



薬食審第0725001号
平成14年7月25日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 寺田 雅昭 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
毒性部会長 黒川 雄二
添加物部会長 山崎 幹夫

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について

平成14年7月11日付厚生労働省発食第0711005号をもって厚生労働大臣から諮問されたフェロシアン化物(フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウム)の食品添加物としての指定の可否について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、審議を行った結果を別添のとおりとりまとめたのでこれを報告する。

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会

1. 食品添加物の指定等に係る薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会

(1) 合同部会開催年月日

平成14年7月18日

(2) 委員名簿

毒性部会

No	氏名	現職
1	井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
2	江崎 孝三郎	前大阪府立大学農学部教授
3	香山 不二雄	自治医科大学教授
4	黒川 雄二	(財)佐々木研究所理事長(毒性部会長)
5	鈴木 勝士	日本獣医畜産大学生理学教授
6	津金 昌一郎	国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部長
7	長尾 美奈子	東京農業大学応用生物科学部栄養学科客員教授
8	成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
9	林 眞	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長
10	廣瀬 雅雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
11	福島 昭治	大阪市立大学医学部長
12	三森 国敏	東京農工大学農学部獣医学科家畜病理学講座教授

添加物部会

No	氏名	現職
1	井村 伸正	北里学園常任理事
2	小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会暮らしと商品研究室長
3	鈴木 久乃	女子栄養大学栄養学部教授
4	高仲 正	(財)日本公定書協会理事、医薬品機構顧問
5	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
6	長尾 美奈子	東京農業大学応用生物科学部栄養学科客員教授
7	中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
8	成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
9	西島 基弘	実践女子大学生活科学部食品衛生学研究室教授
10	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
11	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
12	山崎 幹夫	千葉大学名誉教授 (添加物部会長)
13	山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
14	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 研究企画・評価主幹
15	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

フェロシアン化物の指定について

1. 品目名：フェロシアン化物

フェロシアン化カリウム	Potassium ferrocyanide
フェロシアン化カルシウム	Calcium ferrocyanide
フェロシアン化ナトリウム	Sodium ferrocyanide

2. 分子式及び分子量

フェロシアン化カリウム	$K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$: 422.39
フェロシアン化カルシウム	$Ca_2Fe(CN)_6 \cdot 12H_2O$: 508.29
フェロシアン化ナトリウム	$Na_4Fe(CN)_6 \cdot 10H_2O$: 484.06

3. 用途: 塩の固結防止剤

4. 起源又は発見の経緯及び使用状況等について

フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウム等のフェロシアン化物は固結防止効果を示すことが古くから知られており、既に欧米、オーストラリア、ニュージーランド、アジア等の各国において食塩の固結防止剤(食品添加物)として広く使用されている。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)における安全性評価では、1969年の第13回会合において初めて評価が行われ、暫定ADIとして、フェロシアン化ナトリウム換算で0-0.00125mg/kg体重/日が設定された。その後、1973年の第17回会合では暫定ADIは0-0.025mg/kg体重/日と再評価され、さらに1974年の第18回会合においてADIを0-0.025mg/kg体重/日と設定することが結論されている。

米国においては、1960年頃より食塩の固結防止剤として使用されており、現在の基準では、フェロシアン化ナトリウムを無水フェロシアン化ナトリウム換算で13ppmまで添加することが認められている。

欧州委員会としては、1990年にフェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウムの安全性を評価し、JECFA同様にADIを、フェロシアン化ナトリウム換算で0-0.025mg/kg体重/日と設定しており、食塩及びその代替品に無水フェロシアン化カリウム換算で20ppmまでの添加が認められている。

また、CODEXにおいても、食品添加物の一般使用基準作りが進められているところであるが、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウムについては、食塩等に対する固結防止剤として無水

フェロシアン化ナトリウム換算で 20ppm 以下とする基準が策定されている。

このように、①フェロシアン化物は JECFA でも国際的に安全性評価が行われており、欧米等諸外国で使用されていることから、安全性を担保する十分な添加物指定にあたってのガイドラインで求める必要資料が揃っていると思われること、②フェロシアン化物は、海外においては安全性が確認された食塩の固結防止剤としてその使用が定着している食品添加物であり、我が国における輸入食品の割合が約 6 割と非常に高い中、食塩は基礎的食材であることから、フェロシアン化物を含有した食品が相当程度流通していることが想定され、これらに対し、回収措置を講じた場合、一時的にせよ、大多数の加工食品が撤去されるなど、国民生活への多大な影響、混乱が予想されることなどを背景として、今般、厚生労働大臣からの諮問が急ぎなされた。これを受けて、薬事食品衛生審議会毒性・添加物合同部会（以下「合同部会」という。）としては、フェロシアン化物の食品添加物としての指定につき、早急に検討を行ったものである。

合同部会においては、この取扱いの考え方については理解するも、国民への十分な説明が必要であるとの指摘がなされた。

5. 有効性／必要性について

最も多くみられる食塩の結晶は正六面体結晶であるが、食塩の製造段階で塩水にフェロシアン化塩を添加して晶析することにより、柱状／樹状結晶の食塩ができる。柱状／樹状結晶の食塩は正六面体結晶の食塩に比べて比容が大きくなり、結晶間の接触面積が減少し、固結し難くなることが知られている。

固結した食塩は砕くしかなく、業務用は大型の粉砕機で粗砕しなければならず、食塩への固結防止剤の添加は有効と考えられる。

フェロシアン化物を固結防止剤として食塩に添加する場合、微量で効果が期待でき、味に影響をあまり与えずに固結を防止できるといわれている。

6. 安全性について

安全性に関する資料としては、1974 年の JECFA 報告書、FDA の評価資料、2001 年に EU 委員会が動物飼料中の食塩への固結防止剤としてフェロシアン化物を評価した報告書及びそれらの原著文献等が提出された。

(1) 毒性試験について

(ア) 急性毒性試験

ラットにフェロシアン化ナトリウムを経口投与した場合の LD₅₀ は 1600 ~ 3200mg/kg 体重であった。

(イ) 90日間反復投与毒性試験

雌雄各10匹のラットにフェロシアン化ナトリウムを0、0.05、0.5、5%の用量で13週間混餌投与した試験においては、体重増加率及び摂餌量について、5%群でわずかな減少が観察されたが、その他の群では対照群と差はみられなかった。ヘマトクリット値とヘモグロビン値においては、5%群で低値を示した。臓器重量においては、雄及び雌の5%群、雌の0.5%群で腎臓重量の増加が、また、雄の5%群で副腎、雌の5%群で下垂体重量の増加が観察された。病理組織学的検査では、0.5%群のラットの腎臓に軽度の尿細管の障害がみられた。この影響は5%群でより強く観察され、更に顆粒化と石灰化がみられた。

各群雌雄各4頭のビーグル犬にフェロシアン化ナトリウムを0、10、100、1000ppmの用量で1週間に6日、1日あたり1時間の条件で13週間混餌投与した試験においては、一般状態、体重、体調、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び病理学的解剖検査及び病理検査においてフェロシアン化ナトリウム投与に起因する影響は認められなかった。

(ウ) 慢性毒性/発がん性併合試験

Wistar系ラットにフェロシアン化ナトリウムを0、0.005、0.05、0.5%の用量で104～107週間混餌投与した試験において、0.5%群の雌でわずかではあるが有意な体重減少が認められた。また、0.5%投与群の雌雄では投与開始から9ヶ月までの間、摂水量の増加が観察された。尿検査においては、本剤投与群において進行性のタンパク尿が認められたが、コントロール群においても同様の変化が観察された。病理組織学的検査においては、0.5%投与群で子宮内ポリープ、精巣の繊維素形成及び皮質肥大がコントロール群と比べ高頻度に認められた。その他の生存率、血液学的検査及び臓器重量等においては、本剤投与に起因する変化は観察されなかった。発がん性は認められなかった。

(エ) 催奇形性試験

妊娠ラットに、フェロシアン化カリウムエアロゾルを0.036、0.14、0.63mg/m³の用量で妊娠期間中継続的に吸入投与した試験において、0.63mg/m³投与群の母体で、体重増加抑制(27.5%)が観察され、明らかな病理組織学的変化が脳、子宮及び胎盤で認められた。0.14mg/m³投与群の母体では、これらの影響は高用量群に比べ軽度であった。胎児においては、体重減少、体長(頭殿長)の短縮が観察された。0.036mg/m³投与群では、

フェロシアン化カリウム投与に起因する変化は認められなかった。

(オ) 変異原性試験

微生物 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験においては、フェロシアン化ナトリウムは 2.5mg/プレートまでの用量において、代謝活性系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

E.coli PQ35 及び PQ37 を用いた SOS chromotest (*E.coli* において、DNA 損傷後に誘導される細菌遺伝子 *sfiA* を比色法により測定する方法) では、フェロシアン化カリウムは 3mM の用量において、代謝活性系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

フェロシアン化カリウムについて 0.05 M の濃度で Rec アッセイを実施した結果、陰性であった。

この他、被験物質の塩種は不明であるが、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験において、いずれも陰性であったとの報告がある。

(カ) 抗原性試験

フェロシアン化ナトリウムについて、モルモットを用いた感作性試験を行った結果、感作性を示さなかったとの報告がある。

この他、フェロシアン化ナトリウムについて、ウサギを用いた眼及び皮膚の刺激性試験を行った結果、刺激性はないかわずかであったとの報告がある。

(2) 体内動態 (主として排泄) 試験について

ラットにフェロシアン化カリウムを 200mg/kg の用量で経口投与した試験においては、約 47 % が未変化のまま糞中に、約 3 % が尿中に排泄された。糞及び尿中へのフェロシアン化物、チオシアン酸塩の排泄は投与 1 ~ 3 日後で最も多く、その後減少した。

イヌにフェロシアン化物を 1000mg の用量で静脈内投与したところ、投与後 24 時間以内で投与量の 94 ~ 98 % が尿中から回収された。赤血球、胃液、糞にはフェロシアン化物は検出されなかった。

イヌにフェロシアン化ナトリウムを 0.5mg/kg の用量で静脈内投与し、腎に関する影響を調べた試験においては、高い尿排泄クリアランスを示し、血尿、蛋白尿、円柱尿などを含め腎障害はみられなかった。フェロシアン化ナトリウム、イヌリン及びクレアチニンの血漿クリアランス値は同等であり、イヌにおいては、フェロシアン化ナトリウムは糸球体ろ過によって排泄されることが示唆された。

ウサギにフェロシアン化ナトリウムまたはフェロシアン化カルシウムを 0.25mg/kg の用量で静脈内投与し、尿への排泄を調べた結果、両化合物の尿への排泄率に差はみられなかった。また、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化マグネシウムを静脈内投与して腎臓におけるフェロシアン化物の分布を調べた試験においては、フェロシアン化物は糸球体から排泄され、尿細管からの排泄は認められなかった。近位曲尿細管にフェロシアン化物の残留がみられた。

ヒトにフェロシアン化ナトリウムを 0.55-6.2g の用量で静脈内投与したところ、フェロシアン化物は尿素と同様約 40 %の再吸収率で排泄された。過剰量のフェロシアン化物を服用した被験者では、多数の顆粒円柱、白血球、上皮細胞、まれに赤血球を伴った重度のアルブミン尿がみられ、これらの変化は2週間以内で消失した。

9日から14ヶ月齢の乳児6例に、0.1%フェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した試験では、フェロシアン化ナトリウムは尿細管において再吸収されることが示唆された。フェロシアン化ナトリウム投与による乳児の腎臓への影響は認められなかった。

健常人45人及び糸球体腎炎、高血圧及びアミロイド症患者70人を含む115人を対象として、5%フェロシアン化ナトリウム溶液10mlを投与した結果、健常人及び患者において毒性所見はみられず、乳児では0.0077g/kgが許容された。投与量の25%が80分以内に排泄され、残りがその後90分以内に糸球体ろ過で排泄された。患者の場合は健常者に比べ排泄が遅延した。

Fe⁵⁹で標識したフェロシアン化物を肝臓及び腎臓障害のある患者を含む9人の被験者に30-50mgの用量で静脈内投与した試験においては、投与量の約80%の放射能が24～48時間に回収された。採取された糞、唾液、胃液に有意な放射能は検出されなかった。健常人での半減期は135分であり、

腎障害のある患者では消失が遅延した。血漿アルブミンとフェロシアンとの結合が *in vivo* で認められた。

上記を含め別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

合同部会においては、①慢性毒性/発がん性併合試験、一部の変異原性試験、催奇形性試験については、原著文献等の詳細なデータが示されていないものの、試験概要は提出されており基本的な内容の確認は可能であったこと、②催奇形性試験においては、経口投与ではなく、吸入投与という特殊な条件の試験系により実施されていたが、24 時間吸入し続けるという投与条件で実施されており、より毒性の発現しやすい条件と考えられ、暴露量的には問題はないと思われること、③さらに体内動態試験としては、経口投与による試験成績が不足しているが、フェロシアン化物は数%しか体内に吸収されないと考えられることから、体内摂取後の体内動態という面では静脈内投与による試験成績が利用出来ること等について議論した。 以上のような議論等を踏まえ、今般提出された試験成績をもってフェロシアン化物の安全性を評価することは十分可能であるとの意見で一致した。

なお、今後、念のため、慢性毒性/発がん性併合試験、一部の変異原性試験、催奇形性試験については、今回評価した試験成績の原著文献を入手し、詳細な内容の確認を行うとともに、催奇形性試験については、今後必要に応じて経口投与による試験の実施も検討することとされた。

7. 一日摂取許容量 (ADI) の設定

JECFA においては、ADI は長期の試験である慢性毒性試験、発がん性試験結果等に基づき評価することが通例であるが、ラットにおける 90 日間反復投与試験結果に基づき、無毒性量を 0.05% (25mg/kg 体重に相当) と評価し、安全係数を 1000 とし、ヒトにおける ADI を 0-0.025mg/kg 体重と評価している。

動物種 ; ラット

投与量 ; 0、0.05、0.5、5.0 % 混餌投与

投与期間 ; 13 週間

無毒性量 ; 0.05 % (25mg/kg 体重に相当)

安全係数 ; 1000

以上より、フェロシアン化ナトリウムとして、

ADI ; 0-0.025mg/kg 体重/日

合同部会においては、この ADI の妥当性について、以下のとおり確認した。

- ①対象試験の妥当性について—一連の毒性試験結果をみると、本剤における主な毒性は腎臓毒性であると思われるが、当該試験においては、腎臓への影響を評価するにあたり適切な用量設定がなされており、また、試験検査項目及び試験結果解析等も適切に実施されていることから、1950年代に実施された古い試験成績ではあるが、ADIを評価するにあたり採用しうる試験であると判断した。
- ②無毒性量について—0.5%以上の用量では腎臓への影響が濃度依存性に認められていることから、この試験において特段の影響が観察されていない0.05%を無毒性量と評価した。
- ③安全係数(1000)について—当該試験は投与期間が90日間と短いことから、安全係数として通常用いられる100にさらに不確定係数として10を乗じて、1000とすることは適当と判断した。

さらに、毒性所見として観察された腎臓の変化については、ヒトにおける排泄試験においても同様に高用量で認められているが、これらの変化は2週間で回復していることから、可逆性の変化であることが強く示唆される。また、腎臓所見以外には発がん性、変異原性等も含め、注目すべき所見は観察されていないこと、さらにフェロシアン化物は酸性条件下でシアンを生じるとされているが、FDAの評価資料によると、フェロシアン化物は安定な化合物であり、体内においてほとんど分解しないと考えられ、仮に分解したとしても、食塩の固結防止剤程度の量であれば生成するシアンは微量であり、安全性上の懸念はないと報告されているところであり、実際に動物実験においてもシアンによる毒性は認められていないこと等から、ADIとして設定した0.025mg/kg体重未満の摂取量であれば、フェロシアン化物の安全性は十分に確保されるものと考ええる。

なお、EU委員会では2001年に動物飼料中の食塩の固結防止剤としてフェロシアン化物を評価しており、その際の報告書によると、ラットにおける2年間発がん性試験を評価し、尿中沈査所見(urinary cell excretion)に基づき、この試験の無毒性量を0.005%(2.5mg/kg体重に相当)と評価している。さらに、欧州科学委員会(Scientific Committee for Food)では、このデータに基づき、安全係数を100として、ヒトのADIを0-0.025mg/kg体重と設定し、結果的には同様の結論に至っているところであり、このことから、ADIとして0-0.025mg/kg体重を設定することは、現段階においては適当な評価であると考ええる。

以上のとおり、本部会では、JECFA及びEUの評価結果の妥当性を確認し、フェロシアン化物のADIをフェロシアン化ナトリウムとして0-0.025mg/kg体重/日とした。

8. 一日摂取量について

平成12年の国民栄養調査によれば、日本人の食塩摂取量は1人1日平均で 12.3 gとされている。我が国で摂取されるすべての食塩に使用基準案の最大量である 20ppm のフェロシアン化物が添加されていると仮定してフェロシアン化物の一日当たり最大摂取推定量を算出すると、0.25mg/日となる。

一方、ADI が 0-0.025mg/kg 体重/日であることから、成人の平均体重を 50kg とした場合、一日当たりの摂取許容量は 0-1.25mg/日である。

従って、最大に見積もった場合においても、フェロシアン化物の最大摂取推定量は摂取許容量の約 1/5 程度と考えられ、十分な安全域が見込まれる。

9. 使用基準（案）について

食塩はほとんどすべての加工食品に使用される基礎的食材であり、我が国においては加工食品の多くを海外より輸入している状況に鑑みると、食塩の固結防止剤として使用されるフェロシアン化物の使用基準については、国際的整合性を重視する必要があると思われる。従って、フェロシアン化物の使用基準については、CODEX における使用基準と同様に、下記のとおり設定することが適切であると考えられる。

フェロシアン化物は、食塩以外の食品に使用してはならない。フェロシアン化物の使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩にあつてはその 1kg につき 20mg 以下でなければならない。

10. 成分規格

成分規格は、国際的整合性を図るため、JECFA 規格に準じて、当面は別紙 2 のとおり設定することが適当と思われる。

ただし、JECFA 規格は 1973 年に設定されたものであるため、今後、ベンジジンを用いた純度試験については代替法の開発を急ぎ、早急に切り替えることとするとともに、その他必要に応じて、最新の科学水準に合わせた見直しを検討することとする。

11. その他

合同部会においては、フェロシアン化物の食品添加物としての指定の可否の検討に関連して厚生労働省がまとめた「国際的に安全性が確認され、かつ、汎用されている添加物の今後の取扱いについて（案）」について、検討を行った。

合同部会では、我が国においては、これまで添加物については食の安全性確保の観点から、極力その数を増やさない方針で対処してきたとこ

るであるが、食品の多様化、国際流通化が今後さらに活発化することが予想される中、海外で安全性が確認され、且つ汎用されている添加物については、その対象範囲を十分精査する必要はあるものの、我が国においても積極的に必要なデータを揃え、さらに我が国における食習慣や添加物の使用状況も勘案しつつ評価していくことが、むしろ食の安全性確保に繋がることにもなると考えるとの意見が出された。

ただし、添加物については、不安を覚える消費者が多いことも事実であり、このような不安を解消するためにも、今後、添加物をとりまく現状等について国として透明且つ分かりやすい情報を引き続き開示していくことが重要であるといった意見も出された。

また、逆に、我が国でのみ独自に使用されている添加物についても、その必要性を再確認し、必要性が認められないものについては、指定あるいは既存添加物から削除すること、一方、必要性が認められ、安全性も問題ないものについては、国際的にも認められるよう我が国として努力して働きかけていくことも今後必要と考えるといった意見が出された。

これらに対して、事務局からは、今回の取扱い案は、安全性に関しては、今日の科学的水準により問題が無いことが確認されているものに限り、さらに、国際的な使用実態からみて必要性が高いと考えられる一定の範囲のものについて要請を待たずに検討を進めようとするものであり、むやみに添加物の指定を増やそうというものではない等の考えが説明された。

以上のような議論の結果、合同部会としては、厚生労働省がまとめた「国際的に安全性が確認され、かつ、汎用されている添加物の今後の取扱いについて（案）」につき、その考え方を基本的に了承した。