素を含む牛乳の摂取による生じた甲状腺機能亢進症の症例数は、甲状腺種の有症率と強い相関性があった。症例の共通点は、ヨウ素が欠乏しやすい地域の居住、加齢、甲状腺腫の有病歴であった^[6]。
- ・ 日本人はヨウ素を豊富に含む海藻類を食す伝統的な習慣があるため、欧米人に比べるとヨウ素過剰摂取に対して耐性がある。しかし、海藻類による中毒事例はあり、59歳の女性が、昆布の出汁を主とした28 mg/日のヨウ素を約1年間摂取し、甲状腺中毒症を起こした報告がある。所見として、体重減少、全身倦怠感、手のふるえ、動悸、息切れ、頻脈などが確認されている^[4]。
- ・ 北海道沿岸地域の疫学調査で、早朝尿中のヨウ素濃度が75 μ mol/L（約10 mg/日のヨウ素摂取量に相当）以上の群では、75 μ mol/L未満群に比べて甲状腺機能低下症の有病率が有意に増加した。対象者全体のヨウ素摂取量の平均値は推定で約3.3 mg/日であった^[1]。

(2) 日本人の食事摂取基準(2010年版)^[1]

成人男女（18～69歳）の推定平均必要量および推奨量は、それぞれ95 μ g/日と130 μ g/日である。

成人の耐容上限摂取量については、甲状腺機能低下症の有病率が有意に増加した摂取量3.3 mg/日（北海道沿岸地域の調査に基づく）をヨウ素摂取の健康障害非発現量とし、男女共通で2200 μ g/日（不確実性因子1.5、3.3 mg/日 ÷ 1.5=2.2 mg/日）と算出している。

Ⅲ. まとめ

ヨウ素はヒト・動物における必須元素であり、生殖成長、発達など生理的なプロ

セスを制御する甲状腺ホルモンの構成成分として存在している。ヨウ素の要求量を超えた過剰摂取分は、腎臓を介して尿中に排泄される。

反芻動物由来の食品でヨウ素濃度が最も高いのは、ミルク（乳汁）と卵であり、可食組織の腎臓、肝臓、心臓が続く。最も低いのは筋肉である。ミルク中のヨウ素濃度は、食事経由の摂取だけでなく、ヨウ素化消毒にも影響を受け、増加傾向を示す。卵のヨウ素濃度も食事経由のヨウ素摂取で高くなる。

海外評価の状況：飼料添加物を投与した水産・畜産動物の可食組織中に残存するヨウ素に関し、消費者の安全性を懸念する報告書はみあたらない。ただし、ミルクや卵、可食組織中のヨウ素濃度は、過剰摂取により増加する知見があることから、データ蓄積に伴い、水産・畜産動物に対するヨウ素の上限許容摂取量については、将来設定される可能性がある。

ヨウ素の急性経口毒性は低い。経口による短期毒性、長期毒性、生殖発生毒性については明らかな毒性はみられない。遺伝毒性については、明らかになってはいない。

日本人のヨウ素の上限許容摂取量は、成人男女ともに2200 μ g/日と設定している。欧米に比べると日本人は海藻類を食するなどの伝統的な食事習慣があるため、ヨウ素に対して耐性が強い。

<参照>

- 1 日本人の食事摂取基準（2010年版）
- 2 木村修一、小林修平監. 最新栄養学[第8版]-専門領域の最新情報-. 建帛社,平成14年10月10日, p796.
- 3 The EFSA Journal (2005) 168, 1-42.
- 4 EFSA Scientific Report (2009) 241, 1-20.
- 5 EMEA. Committee for Veterinary Medicinal Products, Iodine, Summary Report. (2009年調査)
- 6 JECFA. 661. Iodine (WHO Food Additives Series 24)
- 7 E.J. Underwood. 微量元素：栄養と毒性. 丸善、第3版 日本化学会訳編, 1975, 491p
- 8 JECFA. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 40A, B, C WHO/Food Add./67.29. (1966, 1967)
- 9 T. T. Sherer et al. Comparison of toxicity induced by iodine and iodide in male and female rats, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, Volume 32, Issue 1 January 1991 , pages 89-101.
- 10 L. R. Arrington et al. Effects of Excess Dietary Iodine upon Rabbits, Hamsters, Rats and Swine, Journal of Nutrition, Dec 1965; 87: 394 - 398.
- 11 C. B. Ammerman et al. Reproduction and Lactation in Rats Fed Excessive Iodine, Journal of Nutrition. Oct 1964; 84: 107 - 112.
- 12 JECFA. Iodine (PIM 280).

【30 レシチン】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名： レシチン

英名： Lecithin [学名]Phosphatidylcholine (ホスファチジルコリン)

3. 化学名

CAS. (No.8002-43-5, 8030-76-0, 329928-84-9)

英名： Lecithins (CAS No. 8002-43-5)

Lecithins, soya (CAS No. 8030-76-0)

Lysolecithins, soya (CAS No. 329928-84-9)

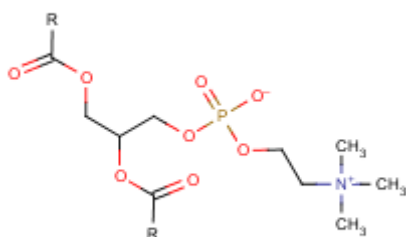
4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式



(CASでは特定の構造式はないが、TOXNET (Lecithin (CAS No. 8002-43-5))
ではこのように例示されている^[1])

7. 経緯

レシチンはリン脂質の一種で、動植物の細胞膜や脳や神経組織の構成成分である。レシチンは厳密にはホスファチジルコリンを意味するが、健康食品分野ではホスファチジルコリンなどのリン脂質、トリグリセリド、脂肪酸などの成分を含め、まとめてレシチンと呼ぶ。これらの成分含有比は、大豆レシチン、卵黄レシチンで異なる^[2]。

日本では、農薬として、以前大豆レシチンを有効成分とした製剤が殺虫剤に登録されていたが、現在は登録はない。

レシチンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質」であり、食品衛生法の食品添加物としても指定されている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) EU：登録状況 ^[3]

EUの登録状況について下表に示す（2009年現在）。

用途	物質	EU 基準
農薬	Lecithin	Default MRL of 0.01 mg/kg, ADI: -, ARfD: -, AOEL: -

(2) EPA(2009年現在)：農薬・食品添加物の規制状況^[1]

- ・ 農薬：レシチン（Lecithin）は40CFRにより180.1001(c)に登録され、農薬残留許容値からの免除が認可されている。
- ・ 直接的な食品添加物：レシチン（Lecithin）は21CFRにより184.1400に登録され、GRAS物質（一般に安全とみなされる物質）として認可されている。

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚生労働省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

(3) PMRA : 農薬の評価^[4]

Lecithins, SOYA (CAS No. 8002-43-5) は、4A (US.EPA Minimum Risk Inerts Listにある物質。毒性の懸念が最小で、通常食品として摂取される) に分類されている。

(4) JECFA : 食品添加物の評価^{[5][6]}

レシチンの評価は下表の通りである。

物質	用途	ADI
Lecithin	抗酸化剤、乳化剤	制限しない (Not Limited) [7]
Hydroxylated Lecithin	乳化剤	設定しない (NO ADI allocated)[8]
Lecithin, partially Hydrolyzed	乳化剤、抗酸化の相乗剤	— [9]

レシチンの毒性データは限られているが、レシチンは、栄養・医療の用途経験があることから、毒性データの不足範囲を十分に補えると考えた。また、レシチン摂取によりヒトに有害な所見はないことを根拠に、動物実験から安全摂取量を算定する必要はないとした。レシチンは、「ADIを制限しない (Not limited)」と結論づけた。

水酸化レシチンは、評価できる毒性データが不十分なため、ADIを「設定しない(not allocated)」とした。

2. 植物への影響

大豆レシチン (5、500、1000、2000 ppm) の接種による、イネいもち病菌の形態 (菌糸が根の内部に侵入する際に形成する器官：付着器) に及ぼす影響を検討した。接種24時間後は、5ppm接種では、イネいもち病菌の付着器形成を阻害しなかったが、付着器侵入をほぼ完全に抑制した。500ppm以上では、イネいもち病菌の分生孢子側面あるいは発芽管側面の異状構造物の形成を誘導するなど、付着器形成を著しく抑制した。しかし、1,000 ppm、2,000 ppmの接種では、分生孢子発芽や菌糸伸長は抑制されなかった。これより、大豆レシチンの抑制効果は、いもち病菌の生育過程のうち付着器侵入の抑制にあるとした^[10]。

3. 毒性試験に関する知見

レシチン、大豆レシチン、水酸化レシチンの知見を以下に示す。

(1) 短期毒性試験

- ・ レシチン、水酸化レシチンの急性毒性情報は無い^{[5][6]}。
- ・ ラット（雄雌各6匹、2群）に水酸化レシチン（0、5%）を含む小麦粉から作ったパン90%を12週間混餌投与した結果、体重増加、食餌量、外観、挙動、血液学的検査において有害な作用はみられなかった。肉眼的検査も正常であった^[6]。
- ・ ラット（Wistar, 雄）に12.5%の卵黄（250～350 g/体重）を経口投与したところ、投与4時間後、肝臓に脂肪変性がみられた。急性の脂肪肝は、リソソーム内に脂肪が蓄積するのが特徴であった。投与30分後に脂肪を含むリソソームの数が増加した。投与期間では、細胞質に脂肪の浸潤はみられなかった。組織切片のリソソームの増加は、ホモジネートした肝臓の浮遊脂肪の重い亜分画に、リポリソソームが選択的に増殖したことと一致した。超低比重リポ蛋白のゴルジ由来緻密体（dense body）や、小胞体の小胞数が、試験期間に増加しなかった。以上の観察から、肝臓のリソソームは外因性コレステロールの分解に関与し、リポリソソームからリソソームへの変化は直接的にはコレステロールの過剰摂取によるものであり、脂肪肝の症状によるものではないとした^[11]。

(2) 長期毒性試験

水酸化レシチンの経口による長期毒性に関する情報は無い^[6]。

(3) 発がん性試験

- ・ IARC評価結果：なし
- ・ TOXNET（CCRIS）では、*in vivo*の発がん抑制試験の報告があるのみであった^[12]。

(4) 遺伝毒性試験・生殖発生毒性試験

- ・ 毒性データベース（TOXNET, RTECS）では、経口毒性データはみあたらない。
- ・ (独)国立健康・栄養試験所の「健康食品」の安全性・有効性情報では、レシチ

ンに関する動物他での毒性試験は調べた文献中で見当たらないとしている¹²⁾。

4. ヒトの健康影響

- ・ 被験者が仕事の効率を上げるためにレシチン（22～83 g/日）を2～4ヶ月摂取しても、有害な所見はみられなかった¹⁰⁾。
- ・ レシチン（25～40g/日）を数ヶ月摂取すると、血清コレステロール値を下げる¹⁰⁾。

Ⅲ. まとめ

レシチンは動植物内の成分であり、栄養学的・医療的な用途経験がある。
海外の評価状況：農薬としてヒトの食品影響を懸念する報告書はみあたらない。農薬のMRLの設定はない。食品添加物については、JECFAはADIの制限はなしと評価し、FDAはGRAS(一般に安全と見なされる)物質として認可している。

毒性試験の知見：毒性情報は限られているが、レシチン経口による急性毒性・短期毒性は非常に低い。ヒトへの影響についても、有害な所見はみられなかった。

<参照>

- 1 [TOXNET-ChemIDplus Lite] Lecithin (CAS No. 8002-43-5)
- 2 独立行政法人国立健康・栄養研究所HP「健康食品素材データベース」
(<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail53.html>)
- 3 EU Pesticides database. (URL:
http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm)
- 4 Health Canada, PMRA. Regulatory Note, PMRA List of Formulants, REG 2007-04.
- 5 JECFA. 299. Lecithin(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5) (URL:
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je42.htm>)
- 6 JECFA. 297. Hydroxylated Lecithin (WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5)
(URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je40.htm>)
- 7 JECFA Evaluations-LECITHIN- (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1261.htm)
- 8 JECFA Evaluations-HYDROXYLATED LECITHIN-LECITHIN (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1090.htm)
- 9 JECFA Evaluations- lecithin, PARTIALLY HYDROLYZED (URL:
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1262.htm)
- 10 本間 保男, 高橋 広治, 有本 裕一: 大豆レシチンの作用機構に関する研究: 第3報 イネいもち病菌の感染過程に及ぼす影響, Annals of the Phytopathological Society of Japan 58(4) pp.514-521 1992.
- 11 [RTECS] Lee M et al. Egg yolk-induced lipolysosome proliferation and fat infiltration of rat liver, Laboratory Invest. 1982 Aug;47(2), p.194-7.
- 12 [TOXNET-CCRIS] SOYBEAN LECITHIN (CASRN: 8002-43-5)

【31 ワックス】

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

農薬（植物成長調整剤、殺虫剤）

2. 物質の一般名

和名：ワックス

英名：wax

3. 化学名

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)において、食品添加物として、評価されたパラフィン、ミネラルオイル、ワックスの物質一覧を示す。これらの物質は、名称だけでは区分が出来ないため、ここでは、ワックスに関する情報として、ミネラルオイル、パラフィンの情報も記載する。

JECFAの食品添加物Mineral oil^[1]

名称	化学名詳細
FOOD GRADE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
WHITE MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

JECFAの食品添加物Paraffin^{[1][2]}

名称	化学名詳細
LIQUID PARAFFIN	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL	沸点200°C(中、低粘度)、350°C以上(高粘度)の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	350°C以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物

名称	化学名詳細
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
MINERAL OIL (MEDIUM-AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	200℃以上の高精製パラフィンと液体ナフテン炭化水素の混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

JECFAの食品添加物Wax^{[1][2][3][4]}

名称	化学名詳細
HYDROCARBON WAXES	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
MICROCRYSTALLINE WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物
PARAFFIN WAX	石油からの固体炭化水素混合物
PETROLEUM WAX	石油からの固体炭化水素、飽和炭化水素、分枝炭化水素混合物

CASに登録されているパラフィン、ミネラルオイル、ワックスは以下のものがあり、各物質の定義が定められているものもある。

CAS名称

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
8002-74-2	Paraffin waxes and Hydrocarbon waxes	石油留分から溶剤結晶化(溶剤脱油)法あるいは発汗法により得られる炭化水素の複合化合物。主に炭素数20を超える直鎖炭化水素からなる。
8012-95-1	Paraffin oils Paraffins	—
8042-47-5	White mineral oil (petroleum)	ホワイトミネラルオイル(石油) 硫酸や水素化によって得られる石油留分から炭化水素複合化合物を高度精製したミネラルオイルを含み、C15～C50の飽和炭化水素を含む。
64741-73-7	Distillates (petroleum), alkylate	C3-C5のイソブタンの反応生成物の蒸留物。 C11-C17の炭化水素を含み、沸点約205℃～320℃(華氏401～608度)。分岐飽和炭化水素
64741-88-4	Distillates (petroleum), solvent-refined heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤精製留油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
64741-89-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic	軽質パラフィン系溶剤精製留油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC20～C50の炭化

CAS No	CAS名/その他の化学名	CASの各物質定義
	Solvent refined light paraffinic distillate (petroleum)	水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
64741-97-5	Distillates (petroleum), solvent-refined light naphthenic	軽質ナフテン系溶剤精製留出油(石油) ラフィネート(抽出残油)はC15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。直鎖パラフィンをほとんど含まない。原料や製造工程により、この溶媒の組成や物理的性質はかなり異なる。
	Solvent refined light naphthenic distillate (petroleum)	
64742-54-7	Distillates (petroleum), hydrotreated heavy paraffinic	重質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-55-8	Distillates (petroleum), hydrotreated light paraffinic	軽質パラフィン系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素多く含む。
	Hydrotreated light paraffinic distillate (petroleum)	
64742-65-0	Distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic	重質パラフィン系溶剤脱ロウ留出油(石油) パラフィン留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C20～C50の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏100度)未満の粘性を有する。
	Solvent dewaxed heavy paraffinic distillate (petroleum)	
64742-46-7	Distillates (petroleum), hydrotreated middle	中質系水素化留出油(石油) 石油留分から触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、沸点205～400℃、C11～C25の炭化水素を含む。
	Distillates (petroleum), straight run middle, hydrotreated	
68476-77-7	Lubricating oils, refined used	潤滑油(精製) C20～C40の炭化水素を含み、40℃で19センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。
72623-86-0	Lubricating oils (petroleum), C15-30, hydrotreated neutral oil-based	常圧と減圧蒸留残留油を触媒精製によって得られる炭化水素の複合化合物で、C15～C30の炭化水素を含み、40℃で15センチストーク(100 SUS、華氏104度)未満の粘性を有する。飽和炭化水素を多く含む。
97862-82-3	Hydrocarbons, C17-30, hydrotreated distillates, distn. lights	—

4. 分子式

不定

5. 分子量

不定

6. 構造式

不定

7. 経緯

日本では、農薬としてワックスを有効成分とした、稲や水分の蒸散抑制による水稲のしおれ、植いたみ防止を目的にした製剤が、植物成長調整剤として登録されている。水稲、野菜類に散布される。

ワックスは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。

対象外物質の理由は「①農薬等及び当該農薬等が化学的に変化して生成したもののうち、その残留の状態や程度からみて、農水畜産物にある程度残留したとしても、人の健康を損なうおそれがないことが明らかである物質。」であり、食品衛生法でパラフィンワックス等が食品添加物として使用許可されている*。

II. 安全性に係わる知見の概要

1. 海外の評価状況

(1) JECFA : ADI

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA)では、食品添加物としてのADIを以下のように設定している⁵⁾。

名称	ADI
FOOD GRADE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
MINERAL OIL (HIGH VISCOSITY)	0-20 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS I)	0-10 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS II)	0-0.01 mg/kg 体重
MINERAL OIL (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY, CLASS III)	0-0.01 mg/kg 体重

* 食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入について（回答），厚労省発食安第1128001号（平成17年11月28日）

名称	ADI
WHITE MINERAL OIL	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
LIQUID PARAFFIN	0-20 mg/kg 体重, 0-10 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重, 0-0.01 mg/kg 体重(グレードによる)
PARAFFIN WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
HYDROCARBON WAXES	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回
MICROCRYSTALLINE WAX	0-20 mg/kg 体重
PETROLEUM WAX	低・中融点ワックスが混合しており、投与量と毒性が特定できないため、「ADI設定無し」を撤回

ミネラルオイルは、使用する画分の沸点によって、種々の成分となる。

JECFA食品添加物評価⁶⁾では、食品用グレードのミネラルオイルとして、液体鉱油、液体パラフィンを使い、n-アルカンと環状パラフィンである。

ヒト組織にミネラルオイルが検出されるが、病理学的影響とは関係がない。さらに、摂取したミネラルオイルの大部分は吸収されずに、糞便中に排出される。これらのことから、摂取は最低限におさえるべきである。

食品グレードのミネラルオイルでは、毒性の問題は無い。水素化により生産されたミネラルオイルは、芳香族化合物が除去されないため、より多くの環状パラフィンを含む可能性がある。これらのミネラルオイルに関する毒性情報は無い。

(2) EU：農薬登録状況

EUでは「waxs」の農薬登録はなく、「Paraffin oil」で農薬登録されている⁷⁾。

EUにおけるMRL、ADI、ARfD、AOEL

CAS No	EU 基準など
64741-88-4	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-89-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64741-97-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-54-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-55-8	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
64742-65-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
72623-86-0	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8012-95-1	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
97862-82-3	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

CAS No	EU 基準など
64742-46-7	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.
8042-47-5	Default MRL of 0.01 mg/kg , ADI:Not appl., ARfD:Not appl., AOEL:Not appl.

(3) EFSA : 農薬paraffin oilの評価^{[8][9]}

EFSAでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7^[8]および、CAS No. 8042-47-5^[9]についてリスク評価を実施している。

① CAS 64742-46-7 chain lengths C₁₁-C₂₅、CAS 72623-86-0 chain lengths C₁₅-C₃₀、CAS 97862-82-3 chain lengths C₁₁-C₃₀

農薬製品の評価を行った。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収されず急速に排泄される。

亜慢性毒性、長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性も精製してあるパラフィンオイルに関しては懸念が無い。ほ乳類への毒性のエンドポイントを検討した結果、精製レベルによって容認できないものがあるが、このようなものは農薬登録していない。ただし、粘度改良材として別種のパラフィンを含むものがあり、この成分については、別途さらにリスク評価が必要である。

高レベルで多環芳香族炭化水素(PAH)が残存しているもののリスク評価は実施されていないため、このような物質の消費者へのリスク評価結果が出る可能性はない。

② CAS 8042-47-5, chain lengths C₁₈-C₃₀, reliable boiling point range not available)

農薬製品の評価を行った。製品は、o/w型エマルジョンである。

EUの毒性評価では、「T “Toxic”, carcinogenic category 2, R45 “)となっており、発がん性の恐れがある物質とされている。この発がん性は、ベンゼン、多環芳香族炭化水素の残存量によると判断した。高精製パラフィンオイルは、消費者、作業員、製造現場などにおいて毒性的な懸念は無い。

急性毒性は非常に低く、パラフィンオイルは、非反応性物質であり、吸収さ

れず急速に排泄される。動物に対する毒性試験は、ラットに対する吸入暴露の急性毒性以外は提出されていないが、不純物による懸念が無い限りはその他の毒性試験は必要無いと判断された。同様に高精製パラフィンオイルは、毒性が低いいため、ADI、AOEL、ARfDも必要が無いと判断された。

ほ乳類に対する毒性試験のエンドポイントリストには、不純物が許容量以上ではない事を考慮する点が示されている。食品、飼料中残存量は不明である。

(4) EFSA：食品添加物(mineral oil)評価状況^[10]

食品加工における食品添加物や食品包装材料に使用される高粘度(動粘性率 ≥ 11 cSt (100 °C)、炭素数 > 28 (5 %蒸留点)、平均分子量 > 500 g/mol)ホワイトパラフィン油 (white paraffinic oils) およびミネラルオイルについて、ADI 12 mg/kg 体重/日を設定した。これは、長期毒性が見られなかったため、NOAEL 1,200 mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて、ADIを設定した。

高粘度ホワイトミネラルオイル (CAS 登録番号：8042-47-5) の食事からの摂取量が多い群では、成人で約13 mg/kg 体重/日、子どもで約19 mg/kg 体重/日になる可能性があるとして推定されたが、パネルは、この推定は非常に保守的であり、ホワイトミネラルオイルの実際の摂取量はこの保守的推定値より少ないであろうとしている。この量の摂取では、ADIを超えている。

一部の低粘度ミネラルオイルはラットで肉芽腫性の病変を誘発するが、これはヒト組織では見られない。

(5) FDA：食品添加物規制状況

FDAは、21 CFR 573により、直接的な食品添加物としてペトロラタム (573.720) と鉱油 (573.720) を動物の餌に使用することを認めている。また、21CFR 172によって、人間が消費する多目的直接的な食品添加物として、以下の物質の使用を許可している。

- ・石油ワックス (172.886) と合成石油ワックス (172.888)

使用例：チューインガムベース、チーズと生果物と野菜の保護コーティング、食物の消泡剤、スパイスに風味をつけるマイクロカプセルの構成要素。

- ・ペトロラタムPetrolatum (172.880)

使用例：生果物と野菜の上で保護コーティング、シール、研磨試薬、乾燥果物と野菜と同様にパンと糖菓製品中の潤滑油

(6) カナダ：Health Canadaにおける評価^[11]

カナダでは、殺虫剤、ダニ駆除、殺菌剤として使用する mineral oil として

CAS No. 64741-89-5: distillates (petroleum), solvent-refined light paraffinic

CAS No. 68476-77-7: lubricating oils, refined used

CAS No. 64741-73-7: distillates (petroleum), alkylate

CAS No. 64742-65-0: distillates (petroleum), solvent-dewaxed heavy paraffinic

CAS No. 8042-47-5: white mineral oil (petroleum)

CAS No. 8012-95-1: paraffin oils

を評価をしている。

MRLsは、一律基準の0.1ppmを採用した。

経口、経皮毒性はほとんど無毒であり、毒性は吸入暴露に限定された。

2. 植物への影響

EFSAの評価対象物質は、いずれも植物代謝については、情報不足で不明であった[8][9]。

3. 毒性試験に関する知見

WHO/JECFA評価、EFSA評価、IARC発がん性評価ともに、ワックス(パラフィン、ミネラルラルオイル)に関しては、精製度によって毒性に大きな違いが出る事が明らかになっている。ここでは、農薬、食品添加物グレードとして評価された毒性情報をまとめる。

(1) 短期毒性試験

- ・ ラット(10匹)を用いて、食餌に添加されたオリーブ油とLiquid paraffinを経口投与(総量17 g)による16日間の試験が実施された。65%は糞から排出された。ラット(5匹)にLiquid paraffinを経口投与(総量28 g)による28日間の試験を実施した。この群では、たった9%しか吸収されなかった。消化器系リンパ管から吸収されたリンパ液は、吸収されたLiquid paraffinが代謝分解されている事を示した[12]。
- ・ 15匹のウサギに毎日25 mlのオリーブ油：パラフィンオイル(1:1)を投与し、60～406日後に解剖した。1～3週目まで体重減少したが、その後体重は回復した。腸管上皮を通り肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節に分布蓄積していた。ヒトのウィップル病に見られるような内皮細胞に過形成が観察された[13]。
- ・ EFSAで評価に耐えうるとしたデータでは、CAS No. 72623-86-0、97862-82-3、64742-46-7に関する経口投与および経皮投与のLD₅₀は、いずれも2000 mg/kg体重より大きかった[8]。

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(農薬製品)の経口投与のLD₅₀は、>24 g/kgであり、下痢を発症した^[14]。
- ・ マウスを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)は、経口投与のLD₅₀は、22 g/kgであった^[15]。

(2) 長期毒性試験

- ・ ラットを用いたCAS.No. 8012-95-1(物質名Mineral oil、Liquid paraffin)で、経口投与したTDL₀は、900 mg/kg/90日(連続投与)であり、免疫力低下が見られた^[16]。
- ・ ラットを用いたLiquid paraffin 10%添加した飼料を経口投与による15ヶ月間の試験をした。肝臓に0.4 dry w%のLiquid paraffinの蓄積が見られた^[12]。
- ・ ラット(30匹)を用いた2%ミネラルオイル添加の飼料の経口投与による500日間試験の結果悪影響は見られなかった^[17]。

(3) 発がん性試験

IARCおよびEUにおける発がん性評価は以下の表の通りである。

CAS No	EU(Directive 67/548/EEC)CMR分類	IARC評価※)
CAS 64741-88-4	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64741-89-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64741-97-5	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-54-7	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-55-8	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 64742-65-0	Carc. Cat. 2; R45	3または1
CAS 72623-86-0	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8012-95-1	—	—
CAS 97862-82-3	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 64742-46-7	Carc. Cat. 2; R45	—
CAS 8042-47-5	—	3

※) 精製度の違いによって、Group1またはGroup3に区分される。

IARC評価結果：Group 1(Mineral oils, untreated and mildly treated (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

Group 3 (Mineral oils, highly-refined (Vol. 33, Suppl. 7; 1987))

NTP評価：K (CAS.No. 8012-95-1 物質名Mineral oil、Liquid paraffin)

沸点300、350、400℃の画分より高いものには発がん性物質を含むが、精製品は、発がん性画分は含まれない可能性がある^[18]。

(4) 遺伝毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは遺伝毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

(5) 生殖発生毒性試験

毒性試験データは入手できなかったが、EFSAは生殖発生毒性の可能性は無いと思われると判断している^{[8][9]}。

4. ヒトの健康影響

ヒトにおける吸収、分布、代謝、排泄、中毒事例

パラフィンオイルは、20世紀初頭から下剤として医薬品として使用されてきた。乱用した場合、脂溶性ビタミンの吸収を妨げ、糞便に排出されるため、ビタミンA、ビタミンE欠乏症をもたらす傾向がある。ミネラルの相互作用により低カリウム血症が低カルシウム血症から引き起こされる可能性がある。パラフィンオイルが、リンパ節、肝臓、脾臓、脂肪組織に蓄積した症例報告がある^{[6][8][9]}。

肺に吸入した場合、肺表面および気管支上皮細胞の破壊により低酸素症を引き起こす可能性がある^{[8][9]}。

ほとんどの鉱油(98%)が糞便で吸収されない状態のままであり、それらは特に化学的不活性である。鉱油の少量(2%)が腸粘膜によって吸収され身体全体に分布するというデータがある^[9]。

III. まとめ

JECFAでは、製品グレード別にADIを設定している。

毒性試験の知見：ワックス(パラフィン、ミネラルオイル)は、精製度により毒性が大きく違い、精製度の高いものでは、強い毒性は見られない。また精製度の高いものに関しては、遺伝毒性、変異原性、発がん性も無いと想定される。

<参照>

-
- 1 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL %20OIL&keyword=MINERAL %20OIL](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MINERAL%20OIL&keyword=MINERAL%20OIL))
 - 2 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN %20WAX&keyword=PARAFFIN](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=PARAFFIN%20WAX&keyword=PARAFFIN))
 - 3 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON %20WAXES&keyword=WAX](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=HYDROCARBON%20WAXES&keyword=WAX))
 - 4 JECFA HP
([http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE %20WAX](http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=MICROCRYSTALLINE%20WAX))
 - 5 JECFA HP(<http://jecfa.ilsa.org/search.cfm>)
 - 6 WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO. 5, 1974
 - 7 EU Pesticide HP
(http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?CFID=5495794&CFTOKEN=24400184d8090718-091F17DD-F685-EA50-A15B0046775C8945&jsessionid=360799ebc7d7757e523e)
 - 8 EFSA Scientific Report, 216, p1-59, 2008
 - 9 EFSA Scientific Report, 219, p1-61, 2008
 - 10 EFSA Journal 7(11):1387, p1-39, 2009
 - 11 Pest Management Regulatory Agency Health Canada, Proposed Re-evaluation Decision Mineral Oil, PRVD2008-19, 29 May 2008
 - 12 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Daniel, J. W. et al. (1953) *Biochem. J.*, 54, 37
 - 13 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Borer, F. (1960) *Rev. franç. études clin. et biol.*, 5, 47
 - 14 [RTECS XH7480000] NTIS National Technical Inform LMF-69
 - 15 [RTECS PY8030000] *Archiv fuer Toxikologie*. Vol. 30, p243, 1973
 - 16 [RTECS PY8030000] *Toxicologist.*, Vol.60, p30, 2001
 - 17 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Schmähl, D. & Reiter, A. (1953) *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 403
 - 18 [WHO FOOD ADDITIVES SERIES] Prigal, S. J. (1967) *Annals of Allergy*, 25, 449