

(案)

添加物評価書

アルギン酸及びその塩類

(アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム)

2006年2月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果 (アルギン酸及びその塩類(アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム))に係る食品健康影響評価)	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	3
4. 名称等	3
5. 安全性	4
(1) 体内動態	4
(2) 毒性	5
急性毒性	5
反復投与毒性	5
発がん性	6
生殖発生毒性	7
遺伝毒性	8
一般薬理	9
ヒトにおける知見	9
6. 海外における使用量	9
7. わが国における摂取量調査	10
8. 国際機関等における評価	10
9. 評価結果	11
・ 引用文献	11
・ アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウム安全性試験結果	14
・ (参考) アルギン酸プロピレングリコールエステル (PGA)	16

審議の経緯

平成17年3月28日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年3月31日	第88回食品安全委員会(要望事項説明)
平成17年12月2日	第26回添加物専門調査会
平成17年12月14日	第27回添加物専門調査会
平成18年2月23日	第132回食品安全委員会(報告)

食品安全委員会委員

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

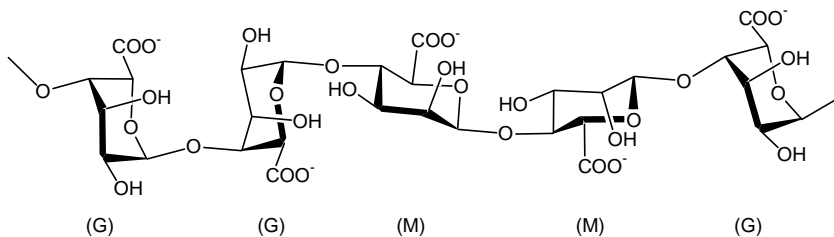
座長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	石塚 真由美
	井上 和秀
	今井田 克己
	江馬 眞
	大野 泰雄
	久保田 紀久枝
	中島 恵美
	西川 秋佳
	林 眞
	三森 国敏
	吉池 信男

アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及び アルギン酸カルシウムを添加物として定めること に係る食品健康影響評価に関する審議結果

(アルギン酸及びその塩類(アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、
アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム))に係る食品健康影響評価)

1 はじめに

アルギン酸は、1883年に海藻 algae より抽出された酸性物質で、D-マンヌロン酸 (M) と L-グルロン酸 (G) からなるヘテロポリマーである。



わが国では、アルギン酸関連物質として、アルギン酸ナトリウム及びアルギン酸プロピレングリコールエステルが昭和32年に食品添加物として指定され、アルギン酸が既存添加物名簿に収載され、使用されている。

米国では、アルギン酸¹⁾とそのアンモニウム塩²⁾、カリウム塩³⁾、カルシウム塩⁴⁾及びナトリウム塩⁵⁾はGRAS(一般に安全と認められる物質(Generally Recognized as Safe))として使用が認められており、アンモニウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩は、ゼラチン・プディング製品、製菓、糖衣などに増粘安定剤として、ナトリウム塩は、ハードキャンデー、ゼラチン・プディング製品などに増粘安定剤、凝固剤等として使用されている。また、アルギン酸プロピレングリコールエステルは、直接食品添加物として冷凍乳性デザート、糖菓子、ベーカリー製品などへの使用が認められている。

また、欧州連合(EU)では、アルギン酸とそのアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びナトリウム塩は、特定の食品を除き、必要量の使用が認められている。また、アルギン酸プロピレングリコールエステルは、油脂乳化製品など特定の食品に使用することが認められている⁶⁾。

2 背景等

厚生労働省は、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物46品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始

する方針を示している。この方針に従い、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。（平成 17 年 3 月 28 日、関係書類を接受）

3 添加物指定の概要

今般、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムの使用基準及び成分規格について検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 名称等

(1) アルギン酸

英名： Alginic acid

CAS 番号： 9005-32-7

性状： 白～淡黄色の繊維状、粒状又は粉末で、わずかに特異なにおいと味がある。

(2) アルギン酸ナトリウム

英名： Sodium alginate

CAS 番号： 9005-38-3

性状： 白～帯黄白色の粉末で、ほとんどにおいが無い。

(3) アルギン酸アンモニウム

英名： Ammonium alginate

CAS 番号： 9005-34-9

性状等： 白～黄白色の繊維状、粒状又は粉末で、コロイド状の粘稠な液を形成し、多量の水を保持する（ゾル状態）。

(4) アルギン酸カリウム

英名： Potassium alginate

CAS 番号： 9005-36-1

性状等： 白～黄白色の繊維状、粒状又は粉末で、コロイド状の粘稠な液を形成し、多量の水を保持する（ゾル状態）。

(5) アルギン酸カルシウム

英名： Calcium alginate

CAS 番号： 9005-35-0

性状等： 白～黄白色の繊維状、粒状又は粉末で、水及び多くの有機溶媒に不溶であるが、アルカリ溶液やカルシウムと結合性の高い物質（EDTA、

ポリリン酸塩等)の溶液に溶解する。

5 安全性

(1) 体内動態

Wistar 雄ラット(各群3匹)にアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウム(90.4 mg/kg 体重)をそれぞれ強制経口投与して、消化管からの吸収と排泄を調べた研究において、投与されたアルギン酸及びその塩類の72.7-79.3%が未変化のまま3日以内に糞中に検出された⁷⁾。

マウス、ラット、ニワトリ、モルモット及びネコにアルギン酸を投与した研究の結果から、投与したアルギン酸は一部消化されるが、これは細菌の作用によるものであろうと結論している⁸⁾。

24時間絶食したラット(10週齢)に¹⁴C-標識アルギン酸ナトリウム(10%; 2.0 g/kg 体重^{注)})を混餌投与し、17時間後に屠殺したところ、投与量の85.6~91.4%が糞中から回収された。呼気(0.21~0.42%)、尿(0.11~0.16%)及び血漿(0.002~0.007%)中の回収率から、消化管からの吸収は極めて少ないと考えられる。なお、この実験で投与された標識放射能の10~15%が検出されていない理由として、著者らは、糞からの回収が不十分であったかもしれないが、標識化合物が消化管組織に沈着している可能性も否定できないとしている⁹⁾。

アルギン酸プロピレングリコールエステルに関し、概略以下の報告がある。

(アルギン酸プロピレングリコールエステル(PGA))

CF1 マウス(3~4週齢)にPGAのアルギン酸残基を¹⁴Cで標識したもの(PGA*)(5 g/kg 体重)とプロピレングリコール残基を¹⁴C標識したもの(*PGA)(1 g/kg 体重)を強制経口投与し、1時間後から5日後にわたって放射活性を測定した。PGA*を投与したマウスでは、投与後5日目までの全期間にわたって消化管内容物に限定された残留が認められ、5日後では、直腸にごくわずかな放射活性がみられた。一方、*PGA投与では、2時間までの初期に明確な量の放射活性が肝臓に認められ、より弱い均等な放射活性が中枢神経系を除く他の器官及び組織に認められた。肝臓の放射活性は投与後約4時間で最高に達し、3日後には大きく減少して、5日後には検出されず、その他の器官における放射

注) JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定
(Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food)³³⁾

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25

活性は3日後には検出されなかった。以上から、PGAは一部又は完全にプロピレングリコールとアルギン酸に加水分解され、生じたプロピレングリコールは吸収され、その代謝物は通常のエネルギー生成経路に入るものと考えられ、一方、アルギン酸は加水分解を受けなかったPGAと共に糞中に排泄されると結論されている¹⁰⁾。

(2) 毒性

急性毒性

マウス(5匹)へのアルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムの単回経口投与によるLD₅₀値は、5,000 mg/kg 体重以上と報告されている¹¹⁾。

反復投与毒性

ラット(各群4又は5匹)にアルギン酸カリウム又はアルギン酸カルシウム(0、2、4及び5% ; 0、0.4、0.8及び1.0 g/kg 体重/日^{注)})を2週間混餌投与したところ、アルギン酸カリウムでは5%投与群で含水量が多くかさ高い糞がみられ、緩下作用が認められたが、アルギン酸カルシウムでは認められなかったと報告されている^{8), 12)}。

ラット(各群5匹)にアルギン酸(0、5、10及び20% ; 0、1.0、2.0及び4.0 g/kg 体重/日^{注)})を2ヶ月間混餌投与したところ、20%投与群で摂餌量と体重増加量の減少がみられ、10%及び20%投与群で対照群よりもかさ高く柔らかい糞がみられた^{8), 12)}。

ラット(各群6匹)にアルギン酸ナトリウム(5、10、20及び30% ; 1.0、2.0、4.0及び6.0 g/kg 体重/日^{注)})を10週間混餌投与したところ、30%及び20%投与群では、試験開始2週間で栄養失調が原因と考えられる死亡動物が増加し、10%投与群で軽度な体重増加抑制がみられたが、5%投与群では体重増加にも影響は認められなかったと報告されている^{8), 12)}。

Wistar ラット(雌雄各10匹)に低粘度のアルギン酸ナトリウム(0、5、15及び45% ; 0、1.0、3.0及び9.0 g/kg 体重/日^{注)})を4週間又は13週間混餌投与したところ、45%投与群で試験開始第1週から脱毛がみられ、最終的には完全に被毛は消失し、また、実験開始初期に激しい下痢が認められるとともに、著しい発育遅延が認められた。15%投与群では第1週で排泄物に軽度な異常が認められたが、発育に関して影響は認められなかった。13週間試験の最後の2週間に、アルギン酸ナトリウムのバッチを変更した結果、15%投与群で摂餌量が減少するとともに体重も急激に減少し、試験の終了時においても回復はみられなかったが、血液学的検査では、異常は認められなかったと報告されている。摂餌量100g当たりの糞の量は、投与群において著しく増加し、剖検時の肉眼的検査において、盲腸の肥大が認められ、15%投与群では盲腸内容物の充満の有無にかかわらず重量の有意な増加が認められた。病理組織学的検査では、15%投与群で10匹中6匹の雄及び

10 匹中 2 匹の雌の肥厚した腎盂上皮及び腎乳頭上皮にカルシウムの沈着が観察され、また、10 匹中 6 匹の雄及び 10 匹中 3 匹の雌の肥厚した膀胱粘膜上皮に乳頭腫様過形成が認められたと報告されている¹²⁾。

Swiss マウス(雌雄各 75 匹)にアルギン酸ナトリウム(0 及び 25% ; 0 及び 1.75 g/kg 体重/日^{注)})を 89 週間混餌投与したところ、投与群で有意な平均体重の減少が、雄で 8 週以降、雌で 20 週以降に認められ、また、摂水量が対照群と比べ 5~10 倍に増加した。尿検査では、尿量が著しく増加し、pH はアルカリ側に傾き、比重は低下、8 匹の雄及び 2 匹の雌においては尿により被毛が汚染されていた。血液生化学的検査では尿素窒素が特に雄で著しく増加し、肉眼的検査では結腸及び盲腸に肥大がみられた。臓器重量では結腸及び盲腸の重量が内容物の有無にかかわらず増加するとともに、雌において肝臓、腎臓、心臓及び脳重量が増加したと報告されている。病理組織学的検査では、雌雄で膀胱における粘膜下への小円形細胞浸潤が増加し、雌で尿細管内の石灰沈着、また、腎盂及び遠位尿細管の拡張が観察されるとともに、その上皮においては過形成や肥大が認められたが、石灰沈着を除くその他の変化は可逆的であり、87 週で投与を中止した動物においては 2~5 週以内に病変の大部分が消失したと報告されている。なお、石灰沈着は投与を中止しても回復期間中には軽減しなかった^{12), 13)}。

雄アルビノラット(各群 10 匹)にアルギン酸ナトリウム(0 及び 5% ; 0 及び 1.0 g/kg 体重/日^{注)})を最長 128 週間混餌投与したところ、5% 投与群の生存率、体重、摂餌量及び飲水量に対照群との差はみられず、肉眼的検査においても異常は観察されなかったと報告されているが、病理組織学的検査は実施されていない¹²⁾。

ビーグル犬(雌雄各 3 匹)にアルギン酸ナトリウム(0、5 及び 15% ; 0、2.0 及び 6.0 g/kg 体重/日^{注)})を 1 年間混餌投与したところ、体重及び一般状態に明らかな影響は認められず、血液学的検査、尿検査、尿素窒素、血糖及び血清アルカリフォスファターゼは正常の範囲内であり、さらに、肉眼的検査及び病理組織学的検査においても投与に起因した影響は認められなかったと報告されている¹²⁾。

発がん性

ICR/HaSwiss 幼若マウス(対照群 : 170 匹、投与群 : 20 及び 79 匹)の頸部皮下にアルギン酸(0、10 及び 100 mg/mL 懸濁液)を 1、7、14 及び 21 日にそれぞれ 0.1、0.1、0.2 及び 0.2 mL 注射し、49~53 週にかけて試験を終了したところ、49 週に剖検した 1 匹のマウスにリンパ腫の発生を認めただけには腫瘍の発生を認めていない¹⁴⁾。なお、JECFA は、この報告では高用量群マウスの生存率が低く実験期間も短いことから、本報告をもってアルギン酸の発がん性を評価することは適当でないとしている¹²⁾。

マウス(雌雄各 75 匹)にアルギン酸ナトリウム(0 及び 25% ; 0 及び 1.75 g/kg 体重/日^{注)})を 89 週間混餌投与したところ、軽度の膀胱炎、粘膜及び粘膜下組織の肥厚及び蛋白性の顆粒状物質の沈着を認めている。その他の臓器を含めて、発

がん性を示唆する所見は認められていない¹³⁾。

Wistar ラット（雌雄各 10 匹）に低粘度のアルギン酸ナトリウム（0、5、15 及び 45% ; 0、1.0、3.0 及び 9.0 g/kg 体重/日^{注)}）を 4 週間又は 13 週間混餌投与したところ、15% 投与群の雄 6/10、雌 3/10 例の膀胱粘膜に乳頭腫様過形成を認めたと報告されている¹²⁾。（その他の事象については「 反復投与毒性」参照）

生殖発生毒性

ラット（雌雄各 20 匹）にアルギン酸ナトリウム（0 及び 5% ; 0 及び 1.0 g/kg 体重/日^{注)}）を 2 年間混餌投与し、試験期間中に各群のラット（F₀）の約半数を F₁ を得るために交配、また、F₁ を F₂ を得るために交配したところ、試験期間中、投与群の F₀、F₁ 及び F₂ のいずれにおいても、対照群と比べ成長率に有意な差は認められず、生殖能にも異常は認められなかった。また、F₀ 及び F₂ において実施した血液学的検査では、測定値は正常値の範囲内にあり、試験開始 2 年目に剖検した親動物並びに成長期の終わりに剖検した F₁ 及び F₂ で実施した肉眼的検査や病理組織学的検査においても異常は認められなかったと報告されている¹²⁾。

PGA に関し、概略以下の報告がある。

(PGA)

ラット（雌雄各 20 匹）に PGA（0 及び 5% ; 0 及び 1.0 g/kg 体重/日^{注)}）を 5 ~ 6 ヶ月間混餌投与した後、各群数匹のラットを F₁ を出産させるために交配し、F₁（0% 群：雌雄各 7 匹、投与群：雌雄各 10 匹）に親動物と同様の飼料を 4 ヶ月間投与した後、F₂ を得るために交配し、F₂（各群雄 9 匹及び雌 10 匹）に親動物と同様の飼料を与え、親動物は 761 日、F₁ は 202 日及び F₂ 世代は 212 日に剖検した。一般状態、死亡、平均体重、受胎、妊娠に関する成績並びに F₁ 及び F₂ の哺育や生存に関する成績は対照群との間に差は認められなかった。また、F₂ の血液学的検査にも、異常は認められなかった。主要臓器の肉眼的及び病理組織学的検査でも異常は認められなかった¹⁵⁾。

妊娠 CD-1 マウス（各群 22 ~ 32 匹）にコーン油に懸濁した PGA（0、8、36、170 及び 780 mg/kg 体重）を妊娠 6 ~ 15 日の間、1 日 1 回強制経口投与したところ、780 mg/kg 体重投与群で、母動物 32 例中 7 匹が死亡したが、生存した母動物及び胎児では検査した全ての項目において異常は認められなかった。170 mg/kg 体重以下の投与群では、妊娠、母動物及び胎児の生存率に影響は認められず、胎児の内蔵、骨格検査所見に投与の影響は認められなかった¹⁵⁾。

妊娠 Wistar ラット（各群 24 匹）にコーン油に懸濁した PGA（0、7、33、155 及び 720 mg/kg 体重）を妊娠 6 ~ 15 日の間、1 日 1 回強制経口投与し、妊娠 20 日に母動物及び胎児に対する影響を検討したところ、母動物及び胎児とも投与に起因した影響は認められなかった¹⁵⁾。

妊娠ウサギ(10~15匹)にコーン油に懸濁したPGA(0、8、37、173及び800 mg/kg体重)を妊娠6~18日の間、1日1回強制経口投与し、妊娠29日に母動物を帝王切開して母動物及び胎児への影響を調べたところ、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数並びに胎児体重に影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓、骨格検査の結果にも投与の影響は認められなかった¹⁵⁾。

妊娠ゴールデンハムスター(各群20~23匹)にコーン油に懸濁したPGA(0、7、33、150及び700 mg/kg体重)を妊娠6~10日の間、1日1回強制経口投与し、妊娠14日に母動物を帝王切開して母動物及び胎児に対する影響を調べたところ、母動物への毒性影響及び生殖能への影響は認められなかった。また、胎児の検査においても投与に起因した異常は認められなかった¹⁵⁾。

遺伝毒性

細菌(*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いたアルギン酸ナトリウムの復帰突然変異試験(最高用量10.0 mg/plate)において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった^{16), 17)}。

細菌(*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538)及び酵母(*Saccharomyces cerevisiae* D4)を用いたアルギン酸アンモニウム¹⁸⁾及びアルギン酸カリウム¹⁹⁾の復帰突然変異試験(最高用量5%との報告があるが詳細は不明)において、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性であった。

アルギン酸ナトリウムのチャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験(最高濃度1.0 mg/mL、-S9mix)^{16), 17)}及びチャイニーズハムスター培養細胞(CHO)を用いた染色体異常試験(1、50及び100 µg/mL、-S9mix)²⁰⁾において、いずれも代謝活性化が行われない条件下で陰性であった。

ICR/Ha Swiss マウスを用いたアルギン酸の腹腔内投与による優性致死試験(82、200及び1,000 mg/kg体重)において、陰性であった²¹⁾。

PGAに関し、概略以下の報告がある。

(PGA)

細菌(*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いたPGAの復帰突然変異試験(最高用量10.0 mg/plate)において、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった^{16), 17)}。

マウスを用いたhost-mediated assayにおいて、試験条件の詳細は不明であるが*Salmonella typhimurium* G46、TA1530(最高用量5%)及び*Saccharomyces cerevisiae* D3(最高用量1%)では遺伝毒性は認められなかった²²⁾。

チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いたPGAの染色体異常試験(最高用量1.0 mg/mL、-S9mix)において、代謝活性化が行われない条件下で陰性であった^{16), 17)}。

PGA のラット骨髄細胞の有糸分裂中期染色体 (最高用量 5000 mg/kg) 及びヒト肺培養細胞有糸分裂後期染色体 (最高用量 1000 µg/mL) を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験において、いずれも陰性であった²²⁾。

以上のデータを総合的に判断すると、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

一般薬理

評価の対象となる情報は見当たらない。

ヒトにおける知見

健康成人 (6 名) がアルギン酸ナトリウム (8 g/日) を 7 日間摂取したところ、副作用はなかった²³⁾。

健康男性 (5 名) が 175 mg/kg 体重/日のアルギン酸ナトリウムを 7 日間、次いで 200 mg/kg 体重/日を 16 日間摂取し、さらに、7 日間の回復期間を設け、最初の 7 日間の第 3 日目 (3d)、処置最終日 (23d) 及び回復期間最終日 (31d) に各種検査を実施した。糞便の湿重量及び乾燥重量が有意に増加したが、通過時間には影響がみられなかったことから、緩和な膨潤剤として作用するものと判断されている。糞便の pH は正常範囲にあり、揮発性の脂肪酸は 4 名で増加したが、1 名は減少した。全体及び個々の中性ステロール並びに全体及び個々の胆汁酸には変化がみられなかった。血液学的及び血液生化学的並びに尿検査のパラメータに有意な変化は認められなかった^{12), 24)}。

ナトリウム摂取を制限されている患者 (3 名) にアルギン酸 (15 g) を 1 日 3 回、7 日間摂取させたところ、糞便中へのナトリウムとカリウムの排泄量が増加したが、血清中の電解質濃度には変化がなかった²⁵⁾。

アルギン酸カリウムを 10% 含んだアルギン酸 (45 g) を本態性高血圧患者 (6 名) に 5~9 週間、浮腫状態にある患者 (3 名) に 1 週間摂取させたところ、いずれの例もよく耐容し、胃腸障害はみられなかったとの報告がある²⁵⁾。

ヒトでの放射性ストロンチウム (15~20 g/日摂取) の吸収は、アルギン酸ナトリウムの摂取により大きく阻害されたが、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Ba、Sn、Cd、Mn、Hg 吸収に対する効果はより少なく、Pt と Co 吸収に関する効果はほとんど認められなかったと報告されている^{8), 26)}。

6 海外における使用量

米国における SCOGS/GRAS 評価報告²⁷⁾における 1970 年のアルギン酸類の食品向け使用量は、アルギン酸のアンモニウム塩 495 トン (人口 2 億 1,000 万人として平均 6.4 mg/ヒト/日)、カリウム塩 0.2 トン (<0.1 mg/ヒト/日)、カルシウム塩 7.8 トン

ン(0.1 mg/ヒト/日)、ナトリウム塩 497 トン(6.5 mg/ヒト/日)、PGA 81 トン(1.1 mg/ヒト/日)と報告されている。また、NAS/NRC 調査報告²⁸⁾における 1987 年の食品向け使用量は、アルギン酸のアンモニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩の合計で 1,160,000 ポンド(512 トン、人口 2 億 4,200 万人として平均 5.8 mg/ヒト/日)、カリウム塩 0 ポンド、PGA 631,000 ポンド(284 トン、3.2 mg/ヒト/日)と報告されている。

英国における食品添加物の摂取量調査(1984~1986年)²⁹⁾において、アルギン酸、そのアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩及びPGAの摂取量は、合計量として 25.7 mg/ヒト/日(人口 5,600 万人)と報告されている。

7 わが国における摂取量調査

マーケットバスケット方式により実施された添加物の摂取量調査では、PGA 及びアルギン酸ナトリウムの摂取量データが報告されている³⁰⁾。PGA は、天然には存在しないと考えられる添加物であり、1994 年の調査の結果、定量限界値(0.02%)以下で、ほとんど摂取していないものと考えられている。一方、アルギン酸ナトリウムは、海藻などの天然(未加工)食品に多く存在する物質である。1995~1996 年の調査では、アルギン酸ナトリウムの摂取量は、加工食品由来のものが 274 mg/ヒト/日、天然(未加工)食品由来のものが 582 mg/ヒト/日、合わせて 856 mg/ヒト/日となっている。ただし、ここで加工食品由来とされている摂取量には、加工食品の原料となっている天然(未加工)食品に由来する割合が大きいと考えられる。そのようなことから、マーケットバスケット方式により得られた上記の摂取量は、1995~1996 年の生産流通調査から推定されたアルギン酸ナトリウムの摂取量 3.49 mg/ヒト/日からは大きく離れた値となっている。

8 国際機関等における評価

JECFA では、第 7 回(1962 年)²⁵⁾及び第 17 回(1973 年)会議³¹⁾において、アルギン酸とそのアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びナトリウム塩について評価し、第 17 回会議では ADI をアルギン酸として 0~25 mg/kg 体重/日と設定している。その後、第 39 回会議(1992 年)³²⁾において追加データを評価し、これらの物質は発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性がなく、大量反復投与によりラット及びマウスに盲腸の拡張、腎盂のカルシウム沈着及び膀胱上皮の過形成が起こる事実を確認している。これらの変化が難吸収性の加工セルロース、ポリオール、加工デンプンなどの大量反復投与によりラット及びマウスに共通に起こる反応と判断し、これらの物質と同様、アルギン酸とそのアンモニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩及びナトリウム塩についてグループ ADI を「特定しない(not specified)」と評価している。また、大量経口摂取の際に緩下作用が起こる可能性を指摘している。

* JECFA における「ADI を特定しない」の定義の概略は以下のとおり³³⁾。

入手可能な試験データに基づき、非常に毒性の低い物質に対して適用される用語。適正に使用される範囲においては、健康に危害を示さないものであり、数値の形で表現される ADI の設定の必要はないと考えられる。この基準に適合する添加物は、技術的に有効なものでなければならず、かつ、この効果を達成するのに必要最小限の濃度で使用され、食品の劣悪な品質や粗悪品を隠したり、栄養上のアンバランスを生じるようなことがあってはならない。

9 評価結果

アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、既にわが国で使用が認められているアルギン酸及びアルギン酸ナトリウムの試験成績を用いて、これらすべてを 1 つのグループとして評価することは可能であると判断した。

これらは、体内において吸収される割合が小さいと考えられ、かつ、毒性試験で認められた主な所見は、難吸収性の加工セルロース、ポリオール、加工デンプンなどの大量反復投与によりラット及びマウスに共通して起こる盲腸の拡張、腎盂のカルシウム沈着及び膀胱上皮の過形成などげっ歯類に特異性の高い反応であり、それ以外に安全性を懸念するような特段の毒性影響は認められておらず、これらは毒性の低い物質であると考えられる。

さらに、限られたデータではあるが、海外における使用量やわが国の生産流通調査により推定された摂取量は、天然食品由来と考えられるアルギン酸ナトリウムの摂取量（わが国における摂取量調査の結果）に比べ、かなり少ないという報告がある。

また、JECFA では、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウムは、アルギン酸及びアルギン酸ナトリウムとともにアルギン酸塩の一つとして評価されており、1992 年にグループ ADI を「特定しない (not specified)」と評価している。

以上から、アルギン酸及びその塩類（アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム）が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、グループとして ADI を設定する必要はないと評価した。

【引用文献】

- 1) Food and Drug Administration, HHS, Part 184 Direct Food Substances Affirmed as GRAS, Alginic acid, 21 CFR Ch, § 184.1011 (4-1-03 Edition).
- 2) Food and Drug Administration, HHS, Part 184 Direct Food Substances Affirmed as GRAS, Ammonium alginate, 21 CFR Ch, § 184.1133 (4-1-03 Edition).
- 3) Food and Drug Administration, HHS, Part 184 Direct Food Substances Affirmed as

- GRAS, Potassium alginate, 21 CFR Ch, § 184.1610 (4-1-03 Edition).
- 4) Food and Drug Administration, HHS, Part 184 Direct Food Substances Affirmed as GRAS, Calcium alginate, 21 CFR Ch, § 184.1187 (4-1-03 Edition).
 - 5) Food and Drug Administration, HHS, Part 184 Direct Food Substances Affirmed as GRAS, Sodium alginate, 21 CFR Ch, § 184.1724 (4-1-03 Edition).
 - 6) Office for Official Publications of the EC, European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners, Consleg: 1995L0002-29/01/2004.
 - 7) Nakamura Y, Tonogai Y, Hasegawa Y, Ito Y. Metabolism of alginic acid and its salts and their effects on serum concentrations of Na, K and Ca in the rat. *J. Food Hyg. Soc. Japan* (1988) 29: 240-248.
 - 8) Informatics Inc. GRAS (Generally Recognized as Safe) food ingredients -Alginates, NTIS, Contract No. FDA 72-104, Dec., 1972.
 - 9) Humphreys ER, Triffitt JT. Absorption by the rat of alginate labelled with carbon-14. *Nature* (1968) 219: 1172-1173.
 - 10) Sharratt M, Dearn P. An autoradiographic study of propylene glycol alginate in the mouse. *Food Cosmet. Toxicol.* (1972) 10: 35-40.
 - 11) 滝澤行雄, 平澤富士子. 食品添加物 (6 品目) の急性毒性について. 昭和 62 年度食品添加物安全評価等に関する研究 (国立衛生試験所)
 - 12) Thirty-ninth Report of the JECFA, Alginic Acid and Its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium Salts, WHO Food Additives Series 30, WHO, Geneva 1993.
 - 13) Til HP, Feron VJ, Immel HR, Vogel WF. Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosphate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. *Fd. Chem. Toxicol.* (1986) 24: 825-834.
 - 14) Epstein SS, Fujii K, Andrea J, Mantel N. Carcinogenicity testing of selected food additives by parenteral administration to infant Swiss mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1970) 16: 321-334.
 - 15) Propylene glycol alginate (WHO Food Additives Series: 32) (1993).
 - 16) Ishidate M Jr., Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* (1984) 22: 623-636.
 - 17) 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛. 食品添加物の変異原性試験成績 (その 2) - 昭和 55 年度厚生省試験研究費による第 1 次スクリーニング・データ -. *変異原性と毒性* (1981) 4: 80-89.
 - 18) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 73-23, Ammonium alginate, NTIS, Contract No. 223-74-2104, June 30, 1975.
 - 19) Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 73-85, Potassium alginate, NTIS, Contract No. 223-74-2104, June 15, 1975.

- 20) Larripa IB, de Pargament MM, de Vinuesa ML, Mayer MS. Biological activity in *Macrocystis pyrifera* from Argentina: Sodium alginate, fucoidan and laminaran. II. Genotoxicity. *Hydrobiologia* (1987) 151/152: 491-496.
- 21) Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1972) 23: 288-325.
- 22) Stanford Research Institute. Study of mutagenic effects of propylene glycol alginate, NTIS, Contract No. FDA 71-267, Jun., 1972.
- 23) Millis J, Reed FB. The effect of sodium alginate on the absorption of calcium. *Biochem. J.* (1947) 41: 273-275.
- 24) Anderson DMW, Brydon WG, Eastwood MA, Sedwick DM. Dietary effects of sodium alginate in humans. *Food Addit. Contam.* (1991) 8: 237-248.
- 25) Seventh Report of the JECFA, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation: Emulsifiers, Stabilizer, Bleaching and Maturing Agents, WHO Technical Report Series 281, Geneva 1964.
- 26) Carr TEF, Harrison GE, Humphreys ER, Sutton A. Reduction in the absorption and retention of dietary strontium in man by alginate. *Int. J. Radiat. Biol.* (1968) 14: 225-233.
- 27) Food and Drug Administration, Washington, DC. Bureau of Food, Evaluation of the Health Aspects of Alginates as Food Ingredients, U.S. Department of Commerce NTIS, PB-265 503, Dec., 73 (1973).
- 28) Food and Drug Administration, Washington, DC. Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food. U.S. Department of Commerce NTIS, PB91-127266, Dec., 89 (1987).
- 29) Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance. The thirty-seventh report of the steering group on chemical aspects of food surveillance. Food Surveillance Paper No.37, LONDON: HMSO (1993).
- 30) 食品添加物研究会編, あなたが食べている食品添加物 - 食品添加物一日摂取量の実態と傾向 - (本編版), 日本食品添加物協会, 平成 13 年.
- 31) Seventeenth Report of the JECFA, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋), WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53, Geneva 1973.
- 32) Thirty-ninth Report of the JECFA, Evaluation of Certain Food Additives and Naturally Occurring Toxicants, WHO Technical Report Series 828, Geneva 1992.
- 33) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸カルシウム 安全性試験結果

試験種類	動物種	投与期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	マウス	単回	経口	5匹	アルギン酸カリウム アルギン酸カルシウム		LD ₅₀ 5,000 mg/kg 体重	11
反復投与毒性	マウス	89週間	混餌	雌雄各 75匹	アルギン酸ナトリウム	0、25% (0、1.75 g/kg 体重/日)	有意な体重増加抑制(雄で8週以降、雌で20週以降)、摂水量が対照群と比べ5~10倍に増加。尿検査では、尿量が著しく増加し、pHはアルカリ側に傾き、比重は低下、8匹の雄及び2匹の雌においては尿により被毛が汚染されていた。尿素窒素が特に雄で著しく増加し、結腸及び盲腸に肥大がみられた。肝及び腎重量が増加するとともに、結腸及び盲腸の重量が内容物の有無にかかわらず増加した。雌雄で膀胱における粘膜下への小円形細胞浸潤が増加し、雌で尿管内の石灰沈着、腎盂及び遠位尿管の拡張が観察され、その上皮では過形成や肥大が認められた。	12 13
	ラット	2週間	混餌	4~5匹	アルギン酸カリウム	0、2、4、5% (0、0.4、0.8、1.0 g/kg 体重/日)	5%投与群:含水量が多くかさ高い糞がみられ、緩下作用が認められた。	8 12
					アルギン酸カルシウム		緩下作用は認められない。	8 12
	ラット	2ヶ月間	混餌	5匹	アルギン酸	0、5、10、20% (0、1.0、2.0、4.0 g/kg 体重/日)	20%投与群:摂餌量と体重増加量の減少 10%及び20%投与群:対照群よりもかさ高く柔らかい糞がみられた。	8 12
		10週間	混餌	6匹	アルギン酸ナトリウム	5、10、20、30% (1.0、2.0、4.0、6.0 g/kg 体重/日)	30%及び20%投与群:試験開始2週間で栄養失調が原因と考えられる死亡動物が増加 10%投与群:軽度な体重増加抑制	8 12
	ラット	4又は13週間	混餌	雌雄各 10匹	アルギン酸ナトリウム	0、5、15、45% (0、1.0、3.0、9.0 g/kg 体重/日)	摂餌量100g当たりの糞の量が、投与群において著しく増加、盲腸の肥大が認められた。 45%投与群:脱毛、実験開始初期における激しい下痢、著しい発育遅延 15%投与群:第1週で排泄物に軽度な異常。13週間試験の最後の2週間に、被験物質のパッチを変更した結果、摂餌量が減少するとともに体重も急激に減少し、試験の終了時においても回復はみられない。 盲腸内容物の充満の有無にかかわらず重量の有意な増加、雄6/10及び雌3/10に肥厚した腎盂上皮下及び腎乳頭上皮下にカルシウムの沈着、肥厚した膀胱粘膜上皮に乳頭腫様過形成が認められた。	12
		128週間	混餌	雄 10匹	アルギン酸ナトリウム	0、5% (0、1.0 g/kg 体重/日)	5%投与群の生存率、体重、摂餌量及び飲水量に対照群との差はみられず、肉眼的検査においても異常は観察されない。	12
	イヌ	1年間	混餌	雌雄各 3匹	アルギン酸ナトリウム	0、5、15% (0、2.0、6.0 g/kg 体重/日)	投与に起因した影響は認められない。	12
	発がん性	マウス	4回 (1、7、14、21日)	皮下注	対照群:170匹 投与群:20、79匹	アルギン酸	0、10、100 mg/mL 懸濁液を0.1、0.1、0.2、0.2 mL注射	49週に剖検した1匹のマウスにリンパ腫の発生を認めたほかには腫瘍の発生を認めていない。

試験種類	動物種	投与期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
発がん性	マウス	89週間	混餌	雌雄各 75匹	アルギン酸ナトリウム	0、25% (0、1.75 g/kg 体重/日)	軽度の膀胱炎、粘膜及び粘膜下組織の肥厚及び蛋白性の顆粒状物質の沈着を認めている。その他の臓器を含めて、発がん性を示唆する所見は認められていない。	13
	ラット	13週間	混餌	雌雄各 10匹	アルギン酸ナトリウム	0、5、15、45% (0、1.0、3.0、9.0 g/kg 体重/日)	15%投与群の雄 6/10、雌 3/10 例の膀胱粘膜に肥厚を認めた。	12
生殖発生毒性	ラット	2世代	混餌	雌雄各 20匹	アルギン酸ナトリウム	0、5% (0、1.0 g/kg 体重/日)	試験期間中、投与群の親動物、F ₁ 及びF ₂ のいずれにおいても、対照群と比べ成長率に有意な差は認められず、生殖能にも異常は認められない。親動物及びF ₂ の血液学的検査では、測定値は正常値の範囲内にあり、試験開始2年目に剖検した親動物並びに成長期の終わりに剖検したF ₁ 及びF ₂ の肉眼的検査や病理組織学的検査においても異常は認められない。	12
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537	アルギン酸ナトリウム	最高濃度 10 mg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	16	
							17	
		復帰突然変異試験	TA1535、TA1537、TA1538、D4	アルギン酸アンモニウム	最高濃度 5% (詳細不明)	代謝活性化の有無にかかわらず、陰性。	18	
				アルギン酸カリウム	最高濃度 5% (詳細不明)	代謝活性化の有無にかかわらず、陰性。	19	
	染色体異常試験 (- S9mix)	CHL細胞	アルギン酸ナトリウム	最高濃度 1.0 mg/mL	- S9mix で陰性。	16		
			CHO細胞	アルギン酸ナトリウム	1、50、100 µg/mL	- S9mix で陰性。	17	
マウス	優性致死試験	腹腔内		アルギン酸	82、200、1,000 mg/kg 体重	陰性。	21	
ヒトにおける知見	健康成人男性	7日間	経口	6名	アルギン酸ナトリウム	8 g/日	副作用なし。	23
	健康男性	7日間 16日間 (回復期間7日間)	経口	5名	アルギン酸ナトリウム	175 mg/kg 体重/日 200 mg/kg 体重/日	糞便の湿重量及び乾燥重量が有意に増加したが、通過時間には影響がみられなかったことから、緩和な膨潤剤として作用するものと判断されている。糞便のpHは正常範囲にあり、揮発性の脂肪酸は4名で増加したが、1名は減少した。全体及び個々の中性ステロール並びに全体及び個々の胆汁酸には変化がみられなかった。血液学的及び血液生化学的並びに尿検査のパラメータに有意な変化は認められなかった。	12 24
	ナトリウム制限患者	7日間	経口	3名	アルギン酸	15 g、3回/日	糞便中へのナトリウムとカリウムの排泄量が変わらずに増加したが、血清中の電解質濃度には変化がなし。	25
	本態性高血圧患者	5~9週間	経口	6名	アルギン酸カリウムを10%含むアルギン酸	45 g	いずれの例もよく耐容し、胃腸障害はみられない。	25
	浮腫状態の患者	1週間	経口	3名				

(参考) アルギン酸プロピレングリコールエステル (PGA)

試験種類	動物種	投与期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
生殖発生毒性	ラット	2世代	混餌	雌雄各 20匹	PGA	0、5% (0、1.0 g/kg 体重/日)	一般状態、死亡、平均体重、受胎、妊娠に関する成績並びにF ₁ 及びF ₂ の哺育や生存に関する成績は対照群との間に差は認められない。F ₂ の血液学的検査並びに主要臓器の肉眼的及び病理組織学的検査において異常は認められない。	15
	マウス	妊娠 6~15日	強制経口	22~32匹	PGA	0、8、36、170、780 mg/kg 体重	780 mg/kg 体重投与群：母動物 32 例中 7 匹が死亡。 170 mg/kg 体重以下の投与群：妊娠、母動物及び胎児の生存率に影響は認められず、胎児の内蔵、骨格検査所見に投与の影響は認められない。	15
	ラット	妊娠 6~15日	強制経口	24匹	PGA	0、7、33、155、720 mg/kg 体重	母動物及び胎児とも投与に起因した影響は認められない。	15
	ウサギ	妊娠 6~18日	強制経口	10~15匹	PGA	0、8、37、173、800 mg/kg 体重	投与群の黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数、胎児体重、胎児の外表面、内臓骨格検査の結果に投与の影響は認められない。	15
	ハムスター	妊娠 6~10日	経口	20~23匹	PGA	0、7、33、150、700 mg/kg 体重	母動物への毒性影響及び生殖能への影響は認められない。胎児の検査においても投与に起因した異常は認められない。	15
遺伝毒性	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)		TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537	PGA	最高濃度 10 mg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	16 17
	host-mediated assay	マウス腹腔内		G46、TA1530、D3	PGA	最高濃度 5%(G46,TA1530) 1%(D3) (詳細不明)	陰性。	22
	<i>In vitro</i>	染色体異常試験 (- S9mix)		CHL 細胞	PGA	最高濃度 1.0 mg/mL	- S9mix で陰性。	16 17
		染色体異常試験		ヒト肺培養細胞	PGA	最高用量 1,000 µg/ml	陰性。	22
	<i>in vivo</i>	染色体異常試験		ラット骨髓細胞	PGA	最高用量 5,000 mg/kg	陰性。	22
ラット	優性致死試験			PGA	最高用量 5,000 mg/kg	陰性。	22	

JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定(Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food)³³⁾

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10	250	25