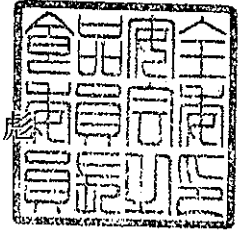




府食第271号
平成19年3月15日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年11月27日付け厚生労働省発食安第1127002号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた飼料添加物二ギ酸カリウムの食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめたものを添付します。

記

二ギ酸カリウムは、飼料添加物として至適添加量の範囲で使用された場合、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。

飼料添加物評価書

二ギ酸カリウム

2007年3月

食品安全委員会

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

二ギ酸カリウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果

はじめに	2
農林水産省の飼料添加物二ギ酸カリウムに関する指定及び基準・規格の改正の概要	2
二ギ酸カリウムの概要	2
1 名称	2
2 構造等	2
3 外国における許可状況及び使用状況等	2
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) ギ酸について	3
(2) カリウムについて	3
2 毒性試験	3
(1) 単回投与毒性試験	3
(2) 短期毒性試験	4
(3) 長期毒性発がん性試験	4
(4) 変異原性試験	5
(5) ヒトにおける所見	6
(6) その他の試験	6
3 対象家畜を用いた飼養試験	6
食品健康影響評価について	6
参考文献	7

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 21 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
平成 19 年 3 月 14 日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
平成 19 年 3 月 15 日	第 182 回食品安全委員会（報告） 同日付で、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知

食品安全委員会委員

平成 18 年 12 月 20 日まで

寺田 雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

平成 18 年 12 月 21 日から

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
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

二ギ酸カリウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果

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二ギ酸カリ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二ギ酸カリ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、二ギ酸カリウムについて、「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、二ギ酸カリウムに係る成分規格を定め、二ギ酸カリウムが使用可能な対象飼料を体重が概ね70kg以内の豚用飼料とする予定である。

二ギ酸カリウムの概要

1 名称

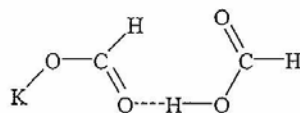
二ギ酸カリウム

2 構造等

分子式 : $C_2H_3O_4K$

分子量 : 130.15

構造式 :



使用方法: 体重が概ね70kg以内の豚用飼料に添加(至適添加量: 1.8%以下)

3 外国における許可状況及び使用状況等

二ギ酸カリウムは、1996年にEU及びノルウェー当局へ飼料添加物として申請され、EUでは2001年に暫定的指定が行われ、ノルウェーでも同年に飼料添加物として指定された。

2003年にEU加盟国全域を対象とした飼料添加物として認められ、対象家畜は豚、添加量は0.6%から1.8%となっている⁽¹⁾。

二ギ酸カリウムは、EUにおいて、2001年、2002年に評価が実施され、飼料添加物として推奨される範囲で使用さ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性を示す新たな知見は得られず、飼料添加物として推奨される範囲で使用される限りは消費者への有害性はないと評価されている⁽²⁾⁻⁽⁴⁾。

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⁽⁵⁾。

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

二ギ酸カリウムはその化学的特性から、酸性条件下ではジホルメートの形を維持し、体内と同じ条件である中性またはアルカリ性条件下ではギ酸イオンとカリウムイオンに解離する⁽⁶⁾。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⁽⁵⁾。

(1) ギ酸について

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ている⁽⁷⁾。

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濃度(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 分とされている⁽⁷⁾。

ブタについて、ギ酸塩を経口投与した試験において、ギ酸の血中濃度は 12-24 時間後に検出限界未満となった⁽⁸⁾。また、至適添加量付近のギ酸塩を添加した飼料を給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⁽²⁾⁽⁹⁾。

(2) カリウムについて

カリウムイオンは広く生体内に分布し重要な生体活動に関与している。カリウムイオンの成人体内総量は約 3000mEq で体内最多イオンである。ヒト用医薬品のカリウム製剤として塩化カリウムが使用されており、健康人に経口投与後の尿中カリウム排泄量は 4 時間後に最も高く、8 時間後までのカリウム尿中回収率は 45%であった⁽¹⁰⁾。

ブタにギ酸塩を添加した飼料を給与した試験において、28 日間高用量投与群で血清中カリウム濃度が増加したが、至適添加量付近の投与群においては、対照群との差はみられなかった⁽²⁾⁽⁹⁾。

カリウムについては、腎機能が正常であれば、普段の食事からの摂取によって代謝異常(高カリウム血症)を起こすことはないとされている⁽¹¹⁾。

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット⁽¹²⁾

絶食ラット(Crl:CD.BR、雌雄各5匹)に0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)で調製した被験物質(二ギ酸カリウムを95%以上含む)を2000mg/kg体重、単回経口投与した。投与後2週間観察し、15日目に剖検した。試験の結果、死亡例は認められず、LD₅₀は2000mg/kg体重を超える用量であった。剖検による肉眼的変化は認められなかった。

マウス⁽¹²⁾

絶食マウス(Crl:CD-1(ICR)BR、雌雄各5匹)に0.5%HPMCで調製した被験物質(二ギ酸カリウムを95%以上含む)を2000mg/kg体重、単回経口投与した。雌は2匹が死亡したため、LD₅₀を算出するためにマウス(雌、3群各5匹)を追加し、1480、2700及び3645mg/kg体重の各用量を単回経口投与した。投与後2週間観察し、15日目には全て剖検した。

試験の結果、雄マウスのLD₅₀は2000mg/kg体重を超え、雌マウスのLD₅₀は2988mg/kg体重と算出された。試験期間中に死亡したマウスの剖検では、胃腸管の膨満、盲腸の拡張、下顎リンパ節の腫脹、十二指腸粘膜の肥厚が認められた。15日目に殺処分したマウスの剖検では、投与による肉眼的変化は認められなかった。

(2) 短期毒性試験

ラット(13週間混餌経口投与毒性及び4週間休薬試験)⁽¹³⁾

ラット(Crl:CDBR、1投与群雌雄各10匹)に被験物質(二ギ酸カリウムを95%以上含む)を0、600、1200、3000mg/kg体重/日、13週間経口混餌投与した。対照群及び高用量投与群には投与後の4週間の休薬期間まで継続する群を設けた。

試験の結果、投与に起因する臨床観察所見は認められなかった。

死亡率について、投与に起因する死亡例は認められなかった。

体重について、用量依存性の増体重の低下が認められた。これは被験物質の嗜好性によるものとされている。

臓器重量に対する明白な効果は認められなかった。

剖検では、用量依存的に胃の肥厚(多くの場合境界縁を含む)が認められ、低用量群(雄1匹)、中用量群(雄3匹、雌2匹)、高用量群(雄7匹、雌5匹)に認められた。休薬期間終了後では高用量群の雄2匹に境界縁を含む胃の肥厚が認められた。

病理組織学的検査では、各処置群に用量依存的に扁平上皮過形成が認められた。前胃部の扁平上皮のび慢性肥厚を特徴とし、角質化亢進を伴っていた。これらは境界縁を含む胃の肥厚と相関があった。しかし、軽症の動物では、肥厚は境界縁に限定されていた。高用量群の休薬期間終了時では、雄4匹及び雌3匹の前胃部に軽微な扁平上皮過形成を認めたが、その発生率と症状の程度は著しく低下しており、可逆性が示された。これらの胃の変化は標的臓器毒性というより刺激性による変化とされた。全身毒性を裏付けるデータは認められなかった。

(3) 長期毒性発がん性試験⁽⁴⁾

ラット

ラットに被験物質(ニギ酸カリウムを98%含む)を50,400,2000mg/kg体重/日、104週間投与した試験において、400及び2000mg/kg体重/日投与群で胃の扁平上皮/基底細胞過形成の発生率が増加した。がんの発生はみられなかった。胃での変化に基づき、NOAELは50mg/kg体重/日であった。その他の肉眼的及び組織病理学的所見については、いずれの動物にも投与に関する変化はみられなかった。

マウス

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

(4) 変異原性試験

ニギ酸カリウムを98%含む被験物質について、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行われた。試験結果は全て陰性であった(表1)。

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	<i>Salmonella.typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 及び <i>E.coli</i> WP2uvrA	0~5000 µg/プレート(±S9)	陰性	(14)
	特定座位試験	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	(15)
	染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	0~975.8 µg/ml, 20hr(-S9)処理 0~1301 µg/ml, 3hr(+S9) + 17hr(-S9)処理 975.8 µg/ml, 44hr(-S9)処理 1301 µg/ml, 3hr(+S9) + 41hr(-S9)処理 1301 µg/ml, 20hr(-S9)処理	陰性	(16)
<i>in vivo</i>	小核試験	ラット(各処理群雌雄各5匹)	0~50mg/kg体重/日 2日間静脈投与後、24及び48時間後にサンプリング	陰性	(17)

(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

(5) ヒトにおける所見⁽⁵⁾

腎不全のヒトに2-4g/日のギ酸ナトリウムを投与した結果、被験者に毒性作用はみられず、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かった。

(6) その他の試験⁽¹⁸⁾

二ギ酸カリウムを95%以上含む被験物質について、モルモット(Dunkin-Hartley、雌、試験区20匹、対照区10匹)を用いた皮膚感作試験を行った。被験物質の用量については、皮内注射は精製水中0,0.5%、局所塗布はワセリン中0,15%、惹起のための塗布はワセリン中0,5,10%とした。

試験の結果、いずれの試験動物でも、惹起のための投与後に、被験物質による皮膚感作性(遅延型接触過敏性反応)を示す陽性反応は誘発されなかった。

3 対象家畜を用いた飼養試験

ブタ⁽⁹⁾

ブタ(交雑種、各群2頭、計24頭)を対象とした飼養試験が行われた。被験物質(二ギ酸カリウムを95%以上含む)を添加した4群の飼料(0,1.2,2.4,6.0%添加)を設定し、90日間飼育した。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%まで増量しても飼養成績は改善された。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、ブタの健康に何ら影響を及ぼさなかった。

ブタ⁽¹⁹⁾

ほ乳期子豚を対象とした飼養試験が行われた。被験物質(二ギ酸カリウムを95%以上含む)の3用量(1.8%,2.6%,5.4%)添加群と無添加群の計4群を1ブロックとし、4ブロックを設定した(計16群)。ほ乳期子豚は1群6頭とし、計96頭を用いた。基礎飼料として、投与開始から2週までは人工乳前期用飼料を、それ以降6週までは人工乳後期用飼料を用いて飼育した。試験の結果、5.4%投与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とこれに伴う発育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、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と結論された。

食品健康影響評価について

二ギ酸カリウムは体内でギ酸イオンとカリウムイオンに解離し、それぞれが独立の体内挙動を示すと考えられる。ギ酸は通常の代謝中間体であり葉酸代謝におけるメチル基転移に関係している。

カリウムについては、腎機能が正常であれば、普段の食事からの摂取によって代謝異常(高カリウム血症)を起こすことはないと言われており、特段の残留性を示す報告も得られていない。

ギ酸の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、二ギ酸カリウムを98%含む被験物質を用いたラットの長期毒性/発がん性試験における胃の扁平上皮/基底細胞過形成発生率増加(400mg/kg 体重/日)で、

NOAEL は 50mg/kg 体重/日であったが、発がん性はなかった。

対象家畜を用いた飼養試験における組織中のギ酸濃度は、至適添加量投与群(二ギ酸カリウムで 1.8%)と対照群で差はなかった。従って、ギ酸塩を飼料添加物として使用した場合、家畜の体内で速やかに代謝され、蓄積する可能性は低く、ヒトが対象家畜由来食品の摂取により有意な二ギ酸カリウムの暴露を受ける可能性は極めて低いと予想される。

また、変異原性試験で陰性であり、遺伝毒性物質ではないと考えられる。

このように、二ギ酸カリウムは、残留性が低く、かつ、遺伝毒性発がん物質ではないことから、飼料添加物として至適添加量の範囲で使用された場合、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) Official Journal of the European Union , COMMISSION REGULATION (EC) No 676/2003
- (2) Revision of the report of 22 March 2001 of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of potassium diformate (Formi™ LHS) as feed additive
- (3) Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the safety and efficacy of the product “Formi™ LHS” as a feed additive for weaned piglets and pigs for fattening in accordance with Regulation (EC) No.1831/2003 , The EFSA Journal (2006) 325,1-16
- (4) Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of potassium diformate (Formi™ LHS) as feed additive (adopted on 22 March 2001)
- (5) 第 17 回 JECFA WHO FOOD ADDITIVES SERIES:5
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je09.htm>
- (6) 二ギ酸カリウムの残留性、薬物動態、及び外国におけるギ酸の残留基準 , BASF ジャパン株式会社
- (7) FINAL REPORT ON THE SAFETY ASSESSMENT OF FORMIC ACID, International Journal of Toxicology, 16:221-234, 1997
- (8) 豚における FormiLHS 単回給餌後の薬物動態, Scantox, Ejby, デンマーク, 1998 年 3 月
- (9) 豚における負荷試験 豚の健康状態及び飼養成績に対する飼料中 Formi™LHS 含量を上昇させた場合の効果, ノルウェー農科大学, 1997 年 7 月
- (10) 第十四改正 日本薬局方解説書 2001 東京廣川書店刊行
- (11) 日本人の食事摂取基準[2005 年版]第一出版編集部編
- (12) ラットを用いた急性経口毒性試験、マウスを用いた急性経口毒性試験 Covance Laboratories , Harrogate , UK , March 1998
- (13) ラットを用いた 13 週間混餌経口投与毒性および 4 週間休薬試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (14) サルモネラのヒスチジン要求株 4 種および大腸菌のトリプトファン要求株 1 種を用いた復帰変異試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (15) マイクロタイター-R フラクチュエーション技術を用いたマウスリンフォーマ L5178Y 細胞

- (MLA)のチミジンキナーゼ(*tk*)遺伝子座における変異試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (16) 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常誘発試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (17) 処置ラットの骨髄を用いた小核試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (18) モルモットを用いた皮膚感作性試験 BASF ジャパン株式会社 社内資料
- (19) ニギ酸カリウムの離乳子豚における有効性および飼養試験 畜産生物科学安全研究所試験報告書