

(案)

添加物評価書

硫酸カリウム

2012年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 評価要請の経緯	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 体内動態	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	11
(3) 代謝	12
(4) 排泄	13
(5) 体内動態のまとめ	15
2. 毒性	15
(1) 遺伝毒性	15
(2) 急性毒性	18
(3) 反復投与毒性	18
(4) 発がん性	23
(5) 生殖発生毒性試験	24
(6) ヒトにおける知見	26
III. 一日摂取量の推計等	27
1. 米国における摂取量	27
2. 欧州における摂取量	27
3. 我が国における摂取量	27
IV. 国際機関における評価	28
1. JECFA における評価	28
2. 米国における評価	29
3. 欧州における評価	29
V. 食品健康影響評価	29
＜別紙 1 : 略称＞	30
＜別紙 2 : 各種毒性試験成績＞	31

1	< 参照 >	32
2		
3		

- 1 <審議の経緯>
- 2 2011 年 4 月 19 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
- 3 について要請（厚生労働省発食安 0419 第 7 号）
- 4 2011 年 4 月 21 日 第 379 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2012 年 3 月 16 日 関係書類の接受
- 6 2012 年 4 月 24 日 第 105 回添加物専門調査会
- 7 2012 年 9 月 26 日 第 110 回添加物専門調査会
- 8 2012 年 10 月 25 日 第 111 回添加物専門調査会
- 9

10 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進 （委員長）
熊谷 進 （委員長代理）	佐藤 洋 （委員長代理）
長尾 拓	山添 康 （委員長代理）
廣瀬 雅雄	三森 国敏 （委員長代理）
野村 一正	石井 克枝
畑江 敬子	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

11

12 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 9 7 月 30 4 日 <u>までから</u>)
今井田 克己（座長）	今井田 克己（座長）
梅村 隆志 （座長代理）	梅村 隆志 （座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
伊藤 清美	伊藤 清美
江馬 眞	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
塚本 徹哉	塚本 徹哉
頭金 正博	頭金 正博
中江 大	中江 大
三森 国敏	森田 明美
森田 明美	山田 雅巳
山添 康	
山田 雅巳	

<専門参考人>

石井 邦雄
高橋 智

(2012 年 10 月 1 日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

高橋 智

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

森田 明美

山田 雅巳

要 約

調味料、フレーバー（助剤としての使用を含む。）として使用される添加物「硫酸カリウム」（CAS 登録番号：7778-80-5（硫酸カリウムとして））について、各種試験成績等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、硫酸カリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

体内動態に係る知見を踏まえ、毒性については、添加物「硫酸カリウム」についての試験成績のほか、その他の硫酸化合物及びカリウム塩についての試験成績も参照することとした。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

調味料、フレーバー（助剤としての使用を含む。）（参照 1、2）【委員会資料、本体】

2. 主成分の名称

和名：硫酸カリウム

英名：Potassium sulfate

CAS 登録番号：7778-80-5（参照 1、2）【委員会資料、本体】

3. 分子式

K_2SO_4 （参照 1、2）【委員会資料、本体】

4. 分子量

174.25（参照 2）【本体】

5. 性状等

評価要請者による添加物「硫酸カリウム」の成分規格案では、含量として「硫酸カリウム（ K_2SO_4 ）99.0%以上を含む。」とされ、性状として「無～白色の結晶または結晶性の粉末である。」とされている。（参照 2）【本体】

JECFA⁽¹⁾の成分規格では、含量として「硫酸カリウム 99.0%以上を含む」こととされ、性状は「無色又は白色の結晶又は結晶性粉末」と定められており、用途は「食塩代替剤、酸度調整剤（salt substitute, acidity regulator）」とされている。含量と性状については EU の成分規格も同様である。（参照 2、3、4）【本体、文献 5、文献 7】

FDA の成分規格では Codex 規格に従うこととされ、Codex 規格においては含量として「硫酸カリウムを 99.0%より多く含む」こととされている。（参照 2、5、6）【本体、文献 6、文献 14】

添加物「硫酸カリウム」は弱い塩味と苦みがあるとされている。（参照 2、6）【本体、文献 14】

無機硫酸塩類はほとんどの食品中に天然に存在し、動物の含硫物質代謝における通常の産物であるとされている。（参照 7）【文献 3】

無機硫酸塩類は通常の食品中に存在することが知られており、特に青野菜に多く含まれるが、正確な含量は決定されていないとされている。（参照 8）【文献 17】

評価要請者によれば、添加物「硫酸カリウム」は、胃液中で容易にイオン化するとされている。また、添加物「硫酸カリウム」は食品中で変化する可能性は少ないが、カルシウムイオン濃度が高いと、一般に難溶性の硫酸カルシウムが生成し水溶性が失われるとされている。（参照 2）【本体】

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、添加物「硫酸カリウム」は、食品加工の食塩代替品として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされている。(参照 2)【本体】

米国では、添加物「硫酸カリウム」は、GRAS 物質の一つとして指定されており、フレーバー及びその助剤 (adjuncts) として、GMP の下で、食品に使用することが認められている。また、清涼飲料²⁾には最大使用量として 0.015% の添加が認められている。(参照 1、2、6)【委員会資料、本体、文献 14】

EU では、添加物「硫酸カリウム」(E515) は、特定の食品³⁾を除き、食品全般に添加目的を達成するために必要な量を GMP に従って使用することが認められている。さらに、担体 (carrier) または担体溶剤 (carrier solvent) としても使用することが認められている。(参照 1、2、9)【委員会資料、本体、文献 25】

我が国においては、添加物「硫酸カリウム」は未指定である。評価要請者によれば、硫酸塩及び無機カリウム塩は硫酸カリウムと化学的に類縁であるとされている。その添加物としての指定状況及び用途を表 1 に示す。

表 1 我が国における主な硫酸塩及び無機カリウム塩の添加物としての指定状況

物質名	主な用途	指定年
硫酸アンモニウム	醸造用剤、イーストフード等	1957 年
硫酸カルシウム	豆腐用凝固剤、栄養強化剤等	1957 年
硫酸第一鉄 (結晶物)	発色剤、栄養強化剤等	1957 年
硫酸ナトリウム	希釈剤等	1957 年
硫酸マグネシウム	豆腐用凝固剤等	1957 年
硫酸第一鉄 (乾燥物)	発色剤、栄養強化剤等	1964 年
硫酸亜鉛	母乳代替食品の栄養強化剤	1983 年
硫酸銅	母乳代替食品の栄養強化剤	1983 年
炭酸カリウム	かんすい、イーストフード等	1957 年
塩化カリウム	調味料 (代替塩)、ゲル化剤等	1982 年

(参照 2、10)【本体、追加 2】

厚生労働省は、2002 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、①JECFA 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、②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については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示して

² 連邦規則 (21CFR) § 170.3 によれば、スペシャルティー又はスパイスティー (only special or spiced teas)、ソフトドリンク、コーヒー代用品並びに果物及び野菜風味のゼリー状飲料といった飲料及び飲料ベースと定義されている。

³ 未加工食品、はちみつ、動物又は植物由来の非乳化油脂類、バター、低温殺菌及び滅菌 (超高温殺菌を含む) 牛乳 (脱脂、全脂及び部分脱脂を含む) 並びに低温殺菌全脂クリーム、無着香活性発酵乳、ミネラルウォーター及びスプリングウォーター、コーヒー (着香インスタントコーヒーを除く) 及びコーヒー抽出物、無着香紅茶葉、砂糖、乾燥パスタ (グルテン無添加パスタまたは低たん白パスタを除く)、天然無着香バターミルク (滅菌されたものを除く)、病人向けのものを含む乳幼児用食品とされている。

いる。今般、厚生労働省において添加物「硫酸カリウム」についての評価資料
が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に
基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたもので
ある。

7. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
添加物「硫酸カリウム」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の
設定について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。
(参照 1、2)【委員会資料、本体】

II. 安全性に係る知見の概要

評価要請者によれば、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、比較的水に
よく溶け、また水中ではよく電離し、水溶液中では硫酸イオン及びカリウムイオ
ンとして存在するため、硫酸カリウムを経口投与した際も胃 ~~または又は~~ 腸内で同
様に各イオンに解離し、別々に吸収されるものと予測されるとされている。(参照
2)【本体】

このことから、硫酸カリウムの安全性を評価するに当たっては、経口投与され
た際に、体内で硫酸イオン又はカリウムイオンを生じると予測される硫酸塩類及
びカリウム塩類に係る知見についても参照することとした。

1. 体内動態

(1) 吸収

① 硫酸塩類（硫酸イオンを含む）

WHO (1984) は、硫酸イオンはヒトの腸管ではあまり吸収されないとし
ている。また、硫酸イオンはほ乳類の細胞膜を緩やかに通過し、腎臓で
速やかに排泄されるとしている。(参照 1 1)【追加 2】

Markovich (2001) のレビューによれば、大半の硫酸塩の吸収は小腸の
後部（回腸及び空腸）で行われるとされている。また、高たん白食等によ
る硫酸イオンの経口摂取後、血漿中硫酸イオン濃度は通常の 2 倍の濃度ま
で増加し、12 時間以内に余剰分は速やかに排泄されるとされている。

同レビューによれば、硫酸塩は 2 価の親水性のアニオンに高度に ~~解離分~~
~~離し、血漿膜のリン脂質細胞膜のリン脂質二重層を自由に通過することが~~
~~できないため、生細胞間やミトコンドリア等の細胞内小器官の間での移動~~
~~には輸送機構が必要である活性細胞 (active cells) やミトコンドリアの様~~
~~な細胞器官等の細胞間の移動を可能にするための輸送機構に依存する~~とさ
れている。ほ乳類でのこれらの輸送機構は、硫酸塩類の消化器官での吸収、
腎尿細管での再吸収及び脳脊髄液からの排泄に必要であるとされている。
(参照 1 2)【文献 15】

FASEB (1975) においても引用されている Dziewiatkowski (1949) の
報告によれば、^[35S]硫酸ナトリウム 1 mg を ~~成体成獣~~ ラットに腹腔内投与

し、尿、糞便、心臓、肝臓、脳、血液、骨⁴及び骨髓中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、³⁵S は投与後 24、~~120~~時間で~~それぞれ~~約 67 %、~~95%~~が尿中に、~~又 120 時間で約 95%~~が尿又は糞便中（~~それぞれ 85%、10%~~）に排泄されたとされている。器官においては、肝臓と脳では投与後に ³⁵S の数値が上昇したが、肝臓では投与 48 時間後、脳では投与 72 時間後に血液と同レベルになったとされている。また、骨では投与後 8 時間、骨髓では投与後 24 時間 ³⁵S が上昇し、その後血液、肝臓及び脳よりも緩やかな速度で減少したとされている。（参照 7、1 3）【文献 3、追加 5】

FASEB (1975) においても引用されている Weisberger & Suhrland (1955) の報告によれば、^[35S]硫酸ナトリウムを血液学的に異常のないヒト 3 例に経口投与し、投与 1 時間後までは 10 分ごと、8 時間後までは 1 時間ごと、そして 10 日後までは 1 日ごとに血漿中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、投与後 2 時間~~の間にわたって~~血漿中の放射活性は上昇し、続く 6 時間は緩やかに低下したとされている。また、血漿中の放射活性は投与 10 日後でもわずかに検出されたとされている。（参照 7、1 4）【文献 3、追加 9】

Michels & Smith (1965) の報告によれば、食餌中の~~硫酸基としての~~硫酸黄の含有量が一定になるように、硫酸カルシウム及びメチオニン（硫酸カルシウム：メチオニン (mg/餌 100 g) = 12.6 : 0 (A 群)、3 : 350 (B 群、C 群)、0.006 : 600 (D 群)) を成体 Wistar ラット（各群雌 4 匹）に最初 7 日間混餌投与した後、最後 10 日間はそれぞれの食餌中の硫酸カルシウム又はメチオニンを ³⁵S で標識（A 群及び C 群は硫酸カルシウム、B 群及び D 群はメチオニンを標識）し、その後糞便、血中及び軟骨ムコ多糖類の放射活性の投与量に対する割合を測定する試験が実施されている。その結果、軟骨ムコ多糖類について、A 群 (0.78±0.043) は C 群 (0.56±0.035) に比べ有意に高値であり、B 群 (0.64±0.098) においても D 群 (0.39±0.042) に比べ有意に高値であったとされている。Michels & Smith は、ラットは無機及び有機~~含硫物質硫酸~~のいずれも軟骨ムコ多糖類の硫酸化に使用でき、食餌中の無機~~含硫物質硫酸~~量は有機~~含硫物質硫酸~~の要求量に影響を及ぼすのではないかと考察している。（参照 1 5）【文献 12】

FASEB (1975) においても引用されている Hwang (1966) の報告によれば、~~成体成獣~~SD ラットに^[35S]硫酸ナトリウム (0.35～2.00 g/kg 体重) を経口投与し、投与後 8、72 時間の尿中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、投与後 8、72 時間の尿中の放射活性は、それぞれ投与量の 37.5～58.4% (平均 47.8%)、56.9～74.4% (平均 64.6%) であったとされている。また同報告では、~~成獣成体~~SD ラットに^[35S]硫酸ナトリウム (1.40～2.80 g/kg 体重) を経口投与し、投与 4、8 時間後にと殺を行い、尿、糞便、消化管内容物及び体組織中の放射活性を調べる試験が実施されている。その結果、投与後 4、8 時間で検出された放射活性の各個体

⁴ 上腕骨、大腿骨、脛骨とされている。

の総量の 25.4～50.6% (平均 36.6%)、39.8～47.8% (平均 42.9%) が尿及び体組織中から回収されたものであったとされている。以上から FASEB は、硫酸イオンは消化管において、速やかには吸収されないと述べている。(参照 7、16)【文献 3、追加 3】

Cocchetto & Levy (1981) の報告によれば、25～36 歳のヒト (男性 5 例) に硫酸ナトリウム十水和物 18.1 g (無水和物の 8.0 g 相当) を単回又は 4 分割して 1 時間おきに計 4 回経口投与⁵⁾し、投与後 72 時間の尿中の遊離型自由型硫酸イオンを測定する試験が実施されている。その結果、投与量に対して尿中から回収された遊離型自由型硫酸イオンの割合の平均は、単回投与、分割投与でそれぞれ $53.4 \pm 15.8\%$ 、 $61.8 \pm 7.8\%$ であり、分割投与により増加傾向を示したとされている。また、単回投与では全例が激しい下痢を呈したのに対し、分割投与では緩やかな下痢を呈したか、又は全く下痢を発症しなかったとされている。(参照 17)【追加 6】

FAS44 にも引用されている Morris & Levy (1983) の報告によれば、26～35 歳 (平均 30 歳)、体重 45.5～97.7 kg (平均 75.3 kg) のヒト (男性 6 例、女性 2 例) に、硫酸ナトリウム十水和物を試験開始時に 4.5 g、その 1 時間後に再度 4.5 g、計 2 回 9.0 g (無水和物の 4.0 g 相当) を経口投与し、試験開始後 1～3 時間の尿及び試験開始 2 時間後の血液サンプル (投与サンプル群とする。) を採取し、無機硫酸イオンの尿中排泄量 ($\text{mmol}/1.73 \text{ m}^2$)、血清中濃度 (mM) 及び腎クリアランス ($\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) を測定し、その後少なくとも 4 日間を空けて、試験開始時に何も投与せず、同じ被験者一例に対し同様のスケジュールで対照として尿及び血液サンプル (対照サンプル群とする。) を採取する試験が実施されている。その結果、対照サンプル群例と硫酸ナトリウム投与サンプル群例において、それぞれ尿中排泄量は 1.55 ± 0.46 、 2.36 ± 0.87 、血清中濃度は 0.410 ± 0.043 、 0.513 ± 0.055 であり、いずれも対照サンプル群例に対し、投与サンプル群において有意に高値であったとされている。対して腎クリアランスは 31.7 ± 10.1 、 38.4 ± 12.7 であり、有意に高値ではなかったとされている。(参照 18、19)【文献 51、追加 7】

Neiberger (1991) の報告によれば、モルモット (各群 9 匹) にそれぞれ硫黄を含まない餌、0.13%硫酸イオン含有餌又は 0.13%硫酸イオン含有餌に 300 mg/kg 硫酸ナトリウムを加えた餌を 6～10 日間食べさせた後、頸静脈から硫酸イオンを注入して腎臓の分画硫酸イオン再吸収率を調べる試験が実施されている。その結果、硫黄を含まない餌を与えられた群の分画硫酸イオン再吸収率は 86～91% であり、300 mg/kg 硫酸ナトリウムを加えた餌の群の分画硫酸イオン再吸収率 55～70% に対し、有意に高値であったとされている。このことから Neiberger は、食餌から得られる硫酸イオンが少ない状態では、腎濾過を受けた硫酸イオンがより多く再吸収され、血漿硫酸イオン濃度を一定に保つ恒常性の維持適応機構が存在すると考察している。(参照 20)【追加 4】

⁵⁾ 同一例に対し、少なくとも 1 週間の間隔を空けて試験を行ったとされている。

② カリウム塩類（カリウムイオンを含む）

Mahan & Escott-Stump (2006) によれば、カリウムは小腸から速やかに吸収されるとされている。(参照 2 1) 【文献 45】

林田ら (1973) の報告によれば、雄の成体 Wistar ラット (匹数不詳) について、腹腔内麻酔下で腹部を正中切開し、空腸、回腸及び結腸を、腸間膜血管を傷つけないよう分離し、血清と等浸透圧で細胞外液とほぼ同じ電解質を含む溶液 (カリウムは ^{42}K を含む塩化カリウム由来) を中にその腸管 (15 cm) 内に 30 分間留置する試験が実施されている。その結果、空腸、回腸及び結腸において、カリウム平衡濃度はそれぞれ $5.96 \pm 0.1 \text{ mEq/L}$ 、 $6.40 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$ 、 $7.20 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$ であり、腸管各部位においてカリウムの平衡濃度がラット血清カリウム濃度 ($4.8 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$) より高かったとされている。このことから、林田らは、カリウムが吸収されるにはこの平衡濃度以上である必要があるため、カリウム含有量の多いカリウム剤ほど吸収量が多いと考察している。また、 ^{42}K の外向き透過量 (efflux; 単位 $\text{mEq/cm}^2 \cdot \text{min}$) の測定結果が空腸、回腸、結腸の順に高かったことから、林田らは、カリウムは空腸及び回腸で主に吸収されると考察している。(参照 2 2) 【文献 55】

(2) 分布

① 硫酸塩類（硫酸イオンを含む）

FASEB (1975) における引用によれば、無機硫酸塩 (硫酸ナトリウム) の体内での分布について、Boström & Åqvist (1952) はラットのムコ多糖類に組み込まれると報告しており、また Dohlman (1957) はウサギの角膜及び強膜のムコ多糖類並びに水晶体のメチオニン及びシスチンに組み込まれると報告している。(参照 7) 【文献 3】

Markovich (2001) のレビューによれば、ヒトの血漿中には硫酸イオンが $270 \pm 20 \mu\text{M}$ 存在するとされている。また、血漿中の硫酸イオンの濃度は 24 時間絶えず一定 ($\pm 10\%$) に保たれるとされている (参照 1 2)。【文献 15】

FASEB (1975) においても引用されている Singher & Marinelli (1945) の報告によれば、ラット (匹数不詳) に ^{35}S 硫酸ナトリウムを腹腔内投与し、14~16 時間後にと殺して各器官中の ^{35}S を測定する試験が実施されている。その結果、骨髄の数値が他の器官と比して最も高く、続いて骨基質、腎臓、リンパ節、胸腺、髪、脾臓、肝臓、脳の順に数値が減少したとされている。(参照 7、2 3) 【文献 3、追加 8】

② カリウムイオン

上述の林田ら (1973) の報告によれば、カリウムは生体における総量の 98% が細胞内に存在 (細胞内カリウム濃度 $120 \sim 150 \text{ mEq/L}$) し、細胞内陽イオンの大部分を占め、残りの 2% が細胞外液に存在 (細胞外カリウム濃度 $3.5 \sim 5.5 \text{ mEq/L}$) しているとされている。

同報告によれば、血清カリウム濃度が約 2.2~3.3 mEq/L に低下しているヒト 4 例（心不全 2 例、甲状腺機能亢進症 2 例）に対し、1 錠あたりグルコン酸カリウム 5 mEq を含有する錠剤を 8 錠/日で 3 日間経口投与したところ、3 日間で全例の血清カリウム濃度が約 3.8~4.4 mEq/L となり正常範囲になったが、尿中カリウム排泄量は不変であったとされている。このことから、林田らは、カリウムの不足状態において、吸収されたカリウムは血清カリウム濃度を正常状態に上昇させたのち、細胞内に移行し体内に保持されると考察している。（参照 2 2）【文献 55】

(3) 代謝

① 硫酸塩類（イオン含む）

FASEB (1975) による引用によれば、Baldwin (1967) は、シスチン、システイン、メチオニン等のアミノ酸のように、食品中に存在する有機化合物中の硫黄は、通常硫酸イオンへ代謝されると報告している。その後、無機硫酸塩として、又は硫酸抱合によるフェノール類の解毒の結果生じるいわゆるエーテル硫酸として排泄されると報告している。（参照 7）【文献 3】

上述の Markovich (2001) のレビューによれば、硫酸抱合は数多くの毒性物質（フェノール、薬物、重金属等）を解毒する手段であるとされている。また、硫酸抱合は多くの生理活性物質（ステロイド、神経伝達物質、胆汁酸を含む）の生体内変換にも関連しているとされている。

また、硫酸イオンは、軟骨及び他の組織中の硫酸グルコサミノグリカン（硫酸化ムコ多糖類）、脳のミエリン膜の構成成分であるセブレロシド硫酸といった生体の構造的な構成成分に不可欠であるとされている。（参照 1 2）【文献 15】

~~上述の~~Smith & Mitchell (1974) の報告によれば、試験 1 日目にチラミン塩酸塩 (125 mg) のみをヒト（男性 3 例 (27~50 歳)、女性 3 例 (23~60 歳)）に経口投与した後、試験 3 日目にチラミン塩酸塩 (125 mg) 及び硫酸ナトリウム（無水物 300 mg）を同一例に経口投与し、それぞれの尿中の *O*-硫酸チラミン (Tyramine *O*-sulphate) 量を測定する試験が実施されている。その結果、チラミン塩酸塩のみ投与した後に採取された尿に比べ、チラミン塩酸塩及び硫酸ナトリウムを投与した後に採取された尿の方が、全例において *O*-硫酸チラミンが多く（7~85%）検出され、硫酸ナトリウム投与後~~の尿の群~~において有意に増加したとされている。（参照 8）【文献 17】

~~Neiberger (1992) の報告によれば、成長時期による腎臓における硫酸イオンの再吸収能の違いを調べるために、10~34 日齢 (7 匹)、35~80 日齢 (6 匹)、120 日齢以上 (8 匹) のモルモットの各群に、0.13%硫酸イオン含有の餌を 1 週間自由摂食させ、その後硫酸イオンを静脈内投与 (4.2~16.8 $\mu\text{mol}/\text{分}$) して、腎臓の硫酸イオン最大再吸収能 (硫酸イオンの再吸収量のピーク値 (μmol) を糸球体濾過量 (ml) で除した値) を測定する試験が実施されている。その結果、10~34 日齢群と 35~80 日齢群の硫酸~~

イオン最大再吸収能はそれぞれ $2.2 \pm 0.26 \mu\text{mol/ml}$ 、 $1.80 \pm 0.27 \mu\text{mol/ml}$ となり、120 日齢以上群の $0.94 \pm 0.08 \mu\text{mol/ml}$ に比して有意に高値であったとされている。また、血漿中硫酸イオン濃度が同レベルであれば、尿中分画硫酸イオン排泄率は加齢に比例して高くなったとされている。~~Neiberger は、硫酸プロテオグリカン類の生体内合成には、細胞外硫酸イオン濃度が重要であり、成長中の動物の腎臓において硫酸イオンの再吸収能が高いことは、若齢動物の血漿中硫酸イオン濃度を高めることに寄与しているのだろうと考察している。(参照 2 4) 【追加 10】~~

Bakhtian ら (1993) の報告によれば、4~5 か月齢 (8 匹) 及び 22~23 か月齢 (7 匹) の雄 F344 ラットの各群において、硫酸抱合により血漿中硫酸イオン濃度を下げる目的でアセトアミノフェン 300 mg/kg 体重を静脈内に投与し、さらにその 2 時間後に硫酸ナトリウム 2 mmol/kg 体重を静脈内に投与して、アセトアミノフェン投与前 (基準時)、アセトアミノフェン投与後、硫酸ナトリウム投与後の硫酸イオンの血漿中濃度、排泄速度率及び腎クリアランスを測定する試験が実施されている。その結果、基準時において、4~5 か月齢群は 22~23 か月齢群に比して、硫酸イオンの排泄速度率は有意に高く ($0.64 \pm 0.19 \mu\text{mol/min/kg}$ 、 $0.38 \pm 0.25 \mu\text{mol/min/kg}$)、腎クリアランスが高い傾向 ($0.71 \pm 0.51 \text{ ml/min/kg}$ 、 0.42 ml/min/kg) であり、血漿中濃度はほぼ同値 ($1.12 \pm 0.49 \text{ mM}$ 、 $1.06 \pm 0.37 \text{ mM}$) であったとされている。アセトアミノフェン投与後、血漿中硫酸イオン濃度が最低値を示した時点では、4~5 か月齢群の 8 匹中 7 匹の硫酸イオン排泄速度率及び腎クリアランスは 0 になったのに対し、22~23 か月齢群の硫酸イオン排泄速度率は、基準時の約 23% になったとされている。Bakhtian らは、この結果について、加齢による硫酸イオンの代謝の変化を反映したものであると考察している。(参照 2 5) 【追加 11】

(4) 排泄

① 硫酸塩類

~~FASEB (1975) においても引用されている Aten (1938) の報告によれば、硫酸ナトリウムをウサギに接種 (接種部位不詳) する試験が実施されている。その結果、24 時間以内に 84% が尿から回収されたとされている。(参照 7、2 6) 【文献 3、追加 12】~~

FASEB (1975) においても引用されている Everett & Simmons (1952) の報告によれば、人為的に胆汁瘻を形成した SD ラットに [^{35}S]硫酸ナトリウムを静脈内接種する試験が実施されている。その結果、24 時間以内に 75% が尿中に、10% が胆汁中に、そして 4% が胆汁には関与せず糞便中に排泄されたとされている。Everett & Simmons は、上述の Dziewiatkowski の試験における投与後 120 時間後の結果⁶⁾との差について、通常の動物においては、胆汁中に排出される硫酸イオンの一部が腸内で吸収されるからであろうと考察している。(参照 7、1 3、2 7) 【文献 3、追加 56、追加 13】

⁶ 尿中に 85%、糞便中に 10% が排泄されたとされている。(参照 1 3)

Ittyerah (1969) の報告によれば、クワシオルコル (kwashiorkor : 低たん白栄養失調症) で入院している小児、同症状であったが快復し退院した小児、正常な小児 (それぞれ 20 例、20 例、15 例 ; いずれも 1~4 歳) における 遊離型自由型 及び結合型硫酸イオンの尿中排泄量 (mg/日) を測定する試験が実施されている。その結果、入院している小児での 遊離型自由型 及び結合型硫酸イオンの排泄量 (それぞれ平均 132.8 mg/日、23.4 mg/日) は、他の 2 群 (退院群 : それぞれ平均 360.2 mg/日、85.4 mg/日、正常群 : それぞれ平均 331.2 mg/日、125.2 mg/日) に比べ有意に少なかったとされている。これについて Ittyerah は、クワシオルコルの患者は良質のたんぱく質の摂取が不足していることから 自由型遊離型 硫酸イオンの排泄量が少なく、またリソソーム中のアシルスルファターゼにより結合型硫酸イオンが細胞内で加水分解されていること及び ATP-スルファリラーゼの活性が低下していることにより、結合型硫酸イオンの排泄量が少なくなったのではないかと推測している。(参照 2 8) 【文献 13】

Neiberger (1992) の報告によれば、成長時期による腎臓における硫酸イオンの再吸収能の違いを調べるために、10~34 日齢 (7 匹)、35~80 日齢 (6 匹)、120 日齢以上 (8 匹) のモルモットの各群に、0.13%硫酸イオン含有の餌を 1 週間自由摂食させ、その後硫酸イオンを静脈内投与 (4.2~16.8 $\mu\text{mol}/\text{分}$) して、腎臓の硫酸イオン最大再吸収能 (硫酸イオンの再吸収量のピーク値 (μmol) を糸球体濾過量 (ml) で除した値) を測定する試験が実施されている。その結果、10~34 日齢群と 35~80 日齢群の硫酸イオン最大再吸収能はそれぞれ $2.2 \pm 0.26 \mu\text{mol}/\text{ml}$ 、 $1.80 \pm 0.27 \mu\text{mol}/\text{ml}$ となり、120 日齢以上群の $0.94 \pm 0.08 \mu\text{mol}/\text{ml}$ に比して有意に高値であったとされている。また、血漿中硫酸イオン濃度が同レベルであれば、尿中分画硫酸イオン排泄率は加齢に比例して高くなったとされている。Neiberger は、硫酸プロテオグリカン類の生体内合成には、細胞外硫酸イオン濃度が重要であり、成長中の動物の腎臓において硫酸イオンの再吸収能が高いことは、若齢動物の血漿中硫酸イオン濃度を高めることに寄与しているのだろうと考察している。(参照 2 9) 【追加 10】

② カリウムイオン

Mahan & Escott-Stump (2006) によれば、摂取されたカリウムのうち、80~90%は尿中に排泄され、残りのカリウムは糞便に排泄されるとされている。また、カリウムは、腎臓により、ろ過、再吸収、排泄が行われており、アルドステロンの影響により、血中濃度が正常に保たれているとされている。また、カリウムイオンは尿細管の交換機構によりナトリウムイオンの代わりに排泄されるとされている。(参照 2 1) 【文献 45】

上述の林田ら (1973) の報告によれば、血清カリウム濃度が正常なヒト 4 例に対し、1 錠あたりグルコン酸カリウム 5 mEq を含有する錠剤を 8 錠/日で 3 日間経口投与したところ、血清カリウム濃度に変化はなく、尿中カリウム排泄量に増加傾向を認めた (投与前約 40 mEq/日、投与 3 日 且後 約 45 mEq/日) が有意差はなかったとされている。(参照 2 2) 【文献 55】

(5) 体内動態のまとめ

硫酸イオンはヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質の一つである。経口投与された硫酸イオンは、消化管からの吸収はその一部が吸収される。吸収された場合においても、腎臓からの排泄機構により、血漿中の硫酸イオン濃度の恒常性が維持されている。体内では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化、外来異物の硫酸抱合化等利用されている。

カリウムイオンもヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つである。経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によってナトリウムイオンの代わり排泄され、その恒常性が維持されている。

2. 毒性

硫酸カリウムを被験物質とした毒性試験成績は、急性毒性、生殖発生毒性等の一部に関するもののみであったが、上述のとおり、硫酸カリウムは生体内で硫酸イオンとカリウムイオンに容易に電離することから、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績についても参照し、総合的に検討を行うこととした。

(1) 遺伝毒性

硫酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

① 硫酸マグネシウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

石館ら(1982)、Ishidateら(1984)並びに能美及び松井(1991)の報告によれば、硫酸マグネシウム(純度 99.9%)についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 100 mg/plate)では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、同報告によれば、硫酸マグネシウム(乾燥)⁷⁾についての細菌(*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 40 mg/plate)では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 30、31、32、33)【文献 38、39、40】【追加 II-1】

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の石館ら(1982)、Ishidateら(1984)並びに林及び松岡(1998)の報告によれば、硫酸マグネシウム(純度 99.9%)についての CHL

⁷⁾ 被験物質名は文献中の記載に準じた。なお、第8版食品添加物公定書(2007)によれば、添加物「硫酸マグネシウム(乾燥)」は、硫酸マグネシウム3水和物を指すものとされている。

を用いた染色体異常試験（24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 4.0 mg/mL）では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。また、同報告によれば、硫酸マグネシウム（乾燥）⁽⁷⁾についての CHL を用いた染色体異常試験（24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 4.0 mg/mL）では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照 3 0、3 1、3 3、3 4）【文献 38、39、41】**【追加 II-1】**

② 硫酸ナトリウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

上述の Ishidate ら（1984）の報告によれば、硫酸ナトリウム無水和物（純度 95.0%）についての細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5.0 mg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 1）【文献 39】

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の Ishidate ら（1984）の報告によれば、硫酸ナトリウム無水和物（純度 95.0%）についての CHL を用いた染色体異常試験（24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 0.5 mg/mL）では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照 3 1）【文献 39】

③ 塩化カリウム

a. DNA 損傷を指標とする試験

(a) 姉妹染色分体交換（SCE）SCE-試験

Hasegawa ら（1984）の報告によれば、塩化カリウムについての V79 を用いた SCE 試験（3 時間処理；~~代謝活性化系の有無については不詳~~）（濃度 0、2、4、8、12 mg/mL；0、27、54、107、161mM 相当）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照 3 5）【文献 43】

Galloway ら（1987）の報告によれば、塩化カリウムについての CHO を用いた SCE 試験（4 時間処理；~~代謝活性化系の有無については不詳~~）（濃度 0、140、160、180 mM；0、10.4、11.9、13.4 mg/mL 相当）が実施されており、代謝活性化系非存在下で 180 mM のみ対照群に比して有意に姉妹染色分体交換-SCEが増加したとされている。なお、同報告では塩化カリウムについて CHO を用いた 6 日間のコロニー形成試験（4 時間処理）が実施されており、160 mM 以上の用量でコロニー形成が見られなくなったとされている。（参照 3 6）【文献 44】

(b) DNA 損傷を指標とするその他の試験

上述の Galloway ら（1987）の報告によれば、塩化カリウムについて CHO を用いた DNA 一本鎖切断試験（4 時間処理；~~代謝活性化系の有無については不詳~~）（最高濃度 0、180、200、220、240、260 mM；

0、13.4、14.9、16.3、17.8、19.3 mg/mL 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で、220 mM 以上の用量で陽性であったとされている。(参照 3 6) 【文献 44】

b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

藤田ら (1992) の報告によれば、塩化カリウムについての細菌 (*S. typhimurium* TA97 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 7) 【文献 42】

上述の林及び松岡 (1998) の報告によれば、塩化カリウムについての細菌を用いた復帰突然変異試験 (詳細不明) では、陰性であったとされている。(参照 3 4) 【文献 41】

c. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の林及び松岡 (1998) の報告によれば、塩化カリウムについての CHL を用いた 染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 4.0 mg/mL) では、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 3 4) 【文献 41】

上述の Hasegawa ら (1984) の報告によれば、塩化カリウムについての V79 を用いた染色体異常試験 (3 時間処理;~~代謝活性化系の有無については不詳~~) (濃度 0、2、8、12 mg/mL ; 0、27、107、161mM 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で 染色体異常誘発性が 12 mg/mL のみ陽性であったとされている。これについて、Hasegawa らは、高浸透圧による影響が考えられるとしている。(参照 3 5) 【文献 43】。

上述の Galloway ら (1987) の報告によれば、塩化カリウムについての CHO を用いた染色体異常試験 (4 時間処理;~~代謝活性化系の有無については不詳~~) (濃度 0、120、130、140、150、160 mM ; 0、8.9、9.7、10.4、11.2、11.9 mg/mL 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で 140 mM 以上で対照群に比して有意に構造異常が増加したとされている。上述の SCE 試験及び DNA 一本鎖切断試験も含めたこれらの結果について Galloway らは、高浸透圧性の培養液は、*in vitro* で染色体異常及び~~姉妹染色分体交換-SCE~~を引き起こすことを示していると考察している。(参照 3 6) 【文献 44】

④ 遺伝毒性のまとめ

硫酸塩類を被験物質とした試験においては、いずれも陰性の結果が得られている。

塩化カリウムを被験物質とした SCE 試験、DNA 一本鎖切断試験及び染色体異常試験において陽性の結果がみられたが、生物学的に意義のない非

常な高用量による試験の結果である。ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験においては、微生物を用いた遺伝子突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれも陰性の結果が得られている。

以上を総合的に判断すると、本専門調査会としては、添加物「硫酸カリウム」には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものとする。

(2) 急性毒性

硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表2のような報告がある。

表2 急性毒性に関する試験成績概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
硫酸カリウム	皮下	モルモット	3,000 (最小致死量)	7
硫酸アンモニウム	経口	ラット	3,000~4,000	7
硫酸ナトリウム	経口	NA ₂ 系マウス	6,300 (24 時間後)	3 8
			6,000 (7 日後)	
	腹腔内	マウス	3,300	7
塩化カリウム	経口	Wistar ラット	3,000±140	3 9
	不詳	F344 ラット	4,500	4 0

(3) 反復投与毒性

硫酸カリウムを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

① 硫酸アンモニウムについての短期毒性試験

a. ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

高木ら (1999) の報告によれば、5 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に硫酸アンモニウム (0、0.38、0.75、1.5、3.0% ; 雄 0、220、440、890、1,790 mg/kg 体重/日相当、雌 0、240、480、960、1,980 mg/kg 体重/日相当) を 13 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、全例が生存したとされている。一般状態については、3.0%投与群の雄で継続的に下痢がみられたとされている。これについて高木らは、硫酸アンモニウム投与による毒性作用であると考察している。体重について、0.38%及び 1.5%以上の投与群の雄で増加抑制がみられた一方、0.38%及び 1.5%以上の投与群の雌には増加が認められたとされている。これについて高木らは、体重の変動に雌雄で同一性がないこと、また、雄の体重増加抑制は 1.5%以上の投与群に比べ、0.38%の投与群の方が顕著であったことから、被験物質投与による影響ではないとしている。摂餌量について、被験物質投与に関連した変化はみられなかったとされている。血液学的検査においては、投与濃度に関連すると考えられる変化として、雄では白血球数の減少、雌では赤血球数、血色素、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び血小板数の減少並びに平均赤血球色素量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が認められたとされている。血液生化学的検

1 査においては、投与濃度に関連すると考えられる変化として、雄ではリンの減少並びにナトリウム及びALTの増加、雌ではアルブミン、AST、
2 ALT、Cl 及び A/G 比の減少並びにリン及びアルカリホスファターゼの
3 増加が認められたとされている。これらについて高木らは、背景データ
4 の変動の範囲内であり、かつ病理組織学的検査において造血器系に全く
5 異常が認められなかったことから、被験物質投与による影響ではないと
6 考察している。器官重量について、雄の 3.0%投与群及び雌の 1.5%以上
7 の投与群で腎臓の絶対重量の増加並びに雌雄の 3.0%投与群で相対重量
8 の増加が認められたとされている。これについて高木らは、病理組織学
9 的検査において腎障害を疑う所見がみられず、血液生化学的検査におい
10 て腎臓に関連した異常な変化がみられないことから、毒性学的意義に乏
11 しいと考察している。また、0.38%以上の投与群の雄の精巣の相対重量
12 が増加したとされている。これについて高木らは、用量依存性、絶対重
13 量の減少及び病理組織学的異常所見がみられないことから、偶発的な変
14 動であると考察している。以上から、高木らは本試験における NOEL
15 を、雄については 3.0%投与群でみられた下痢を考慮して 1.5%、雌につ
16 いては本試験の最高用量である 3.0%としている。(参照 4 1)【文献 26】

17 本専門調査会としては、3.0%投与群の雄で観察された下痢、及び雌雄
18 3.0%投与群で観察された腎臓の絶対重量と相対重量の増加を被験物質
19 によるものとし、本試験における NOAEL を雄については 1.5%、雌に
20 ついても 1.5%と評価した。ただし、Lotspeich (1965) によれば、塩化
21 アンモニウムのラットへの投与により腎肥大が見られたという報告があ
22 り、また Rabkin ら (1993) によれば、塩化アンモニウムの暴露投与に
23 より in vitro でオポッサム又はウサギ由来の腎細胞の肥大が報告されて
24 いることから、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではな
25 く、アンモニアによる影響であると考えられ、本試験の硫酸イオンの
26 NOAEL を雄については 3.0%投与群で観察された下痢を考慮して 1.5%
27 (890 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとして 650 mg/kg 体重/日)、雌につい
28 ては本試験の最高用量の 3.0% (1,980 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとし
29 て 1,440 mg/kg 体重/日)と評価した。(参照 4 2、4 3)【追加文献 II-2、
30 II-3】

31 ② 硫酸アンモニウムについての長期毒性試験

32 a. ラットを用いた 52 週間及び 104 週間反復経口投与毒性試験

33 Ota ら (2006) の報告によれば、6 週齢の F344 ラット (各群雌雄各
34 10 匹) に硫酸アンモニウム (0、0.1、0.6、3.0%；雄 0、42、256、1,527
35 mg/kg 体重/日相当、雌 0、48、284、1,490 mg/kg 体重/日相当) を 52
36 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、全例が生存したと
37 されている。一般状態については、下痢も含め特に明確な所見はみられ
38 なかったとされている。体重及び摂餌量に用量依存性の変化はなく、
39 3.0%投与群の雄のみ摂餌量の増加傾向がみられたとされている。血液学
40 的検査及び血液生化学的検査においては、白血球の数値に変化が認めら
41 れたとされている。これについて Ota らは、用量依存性がないことから、
42 偶発的な変化であると考察している。器官重量については、雌雄ともに
43 3.0%投与群の腎臓の絶対重量及び相対重量に増加が認められたとされ
44
45

ている。また、雄の 3.0%投与群の脾臓の絶対重量に減少が、肝臓の相対重量に増加が認められたとされている。病理組織学的検査については、対照群及び 3.0%投与群の全ての器官及び組織に対し実施され、有意な変化は認められなかったとされている。

また、並行して 6 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）に硫酸アンモニウム（0、1.5、3.0%；雄 0、564、1,288 mg/kg 体重/日相当、雌 0、650、1,371 mg/kg 体重/日相当）を 104 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率については、雄の 0、1.5、3.0%投与群でそれぞれ 88、78、76%が、また雌の 0、1.5、3.0%投与群でそれぞれ 76、80、80%が生存し、各群間に有意な差はなかったとされている。一般状態については、下痢を含め特に明確な所見はみられなかったとされている。体重及び摂餌量については、用量依存性の変化はなかったとされている。病理学的検査については、全ての器官及び組織に対し実施され、1.5%投与群の雄において慢性腎障害が増加し、3.0%投与群の雄において慢性腎障害の増加傾向が認められたとされている。これについて Ota らは、上述の 52 週間反復投与試験において 3.0%投与群の雌雄に認められた腎臓の絶対重量及び相対重量の増加との関連性を無視することはできないと考察している。（参照 4 4）【文献 27】

以上から Ota らは、52 週間反復投与試験における NOAEL を、雌雄ともに 0.6%としている。（参照 4 4）【文献 27】

本専門調査会としては、Ota らの見解を是認し、上記 Ota らの 52 週間及び 104 週間試験における NOAEL を雌雄ともに 0.6%と評価した。ただし、上述と同様の理由から、塩化アンモニウムの投与により腎肥大が報告されていることから、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考えられ、本試験の硫酸イオンの NOAEL を雌雄共に本試験の最高用量の 3.0%（雄 1,288 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとして 937 mg/kg 体重/日；雌 1,371 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとして 997 mg/kg 体重/日）と評価した。

③ 塩化カリウムについての短期毒性試験

a. ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

Lina ら（1994）及び Lina & Kuijpers（2004）の報告によれば、塩化アンモニウムと炭酸水素カリウムの毒性試験において、塩化物イオンとカリウムイオンに対する対照群として、5 週齢の Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩化カリウム（0、3%；雄 0、2,230 mg/kg 体重/日相当、雌 0、2,620 mg/kg 体重/日相当）を 13 週間混餌投与する試験が行われている。その結果、全動物が生存したとされている。一般状態については、投与に関連した異常はみられなかったとされている。体重については、増加抑制は認められなかったとされている。器官重量については、3.0%投与群の雌雄において腎臓の相対重量が高い傾向にあったとされている。病理組織学的検査においては、各種所見が認められたが、被験動物の通常的背景データと同様の変化であったとされている。（参照 4 5、4 6）【追加 14、文献 32】

本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL の評価はできないと判断した。

④ 塩化カリウムについての長期毒性試験

a. ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験

OECD SIAR (2001) でも引用されている 今井ら (1986) の報告によれば、5 週齢の F344 ラット (各群雄 50 匹) について、塩化カリウム、塩化ナトリウム又はその両方 (①群: 対照群、②群: 塩化カリウム 0.25% (110 mg/kg 体重/日相当⁸)、③群: 塩化カリウム 1% (451 mg/kg 体重/日相当)、④群: 塩化カリウム 4% (1,820 mg/kg 体重/日相当)、⑤群: 塩化ナトリウム 4% (1,890 mg/kg 体重/日相当)、⑥群: 塩化ナトリウム 2%+塩化カリウム 2% (いずれも 960 mg/kg 体重/日相当)) を 2 年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、①～⑥群における生存率は、それぞれ 48、64、58、84、60、52%であり、塩化カリウムは特に生存率に影響を与えなかったとされている。一般状態、体重及び摂餌量については、各群間に有意差はみられなかったとされている。尿検査においては、被験物質の影響による所見はみられなかったとされている。血圧については、④群で低い傾向を、⑤群で高い傾向を示したとされている。血液学的検査及び血液生化学的検査においては、Na、Cl、K 値を含め各群間で大きな差はみられなかったとされている。器官重量については、各群間で大きな差はみられなかったが、⑤群の肝臓、腎臓及び精巣の絶対重量及び相対重量値が他群に比して高い傾向を示し、精囊の絶対重量及び相対重量値が著しく低い傾向を示したとされている。病理組織学的検査においては、②～⑥群で、潰瘍、腺窩上皮の過形成、リンパ球浸潤及び浮腫を呈する前胃を中心とする慢性胃炎の発生率が高い傾向を示したとされている。これについて今井らは、粘膜下組織での浮腫が著しいことから、血管壁へのナトリウム、カリウム又はその両方の貯留による透過性の変化が原因の一つとして考えられると考察している。また、対照群を含むほぼ全動物にボーマン嚢肥厚、糸球体の半月体形成、硬化症、尿細管内の蛋白円柱、間質でのリンパ球浸潤及び線維化といった慢性腎障害が認められ、特に③群、⑤群及び⑥群は程度が有意に著しかったとされている。これについて今井らは、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによる腎不全と思われるとしているが、病理組織学的には対照群も含む全群で同じ病像を示していることから、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによりどれだけの変化が加わったかは不明であると考察している。(参照 4 0) 【文献 31】

なお、OECD SIAR においては、慢性胃炎は刺激性の作用による局所的なものであるとして、毒性として考慮されず、本試験の NOAEL は最高用量である 4.0%と評価されている。(参照 4 7) 【追加文献 II-4】

本専門調査会としては、投与群における慢性胃炎の発生率は対照群に比して有意に高いと考えるが、胃炎に関する記載について前胃と腺胃の区別がなくその毒性について評価することは困難と考え、本試験におけるから塩化カリウムについての NLOAEL を本試験の最低用量である 0.25%と評価した評価することは適切でないと判断した。

⁸ 最終体重は不詳であったため、JECFA で用いられている換算値 (0.4 kg) を用いた。

1 **b. ラットを用いた 18 か月間反復経口投与毒性試験**

2 上述の Lina ら (1994) 及び Lina & Kuijpers (2004) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 15 匹) に塩化カリウム (0、
3 3.0% ; 雄 0、1,550 mg/kg 体重/日相当、雌 0、1,840 mg/kg 体重/日相当)
4 を 18 か月間混餌投与する試験が行われている。その結果、生存率に有意差はみられなかったとされている。一般状態については、投与に関連した異常はみられなかったとされている。体重については、3.0%投与群の雄において、試験におけるほとんどの時点で、有意に減少がみられたとされている。器官重量については、3.0%投与群の雄において腎臓の相対重量が有意に高かったとされている。病理組織学的検査においては、3.0%投与群の雌の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化 (oncocytic tubules) が有意に多く認められたとされている。(参照 4 5、4 6) 【文献 32、追加】

13 本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL の評価はできないと判断した。

17 **c. ラットを用いた 30 か月間反復経口投与毒性試験**

18 上述の Lina ら (1994) 及び Lina & Kuijpers (2004) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 50 匹) に塩化カリウム (0、
19 3% ; 雄 0、1,450 mg/kg 体重/日相当、雌 0、1,680 mg/kg 体重/日相当)
20 を 30 か月間⁹混餌投与する試験が行われている。その結果、死亡率については、雄の 0、3%投与群でそれぞれ 62、52%であり、雌の 0、3%投与群でそれぞれ 69、48%であったとされている。一般状態については、投与に関連した異常はみられなかったとされている。体重については、3.0%投与群の雌雄において、試験におけるほとんどの時点で、有意に減少がみられたとされている。飲水量については、3.0%投与群の雄と雌において、それぞれ 40 及び 25%増加がみられたとされている。尿検査においては、3.0%投与群の雌雄ともに尿中カリウム排泄量が増加し、尿中ナトリウム排泄量が比較的高かったとされている。血液学的検査においては、3.0%投与群の雌雄ともに、血漿カリウム濃度が試験を通して高い傾向にあり、79 週経過時点では雌雄ともに有意に高値であったとされている。器官重量については、有意な差は認められなかったとされている。剖検における肉眼所見については、3.0%投与群の数匹において認められた膀胱所見 (不規則な漿膜表面、内腔の膨張、膀胱壁の肥厚又は硬化) を除き、特に大きな変化はなかったとされている。病理組織学的検査においては、各種所見が認められたが、被験動物種の通常背景データと同様の変化であったとされている。また、3.0%投与群の雌雄に副腎皮質の球状帯の肥大が増加したとされている。これについて、Lina & Kuijpers は、血液中の高値のカリウムイオンにより、アルドステロンの分泌を促すため慢性的に球状帯が刺激されたことによるものであると考察している。また、対照群及び 3.0%投与群の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化が認められたが、その発生率に有意差はなかったとさ

⁹ 雄については、並行して毒性試験が行われた重炭酸カリウム投与群の死亡率が 70%に達したため、投与後 122 週でと殺したとされている。

1 れている。また、3.0%投与群の雄の膀胱においては、上皮の単純性過形
2 成が有意に増加したとされている。(参照 4 5、4 6)【追加 14、文献
3 32】

4
5 本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL
6 の評価はできないと判断した。

7 8 (4) 発がん性

9 硫酸カリウムを被験物質とした発がん性に関する試験成績を確認すること
10 はできなかった。また、国際機関 (IARC、ECB、EPA 及び NTP) による硫
11 酸カリウムについての発がん性評価は行われていない。

12 硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成
13 績として以下のような報告がある。

14 15 ① 硫酸アンモニウム

16 a. ラットを用いた 104 週間反復経口投与試験 (再掲)

17 上述の Ota ら (2006) のラットを用いた 104 週間試験において、甲
18 状腺、乳腺、脳下垂体、精巢間質細胞及び子宮内膜間質の腫瘍性病変が
19 多くみられたとされている。Ota らは、これらの病変については、被験
20 動物種に自然発生することが知られており、投与に起因する腫瘍性病変
21 はみられなかったと考察している。(参照 4 4)【文献 27】

22 本専門調査会としては、Ota らの見解を是認し、本試験条件下におい
23 て硫酸アンモニウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと
24 判断した。

25 26 ② 塩化カリウム

27 a. ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験 (再掲)

28 上述の今井ら (1986) のラットを用いた 2 年間試験において、塩化カ
29 リウム投与群に精巢間質細胞腫、副腎髄質の褐色細胞腫、甲状腺腫及び
30 下垂体腺腫が多くみられたとされている。今井らは、これらの病変につ
31 いて、対照群を含め各群間で大きな差がなく、被験動物種に自然発生す
32 る腫瘍と発生頻度及び型がほぼ一致すると考察している。(参照 4 0)
33 【文献 31】

34 本専門調査会としては、今井らの見解を是認し、本試験条件下におい
35 て、塩化カリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判
36 断した。

37 38 b. ラットを用いた 32 週間反復経口投与試験

39 Lina & Woutersen (1989) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット
40 (各群雄 20 匹) に、0.05% *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル) ニトロ
41 ソアミンを 4 週間飲水投与する発がんイニシエーション段階の処置の後、
42 塩化カリウム (0、2.98%) を 32 週間混餌投与する試験が行われている。
43 その結果、2.98%塩化カリウム投与群の膀胱において、単純性過形成が
44 対照群に比して有意に増加し、乳頭状又は結節状過形成若しくは乳頭腫
45 の増加傾向がみられたが、発がんはみられなかったとされている。この

結果から、Lina & Woutersen は、塩化カリウム（カリウムイオン）には、膀胱における弱い発がんプロモーション作用があるのかもしれないと考察している。（参照 4 8）【追加 15】

本専門調査会としては、単純性過形成に対する促進効果は認められたものの、前がん病変を含む腫瘍性病変への影響は認められなかったことから、塩化カリウムはラット膀胱に対して発がんプロモーション作用を有していないと判断した。

c. ラットを用いた 30 か月間反復経口投与試験（再掲）

上述の Lina ら（1994）及び Lina & Kuijpers（2004）のラットを用いた 30 か月間試験において、3.0%塩化カリウム投与群の雄の膀胱で、上皮の単純性過形成が対照群に比して有意に増加し、乳頭状又は結節性過形成が 2 例みられたとされている。この結果について、Lina & Kuijpers は、上述の Lina & Woutersen（1989）の報告を引用し、膀胱上皮における塩化カリウムの弱い発がんプロモーション作用によるものであると結論付けている。その他には、投与に関連した腫瘍性病変はみられなかったとされている。（参照 4 5、4 6、4 8）【文献 32、追加 14、追加 15】

本専門調査会としては、塩化カリウム投与により生じた膀胱の病変は単純性過形成であり、前がん病変を含む腫瘍性病変は有意な頻度で観察されなかったことから、塩化カリウムに発がん性はないと判断した。

（5）生殖発生毒性試験

硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

① 硫酸カリウム

a. 鶏卵を用いた発生毒性試験（参考）

Verret ら（1980）の報告によれば、孵卵前（孵卵 0 時間）又は 4 日間孵卵後の Single-Comb 白色レグホンの有精卵の卵黄又は気室（各群 20 個以上）に硫酸カリウム（最高用量 10.00 mg/卵）を単回注射する試験が実施されている。その結果、死亡率、異常（浮腫、出血、綿羽の色素沈着減少、成長遅延、悪液質、神経障害等の毒性影響を含む。）発生頻度、構造異常（頭部、四肢、内臓及び骨格）発生頻度の増加はみられなかったとされている。（参照 4 9）【文献 47】

② 硫酸ナトリウム

a. マウスを用いた発生毒性試験

FAS44 でも引用されている Seidenberg ら（1986）の報告によれば、妊娠 ICR/SIM マウス（各群雌 28 匹）に硫酸ナトリウム（0、2,800 mg/kg 体重/日）を妊娠 7 日の体重に基づいて妊娠 8 日 ~~（膣栓発見日＝妊娠 0 日）~~ から 12 日まで強制経口投与（胃内挿管）し、自然分娩後 3 日まで観察する試験が実施されている。その結果、児動物の生後 1 日（分娩日）の体重が対照群と比較し有意に高値であったが、母動物における生存率及び体重増加量並びに児動物の生後 1～3 日間の生存率及び生後 2 及び 3 日の体重に

は被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 18、50)【文献51、追加16】

本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELの評価はできないと判断した。

③ グルコン酸カリウム

a. ラットを用いた発生毒性試験

田村ら(1972)の報告によれば、妊娠 Wistar ラット(各群雌 20 匹)にグルコン酸カリウム(0(無処置対照)、0(溶媒対照)、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日)を妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与(胃内挿管)し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、着床率、体重、胎児の生存率、体重並びに外表及び骨格異常の発生頻度には、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

また同報告では、妊娠 Wistar ラット(各群雌 5 匹)にグルコン酸カリウム(0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日)を妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与(胃内挿管)し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 7 週にと殺する試験が実施されている。その結果、着床率、児動物の生存率、体重並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度並びに器官重量(心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳及び肺)に、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 51)【文献 49】

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 5,200 mg/kg 体重/日と評価した。

b. マウスを用いた発生毒性試験

田村ら(1972)の報告によれば、妊娠 ICR マウス(各群雌 20 匹)にグルコン酸カリウム(0(無処置対照)、0(溶媒対照)、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日)を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与(胃内挿管)し、妊娠 18 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、着床率、母動物の体重、胎児児動物の生存率、体重並びに外表及び骨格の異常の発生頻度には、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

また同報告では、妊娠 ICR マウス(各群雌 5 匹)にグルコン酸カリウム(0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日)を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与(胃内挿管)し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 6 週にと殺する試験が実施されている。その結果、着床率、児動物の生存率、体重並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度並びに器官重量(心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳及び肺)において、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 52)【文献 50】

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 5,200 mg/kg 体重/日と評価した。

④ 塩化カリウム

a. ラットを用いた発生毒性試験

OECD SIAR (2001) の引用によれば、FDRL (1975) は Wistar ラット (各群 21~24 匹) の妊娠 6~15 日に塩化カリウム 3.1~310 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 20 日に胎児を検査する試験を実施している。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に投与の影響は観察されなかったとされている。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。(参照 4 7) 【追加 II-4】

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 310 mg/kg 体重/日と評価した。

b. マウスを用いた発生毒性試験

OECD SIAR (2001) の引用によれば、FDRL (1975) は CD-1 マウス (各群 21~24 匹) の妊娠 6~15 日に塩化カリウム 2.35~235 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 17 日に胎児を検査する試験を実施している。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に投与の影響は観察されなかったとされている。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている。(参照 4 7) 【追加 II-4】

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 235 mg/kg 体重/日と評価した。

~~-(6) アレルゲン性~~

~~硫酸カリウムについて、アレルゲン性に関する知見は確認できなかった。~~

~~-(7) 一般薬理試験~~

~~評価要請者は、硫酸カリウムの一般薬理試験に関する直接的データは確認できなかったとしている。(参照 2)~~

(6-8) ヒトにおける知見

~~硫酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見を確認することはできなかった。~~

~~塩化カリウムを被験物質としたヒトにおける知見として以下のような報告がある。~~

~~評価要請者は、硫酸カリウムについて、ヒトの健康影響についての知見は確認できなかったとしている。(参照 2)~~

OECD SIAR (2001) にも引用されている Barden ら (1986) の報告によれば、ボランティアの女性 43 例を 2 グループに分け、塩化カリウム (80 mmol/日 ; 85 mg/kg 体重/日相当) 又は同量のプラセボを 4 週間経口投与し、その後被験物質を入れ替えてさらに 4 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、明確な有害変化は認められなかったとされている。

OECD は、本試験における塩化カリウムの NOAEL を 80 mmol/日 (85 mg/kg 体重/日 ; カリウムとして 45 mg/kg 体重/日) と評価している。(参照 4 7、5 3) 【追加 II-4、II-5】

OECD SIAR (2001) にも引用されている Matlou ら (1986) の報告によれば、ボランティアの女性 32 例を 2 グループに分け、塩化カリウム (65 mmol/日 ; 69 mg/kg 体重/日相当) 又は同量のプラセボを 6 週間経口投与し、その後投与物質を入れ替えてさらに 6 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、拡張期血圧及び収縮期血圧の低下、血漿中及び尿中のカリウムの増加が認められ、明確な有害変化は認められなかったとされている。

OECD は、本試験における塩化カリウムの NOAEL を 65 mmol/日 (69 mg/kg 体重/日 ; カリウムとして 36 mg/kg 体重/日) と評価している。(参照 4 7、5 4) 【追加 II-4、II-6】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

NRC (1989) の報告によれば、米国におけるフレーバー及びその助剤用途並びに醸造助剤 (malting/fermenting aids : 麦芽汁製造、微生物栄養素・補助剤補給等発酵工程管理に資する物質) 用途の「硫酸カリウム」の生産量は、1982 年で 86,000 ポンド (39,000 kg)、1987 年で 18,600 ポンド (8,400 kg) と報告されている。これらについて、1982 年、1987 年の米国居住者人口 232 百万人、242 百万人及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定すると、1982 年 0.37 mg/人/日、1987 年 0.08 mg/人/日と算出される。(参照 1、5 5) 【本体、文献 21】

また、FASEB (1975) における引用によれば、NRC は 1972 年における年齢層別の硫酸カリウムの摂取量のトータルダイエットスタディを実施しており、その報告によれば、過剰な見積もりではあるが、0~5 か月齢、6~11 か月齢、12~23 か月齢、2~65 歳でそれぞれ 0.24 mg/人/日、2.24 mg/人/日、5.35 mg/人/日、10.26 mg/人/日であったとされている。(参照 7) 【文献 3】

2. 欧州における摂取量

英国農林水産食糧省 (1993) による英国における食品添加物の摂取量調査においては、添加物「硫酸カリウム」の使用はまれであるということが示唆されたとされている。(参照 5 6) 【文献 10】

欧州委員会 (2001) の添加物摂取量調査報告においては、添加物「硫酸カリウム」(E515) について、SCF により ADI は「特定しない」とされていることから、優先性が低いとされ摂取量調査が実施されなかったとされている。(参照 5 7) 【文献 9】

3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、その特異な呈味性から添加物「硫酸カリウム」の過剰摂取の可能性は少ないとされている。(参照 2) 【本体】

添加物「硫酸カリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。また、硫酸イオンについての摂取量データはないが、食事由来のカリウムの摂取量等については以下のような報告がある。

厚生労働省による 2010 年国民健康・栄養調査報告によれば、カリウムの摂取量は 20 歳以上の男性で 2,350 mg/人/日、20 歳以上の女性で 2,182 mg/人/日、20 歳以上の男女で 2,260 mg/人/日、国民全体では 2,200 mg/人/日であるとされている。(参照 5 8)【文献 24】

厚生労働省により取りまとめられた「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」によれば、アメリカ高血圧合同委員会第 6 次報告における高血圧予防の観点からみた望ましいカリウム摂取量 (3,500 mg/人/日) と現在の日本人のカリウム摂取量 (1,892~2,592 mg/人/日) の中間値を根拠として、18 歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量が 2,700~3,000 mg/人/日と算定されている。また、腎機能が正常であれば、普段の食事からのカリウム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ことから、耐容上限量は設定しないとされている。(参照 5 9)【文献 36】

また、我が国で現在使用が認められている類似用途 (食塩代替の調味料) の食品添加物である塩化カリウムの摂取量等については、以下のとおりである。

生産量ベースでの摂取量調査報告によれば、添加物「塩化カリウム」の純食品向け出荷量は 2004 年度で 3,664,230 kg と報告されており、また 2007 年度の純食品向け査定量¹⁰⁾としては 3,537,000 kg と報告されている。(参照 6 0)【文献 54】これについて、126 百万人及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定すると、人の摂取量はそれぞれ 63.7 mg/人/日、60.6 mg/人/日と算出される。

仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量 (モル) の半量が、添加物「硫酸カリウム」により代替されるとすると、添加物「硫酸カリウム」の一日推定摂取量は 74.4 mg/人/日 ($63.7 \times 174.25 / 74.6 \times 1/2$) (カリウムイオンとして 33.4 mg/人/日相当、硫酸イオンとして 41.0 mg/人/日相当) となる。

IV. 国際機関における評価

1. JECFA における評価

1985 年の第 29 回会合において、JECFA は添加物「硫酸カリウム」の評価を行っている。JECFA は、硫酸塩は含硫物質の最終代謝産物であり、食品中に天然に存在し、通常の食事による暴露量では毒性を示すいかなる情報もないとしており、またナトリウム塩の代替塩としてのカリウム塩の使用はいかなる新しい毒性的問題ももたらさないとしている。以上から、添加物「硫酸カリウム」について、ADI を「特定しない (not specified)」としている。モノグラフは作成されていない。

なお、同会合において JECFA は、イオン化する塩類 (ionizable salts) の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づいて設定すべきとしており、カリウムイオンを含む 7 種の陽イオン及

¹⁰⁾ 2007 年度の純食品向け出荷量は 1,537,615 kg と減少しているが、これは大手メーカーが添加物製剤メーカーへの出荷分 2,000,000 kg を除外したことに起因するものであるとして、その出荷分を上乗せして査定したとされている。

1 | び硫酸イオンを含む 24 種類の陰イオンの塩類について評価を行っている。カ
2 リウムイオンについては、1965 年の第 9 回会合における議論に基づき、その
3 使用を制限しないと評価している。硫酸イオンについては、硫酸塩が動物にお
4 ける含硫物質代謝の最終産物であること及び硫酸塩を食品添加物として使用し
5 たとき、通常の食事における暴露においてはいかなる毒性を示唆する情報もな
6 いことから、ADI を「特定しない」と評価している。（参照 6 1）【文献 2】
7

8 2. 米国における評価

9 1975 年、FASEB は、FDA の委託を受けて、GRAS 物質の安全性について
10 の一連の評価において、硫酸塩の食品成分としての評価書をまとめ、FDA に報
11 告している。その評価書によれば、硫酸塩は食品中に自然に存在する成分であ
12 り、動物の含硫物質代謝の通常の産物であるとされている。また、硫酸塩の経
13 口投与により毒性的な兆候がみられた知見は、ヒトが食事を通じて暴露される
14 量の数倍の水準の投与量によるものだけであったとされている。以上から、同
15 評価書においては、硫酸カリウムを含む数種の硫酸塩について、「現在利用され
16 ている水準又は将来において合理的に予想される水準で使用される場合、人に
17 危害を及ぼすと考えられる合理的な根拠を示唆又は証明する情報を含む入手可
18 能な証拠は存在しない。」と結論付けられている。（参照 7）【文献 3】
19

20 3. 欧州における評価

21 SCF（1991）は、カリウムイオン、硫酸イオンのいずれもヒト、動物及び植
22 物に天然に存在する成分であり、それゆえ食品中にも天然に存在するとしてお
23 り、網羅的に毒性学的試験が行われたわけではないが、食品を通じて体内の電
24 解質バランスの恒常性を妨げる安全性の問題が発生することはないであろうと
25 している。以上から、カリウムイオン及び硫酸イオンについて、グループ ADI
26 は特定しないとしている。（参照 6 2）【文献 20】
27

28 V. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
FAS44	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 44 巻 (2000)
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 生物実験科学連合
GMP	Good manufacturing practice : 適正使用規範
GRAS	generally recognized as safe : 一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
NRC	National Research Council : 米国学術研究会議
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SIAR	SIDS Initial Assessment Report : SIDS 初期評価報告
SIDS	Screening Initial Data Set : スクリーニング情報データセット
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

2
3

1 <別紙 2 : 各種毒性試験成績>
2
3 (略)
4

1 <参照>

- ¹ 厚生労働省,「硫酸カリウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 379 回食品安全委員会 (平成 23 年 4 月 21 日)
- ² 厚生労働省, 硫酸カリウム指定のための検討報告書, 2012 年 3 月 【本体】
- ³ Potassium Sulfate, prepared at the 29th JECFA (1985). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 34; 1986 and in Food and Nutrition Paper 52; 1992. 【5】
- ⁴ Commission of the European Communities: Commission Directive 2000/63/EC of 5 October 2000 amending Directive 96/77/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. Official Journal of the European Communities, 30.10.2000: L277/24 【7】
- ⁵ Potassium Sulfate. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex, 5th edition, National Academies Press, Washington, D.C., 2004; p.371. 【6】
- ⁶ The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-09 edition), Chapter 1, Part 170, Subpart A, §170.3 Definitions; pp.5-9 and Part 184, Subpart B, §184.1643 Potassium sulfate; p.559. 【14】
- ⁷ Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspects of Sulfuric Acid and Sulfates as Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004, 1975. 【3】
- ⁸ Smith IS and Mitchell PD: The effect of oral inorganic sulphate on the metabolism of 4-hydroxyphenethylamine (Tyramine) in Man: tyramine *O*-sulphate measurement in human urine. Biochem J 1974; 142(1): 189-191 【17】
- ⁹ European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners, amended by Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996, Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998, Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001, Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003, Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council of 29 September 2003, Directive 2003/114/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 and Directive 2006/52/EC of the European Parliament and of the Council of 5 July 2006. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L61, 18.3.1995; pp.2-13, 54-57. 【25】

-
- ^{1 0} 谷村顕雄. 第 8 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 2007; pp.D-262-265, 1078-1080, 1731-1735, 1741-1759. 【追加関連論文 1】
- ^{1 1} 12.SULFATE. In WHO (ed.), Guidelines for drinking-water quality. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 1984: pp.290-292. 【追加関連論文 2】
- ^{1 2} Markovich D: Physiological roles and regulation of mammalian sulfate transporters. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 1499-1533 【15】
- ^{1 3} Dzieviatkowski DD: Rate of excretion of radioactive sulfur and its concentration in some tissues of the rat after intraperitoneal administration of labeled sodium sulfate. *J Biol Chem* 1949; 178(1): 197-202 【追加関連論文 5】
- ^{1 4} Weisberger AS and Suhrland LG: Comparative incorporation of S³⁵ l-cystine and S³⁵ sodium sulfate by normal and leukemic leukocytes. *Blood* 1955; 10(5): 458-466 【追加関連論文 9】
- ^{1 5} Michels FG and Smith JT: A comparison of the utilization of organic and inorganic sulfur by the rat. *J Nutr* 1965; 87(2): 217-220 【12】
- ^{1 6} Hwang K: Mechanism of the laxative effect of sodium sulfate, sodium cyclamate and calcium cyclamate. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 163(2): 302-340 【追加関連論文 3】
- ^{1 7} Cocchetto DM and Levy G: Absorption of orally administered sodium sulfate in humans. *J Pharm Sci* 1981; 70(3): 331-333 【追加関連論文 6】
- ^{1 8} Sodium sulfate. In WHO (ed.), Food Additives Series 44, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 1-10 June 1999, WHO, Geneva, 2000. 【51】
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec07.htm>
- ^{1 9} Morris ME and Levy G: Serum concentration and renal excretion by normal adults of inorganic sulfate after acetaminophen, ascorbic acid, or sodium sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 529-536 【追加関連論文 7】
- ^{2 0} Neiberger RE: Adaptation of renal sulfate transport in response to dietary sulfate intake in guinea pigs. *Child Nephrol Urol* 1991; 11(2): 61-64 【追加関連論文 4】
- ^{2 1} Mahan LK and Escott-Stump S : カリウム. 木村修一, 香川靖雄 (日本語版監修), 食品・栄養食事療法事典, 産調出版, 東京, 2006 ; p.172 【45】

-
- ^{2 2} 林田洋一，鈴木潤，大島研三，杉野信博：Kalium Gluconate (K-GL) の基礎と臨床ーラット腸管からの K 吸収と K-GL 錠の使用経験ー．診療と新薬 1973；10(6)：1239-1245 【55】
- ^{2 3} Singher HO and Marinelli L: Distribution of radioactive sulfur in the rat. Science 1945; 101(2625): 414-415 【追加関連論文 8】
- ~~^{2 4} Neiberger RE: Developmental changes in the renal capacity for sulfate reabsorption in the guinea pig. Pediatr Nephrol 1992; 6(1): 65-67 【追加関連論文 10】~~
- ^{2 5} Bakhtian S, Kimura RE and Galinsky RE: Age-related changes in homeostasis of inorganic sulfate in male F-344 rats. Mech Ageing Dev 1993; 66(3): 257-267 【追加関連論文 11】
- ~~^{2 6} Aten AH and Hevesy G: Fate of the sulphate radical in the animal body. Nature 1938; 142: 952-953 【追加関連論文 12】~~
- ^{2 7} Everett NB and Simmons BS: The distribution and excretion of S³⁵ sodium sulfate in the albino rat. Arch Biochem Biophys 1952; 35(1): 152-156 【追加関連論文 13】
- ^{2 8} Ittyerah TR: Urinary excretion of sulfate in kwashiorkor. Clin Chim Acta 1969; 25(3): 365-369 【13】
- ^{2 9} Neiberger RE: Developmental changes in the renal capacity for sulfate reabsorption in the guinea pig. Pediatr Nephrol 1992; 6(1): 65-67 【追加関連論文 10】
- ^{3 0} 石館基，祖父尼俊雄，吉川邦衛：I．食品添加物の変異原性試験成績（その3）ー昭和 56 年度厚生省試験研究費によるー．変異原と毒性 1982；5(6)：579-587 【38】
- ^{3 1} Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 1984; 22(8): 623-636 【39】
- ^{3 2} Magnesium sulfate, Magnesium sulfate (exsiccated). 能美健彦，松井道子編（石館基監修），微生物を用いる変異原性試験データ集，株式会社エル・アイ・シー，東京，1991；pp.346-349 【40】
- ^{3 3} 硫酸マグネシウム．厚生労働省編，第 8 版食品添加物公定書，2007；p.657. 【追加関連論文 II-1】
- ^{3 4} Magnesium sulfate, Magnesium sulfate (exsiccated), Pottasium chloride. 林

真, 松岡厚子編 (祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; p.308, p.402 【41】

- ^{3 5} Hasegawa MM, Nishi Y, Ohkawa Y and Inui N: Effects of sorbic acid and its salts on chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and gene mutations in cultured Chinese hamster cells. Food Chem Toxicol 1984; 22(7): 501-507 【43】
- ^{3 6} Galloway SM, Deasy DA, Bean CL, Kraynak AR, Armstrong MJ and Bradley MO: Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. Mutat Res 1987; 189(1): 15-25 【44】
- ^{3 7} 藤田博, 角千代, 佐々木美枝子 : Salmonella typhimurium TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験 (第 7 報). 東京衛研年報 1992 ; 43 : 219-227 【42】
- ^{3 8} 岡原国男, 蔵行義雄, 井関元八, 谷口繁, 山田明男 : ABS に関する薬理学的研究. 食衛誌 1963 ; 4(1) : 15-31 【30】
- ^{3 9} Boyd EM and Shanas MN: The acute oral toxicity of potassium chloride. Arch Int Pharmacodyn Ther 1961; 133: 275-283 【29】
- ^{4 0} 今井俊介, 森本純司, 関谷直, 嶋緑倫, 清塚康彦, 中森一男, 他 : 塩化カリウムと塩化ナトリウムの F344/Slc ラットにおける慢性毒性試験. 奈良医誌, 1986 ; 37 : 115-127 【31】
- ^{4 1} 高木久宜, 小野寺博志, 劉雲, 安原加壽雄, 糀谷高敏, 三森国敏, 他 : 硫酸アンモニウムの F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験. 国立衛研報, 1999 ; 117 : 108-114 【26】
- ^{4 2} Lotspeich WD.: Renal hypertrophy in metabolic acidosis and its relation to ammonia excretion. Am J Physiol 1965; 208: 1135-1142
【追加関連論文 II-2】
- ^{4 3} Rabkin R, Palathumpat M and Tsao T.: Ammonium chloride alters renal tubular cell growth and protein turnover. Lab Invest 1993; 68(4): 427-438
【追加関連論文 II-3】
- ^{4 4} Ota Y, Hasumura M, Okamura M, Takahashi A, Ueda M, Onodera H et al.: Chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administered ammonium sulfate in F344 rats. Food Chem Toxicol 2006; 44(1): 17-27 【27】
- ^{4 5} Lina BA, Hollanders VM and Kuipers MH: The role of alkalizing and neutral potassium salts in urinary bladder carcinogenesis in rats.

Carcinogenesis 1994; 15(3): 523-527 【追加関連論文 14】

- ^{4 6} Lina BA and Kuijpers MH: Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH₄Cl, KHCO₃ or KCl. Food Chem Toxicol 2004; 42(1): 135-153 【32】

^{4 7} OECD (ed.), Potassium chloride, CAS No: 7447-40-7 (SIDS initial assessment report for 13th SIAM, Bern, Switzerland, 6-9 November 2001), UNEP Publications.

- ^{4 8} Lina BA and Woutersen RA: Effects of urinary potassium and sodium ion concentrations and pH on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 1989; 10(9): 1733-1736 【追加関連論文 15】

- ^{4 9} Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK and Thomas CA: Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 56(2): 265-273 【47】

- ^{5 0} Seidenberg JM, Anderson DG and Becker RA: Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. Teratog Carcinog Mutagen 1986; 6(5): 361-374 【追加関連論文 16】

- ^{5 1} 田村俊吉, 堤璋二, 江幡良裕 : KOK (Kalium Gluconate) のラット胎仔におよぼす影響について—ラット胎仔における催奇形試験—. 基礎と臨, 1972 ; 6(5) : 1066-1084 【49】

- ^{5 2} 田村俊吉, 堤璋二 : KOK (Kalium Gluconate) のマウス胎仔におよぼす影響について—マウス胎仔における催奇形試験—. 基礎と臨, 1972 ; 6(10) : 2186-2206 【50】

^{5 3} Barden AE, Vandongen R, Beilin LJ, Margetts B, Rogers P: Potassium supplementation does not lower blood pressure in normotensive women. J Hypertens 1986; 4(3): 339-343 【追加関連論文 II-5】

^{5 4} Matlou SM, Isles CG, Higgs A, Milne FJ, Murray GD, Schultz E et al.: Potassium supplementation in blacks with mild to moderate essential hypertension. J Hypertens 1986; 4(1): 61-64 【追加関連論文 II-6】

- ^{5 5} National Research Council (ed.), 1987 Pundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; pp.491-492. 【21】

- ^{5 6} Ministry of agriculture, fisheries and food (ed.), Food chemical surveillance 1989 to 1992, The thirty-fifth report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance, Food Surveillance Paper No.35, HMSO,

-
- London, 1993; pp.41-47. 【10】
- ^{5 7} Commission of the European Communities (ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union, 2001; pp.1-26. 【9】
- ^{5 8} 厚生労働省, 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要, 平成 24 年 1 月 ; pp.19-21 【24】
- ^{5 9} 6. 1. 2. カリウム (K). 厚生労働省編, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2009 ; pp.192-194, 204-212 【36】
- ^{6 0} 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生活科学部)) 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 1 指定添加物品目 (第 9 回最終報告). 西川秀美 (研究業務委任受託), 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」分担研究「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」, 2011 年 ; 318-321 【54】
- ^{6 1} WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.733, Evaluation of certain food additives and contaminants, twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 3-12 June 1985, WHO, 1986; pp.11-17, 26 and 47-55. 【2】
- ^{6 2} The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food on a first series of food additives of various technological functions. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-fifth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1991; pp.10-13 and 19-20 【20】