

アルギン酸塩類の指定に向けた検討のための報告書

本報告書は、食品添加物の安全性など食品化学に関する調査、研究に対する助成等の活動を行っている財団法人日本食品化学研究振興財団が、厚生労働省の委託により作成したものであります。

この報告書の作成は、当財団内に食品添加物の安全性研究等に経験を有する専門家からなる、新食品添加物安全性検討委員会を組織し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で評価した際のデータなど、既存の学術文献を収集して議論を重ね、とりまとめたものであります。

新食品添加物安全性検討委員会委員

- * 林 裕造 元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 蟹澤 成好 横浜市立大学名誉教授
- 高仲 正 元国立医薬品食品衛生研究所薬理部長
- 山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
- 義平 邦利 東亜大学副学長
- 石井 健二 前日本食品添加物協会常務理事安全性委員会担当
- 安原 加壽雄 (財)日本食品化学研究振興財団囑託

* リ-タ -

目 次 (案)

1 .	アルギン酸塩類の指定の必要性	1
2 .	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3 .	物理化学的性質及び成分規格 (案)	5
1)	物理化学的性質	5
2)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	6
3)	製造方法	14
4 .	有効性及び必要性	15
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	15
(1)	基礎的知見	15
(2)	食品への使用試験	16
2)	食品中での安定性	19
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	20
5 .	体内動態	21
1)	吸収	21
2)	分布	21
3)	代謝	21
4)	排泄	21
6 .	安全性	23
1)	単回投与毒性試験	23
2)	反復投与毒性試験	23
3)	変異原性	25
4)	発がん性	26
5)	生殖発生毒性試験	27
6)	一般薬理試験	29
7)	ヒトについての知見	29

7.	国際委員会などにおける安全性評価	31
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価	31
2)	米国 FDA における評価	31
3)	欧州連合における評価	31
8.	検討委員会における安全性評価と ADI の提案	32
1)	一般毒性	32
2)	変異原性と発がん性	32
3)	生殖発生毒性	32
4)	体内動態	32
5)	ADI の提案	33
9.	使用基準 (案)	35

1. アルギン酸塩類（アンモニウム，カリウム，カルシウム）の指定の必要性

アルギン酸及びアルギン酸塩類は、増粘剤、安定剤、乳化剤などとして広く欧米諸国などにおいて使用されている。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては、1964年、第7回会合からその安全性が評価されてきており、1992年の第39回 JECFAでの最終評価においては、ADIを not specified(特定せず)としている(1)。

一方、米国においては、アルギン酸及びアルギン酸塩類は、GRAS物質(一般に安全と認められる物質)に含まれており、加工食品への使用が認められている(4)(5)(6)(7)。

また、欧州連合では、特に規定したものを除き、一般食品に必要な量の使用が認められている(E400～E404)(10)。更にEC委員会の食品科学部会報告によると、乳幼児食品及びフォローアップミルクに一定量の添加が認められている(9)。

一方、わが国においては、このうち既にアルギン酸ナトリウムは食品添加物として指定されており、また、アルギン酸については既存食品添加物リストに掲載され、広く使用が認められているが、その他のアルギン酸塩類(アンモニウム，カリウム，カルシウム)は未指定添加物である。そのため食品の製造加工への使用が禁止されており、またこれらを使用した加工食品等の海外からの輸入は禁止されている。

このような事情から厚生労働省は、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つのではなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定の方向で検討していく方針を示している。

アルギン酸塩類(アンモニウム，カリウム，カルシウム)は、前述のように国際的に安全性が確認され、海外において広く使用されている食品添加物である。

平成14年12月19日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会においては、上記の方針に従い、アルギン酸塩類(アンモニウム，カリウム，カルシウム)が指定対象の検討品目として、グループ2の品目として位置づけられ、現在指定のための検討が進められている。以上の理由からそのたのアルギン酸塩類(アンモニウム，カリウム，カルシウム)についても同様に国際的に整合性を図る意味で、食品添加物として指定の可否を検討する必要がある。

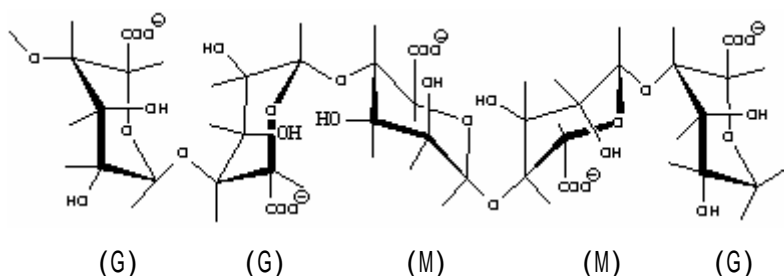
2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

アルギン酸は、1883年スコットランドのE.C.C. Stanfordにより単離され、海藻 algae より抽出された酸性物質ということから、アルギン酸 alginic acid と命名された。

D-マンヌロン酸 (M) と L-グルロン酸 (G) からなるヘテロポリマーである (13)。

我が国では、アルギン酸ナトリウム及びアルギン酸プロピレングリコールエステルが昭和 32 年に食品添加物として指定され、アルギン酸が既存添加物として使用されている。



2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

アルギン酸とそのアンモニウム、カルシウム、カリウム、ナトリウム塩は、第 7 回 (1962 年) (2) および第 17 回 (1973 年) (3) JECFA 会議で一括して評価され、第 17 回会議において、ADI がグルーブ化合物として 0~50mg/kg 体重と設定された。その後追加データに基づく評価が第 39 回 (1992 年) 会議においてなされ、ADI 「特定せず」とされた。但し、多量摂取した場合、腸管における吸収が少ない他の物質同様、緩下作用が起きる可能性も指摘された (1)。

(2) 米国における使用

米国において食品に使用することが認められているアルギン酸関連物質は以下のとおりである。すなわち、アルギン酸 (4) とそのアンモニウム塩 (5)、カルシウム塩 (6)、カリウム塩 (7)、ナトリウム塩は、一般に安全な物質 (8) (GRAS 物質: 21CFR184) として使用が認められている、それらの使用状況は表 2 - 1 に示した通りで、増粘安定剤、乳化剤などとして、アンモニウム塩およびカルシウム塩は、製菓、糖衣、油脂製品、ゼラチン・プディング製品、ジャム・ゼリー製品、ソース類などに、また、カリウム塩はアルコール飲料、ゼラチン・プディング製品などに使用されている。ほかアルギン酸プロピレングリコールエステルが直接食品添加物として冷凍乳性デザート、糖菓子、ベーカリー製品などに使用が認められている (37)。以上のアルギン酸関連物質の成分規格は Food Chemicals Codex 規格 (11) に定められている。

使用実態報告として以下の2つがある。

SCOGS/GRAS 評価報告 (1973)(14):

アルギン酸類の食品向け使用量(全米、1970年、推定量)は、アルギン酸アンモニウム 495 トン(人口 210 百万人として平均 6.4 mg/人/日) 同カルシウム塩 7.8 トン(0.1 mg/人/日) 同カリウム塩 0.2 トン(0.1 mg/人/日未満) ナトリウム塩 497 トン(6.4 mg/人/日) アルギン酸プロピレングリコールエステル 81 トン(1.0 mg/人/日)と報告されている。

NAS/NRC 調査報告 (1989)(50):

アルギン酸のアンモニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩の食品向け使用量の合計は(企業報告に基づく)は、1975年 1,260,000 ポンド(522 トン) 1982年 341,000 ポンド(153 トン) 1987年 1,160,000 ポンド(512 トン)と報告されている。同じ調査においてアルギン酸は1982年 800 ポンド(0.4 トン) カリウム塩は、1982年、1987年いずれも0である。また、アルギン酸プロピレングリコールエステルは1976年 1,510,000 ポンド(625 トン) 1982年 1,440,000 ポンド(596 トン) 1987年 631,000 ポンド(284 トン)と報告されている。

(3) 欧州連合における使用

欧州連合において食品に使用することが認められているアルギン酸関連物質は以下のとおりである。すなわち、アルギン酸(E400)、そのアンモニウム塩(E403)、カルシウム塩(E404)、同カリウム塩(E402)は、「必要量」使用することとされている*。ただし、誤認防止・品質確保の観点から特定の食品(未加工食品、蜂蜜、バター、ココア・チョコレート、果実ジュースとネクターなど)には使用しないこととされている。ほか、アルギン酸プロピレングリコールエステル(E405)が油脂乳化製品など特定の食品に使用することが認められている(10: 欧州委員会指令 95/2/EC)。上記アルギン酸関連添加物には成分規格が設定されている(38: 欧州委員会指令 96/77/EC)。

* 「必要量 (*quantum satis*)」(10: 欧州委員会指令 95/2/EC Article 2):

使用最高濃度は特定しない。但し、適正な製造規範、即ち、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くなく、また、消費者に誤解を与えないように使用すること。

英国における食品添加物の摂取量調査において(英国政府農林水産省食糧省、1984 - 1986年調査) 上記アルギン酸関連物質の摂取量は合計量として 25.7mg/人/日、と報告されている(39)。

なお、わが国において現在食品添加物として使用が認められているアルギン酸塩はナトリウム塩のみであるが、アルギン酸の摂取量は、マーケットバスケット調査では、

1982-1986 年の調査で 422mg/人/日、1995-1996 年の調査で 856mg/人/日、このうち加工食品由来は約 3 分の 1、ほかは天然由来（昆布、ワカメなど）と算定されている。生産流通調査によるアルギン酸ナトリウムの摂取量は 3.49mg/人/日であり、上記マーケットバスケット調査による摂取量は主に天然由来や輸入食品に由来すると推定されている（49）。

表 2 - 1 米国におけるアルギン酸、アルギン酸塩類の使用実態

食 品	アルギン酸		アルギン酸アンモニウム		アルギン酸カルシウム		アルギン酸カリウム		アルギン酸ナトリウム	
	最大使用 量(%)	用 途	最大使用 量(%)	用 途	最大使用 量(%)	用 途	最大使用 量(%)	用 途	最大使用 量(%)	用 途
焼もの					0.002	増粘安定剤				
アルコール飲料					0.4	増粘安定剤	0.1	増粘安定剤		
製菓、糖衣			0.4	増粘安定剤	0.4	増粘安定剤			0.3	増粘安定剤
ハードキャンデー									10.0	増粘安定剤
乳製品					0.6	増粘安定剤				
油 脂			0.5	増粘安定剤	0.5	増粘安定剤				
ゼラチン・ プディング			0.5	増粘安定剤	0.25	増粘安定剤	0.7	増粘安定剤	4.0	凝固剤 香料助剤
グレービー・ソース			0.4	増粘安定剤	0.4	増粘安定剤				
ジャム・ゼリー			0.4	増粘安定剤	0.5	増粘安定剤				
甘味ソース			0.5	増粘安定剤	0.5	増粘安定剤				
調味料・ 薬味料									0.1	製造用剤
スープ・ スープミックス	GMP	乳化剤、増粘 安定剤								
加工果実・ 果汁							0.25	増粘安定剤	2.0	製造用剤
スタッフ用ピ ンチメント片									6.0	製造用剤
その他食品			0.1	保水剤、増粘安定 剤	0.3	増粘安定剤	0.01	増粘安定剤	1.0	乳化剤等

3 . 物理化学的性質及び成分規格（案）

1) 物理化学的性質

アルギン酸はコンブ、ワカメ、カジメなどの褐藻類植物から得られる直鎖型の高分子多糖類で、分子量は1 . 5 ~ 2 0 万である（重合度として8 0 ~ 1 1 0 0 ）。褐藻類中ではカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム塩として存在していると考えられている。分子鎖はD - マンヌロン酸(M)とL - グルロン酸(G)とで構成され、Mのみのブロック、Gのみのブロック、MとGが混ざりあったブロックからなっている。M/G比、配列のしかたは、褐藻の種類のほか、生育過程、場所、季節によっても異なる（M/G比の幅：0.5（藻類 *Lessonia nigrescens*） - 2.3（藻類 *Durvillea potatorum*））。これらの構造の違いはゲル化能、ゲル強度に大きな影響をもたらす。

MおよびGの糖ユニットには1個ずつカルボキシル基がC - 5位にある。カルボキシル基は解離しやすく高分子鎖は均一にマイナス電荷を帯びている。アルギン酸塩水溶液はカルボキシル基と対になる陽イオンの有無、種類によって物性が異なり、アルギン酸は水、ほとんどすべての有機溶媒に不溶であるが、アルカリ金属塩のナトリウム塩、カリウム塩、およびアンモニウム塩では何れもコロイド状の粘稠な液を形成し多量の水を保持する（ゾル状態）。粘性は重合度、濃度が大きいほど高く、80以上の高温で長時間加熱すると低下する。アルカリ金属塩溶液の粘度は、1%溶液、25で1800mPa/s程度である。アルカリ金属塩溶液はpH6~9で安定であるが酸を加えるとアルギン酸が析出しはじめ、pH2.5 - 2.8では膨潤状態となる。アルギン酸アルカリ金属塩はイオン交換能が高く、少量のカルシウムなど2価以上の陽イオンを加えて行くと、分子鎖同士がネットワークを形成し、溶液の流動性が低下しゲル状態になる。このネットワークによるゲルはイオンを介する架橋のため、加熱や凍結・融解といった熱による影響を受けにくい。カルシウムイオンによるゾル - ゲル転移はMの比率が高いアルギン酸塩からは柔軟なゲルが、Gの比率が高いアルギン酸塩からはゲル強度の高い剛直なゲルが得られる。また、アルカリ金属塩のイオン交換反応はリン酸塩などのキレート剤やクエン酸のような有機酸を用い、反応の遅延剤あるいは促進剤として反応時間を調節することができる。アルギン酸カルシウムは水、及び、多くの有機溶媒に不溶性であるが、アルカリ溶液やカルシウムと結合性の高い物質（例えば、EDTA、ポリリン酸塩）の溶液に溶解する。アルギン酸ナトリウム・カルシウム混合物はアルギン酸ナトリウム単独溶液にくらべて粘性が高く、また低濃度で高いチキソトロピックな粘性（かきまわしたり振り混ぜたりすることによってゲルが流動性のゾルに変わり、これを放置することによってゲルに戻る性質：理化学辞典、第4版（岩波書店））を示す(26)(27)(29)(32)(47)。

2) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

アルギン酸アンモニウム

Ammonium Alginate

CAS:[9005-34-9]

含量 本品を乾燥したものは、アルギン酸アンモニウム 88.7～103.6%を含む。

性状 本品は、白～黄白色の繊維状、粒状、又は粉末である。

確認試験 (1) 本品 0.25 g を水酸化ナトリウム溶液(4.3 100)50ml に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 10 ml に塩化カルシウム溶液(2.5 100) 2 ml を加えるとき、ゼリー状の沈殿を生じる。

(2) 試料溶液 10 ml に硫酸アンモニウム飽和溶液 5 ml を加えるとき、沈殿を生じない。

(3) 本品は、アンモニウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1)水不溶物 2.0 %以下 (乾燥物換算)

本品約 2g を精密に量り、2000 ml の三角フラスコに入れ、水 800 ml を加え、水酸化ナトリウム試液で中和し、更に水酸化ナトリウム試液 3 ml を加える。過酸化水素 40 ml を加え、三角フラスコの口を覆い、しばしばかき混ぜながら 1 時間沸騰させる。あらかじめ重量を精密に量ったグーチるつぼで熱い内にろ過する。液の粘度が高いためにろ過が遅いときは、粘度がろ過できるように低くなるまで再度沸騰させる。ろつぼを十分熱湯で洗い、105 で 1 時間乾燥し、その重量を精密に量る。

(2) 鉛 5 µg/g 以下 (1.0 g, 第 2 法, 比較液 鉛標準液 2.0 ml)

(3) ヒ素 As₂O₃として 4.0 µg/g 以下 (0.50 g, 第 3 法, 装置 B)

乾燥減量 15%以下 (105 , 4 時間)

微生物限度

微生物限度試験法により試験を行うとき、本品 1 g につき、細菌数は 5,000 以下である。また大腸菌は認めない。

本品 50 g をリン酸緩衝液 450 ml に加え、高速ブレンダーで均一化する。

定量法 「アルギン酸」の定量法を準用する。

0.25mol/l 水酸化ナトリウム溶液 1 ml = 27.13 mg アルギン酸アンモニウム

他の規格との比較

		本規格	JECFA(2)	FCC(11)	アルギン酸 Na
含量		88.7 ~ 103.6% (乾燥)	同左	同左	90.8 ~ 106.0
性状 (色)		白 ~ 黄白色	白 ~ yellowish brown	白 ~ 黄	白 ~ 帯黄白色
確認試験	Ca++でゼリー状	設定	設定	設定	設定
	硫酸で沈殿しない	設定	設定	設定	設定
	硫酸で沈殿	設定せず	設定せず	設定	設定
	アンモニウム塩の反応	設定	設定	設定せず
	硫酸第二鉄反応	設定せず	設定	設定せず	設定せず
	ナトリウム呈色	設定せず	設定せず	設定	設定せず
純度試験	水不溶物	2.0%以下	同左	設定せず	設定せず
	鉛	5 µg/g 以下	同左	同左	重金属 20 µg/g 以下
	ヒ素	4.0 µg/g 以下	同様	同左	4.0 µg/g 以下
	乾燥減量	15%以下	同左	同左	同左
	Sulfated Ash	設定せず	7%以下	設定せず	設定せず
微生物限度	細菌数	5,000 以下	同左	設定せず	設定せず
	大腸菌	認めない	同左	設定せず	設定せず
	酵母とカビ	設定せず	認めない	設定せず	設定せず
	サルモネラ	設定せず	認めない	設定せず	設定せず

確認試験(1)は JECFA , FCC と同じで , 「アルギン酸」に倣った。アラビアガム , カルボキシメチルセルロースナトリウム , カラギーナン , ゼラチン , ガティガム , カロブبینガム , メチルセルロース , トラガントガムと区別する。

確認試験(2)も , JECFA , FCC と同じで , 「アルギン酸」に倣った。寒天 , カルボキシメチルセルロースナトリウム , カラギーナン , ペクチン , ゼラチン , カロブبینガム , メチルセルロース , デンプンと区別する。

他に , 確認試験として , JECFA では硫酸第二鉄による発色 , FCC ではナフトレゾルシノールによる発色を採用している。

また , JECFA では , 純度試験で sulfated Ash 7 %以下の規定がある。

定量法は , JECFA , FCC と同じ方法で , 加水分解して生成する二酸化炭素を定量し , それと平均分子量 (実測値) から求める。1 構成単位当たりの理論値が 193.16 であるが , 実測値は , 217 である。

参考

JECFA 確認試験

試料 1 ~ 5 mg を水で湿らせ , 硫酸第二鉄試液 1 ml を加えるとき , 5 分以内に赤色 (cherry-red) に発色し , やがて紫色となる。

FCC 確認試験

試料約 5 mg を試験管に入れ , 水 5 ml , 新たに調製したナフトレゾルシノールエタノール溶液 (1 : 100) 1 ml , 及び塩酸 5 ml を加える。この混液を沸騰するまで加熱し , 穏やかに 3 分間沸騰させた後約 15 まで冷却する。試験管の内容物を水 5ml を用いて 30 ml の分液漏斗に移し , イソプロピルエーテル 15 ml で抽出する。試料を用いないで同様の操作を行い , 対照とする。イソプロピルエーテル層は , 対照よりも紫色が濃い。

アルギン酸カリウム

Potassium Alginate

CAS:[9005-36-1]

含量 本品を乾燥したものは、アルギン酸アンモニウム 89.2～105.5%を含む。

性状 本品は、白～黄白色の繊維状、粒状、又は粉末である。

確認試験 (1)「アルギン酸アンモニウム」の確認試験(1)、(2)を準用する。

(2) 本品は、カリウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1)水不溶物 2.0 %以下 (乾燥物換算)

「アルギン酸アンモニウム」の純度試験(1)を準用する。

(2) 鉛 5 μg/g 以下 (1.0 g, 第2法, 比較液 鉛標準液 2.0 ml)

(3) ヒ素 As₂O₃として 4.0 μg/g 以下 (0.50 g, 第3法, 装置B)

乾燥減量 15%以下 (105 , 4時間)

微生物限度

微生物限度試験法により試験を行うとき、本品 1 g につき、細菌数は 5,000 以下である。また大腸菌は認めない。

本品 50 g をリン酸緩衝液 450 ml に加え、高速ブレンダーで均一化する。

定量法 「アルギン酸」の定量法を準用する。

0.25mol/l 水酸化ナトリウム溶液 1ml = 29.75 mg アルギン酸カリウム

他の規格との比較

		本規格	JECFA(2)	FCC(11)	アルギン酸 Na
含量		89.2 ~ 105.5% (乾燥)	同左	同左	90.8 ~ 106.0
性状 (色)		白 ~ 黄白色	白 ~ yellowish brown	白 ~ 黄	白 ~ 帯黄白色
確認試験	Ca ²⁺ でゼリー状 硫酸で沈殿しない 硫酸で沈殿 加カ塩の反応 硫酸第二鉄反応 ナトリウム呈色	設定 設定 設定せず 設定 設定せず 設定せず	設定 設定 設定せず 設定 設定 設定せず	設定 設定 設定 なし 設定せず 設定	設定 設定 設定 設定せず 設定せず
純度試験	水不溶物 鉛 ヒ素 乾燥減量	2.0%以下 5 µg/g 以下 4.0 µg/g 以下 15%以下	同左 同左 同様 同左	設定せず 同左 同左 同左	設定せず 重金属 20 µg/g 以下 4.0 µg/g 以下 同左
微生物限度	細菌数 大腸菌 酵母とカビ サルモネラ	5,000 以下 認めない 設定せず 設定せず	同左 同左 認めない 認めない	設定せず 設定せず 設定せず 設定せず	設定せず 設定せず 設定せず 設定せず

確認試験(1)は JECFA, FCC と同じで, 「アルギン酸」に倣った。アラビアガム, カルボキシメチルセルロースナトリウム, カラギーナン, ゼラチン, ガティガム, カロブピンガム, メチルセルロース, トラガントガムと区別する。

確認試験(2)も, JECFA, FCC と同じで, 「アルギン酸」に倣った。寒天, カルボキシメチルセルロースナトリウム, カラギーナン, ペクチン, ゼラチン, カロブピンガム, メチルセルロース, デンプンと区別する。

定量法は, 加水分解して生成する二酸化炭素を定量し, それと平均分子量(実測値)から求める。1 構成単位当たりの理論値が 214.22 であるが, 実測値は, 238 である。

参考

JECFA 確認試験

試料 1~5 mg を水で湿らせ, 硫酸第二鉄試液 1 ml を加えるとき, 5 分以内に赤色(cherry-red)に発色し, やがて紫色となる。

FCC 確認試験

試料約 5 mg を試験管に入れ, 水 5 ml, 新たに調製したナフトレゾルシノールエタノール溶液(1:100) 1 ml, 及び塩酸 5 ml を加える。この混液を沸騰するまで加熱し, 穏やかに 3 分間沸騰させた後約 15 まで冷却する。試験管の内容物を水 5ml を用いて 30 ml の分液漏斗に移し, イソプロピルエーテル 15 ml で抽出する。試料を用いないで同様の操作を行い, 対照とする。イソプロピルエーテル層は, 対照よりも紫色が濃い。

アルギン酸カルシウム

Calcium Alginate

CAS: [9005-35-0]

含量 本品を乾燥したものは、アルギン酸カルシウム 89.6～104.5%を含む。

性状 本品は、白～黄白色の繊維状、粒状、又は粉末である。

確認試験 (1)「アルギン酸アンモニウム」の確認試験(1)、(2)を準用する。

(2) 本品は、カルシウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1)水不溶物 2.0 %以下 (乾燥物換算)

「アルギン酸アンモニウム」の純度試験(1)を準用する。

(2) 鉛 5 µg/g 以下 (1.0 g, 第2法, 比較液 鉛標準液 2.0 ml)

(3) ヒ素 As₂O₃として 4.0 µg/g 以下 (0.50 g, 第3法, 装置B)

乾燥減量 15%以下 (105 , 4時間)

微生物限度

微生物限度試験法により試験を行うとき、本品 1 g につき、細菌数は 5,000 以下である。また大腸菌は認めない。

本品 50 g をリン酸緩衝液 450 ml に加え、高速ブレンダーで均一化する。

定量法 「アルギン酸」の定量法を準用する。

0.25mol/l 水酸化ナトリウム溶液 1 ml = 27.375 mg アルギン酸カルシウム

他の規格との比較

		本規格	JECFA(2)	FCC(11)	アルギン酸 Na
含量		89.6 ~ 104.5% (乾燥)	同左	同左	90.8 ~ 106.0
性状 (色)		白 ~ 黄白色	白 ~ yellowish brown	白 ~ 黄	白 ~ 帯黄白色
確認試験	Ca ²⁺ でゼリー状 硫酸で沈殿しない 硫酸で沈殿 カルシウム塩の反応 硫酸第二鉄反応 ナトリウム呈色	設定 設定 設定せず 設定 設定せず 設定せず	設定 設定 設定せず 設定 設定 設定せず	設定 設定 設定 なし 設定せず 設定	設定 設定 設定 設定せず 設定せず
純度試験	水不溶物 鉛 ヒ素 乾燥減量	2.0%以下 5 µg/g 以下 4.0 µg/g 以下 15%以下	同左 同左 同様 同左	設定せず 同左 同左 同左	設定せず 重金属 20 µg/g 以下 4.0 µg/g 以下 同左
微生物限度	細菌数 大腸菌 酵母とカビ サルモネラ	5,000 以下 認めない 設定せず 設定せず	同左 同左 認めない 認めない	設定せず 設定せず 設定せず 設定せず	設定せず 設定せず 設定せず 設定せず

確認試験(1)は JECFA, FCC と同じで、「アルギン酸」に倣った。アラビアガム, カルボキシメチルセルロースナトリウム, カラギーナン, ゼラチン, ガティガム, カロブビーンガム, メチルセルロース, トラガントガムと区別する。

確認試験(2)も, JECFA, FCC と同じで、「アルギン酸」に倣った。寒天, カルボキシメチルセルロースナトリウム, カラギーナン, ペクチン, ゼラチン, カロブビーンガム, メチルセルロース, デンプンと区別する。

定量法は, 加水分解して生成する二酸化炭素を定量し, それと平均分子量(実測値)から求める。1 構成単位当たりの理論値が 195.16 であるが, 実測値は, 219 である

参考

JECFA 確認試験

試料 1~5 mg を水で湿らせ, 硫酸第二鉄試液 1 ml を加えるとき, 5 分以内に赤色(cherry-red)に発色し, やがて紫色となる。

FCC 確認試験

試料約 5 mg を試験管に入れ, 水 5 ml, 新たに調製したナフトレゾルシノールエタノール溶液(1:100) 1 ml, 及び塩酸 5 ml を加える。この混液を沸騰するまで加熱し, 穏やかに 3 分間沸騰させた後約 15 まで冷却する。試験管の内容物を水 5 ml を用いて 30 ml の分液漏斗に移し, イソプロピルエーテル 15 ml で抽出する。試料を用いないで同様の操作を行い, 対照とする。イソプロピルエーテル層は, 対照よりも紫色が濃い。

3) 製造方法

カジメ, アラメ, ワカメ, コンブなどと同じ褐藻類のうち, 含量が多く, 大量に繁茂するものを原料とする。チリの *Lessonia*, 米国西海岸の *Macrocystis*, 南アフリカの *Ecklonia*, オーストラリアの *Durvillaea*, 北欧の *Ascophyllum*, *Laminaria hypreborea*, *Laminaria digitata* などである。原料藻を乾燥, 粉碎し, 水洗後うすい酸性溶液に浸して塩化ナトリウムなどの可溶性塩類, 色素, 可溶性たん白質などを除去した後, アルカリ塩溶液を加えて加温抽出する。抽出されたアルギン酸塩は水を加えて希釈後ろ過し, 漂白後希硫酸を加えてアルギン酸として沈殿させる。ゲル状の沈殿を集め, メタノールに懸濁し, 目的とするアルカリ塩を加えて中和して希望するアルギン酸塩を得, 圧搾してメタノールを除き, 乾燥, 粉碎する(13)(26)(32)。

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見 (26) (27) (29) (32) (40) (46) (47)

本報告の対象物質であるアルギン酸のカリウム塩、アンモニウム塩は、現在食品添加物として指定されているアルギン酸ナトリウムと同様粘ちょう液を形成することから、現在アルギン酸ナトリウムが使用されている、乳飲料、ドレッシングなど粘ちょう食品の増粘剤、安定剤、分散剤として使用することができる。また、カルシウム塩（塩化物、リン酸塩、クエン酸塩、炭酸塩など）との組み合わせ使用によって冷菓、人工イクラ、ゼリー、食肉加工品などにおけるゲル化剤、結着剤、賦形剤、オニオンリング、人工フカヒレなどにおける被膜剤などとして利用できる。ほかに、アルギン酸カリウム摂取の健康効果として、食餌性ナトリウム摂取による血圧の上昇を抑える作用も高血圧自然発症ラット（SHR）において報告されている（43）。

アルギン酸カルシウムは上述のように、アルギン酸ナトリウムなどのアルカリ金属塩溶液にカルシウム塩を加えることにより生成し、当該溶液をゲル化させるのでゲル化剤、結着剤、賦形剤、被膜剤などとして様々な食品に、実質的に使用されて来たといえる。製品としてのアルギン酸カルシウムの利用についても、アルギン酸ナトリウム溶液への添加により溶液の粘度を高め（図4 - 1）、顕著に高いチキソトロピックな粘性（第3.1）物理化学的性質の項を参照。）を示すことから（図4 - 2）種々の食品の増粘剤、安定剤、乳化剤として有用である。さらに、アルギン酸カルシウム単独使用で麺類の改質剤、錠剤製品の崩壊剤などとして有用である。

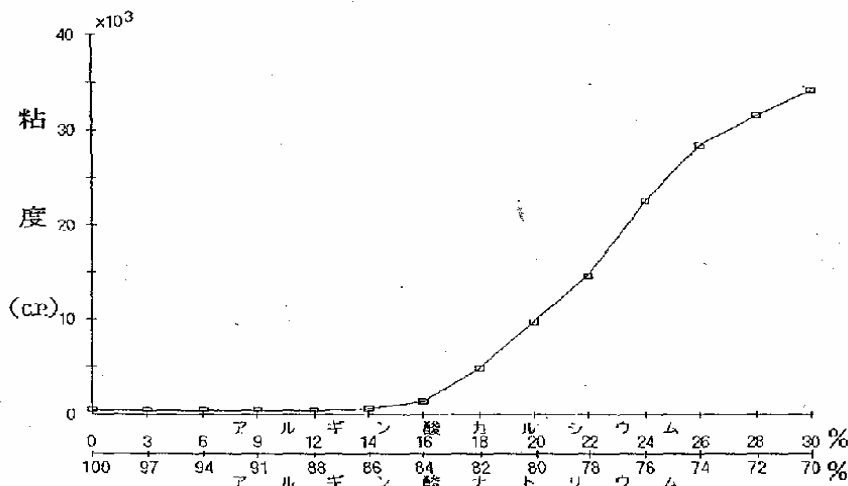


図4 - 1 アルギン酸ナトリウムおよびカルシウムの混合による粘度変化 (47)

(アルギン酸ナトリウム+アルギン酸カルシウム = 1%水溶液)

注：アルギン酸カルシウム濃度が30%を超えると粘度は測定できなくなる。

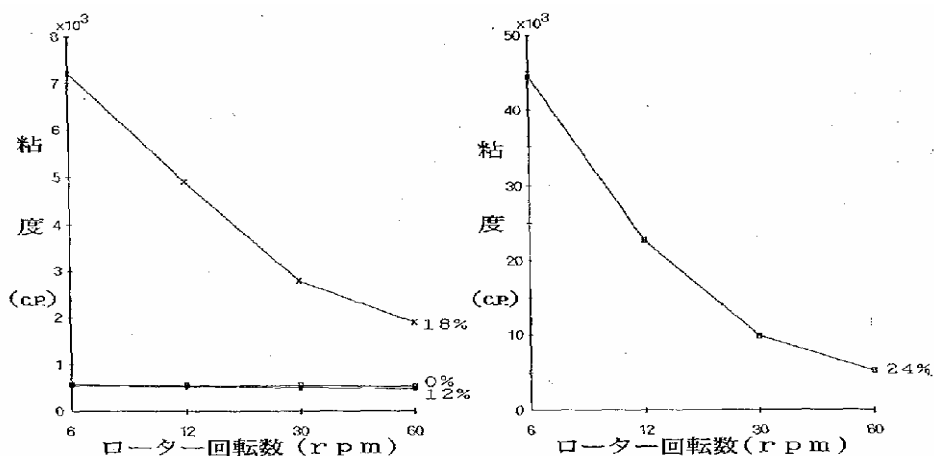


図4 - 2 アルギン酸ナトリウム及びカルシウムの混合による粘性挙動 (47)
(アルギン酸ナトリウム+アルギン酸カルシウム = 1%水溶液)

アルギン酸塩のような水溶性高分子物質はほかに、寒天、ゼラチン、でん粉、カラギーナン、グアーガムなどがあるが、アルギン酸塩は、カルシウムなど2価以上の金属を介して強固な架橋を形成して不溶性になり、耐熱性のゲルや被膜を形成する、カルボキシル基、水酸基を多く有しているので中性領域での親水性が高い、大きな側鎖がないので溶液が滑らかである、多様なM/G比製品があり、ゲル強度の異なる多様な食品をつくることのできる、などの特徴がある。

(2) 食品への利用試験

(2)-1 アルギン酸カリウム

ア. ミルクコーヒー (46)

原料配合(重量比): ミルク 50%、砂糖 15%、ブドウ糖 10%、乳化剤 0.15%、リン酸三ナトリウム(1%) 0.2%、アルギン酸カリウム(2%) 2.5%、コーヒー抽出物 20%、合計 100%。

対照として、上記配合からアルギン酸カリウムを除いたもの(ブランク)及びアルギン酸カリウムの代わりにアルギン酸ナトリウムを加えたもの(同一濃度)を作成した。

調製: 攪拌下にミルクを加熱し、ブドウ糖、乳化剤、リン酸三ナトリウムを加える。次いで、アルギン酸カリウムとコーヒー抽出物を加える。ホモゲナイザーで2分間攪拌した後、容器に充填、殺菌冷却してミルクコーヒーを得る。

結果: 各試作品について、粘度、油球の分散状態(顕微鏡観察)及びコク(官能評価)を調べた結果、アルギン酸カリウムはアルギン酸ナトリウムと同様にミルクコーヒーの油球分散、コク味付けに効果があることが確認された(第4 - 1表)。

第4 - 1表 ミルクコーヒーへのアルギン酸カリウム添加効果

	粘 度 (c p)	油球の分散	コ ク
ブ ラ ン ク	2 . 1	不 良	不 足
アルギン酸カリウム 0.05%	3 . 2	良 好	良 好
アルギン酸ナトリウム 0.05%	3 . 2	良 好	良 好

イ . アイスクリーム (46)

原料配合 (重量比) : 全脂乳 40%、全脂練乳 33.3%、40%生クリーム 15%、砂糖 2.78%、乳化剤 0.28%、アルギン酸カリウム 0.36%、香料 0.11%、メタリン酸ナトリウム 0.09%、水 8.08%

対照として、上記配合からアルギン酸カリウムを除いたもの(ブランク)を作成した。
調製 : 攪拌下に全脂乳、全脂練乳、生クリーム、メタリン酸ナトリウムを加えて加熱する。
砂糖、アルギン酸カリウム、乳化剤、香料を混合し、前記溶解液に加え溶解する。この溶解液を冷却下にホモゲナイザーで攪拌・均質化した後フリーザーで冷却してアイスクリームを得る。

結果 : 試作品について、オーバーラン性 (空気含有性)、テクスチャー (食感)、耐ヒートショック (常温に置いた時の外形変化) を調べた結果、アルギン酸カリウムの添加は有用であることが確認された (第4 - 2表及び図4 - 3)。アルギン酸カリウムは原料乳製品中のカルシウム塩と反応し製品のゲル化に効果があったものと考えられる。

第4 - 2表 ミルクコーヒーへのアルギン酸カリウム添加効果

	無 添 加	添 加
テクスチャー	不 良 (重く、硬い)	良 好 (ソフト)
耐ヒートショック性 (20 、 30 分)	表面が融解し型崩れする	保存性良好

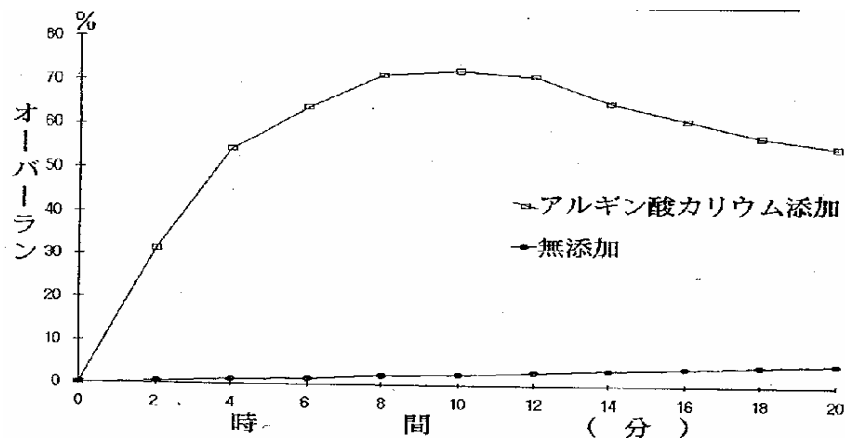


図4 - 3 アイスクリームへのアルギン酸カリウム添加によるオーバーラン性傾向

ウ．耐熱寒天入りデザート（46）

原料配合（重量比）：寒天 1%、アルギン酸カリウム 0.3%、水 98.7%

対照として、上記配合からアルギン酸カリウムを除いたもの（ブランク）ものを作成した。

調製：水に寒天、アルギン酸カリウムを加え10分間煮沸溶解する。この溶解液をバットに流し込み冷却ゲル化の後、1cm角のサイコロ状に切る。次に、乳酸カルシウム0.4%を含むシロップ（pH3.5）に上記ゲル化物、缶詰果物などを入れ、ポリプロピレン製容器に充填しゼリー状デザートを得る。

耐熱性試験：上記寒天デザートを90℃の熱湯に30分間浸漬し加熱殺菌した。

結果：試作品について、保形性、食感、ゲル強度を調べた結果、アルギン酸カリウム添加品は耐熱性があることが確認された。（第4-3表）

第4-3表 寒天ゲルへのアルギン酸カリウム添加効果

	殺菌後の状態		
	保型性	食感	ゲル強度
寒天のみ	融解	-	-
寒天+アルギン酸カリウム	良好	良好	820g/cm ²

以上のほか、カルシウム塩との反応によるゲル化効果を生かし球形ゼリーの調製、ジャガイモでんぷん糊の老化（保存による 化）防止効果に係る試験例がある（46）。

(2)-2 アルギン酸カルシウム

ア．麺類（33）

製麺：準強力粉1000gに対し、アルギン酸カルシウム10gを粉体混合し、粉末かんすい10g、食塩10g、水350g、99%エタノール20gを練り水に配合し、ミキサーで15分間こね、常法により圧延、切出し（最終麺厚み1.4mm、切刃#20角刃）を行って得られた中華麺120gをポリ袋で密封し、20℃で24時間麺線熟成を行い、生中華麺を得た（実施例1）。比較対照品としてアルギン酸カルシウムを加えない以外は上記と同様に生中華麺を得た（比較例1）。

評価方法：実施例1、比較例1、それぞれの中華麺を沸騰水中で2分30秒間茹で上げ、ラーメンスープの入ったどんぶりに移し、パネラー20人に麺の食感、伸びの抑制、食味を尋ねた。評価はそれぞれ、極めて良いものを10点、かなり良いもの9点、やや良いもの8点、普通を7点、やや悪いものを6点、かなり悪いものを5点、極めて悪いものを4点とし、パネラー20人の平均値を求めた。

結果：アルギン酸カルシウムを添加した中華麺（実施例1）は無添加品（比較例1）に比べて麺の食感、伸びの抑制に優れ、食味への影響も問題がなかった。

第4 - 4表 中華麺へのアルギン酸カルシウム添加効果

	実施例 1	比較例 1
食 感	9	6 . 4
伸びの抑制	8 . 9	4 . 6
食 味	7	6 . 8
合計のポイント	24 . 9	17 . 8

イ．錠剤 (47)

錠剤の作成：賦形剤として乳糖、崩壊剤としてアルギン酸カルシウムのほか比較対照デンプン(コーンスターチ)カルボキシメチルセルロースカルシウム(カルシウム - CMC)(錠剤中の添加量：0、5、10、15、25%) 易溶性薬剤のモデルとしてプロムチモールブルー (BTB) を用いて錠剤 (0.5 g/錠剤) を作成した。

崩壊および溶出試験：恒温槽内、攪拌子を用いて予め37℃に加熱した蒸留水800mlに検体錠剤6錠をいれ、錠剤が崩壊するまでの時間を記録すると共に、液をサンプリングしBTB濃度を波長430nmの吸光度により測定した。

結果：配合濃度別の崩壊時間(図4-4) 崩壊剤配合濃度10%における経時的なBTB溶出濃度においてアルギン酸カルシウムは上記比較対照物と同等の崩壊性を有することが確認された。

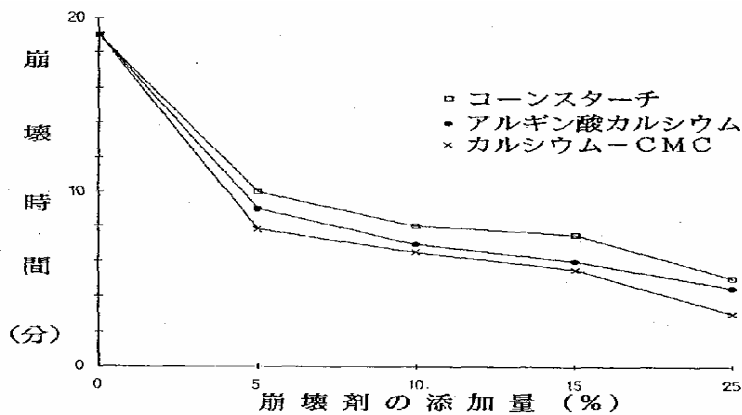


図4 - 4 乳糖錠剤の崩壊剤添加と崩壊時間 (47)

2) 食品中の安定性

前述のように(第3.1項 物理化学的性質) アルギン酸カリウム塩、同アンモニウム塩は水溶性であって、中性領域で安定であるが酸性下ではアルギン酸が析出し膨潤状態を経て不溶性になる。また、上記アルギン酸塩はカルシウムなど2価以上の陽イオンが存在すると、分子鎖同士が結合しゲル状態になる。また、このゲル化には共存する有機酸やキレート能のある物質の存在の影響を受ける。一方、アルギン酸の分子鎖自身は安定であって、高温で長時間加熱しない限り分解することはない。すなわち、

アルギン酸カリウム塩、同アンモニウム塩は酸性食品（例えば炭酸飲料）では不溶性のアルギン酸になるが、中性 - アルカリ性食品では安定である。また、乳製品などカルシウム塩を含む食品やカルシウム塩を加えた食品ではアルギン酸カルシウム塩になり粘性を高める。一方、アルギン酸カルシウムは水に難溶性であるが、アルカリやカルシウムと結合性の高い物質が共存するとゲル化を経て水溶性のアルカリ金属塩に変化する。一方上記いずれのアルギン酸塩でも分子鎖自身は安定で、分解したり他の食品成分と反応することはない。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

アルギン酸アルカリ金属塩はカルシウムイオンと難溶性のアルギン酸カルシウムを生成することから、カルシウムバランスの検討が行われている。すなわち、健康成人に一日 8 g のアルギン酸ナトリウムを与え、1 週間にわたり通常食品からのカルシウムの吸収をしらべたところ、アルギン酸によるカルシウムの吸収阻害は認められない(48)。

また、水溶液では腸管からの吸収が高くないリボフラビン 5 リン酸は、アルギン酸ナトリウム 2 % 水溶液は無添加溶液に比べて、50%程度吸収が大きいことがヒトにおいて（尿へのアルギン酸ナトリウム排泄量で比較、5 人の平均値）示されている(21)。この吸収促進はアルギン酸ナトリウムのチクソトロピックな性質(3.1)物理化学的性質の項参照)に基づくと考えられていることから、同様の効果がアルギン酸カリウム、同アンモニウム塩でも認められる可能性がある。

5 . 体内動態

1) 吸収

アルギン酸ナトリウムの吸収を調べるために、24 時間絶食した 10 週令のラットに ^{14}C -標識アルギン酸ナトリウムを 10%含有した飼料を投与し、17 時間後に屠殺して試験に供した。投与したアルギン酸の 85.6-91.4%が糞中から回収された。尿(0.11-0.16%)、血漿(0.002-0.007%)及び呼気中(0.21-0.42%)から回収された ^{14}C 放射活性によるとアルギン酸ナトリウムの消化管からの吸収は無視しうる位に少なかったと判断される。なお、この実験では投与された標識放射能の 10-15%が検出されていないが、その理由として著者らは糞からの回収が不十分であったとしているが、標識化合物の消化管組織に沈着している可能性も否定できない(12)(20)(29)。

2) 分布

3-4 週令の CF1 系マウスを用いて、アルギン酸プロピレングリコール(PGA)の消化管からの吸収と分布及び排泄を調べた Sharratt & Dearn の研究によると、アルギン酸残基を ^{14}C で標識したもの(PGA*)とプロピレングリコール残基に ^{14}C 標識したもの(*PGA)の 2 種について、強制経口投与して、1 時間後から 5 日後にわたって測定した。PGA* 5g/kg を投与したマウスのオートラジオグラフから放射活性は実験を終了した投与後 5 日目迄の全期間に亘って消化管の内容物に限定された残留が認められた。これに対して、*PGA 1g/kg 投与では 2 時間迄の初期に明確な量の放射活性が肝に認められ、より弱い均等な放射活性が中枢神経系を除く、他の器官及び組織に認められた。肝の放射活性は投与約 4 時間後で最高に達し、3 日後には大きく減少して、5 日後には検出されなかった。その他の器官における放射活性は 3 日後には検出されなかった。一方、*PGA を投与した動物からは 5 日後に放射活性は認められなかった。これに対して、PGA* を投与したマウスではこの時点で直腸に極僅かな放射活性が見られた。

以上、投与量から考えるとアルギン酸プロピレングリコールは一部プロピレングリコールとアルギン酸に加水分解され、生じたプロピレングリコールは吸収されて、その代謝物は通常のエネルギー生成経路に入るものと考えられる。一方、アルギン酸は上記の加水分解を受けなかったものと共に糞中に排泄されると結論されている(24)(29)。

3) 代謝

Nilson and Wagner はマウス、ラット、ニワトリ、モルモット、ネコを用いた研究の結果から、投与したアルギン酸は一部消化されるが、この見かけ上の消化性は細菌の作用によるものであろうと結論している(29)。

4) 排泄

中村らは、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム

ムについて、日本人のアルギン酸又はその塩類の1日摂取量の50倍量に当たる90.4 mg/kg を体重130-150gのWistar系雄性ラット、一群3匹の4群にそれぞれ強制経口投与して、消化管からの吸収と排泄を調べた研究によると、投与されたアルギン酸及びその塩類の72.7-79.3%が未変化のまま3日以内に糞中に検出された(41)。このことは吸収の項で述べたHumphrey等の C^{14} 標識化合物を用いた実験で85%以上が糞中に検出された報告とほぼ同様の結果であると述べている(20)。また、血清中のNa、K、Caのバランスには殆ど影響を与えていない結果を得ている(41)。

6 . 安全性

1) 単回投与毒性試験

アルギン酸アンモニウム、カリウムおよびカルシウムの急性毒性に関しては、アルギン酸カリウムおよびカルシウムをマウスに単回経口投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はそれぞれ 5,000mg/kg 体重以上と報告されている (42)。また、投与経路が食品添加物を摂取する経路とは異なるがアルギン酸カルシウムを静脈内あるいは腹腔内に投与した試験が実施されており、LD₅₀ 値はそれぞれ 64mg/kg 体重あるいは 1,407mg/kg 体重と報告されている (1) (29)。なお、JECFA ではアルギン酸およびアルギン酸のアンモニウム、カリウム、カルシウムおよびナトリウム塩を一括して評価しており、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウムに関してはラットに単回経口投与した試験が実施されている事から、これらの成績も併せて急性毒性を推測することとし、それらの LD₅₀ 値はそれぞれ 5,000mg/kg 体重以上と報告されている (1) (35)。また、アルギン酸やアルギン酸ナトリウムに関しても静脈内あるいは腹腔内に投与した試験が実施されており、アルギン酸をラットの腹腔内へ投与した場合の LD₅₀ 値は 1,600mg/kg 体重と報告されている。一方、アルギン酸ナトリウムでは、ラット、マウスあるいはウサギの静脈内への投与で LD₅₀ 値はそれぞれ 1,000mg/kg 体重、200mg/kg 体重以下あるいは約 100mg/kg 体重、マウスの腹腔内への投与における最小致死量は 500mg/kg 体重と報告されている (1) (12) (29)。

2) 反復投与毒性試験

アルギン酸アンモニウム、カリウムおよびカルシウムの安全性に関してはアルギン酸カリウムを 0、2、4 および 5% の濃度で混合した飼料をラットに 2 週間投与した結果、5% 群で緩下作用がみられたが、アルギン酸カルシウムでは同用量をラットに投与しても 5% 群においてはこのような作用は認められなかったと報告されているのみであった (1) (12) (29)。単回投与毒性試験の項でも記載したが、JECFA はアルギン酸およびアルギン酸のアンモニウム、カリウム、カルシウムおよびナトリウム塩を一括して評価していることから、これらの物質の安全性に関してもアルギン酸およびアルギン酸ナトリウムの試験成績から推測することとした。アルギン酸では、1 群 5 匹のラットに 5、10 および 20% の濃度で混合した飼料を 2 カ月間投与した結果、20% 群で摂餌量と体重増加量の減少がみられたが、10% 以下の群では影響はみられなかったと報告されている (1) (12) (29)。アルギン酸ナトリウムに関しては、ラット、マウスおよびイヌを用いた試験が実施されており、ラットでは、各群それぞれ 6 匹に 5、10、20 および 30% の濃度で混合した飼料を 10 週間投与した結果、20 ならびに 30% 群では試験開始 2 週間で栄養失調が原因と考えられる死亡動物が増加したが、10 ならびに 5% 群では生存率に差はみられず、10% 群で軽度体重増加抑制が見られたのみで、5% 群では体重増加にも影響は認められなかったと報告されている (1) (12)。また、1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに低粘度のアルギン酸ナトリウムを 0 (対照群) 5、15 および 45% の濃度で混合した飼料を 4 週間あるいは 13 週間投与した試験が実施されており、45% 群では試験開始第 1 週から脱毛がみられ、最終

的には完全に被毛は消失、また、このグループでは実験開始初期に激しい下痢が認められるとともに、著しい発育遅延が認められたが、15%群では第1週で排泄物に軽度な異常が認められたのみで、発育に関して影響は認められなかったと報告されている。13週間試験の最後の2週間、飼料に混合していたアルギン酸ナトリウムのバッチを変更した結果、15%群で摂餌量が減少するとともに体重も急激に減少し、試験の終了時においても回復は見られなかったと報告されている。しかし、血液学的検査では、異常は認められなかったとも報告されている。摂餌量100g当たりの糞の量は、アルギン酸ナトリウムを投与したラットにおいて著しく増加し、剖検時の肉眼的検査において、盲腸の肥大が認められ、15%群では盲腸内容物の充満の有無に係らず重量の有意な増加が認められたと報告されている。組織学的検査では、15%群で10匹中6匹の雄および10匹中2匹の雌で肥厚した腎盂上皮下および腎乳頭上皮下にカルシウムの沈着が観察され、また、10匹中6匹の雄および10匹中3匹の雌において肥厚した膀胱粘膜上皮に乳頭腫様過形性が認められたと報告されている(1)(12)(29)。さらに、1群10匹の雄性ラットにアルギン酸ナトリウムを0(対照群)および5%の濃度で混合した飼料を最長で128週間投与した試験では、5%群の生存率、体重、摂餌量や飲水量は対照群と比べ差は見られず、肉眼的検査においても異常は観察されなかったと報告されているが、但し、組織学的検査は実施されていないと報告されている(1)(12)(29)。

マウスでは、1群雌雄各75匹のSwissマウスにアルギン酸ナトリウムを0(対照群)あるいは25%の濃度で混合した飼料を89週間投与した試験が実施されており、被験物質投与群で有意な体重増加抑制が雄で8週以降、雌では20週以降認められ、また、飲水量が対照群と比べ5~10倍に増加、尿検査では尿量は著しく増加し、pHはアルカリ側に傾き、比重は低下、8匹の雄および2匹の雌においては尿により被毛が汚染されていたと報告されている。さらに、血液生化学的検査では尿素窒素が特に雄で著しく増加、肉眼的検査では結腸および盲腸に肥大がみられ、臓器重量では肝臓および腎臓重量が増加するとともに、結腸および盲腸においては内容物の有無に係らず重量が増加していたと報告されている。組織学的には雌において尿細管内に石灰沈着が観察され、また、雌において腎盂や遠位尿細管の拡張が観察されるとともに、その上皮においては過形成や肥大が認められ、さらに、膀胱では粘膜下への円形細胞浸潤が雌雄ともに増加したと報告されている。しかし、石灰沈着を除くその他の変化は可逆的であり、87週で被験物質の投与を中止した動物においては2~5週以内に病変の大部分が消失したと報告されている。なお、石灰沈着は被験物質の投与を中止しても回復期間中には軽減しなかったとも報告されている(1)(12)(34)。

イヌでは、1群雌雄各6匹のビーグル犬にアルギン酸ナトリウムを0(対照群)、5および15%の濃度で混合した飼料を1年間投与した試験が実施されており、体重および一般状態に明らかな影響は認められず、定期的実施した血液学的検査や試験終了時に実施した尿検査ならびに尿素窒素、血糖および血清アルカリフォスファターゼにおいても測定値は正常の範囲内であり、さらに、肉眼的検査や病理組織学的検査においても被験物質投与に起因した影響は認められなかったと報告されている(1)(12)(29)。

3) 変異原性

(1) まとめ

アルギン酸塩類の変異原性試験に関しては、遺伝子突然変異試験ならびに染色体異常試験の2種類の試験が行われている。前者では Ishidate ら(17)(44)による Ames 試験がアルギン酸ナトリウム及びアルギン酸プロピレングリコールについて実施されており、Stanford Research Institute(28)からはアルギン酸プロピレングリコールについて host-mediated assay(宿主経由法)法を用いた in vitro 試験並びに mitotic recombination frequency test 法による検索が行われている。また、Litton Bionetics Inc.からは、アルギン酸カリウム(30)ならびにアルギン酸アンモニウム(31)について酵母(*Saccharomyces cerevisiae*D4)及びサルモネラ菌(*S. typhimurium* TA-1535, TA-1537, TA-1538)を用いて組織ホモジネートの添加及び非添加の両系を用いて突然変異原性につき検索を行っている。一方、後者では Ishidate ら(17)(44)はアルギン酸ナトリウム及びアルギン酸プロピレングリコールについて、Larripa ら(18)はアルギン酸ナトリウムについて哺乳動物培養細胞法による染色体異常の発現の検索が、また Epstein ら(16)は優性致死突然変異の発現についての検索が、また、Stanford Research Institute(28)からはアルギン酸プロピレングリコールについて優性致死突然変異試験が行われている。その結果、実施されたすべての試験において、変異原性は認められていない。

アルギン酸塩類は元来溶解性不良で生体にとって低吸収性の物質であることが分かっている。これらの結果を踏まえて、JECFA 報告(WHO Food Additive Series : 30)においても変異原性は陰性と判断している(12)。

(2) 個別データ

アルギン酸塩類の変異原性については下記の試験報告がある。

遺伝子突然変異誘発性に関しては Ishidate ら(17)(44)による *S. typhimurium* を用いた Ames 試験の成績がある。TA92, TA1535, TA100, TA1537, TA94, 及び TA98 を用いて肝ミクロゾーム(S-9mix)非存在下ならびに存在下での試験がある。試験はアルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸プロピレングリコールについて6段階の濃度でそれぞれ最高濃度 10.0mg/plate で実施した結果では、そのいずれにおいても変異原性は認められていない。Stanford Research Institute の試験報告書(28)によると、アルギン酸プロピレングリコールについて、host-mediated assay 法(宿主経由法)により *Salmonella typhimurium* G-46 及び TA-1530 ならびに *Saccharomyces cerevisiae* D-3 を用いて3段階の濃度で急性ならびに亜急性試験を行っているが、いずれの菌株についてもすべての試験で変異原性は認められていない。また、Litton Bionetics Inc.から FDA への2つの報告(30)(31)がなされている。前者(30)の報告では、アルギン酸カリウムの変異原性についてイースト菌株として *Saccharomyces cerevisiae* D4 を、細菌株として *Salmonella typhimurium* TA-1535, TA-1537 及び TA-1538 を用い、ICR マウス、SD ラット及び *Macaca mulatta* の肝、肺、精巢組織から調製した組織ホモジネート及び上清の添加及び非添加の両系について、被検物質の濃度5%で試験を行っているが、その結果

は、いずれも変異原性を示さなかった。また、後者(31)の報告では、アルギン酸アンモニウムについて前者と全く同一菌株を用いて全く同様の試験を行っているが、アルギン酸アンモニウムにおいても変異原性は全く認められていない。

染色体異常試験は Ishidate ら(17)(44)はアルギン酸ナトリウム及びアルギン酸プロピレングリコールについてチャイニーズハムスター肺培養細胞(CHLcells)を用いて最高濃度1.0mg/ml で実施しているが、いずれの試験でも異常を認めていない。また、Larripa ら(18)はチャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHOcells)を用いてアルギン酸の1, 50, 100 µg/ml の濃度で染色体異常の発現を検査したが、その結果は陰性であった。また、Epstein ら(16)は優性致死法により ICR/Ha Swiss mice を用いてその染色体損傷の有無をアルギン酸 82, 200 及び 1000mg/kg 体重を腹腔内注射して検索しているが、陰性結果を得ている。また、Stanford Research Institute (28) では、アルギン酸プロピレングリコールについて cytogenetic assay 法によりラット骨髄細胞の有糸分裂中期染色体への影響を3段階(30、2500、& 5000mg/kg)の用量で6、24 および 48 時間後に屠殺しての検索やヒト肺培養細胞有糸分裂後期染色体への影響を3段階(10、100、1000 µg/ml)の濃度で42時間培養しての検索ではともに陰性の結果を得ている。さらに、優性致死法による検索結果もまったく陰性の結果を得ている。

4) 発がん性

(1) まとめ

アルギン酸塩類の発がん性試験の報告は、変異原性が認められないこともあって、研究報告は少ない。長期毒性試験による腫瘍発生の報告も病理組織学的検索が行われていない場合が少なくなく、データは乏しい。発がん性試験を銘うった Epstein ら(15)のマウスを用いた研究は、発がん性を認めないと報告しているが、高用量群動物の生存率の低さや実験期間の短さ等から、JECFA から発がん性を評価するに耐えないとされている。

一方、長期毒性試験のデータとして、Til ら(34)のマウスに25%アルギン酸ナトリウムを89週間投与した実験がある。全身諸臓器について組織学的に検索が行われており(反復投与毒性試験の項参照)蛋白質か粒状物質の沈着と軽度の膀胱炎、粘膜及び粘膜下組織の肥厚がみとめられるが、Feron らがラットで認めた膀胱粘膜の肥厚(12)と比較すると変化は軽度で、分裂亢進の証拠はなく過形成変化から腫瘍につながる変化とは考えないとしている。その他の諸臓器にも発がん性を示す所見は認められないとの判断を下しており、Feron ら(1967)の、ラットに15%アルギン酸ナトリウムを13週間投与した実験では、膀胱上皮の肥厚が雄6/10、雌3/10例に認められたとの報告があるが、Til らの検索(34)ではマウスの膀胱上皮の肥厚は軽度で腫瘍との関連は認められないとしている。

変異原性試験が陰性であることとあわせて、乏しいながらこれら発がん性検索データを総合すると、アルギン酸ナトリウムあるいはその塩類には発がん性は認められないと判断される。

(2) 個別データ

アルギン酸塩類の発がん性試験に関するとした報告は僅かに1報を認めるのみで、しかも最

近のものではない。長期毒性試験自体が少なく、存在しても病理組織学的に検索されていない場合が多い。文献的に認められたものは、Epstein, S.S.等は、アルギン酸の10及び100mg/ml浮遊液及び溶媒をICR/HaSwiss幼若マウスの頸部皮下に0.1、0.1、0.2&0.2mlを1,7,14、及び21日に注射し49から53週にかけて実験を終了し組織学的に検索している(15)。その結果では、49週に剖検した1匹のマウスにリンパ腫の発生を認めたほかには腫瘍の発生を認めていない。ただ、この報告に対してJECFA第37回会議の報告であるWHO Food Additives Series: 30(12)では、この報告では高用量群マウスの生存率が低く実験期間も短いことから、この実験結果からアルギン酸の発がん性を評価することは適当でないとしている。

このほかには、上記JECFAの報告書(12)にFeronら(1967)による未発表報告として、15%アルギン酸ナトリウム13週間投与ラットの亜慢性毒性試験では、雄6/10、雌3/10例の膀胱粘膜に組織学的に肥厚を認めたとの記載がある。

一方、Til et al.(1986)(34)の25%アルギン酸ナトリウムをマウスに89週間投与した実験では、軽度の膀胱炎とともに粘膜及び粘膜下組織の肥厚と蛋白性の顆粒状物質の沈着を認めているが、膀胱上皮の変化は対照動物と比較して軽度であり膀胱上皮の分裂亢進の証拠はなく、Feronらのラットにおける実験と異なりマウスでは過形成変化をきたすものではないと結論している。その他の臓器を含めて、アルギン酸ナトリウム投与によってマウスでは発がん性を示唆する所見は認められていない。

5) 生殖発生毒性試験

(1) まとめ

アルギン酸アンモニウム、カリウムおよびカルシウムについての繁殖試験や催奇形性試験の報告は確認されなかった。JECFAではアルギン酸およびアルギン酸のアンモニウム、カリウム、カルシウムならびにナトリウム塩を一括して評価していることから、これらの物質の生殖発生に及ぼす影響を我国でも指定添加物として使用されているアルギン酸ナトリウムの成績から推測することとした。雌雄のラットにアルギン酸ナトリウムを0(対照群)あるいは5.0%の濃度で混合した飼料を投与した二世世代繁殖性試験が実施されており、被験物質投与により成長率に有意な差は認められず、生殖能にも異常は認められなかったと報告されている(1)(12)。

その他、アルギン酸に関係した資料として食品添加物に指定されているアルギン酸プロピレングリコールエステルのラットによる二世世代繁殖性試験が実施されており、親動物の受胎率や妊娠関連項目ならびに新生児の授乳や生存率等の成績に異常は認められなかったと報告されている(36)。また、ラット、マウス、ウサギおよびハムスターによる催奇形性試験が実施されており、いずれの動物においても催奇形性は認められなかったと報告されている(36)。一方、反復投与毒性試験で示したアルギン酸ナトリウムをマウスに25%の濃度で89週間混餌投与した試験において実施した病理組織学的検査においても生殖器系に病変が観察されたとの記載は認められていない(1)(12)(34)。

(2) 個別データ

アルギン酸ナトリウムのラットによる繁殖性試験

雌雄各群 20 匹のラットにアルギン酸ナトリウムを 0 (対照群) あるいは 5.0% の濃度で混合した飼料を 2 年間投与し、試験期間中に各群のラットのおおよそ半数を第 1 世代 (F1 世代) を出産させるために交配、また、F1 世代を親動物として、第 2 世代 (F2 世代) を出産させるために交配しており、試験期間中、被験物質投与群の親動物およびその子孫である F1 ならびに F2 世代のいずれにおいても対照群と比べ、成長率に有意な差は認められず、生殖能にも異常は認められなかった。また、親動物および F2 世代の動物において実施した血液学的検査では、その測定値は正常値の範囲内にあり、試験開始 2 年目に剖検した親動物ならびに成長途中に剖検した F1 世代および F2 世代において実施した肉眼的検査や病理組織学的鏡検査においても異常は認められなかった (1)(12)。

アルギン酸プロピレングリコールエステルによる二世世代繁殖性試験

雌雄各群 20 匹のラットにアルギン酸プロピレングリコールエステルを 0 (対照群) あるいは 5% の濃度で混合した飼料を 5~6 カ月間投与した後、各群数匹のラットを第 1 世代 (F1 世代) 出産させるために交配した。そして、F1 世代では対照群雌雄各 7 匹と被験物質投与群雌雄各 10 匹に親動物と同様の飼料を 4 カ月間投与した後、第 2 世代 (F2 世代) を出産させるために交配し、F2 世代においては対照群と被験物質投与群とも雄 9 匹および雌 10 匹に親動物と同様の飼料を投与しており、親動物は 761 日、また、F1 世代では 202 日ならびに F2 世代では 212 日に動物を剖検した。一般状態、死亡率、平均体重、受胎率、妊娠に関連した成績および F1 ならびに F2 世代の授乳や生存率に関連した成績は対照群との間に差は認められなかった。また、血液学的検査は F2 世代においてのみ実施されているが、異常は認められなかった。臓器重量は測定していないが、主要 6 臓器の肉眼的ならびに病理組織学的検査において異常は認められなかった (36)。

アルギン酸プロピレングリコールエステルによる催奇形性試験

妊娠した Wistar 系ラット 24 匹を 1 群とし、各群に 0 (対照群)、7、33、155 および 720 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールエステルを妊娠 6~15 日の間、毎日 1 回、胃ゾンデを用いて強制経口投与し、妊娠 20 日に母動物および胎児に対して肉眼的観察を行い、また、奇形誘発に関する影響を検討したが、母動物ならびに胎児とも被験物質投与に起因した明らかな影響は認められなかった (36)。

アルギン酸プロピレングリコールエステルのマウスによる催奇形性試験

妊娠した CD-1 マウス 22-32 匹を 1 群とし、各群に 0 (対照群)、8、36、170 および 780 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールエステルを妊娠 6~15 日の間、毎日 1 回、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。170 mg/kg 体重までの被験物質投与群では着床数や母動物ならびに胎児の生存率に影響は認められず、観察された臓器や骨格異常数は対照群の動物で自然発生として観察された例数との間に差は認められなかった。780 mg/kg 体重群では母動物に対して毒性影響がみられ、32 例中 7 匹が死亡した。しかし、生存した母

動物および胎児では検査した全ての項目において異常は認められなかった(36)。

アルギン酸プロピレングリコールエステルの子ウサギによる催奇形性試験

妊娠したウサギ 10-15 匹を 1 群とし、各群に 0 (対照群)、8、37、173 および 800 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールエステルを妊娠 6~18 日の間、毎日 1 回、胃ゾンデを用いて強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を帝王切開した。黄体数、着床数、吸収胚数、生存ならびに死亡胎児数および胎児重量は対照群と比べ差は認められなかった。また、被験物質投与群の胎児の肉眼的検査や胎児の内臓ならびに骨格検査でも対照群と比べ差は認められなかった(36)。

アルギン酸プロピレングリコールエステルのハムスターによる催奇形性試験

妊娠したゴールデンハムスター 20-23 匹を 1 群とし、各群に 0 (対照群)、7、33、150 および 700 mg/kg 体重の用量でコーン油に懸濁したアルギン酸プロピレングリコールエステルを妊娠 6~10 日の間、毎日 1 回、胃ゾンデを用いて強制経口投与し、妊娠 14 日に母動物を帝王切開した。母動物への毒性影響あるいは生殖能への影響は認められなかった。また、胎児の検査においても被験物質投与に起因した異常は明らかに出来なかった(36)。

6) 一般薬理試験

放射性ストロンチウム及び数種の金属イオンの消化管吸収に対するアルギン酸ナトリウムの作用については多くの研究が行われている。多数の研究者により、放射性ストロンチウムの吸収はアルギン酸の摂取により大きく阻害されたが、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Ba、Sn、Cd、Mn、Hg の吸収に対するその効果はより少なかった。更に、Pt と Co 吸収に関する効果はほとんど認められなかったと報告されている(19)(29)。

Solandt はアルギン酸ナトリウムが赤血球沈降速度を著名に促進することを見出し、Thienes 等はアルギン酸を適用することにより、出血時間が短縮すると報告している(29)。

アルギン酸カリウムの下剤作用について、1 群 4 又は 5 匹のラットについて、飼料に 0, 2, 4, 5% を添加して 2 週間摂取させた。通常の飼料とは異なるためか、第 1 週の摂取量と糞重量は減少した。従って、結論は最後の 3, 4 日に得られた成果から得たが、アルギン酸カリウムの投与により含水量の多い、かさばった糞が認められた(29)。

7) ヒトについての知見

6 人の健康成人男性が 1 日当り 8g のアルギン酸ナトリウムを 7 日間摂取したが副作用はなかったと報告されている(2)(48)。近年、5 人の健康男性がアルギン酸ナトリウムを 1 日当り 175mg/kg ずつ 7 日間、次いで 1 日当り 200mg/kg ずつ 16 日間摂取した試験結果が報告されている。この試験では、1 日量を 3 回に分け、それぞれを 220ml の蒸留水と急速に攪拌して水性コロイドとし、24 時間水和してゲル化させ、使用前にオレンジジュースを加えて摂取している。摂取期間中アレルギー反応の有無が調査され、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査および大便の通過時間検査 (faecal transit time) が実施されているが、いずれの検査に

についても異常はなかったと記載されている(2)(25)。

更に、この試験では7日間の回復期間を設けられ、最初の7日間の第3日目(3d)と処置最終日(23d)及び回復期間最終日(31d)に以下の検査が実施されている。空腹時血糖、血漿インシュリン、呼気中水素濃度、血液学的検査(Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, Er, Leu, Diff, platelets)、及び生化学的パラメータ(Na, Cl, K, CO₂, urea, LDH, AST, bilirubin, ALP, phosphate, Ca, protein, albumin, creatinine, urate, lipids, cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides)。一般的尿検査は最初の週と投与中の第3週に行われ、糞便採取は第2-6日と第16-20日に実施された。糞便の通過時間、湿重量、乾燥重量、水分含量、pH、潜血、中性ステロール、脂質、揮発性脂肪酸及び胆汁酸を測定した。アルギン酸ナトリウムは糞便の湿重量および乾燥重量を有意に増加させ、糞便中の水分含量を増加させるが、通過時間には影響を示さなかったことから、緩やかな膨潤剤として作用するものと判断されている。糞便のpHは正常範囲にあり、揮発性の脂肪酸は4名で増加したが、1名は減少した。全体及び個々の中性ステロールと全体及び個々の胆汁酸には変化が見られなかった。他に、血液学的、血液生化学的及び尿検査のパラメータに有意な変化は認められなかった(12)。

ナトリウム摂取を制限されている患者3人にアルギン酸15gを1日3回、7日間摂取させたところ、大便中へのナトリウムとカリウムの排泄量が僅かに増加したが、血清中の電解質濃度には変化がなかったと報告されている(2)(22)。この他にアルギン酸ナトリウムを10%含んだアルギン酸45gを6名の本態性高血圧患者に5週間から9週間、浮腫状態にある3名の患者に1週間摂取させたが、いずれの例もよく耐容し、胃腸障害がみられなかったとの報告がある(2)。

経口摂取ではないが、アルギン酸工場で海藻の乾燥粉末およびアルギン酸化合物の粉塵に曝露された208人の作業員について肺過敏症の調査が実施され15人に塵埃吸引に関連する症状がみられ、その中8人には明確な症状が認められたと報告されている(23)。

7. 国際委員会などにおける評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は第 7 回 (1962) および第 17 回 (1973) 会議においてアルギン酸とそのアンモニウム塩, カルシウム塩, ナトリウム塩及びカリウム塩について評価し、第 17 回の会議では 0 - 25mg/kg の ADI を設定している (3)。その後 JECFA は 1992 年の第 39 回会議において追加データを審査し、これら 5 物質は発がん性, 生殖発生毒性, 遺伝毒性がなく、大量反復投与によりラットおよびマウスに盲腸の拡張, 腎盂のカルシウム沈着, 膀胱上皮の過形成が起こる事実を確認している (1)。JECFA はこれらの変化が加工セルローズ類, ポリオール類, 加工でんぷん類などの難吸収性の大量反復投与によりラット, マウスに共通に起こる反応と判断し、これらの物質と同様、アルギン酸とその塩類について「ADI を特定しない」と評価している。なお、JECFA はアルギン酸とその塩類についても大量経口摂取の際に緩下作用が起こる可能性を指摘している (1)。

2) 米国 FDA における評価

米国 FDA はアルギン酸とそのアンモニウム塩, カルシウム塩, カリウム塩およびナトリウム塩を一般に安全な物質 (GRAS 物質) とし、その食品添加物としての使用を認めている (5)(6)(7)(8)。

3) 欧州連合における評価

欧州連合では、アルギン酸とそのアンモニウム塩, カルシウム塩, カリウム塩は一般食品に対し適正使用規範 (GMP) に従った必要量の使用が認められている。(10)

8. 検討委員会における安全性評価と ADI の提案

検討委員会は入手可能な国内外の情報に基づいてアルギン酸のアンモニウム塩、カリウム塩およびカルシウム塩の食品添加物としての使用における安全性について協議した。

1) 一般毒性

検討対象のアルギン酸塩についての単回投与試験および反復投与試験の報告は限られているが、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウムについての知見ならびにアルギン酸カリウム塩とカルシウム塩についての短期投与試験の結果を総合して、3種のアルギン酸塩の一般毒性は低いと判断される。

一般毒性試験において認められた変化は15%アルギン酸ナトリウム添加飼料により2ヶ月以上飼育されたラットおよびマウスに発現した盲腸の拡張、腎盂のカルシウム沈着、膀胱粘膜上皮の乳頭腫状増殖等のみであった。これらの変化は第35回JECFAにおいて加工セルロース、ポリオール、加工でんぷん等の難吸収性炭水化物を大量反復投与した際にラットおよびマウスに共通にみられる影響であり、ヒトにおける有害影響との関連性は低いと評価されている。なお、アルギン酸ナトリウムについては、ビーグル犬を用い5%および15%の添加飼料による1年間の投与試験が実施されているが、泌尿器、消化器を含め投与に基因する影響はみられていない。

2) 変異原性と発がん性

アルギン酸ナトリウム塩、カリウム塩、およびアンモニウム塩について微生物による変異原性試験ならびに培養細胞による染色体異常試験が実施され陰性の結果が得られている。その他アルギン酸およびアルギン酸プロピレングリコールについて実施された優性致死試験の結果も陰性とされている。

発がん性については3つの長期投与試験（ラット2、マウス1）が報告されているのみであるが、いずれにも発がん性を示す知見はないと述べられている。

3) 生殖発生毒性

アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸プロピレングリコールについて実施された生殖発生毒性試験および二世世代繁殖試験はいずれも陰性と報告されている。

4) 体内動態

¹⁴C 標識アルギン酸塩を絶食ラットに経口投与した試験で、アルギン酸塩の消化管からの吸収は著しく低く、大半は糞中に排泄され、尿および呼気中への排泄は1%以下とされている。

5) ADI の提案

以上の知見に基づいて、検討委員会はアルギン酸アンモニウム塩、カリウム塩およびカルシウム塩は消化管から吸収され難い、毒性が低い物質であると評価した。ADI については、添加物としての使用条件を考慮に入れ、JECFA での設定に準じて「ADI を特定しない」とするのが適切と判断した。

9 . 使用基準(案)

アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウムは米国（FDA）においては GRAS 物質であり、特に使用制限がなく、EU においては品質確保の観点から一部の食品への使用が制限されているが、その他の食品には必要量の使用が認められている。（2. 2））FAO/WHO JECFA では ADI（一日摂取許容量）を特定せず(not specified)と評価しており、これらを勘案してアルギン酸塩類の使用基準は設定しないこととする。

なお、アルギン酸ナトリウムはわが国において既に添加物として指定されており、特に使用基準は設定していない。また、フリーのアルギン酸は、別名、昆布類粘質物の名のもとに既存添加物として使用が認められている。

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	Thirty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Naturally Occurring Toxicants	WHO Technical Report Series 828, Geneva 1992
2	Seventh Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation : Emulsifiers, Stabilizer, Bleaching and Maturing Agents	WHO Technical Report Series 281, Geneva 1964
3	Seventeenth Report of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋)	WHO Technical Report Series 539, Geneva 1973 , FAO Nutrition Meetings Report Series 53
4	Food and Drug Administration, HHS	Part 184 Direct Food Substances Affirmed As GRAS, Alginic acid.	21 CFR Ch, § 184.1011 (4-1-03 Edition)
5	Food and Drug Administration, HHS	Part 184 Direct Food Substances Affirmed As GRAS, Ammonium alginate.	21 CFR Ch, § 184.1133 (4-1-03 Edition)
6	Food and Drug Administration, HHS	Part 184 Direct Food Substances Affirmed As GRAS, Calcium alginate.	21 CFR Ch, § 184.1187 (4-1-03 Edition)
7	Food and Drug Administration, HHS	Part 184 Direct Food Substances Affirmed As GRAS, Potassium alginate.	21 CFR Ch, § 184.1610 (4-1-03 Edition)
8	Food and Drug Administration, HHS	Part 184 Direct Food Substances Affirmed As GRAS, Sodium alginate.	21 CFR Ch, § 184.1724 (4-1-03 Edition)
9	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food	Reports of the SCF Twenty-fourth Series 1991
10	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	Consleg: 1995L0002-29/01/2004
11	Institute of Medicine of the National Academies	FCC V Monographs /Ammonium Alginate / Calcium Alginate / Potassium alginate	Food Chemicals Codex Fifth Edition
12	Thirty-ninth Report of the JECFA	Alginic Acid and Its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium Salts	WHO Food Additives Series:30 , WHO, Geneva. 1993 / IPCS
13		Alginic Acid , Sodium Alginate	第7版 食品添加物公定書解説書 1999 廣川書店
14	Food and Drug Administration, Washington,DC Bureau of Food	Evaluation of the Health Aspects of Alginates as Food Ingredients	U.S. Department of Commerce NTIS, PB-265 503, Dec., 73
15	Epstein,S.S., Fujii,K., Andrea,J., Mantel,N.	Carcinogenicity Testing of Selected Food Additives by Parenteral Administration to Infant Swiss Mice	Tox. Appl. Pharmacol. 16, pp.321-334, 1970
16	Epstein,S.S., Arnold, E., Andrea,J., Bass,W., Bishop,Y.	Detection of Chemical Mutagens by the Dominant Lethal Assay in the Mouse	Tox. Appl. Pharmacol. 23, pp.288-325, 1972
17	Ishidate,M., Jr.,Sofuni,T., Yoshikawa,K., Hayashi,M., Nohmi,T., Sawada,M., Matsuoka,A.	Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan	Food Chem. Toxicol. Vol. 22, No. 8, pp.623-636, 1984
18	Larripa,I.B., Mudry de Pargament,M., Lavel de Vinuesa,M., Mayer,M.S.	Biological Activity in Macrocystis Pyrifera from Argentina : Sodium Alginate, Fucoidan and Laminaran. . Genotoxicity	Hydrobiologia 151/152: pp.491-496, 1987
19	Carr,T.E.F., Harrison,G.E., Humphreys,E.R., Sutton,A.	Reduction in the Absorption and Retention of Dietary Strontium in Man by Alginate	Int. J. Radiat. Biol., Vol.14, No.3, pp.225-233, 1968
20	Humphreys,E.R., Triffitt,J.T.	Absorption by the Rat of Alginate Labelled with Carbon 14	Nature, Vol.219, pp.1172-1173, Sep. 14, 1968
21	Levy,G., Rao,B.K.	Enhanced Intestinal Absorption of Riboflavin from Sodium Alginate Solution in Man	J. Pharm. Sci., Vol.61, No.2, pp.279-280, Feb., 1972
22	Feldman,H.S., Urbach, K, Naegele,C.F., Regan,F.D., Doerner,A.A.	Cation Absorption by Alginic Acid in Humans	Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79, pp.439-441, 1952
23	Henderson,A.K., Ranger,A., Lloyd,J., McSharry,C., Mills,R.J., Moran,F.	Pulmonary Hypersensitivity in the Alginate Industry	Scott Med. J., 29, pp.90-95, 1984
24	Sharratt,M., Dearn,P.	An Autoradiographic Study of Propylene Glycol Alginate in the Mouse	Food Cosmet. Toxicol. Vol.10, pp.35-40, 1972
25	Anderson,D.M.W., Brydon,W.G., Eastwood,M.A., Sedwick,D.M.	Dietary Effects of Sodium Alginate in Humans	Food Additives and Contaminants, Vol.8, No.3, pp.237-248, 1991
26	笠原文善, 山口壽, 宮島千尋	アルギン酸の特性と利用法	月刊フードケミカル, 12, p p.59-65, 1999

参考文献

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
27	独立行政法人 水産総合研究センター 中央水産研究所	水産物の利用・加工-(3)海藻類加工品	http://ss.nriis.affrc.go.jp/kakou/suisanbu/tu/3_3.htm
28	Stanford Research Institute	Study of Mutagenic Effects of Propylene Glycol Alginate (71-18)	NTIS, Contract No. FDA 71-267, June, 1972
29	Informatics Inc.	GRAS (Generally Recognized as Safe) Food Ingredients-Alginates	NTIS, Contract No. FDA 72-104, Dec., 1972
30	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound FDA 73-85, Potassium Alginate	NTIS, Contract No. 223-74-2104, June 15, 1975
31	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound FDA 73-23, Ammonium Alginate	NTIS, Contract No. 223-74-2104, June 30, 1975
32	Martin Glicksman	Gum Technology in the Food Industry	Food Science and Technology A Series of Monographs., Academic Press, 1969
33	太陽化学(株)	麵質改良剤及び麵類の製造方法	特許公開2004-147576
34	Til,H.P., Feron,V.J., Immel,H.R., Vogel,W.F.	Chronic (89-Week) Feeding Study with Hydroxypropyl Distarch Phosphate, Starch Acetate, Lactose and Sodium Alginate in Mice	Fd. Chem. Toxic. Vol. 24, No.8, pp.825-834, 1986
35	清水充, 野田勉, 山野哲夫, 山田明男, 森田茂	化学的合成品以外の食品添加物のマウスおよびラットにおける急性経口毒性について	生活衛生(Seikatsu Eisei) 37, pp.215-220, 1993
36		Propylene Glycol Alginate	http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je12.htm (WHO Food Additives Series:32)
37		§ 172.858 Propylene Glycol Alginate	21 CFR Ch.1 (4-1-04 Edition)
38	The Commission of the European Communities	Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other Than Colours and Sweeteners	Commission Directive 96/77/EC of 2 December 1996
39	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK : Initial Surveillance	The Thirty-seventh Report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, LONDON : HMSO
40	アルギン酸工業会: 鴨川化成工業(株), 君津化学工業(株), 富士化学工業(株)	アルギン酸 - 正しい理解と新しい食品の開発のために -	
41	Nakamura,Y., Tonogai,Y., Hasegawa,Y., Ito,Y. : National Institute of Hygienic Sciences, Osaka Branch	Metabolism of Alginic Acid and Its Salts and Their Effects on Serum Concentrations of Na, K and Ca in the Rat	J. Food Hyg. Soc. Japan Vol.29, No.4 pp.240-248, Aug. 1988 (食品衛生学雑誌 第29巻 第4号)
42	秋田大学医学部公衆衛生学教室: 滝澤行雄, 平澤富士子	食品添加物(6品目)の急性毒性について	昭和62年度食品添加物安全評価等に関する研究(国立衛生試験所)
43	辻啓介, 辻悦子, 中川靖枝, 故鈴木慎次郎	食物繊維のナトリウム吸着能が高血圧自然発症ラットの血圧に及ぼす影響	日本家政学会誌 Vol.39, No.3, pp.187-195, 1988
44	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛	食品添加物の変異原性試験成績(その2)	昭和55年度厚生省試験研究費による第1次スクリーニングデータ変異原性と毒性 Vol.4, No.6, pp.80-89, 1981
45	四方田千佳子, 一色賢司, 加藤丈夫, 神蔵美枝子, 白石由美子, 西島基弘, 林弘道, 深澤喜延, 横山剛, 米田孟弘, 森口裕, 内山壽紀, 城照雄, 伊藤誉志男	マーケットバスケット方式による生鮮食品群からの8種有機酸, 4種核酸, オルトリン酸, 安息香酸, グリセリン脂肪酸エステル, アルギン酸ナトリウム, 亜硫酸, 硝酸, 亜硝酸, マンニトール, ソルビトール, グリセリン, アンモニアの1日摂取量の推定	日本栄養・食糧学会誌 Vol.41 No.1 pp.11-16, 1988
46	(株)紀文フードケミファ	アルギン酸カリウムの有用性に関する資料 - 試作例と試験例 -	昭和63年1月20日
47	(株)紀文フードケミファ	アルギン酸カルシウムの有用性に関する実施例	昭和63年2月
48	Millis,J., Reed,F.B.	The Effect of Sodium Alginate on the Absorption of Calcium	Biochem. J. Vol.41, pp.273-275, 1947
49	食品添加物研究会編	食品添加物の一日摂取量の実態と傾向	あなたが食べている食品添加物 pp.25-27, 67-94, 平成13年1月1日, 日本食品添加物協会
50	Food and Drug Administration, Washington,DC	1987 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE OF SUBSTANCES ADDED TO FOOD	U.S. Department of Commerce NTIS, PB91-127266, Dec., 89