

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 27 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 4 月 16 日（水） 15:27～15:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *d*l- α -トコフェロールの製剤の賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムの食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、池専門委員、酒井専門委員、高木専門委員、津田専門委員、細川専門委員、三浦専門委員、元井専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、増田課長補佐、田中専門官

5. 配布資料

資料 1 飼料添加物の賦形物質に係る評価書（案） 飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *d*l- α -トコフェロールの製剤の賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウム

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、引き続きでございますが、第 27 回「肥料・飼料等専門調査会」を始めさせていただきます。

この調査会は、平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定の「食品安全委員会の公開について」に基づいて、企業の知的財産等が開示され特定の者に不当な利益もしくは利益をもたらすおそれがあることから、非公開で行うことにいたします。

出席されている先生方は、先ほどの調査会から変わりありませんので、省略いたします。

それでは、議事に入りたいと思いますが、「食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会（第 27 回）議事次第」にありますように、この調査会には 2 つの議題があります。

1 番目は「（1）飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 $d1-\alpha$ トコフェロールの製剤の賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムの食品健康影響評価について」が 1 番目です。

2 番目は「（2）その他」でございます。

議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いします。

〇事務局 それでは、配付資料について確認させていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 としまして、「飼料添加物の賦形物質に係る評価書（案） 飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 $d1-\alpha$ トコフェロールの製剤の賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウム」でございます。

資料は、資料 1 のみでございます。資料の不足等ございますでしょうか。

資料の確認は以上でございます。

〇〇〇 よろしいですね。

それでは、議題の賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムの食品健康影響評価の審議に入りたいと思います。

事務局から資料 1 の評価書（案）について、説明をお願いします。

〇事務局 それでは、御説明いたします。

賦形物質リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムにつきましては、平成 20 年 2 月 8 日、農林水産大臣より飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 $d1-\alpha$ トコフェロールの製剤の成分規格に賦形物質としてリグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムを追加することに係る食品健康影響評価について、諮問を受けております。

それでは、評価書（案）について、説明いたします。

まず、評価書（案）の4ページをお願いいたします。

「1. 評価対象物質の概要」でございますが、アスタキサンチン、カンタキサンチン、酢酸 *d*l- α -トコフェロールの製剤の賦形物質が用途でございます。

「2. 有効成分の一般名等」ということで、有効成分は（1）、（2）を満たすリグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムです。

リグノスルホン酸塩は、植物細胞壁を構成する非結晶性の網の目状の構造を有する高分子化合物であるリグニンを亜硫酸水素塩処理によって得られるリグニンの誘導体であるとされております。

実際に使う「（1）リグノスルホン酸カルシウム」でございますが、木材のパルプ液を亜硫酸水素カルシウムを用いてエステル化して得られる褐色粉末で、スルホン酸硫黄5%以上、カルシウム7%以下。

一方「（2）リグノスルホン酸ナトリウム」でございますが、これは木材パルプ液を亜硫酸水素ナトリウムを用いてエステル化して得られる褐色の粉末で、スルホン酸硫黄5%以上、ナトリウム10%以下でございます。

これらの物質については、決まった分子量はございませんが、ある程度、幅のある分子量のものが集まっているものでございます。

「4. 使用目的及び使用状況等」が27行目からです。飼料添加物の賦形物質については、飼料との混合性を向上させるため、飼料添加物に加えられ使用されており、飼料及び飼料添加物の成分規格に関する省令に飼料添加物ごとに規定される物質に限って使用されることになっております。

現在、飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン製剤の賦形物質としては、ここに書いてあるゼラチンなどが使われております。

35行目になりますが、飼料添加物酢酸 *d*l- α -トコフェロール製剤の賦形物質としては、液状製剤においては植物油などが使われております。粉状製剤については、カラメル、ケイソウ土、以下ここに記載されているものが使われております。

5ページの2行目ですが、リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムはリグニン誘導体であり、リグニンは動物により消化されにくいことから、畜産物中への残留の可能性は極めて少ないとされております。

8行目ですが、省令の規格を満たすリグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムが、飼料添加物アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *d*l- α -トコフェロールの製剤の賦形物質として使用されることとなります。

「(2) 使用状況等」が12行目以降にあります。

リグノスルホン酸塩につきましては、アメリカ合衆国連邦法規集、EU指令において、家畜飼料用の粘結剤として一括許可されており、リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムにつきましては、食品用粘結剤あるいは分散剤としての規格が米国のFood Chemicals Codex (FCC) に記載されているということでございます。

24行目ですが、米国のEPAにおきましても、農薬中の分散剤、家畜飼料用の粘結剤として使用されているリグノスルホン酸塩の安全性について検討しております。これについても、ヒトに対する健康上のリスクの懸念はないと評価しております。

また、リグノスルホン酸塩を賦形物質とするアスタキサンチン、カンタキサンチン、酢酸 *d*l- α -トコフェロールの3剤は、2002年以降、米国、カナダ、EU、東南アジア諸国等で使用されているということでございます。

34行目から「II. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。

ラットにトリチウムラベルしたリグノスルホン酸カルシウムは「申請メーカー製剤」と書いてありますが、これは「指定要望者製剤」ということをお願いいたします。動物薬と違いまして、飼料添加物の場合は指定という行為になりますので、指定要望者という形をお願いいたします。訂正いたします。それを単回強制経口投与した試験が行われております。

6ページ1行目からですが、「血液中の放射活性は極めて低く、投与6時間後のピーク時点で投与量の0.0015%/g血液となり、と殺する48時間まで変化しなかった」とされております。

7行目ですが、ラットを用いたトリチウムラベルしたリグノスルホン酸カルシウム（指定要望者製剤）を単回経口投与した試験が行われております。

17行目になりますが、投与された放射活性のわずか0.8%が体内に吸収されたと推察されたことから、リグノスルホン酸塩は極めて吸収されにくいと考えられたとしております。

23行目は「2. 急性毒性試験（ラット）」が行われています。リグノスルホン酸カルシウムは、製造方法、分子量等は不明のものですが、5,000mg/kgを経口投与する試験が行われておまして、ラットのLD₅₀は5,000mg/kg体重以上とされております。

31行目からのリグノスルホン酸ナトリウムの試験は、精製して分子量約5,000ぐらいのものを使用しておりますが、最高40,000mg/kgまでの強制経口投与を行っており、ラットのLD₅₀は40,000mg/kg体重以上でございました。

7ページになります。「3. 亜急性毒性試験」ということで、16週間の亜急性毒性試験

がラットで行われております。リグノスルホン酸ナトリウムは、精製物で分子量約 5,000 ぐらいのものです。この経口投与、飲水投与試験が行われております。用量は 0、0.025、0.25、2.5、10g/100mL でございます。

7 行目ですが、雌雄とも最高用量である 10,020 (雄) 及び 9,990 (雌) mg/kg 投与群において、体重の減少、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下が認められています。

10 行目ですが、NOAEL は 2,830mg/kg 体重/日 (雄) 及び 2,420mg/kg 体重/日 (雌) と考えられたとしております。

13 行目「4. 遺伝毒性試験」ですが、*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100 を用いたリグノスルホン酸ナトリウムによる遺伝毒性試験が実施されております。これについては、CAS ナンバーが示されておまして、この分子式のものが使われていると推察されます。遺伝毒性は陰性であるとされております。

19 行目からは「5. その他の試験」が行われております。

「(1) 飼養試験 (ニジマス)」ということで、ニジマスを用いたアスタキサンチン 55 ppm の混餌投与による 12 週間の飼養試験が、リグノスルホン酸カルシウムを賦形物質とする製剤で行われております。これも先ほどの「指定要望者製剤」ということで変更をお願いいたします。他にゼラチンを賦形物質とする従来製剤についても実施されております。死亡例は認められず、増重量にも有意な差は認められなかったとされております。

30 行目ですが「(2) 飼養試験 (豚)」で行われております。ビタミン E 欠乏の豚に、 α -トコフェロール 3 IU/kg 体重を単回経口投与してしております。リグノスルホン酸カルシウムを賦形物質とする製剤は、指定要望者製剤が使われております。他にゼラチンを賦形物質とする従来物質の製剤についても実施されております。

34 行目ですが、いずれの試験区においても AUC の有意な差は認められず、リグノスルホン酸カルシウムを賦形物質とする製剤の効果は従来製剤と同等であると考えられたとされております。

「6. その他の知見」は 8 ページになりますが、ナトリウムイオン、カルシウムについての記載をしております。

まずナトリウムですが、体内のナトリウム含有量及び体液中の濃度は恒常性が保たれており、ナトリウムが体内に過剰に蓄積される可能性は低いと考えられております。

カルシウムですが、毒性試験及び飼養試験の結果から、動物体内に過剰に蓄積され、ヒトの健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとしております。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」ですが、リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムはアスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *d*l- α -トコフェロールの賦形物質として適正に使用された場合、飼料中含有量は少ないと考えられる。

投与試験から本物質は体内に吸収されにくく、豚及びニジマスを用いた飼養試験において有害性を示唆する知見は得られなかった。また、精製されたリグノスルホン酸ナトリウム（分子量約 5,000）を用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験においても高用量で投与の影響は認められなかった。さらに、リグノスルホン酸ナトリウムを用いた遺伝毒性試験においても遺伝毒性は陰性であった。

海外においては、家畜飼料用粘結剤などとして使用され、ヒトの健康に悪影響を与えるリスクは少ないと評価されている。

以上のことから、リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムが、アスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *d*l- α -トコフェロールの飼料添加物の製剤における賦形物質として適正に使用される限りにおいては、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としております。

以上でございます。

〇〇〇 そういふことでございますが、何か御質問、御意見ございますでしょうか。

最高 40,000mg/kg 体重も与えて、下痢はしたけれども、死ななかつたといふのはすごい実験だと思います。

どうぞ。

〇〇〇 「（1）16 週間亜急性毒性試験（ラット）」ですが、最終的に NOAEL は雄では 2,830mg/kg 体重/日、雌では 2,420mg/kg 体重/日と考えられたという結論が下されています。

データを見ますと、雄で 2,830mg/kg 体重/日というのは、2.5g の実験群ですが、ここではヘモグロビンですとかヘマトクリットが 16 週で低下しています。有意差があるし、成長も影響があるのではないかと思います。

いずれにしても、血液検査で若干こういう差が出ているので、この辺はこのように言い切っているのかどうかやや疑問です。資料 12 になります。

〇〇〇 資料 12 ですね。体重の減少、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下が認められた。

〇〇〇 もう少し低用量のところなのです。

〇〇〇 低用量のところですね。データでいうと、変化が出ているところはどこですか。

〇〇〇 資料 12 の 233 ページに血液検査の結果が出ています。

〇〇〇 何が起こったかをここに記載することは必要ですが、このすごい値を NOAEL として記載することが必要かどうかということも考えないといけないですね。

〇〇〇 必ずしも厳密に NOAEL でないところにも影響が出ています。

〇〇〇 そうですね。NOAEL がいくつであったという記載は必要でしょうか。これは削除してもよろしいですね。よろしいでしょうか。それでは、この NOAEL については削除することにしたいと思います。

ほかに何かございますでしょうか。

〇〇〇 1つ教えていただきたいことがあります。動物の吸収のことですが、ラットでは吸収しにくいということなのですが、胃にフローラを持っているような反芻動物のような動物では、吸収はどうかというデータは持っておられるのでしょうか。

〇〇〇 確かりグニンを吸収できるのは、木を食べる昆虫はできるはずですね。牛の腸内細菌はどうかのですか。

〇〇〇 牛の吸収についてはわからないのですが、吸収という観点からいくと、分子量 5,000 のものはほとんど吸収されません。牛に吸収されるとしたら非常に小さく、分子量 500 とか 1,000 になって、初めて吸収される状態になりますので、この試験とは関係なくなってくるのではないかと考えます。

〇〇〇 そうすると、吸収された低分子のものは、また何か残留して、最後にということも考えなくてはいけないのではないですか。

〇〇〇 リグニンがもし吸収されたら、昆虫の場合は栄養素になるわけです。牛の腸内細菌で仮に分解されたとしたら、腸内細菌が分解するのは自分で栄養にするためであって、それで何か有害な物質ができるかどうかということについては、そのぐらいの量があるのかということにもなります。可能性は全くないわけではないでしょうが、そういった文献を私は見たことがないし、それを懸念するような材料はないのではないかと思いますか、いかがでしょうか。

事務局で何かありますか。

〇〇〇 その辺のデータは持ち合わせておりません。

〇〇〇 わかりました。

トータルとしての安全性は、今まであちこちで長い間使われていて、海外でも使われていて問題はないだろうということになってはいますが、特にその点について何か記載をする必要がありますか。記載をするにしても、これはデータがないから記載のしようがないです。仮にこういう可能性があるとしたらということになると、あらゆることを書かなくて

はいけなくなります。そういう御注意があったということは、議事録には残りますが、それでよろしいでしょうか。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。

〇〇〇 「(1) 16週間亜急性毒性試験(ラット)」で、先ほど赤血球やヘモグロビンの低下についてお話がありましたが、もう1つ、最高用量のところ、資料12の234ページの上から3分の1ぐらいのところの例文に、投与によって網内皮系とクッパー細胞の数とサイズが増加して、腎臓では近位尿細管の空胞化が起こっているという記載があります。それについては、NOAELは別として、そういった現象が起こり得るということを記載しておいた方がいいのではないのでしょうか。

〇〇〇 7ページの上の方の「3. 亜急性毒性試験」のところに、その実験結果を加えるということですね。

事務局よろしいでしょうか。

〇事務局 その辺はまた〇〇と御相談して、書かせていただきたいと思います。

〇〇〇 それもよろしくお願いします。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。

それでは、リグノスルホン酸カルシウム及びリグノスルホン酸ナトリウムの食品健康影響評価については、適正に使用される限りにおいては、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ものと考えられるという評価結果でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

修文につきましては、事務局で〇〇と相談していただいて、進めていただきたいと思います。

〇事務局 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で評価書(案)の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認していただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

修正しました評価書(案)につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

〇〇〇 それでは、議題「(2) その他」ですが、何かございますか。

〇事務局 特にございません。

〇〇〇 それでは、以上をもちまして、第 27 回「肥料・飼料等専門調査会」を終わらせていただきます。審議への御協力、どうもありがとうございました。