

グルコン酸カルシウムに係る食品健康影響評価について(案)

はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法(平成15年法律第48号)に基づき、農林水産大臣から飼料添加物グルコン酸カルシウムに関する指定及び基準・規格の改正に係る食品健康影響評価について、厚生労働大臣から当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価について意見を求められた。

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

農林水産省は、グルコン酸カルシウムについて、「飼料の栄養成分その他の有効成分の補給」を用途とした飼料添加物として新たに指定する予定である。あわせて、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和51年7月24日農林省令第35号)を改正し、グルコン酸カルシウムに係る成分規格を定め、グルコン酸カルシウムが使用可能な対象飼料を牛用とする予定である。

グルコン酸カルシウムの概要

1 名称

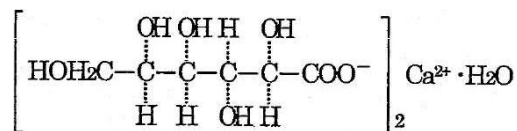
グルコン酸カルシウム

2 構造等

分子式 : $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

分子量 : 448.39

構造式 :



至適添加量: 飼料中に Ca として 1.0%

対象飼料: 牛用

3 起源または発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況等

グルコン酸カルシウムは、1861年ブドウ糖を塩素で酸化しカルシウム塩として単離された。1884年臭素を用いて室温で酸化し、50%~70%の収率で本品を得た。⁽⁴⁾

米国においては GRAS(一般に安全と認められる物質(Generally Recognized As Safe))として取り扱われており⁽¹⁴⁾、EUにおいても家畜への使用が認められている⁽¹⁵⁾。

また、1998年に JECFA において、グルコン酸塩類(グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸ナトリウム)についてはADIを「特定せず(not specified)」と評価している⁽¹³⁾。

また、申請者が、MEDLINE、TOXILINE で文献検索を行った結果、グルコン酸カルシウムの安全性に係る新たな知見は得られなかったとの報告がある⁽¹⁸⁾。

4 我が国における食品添加物としてのグルコン酸カルシウムの許可状況等

グルコン酸カルシウムは日本国内において、昭和38年に食品添加物として指定され、カルシ

41 ウム強化を目的として使用されている。みそ、豆腐、コンニャクなどの食品に対しカルシウムの強
42 化剤として使用され、使用はカルシウム強化のための栄養強化を目的とする場合に限られ、特別
43 用途表示の食品を除いては、カルシウムとして食品の1%以下に限定されている⁽⁴⁾。

44 国内において、グルコン酸の摂取量は73.1~103mg/日/人(平成12年)⁽¹⁾、グルコン酸カルシ
45 ウムの需要量(平成17年)は300トンとの報告がある⁽²⁾。

46 また、グルコン酸カルシウムは動物用医薬品及びヒト用医薬品にカルシウム製剤として使用さ
47 れている。

48 安全性に関する試験成績の概要

49 1 吸収、代謝、排泄に関する試験

50 グルコン酸カルシウムはグルコン酸のカルシウム塩で、体内ではグルコン酸とカルシウムに解
51 離すると考えられる⁽¹³⁾。

52 (1) グルコン酸について

53 吸収されたグルコン酸については、グルコースの代謝経路であるペントースリン酸サイクル
54 により容易に代謝、あるいは、尿中に排泄されることが考えられる⁽⁴⁾。

55 ラット⁽³⁾⁽¹¹⁾

56 ラット(8週齢SD系雄性)小腸ループでの吸収性試験(50mg/kg 注入)で、30分後にグル
57 コン酸の塩類は腸管内に100%残存していた。

58 ラット(8週齢SD系雄性)にグルコン酸塩類50mg/kgを経口投与して24時間後までの尿
59 中グルコン酸排泄量を測定したところ、0.8~1.5%が回収された。グルコン酸が体内で代謝さ
60 れる量を推定するために、グルコン酸ナトリウムを10mg/kg静脈注射して24時間後までの尿
61 中グルコン酸排泄量を測定したところ、87%が尿中に回収された。経口投与後の尿中排泄
62 量を静脈注射後の尿中排泄量で補正すると、投与されたグルコン酸塩類のうち0.9~1.7%が
63 吸収されると推定され、消化管内残存率は98~99%と推定される。

64 無菌ラットにグルコン酸カルシウムを経口投与して消化管内に残存する量を直接測定す
65 る試験において、50mg/kg経口投与8時間後の消化管内に残存する量は90%であった。

66 ラット(8週齢のSD系雄)に各種グルコン酸類(グルコン酸、グルコノデルタラクトン、グル
67 コン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム)をグルコン酸として500mg/kg
68 経口投与し、血漿中グルコン酸の動態について調べた結果、9時間後には検出限界以下と
69 なった。

70 イヌ⁽¹¹⁾

71 イヌ(ビーグル犬、雄)に各種グルコン酸類(グルコノデルタラクトン、グルコン酸ナトリウ
72 ム、グルコン酸カリウム)をグルコン酸として500mg/kg経口投与または静脈内投与し、血漿
73 中グルコン酸の動態について調べた結果、12時間後には検出限界以下となった。同時に、
74 投与24時間後までの尿中排泄量を調べた結果、グルコン酸の回収率は31.4%(グルコノデ
75 ルタラクトン経口投与)、6.5%(グルコン酸ナトリウム経口投与)、7.6%(グルコン酸カリウム
76 経口投与)、89.0%(グルコン酸ナトリウム静脈投与)であった。

77 ブタ⁽¹²⁾

78 ブタ(三元交雑種去勢雄、5ヵ月齢)に500mg/kgのグルコン酸ナトリウムを水溶液で強
79 制経口投与し、血漿中の濃度推移及び糞便中濃度を無投与対照と比較した。測定の結果、
80 グルコン酸ナトリウムの平均最高血漿中濃度は、投与後1時間の14.95µg/gであり、24時
81 間後には定量限界未満となった。また、糞便中濃度は全て定量限界未満であった。小腸で

83 吸収されなかったグルコン酸ナトリウムのほとんどは盲腸や大腸で細菌に資化され、糞便
84 中にはほとんど排泄されないと推察された。

85 ヒト及びラット⁽⁹⁾

86 -グルコノラクトン(水溶液中では加水分解してグルコン酸と平衡状態にある)を 10%
87 水溶液として 10g をヒトに経口投与すると、7 時間後尿中に投与量の 7.5 ~ 15% が回収され
88 る。この場合、尿中に異常成分は見られない。5g 投与の場合には尿中にグルコン酸の排泄
89 は認められない。一方、¹⁴C で標識したグルコン酸ナトリウムをラットに腹腔内投与すると、
90 ¹⁴C の 57% が尿中に、14% が呼気中に ¹⁴CO₂ として排泄され、0.1% が肝グリコーゲンに、ま
91 た、一部が核酸に存在する。

92

93 (2) カルシウムについて

94 体内のカルシウムの 98% 以上は骨に、主としてリン酸カルシウムの形で存在し、血中のカル
95 シウム濃度は 9 ~ 11mg/100ml の狭い範囲にある。食物中のカルシウムは通常、リン酸塩の形
96 が多く、小腸での吸収も主として可溶性のリン酸塩の形で行われる。しかし、その吸収率はあま
97 り大きくなく、成人で 50% 以下であるが、成長期の子供、妊婦、授乳婦では大きく、また、年齢
98 が進むにつれて減少する。カルシウムの吸収はビタミン D に依存するが、これは活性型の 1,25-
99 ジヒドロキシ体が小腸のカルシウム結合たんぱく質の生成を促進するためで、このたんぱく質
100 は膜のカルシウム-ATP アーゼと共にカルシウムの輸送に関与する。カルシウムやリンの代謝
101 による骨形成は、上皮小体ホルモンであるパラトルモンやカルシトニンによって調節を受けてい
102 る⁽¹⁶⁾。

103 カルシウムは多くの生命現象の調節に関与しており、筋肉(骨格筋、平滑筋、心筋)の収縮、
104 白血球の活性化(運動、食作用)等がその例である⁽¹⁶⁾。

105 カルシウムの過剰摂取による障害として、泌尿器系結石、ミルクアルカリ症候群等があるが、
106 カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀である⁽¹⁷⁾。

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

111

112

113 2 毒性試験

114 (1) 単回投与毒性試験

115 雄性マウスにグルコン酸カルシウム 10% 溶液を 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 g/kg の濃度で腹腔内投
116 与した場合の急性毒性試験において、LD₅₀ が 2.2 g/kg との報告がある⁽⁵⁾。

117 Albino Swiss マウス及び SD 系ラットに静脈内投与した場合並びにマウスに皮下投与した場
118 合の急性毒性試験において、マウスへの静脈内投与の場合の LD₅₀ が 1,210mg/kg、ラットへの
119 静脈内投与の場合の LD₅₀ が 952mg/kg 及びマウスへの皮下投与の場合の LD₅₀ が
120 2,890mg/kg との報告がある⁽⁶⁾。

121

122 (2) 短期毒性試験

123 ラット(70 日間亜急性反復投与毒性試験)

124 10 匹のラットに 0.4g Ca/kg/日のグルコン酸カルシウムを週 6 日胃内強制投与し、70 日間

125 亜急性毒性試験を行った結果、2 匹が死亡(56、63 日目)したが、組織(心臓、腎臓、肝臓)に
126 明らかな変化は見られなかった⁽⁷⁾。

127
128 ラット(4 週間反復投与毒性試験)⁽¹³⁾

129 SD系ラット(1 投与群雌雄各 12 匹)にグルコン酸ナトリウム(0, 500, 1000, 2000mg/kg 体
130 重/日)を 4 週間経口投与した。体重と飼料摂取量は 1 日目及び 3 日または 4 日ごとに測定
131 した。眼検査について、試験開始時には全てのラットを対象に、第4週目については1投与群
132 雌雄各 6 匹を対象に検査を実施した。試験終了時、絶食状態のラットから採取した血液につ
133 いて血液学パラメーターを、剖検時の検体について臨床化学的パラメーターを測定した。第 4
134 週目の試験終了時に 1 投与群各 6 匹を対象に定量的及び定性的尿検査を実施した。脳、下
135 垂体、甲状腺、唾液腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、精囊、卵
136 巣、子宮の重量を記録した。詳細な組織病理学的検査は、対照群及び 2000 mg/kg 体重/日
137 投与群の組織並びに全ての病変部について実施した。

138 全ての投与群において、死亡及び臨床学的異常性は見られなかった。体重、飼料摂取量
139 及び飲水量については、投与群と対照群で差異は見られなかった。眼検査については、対
140 照群、投与群全てのラットにおいて透明体に硝子体動脈遺残が見られたが、これは眼球の
141 発達に伴う生理学的変化と考えられた。

142 定量的尿検査については、2000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において尿中 Na 濃度の
143 上昇が見られた($p < 0.01$)。投与群の雄及び高用量投与群の雌において尿量が増加したが、
144 統計学的に有意でなかった。比重及び K と Cl の排出については、グルコン酸ナトリウムによ
145 る影響はなかった。定性的尿検査については、尿ケトン体、ウロビリノーゲン、リン酸塩沈殿の
146 上昇を示したものが多く、全ての投与群において、尿たん白濃度の上昇が見られたが、報告
147 では、尿たん白濃度の上昇については、検査の際に支障があったことによるものとしている。
148 尿 pH、トリグリセリド及びグルコースの濃度は対照群と差異はなかった。ビリルビン、血中尿
149 素濃度及びクレアチニン濃度は投与による影響はなかった。尿検査の結果はナトリウムの吸
150 収による影響と考えられた。

151 血液学的パラメーターでグルコン酸ナトリウム投与の影響を受けたものはなかった。統計
152 学的に有意な血液化学的影響は、500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2000 mg/kg 体重/日
153 投与群の雌雄に血清ナトリウム濃度の減少が見られた。1000 mg/kg 体重/日及び 2000
154 mg/kg 体重/日投与群の雄において腎臓の相対重量の増加、1000 mg/kg 体重/日投与群の
155 雄において副腎の重量の増加が見られたが、これらは用量依存性ではなかった。投与に関
156 連した組織病理学的影響は 2000 mg/kg 体重/日投与群の雄(12 匹中 5 匹)に見られた胃境
157 界縁の肥厚のみであった。境界縁はげっ歯動物に特有の組織であるので、胃境界縁の肥厚
158 はヒトにとって毒性学的に重要ではない。その他の異常は投与に関連したものではなかつ
159 た。

160 報告では NOEL を 1000 mg/kg 体重/日としていたが、1 投与群の検体数が小さいこと、定
161 性的分析において陽性結果が得られていることから、JECFA においてはこの試験は NOEL
162 の設定をするのに適当でないとした。

163
164 ラット(28 日間反復投与毒性試験)⁽¹³⁾

165 SD系ラット(1 投与群雌雄各 10 匹)を対象に、グルコン酸ナトリウム濃度を 0, 1.25, 2.5,
166 5%w/w(雄では 0, 1000, 2000, 4100 mg/kg 体重/日、雌では 0, 1000, 2000, 4400 mg/kg 体

167 重/日に相当)とした飼料を28日間経口投与した。NaCl投与群には5%グルコン酸ナトリウム
168 投与群と等しいナトリウム濃度となるように1.35%w/wのNaClを混ぜた飼料を給与した(雄で
169 には1100mg/kg、雌では1200mg/kgに相当)。体重及び飼料摂取量は1日目及び3日または
170 4日ごとに測定した。飼料効率は体重増加と飼料摂取量から計算した。眼検査について、試
171 験開始時には全てのラットを対象に、第4週目については1投与群雌雄各6匹を対象に検
172 査を実施した。剖検時、全ての検体について血液学的及び臨床化学的検査を行った。定性
173 的及び定量的尿検査を第4週目の試験終了時に行い、飲水量を24時間以上にわたって測
174 定した。脳、下垂体、甲状腺、唾液腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立
175 腺、精囊、卵巣、子宮の重量を記録した。詳細な組織病理学的検査は、NaCl投与群、0及び
176 5%グルコン酸ナトリウム投与群の組織並びに全ての病変部について実施した。

177 全ての群において、死亡及び臨床学的な異常は見られなかった。体重及び飼料摂取量
178 については、投与群と対照群で差異は見られなかった。平均飼料効率については、第4週目
179 において、5%投与群の雄で有意に低下した(対照群の82%、 $p < 0.05$)。しかしながら、全投
180 与期間では対照群の雄と差異はなかった。雌においても全ての投与群と対照群で平均飼料
181 効率に差異はなかった。飲水量について、5%投与群の雄では対照群と比較して26%増加し、
182 NaCl投与群では20%増加したが用量相関性はなかった。投与群及び対照群の雌では飲水
183 量に差異はなかった。

184 尿検査パラメーターについては、2.5及び5%投与群において対照群と比較して統計学的
185 に有意な差異が見られた。しかしながら、これらの差異はNaCl投与群においても見られ、ナ
186 トリウムによる影響と考えられた。ナトリウム排泄について、2.5及び5%投与群の雌雄で対
187 照群と比較して有意($p < 0.05$)に増加したが、NaCl投与群と比較して有意な差異はなかった。
188 尿量はグルコン酸ナトリウム投与の影響を受けなかった。尿たん白について、2.5及び5%投
189 与群の雌で対照群と比較して有意な濃度上昇が見られた。5%投与群の雄において尿たん
190 白濃度の上昇が見られたが、2.5%投与群の雄において影響は見られなかった。尿たん白の
191 増加については、検査に支障があったことによるものとしている。2.5%投与群の雄において、
192 尿ケトン体の増加が見られた。尿検査の結果はナトリウムの吸収による影響と考えられた。

193 プロトンピン時間について、2.5及び5%投与群の雄において対照群と比較して8%減少
194 したが、用量相関性はなかった。統計学的に有意な血液化学的变化については、2.5%投与
195 群の雄における血中尿素窒素の上昇、1.25及び2.5%投与群の雌及びNaCl投与群における
196 血清塩化物の減少、1.25%投与群の雄及び2.5%投与群の雌雄における総たん白量の減少
197 が見られた。これらの変化は投与によるものではなかった。

198 組織病理学的検査については、重大な異常は見られなかった。5%投与群の雄及び
199 2.5%投与群の雌において、対照群と比較して腎臓の相対重量の増加がみられたが、用量反
200 応関係はなかった。報告ではNOELを5%(4100mg/kg体重/日)としていたが、1投与群の検
201 体数が小さいこと、定性的分析において陽性結果が得られていることから、JECFAにおいて
202 はこの試験はNOELの設定をするのに適当でないとした。

204 ネコ及びイヌ(14日間反復投与毒性試験)⁽¹³⁾

205 5匹のネコと3匹のイヌに10%グルコン酸溶液(1g/匹/日)を胃内挿管により14日間投
206 与した。全体的な様子及び尿中に異常は見られなかった。3匹のネコにおいて、嘔吐及び下
207 痢の発生が見られた。肺、心臓、肝臓、腎臓、消化管、膀胱、尿管、脾臓において肉眼的所
208 見は正常であった。肝臓、肺、腎臓において、組織学的異常は見られなかった。グルコン酸

209 及びグルコン酸アンモニウム (500mg/kg) を静脈内投与したネコにおいて、血圧の一時的な
210 低下が見られたが、5 分以内に正常に戻った。

211

212 (3) 長期毒性試験⁽¹³⁾

213 ラット(雌雄計 20 匹)に 1%のグルコノデルタラクトンを含む肉の含量が 40%となるよう調整
214 した飼料(0.4%グルコノデルタラクトンに相当)を 29 ヶ月間給与し、被検物質を含まない肉を給
215 与したラットと比較した。成長、生存、飼料摂取量に影響はなかった。血液学的検査、臨床生
216 化学的検査、肝機能検査、組織病理学検査において、投与群と対象群の間に差異は見られ
217 なかった。

218

219 (4) 変異原性試験

220 グルコン酸カルシウムの変異原性を *Salmonella typhimurium* TA97,TA102 を用いた Ames
221 試験により検討し、グルコン酸カルシウムの濃度 10mg/plate において、S9 の有無にかかわら
222 ず陰性であったとの報告がある⁽⁸⁾。

223

224 (5) 生殖及び発生毒性試験⁽¹³⁾

225 CD-1 マウス(各群 25 匹、0, 7, 32, 150, 700mg/kg 体重/日)、Wistar ラット(各群 22-25 匹、
226 0, 5.9, 28, 130, 590mg/kg 体重/日)、ハムスター(各群 25 匹、0, 5.6, 120, 560 mg/kg 体重/
227 日)に妊娠 6 日目から 15 日目の間、Dutch belted ウサギ(各群 10 匹、0, 7.8, 36, 170, 780
228 mg/kg 体重/日)に妊娠 6 日目から 18 日目の間、グルコノデルタラクトンを経口挿管により投与
229 した。骨格異常、発生学的異常ともに見られなかった。

230

231 (6) ヒトにおける所見⁽¹³⁾

232 ヒト(16 名)にグルコノデルタラクトン 5g を 2 時間間隔で計 20-50g となるように投与した。尿
233 の比重および pH を観察したところ、8 名の被験者の尿が酸性を示し、残りはアルカリ性を示し
234 た。11 名の被験者に悪心を伴わない下痢が見られた。

235 ヒト(5 名)にグルコン酸を 5g/日経口投与したところ、尿中に血液、たん白、糖は検出されず、
236 腎臓への影響が認められなかった。

237 早産児の低カルシウム血症の治療として、5%グルコン酸カルシウム溶液(5mg/kg 体重/時
238 間)を 15 日間、頭皮の静脈内に投与したところ、45 名中 4 名の頭皮に局所的な壊死が見られ
239 た。壊死は 15 日間の投与終了後、48 時間以内に見られた。

240

241

242 3 対象家畜を用いた飼養試験

243 1~2 ヶ月齢の子牛 24 頭を用い、グルコン酸カルシウムを給与飼料中のカルシウム濃度が
244 0.6、1.0、2.0%となるよう配合飼料に添加する 3 群と、乳酸カルシウムを同濃度添加する 3 群、
245 合計 6 群を設け、8 週間にわたり連続給与し、一般状態、体重、飼料摂取量を観察するとともに、
246 血清中カルシウム及び副甲状腺ホルモン(PTH)を測定した。その結果、一般状態では、期間を
247 通じて元気、食欲、糞便性状等に異常は認められず、体重、増体量及び飼料要求率について
248 も同様に差は認められなかった。各群の血清中カルシウム及び PTH 濃度は、グルコン酸カル
249 シウムを添加したいずれの群も有意に低い値を示さず、陽性対照群である乳酸カルシウム給
250 与によるものとほぼ同等の値を示した⁽¹⁰⁾。

251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283

食品健康影響評価について

参考文献

- (1) 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書 平成 12 年 12 月 厚生省 (参考資料1)
- (2) 食品化学新聞 2006 年(平成 18 年)1 月 12 日 (参考資料2)
- (3) 浅野敏彦, 湯浅和博, 吉村康美, 竹縄誠之, 福場博保, 各種グルコン酸のラットにおける消化吸収性と消化管内残存量, 日本栄養・食糧学会誌, 50, 287-294 (1997) (添付資料4 - 2)
- (4) 第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 416-419 (1999) (添付資料1 - 1)
- (5) Kandil A., S. Karras and M. R. Hamed, The Effect of Calcium on Acute Toxicity of Verapamil, J. Drug Res., 15, 121-125 (1984). (添付資料5 - 1)
- (6) Rossi G.V., T.S. Miya and L.D. Edwards, A Pharmacologic Study of Calcium Methionate, J. Am. Pharm. Assco., 45, 47-50 (1956). (添付資料5 - 2)
- (7) Smith E.R.B., A Comparison of the Effects of Large Doses of Calcium Gluconate-Idonate, Calcium Gluconate and Calcium Chloride, J. Lab. Clin. Med., 25, 1018-1021 (1940). (添付資料5 - 3)
- (8) 藤田博, 佐々木美枝子, 東京衛研年報, 38, 423-430 (1987). (添付資料5 - 4)
- (9) 第十四改正 日本薬局方解説書 2001 東京廣川書店刊行 (参考資料3)
- (10) グルコン酸カルシウムの対象家畜等を用いた効果及び飼養試験(牛), 試験番号 TT031005, 京都動物検査センター, 2004 (非公表) (添付資料5 - 5)
- (11) グルコン酸類のラット血液 / 肝臓ホモジナイズ中の安定性(in vitro 試験)並びにイヌ及びラットにおける吸収排泄試験(in vivo 試験) 藤沢薬品工業株式会社 (添付資料 補2)
- (12) グルコン酸ナトリウムの子豚における吸収排泄試験 藤沢薬品工業株式会社 (添付資料 補3)
- (13) 第 51 回 JECFA WHO FOOD ADDITIVES SERIES:42
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je30.htm> (参考資料6)
- (14) Code of Federal Regulation 21 Parts 500-599 Revised as of April 1, 2001 (添付資料1 - 2)
- (15) Council Regulation (EC) No.1804/1999 of 19 July, 1999 (添付資料1 - 3)
- (16) 第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 408 (1999) (参考資料4)
- (17) 日本人の食事摂取基準 第一出版 141 (2005 年版) (参考資料5)
- (18) 「グルコン酸カルシウム」の安全性評価に係る再調査 (添付資料 補4)