

(案)

添加物評価書

フェロシアン化カリウム

令和3年（2021年）10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
1	
2	
3	○審議の経緯..... 2
4	○食品安全委員会委員名簿..... 2
5	○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
6	委員名簿..... 2
7	要 約..... 4
8	I. 評価対象品目の概要..... 5
9	1. 用途..... 5
10	2. 名称等..... 5
11	3. 化学式..... 5
12	4. 式量..... 5
13	5. 性状等..... 6
14	6. 製造方法..... 6
15	7. 安定性..... 7
16	8. 起源又は発見の経緯等..... 7
17	9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴..... 7
18	10. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 11
19	11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 13
20	II. 一日摂取量の推計等..... 14
21	1. 現在の摂取量..... 14
22	2. 使用基準改正後の摂取量..... 16
23	III. 安全性に係る知見の概要..... 21
24	1. 体内動態..... 24
25	2. 毒性..... 47
26	3. ヒトにおける知見..... 64
27	IV. 国際機関等における評価..... 66
28	1. 我が国における評価..... 66
29	2. 国際機関等における評価..... 66
30	V. 食品健康影響評価..... 68
31	1. フェロシアン化カリウム..... 68
32	2. シアン化物イオン..... 70
33	3. カリウムイオン..... 69
34	<別紙：略称>..... 71
35	<参照>..... 72
36	

1 ○審議の経緯

2021年5月26日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和3年5月26日厚生労働省発食0526第1号）、関係書類の接受

2021年6月1日 第818回食品安全委員会（要請事項説明）

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27日 第3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10月13日 第5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

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （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

6 （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

5

7

8 ○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
9 委員名簿

10 （2021年~~9~~4月~~30~~1日~~まで~~から）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
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）

北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 生殖・発生毒性研究室 室長）

11

12 （2021年10月1日から）

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

<専門参考人>

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附付属 ワイン科学研究センター長）
瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研
究所 栄養疫学・食育研究部長）
北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 生殖・発生毒性研究室 室長）

要 約

1
2
3
4
5

製造用剤として使用される添加物「フェロシアン化カリウム」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。

事務局より：

本項目「要約」は、「V. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

6
7
8

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 製造用剤（参照1、2）【委員会資料、概要書】

4

5 2. 名称等

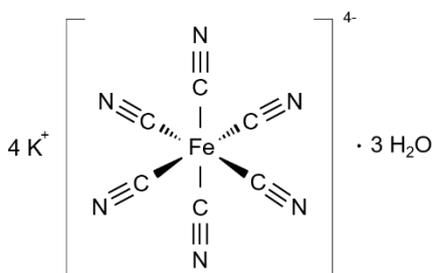
6 和名：フェロシアン化カリウム¹

7 (別名：ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸カリウム)

8 英名：Potassium ferrocyanide（参照 1、3、4）【委員会資料、1、3】

9

10 3. 化学式



11 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (三水和物)²

12 (参照 1、3、5)【委員会資料、1、29】

13

多田専門委員：

添加物「フェロシアン化カリウム」は三水和物ですが、添加物の名称の和名の肩に番号が付されていることにより、この品目が無水のフェロシアン化カリウムであるような印象を与えてしまうと思います。

CAS 番号は、3.化学式の項の、分子式の肩に記載する方が良いと思います。分子式は三水和物と異なりますが、注記の説明で「～（無水）として」と記載しており、誤解されにくく問題ないと思います。

事務局より：

CAS 番号について、「3. 化学式」の項に移動しました。

14

15 4. 式量

16 422.39（三水和物）（参照 3）【1】

17

¹ ~~CAS 登録番号：13943-58-3（フェロシアン化カリウム（無水）として）（参照 2、3）【概要書、1】~~

² CAS 登録番号：13943-58-3（フェロシアン化カリウム（無水）として）（参照 2、3）【概要書、1】

1 5. 性状等

2 今般、厚生労働省に**添加物**「フェロシアン化カリウム」³の規格基準の改正を要
3 請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）は、**添加物「フェロシアン化カ**
4 **リウム」**その成分規格について、「現在の成分規格から変更はない。」としている。
5 現在の成分規格では、性状として「本品は、黄色の結晶又は結晶性の粉末である。」
6 とされている。（参照 2、3）【概要書、1】

7 **事務局より：**

評価書全体において、フェロシアン化カリウムの水和物と無水物を区別した記載に修正しました。また、添加物「フェロシアン化カリウム」は、I. 3. 及び 4. のとおり三水和物ですが、本評価書では、指定添加物としてのフェロシアン化カリウムを表す場合には、I. 2. の和名に括弧を付して「フェロシアン化カリウム」と記載しました。

8 **【第2回WGにてご確認済み】**

多田専門委員：

今回は使用基準改正要望であり、要請者は「現在の成分規格から変更はない。」としており、成分規格案の改正提案はされていないので、そのことを踏まえた書きぶりに変更してください。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。

9

10 6. 製造方法

11 規格基準改正要請者は、**添加物**「フェロシアン化カリウム」の製造方法について、「粗製シアン化ナトリウムと硫酸鉄（Ⅱ）との加熱反応後再結晶によりフェロシアン化ナトリウムを得る。得られたフェロシアン化ナトリウムと水酸化カルシウムとの反応でカルシウム塩とした後、塩化カリウムと炭酸カリウムを添加する。」
12 又は、「シアン化カルシウムと硫酸鉄（Ⅱ）を加熱反応（>100℃）させて得られる
13 溶液から不溶性物質を除去する。その後、塩化カリウムを添加することで生成した
14 フェロシアン化カリウムカルシウムの沈殿に炭酸カリウムを添加し、カリウム
15 塩として溶解させた上で不溶化した炭酸カルシウムの沈殿を除去し、急速冷却す
16 る」としている。（参照 2、5）【概要書、29】

17
18
19
20

³ 本評価書では、指定添加物としてのフェロシアン化カリウムを表す際には、「フェロシアン化カリウム」と表記し、また指定添加物「フェロシアン化ナトリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」も同様に表記した。

1 7. 安定性

2 規格基準改正要請者は、直射日光を避け乾燥した冷所に保管した場合には安定
3 であり、60℃以上で水和水が失われると説明している。(参照 2、6)【概要書、41】

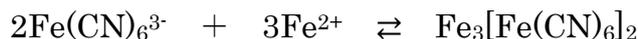
5 8. 起源又は発見の経緯等

6 規格基準改正要請者は、ぶどう酒中の過剰な鉄の除去方法の一つとして、1903
7 年にドイツの化学者 Möslinger によって発見されたと説明している。(参照7)【概
8 要書、9】

10 9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

11 ア 規格基準改正要請者は、フェロシアン化カリウムの溶解度は 28.01 g/100 g
12 (無水物として) (34.9℃、水) であり、ぶどう酒中 (一般的な pH3.0~4.0)
13 で溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると説明し
14 ている。(参照 2、8、9)【概要書、58、42】また、式 1 のとおりフェロシ
15 アン化物イオン ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$) は鉄イオン (Fe^{3+}) と結合して不溶性のフェロシ
16 アン化鉄 (Ⅲ) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) を形成し、おり引きやろ過により除去さ
17 れると説明している。(参照 2、10)【概要書、45】なお、実際には、Moreno
18 ら (2012) によると、式 2 のとおり、ヘキサシアノ鉄 (Ⅲ) 酸イオン
19 ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$) への酸化に伴い、 Fe^{3+} が Fe^{2+} へ還元され、フェロシアン化鉄
20 (Ⅲ) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) 及びヘキサシアノ鉄 (Ⅲ) 酸鉄 (Ⅱ) ($\text{Fe}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$)
21 の混合物が生じるとされている。さらに、式 3 のとおり、フェロシアン化物
22 イオン ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$) は Fe^{2+} と結合してフェロシアン化鉄 (Ⅱ)
23 ($\text{Fe}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を生じ、また、銅や亜鉛と反応して $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ や
24 $\text{Zn}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を形成するが、これらの反応は式 1 のフェロシアン化鉄 (Ⅲ)
25 ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) 形成よりも速いとされている。(参照 10)【45】銅や亜鉛と
26 の反応生成物も、おり引きやろ過により除去されるとされている。(参照 2)
27 【概要書】

28



29

30 国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) では、予備試験によりフェロシアン化カ
31 リウムの使用量を決定すること及び本処理では処理後のぶどう酒に余剰のフ
32 ェロシアン化物及びその誘導体が残存していないことを確認することが規定
33 されていること並びに Moreno ら (2012) では、予備試験により使用量を決

1 定することが記載されていることを踏まえ、規格基準改正要請者は、基本的
2 にはぶどう酒中にフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないと説明
3 している。(参照 2、11、10)【概要書、2、45】また、Ribereau-Gayon ら
4 (2006)において、予備試験の後、余剰のフェロシアン化物が存在しないこ
5 とを鉄ミョウバンを用いて確認することが記載されているほか、Teodorescu
6 ら(1960)において、フェロシアン化物によって過剰に鉄を除去しないよう
7 に4 mg/Lの鉄を残すことが記載されている。(参照12、13)【51、追1】

8 イ 規格基準改正要請者は、フェロシアン化物イオンが酸性条件下又は光ばく
9 露条件下のぶどう酒中において分解し、シアン化物イオンを生成する可能性
10 が考えられるものの、Chadwick ら(1966)において水溶液中におけるフェ
11 ロシアン化物イオンの解離定数が $10^{-35}M$ とされ、シアン化物イオンと鉄イオ
12 ンの結合は一般的に強固であること、フェロシアン化物イオンの分解におけ
13 る活性化エネルギーが約 23.2 kcal/mol と高いこと及びぶどう酒は一般的に遮
14 光性が高い瓶で保存されることを踏まえ、シアン化物イオンの生成について
15 は無視できる程度であると説明している。また、ぶどう酒中ではシアン化物
16 イオンは、水分子、ケトン及びアルデヒドと反応して消失していくと説明し
17 ている。(参照 2、14、15、12、16、17、10、20)【概要書、52、59、51、
18 60、61、45、11】

19 Clark ら(2015)は、ワインがシアン化物で汚染される危険を考慮し、一
20 般的にフェロシアン化カリウム処理後のぶどう酒には鉄が残留することが求
21 められており、残留シアン化物濃度が測定されるとしている。(参照18)【追
22 3】

23 Gail ら(2000)は、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるので、
24 フェロシアン化物イオンの毒性はほとんど発現しないとしている。(参照16)
25 【60】

【第3回WGにてご確認済み】

【第2回WGと同様の記載】

事務局より：

使用基準改正案には、ぶどう酒中での残存基準(0.001 g/L)が規定されているものの、
残存することで効力を発揮するような添加物とは異なり、上記のような使用方法の下で
は、フェロシアン化物はぶどう酒中にほとんど残存しないと考えるよろしいでしょうか。

奥田専門参考人：

【2】では、c) The main operation should be followed by an examination of the treated
wine, to determine the absence of an excess of ferrocyanide or its derivatives.とあり、「添

加後」の確認を要求していると読めます。従って、評価書案の記述は訂正が必要かもしれませんが。一方で、添加後に過剰の ferrocyanide が無いことを証明する方法の記述がありません。

【51】(100 ページ) では、予備試験の後、Iron Alumina で余剰の ferrocyanide が無いことを確認するようにとあります。残念ながら、本反応の溶解度などが調べられておりません。

【追 1】(Potassium Ferrocyanide Wine Treatment: A Controversial, Yet Necessary Operation) では、余剰の ferrocyanide が発生しないように The Ștefan Teodorescu Method では 4 mg/L の鉄を残すようにとあります。

【追 2】(Concepts in Wine Technology Small Winery Operations) 米国では GRAS により残量 1 mg/L の基準が適応される旨が、教科書にも記載されています。

以上の状況を鑑みて、残存量は極微量であり、1 mg/L はそれほど問題になる量とは思いませんでした。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正いたしました。また、【51】及び【追 1】の記載を本文に記載いたしました。なお、【追 2】の内容は P7「諸外国等における使用状況」に同様の記載がありましたので、本項目には記載しませんでした。

松井専門委員：

ぶどう酒中の鉄濃度は大きく変動しますので、概要書にも示されているように「事前に試験を行い、十分検討した上で使用量を決定する」ことが行われるはずで、事前試験でどのような分析方法を使うかが重要だと思います。Moreno ら (2012) では、事前試験における分析法として不溶性のフェロシアン化鉄 (青色) 沈殿の有無による定性試験による確認、または鉄含量からの使用量推定が示されていると思いますが、これは概要書の分析方法とは異なります。測定法が違くと、結果が異なることもあると思います。

小規模な事前試験が実際に使用された場合を再現できるならば、問題ないですが、実際はどうかをご専門の先生にご確認ください。

奥田専門参考人：

海外でもステンレスタンクが標準になり、鉄・銅混濁は問題にならなくなりました。従って、海外からバルクワインを輸入する際も、フェロシアン化カリウムの残存をチェック

する必要は無いようです。大手のメーカーの技術者に聞いてみても、フェロシアン化カリウムの残存試験の詳細については情報が得られておりません。

【2】の記述のように、予備試験で濃度を決めたのちに、実際に多量のワインに添加し (main operation), その残存量を確認することが要求されていると思いましたが、現場でどのように行われているのかについて、情報がありません。

エノログの資格を持った人が、作業をするように記載がありますので、エノログの教科書を探してみましたが、教科書自体が見つかりませんでした。

松井先生の指摘の通り、方法が異なれば、結果も異なってきます。また、下記のリンクの文献にもあるように、反応は複雑で、タンパク質やタンニンを含むワインの中での微量な分析が難しいのかもしれない。

<http://hilgardia.ucanr.edu/Abstract/?a=hilg.v22n14p451>

【第3回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

奥田専門参考人、松井専門委員のコメントにありますように、分析法が異なれば得られる値が異なる可能性が有ります。一方、国外規格における使用基準の確認にどのような分析法を用いることとされているかについて、明確な情報が見当たりません。国外規格における残存量の基準はフェロシアン化物あるいはフェロシアン化カリウムとして示されています。フェロシアン化カリウムの残存量を測定する分析法としては、総シアンを求めてフェロシアン化物の量を算出する方法の他、奥田先生が【51】について、松井先生が【45】についてコメントされている Iron Alumina (Iron alum) の添加により生じるフェロシアン化鉄 (青色) を確認する方法の様に、フェロシアン化物を対象とした測定法も考えられます。米国では、残留量が 1ppm を超えないこととされていますが、分析法の情報について、ご確認いただけますでしょうか。なお、現在、国内において、食塩中のフェロシアン化物の通知分析法 (平成 14 年 7 月 12 日付食発第 0712001 号食品保健部長通知における別添試験法) として、フェロシアン化物を硫酸鉄 (II) 溶液によりフェロシアン化鉄 (III) として吸光度により値を求める方法が設定されており、検出限界はフェロシアンイオンとして 0.5mg/kg とされています。

松井専門委員：

概要書にもいくつか分析法が例示されています (P17)。検出下限が残存基準を下回れば問題ないものと考えます。現行の「食塩中のフェロシアン化物の通知分析法」が適用できれば良いと思います。

事務局より：

奥田専門参考人より、EU での残留鉄の測定方法について追加情報をいただきましたので、机上配付資料として添付します。

【第2回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

「不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成」という記載について、どこまで書くかですが、Morenoら（2012）は「However, in practice it is not so simple」としており、Fe²⁺への還元、フェロシアン化鉄（Ⅱ）や銅・亜鉛塩のより速やかな形成を記載しています。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、追記しました。過不足等についてご指摘いただけますと幸いです。

1

多田専門委員：

概要書とMorenoら(2012)【45】に基づき、文章を見直しました。元の文に基づき、分かりやすくするため、修正案を提案します。

事務局より：

いただいた修正案を反映させていただきました。

2

3 10. 我が国及び諸外国等における使用状況

4 (1) 我が国における使用状況

5 我が国において、フェロシアン化カリウム三水和物は添加物「フェロシアン
6 化カリウム」として指定され、食塩に対して、「フェロシアン化ナトリウム」及
7 び「フェロシアン化カルシウム」との合計で0.020 g/kg（無水フェロシアン化ナ
8 トリウムとして）以下での使用が認められている。（参照 2、19）【概要書、21】

9

10 (2) 諸外国等における使用状況

11 ① コーデックス委員会

12 フェロシアン化物（フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム
13 及びフェロシアン化カルシウム）は、食品添加物に関するコーデックス一般
14 規格（GSFA⁴）のリストに収載され、使用上限は、無水フェロシアン化ナト
15 リウムとして、「食塩」（食品分類 12.1.1）に対しては 14 mg/kg、「食塩代替
16 品」（食品分類 12.1.2）及び「ハーブ、香辛料、香味料及び調味料」（食品分
17 類 12.2）に対しては 20 mg/kg とされている。（参照 2、20）【概要書、11】

18

19 ② 米国における使用状況

20 フェロシアン化カリウムは、一般に安全とみなされる（GRAS）物質とさ
21 れている。（参照 2、21）【概要書、15】

⁴ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

1 また、ワイン醸造規則において、ワインから微量金属又は好ましくない量
2 の硫化物若しくはメルカプタンを除去する目的でフェロシアン化物⁵を用いる
3 場合は、最終製品において残留量（フェロシアン化物の不溶性及び可溶性残
4 留分の合計）が 1ppm を超えないこと及びワインの基本的な特徴が変化して
5 いないことが規定されている。（参照 2、22）【概要書、16】
6

【第2回WGにてご確認済み】

多田専門委員：

「最終製品において残留量が 1ppm を超えないこと」→「最終製品において残留量（フェロシアン化物の不溶性及び可溶性残留分の合計）が 1ppm を超えないこと」とする方が良いように思いますがいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。

7
8 ③ EU における使用状況

9 フェロシアン化物（フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム
10 及びフェロシアン化カルシウム）は、「食塩及び食塩代替品」（食品分類 12.1）
11 に対して 20 mg/kg（無水フェロシアン化カリウムとして）までの使用が認め
12 られている。（参照 2、23）【概要書、13】

13 また、欧州連合（EU）域内で適用される醸造規則において、フェロシアン
14 化カリウムは、ワインに対して安定剤としての使用が認められている。なお、
15 使用に当たっては、ワイン製造の専門家又は専門知識のある技術者の監督下
16 で行うこと、処理後のワインには微量の鉄が含まれている必要があることが
17 規定されている。（参照 2、24）【概要書、4】
18

19 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

20 オーストラリア及びニュージーランドで共通する添加物に関する規則にお
21 いて、食塩及び香味料に対して、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン
22 化ナトリウムの合計で 50 mg/kg までの使用が認められている。（参照 2、25）
23

【概要書、18】

24 また、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
25 規則において、フェロシアン化カリウムは、脱色剤、清澄剤、ろ過助剤及び
26 吸着剤として 0.1 mg/kg まで使用することが認められている。（参照 2、26）
27

【概要書、19】

⁵ 物質名は“Ferrocyanide compounds”とされており、塩種については明記されていない。

1

2 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

3 今般、**添加物**「フェロシアン化カリウム」について、厚生労働省に規格基準改
4 正の要請がなされ、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
5 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
6 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。

7 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、
8 **添加物**「フェロシアン化カリウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正する
9 ことを検討するとしている（参照 1）【委員会資料】

10

11 表 1 **添加物**「フェロシアン化カリウム」の使用基準改正案

改正案	現行
<p>フェロシアン化カリウムは、<u>食塩及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。</u></p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、<u>食塩にあつてはその 1 kg につき 0.020 g 以下でなければならない。</u>ただし、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 1 種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kg につき 0.020 g 以下でなければならない。<u>また、フェロシアン化カリウムは、無水フェロシアン化カリウムとして、ぶどう酒にあつてはその 1 L につき、0.001 g を超えて残存しないように使用しなければならない。</u></p>	<p>フェロシアン化カリウムは、食塩以外の食品に使用してはならない。</p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kg につき 0.020 g 以下でなければならない。ただし、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 1 種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kg につき 0.020 g 以下でなければならない。</p>

12

1 II. 一日摂取量の推計等

2 I. 9. のとおり、ぶどう酒に「フェロシアン化カリウム」を使用した場合、
3 ぶどう酒中で溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、
4 シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウム
5 に加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンの摂取量についても推計を行った。

7 1. 現在の摂取量

8 (1) フェロシアン化カリウム

9 現在の使用基準の下、添加物「フェロシアン化カリウム」は、食塩に対して、
10 「フェロシアン化ナトリウム」、「フェロシアン化カリウム」及び「フェロシアン
11 化カルシウム」の合計で0.020 g/kg（無水フェロシアン化ナトリウムとして）
12 までの使用が認められている。（参照 19）【21】

14 ① ~~-(1)~~ 国内で製造された「フェロシアン化カリウム」の摂取量

15 平成 28 年度厚生労働科学研究による生産量統計に基づいた食品添加物摂取
16 量の推計では、食品向け出荷量及び使用査定量は 0 kg⁶であったとされている。
17 （参照27）【96】

19 ② ~~-(2)~~ 海外で製造されたフェロシアン化カリウムの摂取量

20 規格基準改正要請者は、次の a. ④及び b. ⑤のとおり、食塩に含まれる
21 フェロシアン化物が全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、食品の摂
22 取量に食品中の食塩含有量及び食塩中のフェロシアン化物量を乗じて、現在
23 の食塩からのフェロシアン化カリウム摂取量を合計 0.0302 mg/人/日（無水フ
24 ェロシアン化ナトリウムとして）⁷と推計している。（参照 2）【概要書】

25 【第3回 WG にてご確認済み】

事務局より：

第2回WGでの議論を踏まえ、食塩からの摂取量の推計方法について、説明を追記しまし
た。

27 ① ~~a.~~ 輸入加工食品からの摂取量

28 EFSA の報告におけるフェロシアン化物の使用状況調査によれば、食塩

⁶ 規格基準改正要請者は、平成 28 年度厚生労働科学研究の食品添加物生産量統計における使用査定量は 0 kg であり、0.5 kg 未満は切り捨てられている可能性があるが、仮に 0.5 kg が年間使用されていたとした場合であっても、日本の総人口及び 365 日で除した場合には、0.0000109 mg/人/日となり 0 mg/人/日とみなしても問題ないと説明している。（参照 2）【概要書】

⁷ 無水フェロシアン化ナトリウムの式量を 303.91、無水フェロシアン化カリウムの式量を 368.34 として無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、0.0366 mg/人/日 となる。

1 に対するフェロシアン化物の平均使用量は 9.7 mg/kg⁸であったとされてい
2 る。(参照 5、28) 【100 (29)、101】

3 規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度
4 の輸入加工食品量（輸入の畜産加工食品、水産加工食品、農産加工食品、
5 その他の食料品（塩類は除く）及び飲料の和）は、約 9,387,876 トン/年と
6 なることから、これを日本人口（1 億 2,616 万 7 千人）で除して、輸入加工
7 食品の摂取量を約 203.9 g/人/日と推計している。(参照 2、29、30) 【概要
8 書、97、99】

9 また、令和元年国民健康・栄養調査報告における食塩摂取量（9.7 g/人/日）
10 及び食事量（1,979.9 g/人/日）から、食事時の食塩含有率を約 0.5%と推計
11 し、輸入加工食品の食塩含有率も同様に約 0.5%であると仮定している。
12 （参照 2、31）【概要書、102】

13 以上より、規格基準改正要請者は、海外で加工食品生産に使用される全
14 ての食塩にはフェロシアン化物が含まれると仮定し、輸入加工食品中から
15 のフェロシアン化物の摂取量を 0.0097 mg/人/日（無水フェロシアン化ナト
16 リウムとして）⁹と推計している。(参照 2) 【概要書】

17 18 b. ②—国産食品及び輸入未加工食品からの摂取量

19 新野ら（2003）の調査によれば、日本国内で流通している輸入食塩 54 点
20 中、50 点は定性試験によりフェロシアン化物は陰性であったが、陽性とな
21 った 4 点の含量は平均 1.6 mg/kg（フェロシアン化物イオンとして）であっ
22 たとされている。(参照 32) 【98】

23 規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度
24 の輸入未加工食品量（輸入の畜産食品、水産食品及び農産食品の和）は、
25 約 21,667,802 トン/年となることから、これを日本人口（1 億 2,616 万 7 千
26 人）で除して、輸入未加工食品の摂取量を約 470.5 g/人/日と推計している。
27 （参照 2、29）【概要書、97】また、令和元年国民健康・栄養調査報告にお
28 いて、食事量は 1,979.9 g/人/日であることから、これから輸入加工食品
29 （203.9 g/人/日）及び輸入未加工食品（470.5 g/人/日）の摂取量を差し引い
30 て、国産食品の摂取量を 1,305.5 g/人/日と推計している。(参照 2、31) 【概
31 要書、102】

32 さらに、上記 a. ①と同様に国産食品及び輸入未加工食品の食塩含有率
33 を 0.5%と仮定している。

⁸ 規格基準改正要請者は、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化ナトリウム量として計算に用いているが、原著では、ナトリウム塩換算値であることは明記されていない。しかし、原著では、規制値などが無水フェロシアン化カリウムの換算値で記載されていることから、本ワーキンググループでは、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化カリウム量として計算した。(2、5) 【概要書、29】

⁹ 輸入加工食品の摂取量（203.9 g/人/日）×食塩含有率（0.5%）×食塩中のフェロシアン化物量（9.7 mg/kg）

1 以上より、規格基準改正要請者は、国内で加工食品生産に使用される全
2 ての食塩はフェロシアン化物が含まれる輸入食塩であると仮定し、国産食
3 品及び輸入未加工食品中からのフェロシアン化物の摂取量を 0.0205 mg/人/
4 日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）¹⁰と推計している。【概要書 2】

5
6 本ワーキンググループとしては、規格基準改正要請者の説明を踏まえ、輸
7 入加工食品からの摂取量を $9.7 \times 10^{-3} 0.0097$ mg/人/日（無水フェロシアン化カ
8 リウムとして）⁸、国産食品及び輸入未加工食品からの摂取量を 2.4×10^{-2}
9 0.024 mg/人/日（フェロシアン化カリウムとして）と推計した。過大な見積
10 もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が
11 含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、現在の
12 フェロシアン化カリウムの摂取量を $3.4 \times 10^{-2} 0.034$ mg/人/日（ 6.1×10^{-4}
13 mg/kg 体重/日）（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。

14 15 (2) カリウムイオン

16 「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、カリウムの一日摂取量は、20 歳
17 以上の男女で 2,299 mg/人/日である。（参照 31）【102】

18
19 事務局より：

カリウムイオンの摂取量推計について追記しました。

20 2. 使用基準改正後の摂取量

21 (1) ぶどう酒の摂取量

22 使用基準案によれば、使用基準改正後に新たに「フェロシアン化カリウム」
23 の対象食品となるのはぶどう酒のみであることから、その摂取量について検討
24 した。

25 「国税庁 令和元平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県
26 別）」によれば、20192018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、
27 それぞれ 352,549352,046 kL/年及び 9,7239,955 kL/年であり、合計は
28 362,272362,001 kL/年であるとされる。（参照 33）【追 5106】

29 規格基準改正要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を
30 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
31 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
32 るぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

¹⁰ (国産食品の摂取量 (1305.5 g/人/日) + 輸入未加工食品の摂取量 (470.5 g/人/日)) × 食塩含有量 (0.5%)
× 食塩中のフェロシアン化物量 (1.6 mg/kg) × 無水フェロシアン化ナトリウムの式量 (303.91) ÷ フェロシ
アン化物イオンの式量 (211.95)

1 規格基準改正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
2 (~~362,272~~~~362,001~~ kL/年) を成人人口 (104,013 千人) で除した値を成人 1 人当
3 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
4 の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。(参照 33) 【106】

5 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
6 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
7 (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)
8 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
9 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
10 推計した。(参照 34) 【105】

11 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
12 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 1 人
13 当たりのぶどう酒の一日摂取量とした。

14 **事務局より：**

酒類販売（消費）数量等の状況表の令和元年度版が公開されたため、ぶどう酒
の一日摂取量の推計を更新しました。（有効数字 3 桁では 46.5 mL/人/日から変更
ありませんが、4 桁目では影響します。）これに伴い、有効数字 3 桁で表記してい
るフェロシアン化カリウムの摂取量について修正しました。

15 (2) ぶどう酒からの摂取量

16 ① フェロシアン化カリウム

17 本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における**無水フェロシアン化**
18 **カリウムとしての**最大残存量である 0.001 g/L のフェロシアン化カリウムがぶ
19 だう酒中に残存した場合を仮定し、上記 (1) で算出した 1 人当たりのぶど
20 う酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を乗じ、ぶどう酒からのフェロシアン化
21 カリウムの摂取量は、~~4.65~~~~×10⁻²~~~~0.0465~~ mg/人/日 (~~8.45~~~~×10⁻⁴~~ mg/kg 体重/日)
22 (無水フェロシアン化カリウムとして) と推計した。

23 なお、I. 9 のとおり、ぶどう酒の製造では、予備試験により「**フェロシ**
24 **アン化カリウム**」の**使用量を決定すること**、処理後のぶどう酒に余剰のフェ
25 ロシアン化物が残存しないことを確認すること及び過剰に鉄を除去せずぶど
26 う酒中に鉄を残すこと等が文献に記載されている。本ワーキンググループ**と**
27 **して**は、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど
28 含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえ、実際の摂取量は
29 上述の**推定一日**摂取量よりも少ないと考えた。

1 **② カリウムイオン**

2 本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における無水フェロシアン化
3 カリウムとしての最大残存量 (0.001 g/L) のフェロシアン化カリウムがぶど
4 う酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からのカリウムイオンの摂取量は、
5 1.97×10^{-2} mg/人/日¹¹ (3.59×10^{-4} mg/kg 体重/日) と推計した。

7 **③ シアン化物イオン**

8 本ワーキンググループは、過大な見積もりとなる可能性はあるが、表 1 の
9 使用基準改正案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量
10 (0.001 g/L~~1 mg/L~~) のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その
11 全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定するとし、シアン化物イオン
12 の一日摂取量は、~~1.97 × 10⁻² 0.0197~~ mg/人/日¹² (~~3.58 × 10⁻⁴ mg~~0.358 μg/kg 体
13 重/日) と推計したされる。

14 なお、Addeoら (1977) は、赤ワイン及び白ワイン合計 13 点について、シ
15 アン化物イオン濃度を測定した結果、表 2 のとおりフェロシアン化カリウム
16 無処理のもので 4.2~43.5 μg/L、フェロシアン化カリウム処理を行ったもので
17 28.0~66.2 μg/L の範囲であったとしている。(参照35) 【追 4】フェロシアン
18 化カリウム処理を行ったワインのシアン化物イオン濃度の最大値である 66.2
19 μg/L を用いて推計すると、その一日摂取量は、 3.08×10^{-3} mg/人/日 ($5.59 \times$
20 10^{-5} mg/kg 体重/日) である。

22 表 2 ワイン中のシアン化物イオン濃度の測定結果

赤ワイン又 は白ワイン	フェロシアン化カリ ウム処理の有無	サンプル数	シアン化物イオン濃度 (μg/L)
白	有	4	28.0, 34.2, 36.2, 40.1
白	無	4	4.2, 12.5, 14.5, 43.5
赤	有	2	36.8, 66.2
赤	無	3	12.4, 19.8, 24.7

23 **【第 3 回 WG にてご確認済み】**

事務局より：

第 2 回WGでの議論を踏まえ、基本的にはフェロシアン化物が残留しないように留意して使
用されると考えられることを記載しました。

¹¹ フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) ×ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) ×4×カリウムの
原子量 (39.10) ÷無水フェロシアン化カリウムの式量 (368.34)

¹² フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) ×ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) ×6×シアン化
物イオンの式量 (26.017) ÷無水フェロシアン化カリウムの式量 (368.34)

多田専門委員：

現状として、予備試験によるフェロシアン化カリウム使用量の決定、処理後のぶどう酒に余剰のフェロシアン化物が残存しないことの確認、過剰に鉄を除去せずぶどう酒中に鉄を残すこと、などが実施されていることを踏まえる書きぶりにはいかがでしょうか。

奥田専門委員：

現在、ワイン製造の現場ではフェロシアン化カリウムは使われておりませんし、鉄や銅の混濁に関する問題は聞きません。従って、フェロシアン化カリウムが認可されても、使用することは考えにくいと思っています。しかし、海外でも慎重な取り扱いをしていますので、我が国においても同様の取り扱いが必要であり、鉄を少量残すなど、対策が必要と考えます。

鉄は混濁形成以外に、ワインとの食べ合わせによる生臭さを発生させることが報告されており、日本酒においても出来るだけ少なくすることは重要であるようです。

松井専門委員：

「実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ない」とするなら、原則的には、予備試験の有効性（少なくとも 0.001 g/L を測定可能）の確認等が必要だと思います。

要請者は予備試験の測定感度の知見（又は、フェロシアン化カリウムを添加した市販ワイン中のフェロシアン化物濃度調査結果）を持っていませんか？

現状ではこれを私たちは判断できないと思います。ここで、「基本的にはフェロシアン化物が残留しないように留意して使用される」の部分を「概要書」からの引用にできませんか？それならばなんとか可だと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、概要書からの引用に変更するなど、本文を修正しました。

松井専門委員：

要請者は、概要書でフェロシアン化カリウムを添加したワイン中のフェロシアン化物濃度を推計していました。

- ・鉄が 0.8 mg/L 残存している時のフェロシアン化物イオンの残存量は 0.02 mg/L であると予測されており、指定等要請者らの推計でもおおむね一致する。(P18)
- ・処理後のぶどう酒にはフェロシアン化物イオン 0.003 mM が最大で残存することとなり、これは無水フェロシアン化カリウムとして 1.105 mg/L に相当する。(P19)

鉄が残存している場合は、ほとんどないとして良いですが、最大の残存量の場合は基準値とのマージンがありません。

平均的なフェロシアン化物イオン濃度の平均値や 95 パーセンタイルは分かりませんが、こうなると、「実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ない」は言いにくいかもしれません。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

(3) 摂取量推計のまとめ

本ワーキンググループは、使用基準改正後のフェロシアン化カリウムの摂取量について、上記 1. (1) のとおり現在の摂取量として、摂取される全ての食塩にフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであるとの仮定の下で推計した 3.4×10^{-2} mg/人/日及び 2. (2) ①のとお**りぶどう酒からの摂取量として推計した 4.65×10^{-2} mg/人/日**を合計し、使用基準改正後のフェロシアン化カリウムの推定一日摂取量は、 ~~8.0×10^{-2}~~ **0.080** mg/人/日 (1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日) (無水フェロシアン化カリウムとして) と推計した。また、ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量は 1.97×10^{-2} mg/人/日 (3.59×10^{-4} mg/kg 体重/日)、シアン化物イオンの一日摂取量は、 ~~1.97×10^{-2}~~ **0.0197** mg/人/日 (~~3.58×10^{-4} mg~~ **0.358** μ g/kg 体重/日) と推計した。

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

【第2回WGにてご確認済み】

事務局より：

(1) フェロシアン化カリウムに関する知見は限られている（体内動態、急性毒性試験、遺伝毒性試験のみ）ため、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて総合的に評価を行うことでよろしいでしょうか。

=====

(2) フェロシアン化物に対しては、グループ ADI が厚労省・海外で策定されています。しかし、今次、使用基準改正要請の内容は、フェロシアン化物のうち、フェロシアン化カリウムに限定してこれをぶどう酒に使用できるようにしたいというものです。そうすると、新たに使用対象とするぶどう酒には全てのフェロシアン化物が使用されるということにはならず、また、ぶどう酒に使用するフェロシアン化カリウムは、ぶどう酒の製造時に使用され、食塩への使用とは異なり、最終製品にほとんど残存しないことなどの特性を踏まえると、フェロシアン化物をグループとして評価することは適当ではないと考えられます。

このため、安全性に係る知見については、フェロシアン化物グループとしての知見を網羅するのではなく、フェロシアン化カリウムの安全性を評価するため、それに資する範囲で必要な知見をまとめることでよろしいでしょうか。

高須専門委員：

方針について特に異論はございません。

2

【第3回WGと同様の記載】

事務局より：

第2回WGでご確認いただいた上記方針に沿って、個別知見等の記載案を作成しました。

3

4 評価対象品目であるフェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、I.
5 9. のとおり、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内で
6 フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃
7 内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及び
8 フェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、**添加物**「フェロシアン化カリウム」
9 の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。

10 I. 9. のとおり、フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能
11 性があることから、~~シアン化物イオン~~その安全性についても検討した。

12 フェロシアン化カリウムから生じるカリウムイオンについては、添加物評価書
13 「DL-酒石酸カリウム」（2020）において、体内動態及び毒性に係る知見が検討され
14 ており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。ま

- 1 た、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では安全性の検討は行
2 わないこととした。(参照36)【DL-酒石酸カリウム評価書】
3

【第3回 WG と同様の記載】

松井専門委員：

Moreno ら (2012) は「ferrocyanide can decompose to cyanide in the acidic medium of the wine」としています。残存基準 (0.001 g/L) を満たしていれば問題はないと思いますが、この点につきまして、どのくらいシアンができるのか、ご専門の先生のご意見を伺いたいです。

奥田専門参考人：

【追3】(Chemistry of copper in white wine: a review) では、処理後に濃度を測定するとの記述があります。

【追4】(Gas Chromathographic Determination of Cyanide in Wines) では ug/L 程度の cyanide は普通にワインに入っているとのことで、この実験では 66 ug/L がもっとも高くなっています。一番高いものは、potassium ferrocyanide 処理したワインのようです (Table 2)。

事務局より：

シアン化物イオンの生成について、フェロシアン化物イオンは安定であること、投与量に対してシアン化物イオンの吸収量は非常に低いとされていること、添加物「フェロシアン化カリウム」由来の一日摂取量は過大な見積もりでも TDI の 8.0% であること等を総合的に評価する案を作成しました。

添加物「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの安全性に関する記載内容ついてご確認ください。

松井専門委員：

シアン化物イオンに問題がないこと納得しました。

シアン化物に関する記述には、本評価書独自の 1 日摂取量推計、体内代謝、リスク評価などが含まれていると思います。いままでこのような評価例 (対象物質のある代謝産物の評価のみを別途まとめて記述) はありましたか? そうでないなら、「シアン化物に関する記述」を「9. ぶどう酒製造における本品目の特徴」、「(2) ぶどう酒からの摂取量」、「安全性に係る知見の概要」、「1. 我が国における評価」などに溶け込ませた方が良いでしょう。

フェロシアン化カリウム処理でワイン中シアン化物は増えると読みました。

「フェロシアン化物イオンの分解によるシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起

こらないとしている【69】(ラット)」、「フェロシアン化物イオンが分解し、シアン化物イオンとなっていること【70】(ヒト)」との記述があり、一見、ラットとヒトの代謝が違っても読めます。よく読めば「シアン化物イオンとして吸収【70】」となっており、消化管内で生じたフェロシアン化物イオンが吸収されることがわかります。初めに「胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられる」となっていますが、データを基にした結果「わずかではあるが消化管内でシアン化物イオンが産生されること」は示す必要があると思います。すなわち、シアン化物イオンのばく露源はワイン自体と、消化管での産生であるが量は少ないこととなります。今回の1日摂取量の推計は消化管内で産生されるシアン化物のみを考慮しています。良いでしょうか？

なお、消化管で産生され吸収されるシアン化物イオンが多かったとしても、経口投与毒性試験で検証できているはずで

事務局より：

シアン化物イオンについて、①ぶどう酒中での生成、②体内での生成、③摂取量推計の3つの観点がわかりやすくなるよう、修正しました。

事務局より：

シアン化物イオンに関する記載箇所については、①「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」にまとめるか、②「I. 9. ぶどう酒製造における本品目の特徴」、「II. 2. (2) ぶどう酒からの摂取量」、「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」、「IV. 1. 我が国における評価」等に分けて記載するか、どちらがよろしいでしょうか。

なお、類似の前例はありませんが、キチングルカンの生産菌株の評価は、摂取量推計やリスク評価も含めて「安全性に係る知見の概要」に記載しています。全て1か所にまとめた方がシアン化物イオンの評価としてはわかりやすいのではないかと考えております。

松井専門委員：

可能ならばシアン化物イオンの一日摂取量には、ワイン自体に含まれるシアン化物イオンを入れる方が良いでしょう。

ワイン中シアン化物イオンは最大見積もりで66.2 µg/Lでしょうか。ワイン自体に含まれるシアン化物イオンが、ワイン摂取量を考慮しても無視できる量ならば、その旨を記載し、一日摂取量の計算に加えないことは可だと思えます。また、ワイン自体からのシアン化物イオンの一日摂取量の推計が難しいなら修正なしで結構です。

事務局より：

ぶどう酒自体からのシアン化物イオンの摂取量について、Addeoら(1977)【追4】によると、フェロシアン化カリウム処理ワインで最大66.2 µg/L、フェロシアン化カリウム処理して

いないワインで最大 43.5 µg/L です。

①ぶどう酒に含まれるシアン化物イオン量を 43.5 µg/L とした場合、ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を乗じると、ぶどう酒自体からの摂取量は 2.02µg/人/日となります。このぶどう酒がフェロシアン化カリウム処理された場合でも、フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) が全てシアン化物イオンに分解したとすると、21.7µg/人/日 (2.02µg/人/日 + 0.0197 mg/人/日) となります。

②フェロシアン化カリウム処理をしたぶどう酒に含まれるシアン化物イオン量を 66.2 µg/L とした場合、ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を乗じると、3.03 µg/L となります。この値は、後述の、フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) が全てシアン化物イオンに分解した場合を仮定した、ぶどう酒からのシアン化物イオン摂取量 (0.0197 mg/人/日) より低いです。

①のようにフェロシアン化カリウム処理をしていないぶどう酒自体からのシアン化物摂取量を加算することは可能ですが、ぶどう酒以外の食品からのシアン化物摂取に関するデータはありません。よって、添加物「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオン摂取量がどの程度であるかを示す案がわかりやすいかと考えました。

事務局より：

第3回 WG での議論を踏まえ、シアン化物イオンに関する記載について、記載場所を整理しました。「I. 9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴」、「II. 一日摂取量の推計等」、「III. 1. (3) 体内動態のまとめ」、「IV. 1. 我が国における評価」及び「V. 食品健康影響評価」に一部の記載を移動させています。
(青字)

1

2 1. 体内動態

【第3回WGと同様の記載】

伊藤専門参考人：

吸収、分布、代謝、排泄と分けることに無理があると今回も感じます。

松井専門委員：

多くの報告が、吸収、分布、代謝、排泄のすべてに関する知見となっています。その結果、再掲が多いです。

また、例えば (1) フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化鉄カリウム ① 吸収 a. 吸収、分布、代謝、排泄 (ラット) (Nielsen ら (1990a) ; EFSA (2018) にて引用) 【67】で、実際測定しているのは、⁵⁹Fe]の全身残存率、吸収率、排泄率です。これをフェロシアン化物のデータとするためには、フェロシアン化物はほとんど体内で分解しない (代謝 a. 吸収、分布、代謝、排泄 (ラッ

ト) (Nielsen ら (1990a) ; EFSA (2018) にて引用) (再掲) が、前提になります。吸収、分布、代謝、排泄に分けると理解しにくいです。

事務局より：

1 つの報告 (文献) に複数の項目 (吸収、分布、代謝、排泄) が含まれる場合に、なるべく切り分けて記載する案を作成していましたが、ご指摘を踏まえ、吸収、分布、代謝、排泄に分けない案を作成いたしました。なお、各試験ごとに (a) 吸収、(b) 分布、(c) 代謝、(d) 排泄のような小見出しを入れていません。

伊藤専門参考人：

事務局の修正案では (a) 吸収、(b) 分布・・・のような小見出しが入っていますが、このような小見出しを入れず、各論文で投与スケジュールの記載は 1 回のみとして得られた結果を列記する方がわかりやすいかと思いますが、いかがでしょうか？ また、この論文の中でフェロシアン化カリウム投与の結果をすべてまとめて示し、その後でフェロシアン化鉄カリウム投与の結果を示した方がよいのではないのでしょうか。

事務局より：

第 3 回WG での議論を踏まえ、以下のとおり整理しました。なお、構成変更による修正は修正履歴を残していません。

- ・ (1) フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化鉄カリウム、(2) フェロシアン化ナトリウムという項目分けを削除
- ・ ①吸収、②分布・・・のような項目分けを削除
- ・ 1 つの文献内で、(a) 吸収、(b) 分布・・・のような小見出しを削除
- ・ 「①b. を参照」のような再掲を削除
- ・ 試験の記載順としては、動物種ごとにまとめ、同じ動物種内では、吸収・分布・代謝・排泄が揃っているものを優先、同じ程度の場合は年代順に並べました。

伊藤専門委員：

たとえば 25～28 ページはすべて Nielsen ら (1990a) の論文ですので、何度も「Nielsen ら (1990a) は」と記載するのは煩わしい印象ですが、体裁につきましてはご検討いただければと思います。

事務局より：

なるべく重複が少なくなるよう整理させていただきました。なお、著者の考察

の理由が原著で明記されておらずこちらで追記している箇所や別の文献が引用されている場合などでは、重複しても主語を残しています。

(1) 吸収、分布、代謝、排泄 (ラット) (Nielsen ら (1990a) ; EFSA (2018) にて 引用)

絶食ラット (Wistar、雌、3~5 匹) に、 $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 又は $[^{59}\text{Fe}][^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 又は $\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ を経口 (フェロシアン化物イオンとして 10mg/日、単回又は 5 日間連日) 又は腹腔内 (フェロシアン化物イオンとして 10mg/日) 投与し、尿及び糞便を 7 日間継続して回収して、7 日後に $[^{59}\text{Fe}]$ 及び $[^{14}\text{C}]$ の放射活性を測定する試験並びに投与後 24 時間に呼気中の $[^{14}\text{C}]$ 二酸化炭素の放射活性を測定する試験が実施されている。

~~7 日後の投与量に対する $[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率は、ラット 3 匹への $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 経口連日投与で 0.09%、ラット 5 匹への $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 経口単回投与で 0.70%、ラット 3 匹への $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 腹腔内投与で 96.2%であった。~~

投与 7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の尿及び糞便中排泄率 (%) 並びに投与 7 日後の投与量に対する $[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率は、表 3 のとおりであった。

表 3 投与 7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の尿及び糞便中排泄率 (%) 並びに投与 7 日後の投与量に対する $[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率

	$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$	
	経口連日	腹腔内	経口単回	腹腔内	経口連日	腹腔内
<u>7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の糞便中排泄率 (%)</u>	<u>94.4±2.9</u>	<u>3.8±2.6</u>	<u>101.1±3.7</u> <u>97.2</u>	<u>1.1±0.2</u>	<u>101.8±2.7</u>	<u>3.2±1.0</u>
<u>7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の尿中排泄率 (%)</u>	<u>2.5±0.8</u>	<u>98.8±1.8</u>	<u>0.04±0.02</u> <u>0.02</u>	<u>0.09±0.02</u>	<u>0.15±0.06</u>	<u>87.2±7.4</u>
<u>$[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率 (%)</u>	<u>0.09±0.02</u>	<u>1.2±0.3</u>	<u>0.70±0.34</u> <u>0.31</u>	<u>96.2±3.8</u>	<u>0.03±0.01</u>	<u>8.6±5.3</u>

表 4 $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 投与後の $[^{14}\text{C}]$ の呼気中の排泄率 (%)

$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$

経口単回	腹腔内
<u>0.04±0.01</u>	<u><0.01</u>

1
2 ~~Nielsen~~ら (1990a) は、経口投与した際の⁵⁹Fe [¹⁴C]二重標識フェロシアン
3 化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) の⁵⁹Feの吸収率は尿中排泄分を含め 2.6%とな
4 るとされ~~て~~いる。また、K⁵⁹Fe[Fe(¹⁴CN)₆]と KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]の経口投与の
5 [⁵⁹Fe]の全身残存率に差があることから、Nielsen ら (1990a) は、上部消化管
6 においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとん
7 ど起こっていない可能性があるとしている。

8 また、呼気中には、経口投与の場合は投与量の 0.04%程度の¹⁴C放射活性が
9 確認されたが、腹腔内投与の場合は 0.01%未満で機器のノイズレベルであった。
10 ~~また、呼気中及び尿中の¹⁴Cから見積もったシアン化物イオン吸収量は、投与~~
11 ~~量 36 mg/kg 体重¹³に対しそれぞれ 16¹⁴、60¹⁵ μg/kg 体重と非常に低かった。~~

12 ~~ラット 3 匹への⁵⁹Fe [¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム~~
13 ~~(K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口連日投与の結果、フェロシアン化物イオン由来の鉄イ~~
14 ~~オン及びシアン化物イオンの吸収については前述のとおり非常に少ない水準で~~
15 ~~あったが、吸収されたフェロシアン化物イオン中⁵⁹Fe の臓器局在に関しては、~~
16 ~~と体が投与量の 53.6%と多く、次いで腎臓の 24.2%、消化管の 11.2%であり、血~~
17 ~~中、肝臓、心臓、肺、脾臓などは低い水準であった。~~

18 表 5 に⁵⁹Fe [¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口
19 投与 7 日後の⁵⁹Feの組織内分布を示した。ラット 3 匹への⁵⁹Fe [¹⁴C]二重標識
20 フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口連日投与の結果、フェロシ
21 アン化物イオン由来の鉄イオン及びシアン化物イオンの吸収については前述のと
22 おり非常に少ない水準であったが、吸収されたフェロシアン化物イオン中⁵⁹Fe
23 の臓器局在に関しては、と体が投与量の 53.6%と多く、次いで腎臓の 24.2%、
24 消化管の 11.2%であり、血中、肝臓、心臓、肺、脾臓などは低い水準であった。

25
26 表 5 ⁵⁹Fe [¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口投与
27 7 日後の各組織中における⁵⁹Feの体内残留全⁵⁹Fe量に対する割合 (%)

<u>K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆] (経口投与)</u>	
全血	2.8 ± 1.0 (0.003) 注 ¹
肝臓	9.9 ± 3.6 (0.009)

¹³ 個体当たり 10 mg 投与を、ラット体重 280 g で計算した体重当たりの投与量

¹⁴ 吸収されたシアン化物イオンの 33%が経口投与後 24 時間以内に CO₂として呼気中に排泄されると仮定し、呼気中のシアン化物イオン量から計算されている

¹⁵ 吸収されたシアン化物イオンの 66%が経口投与後 7 日間に以内に尿中に排泄されると仮定し、遊離シアン化物イオンの排泄量から計算されている

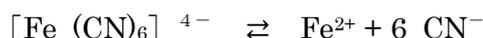
脾臓	1.1 ± 0.3 (0.001)
腎臓	24.2 ± 14.8 (0.002 注 ²)
肺、心臓	1.1 ± 0.5 (0.0009)
消化管	11.2 ± 0.6 (記載なし)
と体	53.6 ± 11.0 (記載なし)

注1) カッコ内は、各組織中における⁵⁹Feの投与⁵⁹Fe量に対する割合 (%)

注2) 腎臓のデータは原著において0.002と記載されているが、0.02の誤りと思われる植の可能性がある

~~[⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 又は [⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化鉄カリウム (KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) の腹腔内投与の結果、Nielsenら (1990a) は、各組織から計測した放射活性⁵⁹Fe/¹⁴Cの比を算出すると1.0に近い数値となることから、式4のようなFe²⁺イオン及びシアン化物イオンへの解離は起こらず、おそらくフェロシアン化物イオンとして存在していると考察されている。~~

式 4



一方で、Nielsenら (1990a) は、フェロシアン化物イオンが式4によりシアン化物イオンを生成する可能性について、Chadwickら (1966) の報告 (参照15【59】) に基づき、水溶液中で分解反応の解離定数は非常に小さい (10⁻³⁵ M) としながらも、胃液や十二指腸液、胆汁、腸内細菌による影響も考慮すべきとしている。

~~ラット3匹への⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口連日又は腹腔内投与の結果、投与量に対し二重標識フェロシアン化物イオンは、経口投与で尿中に2.5%、糞便中に94.4%が排泄され、腹腔内投与では尿中に98.8%、糞便中に3.8%が排泄された。また、呼気中には、経口投与の場合には投与量の0.04%程度の放射活性が確認されたが、腹腔内投与の場合は0.01%未満で機器のノイズレベルであった。~~

~~[⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 投与7日間の⁵⁹Fe尿及び糞便中排泄率 (%) を表4に示した。(参照39)【67】~~

~~表4 [⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 投与7日間の⁵⁹Feの尿及び糞便中排泄率 (%)~~

投与方法	投与量 (mg/kg 体重) ^注	性別	試料	投与後7日間	合計
経口 (5日間)	35.7~40	雌	尿	2.5 ± 0.8	96.9
			糞	94.4 ± 2.9	

腹腔内(単回)	35.7~40	雌	尿	98.8±1.8	102.6
			糞	3.8±2.6	

1 ~~注) 二重標識フェロシアン化カリウム ($K_4[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$) の単回投与量が 10 mg であり、投与したラット体~~
2 ~~重が 250~280 g であったことから、 $10 \text{ mg} \div 0.28 \text{ kg} = 35.7 \text{ mg/kg}$ 体重から $10 \text{ mg} \div 0.25 \text{ kg} = 40.0 \text{ mg/kg}$ 体~~
3 ~~重の範囲と規格基準改正要請者が換算した。~~

4 Nielsen ら (1990a) は、経口投与した際のフェロシアン化カリウムの鉄イオン
5 及びシアン化物イオンはバイオアベイラビリティが非常に低いとしている。
6 (参照37) 【67】

7 EFSA (2018) は、本報告及び Gage (1950) の報告に基づき、消化管におけ
8 るフェロシアン化カリウムの吸収は限定的であり、大半 (投与量の 95%程度)
9 は未変化体のまま糞便中に排泄されるとしている。(参照 5) 【29】

10

伊藤専門委員：

表 3 について、 $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$ のところに $K^{59}Fe[Fe(^{14}CN)_6]$ のデータが記載さ
れており、 $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$ の腹腔内投与後のデータが記載されていないよう
です。

事務局より：

表 3 の $K^{59}Fe[Fe(^{14}CN)_6]$ の腹腔内のデータの記載場所を修正するとともに、
 $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$ の腹腔内のデータを追加いたしました。

11

【第 3 回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

- ・尿と糞便を 7 日間継続して回収し、放射活性を測定したことを明記した方がよいかと思いま
- す。7 日後の体内放射活性 (表 3) も測定しています。
- ・全身残存率、吸収率、排泄率について、 $[^{59}Fe]$ としての値であることを明記した方がよいの
- ではないでしょうか。
- ・「経口投与した際のフェロシアン化カリウムの鉄イオン及びシアン化物イオンはバイオアベ
- イラビリティが非常に低い」というのは、腹腔内投与ではほとんどが尿中に排泄されることと
- 合わせた考察だと思います。

松井専門委員：

同意します。

事務局より：

ご指摘を踏まえて修正しました。

12

【第3回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

フェリシアン化カリウムは1種類ですので、式無しでも理解できますが、あっても良いと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、フェロシアン化カリウムについても、わかりやすいように、標識化合物の場合には化学式を追記しました。

1

【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

「投与量の2.5%が腎臓から尿として排泄されていること」と、「上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとんど起こっていない可能性」とは、つながらないように思います。

松井専門委員：

$K^{59}Fe[Fe(^{14}CN)_6]$ と $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$ の経口投与の ^{59}Fe の全身残存率はそれぞれ、0.7%、0.03%です。フェロシアン化鉄イオンが消化管内で分解され、Fe が放出される割合が大きいほど、 $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$ のデータは $K^{59}Fe[Fe(^{14}CN)_6]$ に近づくはずですが、これらのデータ間に大きな差があるので、「上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとんど起こっていない可能性がある。」と考察されていると思います。

<参考>

About 2.6% of the ferrous iron from $K_4[Fe(CN)_6]$ (10 mg dose) were absorbed (wholebody-retention and urine activity), most of it (2.5%) excreted by the kidneys (Table I). This is in full agreement with results of Dvorak et al. [15], who described an absorption (urine excretion and organ activities) of 2.1%, independent of the oral dose (0.5-50 mg $K_4[Fe(CN)_6]$). The even lower bioavailability of the ferrous iron from both ferric hexacyanoferrates(II) (0.01-0.03% WBR, Table I) may be explained by practically no release.

事務局より：

松井専門委員の考察を踏まえ、「上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとんど起こっていない可能性」が考察されている理由を本文に追記しました。また、「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」の冒頭のシアン化物生成に係る記載に追記しました。

2

【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

表3について、これは率ではなく量ではないでしょうか？

松井専門委員：

論文では、Distribution of ^{59}Fe -activity (in % of ^{59}Fe -whole-body-retention)が示されており、()の数字は体内残留率のデータを基に要請者が投与量に対する割合(%)を示したものです。

従いましてタイトルは体内残留率で良いかもしれません。いかがでしょうか？

伊藤専門参考人：

論文中の表に記載されている数値(たとえば全血 2.8%)は、ご指摘のように「% of ^{59}Fe -whole-body-retention」ですので、各組織の残留量を全身の残留量(投与量の 0.09%)で割った値ということで、それが「残留率」ではないでしょうか？脚注の「体内残留率に対する割合」も、率ではなく量に対する割合ではないかと思いました。

量を量で割る方がわかりやすいように思いますが、いかがでしょうか？

松井専門委員：

脚注について、先生のコメントのように要請者も本来なら量/量で計算すべきです。

しかし、論文にはこの「量」のデータがないので、脚注のように「率」を用いて算出したと思います。

ここで、一つ気になることを見つけました。以下の計算のように要請者はおそらく100で割っていますが、本来は回収率(103.9% 論文では103.8%)で割るべきなのかもしれません。どちらが良いか先生のご意見をお願いいたします。

また、Table III.には(in % of administered dose)の臓器のデータ(消化管、と体のデータはなし)がありますが、血液 0.003、肝臓 0.009、脾臓 0.001、腎臓 0.002 となっており、要請者のデータとも、私の計算とも違っていると思います。これはまずいと思います。この要請者の計算結果は示さない方が良い気がします。もし、投与量当たりの各組織における分布が必須ならば、Table IIIのデータを示す方が良いと思います。この点に関しても、先生のご意見をお願いいたします。

	評価書データ		要請者計算？	
	a		$a \times 0.09 / 103.9$	$a \times 0.09 / 100$
全血	2.8	0.00252	0.00243	0.00252
肝臓	9.9	0.00891	0.00858	0.00891
脾臓	1.1	0.00099	0.00095	0.00099
腎臓	24.2	0.02178	0.02096	0.02178

肺、心臓	1.1	0.00099	0.00095	0.00099
消化管	11.2	0.01008	0.00970	0.01008
と体	53.6	0.04824	0.04643	0.04824
計	103.9	0.09351	0.090	0.094

伊藤専門参考人：

脚注の表記につきまして、ご指摘のように要請者は「率」を用いて算出したと思いますが、脚注後半の「各組織中における ^{59}Fe の体内残留率に対する割合 (%)」というのは論文の Table II の数値かと思しますので、それは「体内残留量に対する割合」ではないでしょうか？

表3のタイトルも脚注も、「各組織中における ^{59}Fe の体内残留全 ^{59}Fe に対する割合 (%)」などでもよいかもしれないですね。

動物を解剖後に各組織の ^{59}Fe を測定し、解剖前の全身の ^{59}Fe (体内残留全 ^{59}Fe) に対する割合を算出して合計した結果、体内残留全 ^{59}Fe の 103.8%と算出された (ご指摘のように Table II の数値の合計は 103.9%になりますが、丸め誤差かもしれないですね)、ということかと思しますので、投与量に対する割合につきましても、Table II の値をそのまま使用して算出する (合計値は投与量の 0.09%を超える) ことでも問題ないように私は思います。

論文の Table III は、要請者と同様に算出された値を有効数字 1 桁に丸めたものかなと理解していたのですが、腎臓は 10 倍違いますね。

腎臓は Table IV では Fe/C 比が 1.1 となっており、Table III の 14C が 0.019 ですので、Table III の ^{59}Fe が記載ミスかもしれません。

それがなければ、また有効数字 1 桁でよければ、先生のご提案のように、要請者の計算結果より Table III の値を示した方が良いと思うのですが、「間違いと思われる」みたいな注釈をつけるといったやり方も考えられますか？

松井専門委員：

先生のご指摘のように、原著の腎臓 0.002 は誤植の可能性があります。しかし、Table III の値を示した方が良いと思います。

1. () 内に Table III のデータを入れる (消化管とと体は無し)
2. 腎臓データは「誤植の可能性がある」と注釈をつける。
3. タイトル：各組織中における ^{59}Fe の体内残留全 ^{59}Fe に対する割合 (%)

脚注：各組織中における ^{59}Fe の投与 ^{59}Fe に対する割合 (%)

これでいかがでしょうか？

伊藤専門参考人：

脚注は、カッコ内の説明ということですね。

ご提案に賛成です。

事務局より：

ご指摘を踏まえて表を修正しました。

1

【第3回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

フェロシアン化物イオンの分解は消化管内と体内で生じることが想定されますが、特に「腹腔内投与の場合は 0.01%未満で機器のノイズレベルであった。」ことは体内で分解は生じないことの強い根拠になります。

<参考>

The $^{59}\text{Fe}/^{14}\text{C}$ -ratio (between 1.0 and 1.7 in organs and 1.9-6.0 in blood) demonstrates that after i.p. administration of $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ and $\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ respectively (Table III), only small fractions of the $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ anion are dissociated in vivo according to reaction(2). This can also be concluded from the results, that no $^{14}\text{CO}_2$ was detectable in the expired air of rats, receiving ^{14}C -labelled soluble Prussian blue by i.p. injection.

事務局より：

「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」の冒頭のシアン化物生成に係る記載に追記しました。

2

3 (2) 分布、代謝、~~排泄~~ (ラット) (Dvorak ら (1971))

4 ラット (Heiligenbergstammes、雄、各群 2~8 匹) に ~~^{59}Fe 標識フェロシアン~~
5 ~~化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を個体当たり 0.5~50 mg の用量で経口投与又~~
6 ~~は個体当たり 1.2 mg の用量で静脈内投与若しくは~~ ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄
7 カリウム ($\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 又は $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を個体当たり 1 mg (2 μCi)
8 の用量で静脈内投与して、投与後 8 日間までの ^{59}Fe の放射活性を測定する試験
9 が実施されている。

10 ~~^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウムの静脈内投与~~ そ の結果、肝臓などの臓
11 器や筋肉においてはフェロシアン化物イオン $[\text{Fe}(\text{CN})_4]^{4-}$ としての分布があっ
12 たが、その分解の証拠はなかったと して ~~されている~~。また、フェロシアン化物
13 イオンの分解とそれに伴うシアン化物イオンの生成に関して、フェロシアン化
14 物イオンが分解されてできた Fe^{2+} は、フェロシアン化物イオンを構成しない
15 Fe^{3+} と血液中で同様の挙動を示すと考えられるが、 ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄
16 カリウム $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を静脈注射により投与した際は血中の ^{59}Fe の含有量
17 が増加する一方、 ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウム $\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を静脈

1 注射により投与した際には血中の⁵⁹Feの含有量は大きく変化していないため、
2 フェロシアン化物イオンの分解による鉄イオンとシアン化物イオンの生成は生
3 体内ではほとんど起こらなかったと されている。(参照38) 【69】

4 ~~⁵⁹Fe標識フェロシアン化鉄カリウムを経口投与した結果(ラット各群 6 匹)、~~
5 ~~24 時間後には平均して約 2.1%の⁵⁹Feが尿中に排出されており、血液や肝臓、~~
6 ~~脾臓、腎臓における保持は極めてわずかであった。~~

7 ~~⁵⁹Fe標識フェロシアン化鉄カリウムを静脈内投与した結果(ラット各群 6~~
8 ~~匹)、⁵⁹Fe標識フェロシアン化物イオンは急速に尿中に排泄され、血液と組織~~
9 ~~における保持は無視できるほど小さかった。~~

10 【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

フェロシアン化鉄カリウムの知見であり、考察に利用しないと思われるため、削除してよろしいでしょうか。

伊藤専門参考人：

ラットにおいてフェロシアン化鉄カリウムの経口吸収が少ないことを示していますが、毒性の知見等の考察に不要でしたら削除してもよいかもしれません

事務局より：

次回 WG の資料では、削除させていただきます。

11
12 (3) 吸収、排泄 (ラット) (Gage (1950) (非公表) ; JECFA (1975) 及び EFSA
13 (2018) にて引用)

14 ラット (系統・性別・匹数不明) にフェロシアン化カリウムを 200 mg/kg 単
15 回経口投与し、尿及び糞便中の物質の排泄量を調べた (計測時間不明)。

16 その結果、未変化体で総投与量の 47%は糞便中に排泄され、3%は尿中に排泄
17 された。排泄量は投与後 1~3 日で最大となり、それ以降は低いレベルに低下し
18 たとされている。

19 EFSA (2018) は、本報告及び Nielsen ら (1990a) の報告に基づき、消化管
20 におけるフェロシアン化カリウムの吸収は限定的であり、大半は未変化体のま
21 ま糞便中に排泄されるとしている。(参照 5) 【29】

22 伊藤専門委員：

(3) 「排泄」とありますが、この論文は排泄の情報から吸収を評価したものか
23 と思います。

事務局より：

(3)の標題を「吸収、排泄(ラット)・・・」と修正いたしました。

1
2 (4) 排泄(イヌ)(Van Slyke ら(1935); JECFA(1975)にて引用)

3 片腎臓摘出イヌ(系統・性別不明、3匹)に、フェロシアン化ナトリウムを、
4 0.5 g/kg 体重となるように、1.5~2時間かけて毎分1.5~2.7 mL 静脈内投与し、
5 腎臓による血漿からのフェロシアン化物の排出率(%)を測定した。

6 25回の測定の結果、排出率¹⁶の平均は18.8%(標準偏差5.5%)となった。ま
7 た、イヌリン、クレアチニンについて平均排出率はそれぞれ22.3%(測定数21)、
8 19.9%(測定数36)であり、フェロシアン化物のクリアランスはイヌリン・ク
9 リアランス、クレアチニン・クリアランスと概ね同程度であった。

10 ~~以上の結果から、~~Van Slyke ら(1935)は、フェロシアン化物はイヌにおい
11 てはクレアチニンと同様の経路によって排泄されていることが示唆されるとし
12 ている。

13 JECFA(1975)は、本報告及び Berliner ら(1950)の報告に基づき、フェ
14 ロシアン化ナトリウム、クレアチニン及びイヌリンは血漿クリアランスに関し
15 て同一の排泄挙動を示すと考察し、イヌを用いた静脈投与試験でフェロシアン
16 化物は糸球体ろ過で完全に排泄されたとしている。(参照39)【26】

17
18 (5) 排泄(イヌ)(Berliner ら(1950); JECFA(1975)にて引用)

19 イヌ(系統不明、雌、8匹)に、フェロシアン化ナトリウム及びクレアチニン
20 を継続的に静脈内投与し、個別に設定したクリアランス期間(具体的な開始時
21 間・終了時間・期間不明)に得られた尿と動脈血中の血漿から両物質のクリア
22 ランスを算出して比較した。

23 その結果、各クリアランス期間のフェロシアン化物・クレアチニンのクリアラ
24 ンス比は、平均0.966(標準偏差0.041)で分布し、血漿中のフェロシアン化物
25 の濃度との関連はみられなかった。いずれの個体にもクリアランスの高低の偏
26 りは見られなかったと ~~され~~ れている。(参照40)【77】

27
28 (6) 分布、排泄(イヌ)(Kleeman ら(1955); JECFA(1975)にて引用)

29 片腎臓摘出イヌ(雑種、雌、8匹)にフェロシアン化ナトリウム700 mgを静
30 脈内投与した後、経時的に動脈血を分析することで、赤血球への浸透を推定し
31 た。全血中の実測フェロシアン化物イオンと赤血球に取り込まれなかった場合

¹⁶ 動脈血と腎静脈血を採取し、それぞれの血漿中のフェロシアン化物の濃度を測定してそれぞれA、Rとした場合に、 $\{(A-R)/A\} \times 100$ の解を排出率(%)とした。

1 を仮定し、血清中フェロシアン化物濃度とヘマトクリットから推定した全血中
2 濃度に差はなかったことから、フェロシアン化物イオンの赤血球への有意な浸
3 透は見られなかったと されている。また、胃液や糞便中からもフェロシアン
4 化物は検出されなかった。

5 イヌ（雑種、雌、7匹）にフェロシアン化ナトリウム 1,000 mg を静脈内投与
6 した後、尿中フェロシアン化物イオンを測定した結果、24 時間で投与量の 94～
7 99.7%（平均 94.8%）が排泄された。腎排泄は非常に速く、最初の 3 時間で少な
8 くとも 80%が排泄された。（参照41）【75】

9
10 (7) 分布、排泄（ウサギ）（Gersh & Stieglitz（1934）；JECFA（1975）にて引用）

11 ウサギ（系統・性別・匹数不明）に無水フェロシアン化ナトリウムとして
12 0.16 g/kg 体重又は 0.31 g/kg 体重を静脈内投与し、0.16 g/kg 体重投与では 15
13 分、0.31 g/kg 体重投与では 8 分後に、それぞれ腎臓、尿細管を摘出し、フェロ
14 シアン化物イオンをプルシアンプルーとして固定して組織中の分布を観察した。

15 その結果、0.16 g/kg 体重投与（15 分後）では、いくつかの腎小体、特にボー
16 マン囊に近い部分に細かいプルシアンプルーの付着が確認されたほか、近位尿
17 細管の内腔、特に皮質深部（髄質近く）にプルシアンプルー分子の付着が多く
18 見られた。0.31 g/kg 体重投与（8 分後）では、全ての腎小体、特に Bowman 囊
19 に近い部分で多くのプルシアンプルーが確認され、近位尿細管の内腔、また、
20 末端部分でも多くプルシアンプルーが観察された。

21 Gersh & Stieglitz（1934）は、フェロシアン化物の投与直後に血中濃度が
22 高い状況では、フェロシアン化物が糸球体間隙内に見られ存在し、その後、
23 プルシアンプルーとしてフェロシアン化物を含む腎小体は髄質に近い皮質の深
24 部でより見られるようになるとしている。尿細管腔でのフェロシアン化物プル
25 シアンプルーの密度蓄積は糸球体よりも近位曲尿細管末端の管腔で密度が高く
26 なり、ヘンレ係蹄や集合管でより濃縮が見られるようになるとしている。また、
27 フェロシアン化物排泄中には、近位尿細管、ネフロンや集合管内の細胞内では
28 プルシアンプルーは検出されていないが、としている。尿中フェロシアン化
29 物排泄が終了した後でもは、プルシアンプルーの細粒が近位尿細管の細胞内に
30 認められるた可能性があるとしている。

31 また、ウサギ（雄、3匹）に無水フェロシアン化ナトリウムを 0.25 g/kg 体重
32 となるように静脈内投与し、一定期間ごと（未記載）に投与後 200 分までカテ
33 ーテル採尿し、尿中のフェロシアン化物イオンを測定する試験が実施されてい
34 る。

35 その結果、投与から 200 分経過した時点で、約 52～58%のフェロシアン化物
36 イオンが尿中で検出された。

37 Gersh & Stieglitz（1934）は、フェロシアン化物は糸球体を通して消失する

1 と考えられ、メカニズムは明らかではないが、尿中からフェロシアン化物が消
2 失した後は近位尿細管の細胞内にいくらかのプルシアンブルーの蓄積が起こり
3 得ると考察している。(参照42)【74】

4

松井専門委員：

1) 「糸球体内」「糸球体」について

glomerular space ならば、糸球体間隙が良いと思います。

糸球体間隙は濾過されていることを示していると思います。

2) 「その後、フェロシアン化物を含む腎小体は髄質に近い皮質の深部で見られる
ようになるとしている。」について

記述が正しいかご確認ください。

事務局より：

文献【74】の P363 の記載に沿って修正いたしました。

5

【第3回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

「尿細管から排出するという証拠はないが、尿中からフェロシアン化物が消失した後も近位尿細管の細胞にいくらかのフェロシアン化物蓄積が起こると考察している。」について、つながりが不明になっています。

伊藤専門参考人：

論文 (367 ページ) の図のことではないでしょうか？

排泄されている間は細胞内に検出されず、排泄後に検出されるということは、糸球体濾過のみで排泄され、一部が再吸収されるという意味かなと理解したのですが、いかがでしょうか？

松井専門委員：

本文(P363)および先生のお示しの図からは確かに「尿中からフェロシアン化物が消失した後も近位尿細管の細胞にいくらかのフェロシアン化物蓄積が起こると考察している。」ことは認められます。また先生がお示しのように、細胞内蓄積は再吸収がないと説明しにくいとは思いますが。

しかし、著者は基本的に再吸収はないと考えていると思います。

358 ページ 7-9 行目は、投与直後の細胞内でプルシアンブルーが認められないことに対する考察ですね。

P364 の記述に課しまして CONCLUSIONS には「Some storage of ferro cyanide occurs in

the proximal convoluted tubule cells after the urine is free of demonstrable ferrocyanide. This storage phenomenon appears to be entirely unrelated to the processes of renal elimination, and its significance is not clear.」となっており、細胞内での蓄積は腎臓からの排泄過程（これには再吸収も含まれると思います）とは関係なく、その意義は不明であるとしていると思います。

そこで、修正案を提案します。

「また、近位尿細管、ネフロンや集合管内の細胞内ではプルシアンブルーは検出されないとしている。」

「尿中フェロシアン化物排泄が終了した後では、プルシアンブルーが近位尿細管の細胞内で認められたとしている。」（追加）

「Gersh & Stieglitz (1934) は、フェロシアン化物は糸球体を通して消失すると考えられ、メカニズムは明らかではないが、尿中からフェロシアン化物が消失した後は近位尿細管の細胞内にいくらかのプルシアンブルーの蓄積が起こると考察している。」

伊藤専門参考人：

これより後の論文で（ヒトですが）再吸収が示唆されており、この論文で認められた現象は再吸収で説明できるように思いますが、著者らはそのように考えていないようですね。

ご作成いただきました修正案でよろしいかと思ます。

事務局より：

修正案を反映しました。

1

2 (8) 吸収 (ブタ) (Nielsen ら (1988))

3 ブタ (Deutsche Landrasse、雌雄、各群 8~11 匹) に ^{59}Fe 標識フェロシアン
4 化鉄カリウム (0.3 mmol の $\text{KFe } ^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ 又は $\text{K}^{59}\text{Fe} [\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を経口投
5 与し、14 日後の ^{59}Fe の体内残留率を測定する試験が実施されている。また、
6 ブタ (Deutsche Landrasse、2 匹) $^{59}\text{Fe}[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄 (Fe_4
7 $^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN})_6]_3$) 0.1 mmol を経口投与し、3 時間後の呼気中の ^{14}C の放射活性を
8 測定する試験が実施されている。

9 その結果、投与量に対する体内残留率は $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ で 1.47%であったの
10 に対し、 $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ では 0.20%と低く、 Fe^{3+} として解離している鉄と比較
11 してフェロシアン化物イオンの鉄イオンの吸収・体内残留は少なかった。

12 $^{59}\text{Fe}[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄 ($\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN})_6]_3$) の経口投与 3 時間
13 後の呼気中に確認された ^{14}C の放射活性は、ノイズレベル (投与量の 0.02%)
14 であった。

15 Nielsen ら (1988) は、ブタにおいては、フェロシアン化鉄カリウムの経口
16 摂取による鉄イオン及びフェロシアン化物イオン又は遊離のシアン化物イオン

1 の吸収は低いとしている。(参照43)【68】

2

【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

14 日後の体内残留率だけから吸収を評価することはできないと思いますので、論文中のように absorbed and retained のような表記の方が正確ではないでしょうか。尿中にほとんど排泄されず、多くが糞便中に排泄されることから吸収が低いことが推察されますが、この論文では経口投与しかしておらず、胆汁排泄の可能性が否定できませんので、明確な議論はできないですね。

松井専門委員：

賛成です。

3

【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

この論文では $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]_3$ を投与した際に呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ が排泄されないことと合わせて、シアン化物イオンの吸収が低いことを考察していますが、現状の評価書案では Fe の結果のみが記載されていますので、「シアン化物イオンの吸収は低い」という考察にはつながらないように思います。

松井専門委員：

賛成です。

事務局より：

シアン化物イオンの吸収の考察につながるよう、呼気中の ^{14}C の測定結果についても追記しました。

4

【第3回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

0.02%は $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ 投与の場合なのではないでしょうか？

<参考>

the expired air of two piglets, receiving ^{14}C -labelled $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]_3$ (0.1 mmol · 3.7 MBq ^{14}C) was analyzed for $^{14}\text{CO}_2$ activity during 3 h after oral application. The $^{14}\text{CO}_2$ activity measured was in the noise level of the system (0.02 % of the dose).

伊藤専門参考人：

そのように記載されています。

事務局より：

[⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化鉄には鉄の標識箇所によって2種類存在するため、具体的な化学式を追記しました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

(9) 吸収、代謝、排泄 (ヒト) (Nielsen ら (1990b) ; EFSA (2018) にて引用)

ヒト (成人男性、3 名) に [⁵⁹Fe][¹⁴C]二重標識フェロシアン化鉄カリウム (K⁵⁹Fe[Fe(¹⁴CN)₆]又は KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) を 500 mg (6.2~7.1 mg/kg 体重) 経口投与し、投与から 7 日間の [⁵⁹Fe]の体内残留率及び糞便並びに尿中の [⁵⁹Fe] 及び [¹⁴C]の放射活性を計測し、 [⁵⁹Fe]の体内残留率及び尿中排泄量から [⁵⁹Fe]の吸収率を測定した。

KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]の投与 7 日後の [⁵⁹Fe]の体内残留率は 0.07%で、尿中排泄は 0.15%であった。尿中に排泄された [⁵⁹Fe]はおそらくシアン化物イオンと結合した [⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]⁴⁻の状態であったと推定されている。一方、KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]を投与後に尿から排出された [¹⁴C]は 0.42%となり、 [⁵⁹Fe]の 0.15%と比較し有意に高かったことから、Nielsen ら (1990b) は、フェロシアン化物イオンが分解し、シアン化物イオンとなっていることが示唆され、これは、呼気から 0.01~0.02%の [¹⁴C]二酸化炭素が 2 時間以内に排出されたことから裏付けられるとした。また、KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]を投与した際の尿中に排出された [¹⁴C]の活性と [⁵⁹Fe]の活性の差 (0.27%) 及びシアン化物イオンの尿中排泄率 (70%) から、Nielsen ら (1990b) は、投与された 500 mg の KFe[Fe(CN)₆] (シアン化物イオンとして 227.5 mg) のうち 0.9 mg のシアン化物イオンが吸収されたことがと推定しているされた。さらに Nielsen ら (1990b) は、生体の解毒能を考慮するとフェロシアン化物の連日摂取によるシアン化物イオンの蓄積はおそらくないとしている。(参照44) 【70】

【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

「0.9 mg のシアン化物イオンが吸収された」の根拠について、論文中に free cyanide の 70%が尿中に排泄されることが記載されていますが、計算はどのようになるでしょうか。

松井専門委員：

排泄率 70%は引用のようです。以下のような計算になります。

KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆] 摂取 500 mg

KFe[⁵⁹ Fe(¹⁴ CN) ₆] 中 CN 摂取	227.5	mg	a
¹⁴ C 排泄率(%dose)	0.42	%	b
⁵⁹ Fe 排泄率(%dose)	0.15	%	c
¹⁴ CN 排泄率(%dose)	0.27	%	b-c
¹⁴ CN 排泄量	0.61		aX(b-c)/100
CN 尿中排泄量/吸収量	70	%	
CN 吸収量	0.88	mg	aX(b-c)/100/0.7

伊藤専門参考人：

ありがとうございます。0.27%は尿中排泄された割合ですね。

評価書案には、「KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]の投与量 500 mg は CN として 227.5 mg に相当すること」、「吸収された CN の 70%が尿中に排泄されること」、の情報は記載した方がよさそうですね。

松井専門委員：

先生のご指摘のように体内の CN のうち 70%が尿中に排泄されることは示したほうがよいでしょう。厳密には、0.27%は吸収だけではないですが、体内で CN はほとんど産生されないとのことですので、吸収としても良いと思います。

事務局より：

シアン化物イオンの尿中排泄率（70%）、シアンとしての投与量（227.5 mg）について追記しました。

1

2 ~~吸収（ヒト）（Calcagno ら（1951）；JECFA（1975）にて引用）~~

3

【第3回WGにてご確認】

事務局より：

Calcagno ら（1951）については、乳幼児を対象とした試験ですが、評価書に記載すべきでしょうか。

伊藤専門参考人：

乳幼児がワインを飲むことは想定しにくいですし、尿細管での再吸収を示唆する結果について、成人の結果（Miller and Winkler, 1936）と同様と考察されていますので、この試験の記載は不要ではないでしょうか。

松井専門委員：

削除することに賛成です。

事務局より：

Calcagno ら (1951) は削除させていただきます。

~~乳幼児 (性別不明、生後 9 日～14 か月、6 名) に、0.01%フェロシアン化ナトリウム及び 1%イヌリンを含む 5%ブドウ糖液を静脈点滴により投与して、血漿中及び尿中のイヌリン及びフェロシアン化物を測定する試験が実施されている。~~

~~その結果、イヌリン・クリアランスは 4.7～7.8 cc/min、フェロシアン化物のクリアランスは 3.9～6.4 cc/min となり、イヌリン・クリアランスに対するフェロシアン化物のクリアランスは約 0.82～0.85 倍と低かった。~~

~~Calcagno ら (1951) は、このイヌリンとフェロシアン化物イオンのクリアランスの違いから、新生児においてはフェロシアン化物イオンの尿細管での再吸収があることが示唆されるとしている。(参照45) 【78】~~

(10) 排泄 (ヒト) (Miller & Winkler (1936) ; JECFA (1975) にて引用)

ヒト (男性、16～69 歳、6 名、女性、59 歳、1 名) にフェロシアン化ナトリウムを 0.55 g～6.2 g 静脈内投与し、フェロシアン化物及び尿素のクリアランスを測定した試験が実施されている。

その結果、尿素クリアランスに対するフェロシアン化物のクリアランスは 1.20 となり、フェロシアン化物及び尿素のクリアランスは本質的に同様であることが示された。Miller & Winkler (1936) は、ヒトにおいてはフェロシアン化物が約 40%の再吸収率である尿素のように排泄されることを示唆するとしている。(参照46) 【80】

(11) 排泄 (ヒト) (Forero & Koch (1942) (非公表) ; JECFA (1975) にて引用)

ヒト (性別・年齢不明、健常人 45 名) に 5%フェロシアン化ナトリウム溶液 10 mL を投与 (投与方法未記載) した結果、糸球体ろ過により 25%が 80 分以内に排泄され、残りは次の 90 分で排泄された。(参照 39) 【26】

(12) 排泄 (ヒト、イヌ) (Kleeman & Epstein (1956) : JECFA (1975) にて引用)

健常男性 4 名及び腎摘出イヌ 3 匹に ^{59}Fe 標識フェロシアン化ナトリウム $\text{Na}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (30～50 mg) を静脈内投与し、血液中 (10 分～1 時間間隔)、尿中 (24～48 時間)、糞便、唾液、胃液中 (48 時間) の放射活性を測定する試験が実施されている。

1 その結果は以下のとおりであった。

2 ・フェロシアン化物イオンの消失半減期 ($T_{1/2}$) はヒトで 135 分であった。ま
3 た、Kleeman ら (1955) の試験結果から、Kleeman & Epstein (1956) は、
4 健常イヌでの $T_{1/2}$ は 40~50 分であったとし、イヌにおける結果と対照的であ
5 ったとされている。

6 ・24~48 時間排泄尿中のフェロシアン化物イオンの放射活性は投与量に対して
7 ヒトで 68~87 %であった。これは、Kleeman ら (1955) の試験において、
8 健常イヌにおける 24 時間排泄尿中の非標識フェロシアン化物の測定結果では
9 94~100%であったことと対照的であったとされている。

10 ・糞便、唾液、胃液中において、放射活性は検出されなかった。

11 ・フェロシアン化物の腎クリアランスは、ヒトではクレアチニンの 20~37%で
12 あった。

13
14 Kleeman & Epstein (1956) は、ヒトと比べてイヌで半減期が短い理由につ
15 いて、イヌにおけるフェロシアン化物の腎クリアランスは糸球体ろ過量と等し
16 いことが知られており、また、フェロシアン化物は血漿タンパクと結合してい
17 ると考えられることを踏まえ、腎クリアランスの違いに起因するとしている。

18 (参照47) 【79】

19
【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

「糞便、唾液、胃液中 (48 時間)」については結果を記載しないようでしたら不要ではない
でしょうか。

松井専門委員：

イヌでも同様ですが糞便、唾液、胃液中には認められなかったというデータは重要だと思
います。

伊藤専門参考人：

静脈内投与後に糞便、唾液、胃液中に検出されないということは、経口投与後の糞便中排泄
は (胆汁排泄、分泌等でなく) 吸収されなかった分であることを意味していますので、重要な
データですね。

ぜひ追記をお願いできればと思います。

事務局より：

糞便、唾液、胃液中には認められなかったという結果を追記いたしました。

【第3回WGにてご確認済み】

松井専門委員：

フェロシアン化物の糸球体濾過量は **GFR** より少ないことについて、これだけだと、何の意味があるのか分かりません。

そこで、フェロシアン化物は血中ではタンパク質と結合していると考えられていることが記述されています。

また、イヌとのフェロシアン化物代謝の相違のため、このデータを出していると思います。

- ・ヒト フェロシアン化物 **T1/2** は 135 分
- ・イヌ フェロシアン化物 **T1/2** は 40-50 分、イヌのフェロシアン化物の腎臓クリアランスは **GFR** と等しい

記述するなら、ここまで示す必要があると思います。

伊藤専門参考人：

フェロシアン化物の腎クリアランスがクレアチニン・クリアランス (**GFR**) より小さいことにつきまして、この論文ではご指摘のように血中タンパク結合に着目していますが、他の論文で明らかとなっている尿細管再吸収の寄与も大きいように思います。

松井専門委員：

先生のご指摘のように尿細管再吸収の寄与もあるとは思いますが。

ヒトにおける低いフェロシアン化物の糸球体濾過量を記述するなら前にも書きましたが、少なくともヒトとイヌの **T1/2** の相違とフェロシアン化物の糸球体濾過量の相違を示さないと意味がありません。そうならば、吸収 (ヒト **Kleeman** と **Epstein 1956**) →吸収 (ヒトとイヌ **Kleeman** と **Epstein 1956**) として、イヌに関するデータも記述する必要があります。

私は、イヌのデータを加えた方が良いと思いますが、いかがでしょうか？

伊藤専門参考人：

イヌのデータにつきまして、**T1/2** は排泄速度だけでなく分布容積の影響も受けますので、必ずしも腎排泄機構のみと関連付けることは難しいように思いますが、他の論文にイヌのデータがいろいろと記載されていますので、この論文の **T1/2** の情報を記載することは良いのではないかと思います。

ヒトの **T1/2** につきましても、他の論文には無いようですので、この論文で記載してもよいかと思いました。

事務局より：

イヌのデータを追記し、イヌとヒトの違いに関する著者の考察を記載しました。

松井専門委員：

イヌ（健常）のデータ 94～100%は引用（Kleeman ら（1955））ですので、その旨が分かるように記述してください。

また、イヌで 40～50 分も（Kleeman ら（1955））からの引用とされていますが、見つけることができませんでした。Kleeman & Epstein（1956）で算出したのでしょうか。この点も分かるように記述した方が良いでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。なお、イヌでの $T_{1/2}$ は、Kleeman ら（1955）【75】の Fig. 1 からの計算だと思われませんが、Kleeman ら（1955）【75】では計算されていなかったため、そのことがわかるように記載しました。

1

2 (13) 体内動態のまとめ

3 ア Nielsen ら（1990a）では、ラットにフェロシアン化カリウムを経口投与し
4 た結果、フェロシアン化物イオンの吸収率は 2.6%とされ、大半（94 %以上）
5 が吸収されることなく糞便中に排泄され、また、吸収されたフェロシアン化
6 物イオンもほとんど（投与量の 2.5%）が尿中に排泄された。また、腹腔内投
7 与でした場合は、尿中に 98.8%、糞便中に 3.8%が排泄された。Gage（1950）
8 では、ラットにフェロシアン化カリウムを経口投与した結果、47%が糞便中
9 に、3%が尿中に排泄された。

10 Gersh & Stieglitz（1934）では、ウサギにフェロシアン化ナトリウムを静
11 脈内投与した結果、投与 200 分時点で、約 52～58%のフェロシアン化物イオ
12 ンが尿中で検出された。

13 Miller & Winkler（1936）では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈
14 投与した結果、フェロシアン化物が腎臓で再吸収されることが示唆された。
15 Forero & Koch（1942）では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを投与した
16 結果、糸球体ろ過により 25%が 80 分間以内に排泄され、残りは次の 90 分間
17 で排泄された。

18 Kleeman & Epstein（1956）では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静
19 脈内投与した結果、投与量の 68～87%が 24～48 時間排泄尿に排泄された。
20 一方、Kleeman ら（1955）では、イヌにフェロシアン化ナトリウムを静脈内
21 投与した結果、24 時間で投与量の 94～99.7%が、最初の 3 時間で少なくとも
22 80%が尿中に排泄された。また、血漿中フェロシアン化物イオンの $T_{1/2}$ は、
23 Kleeman & Epstein（1956）では、ヒトで 135 分であった。一方、Kleeman
24 ら（1955）-& Epstein（1956）の結果から、Kleeman & Epstein（1956）は
25 イヌでの $T_{1/2}$ は 40～50 分であったとしている。さらに、フェロシアン化物の
26 腎クリアランスについて処理量は、Kleeman & Epstein（1956）では、ヒト

1 ~~において~~クレアチニンの 20～37%であった。一方、Van Slyke ら (1935)
2 及び Berliner ら (1950) では、イヌにおいてクレアチニンと同程度であった。

3 本ワーキンググループとしては、ラットにおいては、経口投与試験の結果
4 から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオ
5 ンについては、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収さ
6 れてもほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒト
7 にフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄さ
8 れており、フェロシアン化物イオン~~カリウム~~は、吸収されたとしてもほとん
9 ど尿中に排泄されると考えたが、~~フェロシアン化物イオンの~~排泄速度につい
10 ては、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えた。

11 イ 体内でのシアン化物イオンの生成については、Dvorak ら (1971) において、
12 フェロシアン化鉄カリウムをラットに投与した試験の結果から、フェロシ
13 アン化物イオンの分解によるシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起
14 こらないとされている。~~また、~~Nielsen ら (1990a) のラット経口投与試験
15 において、フェロシアン化カリウム投与量 (36 mg/kg 体重) に対し、シアン
16 化物イオンの吸収量は、16 又は 60 µg/kg 体重であり、ラットにおけるシアン
17 化物イオンのバイオアベイラビリティは非常に低かった。~~また、フェロシ~~
18 ~~アン化カリウムをラットへ~~腹腔内投与した結果、呼気中で検出された¹⁴C二酸
19 化炭素の放射活性は 0.01%未満であった。さらに、2種類のフェロシアン化鉄
20 カリウム ($K^{59}Fe[Fe(^{14}CN)_6]$ と $KFe[^{59}Fe(^{14}CN)_6]$) ~~のラットへの経口投与試~~
21 ~~験の結果、それぞれの投与時の⁵⁹Feの全身残存率に差があることから、~~上部
22 消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実
23 際ほとんど起こっていない可能性があると考えられている。Nielsen ら (1988)
24 において、ブタにフェロシアン化鉄カリウムを経口投与した結果から、シ
25 アン化物イオンの吸収は低いとされている。~~さらに、~~Nielsen ら (1990b) のヒ
26 トにおける報告において、フェロシアン化鉄カリウムを 500 mg (シアン化物
27 イオンとして 227.5 mg) 投与した際に、0.9 mg 程度がシアン化物イオンとし
28 て吸収されるとしている。

29 事務局より：

シアン化物イオンの体内動態に関する記載を「体内動態のまとめ」に移動させ
ました。(青字)

30 【第3回WGにてご確認済み】

伊藤専門参考人：

フェロシアン化鉄カリウムではありますが、ヒトの論文 (Nielsen ら (1990 b)) について

も記載してはいかがでしょうか。

事務局より：

Nielsen ら（1990 b）についても記載しました。

松井専門委員：

毒性ではイヌやラットの NOAEL が示されており、これをヒトに外挿することになります。ヒト、イヌ、ラット体内代謝の差はどうなのか？大きな差があるとしたら、外挿する際に留意する必要があるのか？この点が明瞭になるように記載内容を検討することが必要でしょう。特に、Kleeman と Epstein（1956）ではイヌとヒトを用いています。

事務局より：

イヌとヒトとの種差について追記しました。

松井専門委員：

イヌで 94～100%は Kleeman ら（1955）からの引用です。2 つをまとめて表記したらいかがですか？なお、数値が両論文で違っていますので、ここでは統一してください。

イヌで 40～50 分に関しては前に記述しています。

事務局より：

ご指摘を踏まえ本文を修正しました。

1

2 2. 毒性

3 (1) 遺伝毒性

4 ① フェロシアン化カリウム

5 フェロシアン化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、
6 表 6 のとおりである。

7

8 表 6 フェロシアン化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 <u>(菌株不明)</u>	不明	陰性	Yamada ら（2018） （参照48）【93】
染色体異	染色体異常試験	培養細胞	不明	陰性	

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
常	(<i>in vitro</i>)				
DNA 損傷	DNA 修復 試験 (rec assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17、 M45)	最高用量 0.05 M、 0.05 mL/ペ ーパーディ スク	陰性 (代謝 活性化系非 存在下)	Nishioka (1975) ; EFSA (2018) にて引用 (参照49、5) 【90、 29】
		細菌 (<i>B. subtilis</i> H17、 M45)	最高用量 0.5 M 0.05 mL/ペーパー ディスク	陰性 (代謝 活性化系非 存在下)	Kanematsu ら (1980) ; EFSA (2018) にて引用 (参 照50、5) 【91、29】
	DNA 修復 試験 (SOS chromotes t) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37)	最高用量 3 mM	陰性 (代謝 活性化系非 存在下)	Oliver ら (1987) ; 厚生 労働省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照51、52、5) 【92、31、29】
	コメットア ッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0、1、5、 10 mM 3 時間処理	5 及び 10 mM で用量 依存的な DNA 損傷 の有意な増 加 ^注 (代謝 活性化系非 存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照53、5) 【94、 29】

注) フェロシアン化カリウム投与群における細胞の生存率は対照群の 77~78%であった。

② フェロシアン化ナトリウム

フェロシアン化ナト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 7 のとおりである。

1 表 7 フェロシアン化ナト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>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	最高用量 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	厚生労働省 (2002) にて引用 (参照 52) 【31】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌	不明	陰性	Yamada ら (2018) (参照 48) 【93】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	培養細胞	不明	陰性	
DNA 損傷	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	1、5、10 mM 3 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 53、5) 【94、29】

2
3 ③ 塩類不明のフェロシアン化物

4 上記のほか、フェロシアン化物 (塩類不明) を被験物質とした遺伝毒性に
5 関する試験成績は、表 8 のとおりである。

6
7 表 8 フェロシアン化物 (塩類不明) 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	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	不明	陰性	厚生労働省 (2002) 及び欧州動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) (2001) にて引用 (参照 52、54) 【31、28】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	不明	陰性	

8
9 ④ 遺伝毒性のまとめ

10 微生物を用いた復帰突然変異試験、細胞を用いた染色体異常試験及びマウ
11 スリンフォーマ試験といった *in vitro* の複数の遺伝毒性試験で陰性であった。
12 Basu ら (2013) によるヒトリンパ球を用いるコメットアッセイの結果では、
13 代謝活性化系非存在下においてフェロシアン化ナトリウムでは DNA の損傷が

1 見られなかったものの、フェロシアン化カリウムでは5及び10 mMの用量で
2 DNA 損傷が見られている。EFSA (2018) は、同報告について、フェロシアン
3 ン化物によるDNA 損傷への影響は *in vitro* の環境下では活性酸素種などの間
4 接的なメカニズムにより引き起こされる可能性がある」と指摘しており、フェ
5 ロシアン化物の遺伝毒性において特段の問題はないとしている(参照5)【29】。
6 また、SCAN (2001) は、Ames 試験、ヒトリンパ球及びマウスリンパ腫細
7 胞を用いた *in vitro* の細胞遺伝学的試験を総合的に検討し、遺伝毒性はないと
8 評価している(参照54)【28】。

9 本ワーキンググループは、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化ナ
10 トリウムの遺伝毒性に関する試験成績は *in vitro* に限られているが、複数の試
11 験で陰性結果が得られていること及びコミットアッセイでの陽性はいずれも
12 細胞毒性が観察されている濃度域での結果であり、間接的なメカニズムによ
13 る影響が考えられることから、フェロシアン化カリウムには生体にとって特
14 段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

【第3回 WG と同様の記載】

事務局より：

(1) フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化ナトリウムの知見を併せても *in vitro* の試験のみであり、*in vivo* の試験は提出されていませんが、提出されている知見での総合評価は可能でしょうか。

杉山専門委員：

複数の *in vitro* 遺伝毒性試験結果には Ames 試験結果も含まれていることから、可能と考えます。

戸塚専門委員：

Ames 試験で使用されている菌株と試験用量、代謝活性化の有無は不明なのでしょうか？フェロシアン化カリウムはコミットアッセイで陽性結果が出ているので、Ames 試験の詳細な情報があるほうが望ましいと思いました。

(2) フェロシアン化カリウムを被験物質としたコミットアッセイ (Basu (2013)【94】)において、DNA 損傷の有意な増加が見られていますが、その他の試験では陰性の結果であることを踏まえ、EFSA の評価【29】を参考に、活性酸素種などの間接的なメカニズムにより引き起こされたと考えましたが、Basu (2013)【94】の試験結果に対する評価についてご確認ください。

杉山専門委員：

EFSA の考察に加え、本結果はアッセイによっては細胞毒性が認められる濃度域での結果となり、アポトーシス等の細胞死がアッセイ結果に影響を及ぼしている可能性も否定できないことから、結果の妥当性は高いとは言いがたいと考えます。

戸塚専門委員：

コメットアッセイの文献を確認しました。フェロシアン化カリウムでは全ての濃度で顕著な細胞傷害性が観察されていますので、コメット陽性の結果も、杉山先生がご指摘のように細胞障害性などの間接的なメカニズムによる影響が考えられると思います。

(3) 以上の方針で「遺伝毒性のまとめ」案を作成しましたので、ご確認ください。

杉山専門委員：

- ・「信頼の高い」の文言は削除でも良いかと考えます。
- ・「コメットアッセイにおける DNA 損傷への影響は活性酸素種などの間接的なメカニズムにより引き起こされたと考え、」は前段落で記述していることから一案として削除することを提案します。

戸塚専門委員：

「毒性のまとめ」の WG の意見について提案します。

「本ワーキンググループとしては、、、 in vitro に限られているが複数の試験で陰性結果が得られていること、およびコメットアッセイでの陽性はいずれも細胞毒性が観察されている濃度域での結果であり、間接的なメカニズムによる影響が考えられることから、フェロシアン化カリウムには生体にとって。。。」

また、表 5 および表 6 の Ames で詳細な情報が不明な部分には「使用菌株不明」とかの記載は不要でしょうか？以前の評価書の書き方はどうなっていましたでしょうか？

杉山専門委員：

ご提案の文案に異論はございません。

事務局より：

ご提案いただいた文案を反映しました。

使用菌株については、今までの評価書を確認したところ、ほとんどが菌株まで明記されている状況のため、参考になる例は少ないですが、以下のようなものがありました。

<前例>

- ・「キチングルカン」(2020) : 「細菌 (Salmonella Typhimurium)」との記載であり、菌株が未記載ですが、「使用菌株不明」とは明記されていません。(なお、引用元の EFSA によると、当該試験は OECD TG471 準拠とのことです)
- ・「グルコン酸亜鉛 (第2版)」(2015) : 「細菌 (S.typhimurium strain 不明)」との記載があります。

グルコン酸亜鉛では、菌株不明の旨の記載がありますので、今回もそのような括弧書きを入れて、例えば「細菌 (菌株不明)」などとするのはいかがでしょうか。

1

2 (2) 急性毒性

3 ① フェロシアン化カリウム

4 フェロシアン化カリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、
5 表 9 のとおりである。

6

7 表 9 フェロシアン化カリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (系統・性別不明)	1,600~3,200	Fasset (1958) (非公表) : JECFA (1975) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 39、5) 【26、29】

8

9 ② フェロシアン化ナトリウム

10 フェロシアン化ナトリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、
11 表 10 のとおりである。

12

13 表 10 フェロシアン化ナトリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (Wistar、雌雄)	> 5,110	ECHA (1984) (参照55) 【83】

14

1 (3) 反復投与毒性

2 ① フェロシアン化カリウム

3 フェロシアン化カリウムを被験物質とした反復毒性試験に関する知見は提
4 出されていない。

5
6 ② フェロシアン化ナトリウム

7 a. ラット90日間反復経口投与試験 (Oser (1959) (非公表); 英国産業生物
8 学研究協会 (BIBRA) (1969)、JECFA (1975)、厚労省 (2002) 及び
9 EFSA (2018) にて引用)

10 ラット (系統不明、雌雄、各群 10 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを
11 表 11 のとおり投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されて
12 いる。

13
14 表 11 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.05	0.5	5
mg/kg 体重/日に換算 (フェロシ アン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日) 注	0	25	250	2,500

15 注) 原著において 0.05%が 25 mg/kg 体重/日とされていることから本ワーキンググループにおいて換算。被験
16 物質及び換算値について、"sodium ferrocyanide"と記載されており、無水物又は水和物のいずれであるか
17 は不明。

18
19 その結果、5%投与群の雄 1 例が投与 10 週目に死亡した。

20 そのほか認められた毒性所見を表 12 に示した。

21
22 表 12 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
5%	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制 (生育の遅れ)・ヘモグロビン減少・副腎重量の増加・腎重量の増加	<ul style="list-style-type: none">・下垂体重量の増加
	<ul style="list-style-type: none">・飼料効率の低下・ヘマトクリット値の減少・水腎症及び腎臓実質の結晶性沈着物・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化 (広範囲)・腎盂上皮に顆粒状物質の沈着及び石灰沈着	

	・腎盂粘膜の扁平上皮化生（一部）
0.5%以上	・腎重量の増加
	・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化（限局的）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

なお、いずれの投与群でも、摂餌量、白血球数及び白血球分画、血糖値並びに非タンパク質窒素には異常はなかった。

BIBRA では、本試験における NOEL を 0.05% (25 mg/kg 体重/日に相当) と結論している。(参照56)【84】

JECFA (1975) は、本試験における NOAEL を 500 ppm (0.05%、25 mg/kg 体重/日に相当) と評価している (参照 39)【26】。

EFSA (2018) は、NOAEL を 0.05% (45 mg/kg 体重/日に相当) と評価している。(参照 5)【29】

厚生労働省毒性・添加物合同部会 (2002) は、NOAEL を 0.05%と評価している。(参照 52)【31】

本ワーキンググループは、0.5%以上の投与群で腎臓に所見が認められていることから、本試験における NOAEL を 0.05%投与群から算出した 25 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。

事務局より：

第3回WGでの議論を踏まえ、無水物/水和物の区別を確認し、追記しました。

被験物質及び換算値 (mg/kg 体重/日) について、原著や海外評価書に「無水」の記載がありませんでしたので、その旨を表 11 の注釈に追記しました。

WG としての NOAEL の記載については、「毒性のまとめ」において他の試験の NOAEL と比較することや、食品健康影響評価において摂取量と比較することを念頭に、無水物/水和物の判断が必要だと考えました。JECFA 評価書では「無水」とは明記されず、” sodium ferrocyanide”としての値である旨が記載されていますが、海外評価を参考に本試験を根拠として、厚労省にて ADI が設定された際には、無水物換算と捉えていることも踏まえ、WG においても無水物換算として扱うことでいかがでしょうか。

石塚専門委員：

同様の扱いでよいと思います。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

16

【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

用量 (%) から mg/kg 体重/日への換算について、原著及び JECFA では 0.05 % を 25 mg/kg 体重/日としており、EFSA では亜慢性試験における EFSA の規定値である 0.09 を用いて換算されています。原著に従い、0.05% を 25 mg/kg 体重/日とし、そのほかの用量 (%) については比例計算することによろしいでしょうか。

	用量設定 (%)	0 (対照群)	0.05	0.5	5
原著を参考に換算	mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日) 注1	0	25	250 ※原著に記載なし	2,500 ※原著に記載なし
JECFA (1975)	mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日)	0	25	記載なし	記載なし
EFSA (2018)	mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日) 注2	0	45	450	4,500

注1：原著において 0.05 % が 25 mg/kg 体重/日とされていることから、本ワーキンググループにおいて換算した。

注2：EFSA (2018) において、亜慢性試験における EFSA の規定値である 0.09 を用いて換算された。

高須専門委員：

現状認められる情報からでしたら、ご提案の方法で計算することは妥当だと考えます。また、WG で試算した旨も記載されているため、よろしいかと思えます。

1

【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

本試験の NOAEL について、0.5%以上の投与群で腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化（限局的）（雌雄）及び腎重量増加（雌）といった腎毒性が発現していると考え、0.05%投与群から算出した値を NOAEL とすることによろしいでしょうか。

高須専門委員：

同意いたします。

2

3

4

5

- b. イヌ 13 週間反復経口投与試験 (Morgaridge (1970) (非公表) ; JECFA (1974)、JECFA (1975)、厚労省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用) ビーグル犬 (雌雄、各群 4 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを表 13 の

1 とおり投与群を設定して、週 6 日、13 週間混餌投与する試験が実施されて
2 いる。

3
4 表 13 投与群の設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	10	100	1,000
mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) に換算 ^注	0	0.26	2.6	26

5 注) JECFA (1974) による換算値。被験物質及び換算値について、“sodium ferrocyanide”と記載されており、
6 無水物又は水和物のいずれであるかは不明。 (参照57) 【23】

7
8 その結果、病理組織学的検査で 1,000 ppm 投与の 1 匹の腎臓と肝臓に慢
9 性的な炎症が見られたとされている。一般状態、体重、摂食量、血液学的
10 検査、生化学的検査及び尿検査に異常は認められず、臓器重量及び肉眼的
11 病理検査においても被験物質投与に起因する影響は認められなかったとさ
12 れている。(参照 57) 【23】

13 EFSA (2018) 及び厚生労働省 (2002) は、この結果を引用して、本試
14 験において被験物質投与に起因する影響は認められなかったとしている
15 (参照 5、52) 【29、31】。

16 本ワーキンググループは、被験物質投与に起因した変化は認められなか
17 ったことから、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である
18 1,000ppm 投与群から算出した 26 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナ
19 トリウムとして) と判断した。

20 事務局より：

第 3 回WGでの議論を踏まえ、NOAEL を最高用量と判断した理由を追記しまし
た。

石塚専門委員：

修正ありません。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

21 事務局より：

第 3 回WGでの議論を踏まえ、無水物/水和物の区別を確認し、追記しました。
被験物質及び換算値 (mg/kg 体重/日) について、原著や海外評価書に「無水」
の記載がありませんでしたので、その旨を表 13 の注釈に追記しました。

WGとしてのNOAELの記載については、「毒性のまとめ」において他の試験のNOAELと比較することや、食品健康影響評価において摂取量と比較することを念頭に、無水物/水和物の判断が必要だと考えました。a. やc. の海外評価書では、「無水」と明記されていなくても実質的に無水物換算であることを踏まえ、本試験におけるNOAELについても、無水物換算として扱うことでのいかがでしょうか。

石塚専門委員：

異論ありません。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

1

【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

用量 (%) から mg/kg 体重/日への換算について、JECFA では 1,000ppm を 26 mg/kg 体重/日、EFSA では 25 mg/kg 体重/日としています。

	用量設定 (ppm)	0 (対照群)	10	100	1,000
JECFA (1974)	mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日)	0	0.26	2.6	26
EFSA (2018)	mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) (mg/kg 体重/日)	0	0.25	2.5	25

2

3 c. ラット 49週間及び2年間及び49週間反復経口投与試験 (発がん性試験)
4 (BIBRA (1974-1976) (非公表); 英国毒性委員会 (COT) (1994) 及び
5 EFSA (2018) にて引用)

6 Wistar ラット (雌雄、~~各群12匹~~) に、フェロシアン化ナトリウム十水和
7 物を表 14 のとおり投与群を設定して、49週間及び2年間 (各群48匹) 及
8 び49週間 (各群12匹) 混餌投与する試験が実施されている。

9

10 表 14 投与群の設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	50	500	5,000
mg/kg 体重/日に換算 (<u>無水</u> フェロシアン化ナトリウムとして) 注 (mg/kg 体重/日)	0	雄 4.4 雌 6.2	雄 45 雌 62.5	雄 450.7 雌 630.1

1 注) EFSA (2018) による、換算値-2年間投与試験における換算値。49週間投与試験においては、用量設定
2 (ppm) は2年間投与試験と同一だが、換算値は不明。

3
4 その結果、認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

5
6 表 15 毒性所見

投与群	毒性所見 (49週間投与)	毒性所見 (2年間投与)
	雌雄	雌雄
5,000ppm	・尿の濃度高値 (給水負荷 ^{注1} 後 18時間から 6時間蓄積尿)	
500ppm 以上	・尿中排泄細胞数 ^{注2} 増加 (給水負荷後 2時間蓄積尿)	・尿中排泄細胞数増加 (給水負荷後 2時間蓄積尿)

7 注1) 25 mL/kg の水を経口投与

8 注2) 1時間当たりの尿中排泄細胞数の平均値

9
10 そのほか、以下の所見が認められた。

- 11 ・5,000ppm 投与群における飲水量の増加 (投与9か月まで)
- 12 ・5,000ppm 投与群の雄における肺炎の増加
- 13 ・500ppm 以上の投与群における肺気腫の増加

14
15 なお、49週間投与試験終了時の血液検査では赤血球数、白血球数、赤血
16 球容積比、ヘモグロビン濃度、白血球分類計数值及び網状赤血球数に異常
17 は認められず、投与47~49週目の尿検査では、尿中のビリルビン、血糖、
18 潜血、ケトン体及び蛋白質に被験物質の影響は認められず、心臓、腎臓、
19 肝臓、肺及び脾臓の病理組織学検査の結果においても腎臓における投与に
20 関連した影響は見られなかったとしている。

21 また、2年間試験の血液学的検査及び尿検査において投与に関連した有害
22 影響は観察されず、被験物質投与に起因する腫瘍性変化ならびに非腫瘍性
23 の病理組織変化は認められなかったとされている。

24 COT (1994) は、2年間フェロシアン化ナトリウムを投与したラットに
25 において、腎臓における投与に関連した影響は見られなかったとしている。

26 EFSA (2018) は、腎臓はフェロシアン化物の毒性の標的臓器であるこ
27 とが知られているため、本試験において組織病理学的検査で腎臓への影響
28 は見られなかったが、尿中細胞排泄頻度の増加を短期的、単発的な腎臓毒
29 性としてフェロシアン化ナトリウムの NOAEL を 50ppm (雄 4.4 mg/kg 体
30 重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして))
31 としている。(参照5) 【29】

32 本ワーキンググループは、原著が入手できないこと、EFSA によれば非

1 GLP の試験であり現在の評価基準からすると生化学検査や病理組織学検査
2 に不足があるとされていることなど、情報は限定的ではあるが、試験結果
3 の信頼性が内部監査されたとされていることも踏まえ、評価に用いること
4 が可能であると考えた。病理組織学検査では腎臓への影響は認められなか
5 ったが、腎臓がフェロシアン化物の毒性の標的臓器であること及び
6 500ppm 以上の投与群における尿中排泄細胞数の増加が顕著であることを
7 考慮し、500ppm 以上の投与群において尿中排泄細胞数の増加が認められ
8 たことから本試験における NOAEL を 50ppm 投与群から算出した雄で 4.4
9 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムと
10 して）と判断した。また、本試験において発がん性は認められないと判断
11 した。
12

事務局より：

第3回WGでの議論を踏まえ、無水物/水和物の区別を確認し、追記しました。

EFSA (2018) 【29】では、本試験を根拠として ADI (フェロシアン化物イオン
として 0.03 mg/kg 体重/日) が設定されており、これは NOAEL である 4.4 mg/kg
体重/日を無水フェロシアン化ナトリウムとして計算していることとなります。W
Gとしても、EFSA と同様に NOAEL を無水物換算として扱うことでいかがでし
ょうか。

石塚専門委員：

異論ありません。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

13

事務局より：

本試験の原著は未提出ですが、動物数や試験項目、EFSA (2018) 【29】におけ
る結果の記載から、発がん性に関する判断は可能でしょうか。

石塚専門委員：

これまでもすべての資料について原著に当たることができていたわけではな
く、国際機関の判断を追認する形をとっているものがあります。EFSA では発がん
性試験としての結論を出しており、評価書評価の観点から、追認可能と考えま
す。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

1

【第3回WGと同様の記載】

事務局より：

本試験の NOAEL について、500ppm 以上の投与群における尿中排泄細胞数の増加を毒性所見と考え、NOAEL を 50ppm から算出した値とすることによろしいでしょうか。

高須専門委員：

この試験では腎臓に病理組織学的な変化は認められておりませんが、被験物質の標的性を考慮すると尿中排泄細胞数を毒性所見であると考えるのは妥当かと考えました。この判断でよろしいかと思えます。

石塚専門委員：

先生のおっしゃる通り病理組織学的変化がございませんが、ご指摘のとおり腎臓が明らかに標的臓器であることと、排泄細胞数の上昇の仕方が特に雌ではかなり顕著のため(500ppm で対照群の 20 倍、5000ppm で 200 倍)、毒性所見として捉えるのが妥当と考えます。

事務局より：

第3回 WG での議論を踏まえ、尿中排泄細胞数の増加を毒性所見と捉えた理由及び本試験からの評価が可能であると判断した理由を追記しました。

石塚専門委員：

可逆的な反応と記載されていますが、標的臓器であることを鑑みて、毒性との判断を維持します。

高須専門委員：

石塚先生のご意見に同意します。

2

3 (4) 発がん性試験

4 ① フェロシアン化カリウム

5 フェロシアン化カリウムを被験物質とした発がん性試験に関する知見は提
6 出されていない。

7

1 ② フェロシアン化ナトリウム

2 ラット ~~49週間及び~~2年間及び49週間反復経口投与試験（発がん性試験）
3 （BIBRA（1974-1976）（非公表）；COT（1994）及びEFSA（2018）にて引
4 用）（再掲）

5 （3）②c. を参照

6
7 (5) 生殖発生毒性試験

8 ① フェロシアン化カリウム

9 フェロシアン化カリウムを被験物質とした生殖毒性に関する試験成績は提
10 出されていない。

11
12 ② フェロシアン化ナトリウム

13 ラット発生毒性試験（ECHA(1992)；COT(1994)及びEFSA（2018）にて引
14 用、GLP）

15 SD ラット（妊娠雌、各群 21～23 匹）に、フェロシアン化ナトリウム十
16 水和物を表 16 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経
17 口投与して妊娠 20 日に帝王切開し、胎児を検査する試験が実施されている。

18
19 表 16 用量設定

用量設定（mg/kg 体重/日）（フェロシアン化ナトリウムとして） ^{注1}	0（対照群） ^{注2}	100	500	1,000
---	----------------------	-----	-----	-------

20 注1）換算値について、無水物又は水和物のいずれであるかは不明。

21 注2）媒体は蒸留水と記載。~~(ECHA)~~（参照 58）【88】

22
23 その結果、母動物では、以下の所見が認められた。

- 24 ・1,000 mg/kg 体重/日の投与群では投与後に流涎が認められた。
- 25 ・100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で試験期間を通して、飲水量が有意に増
26 加し、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で最も多くなった。

27
28 なお、死亡例はなく、体重増加、摂餌量及び剖検所見に異常は認められ
29 なかった。

30 胎児では、以下の所見が認められた。

- 31 ・内臓検査で500 mg/kg 体重/日の投与群（4/125 胎児、4/21 腹）及び1,000
32 mg/kg 体重/日の投与群（5/133 胎児、4/23 腹）の胎児で腎盂/尿管の拡張
33 の発生数がやや多かったが、対照群（2 胎児、2/21 腹）との間に有意差
34 がなく、併発する所見もなかった。

1 なお、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎児数、性比、平均胎児体重に
2 異常は認められず、外表・骨格検査では、異常の発生率は、対照群と投与
3 群の間に差は認められなかった。そのほか被験物質投与に関連した異常は
4 認められなかった。(参照 5、58)【29、88】

5 ECHA (1992) 及び EFSA (2018) は、本試験における母動物に対する
6 一般毒性及び胚・胎児に対する発生毒性の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日
7 以上とし、催奇形性は認められないとしている。(参照 5、58)【29、88】

8 EFSA (2018) によると、COT (1994) は、胎児の腎盂/尿管の拡張につ
9 いて、被験物質投与の影響とは考えられないとしている。(参照 5)【29】

10 本ワーキンググループは、胎児の内臓検査において認められた腎盂/尿管
11 の拡張の発生数の増加については、自然発生性に観察される所見であるこ
12 と及び対照群と比較して発生率に有意差が認められないことから、被験物
13 質投与による影響ではないと考え、本試験における母動物の一般毒性及び
14 胚・胎児の発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg
15 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。また、催奇
16 形性は認められないと考えた。

【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

胎児の内臓検査で 500 mg/kg 体重/日の投与群 (4 腹 4 胎児) 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与群 (4 腹 5 胎児) の胎児で腎盂/尿管の拡張の発生数がやや多いですが、対照群 (2 腹 2 胎児) との間に有意差がなく、併発する所見もないことから、毒性所見とは取らないことによろしいでしょうか。

北條専門参考人：

対照群においても観察される所見<弊所の背景対照データでも、同時期 (1985-1996) の同系統[CrIj:CD(SD)]でのラット胎児の腎盂拡張は、しばしば観察されており、1996 年実施の試験では対照群の胎児 166 匹中 9 匹に腎盂拡張が観察される事例 (発生率=5.42%) もありましたので、一定の頻度で SD ラットの胎児で自然発生性に観察される所見であると考えられます>であり、投与群における所見の発生頻度について対照群と比較して統計学的に有意な差は認められないことから、投与の影響 (毒性影響) ではないとする判断に同意します。

事務局より：

第3回WGでの議論を踏まえ、胎児の腎盂/尿管の拡張の発生数の増加について、毒性影響と考えない理由を追記しました。

事務局より：

第3回WGでの議論を踏まえ、無水物/水和物の区別を確認し、追記しました。

被験物質はフェロシアン化ナトリウム十水和物ですが、換算値 (mg/kg 体重/日) について、参考文献に「無水」の記載がありませんでしたので、その旨を表16の注釈に追記しました。

WGとしてのNOAELの記載については、「毒性のまとめ」において他の試験のNOAELと比較することや、食品健康影響評価において摂取量と比較することを念頭に、無水物/水和物の判断が必要だと考えました。反復投与毒性試験のa. やc. の海外評価書では、「無水」と明記されていなくても実質的に無水物換算であることを踏まえ、本試験におけるNOAELについても、無水物換算として扱うことでいかがでしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

(6) アレルゲン性試験

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質としたアレルゲン性に関する試験成績は提出されていない。

② フェロシアン化ナトリウム

マウス局所リンパ節試験 LLNA (ECHA (2013)、GLP)

CBA/J マウス (雌、各群 5 匹) の耳背側表面に、フェロシアン化ナトリウムを表 17 のとおり投与群を設定して塗布し、耳介リンパ節の感作反応を評価する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群) 注	10	25	50
----------	-----------	----	----	----

注) 媒体：プロピレングリコール

その結果、各群の平均壊変毎分 (DPM) はそれぞれ 254 DPM (対照群)、560 DPM (10%)、285 DPM (25%) 及び 697 DPM (50%) となり、評価指数 (SI) は 10%で 2.2、25%で 1.1、50%で 2.7 となった。いずれの濃度においても SI は 3 未満であり、感作性は陰性と判定されたとしている。

ECHA (2013) は、この結果から同様に構造類似体であるフェロシアン化カリウムも皮膚感作物質とみなさないとしている。(参照59) 【95】

本ワーキンググループは、本試験結果からは、アレルゲン性に関する懸念は認められないと判断した。

1 (7) 毒性のまとめ

2 生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

3 反復投与毒性については、ラット 90 日間反復経口投与試験 (Oser ら (1959))
4 において、0.5%以上の投与群で腎臓に所見が認められていることから、本試験
5 における NOAEL を 0.05%投与群から算出した 25 mg/kg 体重/日 (無水フェロ
6 シアン化ナトリウムとして) と判断した。イヌ 13 週間反復経口投与試験
7 (Morrigaridge ら (1970)) において、本試験における NOAEL を本試験の最高
8 用量である 1,000ppm 投与群から算出した 26 mg/kg 体重/日 (無水フェロシ
9 アン化ナトリウムとして) と判断した。ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試
10 験 (BIBRA (1974-1976)) において、500ppm 以上の投与群において尿中排泄
11 細胞数の増加が認められたことから本試験における NOAEL を 50ppm 投与群か
12 ら算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシ
13 アン化ナトリウムとして) と判断した。また、本試験条件下において発がん性は認
14 められないと判断した。

15 生殖発生毒性については、ラット 発生毒性試験 (ECHA(1992)) 発がん性試
16 験 (BIBRA (1974-1976)) において、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生毒
17 性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (無水フェロ
18 シアン化ナトリウムとして) と判断した。また、催奇形性は認められないと考
19 えた。

20 以上より、本ワーキンググループは、最小の NOAEL はラット 2 年間及び 49
21 週間反復経口投与試験 (BIBRA (1974-1976)) の 50ppm 投与群から算出した
22 雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリ
23 ムとして) ¹⁷と判断した。

24 25 3. ヒトにおける知見

26 フェロシアン化カリウム又はフェロシアン化ナトリウムを被験物質としたヒト
27 における知見は提出されていない。

28 【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

体内動態試験として提出された Miller & Winkler (1936) において、ヒトで毒性影響が見
られなかった旨の記載がありますが、評価書に記載すべきかご確認ください。

29 ~~排泄 (ヒト) (Miller & Winkler (1936) ; JECFA (1975) にて引用) (再掲)~~

30 ~~ヒト (男性、16~69 歳、6 名、女性、59 歳、1 名) にフェロシアン化ナトリ~~

31 ¹⁷ 無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、雄で 5.3 mg/kg 体重/日、雌で 7.5 mg/kg 体重/日である。

1 ~~ウムを 0.55 g～6.2 g 静脈内投与し、フェロシアン化物及び尿素のクリアランス~~
2 ~~を測定した試験が実施されている。~~

3 ~~その結果、過剰量（推奨用量の 5 倍量）のフェロシアン化物を投与した被験~~
4 ~~者では、多数の顆粒円柱、白血球、上皮細胞、希に赤血球を伴う顕著なアルブ~~
5 ~~ミン尿症が発現したが、症状は 2 週間以内に消失し、この期間中、当該症状を~~
6 ~~発症した被験者におけるフェロシアン化物の投与後 5 日の尿素クリアランス結~~
7 ~~果では、腎機能の低下は見られなかったとしている。（参照 46）【80】~~

8 ~~JECFA（1975）は、5%フェロシアン化ナトリウム 10 mL の投与においては、~~
9 ~~成人では毒性影響が見られなかったとしている。（参照 39）【80】~~

10

1 IV. 国際機関等における評価

2 1. 我が国における評価

3 ア 食品安全委員会において、**添加物**「フェロシアン化カリウム」の評価はな
4 されていない。

5 2002年に、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
6 おいて、フェロシアン化物グループ（「フェロシアン化カリウム」、「フェロシ
7 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、JECFA
8 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グループとして
9 のADIを0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設
10 定した。（参照52）【31】

11 イ シアン化物イオンについては、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「シ
12 アン」（2010）において、シアン化物イオンのTDIは4.5 µg/kg 体重/日とし
13 されており、参考として、シアンの水質基準値の上限（0.01 mg/L）の水を体
14 重50 kgの人が1日当たり2 L摂取した場合の一日摂取量は、0.4 µg/kg 体重
15 /日としされている。（参照60）【64】

16 ウ 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
17 ム」（2020）において、以下のように評価している。

18 「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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 した。」（参照36）【DL-酒石酸カリウム評価書】

29 2. 国際機関等における評価

30 (1) JECFA における評価

31 FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）において、フェロシアン化物
32 （フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カ
33 ルシウム）に関する評価がなされ、それぞれ次のように取りまとめられている。

34 1969年の第13回会合において、フェロシアン化物グループとしての暫定ADI
35 を0～0.00125 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。
36 （参照61）【22】

37 1973年の第17回会合において、再評価の結果、フェロシアン化物グループ

1 としての暫定 ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとし
2 て）と設定した。（参照 57、62）【23、24】

3 1974 年の第 18 回会合において、フェロシアン化物グループとしての ADI を
4 0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参
5 照63、39）【25、26】

6 7 (2) 米国における評価

8 1970 年に米国医薬品庁（FDA）は、フェロシアン化ナトリウムの固結防止剤
9 としての食塩への使用について評価した結果、申請された使用方法において安
10 全性の懸念はないとした。（参照64）【30】

11 1981 年に米国実験生物学会連合（FASEB）は、フェロシアン化カリウムの清
12 澄剤としてのワインへの使用について評価した結果、現在の使用又は今後想定
13 される使用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
14 る。（参照65）【32】

15 16 (3) 欧州における評価

17 1990 年に欧州食品科学委員会（SCF）は、フェロシアン化ナトリウム及びフ
18 ェロシアン化カリウムの評価を行った結果、JECFA の設定した ADI（0.025
19 mg/kg 体重/日）に同意した。また、ワイン製造における加工助剤としての使用
20 では少量の残留のみであり、食塩の固結防止剤としての使用では少量しか必要
21 とされないことから、毒性学的知見に基づき、これらの目的での使用に関して
22 異議はないとした。（参照66）【27】

23 2018 年に欧州食品安全機関（EFSA）は、フェロシアン化ナトリウム、フェ
24 ロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウムの評価を行った結果、フェ
25 ロシアン化物のグループ ADI を 0.03 mg/kg 体重/日（フェロシアン化物イオン
26 として）と設定した。また、現在の使用において安全性に懸念はないとしてい
27 る。（参照67）【29】

28 29 (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

30 オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）によるフェロシ
31 アン化カリウムの安全性評価は確認できなかった。
32
33

1 V. 食品健康影響評価

事務局より：

第2回 WG にて、Ⅲ. 冒頭でご確認いただいた方針に基づき、以下作成しました。

なお、摂取量推計においては、フェロシアン化物（カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩）の従前の使用対象は食塩のみですが、食塩からのフェロシアン化カリウムの摂取量推計に当たっては、フェロシアン化物の全てがカリウム塩である場合を仮定したため（Ⅱ. 1. (1)）、当該フェロシアン化カリウムの摂取量推計をもって全てのフェロシアン化物の摂取量が合計されていることとなります。したがって、結局、全てのフェロシアン化物の摂取量と今回の資料範囲で得られた NOAEL とを比較することになります。

「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととした。

フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去される。

1. フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムの摂取量推計等については、現在の食塩からの一日摂取量は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、 6.1×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ぶどう酒からの一日摂取量は、使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量（0.001 g/L）のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、飲酒習慣のある者から算出した 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、 8.454×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。なお、ぶどう酒の製造では、予備試験により「フェロシアン化カリウム」の使用量を決定すること、処理後のぶどう酒に余剰のフェロシアン化物が残存しないことを確認すること及び過剰に鉄を除去せずぶどう酒中に鉄を残すこと等が文献に記載されている。

本ワーキンググループは、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえ、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。使用基準改正後のフェロシアン化カリウムの推定一日摂取量は、食塩からの摂取量及びぶどう酒からの

1 摂取量を合計し、 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）
2 と推計した。

3 フェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、フェロシアン化カリ
4 ウムは、ぶどう酒中及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解
5 離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えら
6 れるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せ
7 て、添加物「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこ
8 とは可能であると考えた。

9 フェロシアン化カリウムの体内動態については、ラットにおいては、経口投与
10 試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化
11 物イオンは、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されても
12 ほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシ
13 アン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェ
14 ロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えた
15 が、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があ
16 ると考えた。

17 フェロシアン化カリウムの遺伝毒性については、生体にとって特段問題となる
18 遺伝毒性はないと判断した。

19 急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット 2
20 年間及び 49 週間反復経口投与試験（BIBRA（1974-1976））において尿中排泄細
21 胞数の増加が認められたことから、最小の NOAEL は、この報告の 50ppm 投与群
22 から算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン
23 化ナトリウムとして）と判断した。

24 フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断した。

25 フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏ま
26 え、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施す
27 ることとした。本ワーキンググループは、フェロシアン化カリウムの NOAEL
28 （5.3 mg/kg 体重/日）と推定一日摂取量（ 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日）との間に
29 マージンは、3700 であった。本ワーキンググループは、十分なマージン（約 3.6
30 $\times 10^3$ ）が存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切
31 に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

33 2-3. カリウムイオン

34 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
35 が認められていないため、本評価書では安全性の検討は行わなかったが、カリウ
36 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
37 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

1 定められていること並びに「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日摂
2 取量（カリウムとして $1.97 \times 10^{-2} 0.0197$ mg/人/日）が現在のカリウムの一日摂取
3 量（2,299 mg/人/日）と比較して非常に少ないことを総合的に評価し、本ワーキン
4 ググループは、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウム」
5 に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

7 3-2. シアン化物イオン

8 フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能性について、ぶど
9 う酒中、での分解及び消化管内及び体内での生成分解を考慮して検討した結果、
10 本ワーキンググループは、次の理由から、「フェロシアン化カリウム」から生じる
11 シアン化物イオンについては、安全性に懸念はないと考えた。

- 12 ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イ
13 オンと鉄イオンの結合は強固であるので、シアン化物イオンの生成については
14 無視できる毒性はほとんど発現しないとされており考えられること
- 15 ・ヒト、ラット又はブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリ
16 ウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での分解も少ないと考
17 えられること
- 18 ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの
19 一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶ
20 だう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても
21 $3.58 \times 10^{-4} 0.358$ µg/kg 体重/日であり、シアン化物イオンの TDI (4.5 µg/kg 体
22 重/日) の 8.0%であること

23
24 本ワーキンググループは、上記 1. を踏まえると、フェロシアン化カリウムの推
25 定一日摂取量とその NOAEL との間に十分なマージンが存在しており、また、上記
26 2.及び3.もあわせ、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される
27 場合、安全性に懸念はないと判断した。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
BIBRA	British Industrial Biological Research Association：英国産業生物学研究協会
COT	Committee on Toxicity of Chemical in Food, Consumer Products and the Environment：英国毒性委員会
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
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition：欧州動物栄養に関する科学委員会

2

1 <参照>

- 1 厚生労働省：「フェロシアン化カリウム」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 818 回食品安全委員会，2021
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：フェロシアン化カリウムに係る使用基準改正のための概要書，2021
- 3 【1】厚生労働省 消費者庁：フェロシアン化カリウム．第 9 版食品添加物公定書，2018；9：870-1，1059
- 4 【3】ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, General information.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/1> (アクセス日：2020/10/26)
- 5 【29】EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7):.
- 6 【41】Gentochema BV: Tetrapotassium Hexacyanoferrate Safety Data Sheet. 2019; 1-11
- 7 【9】Wein-Plus GmbH:
Schönen<https://glossar.wein.plus/schoenen> (アクセス日：2021/1/4)
- 8 【58】Farrow M: The solubilities of sodium, potassium, and calcium ferrocyanides. Part I. Journal of the Chemical Society, 1926; 129: 49-55
- 9 【42】義平 邦利, 合田 幸広, 橋本 恭介, 山崎 壮, 山田 隆：イオンクロマトグラフィーによるワイン中のフェロシアン化物の分析．食品衛生学雑誌，1991；32(6)：559-63
- 10 【45】Moreno J and Peinado R: Inorganic Material and Metal Casse. Enological Chemistry, 2012; 1: 366-7.
- 11 【2】OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): International Code of Oenological Practices, 2020
- 12 【51】Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, and Dubourdieu D: Dry Extract and Minerals. Handbook of Enology, Volume 2, The Chemistry of Wine-Stabilization and Treatments, 2006; 2: 99, 103.
- 13 【追 1】Popescu-Mitroi I and Radu D: Potassium Ferrocyanide Wine Treatment: A Controversial, Yet Necessary Operation. Scientific and Technical Bulletin, Series: Chemistry, Food Science and Engineering, 2017; 14: 4-8
- 14 【52】Moreno J and Peinado R: Inorganic Material and Metal Casse. Enological Chemistry, 2012; 1: 366, 368-9, 373
- 15 【59】Chadwick B M and Sharpe A G: Transition metal cyanides and their complexes. Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry, 1966; 8: 83-176
- 16 【60】Gail E, Gos S, Kulzer R, Lorösch J, Rubo A, and Sauer M, et al.: Cyano compounds, inorganic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000, 10: 673-710
- 17 【61】小野 恭史, 安彦 俊克, 太田 雅壽, 安田 守宏：低濃度フェロシアンイオンの分解挙動の検討．Electrochemistry, 2001；69(2)：122-7
- 18 【追 3】Clark A C, Wilkes E N, and Scollary G R: Chemistry of copper in white

-
- wine: a review. Australian Journal of Grape and Wine Research, 2015; 21(3): 339-50
- ¹⁹ 【21】 食品衛生研究会 編：フェロシアン化カリウム. 食品衛生小六法 令和第2版, 1959 ; 2 : 1614
- ²⁰ 【11】 FAO/WHO Food standards: Ferrocyanides
<http://www.fao.org/gsfaonline/groups/details.html?id=242> (アクセス日 : 2020/9/1)
- ²¹ 【15】 FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21), Part 170, § 172.490 Yellow prussiate of soda, e-CFR data is current as of October 30, 2020
- ²² 【16】 TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 24, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of August 5, 2020
- ²³ 【13】 EU (European Union): Consolidated text: Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Text with EEA relevance.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20201223&from=EN>. (アクセス日 : 2021/3/15)
- ²⁴ 【4】 EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union 2019; L149/1
- ²⁵ 【18】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15 Substances that may be used as food additives (F2020C00203), 2020
- ²⁶ 【19】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
- ²⁷ 【96】 平成28年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」グループ：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に係る研究 その1 指定添加物品目 (第11回最終報告), 2017
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201622019A>
(アクセス日 : 2021/2/10)
- ²⁸ 【101】 EFSA (European Food Safety Authority) Appendix A: Summary of reported use levels (mg/kg or mg/L as appropriate) of E 535-538 ferrocyanides provided by industry, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7)
- ²⁹ 【97】 厚生労働省：令和元年度輸入食品監視統計. 2020
- ³⁰ 【99】 総務省：人口推計

<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/> (アクセス日: 2021/3/15)

- ³¹ 【102】厚生労働省: 第1部栄養素等摂取状況調査の結果. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- ³² 【98】新野 靖, 西村 ひとみ, 古賀 明洋, 中山 由佳, 芳賀 麻衣子: 市販食塩の品質 (II). 日本海水学会誌, 2004; 58(3): 289-303
- ³³ 【追5】【106】国税庁: 第6表 酒類販売 (消費) 数量等の状況表 (都道府県別). ~~令和元平成30~~年度分 酒税課税関係等状況表, 20192018
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> (アクセス日: 2021/5/13)
- ³⁴ 【105】厚生労働省: 第3部生活習慣調査の結果. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- ³⁵ 【追4】Addeo F, Nota G, and Chianese L: Gas Chromatographic Determination of Cyanide in Wines. American Journal of Enology and Viticulture, 1978; 29(1): 7-10
- ~~³⁶ 【DL-酒石酸カリウム評価書】食品安全委員会: 食品健康影響評価の結果の通知について-DL-酒石酸カリウム, 2020~~
- ³⁷ 【67】Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H C: Bioavailability of iron and cyanide from ⁵⁹Fe- and ¹⁴C-labelled hexacyanoferrates(II) in rats. Zeitschrift für Naturforschung C, 1990; 45(6): 681-90
- ³⁸ 【69】Dvořák P, Günther M, Zorn U, and Catsch A: Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II). Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie, 1971; 269: 48-56
- ³⁹ 【26】JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers, thickening agents, and certain food additives. WHO Food Additives Ser 6, 1975
- ⁴⁰ 【77】Berliner RW, Kennedy TJ, and Hilton JG: Renal clearance of ferrocyanide in the dog. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1950; 160(2): 325-9
- ~~⁴¹ 【75】Kleeman C R, Epstein F H, Rubini M E, and Lamdin E: Initial distribution and fate of ferrocyanide in dogs. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1955; 182(3): 548-52~~
- ⁴² 【74】Gersh I and Stieglitz E: Histochemical studies on the mammalian kidney. I. The glomerular elimination of ferrocyanide in the rabbit, and some related problems. The Anatomical Record, 1934; 58(4): 349-67
- ⁴³ 【68】Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Gabbe E, Heinrich H C, and Pfau AA: Intestinal absorption of iron from ⁵⁹Fe-labelled hexacyanoferrates(II) in piglets. Arzneimittel-Forschung, 1988; 38(10): 1469-71
- ⁴⁴ 【70】Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H: Bioavailability of iron and cyanide from oral potassium ferric hexacyanoferrate(II) in humans. Archives of toxicology, 1990b; 64(5): 420-2
- ~~⁴⁵ 【78】Calcagno P L, Husson G S, and Rubin M I: Measurement of "extracellular fluid space" in infants by equilibration technique using inulin and sodium ferrocyanide. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1951; 77(2): 309-11~~
- ⁴⁶ 【80】Miller B and Winkler A: The ferrocyanide clearance in man. The Journal of clinical investigation, 1936; 15(5): 489-92

- 47 **【79】** Kleeman C R and Epstein F H: Fate and distribution of Fe⁵⁹ labelled ferrocyanide in humans and dogs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1956; 93(2): 228-33
- 48 **【93】** Yamada M and Honma M: Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan. *Genes and Environment*, 2018; 40(27): 1-28
- 49 **【90】** Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1975; 31(3): 185-9
- 50 **【91】** Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980; 77(2): 109-16
- 51 **【92】** Olivier P and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1987; 189(3): 263-9
- 52 **【31】** 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 資料1－4 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，2002；9
- 53 **【94】** Basu A, Biswas D, and Mukherjee A: Genotoxicity testing of two anticaking agents: Sodium and potassium ferrocyanide in vitro. *International Journal of Human Genetics*, 2013; 13(1): 21-5
- 54 **【28】** Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN): Opinion on the scientific committee for animal nutrition on the safety of Potassium-and Sodium ferrocyanide used as anticaking agents, 2001
- 55 **【83】** ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Acute Toxicity: oral
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/3/2> (アクセス日：2020/10/26)
- 56 **【84】** Food and Drug research laboratories Inc.: Short-term feeding study of sodium ferrocyanide in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1969; 7(4): 409-10
- 57 **【23】** JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, WHO Food Additives Ser 5, 1974
- 58 **【88】** ECHA (European chemical agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Developmental toxicity/teratogenicity
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14479/7/9/3> (アクセス日：2021/4/16)
- 59 **【95】** ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Skin sensitization
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/5/2> (アクセス日：2020/10/26)
- 60 **【64】** 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について シアン（清涼飲料水の規格基準の改正），2010
- 61 **【22】** JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agent and certain other substances, FAO Nutrition Meetings Report Ser

No. 46A WHO/FOOD ADD/70.36, 1969

- ⁶² 【24】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological Evaluation Of Certain Food Additives With A Review Of General Principles And Of Specifications. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser No. 539, 1974
- ⁶³ 【25】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organ Tech Rep Ser 557, 1974
- ⁶⁴ 【30】 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会資料4 フェロシアン化物の安全性に関する FDA 評価資料, 2002
- ⁶⁵ 【32】 FASEB(Federation of American Societies for Experimental Biology): Evaluation of the health aspects of as mixture of diferrous, dipotassium ferrous, and potassium ferrocyanide as a fining agent in wine production, 1981
- ⁶⁶ 【27】 Commission of the European Communities: Report of the scientific committee for food on a first series of food additives of various technological functions. Reports of the scientific committee for food, 1991
- ⁶⁷ 【29】 EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7): 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 20-22.