資料 4－1

肥料・飼料等専門調査会における審議状況について
（グルコン酸カルシウム）

１．審議状況

農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた、グルコン酸カルシウムに係る食品健康影響評価（平成 18 年 11 月 27 日付け 18 消安第 9245 号及び同日付け厚生労働省発食安第 1127001 号）については、平成 18 年 12 月 21 日に開催された肥料・飼料等専門調査会（第 20 回、座長：唐木英明）において、食品健康影響評価に関する審議結果（案）が取りまとめられた。

また、本審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．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の意見・情報の募集

肥料・飼料等専門調査会においてとりまとめられた審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

平成 19 年 2 月 8 日（木）開催の食品安全委員会終了後、平成 19 年 3 月 9 日（金）までの間

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

飼料添加物評価書

グルコン酸カルシウム

２００７年2月

食品安全委員会　肥料・飼料等専門調査会

目　次

頁

・審議の経緯……………………………………………………………………………… 1

・食品安全委員会委員名簿……………………………………………………………… 1

・食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿…………………………… 1

グルコン酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果

Ⅰ　はじめに……………………………………………………………………………… 2

Ⅱ　農林水産省の飼料添加物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……… 2

Ⅲ　グルコン酸カルシウムの概要……………………………………………………… 2

1　名称…………………………………………………………………………………… 2

2　構造等………………………………………………………………………………… 2

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…………… 2

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使用状況等……… 3

Ⅳ　安全性に関する試験成績の概要…………………………………………………… 3

1　吸収、分布、代謝、排泄に関する試験…………………………………………… 3

（1）グルコン酸について……………………………………………………………… 3

（2）カルシウムについて……………………………………………………………… 3

2　毒性試験……………………………………………………………………………… 4

（1）単回投与毒性試験………………………………………………………………… 4

（2）短期毒性試験……………………………………………………………………… 4

（3）長期毒性試験……………………………………………………………………… 5

（4）変異原性試験……………………………………………………………………… 5

（5）発生毒性試験……………………………………………………………………… 5

（6）ヒトにおける所見………………………………………………………………… 6

3　対象家畜を用いた飼養試験………………………………………………………… 6

Ⅴ　食品健康影響評価について………………………………………………………… 6

参考文献…………………………………………………………………………………… 6

〈審議の経緯〉

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

〈食品安全委員会委員〉

平成 18 年 12 月 20 日まで	平成 18 年 12 月 21 日から
寺田　雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
見上　彪　（委員長代理）	小泉　直子（委員長代理*）
小泉　直子	長尾　拓
長尾　拓	野村　一正
野村　一正	畑江　敬子
畑江　敬子	本間　清一
本間　清一	* 平成 19 年 2 月 1 日から

〈肥料・飼料等専門調査会〉

専門委員

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

専門参考人

頭金　正博

グルコン酸カルシウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

I はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法(平成15年法律第48号)に基づき、農林水産大臣から飼料添加物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。

II 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飼料とする予定である。

III グルコン酸カルシウムの概要

1 名称

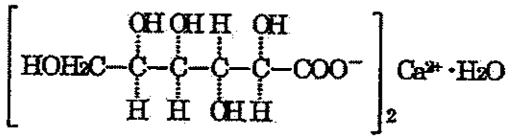
グルコン酸カルシウム

2 構造等

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

分子量 : 448.39

構造式 :



使用方法:牛用飼料にカルシウム補給のため添加

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。また、1884 年、臭素を用いて室温で酸化し、50~70%の収率で本品が得られた。[1]

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[2]、EUにおいても家畜への使用が認められている[3]。

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[4]。

また、MEDLINE、TOXLINE 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[5]。

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使用状況等

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(1)。

国内において、グルコン酸の摂取量は 73～103mg/日/人(平成 12 年)(6)、グルコン酸カルシウムの需要量(平成 17 年)は 300 トンであった(7)。

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れている。

Ⅳ 安全性に関する試験成績の概要

1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

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離する(4)。

（1） グルコン酸について

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(1)。

ラットにグルコン酸塩類 50mg/kg 体重を経口投与して 24 時間後までの尿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れる量を推定するために、グルコン酸ナトリウムを 10mg/kg 体重静脈注射して 24 時間後までの尿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。また、無菌ラットにグルコン酸カルシウム(50mg/kg 体重)を経口投与した試験において、投与 8 時間後の消化管内残存量が 90%であった。さらに、グルコン酸塩類(グルコン酸として 500mg/kg 体重)を経口投与した試験において、血漿中グルコン酸が投与 9 時間後に検出限界以下になった(8)(9)。

イヌについて、グルコン酸塩類(グルコン酸として 500mg/kg 体重)を経口投与及び静脈投与した試験において、血漿中グルコン酸が投与 12 時間後に検出限界以下になった(9)。

ブタについて、グルコン酸ナトリウム(500mg/kg 体重)を経口投与した試験において、血漿中グルコン酸が投与 24 時間後に定量限界未満となり、糞便中グルコン酸は全て定量限界未満であった(10)。

（2） カルシウムについて

体内のカルシウムの 98%以上は骨に、主としてリン酸カルシウムの形で存在し、血中のカルシウム濃度は 9～11mg/100ml の狭い範囲にある。食物中のカルシウムは通常、リン酸塩の形が多く、小腸での吸収も主として可溶性のリン酸塩の形で行われる。しかし、

その吸収率はあまり大きくなく、成人で 50%以下であるが、成長期の子供、妊婦、授乳婦では大きく、また、年齢が進むにつれて減少する。[11]。

カルシウムの過剰摂取による障害として、泌尿器系結石、ミルクアルカリ症候群等があるが、カルシウムを多量に摂取しても健康障害の発生は非常に稀である[12]。

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

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

雄性マウス(1群6匹)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 体重の濃度で腹腔内投与した場合の急性毒性試験において、LD_{50} が 2.2 g/kg 体重との報告がある[13]。

Albino Swiss マウス及び SD 系ラットにグルコン酸カルシウムを静脈内投与した場合並びにマウスに皮下投与した場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 LD_{50} が 1,210mg/kg 体重、ラットへの静脈内投与の場合の LD_{50} が 952mg/kg 体重及びマウスへの皮下投与の場合の LD_{50} が 2,890mg/kg 体重との報告がある[14]。

(2) 短期毒性試験

① ラット(70 日間亜急性反復投与毒性試験)[15]

ラット(1群 10 匹)に 0.4g Ca/kg 体重/日のグルコン酸カルシウムを週 6 日胃内強制投与による 70 日間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)に明らかな変化は見られなかった。

② ラット(4 週間反復投与毒性試験)[4]

SD 系ラット(1 群雌雄各 12 匹)にグルコン酸ナトリウム(0, 500, 1000, 2000mg/kg 体重/日)を 4 週間経口投与した。

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、透明体に硝子体動脈遺残が見られたが、これは眼球の発達に伴う生理学的変化と考えられた。

定量的尿検査については、尿中ナトリウム濃度の上昇が、定性的尿検査ついては、尿ケトン体、ウロビリノーゲン、リン酸塩沈殿の上昇がみられたが、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。

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。投与に関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、胃境界縁の肥厚はヒトにとって毒性学的に重要ではないとされている。その他

の異常は投与に関連したものではなかった。

1 投与群の検体数が小さいこと、定性的尿検査において陽性結果が得られていることから、JECFA において、この試験は NOEL の設定をするのに適当でないとされた。

③ ラット(28 日間反復投与毒性試験)[4]

SD 系ラット(1 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, 5%w/w(雄では 0, 1000, 2000, 4100 mg/kg 体重/日、雌では 0, 1000, 2000, 4400 mg/kg 体重/日に相当)とした飼料を 28 日間経口投与した。塩化ナトリウム投与群には 5%グルコン酸ナトリウム投与群と等しいナトリウム濃度となるように 1.35%w/w の塩化ナトリウムを混ぜた飼料を給与した。

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については、投与群と対照群で差異は見られなかった。

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に有意な差異が見られたが、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。

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。

1 投与群の検体数が小さいこと、定性的尿検査において陽性結果が得られていることから、JECFA において、この試験は NOEL の設定をするのに適当でないとされた。

④ ネコ及びイヌ(14 日間反復投与毒性試験)[4]

ネコ(5 匹)及びイヌ(3 匹)に 10%グルコン酸溶液(1g/匹/日)を胃内挿管により 14 日間投与した。全体的な様子及び尿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。グルコン酸及びグルコン酸アンモニウム(500mg/kg 体重)を静脈内投与したネコにおいて、血圧の一時的な低下が見られたが、5 分以内に正常に戻った。

(3) 長期毒性試験[4]

ラット(1 群雌雄計 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、投与群と対照群の間に差異は見られなかった。

(4) 変異原性試験[16]

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 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 の有無にかかわらず陰性であったとの報告がある。

(5) 発生毒性試験[4]

CD-1マウス(1群25匹、0, 7, 32, 150, 700mg/kg体重/日)、Wistarラット(1群22-25匹、0, 5.9, 28, 130, 590mg/kg 体重/日)、ハムスター(1 群 25 匹、0, 5.6, 120, 560 mg/kg 体重/日)に妊娠 6 日目から 15 日目の間、Dutch belted ウサギ(1 群 10 匹、0, 7.8, 36, 170, 780 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した。母動物及び胎児の生存に影響はなかった。催奇形性は見られなかった。

(6) ヒトにおける所見

ヒト(16 名)にグルコノデルタラクトン(5-10g)を 2 時間間隔で計 20-50g となるように投与した。尿の比重および 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た。11 名の被験者に悪心を伴わない下痢が見られた(17)。

ヒト(5 名)にグルコン酸(5-10g/日)を 3-6 日間経口投与したところ、尿中に血液、たん白、糖は検出されず、腎臓への影響が認められなかった(17)。

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た。壊死は 15 日間の投与終了後、48 時間以内に見られた(4)。

3 対象家畜を用いた飼養試験(18)

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、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、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与によるものとほぼ同等の値を示した。

V 食品健康影響評価について

グルコン酸カルシウムを飼料添加物として使用した場合、家畜の体内に蓄積する可能性は非常に低く、さらに、過剰摂取による障害が現れた対象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と考えられる。さらに、安全性試験についても、Ames 試験が陰性であり、また、本物質との関連が疑われる明らかな有害性が示唆された所見は見られなかった。

一方、グルコン酸カルシウムは、食品添加物、ヒト用医薬品及び動物用医薬品として使用されており、安全性に特段の問題があるとは考えられない。

従って、グルコン酸カルシウムは、飼料添加物として使用された場合、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

参考文献

(1) 第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 416-419 (1999)

(2) Code of Federal Regulation 21 Parts 500-599 Revised as of April 1,2001
(3) Council Regulation (EC) No.1804/1999 of 19 July,1999
(4) 第 51 回 JECFA WHO FOOD ADDITIVES SERIES:42
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je30.htm
(5)「グルコン酸カルシウム」の安全性評価に係る再調査
(6)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
(7)食品化学新聞 2006 年(平成 18 年)1 月 12 日
(8)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)
(9)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
(10)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
(11)第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 408 (1999)
(12)日本人の食事摂取基準 第一出版 141 (2005 年版)
(13)Kandil A.,S. Karras and M. R. Hamed , The Effect of Calcium on Acute Toxicity of Verapamil , J. Drug Res.,15. 121-125 (1984)
(14)Rossi G.V., T.S. Miya and L.D.Edwards, A Pharmacologic Study of Calcium Methionate, J. Am. Pharm. Assco., 45,47-50 (1956)
(15)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)
(16)藤田博,佐々木美枝子,東京衛研年報,38,423-430(1987)
(17)WHO FOOD ADDITIVES SERIES:21
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je14.htm
(18)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)