

(案)  
添加物評価書  
亜硫酸塩等

〔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、ピロ亜硫酸ナトリウム〕

令和4年（2022年）9月  
食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯..... 2
4	○食品安全委員会委員名簿..... 2
5	○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... 2
6	要 約..... 3
7	I. 評価対象品目の概要..... 4
8	1. 用途..... 4
9	2. 名称、化学式及び分子量..... 4
10	3. 性状等..... 5
11	4. 製造方法..... 5
12	5. 安定性..... 6
13	6. 起源又は発見の経緯等..... 7
14	7. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 7
15	8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 9
16	II. 安全性に係る知見の概要..... 13
17	1. 体内動態..... 15
18	2. 毒性..... 32
19	3. ヒトにおける知見..... 80
20	III. 一日摂取量の推計等..... 92
21	1. 現在の摂取量..... 92
22	2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量..... 94
23	3. 摂取量推計等のまとめ..... 97
24	IV. 我が国及び国際機関等における評価..... 98
25	1. 我が国における評価..... 98
26	2. 国際機関等における評価..... 98
27	V. 食品健康影響評価..... 102
28	<参照>..... 104
29	

1 ○審議の経緯

2022年8月23日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和4年8月23日厚生労働省発生食0823第2号）、関係書類の接受

2022年8月30日 第871回食品安全委員会（要請事項説明）

2022年9月8日 第187回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2022年4月1日から）

梅村 隆志（座長）

石塚 真由美（座長代理 第一順位）

高須 伸二（座長代理 第二順位）

朝倉 敬子

伊藤 清美

伊藤 裕才

澤田 典絵

多田 敦子

田中 徹也

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

前川 京子

増村 健一

松井 徹

横平 政直

8

9 <第187回添加物専門調査会専門参考人名簿>

高橋 智（名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学 教授）

頭金 正博（名古屋市立大学大学院 薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教授）

10

1 要 約

2  
3 酸化防止剤、保存料、漂白剤として使用される添加物「二酸化硫黄」、「亜硫酸ナ  
4 トリウム」、「次亜硫酸ナトリウム」、「ピロ亜硫酸ナトリウム」及び「ピロ亜硫酸カ  
5 リウム」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

6 評価に用いた試験成績は、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウ  
7 ム、ピロ亜硫酸カリウム及び亜硫酸水素ナトリウムを被験物質とした体内動態、遺  
8 伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等  
9 に関するものである。

10 事務局より：

V. 食品健康影響評価を作成後に要約を作成します。

11  
12

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 酸化防止剤、保存料、漂白剤（参照1、2）【委員会資料、概要書】

4

5 2. 名称、化学式及び分子量

6 表1 名称、化学式及び分子量

名称	化学式	分子量	参照
和名：二酸化硫黄 英名： <u>Ssulfur Ddioxide</u>	SO <sub>2</sub> <sup>1</sup>	64.06	(参照3) 【69】
和名：亜硫酸ナトリウム <u>(別名：亜硫酸ソーダ)</u> 英名： <u>Ssodium Ssulfite</u>	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> · nH <sub>2</sub> O (n = 0 又は 7) <sup>2</sup>	126.04 (無水物) 252.15 (7水和物)	(参照4) 【 <u>追 177</u> 】
和名：次亜硫酸ナトリウム <u>(別名：ハイドロサルファイト)</u> 英名： <u>Ssodium Hhydrosulfite</u>	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>3</sup>	174.11	(参照4) 【 <u>追 177</u> 】
和名：ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(別名：メタ重亜硫酸ナトリウム、酸性亜硫酸ソーダ)</u> 英名： <u>Sodium Metabisulfite</u> <u>(英別名：Ssodium Ppyrosulfite)</u>	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>4</sup>	190.11	(参照4) 【 <u>追 177</u> 】
和名：ピロ亜硫酸カリウム <u>(別名：メタ重亜硫酸カリウム)</u> 英名： <u>Ppotassium Ppyrosulfite</u>	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>5</sup>	222.33	(参照4) 【 <u>追 177</u> 】

7

多田専門委員：

1) 表1の名称は、添加物品目名の記載としていると思います、ピロ亜硫酸ナトリウムの英名は、第9版食品添加物公定書【追17】で、Sodium Metabisulfite となっていますので変更していただき、Sodium Pyrosulfite は英別名ですので ( ) に入れるなどしてください。また、各条規格に記載されている和名の別名を ( ) で追記いただいても良いと思います。

2) 【7】として第8版食品添加物公定書の解説書が引用されていますが、表1及び表2では、第9版食品添加物公定書【追17】を引用頂く方がよいと考えま

<sup>1</sup> CAS 登録番号：7446-09-5 (Sulfur dioxide)

<sup>2</sup> CAS 登録番号：7757-83-7 (Sodium sulfite 無水物)、CAS 登録番号：10102-15-5 (Sodium sulfite heptahydrate 7水和物)

<sup>3</sup> CAS 登録番号：7775-14-6 (Sodium dithionite)

<sup>4</sup> CAS 登録番号：7681-57-4 (Sodium disulfite)

<sup>5</sup> CAS 登録番号：16731-55-8 (Potassium disulfite)

す。表 1 及び表 2 の内容を確認したところ、引用を変えても、前述のピロ亜硫酸ナトリウムの英名の修正以外は変更の必要はありませんでした。

なお、表 3 及び表 4 は、【7】の引用のまま構いません。表 4 のピロ亜硫酸ナトリウムの説明は、第 9 版食品添加物公定書の解説書では記載が無いといったこともあるため。

3) 脚注 2～5 について、それぞれ化学物質名（英名）を、第 9 版食品添加物公定書【追 17】を参照して追記していただく方が、英語論文内の記載物質との対応を見る場合等の参考になると思われま

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

### 3. 性状等

今般、厚生労働省に「二酸化硫黄」<sup>6</sup>、「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」及び「ピロ亜硫酸カリウム」（以下、併せて「本件評価対象品目」ともいう。）の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）は、その成分規格について、「規格に変更なし」としている（参照 2）【概要書】。現在の成分規格等では、性状は表 2 のとおりである。

表 2 性状

二酸化硫黄	無色の気体又は液体で、刺激臭を持つ。（参照 3、5）【69、70】
亜硫酸ナトリウム	無～白色の結晶又は白色の粉末である。（参照 4）【追 177】
次亜硫酸ナトリウム	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。（参照 4）【追 177】
ピロ亜硫酸ナトリウム	白色の粉末で、二酸化硫黄のにおいがある。（参照 4）【追 177】
ピロ亜硫酸カリウム	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。（参照 4）【追 177】

10  
11  
12  
13  
14  
15

### 4. 製造方法

規格基準改正要請者は、本件評価対象品目の製造方法について、表 3 のとおりとしている。（参照 2）【概要書】

表 3 製造方法

二酸化硫黄	工業的には硫黄又は硫化物（例えば、黄鉄鉱、黄銅鉱など）を焼き、また
-------	-----------------------------------

<sup>6</sup> 本評価書では、指定添加物としての二酸化硫黄を表す際には「二酸化硫黄」と表記し、また指定添加物としての亜硫酸ナトリウム等も同様に表記した。

	石油精製の際に得られる。(参照 5) 【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。(参照6) 【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、 <u>もしくは若しくは</u> 食塩により塩析して次亜硫酸ナトリウム二水合物 ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) を析出させる。この水合物は不安定であるから、 <u>加湿加湿</u> 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。(参照 6) 【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。(参照 6) 【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。(参照 6) 【7】

1

多田専門委員：  
引用文献と異なる以下の点の修正をお願いします。  
次亜硫酸ナトリウム もしくは→若しくは、 $2\text{HO} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ 、加湿→加湿

事務局より：  
ご意見を踏まえ、修正しました。

2

3

4 5. 安定性

5 規格基準改正要請者は、本件評価対象品目の安定性について、表 4 のとおりと  
6 している。(参照 2) 【概要書】

7

8 表 4 安定性

二酸化硫黄	二酸化硫黄 ( $\text{SO}_2$ ) は、水溶液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 ( $\text{HSO}_3^-$ ) 及び亜硫酸イオン ( $\text{SO}_3^{2-}$ ) になる。
-------	--

	$\text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{SO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HSO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{SO}_3^{2-} + 2\text{H}^+$ <p>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 に依存する。pK<sub>1</sub>=1.81、pK<sub>2</sub>=6.91 であり、一般的なワインの pH3~4 では、HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> が主要な形態である。(参照7) 【120】</p>
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。(参照 6) 【7】
次亜硫酸ナトリウム	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。(参照 6) 【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 <sub>3</sub> ) となり、これはピロ型よりも不安定で、空气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。(参照 6) 【7】
	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{NaHSO}_3$
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 <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) 及びカリウムイオン (K <sup>+</sup> ) 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。(参照 6) 【7】

1

2 6. 起源又は発見の経緯等

3 規格基準改正要請者は、亜硫酸塩及び二酸化硫黄は古来より防腐剤として用い  
4 られており (参照 6) 【7】、ローマ時代にはぶどう果汁やワインを入れる壺の殺菌  
5 に硫黄ガス (亜硫酸) が用いられていたこと (参照8) 【2】及び健全な品質の良い  
6 ワインの醸造に亜硫酸は欠かせないもので、中世の頃から微生物抑制作用及び酸  
7 化防止作用目的で使用されており長い歴史を持つものであること (参照9) 【3】を  
8 説明している。(参照 2) 【概要書】

9

10 7. 我が国及び諸外国等における使用状況

11 (1) 我が国における使用状況

12 我が国において、本件評価対象品目は、添加物として指定されている。(参照  
13 2、10) 【概要書、5】

14

15 (2) 諸外国等における使用状況

## ① コーデックス委員会

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、亜硫酸カリウム及びチオ硫酸ナトリウムは、亜硫酸塩類として、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）<sup>7</sup>のリストに酸化防止剤、脱色剤<sup>8</sup>、小麦粉処理剤<sup>8</sup>、保存料<sup>9</sup>、金属イオン封鎖剤<sup>10</sup>として収載されている。これらの最大使用基準値について、「ブドウ酒」（食品分類 14.2.3。ノンアルコールワインを含む。）に対しては 350 mg/kg（ただし、特定の白ワインの場合は、400 mg/kg）（二酸化硫黄としての残存量）と規定されている。（参照 2、11、12）【概要書、1、39】

## ② 米国における使用状況

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、亜硫酸塩類として、一般に安全とみなされる（GRAS）物質のリストに収載されている。肉類、ビタミン B<sub>1</sub> の補給剤及び生の果物や野菜への使用を除き、適正製造規範（GMP）の下で使用が認められている（参照 2、13）【概要書、46】。なお、アルコール製品（ノンアルコールワインを除く。）に対する使用については別途規制され、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類が 350ppm（二酸化硫黄の残存量として）を超えないことが規定されている（参照 2、14、15）【概要書、47、122】。

## ③ EU における使用状況

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、亜硫酸水素カルシウム及び亜硫酸水素カリウムは、亜硫酸塩類として添加物の使用が認められている。これらの最大使用基準値について、ノンアルコールワインに対しては、200 mg/L<sup>u</sup>又は mg/kg（二酸化硫黄としての残存量）と規定されている。（参照 2、16）【概要書、42】

## ④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、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、

<sup>7</sup> 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

<sup>8</sup> 脱臭剤及び小麦粉処理剤として収載されているのは、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムのみである。

<sup>9</sup> 保存料として収載されているのは、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及び亜硫酸カリウムのみである。

<sup>10</sup> 金属イオン封鎖剤として収載されているのは、チオ硫酸ナトリウムのみである。

1 亜硫酸カリウム及び亜硫酸水素カリウムの最大使用基準値（二酸化硫黄とし  
2 て）について、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対しては、糖を 35 g/L  
3 以上含む場合で 400 mg/kg、それ未満以下の場合で 250 mg/kg と規定されて  
4 いる（参照 2、17）【概要書、48】。ノンアルコールワインに対しては、原料  
5 であるワインに亜硫酸塩類を使用してキャリーオーバーになることは認めら  
6 れているが、アルコール分を除去後に使用することは認められていない。（参  
7 照 2、17、18）【概要書、48、50】

8 また、オーストラリア国内で製造されるワインに対しては、二酸化硫黄、  
9 ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム及び亜硫酸水素カリウムの使用が認め  
10 られている。これらの最大使用基準値（二酸化硫黄としての残存量）につい  
11 て、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対しては、糖を 35 g/L 以上含む場  
12 合で 300 mg/L、それ未満の場合で 250 mg/L と規定されている（参照 2、19）  
13 【概要書、49】。

## 14 8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

15 今般、本件評価対象品目について、厚生労働省に規格基準改正の要請がなされ、  
16 関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）  
17 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評  
18 価の要請がなされたものである。

19 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、  
20 本件評価対象品目の使用基準について、表 5 のように改正することを検討すると  
21 している。

22 なお、表 5 の改正に係る清涼飲料水及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁は、現  
23 行では、その他の食品として、その 1 kg につき二酸化硫黄として 0.03 g 以上残存  
24 しないように使用しなければならないとされているところ、改正案では、果実酒  
25 等と同じくその 1 kg につき 0.35 g 以上残存しないように使用しなければならない  
26 とするものである。（参照 1）【委員会資料】

27 表 5 本件評価対象品目の使用基準改正案

28 [添加物一般の目]

改正案	現行
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。	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	第1欄	第2欄	第3欄
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。）、清涼飲料水に加えるぶどう果汁、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	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、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	第2欄に掲げる食品以外の食品
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)

- 1  
2 [亜硫酸塩等の目]  
3 (下表は、「二酸化硫黄」の使用基準改正案である。「亜硫酸ナトリウム」、「次亜  
4 硫酸ナトリウム」、「ピロ亜硫酸ナトリウム」及び「ピロ亜硫酸カリウム」の使用  
5 基準改正案は、表中「二酸化硫黄は、」を「亜硫酸ナトリウムは、」、「次亜硫酸ナ  
6 トリウムは、」、「ピロ亜硫酸ナトリウムは、」及び「ピロ亜硫酸カリウムは、」と読  
7 み替える。)

改正案	現行
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、かんぴょうにあってはその1kgにつき5.0g以上、乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあってはその1kgにつき2.0g以上、干しぶどうにあってはその1kgにつき1.5g以上、コンニャク	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、かんぴょうにあってはその1kgにつき5.0g以上、乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあってはその1kgにつき2.0g以上、干しぶどうにあってはその1kgにつき1.5g以上、コンニャク

<p>粉にあってはその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ってはその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ぶどう果汁にあってはその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。)&amp;及び糖蜜にあってはその1kgにつき0.30g以上、糖化用タピオカでんぷんにあってはその1kgにつき0.25g以上、水あめにあってはその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ってはその1kgにつき0.15g以上、甘納豆及び煮豆にあってはその1kgにつき0.10g以上、えび及び冷凍生かになにあってはそのむき身の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。)にあってはその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って、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。</p>	<p>粉にあってはその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ってはその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。)&amp;及び雑酒にあってはその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。)&amp;及び糖蜜にあってはその1kgにつき0.30g以上、糖化用タピオカでんぷんにあってはその1kgにつき0.25g以上、水あめにあってはその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ってはその1kgにつき0.15g以上、甘納豆及び煮豆にあってはその1kgにつき0.10g以上、えび及び冷凍生かになにあってはそのむき身の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。)にあってはその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って、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。</p>
---	--

1

伊藤裕才専門委員：

今回の品目は規格基準の改正のため、成分規格に変更はないので指摘事項は特に見当たりません。我が国及び国際機関等の評価についても同様です。

ただ、8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要に、ノンアルコールワインについての使用基準について、その他の食品から果実酒、雑酒の規格に改正する旨を記したほうがよいと思います。表5改正案に書いてはありますが、読者を考えると本文中に記載すべきかと考えます。

事務局より：

8. 本文への追記案をご確認ください。

多田専門委員：

伊藤裕才先生のご意見に同意し、事務局修正案に同意します。

事務局より：

8. 本文への追記文中に「二酸化硫黄として」を補充しましたので、ご確認ください。

1

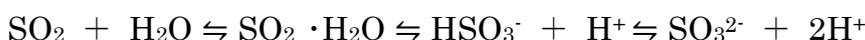
2

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 ア-(1) 規格基準改正要請者は、亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二  
3 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、併せて「亜  
4 硫酸塩等」ともいう。）について、以下のように説明している。（参照 2）【概要  
5 書】

6 二酸化硫黄は、水溶液中では式 1 のとおり二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及  
7 び亜硫酸イオンの平衡状態（ $pK_{a1} = 1.8$ 、 $pK_{a2} = 7.2$ ）にあり、存在比は水溶液  
8 の pH に依存する。亜硫酸ナトリウムも同様である。（参照 2、24）【概要書、  
9 66】

### 10 式 1



12  
13  
14 ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸塩の無水物であり、式 2 のとおり水溶液中では亜硫  
15 酸水素イオンを生成する。（参照 2、24）【概要書、66】

### 16 式 2



18  
19  
20 次亜硫酸ナトリウムは、水溶液中で、亜硫酸水素イオン及びチオ硫酸イオン  
21 に分解する。（参照20）【191】<sup>11</sup>

22 以上から、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム及び次亜硫酸ナトリ  
23 ウムは、二酸化硫黄と同様の式 1 の平衡状態にある。

24 次亜硫酸ナトリウムそのものの国際機関等における評価は確認できないもの  
25 の、JECFA (197867) においてチオ硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) は、二酸化硫  
26 黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムととも  
27 にグループとして評価されており、チオ硫酸ナトリウムは酸性溶液中で分解し、  
28 二酸化硫黄と硫黄を遊離し、また胃酸によって亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸  
29 ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成す  
30 ることが予想されるため、二酸化硫黄としてのグループ ADI がある二酸化硫黄  
31 及び亜硫酸塩類と同じグループに含めて評価されている。（参照21）【追 2】

32  
33 本専門調査会は、上記規格基準改正要請者の説明及びピロ亜硫酸ナトリウム  
34 は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こと（表 4）  
35 を踏まえ、本件評価対象品目については、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、次

<sup>11</sup> 化学大事典（1989）（参照 20）【191】によれば、次亜硫酸ナトリウムは、水溶液では、チオ硫酸塩と二亜硫酸塩（＝ピロ亜硫酸塩）に分解する。

1 亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び、ピロ亜硫酸カリウム及び亜硫  
2 酸水素ナトリウムの安全性に係る知見を基に、グループとして安全性に関する  
3 検討を総合的に行うこととした。

4

事務局より：

二酸化硫黄、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及びピロ亜硫酸カリウムをグループとして評価することによろしいでしょうか。

なお、諸外国においては、I.7.(2)のとおり、亜硫酸塩類として使用されているものの範囲は各国で異なりますが、次亜硫酸ナトリウムをグループに入れている評価は見当たりませんでした。特に、次亜硫酸ナトリウムをグループとして評価してよろしいか、ご確認をお願いします。

松井専門委員：

水溶液中で次亜硫酸ナトリウムから生じるチオ硫酸イオンについては、胃酸による代謝の予想が記載されています(JECFA(1978))【追2】。酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離するとなっていますが、この酸性溶液は何か(胃液に相当すると考えられるのか)、または、チオ硫酸イオンが水溶液または消化管内で生じる物質に関して、要請者に知見があるかを問い合わせてください。

前川専門委員：

松井先生のご意見に賛成です。水溶液中で次亜硫酸ナトリウムから生じるチオ硫酸イオンは胃酸のpHで二酸化硫黄と硫黄を遊離するか否かについては、要請者に問い合わせた方がよいと思います。

また、チオ硫酸ナトリウムは解毒剤として注射液で販売されていますが、インタビューホームのADMEの項では、「チオ硫酸ナトリウムは胃腸管から吸収され、体内で酸化を受け、尿中に主として無機 $\text{SO}_4^{2-}$ として排泄される。」とあります。(デトキソール®静注液 2g インタビューホーム【追20】)

頭金専門参考人：

前川先生のご指摘のチオ硫酸ナトリウムのインタビューホームを確認しました。ラットでの経口投与の実験のようですが、評価書案で記載された予想とは違っているので、「胃酸によって亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成することが予想された」ことの根拠を説明するように要請者に確認した方がよいと思います。

5

松井専門委員：

「ピロ亜硫酸ナトリウムは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こと」について、概要書通りだと思いますが、ナトリウム塩が良いでしょうか。水溶液中では解離しており、イオンなのではないでしょうか。

事務局より：

本記載は、I. 5. 表4と同じ記載です。表4では、第8版食品添加物公定書解説書【7】を引用しており、解説書によれば「ピロ亜硫酸ナトリウムは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。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaHSO}_3$ 」とされております。

前川専門委員：

概要書の21頁の反応式は、「 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{Na}^+ + 2(\text{HSO}_3)^-$ 」となっております。亜硫酸水素ナトリウムは固体としては室温で不安定であり、溶液として存在するので、文章で記載すると「ピロ亜硫酸ナトリウムは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。」になるのでしょうか。

1

2 ~~1-(2)~~ ピロ亜硫酸カリウムから生じるカリウムイオンについては、添加物評  
3 価書「DL-酒石酸カリウム」（2020年9月食品安全委員会決定）において、体  
4 内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じ  
5 させるような知見は認められていない（参照22）【追13】。また、添加物評価書  
6 「フェロシアン化カリウム」（2022年2月食品安全委員会決定）では、「DL-  
7 酒石酸カリウム」の後、新たな知見は認められていないとされている（参照23）  
8 【追14】。さらに、その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では、  
9 体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

10

松井専門委員：

ナトリウムイオンの記述のない理由を教えてください。

事務局より：

ナトリウム塩である添加物の従前の評価（例えば、最近では、添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム（第4版）」（2015）【追16】）ではナトリウムイオンについては言及してこなかったことに倣いました。

11

12 1. 体内動態

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】で評価されている知見については、黒字で記載しています。同評価書に記載のない文献や内容について、青字で追記しました。

1  
2 (1) 吸収

3 ① 吸収(総説)(EFSA(2016)) **新規**

4 EFSA(2016)は、胃内における亜硫酸水素イオン塩及び二酸化硫黄の平  
5 衡はpHに応じて変動し、亜硫酸水素イオン塩は絶食時及び無酸性時に、二酸  
6 化硫黄は酸性条件の時にそれぞれ優勢になるが、腸内及び吸収時には亜硫酸  
7 イオン塩と亜硫酸水素イオン塩は、ほぼ等モル濃度の混合物として存在する  
8 としている。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  
9 が遊離されることが報告されている。しかし、二酸化硫黄のガスは水に溶け  
10 やすいので、EFSA(2016)は、このガスは胃では亜硫酸水素イオン塩に、  
11 幽門通過後は腸管内pHの上昇に伴い亜硫酸イオン塩に相互変換されるとして  
12 いる。(参照24)【66(亜硫酸水素アンモニウム水31)】

13  
事務局より：

概要書では、亜硫酸塩類の吸収に関して、EFSA(2016)【66】から上記の部分  
が抜粋されています。EFSA(2016)【66】は、下記 Lester(1995)及び Ough  
and Were(2005)を引用しています。

- ・ Lester MR, 1995. Sulphite sensitivity: significance in human health. The Journal of the American College of Nutrition 14, 229–32
- ・ Ough CS and Were L, 2005. Sulfur dioxide and sulfites. In: Antimicrobials in Food. Third edition. edited by: Davidson PM, Sofos JN and Branen AL. CRC Taylor & Francis. 143–67

本総説の評価書への記載の要否についてご検討ください。

また、要請者に上記2原著の提出を求める必要はありますでしょうか。

松井専門委員：

この2つの知見は今回の評価の代謝で重要と考えられる亜硫酸塩類の消化管内代謝に関する情報を含むと思います。要請者に上記2つの原著の提出を求め、入手可能ならば内容を確認した方が良いでしょう。記載の可否は内容次第です。

前川専門委員：

本総説(青字で記載した部分)は、記載したほうが良いと思います。

上記2原著の提出を求めたほうがよいと思います。

頭金専門参考人：

松井先生、前川先生の意見に賛同します。

1  
2 ② 吸収、排泄（マウス、ラット、サル）（Gibson 及び Strong（1973）；JECFA  
3 （1987）で引用）

4 アルビノラット（系統・性別不明、各群 3 匹）、アルビノマウス（系統・性  
5 別不明、各群 6～8 匹）及びアカゲザル（雄 1 匹、雌 5 匹）に、 $^{35}\text{S}$  亜硫酸ナ  
6 トリウム含有亜硫酸水素ナトリウム溶液を 50 mg/kg（二酸化硫黄として）の  
7 用量で経口投与する試験が実施されている。その結果、ラット及びマウスに  
8 おいて、投与した  $^{35}\text{S}$  の約 70%が 24 時間以内に尿中に排泄されていることか  
9 ら、Gibson 及び Strong（1973）は、亜硫酸は消化管から素早く吸収される  
10 としている。なお、サルでは、投与した  $^{35}\text{S}$  の約 90%が 24 時間以内に尿中に  
11 排泄されている。（参照25）【亜硫酸水素アンモニウム水 33】

12  
13 ③ 吸収、排泄（ラット）（Bhaghat 及び Lockett（1960）；JECFA（1987）で引  
14 用）

15 Wistar ラット（雌、~~412~~匹）に、体重 5%相当量の 3.46%ピロ亜硫酸ナトリ  
16 ウム溶液を強制経口投与したところ、4 時間で投与した硫黄の  $55.1 \pm 6.24\%$   
17 （平均±標準誤差）が硫酸として尿中に排泄された。（参照26）【亜硫酸水素  
18 アンモニウム水 34】

19 本専門調査会としては、ラットにピロ亜硫酸ナトリウムを投与した場合、  
20 少なくとも 4 時間以内に 55.1%以上が吸収されると考えた。

21  
前川専門委員：

「本専門調査会としては、～」の文章は必要でしょうか。他の論文引用箇所には、本専門調査会の意見は、載せていないと思います。

事務局より：

ご指摘の記載は、「亜硫酸水素アンモニウム水」を審議した第 177 回添加物専門調査会において、消化管からの吸収のデータが少ないため、排泄の知見から吸収の程度について示したほうがよいとのご意見があり、それを踏まえ、専門調査会の意見として記載されたものです（第 177 回議事録【追 21】）。

前川専門委員：

承知しました。

1  
2 (2) 分布

3 ① 分布、代謝 (ウサギ) (Gunnison 及び Farruggella (1979) ; JECFA (1987)  
4 で引用)

5 ニュージーランド白ウサギ (雄、8羽) に、亜硫酸塩 (詳細不明) 溶液を  
6 0.9 mmol/kg 体重/時間の用量で耳静脈に 0.6~6.0 時間持続投与することで耳  
7 動脈血漿中の亜硫酸濃度を 400~650 μmol/L に維持し、肺及び大動脈におけ  
8 る S-スルホン酸量を調べる試験が実施されている。

9 Gunnison 及び Farruggella (1979) は、S-スルホン酸濃度の指数回帰式で  
10 の漸近値は、肺において約 900 及び大動脈において約 9,000 nmol/g 乾燥重量  
11 (S-スルホン酸として) となるとし、これらの組織における投与 2 及び 4 日  
12 後における理論上の S-スルホン酸残存率から、各 S-スルホン酸濃度は指数関  
13 数的に減少し、半減期は 2~3 日になると考察している。また、以前の実験に  
14 おいて、肝臓、腎臓、心臓、脳、~~骨格筋骨格、筋肉~~、胃、卵巣、精巣、十二  
15 指腸、脾臓及び眼 (強膜と角膜を除く) において、検出可能な量の S-スルホ  
16 ン酸は認められなかったとしている。(参照27) 【亜硫酸水素アンモニウム水  
17 35】

18  
19 ② 分布、排泄 (イヌ) (Yokoyama ら (1971))

20 雑種イヌ (性別不明、9匹) の外科的処置をした上気道に、~~22±220~~ 又は  
21 50ppm の<sup>35</sup>S]二酸化硫黄を 30~60 分間吸入ばく露させて血液サンプルを採  
22 取し、透析性及び非透析性の血清放射能が測定された。その結果、透析性の  
23 <sup>35</sup>S の割合は、血清中 <sup>35</sup>S 濃度の全範囲にわたって基本的に一定で平均 64.4±  
24 2.3%であった。また、2匹の血液サンプルの非透析性画分を電気泳動し、<sup>35</sup>S  
25 の分布を調べたところ、測定された <sup>35</sup>S のうち 41%及び 38%が α-グロブリン  
26 画分、18%及び 20%がアルブミン画分に分布していた。(参照28) 【亜硫酸水  
27 素アンモニウム水 追1】

28  
29 ③ 参考資料

30 以下の知見については、肺からの吸入投与の特徴を示した知見であるが、  
31 食品に使用されている亜硫酸塩類は、摂取時及び摂取後に一部が二酸化硫黄  
32 として遊離し、これが吸入され、亜硫酸塩として肺から吸収される可能性が  
33 あることから、参考資料とした。

事務局より：

以下の a. 及び b. を参考資料として評価書に記載する理由についてご  
確認をお願いします。現在の記載は、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニ

ウム水」(2020)【追 7】と同様ですが、添加物「PVA」を審議いただいた第 186 回専門調査会において、参考資料とした理由をより明確に記載すべきとのご意見がありましたので、改めてご確認をお願いするものです。

前川専門委員：

EFSA (2016)【66】によると、「Sulfites used in foods may be partially liberated as sulfur dioxide both during and after ingestion and the sulfur dioxide can be inhaled and absorbed through the lungs as sulfite」とありますので、参考資料としてもよいと思いますが、投与経路が特殊なので、参考資料としなくてもよいかもしれません。他の委員の先生方のご意見をうかがいたいです。

事務局より：

以下の a. 及び b. は、「亜硫酸水素アンモニウム水」を審議した第 177 回添加物専門調査会において、参考資料とすることとされましたが（第 177 回議事録【追 21】）、参考資料とする場合の理由もあわせ、記載の要否についてご検討をお願いします。

松井専門委員：

大動脈の S-スルホン酸の情報や鼻粘液ですが糖タンパク質の変性が示されていますので、参考資料としての記載が良いと思います。③ 代謝（ヒト）(Gunnison 及び Palmes (1974))も吸入ばく露の試験ですが記載されています。参考資料とする理由はご提案通りで良いと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、参考資料とする理由を修正しましたので、ご確認ください。

頭金専門参考人：

参考資料で良いと思います。記載する理由もこれで良いと思いますが、「肺からの吸入投与の特徴・・・」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。

1

2

3

a. 分布（ウサギ）(Gunnison ら (1981) ; JECFA (1987) で引用)

ニュージーランド白ウサギ（雄、各群 6～11 羽）に、3ppm の二酸化硫黄

1 を含む空気を 0、3 及び 24 時間又は 10ppm の二酸化硫黄を含む空気を 0、  
2 1、3、10、24、48 及び 72 時間吸入ばく露させ、気管壁、肺及び大動脈の  
3 S-スルホン酸量を調べる試験が実施されている。

4 その結果、3ppm 群における気管壁の S-スルホン酸濃度は、ばく露 3 及  
5 び 24 時間後にそれぞれ 45 及び 61 nmol/g 乾燥重量を示し、両者の間に有  
6 意差はなかった（平均 53 nmol/g 乾燥重量）。10ppm 群における気管壁の  
7 S-スルホン酸濃度は、ばく露 3 時間後に平均 107 nmol/g 乾燥重量となり、  
8 3～24 時間後までほぼ一定値を示したが、48 及び 72 時間後にはそれぞれ平  
9 均 152 及び 163 nmol/g 乾燥重量に増加した。10ppm 群におけるばく露 3 時  
10 間後の血漿 S-スルホン酸濃度は、平均 9 nmol/mL<sup>12</sup>であり、24 時間後の血  
11 漿 S-スルホン酸濃度は、約 30 nmol/mL であった。また、大動脈では外因  
12 性の S-スルホン酸が認められず、後肺葉の遠隔領域では痕跡程度のみが検  
13 出された。

14 Gunnison (1981) らは、これらの結果は二酸化硫黄が肺で代謝されるこ  
15 とを示唆しており、肺と心臓は例外の可能性があるが、吸入部位から遠隔  
16 組織に二酸化硫黄が輸送される根拠はないとしている。（参照29）【亜硫酸  
17 水素アンモニウム水 36】

#### 18 19 b. 分布、代謝（ラット）（Gause 及び Barker (1978) ; JECFA (1987) で引用）

20 SD ラット（雄、各群 8 匹）に、表 6 に示されている濃度の<sup>35</sup>S二酸化硫  
21 黄を 7 日間吸入ばく露させ、ばく露終了から 0、96、144 及び 192 時間の回  
22 復期間後にそれぞれ 2 匹ずつと殺し、鼻粘液の試料を電気泳動にかけて  
23 PAS 染色によって、糖タンパク質の変性を調べる試験が実施されている。

24  
25 表 6 用量設定

[ <sup>35</sup> S]二酸化硫黄濃度 (ppm)	0 (対照群)	5	20
---------------------------------	---------	---	----

26  
27 その結果、5ppm 及び 20ppm 群では泳動速度の遅い酸性画分に対照群で  
28 は見られないバンドが認められた。

29 また、SD ラット（雄、4 匹）に 5ppm の<sup>35</sup>S二酸化硫黄を 30 分、1 時  
30 間、2 時間及び 4 時間吸入ばく露させ、<sup>35</sup>S の分布を調べる試験が実施され  
31 ている。

32 その結果、ばく露 30 分以内に、吸入された <sup>35</sup>S の約 90%が鼻粘液中に、ま  
33 た約 10%が血漿又は血清中に認められた。ばく露 1～4 時間後の鼻粘液中と  
34 血清中の <sup>35</sup>S 濃度の比率は、約 3:1 であった。

<sup>12</sup> 原著に基づき 70 mg 血漿タンパク質を血漿 1 mL 相当とした。

1 Gause 及び Barker (1978) は、二酸化硫黄によりタンパク分子間が架橋  
2 された大きな複合体を形成することは、ヒトにおいて、二酸化硫黄の吸入  
3 により見られた鼻粘液の流速低下につながることを支持し得るとしている。  
4 また、粘液の生理機能には、糖タンパク質の分子間架橋が必要と考えられ  
5 るが、その形成は、限定的かつ制御されたものだとしている。(参照30)  
6 【亜硫酸水素アンモニウム水 37】  
7

前川専門委員：

「Gause 及び Barker (1978) は、～」の文章は、原著では下記のとおりです。  
「ヒトにおいて」という文言が必要ではないでしょうか。

In summary, formation of large aggregates of cross-linked glycoprotein molecules by inhaled SO<sub>2</sub> could explain both the decrease in nasal mucus flow rate which has been observed upon SO<sub>2</sub> inhalation by humans

「ヒトにおいて二酸化硫黄の吸入により見られた鼻粘液の流速低下を説明しうるとしている。」

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。

8  
9  
10

#### 食品成分との反応 (Walker ら (1983) ; EFSA (2016) にて引用) 新規

事務局より：

規格基準改正要請者は、食品成分と亜硫酸塩類との反応の結果生じる反応生成物 3-deoxy-4-sulphohexosulose (DSH) について Walker ら (1983) 【84】を引用して説明しています。この知見の評価書への記載の可否をご検討ください。

評価書に記載する場合には、参考資料として記載することとしてよいか、また、参考資料として記載する理由についてご検討をお願いします。

松井専門委員：

「DSH 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。(概要書)」となっており、今回の添加対象物への利用時には生じないと思います。この点を要請者に確認する必要があります。確認ができたなら、記述は不要でしょう。

前川専門委員：

もし DSH がノンアルコールワインに含まれる可能性があるのであれば、参考資

料として記載しておいてよいと思います。

頭金専門参考人：

要請者としてなぜ DSH に着目したのか、確認する必要があると思います。亜硫酸塩類を添加する際にメイラード反応中間体と反応するような製造工程があるのか、確認する必要があると思います。

1  
2 Wistar ラット（雌雄）及び CF1 マウス（雄）に<sup>14</sup>C]3-デオキシ 4-スルホヘ  
3 キソスロース（DSH）を、ラットでは 100、500 又は 1700 mg/kg 体重で、  
4 マウスでは 2,100 mg/kg 体重で単回胃内投与し、尿中に排泄される放射能が  
5 測定されている。

6 その結果、投与した DSH について、72 時間以内にラットでは 31%（500  
7 mg/kg 体重投与群）又は 16.5%（1700 mg/kg 体重投与群）、マウス （2,100  
8 mg/kg 体重投与群） では 28.5%が尿中に排泄された。尿中に排出された DSH  
9 は全て未変化体であった。また、72 時間以内にラットでは 58.5%（500  
10 mg/kg 体重投与群）又は 73%（1700 mg/kg 体重投与群）、マウス （2,100  
11 mg/kg 体重投与群） では 49.9%が糞中に排出された。

12 また、Wistar ラット（雌雄）に 1600 mg/kg 体重、CF1 マウス（雄）に  
13 1,800 mg/kg 体重の DSH を単回胃内投与し、投与後 0.25～24 時間後の臓器  
14 における放射能が測定されている。

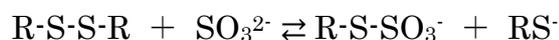
15 その結果、全ての経過時間においてラット及びマウスともに<sup>14</sup>Cの活性の大部分は消化管で確認された。器官別の最大レベルはラットでは肝臓で投与後  
16 0.5 時間後に投与量の 2.16%、マウスでは腎臓で投与後 0.25 時間後に投与量  
17 の 1.57%であった。（参照31）【84】  
18

### 19 20 (3) 代謝

#### 21 ① 代謝酵素

22 哺乳類における亜硫酸の主な代謝経路は、硫酸への酵素的酸化である。こ  
23 の反応を触媒する亜硫酸オキシダーゼは、哺乳類の肝臓に高濃度で、また、  
24 その他の多くの組織にも低濃度で存在しており、ミトコンドリアの膜間スペ  
25 ースに局在するとされている。

26 亜硫酸を全身投与すると、次の反応で示されるように、ジスルフィド結合  
27 の切断により血漿 S-スルホン酸化合物 (R-S-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) が形成されると考えられ  
28 ている。



30  
31 亜硫酸オキシダーゼ活性を *in vitro* で比較した結果、ラットではウサギと比

1 較して約 3 倍、サルと比較して約 5 倍の活性であったこと、また、ラット肝  
2 臓ではヒトと比較して約 10～20 倍の活性が示されたとされている。また、サ  
3 ルと比較してラットでは亜硫酸オキシダーゼ活性が高いが、ラットでは一貫  
4 して血清中に低濃度の *S*-スルホン酸が検出された一方で、サルでは外因性の  
5 *S*-スルホン酸が検出されなかったとされている。(参照32、33)【亜硫酸水素  
6 アンモニウム水 38、亜硫酸水素アンモニウム水 43】

7  
8 ② 代謝酵素 (EFSA (2016)) **新規** (再掲 (1) ①)

9 EFSA (2016) は、亜硫酸塩は吸収された後、硫酸塩に変換されるが、こ  
10 の反応を触媒するのは亜硫酸オキシダーゼ (SOX) であり、末端回腸におけ  
11 る SOX の存在及びその肝臓における活性から、亜硫酸塩がかなりの初回通過  
12 効果を受けることが示唆されたが、それがどの程度であるかは不明であると  
13 している。(参照 24)【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

14 また、摂取された亜硫酸塩類の一部は硫酸塩還元菌により硫化水素に代謝  
15 される (参照)【EFSA (2016) が Rey ら (2013) を引用】。ただし、EFSA  
16 (2016) は、腸管内での代謝経路が亜硫酸塩の代謝全体にどの程度寄与して  
17 いるかは不明であるとしている。(参照 24)【66 (亜硫酸水素アンモニウム水  
18 31)】

19  
事務局より：

EFSA (2016)【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】は、下記 Rey ら (2013)  
を引用して上記文章を記載しています。要請者に原著の提出を求める必要はあり  
ますでしょうか。

- ・ Rey FE, Gonzalez MD, Cheng J, Wu M, Ahern PP and Gordon JI, 2013.  
Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium.  
Proceedings of the National Academy of the United States of America 110,  
13582-7

松井専門委員：

マウスにヒト腸管内微生物を接種し、腸管内での亜硫酸塩類から硫化水素への  
代謝経路の存在を示した知見ですが、亜硫酸塩の代謝全体にどの程度寄与してい  
るかは不明となっています。亜硫酸塩の吸収はかなり良いですので、未吸収の亜  
硫酸塩が腸管 (下部消化管) 内微生物に利用されるとしてもその量は少ないと思  
います。またマウスは盲腸が発達しており、ヒトより腸内発酵が盛んですので、  
ヒトへの外挿には注意が必要です。不要だと思います。

20  
21 ③ 代謝 (ヒト) (Gunnison 及び Palmes (1974) ; JECFA (1987) で引用)

健康成人男性を対象として、正常な肺機能の非喫煙者（12名<sup>13</sup>）を表7の濃度の二酸化硫黄を含む大気に120時間、ヘビースモーカー<sup>14</sup>（7名、平均34歳）を同濃度で96時間ばく露する試験が行われている。また、正常な肺機能の非喫煙者（3名）を3.0及び6.0ppmの濃度で48時間、ヘビースモーカー（2名）を4.2ppmの濃度でばく露する試験が行われている。

表7 用量設定

二酸化硫黄濃度 (ppm)	0 (対照群)	0.3	1.0	3.0
---------------	---------	-----	-----	-----

その結果、非喫煙者と喫煙者に関係なく、血漿中 *S*-スルホン酸濃度は、ばく露室内の二酸化硫黄濃度に有意な相関があり、喫煙者と非喫煙者のデータを合わせて得た回帰直線の傾きから、大気中の二酸化硫黄濃度が1ppm増加するごとに血漿中 *S*-スルホン酸量が  $1.1 \pm 0.16$  nmol/mL 増加すると推測された。(参照34)【亜硫酸水素アンモニウム水 39】

前川専門委員：

年齢を記載するとすれば、原著に忠実に13名でしょうか。年齢を記載しないのであれば、この試験は12名で行ったので、12名でよいと思います。

Group 1 consisted of 13 nonsmokers with normal pulmonary function and a mean age of 22.

事務局より：

ご意見を踏まえ、脚注に追記しましたので、ご確認ください。

前川専門委員：

確認しました。

④ 代謝（ヒト）(Constantinら(1994); EFSA(2016)にて引用)

ヒト多形核白血球に亜硫酸ナトリウムを添加したところ、有意に酸素の取り込みが増加した。また、活性化していないヒト多形核白血球に亜硫酸ナトリウムを添加した試料において、三酸化硫黄ラジカルが認められたが、ホルボールミリステートアセテート(PMA)で活性化したヒト多形核白血球に亜硫酸ナトリウムを添加した試料においては、三酸化硫黄ラジカルに加えて5,5-ジメチル-1-ピロリン-1-オキシド(DMPO)ヒドロキシル付加物が認めら

<sup>13</sup> 正常な肺機能の非喫煙者群は13名(平均22歳)で構成されていたが、1名を除く12名がばく露試験に参加した。

<sup>14</sup> 文献Gunnison及びPalmer(1974)において、1日当たり20~60本のタバコを吸う人とされている。

1 れた。

2 Constantin ら (1994) は、ヒト多形核白血球には亜硫酸から硫酸への酸化  
3 経路が存在し、亜硫酸オキシダーゼが触媒する主要な経路のほか、非酵素的  
4 に三酸化硫黄ラジカルの中間体形成を伴って酸化される経路があることが示  
5 唆されたとしている。(参照35)【亜硫酸水素アンモニウム水 40】

6  
7 ⑤ 代謝 (ヒト) (Constantin ら (1996) ; EFSA (2016) にて引用)

8 若い健常者 (平均 25 歳、性別及び人数不明)、高齢の健常者 (平均 64 歳、  
9 性別及び人数不明)、100 歳以上の健常者 (性別不明、3 名) 及びダウン症候  
10 群患者 (年齢及び性別不明、3 名) から採取した多形核白血球において、亜硫  
11 酸塩を用いて、亜硫酸の酸化速度を調べる試験が行われている。その結果、  
12 若い健常者及び高齢の健常者においては、亜硫酸オキシダーゼ活性は三酸化  
13 硫黄ラジカル生成速度及び硫酸への酸化速度と相関していた。一方、100  
14 歳以上の健常者及びダウン症候群患者においては、硫酸への酸化速度が遅く、  
15 三酸化硫黄ラジカル生成が増大していた。

16 Constantin (1996) らは、硫酸の形成は、亜硫酸オキシダーゼ依存性経路  
17 と、中間体として三酸化硫黄ラジカルを形成するラジカル活性化経路が存在  
18 するとしている。(参照36)【亜硫酸水素アンモニウム水 41】

19  
20 ⑥ 代謝 (ウサギ、サル) (Gunnison 及び Palmes (1976))

21 ニュージーランド白ウサギ (雄、2 匹) に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを約 0.6  
22 mmol/kg (亜硫酸塩として) の用量で耳静脈内投与し、血漿中亜硫酸濃度を  
23 残差法により分析したところ、その時間的推移は 2 コンパートメントオープ  
24 ンシステムモデルに合致することが示唆された。また、アカゲザル (雌、1 匹)  
25 においても、同様の結果が得られた。

26 ニュージーランド白ウサギ (雄、3 匹) に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを約 0.15、  
27 0.30 及び 0.6 mmol/kg (亜硫酸塩として) の用量で耳静脈内投与し、2 コンパ  
28 ートメントオープンシステムモデルに基づき、血漿中亜硫酸濃度の経時的推  
29 移を分析したところ、消失速度定数及びクリアランスは投与量に逆相関し、  
30 クリアランス及び投与量の直線及び指数関数との相関はほぼ同程度であった。

31 Gunnison 及び Palmes (1976) は、硫酸により亜硫酸オキシダーゼが阻害  
32 されることが知られているので、この逆相関関係は、生成物による亜硫酸オ  
33 キシダーゼの阻害が原因かもしれないとしている。

34 ニュージーランド白ウサギ (雄、3 匹) に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを約 0.6  
35 mmol/kg (亜硫酸塩として) の用量で耳静脈内投与し、投与後の血漿中亜硫  
36 酸濃度を測定し、投与における 0 次反応は定常状態における状態を示すこと  
37 を前提として、亜硫酸のクリアランスを推計する試験が実施されている。

1           また、ニュージーランド白ウサギ（雄、1匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを  
2           0.61 mmol/kg（亜硫酸塩として）の用量で耳静脈内投与し、その12分後から  
3           23分後にかけて $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを37.1  $\mu\text{mol}/\text{min}$ の速度で耳静脈内に  
4           持続注入し、定常状態における血漿中亜硫酸濃度から、クリアランスを測定  
5           する試験が実施されている。

6           それらの試験から得られた値を比較した結果、亜硫酸クリアランスの推計  
7           値と測定値との間に大きな差は認められなかった。

8           これらの試験成績と、アカゲザル1匹を用いた予備的な実験の結果から、  
9           Gunnison 及び Palmes (1976) は、亜硫酸の分布と消失のパターンはアカゲ  
10          ザルとウサギで類似しているが、排泄の速度が異なることが示唆されてい  
11          るとし、亜硫酸としての排泄は総クリアランスのごく一部であり、亜硫酸の主  
12          な代謝は硫酸への酸化であることから、亜硫酸のクリアランスは組織の亜硫  
13          酸オキシダーゼに直接依存すると考察している。

14          ニュージーランド白ウサギ（雄、1匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウムを0.6  
15          mmol/kg（硫酸塩として）の用量で耳静脈内投与し、血漿中硫酸濃度を残差  
16          法により分析したところ、その時間的推移は4コンパートメントモデルに合  
17          致した。

18          また、同一のウサギに、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを0.6 mmol/kg（亜硫酸塩と  
19          して）の用量で耳静脈内投与し、同様に分析したところ、硫酸ナトリウム投  
20          与時と比較して、亜硫酸ナトリウム投与時には、消失速度定数が低下した。

21          ニュージーランド白ウサギ（雄、3匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウムを0.3、0.6  
22          及び1.2 mmol/kg（硫酸塩として）の用量で耳静脈内投与し、4コンパートメ  
23          ントモデルに基づき、血漿中硫酸濃度の経時的推移を分析したところ、速度  
24          定数に用量依存性は見られなかった。

25          Gunnison 及び Palmes (1976) は、亜硫酸から形成された硫酸は、消化管  
26          から血漿中へ吸収されるのと同様に、セントラルコンパートメント<sup>15</sup>に移行す  
27          るとしている。また、血漿中の硫酸生成は、投与された亜硫酸の定常状態後  
28          の亜硫酸の消失より相当遅れていることから、亜硫酸投与により生成した硫  
29          酸は、即時に血漿には到達しないとしている。（参照37）【亜硫酸水素アンモ  
30          ニウム水 42】

31  
32          ⑦ 代謝（ラット、サル）（Gunnison 及び Palmes (1978) ; JECFA (1987) で引  
33          用）

34          SD ラット（雄、11匹）に、亜硫酸塩（詳細不明）を平均2.8 mmol/kg 体  
35          重/日の用量で10日間経口投与し、投与前後で血漿中のS-スルホン酸濃度を

<sup>15</sup> 原著において、「血漿及び血漿と瞬時に平衡に達する組織」と定義されている。

1 測定する試験が実施されている。その結果、投与前の *S*-スルホン酸濃度は平均  
2 8 nmol/mL であったが、投与後は平均 13 nmol/mL となった。

3 上述の SD ラット（雄、11 匹）に、亜硫酸塩（詳細不明）を 3.2 及び 9.9  
4 mmol/kg 体重/日の用量でそれぞれ 5 日間腹腔内投与し、血漿中の *S*-スルホン  
5 酸濃度を測定する試験が実施されている。その結果、3.2 mmol/kg 体重/日を  
6 投与する実験では、投与前は平均 10 nmol/mL であったが、投与後は平均 24  
7 nmol/mL を示した。また、9.9 mmol/kg 体重/日を投与する実験では、投与前  
8 は平均 4 nmol/mL であったが、投与後は平均 34 nmol/mL となった。

9 別の SD ラット（雄、3 匹）に、<sup>35</sup>S]亜硫酸塩（詳細不明）水溶液を 9.9  
10 mmol/kg 体重/日の用量で 5 日間腹腔内投与し、そのうちの 2 匹の血漿タンパ  
11 ク *S*-スルホン酸クリアランスを調べたところ、半減期は 3.9 及び 3.5 日であっ  
12 た。

13 また、アカゲザル（雌、5 匹）に、亜硫酸塩（詳細不明）を平均 1.64~2.74  
14 mmol/kg 体重/日の用量で 11 日間経口投与し、投与前と投与開始 3、6、9 及  
15 び 11 日後の血漿中の亜硫酸及び *S*-スルホン酸濃度を測定する試験が実施され  
16 ている。その結果、投与前はそれぞれ 3 nmol/L（検出限界値）未満及び 0  
17 nmol/L であったが、投与開始 11 日後にはそれぞれ 3 nmol/L（検出限界値）  
18 未満~32 nmol/L 及び 30~86 nmol/L を示した。

19 上述のアカゲザル（雌、5 匹）の *S*-スルホン酸クリアランスを調べたところ、  
20 各個体の半減期はそれぞれ 6、8、13、36 及び 83 日であった。また、別  
21 のアカゲザル（雌、1 匹）に<sup>35</sup>S]亜硫酸イオン含有餌を、平均 1.31 mmol/kg  
22 体重/日で 5 日間、続いて平均 1.93 mmol/kg 体重/日で 6 日間の合計 11 日間摂  
23 取させ、*S*-スルホン酸クリアランスを調べたところ、半減期は 6~13 日であ  
24 った。

25 Gunnison 及び Palmes (1978) は、アカゲザルの *S*-スルホン酸クリアラン  
26 スの半減期のうち、36 及び 83 日については、他の 3 匹の値（6~13 日）と大  
27 きく異なることから、実験上のアーチファクトであるとしており、他の 3 匹  
28 の値（6~13 日）は、<sup>35</sup>S]亜硫酸イオンを用いた試験の結果と傾向が一致す  
29 るとしている。（参照 33）【亜硫酸水素アンモニウム水 43】

### 30 31 ⑧ 代謝（ラット）(Wever (1985); JECFA (1987) で引用)

32 SD ラット（雄、2 匹）に、亜硫酸ナトリウム溶液（亜硫酸ナトリウムとし  
33 て 100 mg/kg 体重、二酸化硫黄として 50 mg/kg 体重）を十二指腸内投与し、  
34 挿入したカニューレから門脈血又は大静脈血を採取して、血漿中の遊離型の  
35 亜硫酸及び *S*-スルホン酸の濃度を測定する試験が実施されている。

36 その結果、門脈血漿中の亜硫酸濃度は、投与後数分以内に増加し、10 分後  
37 に 10~15 nmol/mL の頂値を示して、その後減少した。また、門脈血漿中の

1 *S*-スルホン酸濃度は、10分後に亜硫酸濃度の20～25%となり、120分後まで  
2 ほぼ一定の濃度を保っていた。一方、大静脈血漿中では、亜硫酸は検出され  
3 ず、*S*-スルホン酸濃度は、門脈血漿中より低いものの投与10分後まで増加し  
4 て、60分後までほぼ同じ濃度を保ち、その後減少した。

5 また、SDラット（雌雄、各群3匹）に、亜硫酸ナトリウム溶液（亜硫酸ナ  
6 トリウムとして100 mg/kg体重、二酸化硫黄として50 mg/kg体重）を十二  
7 指腸内投与し、10、20及び30分後に門脈血及び大静脈血を同じ動物から採  
8 取し、血漿中の亜硫酸及び*S*-スルホン酸濃度を測定する試験が実施されてい  
9 る。

10 その結果、門脈血漿中の亜硫酸濃度は時間依存的に増加したが、大静脈血  
11 漿中ではそのような増加は認められなかった。また、*S*-スルホン酸濃度は、  
12 大静脈血漿中より門脈血漿中で有意に高かった。

13 Wever (1985) は、門脈血漿中で検出された亜硫酸は、肝臓における酸化  
14 経路により代謝されること及び*S*-スルホン酸が肝臓において一部代謝される  
15 と推測している。また、ラットに食餌から摂取される最大量以上の亜硫酸を  
16 十二指腸内投与した場合、門脈血漿中に亜硫酸が検出されるが、速やかに*S*-  
17 スルホン酸となるか酸化されると結論付けている。（参照38）【亜硫酸水素ア  
18 ンモニウム水44】

#### 20 ⑨ 代謝（ラット）（Sunら（1989）；JECFA（1999）で引用）

21 SDラット（雄、匹数不明）から摘出した肝臓及び肝細胞を用いて、亜硫酸  
22 の代謝を調べる試験が実施されている。

23 その結果、 $10^6$ 細胞/mLの単離肝細胞に1 mmol/Lの亜硫酸イオンを添加し  
24 た場合、亜硫酸イオンは35～40  $\mu\text{mol/L/分}/10^6$ 細胞の反応速度で、直線的に  
25 硫酸イオンに変換された。この反応の初期速度は、200  $\mu\text{mol/L}$ ～2 mmol/L 亜  
26 硫酸のイオンを添加した場合においても同様であった。また、摘出肝臓を1  
27 mmol/Lの亜硫酸イオンで灌流したところ、3分間の灌流で約98%の亜硫酸イ  
28 オンが肝臓に取り込まれ、緩衝液の再灌流により、残留した亜硫酸イオンは  
29 60分後まで経時的に減少した。変換された硫酸イオンの濃度は灌流5分後に  
30 830  $\mu\text{mol/L}$ 、30分後に930  $\mu\text{mol/L}$ となったが、このことは灌流後30分以内  
31 にほぼ全ての亜硫酸イオンが硫酸イオンに変換されたことを示している。（参  
32 照39）【亜硫酸水素アンモニウム水45】

#### 34 (4) 排泄

##### 35 ① 排泄（マウス、ラット、サル）（Gibson及びStrong（1973）；JECFA（1987） 36 で引用）（再掲（1）①）

37 アルビノラット（系統・性別不明、各群3匹）、アルビノマウス（系統・性

別不明、各群 6~8 匹) 及びアカゲザル (雄 1 匹、雌 5 匹) に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウム含有亜硫酸水素ナトリウム溶液を、二酸化硫黄として 50 mg/kg の用量で経口投与する試験が実施されている。その結果、尿、糞便及び屠体中の $^{35}\text{S}$ の回収率は、表 8 のとおりであった。

表 8 尿、糞便及び屠体中の $^{35}\text{S}$ 回収率

	投与後日数 (日)	尿中 (%)	糞便中 (%)	屠体中 (%)
ラット	1	74~79	4~17	9~21
	2	75~84	13~18	4~7
	7	未実施	未実施	2
	14			1
マウス	1	78.7	15.6	3.1
	2	80.8	14.8	1.8
	7	未実施	未実施	0.83
	14			0.36
サル <sup>注</sup>	1	94.9	1.8	未実施
	2	98.1	4.0	
	3	99.2	4.4	
	4	99.8	4.6	
	5	100.5	4.7	

注) 原著では、サルの結果のみ累積ではなく 1 日ごとの回収率が示されているが、表 8 では累積の回収率で示している。

また、アルビノラット (系統・性別・匹数不明) に 0、50 又は 200 mg/kg の二酸化硫黄を 5 日間、アルビノラット (系統不明、雌雄、各群 6 匹) に 0、50 又は 200 mg/kg の二酸化硫黄を 30 日間及びアルビノラット (系統・性別不明、2 匹) に 400 mg/kg の二酸化硫黄を単回、亜硫酸水素ナトリウム溶液として経口投与し、尿中の亜硫酸を測定する試験が実施されている。その結果、いずれの試験においても、未変化体の亜硫酸の排泄は認められなかった。

これらの結果から、Gibson 及び Strong (1973) は、投与された亜硫酸を酸化する機能は飽和しなかったとしている。(参照 25) 【亜硫酸水素アンモニウム水 33】

## ② 排泄 (ヒト) (Savic ら (1987))

二酸化硫黄を使用している工場において、二酸化硫黄に職業上ばく露している勤務者 (ばく露群、性別不明) 56 名 (冬期) 及び 38 名 (夏期) 並びにばく露していない勤務者 (対照群、性別不明) 39 名を対象にして、尿中の総硫

1 酸濃度及び有機硫酸濃度を調べる試験が実施され、表 9 の結果が得られた。

2  
3 表 9 尿中総及び有機硫酸濃度

	空気中の二酸化硫黄濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	尿中総硫酸濃度		尿中有機硫酸濃度	
		被験者数 (名)	測定結果 (μmol/L)	被験者数 (名)	測定結果 (μmol/L)
対照群	—	39	16.7±5.3	39	1.8±1.5
ばく露群 (冬期)	45.7±12.4	56	21.2±7.9	47	4.1±3.8
ばく露群 (夏期)	0.2±0	38	19.3±7.5	36	3.7±1.8

4 平均±標準偏差

5  
6 空気中の二酸化硫黄濃度は、冬期には 17.1～149.4 mg/m<sup>3</sup>、夏期には 0～  
7 0.75 mg/m<sup>3</sup> であった。また、ばく露群の尿中総硫酸濃度及び尿中有機硫酸濃  
8 度は、いずれも対照群と比較し有意に高かった。

9 Savic ら (1987) は、空気中の二酸化硫黄が高いと尿中硫酸濃度が高くな  
10 るとしている。(参照40) 【亜硫酸水素アンモニウム水 46】

11  
12 (5) 体内動態のまとめ

13 本専門調査会としては、亜硫酸塩類の添加された食品を摂取すると二酸化硫  
14 黄のガスが遊離されるが、二酸化硫黄のガスは消化液に溶解しやすい。二酸化硫  
15 黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンは連続した平衡状態にあり、胃内の低  
16 い pH では亜硫酸水素イオンが優勢であり、幽門通過後は腸管内 pH の上昇に伴  
17 い亜硫酸イオンが優勢となる。摂取された亜硫酸塩等は、主に二酸化硫黄、亜  
18 硫酸イオン又は亜硫酸水素イオンとして吸収され、吸収された亜硫酸は、肝臓  
19 の亜硫酸オキシダーゼなどによって硫酸に酸化されるか、三酸化硫黄ラジカル  
20 の形成を通じて硫酸の形成に至る経路により代謝される。ラットでは、ウサギ  
21 又はサルと比較して亜硫酸オキシダーゼ活性が高く、ヒトと比較して約 10～20  
22 倍の亜硫酸オキシダーゼ活性が肝臓で示されている。また、亜硫酸の摂取後に  
23 検出された S-スルホン酸の半減期は短く、蓄積性は低いと考えた。さらに、経  
24 口投与された亜硫酸は、その大半が硫酸として速やかに尿中や糞便中に排泄さ  
25 れると考えた。

26 事務局より：

現在の記載は、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】と

同様ですが、新たに提出された知見等を踏まえ、(5) 体内動態のまとめに盛り込むべき事項等があるかご確認ください。

松井専門委員：

今回お示しの「① 吸収（総説）（EFSA（2016））」【66】には、胃での二酸化硫黄と亜硫酸水素イオンの相互変換、腸管での亜硫酸イオンへの代謝が示されています。消化管内での亜硫酸塩等の代謝も可能な限り記載した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、①吸収（総説）（EFSA（2016））の知見を追記しました。

前川専門委員：

概要書（P22）の1. 体内動態試験（1）亜硫酸塩類の吸収の部分は、盛り込んでもよいのかと思いました。

事務局より：

概要書1.（1）亜硫酸塩類の吸収に関連する部分として、本評価書案1.（1）①吸収（総説）（EFSA（2016））の知見を追記いたしましたので、ご確認ください。

松井専門委員：

「胃内では、pH に応じて亜硫酸水素イオンは絶食時及び無酸性時に、二酸化硫黄は酸性条件の時にそれぞれ優勢になる」

「亜硫酸塩類の添加された食品を摂取すると二酸化硫黄のガスが遊離されるが、二酸化硫黄のガスは水に溶けやすく、胃内では亜硫酸水素イオンに、相互変化される。」

食品摂取では当然酸性条件になるので二酸化硫黄が優勢になると思います。上記の論旨が分かりにくいです。

sulfur dioxide, bisulfite and sulfite ions existed in a series of equilibria and that these would favour bisulfite ions at the pH of the stomach and sulfite ions at physiological pHs. (EFSA (2016))

「亜硫酸塩類の添加された食品を摂取すると二酸化硫黄のガスが遊離されるが、二酸化硫黄のガスは消化液に溶けやすい。二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン、亜硫酸イオンは連続した平衡状態にあり、胃内の低いpHでは亜硫酸水素イオンが

優勢であり、幽門通過後は腸管内 pH の上昇に伴い亜硫酸イオンが優勢となる。」で良いと思います。こうすると「吸収された亜硫酸は、」とのつながりも良くなります。

なお、前に示しましたが、EFSA (2016) で引用されている Lester (1995) 及び Ough and Were (2005) の記述によっては修正が必要かも知れません。

前川専門委員：

確認しました。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。

1

## 2 2. 毒性

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020) で検討されている知見のうち、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見については、本評価書には記載をしております。

松井専門委員：

今回は上記報告書から亜硫酸水素ナトリウムの知見を除いたとのことですが、ピロ亜硫酸塩等は水溶液中では亜硫酸水素イオンを生成しますので、除かない方が良いと思います。毒性の知見も同様です。

伊藤裕才専門委員：

亜硫酸水素ナトリウムの件ですが、まずピロ亜硫酸ナトリウムは固体粉末であり、それが水中で加水分解すると 2 分子の亜硫酸水素ナトリウムとなります (概要書 p12)。亜硫酸水素ナトリウムの固体は不安定であるので、亜硫酸水素ナトリウムは溶液として存在します。指定添加物である亜硫酸水素ナトリウムが「亜硫酸水素ナトリウム液」となっているのはそのためです。

「亜硫酸水素アンモニウム水」評価書の知見で述べられている「亜硫酸水素ナトリウム」は、亜硫酸水素ナトリウム液を投与した結果だと思います。表では「亜硫酸水素ナトリウム」と記載していますが、本文中では (例えば p21 下から 3 行目) では亜硫酸水素ナトリウム溶液となっています。

結論として、添加物としてのピロ亜硫酸ナトリウム (旧名：亜硫酸水素ナトリウム) と亜硫酸水素ナトリウム液は別です。しかしピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液になると、亜硫酸水素ナトリウム溶液となります。ですから亜硫酸水素ナトリ

ウムは被験物質と考えていいと思います。しかし被験物質としては混乱を招くので「亜硫酸水素ナトリウム液」または「亜硫酸水素ナトリウム溶液」としたほうがよいかと思います。

多田専門委員：

食品添加物の原体である「ピロ亜硫酸ナトリウム」は食品衛生法施行規則の別表第一で、別名 亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム又は酸性亜硫酸ソーダとされており、この添加物の製剤に相当する「亜硫酸水素ナトリウム液」についても別に成分規格が定められていると考えております。また、伊藤裕才先生のご意見にもありました様に、ピロ亜硫酸ナトリウムは水に溶けると、亜硫酸水素ナトリウム溶液となります。そのため、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質とする知見についても記載いただいてもよいと思います。

なお、各試験の記載においては、被験物質としてどの様なグレードの物をどういう状態で用いたのか等が分かるようにお示しいただければと思います。

（「亜硫酸水素ナトリウム液」規格に合う製品として使用した試験ならば、「」を付けて表記いただくなど。）

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）に記載の亜硫酸水素ナトリウムの知見を緑字で追記しました。（追記か所は、2. 毒性のうち、（1）遺伝毒性及び（2）急性毒性並びに3. ヒトにおける知見のうち、（1）アレルゲン性）

また、ピロ亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見について、溶液として使用されたことが文献上で確認できる場合はその旨を追記しました。

1

2 (1) 遺伝毒性

3 添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020年12月食品安全委員会決  
4 定）において、亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウム亜硫酸塩等を含む亜硫酸  
5 水素ナトリウムを被験物質とした遺伝毒性試験に係る以下の知見が検討されて  
6 いる（参照41）【追7】。同評価書以降の新たな知見は提出されていない。

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）から引用していますが、下記の記載整備を行っています。

- ・結果が陰性の場合、試験結果の欄には最高用量だけ、陽性の場合、試験した全ての用量を記載
- ・結果が陽性の場合、陽性となった用量が分かるように記載

増村専門委員：

遺伝毒性パートは、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)での評価を引用したもので、新たな知見は追加されておらず表中の記載整備にとどまります。評価の一貫性の観点から本評価書での判断に同意します。

試験結果表の順番について、*vivo* コメントが最初に出てくるのに違和感があります。可能であれば以下の順番に並べてはどうでしょうか。

表 11 復帰突然変異試験の成績

表 12 遺伝子突然変異試験の成績 ← (*in vitro*) を追記してください

表 13 染色体異常試験の成績 (*in vitro*)

表 14 染色体異常試験の成績 (*in vivo*)

表 17 小核試験の成績 (*in vitro*)

表 18 小核試験の成績 (*in vivo*)

表 19 優性致死試験の成績 (*in vivo*)

表 15 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (*in vitro*)

表 16 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (*in vivo*)

表 10 コメントアッセイの成績 (*in vivo*)

または、*in vitro* と *in vivo* に分けて並べるのも一案です。*(in vitro* では陽性が多いが *in vivo* では概ね陰性、という結論の場合、こちらの方が感覚的にわかりやすいです。)

*in vitro* 試験

表 11 復帰突然変異試験の成績

表 12 遺伝子突然変異試験の成績 ← (*in vitro*) を追記してください

表 13 染色体異常試験の成績 (*in vitro*)

表 17 小核試験の成績 (*in vitro*)

表 15 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (*in vitro*)

*in vivo* 試験

表 14 染色体異常試験の成績 (*in vivo*)

表 18 小核試験の成績 (*in vivo*)

表 16 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (*in vivo*)

表 19 優性致死試験の成績 (*in vivo*)

表 10 コメントアッセイの成績 (*in vivo*)

※もし添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020) や過去のルールと合わ

せたいということであれば、表の順番はそのままで結構です。

戸塚専門委員：

増村先生のご意見に全て賛同いたします。

1  
2  
3  
4

① 亜硫酸塩等

表 10 コメットアッセイの成績 (in vivo)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
DNA 損傷	DNA 鎖切断試験 (in vitro)	シリアンハムスタ一胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	<del>0、20、最</del> 高用量 50 mM、15 分間処理	陰性	Doniger ら (1982) (参照 42) 【亜硫酸水素アンモニウム水 47】
	コメットアッセイ (in vivo)	マウス (CF1、各群雌 5 匹、雄 5 匹) (網状赤血球、肝臓・骨髄細胞)	ピロ亜硫酸ナトリウム (水溶液)	0、0.5、1、2 g/kg 体重、1 回強制経口投与 24 時間後	陽性 <sup>注)</sup> (1~2 g/kg 体重：網状赤血球、肝臓・骨髄細胞)	Carvalho ら (2011) ; EFSA (2016) にて引用 (参照43、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 48、亜硫酸水素アンモニウム水 31】

5 注) 単回投与後短時間 (3~6 時間) のデータがないことから最終投与後 24 時間に DNA 損傷が持続している  
6 ことを確認できないと考えられる。

7  
8

表 11 復帰突然変異試験の成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 ( <i>Escherichia coli</i> K12 (λ フェージ N14-4 による c 遺伝子変異株)	亜硫酸水素ナトリウム (亜硫酸水素ナトリウム：ピロ亜硫酸ナ	3 M/plate (pH5.6) <sup>注</sup> 1) 60、90、180 分処理	陽性 (90 分後以降)	Hayatsu 及び Miura (1970) (参照44) 【亜硫酸水素アンモニウム水 49】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)		トリウム =3 : 1) <u>(溶液)</u>			
		細菌 ( <i>E. coli</i> K12、15)	<u>亜硫酸水素ナトリウム (溶液)</u>	1 M/plate (pH5.2) 注 <sup>1)</sup>	陽性 (代謝活性化系非存在下 : 15 株) 注 <sup>2)</sup> 陰性 (代謝活性化系非存在下 : K12 株)	Mukai ら (1970) (参照 45) 【亜硫酸水素アンモニウム水 50】
		細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)	亜硫酸ナトリウム	0.028%/plate (pH7.4) 注 <sup>1)</sup>	陰性 (代謝活性化系 <del>の</del> の有無にかかわらず)	Litton Bionetics, Inc. (1975) (参照 46) 【亜硫酸水素アンモニウム水 51】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 uvrA)	<u>亜硫酸水素ナトリウム (溶液)</u>	最高用量 10 mg/plate (pH7.0)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	SRI International (1978a) (参照 47) 【亜硫酸水素アンモニウム水 52】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 uvrA)	<u>ピロ亜硫酸ナトリウム (溶液)</u>	最高用量 10 mg/plate (pH7.0)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	SRI International (1978b) (参照 48) 【亜硫酸水素アンモニウム水 53】
		細菌 ( <i>E. coli</i> WP2、WP2s uvrA、WP5 <i>lexA</i> 、WP6 <i>polA</i> 、WP10 <i>recA</i> )	<u>亜硫酸水素ナトリウム (溶液)</u>	0.1 M/plate 注 <sup>1)</sup>	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Mallon and Rossman (1981) ; EFSA (2016) にて引用 (参照49、24) 【亜硫酸水素アンモニウム

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)					水 54、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	無水亜硫酸ナトリウム	最高用量 5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ; EFSA (2016) にて引用 (参照50、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 55、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 3 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 50、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 55、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	無水亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	最高用量 50 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) (参照 50) 【亜硫酸水素アンモニウム水 55】
		細菌 ( <i>S. typhimurium hisG46</i> 、TA92、TA1950、TA2410、TS24 及び GW19)	亜硫酸水素ナトリウム (亜硫酸水素ナトリウムとピロ亜硫酸ナトリウム	1 M/plate (pH5.2) 注 <sup>1)</sup>	陰性 (代謝活性化系非存在下 : GW19) 陽性 (代謝活性化系非存在下 注 : <i>hisG46</i> 、TA92、TA1950、	DeGiovanni-Donnelly (1985) ; EFSA (2016) にて引用 (参照51、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 56、亜硫酸水

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
			の混合物) <u>(溶液)</u>		TA2410、TS24) <sup>注3)</sup>	素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> <i>hisG46</i> 変異株、 <i>hisD6610</i> 変異株、 <i>hisD3052</i> 変異株、 <i>hisC3076</i> 変異株)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	最高用量 33.3 mg/plate ( <i>hisD3052</i> 変異株、 <i>hisC3076</i> 変異株) (pH5.0~8.0)	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Pagano 及び Zeiger (1987) ; EFSA (2016) にて引用 (参照52、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 57、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
				0.02、0.04、0.06、0.08、0.10、0.20、0.30 M/plate ( <i>hisG46</i> 変異株、 <i>hisD6610</i> 変異株) (pH4.0~5.0)	陽性 (代謝活性化系非存在下 : <i>hisG46</i> : 0.1 M/plate、 <i>hisD6610</i> : 0.3 M/plate で最大の変異原性) <sup>注4)</sup>	
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	亜硫酸ナトリウム	最高用量 5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	BASF (1989a) (非公表) ; EFSA (2016) にて引用 (参照24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	BASF (1989c) (非公表) ; EFSA (2016) にて引用 (参照24) 【亜硫酸水

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
						素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	最高用量 5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	BASF (1989b) (非公表); EFSA (2016) にて引用 (参照) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	最高用量 10 mg/plate (pH7.0)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival ら (1991) (参照 53) 【亜硫酸水素アンモニウム水 58】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	亜硫酸水素ナトリウム <u>(溶液)</u>	最高用量 10 mg/plate (pH7.0)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival ら (1991) (参照 53) 【亜硫酸水素アンモニウム水 58】

- 1 注1) 実施された試験は単用量である。
- 2 注2) 使用した菌株が経済協力開発機構 (OECD) テストガイドライン 471 の推奨菌株ではない。
- 3 注3) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、推奨菌株ではないことや試験の詳細
- 4 が不明であること等の点で OECD テストガイドライン 471 に準じていない研究であると指摘している。
- 5 注4) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、使用された菌株が一般的ではないこ
- 6 とや陽性対照群が設定されていないこと等を指摘して、研究の信頼性は限定的であると指摘している。
- 7

8 表 12 遺伝子突然変異試験の成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	遺伝子突然変異試験 (in	細菌 ( <i>E. coli</i> : NR3835、KA797、NR3956 ( <i>ung-</i> ), NR5040 ( <i>dcm-</i> ), NR3883 ( <i>recA</i> ))	亜硫酸水素ナトリウム <u>(溶液)</u>	1 M/plate (pH5.2~6.0) 注1) 30分	陰性	Kunz and Glickman (1983) (参照54) 【亜硫酸水素アンモニウム水 59】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
異	in vitro)	酵母 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	亜硫酸ナトリウム	最高用量 5.0%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Litton Bionetics, Inc. (1975) (参照46) 【亜硫酸水素アンモニウム水 51】
		チャイニーズハムスター細胞 (V79株)	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	最高用量 20 mM、15分処理、5 mM、48時間処理 <sup>注1)</sup>	陰性	Mallon and Rossman (1981) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 49、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 54、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		シリアンハムスター胚細胞 (SH E細胞)	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	20 mM、15分処理、5 mM、24時間処理 <sup>注1)</sup>	陰性	Tsutsui and Barrett (1990) ; EFSA (2016) にて引用 (参照55、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 60、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) (AS52 株)	亜硫酸水素ナトリウム (亜硫酸ナトリウム : 亜硫酸水素ナトリウム = 3 : 1) (溶液)	5、10 mM、4時間処理 (pH7.0)	陽性 (代謝活性系非存在下、 <u>5 mM 以上</u> 、用量依存的な増加) <sup>注2)</sup>	Meng 及び Zhang (1999) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 24、56) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31、亜硫酸水素アンモニウム水 61】
		マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y 株)	ピロ亜硫酸ナトリウム (溶液)	最高用量 1,902 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2016) (Covance (2010) を引用) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
						水 31】

- 1 注1) 実施された試験は単用量である。
- 2 注2) Meng 及び Zhang (1999) は、欠失変異が増加しているのは、亜硫酸水素塩の高用量での細胞毒性に
- 3 より生じた DNA 損傷が関与しているものと推定しており、EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモ
- 4 ニウム水 31】もこれに同意している。

6 表 13 染色体異常試験の成績 (*in vitro*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター培養細胞 (Don 細胞)	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 1 mM、26 時間処理	陰性	Abe 及び Sasaki (1977) (参照 57) 【亜硫酸水素アンモニウム水 62】
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞 (CHL 細胞)	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 60 µg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Ishidate ら (1984); EFSA (2016 にて引用) (参照 50、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 55、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞 (CHL 細胞)	無水亜硫酸ナトリウム	最高用量 500 µg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞 (CHL 細胞)	無水亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	最高用量 125 µg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Ishidate ら (1984) (参照 50) 【亜硫酸水素アンモニウム水 55】
		シリアンハムスター胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	最高用量 40 mM、6 及び 24 時間処理 <sup>注 1)</sup>	陰性	Popescu and DiPaolo (1988); EFSA (2016) にて引用 (参照 58、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 63、亜硫酸水素アンモニウム水

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
						<b>31】</b>
		シリアンハムスター胚細胞 (SHE細胞)	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	最高用量 5 mM、24 及び 48 時間処理	陰性	Tsutsui and Barrett (1990) ; EFSA(2016)にて引用 (参照 55、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 60、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		ヒト末梢血リンパ球 (健常者 2 名、性別不明)	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	0.4 mM <sup>注2)</sup> 、48 時間処理	陽性	Bechman and Nordenson (1986) (参照 59) 【亜硫酸水素アンモニウム水 64】
		ヒト末梢血リンパ球 (健常者 4 名、男女 (比率不明))	亜硫酸水素ナトリウム (亜硫酸ナトリウム : 亜硫酸水素ナトリウム = 3 : 1) <sup>注3)</sup> (pH7.0) (溶液)	0、0.05、0.10、0.50、1.00 mM、48 時間処理	陽性 (0.50 ~ <del>1.00</del> mM 以上) -	Meng 及び Zhang (1992) (参照 60) 【亜硫酸水素アンモニウム水 65】

1 注1) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、生理学的限界 10 mM を超える用量  
2 で実施された試験であると指摘している。

3 注2) 実施された試験は単用量である。

4 注3) Meng ら (2004) (参照61) 【亜硫酸水素アンモニウム水 66】は、吸入された二酸化硫黄が水和され  
5 気道で亜硫酸を生成した後、亜硫酸水素塩と亜硫酸塩 (1 : 3 M/M) を形成するとしている。  
6  
7

8 表 14 染色体異常試験の成績 (in vivo)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常	染色体異常	ラット (系統不明、匹数不明) (骨髄細胞)	亜硫酸水素ナトリウム (溶液)	<del>0、1.5、15、</del> 最高用量 150 mg/kg 体重、単回及び 5 日間連続	陰性	Litton Bionetic, Inc. (1972) (参照 62) 【亜硫酸水素ア

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
異常	(in vivo)		<u>液)</u>	経口投与		ンモニウム水 67】
		ラット (系統不明、匹数不明) (骨髄細胞)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	<del>0、30、700、最高用量</del> 1200 mg/kg 体重、経口投与、投与後 6、24、48 時間後に標本作製	陰性	Stanford Research Institute (1972) (参照63) 【亜硫酸水素アンモニウム水 68】
		マウス (NMRI、各群雄 3 匹、雌 3 匹) (骨髄細胞)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	<del>0、最高用量</del> 660 mg/kg 体重 <sup>注)</sup> 、2 回強制経口投与 (投与間隔 5.5 時間) 最終投与 30 分後に標本作製	陰性	Renner 及び Wever (1983) (参照64) 【亜硫酸水素アンモニウム水 69】
		チャイニーズハムスター (各群雄 3 匹、雌 3 匹) (骨髄細胞)			陰性	
		マウス (Swiss、投与群 4 匹、対照群 6 匹) (骨髄細胞)	ピロ亜硫酸ナトリウム <u>(溶液)</u>	<del>0、最高用量</del> 400 mg/kg 体重、1 回経口投与、24 時間後	陰性	Pal 及び Bhunya (1992) ; EFSA (2016) にて引用 (参照65、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 70、亜硫酸水素アンモニウム水 31】

1 注) 原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

2

3 表 15 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (in vitro)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
異常	姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) (in vitro)	チャイニーズハムスター細胞 (Don 細胞)	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 1 mM、26 時間処理	陰性	Abe 及び Sasaki (1977) (参照 57) 【亜硫酸水素アンモニウム水 62】
		チャイニーズハムスター一卵巣細胞	<u>亜硫酸水素ナトリウム (溶液)</u>	0、0.03、0.09、0.27、0.81、2.4、7.3 mM、2 及び 24 時間処理	陽性 (0.09 <del>~7.3</del> mM 以上、用量及び時間依存的な増加)	MacRae and Stich (1979) ; EFSA (2016) にて引用 (参照66、24) 【亜硫酸水素アンモニウム

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常						ム水 71、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		ヒト培養末梢血リンパ球（2名、性別不明）	亜硫酸水素ナトリウム（溶液）	0.4 mM <sup>注1)</sup> 48 時間処理	有意な増加	Bechman and Nordenson（1986）（参照 59）【亜硫酸水素アンモニウム水 64】
		シリアンハムスター胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム（溶液）	0、10、20、40 mM、 15 分処理	陽性（10〜 <del>40</del> mM 以上） <sup>注2)</sup>	Popescu and DiPaolo（1988）；EFSA（2016）にて引用（参照 58、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 63、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		シリアンハムスター胚細胞（SHE 細胞）	亜硫酸水素ナトリウム（溶液）	最高用量 20 mM、 15 分処理	陰性	Tsutsui and Barrett（1990）；EFSA（2016）にて引用（参照 55、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 60、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
	0、0.5、2.0、5.0 mM、24 時間処理			陽性（0.5〜 <del>5.0</del> mM 以上、用量依存的な増加）		
		ヒト培養末梢血リンパ球（4名、男女比不明）	亜硫酸水素ナトリウム（亜硫酸ナトリウム：亜硫酸水素ナトリウム=3：1） (pH7.0) <sup>注3)</sup> (溶液)	最高用量 <del>0、0.05、0.10、0.50、</del> 1 mM、 48 時間処理	陽性（ <u>0.05</u> mM 以上、用量依存的な増加）	Meng 及び Zhang（1992）（参照 60）【亜硫酸水素アンモニウム水 65】
		ヒト末梢血リンパ球（男 2 名・女 2 名）	二酸化硫黄	0、0.1、0.5、1.0ppm 72 時間処理	陽性 <sup>注4)</sup> （0.5 以上）	Uren ら（2014）；EFSA（2016）にて引用（参照 67、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 72、亜硫酸水素アンモニウム水

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
						31】

注1) 実施された試験は単用量である。

注2) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、生理学的限界 10 mM を超える用量で実施された試験であると指摘している。

注3) Meng ら (2004) (参照 61) 【亜硫酸水素アンモニウム水 66】は、吸入された二酸化硫黄が水和され気道で亜硫酸を生成した後、亜硫酸水素塩と亜硫酸塩 (1:3 M/M) を形成するとしている。

注4) 陽性対照群に代謝活性化が必要な薬剤であるシクロホスファミドを使用しているのにも関わらず、実験系が非代謝活性化系のため陽性対照としては不適切であると考えられる。また、陰性対照群の背景データが提示されておらず、試験結果が通常ヒトリンパ球培養で見られる範囲のものか不明である。

表 16 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (*in vivo*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常	姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) ( <i>in vivo</i> )	マウス (NMRI、各群雄 2 匹、雌 2 匹) (骨髄細胞)	ピロ亜硫酸ナトリウム (水溶液)	0、 <del>最高用量</del> 660 mg/kg 体重 <sup>注)</sup> 、1 回強制経口投与 2 時間後	陰性	Renner 及び Wever (1983) (参照 64) 【亜硫酸水素アンモニウム水 69】
		チャイニーズハムスター (各群雄 2 匹、雌 2 匹) (骨髄細胞)			陰性	

注) 原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

表 17 小核試験の成績 (*in vitro*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常	小核試験 ( <i>in vitro</i> )	ヒト培養末梢血リンパ球 (男 2 名・女 2 名)	二酸化硫黄	0、0.1、0.5、1.0ppm 72 時間処理	陽性 (0.5 <del>ppm</del> <sup>注1)</sup> <del>1.0ppm</del> 以上)	Uren ら (2014) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 67、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 72、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		ヒト培養末梢血二核リンパ球 (健常者 4 名、男 2 名・)	ピロ亜硫酸カリウム	0、25、50、100、200 µg/mL	陽性 (24 及び 48 時間処理 : 25 <del>ppm</del> <del>200</del> )	Yavuz-Kocaman ら (2008) ; EFSA (2016) にて引用

		女 2 名)		24 及び 48 時間 処理	µg/mL <u>以上</u> ) 注 2)	(参照68、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 73、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
--	--	--------	--	-------------------	---------------------------	---

1 注 1) 陽性対照群に代謝活性化が必要な薬剤であるシクロホスファミドを使用しているのにも関わらず、実験  
2 系が非代謝活性化系のため陽性対照としては不適切であると考えられる。また、陰性対照群の背景データ  
3 が提示されておらず、試験結果が通常ヒトリンパ球培養で見られる範囲のものか不明である。

4 注 2) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、被験物質、サイトカラシン B、フィ  
5 トヘマグルチニンの同時処理という通常用いない方法で試験が行われていると指摘している。  
6

7 表 18 小核試験の成績 (*in vivo*)

指 標	試験 種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染 色 体 異 常	(in vivo)	マウス (NMRI、各 群雄 3 匹、雌 3 匹) (骨髓細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム (水 溶液)	<del>0、</del> 最高用量 660 mg/kg 体重 <sup>注</sup> 1)、2 回強制経 口投与 6 時間後 (最終 投与 5.5 時間 後)	陰性	Renner 及び Wever (1983) (参照 64) 【亜硫 酸水素アンモニウ ム水 69】
		チャイニーズハム スター (各群雄 3 匹、雌 3 匹) (骨髓 細胞)			陰性	
		マウス (CF1、各 群雌 5 匹、雄 5 匹) (網状赤血球、 骨髓細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム (水 溶液)	0、0.5、1、2 g/kg 体重、1 回 強制経口投与 24 時間後	陽性 <sup>注 2)</sup> (2 g/kg 体 重、網状赤血 球、骨髓細胞)	Carvalho ら (2011) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 43、24) 【亜硫酸水素アン モニウム水 48、 亜硫酸水素アンモ ニウム水 31】

8 注 1) 原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

9 注 2) EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】は、2 g/kg 体重のみでの陽性結果であり、  
10 用量依存性がみられておらず、ギムザ染色法を用いたことから多染性赤血球 (PCE) と正染性赤血球  
11 (NEC) の判別が困難で、骨髓での陰性対照群の PCE/NEC の値 (1.67±0.67) が高い値 (通常は 1 近  
12 辺) を示していること、対照群の背景データが提示されていないこと等を指摘し、この試験は評価に適し  
13 ていないとしている。  
14

1 表 19 優性致死試験の成績 (in vivo)

指 標	試 験 種類	試験対象	被験物質	用量等	試験 結果	参照文献
染色 体 異 常	優性 致死 試験 (in vivo)	SD ラット (匹数 不明)	亜硫酸水 素ナトリ ウム (溶 液)	<del>0、1.5、15、最高用量</del> 150 mg/kg 体重、単 回及び 5 日間連続経口 投与	陰性	Litton Bionetics, Inc. (1972) (参照 62) 【亜硫酸水素ア ンモニウム水 67】
		ラット (系統不 明、匹数不明)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム (溶 液)	<del>0、30、700、最高用 量</del> 1,200 mg/kg 体重、 単回経口投与	陰性	Stanford Research Institute (1972) (参照 63) 【亜硫酸 水素アンモニウム水 68】
				<del>0、30、700、最高用 量</del> 1,200 mg/kg 体重、 反復経口投与	陰性	
SD ラット (雄、 各投与群 20 匹、 対照群 40 匹)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム (溶 液)	<del>0、125、416.7、最高 用量</del> 1,250 mg/kg 体 重/日、10 週間混餌投 与	陰性	Stanford Research Institute (1979) (参照69) 【亜硫酸 水素アンモニウム水 74】		

2  
3  
4  
5

② 参考資料

表 20 の試験については、光照射への防御のない実験条件での試験であるこ  
とから、参考資料として記載する。

事務局より：  
表 20 を参考資料として評価書に記載する理由についてご確認をお願いします。  
現在の記載は、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020) 【追 7】と同様です。

増村専門委員：  
表 20 及び表 21 を参考資料と記載する理由について、元案でよいと考え  
ます。理由追記が必要でしたら、陽性結果の試験だからというのはひとつ  
の理由になると思います。

戸塚専門委員 (再掲)：  
増村先生のご意見に全て賛同いたします。

6

事務局より：

表 20 の Yavuz-Kocaman ら (2008) 【亜硫酸水素アンモニウム水 73】について、48 時間処理の場合も、25 µg/mL 以上で対照群と比較して有意な増加が認められておりますので、試験結果を修正しました。ご確認ください。

1  
2 表 20 染色体異常試験の成績 (*in vitro*) 及び姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験)  
3 の成績 (*in vitro*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	ヒト末梢血リンパ球 (4 名 (男 2 名・女 2 名))	ピロ亜硫酸ナトリウム (溶液)	0、75、150、300 µg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性 (24 及び 48 時間処理 : 75 µg/mL 以上)	Rencuzogullari ら (2001) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 70、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 75、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		ヒト末梢血リンパ球 (-4 名 (男女、各群 2 名))	ピロ亜硫酸カリウム	0、25、50、100、200 µg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性 (24 及び 48 時間処理 : 25 ~ 200 µg/mL 以上、48 時間処理 : 50 ~ 200 µg/mL)	Yavuz-Kocaman ら (2008) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 68、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 73、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
	姉妹染色分体交換試験 ( <i>in vitro</i> )	ヒト末梢血リンパ球 (男 2 名・女 2 名)	ピロ亜硫酸ナトリウム (溶液)	0、75、150、300 µg/mL、 24 及び 48 時間処理	陽性 (24 及び 48 時間処理 : 75 ~ 300 µg/mL 以上)	Rencuzogullari ら (2001) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 70、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 75、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		ヒト末梢血リンパ球 (男 2 名・女 2 名)	ピロ亜硫酸カリウム	0、25、50、100、200 µg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性 (24 及び 48 時間処理 : 25 ~ 200 µg/mL 以上)	Yavuz-Kocaman ら (2008) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 68、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 73、亜硫酸水素アンモニウム水 31】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
						ニウム水 31】

1  
2 表 21 の *in vivo* 試験については、経口投与以外の投与経路によるものである  
3 ことから、参考資料として記載する。

事務局より：

表 21 を参考資料として評価書に記載する理由についてご確認をお願いします。現在の記載は、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】と同様です。

増村専門委員（再掲）：

表 20 及び表 21 を参考資料と記載する理由について、元案でよいと考えます。理由追記が必要でしたら、陽性結果の試験だからというのはひとつの理由になると思います。

戸塚専門委員（再掲）：

増村先生のご意見に全て賛同いたします。

4  
5 表 21 コメントアッセイの成績 (*in vivo*)、染色体異常試験の成績 (*in vivo*)、優  
6 性致死試験の成績 (*in vivo*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
DNA 損傷	コメントアッセイ ( <i>in vivo</i> )	マウス（昆明、各群雌 6 匹、雄 6 匹） （脳・肺・心臓・肝臓・胃・脾臓・胸腺・腎臓の細胞、骨髄細胞）	亜硫酸ナトリウム・亜硫酸水素ナトリウム混合物 (3:1) <u>(溶液)</u>	0、125、250、500 mg/kg 体重、腹腔内投与、1回/日、7日間 24 時間後	陽性 (125 <del>〜500</del> mg/kg 体重 <u>以上</u> )	Meng ら (2004) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 61、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 66、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		マウス（昆明、各群雌 6 匹、雄 6 匹）	二酸化硫黄	0、14、28、56、112 mg/m <sup>3</sup> 、吸入ばく露、6 時間/日、7 日間	陽性 (小腸以外 : 14 <del>〜112</del> mg/m <sup>3</sup> <u>以上</u> )	

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
		(末梢血リンパ球、 脳・肺・肝臓・脾 臓・腎臓・小腸・精 巢の細胞)		最終ばく露直後	陽性 (小 腸：28〜 <del>112</del> mg/m <sup>3</sup> 以上)	Mengら (2005) ; EFSA (2016) にて引 用 (参照71、 24) 【亜硫酸水素 アンモニウム水 76、亜硫酸水素 アンモニウム水 31】
染色体 異常	染色体 異常試 験 ( <i>in vivo</i> )	マウス (Swiss、投与 群各 4 匹、対照群 10 匹) (骨髓細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム (溶 液)	0、200、300、400 mg/kg 体重、1 回腹 腔内投与、24 時間後	陽性 (300 mg/kg 体 重以上)	Pal 及び Bhunya (1992) ; EFSA (2016) にて引 用 (参照 65、 24) 【亜硫酸水素 アンモニウム水 70、亜硫酸水素 アンモニウム水 31】
		マウス (Swiss、投与 群各 4 匹、対照群 10 匹) (骨髓細胞)		0、400 mg/kg 体重、 1 回腹腔内投与、6、 24、48 時間後	陽性 (投与 24 及び 48 時間後)	
		マウス (Swiss、投与 群 4 匹、対照群 10 匹) (骨髓細胞)		0、80 mg/kg 体重、5 回腹腔内投与 (24 時 間間隔)、120 時間後	陽性	
		マウス (Swiss、投与 群 4 匹、対照群 6 匹) (骨髓細胞)		0、400 mg/kg 体重、 1 回皮下投与、24 時 間後	陽性	
染色体 異常	染色体 異常試 験 ( <i>in vivo</i> )	マウス (昆明、各群 雌 4 匹、雄 4 匹) (骨 髄細胞)	二酸化硫 黄	0、7、14、28、56 mg/m <sup>3</sup> 、4 時間/日、7 日間吸入 24 時間後	陽性 (14〜 <del>56</del> mg/m <sup>3</sup> 以上)	Meng 及び Zhang (2002) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 72、24) 【亜硫酸 水素アンモニウ ム水 77、亜硫酸 水素アンモニウ ム水 31】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
染色体異常		ラット（アルビノ、4匹（雄2匹、雌2匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸カリウム	0、150、300、600 mg/kg 体重、単回腹腔内投与 12 及び 24 時間後	陽性（300 <del>及び 600</del> mg/kg 体重以上）	Yavus-Kocaman ら（2008）（参照 68）【亜硫酸水素アンモニウム水 73】
	姉妹染色分体交換試験（SCE 試験）（ <i>in vivo</i> ）	マウス（NMRI、各群雄2匹、雌2匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム（ <u>溶液</u> ）	0、 <del>最高用量</del> 50 mg/kg 体重 <sup>注</sup> 、12 回皮下投与（20 分間隔） 最終終了後	陰性	Renner 及び Wever（1983）（参照 64）【亜硫酸水素アンモニウム水 69】
		チャイニーズハムスター（各群雄2匹、雌2匹）（骨髄細胞）			陰性	
	小核試験（ <i>in vivo</i> ）	マウス（Swiss、投与群各4匹、対照群3匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム（ <u>溶液</u> ）	0、200、300、400 mg/kg 体重、2 回腹腔内投与（24 時間間隔） 最終投与 6 時間後	陽性（300 mg/kg 体重以上）	Pal 及び Bhynya（1992）（参照 65）【亜硫酸水素アンモニウム水 70】
		マウス（昆明、各群雌5匹、雄5匹）（骨髄細胞）	二酸化硫黄	0、14、28、56、84 mg/m <sup>3</sup> 、4 時間/日、7 日間吸入ばく露 24 時間後	陽性（14 <del>84</del> mg/m <sup>3</sup> 以上）	Meng ら（2002）；EFSA（2016）にて引用（参照73、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 78、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
		マウス（NMRI、雄、各群5匹）（骨髄細胞）	亜硫酸ナトリウム	0、250、500、1,000 mg/kg 体重、1 回皮下投与 24 時間後（全群）、 48 時間後（0、1000 mg/kg 群）	陰性	BASF（2008）（非公表）； EFSA（2016）にて引用（参照 24）【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
		マウス (NMRI、投与各群雌 6 匹、雄 6 匹、対照群雌 5 匹、雄 5 匹) (骨髓細胞)	二酸化硫黄	<del>0、1、3、10、最高</del> 用量 30ppm ( <del>0、約 2.7、8、27、約 80</del> mg/m <sup>3</sup> )、4 時間/日、7 日間吸入ばく露 24 時間後	陰性	Ziemann ら (2010) ; EFSA (2016) にて引用 (参照74、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 79、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
	優性致死試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス ((101×C3H) F <sub>1</sub> 、雄)	亜硫酸ナトリウム	<del>0、最高用量</del> 400 mg/kg 体重/日、20 回腹腔内投与 (26 日間で)	陰性	Generoso ら (1978) (参照 75) 【亜硫酸水素アンモニウム水 80】
				<del>0、最高用量</del> 300 mg/kg 体重/日、38 回腹腔内投与 (54 日間で)	陰性	
		マウス ((101×C3H) F <sub>1</sub> 、雌)		<del>0、最高用量</del> 550 mg/kg 体重/日、単回腹腔内投与	陰性	

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

### ③ 遺伝毒性のまとめ

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び二酸化硫黄の遺伝毒性について以下のとおり評価されている。

「亜硫酸水素ナトリウムに関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験並びに培養細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験では陽性の結果が得られている。亜硫酸水素塩の Ames 試験陽性は、2 次的に起こる酸化的ストレスによる影響が考えられるが、亜硫酸水素塩が DNA のシトシンへの結合を介して脱アミノ化を誘導し、ウラシルへ変換する作用を有することが報告されていることから、復帰突然変異試験の陽性はこの機構によるものも否定ができない。しかしながら、この反応は pH 中性条件下では不安定であり、復帰突然変異試験でも陰性になるとの報告がある。

*in vitro* 突然変異試験、染色体異常試験の陽性に関しては、EFSA の見解で

1 は、亜硫酸水素ナトリウムによる培地等の酸性化によるものとされているが、  
2 亜硫酸水素塩は中性条件下で放出する・SO<sub>3</sub>ラジカル作用により DNA 鎖を  
3 切断することも報告されており、この影響も否定できない。

4 また、ピロ亜硫酸ナトリウムに関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験  
5 で陽性の結果が得られている。経口投与で行われた *in vivo* コメット及び小核  
6 試験で陽性の結果が得られている。ピロ亜硫酸ナトリウムは加水分解を受け  
7 亜硫酸水素ナトリウムを生じることから、これらの陽性結果は上述のメカニ  
8 ズムによるものと考えられる。EFSA (2016) は、復帰突然変異試験に関し  
9 て、使用された菌株が一般的ではないことや陽性対照群が設定されていない  
10 こと等を指摘するとともに、*in vivo* コメット及び小核試験に関して、非常に  
11 高い最高用量のみで陽性となっていることや試験法が適切でないことなどを  
12 指摘している。

13 一方、適切な条件下で試験された *in vivo* 経口投与の小核試験及び染色体異  
14 常試験では陰性の結果が得られている。

15 これらの結果を踏まえると、*in vitro* 試験で検出された遺伝毒性が生体内で  
16 発現する可能性は低く、生体内では問題にならないと考えられた。

17 さらに、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」は、発酵前あるいは発酵中  
18 の果汁やマストに添加され、本品目から生じた二酸化硫黄は、水と反応して  
19 亜硫酸を生じ、有害微生物の増殖防止及び酸化防止の効果を発揮しつつ大気  
20 中に揮散又は酸化により徐々に消失することが想定される。

21 したがって、本委員会としては、亜硫酸水素ナトリウム及びピロ亜硫酸ナ  
22 トリウムは *in vitro* 試験では遺伝毒性を示す結果が一部存在するものの、適切  
23 な条件下で試験された *in vivo* 経口投与の小核試験及び染色体異常試験では陰  
24 性の結果が得られていることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は  
25 ないと判断した。」(参照 41)【追 7】

26  
27 本専門調査会は、上記の評価以降の新たな知見は提出されておらず、亜硫  
28 酸塩等には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

29  
事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】は、ぶどう酒の  
製造に用いる果汁及びぶどう酒(発酵が終了したものを除く。)を使用対象食品  
とし、発酵助成剤、保存料、酸化防止剤として使用される「亜硫酸水素アンモ  
ニウム水」を評価したものです。

この評価以降の新たな知見は提出されておられません。

本評価書における本専門調査会の判断についてご確認、ご検討をお願いしま

す。

増村専門委員：

遺伝毒性のまとめについて、評価の一貫性の観点から本評価書での判断に同意します。

戸塚専門委員（再掲）：

増村先生のご意見に全て賛同いたします。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

## (2) 急性毒性

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムを被験物質とした急性毒性試験に係る表 22 の知見が検討されている（参照）【追 7】。同評価書以降の新たな知見は提出されていない。

表 22 急性毒性試験の成績

動物種 (性別)	被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		参照文献
			二酸化硫黄としての値 <sup>注)</sup>	
ラット (雌雄)	亜硫酸ナトリウム	3,160	1,610	EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】
ウサギ (不明)	亜硫酸ナトリウム	—	600~700	JECFA (1987) 及び EFSA (2016) (Rost 及び Franz (1913) を引用) (参照 76、24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 24、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
ラット (雌雄)	亜硫酸水素ナトリウム (飽和溶液)	雄：1,160 雌：1,540	雄：714 雌：948	BASF (1982b、c) (非公表)；EFSA (2016) にて引用 (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】
ラット (不明)	ピロ亜硫酸ナトリウム (溶液)	3,200	2,160	BASF (1973a) (非公表)；EFSA (2016) にて引用 (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】
ラット (不明)	ピロ亜硫酸カリウム	2,300	1,330	BASF (1973b) (非公表)；EFSA (2016) にて引用 (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

8 注) 本専門調査会において、ラットについては第 9 版食品添加物公定書付録 原子量表をもとに二酸化硫黄と  
9 しての値に換算した。

10  
11

## (3) 反復投与毒性

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】で評価されている

知見については、黒字で記載しています。同評価書に記載のない文献や内容について、青字で追記しました。

① ブタ 48 週間経口投与試験 (Til ら (1972) ; JECFA (1987) 及び EFSA (2016) にて引用)

ランドレース種ブタ (雌雄、各群 20 頭) に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 23 のとおりの用量設定で、15 週間又は 48 週間混餌投与する試験が実施されている。別途、摂餌量を同じにした同種ブタ (雌雄、各群 15 頭) に、0 (対照群) 及び 2.0% (亜硫酸の消失を考慮した用量として 1.72%) のピロ亜硫酸ナトリウムを 18 週間混餌投与する試験が実施されている。これらの試験は、ピロ亜硫酸ナトリウム添加において生じる、飼料中での分解によるチアミン欠乏の抑制を目的に、全群に対して基礎飼料にチアミンを添加している。

表 23 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0
亜硫酸の消失を考慮した用量 (%) <sup>注1)</sup>	0	0.06	0.16	0.35	0.83	1.72
亜硫酸の消失を考慮した用量 (%) を mg/kg 体重/日に換算 (二酸化硫黄として) (mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>	0	12	32	71	170	350

注 1) Til ら (1972) により、飼料貯蔵後のピロ亜硫酸残留率から換算された。(参照 77) 【亜硫酸水素アンモニウム水 84】

注 2) 本専門調査会において、ブタ平均体重 100 kg、平均摂餌量 3 kg/日として、第 9 版食品添加物公定書付録 原子量表をもとに二酸化硫黄としての値に換算した。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

表 24 毒性所見

投与群	毒性所見
	雌雄
2.0% (1.72%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加の有意な抑制 (ただし、別途実施の 18 週間混餌投与試験では成長率に影響なし)</li> <li>・ 肝臓の脂肪貪食クッパー細胞増加</li> </ul>
1.0% (0.83%) 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胃 (幽門部、噴門部) で粘膜ヒダの発生及び部分的に乳頭状又は敷石状変化、盲腸粘膜の黒色化。</li> <li>・ 組織学的には、胃 (幽門部、噴門部) の粘液腺及び表層上皮の過形成、食道の上皮内小膿瘍及び好中球浸潤を伴う上皮過形成、盲腸の</li> </ul>

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・尿及び肝臓中のチアミン量が量依存的に減少したが、チアミン無添加の基礎飼料を与えた群（別実験）と比べてチアミン量が低かったのは 2.0%投与群のみであった。
- ・盲腸のマクロファージ浸潤は 0.5%群の 1 例にも認められた。
- ・1.0%以上の投与群において、心臓、腎臓及び脾臓の相対重量のみが増加した。
- ・2.0%投与群において、肝臓の相対重量のみが増加した。

なお、試験終了時の血液検査及び便潜血検査において、投与群と対照群の間に投与物質に起因する又は明らかな差はなかった。

Til ら（1972）は、亜硫酸の NOEL を 0.35%投与群<sup>16</sup>としている。（参照 77）

【亜硫酸水素アンモニウム水 84】

EFSA（2016）は、JECFA（1987）<sup>17</sup>を引用し、NOAEL を 0.35%投与群<sup>16</sup>における 72 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）<sup>18</sup>としている。（参照 24）

【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

本専門調査会としては、1.0%以上の投与群で軽度の胃及び食道の所見が認められたことから、ピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 0.5%投与群から算出した 71 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）と判断した。

## ② ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験（Til ら（1972）；JECFA（1987）及び EFSA（2016）にて引用）

Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 25 のとおりの用量設定で、3 世代にわたり 2 年間（104 週間）混餌投与する試験が実施されている。この試験は、ピロ亜硫酸ナトリウム添加において生じる、飼料中での分解によるチアミン欠乏の抑制を目的に、全群に対して基礎飼料にチアミンを添加している。

表 25 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0
----------	---------	-------	------	-----	-----	-----

<sup>16</sup> 飼料貯蔵後のピロ亜硫酸残留率から換算された、亜硫酸の消失を考慮した用量

<sup>17</sup> JECFA（1987）は、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOEL を 0.25%投与群としている（参照 76）  
【亜硫酸水素アンモニウム水 24】。

<sup>18</sup> JECFA（1987）により、ピロ亜硫酸ナトリウムから生じる二酸化硫黄を 67.39%、ブタ平均体重 100 kg、平均摂餌量 3 kg/日として換算されたとしている。（参照 24）【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

mg/kg 体重/日に換算（二酸化硫黄として）（mg/kg 体重/日） <sup>注)</sup>	0	37	75	150	300	600
---	---	----	----	-----	-----	-----

注) Til ら (1972) による換算値 (参照78) 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

各投与群で認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

表 26 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2.0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>便潜血 (100%) (全世代)</li> <li>腺胃部粘膜の限局性肥厚 (隆起) 及び少量の赤茶色物質 (全世代)</li> <li>前胃及び腺胃の過形成又は炎症性変化 (全世代)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の僅かな減少 (F<sub>0</sub> 世代)</li> </ul>
1.0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>便潜血 (13~60%) (全世代)</li> <li>腺胃部粘膜の限局性肥厚 (隆起) 及び少量の赤茶色物質 (全世代)</li> <li>前胃及び腺胃の過形成又は炎症性変化 (全世代)</li> </ul>	
0.5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>前胃の上皮過形成 (F<sub>2</sub> 世代)</li> </ul>	

そのほか、以下の所見が認められた。

- 0.125%以上の投与群及び 0.25%以上の投与群における、それぞれ尿及び肝臓中のチアミン量の用量依存的な減少。
- 0.125%投与群 (雄) における、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)<sup>19</sup>活性の有意な低下。
- 0.25%投与群 (雌) 及び 0.5%投与群 (雄) においても、投与 32 週目に限って、10%の割合で便潜血が認められた。

なお、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

Til ら (1972) は、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 0.25%投与群とし、亜硫酸の消失を考慮して 72 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) としている。(参照 78) 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

EFSA (2016) は、Til ら (1972) の設定した NOAEL を支持している。(参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

JECFA (1987) は、本試験における NOEL を 0.25%投与群としている。(参照 76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 24】

本専門調査会としては、0.5%以上の投与群において胃の病理所見及び便潜

<sup>19</sup> 原著においては、"glutamic-pyruvic-transaminase"と記載されている。

1 血の所見が認められたことから、本試験における反復投与毒性に係るピロ亜  
2 硫酸ナトリウムの NOAEL を 0.25%投与群から算出した 72 mg/kg 体重/日  
3 (二酸化硫黄として) と判断した。

4  
5 ③ ラット 8 週間及び 12 週間経口投与試験 (Beems ら (1982) ; JECFA (1987)、  
6 EFSA (2016) にて引用) **新規**

7 Wistar ラット (Cpb:WU。性別及び匹数不明) に、ピロ亜硫酸ナトリウム  
8 を 0、4 又は 6%添加した餌を 8 週又は 12 週にわたって投与して剖検し、胃  
9 部の障害について病理組織変化を評価する試験が実施されている。

10 また、Wistar ラット (Cpb:WU。性別及び匹数不明) に、別途、ピロ亜硫  
11 酸ナトリウムを 0 又は 6%添加した餌を 4、7、14、21 又は 28 日間投与して、  
12 胃部の病理組織変化を経時的に観察する試験が実施されている。

13 上記両試験では、ピロ亜硫酸ナトリウムの添加によって生じる飼料中チア  
14 ミンの分解による欠乏を考慮して、全群に対して基礎飼料に 50 mg/kg の割合  
15 でチアミンを添加している。

16  
17 表 27 用量設定

用量設定 (%) <sup>注1)</sup>	0 (対照群)	4 <sup>注2)</sup>	6
-------------------------	---------	------------------	---

18 注1) 摂餌量及び体重不明のため、体重当たりの投与量換算はしていない。

19 注2) 4、7、14、21 又は 28 日間投与した試験ではこの群の設定はない。

20  
21 その結果、6%群の 12 週投与では、胃底部粘膜に胃底腺の過形成が散在性  
22 に認められた。この領域には、脂肪、グリコーゲンー及び粘液を欠くペプシ  
23 ノーゲン顆粒を多く含む腫大した主細胞が見られた。経時的な観察の結果か  
24 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  
25 察された。また、同部位には腺管の拡張も認められた。これらは淡明で大型、  
26 まれに細胞内粘液を含む立方上皮に縁取られていた。

27 Beems ら (1982) は、特殊染色及び免疫組織化学並びに電子顕微鏡による  
28 検査の結果、亜硫酸塩は、過活動主細胞によってできた過形成胃底腺と脱分  
29 化した低活性の主細胞による腺管の拡張の両方を誘発する可能性があるとの  
30 結論を出した。ただし、亜硫酸塩がこれらの変化を誘発するメカニズムは不  
31 明であるとしている。(参照 24、79、76) 【66 (亜硫酸水素アンモニウム水  
32 31), 86, 116 (亜硫酸水素アンモニウム水 24)】

33 事務局より：

本知見は、最高用量 (6%群) では投与の影響があるようですが、4%群から影響  
が出ているのか不明であり、統計処理もされておられません。本知見の取扱い (参

考資料として評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

横平専門委員：

本知見の結果のメカニズムは不明としていますが、これによる将来的な有害性についても不明な印象です。反応性の変化で将来の腫瘍性変化につながるかどうかは不明です。一方で、安全性が担保できないので、6%は毒性的な変化を誘発する可能性があるとしてよいのではないかと思います。

事務局コメントの「4%群から影響が出ているのか不明であり、統計処理もされておられません。」を付記した上で参考資料としてはどうかと思います。体重あたり（本ラットの平均値等を用いる）の推定摂取量も概算すると他の文献と比較しやすいと思いますが、これまでの添加物評価書で混在しているならこのままで構いません（以下も複数箇所指摘させていただいていますが、前例がないならこのままで構いません）。

事務局より：

体重当たりの推定摂取量への概算について、これまでの添加物評価書では、NOAEL を記載する際は、%の単位で用量設定されている場合でも、原則として mg/kg 体重/日に換算した用量を記載するようしてきました。

換算した用量を記載している前例としては「次亜臭素酸水（第二版）」（2018）【追 15】があり、JECFA で用いられている換算値（IPCS:EHC240）を用いて摂取量を推定しています。

なお、NOAEL の記載がなく換算値を記載していない前例としては「硫酸銅」（2022）【追 11】があります。

高須専門委員：

本知見は亜硫酸塩誘発胃病変の発生メカニズムを明らかにすることを目的に、胃病変を形態学的に解析した実験ですので、胃病変の詳細な解析は実施されていますが、発生頻度や用量での比較は行われていないようです。従って、NOAEL を求める試験としては適さないと考えます。しかし、発生機序に関する知見としては参考資料として記載する意味はあると考えます。

体重当たりの推定摂取量の概算に関しては、他文献との比較という観点ではわかりやすいと考えますが、基本的には原則通りの整理でよろしいかと存じます。

高橋専門参考人：

試験に使用した動物数、病変の発生頻度は不明で、統計学的処理もされていないなど不備な点が多く、病変発生の作用機序も不明です。NOAEL 設定はできませ

んが、胃病変の組織変化は比較的詳細に記載されている点で、参考文献として記載する意義はあるように思います。

④ 亜硫酸酸化酵素欠損ラット8週間飲水投与試験 (Hui (1989) ; JECFA (2000)、EFSA (2016) にて引用) **新規**

正常SDラット及びタングステン酸ナトリウムで亜硫酸酸化酵素を欠損処置したSDラット(亜硫酸酸化酵素欠損ラット) ~~亜硫酸酸化酵素欠損SDラット~~ (雌、8匹/群) に、表28のとおり、ピロ亜硫酸ナトリウムを二酸化硫黄として0、7、70又は350・175 mg/kg 体重/日添加した水を、8週間(350・175 mg/kg 体重/日群にあつては、350 mg/kg 体重/日を3週間投与した後、175 mg/kg 体重/日を5週間投与) にわたって飲水投与した後、剖検し、毒性を評価する試験が実施されている。この試験では、ピロ亜硫酸ナトリウム添加によって生じる飼料中チアミンの分解による欠乏を考慮して、ピロ亜硫酸ナトリウム投与群に対して基礎飼料に50 mg/kgの割合でチアミンを添加している。

表28 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日) <sup>注1)</sup>	0 (対照群)	7	70	350・175 <sup>注2)</sup>
----------------------------------	---------	---	----	------------------------

注1) 二酸化硫黄としての量

注2) 350 mg/kg 体重/日を3週間投与した後、175 mg/kg 体重/日を5週間投与

その結果、正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットの350・175 mg/kg群でのみ前胃及び腺胃に病変が認められた。主な病変は、角化亢進(前胃)、腺管の拡張等であり、その変化は亜硫酸酸化酵素欠損ラットでは、主細胞の肥大や増生(腺胃)を伴い、より明らかであった。以上の結果から、Hui (1989) は、ピロ亜硫酸ナトリウムのNOAELを正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットともに70 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として)としている。(参照80) **【87】**

EFSA (2016) は、上記投与用量70 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として)を本試験のNOAELと評価している(参照24) **【66(亜硫酸水素アンモニウム水31)】**

事務局より：

Hui (1989) **【87】** は、正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットにおけるピロ亜硫酸ナトリウム投与の影響を比較することを目的としたものです。本知見の取扱い(参考資料として評価書に記載するか否か)についてご検討をお願いします。なお、正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットのいずれも最高用量では投与の影響が認められています。

横平専門委員：

胃の変化を説明している有用な補助的文献と考えます。参考資料としてはどうでしょうか。本文献から NOAEL の設定は困難と感じます。

高須専門委員：

本知見では亜硫酸塩の毒性に関する亜硫酸酸化酵素の役割を検討しています。本試験の目的や解析内容から NOAEL の設定に適さない試験と考えます。

一方、胃病変の発生機序に関する文献としては意味があると考えます。上記の「③ラット 8 週間及び 12 週間経口投与試験」とあわせて、亜硫酸塩の NOAEL 等を判断する試験としては適さないものの、亜硫酸塩誘発胃病変を詳細に解析することを目的とした試験であることを理由に参考文献とするのはいかがでしょうか。

高橋専門参考人：

Beems らの論文と同様に、正常 SD ラットにおける病変発生頻度は不明で統計学的処理もされておらず、NOAEL の設定は困難ですが、胃病変の病理組織学的変化について記載されており、参考資料として記載するのが良いと思います。

1

高須専門委員：

この実験ではタングステン酸ナトリウムを処置することにより亜硫酸酸化酵素を欠乏させたラットを使用しています。特殊な系であることから少し説明を加えた方がいいと思います。

「タングステン酸ナトリウムで亜硫酸酸化酵素を欠損処置した SD ラット（亜硫酸酸化酵素欠損ラット）」とするのはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。

2

3 (4) 発がん性

4

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】で評価されている知見については、黒字で記載しています。同評価書に記載のない文献や内容について、青字で追記しました。

5

① マウス2年間発がん性試験 (Tanaka ら (1979) ; JECFA (1983 及び 1987) 並びに EFSA (2016) にて引用)

ICR マウス (雌雄、各群 50 匹) に、ピロ亜硫酸カリウムを表 29 のとおり投与群を設定して、2年間飲水投与する試験が実施されている。

表 29 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	1	2
mg/kg 体重/日に換算 <sup>注1)</sup> (mg/kg 体重/日)	0	1,500	3,000
mg/kg 体重/日に換算 (二酸化硫黄として) (mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>	0	432	864

注1) FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) による換算値 (参照81) 【亜硫酸水素アンモニウム水 86】

注2) 本専門調査会において、第9版食品添加物公定書付録 原子量表を基に二酸化硫黄としての値に換算した。

その結果、腫瘍ごとの発生率及び全腫瘍の発生率は、投与群と対照群の間に有意差はなかった。

なお、投与後 180 日の生存率に投与の影響は認められなかった。

Tanaka ら (1979) は、ピロ亜硫酸カリウムがマウスにおいて発がん性を示さないことが推察されるとしている。(参照82) 【亜硫酸水素アンモニウム水 87】

JECFA (1983 及び 1987) は、腫瘍発生率について、投与群と対照群に差は見られなかったとしている。(参照 81、76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 86、亜硫酸水素アンモニウム水 24】

本専門調査会としては、本試験における条件下でピロ亜硫酸カリウムのマウスにおける発がん性は認められないと判断した。

② ラット2年間発がん性試験 (Feron 及び Wensvoort (1972) ; EFSA (2016) にて引用) **新規**

Wistar ラット (雌雄、各群の匹数不明) に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 29 のとおり投与群を設定して、2年間混餌投与して胃の病理変化を評価する試験が実施されている。この試験では、亜硫酸ナトリウム添加によって生じる飼料中チアミンの分解による欠乏を考慮して、全群に対して基礎飼料に 50 mg/kg の割合でチアミンを添加している

表 30 用量設定<sup>注)</sup>

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.125	0.25	0.5	1	2
----------	---------	-------	------	-----	---	---

注) ラット体重、摂餌量不明のため摂取量換算値不明

1           その結果、前胃においては、0.5%以上の投与群で、腺胃境界縁の隆起及び  
2 肥厚（角化亢進及び表皮肥厚）が著明で粘膜下層には軽度の慢性炎症性細胞  
3 浸潤が認められた。腺胃においては、1%以上の投与群で、胃底線の過形成並  
4 びに粘膜固有層～粘膜下層の軽度の慢性炎症性細胞浸潤が認められた。2%投  
5 与群の 30%には、ごく軽度の萎縮性胃炎が認められ、この萎縮性胃炎では炎  
6 症性変化よりも粘膜の萎縮が顕著であり、数例では細胞異型を示さない腺の  
7 粘膜下層への嚢胞状増生も認められた。なお、胃の幽門部を損傷しているこ  
8 とを示す証拠はなかった。

9           Feron 及び Wensvoort（1972）は、萎縮性胃炎を呈したラットの数例で認  
10 められた嚢胞状に拡張した腺の粘膜下層への増生については、萎縮性胃炎に  
11 おける一般的な所見であり、粘膜腺の腫瘍性増生を示すものではないとして、  
12 これらの病理組織検査結果から被験物質が胃の腫瘍形成を誘発する証拠は見  
13 られなかったと結論している。（参照83）【151】

14           EFSA（2016）は、顕微鏡検査の結果から、胃に腫瘍が形成された証拠は  
15 なかったとしている（参照 24）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】。

16           本専門調査会としては、本試験における条件下でピロ亜硫酸ナトリウムの  
17 ラットにおける発がん性は認められないと判断した。

事務局より：

ピロ亜硫酸ナトリウムを被験物質とした発がん性試験については、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、後記③ ラット2年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験（Til ら（1972））【亜硫酸水素アンモニウム水 85】が評価されています。

横平専門委員：

知見の取扱いについて、特に意見はございません。事務局の評価書案に賛同します。

また、最高用量の 2%における体重あたりの摂取量を概算すると他の知見との比較が行いやすいと思います。

事務局より（再掲）：

体重当たりの推定摂取量への概算について、これまでの添加物評価書では、NOAEL を記載する際は、%の単位で用量設定されている場合でも、原則として mg/kg 体重/日に換算した用量を記載するようになっています。

換算した用量を記載している前例としては「次亜臭素酸水（第二版）」（2018）【追 15】があり、JECFA で用いられている換算値

(IPCS:EHC240) を用いて摂取量を推定しています。

なお、NOAELの記載がなく換算値を記載していない前例としては「硫酸銅」(2022)【追 11】があります。

高須専門委員：

この実験では胃以外の組織の解析が行われていませんので、本知見からピロ亜硫酸ナトリウムの発がん性を判断するのは難しいと考えます。一方、胃は亜硫酸塩の毒性標的であることから、胃の発がん性がないという情報は重要であると考えますので、参考資料とするのはいかがでしょうか。

高橋専門参考人：

2年間実施した試験ではあるものの使用した動物数は不明であり、全身臓器を対象とした検討はされていません。胃における所見のみが記載されていますが、病変の発生頻度は不明です。得られる情報が極めて限定的ですが、Beems, Hui らが報告している胃病変が将来的には腫瘍に進展する可能性は低い、という情報が得られる点では意義がある文献と考えられ、参考資料として記載するのが良いと思います。

横平専門委員：

参考資料とすることに同意いたします。確かに、原著【151】において、データが不足していると思います。

③ ラット2年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験 (Til ら (1972) ; JECFA (1987) 及び EFSA (2016) にて引用) (再掲 (3) ②)

Wistar ラット (雌雄、各群 20 頭) に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 31 のとおりの用量設定で、3 世代にわたり 2 年間 (104 週間) 混餌投与する試験が実施されている。この試験は、ピロ亜硫酸ナトリウム添加において生じる、飼料中での分解によるチアミン欠乏の抑制を目的に、全群に対して基礎飼料にチアミンを添加している。

表 31 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0
mg/kg 体重/日に換算 (二酸化硫黄として) (mg/kg 体重/日) 注)	0	37	75	150	300	600

注) Til ら (1972) による換算値 (参照 78) 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

その結果、以下の所見が認められた。

- ・雄において、肺のリンパ網内系腫瘍<sup>20</sup>の発生数が用量依存的に減少した。
- ・対照群において、甲状腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生率が低かった。

なお、そのほかの臓器、組織における腫瘍の数、分布、種類において被験物質投与に関連する影響は認められなかった。

Til ら (1972) は、甲状腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生については、使用した動物種において通常見られる数と同等であるとし、本試験において、亜硫酸塩類に起因する発がん性の影響は見られなかったとしている。(参照 78) 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

JECFA (1987) は、本試験において、どの部位においても腫瘍発生率は増加しなかったとしている。(参照 76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 24】

EFSA (2016) は、ピロ亜硫酸ナトリウムの発がん性の影響は示されなかったとしている。(参照 76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

本専門調査会としては、本試験における条件下でピロ亜硫酸ナトリウムのラットにおける発がん性は認められないと判断した。

#### ④ ラット 32 週間発がん性試験 (Takahashi ら (1986) ; JECFA (2000) にて引用) **新規**

Wistar ラット (雄、各群 10~30 匹) に、表 32 のとおり、イニシエーション処理として N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG : 100 mg/L) 及び 10%塩化ナトリウム、プロモーション処理として 1%ピロ亜硫酸カリウムをそれぞれ摂取させる二段階発がん性試験が実施されている。

表 32 用量設定

群	匹数	イニシエーション段階： (8 週間)	プロモーション段階： (32 週間)
1 群	30	MNNG (100 mg/L) を添加した水 10%塩化ナトリウムを添加した標準飼料	無処理 <sup>注)</sup>
2 群	19	MNNG (100 mg/L) を添加した水 10%塩化ナトリウムを添加した標準飼料	1%ピロ亜硫酸カリウムを添加した水 標準飼料

<sup>20</sup> 原著において、Lung の項に“Malignant lymphoreticular tumour”と記載されている。

3群（対照群）	10	無処理 <sup>注)</sup>	1%ピロ亜硫酸カリウムを添加した水 標準飼料
---------	----	-------------------	---------------------------

1 注) MNNG 無添加の水及び標準飼料を摂取。

2  
3 その結果、1群及び2群では、腺胃の幽門領域及び十二指腸に腺癌が認め  
4 られた。腺胃の幽門腺領域の腺癌は、1群と比較して2群では発生率が有意  
5 に増加した。3群（対照群）では腫瘍の発生は認められなかった。

6  
7 そのほか、2群及び3群（対照群）では、胃底腺の頸粘液細胞（副細胞）  
8 数の明らかな増加を伴うびまん性の深い胃小窩が認められた。

9 Takahashi ら（1986）は、本試験結果を踏まえ、ピロ亜硫酸カリウムが発  
10 がんプロモーション作用を有する可能性があるとしているが、そのメカニズ  
11 ムについては胃の刺激や粘膜の障害により間接的に促進されるかは不明であ  
12 るとしており（参照84）【129】、JECFA（1999）は、当該結果をそのまま引  
13 用している。（参照85）【117（亜硫酸水素アンモニウム水 26）】

14 事務局より：

Takahashi ら（1986）【129】は、二段階発がんのプロモーション作用を  
検討した試験です。本知見の取扱い（参考資料として評価書に記載するか  
否か）についてご検討をお願いします。

横平専門委員：

イニシエーション処理された実験なので、その結果が直接評価書に反映  
されるものではありませんが、「腺胃の幽門腺領域の腺癌は、1群と比較し  
て2群では発生率が有意に増加した」という結果について、対象物質によ  
る発がんプロモーション作用の可能性があり、重要な知見としますので  
参考資料としてはどうでしょうか。

また、他の知見と比較しやすいように、1%の添加水の体重あたり摂取量  
を概算してはどうでしょうか。

事務局より（再掲）：

体重当たりの推定摂取量への概算について、これまでの添加物評価書で  
は、NOAEL を記載する際は、%の単位で用量設定されている場合でも、原  
則として mg/kg 体重/日に換算した用量を記載するようにしてきました。

換算した用量を記載している前例としては「次亜臭素酸水（第二版）」  
（2018）【追 15】があり、JECFA で用いられている換算値

(IPCS:EHC240) を用いて摂取量を推定しています。

なお、NOAELの記載がなく換算値を記載していない前例としては「硫酸銅」(2022)【追 11】があります。

高須専門委員：

本知見は、二段階発がんのプロモーション作用を検討した実験であることから発がん性の評価に用いることは適当でないと考えます。しかしながら、ピロ亜硫酸カリウムが胃において発がんプロモーション作用を有している可能性を示していることから、評価書には参考資料として記載するのが適当と考えます。

参考資料とする理由としては、「本知見は二段階発がんモデルを用いた検討であるため亜硫酸塩の発がん性評価に用いることはできないものの、ピロ亜硫酸カリウムの胃発がんプロモーション作用を検討した知見であるため、発がん性の参考資料として記載する。」というのはいかがでしょうか。

高橋専門参考人：

発がん性試験とは異なりますが、一定の知見が得られることから、参考資料として記載するのが良いと思います。

1  
2  
3

## (5) 生殖発生毒性

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】で評価されている知見については、黒字で記載しています。同評価書に記載のない文献や内容について、青字で追記しました。

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

### ① ラット 4 世代生殖毒性試験 (Jaulmes (1964) ; JECFA (1987) にて引用) **新規**

ラット (雌雄同数、各群 20~30 匹) に、亜硫酸塩を表 33 の用量でワインに添加する又は水に溶解したものを投与し、4 世代にわたり影響を測定する試験が実施されている。投与期間は 1 世代目の雌には 4 か月、雄には 6 か月、また、2 世代目以降は 1 年間であった。対照群には同量の水が投与された。

表 33 用量設定

投与群設定	0 (対照群)	ワイン摂取群 1	ワイン摂取群 2	水溶液摂取群 <small>注 2)</small>
-------	---------	----------	----------	----------------------------

二酸化硫黄としての 添加量 (mg/L) <small>注1)</small>	0	105	450	450
--	---	-----	-----	-----

注1) 投与容量、動物の体重の記載がなく摂取量不明

注2) ピロ亜硫酸カリウム水溶液

その結果、体重増加、タンパク質利用効率、タンパク質の生物価及び生殖能に影響は認められず、臓器重量及び臓器の肉眼的及び組織学的観察においても異常は認められなかった。観察された唯一の変化は肝薄片を用いて *in vitro* で検討した組織呼吸率のわずかな低下であったとされている。なお、JECFA (1987) は、この結果を Personal communication として引用している。(参照 76) 【116 (亜硫酸水素アンモニウム水 24)】

事務局より：

Jaulmes (1964) は、JECFA (1987) 【116】において、著者の私信 (Personal communication) として引用されています。本知見の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。なお、原著論文 (Jaulmes (1964)) は提出されておりませんので、現在の評価書案は、JECFA (1987) の記載を基に作成しております。

北條専門委員：

当該知見について、ワイン摂取の2用量群ではワイン成分の投与に対する影響の有無が不明確で評価対象の試験群としては不適格と判断される。その結果、試験群としては水溶液摂取の1用量群のみが残るので、NOAELの判断はできないと考える。また、特段評価に必要な情報が得られるものではないと判断される知見であるので、評価書案に記載は不要と思われる。

田中専門委員：

personal communication であり、何かの判断をするにはデータが不十分 (また、試験計画が多世代生殖発生毒性試験かどうか判断できません) ですので、記載する必要はないと思います。

② ラット二世代生殖毒性試験 (Cluzan ら (1965) ; JECFA (1983) 及び EFSA (2016) にて引用) **新規**

Wistar ラット (雌雄、各 80 匹、28~32 日齢) に、ピロ亜硫酸カリウム水溶液 1.2 g/L (二酸化硫黄として 700ppm 相当) を表 34 のとおり投与群を設定して、20 か月摂取させる試験が実施されている。供試動物のうち、100 匹 (1 群雌雄各 25 匹) は投与終了時に血液学的検査及び病理検査を実施し、

1 一部の雌については、1 群 21～22 匹を同群雄と交配して二世代にわたり投  
2 与して生殖毒性を評価した。投与は二世代目の児動物の離乳後 3 か月まで継  
3 続した。

4  
5 表 34 用量設定

用量設定 (ppm : 二酸化硫黄として)	0 (対照群) <sup>注1)</sup>	700
mg/kg 体重/日に換算 (二酸化硫黄として) <sup>注2)</sup>	0	雄 29～58 雌 40～78

6 注 1) 蒸留水投与

7 注 2) Cluzan ら (1965) が摂取した水溶液量から算出した

8  
9 その結果、以下の所見が認められた。

- 10 ・血液学的検査について、700ppm 投与群の雄では、対照群と比べて白血  
11 球数の有意な増加  
12 ・臓器重量について、700ppm 投与群の雌では、脾臓の重量に有意な増加

13 なお、700ppm 投与群のピロ亜硫酸カリウム水溶液の摂取量は対照群の飲  
14 水量と同等であり<sup>21)</sup>、また、体重増加量、摂餌量、一般状態、骨髄、組織の病  
15 理組織学的検査及び死亡率等からは被験物質投与に関連した毒性影響は認め  
16 られず、対照群及び 700ppm 投与群ともに肝臓においてごく軽度の脂肪化が  
17 認められたが、その程度及び発現頻度に差はなかった。

18  
19 また、二世代生殖試験の結果、以下の所見が認められた。

- 20 ・700ppm 投与群の同腹児数について、第一世代及び第二世代ともに、対  
21 照群と比べて減少しており、第一世代では有意な差が認められた。  
22 ・700ppm 投与群の同腹中の雄の比率について、第一世代及び第二世代と  
23 もに対照群と比べて低く、第二世代では有意な差が認められた。  
24 ・700ppm 投与群の新生児の 3 か月までの体重増加量について、対照群と比  
25 べて雌雄ともにほとんど差はなかった。

26  
27 Cluzan ら (1965) らは、この試験による NOAEL は雄のピロ亜硫酸カリウ  
28 ム 50 mg/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  
29 29 mg/kg 体重/日に相当するとしている。(参照 86) 【85、85-1、85-2】

30 EFSA (2016) は、本研究について、試験された用量群が 1 つだけであり、  
31 研究の報告も限定的であったと指摘している。(参照 24) 【66 (亜硫酸水素ア  
32 ンモニウム水 31)】

<sup>21)</sup> ピロ亜硫酸溶液の二酸化硫黄量の変化の測定は行われていない。

事務局より：

Cluzan ら (1965) について、EFSA (2016) 【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】は、用量群が1つだけであり、研究の報告も限定的であったと指摘しています。

本知見の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

北條専門委員：

当該知見について、試験群としては1用量群のみで、NOAELの判断はできないと考える。また、生殖能に関する情報は同腹児数と性比のみに限られており、評価に必要な情報が得られるものではないと判断される知見であるので、評価書案に記載は不要と思われる。

田中専門委員：

引用文献 85-2) の\*1~\*19の原著が少ないので、評価書案にある内容が完全に正確なのかどうかの判断ができません。評価書案の記載が正確であるとすれば、1用量のみの投与群で、しかも生殖発生毒性評価に十分な結果が得られているとは考え難いため、評価書への記載は不要と思います。

引用文献 85 Cluzan ら (1965) の内容は、生殖発生毒性試験単独の論文ではなく、長期投与の中で生殖も行わせた結果全般をまとめたものではないでしょうか？ですから、白血球数の増加などの血液学的検査結果や脾臓重量増加などの部分は二世代生殖毒性試験としての結果とは言えないのではないのでしょうか。このことも踏まえて、評価書記載不要の判断は変わりません。

2

3

③ ラット発生毒性試験 (Dulak ら (1984)~~†~~; JECFA (1987) 及び EFSA (2016) にて引用) **新規**

4

5

6

7

8

9

10

11

表 35 用量設定

群	亜硫酸酸化酵	飲水	飲水に添加した物質	外因性亜硫酸イオンの平均摂取量 (mmol/kg)
---	--------	----	-----------	---------------------------

	素			体重/day)
1群 (対照群) <small>注1)</small>	正常	水道水	—	0
2群 (対照群) <small>注2)</small>	正常	蒸留水	—	0
3群 (対照群) <small>注3)</small>	正常	水道水	タングステンナトリウム (100～200ppm) <small>注4)</small> モリブデン酸ナトリウム (モリブデンとして 4ppm) 硫酸ナトリウム (12.5 mM) <small>注5)</small>	0
4群 (対照群) <small>注3)</small>	正常	水道水	タングステンナトリウム (100～200ppm) <small>注4)</small> モリブデン酸ナトリウム (モリブデンとして 4ppm) 硫酸ナトリウム (25 mM) <small>注5)</small>	0
5群	欠損	蒸留水	タングステンナトリウム (100～200ppm) <small>注4)</small>	—
6群	欠損	蒸留水	タングステンナトリウム (100～200ppm) <small>注4)</small> ピロ亜硫酸 <del>カリウム</del> ナトリウム (25 mM (亜硫酸イオンとして) ) <small>注6)</small>	2.0
7群	欠損	蒸留水	タングステンナトリウム (100～200ppm) <small>注4)</small> ピロ亜硫酸 <del>カリウム</del> ナトリウム (50 mM (亜硫酸イオンとして) ) <small>注6)</small>	3.5

1 注1) 市販実験用飼料 (Purina Lab.Chow : モリブデン 2ppm 含有) を給餌。

2 注2) 低モリブデン飼料 (モリブデン 0.06ppm 含有) を給餌。

3 注3) 市販実験用飼料 (Purina Lab.Chow : モリブデン 2ppm 含有) を給餌。

4 注4) 試験開始から 28 日目は 200 ppm、それ以降 100～120ppm を添加。

5 注5) ピロ亜硫酸~~カリウム~~ナトリウム投与群のナトリウムの濃度と等モルとなるように 21 日目に添加。

6 注6) 21 日目に添加。

7

8 その結果、6群及び7群の母動物の受胎率、妊娠中体重、着床前消失胚数  
9 及び吸収胚数には被験物質投与による明らかな影響は見られなかった。また、  
10 6群及び7群の胎児について、死亡胎児数及び胎児体重には被験物質投与に  
11 による明らかな影響は見られなかった。

12 そのほか、外表、内臓及び骨格検査において、2群 (対照群) で 1 胎児、  
13 5群で 2 胎児に無眼球症が認められた。

14 Dulak ら (1984) は、5群の胎児で認められた無眼球症について、対照群  
15 でも同じ奇形が観察されたため、被験物質による影響ではないと判断してい

1 る。また、本研究の結果を踏まえ、雌ラットへの亜硫酸塩のばく露は重大な  
2 生殖障害を示す証拠はないと結論付けている。(参照87)【90】

3 EFSA (2016) は、この試験結果を引用し、Dulak ら (1984) の上記の結  
4 論に同意している。(参照 24)【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

5

事務局より：

本知見は、亜硫酸酸化酵素正常群及び欠損群における投与の影響を比較することを目的としたものです。本知見の取扱い(参考資料として評価書に記載するか否か)についてご検討をお願いします。

北條専門委員：

当該知見について、試験設計及び試験条件を考慮すると亜硫酸酵素活性正常群を対照群[2群;3群;4群]とし、亜硫酸酵素活性欠損群を処置群[5群;6群;7群]とした2群間比較[2群 vs 5群;3群 vs 6群;4群 vs 7群]の実験を3実験実施(無処置対照群[1群]として市販実験用飼料給与群も設定)したものと思われる。

同一試験条件下で血中硫酸エステル濃度を比較する(文献【90】、Table 3)場合、「対照群・NP群の値が1,083 nmol に対して処置群・NP/W群の値が6,415 nmol」の実験、「対照群・NP/W/Mo/SO(25)群の値が1,268 nmol に対して処置群・NP/W/SO(25)群の値が10,524 nmol」の実験、「対照群・NP/W/Mo/SO(50)群の値が948 nmol に対して処置群・NP/W/SO(50)群の値が16,532 nmol」の実験、と対比は可能と思われる、この場合の各実験における処置群が1用量群に該当し、用量相関的評価はできないと思われるから、NOAELの判断はできないと考える。

また、雌ラットに対する亜硫酸塩の暴露量は、Introductionで「In these sulphite oxidase-deficient rats, sulphite generated endogenously from the normal catabolism of sulphur-containing amino acids is much more persistent than in normal rats and accumulates to relatively high concentrations.」と内因性亜硫酸イオンも産生される旨の記載があることから、外因性の情報のみでは不十分であり、特段評価に必要な情報が得られるものではないと判断される知見であるので、評価書案に記載は不要と思われる。

田中専門委員：

Dulak et al. の論文の intro. を読んでも、なぜ、内因性亜硫酸イオンが生じない欠損ラットで生殖発生毒性試験を行なったのか理由がよくわかりません。ヒトで内因性亜硫酸イオンが発生しない状況はあるのでしょうか?もし、外因性亜硫酸イオンの影響のみを検討したのであれば、外因性亜硫酸イオン 0、2.0 及び 3.5 mmol/kg BW/day の比較試験ということになると思います。この用量設定が生殖

発生毒性を検討するのに（雌ラットへの亜硫酸塩の暴露が生殖障害を示す証拠がないと言い切るのに）妥当な投与量である根拠がわかりません。

関係ないかもしれませんが、Wistarに限らずですが、ratでは無眼球症が普通に見られるような記載で多少驚いています。

いずれにせよ、何かの参考になるとは思えないので、評価書への記載は不要だと思います。

④ ラット発生毒性試験（Itamiら（1989）；JECFA（1999）及びEFSA（2016）にて引用）

妊娠 Wistar ラットに、亜硫酸ナトリウム 7 水和物を表 36 のとおり投与群を設定して妊娠 8～20 日まで混餌投与し、妊娠 20 日の胎児発育（胎児試験、各群 10～12 匹）及び出生後 4 週齢までの新生児発育（新生児試験、各群 4 匹）を調べる試験が実施されている。

表 36 用量設定（試験 1）

用量設定（%）						
胎児試験	0（対照群）	0.32	0.63	1.25	2.5	5
新生児試験	0（対照群）	0.32	設定なし	設定なし	設定なし	5
mg/kg 体重/日に換算（mg/kg 体重/日） <sup>注1）</sup>	0	300	1100	記載なし	2100	3300
二酸化硫黄として換算（mg/kg 体重/日） <sup>注2）</sup>	0	80	280	記載なし	530	840

注 1） Itami ら（1989）による換算値（参照 88）【亜硫酸水素アンモニウム水 88】

注 2） JECFA（1999）による換算値（参照 85）【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

各投与群で認められた毒性所見は表 37 のとおりである。

表 37 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	児動物
5.0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加の抑制（投与期間：妊娠 8～20 日）</li> <li>・ 摂餌量減少（投与期間：妊娠 8～20 日）</li> </ul>	・ 胎児体重の低下
0.32%以上	所見なし	

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・ 0.32%及び 0.63%投与群において、母動物の摂餌量が有意に低下したが、用量依存的ではなかった。

1 ・1.25%群を除く投与群において、腰肋及び骨化遅延等の骨格変異並びに腎盂  
2 又は側脳室の拡張の内臓病変が認められたが、発生率に有意差は認められ  
3 なかった。

4  
5 なお、着床数、生存胎児数、子宮内胚胎児死亡率及び性比について、対照  
6 群と投与群の間に有意な差は認められなかった。また、いずれの投与群にお  
7 いても胎児の外表奇形、骨格奇形及び内臓奇形は認められなかった。

8 新生児試験では、投与群における分娩後 3 週までの母動物体重や、新生児  
9 の出生率、生後 4 週までの新生児生存率及び生後 3 週の新児体重には、対  
10 照群と比較して有意差は認められなかった。

11 Itami ら (1986) は、本試験における亜硫酸ナトリウム 7 水和物の母動物  
12 に対する NOEL を 2.5%とし、2.5%投与群の雌を除き、全ての投与群で胎児  
13 の体重が有意に低かったが、胎児の生存性や性比に対する影響はなかったと  
14 している。また、0.32%投与群において胎児体重が有意に減少したことから、  
15 胎児に対する NOEL は本試験における最低用量以下であるとしている。さら  
16 に、本試験条件下において催奇形性を示さないと結論付けている。(参照 88)

17 **【亜硫酸水素アンモニウム水 88】**

18 JECFA (1999) は、母動物では最高用量の 5.0%群にのみ毒性影響がみら  
19 れているが、胎児では全ての投与群に発育遅延がみられたとして、本試験の  
20 LOEL を 80 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) としている。(参照 85) **【亜**  
21 **硫酸水素アンモニウム水 26】**

22 EFSA (2016) は、Itami ら (1986) の報告を引用して換算し、母動物に  
23 対する毒性の NOAEL は 2.5% (二酸化硫黄として 560 mg/kg 体重/日) であ  
24 り、胎児に対する毒性の NOAEL は 0.32% (二酸化硫黄として 81 mg/kg 体  
25 重/日) 未満としている。また、新生児に対する有害影響はみられなかったこ  
26 と、1 群当たりの母動物数が胎児を検査する試験群 (胎児試験) では 10~12  
27 匹のみ、新生児を検査する試験群 (新生児試験) では 4 匹のみであること並  
28 びに新生児試験の被験物質投与群が 2 用量しか設定されていないことを指摘  
29 している。(参照 24) **【亜硫酸水素アンモニウム水 31】**

30 本専門調査会としては、本試験において 5.0%投与群の母動物で投与期間中  
31 に体重増加抑制や摂餌量減少がみられたこと及び 0.32%以上の投与群におい  
32 て胎児体重の低値が認められたことから、亜硫酸ナトリウム 7 水和物の母動  
33 物の一般毒性に係る NOAEL を 2.5%投与群から算出した 530 mg/kg 体重/日  
34 (二酸化硫黄として) と判断し、発生毒性に係る LOEL を 0.32%投与群か  
35 ら算出した 80 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。催奇形性は  
36 認められないと考えた。

37

⑤ ラット発生毒性試験 (Ema ら (1985) ; JECFA (1999) 及び EFSA (2016) にて引用)

妊娠 Wistar ラットに、ピロ亜硫酸カリウムを表 38 のとおり投与群を設定して、妊娠 7~14 日まで混餌投与し、妊娠 20 日の胎児発育 (胎児試験、各群 12~13 匹) 及び出生後 15 週齢までの新生児発育 (新生児試験、各群 6~7 匹) を調べる試験が実施されている。

表 38 用量設定

用量設定 (%)				
胎児試験	0 (対照群)	0.1	1	10
新生児試験	0 (対照群)	0.1	設定なし	10
ピロ亜硫酸カリウム摂取量 (g)	記載なし	0.13±0.02	1.32±0.22	2.86±0.76
mg/kg 体重/日に換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注1)</sup>	0	65	660	1,430
二酸化硫黄として換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注1)</sup>	0	37.5	380.5	825.0
mg/kg 体重/日に換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>	0	130	1,300	2,900
二酸化硫黄として換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>	0	75	760	1,700
mg/kg 体重/日に換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注3)</sup>	0	130	1,320	2,860
二酸化硫黄として換算 (mg/kg 体重/日) <sup>注3)</sup>	0	75	761	1,650

平均値±標準偏差

注1) 本専門調査会による換算値。ラット体重 0.25 kg として mg/kg 体重/日に換算した。第 9 版食品添加物公定書付録 原子量表をもとに二酸化硫黄としての値に換算した。

注2) JECFA (1999) による換算値 (参照 85) 【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

注3) EFSA (2016) による換算値 (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

各投与群で認められた毒性所見は表 39 のとおりである。

表 39 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	児動物
10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少 (投与期間: 妊娠 7~14 日)</li> <li>・ 一過性の体重減少を伴う体重増加の著しい抑制 (投与期間: 妊娠 7~14 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胎児体重の低下</li> </ul>

そのほかに、以下の所見が認められた。

- ・ 1%投与群において胎盤重量が有意に低下したが、用量依存的ではなかった。

- 1 ・全ての投与群において、子宮内胎児死亡率が僅かに増加したが、対照群と  
2 比較して有意差はなかった。
- 3 ・新生児の4～12週齢での体重が、対照群と比較して有意に低かった。
- 4 ・10%投与群において、生存新生児数、出生率（新生児数/着床数）及び生後  
5 4日における新生児生存率は低く、死産児数が多かったが、対照群と比較し  
6 て有意差はなかった。
- 7 ・全ての投与群において、4週齢以降の児動物の生存率がほぼ一定で対照群よ  
8 り低かったが、対照群と比較して有意差はなかった。

9  
10 なお、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、性比並びに胎児の外表所見、骨  
11 格所見及び内臓所見について、対照群と投与群の間に有意差はなく、被験物  
12 質投与に関連する毒性所見は認められなかった。

13 Ema ら（1985）は、10%投与群における出生率の減少等の所見は、妊娠期  
14 間中の母動物の栄養失調による影響としており、本試験条件下でピロ亜硫酸  
15 カリウムはラットに催奇形性を示さないと結論付けている。（参照89）【亜硫  
16 酸水素アンモニウム水 89】

17 JECFA（1999）は、10%投与群において、母動物及び胎児の体重減少が認  
18 められたとし、本試験における NOEL を 760 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄と  
19 して）とし、催奇形性は認められないとしている。（参照 85）【亜硫酸水素ア  
20 ンモニウム水 26】

21 EFSA（2016）は、1,320 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として 759 mg/kg 体  
22 重/日）を NOAEL としている。また、1 群当りの母動物数が胎児を検査する  
23 試験群（胎児試験）では 12～13 匹のみ、新生児を検査する試験群（新生児試  
24 験）では 6～7 匹のみであることを指摘している。（参照 24）【亜硫酸水素ア  
25 ンモニウム水 31】

26 本専門調査会としては、本試験における母動物に対する一般毒性並びに発  
27 生毒性に係る NOAEL を、1%投与群から算出した 380.5 mg/kg 体重 /日（二  
28 酸化硫黄として）と判断した。催奇形性は認められないと考えた。

29  
30 ⑥ ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験（Til ら  
31 （1972）； JECFA（1987）及び EFSA（2016）にて引用）（再掲（3）②）

32 Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 40 のと  
33 おりの用量設定で、2 年間（104 週間）混餌投与する試験が実施されている。  
34 この試験は、ピロ亜硫酸ナトリウム添加において生じる、飼料中での分解に  
35 よるチアミン欠乏の抑制を目的に、全群に対して基礎飼料にチアミンを添加  
36 している。F<sub>0</sub>世代の全てのラットについて投与 21 週に同一用量群の雌雄を交  
37 配させ、その内の半数の F<sub>0</sub> ラットについては投与 34 週にも同一用量群の雌

1 雄を再度交配させた。F<sub>0</sub>世代の投与 21 週での交配で生まれた同腹児から離乳  
 2 時に各群で雌雄各 10 匹 (F<sub>1a</sub>) を選抜し、各用量群の飼料を 104 週間混餌投  
 3 与した。F<sub>1a</sub>世代のラットは投与 12 週及び投与 30 週に交配させ、それぞれの  
 4 交配から同腹児 (F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub>) を得た。F<sub>2a</sub>同腹児からは各群で雄 10 匹 (F<sub>2a</sub>)  
 5 及び雌 15 匹 (F<sub>2a</sub>) を選抜し、各用量群の飼料を 30 週間混餌投与した。F<sub>2a</sub>  
 6 世代のラットは投与 14 週及び投与 22 週に交配させ、F<sub>3</sub> 世代を得る試験が実  
 7 施されている。

8  
 9 表 40 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0
mg/kg 体重/日に換算 (二酸化硫黄として) (mg/kg 体重/日) 注1)	0	37 注2)	75	150	300	600

10 注 1) Tilら (1972) による換算値 (参照 78) 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

11 注 2) EFSA (2016) に記載の換算値 (参照 24) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

12  
 13 投与群で認められた毒性所見は表 41 のとおりである。

14  
 15 表 41 毒性所見

投与群	毒性所見		
	F <sub>0</sub> 世代	F <sub>1</sub> 世代	F <sub>2</sub> 世代
2.0%	児動物に対する影響： ・ 哺育児体重の低値傾向	親動物に対する影響： ・ 親動物 (雌雄) の体重増加抑制 児動物に対する影響： ・ 哺育児体重の低値傾向	親動物に対する影響： ・ 親動物 (雌雄) の体重増加抑制 児動物に対する影響： ・ 哺育児体重の低値傾向

16 そのほか、以下の所見が認められた。

- 17
- 18 ・ 1.0%以下の投与群においては、哺育 8 日及び 21 日の哺育児の体重が散発的に有意に低下したが、用量依存的ではなかった。
- 19
- 20 ・ 0.5、1.0 及び 2.0%投与群において、F<sub>2a</sub> 世代の 1 回目の交配から得られた新生児数が有意に減少したが、用量相関性はなく、2 回目の交配から得られた新生児数に減少は認められなかった。
- 21
- 22
- 23 ・ 2.0%投与群において、F<sub>2a</sub> 世代の雌で腎臓相対重量のみの有意な増加が認められた。
- 24

25  
 26 なお、F<sub>0</sub> 世代では親動物の体重変化に投与の影響は認められなかった。また、雌の妊娠率、同腹児数、出生時体重及び哺育児死亡率に対照群と投与群  
 27

1 の間で差は認められなかった。

2 このほかに、以下の所見が認められた。

- 3 ・各世代の 1.0%以上の投与群において便潜血が認められ、発生頻度は 1.0%投  
4 与群で 13～60%、2.0%投与群で 100%であった。同所見は 0.25%投与群  
5 (雌) 及び 0.5%投与群 (雄) でも 10%に投与 32 週目に限って認められた。
- 6 ・病理学的検査では、各世代の 1.0%以上の投与群において、腺胃の粘液層に  
7 肥厚した突起部及び少量の赤茶色の羊毛状の物質が見られ、前胃及び腺胃  
8 の過形成又は炎症性変化が認められた。0.5%群の F<sub>2</sub> 世代 (雌雄) の前胃に  
9 も同様の変化が軽度に認められた。

10  
11 Til ら (1972) は、本試験では 2.0%投与群でみられた児動物の軽度の成長  
12 遅滞のほかには、生殖毒性試験でピロ亜硫酸ナトリウムの影響を明らかにで  
13 きなかったとしている。(参照 78) 【~~4~~【亜硫酸水素アンモニウム水 85】】

14 EFSA (2016) は、著者の結論に同意し、ピロ亜硫酸ナトリウムの  
15 NOAEL を 1.0%投与群から算出した 262 mg/kg 体重/日としている。(参照 24)  
16 【~~4~~【亜硫酸水素アンモニウム水 31】】

17 本専門調査会としては、2.0%投与群において親動物及び児動物の体重増加  
18 抑制が見られたことから、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの親動物に  
19 対する一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1.0%投与群から算  
20 出した 262 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。また、最高用量  
21 においても生殖毒性は認められないと考えた。

## 22 23 (6) 毒性のまとめ

24 二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム  
25 及びピロ亜硫酸ナトリウムには、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない  
26 と判断した。

27 反復投与毒性については、ブタ 48 週間経口投与試験 (Til ら (1972)) におい  
28 て、軽度の胃及び食道の所見が認められたことから、本試験におけるピロ亜硫  
29 酸ナトリウムの NOAEL を 71 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。  
30 また、ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験 (Til ら  
31 (1972)) において、胃の病理所見及び便潜血の所見が認められたことから、本  
32 試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 72 mg/kg 体重/日 (二酸化硫  
33 黄として) と判断した。

34 生殖毒性については、ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合  
35 試験 (Til ら (1972)) において、親動物及び児動物の体重増加抑制が見られた  
36 ことから、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの親動物に対する一般毒性及  
37 び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 262 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄とし

1 て)と判断し、最高用量においても生殖毒性は認められないと考えた。  
2 発生毒性については、ラット発生毒性試験 (Itami ら (1989) ; Ema ら  
3 (1985)) の結果から、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL を 380.5 mg/kg  
4 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断し、発生毒性に係る LOAEL を 80 mg/kg  
5 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。催奇形性は認められないと考えた。  
6 発がん性については、マウス 2 年間発がん性試験 (Tanaka ら (1979)) 及び  
7 ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験 (Til ら (1972)) に  
8 において、発がん性は認められないと判断した。  
9 以上のことから、本専門調査会としては、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、  
10 次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムの最小の  
11 NOAEL は、71 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。  
12

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】を基に、毒性のまとめを記載しています。(3) 反復投与毒性、(4) 発がん性、(5) 生殖毒性、発生毒性について、評価書に記載するか否かを検討いただきたい知見があるため、ご検討いただいた後に適宜修正します。

<添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」II. 2. (7) 毒性のまとめ抜粋>  
遺伝毒性については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性については、ブタ 48 週間経口投与試験 (Til ら (1972)) において、軽度の胃及び食道の所見が認められたことから、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 71 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。また、ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験 (Til ら (1972)) において、胃の病理所見及び便潜血の所見が認められたことから、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 72 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断した。

生殖毒性については、ラット 2 年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験 (Til ら (1972)) において、親動物及び児動物の体重増加抑制が見られたことから、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの親動物に対する一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 262 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断し、最高用量においても生殖毒性は認められないと考えた。

発生毒性については、ラット発生毒性試験 (Itami ら (1989) ; Ema ら (1985)) の結果から、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL を 380.5 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) と判断し、発生毒性に係る LOAEL を 80 mg/kg 体

重/日（二酸化硫黄として）と判断した。催奇形性は認められないと考えた。

発がん性については、マウス2年間発がん性試験（Tanakaら（1979））及びラット2年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験（Tilら（1972））において、発がん性は認められないと判断した。

ヒトにおける知見については、アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩に関する経口負荷投与試験等において、アレルギー反応の報告がされているが、本品目を対象とした報告はなく、亜硫酸塩に関するアレルギー反応としては、主に喘息又はアレルギー反応に関連した症状や消化管不調が報告されていた。

以上のことから、本委員会としては、亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩の最小のNOAELは、71 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）と判断した。

1  
2  
3

### 3. ヒトにおける知見

事務局より：

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）【追 7】で評価されている知見については、黒字で記載しています。同評価書に記載のない文献や内容について、青字で追記しました。

また、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）で検討されている及び概要書に記載されている知見のうち、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見については、本評価書には記載をしております。

松井専門委員（再掲2.）：

今回は上記報告書から亜硫酸水素ナトリウムの知見を除いたとのことですが、ピロ亜硫酸塩等は水溶液中では亜硫酸水素イオンを生成しますので、除かない方が良いと思います。毒性の知見も同様です。

伊藤裕才専門委員（再掲2.）：

亜硫酸水素ナトリウムの件ですが、まずピロ亜硫酸ナトリウムは固体粉末であり、それが水中で加水分解すると2分子の亜硫酸水素ナトリウムとなります（概要書 p12）。亜硫酸水素ナトリウムの固体は不安定であるので、亜硫酸水素ナトリウムは溶液として存在します。指定添加物である亜硫酸水素ナトリウムが「亜硫酸水素ナトリウム液」となっているのはそのためです。

「亜硫酸水素アンモニウム水」評価書の知見で述べられている「亜硫酸水素ナトリウム」は、亜硫酸水素ナトリウム液を投与した結果だと思います。表では「亜硫酸水素ナトリウム」と記載していますが、本文中では（例えば p21 下から 3

行目)では亜硫酸水素ナトリウム溶液となっています。

結論として、添加物としてのピロ亜硫酸ナトリウム(旧名:亜硫酸水素ナトリウム)と亜硫酸水素ナトリウム液は別です。しかしピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液になると、亜硫酸水素ナトリウム溶液となります。ですから亜硫酸水素ナトリウムは被験物質と考えていいと思います。しかし被験物質としては混乱を招くので「亜硫酸水素ナトリウム液」または「亜硫酸水素ナトリウム溶液」としたほうがよいかと思います。

多田専門委員(再掲2.):

食品添加物の原体である「ピロ亜硫酸ナトリウム」は食品衛生法施行規則の別表第一で、別名 亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム又は酸性亜硫酸ソーダとされており、この添加物の製剤に相当する「亜硫酸水素ナトリウム液」についても別に成分規格が定められていると考えております。また、伊藤裕才先生のご意見にもありました様に、ピロ亜硫酸ナトリウムは水に溶けると、亜硫酸水素ナトリウム溶液となります。そのため、亜硫酸水素ナトリウムを被験物質とする知見についても記載いただいてもよいと思います。

なお、各試験の記載においては、被験物質としてどの様なグレードの物をどういう状態で用いたのか等が分かるようにお示しいただければと思います。

(「亜硫酸水素ナトリウム液」規格に合う製品として使用した試験ならば、「」を付けて表記いただくなど。)

事務局より(再掲2.):

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)に記載の亜硫酸水素ナトリウムの知見を緑字で追記しました。(追記か所は、2. 毒性のうち、(1) 遺伝毒性及び(2) 急性毒性並びに3. ヒトにおける知見のうち、(1) アレルゲン性)

また、ピロ亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムを被験物質としている知見について、溶液として使用されたことが文献上で確認できる場合はその旨を追記しました。

1

## 2 (1) アレルゲン性

3

4 添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムに関する経口負荷投与試験の結果、症状等が報告されている試験結果は表42のとおりである(参照90)

5

6

7 【追7】。ただし、このうち、Boteyら(1987)は、今般、規格基準改正要請者から新たに提出された知見である。

7

8

9 ~~添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」以降の亜硫酸塩等に関する新たな知見は提出されていない。~~

9

1

事務局より：

1) 添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)【追 7】では、評価対象品目が使用される食品はぶどう酒のみであることから、20 歳以上を対象にした経口投与負荷試験が検討されております。

一方、本件評価対象品目は、ごま、豆類及び野菜以外の食品に使用されることから、Freedman (1977) の対象者の情報を修正しました。ご確認ください。

2) 亜硫酸水素ナトリウムに係る知見として新たに提出された Botey ら (1987) について追記しました。

2

3

表 42 経口負荷投与試験の結果

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
50 歳男性（亜硫酸を含むサラダの摂取後に全身性のアレルギー反応）	亜硫酸水素ナトリウム（溶液）	10 mg（単回）	紅斑、痒み、悪心、熱感、咳、喉の圧迫感	Prenner 及び Stevens（1976）； JECFA（1987）にて引用（参照 91、76）【亜硫酸水素アンモニウム水 90、亜硫酸水素アンモニウム水 24】
2113～64 歳男性 23 人、女性 35 人（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	25 mg（単回）	一秒量（FEV <sub>1</sub> ）の低下（12%以上）	Freedman（1977）； JECFA（1987）にて引用（参照92、76）【亜硫酸水素アンモニウム水 91、亜硫酸水素アンモニウム水 24】
67 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	不明	気管支痙攣	Baker ら（1981）； JECFA（1987）にて引用（参照93、76）【亜硫酸水素アンモニウム水 92、亜硫酸水素アンモニウム水 24】
23 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	500 mg（単回）	最大呼吸流量の低下（440 L/min から 100 L/min）	参照93、76）【亜硫酸水素アンモニウム水 92、亜硫酸水素アンモニウム水 24】

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				ウム水 24】
27～65 歳白人女性 4 人（喘息）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25 及び 50 mg (30 分間隔投与)	喘息様症状、FEV <sub>1</sub> の低下 (34～49%)	Stevenson 及び Simon (1981) ; JECFA (1987) にて引用 (参照 94、76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 93、亜硫酸水素アンモニウム水 24】
24 歳男性（季節性アレルギー性鼻炎）	ピロ亜硫酸塩	10 mg、25 mg、50 mg、(計 3 回)	消化管異常、立ちくらみ、血圧低下	Schwartz (1983) (参照 95) 【亜硫酸水素アンモニウム水 94】
34 歳女性（妊娠中にめまい、吐き気等の食物アレルギー）			吐き気、立ちくらみ、脱力感、めまい、血圧低下	
25～59 歳男性 12 人（特発性アナフィラキシー）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、5、10、25、50、100 及び 200 mg (15 分間隔投与)	非特異的な刺激症状と自覚症状	Sonin 及び Patterson (1985) (参照 96) 【亜硫酸水素アンモニウム水 95】
22～55 歳女性 3 人（喘息）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25、及び 50 mg (20 分間隔投与)	FEV <sub>1</sub> の低下 (38%～65%)、喉及び胸部の圧迫感、呼吸困難、喘鳴、空咳、頭痛、発赤、鼻漏、流涙、鼻結膜炎	Yang ら (1986) (参照 97) 【亜硫酸水素アンモニウム水 96】
38 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	不明	気道狭窄	Acosta ら (1989) ; EFSA (2016) にて引用 (参照 98、76) 【亜硫酸水素アンモニウム水 97、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
27～40 歳男性 2 人、女性 4 人（慢性喘息）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25、50、100 及び	FEV <sub>1</sub> の低下 (20%以上)	Sprenger ら (1989) (参照 99)

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
		び 200 mg（20分間隔投与）		【亜硫酸水素アンモニウム水 98】
34 歳 <u>コーカソイド</u> 女性（アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ症、再発性副鼻腔炎）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、5、10、25、50、100 及び 200 mg	鼻うっ血、鼻漏、顔、唇及び眼周囲組織の腫脹、蕁麻疹	Sokol 及び Hydock（1990）（参照 100）【亜硫酸水素アンモニウム水 99】
22 歳女性（季節性鼻結膜）	ピロ亜硫酸カリウム	25 mg（単回）	蕁麻疹、鼻の痒み、鼻漏、発声困難	Belchi-Hernandez ら（1993）；EFSA（2016）にて引用（参照 101、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 100、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
36 歳女性（喘息、鼻炎）	ピロ亜硫酸ナトリウム	25 mg（単回）	FEV <sub>1</sub> の低下（24%）	Wuthrich（1993a）；EFSA（2016）にて引用（参照 102、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 101、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
37 歳男性（再発性の急性蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難）	ピロ亜硫酸ナトリウム	50 mg（単回）	蕁麻疹	Wuthrich ら（1993b）（参照 103）【亜硫酸水素アンモニウム水 102】
47 歳男性（再発性の急性蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難）	ピロ亜硫酸ナトリウム	50 mg（単回）	蕁麻疹	Gastaminza ら（1995）；EFSA（2016）にて引用（参照 104、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 103、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
23 歳男性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、10、25、50、75、100 及び 150 mg（10分間隔投与）	FEV <sub>1</sub> の低下（20%）	

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				酸水素アンモニウム水 31】
25 歳白人男性（ワイン等の摂取後に紅斑性皮疹等の症状）	ピロ亜硫酸ナトリウム	10 mg（単回）	顔面に痒みを伴う紅斑性皮疹及び腫脹	Gall ら（1996）；EFSA（2016）にて引用（参照 105、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 104、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
53 歳女性（点眼薬による眼周囲の紅斑性浮腫）	亜硫酸水素ナトリウム	200 mg（単回）	眼周囲の紅斑性浮腫	Park and Nahm（1996）（参照 106）【亜硫酸水素アンモニウム水 105】
2～6 歳小児（女子 6 人、男子 2 人）（亜硫酸塩にアレルギーの既往又は疑い） <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">新規</span>	亜硫酸水素ナトリウム	5 mg 投与。症状出なければ 1 時間後 -25 mg 投与。	全例で蕁麻疹。うち 1 例は血管浮腫を伴う。	Botey ら（1987）；JECFA（1999）にて引用（107、85）【101、117（亜硫酸水素アンモニウム水 26）】
24～31 歳女性 4 人（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	45 mg（単回） <small>注)</small>	FEV <sub>1</sub> の低下（15%以上）	Vally 及び Thompson（2001）；EFSA（2016）にて引用（参照 108、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 106、亜硫酸水素アンモニウム水 31】
56 歳男性（6 か月間、体幹、上肢及び頭の搔痒感）	ピロ亜硫酸ナトリウム	10 mg（単回）	体幹、上肢及び頭の搔痒感	Asero（2005）；EFSA（2016）にて引用（参照 109、24）【亜硫酸水素アンモニウム水 107、

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				亜硫酸水素アンモニウム水 31】

注) 原著において、ワイン 150 mL 中に 300ppm の亜硫酸が含まれることから、比重 1 として換算した。

## (2) 症例報告等

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、亜硫酸塩等を被験物質とした症例報告は③及び④の知見が検討されており（参照110）【追 7】、今次規格基準改正要請者から新たに①、②、⑤及び⑥の知見が提出されている。

### ① 多量摂取試験（Rost 及び Franz（1913）：JECFA（1983,1987）及び EFSA（2016）にて引用）**新規**

健常人 7 名に亜硫酸ナトリウムを経口摂取させる試験が実施されており、表 43 のとおりの症状が報告されている。（参照 24、111、112、76）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）、104、115、116（亜硫酸水素アンモニウム水 24）】

表 43 症例報告結果

被験者	投与量	主な症状
A	5.8 g/日 <sup>注1)</sup> × 2 日（連続）	2 日目の投与後、重症のカタル及び後遺症（めまい、頭痛、無気力、顔面蒼白、強い舌苔等）
A	4.0 g/日（単回経口投与）	（なし）
A	4.0 g/日 × 9 日（連続）	（なし）
A	2.0 g/日 × 5 日（連続）	（なし）
A	1.0～3.0 g/日 <sup>注2)</sup> × 3 日（連続） 朝食のコーヒー摂取時	2 日目の投与後、軽い嘔気 3 日目の投与後、軽い嘔気及び二酸化硫黄の味
A	2.0 g/日 × 2 日（連続）	（なし）
A	1.0 g/日 × 3 日（連続）	（なし）
B	2.0 g/日 × 6 日（連続）	（なし）
C	4.0 g/日 <sup>注3)</sup> （単回経口投与） 朝食時	激しい胃腸の刺激、チアノーゼ
C	1.0 g/日 × 3 日（連続） 朝食のコーヒー摂取時	1 日目の投与後、頭痛 繰り返す嘔気、金属の味

D	1.0 g/日×3日 (連続)	(なし)
E	2.0 g/日×3日 (連続)	(なし)
E	1.0 g/日×3日 (連続)	(なし)
F	2.0 g/日×2日 (連続)	(なし)
G	1.0～2.0 g/日 <sup>注4)</sup> ×2日 (連続)	2日目の投与後、胃痛

1 注1) 二酸化硫黄として 0.96 g/日

2 注2) 1日目 1.0 g/日、2日目 2.0 g/日、3日目 3.0 g/日

3 注3) 二酸化硫黄として 1.3 g/日

4 注4) 1日目 2.0 g/日、2日目 1.0 g/日

5  
6 ② レビュー (Lafontaine 及び Goblet (1955) ; JECFA (1983,1987) 及び EFSA  
7 (2016) にて引用) **新規**

8 Lafontaine 及び Goblet (1955) は、亜硫酸塩の摂取によるヒトの嘔吐反射  
9 は二酸化硫黄として 250 mg 相当 (3.5 mg /kg 体重) 以下で一様に発生するこ  
10 とを報告し、亜硫酸塩によるヒトの急性毒性が認められていないのは、この  
11 生理的な反射によるものであるとしている。(参照 24、113、112、76) 【66  
12 (亜硫酸水素アンモニウム水 31), 105, 115、116 (亜硫酸水素アンモニウム  
13 水 24)】

14  
15 ③ 症例報告 (Tsevat ら (1987))

16 亜硫酸 92ppm を含む白ワインを数口飲んだ慢性のステロイド依存性喘息患  
17 者 (男性、33 歳) がアナフィラキシー反応を起こし死亡した症例の報告が行  
18 われている。

19 この患者は、乾燥杏子の摂取による急性の喘息発作の既往歴があり、過去  
20 にレストランでサラダを食した直後にめまいや悪心、呼吸困難を起こしたこ  
21 とがあった。(参照114) 【亜硫酸水素アンモニウム水 108】

22  
23 ④ 観察研究 (Tollefson ら (1988))

24 米国食品安全・応用栄養センターの有害反応監視システムに報告された亜  
25 硫酸による有害反応の分析の結果、食品関連有害反応を起こす品目は、頻度  
26 の高い順にサラダバー提供品 280 件、サラダバー以外での新鮮果実及び野菜  
27 143 件、ワイン 111 件、海産物 98 件等であった。また、頻繁に報告されてい  
28 る症状は喘息又はアレルギー反応に関連した症状 (呼吸困難 314 件、喘鳴 50  
29 件、嚥下困難 64 件、蕁麻疹 64 件、痒み 61 件、局所腫脹 58 件) 及び消化管  
30 不調 (下痢 112 件、嘔吐及び吐き気 112 件、腹部痛及び痙攣 88 件) であっ  
31 た。報告された患者の多く (74%) は女性であり、年齢を報告している消費

者のうち、66%が20～59歳で、27%が60歳以上であった。さらに、報告された重篤な反応事例の23.2%に呼吸困難が報告され、発現率はわずかであったが、亜硫酸ばく露後の死亡事例の報告もあった。(参照115)【亜硫酸水素アンモニウム水 109】

⑤ レビュー (Nair ら (2003) ; EFSA (2016) にて引用)

FDA が1986年10月までに亜硫酸処理した食品摂取に原因があるとされた767例の有害反応について分析したところ、ほとんどの反応はステロイド依存性喘息患者に発生しており、多くは呼吸困難若しくは呼吸不全又はアナフィラキシーが起きていた。また、亜硫酸摂取と関連するとされた死亡22例を分析したところ、重篤な喘息患者の死亡9例(年齢・性別不明)及び喘息患者の死亡5例(年齢・性別不明)は亜硫酸摂取による可能性があるとした。

(参照116、24)【亜硫酸水素アンモニウム水 110、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

⑥ 横断研究 (Linneberg ら (2008) ; EFSA (2016) にて引用)

コペンハーゲンで実施されたアルコールにより誘発される上気道、下気道及び皮膚の過敏症症状に関する自己申告による調査(18～69歳の無作為サンプル(n=6,000))において、分析対象とした4,091人(男性1,871人、女性2,220人)のうち、アルコール摂取後の症状として、上気道7.6%、下気道3.2%及び皮膚7.2%における症状発生の申告があり、上気道及び皮膚の症状は、男性よりも女性に有意に多く見られ、上気道の症状では、40～60歳の間がピークであった。また、いずれの症状もアレルギー性鼻炎及び喘息と有意に関連があった。

Linneberg ら(2008)は、亜硫酸の添加は、ワインにより誘発される喘息反応に関係しているとされているが、実験条件下で亜硫酸の負荷試験に反応するワインに過敏な喘息患者は少数であり、反応が起こるには補因子又は他の成分が必要になることを示唆しているとしている。(参照117、24)【亜硫酸水素アンモニウム水 110、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

(3) ヒトにおける知見のまとめ

アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩等に関する経口負荷投与試験等におけるアレルギー反応としては、主に喘息又はアレルギー反応に関連した症状や消化管不調が報告されている。アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸等及び亜硫酸水素ナトリウムに関する経口負荷投与試験等において、ヒトにおけるアレルギー反応の報告がされており、その内容は主に喘息又はアレルギー反応に関連した症状や消化管不調である。

事務局より：

IV. 1. アの薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告（2003）【追 12】に記載の「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」の部分の全文は、次のとおりです。

「6. 安全性に関する知見

1980 年代後半から、喘息患者における過敏症が報告されているが、現時点で特に新たな知見は報告されていないこと、マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の 1 日摂取量の調査結果、亜硫酸塩類については、二酸化硫黄としていずれの食品からも検出されていないこと、添加物としての表示は義務付けられていることなどから、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。」

添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）【追 7】には、次のとおり記載されています。

「③ ヒトにおける知見のまとめ

アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩に関する経口負荷投与試験等において、ヒトにおけるアレルギー反応の報告がされているが、本品目を対象とした報告はない。

また、亜硫酸塩に関するアレルギー反応としては、主に喘息又はアレルギー反応に関連した症状や消化管不調が報告されている。」

「IV. 食品健康影響評価

・・・

入手したヒトにおける知見からは、亜硫酸水素アンモニウムに関するヒトにおけるアレルギー性の報告はないものの、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の二酸化硫黄及び亜硫酸塩によるアレルギー性の可能性は否定できないと考えた。ただし、使用方法が「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒（発酵が終了したものを除く。）以外に使用してはならない」とされており、ぶどう酒の製造にのみ用いられることを考慮すべきと考えた。」

今次評価におけるヒトにおける知見のまとめとしての記載についてご検討をお願いします。

なお、「亜硫酸水素アンモニウム水」の審議結果（案）に対して、ヒトにおける知見に係る意見・情報が複数提出されています（机上配付資料 2 参照）。

また、国際機関等における評価の概要は以下のとおりです。

○JECFA (1976) 【追 1】

- ・過敏症の消費者を守るために適切なラベル表示を推奨する。
- ・高度で急激な亜硫酸塩類の摂取について懸念を表明する。
- ・他に適切な代替保存方法がある場合はその使用を推奨する。

○JECFA (1999) 【追 5、亜硫酸水素アンモニウム水 26・2】

- ・JECFA (1976) の対応を再度確認した。
- ・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ので、このような場合には適切なラベル表示が必要である。

○EFSA (2016) 【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

- ・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。
- ・亜硫酸塩類へのばく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亜硫酸酸化酵素欠損症の役割は実証されていない。

○オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA) (2000) 【68】

- ・亜硫酸塩類に対して敏感な人々に対してはリスクがあり、使用基準拡大の申請者により、敏感な人々へのアラートの問題が適切に検討されていないので、カットアボカドへの亜硫酸塩類の使用については、技術的に正当化されない。

朝倉専門委員：

- 1) 亜硫酸水素アンモニウム水ではその物質によるアレルギー反応の報告なしとされているが、今回検討されている品目では表 42 にまとめられているように多数のアレルギー反応の報告がある。個人の体質 (アレルギーを起こしやすいかどうか) による部分があり、集団全体において懸念されるものではないが、過去に提案されているような注意喚起は必要と考えられる。特に、以下の対応は

必要と考えられる。

#### JECFA (1976) 【追 1】

- ・過敏症の消費者を守るために適切なラベル表示を推奨する。
  - ・高度で急激な亜硫酸塩類の摂取について懸念を表明する。
  - ・他に適切な代替保存方法がある場合はその使用を推奨する。
- 2) ヒトにおける知見のまとめの文章は、亜硫酸水素アンモニウム水における文章を改変して書くとする、以下のようにになると考えられる。  
「アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩に関する経口負荷投与試験等において、ヒトにおけるアレルギー反応の報告がされており、その内容は主に喘息又はアレルギー反応に関連した症状や消化管不調である。」
- 3) 日本におけるアレルギー反応の報告はあるかどうか、またアレルギー反応発生の頻度（日本以外の国でも、1年にXX件など）に関する報告があるかどうかは確認したい。
- 4) 摂取量推計に含まれる部分になるが、ワインを多量に摂取する習慣のある者の摂取量に関するデータがあれば、それを用いて「高度で急激な亜硝酸塩類の摂取」の程度について検討しても良いのではないか。表 43 にあるような極端な摂取状況が実際にありうるのかどうかの参考になると考えられる。

澤田専門委員：

ヒトにおける知見のまとめ、については、朝倉専門委員の 2) の文言に賛成です。

また、使用用途に添加物として使用される食品が、未成年も摂取することが想定される場合、人における知見が乏しいことや、アレルギー性疾患患者等を対象とした研究でアレルギー反応の報告がされていることから、注意喚起は必要と考えます。朝倉専門委員の 1) のご意見に賛成です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、まとめの記載を修正しました。

Ⅱ. 3. (1) 冒頭の記載の修正とあわせ、「アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムに関する～」と修正しております。

1 **Ⅲ. 一日摂取量の推計等**

2 **Ⅱ. より、亜硫酸塩等は、胃内では二酸化硫黄として存在すると考えられるこ**  
3 **とから、本件評価対象品目の摂取量の推計に当たっては、二酸化硫黄について推**  
4 **計を行った。また、ピロ亜硫酸カリウムから生じるカリウムイオンについても推**  
5 **計を行った。**

6  
7 **1. 現在の摂取量**

8 **(1) 二酸化硫黄**

9 **① 本件評価対象品目由来の摂取量**

10 我が国において、本件評価対象品目は、添加物として指定されている。(I.  
11 7. (1))

12  
13 **a. マーケットバスケット調査に基づく摂取量**

14 規格基準改正要請者は、平成 19、24、28 及び令和 2 年度のマーケットバ  
15 スケット方式による摂取量実態調査結果を引用し、本件評価対象品目につ  
16 いて、混合群試料<sup>22</sup>ごとの分析<sup>23</sup>では検出されなかったと説明し、また、表  
17 示群試料<sup>24</sup>ごとの分析では、その摂取量(20 歳以上)は、二酸化硫黄とし  
18 て、平成 24 年度は 0.152 mg/人/日、平成 28 年度は 0.164 mg/人/日、令和  
19 2 年度は 0.236 mg/人/日であったと説明している。なお、規格基準改正要  
20 請者は、混合群試料ごとの分析と表示群試料ごとの分析の結果の違いにつ  
21 いては、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  
22 ていると説明している。(参照 2、118、119、120、121)【概要書、107、  
23 108、109、183】

24  
25 **b. 生産量統計調査に基づく摂取量**

26 規格基準改正要請者は、「食品添加物の安全性確保のための研究」(令和  
27 2 年度厚生労働科学研究費補助事業)における「生産量統計調査を基にし  
28 た食品添加物摂取量の推計に関わる研究」(第 12 回最終報告)(令和 2 年 3  
29 月)を引用し、その研究結果から、本件評価対象品目由来の二酸化硫黄と  
30 しての摂取量の総和は、13.04 mg/人/日と推定している。(参照 2、122)  
31 【概要書、追 8】

32  
33 **c. 理論的 maximum 一日摂取量**

34 規格基準改正要請者は、表 5 のとおり、二酸化硫黄としての残存量が使

---

<sup>22</sup> マーケットバスケット方式調査用加工食品群ごとに、混合し調整した試料

<sup>23</sup> 二酸化硫黄として総量を測定

<sup>24</sup> 購入した食品のうち調査対象とした食品添加物の表示がある食品について、食品ごとに調整した試料

1 用基準で設定されている全ての食品について、国民健康・栄養調査の食品  
2 群別一日摂取量に各々の食品に対する最大使用量を乗じて、理論的最大の  
3 一日摂取量（TMDI）を推計した結果、一日摂取量（二酸化硫黄として）は  
4 平成 28 年、平成 30 年及び令和元年の 3 年間の平均<sup>25</sup>で 1 歳以上の場合、  
5 381.99 mg/人/日、20 歳以上の場合、403.66 mg/人/日であると説明し、ま  
6 た、上記 a. 及び b. の推計と比べて摂取量が多く推計される原因につい  
7 て、国民健康・栄養調査における各食品群に含まれる食品の中で最大使用  
8 量が最も高い食品の最大使用量を当該食品群全体の摂取量に乗じているた  
9 めである、すなわち、例えば、「かんぴょう」の最大使用量は 5 g/kg である  
10 ため、「かんぴょう」が含まれる食品群である「その他の淡色野菜」の全  
11 112 品目に一律に 5 g/kg が使用されるものとしての計算となり、過大な推  
12 計であると説明している。（参照 2、123、124、125）【概要書、113、追 9、  
13 追 10】

14  
15 本専門調査会としては、規格基準改正要請者の説明を踏まえ、TMDI では  
16 過大な推計となると考えた。また、添加された本件評価対象品目の一部は二  
17 酸化硫黄として揮散して消失することから、生産量統計調査に基づく摂取量  
18 よりもマーケットバスケット調査に基づく摂取量の方が実態に近いと考え、  
19 マーケットバスケット調査に基づく摂取量（0.236 mg/人/日 (4.28 × 10<sup>-3</sup>  
20 mg/kg 体重/日)）を現在の二酸化硫黄の摂取量とした。

21  
事務局より：

亜硫酸塩等の二酸化硫黄としての現在の摂取量について、概要書では 3 種類の  
方法が示されていますが、どの推計方法が適当であるかご検討ください。

TMDI では過大な推計となると考えられること、添加物評価書「亜硫酸水素ア  
ンモニウム水」（2020）【追 7】では、「添加された亜硫酸の一部は二酸化硫黄とし  
て揮散して消失することから、生産量統計調査に基づく摂取量よりもマーケット  
バスケット調査に基づく摂取量の方が実態に近い」とされていることを踏まえ、  
本専門調査会としての推計の案を作成しました。

西専門委員：

マーケットバスケット調査に基づく推計方法でよいと思います。

多田専門委員：

<sup>25</sup> 規格基準改正要請者は、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と説明している。

私もマーケットバスケット調査に基づく推計方法でよいと思います。

## ② 「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の摂取量

令和3年に新たに指定された「亜硫酸水素アンモニウム水」については、添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、ぶどう酒からの二酸化硫黄の摂取量は、0.113 mg/kg 体重/日と推計している。(参照 41)【追 7】

以上より、本専門調査会は、現在の二酸化硫黄の摂取量は、①本件評価対象品目由来の摂取量 (0.236 mg/人/日 ( $4.28 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日)) 及び②「亜硫酸水素アンモニウム」由来の摂取量 (0.113 mg/kg 体重/日) を合計し、0.117 mg/kg 体重/日と推計した。

## (2) カリウムイオン

「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、カリウムの一日摂取量は、20歳以上の男女で2,299 mg/人/日である。(参照 125)【追 10】

## 2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

### (1) ノンアルコールワインの摂取量

使用基準改正案(表5)によれば、最大残存量が改正されることとなる食品は、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、Ⅲ.において「ノンアルコールワイン」ともいう。)及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁使用基準改正後に新たに本件評価対象品目が使用されることとなる食品は清涼飲料水(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。Ⅲ.において「ノンアルコールワイン」という。)のみであることから、ノンアルコールワインその摂取量について検討した。

規格基準改正要請者は、ノンアルコールワインの販売数量消費量について、2022年食品マーケティング便覧 No.2を基に、2026年時点の消費量では12,600 kL/年になると推定し、同年の推計人口(121,903千人)又は20歳以上の人口(102,702千人)で除して、その摂取量を0.28 mL/人/日又は0.34 mL/人/日と推計している。(参照 2、126)【概要書、134】

厚生労働省は、ノンアルコールワインは20歳未満の者でも摂取し得るものの、通常、専ら20歳以上の者によって摂取されるものと考えられると説明している。(参照 1)【委員会資料】

本専門調査会としては、上記説明を踏まえ、ノンアルコールワインは20歳以上の者によって摂取されるものと考え、その上で、

- 1       ・ ノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が  
2       生じる可能性を考慮し、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当  
3       たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（令和元年国民健康・  
4       栄養調査において 20.5%）（参照 125）【追 10】を 20 歳以上の人口に乗じて計  
5       算した場合、その摂取量は 1.64 mL/人/日<sup>26</sup>、  
6       ・ また、過大な見積もりとなるが、添加物評価書「硫酸銅」（2022 年 8 月食  
7       品安全委員会決定）において、ぶどう酒の摂取量を 46.5 mL/人/日と推定して  
8       おり、これが全てノンアルコールワインに代替されたと仮定した場合、その  
9       摂取量は 46.5 mL/人/日（参照 127）【追 11】  
10      と推計した。  
11

事務局より：

ノンアルコールワインの摂取量については 4 つの推計が考えられましたが、い  
ずれが適当でしょうか。

なお、厚生労働省は、ノンアルコールワインは未成年 20 歳未満の者でも摂取し  
うるものの、通常、専ら 20 歳以上の者によって摂取されるものと考えられると説  
明しています。【委員会資料】

評価書案には、要請者の説明（推計①及び推計②）を記載し、次に、本専門調  
査会の推計として、飲酒習慣のある者の割合を考慮した推計③及び摂取されるぶ  
どう酒の全部がノンアルコールワインに代替されたと仮定した推計④を記載して  
おります。

推計① 需要（消費量）予測値を全人口で除す：0.28 mL/人/日

推計② 需要（消費量）予測値を 20 歳以上人口で除す：0.34 mL/人/日

推計③ 需要（消費量）予測値を飲酒習慣のある者（20 歳以上人口×20.5%）で  
除す：1.64 mL/人/日

推計④ 過去の評価書において推計した、飲酒習慣のある者により全てのぶど  
う酒が消費されると仮定したぶどう酒の摂取量（46.5 mL/人/日）がノンアル  
コールワインに置き換わると仮定する：46.5 mL/人/日

西専門委員：

ノンアルコールワインの需要（消費量）予測値に基づく推計③がよいと思いま  
す。推計④の「摂取されるぶどう酒の全部がノンアルコールワインに代替され  
た」という仮定は、ノンアルコールワインの需要（消費量）予測値に基づいてお  
らず、推計④を単独で示すことは誤解を招きやすいと思います。

<sup>26</sup> 2026 年時点の推定消費量 ÷（同年の 20 歳以上の推計人口 × 飲酒習慣のある者の割合） ÷ 365  
= 12,600 kL/年 ÷（102,702 千人 × 0.205） ÷ 365 ≒ 1.64 mL/人/日

多田専門委員：

推計③では、飲酒習慣のある人全員、又はそれと同程度の人数の方がノンアルコールワインを飲んでいるという仮定になっていますが、実際には現在の印象として、飲酒習慣のある人数よりノンアルコールワインを飲んでいる方の人数は少ないのではないかと推測され、ノンアルコールワインの消費総量を実際より多人数で割っているのではないかとということが懸念されます。

一方、ぶどう酒の飲酒習慣のある方が、ノンアルコールワインに切り替えるなどの場合、1日当たりに飲む量はあまり変わらない場合もあると思われれます。そのため、過大な見積もりとはなりますが、推計④の値でもよいのではないかと考えます。

1

## 2 (2) ノンアルコールワインからの摂取量

事務局より：

以下は、上記(1)のノンアルコールワインの摂取量が推計③～推計④の幅にあると仮定して記載しています。

西専門委員：

上記(1)のノンアルコールワインの摂取量の結論が出てから記載を見直すということをお願いします。

3

### 4 ① 二酸化硫黄

5 本専門調査会は、表5の使用基準改正案における本件評価対象品目の二酸化硫黄としての最大残存量(0.35 g/kg)がノンアルコールワイン中に残存した場合を仮定し、上記(1)で推計したノンアルコールワインの一日摂取量(1.64～46.5 mL/人/日)を乗じ、ノンアルコールワインからの本件評価対象品目の摂取量を二酸化硫黄として0.57～16 mg/人/日(1.0×10<sup>-2</sup>～0.30 mg/kg 体重/日)と推計した。

11

### 12 ② カリウムイオン

13 本専門調査会は、表5の使用基準改正案における「ピロ亜硫酸カリウム」の二酸化硫黄としての最大残存量(0.35 g/kg)がノンアルコールワイン中に残存した場合を仮定し、ノンアルコールワインに使用した「ピロ亜硫酸カリウム」由来のカリウムイオンの摂取量は、0.087～9.9 mg/人/日<sup>27</sup>(1.6×10<sup>-3</sup>～

16

<sup>27</sup> I. 2及びIIより、ピロ亜硫酸カリウムから生じるカリウムイオン及び二酸化硫黄の物質量の比は同じであるから、以下のとおり算出した。

「ピロ亜硫酸カリウム」由来のカリウムイオンの摂取量

1 0.18 mg/kg 体重/日) と推計した。

2

### 3 3. 摂取量推計等のまとめ

4 本専門調査会は、今回の使用基準改正案を踏まえた本件評価対象品目の二酸化  
5 硫黄としての摂取量について、上記1.(1)の現在の摂取量(0.117 mg/kg 体重  
6 /日)及び2.(2)①のノンアルコールワインからの摂取量(0.57~16 mg/人/日  
7 (1.0×10<sup>-2</sup>~0.30 mg/kg 体重/日))を合計し、0.13~0.41 mg/kg 体重/日となる  
8 と判断した<sup>28</sup>。

9

事務局より：

ノンアルコールワインからの現在の摂取量についての脚注を追記いたしましたのでご確認をお願いします。

10

11 また、今回の使用基準改正案を踏まえたカリウムイオンの摂取量について、上  
12 記1.(2)の現在の摂取量(2,299 mg/人/日(41.7 mg/kg 体重/日))及び2.  
13 (2)②のノンアルコールワインからの摂取量(0.087~9.9 mg/人/日(1.6×10<sup>-3</sup>~  
14 0.18 mg/kg 体重/日))を合計し、2,299~2,309 mg/人/日(41.7~41.9 mg/kg 体  
15 重/日)となると判断した。

16

17

---

=二酸化硫黄の最大残存量(g/kg) ×ノンアルコールワインの一日摂取量(mL/人/日) ×カリウムイオンの式量/二酸化硫黄の分子量

=0.35 × (0.41~46.5) ×39.0983/64.06=0.087~9.9 mg/人/日

<sup>28</sup> ノンアルコールワインには、現行では、その1kgにつき二酸化硫黄として0.03g以上残存しないように本件評価対象品目を使用しなければならない上(表5)、規格基準改正要請者によれば、2021年の販売数量(見込み)は、2026年の販売数量(予測)の1割程度である旨を説明していること(参照)【概要書】等から、現時点のノンアルコールワインからの二酸化硫黄としての摂取量については推計値の計上を略した。

## 1 IV. 我が国及び国際機関等における評価

### 2 1. 我が国における評価

3 ア 平成 15 年 7 月の厚生労働省からの「亜硫酸ナトリウム」、「次亜硫酸ナトリ  
4 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」  
5 の使用基準改正（対象食品として乾燥カットポテト及び干しぶどうを追加す  
6 るため、「乾燥マッシュポテト」を「乾燥じゃがいも」に変更する（二酸化硫  
7 黄としての最大残存量は 0.50 g/kg 未満）とともに、干しぶどうにあつてはそ  
8 の 1 kg につき 1.5 g 以上残存しないようにする旨を追加する。）に係る食品健  
9 康影響評価の依頼（参照128）【追 12】に対して、食品安全委員会は、同年 9  
10 月に以下のように通知している。（参照129）【181】

11 「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  
12 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  
13 必要はないと考えられる」との評価の結果は、当委員会として妥当と考える。」

14 イ 令和 2 年 2 月の厚生労働省からの「亜硫酸水素アンモニウム水」の新規指  
15 定及び規格基準設定に係る食品健康影響評価の依頼に対して、食品安全委員  
16 会は、二酸化硫黄及び亜硫酸塩を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性  
17 毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関す  
18 るものを評価に用いた上で、同年 12 月に「亜硫酸水素アンモニウム水が添加  
19 物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許容一日  
20 摂取量を特定する必要はない。」と通知している。（参照 41）【追 7】

21

### 22 2. 国際機関等における評価

#### 23 (1) JECFA における評価

24 JECFA において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類に関する評価がなされており、  
25 それぞれ次のように取りまとめられている。

26 1973 年の第 17 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>29</sup>を評価した結果、  
27 二酸化硫黄及び亜硫酸塩類グループとしての ADI を、二酸化硫黄として 0~0.7  
28 mg/kg 体重/日と設定した。（参照130、131）【63、亜硫酸水素アンモニウム水  
29 21】

30 その後、1976 年に亜硫酸水素カルシウム、1978 年にチオ硫酸ナトリウム、  
31 1983 年に亜硫酸水素カリウムがグループ ADI に加えられた。（参照132、21、  
32 133）【追 1、追 2、追 3】

33 1986 年の第 30 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>30</sup>を評価した結果、  
34 以前に設定した二酸化硫黄及び亜硫酸塩類グループとしての ADI（二酸化硫黄

<sup>29</sup> 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

<sup>30</sup> 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、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸水素カルシウム、亜硫酸水素カリウム及びチオ硫酸ナトリウム

1 として0~0.7 mg/kg 体重/日)が維持された。また、亜硫酸塩類に敏感な人に対  
2 する影響について検討を行った結果、①過敏症の消費者を守るために適切なラ  
3 ベル表示を推奨する、②高度で急激な亜硫酸塩類の摂取について懸念を表明す  
4 る、③他に適切な代替保存方法がある場合はその使用を推奨するとした。(参照  
5 76、76)【亜硫酸水素アンモニウム水 23、116】

6 1998年の第51回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>31</sup>を評価した結果、  
7 以前に設定した二酸化硫黄及び亜硫酸塩類グループとしてのADI(二酸化硫黄  
8 として0~0.7 mg/kg 体重/日)が維持された。また、それらの摂取量推計が行わ  
9 れた結果、各国ごとの使用基準の最高量を用いる摂取量推計では、ADIを下回  
10 ったが、GSFA草案の最高使用量や食品群の範囲を用いる摂取量推計では、ADI  
11 を上回った。この点については、GSFA草案に収載された食品群の範囲が各国  
12 より多く、特定の食品群の使用量が一般的に各国の最高使用量より高いためと  
13 されている。(参照134、135、136)【亜硫酸水素アンモニウム水 25、117、亜  
14 硫酸水素アンモニウム水 27】

15 2008年の第69回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>32</sup>のばく露評価が  
16 行われた結果、一般集団ではADIの範囲内であるが、高摂取者ではADIを超過  
17 しているとされた。この点については、いくつかの推計が一日のみの摂取量調  
18 査結果に基づいており、まれに摂取する食品について過大推計となることが知  
19 られていること、国ごとに食品への使用方法が異なることを指摘しつつ、ADI  
20 を超過しないよう代替の保存方法に対する研究の推奨や食品への亜硫酸塩の使  
21 用量の減少等を考慮すべきとされている。(参照137)【亜硫酸水素アンモニウム  
22 水 28】

## 24 (2) 米国における評価

25 1976年に米国生物実験科学連合(FASEB)による二酸化硫黄及び亜硫酸塩類  
26 <sup>33</sup>の評価が行われた結果、現在の使用量や使用方法で、公衆への有害影響を示す  
27 合理的根拠はないとしている。(参照138)【亜硫酸水素アンモニウム水 29】

28 1985年にFASEBによる二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>33</sup>の評価が行われた結果、  
29 大部分の集団に対しては、現在の使用量や使用方法で、公衆への有害影響を示  
30 す合理的根拠はないが、消費量の増加が有害影響を及ぼすかは判断できないと  
31 している。また、亜硫酸塩類に敏感な集団に対しては、現在の使用量や使用方

<sup>31</sup> ピロ亜硫酸カルシウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸カリウ  
ム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カルシウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム及びチオ硫酸ナ  
トリウム

<sup>32</sup> 亜硫酸水素カルシウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナ  
トリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウム

<sup>33</sup> 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリ  
ウム及び

1 法で、予測できない重症度の有害影響を示唆又は疑う情報があるとしている。  
2 (参照139)【67】

### 3 4 (3) 欧州における評価

5 欧州食品科学委員会 (SCF) は、1994 年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>34</sup>の評  
6 価を行い、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類のグループとしての ADI を、二酸化硫黄  
7 として 0~0.7 mg/kg 体重/日とした。(参照140)【亜硫酸水素アンモニウム水 30】

8 また、欧州食品安全機関 (EFSA) 専門家パネルは、2016 年に二酸化硫黄及  
9 び亜硫酸塩類<sup>34</sup>の再評価を行い、現行の二酸化硫黄及び亜硫酸塩類としてのグ  
10 ループ ADI (二酸化硫黄として 0~0.7 mg/kg 体重/日) を適当なものとして維持  
11 するが、データベースが改善されるまでの暫定的なものともみなすことが望まし  
12 いと結論付け、この暫定グループ ADI を再評価することを勧告した。(参照 24)  
13 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

### 14 15 (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

16 オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA) は、2000 年に二酸化  
17 硫黄のカットアボカドへの使用に関して評価を行った結果、亜硫酸塩類の摂取  
18 量への影響は少ないとしたものの、敏感な人に対するリスクを考慮し、申請を  
19 却下している。(参照141)【68】

20 オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、2014 年に  
21 アワビの缶詰の製造における次亜硫酸ナトリウムの使用に関して評価を行った。  
22 アワビの缶詰の製造過程で、次亜硫酸イオン ( $S_2O_4^{2-}$ ) は分解を受け、他の認可  
23 された亜硫酸塩類<sup>35</sup>と同じ化学種が生成され、主に亜硫酸イオン ( $SO_3^{2-}$ ) の形  
24 態であり、亜硫酸水素イオン ( $HSO_3^-$ ) としての割合はわずかである。そのた  
25 め、ばく露評価では、最終的な缶詰製品には、残留する次亜硫酸イオンは検出  
26 されないことから、アワビ缶詰の製造に次亜硫酸ナトリウムを使用しても、新  
27 たな食品添加物への食事ばく露や亜硫酸塩への食事ばく露が増加することはな  
28 いとしている。また、ハザード評価では、1973 年に JECFA が設定した二酸化  
29 硫黄及び亜硫酸塩類のグループ ADI (二酸化硫黄として 0~0.7 mg/kg 体重/日)  
30 を変更できるような新しい適切な証拠はないとしている。これらを踏まえ、ア  
31 ワビの缶詰の製造における次亜硫酸ナトリウムの使用は、既にアワビ缶詰への  
32 使用が認められている亜硫酸塩類を超える公衆衛生と安全性の問題を特定する  
33 ことはできないと結論付けた。また、亜硫酸塩類に敏感な消費者 (一部の喘息

<sup>34</sup> 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

<sup>35</sup> 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、亜硫酸カリウム及び亜硫酸水素カリウム

1 患者等)の問題に対処するため、食品に10 mg/kg以上の濃度で添加された場合、  
2 亜硫酸塩類は原材料リストのラベルに表示しなければならず、この表示要件は、  
3 亜硫酸塩類に敏感な消費者に、これらの食品を避けるために必要な情報を提供  
4 する。この表示要件は、アワビの缶詰に使用される次亜硫酸ナトリウムにも適  
5 用される。(参照142、143)【追18、19】

6 また、2017年にワイン製造に関する新規の加工助剤として亜硫酸水素アンモ  
7 ニウムの評価を行った。その結果、現行のJECFAの二酸化硫黄及び亜硫酸塩類  
8 としてのグループADIを適切<sup>36</sup>と判断している。また、ワイン製造における加  
9 工助剤としての亜硫酸水素アンモニウム由来の亜硫酸のばく露量の変化は無視  
10 できると予測されるため、ばく露評価は行わなかった。これらを踏まえ、ワイ  
11 ン製造における加工助剤としての亜硫酸水素アンモニウムの使用については、  
12 公衆衛生及び安全性に係る懸念は認められなかったと結論付けた。(参照144)

13 **【亜硫酸水素アンモニウム水3】**  
14

多田専門委員：

対象食品は異なりますが、FSANZの2014年の次亜硫酸ナトリウムに関する評価書【追18】及びsupporting document 1【追19】についても少し追記してはいかがでしょうか。食品の製造過程により、次亜硫酸ナトリウムからは他の認可された亜硫酸塩を使用した場合と同じ化学種が生成されるとして、JECFAの二酸化硫黄のグループADIを引用しています。

事務局より：

ご意見を踏まえ、FSANZの2014年の次亜硫酸ナトリウムに関する評価を追記しましたので、ご確認ください。

<sup>36</sup> FSANZ (2017) は、現行のJECFAの二酸化硫黄及び亜硫酸塩類としてのグループADIについては、低すぎる可能性があるとしている。

1 V. 食品健康影響評価

事務局より：

(1) 添加物に関する食品健康影響評価指針第1章第6の3に照らし、本件評価対象品目のリスクの判定について、ご意見ををお願いします。

〔 仮に ADI を設定する場合、現在の評価書案記載を基にすると、以下の  
ように想定されます。〕

NOAEL：71 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として） ブタ 48 週間経口  
投与試験（Til ら（1972））

安全係数：100

ADI：0.7 mg/kg 体重/日

なお、使用基準改正案を踏まえた摂取量：0.13～0.41 mg/kg 体重/日  
（二酸化硫黄として）

(2) 特に、ヒトにおける知見を踏まえ、本件評価対象品目のリスク管理措置についてご意見等ありましたらお願いします。

<参考1> 評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）のIV. 食品健康影響評価の結語部分

「したがって、本委員会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、NOAELの根拠とした毒性所見は軽度の胃及び食道の所見であり、毒性影響は重篤ではないことを考慮し、亜硫酸水素アンモニウムの性質、使用方法、実際の摂取量、使用基準案等から、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。」

<参考2> 「亜硫酸水素アンモニウム水」と本件評価対象品目の主な比較

	「亜硫酸水素アンモニウム水」	本件評価対象品目
使用対象食品	ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒（発酵が終了したものを除く。）	ごま、豆類及び野菜以外の食品
使用対象食品を摂取する者	20 歳以上の者	全ての者
ヒトにおける知見	「亜硫酸水素アンモニウム水」を対象としたアレルギー反応の報告はない	本件評価対象品目を対象としたアレルギー反応の報告がある
摂取量（二酸化硫黄として）	0.116 mg/kg 体重/日 (使用基準策定後の摂取量)	0.13～0.41 mg/kg 体重/日 (使用基準改正後の摂取量)

1 <別紙：略称>

略称	名称等
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANZFA	Australia New Zealand Food Authority : オーストラリア・ニュージーランド食品局
CHL	Chinese Hamster Lung : チャイニーズハムスター肺
CHO	Chinese Hamster Ovary : チャイニーズハムスター卵巣
DMPO	5,5-dimethyl-1-pyrroline-1-oxide : 5,5-ジメチル-1-ピロリン-1-オキシド
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second : 一秒量
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
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives : 食品添加物に関するコーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MNNG	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NOEL	No-Observed-Effect Level : 無作用量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PCE	Polychromatic erythrocyte : 多染性赤血球
PMA	Phorbol myristate acetate : ホルボールミリステートアセテート
SCE	Sister Chromatid Exchange : 姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SOX	Sulfite oxidase : 亜硫酸オキシダーゼ
TMDI	Theoretical Maximum Daily Intake : 理論的 maximum 一日摂取量

2

## 1 <参照>

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「亜硫酸塩類」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について，第871回食品安全委員会，2022
- 2 【概要書】日本アルコールフリー飲料有限会社：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，2022
- 3 【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
- 4 【追17】厚生労働省、消費者庁 第9版食品添加物公定書2018 410, 639-40, 856-7
- 5 【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
- 6 【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
- 7 【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
- 8 【2】岩野貞夫著 ワイン事典 柴田書店 1979年 33, 326-328
- 9 【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
- 10 【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
- 11 【1】FAO WHO Codex Alimentarius International Food Standards Codex Stan 192-1995 Revision 2019: 17, 43, 245-247, 263-266
- 12 【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、パートII:食品分類説明 14.2
- 13 【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
- 14 【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
- 15 【122】米国 Trinchero Family Estates 社生産責任者説明資料 2011.5.19
- 16 EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament of the Council of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union 2008
- 17 【48】Food Standards Code Australia New Zealand Schedule 15 Substances that may be used as food additives 1-28
- 18 【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)
- 19 【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)

- 
- 20 【191】 玉虫文一ほか編 第3版岩波理化学辞典 株式会社岩波書店 1974  
538
- 21 【追2】 WHO : TRS 631 (1983)
- 22 【追13】 食品安全委員会 : 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」. 2020年9月
- 23 【追14】 食品安全委員会 : 添加物評価書「フェロシアン化カリウム」. 2022年2月
- 24 【66、亜硫酸水素アンモニウム水 31】 EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food(ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of Sulfur Dioxide (E 220), Sodium sulfite (E 221), Sodium Bisulfite (E 222), Sodium Metabisulfite (E 223), Potassium Metabisulfite (E 224), Calcium Sulfite (E 226), Calcium Bisulfite (E 227) and Potassium Bisulfite (E 228) as Food Additives. EFSA Journal 2016; 14 (4): 4438-588
- 25 【亜硫酸水素アンモニウム水 33】 Gibson W B and Strong F M: Metabolism and elimination of sulphite by rats, mice and monkeys. Food Cosmet Toxicol 1973; 11: 185-98
- 26 【亜硫酸水素アンモニウム水 34】 Bhaghat B and Lockett M F: The absorption and elimination of metabisulphite and thiosulphate by rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1960; 12: 690-94
- 27 【亜硫酸水素アンモニウム水 35】 Gunnison A F and Farruggella T J: Preferential S-sulfonate formation in lung and aorta. Chem Biol Interact 1979; 25: 271-7
- 28 【亜硫酸水素アンモニウム水 追1】 Yokoyama E, Yoder RE, Frank NR, "Distribution of <sup>35</sup>S in the blood and its excretion in urine in dogs exposed to <sup>35</sup>sulfur dioxide.," Archives of Environmental Health, 1971.
- 29 【亜硫酸水素アンモニウム水 36】 Gunnison A F, Zaccardi J, Dulak L, and Chiang G: Tissue distribution of s-sulfonate metabolites following exposure to sulfur dioxide. Environmental Research 1981; 24: 432-43
- 30 【亜硫酸水素アンモニウム水 37】 Gause E M and Barker M: Interaction of inhaled sulfur dioxide with mucus glycoproteins. Proc West Pharmacol Soc 1978; 21: 161-6
- 31 【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.
- 32 【亜硫酸水素アンモニウム水 38】 Gunnison A F: Sulphite toxicity: a critical review of in vitro and in vivo data. Food Cosmet Toxicol 1981; 19: 667-82
- 33 【亜硫酸水素アンモニウム水 43】 Gunnison A F and Palmes E D: Species variability in plasma S-sulfonate levels during and following sulfite administration. Chem Biol Interact 1978; 21: 315-29
- 34 【亜硫酸水素アンモニウム水 39】 Gunnison A F and Palmes E D: S-sulfonates in human plasma following inhalation of sulfur dioxide. Am Ind Hyg Assoc J 1974; 35: 288-91
- 35 【亜硫酸水素アンモニウム水 40】 Constantin D, Mehrotra K, Jernström B, Tomasi A, and Moldéus P: Alternative pathways of sulfite oxidation in human polymorphonuclear leukocytes. Pharmacol Toxicol 1994; 74: 136-40
- 36 【亜硫酸水素アンモニウム水 41】 Constantin D, Bini A, Meletti E, Moldeus P, Monti D, and Tomasi A: Age-related differences in the metabolism of sulphite

- 
- to sulphate and in the identification of sulphur trioxide radical in human polymorphonuclear leukocytes. *Mech Ageing Dev* 1996; 88: 95-109
- 37 【亜硫酸水素アンモニウム水 42】 Gunnison A F and Palmes E D: A model for the metabolism of sulfite in mammals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38: 111-26
- 38 【亜硫酸水素アンモニウム水 44】 Wever J: Appearance of sulphite and S-sulphonates in the plasma of rats after intraduodenal sulphite application. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 895-8
- 39 【亜硫酸水素アンモニウム水 45】 Sun Y P, Cotgreave I, Lindeke B, and Moldéus P: The metabolism of sulfite in liver. Stimulation of sulfate conjugation and effects on paracetamol and allyl alcohol toxicity. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4299-305
- 40 【亜硫酸水素アンモニウム水 46】 Savić M, Siriski-Sasić J, and Djulizibarić D: Discomforts and laboratory findings in workers exposed to sulfur dioxide. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 513-8
- 41 【追 7】 食品安全委員会：添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」。2020年12月
- 42 【亜硫酸水素アンモニウム水 47】 Doniger J, O'Neill R, and DiPaolo J A: Neoplastic transformation of Syrian hamster embryo cells by bisulfite is accompanied with a decrease in the number of functioning replicons. *Carcinogenesis* 1982; 3: 27-32
- 43 【亜硫酸水素アンモニウム水 48】 Carvalho I M, Melo Cavalcante A A, Dantas A F, Pereira D L, Costa Rocha F C, Andrade T J et al.: Genotoxicity of sodium metabisulfite in mouse tissues evaluated by the comet assay and the micronucleus test. *Mutat Res* 2011; 720: 58-61
- 44 【亜硫酸水素アンモニウム水 49】 Hayatsu H and Miura A: The mutagenic action of sodium bisulfite. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 39: 156-60
- 45 【亜硫酸水素アンモニウム水 50】 Mukai F, Hawryluk I, and Shapiro R: The mutagenic specificity of sodium bisulfite. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 39: 983-8
- 46 【亜硫酸水素アンモニウム水 51】 Litton Bionetics: Mutagenic evaluation of compound FDA 73-43 sodium sulfite. Submitted to FDA, NTIS PB-245488, 1975
- 47 【亜硫酸水素アンモニウム水 52】 SRI (Stanford Research Institute) International: Microbial mutagenesis testing of substances compound report, F76-003, Sodium bisulfite. Prepared for FDA, NTIS PB-89-193676, 1978
- 48 【亜硫酸水素アンモニウム水 53】 SRI (Stanford Research Institute) International: Microbial mutagenesis testing of substances compound report, F76-004, Sodium meta-bisulfite. Prepared for FDA, NTIS PB-89-193684, 1978
- 49 【亜硫酸水素アンモニウム水 54】 Mallon R G and Rossman T G: Bisulfite (sulfur dioxide) is a comutagen in *E. coli* and in Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1981; 88: 125-33
- 50 【亜硫酸水素アンモニウム水 55】 Ishidate M, Jr., Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984; 22: 623-36
- 51 【亜硫酸水素アンモニウム水 56】 De Giovanni-Donnelly R: The mutagenicity of sodium bisulfite on base-substitution strains of *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985; 5: 195-203
- 52 【亜硫酸水素アンモニウム水 57】 Pagano D A and Zeiger E: Conditions

- 
- affecting the mutagenicity of sodium bisulfite in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1987; 179: 159-66
- 53 【亜硫酸水素アンモニウム水 58】 Prival M J, Simmon V F, and Mortelmans K E: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 1991; 260: 321-9
- 54 【亜硫酸水素アンモニウム水 59】 Kunz B A and Glickman B W: Absence of bisulfite mutagenesis in the *lacI* gene of *Escherichia coli*. *Mutat Res* 1983; 119: 267-71
- 55 【亜硫酸水素アンモニウム水 60】 Tsutsui T and Barrett J C: Sodium bisulfite induces morphological transformation of cultured Syrian hamster embryo cells but lacks the ability to induce detectable gene mutations, chromosome mutations or DNA damage. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1869-73
- 56 【亜硫酸水素アンモニウム水 61】 Meng Z and Zhang B: Polymerase chain reaction-based deletion screening of bisulfite (sulfur dioxide)-enhanced *gpt*-mutants in CHO-AS52 cells. *Mutat Res* 1999; 425: 81-5
- 57 【亜硫酸水素アンモニウム水 62】 Abe S and Sasaki M: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1635-41
- 58 【亜硫酸水素アンモニウム水 63】 Popescu N C and DiPaolo J A: Chromosome alterations in Syrian hamster cells transformed in vitro by sodium bisulfite, a nonclastogenic carcinogen. *Cancer Res* 1988; 48: 7246-51
- 59 【亜硫酸水素アンモニウム水 64】 Beckman L and Nordenson I: Interaction between some common genotoxic agents. *Hum Hered* 1986; 36: 397-401
- 60 【亜硫酸水素アンモニウム水 65】 Meng Z and Zhang L: Cytogenetic damage induced in human lymphocytes by sodium bisulfite. *Mutat Res* 1992; 298: 63-9
- 61 【亜硫酸水素アンモニウム水 66】 Meng Z, Qin G, Zhang B, and Bai J: DNA damaging effects of sulfur dioxide derivatives in cells from various organs of mice. *Mutagenesis* 2004; 19: 465-8
- 62 【亜硫酸水素アンモニウム水 67】 Litton Bionetics: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-20 sodium bisulfite. Submitted to FDA, NTIS PB-245456, 1972
- 63 【亜硫酸水素アンモニウム水 68】 SRI (Stanford Research Institute) International: Study of the mutagenic effects of Sodium meta-bisulfite (71-22). Prepared for FDA, NTIS PB-221825, 1972
- 64 【亜硫酸水素アンモニウム水 69】 Renner H W and Wever J: Attempts to induce cytogenetic effects with sulphite in sulphite oxidase-deficient Chinese hamsters and mice. *Food Chem Toxicol* 1983; 21: 123-7
- 65 【亜硫酸水素アンモニウム水 70】 Pal B B and Bhunya S P: Genotoxic effect of a preservative, sodium metabisulphite as revealed by mammalian in vivo bioassays. *CYTOLOGIA* 1992; 57: 455-61
- 66 【亜硫酸水素アンモニウム水 71】 MacRae W D and Stich H F: Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells by the reducing agents bisulfite and ascorbic acid. *Toxicology* 1979; 13: 167-74
- 67 【亜硫酸水素アンモニウム水 72】 Uren N, Yuksel S, and Onal Y: Genotoxic effects of sulfur dioxide in human lymphocytes. *Toxicol Ind Health* 2014; 30: 311-5
- 68 【亜硫酸水素アンモニウム水 73】 Yavuz-Kocaman A, Rencuzogullari E, Ila H

- 
- B, and Topaktas M: The genotoxic effect of potassium metabisulfite using chromosome aberration, sister chromatid exchange, micronucleus tests in human lymphocytes and chromosome aberration test in bone marrow cells of rats. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 276-82
- 69 【亜硫酸水素アンモニウム水 74】 SRI (Stanford Research Institute) International: Study of the mutagenic effects of Sodium meta-bisulfite (76-73) by the dominant lethal test in rats. Prepared for FDA, NTIS PB-299836, 1979
- 70 【亜硫酸水素アンモニウム水 75】 Rencüzogullari E, Ila H B, Kayraldiz A, and Topaktaş M: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes treated with sodium metabisulfite, a food preservative. *Mutat Res* 2001; 490: 107-12
- 71 【亜硫酸水素アンモニウム水 76】 Meng Z, Qin G, and Zhang B: DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. *Environ Mol Mutagen* 2005; 46: 150-5
- 72 【亜硫酸水素アンモニウム水 77】 Meng Z and Zhang B: Induction effects of sulfur dioxide inhalation on chromosomal aberrations in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis* 2002; 17: 215-7
- 73 【亜硫酸水素アンモニウム水 78】 Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N, and Zhang J: Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. *Inhal Toxicol* 2002; 14: 303-9
- 74 【亜硫酸水素アンモニウム水 79】 Ziemann C, Hansen T, Pohlmann G, Farrar D, Pohlenz-Michel C, Tillmann T et al.: Genotoxicity testing of sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) in a mouse bone marrow micronucleus test complemented with hematological endpoints. *Mutat Res* 2010; 697: 38-46
- 75 【亜硫酸水素アンモニウム水 80】 Generoso W M, Huff S W, and Cain K T: Tests on induction of chromosome aberrations in mouse germ cells with sodium bisulfite. *Mutat Res* 1978; 56: 363-5
- 76 【116、亜硫酸水素アンモニウム水 24】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, Sulfur Dioxide and Sulfites. WHO Food Additives Ser 21, 1987
- 77 【亜硫酸水素アンモニウム水 84】 Til H P, Feron V J, de Groot A P, and van der Wal P: The toxicity of sulphite. II. Short- and long-term feeding studies in pigs. *Food Cosmet Toxicol* 1972; 10: 463-73
- 78 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】 Til H P, Feron V J, and De Groot A P: The toxicity of sulphite. I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1972; 10: 291-310
- 79 【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.
- 80 【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.
- 81 【亜硫酸水素アンモニウム水 86】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Sulfur Dioxide and Sulfites. WHO Food Additives Ser 18, 1983.
- 82 【亜硫酸水素アンモニウム水 87】 Tanaka T, Fujii M, Mori H, and Hirono I:

- 
- Carcinogenicity test of potassium metabisulfite in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 1979; 3: 451-3
- 83 【151】 Feron, V.J.; Wensvoort, P. 1972. Gastric lesions in rats after the feeding of sulphite. *Pathol. Eur.* 7:103-111.
- 84 【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.
- 85 【117 (亜硫酸水素アンモニウム水 26)】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Safety evaluation of certain food additives, Preservatives Sulfur Dioxide and Sulfites. WHO Food Additives Ser 42, 1999
- 86 【85、85-1、85-2】 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.
- 87 【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.
- 88 【亜硫酸水素アンモニウム水 88】 Tanaka T, Fujii M, Mori H, and Hirono I: Carcinogenicity test of potassium metabisulfite in mice. *Ecotoxicol Environ Saf* 1979; 3: 451-3
- 89 【亜硫酸水素アンモニウム水 89】 Ema M, Itami T, and Kanoh S: Effect of potassium metabisulfite on pregnant rats and their offspring studies on the fetal toxicity of food additives. II. *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)* 1985; 26: 454-59
- 90 【追 7】 食品安全委員会：添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」。2020年12月
- 91 【亜硫酸水素アンモニウム水 90】 Prenner B M and Stevens J J: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976; 37: 180-2
- 92 【亜硫酸水素アンモニウム水 91】 Freedman B J: Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977; 7: 407-15
- 93 【亜硫酸水素アンモニウム水 92】 Baker G J, Collett P, and Allen D H: Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs. *Med J Aust* 1981; 2: 614-7
- 94 【亜硫酸水素アンモニウム水 93】 Stevenson D D and Simon R A: Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 26-32
- 95 【亜硫酸水素アンモニウム水 94】 Schwartz H J: Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 487-9
- 96 【亜硫酸水素アンモニウム水 95】 Sonin L and Patterson R: Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 67-9
- 97 【亜硫酸水素アンモニウム水 96】 Yang W H, Purchase E C, and Rivington R N: Positive skin tests and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 443-9
- 98 【亜硫酸水素アンモニウム水 97】 Acosta R, Granados J, Mourelle M, Perez-

- 
- Alvarez V, and Quezada E: Sulfite sensitivity: relationship between sulfite plasma levels and bronchospasm: case report. *Ann Allergy* 1989; 62: 402-5
- 99 【亜硫酸水素アンモニウム水 98】 Sprenger J D, Altman L C, Marshall S G, Pierson W E, and Koenig J Q: Studies of neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis in metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1989; 62: 117-21
- 100 【亜硫酸水素アンモニウム水 99】 Sokol W N and Hydick I B: Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy* 1990; 65: 233-8
- 101 【亜硫酸水素アンモニウム水 100】 Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez J F, Estrada-Rodriguez J L, Martinez-Alzamora F, Lopez-Serrano C, and Ojeda-Casas J A: Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy* 1993; 71: 230-2
- 102 【亜硫酸水素アンモニウム水 101】 Wüthrich B: Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993; 71: 379-84
- 103 【亜硫酸水素アンモニウム水 102】 Wüthrich B, Kägi M K, and Hafner J: Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. *Dermatology* 1993; 187: 290-2
- 104 【亜硫酸水素アンモニウム水 103】 Gastaminza G, Quirce S, Torres M, Tabar A, Echechipía S, Muñoz D et al.: Pickled onion-induced asthma: a model of sulfite-sensitive asthma? *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 698-703
- 105 【亜硫酸水素アンモニウム水 104】 Gall H, Boehncke W H, and Gietzen K: Intolerance to sodium metabisulfite in beer. *Allergy* 1996; 51: 516-7
- 106 【105】 Park H S and Nahm D: Localized periorbital edema as a clinical manifestation of sulfite sensitivity. *J Korean Med Sci* 1996; 11: 356-7
- 107 【101】 Botey, J., Cozzo, M., Eseverri, J.L. & Marin, A. (1987) Sulfites and skin pathology in children. *Allergol. Immunopathol.*, 15, 365-367.
- 108 【亜硫酸水素アンモニウム水 106】 Vally H and Thompson P J: Role of sulfite additives in wine induced asthma: single dose and cumulative dose studies. *Thorax* 2001; 56: 763-9
- 109 【亜硫酸水素アンモニウム水 107】 Asero R: Food additive-induced chronic pruritus: further evidence. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 719-20
- 110 【追 7】 食品安全委員会：添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」。2020年12月
- 111 【104】 Rost, E. & Franz, F. (1913). Vergleichende Untersuchung der harmakologischen Wirkungen der organisch gebundenen schwefligen Säuren und des neutralen schwefligsäuren Natriums. II. Teil. *Arb. Gsndhtsamte (Berl.)*. 43, 187-303.
- 112 【115】 WHO Food Additives Series 18 1983
- 113 【105】 LaFontaine, A. & Goblet, J. (1955). La toxicité des sulfites. *Arch. Belges Med. Soc.*, 13, 281-287
- 114 【亜硫酸水素アンモニウム水 108】 Tsevat J, Gross G N, and Dowling G P: Fatal asthma after ingestion of sulfite-containing wine. *Ann Intern Med* 1987; 107: 263
- 115 【亜硫酸水素アンモニウム水 109】 Tollefson L: Monitoring adverse reactions to food additives in the U.S. Food and Drug Administration. *Regul Toxicol Pharmacol* 1988; 8: 438-46
- 116 【亜硫酸水素アンモニウム水 110】 Nair B and Elmore A R: 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
- 117 【亜硫酸水素アンモニウム水 111】 Linneberg A, Berg N D, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, and Elberling J: Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 145-51
- 118 【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
- 119 【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
- 120 【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保存料及び着色料の摂取量調査の結果について
- 121 【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
- 122 【追 8】佐藤恭子、西島 基弘、上田要一：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究. 2020
- 123 【113】厚生労働省：令和 28 年国民・健康栄養調査報告第 9 表, 2017 年
- 124 【追 9】厚生労働省：令和 30 年国民・健康栄養調査報告第 9 表, 2020 年
- 125 【追 10】厚生労働省：令和 30 年国民・健康栄養調査報告第 9 表, 2020 年
- 126 【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
- 127 【追 11】食品安全委員会：添加物評価書「硫酸銅」, 2022
- 128 【追 12】薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会：食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について（薬食審第 0627013 号）, 2003
- 129 【181】食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について 亜硫酸塩類, 2003
- 130 【63】JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth report of the joint FAO-WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 539, 1974
- 131 【亜硫酸水素アンモニウム水 21】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. *WHO Food Additives Ser* 5, 1974
- 132 【追 1】 WHO:TRS 599 (1976)
- 133 【追 3】 WHO:TRS 696 (1983)
- 134 【亜硫酸水素アンモニウム 25】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives. Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 891, 2000
- 135 【117】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Safety evaluation of certain food additives, Preservatives Sulfur Dioxide and Sulfites. *WHO Food Additives Ser* 42, 1999
- 136 【亜硫酸水素アンモニウム水 27】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee

- 
- on Food Additives): Safety evaluation of certain food additives, EVALUATION OF NATIONAL ASSESSMENTS OF INTAKE OF SULFITES. WHO Food Additives Ser 42, 1999
- 137 【亜硫酸水素アンモニウム水 28】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives. Sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 952, 2009
- 138 【亜硫酸水素アンモニウム水 29】 LSRO (Life Sciences Research Office), FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology): Evaluation of the health aspects of sulfiting agents as food ingredients. Prepared for FDA, NTIS PB-265508, 1976
- 139 【67】 FASEB The Reexamination of the Gras Status of Sulfiting Agents 1985
- 140 【亜硫酸水素アンモニウム水 30】 EC (European Commission): food science and techniques, Opinions of the Scientific Committee for Food on: Propylene glycol Alternatively refined carrageenan produced from *Eucheuma cottonii* and *cortonii* and *Eucheuma spinosum* p-Hydroxybenzoic acid alkyl esters and their sodium salts Specifications for food additives Sorbic acid and its calcium and potassium salts Sulphur dioxide and other sulphiting agents Benzoic acid and its salts Hexane used as an extraction solvent Lindane in baby food Cross-linked sodium carboxymethylcellulose (modified cellulose gum) Invertase derived from *Saccharomyces cerevisiae* Aflatoxins, Ochratoxin A and Patulin. Reports of the Scientific Committee for Food Thirty-fifth series, 1996
- 141 【68】 ANZFA Statement of Reasons 29 November 2000 10/01 3
- 142 【追 18】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Approval Report – Application A1088 Sodium Hydrosulphite as a Food Additive, 2014
- 143 【追 19】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Supporting document 1 Risk and technical assessment report (at Approval) Application A1088 – Sodium Hydrosulphite as a Food Additive, 2014
- 144 【亜硫酸水素アンモニウム水 3】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Supporting document 1 Risk and technical assessment Application A1127 Processing Aids in Wine, 2017