

(案)

添加物評価書

フェロシアン化カリウム

令和3年（2021年）●月
食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	2
要 約.....	4
1. フェロシアン化カリウム.....	4
2. カリウムイオン.....	5
3. シアン化物イオン.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 名称等.....	7
3. 化学式.....	7
4. 式量.....	7
5. 性状等.....	7
6. 製造方法.....	7
7. 安定性.....	8
8. 起源又は発見の経緯等.....	8
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	8
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	9
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	10
II. 一日摂取量の推計等.....	12
1. 現在の摂取量.....	12
2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量.....	14
III. 安全性に係る知見の概要.....	17
1. 体内動態.....	17
2. 毒性.....	26
3. ヒトにおける知見.....	35
IV. 国際機関等における評価.....	36
1. 我が国における評価.....	36
2. 国際機関等における評価.....	36
V. 食品健康影響評価.....	38
1. フェロシアン化カリウム.....	38
2. カリウムイオン.....	39
3. シアン化物イオン.....	39
＜別紙：略称＞.....	41
＜参照＞.....	42

○審議の経緯

2021年5月26日	厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和3年5月26日厚生労働省発生食0526第1号）、関係書類の接受
2021年6月1日	第818回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年6月17日	第2回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021年8月27日	第3回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021年10月13日	第5回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021年11月30日	第840回食品安全委員会（報告）

○食品安全委員会委員名簿

（2021年6月30日まで）

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

（2021年7月1日から）

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

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

（2021年9月30日まで）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
杉山 圭一
高須 伸二
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
松井 徹

（2021年10月1日から）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
伊藤 清美
杉山 圭一
高須 伸二
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
松井 徹

<第2回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する専門参考人名簿>

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

<第3回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する専門参考人名簿>

伊藤 清美（武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授）

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長）
北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 生殖・発生毒性研究室 室長）

<第5回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関する専門参考人名簿>

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

要 約

製造用剤として使用される添加物「フェロシアン化カリウム」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウム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、生殖発生毒性等に関するものである。

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

1. フェロシアン化カリウム

今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量 (6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日) 及びぶどう酒からの摂取量 (8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日) を合計し、 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化カリウムとして) と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄 (Ⅲ) を形成し、おり引きやろ過により除去され、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

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

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

フェロシアン化カリウムは、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。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット 2

年間及び 49 週間反復経口投与試験において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから、最小の NOAEL は、4.4 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして。これを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、5.3 mg/kg 体重/日である。）と判断した。

フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断した。

フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。本ワーキンググループは、無水フェロシアン化カリウムの NOAEL (5.3 mg/kg 体重/日) と推定一日摂取量 (1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日) との間に十分なマージンが存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

2. カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。その後、新たな知見が認められていないため、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600～3,000 mg/人/日以上）が定められていること並びに「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日摂取量（カリウムとして 1.97×10^{-2} mg/人/日）が現在のカリウムの一日摂取量（2,299 mg/人/日）と比較して非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

3. シアン化物イオン

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

- ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるため、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること
- ・ヒト、ラット及びブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること
- ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても

0.358 µg/kg 体重/日であり、シアン化物イオンの TDI (4.5 µg/kg 体重/日) の 8.0%であること

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

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1、2）

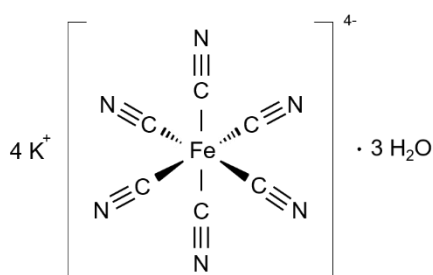
2. 名称等

和名：フェロシアン化カリウム

（別名：ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸カリウム）

英名：Potassium ferrocyanide（参照 1、3、4）

3. 化学式



$K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ （三水和物）¹ （参照 1、3、5）

4. 式量

422.39（三水和物）（参照 3）

5. 性状等

今般、厚生労働省に添加物「フェロシアン化カリウム」²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、「現在の成分規格から変更はない。」としている。現在の成分規格では、性状として「本品は、黄色の結晶又は結晶性の粉末である。」とされている。（参照 2、3）

6. 製造方法

規格基準改正要請者は、「フェロシアン化カリウム」の製造方法について、「粗製シアン化ナトリウムと硫酸鉄（Ⅱ）との加熱反応後再結晶によりフェロシアン化ナトリウムを得る。得られたフェロシアン化ナトリウムと水酸化カルシウムとの反応でカルシウム塩とした後、塩化カリウムと炭酸カリウムを添加する。」又は、「シアン化カルシウムと硫酸鉄（Ⅱ）を加熱反応（>100℃）させて得られる溶液から不溶性物質を除去する。その後、塩化カリウムを添加することで生成したフ

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

² 本評価書では、指定添加物としてのフェロシアン化カリウムを表す際には、「フェロシアン化カリウム」と表記し、また指定添加物「フェロシアン化ナトリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」も同様に表記した。

フェロシアン化カリウムカルシウムの沈殿に炭酸カリウムを添加し、カリウム塩として溶解させた上で不溶化した炭酸カルシウムの沈殿を除去し、急速冷却する」としている。(参照 2、5)

7. 安定性

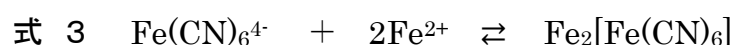
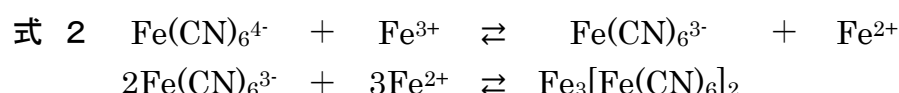
規格基準改正要請者は、直射日光を避け乾燥した冷所に保管した場合には安定しており、60℃以上で水和水が失われると説明している。(参照 2、6)

8. 起源又は発見の経緯等

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

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

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



国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) では、予備試験によりフェロシアン化カリウムの使用量を決定すること及び本処理では処理後のぶどう酒に余剰のフ

フェロシアン化物及びその誘導体が残存していないことを確認することが規定されていること並びに Moreno ら (2012) では、予備試験により使用量を決定することが記載されていることを踏まえ、規格基準改正要請者は、基本的にはぶどう酒中にフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないと説明している (参照 2、11、10)。また、Ribereau-Gayon ら (2006) において、予備試験の後、余剰のフェロシアン化物が存在しないことを鉄ミョウバンを用いて確認することが記載されているほか、Teodorescu ら (1960) において、フェロシアン化物によって過剰に鉄を除去しないように 4 mg/L の鉄を残すことが記載されている。(参照12、13)

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

Clark ら (2015) は、ワインがシアン化物で汚染される危険を考慮し、一般的にフェロシアン化カリウム処理後のぶどう酒には鉄が残留することが求められており、残留シアン化物濃度が測定されるとしている。(参照18)

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

10. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

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

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

フェロシアン化物 (フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウム) は、食品添加物に関するコーデックス一般

規格（GSFA³）のリストに収載され、使用上限は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、「食塩」（食品分類 12.1.1）に対しては 14 mg/kg、「食塩代替品」（食品分類 12.1.2）及び「ハーブ、香辛料、香味料及び調味料」（食品分類 12.2）に対しては 20 mg/kg とされている。（参照 2、20）

② 米国における使用状況

フェロシアン化カリウムは、一般的に安全とみなされる（GRAS）物質とされている。（参照 2、21）

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

③ EU における使用状況

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

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

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

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

また、オーストラリア及びニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則において、フェロシアン化カリウムは、脱色剤、清澄剤、ろ過助剤及び吸着剤として 0.1 mg/kg まで使用することが認められている。（参照 2、26）

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「フェロシアン化カリウム」について、厚生労働省に規格基準改正の要請

³ 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。

⁴ 物質名は“Ferrocyanide compounds”とされており、塩種については明記されていない。

がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、「フェロシアン化カリウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正することを検討するとしている（参照 1）

表 1 「フェロシアン化カリウム」の使用基準改正案

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

II. 一日摂取量の推計等

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

1. 現在の摂取量

(1) フェロシアン化カリウム

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

① 国内で製造された「フェロシアン化カリウム」の摂取量

平成 28 年度厚生労働科学研究による生産量統計に基づいた食品添加物摂取量の推計では、食品向け出荷量及び使用査定量は 0 kg⁵であったとされている。（参照27）

② 海外で製造されたフェロシアン化カリウムの摂取量

規格基準改正要請者は、次の a. 及び b. のとおり、食塩に含まれるフェロシアン化物が全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、食品の摂取量に食品中の食塩含有量及び食塩中のフェロシアン化物量を乗じて、現在の食塩からのフェロシアン化カリウム摂取量を合計 3.02×10^{-2} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁶と推計している。（参照 2）

a. 輸入加工食品からの摂取量

EFSA の報告におけるフェロシアン化物の使用状況調査によれば、食塩に対するフェロシアン化物の平均使用量は 9.7 mg/kg⁷であったとされている。（参照 5、28）

規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度

⁵ 規格基準改正要請者は、平成 28 年度厚生労働科学研究の食品添加物生産量統計における使用査定量は 0 kg であり、0.5 kg 未満は切り捨てられている可能性があるが、仮に 0.5 kg が年間使用されていたとした場合であっても、日本の総人口及び 365 日で除した場合には、 1.09×10^{-5} mg/人/日となり 0 mg/人/日とみなしても問題ないと説明している。（参照 2）

⁶ 無水フェロシアン化ナトリウムの式量を 303.91、無水フェロシアン化カリウムの式量を 368.34 とし、無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、 3.66×10^{-2} mg/人/日 となる。

⁷ 規格基準改正要請者は、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化ナトリウム量として計算に用いているが、原著では、ナトリウム塩換算値であることは明記されていない。しかし、原著では、規制値などが無水フェロシアン化カリウムの換算値で記載されていることから、本ワーキンググループでは、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化カリウム量として計算した。（参照 2、5）

の輸入加工食品量（輸入の畜産加工食品、水産加工食品、農産加工食品、その他の食料品（塩類は除く）及び飲料の和）は、約 9,387,876 トン/年となることから、これを日本人口（1 億 2,616 万 7 千人）で除して、輸入加工食品の摂取量を約 203.9 g/人/日と推計している。（参照 2、29、30）

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

以上より、規格基準改正要請者は、海外で加工食品生産に使用される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれると仮定し、輸入加工食品中からのフェロシアン化物の摂取量を 9.7×10^{-3} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁸と推計している。（参照 2）

b. 国産食品及び輸入未加工食品からの摂取量

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

規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度の輸入未加工食品量（輸入の畜産食品、水産食品及び農産食品の和）は、約 21,667,802 トン/年となることから、これを日本人口（1 億 2,616 万 7 千人）で除して、輸入未加工食品の摂取量を約 470.5 g/人/日と推計している（参照 2、29）。また、令和元年国民健康・栄養調査報告において、食事量は 1,979.9 g/人/日であることから、これから輸入加工食品（203.9 g/人/日）及び輸入未加工食品（470.5 g/人/日）の摂取量を差し引いて、国産食品の摂取量を 1,305.5 g/人/日と推計している。（参照 2、31）

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

以上より、規格基準改正要請者は、国内で加工食品生産に使用される全ての食塩はフェロシアン化物が含まれる輸入食塩であると仮定し、国産食品及び輸入未加工食品中からのフェロシアン化物の摂取量を 2.05×10^{-2} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁹と推計している。（参照 2）

⁸ 輸入加工食品の摂取量（203.9 g/人/日）×食塩含有量（0.5%）×食塩中のフェロシアン化物量（9.7 mg/kg）

⁹ （国産食品の摂取量（1305.5 g/人/日）＋輸入未加工食品の摂取量（470.5 g/人/日））×食塩含有量（0.5%）×食塩中のフェロシアン化物量（1.6 mg/kg）×無水フェロシアン化ナトリウムの式量（303.91）÷フェロシアン化物イオンの式量（211.95）

無水フェロシアン化ナトリウムの式量を 303.91、無水フェロシアン化カリウムの式量を 368.34 として無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、 2.42×10^{-2} mg/人/日 となる。

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

（２）カリウムイオン

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

2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

（１）ぶどう酒の摂取量

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

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年であるとされる。（参照33）

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

規格基準改正要請者の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 33）

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、ぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。（参照34）

このため、本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂

取される可能性を考慮し、46.5 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量とした。

(2) ぶどう酒からの摂取量

① フェロシアン化カリウム

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

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

② カリウムイオン

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

③ シアン化物イオン

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

なお、Addeo ら (1977) は、赤ワイン及び白ワイン合計 13 点について、シアン化物イオン濃度を測定した結果、表 2 のとおりフェロシアン化カリウム

¹⁰ フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) × ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) × 4 × カリウムの原子量 (39.10) ÷ 無水フェロシアン化カリウムの式量 (368.34)

¹¹ フェロシアン化カリウムの最大残存量 (1 mg/L) × ぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) × 6 × シアン化物イオンの式量 (26.017) ÷ 無水フェロシアン化カリウムの式量 (368.34)

無処理のもので $4.2 \sim 43.5 \mu\text{g/L}$ 、フェロシアン化カリウム処理を行ったもので $28.0 \sim 66.2 \mu\text{g/L}$ の範囲であったとしている（参照35）。フェロシアン化カリウム処理を行ったワインのシアン化物イオン濃度の最大値である $66.2 \mu\text{g/L}$ を用いて推計すると、その一日摂取量は、 $3.08 \times 10^{-3} \text{ mg/人/日}$ ($5.59 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$) である。

表 2 ワイン中のシアン化物イオン濃度の測定結果

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

（３）摂取量推計のまとめ

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

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

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

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

フェロシアン化カリウムから生じるカリウムイオンについては、添加物評価書「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。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照36）

1. 体内動態

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

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

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

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

	$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$	
	経口連日	腹腔内	経口単回	腹腔内	経口連日	腹腔内
7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の糞便中排泄率（%）	94.4±2.9	3.8±2.6	101.1±3.7 97.2	1.1±0.2	101.8±2.7	3.2±1.0

	$K_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$K^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$		$\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$	
	経口連日	腹腔内	経口単回	腹腔内	経口連日	腹腔内
7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の尿中排泄率 (%)	2.5 ± 0.8	98.8 ± 1.8	0.04 ± 0.02 0.02	0.09 ± 0.02	0.15 ± 0.06	87.2 ± 7.4
$[^{59}\text{Fe}]$ の全身 残存率 (%)	0.09 ± 0.02	1.2 ± 0.3	0.70 ± 0.34 0.31	96.2 ± 3.8	0.03 ± 0.01	8.6 ± 5.3

表 4 $[^{59}\text{Fe}]$ $[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($K_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 投与後の
 $[^{14}\text{C}]$ の呼気中の排泄率 (%)

$K_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$	
経口単回	腹腔内
0.04 ± 0.01	<0.01

経口投与した際の $[^{59}\text{Fe}]$ $[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($K_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) の $[^{59}\text{Fe}]$ の吸収率は尿中排泄分を含め 2.6% となるとされている。また、 $K^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ と $\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ の経口投与の $[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率に差があることから、Nielsen ら (1990a) は、上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとんど起こっていない可能性があるとしている。

また、呼気中には、経口投与の場合は投与量の 0.04% 程度の $[^{14}\text{C}]$ が確認されたが、腹腔内投与の場合は 0.01% 未満で機器のノイズレベルであった。呼気中及び尿中の $[^{14}\text{C}]$ から見積もったシアン化物イオン吸収量は、投与量 36 mg/kg 体重¹² に対しそれぞれ 16¹³、60¹⁴ $\mu\text{g/kg}$ 体重と非常に低かった。

表 5 に $[^{59}\text{Fe}]$ $[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($K_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 経口投与 7 日後の $[^{59}\text{Fe}]$ の組織内分布を示した。吸収されたフェロシアン化物イオン中 ^{59}Fe の臓器局在に関しては、と体が投与量の 53.6% と多く、次いで腎臓の 24.2%、消化管の 11.2% であり、血中、肝臓、心臓、肺、脾臓などは低い水準であった。

¹² 個体当たり 10 mg 投与を、ラット体重 280 g で計算した体重当たりの投与量

¹³ 吸収されたシアン化物イオンの 33% が経口投与後 24 時間以内に CO_2 として呼気中に排泄されると仮定し、呼気中のシアン化物イオン量から計算されている

¹⁴ 吸収されたシアン化物イオンの 66% が経口投与後 7 日間以内に尿中に排泄されると仮定し、遊離シアン化物イオンの排泄量から計算されている

表 5 $[^{59}\text{Fe}]$ $[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 経口投与
7 日後の各組織中における $[^{59}\text{Fe}]$ の体内残留全 $[^{59}\text{Fe}]$ 量に対する割合 (%)

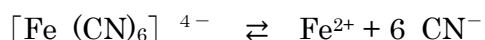
$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ (経口投与)	
全血	2.8 ± 1.0 (0.003) 注 ¹
肝臓	9.9 ± 3.6 (0.009)
脾臓	1.1 ± 0.3 (0.001)
腎臓	24.2 ± 14.8 (0.002 注 ²)
肺、心臓	1.1 ± 0.5 (0.0009)
消化管	11.2 ± 0.6 (記載なし)
と体	53.6 ± 11.0 (記載なし)

注 1) カッコ内は、各組織中における $[^{59}\text{Fe}]$ の投与 $[^{59}\text{Fe}]$ 量に対する割合 (%)

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

腹腔内投与の結果、各組織から計測した放射活性 $[^{59}\text{Fe}]/[^{14}\text{C}]$ の比を算出すると 1.0 に近い数値となることから、式 4 のような Fe^{2+} イオン及びシアン化物イオンへの解離は起こらず、おそらくフェロシアン化物イオンとして存在していると考察されている。

式 4



一方で、Nielsen ら (1990a) は、フェロシアン化物イオンが式 4 によりシアン化物イオンを生成する可能性について、Chadwick ら (1966) の報告 (参照 14) に基づき、水溶液中で分解反応の解離定数は非常に小さい (10^{-35} M) としながらも、胃液や十二指腸液、胆汁、腸内細菌による影響も考慮すべきとしている。

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

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

(2) 分布、代謝 (ラット) (Dvorak ら (1971))

ラット (Heiligenbergstammes、雄、各群 2~8 匹) に $[^{59}\text{Fe}]$ 標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 又は $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を個体当たり 1 mg (2

μCi) の用量で静脈内投与して、投与後 8 日間までの^[59Fe]の放射活性を測定する試験が実施されている。

その結果、肝臓などの臓器や筋肉においてはフェロシアン化物イオン $[\text{Fe}(\text{CN})_4]^{4-}$ としての分布があったが、その分解の証拠はなかったとされている。また、フェロシアン化物イオンの分解とそれに伴うシアン化物イオンの生成に関して、フェロシアン化物イオンが分解されてできた Fe^{2+} は、フェロシアン化物イオンを構成しない Fe^{3+} と血液中で同様の挙動を示すと考えられるが、^[59Fe] 標識フェロシアン化鉄カリウム $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を静脈注射により投与した際は血中の^[59Fe]の含有量が増加する一方、^[59Fe] 標識フェロシアン化鉄カリウム $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ を静脈注射により投与した際には血中の^[59Fe]の含有量は大きく変化していないため、フェロシアン化物イオンの分解による鉄イオンとシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起こらなかったとされている。(参照38)

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

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

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

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

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

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

25 回の測定の結果、排出率¹⁵⁾の平均は 18.8% (標準偏差 5.5%) となった。また、イヌリン、クレアチニンについて平均排出率はそれぞれ 22.3% (測定数 21)、19.9% (測定数 36) であり、フェロシアン化物のクリアランスはイヌリンクリアランス、クレアチニンクリアランスと概ね同程度であった。

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

¹⁵⁾ 動脈血と腎静脈血を採取し、それぞれの血漿中のフェロシアン化物の濃度を測定してそれぞれ A、R とした場合に、 $\{(A-R)/A\} \times 100$ の値を排出率 (%) とした。

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

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

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

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

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

片腎臓摘出イヌ (雑種、雌、8 匹) にフェロシアン化ナトリウム 700 mg を静脈内投与した後、経時的に動脈血を分析することで、赤血球への浸透を推定した。全血中の実測フェロシアン化物イオンと赤血球に取り込まれなかった場合を仮定し、血清中フェロシアン化物濃度とヘマトクリットから推定した全血中濃度に差はなかったことから、フェロシアン化物イオンの赤血球への有意な浸透は見られなかったとされている。また、胃液や糞便中からもフェロシアン化物は検出されなかった。

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

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

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

その結果、0.16 g/kg 体重投与 (15 分後) では、いくつかの腎小体、特にボーマン嚢に近い部分に細かいプルシアンブルーの付着が確認されたほか、近位尿細管の内腔、特に皮質深部 (髄質近く) にプルシアンブルー分子の付着が多く見られた。0.31 g/kg 体重投与 (8 分後) では、全ての腎小体、特にボーマン嚢

に近い部分で多くのプルシアンブルーが確認され、近位尿細管の内腔、また、末端部分でも多くプルシアンブルーが観察された。

Gersh & Stieglitz (1934) は、投与直後にフェロシアン化物が糸球体間隙に見られ、プルシアンブルーとして髄質に近い皮質の深部でより見られるとしている。尿細管腔でのフェロシアン化物の密度は近位尿細管末端の管腔で高くなり、ヘンレ係蹄や集合管でより濃縮が見られるようになるとしている。また、フェロシアン化物排泄中には、近位尿細管、ネフロンや集合管内の細胞内ではプルシアンブルーは検出されていないが、排泄終了後に、プルシアンブルーの細粒が近位尿細管の細胞内に認められる可能性があるとしている。

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

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

Gersh & Stieglitz (1934) は、フェロシアン化物は糸球体を通して消失すると考えられ、メカニズムは明らかではないが、尿中からフェロシアン化物が消失した後は近位尿細管の細胞内にいくらかのプルシアンブルーの蓄積が起これ得ると考察している。（参照42）

（8）吸収（ブタ）（Nielsen ら（1988））

ブタ（Deutsche Landrasse、雌雄、各群 8～11 匹）に ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウム（0.3 mmol の $\text{KFe} [^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 又は $\text{K}^{59}\text{Fe} [\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ）を経口投与し、14 日後の ^{59}Fe の体内残留率を測定する試験が実施されている。また、ブタ（Deutsche Landrasse、2 匹） ^{59}Fe 、 ^{14}C 二重標識フェロシアン化鉄（ $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN})_6]_3$ ）0.1 mmol を経口投与し、3 時間後の呼気中の ^{14}C の放射活性を測定する試験が実施されている。

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

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

Nielsen ら（1988）は、ブタにおいては、フェロシアン化鉄カリウムの経口摂取による鉄イオン及びフェロシアン化物イオン又は遊離のシアン化物イオンの吸収は低いとしている。（参照43）

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

ヒト (成人男性、3 名) に $[^{59}\text{Fe}][^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ 又は $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6$) を 500 mg (6.2~7.1 mg/kg 体重) 経口投与し、投与から 7 日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の体内残留率及び糞便並びに尿中の $[^{59}\text{Fe}]$ 及び $[^{14}\text{C}]$ の放射活性を計測し、 $[^{59}\text{Fe}]$ の体内残留率及び尿中排泄量から $[^{59}\text{Fe}]$ の吸収率を測定した。

$\text{KFe}^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6$ の投与 7 日後の $[^{59}\text{Fe}]$ の体内残留率は 0.07%で、尿中排泄は 0.15%であった。尿中に排泄された $[^{59}\text{Fe}]$ はおそらくシアン化物イオンと結合した $[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]^{4-}$ の状態であったと推定されている。一方、 $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6$ を投与後に尿から排出された $[^{14}\text{C}]$ は 0.42%となり、 $[^{59}\text{Fe}]$ の 0.15%と比較し有意に高かったことから、Nielsen ら (1990b) は、フェロシアン化物イオンが分解し、シアン化物イオンとなっていることが示唆され、これは、呼気から 0.01~0.02%の $[^{14}\text{C}]$ 二酸化炭素が 2 時間以内に排出されたことから裏付けられるとした。また、 $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6$ を投与した際の尿中に排出された $[^{14}\text{C}]$ の活性と $[^{59}\text{Fe}]$ の活性の差 (0.27%) 及びシアン化物イオンの尿中排泄率 (70%) から、Nielsen ら (1990b) は、投与された 500 mg の $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (シアン化物イオンとして 227.5 mg) のうち 0.9 mg のシアン化物イオンが吸収されたと推定している。さらに、生体の解毒能を考慮するとフェロシアン化物の連日摂取によるシアン化物イオンの蓄積はおそくないとしている。(参照44)

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

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

その結果、尿素クリアランスに対するフェロシアン化物のクリアランスは 1.20 となり、フェロシアン化物及び尿素のクリアランスは本質的に同様であることが示された。Miller & Winkler (1936) は、ヒトにおいてはフェロシアン化物が約 40%の再吸収率である尿素のように排泄されることを示唆するとしている。(参照45)

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

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

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

用)

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

その結果は以下のとおりであった。

- ・フェロシアン化物イオンの消失半減期 ($T_{1/2}$) はヒトで 135 分であった。また、Kleeman ら (1955) の試験結果から、Kleeman & Epstein (1956) は、健常イヌでの $T_{1/2}$ は 40~50 分であったとし、イヌにおける結果と対照的であったとされている。
- ・24~48 時間排泄尿中のフェロシアン化物イオンの放射活性は投与量に対してヒトで 68~87 %であった。これは、Kleeman ら (1955) の試験において、健常イヌにおける 24 時間排泄尿中の非標識フェロシアン化物の測定結果では 94~100%であったことと対照的であったとされている。
- ・糞便、唾液、胃液中において、放射活性は検出されなかった。
- ・フェロシアン化物の腎クリアランスは、ヒトではクレアチニンの 20~37%であった。

Kleeman & Epstein (1956) は、ヒトと比べてイヌで半減期が短い理由について、イヌにおけるフェロシアン化物の腎クリアランスは糸球体ろ過量と等しいことが知られており、また、フェロシアン化物は血漿タンパクと結合していると考えられることを踏まえ、腎クリアランスの違いに起因するとしている。(参照46)

(13) 体内動態のまとめ

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

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

Miller & Winkler (1936) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈投与した結果、フェロシアン化物が腎臓で再吸収されることが示唆された。

Forero & Koch (1942) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを投与した結果、糸球体ろ過により 25%が 80 分間以内に排泄され、残りは次の 90 分間で排泄された。

Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、投与量の 68~87%が 24~48 時間排泄尿に排泄された。一方、Kleeman ら (1955) では、イヌにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、24 時間で投与量の 94~99.7%が、最初の 3 時間で少なくとも 80%が尿中に排泄された。また、血漿中フェロシアン化物イオンの $T_{1/2}$ は、Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトで 135 分であった。一方、Kleeman ら (1955) の結果から、Kleeman & Epstein (1956) はイヌでの $T_{1/2}$ は 40~50 分であったとしている。さらに、フェロシアン化物の腎クリアランスについては、Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトにおいてクレアチニンの 20~37%であった一方、Van Slyke ら (1935) 及び Berliner ら (1950) では、イヌにおいてクレアチニンと同程度であった。

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

イ 体内でのシアン化物イオンの生成については、Dvorak ら (1971) において、フェロシアン化鉄カリウムをラットに投与した試験の結果から、フェロシアン化物イオンの分解によるシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起こらないとされている。Nielsen ら (1990a) のラット経口投与試験において、フェロシアン化カリウム投与量 (36 mg/kg 体重) に対し、シアン化物イオンの吸収量は、16 又は 60 $\mu\text{g/kg}$ 体重であり、ラットにおけるシアン化物イオンのバイオアベイラビリティは非常に低かった。また、腹腔内投与した結果、呼気中で検出された ^{14}C 二酸化炭素の放射活性は 0.01%未満であった。さらに、フェロシアン化鉄カリウムの経口投与の結果、上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出はほとんど起こっていない可能性があると考えられている。Nielsen ら (1988) において、ブタにフェロシアン化鉄カリウムを経口投与した結果から、シアン化物イオンの吸収は低いとされている。Nielsen ら (1990b) のヒトにおける報告において、フェロシアン化鉄カリウムを 500 mg (シアン化物イオンとして 227.5 mg) 投与した際に、0.9 mg 程度がシアン化物イオンとして吸収されるとしている。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 6 のとおりである。

表 6 フェロシアン化カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (菌株不明)	不明	陰性	Yamada ら (2018) (参照47)
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	培養細胞	不明	陰性	
DNA 損傷	DNA 修復試験 (rec assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45)	最高用量 0.05 M、 0.05 mL/ペーパーディスク	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Nishioka (1975) ; EFSA (2018) にて引用 (参照48、5)
		細菌 (<i>B. subtilis</i> H17、M45)	最高用量 0.5 M 0.05 mL/ペーパーディスク	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Kanematsu ら (1980) ; EFSA (2018) にて引用 (参照49、5)
	DNA 修復試験 (SOS chromotest) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37)	最高用量 3 mM	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Oliver ら (1987) ; 厚生労働省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照50、51、5)
	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0、1、5、10 mM 3 時間処理	5 及び 10 mM で用量依存的な DNA 損傷の有意な増加 ^注 (代謝活性化系非存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照52、5)

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

② フェロシアン化ナトリウム

フェロシアン化ナトリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである。

表 7 フェロシアン化ナトリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	最高用量 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	厚生労働省 (2002) にて引用 (参照 51)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (菌株不明)	不明	陰性	Yamada ら (2018) (参照 47)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	培養細胞	不明	陰性	
DNA 損傷	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	1、5、10 mM 3 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 52、5)

③ 塩類不明のフェロシアン化物

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

表 8 フェロシアン化物 (塩類不明) に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	不明	陰性	厚生労働省 (2002) 及び欧州動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) (2001) にて引用 (参照 51、53)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	不明	陰性	

④ 遺伝毒性のまとめ

微生物を用いた復帰突然変異試験、細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験等 *in vitro* の複数の遺伝毒性試験で陰性であった。Basu

ら（2013）によるヒトリンパ球を用いるコメットアッセイの結果では、代謝活性化系非存在下においてフェロシアン化ナトリウムではDNAの損傷が見られなかったものの、フェロシアン化カリウムでは5及び10 mMの用量でDNA損傷が見られている。EFSA（2018）は、同報告について、フェロシアン化物によるDNA損傷への影響は*in vitro*の環境下では活性酸素種などの間接的なメカニズムにより引き起こされる可能性があるとして指摘しており、フェロシアン化物の遺伝毒性において特段の問題はないとしている（参照 5）。また、SCAN（2001）は、エイムス試験、ヒトリンパ球及びマウスリンパ腫細胞を用いた*in vitro*の細胞遺伝学的試験を総合的に検討し、遺伝毒性はないと評価している（参照 53）。

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

（2）急性毒性

① フェロシアン化カリウム

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

表 9 フェロシアン化カリウムに関する急性毒性の試験成績

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

② フェロシアン化ナトリウム

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

表 10 フェロシアン化ナトリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (Wistar、雌雄)	> 5,110	ECHA (1984) (参照54)

(3) 反復投与毒性

① フェロシアン化カリウム

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

② フェロシアン化ナトリウム

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

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

表 11 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.05	0.5	5
mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) 注1 (mg/kg 体重/日)	0	25	250 注2	2,500 注2

注1) 被験物質及び換算値について、“sodium ferrocyanide”と記載されており、無水物又は水和物のいずれであるかは不明。

注2) 原著において 0.05%が 25 mg/kg 体重/日とされていることから本ワーキンググループにおいて換算。

その結果、5%投与群の雄 1 例が投与 10 週目に死亡した。

そのほか認められた毒性所見を表 12 に示した。

表 12 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
5%	・体重増加抑制 (生育の遅れ) ・ヘモグロビン減少 ・副腎重量の増加 ・腎重量の増加	・下垂体重量の増加
	・飼料効率の低下 ・ヘマトクリット値の減少 ・水腎症及び腎臓実質の結晶性沈着物 ・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化 (広範囲) ・腎盂上皮に顆粒状物質の沈着及び石灰沈着 ・腎盂粘膜の扁平上皮化生 (一部)	

0.5%以上		・腎重量の増加
	・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化（限局的）	

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

BIBRA では、本試験における NOEL を 0.05% (25 mg/kg 体重/日に相当) と結論している。(参照55)

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

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

厚生労働省毒性・添加物合同部会 (2002) は、NOAEL を 0.05%と評価している。(参照 51)

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

- b. イヌ 13 週間反復経口投与試験 (Morgaridge (1970) (非公表) ; JECFA (1974)、JECFA (1975)、厚労省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用)
- ビーグル犬 (雌雄、各群 4 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを表 13 のとおり投与群を設定して、週 6 日、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 13 投与群の設定

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

注) JECFA (1974) による換算値。被験物質及び換算値について、“sodium ferrocyanide”と記載されており、無水物又は水和物のいずれであるかは不明。(参照56)

その結果、病理組織学的検査で 1,000 ppm 投与の 1 匹の腎臓と肝臓に慢性的な炎症が見られたとされている。一般状態、体重、摂食量、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査に異常は認められず、臓器重量及び肉眼的病理検査においても被験物質投与に起因する影響は認められなかったとされている。(参照 56)

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

(参照 5、51)

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

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

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

表 14 投与群の設定

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

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

その結果、認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

表 15 毒性所見

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

注 1) 25 mL/kg の水を経口投与

注 2) 1 時間当たりの尿中排泄細胞数の平均値

そのほか、以下の所見が認められた。

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

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

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

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

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

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

(4) 発がん性試験

① フェロシアン化カリウム

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

② フェロシアン化ナトリウム

ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験 (発がん性試験) (BIBRA (1974-

1976) (非公表) ; COT (1994) 及び EFSA (2018) にて引用) (再掲)

(3) ②c. を参照

(5) 生殖発生毒性試験

① フェロシアン化カリウム

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

② フェロシアン化ナトリウム

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

SD ラット (妊娠雌、各群 21~23 匹) に、フェロシアン化ナトリウム十水和物を表 16 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与して妊娠 20 日に帝王切開し、胎児を検査する試験が実施されている。

表 16 用量設定

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

注1) 用量について、無水物又は水和物のいずれの換算で記載されているかは不明。

注2) 媒体は蒸留水と記載。(参照 57)

その結果、母動物では、以下の所見が認められた。

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

なお、死亡例はなく、体重増加、摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。

胎児では、以下の所見が認められた。

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

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

認められなかった。(参照 5、57)

ECHA (1992) 及び EFSA (2018) は、本試験における母動物に対する一般毒性及び胚・胎児に対する発生毒性の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日以上とし、催奇形性は認められないとしている。(参照 5、57)

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

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

(6) アレルゲン性試験

① フェロシアン化カリウム

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

② フェロシアン化ナトリウム

マウス局所リンパ節試験 LLNA (ECHA (2013)、GLP)

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

表 17 用量設定

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

注) 媒体: プロピレングリコール

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

ECHA (2013) は、この結果から同様に構造類似体であるフェロシアン化カリウムも皮膚感作物質とみなさないとしている。(参照58)

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

(7) 毒性のまとめ

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

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

以上より、本ワーキンググループは、最小の NOAEL はラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験 (BIBRA (1974-1976)) の 50ppm 投与群から算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして。これらを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、雄で 5.3 mg/kg 体重/日、雌で 7.5 mg/kg 体重/日である。) と判断した。

3. ヒトにおける知見

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

IV. 国際機関等における評価

1. 我が国における評価

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

2002 年に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、フェロシアン化物グループ（「フェロシアン化カリウム」、「フェロシアン化カルシウム」及び「フェロシアン化ナトリウム」）について、JECFA 及び EU の評価結果の妥当性を確認し、フェロシアン化物のグループとしての ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 51）

イ シアン化物イオンについては、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「シアン」（2010 年 10 月食品安全委員会決定）において、シアン化物イオンの TDI は 4.5 µg/kg 体重/日としており、参考として、シアンの水質基準値の上限（0.01 mg/L）の水を体重 50 kg の人が 1 日当たり 2 L 摂取した場合の一日摂取量は、0.4 µg/kg 体重/日としている。（参照 59）

ウ カリウムについては、食品安全委員会は、添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」において、以下のように評価している。

「カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600～3,000 mg/人/日以上）が定められていること並びに添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（1.17 mg/人/日）が現在のカリウムの推定一日摂取量（2,362 mg）の 0.050%と非常に少ないことを総合的に評価し、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。」（参照 36）

2. 国際機関等における評価

（1）JECFA における評価

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

1969 年の第 13 回会合において、フェロシアン化物グループとしての暫定 ADI を 0～0.00125 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 60）

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

としての暫定 ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 56、61）

1974 年の第 18 回会合において、フェロシアン化物グループとしての ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 62、39）

（２）米国における評価

1970 年に米国医薬品庁（FDA）は、フェロシアン化ナトリウムの固結防止剤としての食塩への使用について評価した結果、申請された使用方法において安全性の懸念はないとした。（参照 63）

1981 年に米国実験生物学会連合（FASEB）は、フェロシアン化カリウムの清澄剤としてのワインへの使用について評価した結果、現在の使用又は今後想定される使用においてハザードが疑われるような根拠は示されていないとしている。（参照 64）

（３）欧州における評価

1990 年に欧州食品科学委員会（SCF）は、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化カリウムの評価を行った結果、JECFA の設定した ADI（0.025 mg/kg 体重/日）に同意した。また、ワイン製造における加工助剤としての使用では少量の残留のみであり、食塩の固結防止剤としての使用では少量しか必要とされないことから、毒性学的知見に基づき、これらの目的での使用に関して異議はないとした。（参照 65）

2018 年に欧州食品安全機関（EFSA）は、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウムの評価を行った結果、フェロシアン化物のグループ ADI を 0.03 mg/kg 体重/日（フェロシアン化物イオンとして）と設定した。また、現在の使用において安全性に懸念はないとしている。（参照 66）

（４）オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

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

V. 食品健康影響評価

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

1. フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムの摂取量推計等については、現在の食塩からの一日摂取量は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、 6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ぶどう酒からの一日摂取量は、使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量（0.001 g/L）のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、 8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。なお、ぶどう酒の製造では、予備試験により「フェロシアン化カリウム」の使用量を決定すること、処理後のぶどう酒に余剰のフェロシアン化物が残存しないことを確認すること及び過剰に鉄を除去せずぶどう酒中に鉄を残すこと等が文献に記載されている。

今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量及びぶどう酒からの摂取量を合計し、 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去され、上述のとおり適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

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

ラット経口投与試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオンは、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されてもほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄さ

れると考えたが、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えた。

フェロシアン化カリウムは、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。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験（BIBRA（1974-1976））において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから、最小の NOAEL は、この報告の 50ppm 投与群から算出した 4.4 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして。これを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、5.3 mg/kg 体重/日である。）と判断した。

フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断した。

フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。本ワーキンググループは、無水フェロシアン化カリウムの NOAEL（5.3 mg/kg 体重/日）と推定一日摂取量（ 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日）との間に十分なマージンが存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

2. カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。その後、新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600～3,000 mg/人/日以上）が定められていること並びに「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日摂取量（カリウムとして 1.97×10^{-2} mg/人/日）が現在のカリウムの一日摂取量（2,299 mg/人/日）と比較して非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

3. シアン化物イオン

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

- ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるので、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること

- ・ヒト、ラット又はブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること
- ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても 0.358 µg/kg 体重/日であり、シアン化物イオンの TDI (4.5 µg/kg 体重/日) の 8.0%であること

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

<別紙：略称>

略称	名称等
BIBRA	British Industrial Biological Research Association：英国産業生物学研究協会
COT	Committee on Toxicity of Chemical in Food, Consumer Products and the Environment：英国毒性委員会
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition：欧州動物栄養に関する科学委員会

< 参照 >

- ¹ 厚生労働省：「フェロシアン化カリウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 818 回食品安全委員会，2021
- ² 独立行政法人酒類総合研究所：フェロシアン化カリウムに係る使用基準改正のための概要書，2021
- ³ 厚生労働省 消費者庁：フェロシアン化カリウム．第 9 版食品添加物公定書，2018；9：870-1，1059
- ⁴ ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, General information.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/1> (アクセス日：2020/10/26)
- ⁵ EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7):.
- ⁶ Gentrochem BV: Tetrapotassium Hexacyanoferrate Safety Data Sheet. 2019; 1-11
- ⁷ Wein-Plus GmbH:
Schönen<https://glossar.wein.plus/schoenen> (アクセス日：2021/1/4)
- ⁸ Farrow M: The solubilities of sodium, potassium, and calcium ferrocyanides. Part I. Journal of the Chemical Society, 1926; 129: 49-55
- ⁹ 義平 邦利，合田 幸広，橋本 恭介，山崎 壮，山田 隆：イオンクロマトグラフィーによるワイン中のフェロシアン化物の分析．食品衛生学雑誌，1991；32(6)：559-63
- ¹⁰ Moreno J and Peinado R: Inorganic Material and Metal Casse. Enological Chemistry, 2012; 1: 366-9, 373.
- ¹¹ OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): International Code of Oenological Practices, 2020
- ¹² Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, and Dubourdieu D: Dry Extract and Minerals. Handbook of Enology, Volume 2, The Chemistry of Wine-Stabilization and Treatments, 2006; 2: 99, 103.
- ¹³ Popescu-Mitroi I and Radu D: Potassium Ferrocyanide Wine Treatment: A Controversial, Yet Necessary Operation. Scientific and Technical Bulletin, Series: Chemistry, Food Science and Engineering, 2017; 14: 4-8
- ¹⁴ Asperger S: Kinetics of the decomposition of potassium ferrocyanide in ultra-violet light. Transactions of the Faraday Society, 1952; 48: 617-24
- ¹⁵ Chadwick B M and Sharpe A G: Transition metal cyanides and their complexes. Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry, 1966; 8: 83-176
- ¹⁶ Gail E, Gos S, Kulzer R, Lorösch J, Rubo A, and Sauer M, et al.: Cyano compounds, inorganic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000, 10: 673-710
- ¹⁷ 小野 恭史，安彦 俊克，太田 雅壽，安田 守宏：低濃度フェロシアンイオンの分解挙動の検討．Electrochemistry, 2001；69(2)：122-7
- ¹⁸ Clark A C, Wilkes E N, and Scollary G R: Chemistry of copper in white wine: a review. Australian Journal of Grape and Wine Research, 2015; 21(3): 339-50

-
- ¹⁹ 食品衛生研究会 編：フェロシアン化カリウム．食品衛生小六法 令和第 2 版，1959；2：1614
- ²⁰ FAO/WHO Food standards: Ferrocyanides
<http://www.fao.org/gsfaonline/groups/details.html?id=242> （アクセス日：2020/9/1）
- ²¹ FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21), Part 170, § 172.490 Yellow prussiate of soda, e-CFR data is current as of October 30, 2020
- ²² TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 24, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of August 5, 2020
- ²³ EU (European Union): Consolidated text: Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Text with EEA relevance.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20201223&from=EN>. （アクセス日：2021/3/15）
- ²⁴ EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union 2019; L149/1
- ²⁵ FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15 Substances that may be used as food additives (F2020C00203), 2020
- ²⁶ FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
- ²⁷ 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」グループ：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に係る研究 その 1 指定添加物品目（第 11 回最終報告），2017
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201622019A>
（アクセス日：2021/2/10）
- ²⁸ EFSA (European Food Safety Authority) Appendix A: Summary of reported use levels (mg/kg or mg/L as appropriate) of E 535-538 ferrocyanides provided by industry, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7)
- ²⁹ 厚生労働省：令和元年度輸入食品監視統計．2020
- ³⁰ 総務省：人口推計
<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/> （アクセス日：2021/3/15）
- ³¹ 厚生労働省：第 1 部栄養素等摂取状況調査の結果．令和元年国民健康・栄養調査報告，2020
- ³² 新野 靖，西村 ひとみ，古賀 明洋，中山 由佳，芳賀 麻衣子：市販食塩の品質

-
- (II). 日本海水学会誌, 2004 ; 58(3) : 289-303
- ³³ 国税庁 : 第 6 表 酒類販売 (消費) 数量等の状況表 (都道府県別). 令和元年度分酒税課税関係等状況表, 2019
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> (アクセス日 : 2021/5/13)
- ³⁴ 厚生労働省 : 第 3 部生活習慣調査の結果. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- ³⁵ Addeo F, Nota G, and Chianese L: Gas Chromatographic Determination of Cyanide in Wines. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1978; 29(1): 7-10
- ³⁶ 食品安全委員会 : 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」, 2020 年
- ³⁷ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H C: Bioavailability of iron and cyanide from ⁵⁹Fe- and ¹⁴C-labelled hexacyanoferrates(II) in rats. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1990; 45(6): 681-90
- ³⁸ Dvořák P, Günther M, Zorn U, and Catsch A: Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II). *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie*, 1971; 269: 48-56
- ³⁹ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers, thickening agents, and certain food additives. WHO Food Additives Ser 6, 1975
- ⁴⁰ Berliner RW, Kennedy TJ, and Hilton JG: Renal clearance of ferrocyanide in the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1950; 160(2): 325-9
- ⁴¹ Kleeman C R, Epstein F H, Rubini M E, and Lamdin E: Initial distribution and fate of ferrocyanide in dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1955; 182(3): 548-52
- ⁴² Gersh I and Stieglitz E: Histochemical studies on the mammalian kidney. I. The glomerular elimination of ferrocyanide in the rabbit, and some related problems. *The Anatomical Record*, 1934; 58(4): 349-67
- ⁴³ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Gabbe E, Heinrich H C, and Pfau AA: Intestinal absorption of iron from ⁵⁹Fe-labelled hexacyanoferrates(II) in piglets. *Arzneimittel-Forschung*, 1988; 38(10): 1469-71
- ⁴⁴ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H: Bioavailability of iron and cyanide from oral potassium ferric hexacyanoferrate(II) in humans. *Archives of toxicology*, 1990b; 64(5): 420-2
- ⁴⁵ Miller B and Winkler A: The ferrocyanide clearance in man. *The Journal of clinical investigation*, 1936; 15(5): 489-92
- ⁴⁶ Kleeman C R and Epstein F H: Fate and distribution of Fe⁵⁹ labelled ferrocyanide in humans and dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1956; 93(2): 228-33
- ⁴⁷ Yamada M and Honma M: Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan. *Genes and Environment*, 2018; 40(27): 1-28
- ⁴⁸ Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1975; 31(3): 185-9
- ⁴⁹ Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980; 77(2): 109-16
- ⁵⁰ Olivier P and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutation Research/Genetic Toxicology*,

-
- 1987; 189(3): 263-9
- ⁵¹ 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 資料 1 - 4 食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について，2002；9
- ⁵² Basu A, Biswas D, and Mukherjee A: Genotoxicity testing of two anticaking agents: Sodium and potassium ferrocyanide in vitro. International Journal of Human Genetics, 2013; 13(1): 21-5
- ⁵³ Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN): Opinion on the scientific committee for animal nutrition on the safety of Potassium-and Sodium ferrocyanide used as anticaking agents, 2001
- ⁵⁴ ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Acute Toxicity: oral
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/3/2> (アクセス日：2020/10/26)
- ⁵⁵ Food and Drug research laboratories Inc.: Short-term feeding study of sodium ferrocyanide in rats. Food and Cosmetics Toxicology, 1969; 7(4): 409-10
- ⁵⁶ 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
- ⁵⁷ ECHA (European chemical agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Developmental toxicity/teratogenicity
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14479/7/9/3> (アクセス日：2021/4/16)
- ⁵⁸ ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Skin sensitization
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/5/2> (アクセス日：2020/10/26)
- ⁵⁹ 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について シアン（清涼飲料水の規格基準の改正），2010
- ⁶⁰ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agent and certain other substances, FAO Nutrition Meetings Report Ser No. 46A WHO/FOOD ADD/70.36, 1969
- ⁶¹ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological Evaluation Of Certain Food Additives With A Review Of General Principles And Of Specifications. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser No. 539, 1974
- ⁶² JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives, Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organ Tech Rep Ser 557, 1974
- ⁶³ 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会資料 4 フェロシアン化物の安全性に関する FDA 評価資料，2002
- ⁶⁴ FASEB(Federation of American Societies for Experimental Biology): Evaluation of the health aspects of as mixture of diferrous, dipotassium ferrous, and potassium ferrocyanide as a fining agent in wine production, 1981
- ⁶⁵ Commission of the European Communities: Report of the scientific committee

for food on a first series of food additives of various technological functions.
Reports of the scientific committee for food, 1991

- ⁶⁶ EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7): 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 20-22.