

亜硫酸ナトリウム・次亜硫酸ナトリウム・二酸化硫黄・ピロ亜硫酸ナトリウム
及びピロ亜硫酸カリウムの使用基準改正に関する概要書

日本アルコールフリー飲料有限会社

目 次

	ページ No.
略号一覧表	4
I. 評価対象添加物の概要	5
1. 名称及び用途	5
2. 起源又は発見の経緯	5
3. 諸外国における使用状況	6
4. 国際機関等における安全性評価	8
5. 物理化学的性質	10
(1) 構造式等	10
(2) 製造方法	10
(3) 成分規格	11
(4) 食品添加物の安定性	11
(5) 食品中の食品添加物の分析法	12
6. 使用基準案	13
7. その他	
II. 有効性に係る知見	19
(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	19
(2) 食品中での安定性	20
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	21
III. 安全性に係る知見	21
1. 体内動態試験	22
2. 毒性試験	23
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	23
(2) 発がん性試験	24
(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験	25
(4) 生殖毒性試験	25
(5) 出生前発生毒性試験	26
(6) 遺伝毒性試験	27
(7) アレルゲン性試験	30
(8) 一般薬理試験	30
(9) その他の試験	31
3. ヒトにおける知見	31
4. 一日摂取量の推計等	31
IV. 別紙一覧	34
別紙 1 Codex 亜硫酸塩類使用基準食品衛生法対比表	35
別紙 2 EU 亜硫酸塩類使用基準	37
別紙 3 FSANZ 亜硫酸塩類使用基準	40
別紙 4 ワイン及びノンアルコールワインの二酸化硫黄使用基準国際比較	41
別紙 5 ノンアルコールワインの定義国際比較(アルコール含量による)	42
別紙 6-a, b 摂取量推計方法別現在の摂取量、使用基準改正後の摂取量と各々の ADI 比率	43
別紙 7-a, b 二酸化硫黄理論的最大一日摂取量(TMDI)	45
別紙 8 酒類及びノンアルコールビール・ワインの需要実績と予測	47
別紙 9 アルコールフリーワイン・アルコールフリービール販売実績と予測	48
別紙 10 酒類の販売実績と予測 (富士経済ベース)	49
別紙 11 Pubmed による検索結果 1, 2, 3	50
別紙 12 マーケットバスケット方式による食品添加物二酸化硫黄摂取量調査結果推移	53

別紙 13 「生産量統計調査」による亜硫酸塩類一日摂取量・ADI 比の推移	54
別紙 14 2026 年改正後の人口一人当たりワイン・ノンアルコールワイン由来 SO ₂ 推定一日摂取量、 対 ADI 比	55
別紙 15 2026 年改正後の成人一人当たりワイン・ノンアルコールワイン由来 SO ₂ 推定一日摂取量、 対 ADI 比	56
別紙 16 主要国一人当たりワイン消費量・SO ₂ 摂取量・ADI 比 2010	57
別紙 17 農林水産省野菜果樹出荷統計による二酸化硫黄一日摂取量の見直し	58
V. 引用文献一覧	59

略号一覧表

ADI :	Acceptable Daily Intake (一日摂取許容量)
CAS :	Chemical Abstract Service(米国化学会情報部門)
CFR :	Code of Federal Regulations (米国連邦規則集)
Cpb : Wu rats :	Cardiopulmonary bypass : Wistar Unilever rats (人工心肺、心肺バイパス : WU ラット)
DNA :	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
<i>E. coli</i> :	<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)
EDI :	Estimated Daily Intake(推定一日摂取量)
EFSA :	European Food Safety Authority (欧州食品安全機関)
EUSCF :	EU Scientific Committee for Food (欧州連合食品科学委員会)
FAS :	WHO Food Additive Series (WHO 食品添加物シリーズ)
FASEB :	Federation of American Societies for Experimental Biology (米国実験生物学会連盟)
FDA :	U.S. Food and Drug Administration (米国食品医薬品庁)
FEV ₁ :	Forced Expiratory Volume in one second (努力性呼気 1 秒量)
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)
GRAS :	Generally Recognized As Safe (一般に安全と認められている物質)
GMP :	Good Manufacturing Practice (適正製造規範)
GSFA :	General Standard for Food Additives (食品添加物に関する一般規格)
ICR/JCL mice :	Institute of Cancer Research/Japan Clea Laboratory mice (ICR/JCL マウス)
INS :	International Numbering System (食品添加物国際番号システム)
<i>in vitro</i> :	(試験管内で)
<i>in vivo</i> :	(生体内で)
JECFA :	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)
LOAEL :	Lowest Observed Adverse Effect Level (最小毒性量)
MNNG :	N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
NMRI mice :	Naked Mole-Rat Initiative mice (NMRI マウス)
NOEL :	No Observed Effect Level (無作用量)
NOAEL :	No Observed Adverse Effect Level (無毒性量)
NOACEL :	No Observed Adverse Chronic Effect Level (無慢性毒性量)
RNA :	ribonucleic acid (リボ核酸)
SD rat :	Sprague Dawley rat (SD ラット)
SOX :	Sulfite Oxidase (亜硫酸酸化酵素)
TMDI :	Theoretical Maximum Daily Intake (理論最大一日摂取量)
TTB :	U.S. Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau (米国酒類・タバコ税貿易管理局)

I. 評価対象添加物の概要

はじめに

本概要書の目的は食品添加物二酸化硫黄(他の亜硫酸塩類4種を含む)の使用基準をノンアルコールワイン*(ぶどう酒からアルコール分を除去した清涼飲料水)について現在の残存許容量 1 kgにつき 0.030g 未満(その他の食品)を同 0.35g 未満(果実酒、雑酒)に改めることである。

*使用基準案(p.13)において定義された清涼飲料水を指す。以下本概要書において同じ。但し、国際機関及び主要国における定義は別紙 5 に記載。

・要請に至る経緯

健康志向の高まりでアルコール飲料の市場縮小が続いている。特に若者のアルコール離れが顕著といわれている。これに対しビール業界ではノンアルコールビール(アルコール分<1%)を開発し、健康志向の高まりに対応してきた。その結果、品質改善努力や機能訴求商品の追加もあって、ビール市場の落ち込みをカバーする新市場を獲得しつつある^{別紙 8}。一方ワインの場合、ビール業界の如くにはアルコール離れの対応ができていない。これは、ノンアルコールワインの製造に欠かせない二酸化硫黄の使用基準がコーデックス GFS¹⁾ ^{別紙 1}に適合しておらず商品の生産、流通が困難であることによる。したがって、ワイン業界も健康志向の高まりに対応するためには、ノンアルコールワインにおける亜硫酸塩類(亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム)の使用基準をコーデックス GFS に適合させることが望ましいと判断し、要請することになった。

1. 名称及び用途*

(1)名称		(2)CAS 登録番号等		(3)用途		
和名	英名	CAS	INS	酸化防止剤	保存料	漂白剤
二酸化硫黄	sulfur dioxide	7446-09-5 ⁶⁹⁾	220	○	○	○
亜硫酸ナトリウム (結晶)	sodium sulfite	7757-83-7 ⁷⁾ (10102-15-5) ⁷⁾	221	○	○	○
次亜硫酸ナトリウム **	sodium hydrosulfite	7775-14-6 ⁷⁾	なし	○	○	○
ピロ亜硫酸ナトリウム 別名 亜硫酸水素ナトリウム	sodium pyrosulfite sodium hydrogen sulfite	7681-57-4 ⁷⁾ 7631-90-5 ¹⁴¹⁾	223 222	○ ○	○ ○	○ ○
ピロ亜硫酸カリウム 別名 亜硫酸水素カリウム***	potassium pyrosulfite potassium hydrogen sulfite	16731-55-8 ⁷⁾ 7773-03-7 ¹⁴²⁾	224 なし	○ ○	○ ○	○ ○

*亜硫酸水素アンモニウムは亜硫酸塩であるがぶどう酒からアルコール除去後の段階で使用するものではないので含めない。(本塩を使用すると酵母が残っていた場合再発酵し、再びぶどう酒となる恐れがある。)

**コーデックス GSFA¹⁾では記載がない。

***コーデックス GSFA では別名(亜硫酸水素カリウム)の記載がない。

これらの化合物とまとめて評価できるとする論拠はⅢ. 安全性に係る知見(p.21)冒頭に記載。

2. 起源又は発見の経緯

亜硫酸塩及び二酸化硫黄は古来より防腐剤として用いられており、ローマ時代にはぶどう果汁やワインを入れる壺の殺菌に用いられていた^{2,7)}。健全な品質の良いワインの醸造には欠かせないもので、中世の頃から使用されており長い歴史を持つ。その主な目的は、①微生物抑制作用、②酸化防止作用である³⁾。

品目	起源又は発見の経緯
二酸化硫黄	昭和 32 年 7 月 31 日に無水亜硫酸として指定された ⁴⁾ 。その後、昭和 61 年に二酸化硫黄に名称変更された ⁵⁾ 。
亜硫酸ナトリウム	明治 36 年に亜硫酸塩類等が飲食物防腐剤規則の対象となった ⁶⁾ 。

	戦後は昭和 23 年 7 月 13 日に亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウムが他の類似品とともに一括して食品添加物に指定された ⁷⁾ 。昭和 32 年 7 月 31 日に亜硫酸ソーダに、昭和 61 年に亜硫酸ナトリウムに名称変更された ^{4,5)} 。
次亜硫酸ナトリウム	1873 年 Schuezenberger により初めて本品の結晶が分離され、Bernthsen により $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の式が決定された。食品添加物として昭和 23 年 7 月 13 日に指定された ⁷⁾ 。昭和 32 年 7 月 31 日に次亜硫酸ソーダに、昭和 61 年に次亜硫酸ナトリウムに名称変更指定された ^{4,5)}
ピロ亜硫酸ナトリウム	昭和 32 年 7 月 31 日「亜硫酸水素ナトリウム」として食品添加物に指定され、その後、昭和 61 年にピロ亜硫酸ナトリウムに名称変更された ^{7,5)} 。
ピロ亜硫酸カリウム	昭和 32 年 7 月 31 日「メタ重亜硫酸カリウム」として食品添加物に指定され、その後、昭和 61 年にピロ亜硫酸カリウムに名称変更された ^{7,5)} 。

・使用基準の設定

我が国における亜硫酸塩類の使用基準は、昭和 23 年 7 月 13 日の食品衛生法公布時に設定された。このときの対象食品は乾あんず、ゼラチン、糖蜜、ぶどう酒の 4 品目とその他の食品であった。その後逐次拡大され、現在では 18 品目とその他の食品となっている³⁸⁾。

3. 諸外国における使用状況

(1) コーデックス委員会

コーデックスでは GSFA において亜硫酸塩類として以下の 7 品目をあげている。

二酸化硫黄(E220)、亜硫酸ナトリウム(E221)、亜硫酸水素ナトリウム(E222)、ピロ亜硫酸ナトリウム(E223)、ピロ亜硫酸カリウム(E224)、亜硫酸カリウム(E225)、チオ硫酸ナトリウム(539)¹⁾。()内 INS 番号。

またその使用基準は別紙1の通りで、61 の食品分類について二酸化硫黄としての残存許容量を設定している。ノンアルコール又は低アルコールのワインは、ぶどう酒（食品分類番号 14.2.3）に包含される³⁹⁾。GSFA におけるぶどう酒の残存許容量は、350ppm である¹⁾。したがって、コーデックスにおけるノンアルコールワインの残存許容量はぶどう酒と同じ 350ppm になる。

但し、ノンアルコールワインの定義はなく、それぞれの国の定義に委ねられている¹³⁵⁾。

(2) EU

EU では亜硫酸塩類として以下の 8 品目をあげている。

二酸化硫黄(E220)、亜硫酸ナトリウム(E221)、亜硫酸水素ナトリウム(E222)、ピロ亜硫酸ナトリウム(E223)、ピロ亜硫酸カリウム(E224)、亜硫酸カルシウム(E226)、亜硫酸水素カルシウム(E227)、亜硫酸水素カリウム(E228)⁴²⁾。()内 E 番号。

上記亜硫酸塩類の使用基準としては別紙2の通り 87 食品分類(ワインを 1 分類として)について二酸化硫黄としての残存許容量を設定している⁴²⁾。

このうちワイン(スパークリングワイン及びノンアルコールワインを含む)の二酸化硫黄残存許容量上限は別紙 4 の通りで、赤ワイン 150ppm、白ワインとロゼワイン 200ppm である。ただし、この規定にかかわらず糖分の量がグルコースとフラクトースの合計で 5 g/L 以上あるワインに関しては赤ワイン 200ppm、白ワインとロゼワイン 250ppm である。さらに加盟国別、格付別に 300ppm (シュペールレーゼ他 70 品目)、350ppm (アウスレーゼ他 10 品目)、400ppm (ベーレンアウスレーゼ他 76 品目)が設定されている。

スパークリングワインに関しては格付のあるもの 185ppm、その他は 235ppm である。但し、気象条件によって加盟国は独自に 40ppm まで引き上げることができる⁴⁴⁾。

ノンアルコールワインについては二酸化硫黄残存量上限 200ppm が設定されている⁴²⁾。

ノンアルコールワインの定義に EU 共通のものはなく、加盟国毎の定義に委ねられている¹³⁶⁾。

(3) 米国

FDA の連邦規則集で、亜硫酸塩類は下記の 6 品目が GRAS 物質のリストに入っている。

GRAS 物質は適正な製造規範(GMP)の下で使用が認められている。

二酸化硫黄(182-3862)、亜硫酸ナトリウム(182-3798)、亜硫酸水素ナトリウム(182-3739)、ピロ亜硫酸ナトリウム(182-3766)、亜硫酸水素カリウム(182-3616)、ピロ亜硫酸カリウム(182-3637)⁴⁶⁾。()内 GRAS 物質番号。

これらの品目は、肉類、ビタミン B1 の補給剤及び消費者に生で提供し、販売し、陳列する果物や野菜に使用してはならないとされている⁴⁶⁾。残存量の上限は設定されていない。

但し、ワインは管轄が TTB となりこれら6品目における二酸化硫黄換算の使用限度は 350ppm と設定されている⁴⁷⁾。ノンアルコールワインの管轄は FDA で亜硫酸塩類の使用限度は設定されていない¹²²⁾。

参考情報：カリフォルニア州ナパの大手ノンアルコールワインメーカー Trinchero Family Estates 社では生産開始に当たり FDA、TTB 双方に相談のうえ、自主規制値として原料用ワインにおける二酸化硫黄の残存量 350ppm、アルコール分除去後新たに添加した場合の同残存量 150ppm を設定して生産・販売している。

原料用ワインの二酸化硫黄添加時点は、(1)収穫された原料ぶどうの除梗・破碎時、(2)酒母の添加時、(3)発酵後の樽・タンク熟成時などが主なものである。原料用ワインにおける二酸化硫黄の残存量を 350ppm としたのは TTB の許容限度をそのまま自主規制値にも使用したもので、実際のワインの製造に当たっては、ワインとして販売するものもノンアルコールワインの原料とするものも、発酵後は常に遊離亜硫酸 25-30ppm、結合型との合計値で二酸化硫黄として 80-120ppm となるよう調整している¹²²⁾。

(4) オーストラリア・ニュージーランド

FSANZ では亜硫酸塩類として下記の 7 品目をあげている。

二酸化硫黄*(220)、亜硫酸ナトリウム(221)、亜硫酸水素ナトリウム(222)、ピロ亜硫酸ナトリウム(223)、ピロ亜硫酸カリウム*(224)、亜硫酸カリウム*(225)、亜硫酸水素カリウム*(228)⁴⁸⁾。()内 INS 番号。

*印はオーストラリアのワイン事業者の使用が認められている品目。輸入品は*印を含むすべての品目の使用が認められている^{49, 184)}。

その使用基準としては別紙 3 の通り 30 品目(ワインは 1 品目として)につき最大残存量を設定している。

このうちワインの二酸化硫黄残存量上限は残糖 35 g/L 以上の場合 400ppm(オーストラリア 300ppm⁴⁹⁾、同 35 g/L 未満の場合 250ppm である⁴⁸⁾。

ノンアルコールワインの二酸化硫黄残存量上限は原料ワインのキャリーオーバーの場合ワインと同じである⁵⁰⁾。但し、アルコール分除去後に新たに添加することは認められていない⁴⁸⁾。

以下の表はコーデックス委員会を含む各国の亜硫酸塩類(本要請に係るものに限る)の内訳を一覧にしたものである。

亜硫酸塩類内訳の国際比較

H30.10.6

和名 ⁷¹⁾	英名	化学式	日本 ¹⁵⁾ 指定添加物リスト 品目番号*	Codex ¹⁾ INS No.	EU ⁴²⁾ E No.	米 ⁴⁶⁾ GRASリスト	Fsanz ⁴⁸⁾ INS No.
二酸化硫黄(無水亜硫酸)	Sulfur dioxide	SO ₂	281	220	E220	3862	220
亜硫酸ナトリウム(亜硫酸ソーダ)	Sodium sulfite	Na ₂ SO ₃ ・nH ₂ O	33	221	E221	3798	221
チオ硫酸ナトリウム	Sodium thiosulfate	Na ₂ S ₂ O ₃		539			
次亜硫酸ナトリウム	Sodium hydrosulfite	Na ₂ S ₂ O ₄	175				
亜硫酸水素ナトリウム	Sodium bisulfite (hydrogen sulfite)	NaHSO ₃	327	222	E222	3739	222
ピロ亜硫酸ナトリウム	Sodium metabisulfite(pyrosulfite)	Na ₂ S ₂ O ₅	327	223	E223	3766	223
メタ重亜硫酸ナトリウム	同上	同上	327				
酸性亜硫酸ソーダ			327				
亜硫酸カリウム	Potassium sulfite	K ₂ SO ₃		225			225
亜硫酸水素カリウム	Potassium bisulfite (hydrogen sulfite)	KHSO ₃	326		E228	3616	228
ピロ亜硫酸カリウム	Potassium metabisulfite(pyrosulfite)	K ₂ S ₂ O ₅	326	224	E224	3637	224
メタ重亜硫酸カリウム	同上	同上	326				
亜硫酸カルシウム	Calcium sulfite	Ca ₂ SO ₃			E226		
亜硫酸水素カルシウム	Calcium hydrogen sulfite	Ca(HSO ₃) ₂			E227		

*平成30年7月3日改正

また、同じくコーデックス委員会も含め各国のワインとノンアルコールワインの二酸化硫黄使用基準を別紙 4 に要約した。

同じくコーデックス委員会も含め各国のノンアルコールワインのアルコール含量による定義を別紙 5 にまとめた。

ノンアルコールワインの条件(仕様)に関する規定としてはドイツのドイツワイン施行令第 47 条がある^{59, 59-1)}。

4. 国際機関等における安全性評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価 (1998)

二酸化硫黄および亜硫酸塩類は 1961 年、1964 年、1965 年及び 1973 年開催の JECFA において評価された。1973 年には二酸化硫黄および亜硫酸塩類の ADI は二酸化硫黄として 0-0.7mg/kg 体重/日と設定された。亜硫酸塩類とはピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムである。その後 1976 年、1978 年及び 1983 年の会合において亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カルシウム及びチオ硫酸ナトリウムも同じグループ ADI に包含された。

1973 年の ADI 評価はピロ亜硫酸ナトリウムを投与したラットの三世代生殖毒性試験⁸⁹⁾において、胃の炎症と糞の潜血が認められたことによる。この試験において胃の炎症と糞の潜血が認められなかった最大用量 0.215%を NOEL とし、二酸化硫黄換算 70mg/kg 体重/日、安全係数を 100 として、ADI は 0-0.7mg/kg 体重/日と設定された。この ADI 評価は 1986 年と 1998 年開催の JECFA において再評価され、承認されている。

また、1986 年には亜硫酸塩類に対する過敏症の人々に対する扱いにつき検討し下記の勧告をした。

- ・他に適当な保存手段がある場合はその使用を推奨する。
- ・特に亜硫酸塩類の高度な急性摂取につながるような使い方をする場合には強く推奨される。
- ・適切なラベル表示は特定の食品添加物に耐性の無い人々を保護するための唯一の実行可能な手段である。

更に 1986 年には亜硫酸の遊離型と結合型に関する毒性比較の継続調査を勧告し、1998 年にはラットの 8 週間研究⁸⁷⁾により、亜硫酸の毒性が遊離型と結合型で同等であること及び NOEL が二酸化硫黄として 70mg/kg 体重/日であることを確認した^{63,64)}。

なお、Codex では次亜硫酸ナトリウム Na₂S₂O₄ Sodium Hydrosulfite としては単体でも評価はない。

(2) 欧州連合(EU)における評価

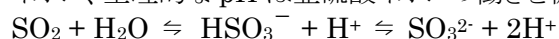
(2-1) 食品科学委員会(SCF) における評価 (1994)

亜硫酸塩類(二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カルシウム及び亜硫酸水素カルシウム)について実施された各種動物試験からは殆ど毒性学的所見は認められなかった。亜硫酸塩類は動物に対し発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性は無い。動物実験の結果から亜硫酸塩類による影響と認められた唯一の変化は胃の部分的炎症あるいは増殖である。胃部にみられたこれらの変化は専ら亜硫酸塩との局所的直接的接触によるものとみられるが、他の組織細胞からの間接的な影響も否定することはできない。このことから ADI はラットとブタにおける NOEL である二酸化硫黄 70 mg/kg 体重/日を基準にして設定されるべきことを示している。さらに主細胞やラットの糞の潜血に影響を及ぼす仕組みが解明されていないところから、通常の安全係数 100 を遠ざける理由はなく、その結果 ADI は二酸化硫黄 0・0.7mg/kg 体重/日となる⁶⁵⁾。

(2-2) EFSA における評価(2016)

食品に添加される食品添加物及び栄養素に係る EFSA パネルは、亜硫酸塩類 8 種類について安全性の再評価を行い、2016 年 4 月にその結果を公表した。再評価結果の概要は次の通りである。

二酸化硫黄、亜硫酸塩及び亜硫酸水素塩のイオンは一連の平衡の中に存在し、胃の pH は亜硫酸水素イオン、生理的な pH は亜硫酸イオンの働きを促進する。



$$\text{pKa} = 1.8 \quad \text{pKa} = 7.2$$

大部分の毒性試験はピロ亜硫酸ナトリウム又はピロ亜硫酸カリウムを被験物質として実施されている。しかし、その他の亜硫酸塩類も、一旦摂取されると暴露の大部分は亜硫酸イオンによるので、これらの知見からその他の亜硫酸塩類の働きを読み取ることが出来る。しかし、様々な食品中の亜硫酸塩類の作用とその結果生まれる反応生成物には不明確なところがある。亜硫酸塩類の毒性に関するこれまでのデータベースからは遺伝毒性のいかなる懸念も示されず、また餌や飲料水の経口投与による慢性毒性、発がん性及び生殖毒性試験からは、いかなる副作用の報告もなかった。ラットの長期毒性試験により 70mgSO₂/kg 体重/日の NOAEL は確認された。しかし現行の 0.7mgSO₂/kg 体重/日(安全係数使用による)の ADI は適正ではあるが、データベースにいくつかの不明確さと限界があり、データベースが改善されるまでの暫定値と考えるべきである。データベースと暫定的な ADI は再評価が必要であり、調査は完了までに 5 年を要するであろう。更に、二酸化硫黄と亜硫酸塩類の推定曝露量は全ての人口階層において ADI の 0.7mgSO₂/kg 体重/日より高い⁶⁶⁾。

(3) 米国実験生物学会連合(FASEB)における評価 (1976、1985)

亜硫酸塩類(二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウム及びピロ亜硫酸カリウム)は *in vitro* ではいくつかの微生物に対し遺伝毒性があり、ほ乳類の細胞に対し染色体損傷を招く可能性がある。一方、亜硫酸塩類は突然変異原や発がん物質に対しその変異効果を妨げる働きがある。*in vivo* では亜硫酸塩類はラットやマウスに対し遺伝毒性及び発がん性は無い。しかし、亜急性毒性試験ではラットとブタの胃の粘膜に障害が認められたので、この障害が認められた用量を影響量として、NOAEL は 30 から 100 mg SO₂/kg 体重/日の範囲にあり、さらに様々な試験結果から NOAEL はこの範囲における高い値よりも低い値に近いと推定した。

1985 年には上記の 1976 年に評価した NOAEL を確認し据え置いた。これは変更を要するような新たな知見が見られなかったためである。しかし 1976 年以降、亜硫酸塩類がカットフルーツや野菜サラダの鮮度を維持するために使われ始めたこと及び、喘息の患者に 5mg という僅かの亜硫酸塩類の摂取で急性の気管支反応がみられことから下記 A, B の結論を出した。

A 大多数の人々にとって亜硫酸塩類は現在流通しているレベルで摂取される限り危険は無い。しかし、顕著な摂取量の増加があれば危険となる可能性はあり、特定には追加のデータが必要である。

B 亜硫酸塩類に過敏なほんの一部の人々にとって亜硫酸塩類の含まれた食品の摂取は現在流通しているレベルであっても深刻な影響をもたらす可能性がある⁶⁷⁾。

(4) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関(ANZFA)の評価 (2000)

毒性の評価に関しては下記の通り JECFA の設定した ADI 及び過敏症の人々への対応の紹介を行っている。

二酸化硫黄の ADI は、JECFA により、0 - 0.7mg/kg 体重/日と設定されている。1986 年に JECFA は亜硫酸塩類に対する過敏症の人々に対する扱いにつき検討したが、ADI の修正はせず下記の対応をした。

- ・過敏症の人々を保護するための適切な手段はラベル表示であり、これを推奨する。
- ・亜硫酸塩類の急激な使用については注意を喚起する。
- ・他に適当な保存手段がある場合はその使用を推奨する。

1998 年には上記の推奨を繰り返した。更に、新鮮な野菜サラダの変色防止に使われた場合には生命を脅かすような副作用に結びつくことがあることを力説した。このような場合には適切なラベル表示が必要である。

・ANZFA は 2000 年 11 月にカットアボカドの褐変防止と保存のための使用基準改正 (1000mg/kg) の要請について下記の 3 点の理由をあげて不認可の通知をしている。

1. 改正による人口当たり二酸化硫黄摂取量の増加は僅かであるが、過敏症の人々のリスクを高める。
2. 褐変防止には遊離亜硫酸 10mg/kg の使用が有効である。微生物による汚染防止対策としてはより高度の使用は有効と考えられるが、1000mg/kg の使用の必要性に関する技術的根拠について十分な説明が得られなかった。
3. この不認可の結論は、食品添加物の摂取から国民の健康と安全を守るという目的を達成するための最も有効な方法である。⁶⁸⁾

(5) 日本(食品安全委員会、薬事・食品衛生審議会)における評価

食品安全委員会は平成 15 年 9 月 25 日に下記の亜硫酸塩類(亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム)に係る食品健康影響評価結果通知を行った。

記

亜硫酸塩類について薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において行われた「その安全性について現段階で新たな対応をとる必要はないと考えられる」との評価結果は、当委員会として妥当と考える¹⁸¹⁾。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

名 称	①分子式	②分子量	性 状
二酸化硫黄	SO ₂	64.06	無色の気体又は液体で、刺激臭を持つ ^{69, 70)}
亜硫酸ナトリウム	Na ₂ SO ₃ ・7H ₂ O Na ₂ SO ₃	252.15 126.04	無～白色の結晶又は白色の粉末である ⁷⁾ 。
次亜硫酸ナトリウム	Na ₂ S ₂ O ₄	174.11	白～明るい灰白色の結晶性の粉末で、においがいいか又はわずかに二酸化硫黄のにおいがある ⁷⁾ 。
ピロ亜硫酸ナトリウム	Na ₂ S ₂ O ₅	190.11	白色の粉末で、二酸化硫黄のにおいがある ⁷⁾ 。
ピロ亜硫酸カリウム	K ₂ S ₂ O ₅	222.33	白色の結晶又は結晶性の粉末で二酸化硫黄のにおいがある ⁷⁾ 。

(2) 製造方法

名称	製法
二酸化硫黄	工業的にはイオウ又は硫化物(たとえば黄鉄鉱、黄銅鉱など)を焼き、また石油精製の際に得られる ⁷⁰⁾ 。

亜硫酸ナトリウム	炭酸ナトリウムの飽和溶液に二酸化硫黄を通じ、亜硫酸水素ナトリウムの溶液を作り、これに当量の炭酸ナトリウムを加えて中和し、かき混ぜながら冷却し結晶として得る 7。
次亜硫酸ナトリウム	(1) 亜鉛末を水に懸濁させ、これに二酸化硫黄を通じ、次亜硫酸亜鉛溶液を作る。この溶液に炭酸ナトリウム溶液を加えて塩基性炭酸亜鉛を沈殿させ、次亜硫酸ナトリウム溶液を得る。これにエタノールを加えるか、もしくは食塩により塩析して次亜硫酸ナトリウム二水和物($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HO}$)を析出させる。この水和物は不安定であるから、加湿又はエタノール洗浄などの方法により脱水して無水物を製する。 (2) 亜硫酸ナトリウムと亜鉛末による方法 (3) 亜硫酸水素ナトリウムの電解還元法などもある 7。
ピロ亜硫酸ナトリウム	精製した二酸化硫黄を飽和炭酸ナトリウム溶液に酸性を呈するまで通じ、この液に更に炭酸ナトリウムを追加し、再び二酸化硫黄を通じると結晶が析出する。これを分離後、低温で乾燥する 7。
ピロ亜硫酸カリウム	水酸化カリウムの飽和溶液に精製した二酸化硫黄のガスを通じ、亜硫酸水素カリウムの溶液を作り、これをかき混ぜながら濃縮するとピロ亜硫酸カリウムの微細な結晶が析出する。これを分離して低温で乾燥する 7。

(3) 成分規格

規格に変更なし。現行規格に準じる。

(4) 食品添加物の安定性

名称	食品添加物の安定性
二酸化硫黄	二酸化硫黄 SO_2 は水溶液 H_2O に添加されると分子状二酸化硫黄 $\text{SO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、亜硫酸水素イオン HSO_3^- および亜硫酸イオン SO_3^{2-} に分離する。 $\text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{SO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HSO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{SO}_3^{2-} + 2\text{H}^+$ 二酸化硫黄及び各々のイオン間の化学的平衡は水溶液の pH による 66, 119, 120, 121)。

	二酸化硫黄のpH別形状割合 $pK_1 = 1.81$ $pK_2 = 6.91$ Pk1, Pk2 は化学反応の分離定数 ¹²⁰⁾
亜硫酸ナトリウム	結晶物は加温すると結晶水に溶けた後、無水物となる。水溶液はアルカリ性を呈する。空气中で徐々に酸化され、硫酸ナトリウムとなる。鉍酸を加えると二酸化硫黄を発生する ⁷⁾ 。
次亜硫酸ナトリウム	本品は不安定で、湿気、空気により次第に亜硫酸塩及び硫酸塩に変化する。また、80℃以上に熱すると自己分解し発熱する ⁷⁾ 。
ピロ亜硫酸ナトリウム	本品はやや吸湿性があり、亜硫酸水素ナトリウム(NaHSO ₃)となり、これはピロ型よりも不安定で、空気中の酸素を吸収し硫酸塩に変化しやすい。強力な還元性がある。水溶液中で加水分解し、2分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化する ⁷⁾ 。
ピロ亜硫酸カリウム	水に溶けやすく、水溶液中では亜硫酸水素イオン(HSO ₃ ⁻)及びカリウムイオン(K ⁺)に解離する。水溶液は酸性を呈する(1%溶液の pH3.5～4.5)。エタノールには溶けない。空气中で徐々に酸化される ⁷⁾ 。

(5) 食品中の食品添加物の分析法

「第2版食品中の食品添加物分析法 2000 (厚生省生活衛生局食品化学課)」で定められている⁷¹⁾。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

現行の二酸化硫黄等亜硫酸塩類5品目の使用基準の改正案を下表に示す。

(二酸化硫黄以外の4品目については冒頭の品目名を亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムに差し替える。)

改正部分は下線箇所

現行	改正後
二酸化硫黄は、ごま、豆類及び野菜に使用してはならない。二酸化硫黄は、二酸化硫黄として、かんぴょうにあつてはその 1kg につき 5.0g 以上、乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあつてはその 1kg につき 2.0g 以上、干しぶどうにあつてはその 1kg につき 1.5g 以上、コンニャク粉にあつてはその 1kg につき 0.90g 以上、乾燥じゃがいも、ゼラチン及びディジョンマスタードにあつてはその 1kg につき 0.50g 以上、果実酒(果実酒の製造に用いる酒精分 1 容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く。)及び雑酒にあつてはその 1kg につき 0.35g 以上、キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。)及び糖蜜にあつてはその 1kg につき 0.30g 以上、糖化用タピオカでんぷんにあつてはその 1kg につき 0.25g 以上、水あめにあつてはその 1kg につき 0.20g 以上、5 倍以上に希釈して飲用に供する天然果汁にあつてはその 1kg につき 0.15g 以上、甘納豆及び煮豆にあつてはその 1kg につき 0.10g 以上、えび及び冷凍生かにあつてはそのむき身の 1kg につき 0.10g 以上、その他の食品(キャンデッドチェリーの製造に用いるさくらんぼ、ビールの製造に用いるホップ並びに果実酒の製造に用いる果汁、酒精分 1 容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く。)にあつてはその 1kg につき 0.030g(第 2 添加物の部 F 使用基準添加物一般の表の亜硫酸塩等の項に掲げる場合であつて、かつ、同表の第 3 欄に掲げる食品(コンニャクを除く。) 1kg 中に同表の第 1 欄に掲げる添加物が、二酸化硫黄として、0.030g 以上残存する場合は、その残存量)以上残存しないように使用しなければならない。	二酸化硫黄は、ごま、豆類及び野菜に使用してはならない。二酸化硫黄は、二酸化硫黄として、かんぴょうにあつてはその 1kg につき 5.0g 以上、乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあつてはその 1kg につき 2.0g 以上、干しぶどうにあつてはその 1kg につき 1.5g 以上、コンニャク粉にあつてはその 1kg につき 0.90g 以上、乾燥じゃがいも、ゼラチン及びディジョンマスタードにあつてはその 1kg につき 0.50g 以上、果実酒(果実酒の製造に用いる酒精分 1 容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く。)、<u>雑酒、清涼飲料水(ぶどう酒からアルコールを除去したもの及びこれにぶどう果汁(濃縮ぶどう果汁を含む。以下この目において同じ。))を加えたものに限る。以下この目において同じ。)</u>及び清涼飲料水に加える<u>ぶどう果汁</u>にあつてはその 1kg につき 0.35g 以上、キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。)及び糖蜜にあつてはその 1kg につき 0.30g 以上、糖化用タピオカでんぷんにあつてはその 1kg につき 0.25g 以上、水あめにあつてはその 1kg につき 0.20g 以上、5 倍以上に希釈して飲用に供する天然果汁にあつてはその 1kg につき 0.15g 以上、甘納豆及び煮豆にあつてはその 1kg につき 0.10g 以上、えび及び冷凍生かにあつてはそのむき身の 1kg につき 0.10g 以上、その他の食品(キャンデッドチェリーの製造に用いるさくらんぼ、ビールの製造に用いるホップ並びに果実酒の製造に用いる果汁、酒精分 1 容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く。)にあつてはその 1kg につき 0.030g(第 2 添加物の部 F 使用基準添加物一般の表の亜硫酸塩等の項に掲げる場合であつて、かつ、同表の第 3 欄に掲げる食品(コンニャクを除く。) 1kg 中に同表の第 1 欄に掲げる添加物が、二酸化硫黄として、0.030g 以上残存する場合は、その残存量)以上残存しないように使用しなければならない。

使用基準案(比較表)

対象食品	二酸化硫黄としての最大残存量
かんぴょう	5.0g/kg 未満
乾燥果実(干しぶどうを除く)	2.0g/kg 未満
干しぶどう	1.5g/kg 未満
コンニャク粉	0.90g/kg 未満
乾燥じゃがいも、ゼラチン、ディジョンマスタード	0.50g/kg 未満
果実酒(果実酒の製造に用いる酒精分1容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く)、雑酒、 <u>清涼飲料水(ぶどう酒からアルコールを除去したもの及びこれにぶどう果汁(濃縮ぶどう果汁を含む。以下この目において同じ。))を加えたものに限る。以下この目において同じ。)</u> 及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁	0.35g/kg 未満
キャンデッドチェリー、糖蜜	0.30g/kg 未満
糖化用タピオカでんぷん	0.25g/kg 未満
水あめ	0.20g/kg 未満
天然果汁(5倍以上に希釈して飲用に供するもの)	0.15g/kg 未満
甘納豆、煮豆	0.10g/kg 未満
えび、冷凍生かに	0.10g/kg 未満(そのむき身につき)
その他の食品(キャンデッドチェリーの製造に用いるさくらんぼ、ビールの製造に用いるホップ並びに果実酒の製造に用いる果汁、酒精分1容量パーセント以上を含有する果実搾汁及びこれを濃縮したものを除く。)	0.030g/kg 未満

(下線部分が改正事項)

また、使用基準における添加物一般 2. の表の「亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム(以下「亜硫酸塩等という。)」」の行の第 2 欄に「清涼飲料水(ぶどう酒からアルコールを除去したもの及びこれにぶどう果汁(濃縮ぶどう果汁を含む。以下この項において同じ。))を加えたものに限る。以下この項において同じ。)清涼飲料水に加えるぶどう果汁、」を追加する。

添加物一般

1. (略)

2. 次の表の第1欄に掲げる添加物を含む第2欄に掲げる食品を、第3欄に掲げる食品の製造又は加工の過程で使用する場合には、それぞれ第1欄に掲げる添加物を第3欄に掲げる食品に使用するものとみなす。

	第1欄	第2欄	第3欄
現行	亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム	甘納豆、えび、果実酒、乾燥果実(干しぶどうを除く。)、乾燥じゃがいも、かんぴょう、キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれを	第 2 欄に掲げる食品以外の食品

	ム(以下「亜硫酸塩等という。」)	シロップ漬にしたものをいう。)、5倍以上に希釈して飲用に供する天然果汁、コンニャク粉、雑酒、ゼラチン、ディジョンマスタード、糖化用タピオカでんぷん、糖蜜、煮豆、水あめ及び冷凍生かに	
改正後	亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム(以下「亜硫酸塩等という。」)	甘納豆、えび、果実酒、乾燥果実(干しぶどうを除く。)、乾燥じゃがいも、かんぴょう、キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。)、5倍以上に希釈して飲用に供する天然果汁、コンニャク粉、雑酒、 <u>清涼飲料水(ぶどう酒からアルコールを除去したもの及びこれにぶどう果汁(濃縮ぶどう果汁を含む。以下この項において同じ。))を加えたものに限る。以下この項において同じ。)</u> 清涼飲料水に <u>加えるぶどう果汁、ゼラチン、ディジョンマスタード、糖化用タピオカでんぷん、糖蜜、煮豆、水あめ及び冷凍生かに</u>	第2欄に掲げる食品以外の食品

(2)使用基準案の設定根拠

ノンアルコールワインの原料となるぶどう酒もお酒として飲まれるぶどう酒も作り方は変わらない¹²²⁾。したがって第一段階としてノンアルコールワインの原料となるぶどう酒を作るためにはぶどう酒と同様に二酸化硫黄が必要である。また第二段階としてアルコール分除去後も残りの成分はぶどう酒と変わらないので品質の維持管理のためには同じく二酸化硫黄が必要である。

アルコール分除去後の二酸化硫黄の添加方法としてぶどう果汁及びこれを濃縮したものを使用することがある。このため今回の使用基準案にはこれらアルコール分除去後に添加するぶどう果汁及びこれを濃縮したものについてもノンアルコールワインの品質維持に必要な残存量を設定した。

(p.19「アルコール分除去後の「遊離亜硫酸」の添加の方法」参照)

今回要請したノンアルコールワインの使用基準案は現在の果実酒の使用基準に合わせている。

これはコーデックス GSFA におけるノンアルコールワインの使用基準がぶどう酒に含まれている(P.5)ところからこれに倣ったものである。

また、添加物一般 2. の表については、亜硫酸塩類においてその他の食品に規定されている0.030gの残存量より多い残存量が規定されている食品については、基本的に当該表の第2欄に記載されていることを踏まえ、ノンアルコールワインについても第2欄に記載されることが適当と判断した。

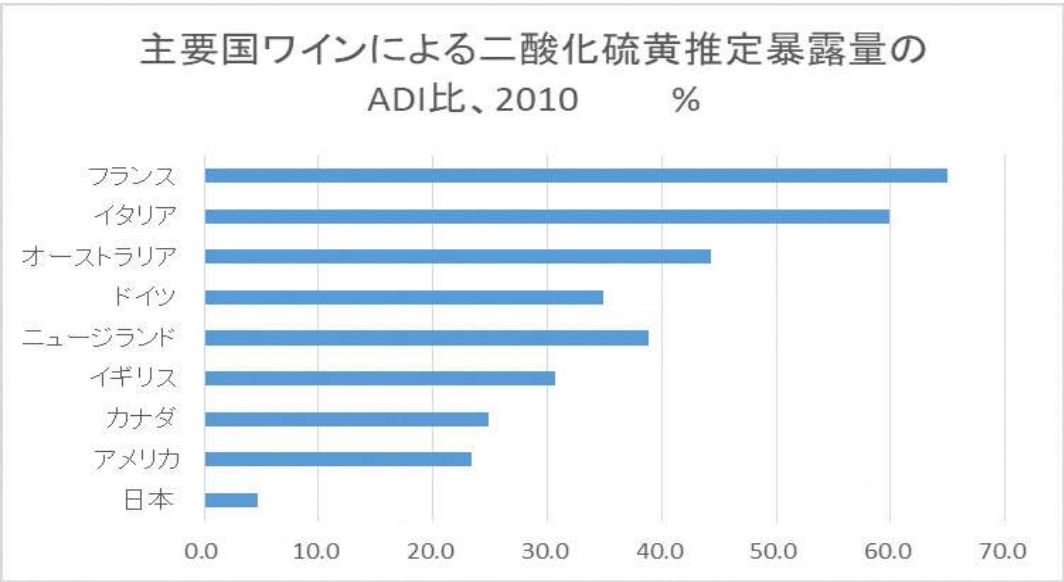
亜硫酸塩類のADIについて(要請者の考え)

なお、コーデックス GSFA におけるブドウ酒の使用基準は JECFA が 1973 年に設定した ADI(二酸化硫黄として 0-0.7mg/kg 体重/日)に準拠している。この ADI について EFSA(2016)は「適正ではあるがデータベースが改善されるまでの暫定値と考えるべき」(P.8)と問題提起した。しかし同時に EFSA(2016)パネルは、この ADI 設定の根拠となった NOAEL (Til et al., 1972⁸⁹⁾ による)について、設定前後の関連した諸試験(Cluzan et al., 1965^{85, 85-1)}、Feron and Wensvoort, 1972¹⁵¹⁾、Beems et al., 1982⁸⁶⁾および Hui et al., 1989⁸⁷⁾等を再検証(p.19-20)したうえで同意しており、暫定値ではあるが適正なものと評価している。また遺伝毒性に関して同じく EFSA(2016)パネルは指標を突然変異と染色体異常(小核試験を含む)の二つに分け、前者については in vitro だけで in vivo による追跡調査をする必要のないほど信頼性のある陰性の結果がみられたとし、後者についても in vitro, in vivo 双方で陰陽両方の試験結果があるが、in vitro, in vivo ともに陽性の結果には特定の欠点がある一方、陰性の結果には信頼性(Reliability)と妥当性(Relevance)があるとして、最終的には全体として亜硫酸塩類は遺伝毒性に関する懸念を提起しないと結論を下している(p.24-25)。

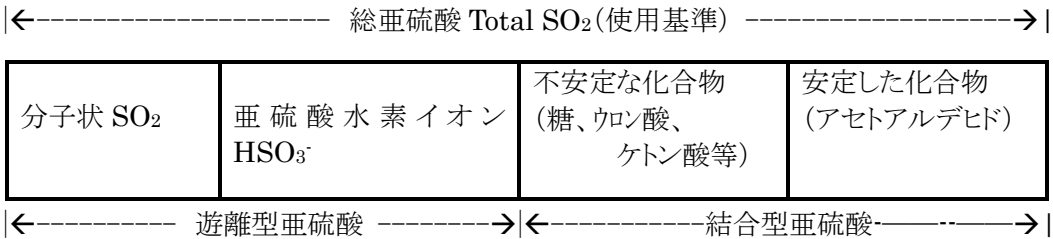
アレルギー性に関しても EFSA(2016)パネルは、アトピー性の背景を持つ人々(主にぜんそく患者)でより頻繁に起こるが、IgE(免疫グロブリン E)テストは通常陰性であり亜硫酸塩類が抗原物質ではないと判定されるとしている(p.25)。

このほか、要請者の Pubmed の検索結果^{別紙 11-1-3)}でも、JECFA や EFSA で未評価の新たな試験¹⁸²⁾を今回提出しているが、ADI の見直しに繋がるようなものではなかった。(詳細 III2. (3) p.23 参照)
以上総合して要請者は現在の ADI について同意できないとする理由を見出すことはできなかった。

- 使用基準改正による安全性上の問題
また、今回提案したノンアルコールワインの使用基準は前述の通りコーデックス基準に合わせたもので、EU の使用基準(0.20g/kg)よりは高い。
今回提案の使用基準を EU でなくコーデックスに合わせたのは下記理由による。
- 1 ノンアルコールワインの製造、品質の維持にはコーデックス基準の許容量が望ましい(p.13-16)。
 - 2 ノンアルコールワインの市場は本改正により需要が伸びてもノンアルコールを含むワイン全体需要の 3.65% 程度と推定される(日独のノンアルコールビールの実績から)^{別紙 8}。このため使用基準をコーデックスに合わせても SO₂ 摂取量の増加は 0.10(0.12)mg/人/日、ADI 比 0.26(0.29)%であり、改正後の SO₂ 総摂取量も 10.14(10.37)mg 人/日、ADI 比も 26.29(25.29)%に留まり安全性上の問題も殆ど無いものと考えられる。
()内成人一人当たり。(p.30-32 一日摂取量の推計(エ)、(オ)、別紙 6-a,b 参照)。
 - 3 EU 諸国の 1 人あたりワイン消費量は、フランスで日本の 24.3 倍、少ないイギリスでも 11.6 倍で、日本は EU 諸国と比較し一桁少ない。したがってワイン由来の SO₂ 暴露量も少なく、コーデックス基準に合わせても ADI 比で余裕がある(下図及び引用文献¹⁵²⁾、別紙 16)。



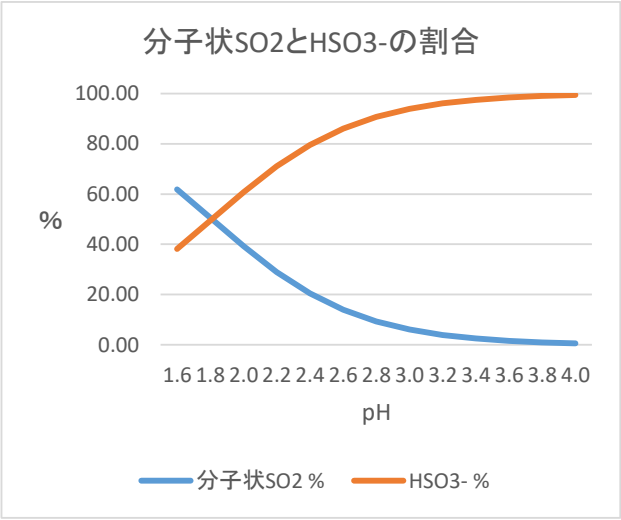
・ノンアルコールワインの製造、品質の維持に必要な二酸化硫黄の量
果汁やワインに添加された亜硫酸 H₂SO₃ は、その一部が糖やアルデヒド、アントシアニンなどと結合して、亜硫酸としてはほとんど効果のない結合型になる。残りの遊離型亜硫酸は、果汁やワインのような酸性溶液では、そのほとんどが一価のマイナスイオン HSO₃⁻ (亜硫酸水素イオン)に、一部が解離しない SO₂ (分子状 SO₂) に分離する。抗菌性と酸化防止作用を持つのは遊離型亜硫酸なので亜硫酸を添加する際は結合型亜硫酸になる量を考慮に入れて添加することが必要になる。
なお、遊離型と結合型の合計が総亜硫酸で使用基準は総亜硫酸で設定されている。下図参照(縮尺は比例しない)。



遊離型亜硫酸のうち分子状 SO₂ と HSO₃⁻に分離する割合は pH によって異なり、SO₂ の割合は下表のように pH 4.0 では 0.64%であるが、pH 3.0 では 6.07%と、酸性の強い方が多くなる 72, 119-4-1: 4-1 は章、節を示す)。

酸性溶液(ワインは pH 2.8~4.0 120))における遊離型亜硫酸の分離状況

pH	分子状SO2 %	HSO3- %
1.6	61.84	38.16
1.8	50.58	49.42
2.0	39.23	60.77
2.2	28.94	71.06
2.4	20.45	79.55
2.6	13.95	86.05
2.8	9.28	90.72
3.0	6.07	93.93
3.2	3.91	96.09
3.4	2.51	97.49
3.6	1.60	98.40
3.8	1.01	98.99
4.0	0.64	99.36

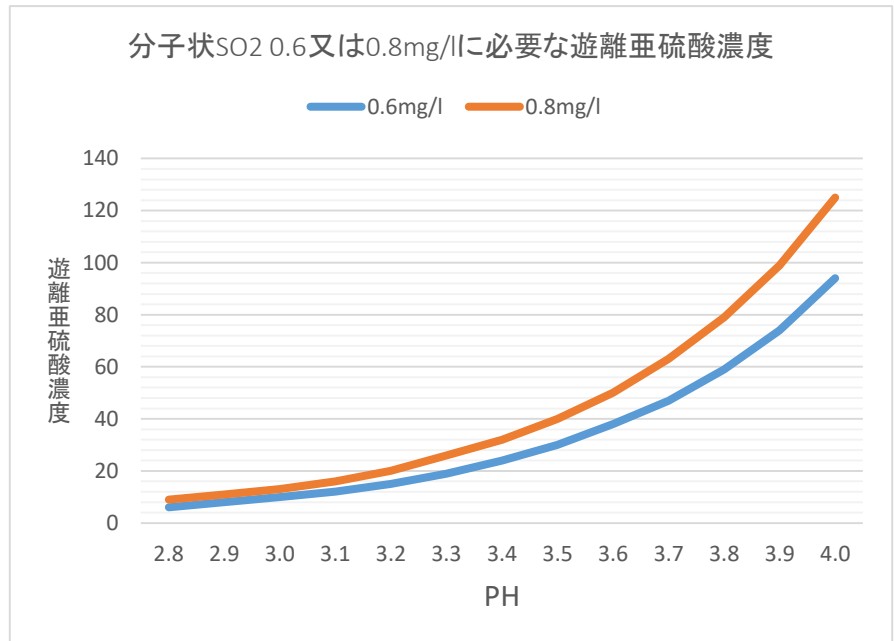


- 亜硫酸の作用は、
1. 細菌や野生酵母の殺菌及び増殖の阻止
 2. 酸化防止
 3. アセトアルデヒドなどとの結合

である。
このうち、1.の抗菌性を示すのは、分子状 SO₂ が主体である。(これは分子状 SO₂ が電荷を持たないため微生物の細胞膜内に容易に浸透できることによる 120)。
ワインを微生物汚染から守るためには、経験的に 0.5~0.8mg/L の分子状 SO₂ が必要である(赤ワイン 0.6mg/L、白ワイン 0.8mg/L が適量とされる 119-6-10)。下表のとおり、0.6mg/L の分子状 SO₂ を確保するにはワインの pH が 2.8 の場合 6mg/L、pH4.0 では 94mg/L、また、0.8mg/L の分子状 SO₂ を確保するにはワインの pH が 2.8 の場合 9mg/L、pH4.0 では 125mg/L の遊離型亜硫酸濃度が必要となる。72, 119-7)。

分子状 SO₂ 0.6 又は 0.8mg/l に必要な pH 別遊離亜硫酸濃度

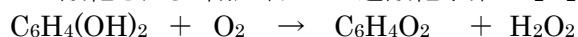
pH	0.6mg/l	0.8mg/l
2.8	6	9
2.9	8	11
3.0	10	13
3.1	12	16
3.2	15	20
3.3	19	26
3.4	24	32
3.5	30	40
3.6	38	50
3.7	47	63
3.8	59	79
3.9	74	99
4.0	94	125



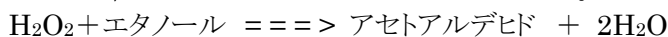
また、亜硫酸の作用のうち、2.の酸化防止効果を示すのは、主に亜硫酸水素イオン HSO_3^- である¹¹⁹⁻⁴⁻²⁻¹。酸化防止のための必要量は発酵前のぶどう果汁の場合と発酵後のワインとは異なる。

ぶどう果汁の場合、酸化はぶどう果汁の酸化を促すポリフェノール酸化酵素(PPO)の働きによる。亜硫酸水素イオンは PPO 働きを抑制することにより酸化を防止する。不純物を取り除いた果汁の場合 25-75 mg/l の亜硫酸水素イオンの添加で 75 から 97%の PPO の働きを抑制することができる¹¹⁹⁻¹¹⁻¹。遊離型亜硫酸は、果汁やワインのような酸性溶液では、そのほとんどが亜硫酸水素イオンになる(pH2.8 で 90.72%、pH4.0 で 99.36%)ので 25-75 mg/l の亜硫酸水素イオンを添加するにはほぼ同量の遊離亜硫酸の添加で賄うことができる。

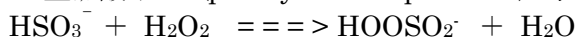
ワインの場合、主要な酸化成分は赤ワインに含まれる色素を含むフェノール $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ である。フェノールが酸化されると副産物として過酸化水素 H_2O_2 が生成される。



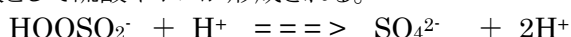
過酸化水素は強い酸化作用を持つため、他のワイン成分を酸化しアロマを台無しにする。一例としてエタノールは酸化されて不快なおいをもつアセトアルデヒドになる。



しかし遊離の亜硫酸があると亜硫酸水素イオンは過酸化水素に対し求核攻撃(nucleophilic attack)を行いペロキシモノ亜硫酸イオン(peroxymonosulphite ion)と水を生成する。



酸を触媒として硫酸イオンが形成される。

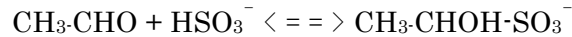


以上により亜硫酸は強い酸化作用を持つ過酸化水素を安定した硫酸イオンに変え、他のワイン成分が酸化してアロマを台無しにすることを防ぐ¹¹⁹⁻¹¹⁻²。

ワインの酸化防止のための遊離亜硫酸の必要量は経験的にタンクにおける熟成段階で 40-80mg/l、瓶詰め段階で 30-50mg/l である¹¹⁹⁻¹⁷。

亜硫酸の作用のうち、3. のアセトアルデヒドなどとの結合

果汁やワインに添加された亜硫酸は、その一部がカルボン酸、ケトン酸、糖類、キノン、アントシアニンなどと結合して、亜硫酸としてはほとんど効果のない結合型になる。結合するのは亜硫酸のうちの亜硫酸水素イオンである。カルボニル化合物(オキシ化合物)は亜硫酸と結合する最も優勢な化合物で、その中で重要なのはアセトアルデヒド(CH_3CHO)である。アセトアルデヒドと亜硫酸の化学反応は以下の通りである¹¹⁹⁻⁵⁻²⁾。



ワインに亜硫酸を添加する場合、どの程度の割合が遊離型で残るかが問題になる。発酵終了後のワインに添加する場合、遊離型の亜硫酸は殆ど残っておらず、ワイン中には亜硫酸と結合するピルビン酸やアセトアルデヒドが含まれるため、添加亜硫酸の約半分が結合型になると言われている。一方、遊離型亜硫酸を含む貯蔵中のワインに亜硫酸を追加する場合は、ほとんどが残るという意見と、30%ぐらいは結合型になるという意見がある⁷²⁾。およそ添加した二酸化硫黄の3分の1(33%)が結合型亜硫酸になるという知見もある¹¹⁹⁻⁵⁻⁵⁾。

以上を総合すると必要な総亜硫酸濃度は下表の通り 134.4 - 439mg/l になる。

ノンアルコールワインの製造、品質の維持に必要な二酸化硫黄の量

目 的	遊離亜硫酸の形状	遊離亜硫酸濃度* (A) mg/l	結合亜硫酸濃度** (B) mg/l	総亜硫酸濃度 (C)=(A)+(B) mg/l
抗菌	分子状 SO_2	6 - 125	2.0 - 41.3	8.0 - 166.3
酸化防止(果汁)	HSO_3^-	25 - 75	8.3 - 24.8	33.3 - 99.8
同上(ワイン・タンク)	HSO_3^-	40 - 80	13.2 - 26.4	53.2 - 106.4
同上(ワイン・瓶詰)	HSO_3^-	30 - 50	9.9 - 16.5	39.9 - 66.5
合計		101 - 330	33.4 - 109.0	134.4 - 439.0

*果汁やワインにおける遊離亜硫酸の濃度

**添加する遊離亜硫酸の 33/100 が結合亜硫酸になるものとした。

なお、ノンアルコールワイン特有の問題は以下の通りである。

アルコール分除去後は過酸化水素がエタノールを酸化してアセトアルデヒドを生成する恐れはないが、逆にエタノールを含まないことにより微生物に対する耐性が弱まるので分子状 SO_2 の確保に注意が必要となる^{73, 74, 122, 123, 124, 125)}。

また、アルコール分除去後の「遊離亜硫酸」の添加の方法は「ぶどう果汁」による場合と「遊離亜硫酸」のみを添加する場合の二通りがある。

「ぶどう果汁」による場合は、「ぶどう果汁」に含まれている「遊離亜硫酸」(100~200mg/L)を利用する。この「ぶどう果汁」を29%、「アルコール分を除去したワイン」を71%として両者を混合すると、製品の「遊離亜硫酸」の濃度はおよそ30~40mg/lになる^{125, 126, 127)}。

(食品衛生法においてノンアルコールワインは清涼飲料水の製造基準が適用され、「pH4.0未満のものにあつては、その中心部の温度を65°で10分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法で殺菌すること。」になっている。しかし清涼飲料水における二酸化硫黄の上限が30mg/lとされているため微生物に対する効果が十分でなく、二酸化硫黄のみではこの規定に合った殺菌はできない。)

II. 有効性に関する知見

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

・酸化防止効果

ワイン及びワインから製造するノンアルコールワイン中の主要な被酸化成分は色素を含むフェノール類である。フェノールが酸化されると副産物として過酸化水素(H_2O_2)が生成される。過酸化水素は強い酸化作用を持つため、これを安定した化合物である硫酸にするには遊離の二酸化硫黄が必要である($\text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{SO}_4$)。二酸化硫黄は過酸化水素の生成を防止する働きはないが、酸化物が生成した際にそれが更に深刻な酸化反応を引き起こさないよう作用する⁷⁵⁾。

また、ぶどう果汁は空気に触れると酸化されやすく、劣化を招くが、適量の亜硫酸の添加により果汁に含まれているポリフェノール酸化酵素(PPO)の働きを抑制し、劣化を軽減させることができる¹¹⁹⁻¹¹⁻¹⁾。

ビタミン C (L-アスコルビン酸)を使用したノンアルコールワインはかつて厳しい二酸化硫黄の使用基準をクリアするために輸入されたことがあったが、鋭い酸味と薬品のようなにおいにより日本の消費者からは受け入れられなかった。ドイツでは有機栽培のぶどうとビタミン C を使い亜硫酸無添加のノンアルコールワインとして健康志向の消費者からある程度の支持を得ているようである。ワインに関しては亜硫酸の添加を減らすため使用されることがある。

・保存(微生物抑制・抗菌)効果

ワインの醸造に有用な *Saccharomyces* 属酵母は亜硫酸に対して耐性が強いが、他の野生酵母、細菌、カビ類は亜硫酸に対して耐性が弱い³⁾。他の抗菌剤はこのようなワインの醸造に適した微生物抑制作用を持たないので、亜硫酸以外は殆ど使用されていない。

ソルビン酸($C_6H_8O_2$)は保存剤としてわが国でも使用が認められているが(使用基準果実酒 1kg につき 0.20g 以下)、ソルビン酸を添加したワインは保存しておくとき不快臭が生じることがあり、逆にワインの品質劣化を招く可能性がある⁷⁶⁾。

・漂白(変色防止)効果

その他亜硫酸はカルボニル化合物と結合する性質を利用して変色の抑制剤として、ワイン、乾燥果実、乾燥野菜、乾燥じゃがいも、ココナッツ、ペクチン、幾種かのビネガー及び白ぶどうジュースに使われている。変色の抑制剤として亜硫酸の代わりを求めることはいずれの物質(例:システイン)も亜硫酸ほど効果的でないので困難である^{155-p.9, 62)}。

(2) 食品中での安定性

食品成分との反応

一般に亜硫酸は食品に添加されると様々な食品成分と反応する。このことは Taylor et al.(1986¹⁵⁵⁾)により詳しく説明されている。亜硫酸が食品と反応する主な要因は亜硫酸イオン(SO_3^{2-})の求核性(nucleophilicity)による(Wedzicha and Kaputo, 1992¹⁵⁶⁾66)。

亜硫酸は、果汁やワインの中で遊離のもの(遊離亜硫酸)とカルボニル基を持ったアセトアルデヒド、ピルビン酸、糖、色素などの成分と結合したものの(結合亜硫酸)の 2 つのタイプで平衡状態を保っている³⁾。

時間の経過と共にワイン中の遊離二酸化硫黄は減少する。大きなタンクの場合平均的な減耗量は 5 mg/l/月である。この減耗があるため二酸化硫黄のレベルは常に維持されなければならない¹¹⁹⁻¹¹⁻²⁻³⁻¹⁾。

なお、遊離二酸化硫黄が減少する要因として、以下に示すようなことが考えられる。

1) カルボニル化合物との反応⁶⁶⁾

亜硫酸はアルデヒドやケトンとの反応に特別な親和性がある。多くの食品や飲料における主な反応生成物はヒドロキシスルホン(カルボニルスルホン酸)である(Burroughs and Sparks, 1973^{157,158,159)}; Adachi et al., 1979¹⁶⁰⁾。亜硫酸とカルボニル基との反応速度は大きく、pH1~8 の範囲ではヒドロキシスルホンが優勢であるが、pH がより高くなるとヒドロキシスルホンは再び亜硫酸水素イオンとカルボニル化合物に解離する(Burroughs and Sparks, 1973^{157,158,159)}; Adachi et al., 1979¹⁶⁰⁾。

アセトアルデヒドはワインとりんご酒における亜硫酸の主要な反応物質であり、アセトアルデヒドヒドロキシスルホン(CH_3CHOSO_3H)は同じく安定的な反応生成物と考えられる(Taylor et al., 1986¹⁵⁵⁾)。

・アセトアルデヒドヒドロキシスルホンの懸念は亜慢性経口投与毒性試験の結果、肝臓疾患が見られたことである。この疾患は遊離アセトアルデヒドに起因するものと思われる。アセトアルデヒドヒドロキシスルホンの NOAEL はラットの亜硫酸酸化酵素正常、欠損の違いにより SO_2 換算 7-70mg/kg 体重/日であった。亜硫酸酸化酵素の欠損したラットについてはアセトアルデヒドヒドロキシスルホン投与後に尿の亜硫酸レベルの増加が観察された。この観察結果はアセトアルデヒドヒドロキシスルホンがアセトアルデヒドと遊離亜硫酸に代謝されたことを示唆している^{66 3.3.8.2)} (Hui et al., 1989⁸⁷⁾)。

2) 還元糖類との反応⁶⁶⁾

亜硫酸と α , β 不飽和カルボニルとの反応により形成されるカルボニルスルホン酸は、メイラード反応による中間物であるが、安定しておりその形成は不可逆的である(McWeeny et al., 1974¹⁶¹⁾; Wedzicha and McWeeny, 1974¹⁶²⁾)。

D-グルコースは不可逆的に亜硫酸と反応し安定的なスルホン酸誘導体を形成する(Green, 1976¹⁶⁵)。メイラード反応の他の中間物と亜硫酸との不可逆的反応は安定的な 3-deoxy-4-sulfo-osuloses (下記二種反応生成物をモデル化し表示したもの)の形成をもたらす。3-deoxy-4-sulfo-osuloses は逆に他の食品成分と反応し別の含硫生成物を生む。3-deoxy-4-sulfo-osuloses は貯蔵された乾燥野菜に添加された亜硫酸の大部分の反応生成物となったり(Wedzicha and McWeeny, 1974¹⁶²), 1975¹⁶³)、亜硫酸の添加された果物から作られたジャムの中の亜硫酸の主要な最終代謝物となったりする可能性がある(McWeeny et al., 1980¹⁶⁴)。

DSH (3,4-dideoxy-4-sulphohexosulose)はメイラード褐変反応による中間物と亜硫酸との反応により生ずる物質である。(Wedzicha and McWeeny, 1974¹⁶²) Taylor et al., 1986¹⁵⁵)

・糖類は一般式で $C_nH_{2n}O_n$ で表される。

このうち食品中の炭素 5 個のペントースとアミノ酸の反応により生じる中間物の褐変対策として亜硫酸を添加した際の反応生成物が 3deoxy-4-sulfopentosulose ($C_5H_8O_6S$) であり(構造式は 163-p334-1¹) 参照)、炭素 6 個のグルコースとアミノ酸の反応(メイラード褐変)による中間物の褐変対策として亜硫酸を添加した際の反応生成物が DSH (3deoxy-4-sulfohexosulose ($C_6H_9O_7S$))である。(構造式は 161-p741¹) 参照)

・DSH の ADME についてはⅢ. 安全性に係る知見(p.21)参照。

3) タンパク質、アミノ酸との反応 ⁶⁶⁾

通常は遊離シスチン以外のタンパク質の結合は切断されないが、例外的にウサギの血漿アルブミンにおいて加硫分解された例がある。Gregory and Gunnison(1984¹⁶⁶)、Gunnison(1981⁷⁹)。

何故このようなことが起こったかは上記文献から読み取ることはできなかった。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響 ⁶⁶⁾

亜硫酸塩類は広い範囲のビタミンと反応する。反応するビタミンはチアミン(ビタミン B₁)、ビタミン C(アスコルビン酸)、葉酸(ビタミン B₉)、コバラミン(ビタミン B₁₂)、及びビタミン K である。

亜硫酸塩類はチアミンの前駆物質 β カロチンを破壊する ¹⁵⁵⁾。二酸化硫黄はチアミンと不可逆的に反応して 2-methyl-4-amino-5-hydroxymethyl pyrimidine や pyrimidine sulfonic acid 及び 4-methyl-5-(β -hydroxyethyl) thiazole を生成する。食品中のチアミンは硫酸塩により分裂し不活性化する。亜硫酸水素ナトリウム 0.2%以上の濃度で米を炊くとチアミンの含有量は著しく低減する。EFSA 2016

また、ワインにおける 3 大栄養素の構成比はタンパク質 0.2%(0.001-0.003)、脂質 微量、炭水化物 1.5%(0.55-0.3)にすぎないため、亜硫酸塩類がこれらに何らかの影響を及ぼしたとしても、ワイン全体の栄養成分に影響を及ぼすことは殆どないと考えられる ^{77,3)}。() 内: (g/100mL)

Ⅲ. 安全性に係る知見

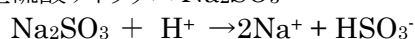
今回の使用基準の改正は二酸化硫黄を含む 5 物質について亜硫酸塩類としてまとめて要請している。これは水溶液中の二酸化硫黄、亜硫酸塩および亜硫酸水素塩の相対的レベルは I 5(4)で示した pH 依存平衡によって決定されており、このことは二酸化硫黄以外の亜硫酸塩類4物質も以下により同様であるところからまとめて評価できると考えたためである。

二酸化硫黄 SO₂は水溶液に添加されると分子状二酸化硫黄 SO₂・H₂O、亜硫酸水素イオン HSO₃⁻および亜硫酸イオン SO₃²⁻に分離する。

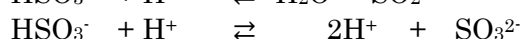
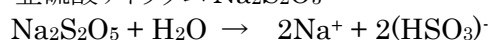
SO₂ + H₂O ⇌ SO₂・H₂O ⇌ HSO₃⁻ + H⁺ ⇌ SO₃²⁻ + 2H⁺ ⁶⁶⁾分子状二酸化硫黄及び各々のイオン間の化学的平衡は水溶液の pH による ^{66, 78, 79, 96, 119, 120, 121)}。

他の 4 種の化合物も同様である。

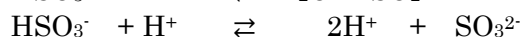
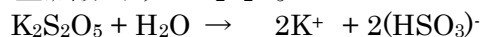
亜硫酸ナトリウム Na₂SO₃



ピロ亜硫酸ナトリウム Na₂S₂O₅ ^{66, 119)}



ピロ亜硫酸カリウム $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 66, 119)



次亜硫酸ナトリウムの化学反応式の参考文献は見つからないが、次亜硫酸イオンが溶液中で亜硫酸水素イオンとチオ硫酸イオンに分解するとの知見¹⁹¹⁾があり、チオ硫酸ナトリウムについては JECFA の亜硫酸塩類としてのグループ評価に入っているところから、他の物質と同様にグループで評価できるものと考えられる。

以下の知見は JECFA モノグラフ (FAS18¹¹⁵⁾, 21¹¹⁶⁾, 42¹¹⁷⁾) と EFSA⁶⁶⁾の各試験項目の成績からその一部を引用した。取捨選択の基準は JECFA、EFSA に記載の試験のうち、経口投与試験を抜粋することを基本とするが遺伝毒性試験についてはマニュアルに従い *in vitro* 試験結果も選択した。引用件数内訳は JECFA モノグラフ 総数 245 件から 30 件(引用文献番号 78~106、116、129)、EFSA 総数 250 件から 11 件(引用文献番号 171~180、118)である。JECFA からの 30 件の選択理由は上記のほか FAS モノグラフ間の引用頻度、FASEB、EUSCF の評価や試験の実施時期、原著論文の有無等も考慮した。EFSA からの 11 件は全て遺伝毒性試験要約からの引用で JECFA の知見を補うものである。なお、JECFA からの 30 件のうち 11 件は EFSA においてもその妥当性を評価している(引用文献番号 84~92、99、104~105)。

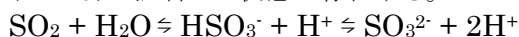
このほかに PubMed の検索により 964 件の毒性情報の収集と 4 件の原著論文の取得をした^{別紙 11-1, 2)}。このうち 118 件は検索キーワードに Long-term toxicity を加えたことによるものである。この中からの原著論文の取得は 1 件¹⁸²⁾である^{別紙 11-2)}。

なお、JECFA や EFSA では「亜硫酸塩類」に含めていない物質として次亜硫酸ナトリウムの毒性情報の収集を行い、38 件の結果を得たが、経口投与による知見は見られなかった^{別紙 11-3)}。

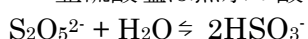
1. 体内動態試験

(1) 亜硫酸塩類

亜硫酸と亜硫酸水素のナトリウム及びカリウムの塩は水溶液中で亜硫酸イオン(SO_3^{2-})と亜硫酸水素イオン(HSO_3^-)の混合した状態で存在する。



ピロ亜硫酸塩は無水の酸性亜硫酸塩で水溶液中では亜硫酸水素イオンを生成する。



上記のスタート物質すべてについて、水溶液中の二酸化硫黄、亜硫酸イオンおよび亜硫酸水素イオンの合計に対するそれぞれの比率は上に示した pH 依存平衡によって決定される。

したがって胃における亜硫酸水素イオンと二酸化硫黄の平衡は pH に応じて変動し、亜硫酸水素イオンは空腹期の無酸性時に、二酸化硫黄は酸性が強くなったときにそれぞれ優勢になる。pH の中立的な腸内および吸収時には亜硫酸イオンと亜硫酸水素イオンはほぼ等モル濃度の混合物として存在する。亜硫酸塩類の添加された食品が摂取されると二酸化硫黄のガスが遊離される。二酸化硫黄のガスは水に溶けやすいので、このガスは胃では亜硫酸水素イオンに、幽門を過ぎてからは消化管の中の pH は高くなるので亜硫酸イオンに相互変換すると考えられる。

吸収されてからの亜硫酸塩は亜硫酸酸化酵素(SOX)の触媒反応により硫酸イオン(SO_4^{2-})に変えられ、主として尿中に排泄される。

末端回腸における SOX の存在とその肝臓における活性は亜硫酸塩が有意な初回通過代謝を受けていることを示唆しているが、それがどの程度であるかはまだ知られていない。

摂取された亜硫酸塩類の一部は腸管内菌叢(gut microflora)により還元代謝を受け硫化水素(H_2S)になる。また、一部は食品成分と亜硫酸塩類の反応の結果生じる反応生成物 3-deoxy-4-sulphohexosulose (DSH)になる。EFSA 2016⁶⁶⁾

トレーサーとしての $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_3$ を混合した亜硫酸水素ナトリウム溶液を、マウス、ラット及びアカゲザルに、 SO_2 として 10 または 50 mg/kg 体重相当となるように経口投与した。70~95%の ^{35}S は腸から吸収され、24 時間以内に尿中に排泄された。残りの大部分の ^{35}S は糞中に排泄されたが、その割合は動物種に依存した。一週間後の屠殺動物には 2%あるいはそれ以下の ^{35}S しか残留していなかった。遊離亜硫酸は 400 mg SO_2 /kg 体重相当の 1 回経口投与の後でもラットの尿からは検出されなかった。また、肝臓の SOX の

誘導は、200 mg SO₂/kg 体重/日相当の 1 回の投与および 30 日間の連続投与のいずれでも生じなかった(Gibson & Strong, 1973⁷⁸)。FAS18¹¹⁵)

SOX は、ほ乳類の組織内に広く分布している。本酵素活性の高い臓器は肝臓、心臓及び腎臓である(Gunnison, 1981⁷⁹)。SOX の活性の比較はラット、ウサギ、イヌ、ウシ、サル及びヒトを含むいくつかの種の肝臓について行われてきた(MacLeod et al., 1961⁸⁰; Johnson & Rajagopalan, 1976a⁸¹, b⁸²)。一般的にヒトの SOX の活性はアカゲザルやウサギよりもわずかに低く、その他の研究対象となったほ乳類よりも相対的に低い。ヒト肝臓の SOX 活性は、ラット肝臓の SOX 活性の 5~10%にすぎない。ラットの SOX は体重 1 kg あたり一日 750 mmol の亜硫酸塩を酸化できると見積もられている。これは 48 g SO₂/kg 体重/日に相当する(Cohen et al., 1973⁸³)。FAS21¹¹⁶)

(2) DSH

一般にはほ乳類の組織では、摂取された亜硫酸塩は直ちに吸収され、酸化されて硫酸塩となることが知られている(Gibson & Strong, 1973⁷⁸)。しかし、食品成分と亜硫酸塩類の反応の結果生じる反応生成物 3-deoxy-4-sulphohexosulose (DSH)の生物学的動態は殆ど知られていない。このことは亜硫酸塩類の添加された食品の安全性を評価する上でかなりの重要性を持っている。このため、DSH の吸収、分配、代謝、排出に関する試験を ¹⁴C 及び ³⁵S 標識体を用いて行った。被検動物には雌雄のウイスターアルビノラットと雄の CF1 マウスを使った。

・胃内投与排泄試験

¹⁴C 標識体の一回胃内投与排泄試験を雄のマウスと雌雄のラットを使い行った。投与量はマウスでは 2100mg/kg 体重、ラットでは 500 mg/kg 体重(雌雄)と 1700mg/kg 体重(雄のみ)であった。投与後 72 時間以内にマウスでは 28.5%、ラットでは 16.5 から 31%の放射能が尿中に排泄された。尿中に排出された全ての DSH に変化はなかった。同じく 72 時間以内にマウスでは 49.9%、ラットでは 58.5 から 73%が糞中に排出された。³⁵S 標識体でも同じような結果が得られた。

・胃内投与分配試験

¹⁴C 標識体の一回胃内投与分配試験をオスのラットとマウスを使い行った。投与量はラット 1600mg/kg 体重、マウス 1800mg/kg 体重であった。その結果投与後 0.25 時間から 24 時間に至る全ての経過時間においてラット、マウスともに ¹⁴C の活性の大部分は消化管にあることが確認された。器官別の最大レベルはラットでは肝臓で投与後 0.5 時間後に投与量の 2.16%、マウスでは腎臓で投与後 0.25 時間後に投与量の 1.57%であった。

(Walker et al., 1983⁸⁴) EFSA 2016⁶⁶) マーカーは緑を使用。

2. 毒性試験

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験 (使用化合物:ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム)

1.2 g/L のピロ亜硫酸カリウム水溶液(700 ppm(0.07%) SO₂相当)を離乳後のラット 80 匹(雌雄各 40 匹)に 20 ヶ月間摂取させた。対照群の 80 匹には蒸留水を摂取させた。被験物質群の液体摂取量は対照群と同等であった(しかし、ピロ亜硫酸溶液の SO₂ 量の変化の測定は行われていない)。水の摂取量から計算すると、雄は 29~58 mg SO₂/kg 体重/日、雌は 40~78 mg SO₂/kg 体重/日であった。

発育速度、摂餌量、臨床状態、血液学的指標、骨髄(雄で増加した末梢白血球数の増加を除く)、器官重量(雌の脾臓重量を除く)、ほとんどの組織の病理組織学的検査及び死亡率等からは毒性影響の根拠は見出されなかった。肝臓の脂肪化はごく軽度であり、被験物質投与群、対照群ともに程度および頻度に差はなかった。(Cluzan et al., 1965^{85, 85-1, 2})。FAS18¹¹⁵)

この試験による NOAEL は試験されたオス最高用量のピロ亜硫酸カリウム 50mg/kg 体重/日(平均摂取量として)であり、これは二酸化硫黄として 29mg/kg 体重/日に相当する。(Cluzan et al., 1965^{85, 85-1, 2})

EFSA 2016⁶⁶)

雌雄のウイスターラットにピロ亜硫酸ナトリウム 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1, および 2%添加した飼料を最長 24 ヶ月投与した。チアミンの欠乏は 50mg チアミン/kg 飼料の添加により防止した。雌雄や投与ごとの数に関する情報は提供されていない。顕微鏡による検査では胃の中の腫瘍の形成の証拠は見つからなかったが、投与レベル 0.5%以上でピロ亜硫酸は前胃に過形成性で炎症性の変化を誘発した。腺胃に誘発したピロ亜硫酸による疾患は出血性微少浸食、上皮細胞壊死、細胞浸潤および異型腺過形成からなっていた。

(Feron and Wensvoort, 1972¹⁵¹) EFSA 2016⁶⁶)

ピロ亜硫酸塩の高用量投与の短期試験によって生じる胃部の障害について、Cpb:Wu ウイスターラットにピロ亜硫酸ナトリウム 0、4、6%を含有する餌(チアミン補填)を 8 週又は 12 週にわたって投与し、検討し

た。また、別途ピロ亜硫酸ナトリウム 0 又は 6%を含有する餌を 4、7、14、21、28 日間与え、経時的に検討した。前者の亜慢性毒性試験では、投与群のラットの胃底部粘膜では散在性に胃底腺の過形成が認められた。この領域には、脂肪、グリコーゲン、粘液を欠くペプシノーゲン顆粒を多く含む腫大した主細胞が見られた。経時的な試験から既存の主細胞が増殖能をもつ活性化した主細胞に変化していくことが推察された。この障害の原因解明は残された課題である (Beems et al., 1982⁸⁶)。 FAS21¹¹⁶)

Beems et al. (1982) は Feron and Wensvoort(1972)により観察された過形成性腺について光学式と電子式顕微鏡並びに酵素組織化学により追試験した。その結果、亜硫酸塩は過活動主細胞によってのみ裏打ちされた過形成胃底腺と脱分化主細胞によって裏打ちされた拡張腺の両方を誘発する可能性があるとの結論を出した。しかし、ピロ亜硫酸ナトリウムがそのような変化を誘発する実際のメカニズムは不明瞭のままである。(Beems et al., 1982⁸⁶) EFSA 2016⁶⁶)

雌の SD ラット(SOX 正常群と欠損群、各 4 群で計 8 群、8 匹/群)にピロ亜硫酸ナトリウム添加の飲水投与で亜硫酸塩の亜慢性毒性試験を行った。試験期間は 8 週間で、飲水への添加量は 0、7、70、350 (3 週)/175(5 週) mg SO₂/kg 体重/日相当の4段階であった。最高用量の 350(3 週)/175(5 週) mg SO₂/kg 体重/日相当群では SOX 正常群と欠損群の両群の前胃及び腺胃に病変が認められた。この障害は SOX 欠損群でより強く発生した。

ピロ亜硫酸ナトリウムの無作用量(NOEL)は SOX 正常群および欠損群ともに 70 mg SO₂/kg 体重/日であった (Hui et al., 1989⁸⁷)。 FAS42¹¹⁷)

ピロ亜硫酸ナトリウムの無毒性量(NOEL)は SOX 正常群および欠損群ともに 70 mg SO₂/kg 体重/日であった (Hui et al., 1989⁸⁷)。 EFSA 2016⁶⁶)

(参考資料)

雌雄同数で一群 20 匹から 30 匹のラット 3 群に対して、亜硫酸塩水溶液又は亜硫酸塩添加ワインを連続投与した。対照群には同量の水を投与した。亜硫酸塩の用量は、ワインでの投与の 2 群においては、105 mg 又は 450 mg SO₂/L 相当、水溶液での投与群はピロ亜硫酸カリウムで 450 mg SO₂/L 相当であった。この試験による変化は 4 世代にわたり測定され、期間は雌 4 ヶ月、雄 6 ヶ月である。2 世代目からは 1 年間投与された。体重、たんぱく質利用効率、同じたんぱく質の生物値又は生殖能等に変化は観察されなかった。

組織・器官に肉眼的な異常はなく、器官重量及び組織学的観察においても変化はなかった。観察された唯一の変化は *in vitro* の肝薄片による組織呼吸率のわずかな低下である (Personal communication of work in progress from P. Jaulmes, 1964)。 FAS21¹¹⁶)

(2) 発がん性試験 (使用化合物:ピロ亜硫酸カリウム)

月齢 2 ヶ月の ICR/JCL マウス 2 群(雌雄各 50 匹/群)に 1%又は 2%(注)のピロ亜硫酸カリウム水溶液を 24 ヶ月間飲水の代わりに摂取させた。対照群(雌雄各 50 匹)は蒸留水のみを与えた。各群のマウスには標準的な餌を自由摂取させた。動物は死亡または試験終了時に解剖し、主要な組織・器官は組織学的に検査された。死亡率は被験物質の影響は無く、動物の 94~96%は 180 日以上生存した。白血病や肺腺腫を含む様々な腫瘍は対照群と同様に被験物質投与群にも観察された。しかしながら、腫瘍ごとの発生率及びすべての腫瘍の発生率ともに、被験物質群と対照群間及び二つの投与用量群間に明確な差異は観察されなかった(Tanaka et al., 1979⁸⁸)。 FAS18¹¹⁵)

本試験による NOEL は最高投与量であるピロ亜硫酸カリウム 4000mg/kg 体重/日、二酸化硫黄として 2300mg/kg 体重/日であるが、この NOEL の信頼性には計算過程における仮定が不確実で疑問がある(EFSA にてマウス体重 25g、水摂取量 5g/日と仮定)。(Tanaka et al., 1979⁸⁸)EFSA 2016⁶⁶)

(注) FAS18 では一日摂取量として 1% : 1500 mg/kg/日、2% : 3000 mg/kg/日と計算している。

(参考資料)

ピロ亜硫酸カリウムの腫瘍形成作用について 2 段階胃部発がん性試験により検討した。第一段階では 19 匹の雄のウイスターラットに MNNG(胃部の発がん性試験を行うために用いる化合物でこれを使うと発がん性試験が容易になる)が 100 mg/L 含まれた飲水と塩化ナトリウムが 10%添加された餌を8週にわたり摂取させた。第 2 段階ではこの処置を受けたラットに、塩化ナトリウムを添加しない標準的な餌とピロ亜硫酸カリウムが 1%含まれた飲水を 32 週にわたり摂取させた。

その結果、このラットのうち 6 匹(発生率 31.6%)の胃と十二指腸に腺癌が発生した。一方、イニシエーション処置をしないで第 2 段階と同等の処置を 32 週にわたり受けた 10 匹の対照群ではこれらの発生は無かった(Takahashi et al., 1986¹²⁹)。 FAS42¹¹⁷

(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性試験 (使用化合物:ピロ亜硫酸ナトリウム)

雌雄各 20 匹のラット6群に、ピロ亜硫酸ナトリウム含有率 0、0.125、0.25、0.5、1.0 および 2.0%で、それぞれにチアミンを 50 ppm 添加した餌を 2 年間摂取させた。すべてのラットは 21 週目に交配させ、各群の半数は 34 週目にも再び交配させた。餌の亜硫酸塩の減耗は濃度の上昇とともに減少したが、保管時間が長くなると増加した。チアミンの減耗は亜硫酸塩の濃度上昇とともに上昇した。

体重、摂餌量、腎機能、器官重量等は、投与による影響を受けなかった。尿と肝臓のチアミン含有量はピロ亜硫酸ナトリウムの濃度の上昇(それぞれ 0.125%と 0.25%から)とともに減少した。しかし、2.0%のピロ亜硫酸ナトリウム群におけるチアミン含有量は対照群と同程度であった。わずかに減少したヘモグロビンのレベルは 2.0%投与グループの雌に 3 件見られた。また、潜血は 1.0%以上の群の糞に認められた。ピロ亜硫酸ナトリウム 0.25%群の雌の 10%および 0.5%群の雄の 10%に軽度な腸の血流低下の徴候が第 32 週に限って観察された。病理学的変化は胃(過形成または炎症)に限られ、ピロ亜硫酸ナトリウム 1.0%かそれ以上の群に発生した。腫瘍の発生率はどの群のどの部位でも対照群以上には増加しなかった。この試験による NOEL は亜硫酸塩の減耗を考慮するとピロ亜硫酸ナトリウム 0.215%(72 mg SO₂/kg 体重/日)であった(Til et al., 1972⁸⁹)。 FAS21¹¹⁶

ピロ亜硫酸ナトリウム含有率 0、0.125、0.25、0.5、1.0 および 2.0%は二酸化硫黄約 0,37, 75, 150, 300 および 600mg/kg 体重/日に相当する。この試験による NOAEL はピロ亜硫酸ナトリウム 0.25%、餌の減耗を考慮に入れて再計算すると 0.215%(二酸化硫黄 72 mg /kg 体重/日に相当)であった。

(Til et al., 1972⁸⁹) EFSA パネルはこの NOAEL に同意した。EFSA 2016⁶⁶)

上記の知見に対し Rosalind R. Dalefield et al.¹⁸²) は 2016 年に下記の再現試験を行った。

・雄の SD ラット 5 群にピロ亜硫酸ナトリウム含有率 0.25, 0.5, 1 及び 4%の餌を 7 日間摂取させた。飲水にはチアミンを 50ppm 添加した。

・SO₂ 換算の亜硫酸の摂取量は各群平均で 90, 198, 390 及び 1,478mg/kg 体重/日であった。

・グループ別の餌の平均摂取量は 4%の群でわずかに低下し、体重の増加量は同群で著しく減少した。

・どのラットにも亜硫酸の投与による胃の粘膜の損傷といった組織病理学的変化は見られなかった。

以上により 1972 年の 10-56 日試験にみられたラットの胃の損傷はその 10 倍の投与量においても再現できなかった。このことは重要な毒性評価について疑念を呈することになった。この疑念の解消には長期的試験の実施が必要である。

(4) 生殖毒性試験 (使用化合物:ピロ亜硫酸ナトリウム)

雌雄各 20 匹ずつのラット 6 投与群にそれぞれ 0、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0%のピロ亜硫酸ナトリウムを飼料に混ぜて 21 週摂取させた後、交配した。雌雄各 10 匹ずつは 34 週で再度交配した。雌雄各 10 匹ずつの F_{1a} ラットは 12 週齢と 30 週齢で F_{2a} と F_{2b} の出生児を得るため交配した。雄 10 匹と雌 15 匹の F_{2a} 世代は 14 週齢と 22 週齢で F_{3a} と F_{3b} の出生児を得るため交配した。F_{1a} の両親と F_{2a} の両親は 104 週と 30 週まで各々被験物質混合餌料の摂取を続けさせた。

妊娠率、出生児の体重、出生後の生存率はすべて正常であった。F₀ の最初の交配における出生児の体重増加は 2.0%ピロ亜硫酸ナトリウム投与群では遅れ、F₁ の交配では同様に 1.0%と 2.0%ピロ亜硫酸ナトリウム投与群で遅れた。F₂ の最初の交配では離乳時の出生児の体重増加がすべての投与群で遅れたが、F₂ の 2 回目の交配では出生児への影響は殆ど見られなかった。F₂ の最初の交配では 0.5%以上のピロ亜硫酸ナトリウム投与群で同腹の子の大きさは著しく減少した。F₀ の親の体重は影響を受けなかった。一方、高用量投与群の F₁ 雌と F₂ 雌雄はともに僅かながら体重増加が遅れた(Til et al., 1972⁸⁹ 再掲。マーカーは緑を使用)。 FAS21¹¹⁶

本試験による生殖毒性の NOAEL はピロ亜硫酸ナトリウム投与量 1%に相当し、二酸化硫黄換算 262mg/kg 体重/日(減耗を考慮)になる。EFSA パネルはこの NOAEL に同意した。(Til et al., 1972⁸⁹ 再掲) EFSA 2016⁶⁶)

SOX が正常の雌のウィスター由来のラットと、タングステン酸ナトリウムで SOX を欠損処置した同種ラットを用いて試験を行った。ラットは 25 又は 50 mM のピロ亜硫酸ナトリウムを交配 3 週間前から妊娠 20

日目まで飲水投与された。生殖能力や奇形発生への影響は SOX の正常、欠損を問わず観察されなかった(Dulak et al., 1984⁹⁰)。FAS21¹¹⁶)

対照群および処置群で観察された奇形の変動範囲のうち、無眼球症のみが処置関連である可能性があった。しかし、パネルは対照群でも同じ奇形が観察されたので、処置群で見られた無眼球症の 2 胎児は処置による影響ではないと判断した。著者らは雌ラットへの亜硫酸の暴露は重大な生殖障害を示す証拠はないとの結論を下した。パネルはこの結論に同意した(Dulak et al., 1984⁹⁰)。EFSA 2016⁶⁶)

2 世代にわたる生殖試験は、被験物質群の同腹児数のごく僅か少なかったこと及び各々の同腹中の雄の比率が低かったことを除き、差がなかった。新生児の 3 ヶ月までの成長は被験物質群と対照群とにおいてほとんど差はなかった(再掲 Cluzan et al., 1965^{85,85-1,2})。FAS18¹¹⁵)

ピロ亜硫酸カリウムの潜在的生殖毒性に関するリスク評価における本試験の有効性は試験された投与群が一つだけであったことにより限られており、本試験の報告も限られている。EFSA 2016⁶⁶)

(5) 出生前発生毒性試験 (使用化合物:ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム)

1 群 12 匹又は 13 匹の妊娠したウイスターラットにピロ亜硫酸カリウム 0、0.1、1 あるいは 10%含む餌を妊娠 7 日目から 14 日目にかけて摂取させた。0、0.1、10%投与群の 2/3 と 1%投与群の全てのラットは妊娠 20 日目に屠殺し、胎児を検査した。残りのラットは出産をさせ、15 週間哺育させた。

10%ピロ亜硫酸カリウム投与群の体重増加は投与期間中に際だって抑制された。しかし、この期間に体重が低かったラットは 15 日目以降 20 日目までに急速に体重を回復させて他の群と同等となった。他の群の体重増加は対照群と同等であった。ピロ亜硫酸塩の摂取量は 0、130、1300、2900 mg/kg 体重/日となり、これは二酸化硫黄に換算するとそれぞれ 0、75、760、1700 mg/kg 体重/日に相当した。被験物質投与群には対照群より多くの吸収胚や胎児の死亡があったが、この差は統計学的に有意差はなく、投与量にも依存しなかった。

雌親 1 匹あたりの生存胎児数や胎児の性比にも差はなかった。10%投与群の胎児の体重は対照群の胎児と比較して有意に低値を示した。骨格や外表の異常はどの群にも見られなかった。骨化の遅れや骨格の異常は全てのグループに認められたが、発生率は投与量に依存しなかった。内臓の異常な胎児は対照群を含む全ての群に見られ、これも投与量に依存しなかった。

対照群と比較して 10%の投与を受けて子育てをした親の生児数、生児出産率(出産生児数を着床数で割った値)、出生 4 日後の児の生存率はいずれも低く、死産児数は多かった。これらの差異にはいずれも統計学的な有意差は無かった。10%投与群の一腹が分娩後 0 から 4 日の間に全児死亡となったことが群全体の生存率に大きな影響を与えた。離乳前と離乳後の期間における生存率と体重増加は全ての群で差がなかった。10%投与群の児の体重の低値は、母体の妊娠期間における栄養不良が胎児に影響するとの知見があるので、投与期間の母体の体重の減少によるものである可能性が指摘されている。催奇形性は観察されず、児の生存率や体重増加への持続的影響はなかった(Ema et al., 1985⁹¹)。NOEL は二酸化硫黄換算 760 mg/kg 体重/日であった(FAS42¹¹⁷)。

EFSA パネルは上記ピロ亜硫酸カリウム摂取量レベルのうち中程度の 1320 mg/kg 体重/日、二酸化硫黄で 759 mg/kg 体重/日を NOAEL と考えた。なお、パネルはこの試験が出産前の段階で 1 投与群 12 匹又は 13 匹の妊娠したラット、出産後の段階で 6 匹または 7 匹の雌親を使用したに過ぎず、さらに出産後の段階では投与群が一つ(10%)だけであったことに注目した。(Ema et al., 1985⁹¹) EFSA 2016⁶⁶)

10 から 12 匹の妊娠したウイスターラット(平均体重 237 g)に妊娠 8 日目から 20 日目の間、亜硫酸ナトリウム 7 水和物を 0、0.32、0.63、1.25、2.5、5%含有する餌を自由摂取させた。体重、摂餌量、毒性の臨床的徴候は毎日記録された。妊娠二十日目に屠殺され、子宮を切開し、吸収胚の存在と位置、生存胎児と死亡胎児そして着床部位等が調べられた。生存胎児は体重の測定、性別の判定と外表異常を検査した。胎児の半数は内臓を検査し、残りの半数は骨格を検査した。4 匹の妊娠ラットには同じ期間 0、0.32、5%の亜硫酸ナトリウム 7 水和物を含有する餌を与えた。この雌親は出産させ、離乳するまで哺育させた。亜硫酸ナトリウム 7 水和物の 1 日あたりの平均摂取量は少ない順に 0、300、1100、2100、3300mg/kg 体重/日(0、80、280、530、840 mg/kg 体重/日 二酸化硫黄として)であった。

5%投与群のラットの投与期間における摂餌量と体重増加量はともに減少した。摂餌量は最も含有率の低い量からの 2 群でも減少したが、投与用量と反応の明確な関係は無かった。着床総数は高用量投与群からの 3 群の雌親の方が対照群や低用量の 2 群より高かった。しかし、この差異に統計学的に有意

な差はない。子宮内死亡率(吸収胚と死亡胎児)は同じく高用量投与群の 2 群の雌親の方が対照群よりも高かった。結果として全ての群の児の数は同等であった。胎児の体重は 2.5%投与群を除き全ての投与群が対照群より統計学的に有意に低かった。どの群の胎児にも外見、骨格、内臓に異常なものは認められなかった。しかし、胎児の骨格の変異、即ち腰肋骨や第 13 肋骨の低形成、頭蓋骨や胸骨の骨化の遅延等が亜硫酸ナトリウム投与群のいくつかにおいて僅かながら見られた。腎盂及び側脳室の拡張は同様に観察されたが、投与用量との明確な関連は認められなかった。これらの反応はいずれも統計学的に有意差はなかった。哺育をした親は授乳期に平常の体重増加をした。被験物質は児の指標(生児数、生児出産率、分娩後 7 日目と 28 日目の生存率、21 日目の児の体重)に影響しなかった。母体への毒性は最も高い投与量(5%)においてのみ発生した。しかし、全ての投与量においてわずかながら成長の遅れや、発育不全の増加を起こした(Itami et al., 1989⁹²)。この調査による LOEL は 80 mg SO₂/kg 体重/日である(FAS42¹¹⁷)。

この調査による母体毒性の NOAEL は食餌中 2.5%(ほぼ亜硫酸ナトリウム 2,100mg/kg 体重/日、二酸化硫黄として 560mg/kg 体重/日)で、胎児毒性の NOAEL は 0.32%(ほぼ亜硫酸ナトリウム 300mg/kg 体重/日、二酸化硫黄として 81mg/kg 体重/日)であった。EFSA パネルはこの試験において生存胎児の毒性は見られなかったことに注目した。更に出生前段階の試験において 1 投与群当たり 10~12 匹の妊娠ラットを用いただけであったこと、及び出生後段階で 1 投与群当たり 4 または 5 匹のメスラットを用いただけであり、投与レベルも 2 段階であったことに注目した。(Itami et al., 1989⁹²)

EFSA 2016⁶⁶)

(6) 遺伝毒性試験 (使用化合物:亜硫酸水素ナトリウム、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム)

3 M の亜硫酸水素ナトリウム溶液(0.5 mL, pH 5.6)とファージ懸濁液(0.01 mL、タイター: 2.3×10^{10})を混合し、37℃で処理(60、90 および 180 分間)したのち、処理液の一部を希釈した。希釈した処理液と指示菌液(大腸菌 N14-4 株)を混合し、寒天平板上に上層したのち、寒天平板を培養した。培養後、平板培地上に出現したプラーク数を計測し、*c* 遺伝子突然変異体出現頻度を求めた。その結果、*c* 遺伝子突然変異体出現頻度は、処理時間の経過とともに上昇し、90 分間で最も高い値(自然突然変異体出現頻度の約 10 倍)が得られた(Hayatsu & Miura 1970⁹³)。

亜硫酸水素ナトリウムのバクテリアにおける遺伝子突然変異の誘発は観察されず、哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異誘発性試験も結果は陰性であった(Mallon and Rossman 1981¹¹⁸)。

試験の結果、亜硫酸水素ナトリウムはチャイニーズハムスターの V79 細胞のみならず大腸菌の原核細胞にも遺伝毒性をもたないことが示された。(Mallon and Rossman 1981¹¹⁸) EFSA 2016⁶⁶)

亜硫酸水素ナトリウムは、シトシン-グアニン部位においてのみ突然変異を誘発する (Mukai et al., 1970⁹⁴)。

二酸化硫黄が点突然変異を誘発する可能性は Shapiro et al.(1970⁹⁵)によって提唱された。彼らは亜硫酸塩が核酸塩基であるシトシン(DNA および RNA で出現)をウラシル(RNA にのみみられる)に変換しうることを示した。Hayatsu & Miura (1970⁹³)はこの知見を確認し、亜硫酸水素ナトリウムが特定のヌクレオチドに結合することを示した。

濃度 10 mM の亜硫酸水素ナトリウムは(pH は特定されていない)黄色ブドウ球菌(*Micrococcus aureus*)に突然変異を誘発した。5 mM の亜硫酸水素ナトリウムは pH 3.6 でサッカロミセス・セレビシェ(*Saccharomyces cerevisiae*)に突然変異を誘発したが、pH 5.5 では誘発しなかった (Shapiro, 1983⁹⁶)。 FAS21¹¹⁶)

亜硫酸水素ナトリウムの遺伝毒性を *in vitro* で試験した。亜硫酸水素ナトリウムは亜硫酸水素ナトリウムと亜硫酸ナトリウムを 1:3 の割合で混合したものをを用いた。濃度は 0.05 から 2 mM の範囲に設定した。ヒト末梢血リンパ球に亜硫酸水素ナトリウムを暴露したところ、濃度の増加とともに染色体異常、小核形成、姉妹染色分体交換等の数も増加した。試験結果は陽性である (Meng & Zhang, 1992⁹⁸)。

FAS42¹¹⁷)

亜硫酸塩の細胞遺伝学的影響について、SOX 活性を欠損したハムスターや NMRI マウスを用いて試験した。SOX 活性の欠損はハムスターやマウスに低濃度モリブデンとタングステン酸塩を含む餌を投与して得た。このハムスターやマウスにピロ亜硫酸ナトリウムを経口、腹腔内又は皮下に投与したところ、対照群の動物は SOX を欠損させた動物よりも高用量のピロ亜硫酸ナトリウムに耐性があったが、どの

動物にも姉妹染色分体交換、染色体異常、小核形成等を認めることはできなかった (Renner & Wever, 1983⁹⁹⁾)。 FAS21¹¹⁶⁾

二酸化硫黄の骨髄 PCE における小核の誘導をオスの outbred NMRI マウスを用いて吸入法により試験した。投与量は 0 (クリーンエア), 2.7, 8, 27, 80mg/m³ (0, 1, 3, 10, または 30ppm)SO₂ の 4 段階で、1 日 4 時間、7 日間連続して吸入させた。被検動物は最後の暴露から 24 時間後に屠殺され、血液サンプル (臨床分析用) と小核分析用の骨髄塗抹標本を用意した。

得られた結論は以下の通りである。二酸化硫黄はテストされた 4 段階のどの投与レベルでも骨髄 PCE における小核の誘導を行うことはなかった。そしてヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球/血小板/総白血球数、白血球百分率及び造血指標 (網状赤血球数、骨髄中の PCE/NCE 比率) 等の血液学的パラメーターはクリーンエア対照レベルと同様で、二酸化硫黄投与の影響を受けなかった。(Ziemann et al., 2010¹⁸⁰⁾ EFSA 2016⁶⁶⁾

遺伝毒性試験内容要約表

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	引用文献 No.
遺伝子突然変異	突然変異	λファージ	NaHSO ₃	3M (28.8mg/kg)	陽性	93) Hayatsu 118) Mallon
		<i>E.coli</i> WP2	NaHSO ₃	100mM (0.96mg/kg)	陰性	
		Chinese Hamsters V79 cells	NaHSO ₃	10 and 20mM (0.096 and 0.192mg/kg)	陰性	
	復帰突然変異	<i>E.coli</i> K12, <i>E. coli</i> K15	NaHSO ₃	1 M (9.6mg/kg)	陽性	94) Mukai
DNA 付加体	化学分析		NaHSO ₃		(陽性)	95) Shapiro
(レビュー)	復帰突然変異	<i>E. coli</i> K12	NaHSO ₃	10 mM (0.096mg/kg)	陽性	96) Shapiro
遺伝子突然変異		Mouse lymphoma cells	Na ₂ SO ₅	Up to 1902 μg/ml (equal to 10mM)	陰性	66) Covance (2010)
染色体異常	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	NaHSO ₃	0.05-2.0 mM (0.00048-0.0192mg/kg)	陽性	98) Meng (1992)
	小核試験				陽性	
	姉妹染色分体交換試験				陽性	
	染色体異常試験	NMRI mice (wild type)	Na ₂ S ₂ O ₅	2 x 660 mg/kg bw	陰性	99) Renner
		(SOX deficient)		2 x 165 mg/kg bw	陰性	
		Chinese Hamster (wild type)		2 x 660 mg/kg bw	陰性	
		(SOX deficient)		2 x 330 mg/kg bw	陰性	
	小核試験	NMRI mice (wild type)		660 mg/kg bw	陰性	
		(SOX deficient)		2 x 165 mg/kg bw	陰性	

	姉妹染色分体 交換試験	Chinese Hamster (wild type)		660 mg/kg bw	陰性	
		(SOX deficient)		2 x 330 mg/kg bw	陰性	
		NMRI mice (wild type)		660 mg/kg bw	陰性	
		(SOX deficient)		12 x 50 mg/kg bw	陰性	
				165 mg/kg bw	陰性	
				8 x 50mg/kg bw	陰性	
				660 mg/kg bw	陰性	
				12 x 50 mg/kg bw	陰性	
				330 mg/kg bw	陰性	
		(SOX deficient)		8 x 50 mg/kg bw	陰性	
染色体異常	小核試験	NMRI mice 骨髓	SO ₂ 吸引	最大 80mg/m ³ 4h/日 7 連続日	陰性	¹⁸⁰⁾ Ziemann et al.(2010) EFSA 2016 ⁶⁶⁾
染色体異常	小核試験	Mouse 骨髓	Na ₂ SO ₃ 皮下投与	250, 500 and 1000mg/kg bw	陰性	BASF(2008) EFSA 2016 ⁶⁶⁾

遺伝毒性要約

バクテリアにおける遺伝子突然変異の研究では、信頼性は中位であるが、相容れない結果となった。亜硫酸水素ナトリウムに関しては陽性 (De Giovanni-Donelli 1985¹⁷¹⁾, Pagano and Zeiger 1987¹⁷²⁾) と陰性 (Mallon and Rossman, 1981¹¹⁸⁾, Bayer 1988) 双方の結果が出た。ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム及び亜硫酸ナトリウムに関してはいずれも陰性 (BASF, 1989b,c, Ishidate et al 1984¹⁷³⁾) であった。

哺乳類の細胞における *in vitro* による遺伝子突然変異の研究では、同じく信頼性は中位であるが、亜硫酸水素ナトリウムに関して陰性 (Mallon and Rossman, 1981¹¹⁸⁾, Tsutsui and Barret 1990¹⁷⁴⁾) であった。さらに信頼性高位の研究においてもピロ亜硫酸ナトリウムに関して陰性の結果が得られている。これは遺伝子突然変異に関する *in vitro* によるマウスリンパ腫細胞におけるもの (Covance, 2010 [Doc. provided to EFSA n. 21]) である。

このように *in vitro* で得られたデータに基づく、亜硫酸塩類が遺伝子突然変異を誘発する懸念はなく、この件に関し *in vivo* で追跡調査をする必要もない。

in vitro の染色体異常試験では亜硫酸ナトリウム (Ishidate et al. 1984¹⁷³⁾ CHL cells)、亜硫酸水素ナトリウム (Tsutsui and Barret 1990¹⁷⁴⁾ SHE cells) およびピロ亜硫酸カリウム (Ishidate et al. 1984¹⁷³⁾ CHL cells) について陰性であった。しかしこの研究の信頼性はいずれも中位である。一方ヒトリンパ球における *in vitro* の染色体異常および姉妹染色分体交換試験ではピロ亜硫酸ナトリウムおよびピロ

亜硫酸カリウムについて陽性(Rencuzogullari et al.2001¹⁷⁵), Yavuz-Kocaman et al. 2008¹⁷⁶)であった。これらの研究の信頼性はいずれも高位である。

一方、*in vivo* で経口投与後の SOX 欠損チャイニーズハムスターにおける染色体異常試験においてピロ亜硫酸ナトリウムは陰性(Renner and Wever, 1983⁹⁹)であった。同じく *in vivo* でピロ亜硫酸カリウムによる単回腹腔内投与後のラット骨髄における染色体異常試験(Yavuz-Kocaman et al. 2008¹⁷⁶)および二酸化硫黄の吸入によるマウス骨髄における染色体異常試験、小核試験では陽性(Meng et al,2002¹⁷⁷), Meng and Zhang 2002¹⁷⁸)であった。マウスのさまざまな臓器における吸入試験でも二酸化硫黄は陽性であった(Meng et al 2005¹⁷⁹)。

しかし、上記 *in vivo* による試験にはいずれも短所があり、このため試験の信頼性評価は中位である。問題は、上記の陽性の結果が信頼性評価の高い Ziemann et al. (2010¹⁸⁰)による二酸化硫黄の小核試験で確認されなかったことである。この試験にも短所はあるものの小さい(標的組織への暴露は間接的にしか示されておらず、また、最大投与量は他の研究の再現性を調査するために選ばれ、必ずしも最大耐容投与量に基づいていない)。このため信頼性評価は高位と中位である。

さらに、信頼できる *in vivo* による小核試験で陰性の結果が出ている。これはマウス骨髄の亜硫酸ナトリウム皮下投与後の試験(BASF,2008 [Doc. provided to EFSA n. 15])によるもので、標的組織暴露のデータも示されている。さらに信頼性評価は中位となるが、*in vivo* による染色体異常試験で陰性の結果が得られている(Renner and Wever, 1983⁹⁹)。これはピロ亜硫酸ナトリウムのマウスとハムスターへの経口投与による。

以上のデータに基づきパネルは、最終的に、二酸化硫黄と亜硫酸塩類(亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸水素カルシウム)の食品添加物としての使用は遺伝毒性に関する懸念を起こさないとする結論を下した。

EFSA 2016⁶⁶)

(7) アレルゲン性試験

3. ヒトにおける知見 参照。

EFSA2016 パネルは以下のように総括している。

- IgE(免疫グロブリン E)テストは通常陰性であり、これは反応がアレルギーを惹起せしめる抗原物質では無かったことを意味する。
- 亜硫酸塩類が食品添加物として使用されたときに報告された感受性反応は、ほとんどが不耐性反応であった。
- 亜硫酸塩類への反応はアトピー性の背景を持つ人々(主にぜんそく患者)でより頻繁起こる。それはおそらく特定の遺伝的背景によるもので様々な組織や臓器(肺、皮膚)に症状をもたらす可能性がある。
- 亜硫酸塩類への暴露はアレルギーの動物モデルやぜんそく患者において過敏症の数、症状及び重症度を増加させる可能性がある。
- 亜硫酸塩類過敏症に関する SOX 欠損症の役割は実証されていない。

EFSA 2016⁶⁶)

我が国における今後の対応について(要請者の考え)

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)にはアレルゲン性に関し 22 件の報告(参照番号 94-115)がありますが、これらはいずれも FAS18, 21, 42 または EFSA(2016)で検討された知見であり、その結果は現在の CODEX 及び EU の使用基準に反映されているものと考えます。実際、Codex, EU とも生鮮野菜に関してはじゃがいも以外の使用を認めておりません。我が国においても同様にかんぴょう以外の生鮮野菜の使用を認めておらず、これ以上の対応をする必要はないものと考えます。

(8) 一般薬理試験

亜硫酸塩類摂取に起因する気管支収縮を含む副作用の可能性には副交感神経経路の一酸化窒素が関与していることを一連の *in vitro* 実験で検証した。亜硫酸塩類は溶液中で一酸化窒素または一酸化窒素の生体内担体(S-ニトロシル化ウシ血清アルブミンまたは S-ニトロソグルタチオン)と反応し、また、血小板凝集の抑制のような生体内の作用について一酸化窒素の働きを妨げることが示された。この結果は

亜硫酸塩類が生理的な濃度において一酸化窒素のもつ生物学的な働きを阻害することを示唆している (Harvey & Nelstuen, 1995¹⁰²)。 FAS42¹¹⁷

(9) その他の試験

腎毒性試験 (Nephrotoxicity) (使用化合物:ピロ亜硫酸ナトリウム)

ピロ亜硫酸塩の連続投与がラットの腎臓細胞に与える影響を指標酵素の活性を経時的に分析することにより行った。18 匹の雄のアルビノラット1群に蒸留水、他の 8 群にはピロ亜硫酸ナトリウム溶液を 5 mg/kg 体重/日 (3.4 mg SO₂/kg 体重/日相当) ずつ 1、3、5、7、9、11、13 あるいは 15 日間経口投与した。各群とも最終投与日の 24 時間後に屠殺して血液と腎臓を採取した。そのほかに 18 匹のラットを代謝ケージに入れ、24 時間尿の採取を行い、12 匹は亜硫酸ナトリウム溶液を 24 時間ごとに 15 日間投与し、残りの 6 匹のラットには対照群として 1ml の蒸留水を投与した。血清、腎臓組織及び尿の 4 種の指標酵素、即ち、アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、乳酸脱水素酵素及びグルタミン酸脱水素酵素の活性を測定した。さらにタンパク質の排泄量も測定した。その結果、腎臓組織のアルカリホスファターゼ活性はピロ亜硫酸ナトリウムの第 1 日目の投与直後から低下し、その活性値は対照群の 1/3 になった。この状態は 2 週間の投与期間中継続した。この時に血清と尿中におけるこの酵素の活性は増加した。また、腎臓組織の乳酸脱水素酵素活性は投与開始 5 日目から有意に低下し、試験終了時には対照群の 1/2 にまで下がった。この酵素の活性は尿中では増加したが血清中では変化がなかった。酸性ホスファターゼとグルタミン酸脱水素酵素の活性は投与による影響を受けなかった。総タンパク質の尿中排泄量は実験の最終日には約 10 倍に増加した。慢性的に摂取された亜硫酸塩は腎臓細胞膜を損傷する可能性があるが、細胞に入った後は急速に不活性化する。これは細胞膜又はサイトゾルに存在する二種の酵素の漏出によって示された。また、亜硫酸塩は他の細胞内小器官の酵素に影響を及ぼさなかった (Akanji et al., 1993¹⁰³)。 FAS42¹¹⁷

3. ヒトにおける知見 (使用化合物:亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム)

ヒトに 4 g の亜硫酸ナトリウムを 1 回経口投与したところ 7 人中 6 人に中毒症状が起きた。別の被験者では 5.8 g で胃と腸に激しい炎症が起こった (Rost & Franz, 1913^{104,104-a,b})。

亜硫酸塩の摂取によるヒトの嘔吐反射は 250 mg SO₂ 相当以下、即ち 3.5 mg SO₂/kg 体重で一様に発生した (Lafontaine & Goblet, 1955^{105,105-a,b})。

50 歳の非喘息性の男性が、レストランで亜硫酸塩を噴霧されたサラダとその他の料理を摂ったところ、アナフィラキシー症状を示した。この男性を被験者として 10 mg の亜硫酸水素ナトリウムの経口惹起を行ったところ、紅斑、かゆみ、吐き気、ほてり、咳および気管支収縮を発症し、約一時間続いた。肺機能の測定は行われなかった。また、経口投与の際のプラセボも行われなかった (Prenner & Stevens, 1976¹⁰⁶)。

FAS21¹¹⁶

喘息患者 272 人のうち 30 人は亜硫酸水素ナトリウムが添加されていたオレンジジュースを飲んだところ喘息が悪化した経験があると述べた。この 30 人のうちの 14 人を被験者として、亜硫酸水素ナトリウム 25 mg を含有する弱酸性溶液 250 mL (100 ppm SO₂ 相当) を飲んだところ、2 分から 25 分までに 8 人で FEV₁ (努力性呼気 1 秒量) が少なくとも 12% 低下するという反応があった。プラセボの投与は行われなかった。

(Freedman, 1977¹⁰⁰) FAS21¹¹⁶

年齢 2~6 歳の女の子 6 人と男の子 2 人について、食品添加物に対する反応を経口誘発によって試験したところ、亜硫酸塩に対して反応があった。主な症状は蕁麻疹で血管浮腫を伴うものもあった (Botey et al., 1987¹⁰¹)。 FAS42¹¹⁷

FDA は亜硫酸塩が添加された食品の摂取に起因する副作用であると疑われた 767 件の症例を分析した。ほとんどの副作用はステロイド依存性喘息患者で起こり、多くは呼吸困難もしくは不全もしくはアナフィラキシーを伴った。FDA は亜硫酸塩の摂取と関連があるとされた 22 の死因について分析し、9 人は(すべて重症の喘息患者) 多分 (probably)、5 人は(同様に喘息患者) ことによると (possibly) 亜硫酸塩の摂取によると決定した。

(再掲 Nair et al., 2003¹²¹) EFSA 2016⁶⁶)

4. 一日摂取量の推計等

(ア) マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果

食品添加物の一日摂取量(20 歳以上)調査実施報告書では、食品群別食品添加物の一日摂取量(混合群)において検出されたのは平成 15 年度のみで、同 19、24、28 及び令和 2 年度いずれの調査結果からも亜硫酸塩類は検出されなかった。これは、亜硫酸塩類が混合試料調整過程において分解するためと推測されている^{107,108,109,111,183}。

しかし、個別食品の分析による一日総摂取量(表示群)では平成 24 年度 0.152mg/人/日、同 28 年度 0.164mg/人/日及び令和 2 年度 0.236mg/人/日であった。この値の対 ADI 比は平成 24 年度 0.37%、同 28 年度 0.40%及び令和 2 年度 0.57%である^{別紙 12}。

(イ)生産量統計を基にした一日摂取量の計算結果

食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究によると亜硫酸塩類の二酸化硫黄換算摂取量は平成 29 年 13.37mg/人/日、令和 2 年 13.04 mg/人/日であった¹⁴⁶、別紙 13。

この値の対 ADI 比は 29 年 34.66%、令和 2 年 33.81%である^{別紙 13}。

(ウ)理論的最大一日摂取量(TMDI) による推計結果

二酸化硫黄の使用基準の設定されている全ての食品について、各々の食品が収載されている国民栄養調査の食品群別一日摂取量(20 歳以上)に各々の食品の二酸化硫黄最大使用限度を乗じて、理論的最大一日摂取量(TMDI) を推計した。その結果二酸化硫黄一日摂取量は平成 28 年から令和 1 年の 3 年間の平均*で 403.66(10.25)mg/人/日であった。この値は対 ADI 比 984.54(25.00)%である^{別紙 6-b, 7-b}。

()内下記農水省統計による補正後の推計値。

*平成 29 年の国民栄養調査には 1 歳以上の食品群別一日摂取量の掲載がなかったので 28 年のデータを採用して 3 年間の平均値とした。今回 20 歳以上の策定においてもこれを踏襲した。

この結果(補正前)は TMDI 方式による仮定 2.1(a)~(e)¹⁴⁸の他に国民健康・栄養調査の食品群別摂取量¹¹²⁻¹¹⁴の品目別内訳が使用基準の品目に対応していないこと(下記かんぴょうの例)が影響していると考えられる。

食品群別摂取量採用による過大となる一例にかんぴょうがある。かんぴょうによる二酸化硫黄の摂取量の計算には、国民栄養調査のかんぴょうの属する食品群「その他の淡色野菜」全 112 品目合計の摂取量が採用されている(かんぴょう単独の摂取量は集計されていない)。このためかんぴょう以外の 111 品目にもかんぴょうの二酸化硫黄最大使用限度が乗じられるのでその分過大になる。特にかんぴょうの場合は使用限度が 5g/kg と大きいので計算結果も 238.5 mg/人/日と、全摂取量の 59.1%を占める結果になっている。同様のことが「乾燥果実」(その他の生果・・・69 品目)、「果実酒」(洋酒その他・・・20 品目)にも生じていると考えられる¹¹²。

・農林水産省野菜果樹出荷統計による二酸化硫黄一日摂取量の見直し

国民栄養調査ではかんぴょう等各食品の属する食品群の品目別の内訳は集計されていないが、農林水産省の生産出荷統計では品目別に把握できるので、これによってかんぴょう等の品目ごとの摂取量をチェックすることができる。摂取量を同統計により見直すと結果は下表(E)の通りである。

食品	各食品出荷量 (A) 単位 t (別紙 17)	食品群出荷量*4 (B) 単位 t (別紙 17)	比率 (C) A/B x 100	TMDI (D) Mg/人/日 (別紙 7-b)	同左見直し (E)= (D) x (C)
かんぴょう	258	1,487,083	0.017	238.50	0.04
乾燥果実	20,852	1,198,200	1.74	70.80	1.23
こんにやく粉	53,700	290,400	18.4	16.74	3.00
乾燥じゃがいも	3,600	2,194,600	0.16	12.00	0.02
果実酒 *1	345,000	4,438,900	7.8	13.86	1.08
その他 *2				4.88	4.88
合 計 *3				356.78	10.25
ADI				41.00	41.00
対 ADI 比 (%)				870.2	25.0

*1 食品マーケティング便覧^{別紙 10}による集計結果

*2 7-b の表における糖化用タピオカでんぷん、水あめ、天然果汁、甘納豆、煮豆、えび等 6 品目

の合計値

***3 使用基準の設定されている食品のみの合計**

追記:別紙 7-b には上記合計*3 のほかにその他の食品(品目は特定されていないが 0.03g/kg の使用が認められている食品<穀類、果実類、魚介類、肉類、乳類、嗜好飲料類等一日摂取量の 75.9%を占める>)からの SO₂ 摂取量 46.89 Mg/人/日 が加えられているが、TMDI の見直しに当たってはこれら食品への 0.03g/kg 使用の裏付がなく、見直しの目的を損ないかねないため除外した。

***4 国民健康栄養調査の各小分類の食品のうち、農水省の各調査結果に記載のある食品のみを抽出した。**

(エ) 今回新たに使用基準の改正を要請する食品について

今回新たに使用基準の改正を要請するノンアルコールワインの一人一日摂取量は、別紙 8 における 2026 年の本改正後の推定値 12,600kl を同年の推計人口 121,903 千人(または成人人口 102,702 千人)と年間日数で除して 0.28(0.34)g/人/日と推定した。これによる SO₂ 摂取量の増加は、この摂取量に今回要請の残存許容最大量 0.35g/kg を乗じて 0.10(0.12)mg/人/日と推定される。この値は対 ADI 比 0.26(0.29)% である^{別紙 14, 15}。

() 内成人 1 人あたり。

(オ) 使用基準改正後の総摂取量の推計とその ADI 比 以下の 3 通りで算出(別紙 6-b 参照)

(1) 令和 2 年度マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果(ア)に今回新たに使用基準の改正を要請するノンアルコールワインの摂取量(エ<成人>)を加算^{別紙 12, 15}

(ア) + (エ) = 0.236mg/人/日 + 0.120mg/人/日 = 0.356 mg/人/日

対 ADI 比 0.57% + 0.29% = 0.87%

(2) 令和 2 年生産量統計を基にした一日摂取量の計算結果(イ)に(エ)を加算^{別紙 13, 14}

(イ) + (エ) = 13.04mg 人/日 + 0.10mg/人/日 = 13.14mg/人/日

対 ADI 比 33.81% + 0.26% = 34.07%

(3) 平成 28~令和 1 年度平均による理論的最大一日摂取量の計算値(ウ<成人>)に(エ<成人>)を加算^{別紙 6-b, 7-b, 15}

(ウ) + (エ) = 403.66(10.25)mg 人/日 + 0.12mg/人/日 = 403.78(10.37)mg/人/日

対 ADI 比 984.54(25.00)% + 0.29% = 984.83(25.29)%

() 内農水省統計による補正後の計算値

別紙 8 酒類及びノンアルコール/ビール・ワインの需要実績と予測（富士経済ベース）

2022.07.07

販売数量						
西暦 邦歴	単位	2006	2011	2016	2021	2026
		H18	H23	H28	R3	R8
		(実績)	(実績)	(実績)	(見込)	(予測)
ノンアルコールワイン 別紙 9	kl	10	915	1,281	1,342	1,220
ワイン* 別紙 10	kl	234,000	290,200	379,200	326,000	332,700
ノンアルコールワイン + ワイン	kl	234,010	291,115	380,481	327,342	333,920
ノンアルコール比率	%	0.00	0.31	0.34	0.41	0.37
ノンアルコールビール 別紙 9	kl	32,400	176,000	257,700	299,700	365,400
ビール* 別紙 10	kl	5,458,500	5,782,650	5,346,950	4,287,400	4,461,000
ノンアルコールビール + ビール	kl	5,490,900	5,958,650	5,604,650	4,587,100	4,826,400
ノンアルコール比率	%	0.59	2.95	4.60	6.53	7.57
(参考 同上ドイツ) 140)	%	2.42	4.34	6.50	7.69	
清酒* 別紙 10	kl	768,200	640,400	569,300	398,800	463,650
焼酎* 別紙 10	kl	1,048,100	956,600	877,700	701,500	663,800
その他* 別紙 10	kl	781,100	945,440	1,310,350	2,075,200	2,420,500
酒類合計(*印) 別紙 10	kl	8,289,900	8,615,290	8,483,500	7,788,900	8,341,650
2006年=100		100.0	103.9	102.3	94.0	100.6

別紙一覧

別紙 1 Codex 亜硫酸塩類使用基準食品衛生法対比表(引用文献 1,38,39,41)から要請者作成)

別紙 2 EU 亜硫酸塩類使用基準(引用文献 42)から要請者作成)

別紙 3 FSANZ 亜硫酸塩類使用基準(引用文献 48)から要請者和訳)

別紙 4 ワイン及びノンアルコールワインの二酸化硫黄使用基準国際比較
(引用文献から要請者作成)

別紙 5 ノンアルコールワインの定義国際比較(アルコール含量による)(引用文献から要請者作成)

別紙 6-a, b 摂取量推計方法別現在の摂取量、使用基準改正後の摂取量と各々の ADI 比率

別紙 7-a, b 二酸化硫黄理論的最大一日摂取量(TMDI)

別紙 8 酒類及びノンアルコール/ビール・ワインの需要実績と予測

別紙 9 アルコールフリーワイン・アルコールフリービール販売実績と予測

別紙 10 酒類の販売実績と予測（富士経済ベース）

別紙 11 Pubmed による検索結果 1, 2, 3

別紙 12 マーケットバスケット方式による食品添加物二酸化硫黄摂取量調査結果推移

別紙 13 「生産量統計調査」による亜硫酸塩類一日摂取量・ADI 比の推移

別紙 14 2026 年改正後の人口一人当たりワイン・ノンアルコールワイン由来 SO₂ 推定一日摂取量、対 ADI 比別紙 15 2026 年改正後の成人一人当たりワイン・ノンアルコールワイン由来 SO₂ 推定一日摂取量、対 ADI 比別紙 16 主要国一人当たりワイン消費量・SO₂ 摂取量・ADI 比 2010

別紙1 Codex 亜硫酸塩類使用基準と食品衛生法との対比							2018.11.15
Codex 1, 39)			食品衛生法 38)		日本標準商品分類 41)		
食品分類番号	食品分類	Max Level*	対象食品	最大残存量*	商品項目名	分類番号	
04.1.1.2	表面処理した果実	30mg/kg					
04.1.2.1	冷凍果実	500mg/kg					
04.1.2.2	乾燥果実	1000mg/kg	乾燥果実	2000mg/kg	乾燥果実	7225	
Note 135	乾燥アンズ	2000mg/kg	乾燥果実	2000mg/kg	乾燥果実	7225	
Note 135	干しぶどう	1500mg/kg	干しぶどう	1500mg/kg	干しぶどう	72252	
04.1.2.3	酢、油、又は塩水漬け果実	100mg/kg					
04.1.2.5	ジャム、ゼリー、マーマレード	100mg/kg					
04.1.2.7	キャンディフルーツ	100mg/kg	キャンデッドチェリー	300mg/kg	キャンデッドチェリー	該当なし	
04.1.2.8	果肉、ピューレ、フルーツトッピング、及びココナッツミルクを含む果実の調製品	100mg/kg					
04.1.2.9	フルーツ香料入りの水を主原料とするデザートを含む果実を主原料とするデザート	100mg/kg					
04.1.2.10	発酵果実製品	100mg/kg					
04.1.2.11	ペストリー用の果実フィリング	100mg/kg					
04.2.1.3	皮をむいた、カットされた、又は細かく刻んだ生鮮野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類	50mg/kg					
04.2.2.1	冷凍野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類	50mg/kg					
04.2.2.2	乾燥野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類	500mg/kg	乾燥じゃがいも	500mg/kg	乾燥じゃがいも	該当なし	
Note 105	乾燥したひょうたんの皮(かんぴょう)	5000mg/kg	かんぴょう	5000mg/kg	かんぴょう	72173	
			コンニャク粉	900mg/kg	コンニャク粉	該当なし	
04.2.2.3	酢、油、塩水、又は醤油漬け野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)及び海藻	100mg/kg					
04.2.2.4	缶詰、瓶詰(低温殺菌済み)、又はレトルトの野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)及び海藻	50mg/kg					
04.2.2.5	野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類のピューレ及びスプレッド(ピーナッツバター等)	500mg/kg					
04.2.2.6	食品分類04.2.2.5以外の野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類のバルブ及び調製品(野菜のデザート及びソース、砂糖漬け野菜等)	300mg/kg					
04.2.2.7	食品分類06.8.6、06.8.7、12.9.1、12.9.2.1、及び12.9.2.3の発酵大豆製品を除く発酵野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)及び海藻製品	500mg/kg					
04.2.2.8	加熱調理又は油で揚げた野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)及び海藻製品		煮豆	100mg/kg	煮豆	72802	
05.2	ハード及びソフトキャンディ、ヌガー、その他を含む食品分類05.1、05.3及び05.4以外の菓子類		甘納豆	100mg/kg	甘納豆	727141	

06.2.1	穀物粉	200mg/kg				
06.2.2	デンプン	50mg/kg	糖化用でんぷん	250mg/kg	糖化用でんぷん	該当なし
06.4.3	調理済みパスタ及び麺類並びに類似製品	20mg/kg				
07.2	高級ベーカリー製品(甘み、塩味香味のあるもの)及びミックス	50mg/kg				
8.3	ひき肉処理された食肉、家禽肉、及び猟鳥獣肉の加工品		ゼラチン	500mg/kg	ゼラチン	169022
09.1.2	生鮮軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物	100mg/kg	えび	100mg/kg	えび	7133, 7134
09.2.1	軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む冷凍された魚類、魚の切り身、及び水産製品	100mg/kg	冷凍生かに	100mg/kg	冷凍生かに	741636
09.2.4.2	加熱調理した軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物	150mg/kg				
09.2.5	軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む燻製、乾燥、発酵、及び/又は塩蔵された魚類・水産製品	30mg/kg				
09.4	缶詰又は発酵したものを含めて、完全保存された軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む魚類・水産製品	15mg/kg				
11.1.1	白砂糖、無水デキストロース、一水和デキストロース、果糖	15 mg/kg				
11.1.2	粉砂糖、粉末デキストロース	15 mg/kg				
11.1.3	白糖、三温糖、グルコースシロップ、乾燥グルコースシロップ、甘藷原料糖	20 mg/kg	水あめ	200mg/kg	水あめ	69971
11.1.5	耕地又は精製工場白糖(ミルホワイトシュガー)	70 mg/kg				
11.2	食品分類11.1.3の製品を除く黒糖	40 mg/kg				
11.3	食品分類11.1.3の製品を除き、糖蜜及び(部分的に)転化したものを含む糖溶液及びシロップ	70 mg/kg				
11.4	その他の砂糖及びシロップ(キシロース、メープルシロップ、シュガートopping等)	40 mg/kg	糖蜜	300mg/kg	糖蜜	該当なし
12.2.1	ハーブ及び香辛料	150 mg/kg				
12.2.2	香味料及び調味料	200 mg/kg				
12.3	酢	100 mg/kg				
12.4	マスタード	250 mg/kg				
Note 106	デインジョンマスタード	500mg/kg	デインジョンマスタード	500mg/kg	デインジョンマスタード	該当なし
12.6	ソース及び類似製品	300 mg/kg				
14.1.2.1	果汁	50 mg/kg				
14.1.2.2	野菜ジュース	50 mg/kg				
14.1.2.3	果汁用の濃縮物	50 mg/kg	天然果汁(5倍希釈)	150mg/kg	天然果汁	72222
14.1.2.4	野菜ジュース用の濃縮物	50 mg/kg				
14.1.3.1	果実ネクター	50 mg/kg				
14.1.3.2	野菜ネクター	50 mg/kg				
14.1.3.3	果実ネクター用の濃縮物	50 mg/kg				
14.1.3.4	野菜ネクター用の濃縮物	50 mg/kg				
14.1.4	「スポーツ」、「エネルギー」、又は「電解質」飲料、及び粒子を含む飲料などの水を主原料とする香料入り飲料	70 mg/kg				
14.2.1	ビール及び麦芽酒	50 mg/kg				
14.2.2	リンゴ酒及びペリー	200 mg/kg				
14.2.3	ブドウ酒	350 mg/kg	果実酒	350mg/kg	ぶどう酒	76221
(14.2.3)	ブドウ酒(ノンアルコール及び低アルコールの同等品)	350 mg/kg	その他	30mg/kg	ノンアルコールワイン	該当なし

14.2.4	ワイン(ブドウ以外)	200 mg/kg	果実酒	350mg/kg	その他の果実酒	76229
14.2.5	ハチミツ酒	200 mg/kg	雑酒	350mg/kg	雑酒	該当なし
14.2.6	アルコール分が15%を超える蒸留アルコール飲料	200 mg/kg				
14.2.7	混成アルコール飲料(ビール、ワイン及び蒸留酒のクーラータイプの飲料、低アルコールの清涼飲料等)	250 mg/kg				
15.1	ジャガイモ、穀物、穀物粉、穀物粉又はデンプン(根・塊茎、豆類・マメ科植物からの)を主原料とするスナック	50 mg/kg				
()内は39)パートⅡ食品分類説明 14.2による。						
* 印は二酸化硫黄として						

		別紙2 EU 亜硫酸塩類使用基準 42)	
			H30.11.12
食品分類番号	掲載頁	食品名	許容量 (mg/kg) SO2として
04.1.1	85	生食用ブドウ、生鮮ライチ(可食部で測定する)、ブルーベリー(ハイブッシュブルーベリーのみ)	10
04.1.1	85	真空パックのスイートコーン	100
04.1.2	87	皮をむいたジャガイモ	50
04.1.2	87	タマネギ、ニンニク、エシャロットおろし	300
04.1.2	87	西洋ワサビおろし	800
04.1.3	89	白色野菜(冷凍及び冷凍貯蔵したもの)、マッシュルーム(冷凍)、白豆(冷凍)	50
04.1.3	89	ジャガイモ(冷凍、冷凍貯蔵したジャガイモ)	100
04.2.1	91	乾燥コconaツツ	50
04.2.1	91	乾燥白色野菜、加工したもの、乾燥白豆を含む	50
04.2.1	91	乾燥マッシュルーム	100
04.2.1	91	乾燥ショウガ	150
04.2.1	91	乾燥トマト	200
04.2.1	91	白色野菜 乾燥させたもの	400
04.2.1	91	乾燥果実、殻に入った木の実、除くリンゴ、西洋ナシ、バナナ、アンズ、モモ、ブドウ、プルーン及びイチジク	500
04.2.1	91	乾燥リンゴと西洋ナシ	600
04.2.1	91	乾燥バナナ	1 000
04.2.1	91	乾燥アンズ、モモ、ブドウ、プルーン及びイチジク	2 000
04.2.2	93	酢、油、塩水に漬けた野菜と果物(塩水に漬けたオリーブとgolden pepperを除く)	100
04.2.2	93	塩水に漬けたGolden pepper	500
04.2.3	96	缶、瓶詰めの白色野菜、白豆と加工マッシュルームを含む	50
04.2.3	96	瓶詰めの輪切りレモン	250
04.2.3	96	瓶詰めのホワイトハート種サクランボ、真空パックのスイートコーン	100
04.2.4.1	102	白色野菜とマッシュルームの裁断したもの	50
04.2.4.1	102	脱水して乾燥させた果物とライチ、果物のピクルス	100
04.2.4.1	102	タマネギ、ニンニク、エシャロットの裁断したもの	300
04.2.4.1	102	西洋ワサビの裁断したもの	800
04.2.4.1	102	最終消費者向けに販売されるゼリー状の果物エキス、ペクチン液	800
04.2.5.1	106	亜硫酸処理された果実から作られたジャム、ゼリーとマーマレード	100
04.2.5.2	109	指令2001/113/ECで定義されたジャム、ゼリーとマーマレード、栗の实のピューレ	50
04.2.5.2	109	亜硫酸処理された果実から作られたジャム、ゼリーとマーマレード	100
04.2.5.3	113	他の類似の果物又は野菜のスプレッド	50
04.2.6	117	乾燥ジャガイモ	400
04.2.6	118	ジャガイモの加工品	100
05.2	124	砂糖で煮たり、砂糖の衣を着せたり、又は糖衣でくるんだ果物や野菜やアンゼリカやピールした柑橘類	100
05.2	124	ぶどう糖を主原料とする菓子(ぶどう糖液からのキャリーオーバーのみ)	50
05.4	142	水あめベースの菓子(水あめからのキャリーオーバーに限る)	50

05.4	142	トッピング(ホットケーキ用シロップ、ミルクセーキとアイスクリーム用香料入りシロップ及びその類似品)	40
05.4	142	練り粉用果物の詰め物	100
06.1	149	サゴ、精白麦	30
06.2.2	150	デンプン(幼児用調製品、調製品及び加工済みの穀類を主原料とする食品及び乳児用食品を除く)	50
07.2	162	ドライビスケット	50
08.2	169	ブレクファストソーセージ、バーガー肉 最低4%の野菜及び/又は穀物入り	450
08.2	169	生ソーセージ、生のロンガニザとブティファアラ	450
09.1.2	192	生鮮、冷凍、冷凍貯蔵した甲殻類と軟体動物	150
09.1.2	192	1kgにつき80個までの甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	150
09.1.2	192	1kgにつき80個超120個までの甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	200
09.1.2	192	1kgにつき120個超の甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	300
09.2	199	加熱調理した甲殻類と軟体動物	50
09.2	199	1kgにつき80個までの加熱調理した甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	135
09.2	199	1kgにつき80個超120個までの加熱調理した甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	180
09.2	199	ガダディー種たらの塩乾魚	200
09.2	199	1kgにつき120個超の加熱調理した甲殻類、クルマエビ科、クダヒゲエビ科、チヒロエビ科	270
11.1	208	砂糖 とシロップ 指令2001/111/ECで定義されたもの。ブドウ糖を除く。	10
11.1	208	ブドウ糖(脱水の有無を問わない)。	20
11.2	209	指令2001/111/ECで定義されたもの以外の砂糖、シロップ	40
11.2	209	糖みつ	70
12.2.1	220	シナモン(本シナモンのみ)	150
12.2.2	221	柑橘類の果汁を主原料とした調味料	200
12.3	223	発酵酢	170
12.4	223	マスタード ディジョンマスタードを除く	250
12.4	224	ディジョンマスタード	500
12.9	233	肉の類似品、魚類と甲殻類	200
12.9	234	ゼラチン	50
14.1.2	257	自家製ワイン作り用濃縮ブドウジュース	2 000
14.1.2	257	オレンジ、グレープフルーツ、リンゴ及びパイナップルジュース 宴会用施設における大量供給用のもの	50
14.1.2	257	ライムとレモンジュース	350
14.1.2	257	聖餐式用の発酵してないブドウジュース	70
14.1.4	261	果汁を含有する香料入りノンアルコール飲料(濃縮液からのキャリーオーバーのみ)	20
14.1.4	261	最低235g/lのぶどう糖液を含有する香料入りノンアルコール飲料	50
14.1.4	261	果汁と2.5%以上の大麦芽湯を主原料とする濃縮液	350
14.1.4	261	果汁又は粉砕した果実を主原料とする濃縮液、スグリのシロップ	250
14.2.1	268	ビール 低アルコール及びノンアルコールビールを含む	20
14.2.1	268	ビール 樽の中で二次発酵をしたもの	50

14.2.2	272	ワイン	以下の規則による (EC) No 1234/2007, 2006/232/EC, EC No 606/2009 及びその施行令
14.2.2	272	ノンアルコールワイン	200
14.2.3	273	リンゴ酒、ペアワイン	200
14.2.4	276	フルーツワイン	200
14.2.4	276	合成ワイン	260
14.2.5	277	ハチミツ酒	200
14.2.6	280	洋ナシ入りの蒸留アルコール飲料	50
14.2.7.1	282	香り付けされたワイン	200
14.2.7.2	284	香り付けされたワインベースの飲料	200
14.2.7.3	286	香り付けされたワイン製カクテル	200
14.2.8	289	その他のアルコール飲料	200
14.2.8	289	発酵させたブドウ果汁飲料	20
15.1	294	穀物及びジャガイモを主原料とするスナック食	50
15.2	296	マリネードに漬けた木の実	50

別紙3 FSANZ亜硫酸塩類使用基準 48)
二酸化硫黄と亜硫酸ナトリウム及びカリウム
(INS Number 220 221 222 223 224 225 228)

H29.11.20

食品分類番号	食品分類	最大残存量 mg/kg
1.6	チーズとチーズ製品	300
3	アイスクリームと食用氷	
3.1	液状で販売される氷菓子	25
4.1.3.1	加工食品原料用に皮むき又はカットあるいは皮むきカットしたりんごとじゃがいも	200
4.1.3.2	皮むき又はカットあるいは皮むきカットした野菜の根と塊茎	50
4.2	冷凍未加工野菜	
	冷凍アボカド	300
4.3.0.1	加工したしょうが	20
4.3.1	(a)乾燥ココナッツ	50
	(b)上記以外の乾燥果実と野菜	3000
4.3.2	酢、オイル、塩水又はアルコールに漬けられた果物と野菜 漂白された野菜製品に限る	750
4.3.4.1	低カロリーチャツネ、ジャム、スプレッド	285
4.3.5	キャンディーフルーツと野菜	2000
4.3.6	(a)加工食品原料用の果肉を含む果実や野菜料理	1000
	(b)上記以外の果肉を含む果実や野菜の料理	350
4.3.8	その他の果実や野菜を使った製品	
4.3.8.2	陳列用果実	3000
6.4	穀物粉製品(ヌードルやパスタを含む)	300
7.2	ビスケット、ケーキとペーストリー	300
8.3	ひき肉処理された食肉、家禽肉、及び猟鳥獣肉の加工品	500
8.3.2	生の加工されていない肉の入ったソーセージとソーセージ肉	500
8.4	食用ケーシング(ソーセージの皮)	500
9.1	未加工の魚類とその切り身(冷凍品と解凍品を含む)	
9.1.2	加熱調理していない甲殻類	100
9.2	魚類・水産製品の加工品	
9.2.1	加熱調理した甲殻類	30
9.4	缶詰にした水産製品を含む完全保存された魚類	30
9.4.1	缶詰にしたあわび	1000
11.2	砂糖とシロップ	450
12.3	酢と関連製品	100
13.4.1	固形の補助スポーツ食品	115
13.4.2	液体の補助スポーツ食品	115
14.1.2	果汁及び野菜ジュースと果汁及び野菜ジュース製品	115
14.1.3	水を主原料とする香料入り飲料	115
14.1.4	合成飲料	115
14.2.1	ビールと関連製品	25
14.2.2	ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン	
	(a) 残糖分35g/l以上のワイン、発泡ワイン及び強化ワイン	400
	(b) 残糖分35g/l未満のワイン、発泡ワイン及び強化ワイン	250
14.2.3	ワインを主成分とした飲料とアルコール分が低減されたワイン	
14.2.4	フルーツワイン、野菜ワイン及びハチミツ酒(リンゴ酒及びペリーを含む)	
	残糖分5g/l以上のフルーツワイン、野菜ワイン及びハチミツ酒	300
	残糖分5g/l未満のフルーツワイン、野菜ワイン及びハチミツ酒	200
14.3	14.2項に含まれないアルコール飲料	250
20.2	食品番号0から14に含まれない食品	
20.2.0.4	ソースとトッピング(マヨネーズとサラダドレッシングを含む)	350

別紙4 ワイン及びノンアルコールワインの二酸化硫黄使用基準国際比較									
単位:mg/kg									R1.5.20
ワイン種類 / 国	日本	コーデックス	EU (フランス) (イタリア)	(イギリス)	(ドイツ)	アメリカ	カナダ	オーストラリア	ニュージーランド
ワイン	38)	1)	44)	52)		47)	55)	49)	48)
	350	350	150～400	150～400	(150～400)	350	350	250～300	250～400
ノンアルコールワイン									
1)原料ワインのキャリーオーバー	51)	1)	42)	52)		122)未設定	56)	50)	50)
	350	350	200	200	(200)	(350)	100	250～300	250～400
2)新たに添加する場合	38)	1)	42)	52)		122)未設定	56)	48)	48)
	30	350	200	200	(200)	(150)	100	不可	不可
参考 ワインの種類別内訳			44)	52)				49)	48)
赤			150	150	(150)			残糖35g未満:	残糖35g未満:
白、ロゼ			200	200	(200)			250	250
残糖5g/l以上の赤			200	200	(200)			その他:	その他:
同上の 白、ロゼ			250	250	(250)			300	400
シュペートレゼ他70品目			300	300	(300)				
アウスレーゼ他10品目			350	350	(350)				
ベーレンアウスレーゼ他76品目			400	400	(400)				

	別紙5 ノンアルコールワインの定義国際比較(アルコール含量による)								
単位: %									R1.5.20
	日本	コーデックス	EU (フランス) (イタリア)	(イギリス)	(ドイツ)	アメリカ	カナダ	オーストラリア	ニュージーランド
種 類 (呼 称)	57)	135) なし	136) なし	58)	59), 59-1)	60)	61)	62)	62)
1) アルコールフリー (alcohol-free)				0.05%以下	0.5%未満	不検出	1.1%未満		
2) アルコール除去済み (dealcoholized, alcohol-removed)				0.5%以下		0.5%未満		0.5%未満	0.5%未満
3) 低アルコール (low alcohol)				1.2%以下				1.15%未満	1.15%未満
4) ノンアルコール (non-alcoholic)	1%未満			未発酵ジュース		微量		含有しない	含有しない
5) アルコール低減済み (alcohol-reduced)					4%未満				

別紙6-a 亜硫酸塩類摂取量推計方法別現在の摂取量、使用基準改正後の摂取量と各々のADI比率
2022.06.09

単位:mg/人/日

食品群(マーケットバスケット方式による) ()各群に収載した食品名	(ア)		(イ)	(ウ)	
	マ・バスケット方式 別紙12、183)		生産量統計 別紙13 146)	TMDI 別紙7-a 同左補正後	
	混合群 令和2年度 20才以上	表示群 令和2年度 20才以上	令和2年3月 全人口	R1, H30, H28 3年平均 1才以上	1才以上
1 調味嗜好飲料 (果実酒、ゼラチン、天然果汁)	0	0.231	1.123	13.23	2.54
2 穀類	0	-		-	-
3 いも類・豆類・種実類 (コンニャク粉、乾燥じゃがいも、煮豆)	0	0.005		28.15	3.04
4 魚介類・肉類・卵類 (えび(むき身)、冷凍生かに)	0	-		0.35	0.35
5 油脂類・乳類	0	-		-	-
6 砂糖類・菓子類 (糖化用タピオカでんぷん、水あめ、甘納豆)	0	0		2.98	2.98
7 果実類・野菜類・海草類 (かんぴょう、乾燥果実、干しぶどう)	0	-		291.7	1.13
その他の食品(群別分類不能)			11.917	45.59	
現在の摂取量 (A)	0	0.236	13.04	381.99	10.04
(エ)ノンアルコールワイン (B) 別紙14, 15	0.12	0.12	0.10	0.10	0.10
(オ)改正後摂取量 (C=A + B)	0.12	0.356	13.14	382.09	10.14
ADI (D) 別紙14, 15	41.0	41.0	38.57	38.57	38.57
対ADI比率 単位:%					
現在の摂取量 (A/D X 100)	-	0.57	33.81	990.38	26.03
(エ)ノンアルコールワイン (B/D X 100)	0.29	0.29	0.26	0.26	0.26
(オ)改正後摂取量 (C/D X 100)	0.29	0.87	34.07	990.64	26.29

注 摂取量における0は含有量が定量未満の場合、-は対象食品がなかった場合を示す。

別紙6-b 亜硫酸塩類摂取量推計方法別現在の摂取量、使用基準改正後の摂取量と各々のADI比率
2022.06.09

単位:mg/人/日

食品群(マーケットバスケット方式による) ()各群に収載した食品名	(ア)		(イ)	(ウ)	
	マ・バスケット方式 別紙12、183)		生産量統計 別紙13	TMDI	
	混合群 令和2年度 20才以上	表示群 令和2年度 20才以上	146) 令和2年3月 全人口	別紙7-b R1, H30, H28 3年平均 20才以上	同左補正後 (p.30) 20才以上
1 調味嗜好飲料 (果実酒、ゼラチン、天然果汁)	0	0.231	1.123	15.17	2.39
2 穀類	0	-		-	-
3 いも類・豆類・種実類 (コンニャク粉、乾燥じゃがいも、煮豆)	0	0.005		28.89	3.17
4 魚介類・肉類・卵類 (えび(むき身)、冷凍生かに)	0	-		0.37	0.37
5 油脂類・乳類	0	-		-	-
6 砂糖類・菓子類 (糖化用タピオカでんぷん、水あめ、 甘納豆)	0	0		3.05	3.05
7 果実類・野菜類・海草類 (かんぴょう、乾燥果実、干しぶどう)	0	-		309.3	1.27
その他の食品(群別分類不能)			11.917	46.89	
現在の摂取量 (A)	0	0.236	13.04	403.66	10.25
(エ)ノンアルコールワイン (B) 別紙14, 15	0.12	0.12	0.10	0.12	0.12
(オ)改正後摂取量 (C=A + B)	0.12	0.356	13.14	403.78	10.37
ADI (D) 別紙14, 15	41.0	41.0	38.57	41.0	41.0
対ADI比率 単位:%					
現在の摂取量 (A/D X 100)	-	0.57	33.81	984.54	25.00
(エ)ノンアルコールワイン (B/D X 100)	0.29	0.29	0.26	0.29	0.29
(オ)改正後摂取量 (C/D X 100)	0.29	0.87	34.07	984.83	25.29

注 摂取量における0は含有量が定量未満の場合、-は対象食品がなかった場合を示す。

別紙7-a 二酸化硫黄理論的最大一日摂取量(TMDI)1才以上

2021.06.03

食品 *1	SO2使用量 最大限度 *2 (g/kg)	食品群				食品群摂取量				
		小分類 *3	小分類番号	一日摂取量 *4 (g/人/日)	SO2一日摂取量*5 (mg/人/日)	R1 *10 (g/人/日)	H30 *9 (g/人/日)	H28 *8 (g/人/日)	計 (g/人/日)	平均*4 (g/人/日)
かんぴょう	5.00	その他の淡色野菜	35	45.5	227.50	45.9	43.7	46.8	136.4	45.5
乾燥果実(除干しぶどう)	2.00	その他の生果	43	32.1	64.20	32.8	31.4	32.1	96.3	32.1
干しぶどう *6	1.50	その他の生果	43	その他の生果の内数 <32.1>	再掲<64.20>				0.0	
コンニャク粉	0.90	その他のいも・加工品	15	17.4	15.66	17.6	16.7	17.8	52.1	17.4
乾燥じゃがいも	0.50	じゃがいも・加工品	14	24.7	12.35	23.0	24.8	26.2	74.0	24.7
ゼラチン	0.50	香辛料・その他	98	0.4	0.20	0.4	0.4	0.3	1.1	0.4
ディジョンマスタード	0.50	香辛料・その他	98	香辛料・その他の内数 <0.4>	再掲<0.20>				0.0	0.0
果実酒	0.35	洋酒・その他	88	33.1	11.59	35.2	35.4	28.6	99.2	33.1
雑酒 *6	0.35	洋酒・その他	88	果実酒の内数 <33.1>	再掲<11.59>				0.0	0.0
糖蜜 *6	0.30	その他の生果	43	その他の生果の内数 <32.1>	再掲<64.20>				0.0	0.0
キャンデットチェリー *6	0.30	その他の生果	43	その他の生果の内数 <32.1>	再掲<64.20>				0.0	0.0
糖化用タピオカでんぷん	0.25	でんぷん・加工品	16	2.7	0.68	3.3	2.6	2.3	8.2	2.7
水あめ	0.20	砂糖・甘味料類	17	6.4	1.28	6.3	6.4	6.5	19.2	6.4
天然果汁(希釈5倍)	0.15	果汁・果汁飲料	45	9.6	1.44	8.7	9.4	10.7	28.8	9.6
甘納豆	0.10	和菓子類	81	10.2	1.02	10.0	10.3	10.4	30.7	10.2
煮豆	0.10	その他の豆・加工品	23	1.4	0.14	1.4	1.4	1.4	4.2	1.4
えび(むき身)	0.10	えび、かに類	55	3.5	0.35	3.5	3.5	3.4	10.4	3.5
冷凍生かに *6	0.10	えび、かに類	55	えびの内数 <3.5>	再掲<0.35>				0.0	0.0
小計1				186.9	336.40	188.1	186.0	186.5	560.6	186.9
ごま	使用不可	種実類	24	2.5	0.00	2.5	2.4	2.5	7.4	2.5
豆類	使用不可	大豆・加工品	18～22	59.3	0.00	59.2	61.4	57.2	177.8	59.3
野菜	使用不可	野菜類	25～34, 36～38	222.8	0.00	223.9	225.5	219.1	668.5	222.8
小計2				284.6	0.00	285.6	289.3	278.8	853.7	284.6
その他の食品 *7	0.03	上記以外		1,519.7	45.59	1,506.2	1,518.8	1,534.2	4,559.2	1,519.7
総量				1,991.2	381.99	1,979.9	1,994.1	1,999.5	5,973.5	1,991.2
ADI(体重55.1kgとして)					38.57					
対ADI比 (%)					990.38					

*1 食品は、今回要請のノンアルコールワインを除き食品衛生法で二酸化硫黄の使用基準の対象となっているもの全てを記載した。【引用文献38】

*2 SO2使用量最大限度は、ノンアルコールワインを除き食品衛生法で設定された最大限度を記載した。【38】

*3 食品群は、国民栄養調査の食品分類において各食品が収載された食品群の小分類名と番号を記載した。【112】

*4 一日摂取量は、平成28～令和元年の国民栄養調査の結果に基づく各食品の収載された食品群の一日摂取量を記載した。(3年間の平均値)

*5 SO2一日摂取量は、各食品のSO2使用量最大限度に各食品の収載された食品群の一日摂取量(3年間の平均値)を乗じて推計した。

*6 干しぶどう、雑酒、糖蜜、キャンデットチェリー、でんぷん及び冷凍生かにの一日摂取量は、他の同じ食品群に収載された食品の摂取量に含まれるためく >内に参考表示した。

*7 「その他の食品」の一日摂取量は、摂取量の総量から、SO2使用量最大限度の設定された食品の摂取量(小計1)とSO2の使用が不可の食品の摂取量(小計2)とを差し引くことにより求めた。

*8 平成28年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【113】

*9 平成30年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【114】

*10 令和元年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【112】

【 】内は引用文献番号

別紙7-b 二酸化硫黄理論的最大一日摂取量(TMDI)20歳以上

2022.05.26

食品 *1	SO2使用量 最大限度 *2 (g/kg)	食品群				食品群摂取量(20歳以上)				
		小分類 *3	小分類番号	一日摂取量 *4 (g/人/日)	SO2一日摂取量*5 (mg/人/日)	R1 *10 (g/人/日)	H30 *9 (g/人/日)	H28 *8 (g/人/日)	計 (g/人/日)	平均*4 (g/人/日)
かんぴょう	5.00	その他の淡色野菜	35	47.7	238.50	48.3	45.6	49.2	143.1	47.7
乾燥果実(除干しぶどう)	2.00	その他の生果	43	35.4	70.80	36.2	34.7	35.3	106.2	35.4
干しぶどう *6	1.50	その他の生果	43	その他の生果の内数 <35.4>	再掲<70.80>				0.0	
コンニャク粉	0.90	その他のいも・加工品	15	18.6	16.74	18.9	17.7	19.1	55.7	18.6
乾燥じゃがいも	0.50	じゃがいも・加工品	14	24.0	12.00	22.3	24.0	25.7	72.0	24.0
ゼラチン	0.50	香辛料・その他	98	0.4	0.20	0.5	0.5	0.3	1.3	0.4
ディジョンマスタード	0.50	香辛料・その他	98	香辛料・その他の内数 <0.4>	再掲<0.20>				0.0	0.0
果実酒	0.35	洋酒・その他	88	39.6	13.86	41.9	42.6	34.4	118.9	39.6
雑酒 *6	0.35	洋酒・その他	88	果実酒の内数 <39.6>	再掲<13.86>				0.0	0.0
糖蜜 *6	0.30	その他の生果	43	その他の生果の内数 <35.4>	再掲<70.80>				0.0	0.0
キャンデットチェリー *6	0.30	その他の生果	43	その他の生果の内数 <35.4>	再掲<70.80>				0.0	0.0
糖化用タピオカでんぷん	0.25	でんぷん・加工品	16	2.5	0.63	2.9	2.5	2.1	7.5	2.5
水あめ	0.20	砂糖・甘味料類	17	6.7	1.34	6.5	6.7	6.8	20.0	6.7
天然果汁(希釈5倍)	0.15	果汁・果汁飲料	45	7.4	1.11	6.8	7.3	8.1	22.2	7.4
甘納豆	0.10	和菓子類	81	10.8	1.08	10.5	11.1	10.8	32.4	10.8
煮豆	0.10	その他の豆・加工品	23	1.5	0.15	1.5	1.5	1.5	4.5	1.5
えび(むき身)	0.10	えび、かに類	55	3.7	0.37	3.9	3.7	3.6	11.2	3.7
冷凍生かに *6	0.10	えび、かに類	55	えびの内数 <3.7>	再掲<0.37>				0.0	0.0
小計1				198.3	356.78	200.2	197.9	196.9	595.0	198.3
ごま	使用不可	種実類	24	2.7	0.00	2.7	2.7	2.7	8.1	2.7
豆類	使用不可	大豆・加工品	18～ 22	62.9	0.00	63.1	64.9	60.7	188.7	62.9
野菜	使用不可	野菜類	25～34, 36～38	231.8	0.00	232.2	235.8	227.3	695.3	231.8
小計2				297.4	0.00	298.0	303.4	290.7	892.1	297.4
その他の食品 *7	0.03	上記以外		1,562.9	46.89	1,540.9	1,568.4	1,579.5	4,688.8	1,562.9
総量				2,058.6	403.66	2,039.1	2,069.7	2,067.1	6,175.9	2,058.6
ADI(体重58.6kgとして)					41.00					
対ADI比 (%)					984.54					

*1 食品は、今回要請のノンアルコールワインを除き食品衛生法で二酸化硫黄の使用基準の対象となっているもの全てを記載した。【引用文献38】

*2 SO2使用量最大限度は、ノンアルコールワインを除き食品衛生法で設定された最大限度を記載した。【38】

*3 食品群は、国民栄養調査の食品分類において各食品が収載された食品群の小分類名と番号を記載した。【112】

*4 一日摂取量(20歳以上)は、平成28～令和元年の国民栄養調査の結果に基づく各食品の収載された食品群の一日摂取量を記載した。(3年間の平均値)

*5 SO2一日摂取量は、各食品のSO2使用量最大限度に各食品の収載された食品群の一日摂取量(3年間の平均値)を乗じて推計した。

*6 干しぶどう、雑酒、糖蜜、キャンデットチェリー、でんぷん及び冷凍生かにの一日摂取量は、他の同じ食品群に収載された食品の摂取量に含まれるためく >内に参考表示した。

*7 「その他の食品」の一日摂取量は、摂取量の総量から、SO2使用量最大限度の設定された食品の摂取量(小計1)とSO2の使用が不可の食品の摂取量(小計2)とを差し引くことにより求めた。

*8 平成28年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【113】

*9 平成30年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【114】

*10 令和元年国民栄養調査 第9表 食品群別栄養素等摂取量(総数)【112】

【 】内は引用文献番号

別紙 8 酒類及びノンアルコール/ビール・ワインの需要実績と予測（富士経済ベース）

2022.07.07

販売数量							
西暦 邦歴	単位	2006	2011	2016	2021	2026	2026
		H18	H23	H28	R3	R8	R8
		(実績)	(実績)	(実績)	(見込)	(予測)	(本改正後の 推定値)
ノンアルコールワイン 別紙 9	kl	10	915	1,281	1,342	1,220	12,600
ワイン* 別紙 10	kl	234,000	290,200	379,200	326,000	332,700	332,700
ノンアルコールワイン + ワイン	kl	234,010	291,115	380,481	327,342	333,920	345,300
ノンアルコール比率	%	0.00	0.31	0.34	0.41	0.37	3.65
ノンアルコールビール 別紙 9	kl	32,400	176,000	257,700	299,700	365,400	
ビール* 別紙 10	kl	5,458,500	5,782,650	5,346,950	4,287,400	4,461,000	
ノンアルコールビール + ビール	kl	5,490,900	5,958,650	5,604,650	4,587,100	4,826,400	
ノンアルコール比率	%	0.59	2.95	4.60	6.53	7.57	
(参考 同上ドイツ) 140)	%	2.42	4.34	6.50	7.69		
清酒* 別紙 10	kl	768,200	640,400	569,300	398,800	463,650	
焼酎* 別紙 10	kl	1,048,100	956,600	877,700	701,500	663,800	
その他* 別紙 10	kl	781,100	945,440	1,310,350	2,075,200	2,420,500	
酒類合計(*印) 別紙 10	kl	8,289,900	8,615,290	8,483,500	7,788,900	8,341,650	
2006年=100		100.0	103.9	102.3	94.0	100.6	

2022.06. 09

日本		ワイン		数 量				金 額										
		ワイン(A)		A ¹ ワイン		A ¹ ワイン比率			ワイン(a)		A ¹ ワイン		A ¹ ワイン比率					
		(除 Af)		低アルワイン(B)		ノンアルワイン(C)		計(D)	(B)/(A+D)x100		(C)/(A+D)x100		(D)/(A+D)x100	(b)/(a+d)x100		(c)/(a+d)x100		(d)/(a+d)x100
		低アルワイン(b)		ノンアルワイン(c)		計(d)		(b)/(a+d)x100		(c)/(a+d)x100		(d)/(a+d)x100						
西暦	邦歴	kl	kl	kl	kl	%	%	%	百万円	百万円	百万円	百万円	%	%	%			
2001	H13	253,700			2.8			0.001	166,600			1.9				0.001	0.66	0.679
2002	H14	255,500			16.4			0.006	168,000			10.9				0.006	0.66	0.665
2003	H15	237,300			20.3			0.009	159,800			12.5				0.008	0.67	0.616
2004	H16	239,600			11.9			0.005	163,100			6.5				0.004	0.68	0.546
2005	H17	229,200			15.7			0.007	160,000			6.5				0.004	0.70	0.414
2006	H18	234,000			10.0			0.004	163,700			7.8				0.005	0.70	0.78
2007	H19	238,800			16.7			0.007	167,750			13.9				0.008	0.70	0.832
2008	H20	238,800			9.2			0.004	168,200			8.3				0.005	0.70	0.902
2009	H21	249,100			365.9			0.147	157,700			300.0				0.190	0.63	0.82
2010	H22	266,900			548.8			0.205	154,800			450.0				0.290	0.58	0.82
2011	H23	290,200			914.6			0.314	162,100			750.0				0.461	0.56	0.82
2012	H24	343,200			1,219.5			0.354	192,300			1,000.0				0.517	0.56	0.82
2013	H25	354,300			1,341.5			0.377	199,100			1,100.0				0.549	0.56	0.82
2014	H26	371,300			1,402.4			0.376	209,900			1,150.0				0.545	0.57	0.82
2015	H27	382,200			1,280.5			0.334	216,000			1,050.0				0.484	0.57	0.82
2016	H28	379,200			1,280.5			0.337	214,300			1,050.0				0.488	0.57	0.82
2017	H29	380,800			1,280.5			0.335	215,400			1,050.0				0.485	0.57	0.82
2018	H30	372,500			1,219.5			0.326	217,400			1,000.0				0.458	0.58	0.82
2019	H31/R1	373,000			1,158.5			0.310	213,400			950.0				0.443	0.57	0.82
2020	R2	346,000			1,158.5			0.334	199,200			950.0				0.475	0.58	0.82
2021(見込)	R3	326,000			1,341.5			0.410	189,200			1,100.0				0.578	0.58	0.82
2022(予測)	R4	333,200			1,219.5			0.365	194,500			1,000.0				0.512	0.58	0.82
2023(予測)	R5	336,300			1,219.5			0.361	196,400			1,000.0				0.507	0.58	0.82
2024(予測)	R6	336,000			1,219.5			0.362	196,400			1,000.0				0.507	0.58	0.82
2025(予測)	R7	334,500			1,219.5			0.363	195,600			1,000.0				0.509	0.58	0.82
2026(予測)	R8	332,700			1,219.5			0.365	194,700			1,000.0				0.511	0.59	0.82
同上 本改正後		332,700			12,600.0			3.650	194,700			10,332.0				5.039	0.59	0.82
(株)富士経済「2022年食品マーケティング便覧No.2」[134]による。集計期間：暦年 ワイン内訳：国産ワイン+輸入ワイン(各々にスパークリングワインを含む) A¹ワイン：富士経済2022ノンアルコールドリンクフリーバー分類子の他から推計																		

別紙10 酒類の販売実績と予測(富士経済ベース)

2022.06.09

西暦	邦歴	清酒			焼酎			ビール(除AF)			果実酒(除AF)			その他			計		
		消費数量	金額	単価	消費数量	金額	単価	消費数量	金額	単価	消費数量	金額	単価	消費数量	金額	単価	消費数量	金額	単価
		kl	百万円		kl	百万円		kl	百万円		kl	百万円		kl	百万円		kl	百万円	
1960	S35																		
1965	S40																		
1970	S45																		
1975	S50																		
1980	S55																		
1985	S60																		
1990	H2																		
1995	H7																		
2000	H12																		
2001	H13	1,035,850	657,500	0.635	826,500	512,300	0.620	7,217,100	2,661,400	0.369	253,700	166,600	0.657	629,350	521,100	0.828	9,962,500	4,518,900	0.454
2002	H14	979,500	617,800	0.631	871,400	540,600	0.620	7,024,800	2,519,400	0.359	255,500	168,000	0.658	689,250	498,400	0.723	9,820,450	4,344,200	0.442
2003	H15	932,400	581,600	0.624	950,900	598,900	0.630	6,595,100	2,349,550	0.356	237,300	159,800	0.673	696,650	468,050	0.672	9,412,350	4,157,900	0.442
2004	H16	832,800	522,000	0.627	1,046,600	663,100	0.634	6,627,700	2,329,200	0.351	239,600	163,100	0.681	699,900	438,300	0.626	9,446,600	4,115,700	0.436
2005	H17	802,100	498,700	0.622	1,047,200	664,800	0.635	6,414,100	2,213,500	0.345	229,200	160,000	0.698	735,100	440,600	0.599	9,227,700	3,977,600	0.431
2006	H18	768,200	478,500	0.623	1,048,100	668,500	0.638	5,458,500	1,966,250	0.360	234,000	163,700	0.700	781,100	443,800	0.568	8,289,900	3,720,750	0.449
2007	H19	733,000	459,000	0.626	1,033,000	663,500	0.642	5,687,250	2,026,700	0.356	238,800	167,750	0.702	735,260	429,000	0.583	8,427,310	3,745,950	0.445
2008	H20	711,700	444,100	0.624	1,018,500	664,800	0.653	5,662,000	1,989,250	0.351	238,800	168,200	0.704	758,720	431,100	0.568	8,389,720	3,697,450	0.441
2009	H21	680,400	423,700	0.623	1,014,500	667,400	0.658	5,765,800	1,976,900	0.343	249,100	157,700	0.633	803,320	443,200	0.552	8,513,120	3,668,900	0.431
2010	H22	634,700	394,850	0.622	976,550	636,000	0.651	5,917,800	2,026,300	0.342	266,900	154,800	0.580	877,820	490,800	0.559	8,673,770	3,702,750	0.427
2011	H23	640,400	399,150	0.623	956,600	623,900	0.652	5,782,650	1,977,850	0.342	290,200	162,100	0.559	945,440	508,350	0.538	8,615,290	3,671,350	0.426
2012	H24	630,800	392,700	0.623	951,400	620,900	0.653	5,763,500	1,966,900	0.341	343,200	192,300	0.560	965,360	517,200	0.536	8,654,260	3,690,000	0.426
2013	H25	616,700	383,800	0.622	931,200	607,800	0.653	5,725,100	1,953,500	0.341	354,300	199,100	0.562	1,009,630	534,650	0.530	8,636,930	3,678,850	0.426
2014	H26	602,250	376,650	0.625	911,850	596,100	0.654	5,622,400	1,931,250	0.343	371,300	209,900	0.565	1,084,830	568,450	0.524	8,592,630	3,682,350	0.429
2015	H27	589,000	369,050	0.627	898,500	589,000	0.656	5,583,100	1,922,400	0.344	382,200	216,000	0.565	1,169,970	610,650	0.522	8,622,770	3,707,100	0.430
2016	H28	569,300	357,900	0.629	877,700	576,300	0.657	5,346,950	1,895,800	0.355	379,200	214,300	0.565	1,310,350	645,450	0.493	8,483,500	3,689,750	0.435
2017	H29	548,400	345,400	0.630	845,400	554,900	0.656	5,208,700	1,847,750	0.355	380,800	215,400	0.566	1,429,400	688,300	0.482	8,412,700	3,651,750	0.434
2018	H30	522,200	319,900	0.613	805,800	529,600	0.657	5,033,100	1,783,900	0.354	372,500	217,400	0.584	1,588,300	737,920	0.465	8,321,900	3,588,720	0.431
2019	H31/R1	481,300	294,550	0.612	776,900	512,500	0.660	5,032,900	1,757,950	0.349	373,000	213,400	0.572	1,775,600	805,700	0.454	8,439,700	3,584,100	0.425
2020	R2	412,500	264,550	0.641	744,800	491,800	0.660	4,560,100	1,580,200	0.347	346,000	199,200	0.576	1,961,850	812,750	0.414	8,025,250	3,348,500	0.417
2021(見込)	R3	398,800	259,050	0.650	701,500	463,800	0.661	4,287,400	1,522,700	0.355	326,000	189,200	0.580	2,075,200	830,500	0.400	7,788,900	3,265,250	0.419
2022(予測)	R4	433,300	271,750	0.627	709,100	469,700	0.662	4,437,600	1,559,200	0.351	333,200	194,500	0.584	2,172,950	876,950	0.404	8,086,150	3,372,100	0.417
2023(予測)	R5	448,150	281,900	0.629	699,500	463,900	0.663	4,447,700	1,576,000	0.354	336,300	196,400	0.584	2,306,800	934,000	0.405	8,238,450	3,452,200	0.419
2024(予測)	R6	457,450	286,950	0.627	687,800	456,800	0.664	4,467,000	1,584,900	0.355	336,000	196,400	0.585	2,402,750	971,250	0.404	8,351,000	3,496,300	0.419
2025(予測)	R7	463,500	288,150	0.622	676,300	449,900	0.665	4,466,600	1,587,800	0.355	334,500	195,600	0.585	2,472,200	1,000,900	0.405	8,413,100	3,522,350	0.419
2026(予測)	R8	463,650	288,400	0.622	663,800	441,800	0.666	4,461,000	1,587,800	0.356	332,700	194,700	0.585	2,420,500	1,023,000	0.423	8,341,650	3,535,700	0.424

(株)富士経済「2022年食品マーケティング便覧No.2」【134】による。集計期間：暦年

別紙 11 PubMed による検索結果-1

二酸化硫黄に関する毒性情報の収集を PubMed で行った。下表のキーワードで検索したところ、1,312 件のヒットがあった。このうち経口投与と思われるものは 26 件でその中から概要書の内容を補強すると考えられる 3 件の原著論文を取得した。

試験項目 (検索キーワード)	検 索 結 果	1998. 1 ～ 2018. 11 件数	全 体 の う ち 経 口 投 与	取得 原著 論文
1) Sulfur Dioxide toxicity	1,044	662	12	3
2) Sulfur Dioxide genotoxicity	18	14	4	
3) Sulfur Dioxide mutagenicity	26	7	1	
4) Sulfur Dioxide carcinogenicity	13	5	1	
5) Sulfur Dioxide reproductive toxicity	67	58	1	
6) Sulfur Dioxide teratogenicity	1	1	1	
7) Sulfur Dioxide allergen	122	81	4	
8) Sulfur Dioxide antigenicity	1	1		
9) Safety evaluation of Sulfur Dioxide	20	17	2	
合計	1,312	846	26	3

取得原著論文 3 件の内訳は下記の通りです。

- 1) Divol, B., Toit, M. d., Duckitt, E., Surviving in the presence of sulphur dioxide: strategies developed by wine yeasts. Appl Microbiol Biotechnol (2012) 95:601-613(今回概要書引用文献¹²⁰⁾として追加)
- 2) Nair B, Elmore AR; Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite. Int J Toxicol. 2003; 22 Suppl 2:63-88
(今回概要書引用文献¹²¹⁾として追加)
- 3) Meng Z, Qin G, Zhang B, Bai J.
DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. Mutagenesis, 2004 Nov; 19(6); 465-8

別紙 11 PubMed による検索結果-2

亜硫酸塩類下記 9 品目に関する長期毒性試験情報を収集した。下表のキーワードで検索したところ 118 件のヒットがあった。このうち経口投与と思われるものは 1 件で、この内容はすでに概要書で引用している試験結果の再現試験であったので取得した。

試験項目 (検索キーワード)	検索結果	うち経口 投与	取得原著 論文
Long-term toxicity study of Sulfur dioxide	93	0	0
Long-term toxicity study of Sodium sulfite	2	0	0
Long-term toxicity study of Sodium thiosulfate	9	0	0
Long-term toxicity study of Sodium hydrosulfite	0	0	0
Long-term toxicity study of Sodium bisulfite	1	0	0
Long-term toxicity study of Sodium metabisulfite	1	1	1
Long-term toxicity study of Potassium sulfite	0	0	0
Long-term toxicity study of Potassium bisulfite	12	0	0
Long-term toxicity study of Potassium metabisulfite	0	0	0
合計	118	1	1

取得原著論文は下記の通りです。

Rosalind R. Dalefield, Utz Mueller; Gastric mucosal irritation following oral exposure to sodium metabisulphite: A reproducible effect? Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 80, October 2016, Pages 277-282

(今回概要書引用文献¹⁸²⁾として追加)

別紙 11 PubMed による検索結果-3

次亜硫酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)に関する毒性情報の収集を PubMed で行った。下表のキーワードで検索したところ、38 件のヒットがあった。但し経口投与と思われるものは見当たらなかった。

試験項目 (検索キーワード)	検索結果	うち経口 投与	取得原著 論文
1) Sodium hydrosulfite toxicity	11	0	0
2) Sodium hydrosulfite genotoxicity	1	0	0
3) Sodium hydrosulfite mutagenicity	16	0	0
4) Sodium hydrosulfite carcinogenicity	3	0	0
5) Sodium hydrosulfite reproductive toxicity	0	0	0
6) Sodium hydrosulfite teratogenicity	0	0	0
7) Sodium hydrosulfite allergen	0	0	0
8) Sodium hydrosulfite antigenicity	7	0	0
9) Safety evaluation of Sodium hydrosulfite	0	0	0
合計	38	0	0

別紙12 マーケットバスケット方式による食品添加物二酸化硫黄摂取量調査結果推移

2022.03.17

調査項目		平成15年度 111)	平成19年度 108)	平成24年度 107)	平成28年度 109)	令和2年度 183)
食品群別食品添加物の一日総摂取量(混合群)	(mg/人/日)	0.15	—	—	—	0
ADI	(mg/kg体重/日) *1	0-0.7				
一人当たりの一日摂取許容量	(mg/人/日) *2	35				
対ADI比	(%) *4	0.43				
個別食品の分析による一日総摂取量(表示群)	(mg/人/日)		—	0.152	0.164	0.236
ADI	(mg/kg体重/日) *1		0-0.7	0-0.7	0-0.7	0-0.7
一人当たりの一日摂取許容量	(mg/人/日) *2		35			
一人当たりの一日摂取許容量	(mg/人/日) *3			41	41	41
対ADI比	(%) *4		0.00	0.37	0.40	0.57

*1 亜硫酸化合物のグループADI(二酸化硫黄)として、JECFAにおいて設定されたもの

*2 ADIの上限X50.0(日本人の平均体重、kg)

*3 ADIの上限X58.6(20歳以上の平均体重、kg)

*4 一日摂取量(mg/人/日)/一人当たりの一日摂取許容量(mg/人/日)X100

別紙13 「生産量統計調査」による亜硫酸塩類一日摂取量・ADI比の推移(二酸化硫黄として)146)

単位：mg/人/日

2021.6.15

		第2回報告書	第3回報告書	第4回報告書	第5回報告書	第6回報告書	第7回報告書	第8回報告書	第9回報告書	第10回報告書	第11回報告書	第12回報告書
添加物番号	品 名	平成2年	平成5年	平成8年	平成11年	平成14年	平成17年	平成20年	平成23年	平成26年	平成29年	令和2年
33	亜硫酸ナトリウム	0.011	0.01	0.528	2.22	1.77	1.76	1.75	1.75	1.75	4.31	4.31
175	次亜硫酸ナトリウム	1.72	0.75	0.97	0.96	0.95	0.95	(2.56)	(2.56)	(2.56)	0.95	0.637
281	二酸化硫黄	0.197	1.12	1.06	1.05	1.04	1.04	1.03	1.02	1.02	1.02	1.02
326	ピロ亜硫酸カリウム	(0.493)	0.27	0.24	0.17	0.17	0.16	0.16	0.06	0.06	0.15	0.15
327	ピロ亜硫酸ナトリウム	-	2.38	2.37	4.01	3.82	4.75	2.71	1.39	1.39	5.82	5.80
A	亜硫酸塩類合計	3.81	3.94	5.71	9.02	8.09	8.09	6.96	5.84	13.37	13.37	13.04
B	ADI (0.7x55.1kg/人)	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57	38.57
C	ADI比 (A/B %)	9.88	10.22	14.80	23.39	20.97	20.97	18.05	15.14	34.66	34.66	33.81

()内は各々の化合物として

別紙14 2026年改正後の人口一人当たりワイン・ノンアルコールワイン・SO2推定一日摂取量、対ADI比

2022.06.09

	2026年 本改正後の推定値 *1 (kg/年)	ワイン 人口1人あたり *2 (kg/人年)	ワイン 一日摂取量 *3 (g/人日)	SO2 使用基準 *4 (g/kg)	SO2 一日摂取量 *5 (mg/人日)	ADI *6 (mg/kg体重/日)	SO2一人一日 摂取許容量 *7 (mg/人日)	対ADI比 *8 (%)
ノンアルコールワイン	12,600	0.10	0.28	0.35	0.10	0-0.7	38.57	0.26
ワイン	332,700	2.73	7.48	0.35	2.62	0-0.7	38.57	6.79
合計	345,300	2.83	7.76		2.72	0-0.7	38.57	7.04

*1 別紙8（酒類及びノンアルコール/ビール・ワインの需要実績と予測〈富士経済ベース〉）による推定値

*2 *1の数値を2026年人口121,903千人（国立社会保障・人口問題研究所推計）で除した推定値

*3 *2の数値を365で除した推定値

*4 ノンアルコールワインは今回要請した使用基準、ワインは現在の使用基準

*5 ワイン一日摂取量(g/人日)X使用基準(g/kg)

*6 亜硫酸化合物のグループADI(二酸化硫黄)として、JECFAにおいて設定されたもの

*7 ADIの上限X55.1(1歳以上の平均体重、kg)

*8 SO2一日摂取量(mg/人/日)/SO2一人一日摂取許容量(mg/人/日)X100

別紙15 2026年改正後の成人一人当たりワイン・ノンアルコールワイン・SO2推定一日摂取量、対ADI比

2022.06.09

	2026年 本改正後の推定値 *1 (kg/年)	ワイン 成人1人あたり *2 (kg/人年)	ワイン 一日摂取量 *3 (g/人日)	SO2 使用基準 *4 (g/kg)	SO2 一日摂取量 *5 (mg/人日)	ADI *6 (mg/kg体重/日)	SO2一人一日 摂取許容量 *7 (mg/人日)	対ADI比 *8 (%)
ノンアルコールワイン	12,600	0.12	0.34	0.35	0.12	0-0.7	41	0.29
ワイン	332,700	3.24	8.88	0.35	3.11	0-0.7	41	7.58
合計	345,300	3.36	9.21		3.22	0-0.7	41	7.86

*1 別紙 8 (酒類及びノンアルコール/ビール・ワインの需要実績と予測 <富士経済ベース>)による推定値

*2 *1の数値を2026年成人人口102,702千人(国立社会保障・人口問題研究所推計)で除した推定値

*3 *2の数値を365で除した推定値

*4 ノンアルコールワインは今回要請した使用基準、ワインは現在の使用基準

*5 一日摂取量(g/人日)X使用基準(g/kg)

*6 亜硫酸化合物のグループADI(二酸化硫黄)として、JECFAにおいて設定されたもの

*7 ADIの上限X58.6(20歳以上の平均体重、kg)

*8 SO2一日摂取量(mg/人/日)/SO2一人一日摂取許容量(mg/人/日)X100

別紙16 国別一人当たりワイン消費量・SO2摂取量・ADI比 2010

国名 消費量順	人口 *1 2009年12月	2010 *2 ℓ/年	同左 *3 g/日	SO2許容量 *4 g/kg	SO2摂取量 *5 mg/day	ADI *6 mg/day	ADI比 *7 %
フランス	64,420,073	45.70	125.21	(0.35) 0.20	(43.82) 25.04	38.57	(113.6) 64.9
イタリア	58,126,212	42.15	115.48	(0.35) 0.20	(40.42) 23.10	38.57	(104.8) 59.9
オーストラリア	21,262,641	24.93	68.30	0.25	17.08	38.57	44.3
ドイツ	82,329,758	24.54	67.23	(0.35) 0.20	(23.53) 13.45	38.57	(61.0) 34.9
ニュージーランド	4,213,418	21.86	59.89	0.25	14.97	38.57	38.8
イギリス	61,113,205	21.60	59.18	(0.35) 0.20	(20.71) 11.84	38.57	(53.7) 30.7
カナダ	33,487,208	10.03	27.48	0.35	9.62	38.57	24.9
アメリカ	307,212,123	9.42	25.81	0.35	9.03	38.57	23.4
日本	127,078,679	1.88	5.15	0.35	1.80	38.57	4.7

*1 出典:Trade Data And Analysis (TDA) 152)

*2 一人当たりワイン消費量 出典:同上

*3 *2の数値を365で除した推定値

*4 国別の使用基準 ()内はコーデックスに合わせた場合

*5 ワイン由来のSO2一日摂取量 (一人当たりワイン消費量(g/人日) X 使用基準(g/kg))

*6 JECFA ADIの上限(0.7mg/kg体重/日) X 55.1(1歳以上の平均体重、kg)

*7 ワイン由来の SO2一日摂取量(mg/人/日) / ADI (SO2一人一日摂取許容量(mg/人/日)) X 100

別紙17 農林水産省野菜果樹出荷統計による二酸化硫黄一日摂取量の見直し

2022.8.15

かんぴょう		
引用文献 番号	食品群小分類番号35 その他の淡色野菜 112)	出荷量 (t)
185)	根菜類 かぶ	87,100
	根菜類 ごぼう	111,000
	根菜類 れんこん	46,400
	葉茎菜類 ふき	7,660
	葉茎菜類 セルリー	28,100
	葉茎菜類 カリフラワ	18,000
	葉茎菜類 レタス	531,600
	葉茎菜類 にんにく	15,000
	果菜類 なす	236,400
	果菜類 スイートコーン	192,600
	果菜類 グリーンピース	4,450
	果菜類 そらまめ	10,900
	果菜類 えだまめ	51,200
	香辛野菜 しょうが	35,100
	小計	1,375,510
186)	うどん（露地盛土）	100
	うどん（伏込み）	1,548
	かんぴょう (A)	258
	くわい	272
	しろうり	3,836
	ズッキーニ	9,832
	とうがん	9,202
	にがうり	18,077
	葉しょうが	1,086
	非結球レタス	67,362
	小計	111,573
	合計 (B)	1,487,083
	かんぴょう比率 (%) (C)	0.017

乾燥果実		
引用文献 番号	食品群小分類番号43 その他の生果 112)	出荷量 (t)
185)	果実的野菜 メロン	134,700
	果実的野菜 すいか	268,100
	小計	402,800
187)	日本なし	193,900
	西洋なし	25,500
	かき	175,300
	びわ	2,820
	もも	99,500
	すもも	16,000
	おうとう	14,400
	うめ	77,700
	ぶどう	160,500
	パインアップル	7,280
	キウイフルーツ	22,500
	小計	795,400
	合計 (B)	1,198,200
	188) 乾燥果実(干し柿) (A)	20,853
	乾燥果実比率 (%) (C)	1.74

こんにゃく粉		
引用文献 番号	食品群小分類番号15 その他のいも・加工品 112)	収穫量 (t)
185)	根菜類 さといも	92,400
	根菜類 やまのいも	144,300
189)	こんにゃく粉 (A)	53,700
	合計 (B)	290,400
	こんにゃく粉比率 (C)	18.49

乾燥じゃがいも		
引用文献 番号	食品群小分類番号14 じゃがいも・加工品 112)	出荷量 (t)
190)	じゃがいも 生食用	583,800
	飼料用	2,600
	種子用	116,800
	でん粉用	752,200
	減耗	173,300
	乾燥じゃがいも (A)	3,600
	加工食品用	562,300
	合計 (B)	2,194,600
	乾燥じゃがいも比率 (C)	0.16

果実酒		
引用文献 番号	食品群小分類番号 88 洋酒その他 112)	販売量(kl)
134)	国産ワイン (A)	96,500
	輸入ワイン (A)	248,500
	紹興酒	8,100
	しょうちゅう・35度	321,200
	しょうちゅう・25度	423,500
	ウイスキー	163,000
	ブランデー	3,800
	スピリッツ	14,700
	梅酒	31,500
	合成清酒	18,300
	リキュール類	29,800
	缶酎ハイ	3,080,000
	合計 (B)	4,438,900
	果実酒比率 (C)	7.77

- 185) 農林水産省作物統計調査(野菜)令和2年出荷統計
 186) 農林水産省生産状況調査地域特産野菜 平成30年度収穫量
 187) 農林水産省作物統計調査(果樹)令和元年出荷統計
 188) 農林水産省特産果樹生産動態等調査干し柿 2017年(平成29年)
 189) 農林水産省特定作物統計調査こんにゃくいも収穫量 令和2年
 190) 農林水産省ばれいしょの用途別消費の推移 令和2年

IV. 引用文献一覧 (*印 2021 年 6 月 22 日更新)

- 1) FAO WHO Codex Alimentarius International Food Standards
Codex Stan 192-1995 Revision 2019: 17, 43, 245-247, 263-266
www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%252FBSTAN%252B192-1995%252FCXS_192e.pdf
- 2) 岩野貞夫著 ワイン事典 柴田書店 1979 年 33, 326-328
- 3) 吉沢淑ほか編 醸造・発酵の食品事典 朝倉書店 2002 年 271-272, 276-277
- 4) 厚生省令第 33 号食品衛生法施行規則の一部改正 昭和 32 年 7 月 31 日 704-708
- 5) 厚生省令第 53 号食品衛生法施行規則の一部改正 昭和 61 年 11 月 20 日 1-3
- 6) 内務省令第 10 号 飲食物防腐剤取締規則の制定 明治 36 年 9 月 26 日 490-491
- 7) 谷村顕雄、棚元憲一 監修: 第 8 版食品添加物公定書解説書 亜硫酸ナトリウム, 廣川書店、東京 2007; D109-112
- 8 ~14) 削除
- 15) 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト 平成 30 年 7 月 3 日
(規則別表第一) 1, 5, 8, 10
www.ffcr.or.jp/shokuhin/upload/ListofDesignatedAdditives_jp_2018070.pdf
- 16) ~37) 削除
- 38) 厚生労働省、第 9 版食品添加物公定書、2018 使用基準 二酸化硫黄、1055
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000192871.pdf>
- 39) 厚生労働省 食品添加物食品分類システム 2011 (FAO/WHO, 1995 の日本語版)
Codex Stan 192-1995 Annex B パート I : 食品分類表
http://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/06/dl/codex_stan192.pdf
- 40) (欠番)
- 41) 総務庁統計局統計基準部 日本標準商品分類 平成 2 年 6 月改定 詳細分類項目表 180, 514, 522, 528-529, 532, 540, 550
http://www.soumu.go.jp/toukei_toukatsu/index/seido/syohuin/2/index.htm
- 42) Official Journal of the European Union L354/16 31.12.2008: Commission Regulation (EC) No 1333/2008 of The European Parliament and of The Council of 16 December 2008 on food additives 45, 55 - 314
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02008R1333-20180812>
- 43) (欠番)
- 44) Official Journal of the European Union 24.7.2009 L193: Commission Regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009. Annex I B. The Maximum Sulphur Dioxide Content of Wines.
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2009.193.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2009:193:TOC
- 45) (欠番)
- 46) The Code of Federal Regulations, Title 21(Food and Drugs), Chapter 1, FDA,
Part 182 Substances Generally Recognized as Safe 485-486
§ 182.3862 Sulfur dioxide § 182.3798 Sodium sulfite
§ 182.3739 Sodium bisulfite § 182.3766 Sodium metabisulfite
§ 182.3616 Potassium bisulfite § 182.3637 Potassium metabisulfite
<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=1&SID=5788c867c1adbec14a814498905a877a&ty=HTML&h=L&mc=true&r=SUBPART&n=sp21.3.182.d>
- 47) The Code of Federal Regulations, Title 27(Alcohol, Tobacco Products and Firearms) Part 4 (Labeling and Advertising of Wine) §4.22(b) (1) 13, 20-21
https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=5788c867c1adbec14a814498905a877a&mc=true&node=se27.1.4_122&rgn=div8
- 48) Food Standards Code Australia New Zealand Schedule 15 Substances that may be used as food additives 1-28
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00331>
- 49) Food Standards Code Australia New Zealand Chapter 4: Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia Only) Table of Provisions 5 Composition (5) (a)

- <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C01001>
- 50) Food Standards Code Australia New Zealand Chapter 1: Standard 1.3.1 Food additives 1.3.1-3 Carry-over of food additive (2)
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00312>
- 51) 村上貴久 監修 逐条解説食品衛生法 株式会社 ぎょうせい 平成 25 年 1234 食品衛生法 食品、添加物等の規格基準 第 2 添加物 F 使用基準 添加物一般 2.
- 52) Statutory Instruments 2013 No. 2210 Food, England
 The Food Additives, Flavourings, Enzymes and Extraction Solvents (England) Regulations 2013
http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2013/2210/pdfs/ukxi_20132210_en.pdf
- 53) ~54) (欠番)
- 55) Government of Canada Food and Drug Regulations Part B Foods Division 2 Alcoholic Beverages B.02.100. [S].Wine (b) (vii) sulphurous acid
http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/FullText.html
- 56) (欠番)
- 57) 稲田晃崇ほか編 実務税法六法 新日本法規出版株式会社 平成 27 年 2628-2629 酒税法第二条
- 58) legislation.gov.uk Food Labelling Regulations 1996 Schedule 8 Misleading Descriptions Part 1
<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/1996/1499/contents/made>
- 59) Bundesministerium der Justiz und fuer Verbraucherschutz § 47 Alkoholfreier und alkoholreduzierter Wein (zu § 26 Absatz 3 Satz 1 des Weingesetzes)
http://www.gesetze-im-internet.de/weinv_1995/_47.html
- 59-1) ドイツワイン施行令第 47 条 「アルコールフリーワイン」と「アルコール分低減ワイン」
 (要請者と訳)
- 60) Food and Drug Administration (FDA) Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations CPG Sec. 510.400 Dealcoholized Wine and Malt Beverages - Labeling
<https://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074430.htm>
- 61) (欠番)
- 62) Food Standards Code Australia New Zealand Chapter 2: Food standard
 Standard 2.7.1 Labelling of alcoholic beverages and food containing alcohol
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00176>
- 63) WHO Food Additives Series 5 1974
 Seventeenth Report of the JECFA. WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meetings Report Series, 1974, No. 53.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je19.htm>
- 64) Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of Certain Food Additives. WHO Technical Report Series 891 2000
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42245/WHO_TRS_891.pdf;jsessionid=9599013CDA26800632A1A1B54E82F067?sequence=1
- 65) EU Reports of the Scientific Committee for Food Thirty-fifth series 1996 23-27
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_reports_35.pdf
- 66) EFSA Scientific Opinion EFSA Journal 2016;14(4):4438
 Re-evaluation of sulfur dioxide-sulfites (E220-228) 1-5, 41, 70, 129-142
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4438>
- 67) FASEB The Reexamination of the Gras Status of Sulfiting Agents 1985
- 68) ANZFA Statement of Reasons 29 November 2000 10/01 3
http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A391_SOR.pdf
- 69) 上原陽一 監修 化学物質安全性データブック、オーム社 平成 9 年 778-779
- 70) 長倉三郎ほか編 第 5 版 岩波理化学辞典 株式会社岩波書店 2010 527
- 71) 厚生省生活衛生局食品化学課 第 2 版食品中の食品添加物分析法 2000 71-77
- 72) 後藤奈美 ワイン醸造の基礎 - 亜硫酸の話 - Sake Utsuwa Research/ 08V. 10-11
 file:///C:/Users/info/Documents/遊離亜硫酸関係 1.pdf
- 73) ロナルド・ジャクソン Whynot とワインの酸化 Fresh Tech Inc. 2007 1-5
- 74) 横塚弘毅 ワインの品質とフェノール化合物 J. ASEV Jpn. Vol.7, No.1 1996 30-39

- <http://www.asevjp.wine.yamanashi.ac.jp/JAJ/Vol/Vol-7-1996/1/30.pdf>
- 75) Monash Scientific Australia Wine oxidation and the role of sulfur dioxide 2014 1-4
<http://www.monashscientific.com.au/SO2ChemistryWine.htm>
- 76) 村松成二ほか やさしいワイン学入門(2) 食生活研究 Vol. 21 No. 2 2000 38-41
- 77) 香川芳子監修 五訂食品成分表 女子栄養大学出版部 2001 228
- 78) Gibson, W. B. & Strong, F. M. (1973) Metabolism and elimination of sulfite by rats, mice and monkeys, *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 185-198
- 79) Gunnison, A.F. (1981). Sulfite toxicity: A critical review of *in vitro* and *in vivo* data. *Food. Cosmet. Toxicol.*, **19**, 667-682.
- 80) MacLeod, R.M., Farkas, W., Fridovich, I., & Handler, P. (1961). Purification and properties of hepatic sulfite oxidase. *J. Biol. Chem.*, **236**, 1841-1846.
<http://www.jbc.org/content/236/6/1841.full.pdf?sid=a1892ad1-55aa-4a9a-a134-26639569737f>
- 81) Johnson, J.L. & Rajagopalan, K.V. (1976a). Purification and properties of sulfite oxidase from human liver. *J. Clin. Invest.*, **58**, 543-550.
- 82) Johnson, J.L. & Rajagopalan, K.V. (1976b). Human sulfite oxidase deficiency; Characterization of the molecular defect in a multicomponent system. *J. Clin. Invest.*, **58**, 551-556.
<https://www.jci.org/articles/view/108500/pdf>
- 83) Cohen, H.J., Drew, R.T., Johnson, J.L., & Rajagopalan, K.V. (1973). Molecular basis of the biological function of molybdenum: The relationship between sulfite oxidase and the acute toxicity of bisulfite and SO₂. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **70**, 3655-3659.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC427300/pdf/pnas00139-0385.pdf>
- 84) Walker R, Mendoza-Garcia MA, Quattrucci E and Zerilli M, 1983. Metabolism of 3-deoxy-4-sulphohexosulose, a reaction product of sulphite in foods, by rat and mouse. *Food and Chemical Toxicology* **21**, 291-297.
- 85) Cluzan, R., Causeret, J., & Hugot, D. (1965). Le métabisulfite de potassium. Etude de toxicité à long terme sur le rat. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.*, **5**, 267-281.
- 85-1) Cluzan⁸⁵⁾ 英訳箇所とJECFAの出典
- 85-2) Cluzan⁸⁵⁾の英訳
- 86) Beems, R.B., Spit, B.J., Koëter, H.B.W.M., & Feron, V.J. (1982). Nature and histogenesis of sulfite-induced gastric lesions in rats. *Exp. Mol. Pathol.*, **36**, 316-325.
- 87) Hui, J.Y., Beery, J.T., Higley, N.A. & Taylor, S.L. (1989) Comparative subchronic oral toxicity of sulphite and acetaldehyde hydroxysulphonate in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **27**, 349-359.
- 88) Tanaka, T. et al. (1979) Carcinogenicity test of potassium metabisulfite in mice, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **3**, 451-453
- 89) Til, H.P., Feron, V.J., & De Groot, A.P. (1972). The toxicity of sulfite I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. *Food. Cosmet. Toxicol.*, **10**, 291-310.
- 90) Dulak, L., Chiang, G., & Gunnison, A.F. (1984). A sulfite oxidase-deficient rat model: reproductive toxicology of sulfite in the female. *Food Chem. Toxicol.*, **22**, 599-607.
- 91) Ema, M., Itami, T., & Kanoh, S. (1985) Effect of potassium metabisulfite on pregnant rats and their offspring. *J. Food Hyg. Soc. Jpn*, **26**, 454-459.
<https://doi.org/10.3358/shokueishi.26.454>
- 92) Itami, T., Ema, M., Kawasaki, H., & Kanoh, S. (1989) Evaluation of teratogenic potential of sodium sulfite in rats. *Drug Chem. Toxicol.*, **12**, 123-135.
- 93) Hayatsu, H., & Miura, A. (1970). The mutagenic action of sodium bisulfite. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **39**, 156-160.
- 94) Mukai, F., Hawryluk, I., & Shapiro, R. (1970). The mutagenic specificity of sodium bisulfite. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **39**, 983-988.
- 95) Shapiro, R., Servis, R.E., & Welchen, M. (1970). Reactions of uracil and cytosine derivatives with sodium bisulfite. Specific deamination method. *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 422-424.
- 96) Shapiro, R. (1983). Genetic effects of bisulfite: Implications for environmental protection. *Basic Life Sci.*, **23**, 35-54.
- 97) (欠番)

- 98) Meng, Z. & Zhang, L. (1992) Cytogenetic damage induced in human lymphocytes by sodium bisulfite. *Mutat. Res.*, 298, 63-69.
- 99) Renner, H.W. & Wever, J. (1983). Attempts to induce cytogenetic effects with sulfite in sulfite oxidase-deficient Chinese hamsters and mice. *Food Chem. Toxicol.*, 21, 123-127.
- 100) Freedman, B.J. (1977). Asthma induced by sulfur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin. Allergy*, 7, 407-415.
- 101) Botey, J., Cozzo, M., Eseverri, J.L. & Marin, A. (1987) Sulfites and skin pathology in children. *Allergol. Immunopathol.*, 15, 365-367.
- 102) Harvey, S.B. & Nelsestuen, G.L. (1995) Reaction on nitric oxide and its derivatives with sulfites: A possible role in sulfite toxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1267, 41-44.
- 103) Akanji, M.A., Olagoke, O.A. & Oloyede, O.B. (1993) Effect of chronic consumption of metabisulphite on the integrity of the rat kidney cellular system. *Toxicology*, 81, 173-179.
- 104) Rost, E. & Franz, F. (1913). Vergleichende Untersuchung der pharmakologischen Wirkungen der organisch gebundenen schwefligen Säuren und des neutralen schwefligsäuren Natriums. II. Teil. *Arb. Gsndhtsamte (Berl.)*, 43, 187-303.
- 104-a) Rost¹⁰⁴⁾からの JECFA 引用部分出典確認用要請者と訳資料
- 104-b) Rost¹⁰⁴⁾の Table 8 要請者と訳資料
- 105) LaFontaine, A. & Goblet, J. (1955). La toxicité des sulfites. *Arch. Belges Med. Soc.*, 13, 281-287.
- 105-a) LaFontaine¹⁰⁵⁾の要請者英訳箇所説明
- 105-b) LaFontaine¹⁰⁵⁾の要請者英訳資料
- 106) Prenner, B.M. & Stevens, J.J. (1976). Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann. Allergy*, 37, 180-182.
- 107) 厚生労働省 平成 24 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について(訂正版)
http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000041954_1.pdf
- 108) 厚生労働省 平成 19 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について
<http://www.ffcr.or.jp/upload/tenka/DI-studyH19.pdf>
- 109) 厚生労働省 平成 28 年度マーケットバスケット方式による安息香酸、ソルビン酸、プロピオン酸、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸、アナトー色素、タール色素の摂取量調査
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000188990.pdf>
- 110) (欠番)
- 111) 厚生労働省 平成 15 年度マーケットバスケット方式による食品添加物摂取量調査
- 112)* 厚生労働省、国民健康・栄養調査報告、令和元年 第 9 表 食品群別栄養素等摂取量
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h26-houkoku-04.pdf>
- 113) 厚生労働省、国民健康・栄養調査報告、平成 28 年 第 9 表 食品群別栄養素等摂取量
- 114)* 厚生労働省、国民健康・栄養調査報告、平成 30 年 第 9 表 食品群別栄養素等摂取量
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku-04.pdf>
- 115) WHO Food Additives Series 18 1983
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je14.htm>
- 116) WHO Food Additives Series 21 1987
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je15.htm>
- 117) WHO Food Additives Series 42 2000
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je06.htm>
- 118) Mallon RG and Rossman TG, 1981. Bisulphite (sulfur dioxide) is a comutagen in *E. coli*, and in Chinese hamster cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology* 88, 125-133.
- 119) Ben Rotter. Improved Winemaking, Sulphur dioxide
<http://www.brsquared.org/wine>
- 120) Divol, B., Toit, M. d., Duckitt, E., Surviving in the presence of sulphur dioxide: strategies developed by wine yeasts. *Appl Microbiol Biotechnol* (2012) 95:601-613
- 121) Nair B, Elmore AR; Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium

- bisulfite, sodium metabisulfite and potassium metabisulfite. *Int J Toxicol*. 2003; 22 Suppl 2:63-88
- 122) 米国 Trinchero Family Estates 社生産責任者説明資料 2011.5.19
- 123) 米国 Trinchero Family Estates (TFE) 社生産責任者説明資料 2013.8.20
- 124) ドイツ Schloss Wachenheim 社説明資料 2009.6.18 (和訳と原文)
- 125) 米国 Trinchero Family Estates 社生産責任者説明資料 2013.10. 3
- 126) ドイツ Henkell 社ノンアルコールスパークリングワイン製造工程図 2013.10.2
- 127) ドイツ Schloss Wachenheim 社生産責任者説明資料 2009.8.17
- 128) (欠番)
- 129) Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H., & Hayashi, Y. (1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, 77, 118-124.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/cancersci1985/77/2/77_2_118/pdf-char/ja
- 130)~133) (欠番)
- 134)* 2022 年食品マーケティング便覧 No.2 富士経済
アルコール飲料 p158-159、ノンアルコールドリンク p228-229
- 135) コーデックス事務局からの回答 2011 年 2 月 7 日
- 136) 駐日欧州連合代表部通商部からの回答 2011 年 2 月 7 日
- 137) 新しい「お酒」の消費者像:ムスリム消費者 ユーロモニター 2018 年 6 月 28 日 p13
- 138) 訪日ムスリム旅行者対応のためのアクション・プラン 平成 30 年 5 月 観光庁
- 139) Global status report on alcohol and health 2018 WHO
- 140)* %-share of Non-alcoholic beer in Germany 2021 年 6 月 8 日
- 141) Chemical Search Engine Sodium bisulfite
- 142) Chemical Search Engine Potassium Hydrogen Sulfite
上記 2 件 www.organic-chemistry.org により検索。
- 143)~145) (欠番)
- 146)* 佐藤恭子 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量(令和 2 年 3 月)
- 147) (欠番)
- 148) CODEX Guidelines for the simple evaluation of dietary exposure to food additives GAC/GL 3-1989 Adopted 1989, Revision 2014
- 149)~150) (欠番)
- 151) Feron, V.J.; Wensvoort, P. 1972. Gastric lesions in rats after the feeding of sulphite. *Pathol. Eur.* 7:103-111.
- 152) Per Capita Wine Consumption by Country TDA 1-5
- 153)~154) (欠番)
- 155) Taylor SL, Higley NA and Bush RK, 1986. Sulphites in foods: Uses analytical methods residues fate exposure assessment metabolism toxicity and hypersensitivity. Academic Press, Chichester
- 156) Wedzicha BL and Kaputo MT, 1992. Melanoidins from glucose and glycine: composition, characteristics and reactivity towards sulphite ion. *Food Chemistry*, 43, 359-367
- 157) Burroughs LF and Sparks AH, 1973a. Sulphite-binding power of wines and ciders. I. Equilibrium constants for the dissociation of carbonyl bisulphite compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 24, 187-198.
- 158) Burroughs LF and Sparks AH, 1973b. Sulphite-binding power of wines and ciders. II. Theoretical consideration and calculation of sulphite-binding equilibria. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 24, 199-206.
- 159) Burroughs LF and Sparks AH, 1973c. Sulphite-binding power of wines and ciders: III. Determination of carbonyl compounds in a wine and calculation of its sulphite-binding power. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 24, 207-217.
- 160) Adachi T, Nonogi H, Fuke T, Ikuzawa M, Fujita K, Izumi T, Hamano T, Mitsuhashi Y, Matsuki Y, Suzuki H, Toyoda M Ito Y and Iwaida M, 1979. On the combination of sulphite with food

- ingredients (aldehydes, ketones and sugars). II. Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung 168, 200–205.
- 161) McWeeny DJ, Knowles ME and Hearne JF, 1974. The chemistry of non-enzymic browning in foods and its control by sulphites. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 25, 735–746.
 - 162) Wedzicha BL and McWeeny DJ, 1974. Non-enzymatic Browning Reactions of Ascorbic Acid and their Inhibition. The Production of 3-Deoxy-4-sulphopentosulose in Mixtures of Ascorbic Acid, Glycine and Bisulphite Ion. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 25, 577–587.
 - 163) Wedzicha BL and McWeeny DJ, 1975. Concentrations of some sulphonates derived from sulphite in certain foods and preliminary studies on the nature of other sulphite derived products. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 26, 327–335.
 - 164) McWeeny DJ, Shepherd MJ and Bates ML, 1980. Physical loss and chemical reactions of SO₂ in strawberry jam production. *Journal of Food Technology* 15, 613–617.
 - 165) Green LF, 1976. Sulphur dioxide and food preservation - a review. *Food Chemistry* 1, 103–124.
 - 166) Gregory RE and Gunnison AF, 1984. Identification of plasma proteins containing sulfite-reactive disulfide bonds. *Chemico-Biological Interactions*, 49, 55–69.
 - 167) Wedzicha, B.L. (1984a). A kinetic model for the sulphite-inhibited Maillard reaction. *Food Chem.*, 14, 173–87.
 - 168) Wedzicha, B. L. & Vakalis, N. (1988). Kinetics of the sulphite-inhibited Maillard reaction: the effect of sulphite ion. *Food Chem.*, 27, 259–71.
 - 169) Wedzicha, B. L. & Garner, D.N. (1991). The formation and reactivity of osuloses in the sulphite-inhibited Maillard reaction of glucose and glycine. *Food Chem.*, 39, 73–86.
 - 170) Wedzicha, B.L. & Kaputo, M.T. (1987). Reaction of melanoidins with sulphur dioxide: stoichiometry of the reaction. *Int. J. food Sci. Technol.*, 22, 643–51.
 - 171) De Giovanni-Donnelly R 1985. The mutagenicity of sodium bisulfite on base-substitution strains of *Salmonella typhimurium*. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 5, 195–203.
 - 172) Pagano DA and Zeiger E, 1987. Conditions affecting the mutagenicity of sodium bisulfite in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 179, 159–166.
 - 173) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M and Matsuoka A, 1984. Primary mutagenicity screening of food additives used in Japan. *Food and Chemical Toxicology* 22: 623–636
 - 174) Tsutsui T and Barrett JC, 1990. Sodium bisulphite induces morphological transformation of cultured Syrian hamster embryo cells but lacks the ability to induce detectable gene mutations, chromosome mutations or DNA damage. *Carcinogenesis* 11, 1869–1874.
 - 175) Rencüzoğullari E, İla HB, Kayraldiz A and Topaktas M, 2001. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes treated with sodium metabisulphite, a food preservative. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 490, 107–112.
 - 176) Yavuz-Kocaman A, Rencuzogullari E, İla HB and Topaktas M, 2008. The genotoxic effect of potassium metabisulphite using chromosome aberration, sister chromatid exchange, micronucleus tests in human lymphocytes and chromosome aberration test in bone marrow cells of rats. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 49, 276–282.
 - 177) Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N and Zhang J, 2002. Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone marrow cells in vivo. *Inhalation Toxicology* 14: 303–309.
 - 178) Meng Z and Zhang B, 2002. Induction effects of sulfur dioxide inhalation on chromosomal aberrations in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis*, 17, 215–217.
 - 179) Meng Z and Zhang B, 2005. DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 46: 150–155.
 - 180) Ziemann C, Hanse T, Pohlmann G, Farrar D, Pohlenz-Michel C, Tillmann T and Mangelsdorf I, 2010. Genotoxicity testing of sulfur dioxide (SO₂) in a mouse bone marrow micronucleus test complemented with haematological endpoints. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 697, 38–46.
 - 181) 食品安全委員会府食第130号 厚生労働省発食安第0701017号における亜硫酸塩類に係る食品健康評価の結果の通知について

- 182) Rosalind R. Dalefield, Utz Mueller; Gastric mucosal irritation following oral exposure to sodium metabisulphite: A reproducible effect? Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 80, October 2016, Pages 277-282
- 183) 厚生労働省 令和2年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について
- 184) RE FSANZ Food Standard Code Enquiries (2022. 2. 14)
- 185) 農林水産省作物統計調査(野菜) 令和2年出荷統計
- 186) 農林水産省生産状況調査地域特産野菜 平成30年度収穫量
- 187) 農林水産省作物統計調査(果樹) 令和元年出荷統計
- 188) 農林水産省特産果樹生産動態等調査干し柿 2017年(平成29年)
- 189) 農林水産省特定作物統計調査こんにゃくいも収穫量 令和2年
- 190) 農林水産省ばれいしょの用途別消費の推移 令和2年
- 191) 東京化学同人 化学大辞典 1989 p.21