

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたギ酸を有効成分とする飼料添加物（水酸化ナトリウム混和製剤）に係る食品健康影響評価（令和4年6月29日付け4消安第1771号）については、令和4年9月22日に開催された第180回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ギ酸を有効成分とする飼料添加物（水酸化ナトリウム混和製剤）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「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

令和4年11月22日（火）開催の食品安全委員会（第879回会合）の翌々日、令和4年11月24日（木）から令和4年12月23日（金）までの期間

2) 受付体制

電子メールフォーム（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・情報等を取りまとめ、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、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

飼料添加物評価書

ギ酸を有効成分とする飼料添加物
(水酸化ナトリウム混和製剤)

令和4年(2022)年11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	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象飼料添加物の概要	5
1. 原体に関する情報	5
(1) 原体の有効成分	5
(2) 原体の製造方法	5
(3) 原体混在物に関する情報	5
2. 製剤に関する情報	5
(1) 製剤の製造方法	5
(2) 規格	6
(3) 賦形物質等	6
3. 用途	6
4. 対象飼料及び添加量	6
5. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 体内動態試験	7
2. 遺伝毒性試験	7
3. 急性毒性試験	9
4. 亜急性毒性試験	9
(1) 11～17週間亜急性毒性試験（ラット、ギ酸）	9
(2) 7日間亜急性毒性試験（ラット、ギ酸）	10
(3) 5～6週間亜急性毒性試験（ラット、ギ酸）	10
(4) 35日間亜急性毒性試験（豚、ギ酸）	10
5. 慢性毒性・発がん性試験	11
(1) 80週間投与試験（マウス、ニギ酸カリウム）	11
(2) 52週間投与試験（ラット、ニギ酸カリウム）	11
(3) 104週間投与試験（ラット、ニギ酸カリウム）	11
6. 生殖発生毒性試験	12
(1) 2世代繁殖試験（ラット、ギ酸ナトリウム）	12
(2) 発生毒性試験（ラット、ギ酸ナトリウム）	12
(3) 発生毒性試験（ウサギ、ギ酸ナトリウム）	12
(4) 生殖毒性試験（豚、ニギ酸カリウム）	13
(5) 生殖毒性試験（豚、ニギ酸カリウム）	13
7. 残留試験	13

8. 対象動物における安全性に関する知見	13
(1) 安全性試験（牛①、ギ酸）	14
(2) 安全性試験（牛②、ギ酸）	14
(3) 安全性試験（鶏、ギ酸）	14
(4) 安全性試験（豚①、ニギ酸カリウム）	15
(5) 安全性試験（豚②、ニギ酸カリウム）	15
9. 賦形物質等の安全性に関する情報	15
10. その他の試験	16
(1) ウサギの皮膚刺激性／腐食性試験	16
(2) ウサギの眼刺激性／腐食性試験	16
11. 人における知見	16
(1) 4週間経口投与	16
(2) 治療投与	16
(3) 急性経口摂取	16
III. 国際機関等における評価	17
1. JECFAにおける評価	17
2. 欧州における評価	17
3. 米国における評価	17
IV. 食品健康影響評価	18
<別紙：検査値等略称>	19
<参照>	20

〈審議の経緯〉

- 2022年 6月 29日 農林水産大臣から飼料添加物の指定並びに飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（4消安第1771号）、関係資料の接受
- 2022年 7月 5日 第865回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 7月 27日 第178回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 9月 22日 第180回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 11月 22日 第879回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2022年4月1日から）

- 森田 健（座長*）
川本 恵子（座長代理*）
吉田 敏則（座長代理*）
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

*：2022年4月25日から

〈第178、180回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

- 今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

要 約

ギ酸を有効成分とする飼料添加物（水酸化ナトリウム混和製剤）について、飼料添加物指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

ギ酸は、水溶液中ではギ酸イオンと水素イオンに解離する。生体内ではそれぞれのイオンの形で吸収され循環するとともに、ギ酸は代謝により酸化され二酸化炭素となる。生体内で代謝されなかったギ酸は、尿、糞便又は呼気を介して体外に排泄される。したがって、動物に投与されたギ酸は、速やかに代謝・排泄され、生体内には蓄積されず、人が食品を介して飼料添加物由来のギ酸を過剰に摂取することはないと考えた。

ギ酸を用いた *in vitro* における復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験並びに *in vivo* の伴性劣性致死試験が陰性であったことから、ギ酸に遺伝毒性はないと判断した。

ギ酸を用いたラットの亜急性毒性試験の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、NOAELを160 mg/kg 体重/日と判断した。

また、本製剤を用いた残留試験及び安全性試験は実施されていないが、ギ酸を対象動物に投与した安全性試験では、最大推奨添加量以上の量を投与してもおおむね家畜における異常所見はみられなかった。

加えて、本製剤の含有成分について、食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

食品安全委員会は、これまでギ酸に関する食品健康影響評価は実施していないが、類縁物質であるギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムについて評価を行い、飼料添加物として至適添加量を使用した場合、人の健康に影響を与える可能性は無視できるとしている。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 原体に関する情報

(1) 原体の有効成分

① 一般名

和名：ギ酸

英名：Formic acid

② 化学名等

IUPAC：Formic acid

CAS (No. 64-18-6)

(参照 1、2)

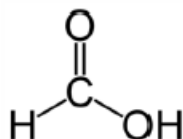
③ 分子式

CH₂O₂

④ 分子量

46.025

⑤ 構造式



(2) 原体の製造方法

一酸化炭素とメタノールは、メチル化触媒の存在下で、ギ酸メチルを生成する。ギ酸メチルは、過剰な水を添加する加水分解により、ギ酸、ギ酸メチル、メタノール及び水の混合物となる。これらをダブルカラムシステムにより3画分に分割する。高沸点画分として得られたギ酸に溶媒が追加され、ギ酸を多く含む溶媒が精製カラムに送られる。精製カラムにおいて、蒸留によってギ酸が溶媒から分離され、ギ酸濃度が99%以上のものを精製カラムから取り出す。(参照 1)

(3) 原体混在物に関する情報

ギ酸について、成分規格（定量するとき、ギ酸が98.0%以上）が設定されている。(参照 3)

2. 製剤に関する情報

(1) 製剤の製造方法

本製剤は、製造用ギ酸原体（99%ギ酸）に対して、モル比としてギ酸5.4に

対して1（水酸化ナトリウム相当量）の割合で、50%水酸化ナトリウム水溶液を反応器内で混和して得られる液体である。（参照1）

（2）規格

本製剤は、表示量の97～103%に相当するギ酸を含む。（参照1）

（3）賦形物質等

本製剤は、原体であるギ酸を61%含有し、それ以外に賦形物質等¹として、ギ酸ナトリウム20.5%、水18.5%を含有する。（参照1）

3. 用途

飼料の品質の低下の防止（参照1）

4. 対象飼料及び添加量

牛、馬、豚、鶏、うずら用飼料

添加上限量：飼料に対してギ酸として0.5%以下（参照1）

5. 使用目的及び使用状況

ギ酸は、分子量が最小のカルボン酸であり、カルボキシ基(-COOH)及びホルミル基(-CHO)を持つ還元性、腐食性及び刺激性を示す有機酸である。（参照1）

国内では、平成4年に「飼料の品質の低下の防止」を目的として飼料添加物の指定がなされ、水、アンモニア等と混和した製剤が使用されている。ギ酸の添加上限量は、ギ酸相当量で0.5%以下と規定されている。

また、類縁物質であるギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムも、「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」を目的として飼料添加物に指定されている。両成分は食品安全委員会において「飼料添加物として至適添加量の範囲内で使用された場合、食品を介して人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。」と評価された。（参照4、5）

ギ酸は皮膚や金属に対して腐食性があり、取扱いに注意を要する。一方で、飼料添加物としては、牛の飼料である牧草等を乳酸発酵させたサイレージの品質を長期間維持することを可能とするpH調整剤として使用されている。本製剤は、ギ酸と水酸化ナトリウムを混和したものであるため、既に使用が認められているアンモニア混和製剤と同様、腐食性が緩和されていることから、畜産現場において取扱いが容易になることが期待されている。評価要請者によれば本製剤の牛用、豚用、鶏用飼料及びサイレージへの推奨添加量は0.3～0.5%（重量%）である。（参照1）

ギ酸は、海外では、米国、EU諸国、オーストラリア、アジア諸国、中南米諸国等において、牛、豚及び鶏用飼料への飼料添加物として広く使用が認められ

¹ 製剤の原料のうち、賦形物質、希釈物質、安定剤その他の原体以外の物質をいう。

ている。(参照 1、6)

今般、BASF ジャパン株式会社から農林水産省へ、ギ酸を有効成分とする飼料添加物（水酸化ナトリウム混和製剤）の指定について申請がなされたことに伴い、同省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 項の規定に基づく飼料添加物の基準及び規格を改正することに関し、食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、ギ酸の飼料添加物指定審査用資料、飼料添加物評価書「二ギ酸カリウム」及び「ギ酸カルシウム」、EFSA の評価書、文献等を基に、原体に関する情報（II. 1. 体内動態試験～6. 生殖発生毒性試験）及び本製剤の安全性に関する情報（同 7. 残留試験～9. 賦形物質等の安全性に関する知見）を整理した。

なお、本評価書の評価対象成分はギ酸とし、ギ酸と同様に体内でギ酸イオンとなるギ酸塩を被験物質とした知見については、参考資料とした。

検査値等略称は別紙に示した。

1. 体内動態試験

生理的 pH において、ギ酸はギ酸イオン (HCOO^-) 及び水素イオン (H^+) に解離し、体内ではそれぞれのイオンの形で吸収され循環する。また、生体内でギ酸は代謝により酸化され二酸化炭素となる。

反芻動物では、ギ酸は、第一胃の微生物叢における主要な中間代謝物であり、ギ酸の供給量に応じてメタンが生成される。第一胃の微生物叢は、飼料添加物として摂取するギ酸の最大摂取量を大幅に上回る代謝速度で代謝するとされている。(参照1)

ギ酸は、主として肝臓と赤血球において葉酸依存性の代謝経路を介して酸化され、その速度は動物種差があるとされている(参照1、7)。代謝されなかったギ酸は、尿、糞便又は呼気を介して体外に排出される。(参照1)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、動物に投与されたギ酸は、速やかに代謝・排泄され、生体内には蓄積されず、人が食品を介して飼料添加物由来のギ酸を過剰に摂取することはないと考えた。

2. 遺伝毒性試験

ギ酸の遺伝毒性試験結果を表 1 に示した。

表1 ギ酸の遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA1535)	10 ~ 3,333 µg/plate (±S9)	陰性	参照 8、9
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (HPRT 遺伝子)	31~500 µg/mL (-S9) 25~400 µg/mL (+S9)	陰性	参照 11
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	6時間処理、処理後 18 時間培養 6~10 mM (276~460 µg/mL) (+S9)	陰性 ^a	参照 12、13
			24時間処理 8~12 mM (368~552 µg/mL) (-S9)		
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	48時間処理 0.63 ~ 10 mM (-S9)	陰性 ^b	参照 14
チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)			3時間処理、処理後 25 時間培養 0.4~1.0 mM (+S9) 28時間処理 0.4~2.0 mM (-S9)		
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ雄 50 匹 (生殖細胞)	0.1%、24 時間ばく露	陰性 ^c	参照 10

±S9 : 代謝活性化系存在下又は非存在下

a : pH5.7 では細胞毒性がみられ、処理開始時の pH が約 6 又はそれ以下の場合には陽性となるが、処理開始時の pH を 6.4 又は 7.2 に中和した場合は陰性であり、ギ酸自体が染色体異常を誘発することはないと判断した。

b : 10 mM 処理でのみ姉妹染色分体交換が有意に増加した。EHCA への申請者は、高濃度のギ酸処理による pH 変化に起因するものであり、ギ酸が哺乳動物細胞の姉妹染色分体交換を誘発することはないと判断した。

c : 伴性劣性致死変異の誘発が認められたが、EPA は培養液の低 pH に起因したものと判断した。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ギ酸を用いた *in vitro* における復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験並びに *in vivo* の伴性劣性致死試験の結果が陰性であったことから、ギ酸に遺伝毒性はないと判断した。

なお、参考として、ギ酸の類縁物質については、飼料添加物評価書「ギ酸カルシウム」及び「二ギ酸カリウム」の記載によれば、ギ酸カルシウムについては復帰突然変異試験、二ギ酸カリウムについては復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験が実施され、いずれも陰性であったことが確認されている。(参照 4、5)

3. 急性毒性試験

各動物種におけるギ酸の急性毒性試験の結果を表 2 に示した。また、参考として二ギ酸カリウム及びギ酸ナトリウムの急性毒性結果を表 3 に示した。

表 2 ギ酸の急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	投与物質	LD50 (mg/kg 体重)	参照
マウス	雌雄	経口	ギ酸	1,100	参照 15
ラット	雌雄	経口	ギ酸	>730	参照 16、17

表 3 二ギ酸カリウム及びギ酸ナトリウムの急性毒性試験結果 <参考資料²>

動物種	性別	投与経路	投与物質	LD50 (mg/kg 体重) 又は LC50 (g/m ³)	参照
マウス	雄	経口	二ギ酸カリウム	>2,000	参照 1
	雌			>2,988	
	不明	経口	ギ酸ナトリウム	>11,200	参照 16
ラット	雌雄	経口	二ギ酸カリウム	>2,000	参照 1
	不明	吸入	ギ酸ナトリウム	>0.67	参照 16

4. 亜急性毒性試験

(1) 11~17 週間亜急性毒性試験 (ラット、ギ酸)

ラット(雌雄及び系統不明、3~6 匹/群)にギ酸を下記の条件で飲水投与した。

- ①8.1~10.25 mg/kg 体重/日 (平均濃度: 0.01%)、11 又は 14 週間投与
- ②90 mg/kg 体重/日 (同 0.1%)、15 週間投与
- ③8.1~10.25 mg/kg 体重/日 (同 0.01%) 12 週間投与後、160 mg/kg 体重/日 (0.25%) 15 週間投与
- ④90 mg/kg 体重/日 (同 0.1%) 17 週間投与後、360 mg/kg 体重/日 (同 0.5%)

² ギ酸以外を被験物質とした試験のため、参考資料とした。

9 週間投与

各投与期間を通して対照群との間に体重に差はみられなかった。8.1 mg/kg 体重/日投与群の 1 例(1/6)、160 mg/kg 体重/日投与群の 1 例(1/4)が死亡した。報告者は、160 mg/kg 体重/日投与群まで体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかったとしている。360 mg/kg 体重/日投与群では摂餌量が 29%低下、体重増加量が対照群に比べ 56%程度低下した。なお、飲水量に投与の影響はみられなかった。評価項目等に明確ではない点はあるが、これらの結果から本試験における NOAEL は 160 mg/kg 体重/日、LOAEL は 360 mg/kg 体重/日とされた。報告者は、体重増加量の減少は食欲減退だけでなく、ギ酸による消化器系への局所的な影響及び酸塩基平衡の異常が要因であるとしている。(参照 10)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験の NOAEL を 160 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 7 日間亜急性毒性試験 (ラット、ギ酸) <参考資料³⁾>

ラット (雌雄、8 匹/群) にギ酸を 7 日間飲水投与 (0.5 又は 1.0% : 680 又は 1,360 mg/kg 体重/日に相当⁴⁾) した。

副腎のアスコルビン酸量及び肝臓の窒素量は、低用量 (0.5%) 投与群で、対照群に比べて低値であった。本試験の詳細が不明だったため、NOAEL 及び LOAEL は判断できなかった。(参照 10)

(3) 5~6 週間亜急性毒性試験 (ラット、ギ酸) <参考資料³⁾>

ラット (若齢、体重 40 g、8 匹/群) にギ酸を 5 又は 6 週間混餌投与 (0.5 又は 1.0% : 500 又は 1,000 mg/kg 体重/日に相当⁴⁾) した。

試験終了時の投与群の体重について、投与群は対照群に比べわずかに低かったが、有意差はみられず、用量相関性及び再現性もみられなかった。本試験の詳細が不明だったため、NOAEL 及び LOAEL は判断できなかった。(参照 10)

(4) 35 日間亜急性毒性試験 (豚、ギ酸) <参考資料³⁾>

豚 (哺乳子豚 9~12 頭/群) にギ酸を 35 日間混餌投与 (0、0.3、0.35、1.0、1.2% : 0、121、159、437、581 mg/kg 体重/日に相当⁴⁾) した。体重、摂餌量、肝臓等の器官重量に投与の影響はなく、消化管や胃粘膜に病理組織学的変化はみられなかった。本試験の検査項目や結果の詳細が不十分だったため、NOAEL 及び LOAEL は判断できなかった。(参照 10)

なお、ギ酸を用いた上記試験のほか、参考として、ギ酸の類縁物質については、飼料添加物評価書「二ギ酸カリウム」及び「ギ酸カルシウム」の記載によれば、それらを用いた亜急性毒性試験が実施されたが、投与に起因する影響や異

³⁾ 試験の詳細が不明だったため、参考資料とした。

⁴⁾ 試験報告者換算

常所見はみられず、安全性が確認されている。(参照 4、5)

5. 慢性毒性・発がん性試験

ギ酸を用いた慢性毒性・発がん性試験の知見は評価要請者から提出されていないが、類縁物質である二ギ酸カリウムを用いた慢性毒性及び発がん性試験が実施されている。

(1) 80 週間投与試験 (マウス、二ギ酸カリウム) <参考資料⁵>

マウス (CD-1 系、7~8 週齢、雌雄各 51 匹/群) に二ギ酸カリウムを 80 週間混餌投与 (50、400、2,000 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

高用量 (2,000 mg/kg 体重/日) 投与群の雄に、軽度の胃境界縁の上皮過形成の発生数及び程度の増加がみられた。

また、同群の雄に肺胞・細気管支上皮腺腫・がんの発生増加が認められたが、その発生数に用量相関性はなく、背景データの範囲内であったこと等から、肺腫瘍の発生は投与の影響ではないと判断した。そのほかの投与に関する肉眼的及び病理組織学的変化もみられなかった。

報告者は胃上皮の変化に基づき、NOAEL を 400 mg/kg 体重/日とした。(参照 1、4、5、16、18、19)

(2) 52 週間投与試験 (ラット、二ギ酸カリウム) <参考資料⁵>

ラット (Han-Wistar 系、8 週齢、雌雄各 20 匹/群) に二ギ酸カリウムを 52 週間混餌投与 (50、400、2,000 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験が実施された。

試験期間を通じて、臨床的異常及び死亡はみられなかったが、2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重の低下がみられ、剖検では胃壁の肥厚、病理組織学的に境界縁の基底細胞や腺胃の腺窩上皮の過形成がみられた。

報告者は胃の変化に基づき、NOAEL を 400 mg/kg 体重/日としている。(参照 20)。

(3) 104 週間投与試験 (ラット、二ギ酸カリウム) <参考資料⁵>

ラット (Han-Wistar 系、8 週齢、雌雄各 50 匹/群) に二ギ酸カリウムを 104 週間混餌投与 (50、400、2,000 mg/kg 体重/日) する慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

400 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群において、胃の扁平上皮/基底細胞過形成の発生率が増加したが、投与に関連した腫瘍の発生増加はみられず、その他の肉眼的及び組織病理学的所見には、投与に関する変化はみられなかった。報告者は、胃の変化に基づき、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。

⁵ ギ酸以外を被験物質とした試験のため、参考資料とした。

(参照 1、4、5、16、18、21)。

6. 生殖発生毒性試験

ギ酸を用いた生殖発生毒性試験の知見は評価要請者から提出されていないが、類縁物質であるギ酸ナトリウム及び二ギ酸カリウムを用いた生殖発生毒性試験が実施されている。

(1) 2世代繁殖試験 (ラット、ギ酸ナトリウム) <参考資料⁶>

ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 25 匹/群) にギ酸ナトリウムを交配 75 日前から F₁ 世代の分娩後 21 日まで混餌投与 (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) し、2 世代繁殖試験が実施された。F₁ 動物は生後 10 週齢で次世代繁殖試験のため必要数が選抜された。

F₀ 動物雌雄の臨床状態、体重、摂餌量、臓器重量、病理組織学的検査及び繁殖能に関する検査項目に投与の影響はみられなかった。F₁ 動物においても同様の項目に投与の影響はみられなかった。F₁ 及び F₂ 哺育児の生存率、発育、性成熟、剖検時の病理所見、臓器重量等に投与の影響はみられなかった。

これらの結果から、報告者は、本試験における F₀ 及び F₁ 親動物並びに F₁ 及び F₂ 児の NOAEL を最高投与量である 1,000 mg/kg 体重/日 (ギ酸として 650 mg/kg 体重/日に相当) とした。(参照 22)

(2) 発生毒性試験 (ラット、ギ酸ナトリウム) <参考資料⁶>

妊娠ラット (Wistar 系、25 匹/群) にギ酸ナトリウムを妊娠 6~19 日の間、強制経口投与 (0、59、236、945 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日目に剖検する発生毒性試験が実施された。

母動物の一般状態、死亡率、摂餌量、体重、子宮重量、妊娠率、黄体、胚及び胎児の死亡等に投与の影響はみられず、剖検時にも異常所見は観察されなかった。

胎盤重量、胎児体重及び性比に投与の影響はなく、胎児の外表、内臓及び骨格にも投与に関連した異常はみられなかった。

報告者は、母動物及び胎児の NOAEL を 945 mg/kg 体重/日 (ギ酸として 630 mg/kg 体重/日に相当)、催奇形性はなしとしている。(参照 16、23)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ、ギ酸ナトリウム) <参考資料⁶>

妊娠ウサギ (ヒマラヤン種、25 匹/群) に、ギ酸ナトリウムを妊娠 6~28 日の間、経口投与 (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日目に剖検する発生毒性試験が実施された。

母動物に投与に関連した臨床的な異常、死亡はみられず、摂餌量、体重及び剖検所見に異常もみられなかった。

⁶ ギ酸以外を被験物質とした試験のため、参考資料とした。

胎児体重、性比、胎盤重量、胚及び胎児死亡並びに胎児の外表、骨格及び内臓に投与の影響はみられず、発生異常及び催奇形性もみられなかった。

報告者は母動物及び胎児の発生毒性の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日（ギ酸として 667mg/kg 体重/日に相当）、催奇形性はなしとしている。（参照 16、24）

（４）生殖毒性試験（豚、二ギ酸カリウム）＜参考資料⁷⁾＞

豚（7～8頭/群）に、二ギ酸カリウムを、1回目の妊娠前28日から2回目の分娩後離乳までの計約300日間混餌投与（0、1.2、3.6%：0、140、430 mg/kg 体重/日に相当）し、生殖毒性試験が実施された。

本試験では母動物の毒性及び生殖への影響はみられず、NOAELを最大投与量の430 mg/kg 体重/日とした。（参照 16）

（５）生殖毒性試験（豚、二ギ酸カリウム）＜参考資料⁷⁾＞

豚（10・11頭/群）に、二ギ酸カリウムを妊娠日から児の分娩後離乳までの約150日間混餌投与（0、1.2、3、6%：0、157、384、753 mg/kg 体重/日に相当）し、生殖毒性試験が実施された。

本試験では母動物への影響、繁殖能及び児の発育への影響はみられず、NOAELを最大投与量の753 mg/kg 体重/日とした。（参照 1）

なお、参考として、飼料添加物評価書「ギ酸カルシウム」によれば、ギ酸カルシウムを投与した5世代繁殖毒性試験が実施されており、生殖・発生毒性は認められなかったことが確認されている。（参照 4）

7. 残留試験

本製剤を用いた残留試験は実施されていないが、飼料添加物評価書「二ギ酸カリウム」及び「ギ酸カルシウム」に記載された豚を用いた残留試験において、これらギ酸塩を豚に経口投与（二ギ酸カリウムを飼料に6%添加）した試験におけるギ酸の血中濃度は、12～24時間後に検出限界未満となった。また、至適添加量付近の量のギ酸塩を添加した飼料を豚に投与した試験において、対照群と投与群で組織中のギ酸濃度に差はなかったことが確認されている。（参照1、4、5）

8. 対象動物における安全性に関する知見

本製剤を用いた安全性試験は実施されていないが、評価要請者からギ酸及び二ギ酸カリウムを対象家畜に投与した知見が提出された。

⁷⁾ ギ酸以外を被験物質とした試験のため、参考資料とした。

(1) 安全性試験 (牛①、ギ酸) <参考資料⁸>

牛 (フィンランド・エアシャー種、乳牛、平均体重 567 kg、32 頭/群) に、ギ酸を添加したサイレージを、4×2×2 要因配置法⁹を用いて 21 日間混餌投与 (0、0.27、0.52、0.77% 添加 : 0、47.8、91.2、141.4 mg/kg 体重/日に相当) し、安全性試験を実施した。これらの調整飼料は、本製剤中のギ酸イオン量に換算すると、0.36%、0.70%、1.02% (3,579、6,995、10,248 mg/kg サイレージ相当) である。0.77% 添加群では、無添加群と比べて有意差は認められなかったが、増体重量は高値であった。なお、試験期間中に 3 頭の試験を中断したが、いずれも試験と無関係の健康上の問題であった。

本製剤の最大推奨添加量 (0.5%) に含まれるギ酸イオン (0.375%) の約 2 倍 (0.77%) を添加した飼料を乳牛に 21 日間投与しても、ギ酸に起因すると思われる異常所見はみられなかった。(参照 1、25)

(2) 安全性試験 (牛②、ギ酸) <参考資料⁸>

牛 (ホルスタイン・フリージアン種、雄、6~7 ヶ月齢、平均体重約 251±38 kg、8 頭/群) にギ酸を添加した TMR を 70 日間混餌投与 (0、0.51、1.02% 添加 : 0、5,100、10,200 mg/kg TMR) し、安全性試験が実施された。

体重増加量 (1 日平均増体量)、飼料摂取量及び飼料要求率は、各群間に有意差は認められなかった。製剤投与群の血漿 β-ヒドロキシ酪酸濃度は、対照群に比べ高値であったが、他の血液学的試験及び臨床化学試験の各項目に有意差は認められなかった。

本製剤の最大推奨添加量 (0.5%) に含まれるギ酸イオン (0.375%) の約 2.72 倍 (1.02%) を添加した飼料を少なくとも 42 日間以上¹⁰牛に投与しても、ギ酸に起因すると思われる異常所見はみられなかった。(参照 1、26)

(3) 安全性試験 (鶏、ギ酸) <参考資料⁸>

鶏 (ROSS308、1 日齢、雌雄各 99 羽/群、平均体重 34.7 g) に、ギ酸を添加した飼料を 42 日間混餌投与 (0(対照群)、0.5、1.0、1.5、2.0% 添加) し、安全性試験が実施された。基礎飼料として 0~21 日間は幼すう用飼料を、22~42 日間は育成用飼料を用いた。これらの調整飼料は、本製剤中のギ酸イオン量に換算すると、本製剤中のギ酸イオン量に換算して、それぞれ 0.67、1.33、2.0、2.67% (6,667、13,333、20,000、26,667 mg/kg 飼料相当) である。

試験期間を通し、試験動物の健康状態に異常はみられず、対照群と各ギ酸添加群との間に死亡率の有意な差も認められなかった。体重増加量、一日飼料摂

⁸ 本製剤を用いた知見でないことから、参考資料とした。

⁹ 4×2×2 factorial arrangement of treatments : サイレージへのギ酸の添加濃度 (4 通り)、タンパク質サプリメント添加の有無 (2 通り)、糖原性基質添加の有無 (2 通り) の組合せによる 16 通りの試験条件を設定した。

¹⁰ 70 日間投与試験であるが、投与期間が一部不明のため、確実な投与期間である 42 日間を影響の判断基準とした。

取量及び飼料要求率については、1.5%及び2.0%添加群において、対照群と比較して有意に低かった。一方で、他の群（0.5%、1.0%添加群）においては有意な差ではなかった。ギ酸1.5%及び2.0%添加群でみられた体重増加量、一日飼料摂取量及び飼料要求量の有意な低下は、被験動物における飼料の嗜好性の低下によるものと考えられたため、毒性所見とはされなかった。

以上の結果から、本製剤の最大推奨添加量（0.5%）中に含まれるギ酸イオン（0.375%）の5.3倍（2.0%）を含むギ酸を添加した飼料を鶏に投与しても、異常所見はみられなかった。（参照1、28）

（4）安全性試験（豚①、ニギ酸カリウム）＜参考資料^{11）}＞

豚（LWD交雑種、雌雄各12頭/群）にニギ酸カリウム（95%以上）を混餌投与（0、1.8、2.6、5.4%添加）する安全性試験が報告されている。

5.4%添加群に嗜好性の低下に起因すると考えられる飼料摂取量の低下がみられた以外は、一般状態、血液学的検査所見、血液生化学的検査所見、臨床病理学所見及び剖検所見に異常は認められず、子豚に対する安全性に問題はないことが確認されている。（参照1、5、27）

（5）安全性試験（豚②、ニギ酸カリウム）＜参考資料^{11）}＞

豚（交雑種、各群6頭/群）にニギ酸カリウムを（95%以上）を90日間混餌投与（0、1.2、2.4、6.0%添加）する安全性試験が報告されている。ニギ酸カリウムを飼料中に、1.2、2.4、6.0%の割合で添加した4群を設定し、90日間飼育した。投与0、28、58、88日目に採血し、各群から2頭ずつを30、60、90日目に剖検した。

添加量を6.0%まで増量しても、血液検査、病理検査及び組織学的検査でも異常は認められず、豚の健康に何ら影響を及ぼさなかったとしている。（参照5、26）

9. 賦形物質等の安全性に関する情報

本製剤は、賦形物質等として、ギ酸ナトリウム20.5%、水18.5%を含有する。

ギ酸ナトリウムは、生体内においてギ酸イオンとナトリウムイオンに解離する。ギ酸イオンについては原体の解離により生成するものと同様である。ナトリウムイオンについては、体内の電解質の1つであるナトリウムがイオン化されたものであり、体内で比較的大量に必要とされるミネラルである。体内のナトリウムは、ほとんどが血液中又は細胞周囲の体液中に存在し、体液のバランスを正常に保つとともに、神経と筋肉が正常に機能するために重要な役割を果たす。また、ナトリウムは食品から摂取され、主に汗や尿と共に体外へ排出され、体内ナトリウム濃度は、尿排出量の調整により一定に維持される。（参照1）

^{11）} 本製剤を用いた知見でないことから、参考資料とした。

以上のことから、本製剤の含有成分について、食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

10. その他の試験

(1) ウサギの皮膚刺激性／腐食性試験

OECD ガイドライン No.404 に基づき、本製剤について、皮膚刺激性及び腐食性試験が実施された。3匹のウサギの無傷の皮膚に対してパッチを局所的半閉塞適用 (0.5 mL、4

時間) した。パッチ除去後洗浄し、試験開始 15 又は 16 日目まで皮膚反応を評価した結果、全てのウサギで紅斑及び落屑がみられ、試験終了時も軽度の反応が持続した。以上より、皮膚刺激性を有すると判断された。(参照 30、31)

(2) ウサギの眼刺激性／腐食性試験

ギ酸ナトリウムについて、EPA OTS ガイドライン No.798.4500 に基づき、ウサギ眼刺激性試験が実施され、眼に軽度の刺激性がみられた。(参照 29)

11. 人における知見

(1) 4 週間経口投与

ヒト (例数不明) にギ酸 (レモネードに溶解) を 4 週間経口投与 (8 mg/kg 体重/日) した試験では、投与に関連する影響はみられなかった。本知見は不十分ではあるが、EPA は人の NOAEL を 8 mg/kg 体重/日としている。(参照 10)

(2) 治療投与

腎不全患者 (例数不明) にギ酸ナトリウムを数か月間投与した試験 (2~4 g/日) では、被験者への毒性はみられなかったため、WHO は、ヒトに数か月間 2~4 g/日の用量で、治療目的で投与しても悪影響はないと結論した。(参照 6、10)

(3) 急性経口摂取

ギ酸を事故又は自殺企図で摂取した事例について、5~30 g を経口摂取した 23 例では、いずれも死亡例は認められなかったが、30~45 g を経口摂取した 6 例では、全例で吐血、肝障害が生じた。そのうち 1 例が死亡し、生存例では 1 例で播種性血管内凝固症候群 (DIC) が、3 例で可逆性の急性腎不全がみられた。45~200 g を経口摂取した 16 例では、14 例が死亡し、2 例が集中治療後に回復した。45~200 g を経口摂取したうちの死亡 14 例中 9 例では腹部臓器の腐食性穿孔又は消化管の出血がみられ、残りの 5 例では急性腎不全がみられた。

報告者は、ギ酸の経口摂取における人の急性致死用量の閾値は 30~45 g (体重 70kg と仮定 : 429~643 mg/kg 体重/人) であるとした。(参照 10、32)

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1997 年に保存料及び香味料としてギ酸の ADI を 0~3 mg/kg 体重/日と評価した。(参照 33)

2. 欧州における評価

EFSA は、全動物種の飼料、飲料の保存料及びサイレージ添加剤として基準濃度内（豚：12 g/kg 飼料、鶏及び反芻動物（牛）：10 g/kg 飼料、その他の動物種：10 g/kg 飼料）のギ酸の適用では、投与動物由来の食品を介した人の健康への著しい影響はないと評価し（参照 26）、ギ酸アンモニウムについては、乳牛及び採卵鶏への使用では、ホルムアミドへのばく露の可能性があるため、これら食品を介した人への影響について疑念があるとしている（参照 29）。また、ギ酸アンモニウムについて 2020 年に再評価し、最大 2 g/kg 飼料までの適用は、人への健康影響に懸念はないとしている。（参照 34）

欧州委員会（EC）では、ギ酸は全動物種への飼料添加物として上限 10 g/kg 飼料での添加が認められている。（参照 35）

3. 米国における評価

ギ酸は飼料の保存料及び pH 調整剤としての添加が認められており、豚及び鶏の飼料及び飲水への直接投与上限量は 1.2%とされている。（参照 36）

また、食品への添加あるいは食品との接触物としての評価は、GRAS としている。（参照 37）

IV. 食品健康影響評価

ギ酸は、水溶液中ではギ酸イオンと水素イオンに解離する。生体内ではそれぞれのイオンの形で吸収され循環するとともに、ギ酸は代謝により酸化され二酸化炭素となる。生体内で代謝されなかったギ酸は尿、糞便又は呼気を介して体外に排泄される。したがって、動物に投与されたギ酸は、速やかに代謝・排泄され、生体内には蓄積されず、人が食品を介して飼料添加物由来のギ酸を過剰に摂取することはないと考えた。

ギ酸を用いた *in vitro* における復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験並びに *in vivo* の伴性劣性致死試験が陰性であったことから、ギ酸には遺伝毒性はないと判断した。

ギ酸を用いたラットの亜急性毒性試験の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、NOAEL を 160 mg/kg 体重/日と判断した。

また、本製剤を用いた残留試験及び安全性試験は実施されていないが、ギ酸を対象動物に投与した安全性試験では、最大推奨添加量以上の量を投与してもおおむね家畜における異常所見はみられなかった。

加えて、本製剤の含有成分について、食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

食品安全委員会は、これまでギ酸に関する食品健康影響評価は実施していないが、類縁物質であるギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムについて評価を行い、飼料添加物として至適添加量を使用した場合、人の健康に影響を与える可能性は無視できるとしている。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学品庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
HPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase gene：ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
JECFA	Joint FAO/WHO Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC50	Lethal Concentration 50：半数致死濃度
LD50	Lethal Dose 50：半数致死量
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level：最小毒性量
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
LWD	L：Landrace Dam、W：Large White、D：Fast Duroc：三元（交配）豚
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
TMR	Total mixed rations：完全混合飼料

<参照>

1. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 抄録.
2. Pubchem: ギ酸(formic acid).
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Formic-acid>
3. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和 51 年農林省令第 35 号) 別表第 2
4. 食品安全委員会, 2007, 食品健康影響評価飼料添加物評価書「ギ酸カルシウム」
5. 食品安全委員会, 2007, 食品健康影響評価飼料添加物評価書「二ギ酸カリウム」
6. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 23
7. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 6
8. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Formic Acid (CAS No: 64-18-6) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice.1992
9. ECHA. 1992, Formic acid. Genetic toxicity: *in vitro*.
10. Freese EB. et al. EPA.2010. p20/42.: Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Formic Acid (CASRN 64-18-6)
11. ECHA. 2002, Formic acid. Genetic toxicity: *in vitro*
12. ECHA. 1990, Formic acid. Genetic toxicity: *in vitro*
13. Morita T. et al., EPA 2010. p20/42: Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Formic Acid (CASRN 64-18-6)
14. ECHA. 1992, Formic acid. Genetic toxicity: *in vitro*
15. ECHA. 1969, Formic acid. Acute toxicity oral.(LD50, mice)
16. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 37
17. ECHA. 1985, Formic acid. Acute toxicity oral.(LD50, rat)
18. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 29
19. ECHA.2002, Formic acid. Carcinogenicity2
20. ECHA.2002, Formic acid Repeated dose toxicity oral
21. ECHA.2002, Formic acid. Carcinogenicity1
22. ECHA.2008, Formic acid. Repro1 (2generation)
23. ECHA.2005, Formic acid. Reprod (rat tera)
24. ECHA.2007, Formic acid. Reprod (rabbit tera)
25. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 41
26. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 9
27. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 43<非公表>
28. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 42<非公表>
29. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 11
30. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 35<非公表>
31. BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 36
32. Jsefferys D.B., Wiseman H.M, Formic acid poisoning. Postgraduate

Medical Journal 1980, 56, 761-762

- 33.JECFA.1997, IPCS, INCHEM: Formic acid. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
- 34.EFSA 2020, Safety of ammonium formate (E 295) for all animal species.
- 35.BASF ジャパン株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 8
- 36.CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Code of Federal Regulations], [Title 21, Volume 6], [CITE: 21CFR573.480] Food Additive Listing, Sec. 573.480 Formic acid.
- 37.CFR - Code of Federal Regulations Title 21, [Code of Federal Regulations] [Title 21, Volume 3] [CITE: 21CFR186.1316] Listing of Specific Substances Affirmed as GRAS, Sec. 186.1316 Formic acid.