

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

農林水産省の飼料添加物ギ酸カルシウムに関する指定及び基準・規格の改正の概要

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

ギ酸カルシウムの概要

1 名称

ギ酸カルシウム

2 構造等

分子式 : $C_2H_2O_4Ca$

分子量 : 130.12

構造式 :



至適添加量: 1.0-1.5%

対象飼料: 体重が概ね70kg以内の豚用

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

ギ酸カルシウムは、EUにおいて、1970年以前より全ての家畜・家禽用飼料に用いることができる防黴剤として Annex (E238)に収載されている。米国では1992年3月に豚用飼料のカルシウム源としての使用が許可されている。飼料用途でのギ酸カルシウムの年間消費量は、ドイツが約4000トン、オランダが約8000トン、イギリスが約1000トン、イタリアが約1000トン、スイスが約1000トン、スペインが約800トン、フランスが約800トン、その他のヨーロッパ諸国で約2000トンと推定される。

JECFAの評価において、ギ酸のヒトに対するADIは0-3mg/kg体重と設定されている。また、ギ酸(もしくはギ酸塩)は、その酵素阻害活性によるものと思われるが、他の脂肪酸より明らかに毒性が強い。しかしながら、蓄積性毒性作用については知られていない⁽¹⁾。

二ギ酸カリウムについては、2001年、2002年にEUにおいて、推奨される範囲で使用さ

40 れる限りは消費者への有害性はないと評価されており、2006年の再評価においても、有害
41 性を示す新たな知見は得られず、推奨される範囲で使用される限りは消費者への有害性
42 はないと評価されている⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽¹⁴⁾。

43

44 安全性に関する試験成績の概要

45 1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

46 ギ酸カルシウムはその化学的特性から、ギ酸イオンとカルシウムイオンに解離する⁽²⁾。

47 ギ酸塩は投与されると1炭素化合物代謝経路により代謝される⁽¹⁾。

48

49 (1) ギ酸について

50 ギ酸は一般的な代謝中間体であり、代謝により酸化されて二酸化炭素となることが知
51 られている。生体におけるギ酸の酸化は、主として肝臓と赤血球において葉酸依存性
52 の代謝経路を介して行われる。ギ酸の代謝速度は動物種によって異なることが知られ
53 ており、ギ酸酸化速度の種差は肝臓のテトラヒドロ葉酸濃度に依存していると考えられ
54 ている⁽³⁾。

55 マウスやラットはサルやヒトよりギ酸を速やかに代謝する。マウスのテトラヒドロ葉酸
56 (42.9nmol/g 肝臓)はサル(7.4nmol/g 肝臓)より高く、300mg/kg/hの速度でギ酸を酸化
57 できるが、サルの最高酸化速度は40mg/kg/hである。また、ヒトの肝臓におけるテトラヒ
58 ドロ葉酸濃度は6.5nmol/g 肝臓であると推定されており、ギ酸代謝速度はサルと同程度
59 と考えられる。ブタはテトラヒドロ葉酸濃度が最も低い(3.3nmol/g 肝臓)。ギ酸の血中半
60 減期は、ラット及びモルモットで12分であり、ネコで67分、イヌで77分、ヒトで55分と
61 報告されている⁽³⁾。

62

63 ウサギ⁽¹⁷⁾

64 ニューゼalandウサギ(雄15匹)の耳静脈にリン酸緩衝液でpH7.4に調製したギ
65 酸(100mg/kg体重/日)を5日間投与し、最終投与1,2,20時間後に血液、尿及び組
66 織(脳、心臓、肝臓、腎臓、)中のギ酸濃度を調べた試験では、血液、尿及び脳を除く
67 各組織中のギ酸濃度は最終投与1時間後の値が最高で、また、いずれの組織よりも
68 尿中での濃度が最も高い濃度を示し、ギ酸のほとんどが尿中に排泄されることが示
69 唆されている。

70

71 ウサギ⁽³⁾

72 ニューゼalandウサギ(雄4匹、体重3420±140g)に胃挿管によりギ酸
73 (300mg/kg)を投与した。これらの尿検体のpHは6.89±0.48であった。投与量の大部分
74 (700±288mmol/molクレアチニン)は投与の7-12時間後に排せつされ、30時
75 間の観察期間に直線的に低下した。尿中ギ酸濃度は投与30時間後に56±
76 15mmol/molクレアチニンに減少した。

77

78 ブタ⁽⁴⁾

79 SPFブタ(雌4頭、体重27-33kg)に被験物質(二ギ酸カリウムを98%含む)を経

80 口投与(飼料中に6%)した試験では、経口投与後4時間で血中濃度が最高に達し、
81 12-24時間後には検出限界未満となった。その生物学的半減期は2.73時間であり、
82 速やかな排泄が示された。血漿中最高濃度(Cmax)は385.4mg/Lであった。

83 84 ブタ⁽⁴⁾

85 交雑腫ブタ(各群2頭、計24頭)に被験物質(二ギ酸カリウムを98%含む)を0、
86 1.2、2.4、6.0%の割合で添加した飼料を30、60、90日間給与し、血中、肝臓、腎臓及
87 び筋肉中のギ酸濃度を測定した。

88 その結果、投与濃度が1.2%から6.0%に増加するにしたがい、ギ酸の残留濃度も
89 増加した。この現象は6.0%投与群でより顕著であったが、低い濃度では、供試動物
90 の数が少なく個体差も大きいことから、この現象は明確ではなかった。

91 92 ブタ^{(5)a}

93 ブタ(各群8頭、30-33日齢、平均体重11.4kg)に被験物質(二ギ酸カリウムを98%
94 含む)を0、1.8、7.2%の割合で添加した飼料を4週間給与し、筋肉、皮膚、脂肪、肝
95 臓及び腎臓中のギ酸濃度を測定した。

96 その結果、対照群と1.8%投与群ではギ酸濃度に差は見られなかった。7.2%投与
97 群では対照群及び1.8%投与群と比較してギ酸濃度の増加は見られたが、統計学的
98 に有意ではなかった。

99 100 ヒト⁽¹⁵⁾

101 ヒト(19-33歳の女性14名)に3900mgのギ酸カルシウムを単回経口投与した。血
102 漿中のギ酸濃度は、投与後60分で最高値(0.5mM)に達し、半減期は59分で、投与
103 後225分には初期値(0.024mM)に戻った。

104 105 (2)カルシウムについて

106 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
107 のカルシウム濃度は9~11mg/100mlの狭い範囲にある。食物中のカルシウムは通常、
108 リン酸塩の形が多く、小腸での吸収も主として可溶性のリン酸塩の形で行われる。しかし、
109 その吸収率はあまり大きくなく、成人で50%以下であるが、成長期の子供、妊婦、授乳
110 婦では大きく、また、年齢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
111 存するが、これは活性型の1,25-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
112 成を促進するため、このたんぱく質は膜のカルシウム-ATPアーゼと共にカルシウムの
113 輸送に参与する。カルシウムやリンの代謝による骨形成は、上皮小体ホルモンであるパ
114 ラトルモンやカルシトニンによって調節を受けている⁽⁶⁾。

115 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

^a 本試験結果からヒトの1日ギ酸摂取量の試算を行った。二ギ酸カリウムの至適添加量である1.8%添加群の筋肉中のギ酸濃度は1.6µg/gであり、一方、肉類の1日摂取量は77.9gとされており⁽²⁵⁾、肉類の全てが豚の筋肉由来であるとすると、0.12mg/ヒト/日と推定される。

116 収縮、白血球の活性化(運動、食作用)等がその例である⁽⁶⁾。

117 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
118 あるが、カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀である⁽⁷⁾。

119 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
120 な変動に応じてカルシウムを出し入れすることにより血中濃度を一定に保つ。副甲状腺
121 機能亢進症等が原因で起こる高カルシウム血症の結果、尿路、胆嚢等の管腔に結石を
122 生ずることはあるが、正常な生理条件下で骨及び歯以外の組織内にカルシウムが蓄積
123 することは知られていない。

124

125

126 2 毒性試験

127 (1)単回投与毒性試験

128 ラット⁽⁸⁾

129 メチルセルロース 0.5%を含むギ酸カルシウム 25%溶液を用い、SPF ウィスターラットへ
130 の単回経口投与後の影響が検討された。投与により活動量の低下、痛みに対する反射
131 作用の低下、強度の運動協調障害、姿勢の異常、四肢の緊張の低下、チアノーゼの発生
132 が観察された。これらの症状は、投与後約 20 分であらわれ、3 時間続いた。その後、全て
133 の生存動物の行動、外観には何ら異常を認めなかった。ギ酸カルシウムのラットに対する
134 LD50 は 2560mg/kg 体重であった。

135 ラット⁽⁴⁾

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

138 マウス⁽⁹⁾

139 マウスに対する LD50 について、ギ酸は 1100mg/kg(経口)及び 145mg/kg(静脈)、ギ酸
140 ナトリウムは 11200mg/kg(経口)及び 807mg/kg(静脈)、ギ酸カリウムは 5500mg/kg(経
141 口)及び 95mg/kg(静脈)、ギ酸アンモニウムは 2250mg/kg(経口)及び 410mg/kg(静脈)、
142 ギ酸カルシウムは 1920mg/kg(経口)及び 154mg/kg(静脈)との報告がある。

143 マウス⁽⁴⁾

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

148

149 (2)短期毒性試験

150 イヌ⁽¹⁾

151 イヌに 0.5g のギ酸を毎日飼料に混ぜて投与したところ、悪影響は見られなかった。

152 マウス⁽⁴⁾

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

156

157 (3)長期毒性/世代繁殖/催奇形性/催腫瘍性試験⁽⁹⁾

158 ウィスターラット(雄 8 匹、雌 24 匹、対照 8 匹)にギ酸カルシウム(飲水中 0.2%、
159 150-200mg/kg 体重/日に相当)を投与した。3 年以上、5 世代にわたり観察した。ギ酸カ
160 ルシウムを給与し始めた世代とその後の三世代にわたり病理解剖検査を行った。肉眼
161 的及び組織学的検査では疑問を抱かせるような検査結果は得られなかった。肺と脾臓
162 に特異的な中程度に増殖した細網内皮及び細網組織球要素に所所貧食作用がわず
163 かに見られ、腹部リンパ節等にも貧食作用が部分的に認められたが、肝臓では認めら
164 れなかった。肝臓自身ではいかなる特異点も認められなかった。老年動物に自然発
165 生的な良性の腫瘍が 2 例見られたのを除けば、肝臓と腎臓を含む代謝経路においても他
166 の組織においても悪性の腫瘍は認められなかった。つまり、被験組織のいずれにおい
167 ても慢性中毒の徴候は認められなかった。

168 生殖能と妊娠経過並びに胎仔の発達、新しい世代の子の数及び発育をさらに観察
169 した。出生時からギ酸カルシウムを投与したギ酸カルシウム投与第 1, 2, 3 世代の成
170 熟雌動物は、正常な数の順調に発達した子を産んだ。胎仔は対照群の胎仔と比べ、体
171 重、体長の差は認められなかった。胎仔の一部を誕生後直ちに屠殺し、解剖した。胎仔
172 もしくは胎盤の奇形を病理学的に確かめることはできなかった。壊死した移植組織、い
173 わゆる脱落膜腫は発見されなかった。突然変異誘発性もしくは催奇形性は確認されな
174 かった。

175 ギ酸カルシウムの投与量を 2 倍にして同様の試験を行ったところ(2 年間、2 世代)、
176 対照群と比較して、いかなる障害も見られなかった。

177

178 (4)長期毒性/発がん性試験⁽⁴⁾

179 ラット

180 ラットに二ギ酸カリウムを 98% 含む被験物質を 50, 400, 2000mg/kg 体重/日、104
181 週間投与した試験において、400 及び 2000 mg/kg 体重/日投与群で胃の扁平上皮/基
182 底細胞過形成の発生率が増加した。がんの発生は見られなかった。胃での変化につい
183 て、NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。肉眼的及び組織病理学的所見については、
184 いずれの動物にも投与に関する変化は見られなかった。

185 マウス

186 マウスに被験物質(二ギ酸カリウムを 98% 含む)を 50, 400, 2000mg/kg 体重/日、
187 80 週間投与した試験において、2000 mg/kg 体重/日投与群の雄の数匹で、軽度の胃
188 境界縁過形成が見られた。がんの発生は見られなかった。胃での変化について、
189 NOAEL は 400mg/kg 体重/日であった。肉眼的及び組織病理学的所見については、い
190 ずれの動物にも投与に関する変化は見られなかった。

191

192 (5)変異原性試験(表 1)

193 ギ酸カルシウムについて、細菌を用いた復帰変異試験の結果、代謝活性化系の有
194 無にかかわらず、試験結果は陰性であった⁽¹⁰⁾。

195 二ギ酸カリウムについて、細菌を用いた復帰変異試験、マウス細胞を用いた特定座

196 位試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が
 197 行われ、試験結果は全て陰性であった⁽⁴⁾。

198
 199

表1 変異原性試験概要

試験	対象	用量	結果	文献	
<i>in vitro</i>	復帰変異試験 (ギ酸カルシウム)	<i>Salmonella.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA15 37 及び <i>E.coli</i> WP2uvrA	0 ~ 5000 μg/プレート (±S9)	陰性	(10)
	復帰変異試験 (二ギ酸カリウム)	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA15 37 及び <i>E.coli</i> WP2uvrA	0 ~ 5000 μg/プレート (±S9)	陰性	(4)
	特定座位試験 (二ギ酸カリウム)	マウスリンフォーマ細胞に おける tk 遺伝子座	0 ~ 1302 μg/mL (±S9)	陰性	(4)
	染色体異常試験 (二ギ酸カリウム)	培養ヒト末梢血リンパ球	0 ~ 10mM(±S9)	陰性	(4)
<i>in vivo</i>	小核試験 (二ギ酸カリウム)	ラット	0 ~ 50mg/kg 体重/日	陰性	(4)

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

200
 201

202 (6) ヒトにおける所見⁽¹⁾

203 腎臓疾患のあるヒトに 2-4g/日のギ酸ナトリウムを投与した結果、被験者に毒性作
 204 用は見られず、2-4g/日の治療目的の投与は、数ヶ月間続けたとしても悪影響はないと
 205 されている。

206 (7) その他の試験⁽⁴⁾

207 二ギ酸カリウムについて、ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験並
 208 びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が行われた。皮膚への刺激性は観察されな
 209 かったが、眼粘膜への刺激性が認められた。皮膚感作性は認められなかった。ラットを用
 210 いた急性吸入毒性試験(4時間)において、呼吸回数的大幅な減少が見られたが、死亡
 211 は見られなかった。LC₅₀は5.16g/m³を上回ると結論した。

212
 213

3 対象家畜等を用いた飼養試験⁽¹⁶⁾

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

220

221 4 自然環境に及ぼす影響に関する試験⁽⁴⁾
222 ギ酸カリウムの水生生物(魚類、藻類、昆虫、甲殻類等)に対する毒性試験が行われた。
223 ギ酸カリウムの影響は緩やかで、最も感受性の高い海洋性カイアシ類に対する LC50 は
224 531mg/L(48 時間曝露)であり、他の生物は 1000mg/L 以上であった。

225

226 食品健康影響評価について

227

228

229 参考文献

- 230 (1)第 17 回 JECFA WHO FOOD ADDITIVES SERIES:5
231 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je09.htm> (参考資料1)
232 (2)ギ酸カルシウムの生体内での代謝に関しまとめた資料 社内資料 (添付資料 追加
233 4)
234 (3)FINAL REPORT ON THE SAFETY ASSESSMENT OF FORMIC ACID, International
235 Journal of Toxicology, 16:221-234, 1997 (参考資料2)
236 (4)Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of potassium
237 diformate (Formi TM LHS) as feed additive (adopted on 22 March 2001) (参考資料
238 3)
239 (5)Revision of the report of 22 March 2001 of the Scientific Committee on Animal
240 Nutrition on the use of potassium diformate (FormiTM LHS) as feed additive (参考
241 資料4)
242 (6)第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 408, (1999) (参考資料5)
243 (7)日本人の食事摂取基準[2005 年版]第一出版編集部編 (参考資料6)
244 (8)ギ酸カルシウムの安全性に関する試験;単回投与毒性試験(ラットへの経口投与によ
245 るギ酸カルシウムの急性毒性試験)(社内資料) (添付資料22)
246 (9)Die akute und chronische Toxizität der Ameisensäure und ihrer Formiate, G Malony ,
247 Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 9,4,332-339,1969 (添付資料23)
248 (10)ギ酸カルシウムの安全性に関する試験;変異原性試験 (社内資料)(添付資料24)
249 (11)平成 16 年国民健康・栄養調査結果の概要 厚生労働省
250 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html> (参考資料7)
251 (12)Community Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC)No. 1831/2003
252 (添付資料1)
253 (13)ギ酸カルシウムについての試験成績等の抄録 平成 15 年
254 (14)Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in
255 Animal Feed on the safety and efficacy of the product “Formi TM LHS” as a feed
256 additive for weaned piglets and pigs for fattening in accordance with Regulation (EC)
257 No.1831/2003 , The EFSA Journal (2006) 325,1-16 (参考資料8)
258 (15) Absorption and Elimination of formate following oral administration of calcium
259 formate in female human subjects , Hanzlik RP.Fowler SC.Eells JT. Drug Metabolism
260 and Disposition , 33(2):282-6,2005 Feb (参考資料9)

- 261 (16)ギ酸カルシウムの安全性に関する試験;対象家畜等を用いた飼養試験(社内資料)
262 (添付資料26)
263 (17)Kinetics and toxic effects of repeated intravenous dosage of formic acid in rabbits , J
264 Liesivuori,V.M.Kosma,A.Naukkarinen and H.Savolainen , Br.J.exp.Path (1987)
265 68,853-861 (参考資料10)