

(案)

飼料添加物の賦形物質にかかる評価書

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

2008年5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	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象物質の概要	4
1. 用途	4
2. 有効成分の一般名等	4
(1) リグノスルホン酸カルシウム	4
(2) リグノスルホン酸ナトリウム	4
3. 使用目的及び使用状況等	4
(1) 使用目的	4
(2) 使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	5
(1) 投与試験（ラット）	5
2. 急性毒性試験（ラット）	6
3. 亜急性毒性試験	6
4. 遺伝毒性試験	7
5. その他の試験	7
6. その他の知見	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙1	9
・参照	10

〈審議の経緯〉

- 2008年 2月 8日 農林水産大臣よりアスタキサンチン、カンタキサンチン及び酢酸 *dl*- α -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要請（19消安第12758号）
- 2008年 2月 8日 関係書類の接受
- 2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 4月 16日 第27回肥料・飼料等専門調査会
- 2008年 5月 15日 第238回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）
秋葉 征夫 西澤 直子
池 康嘉 深見 元弘
小野 信一 細川 正清
下位 香代子 三浦 克洋
高木 篤也 元井 葭子
津田 修治 米山 忠克
戸塚 恭一

要 約

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 *dl*- α -トコフェロールの製剤の賦形物質である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いて、各種評価書等の評価要請資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験（ラット）、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験、飼養試験（ニジマス、豚）等である。

試験の結果から、精製されたリグノスルホン酸ナトリウムの急性毒性試験は弱く、亜急性毒性試験においては、若干の項目に変化が認められたが、いずれも非常に高用量群でのみであった。リグノスルホン酸ナトリウム（CAS No.8061-51-6）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。

また、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いては、体内に吸収されにくいこと、飼料中の含有量が非常に微量であることのほか、海外においても、ヒトの健康に悪影響を与えるリスクは小さいと評価され、家畜飼料用粘結剤等として使用されているなど、有害性を示唆する知見は得られなかった。

以上より、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 *dl*- α -トコフェロール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ものと考えられる。

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

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 *dl*- α -トコフェロールの製剤の賦形物質

2. 有効成分の一般名等（参照1）

有効成分は（1）の規格を満たすリグノスルホン酸カルシウム及び（2）の規格を満たすリグノスルホン酸ナトリウムである。

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り得られるリグニンの誘導体である。

（1）リグノスルホン酸カルシウム

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の粉末。

- ・スルホン酸硫黄 5.0%以上
- ・カルシウム 7.0%以下

（2）リグノスルホン酸ナトリウム

木材の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。

- ・スルホン酸硫黄 5.0%以上
- ・ナトリウム 10.0%以下

3. 使用目的及び使用状況等（参照1）

（1）使用目的

飼料添加物の賦形物質については、主に希釈剤として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等に関する省令（以下「省令」という。）の別表第2の8の各条に飼料添加物ごとに規定されている物質に限って使用できることとなっている。

現在、飼料添加物アスタキサンチン及びカンタキサンチンの製剤の賦形物質としては、ゼラチン、デキストリン、トウモロコシデンプン、白糖等の使用が認められている。また、飼料添加物酢酸 *dl*- α -トコフェロールの製剤の賦形物質としては、液状製剤においては植物油、動物油等の使用が、粉状製剤においてはカラメル、ケイソウ土、小麦粉、米ぬか油かす、植物油、大豆油かす、脱脂魚粉、脱脂粉乳、デキストリン、動物油、白糖、ビール酵母、ブドウ糖、無水ケイ酸又はその塩類等の使用が認められている。

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の誘導体であり、リグニンは微生物の作用を受けにくく、反すう動物でも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いる。

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 *dl* α -トコフェロールの製剤の賦形物質として使用される。

(2) 使用状況等

リグノスルホン酸塩は、アメリカ合衆国連邦法規集 (21CFR 573.600) 及び EU 指令 70/524 (E565) において、家畜飼料用の粘結剤 (Binder) として一括して許可されており、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いては、食品用粘結剤 (Binder) あるいは分散剤 (Dispersant) としての規格が米国の Food Chemicals Codex (FCC) に収載されている。

米国の Environmental Protection Agency (EPA) では、農薬中の分散剤及び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、リグノスルホン酸塩については、毒性試験における高用量での安全性や、動物体内に吸収されにくいこと等の知見から、現状の使用においては、ヒトに対する健康上のリスクの懸念はないと評価している。

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、カンタキサンチン及び酢酸 *dl* α -トコフェロールの 3 製剤は、2002 年以降、米国、カナダ、EU、東南アジア諸国等において使用されている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験 (ラット) (参照 2)

Wistar 系ラット (雄 3 匹) に³H 標識リグノスルホン酸カルシウム (I. 2. (1) の規格を満たしたもの) を単回強制経口 (10 mg/kg 体重) 投与し、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後の血液中の放射活性が調べられた。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。血液を乾燥させると放射活性が認められなくなったことから、この放射活性はリグノスルホン酸ではなくトリチウム水に由来する可能性が考えられた。

Wistar 系ラット (雌雄各 3 匹) に³H 標識リグノスルホン酸カルシウム (I. 2. (1) の規格を満たしたもの) を単回強制経口 (10 mg/kg 体重) 投与し、投与 48 時間後の排泄物 (尿及び糞は、投与 0~24 時間及び 24~48 時間に分けて採取)、肝臓、血液、胃腸管、皮膚、毛及びその他と体の放射活性が調べられた。投与 48 時間後での放射活性の回収率は 98.4±0.7% (n=6) だった。投与された³H 標識リグノスルホン酸カルシウムの 74.56% は糞中に排泄され、その約 90% は 24 時間以内に排泄された。雌が雄に比べ排泄が若干遅かったこと以外は、組

織、血液及び排泄物の放射活性値における性差は特に認められなかった。また、投与された³H標識リグノスルホン酸カルシウムの放射線分解により形成されるトリチウム水等の影響を除去して放射活性を測定すると、投与 48 時間後では、糞 71.04%、尿 0.05%、肝臓 0.08%、血液 0.01%及びと体 0.66%となり、投与された放射活性のわずか 0.8%が体内（尿、肝臓、血液及びその他と体）に吸収されたことが推測された。このことから、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。

2. 急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄各 5 匹/群）にリグノスルホン酸カルシウム（製造方法、分子量等不明）5,000 mg/kg 体重を経口投与する試験が実施され、投与 1、3、6 時間、1～14 日後まで一般症状等の観察を行った。死亡例はなく、一般症状及び増体重に毒性徴候は認められなかったとともに、投与 14 日後の剖検でも異常は認められなかった。したがって、ラットの LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重以上であると考えられた。（参照 3）

Wistar 系ラット（雌雄各 6 匹/群）にリグノスルホン酸ナトリウム（精製物、分子量約 5,000）を最高 40,000 mg/kg 体重まで強制経口投与（40%水溶液）する試験が実施され、投与 14 日後まで一般症状等の観察を行った。10,000 mg/kg 体重以上を投与されたラットにおいて、下痢が観察されたものの、死亡例はなかった。また、一般症状にも毒性徴候は認められず、投与 14 日後の剖検でも異常は認められなかった。したがって、ラットの LD₅₀は 40,000 mg/kg 体重以上であると考えられた。（参照 4）

3. 亜急性毒性試験

（1）16 週間亜急性毒性試験（ラット）（参照 4）

Wistar 系ラット（雌雄各 20 匹/群）に 16 週間のリグノスルホン酸ナトリウム（精製物、分子量約 5,000）の経口（飲水）投与試験（0、0.025、0.25、2.5、10 g/100mL）が実施された。飲水量から換算した各群の平均投与量は、雄では、17、168、2,830、10,020 mg/kg 体重/日、雌では、26、283、2,420、9,990 mg/kg 体重/日であった。雌雄ともに最高用量である 10,020（雄）及び 9,990（雌）mg/kg 体重投与群において、体重の減少、下痢あるいは軟便、赤血球数、Hb 値及び Ht 値の低下が認められた。なお、最高用量群でクッパー細胞のサイズと数の増加、腎近位曲尿細管の腫大と空胞化が認められたとの記載があるが、データが示されていないので詳細は不明であった。これらの変化に関して、それ以下の用量の投与群においては、異常は認められなかった。

4. 遺伝毒性試験 (参照 5)

Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA98 及び TA100 を用いた Ames 試験において、リグノスルホン酸ナトリウム (CAS No.8061-51-6、分子式： $C_{213}H_{242}Na_4O_{88}S_4$ 、100、333、1,000、3,333、10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) は、S9mix による代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。

5. その他の試験

(1) 飼養試験 (ニジマス) (参照 6)

ニジマス (25 尾/区) 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 (I. 2. (1) の規格を満たしたものを) を賦形物質とする製剤及びゼラチンを賦形物質とする従来製剤について実施された。いずれの試験区においても、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。また、ニジマス筋肉中のアスタキサンチン含量及び蓄積率に差は認められなかった。したがって、リグノスルホン酸カルシウムを賦形物質とするアスタキサンチン製剤の効果は従来製剤と同等であると考えられた。

(2) 飼養試験 (豚) (参照 7)

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する試験が、リグノスルホン酸カルシウム (I. 2. (1) の規格を満たしたものを) を賦形物質とする製剤及びゼラチンを賦形物質とする従来製剤について実施された。 α -トコフェロールの AUC を投与 24、48、168 時間後まで測定したところ、いずれの試験区においても AUC に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。

6. その他の知見

ナトリウムイオンは細胞外液の主な陽イオンで、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いるため、ナトリウム摂取量が増加すれば排泄量も増加し、摂取量が減少すれば排泄量も減少する。したがって、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た。(参照 8)

また、カルシウムについては、毒性試験及び飼養試験の結果等から、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。

III. 食品健康影響評価

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、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 *dl*- α -トコフェロールの製剤の賦形物質として適正に使用された場合、飼料中の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における急性毒性は弱く、亜急性毒性試験においては非常に高用量でのみ投与の影響が認められた。さらに、リグノスルホン酸ナトリウム(CAS No.8061-51-6)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小さ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、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 *dl*- α -トコフェロール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ものと考えられる。

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
Hb	ヘモグロビン (血色素)
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量

<参照>

- 1 DSM ニュートリションジャパン株式会社, 賦形物質 (リグノスルホン酸塩) の追加に関する要請資料
- 2 DSM Nutritional Products Ltd., ラットにおけるトリチウムラベル体によるリグノスルホン酸塩の吸収、分布、排泄 (社内資料), 2005 (未公表)
- 3 Scantox, リグノスルホン酸塩のラットにおける単回投与毒性試験, 1996 (未公表)
- 4 D K Luscombe, P J Nicholis : Acute and Subacute Oral Toxicity of AHR-2438B, a Purified Sodium Lignosulphonate, in Rats. Fd Cosmet. Toxicol. 1973 ; 11 : 229-237
- 5 Steve Haworth, Timothy Lawlor, Kristien Mortelmans, William Speck, Errol Zeiger : Salmonella Mutagenicity Test Results for 250 Chemicals. Environmental Mutagenesis Supplement 1983 ; 1 : 3-142
- 6 ロシュ・ビタミン社, カロフィルピンク 10%CWS のニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) における効果, 2002 (未公表)
- 7 ロシュ・ビタミン社, 肥育豚における α -トコフェロール (ビタミン E) としてのロビミックス E-50SD の生物学的利用性, 1993 (未公表)
- 8 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準, 第一出版編集部編, 第一出版, 2005 ; 194-198