

ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた炭酸水素カリウムに係る食品健康影響評価（令和3年3月30日付け厚生労働省発生食0330第3号）については、令和3年6月17日に開催された第2回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループにおいて審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 炭酸水素カリウムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について 上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、 意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和3年8月17日（火）開催の食品安全委員会（第828回会合）の翌日の令和3年8月18日（水）から令和9年9月16日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)
添加物評価書

炭酸水素カリウム

2021年8月

食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 名称等.....	5
3. 化学式.....	5
4. 式量.....	5
5. 性状等.....	5
6. 製造方法.....	5
7. 安定性.....	5
8. 起源又は発見の経緯等.....	5
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	5
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	6
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	7
II. 一日摂取量の推計等.....	9
1. 現在の摂取量.....	9
2. 使用基準策定後の摂取量.....	10
III. 安全性に係る知見の概要.....	13
1. 体内動態.....	13
2. 毒性.....	15
3. ヒトにおける知見.....	19
IV. 国際機関等における評価.....	22
1. 我が国における評価.....	22
2. 国際機関等における評価.....	22
V. 食品健康影響評価.....	23
<参照>.....	25

○審議の経緯

2021年3月30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(令和3年3月30日厚生労働省発生食0330第3号)、関係書類の接受
2021年4月6日	第811回食品安全委員会(要請事項説明)
2021年4月20日	関係資料(訂正)の接受
2021年5月26日	第1回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021年6月17日	第2回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021年8月17日	第828回食品安全委員会(報告)

○食品安全委員会委員名簿

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門委員名簿

(2021年4月1日から)

梅村 隆志
石塚 真由美
杉山 圭一
高須 伸二
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
松井 徹

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)
奥田 徹 (山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長)

要 約

ぶどう酒の製造用剤として使用される添加物「炭酸水素カリウム」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。

評価に用いた試験成績は、炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性及び反復投与毒性、ヒトにおける知見に関するものである。

炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離する。炭酸水素イオンは二酸化炭素となり大部分が揮散する。また、カリウムイオンは、大部分が酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去される。

添加物「炭酸水素カリウム」の摂取量推計等については、ぶどう酒に対して、最大 3.5 g/L の除酸を行う場合に必要な炭酸水素カリウム量は、3.18 g/L であり、過大な見積りとなる可能性はあるが、これが全て残存したと仮定した場合の一日摂取量を推計した。飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日)から、添加物「炭酸水素カリウム」の一日摂取量は、2.7 mg/kg 体重/日と推計した。ただし、前述のとおり、炭酸水素カリウムはぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、それぞれ揮散及び除去されることから、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えられる。

炭酸水素カリウムに係る知見が限定的であることから、炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も併せて、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

炭酸水素カリウムの体内動態については、胃内で炭酸水素イオン又は炭酸イオン及びカリウムイオンに解離し、炭酸水素イオン及び炭酸イオンは、二酸化炭素になり吸収される。二酸化炭素は胃壁細胞内で水と反応して炭酸水素イオンを生成して血中に取り込まれ、余剰の炭酸水素イオンは腎臓から排出される。また、カリウムイオンは、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り、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排泄され、恒常性が維持されている。

本ワーキンググループは、添加物「炭酸水素カリウム」が「添加物に関する食品健康影響評価指針」(平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定)(以下「指針」という。)における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断し、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

炭酸水素カリウムの遺伝毒性については、認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験(Lina ら(2004))において、副腎球状帯肥大及び腎臓の oncocytic tubule が認められたが、本試験は酸塩基や電解質のバランスの異常を引き起こすような高用量で実施されている試験であり、炭酸水素カリウムの添加物としての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

本ワーキンググループは、炭酸水素カリウムについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「炭酸水素カリウム」については、遺伝毒性、反復投与毒性の懸念はないと判断した。

以上のことから、本ワーキンググループは、添加物「炭酸水素カリウム」について、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、ADI を特定する必要はないと判断した。

1. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1、2）

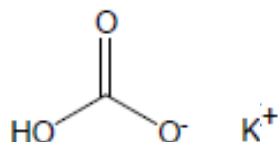
2. 名称等

和名：炭酸水素カリウム¹

英名：Potassium hydrogen carbonate（参照 1、3、4）

3. 化学式

KHCO_3



（参照 1、3、5）

4. 式量

100.12（参照 3）

5. 性状等

今般、厚生労働省に「炭酸水素カリウム」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「炭酸水素カリウム」の成分規格案では、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の粉末若しくは顆粒である。」としている。（参照 2、6）

6. 製造方法

指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」の製造方法について、「炭酸カリウムの飽和水溶液に二酸化炭素を通じて製造する。又は、水酸化カリウム溶液に二酸化炭素を通じて製造する」としている。（参照 2、7）

7. 安定性

指定等要請者は、炭酸水素カリウムの熱分解は 100℃以上で起こり、200℃付近で二酸化炭素と水を失って炭酸カリウムになり、室温では安定して存在すると説明している。なお、ぶどう酒中（一般的に pH3.0～4.0）やヒトの胃内（pH1～3）において炭酸水素カリウムは、炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離すると説明している。（参照 2、8、3、9、10、11、12、13）

8. 起源又は発見の経緯等

指定等要請者は、炭酸水素カリウムは様々な国で食品添加物として使用されており、欧州連合（EU）では 1977 年にワインの除酸剤として認められたと説明している。（参照 2、14）

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

指定等要請者は、炭酸水素カリウムの溶解度は 36.1 g/100 g（26℃、水）である

¹ CAS 登録番号：298-14-6（炭酸水素カリウム）（参照 2、4）

ことから、添加物「炭酸水素カリウム」を適正量（最大で 3.18 g/L）使用した場合、ぶどう酒中で溶解すると説明している。（参照 2、3）

Steiner（2001）によると、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離し、炭酸水素イオンは、式 1 のとおり、炭酸となった後、二酸化炭素及び水を生成する。（参照 2、8）

式 1 ぶどう酒における炭酸水素イオンの反応

炭酸水素イオン (HCO_3^-) + 水素イオン (H^+)

→ 炭酸 (H_2CO_3) → 二酸化炭素 (CO_2) + 水 (H_2O) （参照 8）

炭酸水素イオンについて、指定等要請者は、炭酸の pKa は 6.37 及び 10.33 であり、ぶどう酒の一般的な pH（3.0～4.0）では、式 1 において、二酸化炭素として存在する割合が 99.57～99.95% となること及び生成した二酸化炭素の大部分が大気中に揮散し更に二酸化炭素の生成が促進されることを踏まえ、炭酸が炭酸水素イオンに移行する反応よりも二酸化炭素に移行する反応が起こりやすいと説明している²（参照 2、4、15、9、11、16、8）。また、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の生成量は、最大で 1.4 g/L であり³、これはぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素量（38.60～63.27 g/L）⁴と比較して少ないと説明している（参照 2）。さらに、製造直後のぶどう酒中には 0.071～0.355 g/L の二酸化炭素が含まれていることから、二酸化炭素の大部分（9 割以上）⁵は揮散していると説明している。（参照 2、12）

カリウムイオンについて、指定等要請者は、ぶどう果汁中に 3～5 g/L、ぶどう酒中に 0.1～1.8 g/L 存在する成分であり、ぶどう酒中で酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去されると説明している。（参照 2、8、17、12）

10. 我が国及び諸外国等における使用状況

（1）我が国における使用状況

我が国において、炭酸水素カリウムは添加物として指定されていない。（参照 2）

（参考）

炭酸水素カリウムに関連する物質として、指定等要請者は、炭酸カリウム、炭酸水素アンモニウム及び炭酸水素ナトリウムが添加物として指定されていると説明している。（参照 2）

² 式 1 は、平衡反応ではあるが、ぶどう酒中では右向きの反応が促進されるため、左向きの矢印は省略されている。（参照 8）

³ 二酸化炭素の分子量を 44.01、炭酸水素カリウムの式量を 100.12 として換算している。
炭酸水素カリウムの最大使用量（3.18 g/L）×（44.01 ÷ 100.12）= 1.4 g/L

⁴ 指定等要請者は、ぶどう果汁のグルコース量（80～130 g/L）からぶどう酒のグルコース量（0.5～1 g/L）を減じて、ぶどう酒製造で減少するグルコース量を 79～129.5 g/L とし、これにグルコースが発酵して生じる二酸化炭素の割合（グルコース 100 g から二酸化炭素 48.86 g が生じる）を乗じて、ぶどう酒製造工程で発酵により生成する二酸化炭素量を算出している。（参照 2、12、17）

⁵ ぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素量は 38.60～63.27 g/L であるが、製造直後のぶどう酒中の二酸化炭素量は 0.071～0.355 g/L であるから、その差分は揮散したとして算出している（参照 2）

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

炭酸水素カリウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに収載されている。その対象食品について、「ぶどう酒」(食品分類 14.2.3) の記載はないが、「混成アルコール飲料」(食品分類 14.2.7 (aromatized alcoholic beverages)) や「ワイン (ブドウ以外)」(食品分類 14.2.4 (Wines (other than grape))) の記載がある。使用量については、「乳児を対象とした特殊医療用調製乳」(食品分類 13.1.3) 及び「乳児用調製乳」(食品分類 13.1.1) に対してのみ、上限が 2,000 mg/kg と定められている。(参照 2、18)

② 米国における使用状況

炭酸水素カリウムは、一般的に安全とみなされる (GRAS) 物質のリストに収載され、成形助剤、栄養補助食品、pH 調整剤及び加工助剤としての利用が認められている。(参照 2、7)

また、ワイン醸造規則において、炭酸水素カリウムをワイン又はブドウ果汁の除酸に用いる場合は、酸度が 5 g/L 未満まで減少しないようにするとされている。(参照 2、19)

③ EU における使用状況

炭酸水素カリウムは、粉乳に対して必要量の使用が認められている。(参照 2、20)

また、EU 域内で適用される醸造規則において、炭酸水素カリウムは、ワイン及び有機ワインに対して除酸剤としての使用が認められている。(参照 2、21、22)

さらに、栄養補助食品としての使用が認められている。(参照 2、23)

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則には、炭酸水素カリウムは記載されていない。(参照 2、24)

なお、オーストラリアでは、炭酸水素カリウムは、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として使用することが認められている。(参照 2、25)

1.1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「炭酸水素カリウム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号) 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要請がなされたものである。

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「炭酸水素カリウム」について、表 1 のように使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。(参照 1)

表 1 添加物「炭酸水素カリウム」の使用基準案

添加物名	使用基準案
炭酸水素カリウム	炭酸水素カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。

Ⅱ. 一日摂取量の推計等

I. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じることから、添加物「炭酸水素カリウム」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、炭酸水素カリウムに加えて、二酸化炭素及びカリウムイオンについて検討を行った。

1. 現在の摂取量

(1) 炭酸水素カリウム

現在、炭酸水素カリウムは添加物として使用されていない。

(2) 二酸化炭素

指定等要請者は、表 2 のとおり、平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査報告で報告されている炭酸飲料の摂取量⁶及び炭酸飲料の二酸化炭素含有量から、炭酸飲料由来の現在の二酸化炭素の摂取量を 428～474 mg/人/日と推計している。(参照 2、26、27)

表 2 炭酸飲料由来の二酸化炭素摂取量

	炭酸飲料名	炭酸飲料摂取量 (g/人/日)	ガスボリュ ーム (GV) ⁷	二酸化炭素 含有量 (g/L) ⁸	二酸化炭素 摂取量 (mg/人/日) ⁹
飲料 ノン アル コー ル	炭酸飲料果実色 (無果汁)	3.37	1.9～2.0	3.7～3.9	12～13
	コーラ	4.16	3.7～3.8	7.3～7.5	30～31
	サイダー	4.29			31～32
	小計	11.82	—	—	73～76
アル コー ル 飲 料	淡色ビール	50.39	2.5～2.8	4.9～5.5	247～277
	黒ビール	0.19			1
	スタウトビール	0.62			3
	発泡酒	21.26			104～117
	小計	72.46	—	—	355～398
	合計	84.28	—	—	428～474

本ワーキンググループは、指定等要請者の推計を参考に、炭酸飲料由来の現在の二酸化炭素の一日摂取量は 428～474 mg/人/日と考えた。

⁶ 指定等要請者は、発泡性を有する酒類の基準を準用した「せつ氏 20 度の時におけるガス圧が 49 kPa（キロパスカル）以上の炭酸ガスを含有するもの」に該当する飲料を推計の対象としている。

⁷ ガスボリューム：飲料中の二酸化炭素の含有量を表す単位であり、標準状態において、1 L の液体に 1 L の炭酸ガスが溶けている場合を 1 GV という。

⁸ 二酸化炭素含有量 (g/L) = 二酸化炭素含有量 (GV) × 44.01 g/22.4 L (二酸化炭素のモル質量/標準状態の気体の体積)

⁹ 二酸化炭素摂取量は、炭酸飲料の密度を 1 kg/L と仮定し、以下により計算。

二酸化炭素摂取量 (mg/人/日) = 炭酸飲料摂取量 (g/人/日) × 二酸化炭素含有量 (g/L)

(3) カリウムイオン

指定等要請者は、令和元年国民健康・栄養調査報告を引用し、カリウムイオンの摂取量を 2,299 mg/人/日としている。(参照 2、28)

本ワーキンググループは、指定等要請者の推計を参考に、現在のカリウムイオンの一日摂取量は 2,299 mg/人/日と考えた。

2. 使用基準策定後の摂取量

(1) ぶどう酒の摂取量

添加物「炭酸水素カリウム」の使用は、表 1 の使用基準案により、「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒」に限られることから、ぶどう酒の摂取量について検討した。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、その合計は 362,001 kL/年である。(参照 29)

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。(参照 2)

指定等要請者の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量(362,001 kL/年)を成人人口(104,013 千人)で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。(参照 29)

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。(参照 28)

このため、本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 46.5 mL/人/日をぶどう酒の一日摂取量とした。

(2) ぶどう酒からの摂取量

① 炭酸水素カリウム

指定等要請者は、炭酸水素カリウムはぶどう酒中に残存しないとしている一方で、仮に添加した炭酸水素カリウムがぶどう酒中に全量残存した場合の摂取量を次のとおり推計している。

指定等要請者は、山梨県のワイン製造マニュアルを引用し、ぶどう酒の除酸の最大量は 3.5 g/L（酒石酸として）とされており、除酸が過剰になると酒質が損なわれると説明している。また、Steiner ら（2001）の報告及びオーストラリアワイン研究機関（2017）の報告から、炭酸水素カリウムを 1 g/L 添加すると、滴定酸度が 1.1 g/L 低下することを説明している。以上から、指定等要請者は、ぶどう酒を最大限（3.5 g/L）除酸する場合に使用される炭酸水素カリウムは、3.18 g/L であり、これが全て残存した場合、ぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの一日摂取量は、0.15 g/人/日になると推計している。(参照 2、17、8、

30)

本ワーキンググループは、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積りとなる可能性はあるが、ぶどう酒に対して、最大 3.5 g/L の除酸を行う場合に必要な炭酸水素カリウムが添加され、その全てがぶどう酒中に残存した場合を仮定して、摂取量推計を行った。炭酸水素カリウムは最大 3.18 g/L 添加されることから、(1) で算出したぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を乗じ、ぶどう酒からの炭酸水素カリウムの推定一日摂取量は、148 mg/人/日 (2.7 mg/kg 体重/日) と推計した。

なお、I. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、二酸化炭素は揮散により徐々に消失すること、カリウムイオンは沈殿形成により取り除かれることを踏まえ、炭酸水素カリウムとしてほとんど摂取されないと考えられることから、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

② 二酸化炭素

指定等要請者は、生成した二酸化炭素はぶどう酒中から大部分が揮散すると説明している一方で、炭酸水素カリウムが最大 3.18 g/L 添加され、生成した二酸化炭素の全量が仮にぶどう酒中に残存した場合、添加物「炭酸水素カリウム」由来の摂取量は 1.4 g/L¹⁰となると説明している。(参照 2)

本ワーキンググループは、生成した二酸化炭素の全量がぶどう酒中に残存した場合の摂取量について、指定等要請者の上記推計に (1) で算出したぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を乗じ、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の一日摂取量を 65 mg/人/日 (1.2 mg/kg 体重/日) と推計した。しかしながら、ぶどう酒への二酸化炭素の溶解度は 1,500 mg/L という報告があることから、これが全て添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素だとしても、一日摂取量は 70 mg/人/日 (1.3 mg/kg 体重/日) と推計され、果汁等に溶解している二酸化炭素やぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素が多く含まれるほど、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素は少なくなることから、添加物「炭酸水素カリウム」由来の摂取量は、上述の一日摂取量よりも少ないと考えた。(参照31)

③ カリウムイオン

指定等要請者は、生成したカリウムイオンはぶどう酒中で酒石酸水素カリウムを形成しており下げ又はろ過により大部分が取り除かれると説明している一方で、炭酸水素カリウムが最大 3.18 g/L 添加され、生成したカリウムイオンの全量が仮にぶどう酒中に残存した場合、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオン量は 1.24 g/L¹¹となると説明している。(参照 2)

本ワーキンググループは、生成したカリウムイオンの全量がぶどう酒中に残存した場合の摂取量について、指定等要請者の上記推計に (1) で算出したぶ

¹⁰ 添加した炭酸水素カリウムが全て二酸化炭素及びカリウムイオンに変換された場合。二酸化炭素量の分子量を 44.01、炭酸水素カリウムの式量を 100.12 として換算している。

炭酸水素カリウムの最大使用量 (3.18 g/L) × (44.01 ÷ 100.12) = 1.4 g/L

¹¹ 添加した炭酸水素カリウムが全て二酸化炭素及びカリウムイオンに変換された場合。カリウムの原子量を 39.10、炭酸水素カリウムの式量を 100.12 として換算している。

炭酸水素カリウムの最大使用量 (3.18 g/L) × (39.10 ÷ 100.12) = 1.24 g/L

どう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量を 57.7 mg/人/日（1.05 mg/kg 体重/日）と推計した。ただし、I. 9 のとおり、カリウムイオンは、ぶどう酒中で酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去され则认为られることから、実際の摂取量は上述の一日摂取量よりも少ないと考えた。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

指定等要請者は、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中 (pH3.0～4.0) 及び胃内 (pH1～3) で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、二酸化炭素は揮散により、カリウムイオンは沈殿形成により取り除かれ、炭酸水素カリウムとしては残存しないと説明しているが胃内でこれらの物質を生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も併せて提出している。(参照 2、32、33)

本ワーキンググループは、炭酸水素カリウムに係る知見が限定的であることから、炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も合わせて、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

1. 体内動態

(1) 食品常在成分等への該当性

指定等要請者は、炭酸水素カリウムはぶどう酒中で最終的に二酸化炭素、水及びカリウムイオンを生成し、これらは食品常在成分であると説明している。(参照 2)

当該添加物の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常の毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」に該当するかどうかについて、以下のとおり整理した。

① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

I. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離し、炭酸水素イオンは、式 1 のとおり、炭酸となった後、二酸化炭素及び水を生成する。二酸化炭素は、ぶどう酒の製造工程で 38.60～63.27 g/L 生成すると説明されている。カリウムイオンについては、ぶどう果汁中に 3～5 g/L、ぶどう酒中に 0.1～1.8 g/L 存在する成分であること及び現在 2,299 mg/人/日が食品から摂取されていることが説明されている。(参照 2、26、9、28)

これらのことから、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」は、日常的に摂取されている二酸化炭素及びカリウムイオンに分解すると説明している。(参照 2)

以上より、本ワーキンググループは、①の事項が確認されると考えた。

② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子 (pH、酵素等) が明らかであること。

I. 9. のとおり、炭酸の pKa は 6.37 及び 10.33 であり、ぶどう酒の一般的な pH (3.0～4.0) では、式 1 において、二酸化炭素として存在する割合が 99.57～99.95% となること及び生成した二酸化炭素の大部分が大気中に揮散し更に二酸化炭素の生成が促進されることを踏まえ、炭酸が炭酸水素イオンに移行する反応よりも二酸化炭素に移行する反応が起こりやすいと考えられる。また、指定等要請者は、胃内 (pH1～3) では、さらに二酸化炭素に移行しやすいと説明している。(参照 2、4、15、8、11、10、34)

以上より、本ワーキンググループは、②の事項が確認されると考えた。

③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

添加物「炭酸水素カリウム」の適正な使用量について、Ⅱ. のとおり、最大量を除酸する場合、3.18 g/L と計算されている。当該量を使用した場合、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離し、カリウムイオンは大部分が酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去され、炭酸水素イオンは二酸化炭素となり大部分が揮散するとされている。(参照 2、17、16、8、12)

指定等要請者は、Ⅰ. 9. のとおり、二酸化炭素はぶどう酒の製造工程で 38.60～63.27 g/L 生成するが、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の生成量は、最大で 1.4 g/L であると説明している。また、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量は 57.7 mg/人/日であり、これは我が国における平均摂取量 (2,299 mg/人/日) と比較して 3%以下であると説明している。(参照 2、28)

これらのことから、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」の体内への吸収が食品成分と同等であり、他の栄養成分の吸収を阻害することはないと説明している。(参照 2)

以上より、本ワーキンググループは、③の事項が確認されると考えた。

④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

Ⅰ. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンになる。(参照 2、8)

指定等要請者は、炭酸水素イオン及びカリウムイオンについては、腎臓の排泄機構により恒常性が保たれているため、生体内蓄積は起こらないと説明している。(参照 2、35、36)

以上より、本ワーキンググループは、④の事項が確認されると考えた。

⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」はぶどう酒中に残存せず、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素及びカリウムイオンの一日摂取量を現在の食品からの摂取量と比較し、当該食品の主成分の過剰摂取の問題は起きないと説明している。(参照 2)

本ワーキンググループは、Ⅰ. 9. 及びⅡ. のとおり、二酸化炭素については、ぶどう酒の製造中に生成する二酸化炭素の大部分は揮散すると考えられること並びにカリウムイオンについては、ぶどう酒中で酒石酸水素カリウムを形成しており下げ又はろ過により大部分が取り除かれること及び現在の摂取量 (2,299 mg/人/日) と比較して、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量 (57.7 mg/人/日) は十分小さいことから、過剰摂取の問題は起きないと考えた。

以上より、本ワーキンググループは、⑤の事項が確認されると考えた。

以上より、本ワーキンググループは、添加物「炭酸水素カリウム」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断した。

(2) 体内動態

欧州化学品庁 (ECHA) は、炭酸水素カリウムは、経口摂取されると胃内で直ちに解離して炭酸水素イオン又は炭酸イオン及びカリウムイオンを生成し、解離していない炭酸水素カリウムは、体内で全身的に利用できるとは想定されないとしている (参照 32)。また、炭酸カリウムについても同様に、胃内で炭酸イオン及びカリウムイオンに解離し、解離していない炭酸カリウムは、体内で全身的に利用できるとは想定されないとしている (参照 33)。

炭酸水素イオン及び炭酸イオンについては、胃内 (pH1~3) では、二酸化炭素になる。(参照 2、10、11)

吸収された二酸化炭素は、胃壁細胞内で水と反応して炭酸水素イオンを生成し、炭酸水素イオンは血中に取り込まれ、血液の緩衝能に貢献し、余剰の炭酸水素イオンは腎臓から排出される。(参照37、38、10)

カリウムイオンについては、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り、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排泄され、その恒常性が維持されている。(参照39)

2. 毒性

本ワーキンググループは、1. (1) のとおり、添加物「炭酸水素カリウム」は、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したことを踏まえ、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

(1) 遺伝毒性

① 炭酸水素カリウム

炭酸水素カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 3 のとおりである。

表 3 炭酸水素カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>Salmonella. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、A1537、TA1538)	最高用量 1.58 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	FDA (1977) ; 化粧品成分レビュー (CIR) (2016) にて引用 (参照40、41)

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	最高用量 33 mg/mL	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	FDA (1977) ; CIR (2016) にて引用 (参照 40、41)

② 炭酸カリウム

炭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は、表 4 のとおりである。

表 4 炭酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、A1537、TA1538)	最高用量 1.50 mg/mL	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	FDA (1975a) ; FDA (1975b) 及び CIR (2016) にて引用 (参照 42、43、41)
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	最高用量 14 mg/mL	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	FDA (1975a) ; FDA (1975b) 及び CIR (2016) にて引用 (参照 42、43、41)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、A1537)	最高濃度 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ; ECHA にて引用 (参照 44、45)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター線維芽細胞株 (CHL)	最高用量 1.0 mg/mL 24 及び 48 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Ishidate ら (1984) (参照 44)

本ワーキンググループは、炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、遺伝毒性は認められないと判断した。

(2) 反復投与毒性

① 炭酸水素カリウム

a. ラット 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験 (Lina ら (2004) ; 欧州食品安全機関 (EFSA) (2012) 及び CIR(2016)にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、炭酸水素カリウムを表 5 のとおり投与群を設定して、4 週間及び 13 週間混餌投与して毒性を評価する試験が実施されている。(参照 46)

表 5 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)		2		4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
mmol/kg 体重/日に換算 ^{注1}						
4 週間投与	0	0	21.3	21.0	43.8	44.4
13 週間投与	0	0	14.8	16.6	31.3	35.3

用量設定 (%)	0 (対照群)		2		4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
g/kg 体重/日に換算 ^{注2}						
4 週間投与	0	0	2.13	2.10	4.39	4.45
13 週間投与	0	0	1.48	1.66	3.13	3.53

注1) 原著に記載の換算値。

注2) 炭酸水素カリウムの式量 100.12 g に各群投与量 (mmol/kg 体重/日) を乗じて換算し、g/kg 表記とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 のとおりである。

表 6 毒性所見

投与群	4 週間投与試験		13 週間投与試験	
	雄	雌	雄	雌
4%	所見なし		・腎臓：oncocytic tubule ^注	
			・副腎：球状帯肥大	
2%以上	所見なし		所見なし	

注) 原著においては、慢性進行性腎症 (CPN) に伴う病変で再生性又は機能性の尿細管過形成であるとされ、好酸性顆粒を細胞質に含む巨大上皮細胞のある尿細管が特徴的で、拡張した腔に突き出た肥大細胞がよく見られるとされている。

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・2%及び4%投与群で飲水量が増加した。
- ・雄で尿量が減少傾向、尿比重が増加傾向であった。Lina ら (2004) は、摂取した塩の排泄による影響と考察している。
- ・2%及び4%投与群で尿 pH 及び尿中のカリウム排泄量が増加した。Lina ら (2004) は、摂取した不要なカリウムが排出されるためと考察している。
- ・2%及び4%投与群で血中の塩基及びカリウムが増加傾向であった。
- ・腎臓重量は増加傾向であったが、用量相関性はなかった。

なお、期間中の死亡はなく、一般状態、体重及び血液学検査で異常は確認されなかった。

Lina ら (2004) は、腎臓の尿細管の変化について、加齢ラットに通常見られる変化であると説明し、投与期間が 30 か月間と長くなっても増悪していないと考察している。また、膀胱以外については、被験物質投与は腫瘍の発生 (種類、発生率、多重度若しくは腫瘍の出現時期又は良性対悪性腫瘍の比率) に影響を及ぼさないと結論付けている。(参照 46)

本ワーキンググループは、本試験で認められた副腎球状帯肥大については、血中カリウム値の上昇傾向により、カリウム排泄作用のあるアルドステロンの分泌が刺激されたためと考えた。腎臓の oncocytic tubule については、発生頻度からは投与による影響と考えられるが、病変の詳細が不明である上、投与期間が長くなっても増悪していないこと (後述 b. (a)) を踏まえると、毒性学的意義が低いと考えた。以上のとおり、ラットにおいては 4%投与群で毒性が発現しているが、それらは酸塩基や電解質のバランスの異常を引き

起こすような高用量で実施されている本試験で認められた所見であって、炭酸水素カリウムの添加物としての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

なお、EFSA (2012) は、ラットの副腎（球状帯肥大）及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）の変化はラットにアルカリ性の食餌を摂取させた場合の周知の毒性影響であり、ヒトへの外挿性はない変化としている。（参照47）

b. 参考資料

2. 毒性 (P15) のとおり、添加物「炭酸水素カリウム」の毒性については、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性学的な情報が十分得られると判断したこと又は腫瘍性病変に限定して評価がなされた試験であること並びに毒性学的に有意な所見が認められていないことから、以下の知見については、参考資料とした。

(a) ラット 18 か月間及び 30 か月間反復経口投与試験 (Lina ら (2004) ; EFSA (2012) 及び CIR(2016)にて引用)

Wistar ラット（雌雄、各群 15～50 匹）に、炭酸水素カリウムを 0、2 及び 4%の用量で、18 か月間及び 130 週間（雄は 122 週間¹²）混餌投与して毒性を評価する試験が実施されている。

その結果、副腎球状帯肥大（18 か月間投与試験の 4%投与群（雌雄）、30 か月投与試験の 2%以上の投与群（雄）及び 4%投与群（雌））、腎臓の oncocytic tubule（2%以上の投与群（雌雄））、膀胱の尿路上皮過形成（18 か月間投与試験の 2%以上の投与群（雄）並びに 4%投与群（雌）並びに 30 か月投与試験の 2%以上の投与群（雌雄））が認められた。

Lina ら (2004) は、腎臓の尿細管の変化について、加齢ラットに通常見られる変化であると説明し、投与期間が 30 か月間と長くなっても増悪していないと考察している。また、膀胱以外については、被験物質投与は腫瘍の発生（種類、発生率、多重度若しくは腫瘍の出現時期又は良性対悪性腫瘍の比率）に影響を及ぼさないと結論付けている。（参照 46）

本ワーキンググループは、副腎球状帯肥大及び腎臓の oncocytic tubule については、前述の a. と同様に考えた。また、膀胱の尿路上皮過形成については、ラットにアルカリ性の食餌を摂取させた場合に起こる尿中 pH の上昇に伴う変化であることから、ヒトへの外挿性はないと考えた。

(b) ラット 4 週間、13 週間、78 週間及び 130 週間反復経口投与試験 (Lina ら (1994) ; CIR (2016) にて引用)

Wistar ラット（雌雄、各群 10～50 匹）に、炭酸水素カリウムを 0、2 及び 4%の用量で、4 週間、13 週間、78 週間及び 130 週間（雄は 121 週間）混餌投与して尿の性状並びに腎臓及び膀胱の病理変化を評価する試験が実施されている。

その結果、78 週間投与試験（2%以上の投与群（雄）及び 4%投与群（雌））並びに 130 週間投与試験（2%以上の投与群（雌雄））において、尿路上皮過

¹² 雄は 2%投与群の死亡率が 70%となったため 122 週で試験を終了した。

形成が、130 週間投与試験において 4%投与群（雌）に移行上皮乳頭腫が認められた。

Lina ら（1994）は、長期の高用量アルカリ性物質の摂取で膀胱に病変が生じやすくなることはラットにおける一般的な知見であるとしている。（参照48）

本ワーキンググループは、膀胱の尿路上皮過形成及び移行上皮乳頭腫については、ラットにアルカリ性の食餌を摂取させた場合に起こる尿中 pH の上昇に伴う変化であることから、ヒトへの外挿性はないと考えた。

② 炭酸カリウム

炭酸カリウムを被験物質とした反復投与毒性試験に関する知見は提出されていない。

（3）毒性のまとめ

添加物「炭酸水素カリウム」は、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかの場合」に該当すると判断したことを踏まえ、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

炭酸水素カリウムの遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験（Lina ら（2004））において、副腎球状帯肥大及び腎臓の *oncocytic tubule* が認められたが、これらは酸塩基や電解質のバランスの異常を引き起こすような高用量で実施されている試験で認められた所見であって、炭酸水素カリウムの添加物としての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

3. ヒトにおける知見

（1）炭酸水素カリウム

指定等要請者は、炭酸水素カリウムに関するヒトにおける知見は多いが、骨形成の促進や尿路結石の改善、高血圧の予防等の有用性を検証した試験結果であり、NOAEL を設定可能な試験成績はないとしている。ただし、以下の報告では、炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日投与しても毒性所見は認められていないと説明している。（参照 2）

① 介入研究（Sebastian ら（1994））

閉経後女性（18 名、カルシウム 11 mg/kg 体重/日、タンパク質 1.6 g/kg 体重/日を食事で摂取¹³）に、6 日間の対照（無投薬）期間後に炭酸水素カリウム 100～200 mg/kg 体重/日¹⁴を 18 日間経口摂取させ、その後 12 日間の回復期間を設ける試験が実施されている。それぞれの期間において、血中及び尿中のカルシウム、無機リン等のミネラル濃度並びに血中 pH、二酸化炭素、クレアチニン及び尿中ヒドロキシプロリン濃度を測定した。

¹³ 食事摂取量として、カルシウム 652 mg/60 kg 体重/日、タンパク質 96 g/60 kg 体重/日からそれぞれ算出

¹⁴ 炭酸水素カリウム投与量が 60～120 mmol/60 kg 体重/日であることから、炭酸水素カリウムの式量（100.12）を用いて算出

その結果は、以下のとおりである。(参照49)

- ・尿中には全期間を通して食事から摂取した以上のカルシウム及び無機リンが排泄されたが、炭酸水素カリウムの投与期間には両物質の排泄量は有意に減少した。
- ・回復期間のカルシウム及び無機リンの尿中排泄量は、投与期間と比して有意に増加した。
- ・炭酸水素カリウムの投与期間の血清オステオカルシン濃度は有意に増加し、尿中ヒドロキシプロリン量は有意に減少した。

本ワーキンググループは、本試験は炭酸水素カリウムの骨形成の促進に関する報告であり、毒性所見についての報告はなかったことから、本試験の結果から NOAEL を設定することはできないと考えたが、ヒトが炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

② 介入研究 (Grinspoon ら (1995))

絶食下の女性 (18~26 歳、14 名) に、炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日 (ただし最大 15.0 g/人/日まで) 又は塩化カリウム 1.9 g/人/日 (対照) を 4 日間経口摂取¹⁵させ、ミネラルの変化や骨形成及び骨吸収の変化を測定する試験が実施されている。投与期間中は、カルシウムを除く必須ビタミンやミネラルの補給のため、マルチビタミンと、高尿酸血症を予防するためのアロプリノール (200 mg/人/日) を毎日投与した。投与開始前 (試験 1 日) と投与終了後 (試験 5 日) に採血し、血清中のカルシウム並びに骨形成のマーカーであるオステオカルシン及びプロコラーゲン C 末端プロペプチド (PICP) の濃度を測定した。また、試験 1~2 日及び 4~5 日に 24 時間蓄尿し、尿中のカルシウム並びに骨吸収のマーカーであるピリジノリン及びデオキシピリジノリンの尿中排泄比¹⁶を算出した。

その結果は、以下のとおりである。(参照50)

- ・血清中のオステオカルシン及び PICP の濃度は、両投与群ともに有意に減少したが、両群間に有意差はなかった。
- ・尿中のピリジノリン及びデオキシピリジノリン排泄量は塩化カリウム群でともに有意に減少した。一方、炭酸水素カリウム群では有意差はなかった。
- ・投与後の血清中炭酸水素イオン濃度は両群ともに有意に低下したが、塩化カリウム群で炭酸水素カリウム群に比して有意に低かった。
- ・静脈血の pH は塩化カリウム群では有意に低下したが、炭酸水素カリウム群では明らかな差はなかった。
- ・尿中カルシウム排泄量は、塩化カリウム群で有意に増加したのに対し、炭酸水素カリウム群では明らかな変化はなかった。
- ・血清中総カルシウム量は、塩化カリウム群で有意に増加したのに対し、炭酸水素カリウム群では増加はしたが、有意差はなかった。

本ワーキンググループは、本試験は絶食時の骨代謝における炭酸水素カリウ

¹⁵ 経口摂取量として、炭酸水素カリウム 2 mEq/kg 体重/日 (ただし最大 150 mEq/人/日まで)、塩化カリウム 25 mEq/人/日から、炭酸水素カリウムの式量 (100.12)、塩化カリウムの式量 (74.55)、それぞれ価数 1 を用いて算出

¹⁶ それぞれの測定値をクレアチニン量で割った値

ム投与の影響に関する報告であり、毒性所見についての報告はなかったことから、本試験の結果から NOAEL を設定することはできないと考えたが、ヒトが炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

(2) 炭酸カリウム

炭酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見は確認できなかった。

IV. 国際機関等における評価

1. 我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「炭酸水素カリウム」の評価はなされていない。カリウムについては、食品安全委員会は、添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」(2020)において、以下のように評価している。

「カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量(18歳以上の男女で2,600~3,000 mg/人/日以上)が定められていること並びに添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量(1.17 mg/人/日)が現在のカリウムの推定一日摂取量(2,362 mg)の0.050%と非常に少ないことを総合的に評価し、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。」(参照51)

2. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

1967年にFAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)において、炭酸水素カリウムの中和剤及び膨張剤としての使用に関する評価が行われた結果、添加物由来の陽イオンによる栄養学的な影響や総一日摂取量が考慮されている場合、適正製造規範(GMP)下での炭酸水素カリウムの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかったとしている。(参照52、53)

(2) 米国における評価

1975年にFDAにおいて、炭酸水素カリウムに関する評価が行われた結果、現在の使用量又は今後想定される使用量においてハザードが疑われるような根拠は示されていないとしている。(参照54)

(3) 欧州における評価

EFSAによる炭酸水素カリウムの添加物としての安全性評価は確認できなかった。

(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関(FSANZ)による炭酸水素カリウムの安全性評価は確認できなかった。

V. 食品健康影響評価

炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離する。炭酸水素イオンは二酸化炭素となり大部分が揮散する。また、カリウムイオンは、大部分が酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去される。

添加物「炭酸水素カリウム」の摂取量推計等については、ぶどう酒に対して、最大 3.5 g/L の除酸を行う場合に必要な炭酸水素カリウム量は、3.18 g/L であり、過大な見積りとなる可能性はあるが、これが全て残存したと仮定した場合の一日摂取量を推計した。飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) から、添加物「炭酸水素カリウム」の一日摂取量は、2.7 mg/kg 体重/日と推計した。ただし、前述のとおり、炭酸水素カリウムはぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、それぞれ揮散及び除去されることから、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えられる。

炭酸水素カリウムに係る知見が限定的であることから、炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も併せて、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

炭酸水素カリウムの体内動態については、胃内で炭酸水素イオン又は炭酸イオン及びカリウムイオンに解離し、炭酸水素イオン及び炭酸イオンは、二酸化炭素になり吸収される。二酸化炭素は胃壁細胞内で水と反応して炭酸水素イオンを生成して血中に取り込まれ、余剰の炭酸水素イオンは腎臓から排出される。また、カリウムイオンは、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り、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排泄され、恒常性が維持されている。

本ワーキンググループは、添加物「炭酸水素カリウム」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断し、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

炭酸水素カリウムの遺伝毒性については、認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験 (Lina ら (2004)) において、副腎球状帯肥大及び腎臓の *oncocytic tubule* が認められたが、これらは酸塩基や電解質のバランスの異常を引き起こすような高用量で実施されている試験で認められた所見であって、炭酸水素カリウムの添加物としての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

本ワーキンググループは、炭酸水素カリウムについての毒性に係る知見を検討した結果、添加物「炭酸水素カリウム」については、遺伝毒性、反復投与毒性の懸念はないと判断した。

以上のことから、本ワーキンググループは、添加物「炭酸水素カリウム」について、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、ADI を特定する必要はないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
CIR	Cosmetic Ingredient Review：化粧品成分レビュー
CPN	Chronic Progressive Nephropathy：慢性進行性腎症
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学品庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PICP	procollagen carboxyl-terminal propeptide：プロコラーゲン C 末端プロペプチド

< 参照 >

- 1 厚生労働省：「炭酸水素カリウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 811 回食品安全委員会，2021
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：炭酸水素カリウムの食品添加物新規指定のための概要書，2021
- 3 大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭編：化学大辞典，1989；1370
- 4 Pub Chem: Potassium bicarbonate. National Center for Biotechnology Information
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/516893#section=Information-Sources> (アクセス日：2020/7/27)
- 5 EFSA (European Food Safety Authority): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance potassium hydrogen carbonate. EFSA Journal, 2012; 10(1): 2524:
- 6 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): POTASSIUM HYDROGEN CARBONATE
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-338.pdf (アクセス日：2020/12/14)
- 7 FDA (Food and Drug Administration): § 184.1613 Potassium bicarbonate. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) Title 21 Part184, Subpart B, 2020
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1613> (アクセス日：2020/07/22)
- 8 Dharmadhikari M: Chemical Deacidification of Musts and Wines. OHIO GRAPE-WINE SHORT COURSE, 2001; 1-10
- 9 財団法人 日本醸造協会：新版・醸造成分一覧表，1977；279-83，292-3，298-303
- 10 林正弘，谷川原祐介編：生物薬剤学（改訂第 3 版），2015
- 11 独立行政法人酒類総合研究所：付録 1.炭酸水素イオン存在比，2021.
- 12 財団法人 日本醸造協会：醸造物の成分，1999；294-9，306-7，344-5
- 13 TULANE UNIVERSITY: Calcium, Magnesium & Na Bicarbonate. PharmWiki, 2009
<http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antacids>
(アクセス日: 2018/11/08)
- 14 EU (European Union): COUNCIL REGULATION (EEC) No 1678/77 of 19 July 1977 supplementing Regulation (EEC) No 816/70 by introducing new provisions relating to oenological practices and processes. Official Journal of the European Communities, 1977; L187/10
- 15 ChemicalBook: Potassium bicarbonate. 2017
https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3260704.htm
(アクセス日: 2021/1/25)
- 16 NOMACORC: Technical Letter. 06: 1-3
<http://www.infovin.net/doc/nomacorc/NomacorcTechnicalletter6EN.pdf> (アクセス日: 2020/11/10)
- 17 山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会：山梨県ワイン製造マニュアル，2016；34-5，40-1，48，99-106，189
- 18 CODEX: Potassium hydrogen carbonate (501(ii)). GSFA Online Food Additive Details

<http://www.fao.org/gsfaonline/additives/details.html?id=200>

(アクセス日 : 2019/6/6)

- 19 FDA (Food and Drug Administration): § 24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) Title 27 Part 24 Subpart L
https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3fc47057afdcbbdea7dea6a454a05b9b&mc=true&node=se27.1.24_1246&rgn=div8 (アクセス日 : 2020/9/7)
- 20 EC (European Commission): Regulation (EC) No. 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food Additives. Official Journal of the European Union, 2008; 354:1-11, 22, 55-62
- 21 EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 2011; 295:1-8, 37-42
- 22 EU (European Union): COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 203/2012 of 8 March 2012 amending Regulation (EC) No 889/2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007, as regards detailed rules on organic wine. Official Journal of the European Union, 2012; 71: 42-7
- 23 EU (European Union): DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Communities, 2002; 183: 51-7
- 24 FSANZ (Food Standard Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00710, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00710> (アクセス日 : 2020/9/7)
- 25 FSANZ (Food Standard Australia New Zealand): STANDARD 4.5.1 WINE PRODUCTION REQUIREMENTS (Australia only), F2020C00202, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202> (アクセス日 : 2020/9/07)
- 26 独立行政法人 国立健康・栄養研究所：食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書追加資料，2010；1，22-3，30-4
- 27 Kita T, and Melliwol G: お酒テクニカルコラム 「ガス入りのお酒」, Sake Utsuwa Research, 1999～2004
- 28 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2020 年
- 29 国税庁：第6表 酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別），平成30年度分酒税課税関係等状況表，2018 年
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm>
(アクセス日 : 2020/10/30)
- 30 Coulter A: The tricks and traps of deacidification. Australian & New Zealand Grapegrower & Winemaker, 2017; 642: 56-7
https://www.awri.com.au/industry_support/winemaking_resources/frequently_asked_questions/deacidification/ (アクセス日 : 2019/5/14)
- 31 Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, and Nury FS: Wine analysis and production (The Chapman & Hall Enology Library), 1995; 84-5, 229-30
- 32 ECHA (European Chemicals Agency): Potassium hydrogencarbonate, Toxicological information

-
- <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/2/1>
(アクセス日：2020/9/30)
- ³³ ECHA (European Chemicals Agency): Potassium carbonate, Toxicological information
<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15221/7/2/2>
(アクセス日：2020/9/30)
- ³⁴ NOMACORC: Technical Letter. 06: 1-3
<http://www.infovin.net/doc/nomacorc/NomacorcTechnicalletter6EN.pdf> (アクセス日：2020/11/10)
- ³⁵ 坂井 建雄、岡田 隆夫: 系統看護学講座 専門基礎分野 人体の構造と機能[1]
解剖生理学 (第10版), 2019: 59-61, 80, 258-9
- ³⁶ ECHA (European Chemicals Agency): Potassium hydrogencarbonate, Toxicological information
<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/2/1>
(アクセス日：2020/9/30)
- ³⁷ Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Burgell RE, Muir JG, and Gibson PR: Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019; 16: 733-47
- ³⁸ 市川厚 監修、福岡 伸一 監訳: マッキー 生化学 (第3版) 一分子から解き明かす生命, 2003; 72-7
- ³⁹ 食品安全委員会: 添加物評価書「硫酸カリウム」, 2013年1月
- ⁴⁰ Litton Bionetics, Inc: Mutagenicity Evaluation of FDA 75-90 Potassium Bicarbonate. 1977; 1-20
- ⁴¹ The 2016 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel members: Safety Assessment of Simple Carbonate Salts as Used in Cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review*, 2016
- ⁴² Litton Bionetics, Inc: MUTAGENIC EVALUATION OF COMPOUND FDA 73-76 000584087 POTASSIUM CARBONATE. 1975; 1-14
- ⁴³ Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology: EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CARBONATES AND BICARBONATES AS FOOD INGREDIENTS. Prepared for Bureau of Foods Food and Drug Administration, 1975; 1-23
- ⁴⁴ 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. *Fd Chem. Toxic.*, 1984; 22(8): 623-36
- ⁴⁵ ECHA (European Chemicals Agency): Potassium hydrogencarbonate, Genetic toxicity: in vitro. 1984.
<https://echa.europa.eu/cs/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/7/2>.
(アクセス日：不明)
- ⁴⁶ Lina BAR, and Kuijpers MHM: Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH₄Cl, KHCO₃, or KCl. *Fd Chem. Toxic.*, 2004; 42:135-53
- ⁴⁷ EFSA (European Food Safety Authority): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance potassium hydrogen carbonate. *EFSA Journal*, 2012; 10(1): 2524
- ⁴⁸ Lina BAR, Hollanders VMH, and Kuijpers MHM: The role of alkalizing and neutral potassium salts in urinary bladder carcinogenesis in rats.

Carcinogenesis, 1994; 15(3): 523-37

- ⁴⁹ Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, and Morris RC Jr. et al.: Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. The New England Journal of Medicine, 1994; 330: 1776-81
- ⁵⁰ Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, Coggins C, and Klibanski A: Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995; 80(12): 3628-33
- ⁵¹ 食品安全委員会：添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」，2020年9月
- ⁵² JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): SPECIFICATIONS FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES. Wld Hlth Org. tech. Rep. Ser., 1965; 339
- ⁵³ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 40A, B, C, WHO/Food Add. /67.29, 1967
- ⁵⁴ FDA (Food and Drug Administration): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CARBONATES AND BICARBONATES AS FOOD INGREDIENTS. 1975