# (案) 添加物評価書

## 亜硫酸塩等

> 令和4年(2022年)12月 食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

1	目次	
2		頁
3	○審議の経緯	2
4	〇食品安全委員会委員名簿	2
5	〇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	4
7	I. 評価対象品目の概要	5
8	1. 用途	5
9	2. 名称、化学式及び分子量	5
10	3.性状等	6
11	4. 製造方法	6
12	5. 安定性	7
13	6. 起源又は発見の経緯等	8
14	7. 我が国及び諸外国等における使用状況	8
15	8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要	10
16	Ⅱ. 安全性に係る知見の概要	14
17	1. 体内動態	19
18	2. 毒性	36
19	3. ヒトにおける知見	81
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	95
23	3. 摂取量推計等のまとめ	98
24	Ⅳ. 我が国及び国際機関等における評価	100
25	1. 我が国における評価	100
26	2. 国際機関等における評価	100
27	V. 食品健康影響評価	105
28	<別紙:略称>	106
29	<参照>	107

#### 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

2022年9月15日 補足資料の提出依頼

2022 年 10 月 5 日 第 188 回添加物専門調査会

2022年10月13日 補足資料の提出依頼

2022年11月22日 補足資料の接受(2022年10月13日依頼分)

2022 年 12 月 7 日 第 189 回添加物専門調査会

2

## 3 〇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 〇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)

髙須 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

1

## 2 <第 187~189 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

髙橋 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)

1 要約

2

6

8

9

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。

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。

1

## [第188回調査会にて確認済み]

事務局より:

第187回調査会時の記載内容に、字句の修正等をしています。

2 3

#### I. 評価対象品目の概要

#### 4 1. 用途

5 酸化防止剤、保存料、漂白剤(参照1、2)【委員会資料、概要書】

6 7

8

9

## 2. 名称、化学式及び分子量

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及びピロ亜硫酸ナトリウム(以下、併せて「亜硫酸塩等」ともいう。)の名称等は、表1のとおりである。

1112

10

## 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	$SO_2$ 1	64.06	(参照3)
英名:Sulfur Dioxide			[69]
和名: 亜硫酸ナトリウム	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> · nH <sub>2</sub> O	126.04 (無水物)	(参照4)
(別名:亜硫酸ソーダ)	(n = 0 又は 7) <sup>2</sup>	252.15(7 水和物)	【追 17】
英名: Sodium Sulfite			
和名:次亜硫酸ナトリウム	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>3</sup>	174.11	(参照 4)
(別名:ハイドロサルファイト)			【追 17】
英名: Sodium Hydrosulfite			
和名:ピロ亜硫酸ナトリウム	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>4</sup>	190.11	(参照 4)
(別名:メタ重亜硫酸ナトリウム、酸			【追 17】
性亜硫酸ソーダ)			
英名: Sodium Metabisulfite			
(英別名: Sodium Pyrosulfite)			
和名:ピロ亜硫酸カリウム	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> <sup>5</sup>	222.33	(参照 4)
(別名:メタ重亜硫酸カリウム)			【追 17】
英名: Potassium Pyrosulfite			

13

## [第 187 回調査会にて確認済み]

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

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> CAS 登録番号:7757-83-7 (Sodium sulfite)、CAS 登録番号:10102-15-5 (Sodium sulfite heptahydrate)

 <sup>3</sup> CAS 登録番号: 7775-14-6 (Sodium dithionite)
 4 CAS 登録番号: 7681-57-4 (Sodium disulfite)
 5 CAS 登録番号: 16731-55-8 (Potassium disulfite)

#### 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】の引用のままで構いません。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  $2\sim5$  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おいていただく方が、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す。

#### 事務局より:

ご意見を踏まえ、修正しました。

1 2

3

4

5

6

### 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。

7 8

9

#### 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 17】
次亜硫酸ナトリウム	白~明るい灰白色の結晶性の粉末で、においがないか又はわずか
	に二酸化硫黄のにおいがある。(参照 4)【追 17】
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 17】
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 17】

1011

#### 4. 製造方法

- 12 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
- 13 としている。(参照 2)【概要書】

<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。

## 1 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
	石油精製の際に得られる。(参照 5)【70】
亜硫酸ナトリウ	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
4	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	(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
ウム	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、若しくは食塩により塩析して次亜硫酸ナトリウム二水和物
	$(Na_2S_2O_4 \cdot 2H_2O)$ を析出させる。この水和物は不安定であるから、
	加温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	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、
リウム	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	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
ウム	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]

2

#### [第 187 回調査会にて確認済み]

#### 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、2HO→2H<sub>2</sub>O、加湿→加温

#### 事務局より:

ご意見を踏まえ、修正しました。

3 4

5

6

## 5. 安定性

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 (SO <sub>2</sub> ) は、水溶液に添加されると分子状二酸化硫黄 (SO <sub>2</sub> ・
	H <sub>2</sub> O)、亜硫酸水素イオン(HSO <sub>3</sub> ·)及び亜硫酸イオン(SO <sub>3</sub> ··)になる。
	$SO_2 + H_2O \rightleftharpoons SO_2 \cdot H_2O \leftrightharpoons HSO_3^- + H^+ \leftrightharpoons SO_3^{2-} + 2H^+$

	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> が主要		
	な形態である。(参照7)【120】		
亜硫酸ナト	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		
リウム	を呈する。空気中で徐々に酸化され、硫酸ナトリウムとなる。鉱酸を加える		
	と二酸化硫黄を発生する。(参照 6)【7】		
次亜硫酸ナ	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、		
トリウム	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	本品はやや吸湿性があり、亜硫酸水素ナトリウム (NaHSO3) となり、これ		
ナトリウム	は <u>ピロ亜硫酸ナトリウム</u> ピロ型よりも不安定で、空気中の酸素を吸収し硫酸		
	塩に変化しやすい。強力な還元性がある。		
	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		
	ウムに変化し、亜硫酸水素イオン(HSO3·)及びナトリウムイオン(Na+)		
	に解離する。(参照 6)【7】		
	$Na_2S_2O_5 + H_2O \rightleftharpoons 2NaHSO_3$		
ピロ亜硫酸	水に溶けやすく、水溶液中では亜硫酸水素イオン(HSO3)及びカリウムイ		
カリウム	オン (K+) に解離する。水溶液は酸性を呈する (1%溶液のpH3.5~4.5)。エ		
	タノールには溶けない。空気中で徐々に酸化される。(参照 6)【7】		

#### 事務局より:

第 188 回調査会でのご議論を踏まえ、表 4 のピロ亜硫酸ナトリウムの記載を修正 (ピロ型より・・・  $\rightarrow$  ピロ亜硫酸ナトリウムより・・・) しました。

## 6. 起源又は発見の経緯等

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】を説明している。(参照 2)【概要書】

#### 7. 我が国及び諸外国等における使用状況

#### (1) 我が国における使用状況

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

#### (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) 7のリストに酸化防止剤、脱色剤8、小麦粉処理剤 8、保存料9及び金属イオン封鎖剤10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】

 $^{2}$ 

#### 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 欧州連合(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 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

<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。

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の最大使用基準値(二酸化硫黄として)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 以上含む場合で 400 mg/kg、それ未満の場合で 250 mg/kg と規定されている (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。(参照 2、17、18)【概要書、48、50】

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、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)【概要書、49】。

#### 8. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

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、 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) 第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評 価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、 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 している。

なお、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。以下同じ。)を加えたものに限る。以下同じ。)及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁は、現行では、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とするものである。(参照 1)【委員会資料】

#### 表 5 本件評価対象品目の使用基準改正案

[添加物一般の目]

改正案	現行
添加物一般	添加物一般
1. (略)	1. (略)
2. 次の表の第1欄に掲げる添加物を含む第2	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	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 亜硫酸 甘納豆、えび、果実 第 2 欄 ナトリ | 酒、乾燥果実(干しぶ に掲げ どうを除く。)、乾燥じ る食品 ウム、 次 亜 硫 | やがいも、かんぴょ 以外の 酸 ナ ト う、キャンデッドチェ 食品 ウ│リー(除核したさくら IJ ム、二 んぼを砂糖漬にしたも 酸 化 硫 | の又はこれに砂糖の結 黄、ピー晶を付けたもの若しく ロ 亜 硫 | はこれをシロップ漬に 酸 カ リーしたものをいう。)、5 ウム及 | 倍以上に希釈して飲用 びピローに供する天然果汁、コ 亜 硫 酸 ンニャク粉、雑酒、清 ナトリ | 涼飲料水(ぶどう酒か ウム らアルコールを除去し (以下 たもの及びこれにぶど 「 亜 硫|う果汁(濃縮ぶどう果 酸 塩 汁を含む。以下この項 において同じ。) を加え 等」と いう。) 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 <u>どう果汁</u>、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 (略) (略) (略)

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。

食品に使用するものとみなす。				
第1欄	第2欄	第3欄		
亜 硫 酸	甘納豆、えび、果実	第 2 欄		
ナトリ	酒、乾燥果実(干しぶ	に掲げ		
ウム、	どうを除く。)、乾燥じ	る食品		
次亜硫	ゃがいも、かんぴょ	以外の		
酸ナト	う、キャンデッドチェ	食品		
リ ウ	リー(除核したさくら			
ム、ニ	んぼを砂糖漬にしたも			
酸化硫	の又はこれに砂糖の結			
黄、ピ	晶を付けたもの若しく			
口亜硫	はこれをシロップ漬に			
酸カリ	したものをいう。)、5			
ウム及	倍以上に希釈して飲用			
びピロ	に供する天然果汁、コ			
亜 硫 酸	ンニャク粉、雑酒、ゼ			
ナトリ	ラチン、ディジョンマ			
ウ ム	スタード、糖化用タピ			
(以下	オカでんぷん、糖蜜、			
「亜硫	煮豆、水あめ及び冷凍			
酸塩	生かに			
等」と				
いう。)				
(略)	(略)	(略)		

#### 「亜硫酸塩等の目]

1 2

3

4

5

6 7 (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、」、「次亜硫酸ナトリウムは、」、「ピロ亜硫酸カリウムは、」と読み替える。)

改正案	現行
二酸化硫黄は、ごま、豆類及び野菜に使用し	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	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 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></u>雑酒<u>清涼飲料水(ぶどう酒</u> たものを除く。)<u>及び</u>雑酒にあってはその 1 kg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。)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。)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。

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 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 につき 0.35g 以上, キャンデッドチェリー(除 核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれ に砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロ ップ漬にしたものをいう。以下この目において 同じ。)及び糖蜜にあってはその 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。

1

#### [第187回調査会にて確認済み]

#### 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

## [第 188 回調査会にて確認済み]

## 事務局より:

第 187 回調査会での議論を踏まえ、8. 本文中、清涼飲料水に「(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。以下同じ。)を加えたものに限る。以下同じ。)」を追記しました。

## Ⅱ.安全性に係る知見の概要

1 2

#### 事務局より:

EFSA は、本年(2022年)11月24日に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類の再評価結果を科学的意見書として公表しました【追35】(IV.2.(3)にも追記しています。)。同意見書の以下の各項において新たな知見が示されております。当該各項の内容の本評価書案への記載の要否についてご検討をお願いします。

記載の要否を判断するに当たり必要な原著があるかあわせてご確認をお願いします。

- 4.5.2.1. ADME
- 4.5.2.2. General toxicity
- 4.5.2.3. Reproductive and developmental toxicity
- 4.5.2.4. Neurotoxicity
- 4.5.2.5. Genotoxicity
- 4.5.2.6. Hypersensitivity and intolerance
- 4.5.2.7. In vitro studies

#### 中江専門委員:

EFSA の件、一般毒性に挙げられている 3 件(Dalefield and Mueller(2016)、Ercan et al.(2015)及び Mahmoud et al.(2015))は、いずれも記載するとしても参考資料レベルと考えます。

#### 髙須専門委員:

EFSA評価書において追加された反復投与毒性試験について確認しました。3つの経口反復投与毒性試験がありましたが、EFSAの記載によると、2つはエンドポイントが一般的な毒性検査と異なる試験です。残りの一つは市販の(マーケットから入手した)添加物を被験物質として試験が行われており、毒性評価をするための試験としては信頼性に欠けると思われました。この点は EFSA も指摘しています。これらの点から一般毒性に関しては新たに知見を追加する必要性は低いように思われます。

## 北條専門委員:

EFSA 科学的意見書【追 35】の生殖発生毒性に関する記載(35-36 頁;84-90 頁;123-125 頁)を確認し、田中先生とも下記のとおり協議し、結論としては、EFSA 科学的意見書での生殖発生毒性に関する再評価結果で示された新たな知見の評価書案への記載は何れの知見も不要ということで合意が得られました。

#### 田中専門委員:

EFSA が「毒性の可能性を排除できない」程度の、生殖発生毒性とは言えないような試験による精巣毒性の可能性をにおわせる試験は記載不要と考えますので、北條先生の「EFSA 科学的意見書での生殖発生毒性に関する再評価結果で示された新たな知見の評価書案への記載は何れの知見も不要」に賛同いたします。

記

35-36 頁の項目 4.5.2.3.では、経口投与による試験の報告は全く無かった旨の記載があり、NOAEL を判断する知見は得られないと思われました。(北條)

「経口投与による試験の報告は全く無かった旨の記載があり、NOAELを判断する知見は得られないと思われました。」に関してです。これに関しまして、完全に同意いたします。(田中)

次に、個別の3試験(4報)に関して、

#### 1. 「Zhang et al.(2006a,b)」 について

雄ラットに対して単用量で吸入暴露して精巣組織を用いてタンパク含量等 を測定した実験でしたが、生殖発生毒性に関する具体的な情報は何も得られ ないので、参考資料としても評価書案に記載は不要と思われました。(北條)

7.1 mg/kg 相当量を 8 週 inhalation 後に、精巣のタンパク質(酵素)の測定をしていますが、オスのみ投与で交配をしているわけでもないです。生殖発生毒性の試験と考えられるものではないと思います。従って、「生殖発生毒性に関する具体的な情報は何も得られないので、参考資料としても評価書案に記載は不要と思われる」という意見に賛成です。(田中)

#### 2. 「Murray et al.(1979)」 について

交尾確認された雌マウスおよび雌ウサギに対して妊娠期間(器官形成期) に単量で吸入暴露し、妊娠末期に帝王切開して胎児検査を実施した発生毒性 試験でしたが、発生毒性に係る情報としては詳細不明で極めて乏しい内容で あることを考慮すると、参考資料としても評価書案に記載は不要と思われま した。(北條)

器官形成期 inhalation 単量暴露の CS 胎児検査で、両種で骨化遅延が、マウスのみで有意な胎児体重低下が認められています。骨化遅延の情報の詳細や、試験デザインの詳細がわかるなら、事務局に原著をお願いして確認してみても良いのかもしれませんが、古い試験でもありますし、【追 35】36 頁の「In summary,」から始まる段落中に、「胎児への直接影響か母動物の摂餌量減少によるものか不明」との記載があるので、原著を読んでも具体的な生殖発生毒性の情報は得られなさそうです。従って、北條先生の「発生毒性に係る情報としては詳細不明で極めて乏しい内容である」「参考資料としても評価書案に記載は不要と思われる」というご意見に賛成です。(田中)

#### 3. 「Gunnison et al.(1987)」 について

亜硫酸酵素活性欠損の雄ラットを用いて内因性亜硫酸塩の影響を調べた実験で、亜硫酸塩暴露による精巣毒性の可能性が言及されていましたが、亜硫酸塩の暴露量は不明確であり、生殖毒性に関する情報についても詳細不明で極めて乏しい内容であることを考慮すると、参考資料としても評価書案に記載は不要と思われました。(北條)

Zang et al. (2006a, b) の試験同様、オスのみの inhalation で、内因性の亜硫酸塩の影響を見ているのでしょうが、これは生殖発生毒性試験ではないと思います(精巣毒性が疑われても交配していない試験は、どうも受け入れられないです)。また、前回の会議の時もお話ししたように、この欠損モデル動物の試験の価値がよくわかりません。これに関しましては、「亜硫酸塩の暴露量は不明確であり、生殖毒性に関する情報についても詳細不明で極めて乏しい内容であることを考慮すると、参考資料としても評価書案に記載は不要」に完全に同意いたします。(田中)

## 松井専門委員:

4.5.2.1. ADME について、いくつか亜硫酸代謝に関する記述がある。

- ・ヒトにおける亜硫酸の半減期は15分
- ・Gibson et al., (2021) を参照し、経口投与された亜硫酸の 73%が初回通過効果で除かれ、27%が全身血に移行するとしている。←引用の検討が必要
- ・現行では S-sulfonates 代謝の記述が多い
- ・高負荷/SOX 活性が低い場合に、タンパク質結合型を含め S-sulfonates が形成される。((2016)、(2022))  $\leftarrow$ 記述が必要
- ・EFSA(2022)では DSH の記載なし

ア 規格基準改正要請者は、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び次亜硫酸ナトリウムについて、以下のように説明している。(参照 2)【概要書】

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び亜硫酸イオンの平衡状態( $pKa_1 = 1.8$ 、 $pKa_2 = 7.2$ )にあり、存在比は水溶液の 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、66】

9 10

1

2 3

4

56

7

8

式 1

11  $SO_2 + H_2O = SO_2 \cdot H_2O = HSO_3 \cdot + H^+ = SO_3^2 \cdot + 2H^+$ 

1213

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

酸水素イオンを生成する。(参照24)【66】

1 2

3

4

式 2

 $S_2O_5^{2-} + H_2O = 2HSO_3^{-}$ 

56

7

8

9

10

1112

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 に分解する。(参照20)【191】<sup>11</sup>

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ウムは、二酸化硫黄と同様の式1の平衡状態にある。

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の、JECFA(1978)においてチオ硫酸ナトリウム( $Na_2S_2O_3$ )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とともにグループとして評価されている。(参照 2)【概要書】

131415

16

1718

JECFA (1978) では、チオ硫酸ナトリウムは酸性溶液中で分解し、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、ピロ亜硫酸ナトリウム、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】

1920

21

22

23

24

25

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は水溶液中で加水分解して 2 分子の亜硫酸水素ナトリウムに変化し、亜硫酸水素イオン及びナトリウムイオンに解離する (表 4) こと12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、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム及び亜硫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検討を総合的に行うこととした。

2627

#### [第187回調査会にて確認済み]

#### 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で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。

<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。

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> 亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。食品添加物では「亜硫酸水素ナトリウム液」として指定されており、これは「ピロ亜硫酸ナトリウム」の製剤である。「亜硫酸水素カリウム液」も同様である。

#### 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  $SO_4$ 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。

1

#### [第 188 回調査会時の記載]

#### 事務局より:

第 187 回調査会でのご議論を踏まえ、チオ硫酸イオンについて、追加の資料の提出を求めています。

 $^{2}$ 

#### [第 187 回調査会時の記載]

#### 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、ナトリウム塩で良いでしょうか。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。 $Na_2S_2O_5+H_2O\to 2NaHSO_3$ 」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、「 $Na_2S_2O_5 + H_2O \rightarrow 2Na^+ + 2(HSO_3)$ 」となっています。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。

3

#### [第188回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

第187回調査会でのご議論の結果、亜硫酸水素ナトリウムの物性に関して脚注なりで記載することとされました。記載文案のご検討をお願いします。

#### 伊藤裕才専門委員:

II. アの最後の段落に、以下の文の脚注を付けることでいかがでしょうか。脚注案

亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。食品添加物では「亜硫酸水素ナトリウム液」として指定されており、これは「ピロ亜硫酸ナトリウム」の製剤である。「亜硫酸水素カリウム液」も同様である。

また、I. 5. の表中、ピロ亜硫酸ナトリウムのカラムとⅡ. アの最後の段落に、亜硫酸水素ナトリウムの亜硫酸水素イオンへの解離について追記しました。

結局、ピロ亜硫酸ナトリウムは亜硫酸水素ナトリウムと同義であることが伝わればと思います。

#### 多田専門委員:

文案のご検討ありがとうございます。ご提案の通りでよいと思います。

1 2

3 4

5

6 7

8

9

イ 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「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-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)【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、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

10

#### [第 187 回調査会にて確認済み]

#### 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。

1112

#### 1. 体内動態

## 「第 187 回調査会時の記載」

#### 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。

1314

15

1617

#### (1) 吸収

① 吸収(総説)(EFSA(2016)) 新規

EFSA (2016) は、胃内における亜硫酸水素イオン及び二酸化硫黄の平衡はpHに応じて変動し、亜硫酸水素イオンは絶食時及び無酸症で、二酸化硫黄

は<u>胃酸分泌時の</u>酸性条件でそれぞれ優勢になるが、腸内及び吸収時には亜硫酸イオンと亜硫酸水素イオンは、ほぼ等モル濃度の混合物として存在するとしている。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やすいので、EFSA(2016)は、このガスは胃では亜硫酸水素イオンに、幽門通過後は腸管内pHの上昇に伴い亜硫酸イオンに相互変換されるとしている。

(参照24)【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

8

#### [第187回調査会にて確認済み]

#### 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した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、記載したほうがいいと思います。 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。

9

#### [第 188 回調査会時の記載]

事務局より:

第187回調査会でのご議論を踏まえ、追加の資料(原著)の提出を求めています。

10

## [第 188 回調査会にて確認済み]

#### 松井専門委員:

「・・・亜硫酸水素イオンは絶食時及び無酸性時に、・・・」の「無酸性時に」は、無塩酸症患者(in achlorhydria)が正しいと思います。

#### 事務局より:

「無酸症時に」に修正することでいかがでしょうか。

#### 松井専門委員:

「無酸症」は症状名ですので「無酸症」時で理解できるとは思いますが、気にはなります。

#### 前川専門委員:

松井先生と同意見です。意味は通ると思いますが、疾患名なので、「時」を付けるのに違和感があります。「無酸症で」とするのはいかがでしょうか?この場合、「酸性条件の時に」も「酸性条件で」に修正した方がいいと思います。

#### 事務局より:

ご意見踏まえて、修正しました。

1

## 事務局より:

第 188 回調査会でのご議論を踏まえ、「二酸化硫黄は酸性条件で・・・」を「二酸化硫黄は胃酸分泌時の酸性条件で・・・」に修正しました。

#### 松井専門委員:

確認しました。

2 3

4

5

6 7

8

9

10

11

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

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  $6\sim8$  匹)及びアカゲザル(雄 1 匹、雌 5 匹)に、 $[^{35}S]$  亜硫酸ナ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おいて、投与した  $^{35}S$  の約 70%が 24 時間以内に尿中に排泄されていることから、Gibson 及び Strong(1973)は、亜硫酸は消化管から素早く吸収されるとしている。なお、サルでは、投与した  $^{35}S$  の約 90%が 24 時間以内に尿中に排泄されている。(参照25)【亜硫酸水素アンモニウム水 33】

121314

15

16

17

18

19

20

21

③ 吸収、排泄 (ラット) (Bhaghat 及び Lockett (1960); JECFA (1987) で引用)

Wistar ラット(雌、4匹)に、体重 5%相当量の 3.46%ピロ亜硫酸ナトリ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±6.24%(平均生標準誤差)が硫酸として尿中に排泄された。(参照26)【亜硫酸水素アンモニウム水 34】

Bhaghat 及び Lockett (1960) には明確な吸収量に係る記述はないが、本専門調査会としては、本知見から、ラットにピロ亜硫酸ナトリウムを投与した場合、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。

2223

#### [第187回調査会にて確認済み]

## 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

## [第188回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

第187回調査会でのご議論を踏まえ、2段落目を修正しました。

#### 松井専門委員:

確認しました。

2

4

5

6 7

8

9

10

11

1213

14

15

16

#### (2)分布

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

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 0.9 mmol/kg 体重/時間の用量で耳静脈に  $0.6 \sim 6.0$  時間持続投与することで耳動脈血漿中の亜硫酸濃度を  $400 \sim 650 \text{ } \mu \text{mol/L}$  に維持し、肺及び大動脈における Sスルホン酸量を調べる試験が実施されている。

Gunnison 及び Farruggella(1979)は、Sスルホン酸濃度の指数回帰式での漸近値は、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(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、以前の実験において、肝臓、腎臓、心臓、脳、骨格筋、胃、卵巣、精巣、十二指腸、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 35】

171819

20

21

22

2324

25

26

#### 分布、排泄(イヌ)(Yokoyama ら(1971))

雑種イヌ(性別不明、9 匹)の外科的処置をした上気道に、 $22\pm2$  又は 50ppm の[ $^{35}S$ ]二酸化硫黄を  $30\sim60$  分間吸入ばく露させて血液サンプルを採取し、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  $^{35}S$  の割合は、血清中  $^{35}S$  濃度の全範囲にわたって基本的に一定で平均  $64.4\pm2.3\%$ 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、 $^{35}S$  の分布を調べたところ、測定された  $^{35}S$  のうち 41%及び 38%が  $\alpha$  -グロブリン 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

## 素アンモニウム水 追1】

1 2

3

8

## ③ 参考資料

以下のa. 及びb. は、肺からの吸入投与の特徴を示した知見であるが、 4 5 6 7

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 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 あることから、参考資料とした。

#### [第187回調査会にて確認済み]

#### 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る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。

9 10

11 12 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  $6\sim11$  羽)に、3ppm の二酸化硫黄 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、

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 *S*スルホン酸量を調べる試験が実施されている。

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、 $3\sim24$  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 時間後の血漿 Sスルホン酸濃度は、平均 9 nmol/mL<sup>13</sup>であり、24 時間後の血漿 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出された。

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)【亜硫酸水素アンモニウム水36】

b. 分布、代謝 (ラット) (Gause 及び Barker (1978); JECFA (1987) で引用) SD ラット (雄、各群 8 匹) に、表 6 に示されている濃度の[35S]二酸化硫 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 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 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。

## 表 6 用量設定

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

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は見られないバンドが認められた。

また、SD ラット(雄、4 匹)に 5ppm の[ $^{35}S$ ]二酸化硫黄を 30 分、1 時間、2 時間及び 4 時間吸入ばく露させ、 $^{35}S$  の分布を調べる試験が実施されている。

その結果、ばく露 30 分以内に、吸入された  $^{35}$ S の約 90%が鼻粘液に、また約 10%が血漿又は血清中に認められた。ばく露  $1\sim4$  時間後の鼻粘液中と血清中の  $^{35}$ S 濃度の比率は、約 3:1 であった。

Gause 及び Barker (1978) は、二酸化硫黄によりタンパク分子間が架橋

<sup>13</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 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 2 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。 3 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 4 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)

5 6

#### [第187回調査会にて確認済み]

【亜硫酸水素アンモニウム水 37】

#### 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  $SO_2$  could explain both the decrease in nasal mucus flow rate which has been observed upon  $SO_2$  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。

7 8

9

## ③'参考資料

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

## [第 187 回調査会時の記載]

#### 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要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。

10

#### [第 188 回調査会時の記載]

#### 事務局より:

第187回調査会でのご議論を踏まえ、追加の資料の提出を求めています。

#### 松井専門委員:

- 1)評価書に記載するか決まっていませんが、コメントしておきます。 「その結果、投与した DSH について、」から始まる段落で、糞中排泄が示されています。また、呼気中に排泄されなかったことも論文中に示されています。「Wistar ラット(雌雄)及び」から始まる段落中の「尿中に」を削除し、後ろで呼気中に排泄されなかったことも言及した方が良いと思います。
- 2)「また、Wistar ラット(雌雄)に」から始まる段落に[14C]を入れた方が良い と思います。

#### 前川専門委員:

要請者から補足資料が提出されて以降の議論になるかと思いますが、評価書に記載することになれば松井先生の修正に同意いたします。

1 2

3

4

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

5 6 7

8

9

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 mg/kg 体重投与群) 又は 16.5% (1700 mg/kg 体重投与群)、マウス (2,100 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 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 mg/kg 体重投与群) 又は 73% (1700 mg/kg 体重投与群)、マウス (2,100 mg/kg 体重投与群) では 49.9%が糞中に排出された。

1011

12

13

また、Wistar ラット(雌雄)に 1600 mg/kg 体重、CF1 マウス(雄)に 1,800 mg/kg 体重の $\boxed{^{14}C}$  DSH を単回胃内投与し、投与後  $0.25\sim24$  時間後の臓器における放射能が測定されている。

1415

16

17

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  $^{14}$ 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 0.5 時間後に投与量の 2.16%、マウスでは腎臓で投与後 0.25 時間後に投与量の 1.57%であった。(参照31)【84】

181920

21

22

23

2425

#### (3)代謝

#### ① 代謝酵素

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、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ースに局在するとされている。

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 の切断により血漿 Sスルホン酸化合物  $(R-S-SO_3)$  が形成されると考えられ ている。

#### $R-S-S-R + SO_3^2 \rightleftharpoons R-S-SO_3 + RS$

5 6

7

8

9

10

11

12

1 2

3

4

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 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 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 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 して血清中に低濃度の タスルホン酸が検出された一方で、サルでは外因性の 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 アンモニウム水 38、亜硫酸水素アンモニウム水 43】

13 14

15 16

17 18

19

20

2122

23

2425 ② 代謝酵素 (EFSA (2016)) 新規 (再掲 (1) ①)

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 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 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 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 している。(参照 24) 【66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

また、摂取された亜硫酸塩類の一部は、腸管内の硫酸塩還元菌により硫化 水素に代謝される (参照) 【EFSA (2016) が Rev ら (2013) を引用】。ただ し、EFSA (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 31)

[第 187 回調査会にて確認済み]

### 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。

#### 松井専門委員:

「また、」から始まる段落中、「消化管内の硫酸塩還元菌により」とした方が分

かりやすいでしょう。

### 前川専門委員:

原著論文【66(亜硫酸水素アンモニウム水 31)】では、Another route of sulfite metabolism is by the gut microflora.とあります。硫酸塩還元菌が腸管(gut)に限局するのか、それとも消化管(gastrointestinal tract)に広く分布するのかがよくわかりませんが、論文通りに訳するのであれば、「腸管内の硫酸塩還元菌」としてもよいかもしれません。ご意見をどうぞよろしくお願い申し上げます。

#### 頭金専門参考人:

原文では「腸管」となっているので、P24,35 行目は「腸管内の」が良いと思います。

#### 事務局より:

ご意見を踏まえ、原著論文のとおり「、腸管内の」を追記しました。ご確認ください。

1 2 3

4

5

6 7

## 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 $^{14}$ )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 $^{15}$ (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。

8 9

10

## 表 7 用量設定

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

11 12

13

14

15

16

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  $1.1\pm0.16$  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】

 $<sup>^{14}</sup>$  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>15</sup> Gunnison 及び Palmes (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。

#### [第187回調査会にて確認済み]

### 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れた。

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】

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

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、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、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硫黄ラジカルの生成速度及び硫酸への酸化速度と相関していた。一方、100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、三酸化硫黄ラジカルの生成が増大していた。

Constantin (1996) らは、硫酸の形成は、亜硫酸オキシダーゼ依存性経路と、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するとしている。(参照36)【亜硫酸水素アンモニウム水 41】

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

ニュージーランド白ウサギ(雄、2匹)に、[35S]亜硫酸ナトリウムを約 0.6 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)においても、同様の結果が得られた。

 ニュージーランド白ウサギ(雄、3匹)に、[35S]亜硫酸ナトリウムを約0.15、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、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。Gunnison 及び Palmes (1976) は、硫酸により亜硫酸オキシダーゼが阻害

Gunnison 及び Palmes (1976) は、硫酸により 亜硫酸オキシダーゼが阻害 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キシダーゼの阻害が原因かもしれないとしている。

ニュージーランド白ウサギ (雄、3 匹) に、[35S] 亜硫酸ナトリウムを約 0.6 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。

また、ニュージーランド白ウサギ(雄、1匹)に、[ $^{35}$ S]亜硫酸ナトリウムを 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 23 分後にかけて[ $^{35}$ S]亜硫酸ナトリウムを 37.1  $\mu$ mol/min の速度で耳静脈内に 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 する試験が実施されている。

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 値と測定値との間に大きな差は認められなかった。

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、Gunnison 及び Palmes (1976) は、亜硫酸の分布と消失のパターンはアカゲ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酸オキシダーゼに直接依存すると考察している。

ニュージーランド白ウサギ(雄、1 匹)に、 $[^{35}S]$ 硫酸ナトリウムを 0.6 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 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致した。

また、同一のウサギに、[35S] 亜硫酸ナトリウムを 0.6 mmol/kg (亜硫酸塩として) 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。

ニュージーランド白ウサギ(雄、3匹)に、 $[^{35}S]$ 硫酸ナトリウムを0.3、0.6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、速度定数に用量依存性は見られなかった。

Gunnison 及び Palmes (1976) は、亜硫酸から形成された硫酸は、消化管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>16</sup>に移行するとしている。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)【亜硫酸水素アンモニウム水42】

⑦ 代謝 (ラット、サル) (Gunnison 及び Palmes (1978); JECFA (1987) で引用)

SD ラット(雄、11 匹)に、亜硫酸塩(詳細不明)を平均 2.8 mmol/kg 体 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 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 8 nmol/mL であったが、投与後は平均 13 nmol/mL となった。

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 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 nmol/mL を示した。また、9.9 mmol/kg 体重/日を投与する実験では、投与前は平均 4 nmol/mL であったが、投与後は平均 34 nmol/mL となった。

別の SD ラット(雄、3 匹)に、 $[^{35}S]$  亜硫酸塩(詳細不明)水溶液を 9.9 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 日であった。

また、アカゲザル(雌、5匹)に、亜硫酸塩(詳細不明)を平均  $1.64\sim2.74$  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 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)未満~32 nmol/L 及び  $30\sim86$  nmol/L を示した。

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、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

<sup>16</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。

のアカゲザル(雌、1 匹)に $[^{35}S]$  亜硫酸イオン含有餌を、平均 1.31 mmol/kg 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 $6\sim13$ 日であった。

Gunnison 及び Palmes(1978)は、アカゲザルの S-スルホン酸クリアランスの半減期のうち、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 匹の値(6~13 日)は、 $[^{35}S]$  亜硫酸イオンを用いた試験の結果と傾向が一致するとしている。(参照 33)【 亜硫酸水素アンモニウム水 43】

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

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て  $100 \, \mathrm{mg/kg}$  体重、二酸化硫黄として  $50 \, \mathrm{mg/kg}$  体重)を十二指腸内投与し、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。

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分後に  $10\sim15$  nmol/mL の頂値を示して、その後減少した。また、門脈血漿中の Sスルホン酸濃度は、10分後に亜硫酸濃度の  $20\sim25\%$ となり、120分後まで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 分後まで増加して、60分後までほぼ同じ濃度を保ち、その後減少した。

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る。

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 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、 大静脈血漿中より門脈血漿中で有意に高かった。

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)【亜硫酸水素アンモニウム水 44】

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

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、亜硫酸の代謝を調べる試験が実施されている。

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た場合、亜硫酸イオンは  $35{\sim}40$   $\mu$ mol/L/分/ $10^6$  細胞の反応速度で、直線的に硫酸イオンに変換された。この反応の初期速度は、200  $\mu$ mol/L $\sim$ 2 mmol/L 亜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 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 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 830  $\mu$ mol/L、30 分後に 930  $\mu$ mol/L となったが、このことは灌流後 30 分以内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。(参照 30 )【亜硫酸水素アンモニウム水 45】

 $\frac{1}{2}$ 

## (4) 排泄

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

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  $6\sim8$  匹)及びアカゲザル(雄 1 匹、雌 5 匹)に、[ $^{35}$ 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 $^{35}$ 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 <sup>35</sup>S 回収率

X O MY ACAGO ANT O COMP					
	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	<b>个</b> 天旭	<b>小</b> 天旭	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	<b>个</b> 天旭	<b>小</b> 天旭	0.36	
サル <sup>注</sup>	1	94.9	1.8		
	2	98.1	4.0		
	3	99.2	4.4	未実施	
	4	99.8	4.6		

_	100 =	4 =	
5	100.5	4.7	
			1

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。

23

4

5

6

7

8

9

10

11

1

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】

12 13

14

15

17

## 排泄(ヒト)(Savicら(1987))

16

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 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。

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

18 19 20

## 表 9 尿中総及び有機硫酸濃度

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

平均生標準偏差

2122 23

24

25

空気中の二酸化硫黄濃度は、冬期には 17.1~149.4 mg/m3、夏期には 0~ 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 度は、いずれも対照群と比較し有意に高かった。

26

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 るとしている。(参照40)【亜硫酸水素アンモニウム水 46】

## (5) 体内動態のまとめ

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

1213

14

本専門調査会は、次のように考えた。

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、亜硫酸水素イオン及び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。吸収された亜硫酸は、肝臓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  $10\sim20$  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、亜硫酸の摂取後に検出された S-スルホン酸の半減期は短く、蓄積性は低い。さらに、経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れる。

#### [第 187 回調査会時の記載]

#### 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。

## 松井専門委員:

確認しました。

 $\frac{1}{2}$ 

## 2. 毒性

3

## 横平専門委員:

亜硫酸塩等の評価書案を毒性を中心に拝見しました。追加の意見はございません。内容に賛同させていただきます。

4

#### [第 187 回調査会時の記載]

#### 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せん。

#### 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。

「第188回調査会にて確認済み」

事務局より:

第 187 回調査会での議論を踏まえ、被験物質が溶液である旨の表中の記載を削除しました。

(1)遺伝毒性

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 定)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遺伝毒 性試験に係る以下の知見が検討されている(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。

#### [第 187 回調査会にて確認済み]

#### 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、陽性の場合は、試験した全ての用 量を記載
- ・結果が陽性の場合は、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コメッ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  $\leftarrow$   $(in\ vitro)$  を追記してください

1

23

4

5

6 7

- 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 コメットアッセイの成績 (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  $\leftarrow$  (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 コメットアッセイの成績 (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も結構です。

## 戸塚専門委員:

増村先生のご意見に全て賛同いたします。

## [第 188 回調査会にて確認済み]

## 事務局より:

第187回調査会での議論を踏まえ、

- in vitro と in vivo に分けて、掲載順の並べ替えをしました。
- ・復帰突然変異試験の成績と遺伝子突然変異試験の成績 (in vitro) を一つの表にまとめました。

また、コメットアッセイの成績 ( $in\ vivo$ ) の表に、DNA 鎖切断試験 ( $in\ vitro$ ) の成績 (Doniger ら (1982)) を含めていたので、これを切り分けて先頭に移動しました。

#### 戸塚専門委員:

表中の試験種類のカラム内、 $in\ vitro$ ,  $in\ vivo$  の表記は必要でしょうか?それぞれの表の表題に $(in\ vitro)$ ,  $(in\ vivo)$ とあるので、不要な気がします。

#### 事務局より:

表中、「試験種類」欄の「 $(in\ vitro)$ 」、「 $(in\ vivo)$ 」を削除しました。

2

3

1

#### ① 亜硫酸塩等

## 1 表 10 DNA 鎖切断試験の成績 (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
DNA	DNA 鎖切断	シリアンハムスタ	亜硫酸水	最高用量 50	陰性	Doniger 5
損傷	試験	一胎児細胞	素ナトリ	mM、15 分		(1982)(参照
			ウム	間処理		42)【亜硫酸水
						素アンモニウム
						水 47】

2 3

## 表 11 復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の成績 (in vitro)

-	X II	後州大然多共武殿及び	<b>丛</b> 山 八	が、父子の心が入り	/ / / / / / / / / / / / / / / / / / /	
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	復帰然異試験	細菌(Escherichia coli K12(λファージ N14-4 による c 遺伝子変異 株)	<ul><li>亜素ウ硫ナム亜トニ</li><li>ででは、水リピ酸ウン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・</li></ul>	3 M/plate (pH5.6) <sup>注</sup> (pH5.6) <sup>注</sup> 60、90、180 分处理	陽性(90 分後以降)	Hayatsu 及び Miura(1970) (参照43)【亜 硫酸水素アンモ ニウム水 49】
		細菌 ( <i>E. coli</i> K12、 15)	亜硫酸水 素ナトリ ウム	1 M/plate (pH5.2) 注 1)	陽性 (代謝活性 化系非存在下: 15 株) <sup>注2)</sup> 陰性 (代謝活性 化系非存在下: K12 株)	Mukai ら (1970)(参照 44)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 50】
		細菌(Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、 TA1538)	亜硫酸ナ トリウム	0.028%/plat e (pH7.4) 注	陰性(代謝活性 化系の有無にか かわらず)	Litton Bionetics, Inc. (1975) (参照 45)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 51】
		細菌(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538、E. coli WP2 uvrA)	亜硫酸水 素ナトリ ウム	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 46)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 52】
		細菌(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538、E. coli WP2 uvrA)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	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 47)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 53】
		細菌( <i>E. coli</i> WP2、 WP2s <i>uvrA</i> 、WP5 <i>lexA</i> 、WP6 <i>polA</i> 、	亜硫酸水 素ナトリ ウム	0.1 M/plate 注1)	陰性(代謝活性 化系非存在下)	Mallon and Rossman (1981); EFSA (2016) にて引

指	試験	= NrcA L.L. fr.	T-T-EV 41	m = 44	3 N III A A J - III	4 H71 - L4-1.
標	種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
		WP10 recA)				用(参照48、 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】
	復突変試験	細菌(S. typhimurium 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49、 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】
遺伝子突然変異		細菌(S. typhimurium 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 49、 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(S. typhimurium TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537)	無水亜硫酸水素ナトリウム	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 49) 【亜硫酸水 素アンモニウム 水 55】
		細菌(S. typhimurium hisG46、TA92、 TA1950、TA2410、 TS24 及び GW19)	素ウ硫ナム亜トの物ナム酸トと硫リ混)は一素ウロナム	1 M/plate (pH5.2) 注 1)	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: hisG46、 TA92、 TA1950、 TA2410、 TS24) <sup>注3)</sup>	DeGiovanni- Donnelly (1985); EFSA (2016) にて引 用(参照50、 24)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 56、亜硫酸水 素アンモニウム 水 31】
		細菌(S. typhimurium hisG46 変異株、 hisD6610 変異株、 hisD3052 変異株、 hisC3076 変異株)	ピロ亜硫酸ナトリウム		陰性 (代謝活性 化系非存在下) 陽性 (代謝活性	Pagano 及び Zeiger (1987); EFSA (2016) にて引 用(参照51、 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】

蔪	試験	3 hm	LL #A 21 F-	m = 44	3 N F A A L F	4 HT 1.44
標	種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
	復帰突然			0.06、0.08、 0.10、0.20、 0.30 M/plate (hisG46 变 異株、 hisD6610 変 異株) (pH4.0~ 5.0)	hisD6610:0.3 M/plate で最大 の変異原性) <sup>注</sup>	
遺伝	変異試験	細菌(S. typhimurium 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】
子突然変異		細菌(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537)	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 素アンモニウム 水 31】
		細菌(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537)	ピロ亜硫 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 (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(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538、E. coli WP2)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	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 52)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 58】
		細菌(S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538、E. coli WP2)	亜硫酸水 素ナトリ ウム	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 52)【亜硫酸水 素アンモニウム 水 58】
	遺子 然 異	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	1 M/plate (pH5.2~ 6.0) <sup>注1)</sup> 30 分	陰性	Kunz and Glickman (1983) (参照 53) 【亜硫酸水 素アンモニウム 水 59】
		酵母 (Saccharomyces	亜硫酸	最高用量	陰性(代謝活性	Litton

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
1238	験	cerevisiae D4)	ナトリウム	5.0%	化系の有無にか かわらず)	Bionetics, Inc. (1975) (参照 45)【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)	亜硫酸水素サウム	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 48、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(SHE細胞)	亜硫酸水リウム	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54、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 一卵巣細胞 (CHO 細 胞) (AS52 株)	亜水トム硫トム硫素リー3 酸ナウ亜ナウ亜水トム: 1)	5、10 mM、4 時 間処理 (pH7.0)	陽性(代謝活性 系非存在下、5 mM 以上、用 量依存的な増 加) <sup>注5)</sup>	Meng 及び Zhang (1999); EFSA (2016) にて引用(参照 24、55)【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	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 ンモニウム水 31】

注1) 実施された試験は単用量である。

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。

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。

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。 注5) 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

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) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】もこれに同意している。

## 表 12 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	染 色 異 就	チャイニーズハム スター培養細胞 (Don 細胞)		最高用量 1 mM、26 時間 処理	陰性	Abe 及び Sasaki (1977)(参照 56)【亜硫酸水素 アンモニウム水 62】
異 常	験	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) 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)	ウム 無水亜硫酸ナト	及び48時間処 理 最高用量	下) 陰性(代謝活 性化系非存在	Ishidate ら (1984); EFSA (2016 にて引 用)(参照 49、 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
		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)	ナトリウム	μg/mL、24 及 び 48 時間処 理	性化系非存在下)	31】 Ishidate ら (1984)(参照 49)【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	リウム	最高用量 40 mM、6 及び 24 時間処理 <sup>注</sup> <sup>1)</sup>	陰性	Popescu and DiPaolo (1988); EFSA (2016) にて引用 (参照 57、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
		シリアンハムスタ 一 胚 細 胞 ( SHE 細胞)		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 54、 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	亜硫酸水素ナト	0.4 mM <sup>注2)</sup> 、	陽性	Bechman and

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
		球(健常者2名、性別不明)	リウム	48 時間処理		Nordenson (1986)(参照 58)【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))	リウム(亜硫酸	0.10 \ 0.50 \ 1.00 mM \ 48	陽 性 ( 0.50 mM 以上)	Meng 及び Zhang (1992)(参照 59)【亜硫酸水素 アンモニウム水 65】

- 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 を超える用量で実施された試験であると指摘している。
- 注2) 実施された試験は単用量である。
- 注3) Meng ら (2004) (参照60) 【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。

## 表 13 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	参照文献
染色体異常	小核試験	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(0.5ppm 以上) <sup>注1)</sup>	Uren ら (2014); EFSA (2016) にて 引用 (参照 63、 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・ 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 µg/mL 以 上) <sup>注2)</sup>	Yavuz·Kocaman ら (2008); EFSA (2016) にて引用 (参照61、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】

- 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 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。
- 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、フィトへ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。

## 表 14 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) の成績 (in vitro)

	試験	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
標	種類					
染	姉妹染	チャイニー	ピロ亜硫酸カリ	最高用量1	陰性	Abe 及び Sasaki
		ズハムスタ	ウム	mM,		(1977)(参照 56)

2 3 4

1

5 6

7

8 9

11 12

10

注1) 実施された試験は単用量である。

1

2

3

4

5

6

7

- 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 60) 【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

## 表 15 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	コメットアッセイ		ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	0、0.5、1、 2 g/kg 体 重、1 回強		Carvalho ら (2011); EFSA (2016) にて引用 (参照64、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】

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ことを確証できないと考えられる。

## 表 16 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	参照文献
染色体	染色 体異 常試	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	最高用量 150 mg/kg 体重、単回及び 5 日 間連続経口投与	陰性	Litton Bionetic, Inc. (1972) (参照 65)【亜硫酸水素ア ンモニウム水 67】
	験	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	最高用量 1200 mg/kg 体重、経口投与、投 与後 6、24、48 時間 後に標本作製		Stanford Research Institute(1972) (参照66)【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) チャイニーズハムス ター (各群雄 3 匹、 雌 3 匹) (骨髄細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	最高用量 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		Renner 及び Wever (1983)(参照67) 【亜硫酸水素アンモ ニウム水 69】
		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	最高用量 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68、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】

注)原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

## 1 表 17 **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	小核試験	マウス(NMRI、各 群雄 3 匹、雌 3 匹)(骨髄細胞) チャイニーズハム スター(各群雄 3 匹、雌 3 匹)(骨髄 細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	最高用量 660 mg/kg 体重 <sup>注</sup> <sup>1)</sup> 、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 67) 【亜硫酸水素アンモ ニウム水 69】
		マウス (CF1、各 群雌 5 匹、雄 5 匹) (網状赤血球、 骨髄細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	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> ( <b>2 g/kg</b> 体 重、網状赤血 球、骨髄細 胞)	Carvalho ら (2011); EFSA (2016) にて引用 (参照 64、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】

注1) 原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

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、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(NECNCE)の判別が困難で、骨髄での陰性対照群の PCE/NECNCE の値(1.67 $\pm$ 0.67)が高い値(通常は 1 近辺)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ていないとしている。

## 表 18 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	参照文献
染	姉妹染色	マウス(NMRI、各群雄2	ピロ亜硫酸ナ	最高用量 660	陰性	Renner 及
色	分体交換	匹、雌2匹)(骨髄細胞)	トリウム	mg/kg 体重		び Wever
体	試験	チャイニーズハムスター		注)、1回強制経	陰性	(1983)
異	(SCE	(各群雄2匹、雌2匹)		口投与		(参照 67)
常	試験)	(骨髄細胞)		2 時間後		【亜硫酸水
						素アンモニ
						ウム水 69】

注) 原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

## 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	優性	SD ラット(匹数	亜硫酸水	最高用量 150 mg/kg	陰性	Litton Bionetics, Inc.
色	致死	不明)	素ナトリ	体重、単回及び5日間		(1972) (参照 65)
	1		ウム	連続経口投与		【亜硫酸水素アンモ
体	試験					ニウム水 67】
異		ラット(系統不	ピロ亜硫	最高用量 1,200 mg/kg	陰性	Stanford Research
		明、匹数不明)	酸ナトリ	体重、単回経口投与		Institute(1972)(参
常			ウム	最高用量 1,200 mg/kg	陰性	照 66) 【亜硫酸水素ア
				体重、反復経口投与		ンモニウム水 68】

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	最高用量 1,250 mg/kg 体重/日、10 週間混餌 投与	1,1,	Stanford Research Institute(1979)(参 照69)【亜硫酸水素ア
7,7,11,1,1,2,1,2,7				ンモニウム水 74】

3

4

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も のの、陽性の結果が認められたことから、参考資料として記載する。

## [第187回調査会にて確認済み]

#### 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。

5

#### [第 188 回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

第187回調査会での議論を踏まえ、参考資料として記載する理由を修正しました。

6

## [第187回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

表 20 の Yavus-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。

7 8

## 表 20 染色体異常試験及び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
染	染色	ヒト末梢血リ ンパ球 (4名	ピロ亜 硫酸ナ	0、75、150、 300 μg/mL	陽性(24 及び 48 時間処理: 75	Rencuzogullari ら (2001); EFSA (2016)
色	体異	(男2名・女	トリウ	24 及び 48 時間	μg/mL以上)	にて引用 (参照70、24)
体	常試	2名))	4	処理		【亜硫酸水素アンモニウ
異	験					ム水 75、亜硫酸水素アン
常		1. 1 ++44 4. 11	le° → III	0 05 50	78 ht (0.4 T-78 40	モニウム水 31】
113		ヒト末梢血リ	ピロ亜	0, 25, 50,	陽性(24 及び 48	Yavus-Kocaman ら
		ンパ球(4名	硫酸力	100, 200	時間処理:25	(2008); EFSA (2016)
		(男女、各群	リウム	μg/mL	μg/mL以上)	にて引用(参照 61、24)
		2名))		24 及び 48 時間		【亜硫酸水素アンモニウ
				処理		ム水 73、亜硫酸水素アン
						モニウム水 31】
	姉妹	ヒト末梢血リ	ピロ亜	0、75、150、	陽性(24 及び 48	Rencuzogullari 5
	染色	ンパ球(男 2	硫酸ナ	$300~\mu g/mL$	時間処理:75	(2001); EFSA (2016)
	米巴	名・女2名)	トリウ	24 及び 48 時間	μg/mL 以上)	にて引用(参照 70、24)

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
	分体 交換		ム	処理		【 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】
	試験	ヒト末梢血リンパ球 (男 2 名・女 2 名)	ピロ亜 硫酸カ リウム	100、200	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 61、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】

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ことから、 参考資料として記載する。

3 4

#### [第187回調査会にて確認済み]

### 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。

5

## [第188回調査会にて確認済み]

事務局より:

第187回調査会での議論を踏まえ、参考資料として記載する理由を修正しました。

6 7

8

# 表 21 コメットアッセイ、染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) 及び優性致死試験の成績 (*in vivo*)

	試験種 類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
D N A 損 傷	コメットアッセイ	雌6匹、雄6匹) (脳・肺・心臓・肝臓・胃・脾臓・胸	トリウ ム・亜硫	0、125、250、500 mg/kg 体重、腹腔内 投与、1回/日、7日間 24 時間後	mg/kg 体重	(2004); EFSA (2016) にて引 用 (参照 60、 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
		マウス(昆明、各群 雌 6 匹、雄 6 匹)	二酸化硫黄	mg/m³、吸入ばく	陽性(小腸 以外:14 mg/m³以 上)	31]

指	試験種	= L F	40 EV PV PE		⇒ <b>₽</b> EV ↔ ⊞	<b>分四</b> 本卦
標	類	試験対象	被験物質		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・精巣の細胞)		最終ばく露直後	陽性(小 腸:28 mg/m³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	染色体	マウス(Swiss、投与		0, 200, 300, 400		Pal 及び Bhunya
色	異常試	群各 4 匹、対照群 10				(1992); EFSA
	験	匹)(骨髄細胞)	ウム	腔内投与、24 時間後	重以上)	(2016) にて引
体		マウス (Swiss、投与 群各 4 匹、対照群 10		0、400 mg/kg 体重、 1 回腹腔内投与、6、		用(参照 68、 24)【亜硫酸水素
異		匹)(骨髓細胞)		24、48 時間後	24 及い 48  時間後)	アンモニウム水
常		マウス (Swiss、投与		0、80 mg/kg 体重、5		70、亜硫酸水素
		群 4 匹、対照群 10		回腹腔内投与(24 時	133 1-12	アンモニウム水
		匹) (骨髄細胞)		間間隔)、120 時間後		31]
		マウス(Swiss、投与		0、400 mg/kg 体重、	陽性	
		群 4 匹、対照群 6		1回皮下投与、24時		
		匹)(骨髄細胞) マウス(昆明、各群	一部ルだ	間後	陽性(14	Meng 及び
		雌4匹、雄4匹)(骨		0、7、14、28、56 mg/m³、4 時間/日、7		Zhang (2002);
		髄細胞)		日間吸入	上)	EFSA (2016)
				24 時間後		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】
		ラット (アルビノ、4				Yavus-Kocaman
		匹(雄2匹、雌2	酸カリウ	mg/kg 体重、単回腹		ら (2008) (参照
		匹)(骨髄細胞)	<u>ا</u>	腔内投与   12 及び 24 時間後	以上)	61) 【亜硫酸水素 アンモニウム水
				12 次 0、24 时间该		73]
		チャイニーズハムス			陰性	
		ター(各群雄2匹、				
		雌2匹)(骨髄細胞)				
	小核試	マウス(Swiss、投与	ピロ亜硫	0, 200, 300, 400		Pal 及び Bhynya
	験	群各4匹、対照群3	酸ナトリウム	mg/kg 体重、2回腹		(1992) (参照
		匹)(骨髄細胞)	ウム	腔内投与 (24 時間   間隔)	以上)	68) 【亜硫酸水素 アンモニウム水
				最終投与6時間後		70】 70】
ш			l	- Marie 20 - 3   103   104	l .	· • 4

	試験種	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
標_	類	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 mg/m³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】
染色体異常		マウス(NMRI、投 与各群雌 6 匹、雄 6 匹、対照群雌 5 匹、 雄 5 匹)(骨髄細胞)	二酸化硫 黄	80 mg/m³)、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】
	色分体 交換試 験 (SCE 試験)	マウス (NMRI、各 群雄 2 匹、雌 2 匹) (骨髄細胞) チャイニーズハムス ター (各群雄 2 匹、 雌 2 匹) (骨髄細胞)	ピロ亜硫 酸ナトリ ウム	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 67)【亜 硫酸水素アンモ ニウム水 69】
	優性致死試験	マウス((101× C3H) F <sub>1</sub> 、雄) マウス((101×	亜硫酸ナ トリウム	最高用量 400 mg/kg 体重/日、20 回腹腔内 投与(26 日間中) 最高用量 300 mg/kg 体重/日、38 回腹腔内 投与(54 日間中) 最高用量 550 mg/kg	陰性陰性	Generoso ら (1978) (参照 75)【亜硫酸水素 アンモニウム水 80】
		C3H)F <sub>1</sub> 、雌)		体重/日、単回腹腔内 投与		

## [第188回調査会にて確認済み]

## 事務局より:

増村専門委員からご意見をいただき、SCE 試験 (in vivo) を小核試験 (in vivo) の後 ろに移動しました。

あわせて、表のタイトルを修正しました。 ご確認をお願いします。

2

## ③ 遺伝毒性のまとめ

 $^{2}$ 

In vitro 試験においては、亜硫酸水素ナトリウムの細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験の一部で陽性であった。また、ピロ亜硫酸ナトリウムの細菌を用いた復帰突然変異試験、ピロ亜硫酸カリウムの培養細胞を用いた in vitro 小核試験で陽性であった。二酸化硫黄に関しては、in vitro 小核試験及び SCE 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同様の機構によるものと考えられる。 亜硫酸水素塩は *in vitro* において 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が、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。 亜硫酸水素塩は中性条件下で放出する・SO3 ラジカルの作用によりDNA 鎖を切断することも報告されている。また、亜硫酸水素塩の遺伝毒性には、二次的に起こる酸化的ストレスによる影響が考えられる。

しかしながら、細菌を用いた復帰突然変異試験の陽性結果はいずれも標準的でない菌株及び試験条件を用いており、信頼性は限定的と考えられた。標準的な菌株を用いた復帰突然変異試験は全て陰性であった。培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の陽性結果は高用量での結果であり、強い細胞毒性によるものと考えられた。これらの結果から、in vitro において明らかな遺伝子突然変異誘発性は示唆されなかった。なお、EFSA(2016)は、復帰突然変異試験の陽性結果に関して、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こと等を指摘しており、いる。in vitro 突然変異試験、染色体異常試験の陽性に関しても、培地等の酸性化の影響や試験方法が適切でない可能性を指摘している。

一方、経口投与で実施された *in vivo* 試験では、ピロ亜硫酸ナトリウムに関して小核試験 1 試験及びコメット試験 1 試験で陽性であったが、いずれも高用量(1~2 g/kg 体重)での結果であった。なお、コメット試験は OECD テストガイドラインと異なる試験条件であった。EFSA(2016)は、小核試験について、用量依存性がみられず評価に適していないとしている。その他の*in vivo* 試験(染色体異常試験、小核試験、優性致死試験及び SCE 試験)はいずれも陰性であった。これらの結果から、経口投与条件においては遺伝毒性の懸念は低いと考えられた。

本専門調査会としては、亜硫酸塩等は in vitro 試験で遺伝毒性を示す結果が一部存在するものの、明らかな遺伝子突然変異誘発性は示唆されず、適切な条件下で試験された in vivo 経口投与試験(染色体異常試験、小核試験、優性致死試験及び SCE 試験の小核試験及び染色体異常試験)で陰性の結果が得ら

れていることから、食品添加物として通常摂取する場合において、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

3

#### [第187回調査会にて確認済み]

## 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りません。

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。

4

#### [第188回調査会にて確認済み]

#### 增村専門委員:

9/8 の第 187 回添加物専門調査会の議論を受けて、遺伝毒性のまとめ案を作文しました。 戸塚先生にも確認していただきました。ご検討ください。

5

#### 事務局より:

第188回調査会での議論を踏まえ、遺伝毒性のまとめの記載を修正しました。

#### 増村専門委員:

亜硫酸塩等の評価書案について、遺伝毒性パートの修正を確認しました。追加 のコメントはありません。

6 7

8

9

## (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。

1011

12

#### 表 22 急性毒性試験の成績

動物種	被験物質	$\mathrm{LD}_{50}$ (m	ng/kg 体重)	参照文献		
(性別)			二酸化硫黄と			
			しての値 <sup>注)</sup>			
ラット	亜硫酸ナト	3,160	1,610	EFSA (2016) (参照 24) 【亜硫酸水素アンモ		
(雌雄)	リウム			ニウム水 31】		
ウサギ	亜硫酸ナト		600~700	JECFA(1987)及び EFSA(2016)(Rost 及		
(不明)	リウム			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	亜硫酸水素	雄:1,160	雄:714	BASF(1982b、c)(非公表); EFSA(2016)
(雌雄)	ナトリウム	雌:1,540	雌:948	にて引用(参照 24)【亜硫酸水素アンモニウ
				ム水 31】
ラット	ピロ亜硫酸	3,200	2,160	BASF(1973a)(非公表); EFSA(2016)に
(不明)	ナトリウム			て引用(参照 24)【亜硫酸水素アンモニウム
				水 31】
ラット	ピロ亜硫酸	2,300	1,330	BASF(1973b)(非公表); EFSA(2016)に
(不明)	カリウム			て引用(参照 24)【亜硫酸水素アンモニウム
				水 31】

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 しての値に換算した。

## (3) 反復投与毒性

[第 187 回調査会時の記載]

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

6 7

1

2

3

# 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。

8

10 11

12

1314

16

17

18

15

## 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	0	0.06	0.16	0.35	0.83	1.72
(%) 注1)						
亜硫酸の消失を考慮した用量	0	12	32	71	170	350
(%)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>						

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】

1

4

5

6

## 表 24 毒性所見

投与群	毒性所見
	雌雄
2.0%	・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
(1.72%)	では成長率に影響なし
	・肝臓の脂肪貪食クッパー細胞増加
1.0%	・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
(0.83%)	石状変化、盲腸粘膜の黒色化。
以上	・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
	粘膜固有層に黒緑色素顆粒貪食マクロファージ出現

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

各投与群で認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

7

8

9

10

11

12

13 14

15

16

17 18

19 20

2122

> 23 24

そのほか、以下の所見が認められた。

録 原子量表をもとに二酸化硫黄としての値に換算した。

- ・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>17</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>18</sup>を引用し、NOAEL を 0.35%投与群 17における 72 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として) 19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

<sup>17</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

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>19</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】

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

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

24 = 0	7 12/// 70			
投与群	毒性所見			
	雄	雌		
2.0%	・便潜血(100%)(全世代)			
	・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)		
	・前胃及び腺胃の過形成又は炎症	性変化(全世代)		
		<ul><li>へモグロビン、ヘマトクリット値及</li></ul>		
		び赤血球数の僅かな減少(Fo世代)		
1.0%	・便潜血(13~60%)(全世代)			
	・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)		
	・前胃及び腺胃の過形成又は炎症	性変化(全世代)		
0.5%	・前胃の上皮過形成(F <sub>2</sub> 世代)			

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)  $^{20}$ 活性の有意な低下。

<sup>20</sup> 原著においては、"glutamic-pyruvic-transaminase"と記載されている。

・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。

3

 $\frac{1}{2}$ 

なお、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

4 5

6

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】

7 8

EFSA (2016) は、Til ら (1972) の設定した NOAEL を支持している。

9

(参照 24)【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

10

JECFA (1987) は、本試験における NOEL を 0.25%投与群としている。 (参昭 76)【西硫酸水素アンチュウム水 24】

11

(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

1213

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 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

1415

(二酸化硫黄として)と判断した。

16 17

## ③ 参考資料

18 19

20

以下のa.及びb.の知見は、病変の発生頻度が不明であること、統計学的処理がなされていないこと等から、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、亜硫酸塩によって誘発された胃病変に係る情報が得られることから、参考資料として記載する。

2122

#### [第188回調査会にて確認済み]

事務局より:

第187回調査会での議論を踏まえ、以下のa.及びb.は参考資料として記載しました。

2324

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

2526

27

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。

2829

30

31

また、Wistar ラット (Cpb: WU。性別及び匹数不明) に、別途、ピロ亜 硫酸ナトリウムを 0 又は 6%添加した餌を 4、7、14、21 又は 28 日間投与して、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。

32 33

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。

## 2 表 27 用量設定

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

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。

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。

4 5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

3

1

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に認められた。この領域には、脂肪、グリコーゲン及び粘液を欠くペプシノーゲン顆粒を多く含む腫大した主細胞が見られた。経時的な観察の結果から、既存の主細胞が増殖能をもつ活性化した主細胞に変化していくことが推察された。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、まれに細胞内粘液を含む立方上皮に縁取られていた。

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検査の結果、亜硫酸塩の投与により、主細胞の活動性亢進を伴う胃底腺の過形成及び主細胞の脱分化を伴う腺管の拡張を誘発する可能性があると結論した。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31)、86、116(亜硫酸水素アンモニウム水24)】

1718

#### [第187回調査会にて確認済み]

#### 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りません。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りません。」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。

#### 髙須専門委員:

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。

体重あ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。

#### 髙橋専門参考人:

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。

#### 石塚専門委員:

参考資料として掲載して良いと思いますが、性別も匹数も不明です。理由を述べたうえで、 調査会としての NOAEL の表記は不要かと思います。

[第 188 回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

1

「・・・ the feeding of Sulfite may induce both hyperplastic fundic glands, exclusively lined by hyperactive chief cells and dilated glands lined by dedifferentiated chief cells.」  $\mathcal{O}$  (特に、専門用語の) 訳出をお願いします。

### 横平専門委員:

\*the feeding of Sulfite may induce both hyperplastic fundic glands, exclusively lined by hyperactive chief cells and dilated glands lined by dedifferentiated chief cells.

> 亜硫酸塩の投与により、胃底腺の過形成、主細胞の活動性亢進および主細胞の脱分化に伴う腺管の拡張を誘発する可能性がある。

#### \*hyperactive chief cells

>上記の通り、「主細胞の活動性亢進」を提案します。

#### 事務局より:

横平専門委員ご意見を踏まえ、本文を修正しました。

#### 髙須専門委員:

横平先生のご提案に概ね同意いたします。私としてはご提案の文言を少し入れ替えたほうがよりわかりやすいかと考えました。

「亜硫酸塩の投与により、主細胞の活動性亢進を伴う胃底腺の過形成、及び主細胞の脱分化を伴う腺管の拡張を誘発する可能性がある。」

#### 事務局より:

髙須専門委員ご意見を踏まえ、本文を修正しました。

2

4

5

6 7 b. 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)(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/日群にあっては、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。

6 7 8

 $\frac{1}{2}$ 

3

4

5

## 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

101112

1314

15

16

1718

9

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、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)】

2021

19

## [第187回調査会にて確認済み]

#### 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。

#### 髙須専門委員:

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。

#### 髙橋専門参考人:

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。

#### 石塚専門委員:

NOAEL の記載は不要と思いますが、参考文献までは落とさなくてもよいと思いました。

1

#### [第 187 回調査会にて確認済み]

#### 髙須専門委員:

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

## [第 187 回調査会時の記載]

#### 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。

56

7

8

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。

9 10 11

#### 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)	0	432	864
(mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>			

12 13 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

14 た。

15

16

17

18

19

20

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

## 1 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。

6 7

8

9

10

1112

 $^{2}$ 

3

4

5

# 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) (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 30 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。

1415

16

13

## 表 30 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	0	37	75	150	300	600
(二酸化硫黄として)						
(mg/kg 体重/日) <sup>注)</sup>						

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】

171819

20

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21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。

2122

23

24

25

2627

28

29

30 31

32

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】

<sup>21</sup> 原著おいて、Lung の項に"Malignant lymphoreticular tumour"と記載されている。

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。

234

1

## ③ 参考資料

5 6

7

a. 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

本知見は、胃以外の組織の解析が行われていない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、胃は亜硫酸塩の毒性標的であるこ

と及び本知見から前記(3)③a.及びb.の亜硫酸塩によって誘発され

た胃病変が将来的に腫瘍に進展する可能性は低いという情報が得られるこ

8 9

10

11

12

[第188回調査会にて確認済み]

とから、参考資料として記載する。

事務局より:

第 187 回調査会での議論を踏まえ、Feron 及び Wensvoort(1972)は参考資料として記載しました。

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

## 横平専門委員:

参考資料として記載した理由について同意いたします。

料に 50 mg/kg の割合でチアミンを添加している。

#### 髙須専門委員:

現行の記載内容で同意いたします。

1314

16 17

15

18

19 20

表 31 用量設定注)

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

212223

24

25

26

2728

29

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

8

9

損傷していることを示す証拠はなかった。

Feron 及び Wensvoort (1972) は、萎縮性胃炎を呈したラットの数例で認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、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られなかったと結論している。(参照83)【151】

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)】。

## [第 187 回調査会にて確認済み]

#### 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、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。

#### 髙須専門委員:

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。

#### 髙橋専門参考人:

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。

#### 石塚専門委員:

匹数が不明のため、ここでは調査会の判断は記載しなくてもよいかもしれないと思いました。 EFSA でも採用されているため、文献の記載自体は問題ないかと思います。

1 2

2 b. ラット 32 週間発がん性試験 (Takahashi ら (1986); JECFA (2000) にて3 引用) 新規

本知見は、二段階発がんモデルを用いた試験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示唆する知見であるため、参考資料として記載する。

Wistar ラット(雄、各群  $10\sim30$  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

#### [第188回調査会にて確認済み]

#### 事務局より:

第 187 回調査会での議論を踏まえ、Takahashi ら (1986) は参考資料として記載しました。

参考資料とした理由の記載を今一度ご確認ください。

## 横平専門委員:

参考資料として記載した理由について同意いたします。

#### 髙須専門委員:

現行の記載内容で同意いたします。

8 9

10 11

1213

14

15

## 表 32 用量設定

る。

群	匹数	イニシエーション段階:	プロモーション段階:
		(8週間)	(32 週間)
1群	30	MNNG(100 mg/L)を添加した 水	無処理 <sup>注)</sup>
		10%塩化ナトリウムを添加した標準飼料	
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	た水
3群(対 照群)	10	無処理注	1%ピロ亜硫酸カリウムを添加した水標準飼料

16 注)MNNG 無添加の水及び標準飼料を摂取。

2 3

4 5

6 7

8

10 11

12

13

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。

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) 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。

Takahashi ら (1986) は、本試験結果を踏まえ、ピロ亜硫酸カリウムが発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るとしており(参照84)【129】、JECFA (1999) は、当該結果をそのまま引用している。(参照85)【117(亜硫酸水素アンモニウム水 26)】

## [第187回調査会にて確認済み]

#### 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、重要な知見と思い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。

#### 髙須専門委員:

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。

#### 髙橋専門参考人:

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。

#### 石塚専門委員:

過去にプロモーション作用の文献はそのように明記して掲載していたと記憶しています。 2段階発がんの試験でも掲載して構わないと思います。

1 2

## (5) 生殖発生毒性

3

#### [第188回調査会にて確認済み]

## 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

## 事務局より:

第188回調査会での議論を踏まえ、下記の知見を削除しました。

- ラット4世代生殖毒性試験(Jaulmes (1964))【116】
- ・ラット二世代生殖毒性試験 (Cluzan ら (1965)) 【85】

5 6

7

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

8 9 10 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。

1112

13

## 表 33 用量設定

投与群設定	0 (対照	ワイン摂取	ワイン摂取	水溶液摂取群
	群)	<del>群 1</del>	群 2	注2)
二酸化硫黄としての	0	<del>105</del>	450	450
添加量 (mg/L) 注1)				

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

15 16 17

18 19

20

14

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 79)【116 (亜硫酸水素アンモニウム水 24)】

[第188回調査会にて確認済み]

#### 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、生殖能に関する具体的な情報は何も得られないので、参考資料としても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も判断できません)ですので、記載する必要はないと思います。

#### 石塚専門委員:

「私信」でも、JECFA で採用されている場合などには、他の調査会では文献として掲載している調査会も多くあります。一律に落とすのではなく、議論が必要かと思います。

#### 田中専門委員:

私としては私信だから排除というのではなく、JECFA が採用したから信用できるとかの問題ではなく、この Personal communication とは何のことでどこまでがそれにあたるのかが判断できないのです。

資料が送付されてきた時には、CD のどの部分を見ればよいのかすらわからず、何度かやりとりして 116)の pp.8-9/23 のオレンジ色の部分だということで読ませていただいたのですが、その最後の部分「The only effect observed was a slight diminution in the rate of tissue respiration by liver slices in vitro (Personal communication of work in progress from P. Jaulmes, 1964).」これが何のことやらわからず、参考にならないと判断させていただいている次第です。

つまり、JECFA が 1964 に Jaulmes から"slight diminution in the rate of tissue respiration by liver slices *in vitro*"の私信を得たのか、1964 に Jaulmes が誰かから私信を得たと論文に発表したのかがまず不明であるため、そのようなものを信用できる情報として扱うべきなのが大いに疑問です。また、その「私信」の内容が *in vitro* での slight diminution in the rate of tissue respiration by liver slices です。これが生殖発生毒性の何の参考になるのかということです

3

4 5

6 7

8

9

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 目齢) に、ピロ亜硫酸カリウム 水溶液 1.2 g/L (三酸化硫黄として 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、 一部の雌については、1 群 21~22 匹を同群雄と交配して三世代にわたり投 与して生殖毒性を評価した。投与は三世代目の児動物の離乳後 3 か月まで継 続した。

456

1 2

3

## 表 34 用量設定

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

注1)蒸留水投与

注 2) Cluzan ら (1965) が摂取した水溶液量から算出した

8 9 10

11

12

13

1415

16

17

18

7

その結果、以下の所見が認められた。

- ・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 球数の有意な増加
- ・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水量と同等であり32、また、体重増加量、摂餌量、一般状態、骨髄、組織の病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認められたが、その程度及び発現頻度に差はなかった。

19 20

21

22

23

24

25

26

また、二世代生殖試験の結果、以下の所見が認められた。

- ・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。
- 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 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。
- ・700ppm 投与群の新生児の3か月までの体重増加量について、対照群と比べて雌雄ともにほとんど差はなかった。

2728

29

30

Cluzan ら (1965) らは、この試験による NOAEL は雄のピロ亜硫酸カリウム 50 mg/kg 体重/目 (平均摂取量として) であり、これは三酸化硫黄として 29 mg/kg 体重/目に相当するとしている。(参照86)【85、85-1、85-2】

31 **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、 32 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

<sup>22</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。

### <del>ンモニウム水 31)</del>

1 2

[第188回調査会にて確認済み]

#### 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、生殖毒性に係る情報として は極めて乏しい内容であることを考慮すると、参考資料としても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

3 4

5

6 7

8

## ①4 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 33 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。

9 10 11

#### 表 33 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	0	300	1100	記載なし	2100	3300
に換算(mg/kg						
体重/日) <sup>注1)</sup>						
二酸化硫黄とし	0	80	280	記載なし	530	840
て換算(mg/kg						
体重/日) <sup>注2)</sup>						

12 注1) Itamiら(1989)による換算値(参照87) 【亜硫酸水素アンモニウム水 88】

13 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】

## 表 34 毒性所見

投与群	毒性所見			
	母動物	児動物		
5.0%	<ul><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			

56

そのほかに、以下の所見が認められた。

7 8 ・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。

9 10 ・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 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 なかった。

111213

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 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 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。

1516

17

14

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 週の新生児体重には、対照群と比較して有意差は認められなかった。

181920

2122

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、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 87)

2324

25

## 【亜硫酸水素アンモニウム水 88】

2627

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 LOEL を 80 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) としている。(参照 85)【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

2930

28

EFSA (2016) は、Itami ら (1986) の報告を引用して換算し、母動物に対する毒性の 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

5 6

7

8 9 10

1112

1314

1516

17 18

1920

21

## 表 35 用量設定

て引用)

認められないと考えた。

を調べる試験が実施されている。

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	記載なし	$0.13\pm0.02$	1.32±0.22	$2.86\pm0.76$
(g)				
mg/kg 体重/日に換算(mg/kg	0	65	660	1,430
体重/日) <sup>注1)</sup>				
二酸化硫黄として換算	0	37.5	380.5	825.0
(mg/kg 体重/日) <sup>注1)</sup>				
mg/kg 体重/日に換算(mg/kg	0	130	1,300	2,900
体重/日) <sup>注2)</sup>				
二酸化硫黄として換算	0	75	760	1,700
(mg/kg 体重/日) <sup>注2)</sup>				
mg/kg 体重/日に換算(mg/kg	0	130	1,320	2,860
体重/日) <sup>注3)</sup>				
二酸化硫黄として換算	0	75	761	1,650
(mg/kg 体重/日) <sup>注3)</sup>				
		•		

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

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

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

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

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

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

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

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

(二酸化硫黄として) と判断し、発生毒性に係る LOAEL を 0.32%投与群か

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

②⑤ ラット発生毒性試験(Emaら(1985); JECFA(1999)及びEFSA(2016)に

妊娠 Wistar ラットに、ピロ亜硫酸カリウムを表 35 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)

している。(参照24)【亜硫酸水素アンモニウム水31】

22 平均値±標準偏差

23

注1) 本専門調査会による換算値。ラット体重  $0.25~\mathrm{kg}$  として  $\mathrm{mg/kg}$  体重/日に換算した。第  $9~\mathrm{版食品添加物}$ 

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36のとおりである。

#### 表 36 毒性所見

投与群	毒性所見				
	母動物	児動物			
10%	・摂餌量減少(投与期間:妊娠 7~14 日)	・胎児体重の低下			
	・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)				

そのほかに、以下の所見が認められた。

10 • 1%投与

- ・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。
- 11 ・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 12 比較して有意差はなかった。
  - ・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。
  - ・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 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 て有意差はなかった。
  - ・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り低かったが、対照群と比較して有意差はなかった。

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、被験物質投与に関連する毒性所見は認められなかった。

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88)【亜硫酸水素アンモニウム水 89】

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)【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

EFSA (2016) は、1,320 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として 759 mg/kg 体重/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試験群 (胎児試験) では  $12\sim13$  匹のみ、新生児を検査する試験群 (新生児試

験)では6~7匹のみであることを指摘している。(参照24)【亜硫酸水素アン モニウム水31】

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。

# 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 匹)に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 37 のとおりの用量設定で、2 年間(104 週間)混餌投与する試験が実施されている。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。 $F_0$ 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配させ、その内の半数の  $F_0$  ラットについては投与 34 週にも同一用量群の雌雄を再度交配させた。 $F_0$ 世代の投与 21 週での交配で生まれた同腹児から離乳時に各群で雌雄各 10 匹( $F_{1a}$ )を選抜し、各用量群の飼料を 104 週間混餌投与した。 $F_{1a}$ 世代のラットは投与 12 週及び投与 30 週に交配させ、それぞれの交配から同腹児( $F_{2a}$ 及び  $F_{2b}$ )を得た。 $F_{2a}$ 同腹児からは各群で雄 10 匹( $F_{2a}$ ) 及び雌 15 匹( $F_{2a}$ )を選抜し、各用量群の飼料を 30 週間混餌投与した。 $F_{2a}$ 世代のラットは投与 14 週及び投与 22 週に交配させ、 $F_3$ 世代を得る試験が実施されている。

#### 表 37 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	0	37 注	75	150	300	600
酸化硫黄として)		2)				
(mg/kg 体重/日) <sup>注1)</sup>						

- 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】
- 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】

投与群で認められた毒性所見は表38のとおりである。

#### 表 38 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:	親動物に対する影響:	親動物に対する影響:	
	・哺育児体重の低値傾	・親動物(雌雄)の体重	・親動物(雌雄)の体重	

向	増加抑制	増加抑制
	児動物に対する影響:	児動物に対する影響:
	・哺育児体重の低値傾向	・哺育児体重の低値傾向

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・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。
- ・0.5、1.0 及び 2.0%投与群において、 $F_{2a}$  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。
- ・2.0%投与群において、 $F_{2a}$ 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。

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の間で差は認められなかった。

このほかに、以下の所見が認められた。

- ・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%投与群で $13\sim60\%$ 、2.0%投与群で100%であった。同所見は0.25%投与群(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。
- ・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、前胃及び腺胃の過形成又は炎症性変化が認められた。0.5%群の  $F_2$ 世代(雌雄)の前胃にも同様の変化が軽度に認められた。

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 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 き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】

EFSA (2016) は、著者の結論に同意し、ピロ亜硫酸ナトリウムの 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) 【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

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 1.0%投与群から算出した 262 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として)と判断した。また、最高用量においても生殖毒性は認められないと考えた。

## 4 参考資料

以下の知見は、母動物に対する亜硫酸塩のばく露量が不明確であり、用量相関性及び NOAEL を判断する試験としては不適切であるものの、亜硫酸塩の発生毒性に係る情報が得られることから、参考資料として記載する。

# 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

正常 Wistar ラット (雌、1 群 14~29 匹)の対照群と、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同種ラット (雌、1 群 16~28 匹)に硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等を摂取させて亜硫酸塩の影響を検討する亜硫酸塩ばく露群を設定し、交配 3 週間前から妊娠 20 日まで摂取させた後に妊娠 21 日で帝王切開する試験が実施されている。

その結果、亜硫酸塩ばく露群では母動物の受胎率、妊娠中体重、着床前消失胚数及び吸収胚数に亜硫酸塩のばく露による明らかな影響は見られなかった。また、亜硫酸塩ばく露群の胎児について、死亡胎児数及び胎児体重に亜硫酸塩のばく露による明らかな影響は見られなかった。

そのほか、外表、内臓及び骨格検査において、対照群で 1 胎児に、亜硫酸塩ばく露群で 2 胎児に無眼球症が認められた。

Dulak ら (1984) は、亜硫酸塩ばく露群の胎児で認められた無眼球症について、対照群でも同じ奇形が観察されたため、亜硫酸塩のばく露による影響ではないと判断している。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生殖障害を示す証拠はないと結論付けている。(参照89)【90】

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

正常 Wistar ラットと、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同種ラット(雌、各群 14~29 匹)に、硫酸ナトリウム又はピロ亜硫酸ナトリウム等を表 35 のとおり投与群を設定し、交配 3 週間前から妊娠 20 日までに飲水投与し、妊娠 21 日に帝王切開する試験が実施されている。

#### 表 35 用量設定

<del>#</del>	垂硫 酸酸 化酵	飲用水に添加した物質	<del>外因性亜硫酸イオンの平均摂取量(mmol/kg</del>	大動脈の亜硫酸 イオン濃度 (nmol/g 乾燥重
	素		<del>体重/day)</del>	<del>量)</del> <sup>注7)</sup>

1群 (対照	正常	_	θ	$-1,016 \pm -514$
<del>群) <sup>注1)</sup></del>				
2群 (対照	正常	_	0	$-1,083 \pm -210$
群)				
3群(対照	正常	<del>タングステン酸ナトリウム (タング</del>	0	$-1,268 \pm 244$
<del>群) <sup>注3、8)</sup></del>		ステンとして 100~200ppm) <sup>注4)</sup>		
		モリブデン酸ナトリウム (モリブデ		
		ンとして 4ppm)		
		<del>硫酸ナトリウム(12.5 mM) <sup>注5)</sup></del>		
4群 (対照	正常	<del>タングステン酸ナトリウム(タング</del>	0	$-948 \pm 177$
<del>群)</del>		ステンとして 100~200ppm) <sup>注4)</sup>		
		モリブデン酸ナトリウム (モリブデ		
		ンとして 4ppm)		
		<del>硫酸ナトリウム (25 mM) <sup>注5)</sup></del>		
5群 <sup>注3、8)</sup>	欠損	タングステン酸ナトリウム (タング	_	$-6,415\pm3,219$
		ステンとして 100~200ppm) <sup>注4)</sup>		
6群 <sup>注3、8)</sup>	欠損	タングステン酸ナトリウム (タング	2.0	$10,524\pm2,440$
		ステンとして 100~200ppm) <sup>注4)</sup>		
		ピロ亜硫酸ナトリウム (25 mM (亜		
		<u>硫酸イオンとして)) <sup>注6)</sup></u>		
7群 <sup>注3、8)</sup>	欠損	タングステン酸ナトリウム (タング	<del>3.5</del>	$16,532 \pm 1,401$
		ステンとして 100~200ppm) <sup>注4)</sup>		
		ピロ亜硫酸ナトリウム (50 mM (亜		
		<del>硫酸イオンとして)) <sup>注6)</sup></del>		

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

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

注3)低モリブデン飼料(モリブデン 0.06ppm 含有)を給餌。投与液は蒸溜水を溶媒とした。

注4) 試験開始から 28 日目までは 200ppm、それ以降(約 35 日間)は 100~120pppm を添加。

注5) ピロ亜硫酸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調製しタングステン酸ナトリウム投与 21 日目から添加。

注6) タングステン酸ナトリウム投与21日目から添加。

注7)数値は平均値±標準偏差。

注8) モリブテンは、タングステン酸ナトリウムによる亜硫酸酸化酵素の欠損を妨げるため、2~7群には低 モリブデン飼料が給餌されている。3及び4群は、対照群とするためモリブデンがモリブデン酸ナトリウムとして飲用水に添加されている。

11 12 13

14

1516

17

18

1

2

3

4 5

6

7

8

9

10

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、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よる明らかな影響は見られなかった。

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、 5群で2胎児に無眼球症が認められた。

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 重大な生殖障害を示す証拠はないと結論付けている。(参照90)【90】

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

7

#### [第 188 回調査会にて確認済み]

## 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、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、不明確である。

しかし、血中濃度として対照群の約 $6\sim17$ 倍の亜硫酸塩に母動物が暴露された場合でも「重大な生殖障害」を示す証拠はなかったとする旨の記載は、発生毒性に係る「参考資料」として評価書に記すことでも良いかもしれません。

## 参考資料とする理由の文案:

以下の知見は、母動物に対する亜硫酸塩のばく露量が不明確であり、用量相関性及び NOAEL を判断する試験としては不適切であるものの、亜硫酸塩の発生毒性に係る情報 が得られることから、参考資料として記載する。

用量設定の表の「外因性亜硫酸イオンの平均摂取量」のカラムには、代わりに原著の Table3「Aortic S-sulphonate concentrations」の数値(母動物に対する亜硫酸塩の暴露量を 暗示する値)を記載した方が良いかもしれません。

#### 田中専門委員:

Dulak et al.(1984)の試験については、試験のデザインとして生殖発生毒性試験と言えるものではなく、生殖発生毒性試験の結果とは言えないようなものも記載されてますが、北條先生のおっしゃる通り、『発生毒性に関する項目(死亡吸収胚数、生存胎児数、胎児体重)や胎児の外表/内臓/骨格の奇形学的検査の結果について「亜硫酸塩の暴露は重大な生殖障害を示す証拠はない」といった発生毒性に係る情報』は参考資料のになり得ると考えていたところですので、北條先生のご意見に賛成(「参考資料として掲載する」)いたします。

#### 事務局より:

北條専門委員ご意見を踏まえ、用量設定の表に、「大動脈の亜硫酸イオン濃度」欄を追加しました。あわせて、同表には誤りがあったため、全部を作成し直しました。ご確認をお願いします。

1

## 事務局より:

第 188 回調査会での議論を踏まえ、Dulak ら(1984)は参考資料として記載しました。

2

## 北條専門委員:

第188回調査会で生殖発生毒性の参考資料とした「ラット発生毒性試験(Dulak ら (1984))」の記載文案を作成しました。記載文案は事前に田中専門委員に御確認いただき、内容について同意いただいております。

3

## 田中専門委員:

「亜硫酸塩等」の評価書案を確認させていただきました。私からの特段のコメントはございません。

4

5

6

7 8

9

10

11

1213

14

1516

17

18

19

20

2122

23

#### (6) 毒性のまとめ

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 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 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。

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、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NOAELは、71 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として)と判断した。

8

1

2

3

4

5

6 7

## [第 188 回調査会にて確認済み]

#### 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。

#### 横平専門委員:

現在の記載内容に同意いたします。

#### 髙須専門委員:

現行の記載内容で同意いたします。

3

# 事務局より:

3. ヒトにおける知見

第 188 回調査会での議論を踏まえ、ヒトにおける知見に関連して補足資料の提出を求めておりましたところ、日本で亜硫酸塩等を食品に使用した場合の食品への表示については回答【補 1】がまいりましたが、亜硫酸塩等のアレルギー反応に関する資料は未提出ですので、次回以降の調査会であわせてご確認をお願いします。

## 澤田専門委員:

亜硫酸塩等の資料について確認しました。追加のコメント修正はありません。

## 4

#### [第 188 回調査会にて確認済み]

#### 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せん。

#### 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) アレルゲン性

 $\frac{1}{2}$ 

3

4

56

7

8

9

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 39 のとおりである(参照91) 【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。

## [第188回調査会にて確認済み]

#### 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。

#### [第 188 回調査会にて確認済み]

#### 多田専門委員:

表 39 について、「摂取量等」に記載の重量は、被験物質としての量でしょうか、あるいは二酸化硫黄としての量でしょうか。この点が分かるように記載いただけますと幸いです。

#### 事務局より:

Freedman (1977) 【亜硫酸水素アンモニウム水 91】には、25 mg の sulphur dioxide を投与したとの記載がありましたので、この旨を「摂取量等」欄に追記しました。

この一報を除き、投与量等は全て「被験物質」欄に記載の被験物質の量です。

# 1 表 39 経口負荷投与試験の結果

対象者(基礎疾患	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
等)				
50 歳男性(亜硫酸を	亜硫酸水素	10 mg(単回)	紅斑、痒み、悪心、	Prenner 及 び
含むサラダの摂取後	ナトリウム		熱感、咳、喉の圧迫	Stevens (1976);
に全身性のアレルギ			感	JECFA (1987) に
一反応)				て引用(参照92、
				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】
13~64 歳男性 3 人、	ピロ亜硫酸	25 mg (単回)	一秒量(FEV <sub>1</sub> )の低	Freedman
女性 5 人(喘息)	ナトリウム	(二酸化硫黄と	下(12%以上)	(1977); JECFA
		して)		(1987) にて引用
				(参照93、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	不明	気管支痙攣	Baker 5 (1981);
	ナトリウム			JECFA (1987) に
23 歳女性(喘息)	ピロ亜硫酸	500 mg ( 単	最大呼吸流量の低下	て引用(参照94、
	ナトリウム	回)	(440 L/min から 100	76) 【亜硫酸水素ア
			L/min)	ンモニウム水 92、
				亜硫酸水素アンモニ
				ウム水 24】
27~65 歳白人女性 4	ピロ亜硫酸	1, 5, 10, 25	喘息様症状、FEV1の	Stevenson 及 び
人(喘息)	カリウム	及び 50 mg(30	低下(34~49%)	Simon (1981);
		分間隔投与)		JECFA (1987) に
				て引用(参照95、
				76) 【亜硫酸水素ア
				ンモニウム水 93 <del>,</del> 、
				亜硫酸水素アンモニ
				ウム水 24】
24 歳男性(季節性ア	ピロ亜硫酸	10 mg 、 25	消化管異常、立ちく	Schwartz (1983)
レルギー性鼻炎)	塩	mg、50 mg、	らみ、血圧低下	(参照96)【亜硫酸

対象者(基礎疾患	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
等)				
34 歳女性(妊娠中に		(計3回)	吐き気、立ちくら	水素アンモニウム水
めまい、吐き気等の			み、脱力感、めま	94]
食物アレルギー)			い、血圧低下	
25~59 歳男性 12 人	ピロ亜硫酸	1 、 5 、 10 、	非特異的な刺激症状	Sonin 及 び
(特発性アナフィラ	ナトリウム	25、50、100 及	と自覚症状	Patterson (1985)
キシー)		び 200 mg(15		(参照97)【亜硫酸
		分間隔投与)		水素アンモニウム水
				95]
22~55 歳女性 3 人	ピロ亜硫酸	1, 5, 10,	FEV <sub>1</sub> の低下(38%~	Yangら(1986)(参
(喘息)	カリウム	25、及び 50 mg	65%)、喉及び胸部の	照98)【亜硫酸水素
		(20 分間隔投	圧迫感、呼吸困難、	アンモニウム水
		与)	喘鳴、空咳、頭痛、	96]
			発赤、鼻漏、流涙、	
			鼻結膜炎	
38 歳女性(喘息)	ピロ亜硫酸	不明	気道狭窄	Acosta ら (1989) ;
	ナトリウム			EFSA (2016) にて
				引用 (参照99、
				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、	ピロ亜硫酸	1, 5, 10,	FEV <sub>1</sub> の低下(20%以	Sprenger 5
女性4人(慢性喘息)	カリウム	25、50、100 及	上)	(1989)(参照
		び 200 mg(20		100)【亜硫酸水素
		分間隔投与)		アンモニウム水
				98]
34 歳コーカソイド女	ピロ亜硫酸	1, 5, 10,	鼻うっ血、鼻漏、	Sokol 及び Hydick
性(アレルギー性鼻	ナトリウム	25、50、100 及	顔、唇及び眼周囲組	(1990)(参照
炎、鼻ポリープ症、		び 200 mg	織の腫脹、蕁麻疹	101)【亜硫酸水素
再発性副鼻腔炎)				アンモニウム水
				99]
22 歳女性(季節性鼻	ピロ亜硫酸	25 mg (単回)	蕁麻疹、鼻の痒み、	Belchi-Hernandez
結膜)	カリウム		鼻漏、発声困難	ら(1993); <b>EFSA</b>
				(2016) にて引用

対象者(基礎疾患	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
等)				
				(参照102、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	ピロ亜硫酸	25 mg(単回)	FEV <sub>1</sub> の低下(24%)	Wuthrich
炎)	ナトリウム			(1993a); EFSA
37 歳男性(再発性の	ピロ亜硫酸	50 mg(単回)	蕁麻疹	(2016) にて引用
急性蕁麻疹、血管性	ナトリウム			(参照103、24)
浮腫、呼吸困難)				【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】
47 歳男性(再発性の	ピロ亜硫酸	50 mg(単回)	蕁麻疹	Wuthrich 5
急性蕁麻疹、血管性	ナトリウム			(1993b)(参照
浮腫、呼吸困難)				104)【亜硫酸水素
				アンモニウム水
				102]
23 歳男性(喘息)	ピロ亜硫酸	1 、 10 、 25 、	FEV <sub>1</sub> の低下(20%)	Gastaminza 6
	ナトリウム	50、75、100 及		( 1995 ) ; EFSA
		び 150 mg(10		(2016) にて引用
		分間隔投与)		(参照105、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】
25 歳白人男性(ワイ	ピロ亜硫酸	10 mg(単回)	顔面に痒みを伴う紅	Gall ら (1996);
ン等の摂取後に紅斑	ナトリウム		斑性皮疹及び腫脹	EFSA (2016) にて
性皮疹等の症状)				引用(参照106、
				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	亜硫酸水素	200 mg ( 単	眼周囲の紅斑性浮腫	Park and Nahm

対象者(基礎疾患	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
等)				
よる眼周囲の紅斑性	ナトリウム	回)		(1996)(参照
浮腫)				107)【亜硫酸水素
				アンモニウム水
				105]
2~6 歳小児(女子 6	亜硫酸水素	5 mg 投与。症	全例で蕁麻疹。うち	Botey 5 (1987);
人、男子2人)	ナトリウム	状出なければ 1	1 例は血管浮腫を伴	JECFA (1999) に
(亜硫酸塩にアレル		時間後 25 mg 投	う。	て引用(108、85)
ギーの既往又は疑		与。		【101、117(亜硫
い)新規				酸水素アンモニウム
				水 26) 】
24~31 歳女性 4 人	ピロ亜硫酸	45 mg (単回)	FEV <sub>1</sub> の低下(15%以	Vally 及 び
(喘息)	ナトリウム	注)	上)	Thompson
				( 2001 ) ; EFSA
				(2016) にて引用
				(参照109、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	ピロ亜硫酸	10 mg(単回)	体幹、上肢及び頭の	Asero (2005);
間、体幹、上肢及び	ナトリウム		掻痒感	EFSA (2016) にて
頭の掻痒感)				引用 (参照110、
				24) 【亜硫酸水素ア
				ンモニウム水 107、
				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ないし⑥の知見が検討されており(参照111)【追 7】、今次規格基準改正要請者から新たに①及び②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

3

4

5

表 40 症例報告結果

12 40	近沙我口心不	
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)	2日目の投与後、軽い噯気
	朝食のコーヒー摂取時	3 日目の投与後、軽い噯気及び二酸化
		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)
В	2.0 g/日×6 日 (連続)	(なし)
$\mathbf{C}$	4.0 g/日 <sup>注3)</sup> (単回経口投与)	激しい胃腸の刺激、チアノーゼ
	朝食時	
$\mathbf{C}$	1.0 g/日×3 日(連続)	1日目の投与後、頭痛
	朝食のコーヒー摂取時	繰り返す噯気、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)
$\mathbf{G}$	1.0~2.0 g/日 <sup>注4)</sup> ×2 日(連続)	2 日目の投与後、胃痛

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 40 のとおりの症状が報告されている。(参照 24、112、76、81)【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)】

- 注1) 二酸化硫黄として 0.96 g/日
- 注2) 1 日目 1.0 g/日、2 日目 2.0 g/日、3 日目 3.0 g/日
- 注3) 二酸化硫黄として 1.3 g/日
- 注4) 1 日目 2.0 g/日、2 日目 1.0 g/日

9 10

11

12

13

14

15

6

7

8

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

Lafontaine 及び Goblet(1955)は、亜硫酸塩の摂取によるヒトの嘔吐反射 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 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

生理的な反射によるものであるとしている。(参照 24、113、76、81)【66 (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 水 24)】

## ③ 症例報告(Tsevatら(1987))

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われている。

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とがあった。(参照114)【亜硫酸水素アンモニウム水 108】

## ④ 観察研究(Tollefsonら(1988))

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 110111、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

1415

16

17

18

13

9

10

1112

## (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。

1920

## [第 188 回調査会時の記載]

#### 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ゲン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ゲン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7参照)。

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 (1986) 【亜硫酸水素アンモニウム水 23、116】
- ・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な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 (1986)

- ・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

書くとすると、以下のよう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:

1 2 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。

91

## 1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 事務局より:

第 188 回調査会でのご議論を踏まえ、使用基準改正後の Af ワイン( $\leftarrow$ ノンアルコールワインのこと)の数量について、補足資料の提出を求めておりましたところ、【補 1、補 1 添 01~補 1 添 10】が提出されました。これも基にご担当の先生方を中心にご議論いただき、評価書案を刷新しました。ご確認をお願いいたします。

2 3

4

5

6

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計を行った。

7 8

9

10

11

## 1. 現在の摂取量

## (1) 二酸化硫黄

## ① 本件評価対象品目由来の摂取量

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. 7. (1))

121314

15

16

17

18

19

#### a. マーケットバスケット方式摂取量調査に基づく摂取量

規格基準改正要請者は、令和2年度のマーケットバスケット方式による 摂取量調査の結果(参照118)【183】を引用し、本件評価対象品目につい て、混合群試料<sup>23</sup>ごとの分析<sup>24</sup>では検出されなかったと説明し<sup>25</sup>、また、表 示群試料<sup>26</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 て 0.236 mg/人/日であったと説明している。(参照 2)【概要書】

2021

22

23

24

2526

## b. 生産量統計調査に基づく摂取量

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、120)

<sup>23</sup> マーケットバスケット方式摂取量調査用加工食品群ごとに、混合し調製した試料

<sup>24</sup> 二酸化硫黄として総量を測定

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> 混合群試料ごとの分析では検出されなかったことについて、規格基準改正要請者は、亜硫酸塩類が混合試料 調製過程において分解するためと説明しており(参照 2、118)【概要書、183】、また、同過程において亜硫酸 塩類が希釈されるためとも考えられる。(参照 119)【追 34、非公表】

<sup>26</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、食品ごとに調製した試料

## 【概要書、追8】

# 3 c. 理論的最大一日摂取量

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)は平成 28 年、平成 30 年及び令和元年の 3 年間の平均27で1歳以上の場合、381.99 mg/人/目、20 歳以上の場合、403.66 mg/人/目であると説明し、また、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、過大な推計であると説明している。(参照 2、121、122、123)【概要書、113、追9、追10】

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 過大な推計となると考え、また、添加された本件評価対象品目の一部は二酸 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方式摂取量調査に基づく摂取量の方が実態に近い と考える。

令和2年度のマーケットバスケット方式による摂取量調査の結果によると、 亜硫酸塩等の混合群の推定一日摂取量は0(定量限界未満)であるため、表示 群の推定一日摂取量を採用することとし、全年齢層(1歳以上)では、二酸化 硫黄として0.196 mg/人/日<sup>28</sup>、20歳以上では、二酸化硫黄として0.236 mg/人 /日である。(参照118)【183】

次に、本専門調査会において、令和2年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 食品添加物一日摂取量調査等研究報告書を確認したところ、表示群試料の調製に供され、また、亜硫酸塩等が検出されたのは、主にワインであった(参照 119)【追 34、非公表】。ワインは、特定の集団に嗜好されて摂取されると考えられるため、飲酒習慣のある者(国民健康・栄養調査において、週に3日以上、飲酒日1日当たり清酒換算で1合以上飲酒すると回

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> 規格基準改正要請者は、平成 29 年の国民健康・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ため、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。(参照 2)【概要書】

<sup>28 20</sup>歳以上の人の喫食量から調製した試料の結果を基に算出した参考データである。(参照118)【183】

答した者。以下同じ。令和元年国民健康・栄養調査において 20 歳以上の者の 20.5% (参照 123) 【追 10】) のみによってその全てが摂取されると仮定する と、本件評価対象品目由来の摂取量は、二酸化硫黄として 1.15 mg/人/日と算出される。<sup>29</sup>

以上より、現在の本件評価対象品目由来の二酸化硫黄としての摂取量を、全年齢層(1歳以上)では0.196 mg/人/日( $3.56 \times 10^{-3} \text{ mg/kg}$  体重/日)、また、20 歳以上の飲酒習慣のある者では1.15 mg/人/日( $1.96 \times 10^{-2} \text{ mg/kg}$  体重/日  $^{30}$ )と推計した。

# ② 「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の摂取量

上記①では、令和2年度のマーケットバスケット方式による摂取量調査結果を基に推計を行ったため、令和3年に新たに添加物として指定された「亜硫酸水素アンモニウム水」に由来する二酸化硫黄の摂取量は、①には含まれていないと考え、①とは別に「亜硫酸水素アンモニウム水」に由来する二酸化硫黄の摂取量を推計することとした。

「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、その唯一の使用対象食品であるぶどう酒の摂取量を 48.2 mL/人/日と推計し<sup>31</sup>、また、「亜硫酸水素アンモニウム水」は、その使用基準案で示された最大量(0.2 g/L)が全てのぶどう酒の製造に使用され、全てがぶどう酒製品に残存したと仮定した場合、二酸化硫黄としてぶどう酒1 L当たり 129 mg 生じるとし、これらを乗じてぶどう酒からの「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の二酸化硫黄の摂取量を、0.113 mg/kg 体重/日と推計している。ただし、ぶどう酒の製造時に二酸化硫黄濃度が減少すると考えられること等から、実際の摂取量は、当該推定一日摂取量よりも少ないと考えたとされている。(参照 41)【追 7】

本専門調査会は、この推計値を、以下そのまま用いるが、実際の摂取量は、 当該推定一日摂取量よりも少ないと考えられる点をあわせて留意することと した。なお、「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用対象食品は、ぶどう酒の製 造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒のみであるので(参照124)【追 27】、20 歳未満の者ではその摂取はないものと考える。

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> 令和2年度のマーケットバスケット方式摂取量調査の表示群の結果(20 歳以上)に基づく二酸化硫黄としての摂取量は、0.236 mg/人/日であって(参照 118)【183】、この値は、全ての 20 歳以上の者の平均の摂取量と考えられる。しかし、表示群試料の調製に供され、また、亜硫酸塩等が検出されたのは、主にワインである(参照 119)【追 34、非公表】ので、ワインを摂取する者にあっては、その摂取量は、これより多いと考えられる。そこで、0.236 mg/人/日を飲酒習慣のある者の割合(20.5%)で除して、その摂取量を 1.15 mg/人/日と算出した。

<sup>30 20</sup> 歳以上の平均体重は 58.8 kg として算出(参照 118) 【183】

<sup>31</sup> 国税庁平成 30 年度分酒類販売 (消費) 数量等の状況表 (都道府県別) に示された果実酒及び甘味果実酒の販売 (消費) 数量の合計である 362,001 kL/年及び平成 30 年国民健康・栄養調査報告を基に、飲酒習慣のある者の割合 (19.8%) を成人人口 (104,013 千人) に乗じて計算し、1人当たりの摂取量が推計されている。

以上より、本専門調査会は、現在の二酸化硫黄の摂取量を、20 歳以上では、ワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した上記①の $1.96\times10^{-2}$  mg/kg 体重/日及び上記②の0.113 mg/kg 体重/日を合計した0.133 mg/kg 体重/日、1 歳以上20 歳未満では、上記①の $3.56\times10^{-3}$  mg/kg 体重/日とした。

## (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、1歳以上の男女では2,299 mg/人/日、20歳以上の男女では2,350 mg/人/日である。 (参照123) 【追10】

## 2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

使用基準改正案(表 5)によれば、今般、二酸化硫黄としての残存量の改正が検討される食品は、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。)を加えたものに限る。以下「規格基準改正対象食品」ともいう。)及び清涼飲料水に加えるぶどう果汁である。このうち、清涼飲料水に加えるぶどう果汁は、これをそのまま人が摂取することはない。そこで、本専門調査会は、今般の使用基準改正に伴って増加する二酸化硫黄としての摂取量を求める上で、規格基準改正対象食品の摂取量を推計する必要があると考えた。

28 補1添01】

本専門調査会としては、上記の説明を踏まえ、規格基準改正対象食品のみではなく、規格基準改正対象食品を含むノンアルコールワインの摂取量(下記(1))及びノンアルコールワインからの摂取量(下記(2))について検討することとした。

<sup>32 「</sup>マーケティングレポート」(2012 年 2 月号) によると、「② アルコールを 1%未満に抑えるには、通常のワインを製造してからアルコールを除去する方法や、アルコールを生成せずに発酵させる方法などがあり、各社は独自の技術でノンアルコールワインを製造している。」と記載されている(参照 125)【補 1 添 04】。本評価書では、ノンアルコールワインの用語は、通常のワインを製造してからアルコールを除去する方法や、アルコールを生成せずに発酵させる方法など、製法によらず全てのノンアルコールワインの総称として用いた。33 その他には、ワインテイストやハイボールテイスト等が含まれる。(参照 126)【補 1 添 02 (【134】)】

# (1) ノンアルコールワインの摂取量

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】。本専門調査会は、販売方法の実態も踏まえ(参照128)【追 29】、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して、その摂取量を推計することとした。

我が国におけるノンアルコールワインの摂取量の推計に用いることができる知見は限られている。そこで、上記 2. にある規格基準改正要請者による年間販売数量の推定(2020年で1,158.5 kL/年)を用い、これを同年の20歳以上の人口(105,407千人)(参考129)【追25】で除した値(11.0 mL/人/年)を1日当たりに換算すると、その摂取量は $3.01\times10^{-2}$  mL/人/日となる。

次に、ノンアルコールワインが 20 歳以上の者に広く平均的に摂取されるのか、あるいは、特定の集団によって摂取されるのかについて検討したところ、個々の摂取量にばらつきがあると考えられたが、この点に関する適当な知見を本専門調査会では得ることができなかった。しかしながら、規格基準改正要請者が「健康志向の高まりに対応するため」に、今般の規格基準の改正を要請するに至った旨を説明している(参考 2)【概要書】ことからすると、飲酒習慣のある者を中心に嗜好されて摂取され、飲酒習慣のある者以外の者(20 歳以上)とでは摂取量に差が生じる可能性があると考えた。そこで、飲酒習慣のある者のみによって全てのノンアルコールワインが摂取されると仮定し、その割合(令和元年国民健康・栄養調査において 20.5%)(参照 123)【追 10】を上記 20 歳以上の人口に乗じて計算した場合、その摂取量は 0.147 mL/人/日34と推計された。

#### 多田専門委員:

- 1)「また、」から始まる段落中、平成 17 年度~平成 19 年度食品摂取頻度・ 摂取量調査について、脚注を付し、"調査結果は、平成 22 年度食品摂取頻 度・摂取量調査の特別集計業務報告書【追○○】にまとめられている。"等 とし、平成 22 年度の報告書の引用もしてはいかがでしょうか。
- 2) 脚注 36 は、【追 33】より、20.0 g→22.8 g となります。

34 規格基準改正要請者は、今般の使用基準改正が行われた場合、2026 年時点のノンアルコールワインの販売数量は 12,600 kL/年になるとの説明をしている(参照 2)【概要書】。しかしながら、当該販売数量は、2026 年のノンアルコールワイン比率(ノンアルコールワイン及びワインの販売数量の合計に占めるノンアルコールワインの販売数量の割合をいう。)を 3.65%と設定した上で、当該ノンアルコールワイン比率となるノンアルコー

ンクアルコールリイン比率 (ノンアルコールリイン及びリインの販売数量の合計に占めるノンアルコールリインの販売数量の割合をいう。)を 3.65%と設定した上で、当該ノンアルコールワイン比率となるノンアルコールワインの販売数量は、約 12,600 kL/年と計算されたというものである (参照 130)【補 1】。本専門調査会は、当該販売数量をノンアルコールワインの摂取量の推計に用いないこととした。その上で、参考までに、当該販売数量を用いて上記 (1)と同様に計算した場合、ノンアルコールワインの摂取量は 1.60 mL/人/日である。

#### 事務局より:

- 1) ご意見を踏まえ、脚注を追加しました。
- 2) ご意見を踏まえ、脚注36を修正しました。

また、平成17年度~平成19年度食品摂取頻度・摂取量調査がらノンアルコールワインの摂取者の割合を得ることができないか、本専門調査会において確認したところ、その「食品名」欄にノンアルコールワイン(あるいは、ワインテイスト飲料、脱アルコールワイン、アルコールフリーワイン等、ノンアルコールワインを指していると考えられる食品)は掲げられておらず、同調査からノンアルコールワインの摂取者の割合を得ることができなかったものの、本専門調査会は、ぶどうストレートジュース(天然果汁)、ぶどう濃縮還元ジュース、ぶどう70%果汁入り飲料及びぶどう10%果汁入り飲料の摂取者がノンアルコールワインも摂取していると推定し、これらの食品の摂取者の割合を求めたところ、20歳以上で3.23%36であった(参照132)【追33】。そこで、これらの食品の摂取者によって全てのノンアルコールワインが摂取されると仮定し、摂取者の割合を上記20歳以上の人口に乗じて計算した場合、ノンアルコールワインに相当する食品の摂取者におけるノンアルコールワインの摂取量は、20歳以上で0.932 mL/人/日と推計された。

## (2) ノンアルコールワインからの摂取量

① 二酸化硫黄

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、これに上記(1)で推計したノンアルコールワインの摂取量( $0.147\sim0.932~mL/$ 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、 $5.1\times10^{-2}\sim0.33~mg/$ 人/日 $^{37}$ ( $9.3\times10^{-4}\sim5.9\times10^{-3}~mg/kg$  体重/日) $^{38}$ と推計した。

## 多田専門委員:

<sup>35</sup> 調査結果は、平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書(参照 131) 【追 36】にまとめられている。

 $<sup>^{36}</sup>$  平成 17年度~平成 19年度食品摂取頻度・摂取量調査において、ぶどうストレートジュース(天然果汁)、ぶどう濃縮還元ジュース、ぶどう 70%果汁入り飲料及びぶどう 10%果汁入り飲料の 20 歳以上の平均摂取量は 0.737 g/人/日、また、20 歳以上でこれらの食品をの摂取する者の平均摂取量は 22.820.0 g/人/日である。(参照 132)【追 33】

<sup>37</sup> ノンアルコールワインの比重を1として換算した。

 $<sup>^{38}</sup>$  参考までに、ノンアルコールワインの摂取量として 1.60~mL/人/H  $^{34}$   $\frac{\text{みび 8.27 g/}\text{人/H}}{\text{e}}$  を用いて計算した場合、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は二酸化硫黄として、0.56~mg/ 人/H  $(1.0\times10^{-2}~\text{mg/kg}$  体重/日)  $\frac{\text{みび 2.9 mg/}\text{人/H}}{\text{c}}$   $(5.3\times10^{-2}~\text{mg/kg}$  体重/日)である。なお、ノンアルコールワインの比重を 1 として換算した。

脚注38について、

- 1)脚注 36 の修正より、8.27 g→22.8 g、2.9 mg→8.0 mg、 $5.3 \times 10^{-2} \rightarrow 1.4 \times 10^{-1}$  となります。
- 2) 1.60 mL/人/日の右上に脚注番号 34 を、22.8 g/人/日の右上に脚注番号 36 を付しておく方が良いものと思われます。

#### 事務局より:

1) 脚注 36 の 22.8 g/人/日は、(ノンアルコールワインではなくて、) ぶどう ストレートジュース (天然果汁)、ぶどう濃縮還元ジュース、ぶどう 70%果 汁入り飲料及びぶどう 10%果汁入り飲料 (以下、あわせて「4食品」) の 20 歳以上の摂取者の平均摂取量です。

脚注 38 ではノンアルールワインからの摂取量に関する記載をしているので、当該 22.8 g/人/日は脚注 38 では言及しておりません。

なお、8.27 g/人/日は、20 歳以上の4食品の摂取量(97.5 パーセンタイル)であり削除しそびれていたので削除しました。

2) 脚注 38 中、1.60 mL/人/日には脚注番号 34 を付しました。

## ② カリウムイオン

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、 $3.1\times10^{-2}\sim0.20~mg/$ 人/日( $5.7\times10^{-4}\sim3.6\times10^{-3}~mg/kg$  体重/日) $^{39}$ と推計した。

## 3. 摂取量推計等のまとめ

#### 多田専門委員:

脚注 41 について、

- 1) 計算すると  $0.144 \text{ mg} \rightarrow 0.143 \text{ mg}$  ではないでしょうか。
- 2)脚注 36 の修正より、 $8.27~g\rightarrow 22.8~g$ 、 $0.185~mg\rightarrow 0.277~mg$  となります。 1.60~mL/人/日の右上に脚注番号 34~を、22.8~g/人/日の右上に脚注番号 36~を付しておく方が良いものと思われます。

98

1 2

3

4

5

6 7

<sup>39</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。

<sup>「</sup>ピロ亜硫酸カリウム」由来のカリウムイオンの摂取量

<sup>=</sup>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

<sup>=0.35</sup>×  $(0.147\sim0.932)$  ×39.0983/64.06=3.1×10 $^{-2}\sim0.20$  mg/人/日

#### 事務局より:

- 1) ご意見を踏まえ、修正しました。
- 2) 脚注 41 中、1.60 mL/人/日には脚注番号 34 を付しました。 その余のご意見については、脚注 38 の記載の検討結果を踏まえ修正いた します。

1 2

本専門調査会は、今回の使用基準改正案を踏まえた二酸化硫黄としての摂取量は、

3

5 6 ・20 歳以上では、上記 1. (1) の現在の摂取量 (0.133 mg/kg 体重/日) 及び 2. (2) ①のノンアルコールワインからの摂取量  $(9.3\times10^{-4}\sim5.9\times10^{-3}\text{ mg/kg}$  体 重/日) を合計し、 $0.134\sim0.139\text{ mg/kg}$  体重/日 $^{40}$   $^{41}$ 

7 となると判断した。ただし、1.(1)の 0.133 mg/kg 体重/日のうち、「亜硫酸水 8 素アンモニウム水」由来の 0.113 mg/kg 体重/日については、実際の摂取量は、当 9 該推定摂取量よりも少ないと考えられる。

10 なお、20歳以上の推計は、ぶどう酒及びノンアルコールワインが特定の集団に 11 嗜好されて摂取される可能性を考慮したものではあるが、当該特定の集団の平均 12 値であるので、個々人にあっては、当該摂取量を上回る量摂取する者がいると考 13 える。

・1 歳以上 20 歳未満の者では、上記1. (1) の現在の摂取量から 3.56×10<sup>-3</sup> mg/kg 体重/日

16 となると判断した。

17

1415

- 18 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は、
- 19 ・20 歳以上では、上記1. (2) の現在の摂取量(42.6 mg/kg 体重/日)及び2.
- 20 (2) ②のノンアルコールワインからの摂取量  $(5.7 \times 10^{-4} \sim 3.6 \times 10^{-3} \text{ mg/kg}$  体 21 重/日)を合計し、42.7 mg/kg 体重/日
- 22 となると判断した。また、
- 23 ・1 歳以上 20 歳未満の者では、上記 1. (2) の現在の摂取量から 41.7 mg/kg 体 24 重/日
- 25 となると判断した。

 <sup>40</sup> ノンアルコールワインには、現行、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との使用基準(表 5)の下、現に摂取され、当該摂取された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は、1.(1)①で行った推計値に含まれていると考えられる。すなわち、2.(2)①で行った推計と重複した分があると考えられるので、当該重複分は過剰な推計となっている。
 41 参考までに、ノンアルコールワインの摂取量として1.60 mL/人/日 34 及び8.27 g/人/日 を用いて計算した場合、それぞれ-0.1430.144 mg/kg 体重/日 0.185 mg/kg 体重/日である。

## Ⅳ. 我が国及び国際機関等における評価

## 1. 我が国における評価

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(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、干しぶどうにあってはその 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。)に係る食品健康影響評価の依頼(参照133)【追 12】に対して、食品安全委員会は、同年 9 月に以下のように通知している。(参照134)【181】

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

# 2. 国際機関等における評価

#### (1) JECFA における評価

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、 それぞれ次のように取りまとめられている。

1973年の第17回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類42を評価した結果、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 $0\sim0.7$ mg/kg 体重/日と設定した。(参照135、136)【63、亜硫酸水素アンモニウム水21】

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、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137、21、138) 【追 1、追 2、追 3】

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>43</sup>を評価した結果、 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>42</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>43</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

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76、76)【亜硫酸水素アンモニウム水 23、116】

1998年の第51回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類44を評価した結果、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されている。(参照85、139、140)【亜硫酸水素アンモニウム水25、117、亜硫酸水素アンモニウム水27】

2008年の第69回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類45のばく露評価が行われた結果、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用量の減少等を考慮すべきとされている。(参照141)【亜硫酸水素アンモニウム水 28】

## (2) 米国における評価

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 46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 合理的根拠はないとしている。(参照142)【亜硫酸水素アンモニウム水 29】

1985年に FASEB による二酸化硫黄及び亜硫酸塩類 46 の評価が行われた結果、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>44</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>45</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

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。 (参照143)【67】

234

5

6 7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

2526

27

2829

1

## (3) 欧州における評価

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47の評価を行い、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類のグループとしての ADI を、二酸化硫黄として 0~0.7 mg/kg 体重/日とした。(参照144)【亜硫酸水素アンモニウム水 30】また、欧州食品安全機関(EFSA)専門家パネルは、2016 年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類 47 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みなすことが望ましいと結論付け、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)【亜硫酸水素アンモニウム水 31】

さらに、EFSA 専門家パネルは、2022 年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類 47 の再 評価を行い、利用可能な毒性データベースは ADI を導出するには不十分である と考え、現行の暫定グループ ADI を撤回した。これらの食品添加物のリスク評 価には、ばく露マージン (MOE) 法が適切であると考え、Ozturk ら (2011) の視覚誘発電位の潜時の延長に基づき、ベンチマークドーズの信頼区間の下限 値を従来の基準値である 70 mg/kg 体重/日 (二酸化硫黄として) よりも低い値で ある38 mg/kg 体重/日(二酸化硫黄として)と推定し、また、MOEの評価には 評価係数 80 が適用された。二酸化硫黄の食事ばく露を最も代表すると考えられ るシナリオを用いた場合、95 パーセンタイルの範囲の最大値での MOE は、10 ~17 歳の集団を除く全集団48において、80 以下であった。最大許容値から推定 した食事によるばく露を用いた場合、平均値の範囲の最大値での MOE は全集団 において、また、95 パーセンタイルの範囲の最小値及び最大値での MOE はほ とんどの集団において、いずれも80以下であった。これらのことから、いずれ の食事ばく露シナリオにおいても、安全性に懸念があると結論付けた。また、 利害関係事業者から提出されたデータに基づき、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類 47 に存在する有害元素のリスク評価を行い、ヒ素、鉛、水銀の EU 規格の上限値 の引き下げ、カドミウムの上限値を導入すべきであると結論付けた。(参照145) 【追 35】

31 32

30

#### 事務局より:

本年(2022年) 11 月 24 日に EFSA が二酸化硫黄及び亜硫酸塩類の再評価

<sup>48 12</sup> 週から 11 か月児、12~35 か月児、3~9 歳、18~64 歳及び 65 歳以上

結果を科学的意見書【追 35】として公表しましたので追記しました。ご確認 をお願いします。

1 2

3

4

5

6

7 8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

1819

20

2122

23

24

2526

27

2829

30

31

## (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品局(ANZFA)は、2000年に二酸化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、申請を却下している。(参照146)【68】

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 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。 アワビの缶詰の製造過程で、次亜硫酸イオン( $S_2O_4^{2r}$ )は分解を受け、他の認可 された亜硫酸塩類 $^{49}$ と同じ化学種が生成され、主に亜硫酸イオン( $\mathbf{SO}_3^{2^2}$ )の形 態であり、亜硫酸水素イオン(HSO3)としての割合はわずかである。そのた 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 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 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 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 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) 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 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 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 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 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、 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、 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 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 用される。(参照147、148)【追18、19】

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としてのグループ ADI を適切50と判断している。また、ワイ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由来の亜硫酸のばく露量の変化は無視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、

<sup>49</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

 $<sup>^{50}</sup>$  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。

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149) 【亜硫酸水素アンモニウム水 3】

2 3

1

## [第187回調査会にて確認済み]

## 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。

## 1 V. 食品健康影響評価

[第 188 回調査会時の記載]

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:(審議中)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	ごま、豆類及び野菜以外の食品
	酒 (発酵が終了したものを除く。)	
使用対象食品を	20 歳以上の者	全ての者
摂取する者		
ヒトにおける知	「亜硫酸水素アンモニウム水」を対象と	本件評価対象品目を対象とした
見	したアレルギー反応の報告はない	アレルギー反応の報告がある
摂取量(二酸化	0.116 mg/kg 体重/日	(審議中)mg/kg 体重/日
硫黄として)	(使用基準策定後の摂取量)	(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
СНО	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
$\overline{\text{FEV}_1}$	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
<b>MOE</b>	<u>Margin of Exposure</u> : ばく露マージン
NCE	Normochromatic erythrocytes:正染性赤血球
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:理論的最大一日摂取量

## 1 〈参照〉

1 【委員会資料】厚生労働省:「亜硫酸塩等」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

- <sup>2</sup> 【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
- <sup>3</sup> 【69】上原 陽一: 化学物質安全性データブック(改訂増補版), 株式会社オーム 社, 1997; 778-9
- 4 【追 17】厚生労働省,消費者庁:第 9 版食品添加物公定書,2018;410-1,639-40,856-7
- <sup>5</sup> 【70】長倉 三郎, 井口 洋夫, 江沢 洋, 岩村 秀, 佐藤 文隆, 久保 亮五:岩波 理化学辞典 第 5 版, 岩波書店, 2010;527
- 6 【7】谷村 顕雄, 棚元 憲一:第8版 食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 2007; D109-12
- <sup>7</sup> 【120】 Divol B, Toit MD, and Duckitt E: Surviving in the presence of sulphur dioxide: strategies developed by wine yeasts. Appl Microbiol Biotechnol, 2012; 95: 601-13
- 8【2】岩野 貞雄:ワイン事典,柴田書店,1979;32-33,326-9
- <sup>9</sup> 【3】吉沢 淑, 石川 雄章, 蓼沼 誠, 長澤 道太郎, 永見 憲三:醸造・発酵の食 品事典, 朝倉書店, 2002; 271-2, 276
- 10 【5】食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を 改正する省令,昭和61年厚生省令第53号
- 11 【1】CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES, CODEX STAN 192-1995, Revision 2019; 17, 43, 245-7, 263-6
- <sup>12</sup> 【39】厚生労働省:食品添加物食品分類システム Codex Stan 192-1995 Annex B, 2013
- <sup>13</sup> 【 46 】 FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Part 182, §182.3862 Sulfur dioxide, §182.3798 Sodium sulfite, §182.3739 Sodium bisulfite, §182.3766 Sodium metabisulfite, §182.3616 Potassium bisulfite, §182.3637 Potassium metabisulfite, 2018; 485-6
- <sup>14</sup> [47] TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): 27 CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 4, §4.22 Blends, cellar treatment, alteration of class or type, 2018; 20-1
- 15 【122】Trinchero Family Estates 社生產責任者説明資料 2011.5.19(要請者作成資料)
- [16] [42] 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; L 354
- <sup>17</sup> [48] FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15 Substances that may be used as food additives, F2017C00331, 2017
- <sup>18</sup> 【50】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1 Food additives, F2017C00312, 2017
- 19 [49] FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand

- Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2017C01001, 2017
- 20 【191】大木 道則,大沢 利昭,田中 元治,千原 秀昭:化学大辞典,東京化学同人,1989;21
- [ 追 2 ] JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 631, 1978
- <sup>22</sup> 【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
- <sup>24</sup> 【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), Sodiumsulfite (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
- <sup>25</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 33】Gibson WB and Strong FM: Metabolism and elimination of sulphite by rats, mice and monkeys. Food Cosmet Toxicol, 1973; 11: 185-98
- <sup>26</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 34】 Bhaghat B and Lockett MF: The absorption and elimination of metabisulphite and thiosulphate by rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1960; 12: 690-4
- <sup>27</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 35】Gunnison AF and Farruggella TJ: Preferential S-sulfonate formation in lung and aorta. Chem Biol Interact, 1979; 25: 271-7
- <sup>28</sup> 【 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>SO<sub>2</sub>. Archives of Environmental Health, 1971; 22: 389-95
- <sup>29</sup>【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 EM and Barker M: Interaction of inhaled sulfur dioxide with mucus glycoproteins. Proc West Pharmacol Soc, 1978; 21: 161-6
- <sup>31</sup> 【84】Walker R, Mendoza-Garcia MA, Quattrucci E and Zerilli M: Metabolism of 3-deoxy-4-sulphohexosulose, a reaction product of sulphite in foods, by rat and mouse. Food and Chemical Toxicology, 1983; 21: 291-7
- 32 【亜硫酸水素アンモニウム水 38】Gunnison AF: 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 AF and Palmes ED: Species variability in plasma S-sulfonate levels during and following sulfite administration. Chem Biol Interact, 1978; 21: 315-29
- <sup>34</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 39】Gunnison AF and Palmes ED: 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 AF and Palmes ED: A model for the metabolism of sulfite in mammals. Toxicol Appl Pharmacol, 1976; 38: 111-26
- <sup>38</sup> 【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 YP, 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
- <sup>40</sup> 【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 JA: 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
- <sup>43</sup> 【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
- <sup>44</sup> 【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
- <sup>45</sup> 【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
- 46 【 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
- 47 【 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
- <sup>48</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 54】Mallon RG and Rossman T G: Bisulfite (sulfur dioxide) is a comutagen in E. coli and in Chinese hamster cells. Mutat Res, 1981; 88: 125-33
- <sup>49</sup> 【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
- <sup>50</sup> 【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
- 「1 【亜硫酸水素アンモニウム水 57】Pagano DA and Zeiger E: Conditions affecting the mutagenicity of sodium bisulfite in Salmonella typhimurium. Mutat Res, 1987; 179: 159-66
- 52 【亜硫酸水素アンモニウム水 58】Prival MJ, Simmon VF, and Mortelmans KE:

- Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat Res, 1991; 260: 321-9
- 53 【亜硫酸水素アンモニウム水 59】Kunz BA and Glickman BW: Absence of bisulfite mutagenesis in the lacI gene of Escherichia coli. Mutat Res, 1983; 119: 267-71
- 54 【亜硫酸水素アンモニウム水 60】Tsutsui T and Barrett JC: 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
- <sup>55</sup> 【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
- <sup>56</sup>【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
- <sup>57</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 63】Popescu NC and DiPaolo JA: Chromosome alterations in Syrian hamster cells transformed in vitro by sodium bisulfite, a nonclastogenic carcinogen. Cancer Res, 1988; 48: 7246-51
- <sup>58</sup> 【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
- <sup>59</sup> 【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
- 60 【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
- 61 【亜硫酸水素アンモニウム水 73】Yavuz-Kocaman A, Rencuzogullari E, Ila HB, 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
- 62 【亜硫酸水素アンモニウム水 71】MacRae WD and Stich HF: Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells by the reducing agents bisulfite and ascorbic acid. Toxicology, 1979; 13: 167-74
- 63 【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
- <sup>64</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 48】Carvalho IM, Melo Cavalcante AA, Dantas AF, Pereira DL, Costa Rocha FC, Andrade TJ et al.: Genotoxicity of sodium metabisulfite in mouse tissues evaluated by the comet assay and the micronucleus test. Mutat Res, 2011; 720: 58-61
- 65 【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
- 「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
- 67 【亜硫酸水素アンモニウム水 69】Renner HW 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
- <sup>68</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 70】Pal BB and Bhunya SP: Genotoxic effect of a preservative, sodium metabisulphite as revealed by mammalian in vivo bioassays. CYTOLOGIA, 1992; 57: 455-61
- 「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
- <sup>70</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 75】Rencüzogullari E, Ila HB, 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 bonemarrow cells in vivo. Inhal Toxicol, 2002; 14: 303-9
- <sup>75</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 80】Generoso WM, Huff SW, and Cain KT: Tests on induction of chromosome aberrations in mouse germ cells with sodium bisulfite. Mutat Res, 1978; 56: 363-5
- 「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
  - http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je15.htm (アクセス日:2019/2/13)
- 77 【亜硫酸水素アンモニウム水 84】Til HP, Feron VJ, de Groot AP, 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
- <sup>78</sup> 【亜硫酸水素アンモニウム水 85】Til HP, Feron VJ, and De Groot AP: The toxicity of sulphite. I. Long-term feeding and multigeneration studies in rats. Food Cosmet Toxicol, 1972; 10: 291-310
- <sup>79</sup> 【86】 Beems RB, Spit BJ, Koëter HBWM, and Feron VJ: Nature and histogenesis of sulfite-induced gastric lesions in rats. Exp Mol Pathol, 1982; 36: 316-25
- <sup>80</sup> 【87】 Hui JY, Beery JT, Higley NA, and Taylor SL: Comparative subchronic oral toxicity of sulphite and acetaldehyde hydroxysulphonate in rats. Food Chem Toxicol, 1989; 27: 349-59

- \*\*I 【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. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je14.htm (アクセス日: 2019/3/12)
- 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
- <sup>83</sup> [151] Feron VJ; Wensvoort P: Gastric lesions in rats after the feeding of sulphite. Pathol Eur, 1972; 7: 103-11
- <sup>84</sup> 【129】 Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, and Hayashi Y: 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), 1986; 77: 118-24
- \*\*\* 【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 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je06.htm (アクセス日: 2018/12/6)
- 87 【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
- 88 【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
- <sup>89</sup> [90] Dulak, L., Chiang, G., & Gunnison, A.F. (1984). A sulfite oxidase-deficient rat model: reproductive toxicology of sulfite in the female. Food Chem. Toxicol., 22, 599-607.
- 91 【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
- 92 【亜硫酸水素アンモニウム水 90】Prenner BM and Stevens JJ: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. Ann Allergy, 1976; 37: 180-2
- 93 【亜硫酸水素アンモニウム水 91】Freedman BJ: Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. Clin Allergy, 1977; 7: 407-15
- 94 【亜硫酸水素アンモニウム水 92】Baker GJ, Collett P, and Allen DH: Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs. Med J Aust, 1981; 2: 614-7
- 95【亜硫酸水素アンモニウム水 93】Stevenson DD and Simon RA: Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol, 1981; 68: 26-32
- 96【 亜硫酸水素アンモニウム水 94】 Schwartz HJ: Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. J Allergy Clin Immunol, 1983; 71: 487-9

- 97【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
- 98【亜硫酸水素アンモニウム水 96】Yang WH, Purchase EC, and Rivington RN: Positive skin tests and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. J Allergy Clin Immunol, 1986; 78: 443-9
- 99【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
- 100【亜硫酸水素アンモニウム水 98】Sprenger JD, Altman LC, Marshall SG, Pierson WE, and Koenig JQ: Studies of neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis in metabisulfite sensitivity. Ann Allergy, 1989; 62: 117-21
- 101 【亜硫酸水素アンモニウム水 99】Sokol WN and Hydick IB: Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. Ann Allergy, 1990; 65: 233-8
- 102【亜硫酸水素アンモニウム水 100】Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez JF, Estrada-Rodriguez JL, Martinez-Alzamora F, Lopez-Serrano C, and Ojeda-Casas JA: Sulfite-induced urticaria. Ann Allergy, 1993; 71: 230-2
- 103【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
- 104【亜硫酸水素アンモニウム水 102】Wüthrich B, Kägi MK, and Hafner J: Disulfite-induced acute intermittent urticaria with vasculitis. Dermatology, 1993; 187: 290-2
- 105【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
- 106【亜硫酸水素アンモニウム水 104】 Gall H, Boehncke WH, and Gietzen K: Intolerance to sodium metabisulfite in beer. Allergy, 1996; 51: 516-7
- 107 [ 105 ] Park HS and Nahm D: Localized periorbital edema as a clinical manifestation of sulfite sensitivity. J Korean Med Sci, 1996; 11: 356-7
- <sup>108</sup> 【101】 Botey J, Cozzo M, Eseverri JL, and Marin A: Sulfites and skin pathology in children. Allergol Immunopathol, 1987; 15: 365-7
- 109【亜硫酸水素アンモニウム水 106】Vally H and Thompson PJ: Role of sulfite additives in wine induced asthma: single dose and cumulative dose studies. Thorax, 2001; 56: 763-9
- 110【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
- 111【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
- <sup>112</sup> 【104】Rost E and Franz F: Vergleichende Untersuchung der harmakologischen Wirkungen der organisch gebundenen schwefligen Säuren und des neutralen schwefligsäuren Natriums. II. Teil. Arb Gsndhtsamte (Berl.), 1913; 43: 187-303
- <sup>113</sup> 【105】 LaFontaine A and Goblet J: La toxicité des sulfites. Arch Belges Med Soc, 1955; 13: 281-7
- 114【亜硫酸水素アンモニウム水 108】Tsevat J, Gross GN, and Dowling GP: 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 AR: 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 ND, 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【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
- 119【追34(非公表)】
- 120【追 8】令和元年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業) 「食品添加物の安全性確保に資する研究」分担研究「食品添加物の摂取量推計及 び香料規格に関する研究」:生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に 関わる研究その1 指定添加物品目(第12回最終報告),令和2年3月
- <sup>121</sup>【113】厚生労働省:平成28年国民・健康栄養調査報告,2017年
- 122【追9】厚生労働省:平成30年国民・健康栄養調査報告,2020年
- 123【追 10】厚生労働省:令和元年国民・健康栄養調査報告,2020年
- 124【追 27】食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件(厚生労働省告示第 12 号),官報(号外第9号),令和3年1月15日
- <sup>125</sup>【補 1 添 04】著者不明:マーケティングレポート(2012 年 2 月号), 富士経済, 2012:12-7
- 126【補 1 添 02(【134】)】清口 正夫: 2022 年食品マーケッティング便覧 No.2, 富士経済, 2021; 158-9, 228-9
- 128【追 29】水村典弘: ノンアルコール飲料の事例研究,日本経営倫理学会誌, 2017;第24号:337-48
- 129【追 25】総務省統計局:人口推計 第 2 表都道府県,年齢 (5 歳階級),男女別人口-総人口,日本人人口(2020 年 10 月 1 日現在)

https://www.e-stat.go.jp/stat-

search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=0000009000
1&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001011679

- (アクセス日:2022年10月21日)
- 130【補 1】厚生労働省:食品健康影響評価に係る補足資料の提出について、薬生食 基発 1122 第3号令和4年11月22日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審 査課長通知
- 131【追 36】独立行政法人 国立健康・栄養研究所:平成22年度 厚生労働省 食品 等試験検査費事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書
- 132【追 33】平成 17 年度~平成 19 年度調査\_ぶどう果汁入り飲料 4 種(多田専門委員作成)
- 133【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)

- 134【181】食品安全委員会:厚生労働省発食安第 0701017 号における亜硫酸塩類に係る食品健康影響評価の結果の通知について、府食 130 号平成 15 年 9 月 25 日付け食品安全委員会通知
- <sup>135</sup> [ 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
  - http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je19.htm (アクセス日:2019/2/13)
- 136【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
- 137 【追 1】 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives. Twent report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 599, 1976
- 138【追 3】JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 696, 1983
- 139 【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
- 140【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
  - http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je25.htm (アクセス日:2019/3/8)
- 141【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
- 142【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
- <sup>143</sup> [67] FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology): The Reexamination of the Gras Status of Sulfiting Agents, 1985
- 144【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
- 145【追 35】EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food(ANS) Follow-up of 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). EFSA Journal 2022; 20 (11): 1-139
- <sup>146</sup> [68] ANZFA (Australia New Zealand Food Authority): Statement of Reasons Application A391Sulphur dioxide: For use in fresh cut avocados, 2000
- 147【追 18】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Approval Report Application A1088 Sodium Hydrosulphite as a Food Additive, 2014
- 148 【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
- 149【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