資料

（案）

添加物評価書

亜硫酸塩等

（亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム）

令和６年（２０２４年）１１月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

○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
2022 年 12 月 23 日	補足資料の提出依頼
2024 年 2 月 19 日	補足資料の接受（2022 年 9 月 15 日、2022 年 10 月 13 日、2022 年 12 月 23 日依頼分）
2024 年 2 月 28 日	第 195 回添加物専門調査会
2024 年 6 月 19 日	第 196 回添加物専門調査会
2024 年 8 月 28 日	第 197 回添加物専門調査会
2024 年 11 月 8 日	第 198 回添加物専門調査会

○食品安全委員会委員名簿

（2021年7月1日から）	（2024年7月1日から）
山本　茂貴（委員長）	山本　茂貴（委員長）
浅野　哲　（委員長代理　第一順位）	浅野　哲　（委員長代理　第一順位）
川西　徹　（委員長代理　第二順位）	祖父江　友孝　（委員長代理　第二順位）
脇　　昌子（委員長代理　第三順位）	頭金　正博（委員長代理　第三順位）
香西　みどり	小島　登貴子
松永　和紀	杉山　久仁子
吉田　充	松永　和紀

○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

（2022 年 4 月 1 日から）

梅村　隆志　（座長）	戸塚　ゆ加里
石塚　真由美（座長代理　第一順位）	中江　大
髙須　伸二　（座長代理　第二順位）	西　信雄
朝倉　敬子	北條　仁
伊藤　清美	前川　京子
伊藤　裕才	増村　健一
澤田　典絵	松井　徹
多田　敦子	横平　政直

田中　徹也

（2023 年 10 月 1 日から）

髙須　伸二　（座長）	髙橋　智
石塚　真由美（座長代理　第一順位）	田中　徹也
横平　政直　（座長代理　第二順位）	中江　大
朝倉　敬子	前川　京子
伊藤　清美	増村　健一
伊藤　裕才	松井　徹
片桐　諒子	森田　明美
澤田　典絵	

（2024 年 4 月 1 日から）

髙須　伸二　（座長）	髙橋　智
石塚　真由美（座長代理　第一順位）	田中　徹也
横平　政直　（座長代理　第二順位）	中江　大
朝倉　敬子	堀端　克良
伊藤　清美	前川　京子
伊藤　裕才	松井　徹
片桐　諒子	森田　明美
澤田　典絵	

＜第 187～188 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）

＜第 189 回添加物専門調査会専門参考人名簿＞

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）

＜第 195 回添加物専門調査会専門参考人名簿＞

梅村　隆志（ヤマザキ動物看護大学大学院　動物看護学研究科　研究科長）

多田　敦子（国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　第一室長）

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）

戸塚　ゆ加里（日本大学　薬学部 環境衛生学研究室 教授）

北條　仁（一般財団法人　残留農薬研究所　毒性部　一般毒性担当部長）

＜第 196 回添加物専門調査会専門参考人名簿＞

赤池　昭紀（和歌山県立医科大学　教授）
梅村　隆志（ヤマザキ動物看護大学大学院　動物看護学研究科　研究科長）
近藤　峰生（三重大学大学院医学系研究科　臨床医学系講座　眼科学　教授）
多田　敦子（国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　第一室長）
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）
戸塚　ゆ加里（星薬科大学　衛生化学研究室　教授）
友廣　雅之（アイナース非臨床眼科研究サービス　代表）
北條　仁（一般財団法人　残留農薬研究所　毒性部　一般毒性担当部長）

＜第 197 回添加物専門調査会専門参考人名簿＞

赤池　昭紀（和歌山県立医科大学　教授）
梅村　隆志（ヤマザキ動物看護大学大学院　動物看護学研究科　研究科長）
近藤　峰生（三重大学大学院医学系研究科　臨床医学系講座　眼科学　教授）
多田　敦子（国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　第一室長）
友廣　雅之（アイナース非臨床眼科研究サービス　代表）
北條　仁（一般財団法人　残留農薬研究所　毒性部　一般毒性担当部長）

＜第 198 回添加物専門調査会専門参考人名簿＞

赤池　昭紀（和歌山県立医科大学　教授）
梅村　隆志（ヤマザキ動物看護大学大学院　動物看護学研究科　研究科長）
近藤　峰生（三重大学大学院医学系研究科　臨床医学系講座　眼科学　教授）
多田　敦子（国立医薬品食品衛生研究所　食品添加物部　第一室長）
友廣　雅之（アイナース非臨床眼科研究サービス　代表）
北條　仁（一般財団法人　残留農薬研究所　毒性部　一般毒性担当部長）

要　約

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」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。

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。

[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。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

酸化防止剤、保存料、漂白剤（参照1、2）【委員会資料、概要書】

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。

表１　名称、化学式及び分子量

名称	化学式	分子量	参照
和名：二酸化硫黄 英名：Sulfur Dioxide	SO_2 [1]	64.06	（参照3） 【69】
和名：亜硫酸ナトリウム （別名：亜硫酸ソーダ） 英名：Sodium Sulfite	$Na_2SO_3 \cdot nH_2O$ （n = 7 又は 0）[2]	252.15（7 水和物） 126.04（無水物）	（参照4） 【追 44】
和名：次亜硫酸ナトリウム （別名：ハイドロサルファイト） 英名：Sodium Hydrosulfite	$Na_2S_2O_4$ [3]	174.11	（参照 4） 【追 44】
和名：ピロ亜硫酸ナトリウム （別名：メタ重亜硫酸ナトリウム、酸性亜硫酸ソーダ） 英名：Sodium Metabisulfite （英別名：Sodium Pyrosulfite）	$Na_2S_2O_5$ [4]	190.11	（参照 4） 【追 44】
和名：ピロ亜硫酸カリウム （別名：メタ重亜硫酸カリウム） 英名：Potassium Metabisulfite （英別名：Potassium Pyrosulfite）	$K_2S_2O_5$ [5]	222.33	（参照 4） 【追 44】

[1] CAS 登録番号：7446-09-5（Sulfur dioxide）
[2] CAS 登録番号：7757-83-7（Sodium sulfite）、CAS 登録番号：10102-15-5（Sodium sulfite heptahydrate）
[3] 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）

[第 187 回調査会にて確認済み]
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 2～5 について、それぞれ化学物質名（英名）を、第 9 版食品添加物公定書【追 17】を参照して追記して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。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 10 版食品添加物公定書【追 44】の内容に基づき、表 1 中の、第 9 版食品添加物公定書【追 17】の記載を引用していた部分について修正しております。ご確認をお願いします。

伊藤裕才専門委員：
表 1 について、第 10 版公定書【追 44】と照らし合わせた結果、以下の点が違っていました。
亜硫酸ナトリウムの、
① （n=0 又は 7）ですが、第 10 版公定書では（n=7 又は 0）となっています
② $Na_2SO_3 \cdot nH_2O$ の n がイタリック表記
③ 分子量は 7 水和物が上で無水物が下
他は第 10 版公定書と同じでした。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、表 1 を追加修正しました。ご確認をお願いします。

伊藤裕才専門委員：
修正を確認いたしました。

多田専門参考人：
伊藤先生のご指摘の点につき、同意いたします。

３．性状等

今般、厚生労働省（現消費者庁）に「二酸化硫黄」[6]、「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

[6] 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。

（以下「規格基準改正要請者」という。）は、その成分規格について、「規格に変更なし」としている（参照 2）【概要書】。現在の成分規格等では、性状は表 2 のとおりである。

表 2　性状

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

４．製造方法

規格基準改正要請者は、本件評価対象品目の製造方法について、表 3 のように説明している。（参照 2）【概要書】

表 3　製造方法

二酸化硫黄	工業的には硫黄又は硫化物（例えば、黄鉄鉱、黄銅鉱など）を焼き、また石油精製の際に得られる。（参照 5）【70】
亜硫酸ナトリウム	炭酸ナトリウムの飽和溶液に二酸化硫黄を通じ、亜硫酸水素ナトリウムの溶液を作り、これに当量の炭酸ナトリウムを加えて中和し、かき混ぜながら冷却し結晶として得る。（参照6）【追 39】
次亜硫酸ナトリウム	（１）亜鉛末を水に懸濁させ、これに二酸化硫黄を通じ、次亜硫酸亜鉛溶液を作る。この溶液に炭酸ナトリウム溶液を加えて塩基性炭酸亜鉛を沈殿させ、次亜硫酸ナトリウム溶液を得る。これにエタノールを加えるか、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）【追 39】
ピロ亜硫酸ナトリウム	精製した二酸化硫黄を飽和炭酸ナトリウム溶液に酸性を呈するまで通じ、この液に更に炭酸ナトリウムを追加し、再び二酸化硫黄を通じると結晶が析出する。これを分離後、低温で乾燥する。（参照 6）【追 39】
ピロ亜硫酸カリウム	水酸化カリウムの飽和溶液に精製した二酸化硫黄のガスを通じ、亜硫酸水素カリウムの溶液を作り、これを撹拌し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）【追 39】

[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→$2H_2O$、加湿→加温

事務局より：
ご意見を踏まえ、修正しました。

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】

表 4　安定性

二酸化硫黄	二酸化硫黄（SO_2）は、水溶液に添加されると分子状二酸化硫黄（$SO_2 \cdot H_2O$）、亜硫酸水素イオン（HSO_3^-及び亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）になる。 $SO_2 + H_2O \leftrightharpoons SO_2 \cdot H_2O \leftrightharpoons HSO_3^- + H^+ \leftrightharpoons SO_3^{2-} + 2H^+$ 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_1=1.81、pK_2=6.91 であり、一般的なワインの pH3～4 では、HSO_3^-が主要な形態である。（参照7）【120】
亜硫酸ナトリウム	結晶物は加温すると結晶水に溶けた後、無水物となる。水溶液はアルカリ性を呈する。空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）【追 39】
次亜硫酸ナトリウム	不安定で、湿気、空気により次第に亜硫酸塩及び硫酸塩に変化する。また、80℃以上に熱すると自己分解し発熱する。（参照 6）【追 39】
ピロ亜硫酸ナトリウム[7]	本品はやや吸湿性があり、亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）となり、これはピロ亜硫酸ナトリウムよりも不安定で、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。（参照8）【7】 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（参照 6）【追 39】、亜硫酸水素イオン（HSO_3^-）及びナトリウムイオン（Na^+）に解離する。（参照 6）【7】 $Na_2S_2O_5 + H_2O \leftrightharpoons 2NaHSO_3$
ピロ亜硫酸カリウム[7]	水に溶けやすく、水溶液中では亜硫酸水素イオン（HSO_3^-）及びカリウムイオン（K^+）に解離する。水溶液は酸性を呈する（1%溶液の pH3.5～4.5）。エ

[7] ピロ亜硫酸ナトリウムは、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。また、ピロ亜硫酸カリウムは、食品添加物では「亜硫酸水素カリウム液」として指定されており、これは「ピロ亜硫酸カリウム」の製剤である。

	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）【追 39】

[第 189 回調査会にて確認済み]
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･･･ → ピロ亜硫酸ナトリウムより･･･）しました。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　DSH に関する補足資料を要請者に求めたところ、府食第 520 号への回答書【補 2】の照会事項３（２）及び（３）のとおり回答が提出されました。要請者からの回答を踏まえ、Ⅰ．５．安定性の項への DSH の生成等に関する記載の要否についてご検討下さい。また、評価書に記載する場合、記載案を上記のとおり作成したため、脚注 7 と併せてご確認をお願いします。

前川専門委員：
　「Ⅰ．５．安定性」の項は「本件評価対象品目の安定性」を記載する箇所だと考えると、この項に DSH の生成等を記載するのは、適切でないような気がします。概要書では、「（２）食品中での安定性」の箇所に DSH のことが記載されています。
　DSH 生成に関する上記の記載は、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の箇所に、安全性に関する記載とまとめて記載してもよいかとも思います。

多田専門参考人：
　DSH についての追記部分ですが、記載する場合は、要請者の回答の表現にそった書きぶりとする方がよいように思われました。また、(DSH)とされている部分は、DSH の前に、化合物英名を加えていただく方が良いと思います。

伊藤裕才専門委員：
　前川先生のご指摘に近いと思いますが、安定性に突然 DSH だけが出てくることに違和感があります。概要書およびそれの原本となる EFSA では、添加された亜硫酸が食品中の成分と反応する例を多く載せています。そのうちの 1 例として、還元糖との反応では（メイラードの中間体と反応して）DSH ができるとあります。
　評価書案においては、安全性の評価で DSH の安全確認が出てくるので、先に評価対象品目の概要にも DSH について記述したのだと思いますが、読者に誤解を与えないためにも、品目の概要の安定性のなかに「食品中での安定性」をつくり、概要書（p20）から「一般に亜硫酸塩は食品に添加されると様々な食品成分と反応する。このことは Taylor et al.(1986)により詳しく説明されている。亜硫酸塩が食品と反応する主な要因は亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）の求核性（nucleophilicity）による（Wedzicha and Kaputo, 1992)。」を引用してから、規格書案の「食品中のグルコースとアミノ酸の反応（メイラード褐変）による中間体に亜硫酸塩を添加した際の反応生成物が 3-デオキシ 4-スルホヘキソスロース（DSH）であると説明している」につなげてはいかかでしょうか？
　品目個別の安定性と、食品中での安定性を分けて載せると、読者には理解されると思います。
　多田先生のご指摘に同意致します。脚注も問題ないと思います。
　また安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウに、DSH の生成について再度記載する案にも同意します。

多田専門参考人：
　Ⅰ.5. 安定性に記載提案されている DSH に関する文案につきましては、食品中での安定性ということで、前川先生のご意見のご提案の様に記載場所を移動することに同意いたします。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、DSH の生成に関する記述をⅡ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウ（P.29）にも記載するように修正しました。また、伊藤裕才専門委員より頂いたご意見を踏まえ、「５．安定性」を二つの項に分け、（２）を「食品中での評価対象品目の安定性」として、亜硫酸塩の食品成分との反応や DSH の生成について記載する案を作成しております。ご確認をお願いいたします。

多田専門参考人：
DSH の件の記載場所についてですが、Ⅰ．５．安定性では従来より品目の安定性について基本的に記載していると思われることや、今回安全性の方でのご意見を拝見すると DSH は評価対象とされない方向だと思われることから、Ⅱで記載するということでいかがでしょうか。
なお、Ⅰ．５（２）食品中での評価対象品目の安定性において記載している、「規格基準改正要請者は、一般に亜硫酸塩は食品に添加されると様々な食品成分と反応し、亜硫酸塩が食品と反応する主な要因は亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）の求核性によると説明している。」という文言は、Ⅱの冒頭部分ウに移し、現行の冒頭部分ウの記載「規格基準改正要請者は、食品中の～」の直前に記載することでいかがでしょうか。

伊藤裕才専門委員：
多田先生のご提案に同意します。安全性に係る知見の概要に移動してください。

事務局より：
ご意見を踏まえ、「５．安定性」の項（P.9）は従来のとおり評価対象品目についてのみの記載とし、亜硫酸塩の食品成分との反応及び DSH の生成については「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分ウ（P.29）に記載しました。

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）【追 39】、ローマ時代にはぶどう果汁やワインを入れる壷の殺菌に硫黄ガス（亜硫酸）が用いられていたこと（参照9）【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10）【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 11）【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）[8]のリストに酸化防止剤、脱色剤[9]、小麦粉処理剤[9]、保存料[10]及び金属イオン封鎖剤[11]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、12、13）【概要書、1、39】

② 米国における使用状況

二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウム及びピロ亜硫酸カリウムは、亜硫酸塩類として、一般に安全とみなされる（GRAS）物質のリストに収載されている。肉類、ビタミン B_1 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、14）【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、15、16）【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、17）【概要書、42】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、二酸化硫黄、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、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

[8] 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。
[9] 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。
[10] 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。
[11] 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。

（参照 2、18）【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、18、19）【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、20）【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（現消費者庁）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。

消費者庁（令和 6 年 3 月末まで厚生労働省）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］

<table>
<tr><th>改正案</th><th>現行</th></tr>
<tr>
<td>添加物一般
１．（略）
２．次の表の第１欄に掲げる添加物を含む第２欄に掲げる食品を、第３欄に掲げる食品の製造又は加工の過程で使用する場合には、それぞれ第１欄に掲げる添加物を第３欄に掲げる食品に使用するものとみなす。
<table>
<tr><td>第１欄</td><td>第２欄</td><td>第３欄</td></tr>
<tr><td>亜 硫 酸</td><td>甘 納 豆 、 え び 、 果 実</td><td>第 ２ 欄</td></tr>
</table>
</td>
<td>添加物一般
１．（略）
２．次の表の第１欄に掲げる添加物を含む第２欄に掲げる食品を、第３欄に掲げる食品の製造又は加工の過程で使用する場合には、それぞれ第１欄に掲げる添加物を第３欄に掲げる食品に使用するものとみなす。
<table>
<tr><td>第１欄</td><td>第２欄</td><td>第３欄</td></tr>
<tr><td>亜 硫 酸</td><td>甘 納 豆 、 え び 、 果 実</td><td>第 ２ 欄</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

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

［亜硫酸塩等の目］

（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,」、「ピロ亜硫酸ナトリウムは,」及び「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てはならない。二酸化硫黄は、二酸化硫黄として，かんぴょうにあってはその1kgにつき5.0g以上，乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあってはその1kgにつき2.0g以上，干しぶどうにあってはその1kgにつき1.5g以上，コンニャク粉にあってはその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	二酸化硫黄は，ごま，豆類及び野菜に使用してはならない。二酸化硫黄は、二酸化硫黄として，かんぴょうにあってはその1kgにつき5.0g以上，乾燥果実(干しぶどうを除く。)にあってはその1kgにつき2.0g以上，干しぶどうにあってはその1kgにつき1.5g以上，コンニャク粉にあってはその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。)，雑酒,清涼飲料水（ぶどう酒からアルコールを除去したもの及びこれにぶどう果汁（濃縮ぶどう果汁を含む。以下この目において同じ。）を加えたものに限る。以下この目において同じ。）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。	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。)及び雑酒にあってはその 1kg につき 0.35g 以上，キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。)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。

[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。

1 ## Ⅱ．安全性に係る知見の概要

2

[第 189 回調査会時の記載]
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。

高須専門委員：
　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)）←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の説明を踏まえると、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、以下のとおりである。（参照 2）【概要書】

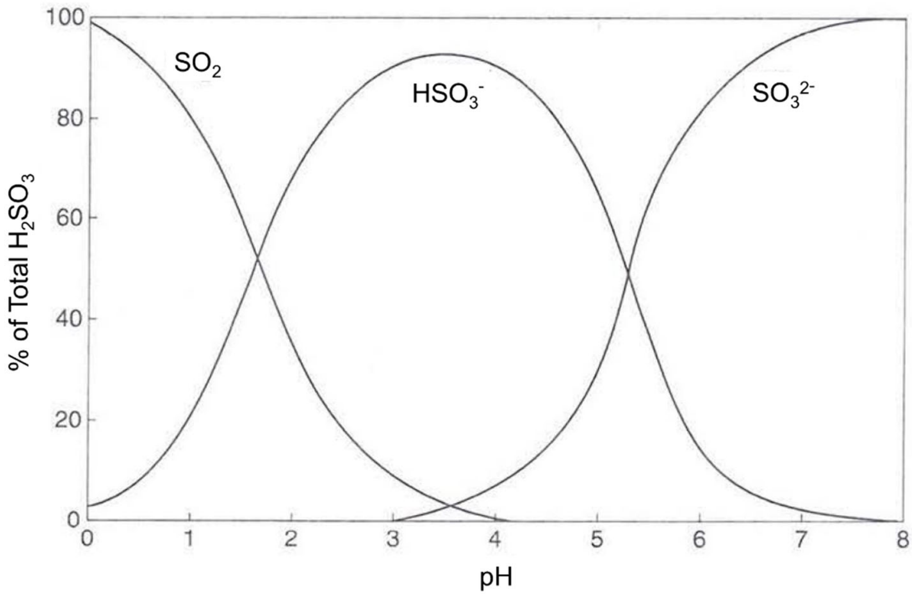
二酸化硫黄は、水溶液中では式１のとおり二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンの平衡状態（pKa$_1$ = 1.8、pKa$_2$ = 7.2）にあり、存在比は水溶液の pH に依存する。亜硫酸ナトリウムも同様である。（参照 2、21）【概要書、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

また、参考として、各pHに応じた二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンにおける存在割合を図 1に示す。

式１

$$SO_2 + H_2O \leftrightharpoons SO_2 \cdot H_2O \leftrightharpoons HSO_3^- + H^+ \leftrightharpoons SO_3^{2-} + 2H^+$$

図 1　各pHに応じた二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンの存在割合（参照22）【補 2 添 14】



ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸水素塩の無水物であり、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 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】

式２

$$S_2O_5^{2-} + H_2O \leftrightharpoons 2HSO_3^-$$

次亜硫酸ナトリウムは、式 3 のとおり水溶液中、嫌気的条件下でチオ硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムに、また、好気的条件下で硫酸水素ナトリウム及び亜硫酸水素ナトリウムに分解する[12]。（参照23）【192】

式３

$2Na_2S_2O_4 + H_2O \rightarrow Na_2S_2O_3 + 2NaHSO_3$　（嫌気的条件下）

$Na_2S_2O_4 + O_2 + H_2O \rightarrow NaHSO_4 + NaHSO_3$　（好気的条件下）

[12] 規格基準改正要請者は、嫌気的条件下を酸素がほとんどない場合とし、次亜硫酸ナトリウムの濃度が濃い場合及び胃腸管下部内部のような嫌気的条件にあるときであり、好気的条件下を酸素がある場合とし、湿気のあるときと説明している。（参照 2、23）【概要書、192】

チオ硫酸ナトリウムは、式４のとおり酸性溶液[13]中で亜硫酸ナトリウム及び硫黄に分解し（参照24）【補 2 添 08】、亜硫酸ナトリウムは亜硫酸イオンとなる[14]。

式４

$$Na_2S_2O_3 \underset{OH^-}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} Na_2SO_3 + S$$

硫酸水素ナトリウムは硫酸イオンになる（参照25）【194】。硫酸イオンは、他の亜硫酸塩類からも代謝によって生じる[15]。（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

また、亜硫酸水素ナトリウムは亜硫酸水素イオンとなる（参照 2）【概要書】。

なお、チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩類から硫黄が分離されるという知見は得られていないが、摂取された亜硫酸塩類の一部は腸内細菌叢により還元代謝を受け硫化水素になり、二酸化硫黄と硫化水素を反応させると酸化還元反応より単体の硫黄が生成されることから、硫黄が生体内で存在する可能性がある。（参照26）【補 2】

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の平衡状態又は硫酸イオンとなる。すなわち、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となる又は他の亜硫酸塩等と同様に硫酸イオンを生じる。

また、食品添加物として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、次亜硫酸ナトリウムはその不安定性から、身体組織における主要な生成物である亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）、亜硫酸ナトリウム（Na_2SO_3）、チオ硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_3$）、二酸化硫黄（SO_2）とピロ亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）の評価により行うことができるとされている（参照 2、27）【概要書、192】。チオ硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_3$）は、酸性溶液中で亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解し、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

---

[13] 規格基準改正要請者は、酸性溶液には胃液（pH:1~2）、ワイン（pH:2.8～4.0）等が含まれるものと考えられると説明している。（参照 26）【補 2】

[14] JECFA（1978）は、チオ硫酸ナトリウムについて、酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離するとしており（参照 28）【追 2】、これはチオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンが式１に示す平衡状態となり、二酸化硫黄に変化するためと考えられる。

[15] EFSA（2016）は、亜硫酸塩類は吸収後、亜硫酸オキシダーゼ（SOX）による酵素的反応によって硫酸イオンになるとしている（参照 21）【66】。

を生成することが予想されるため、チオ硫酸ナトリウムは、JECFA（1978）において、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、28）【概要書、追 2】

本専門調査会は、上記規格基準改正要請者の説明を踏まえ、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。

[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。

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。

[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。

［第 195 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、次亜硫酸ナトリウムが分解して生じるチオ硫酸イオンについて、補足資料の提出を求めていたところ、要請者より府食第520号への回答書【補2】の提出がありました。
　提出された回答書【補2】の照会事項1の回答及び修正された概要書【概要書】（概要書P22次亜硫酸ナトリウムの反応式及びその補足）を踏まえ、Ⅱ．安全性に係る知見の概要冒頭部分のアを修正したため、ご確認をお願いします。
　また、修正した記載を踏まえ、特に、次亜硫酸ナトリウムを亜硫酸塩等としてグループ評価して良いか、ご検討をお願いします。

前川専門委員：
　要請者よりの回答書【補 2】、及びⅡ．安全性に係る知見の概要冒頭部分のアを確認しました。次亜硫酸ナトリウムを亜硫酸塩等としてグループ評価して良いと思います。
　最新の概要書（2024年2月13付）では、旧概要書22ページ5～10行目が要請者により修正されていることから、評価書の文言は修正したほうがいいと思います。概要書の記載を引用するのでよいのではないでしょうか？
　具体的には、以下のとおりです。
　「また、食品添加物として」（P.20）から始まる段落について、
・「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」を「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、次亜硫酸ナトリウムはその不安定性から、身体組織における主要な生成物である亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）、亜硫酸ナトリウム（Na_2SO_3）、チオ硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_3$）、二酸化硫黄（SO_2）とピロ亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）の評価により行うことができるとされている。」に修正。
・「JECFA（1978）において、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、」について、式4から、チオ硫酸ナトリウムは亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解するため、「チオ硫酸ナトリウムは、亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解し、」に修正。「JECFA（1978）において、」の記載位置修正。
・「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、」はまわりくどい表現ですが、府食第520号（令和4年9月15日）への回答書から、「同じ分解生成物」とは、「二酸化硫黄と硫黄」のことと思われます。しかし「硫黄」と記載すると、回答書にあるように腸管内菌叢のことを書かないといけなくなる（$SO_2 + 2H_2S \rightarrow 3S + 2H_2O$）ため、この表現でいいと思います。

松井専門委員：
　評価書案で記載されているpH依存的な二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンの平衡状態に関して、その概略図（Fig5-1）がOughら（2005）【補2添14】にあります。同様な図が概要書にも示されています。この図は必須ではありませんが、理解が進むので「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭の関連する記述のところに入れると良いと思います。

　脚注14は「チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩類」に関する記述となっており、不要だと思います。重要なのは、チオ硫酸ナトリウムが亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解されることに関してであり、チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩類が分解され、硫黄が生じるかどうかではないでしょう。
　JECFA（1978）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（P20）」としていますが、式1にあるように二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンは平衡状態にあり、酸性下では二酸化硫黄が優勢になります。したがって、チオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンは二酸化硫黄に変化して行くと考えられます。すなわち、JECFA（1978）の示した代謝と式4は同じことであると思います。ご意見をお願いします。正しいなら、この点を脚注等で記載した方が親切だと思います。

式４の根拠は脆弱だとは思いますが、次亜硫酸ナトリウムを亜硫酸塩等としてグループ評価することに同意します。

事務局より：
脚注 14 については、チオ硫酸ナトリウムからは分解して硫黄が生成される一方、チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩からは硫黄が生成される化学式が概要書等で示されていなかったため、硫黄が生成するチオ硫酸ナトリウムだけがグループ評価ができなくなることを懸念して、チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩からも、腸内細菌による代謝等を経て硫黄が生成する可能性がある、ということを脚注で示すことができればと考え、記載いたしました。
以上の経緯で記載した所存なのですが、やはりこちらの脚注 14 の記載は削除した方が宜しいでしょうか。

松井専門委員：
脚注 14 の意図は理解しました。しかし、脚注 14 の記載場所は奇異に感じます。
P17L2 の後に脚注 14 の内容を移動し、そのあとに、「以上から、」とすることが考えられます。そうすると「チオ硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_3$）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、」における「同じ分解生成物を生成」の「分解生成物」は硫黄を含むとの理解になると思います。
他の先生方のご意見をいただけるなら幸いです。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、以下のとおり修正等しました。ご確認をお願いします。
- 二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンにおける pH 別の存在割合を図 1 として記載しました。
- 脚注 14 の内容は「以上から、」（P.20）で始まる段落の直前に記載する案を作成しました。脚注ではなく、本文に記載することで良いか、また、記載箇所も現在記載している箇所で良いかご確認をお願いします。あわせて記載案についてもご確認下さい。
- 「また、食品添加物として」（P.20）の段落の記載を修正しました。

また、チオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンは、二酸化硫黄に変化していくと考えられるため、JECFA（1978）の示した代謝の記載「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」と式４（$Na_2S_2O_3 \leftrightharpoons Na_2SO_3 + S$）は同じことであるといえるかご意見をお願いします。同じことである場合、以下のとおり脚注に記載することで良いかご確認をお願いいたします。

＜脚注案＞
JECFA（1978）は、チオ硫酸ナトリウムについて、酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離するとしており、これはチオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンが平衡状態となり、二酸化硫黄に変化するためと考えられる。

中江専門委員：
先生方の御意見および現在の文言に異論等ありません。

石塚専門委員：
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に異論はありません。

梅村専門参考人：
グループ評価で良いと思います。

前川専門委員：
・JECFA（1978）の示した代謝の記載及び式４の記載について
　JECFA（1978）の示した代謝の記載「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」と式４（Na2S2O3 ≒ Na2SO3 + S）は同じことだと思います。
　事務局で作成した下記、脚注案をいれることに賛成です。

・「チオ硫酸ナトリウム（Na2S2O3）は、酸性溶液中で亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解し・・」の記載箇所について
　「チオ硫酸ナトリウム（Na2S2O3）は、酸性溶液中で亜硫酸ナトリウムと硫黄に分解し・・」（及び松井先生の脚注案）の最も適切な挿入箇所は、「また、亜硫酸水素ナトリウムは亜硫酸水素イオンとなる（参照２）【概要書】。」と「なお、チオ硫酸ナトリウム以外の亜硫酸塩類から硫黄が分離されるという知・・・」の間のような気がします。
　ただ、今の場所でも、理解は可能ですので、このままでもよいのかもしれません。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、チオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンは、二酸化硫黄に変化していくと考えられるため、JECFA（1978）の示した代謝の記載「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」と式４（$Na_2S_2O_3 \fallingdotseq Na_2SO_3 + S$）は同じことであるといえる」という旨を、式４の直前の文章の文末に脚注 14 として記載しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：
　脚注を確認しました。

前川専門委員：
　脚注 14 を確認しました。文中に「式１に示す」を追加するとわかりやすいかと思います。
　（記載案）
　　JECFA（1978）は、チオ硫酸ナトリウムについて、酸性溶液中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離するとしており、これはチオ硫酸ナトリウムから生じた亜硫酸イオンが式１に示す平衡状態となり、二酸化硫黄に変化するためと考えられる。

事務局より：
　ご指摘を踏まえ、脚注 14 を修正しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：
　確認しました。

[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。$Na_2S_2O_5 + H_2O \rightarrow 2NaHSO_3$」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。

[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。

[第 197 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　過去の調査会等でのご議論を踏まえ、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アの記載を全体的に修正したことにより、表 4 に記載の「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」という内容は、実質、要請者説明の内容である式２（P.19）に内包されることとなったように思われます。そのため、冒頭部分アの最終段落における当該説明は不要かと思われ、削除する案を作成しました。削除することで宜しいか、また、削除の場合の脚注 16 の取扱いについても、ご検討をお願いします。

中江専門委員：
　脚注 16 は要るのではないでしょうか。そして、上記の削除部分も戻す方が良いのではないでしょうか。削除された部分を残す方がわかりやすく、消すよりベネフィットが多いと考えます。特に、脚注 16 は存在すべきであると考えます。

松井専門委員：
　「上記」規格基準改正要請者の説明とされていますが、脚注には、概要書に記載されていない情報やニュアンスに少しずれのある情報があると思いますので、中江専門委員の「削除しない」とするご意見に賛同します。
　脚注 16 の取扱いについては、「表２　性状」ではピロ亜硫酸ナトリウムやピロ亜硫酸カリウムは粉末となっており、脚注 16 は食品添加物としては液状の製剤が用いていることを示していますので、脚注 16 は重要であり、中江専門委員の「削除しない」とするご意見に賛同します。
　「亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。(脚注 16)」(化学物質としての亜硫酸水素ナトリウムすなわちピロ亜硫酸ナトリウムの性状を示していると読めます）と「ピロ亜硫酸ナトリウムは粉末（表 2)」（現在の成分規格等における性状）に齟齬が生じているのではないでしょうか？修正が必要かもしれません。

前川専門委員：

上記の文章（「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乖離する（表 4）こと」）は、削除でよいと思います。
脚注 16（亜硫酸水素ナトリウムに関する記述）に関してですが、中江先生や松井先生のご指摘のようにこの知見は有用と思われますが、亜硫酸水素ナトリウム自体は評価対象品目ではないので、脚注を別の場所に移すのはどうでしょうか？例えば、表 4 のピロ亜硫酸ナトリウムの記載箇所に「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、・・・・」や「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・・・」の箇所で亜硫酸水素ナトリウムが早々に出てきますので、この部分の脚注として、脚注 16 の内容「亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。・・・・」を移すのはいかがでしょうか？

松井先生のコメントの件ですが、「ピロ亜硫酸ナトリウムは粉末（表 2)」は、概要書（2024 年 2 月 13 日版）でもそのように記載されており、吸湿していない乾燥物は固体（粉末）と思います。
また、これと関連してですが、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アの記載と式２（P.19）が少し気になりました。

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 21）【66】

式２

$S_2O_5^{2-} + H_2O \leftrightharpoons 2HSO_3^-$

とあります。
ピロ亜硫酸ナトリウムとピロ亜硫酸カリウムは固体で存在し、もし式２で、これらの固体が水溶液に添加された場合を示しているなら、式２でピロ亜硫酸塩をイオン型（$S_2O_5^{2-}$）で表記するのが適切なのかが気になります。また、水溶液中で、可逆的な反応「⇄」なのか、すべて亜硫酸水素イオンを生成する反応「→」かという点も気になります。要請者は概要書（2024 年 2 月 13 日版　21-22 頁）で下記のように記載しております。

ピロ亜硫酸ナトリウム Na2S2O5 66, 119)

$Na2S2O5 + H2O \rightarrow 2Na^+ + 2(HSO3)^-$

$HSO3^- + H^+ \rightleftarrows H2O \cdot SO2$

$HSO3^- + H^+ \rightleftarrows 2H^+ + SO3^{2-}$

ピロ亜硫酸カリウム K2S2O5 66, 119)

$K2S2O5 + H2O \rightarrow 2K^+ + 2(HSO3)^-$

$HSO3^- + H^+ \rightleftarrows H2O \cdot SO2$

$HSO3^- + H^+ \rightleftarrows 2H^+ + SO3^{2-}$

これらの点について、先生方のご意見を伺いたいです。

事務局より：
前川専門委員のご指摘に関し、評価書案の記載（「ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸塩の無水物であり～」、式２）は、EFSA（2016）（参照 21）【66】の P.42 の記載を参照しており、概要書の記載（ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムの分解式）は Rotter【119】の P.2 の記載を参照しております。ご確認いただき、評価書案の記載を修正すべきか等、ご検討をお願いいたします。

多田専門参考人：

・事務局削除案、脚注16について
「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アの最終段落における「ピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し～」の説明部分は、削除して構わないか、あるいは残すのであれば書きぶりの変更が必要だと思います。
この部分は、188 回調査会にあたり委員から追記のご提案がされた部分だと思われます。調査会の対象として挙げている化合物名に、規格基準改正要請品目とは異なる化合物名として亜硫酸水素ナトリウムがあることについての補足となる説明を意図されての提案だったと思われます。当時、私もこの追記分について同意しましたが、再度、この項目全体の現在案を確認したところ、亜硫酸水素ナトリウムを対象に挙げる理由としては、ピロ亜硫酸ナトリウムに由来することに限らず、次亜硫酸ナトリウムからも生じ得るという事も考えられ、また国際的な評価で同じグループとして対象とされていることや、国内では添加物製剤としての亜硫酸水素ナトリウム液の規定もされていること等もあるかと思われます。アの最終段落より前に細かな記載がありますので、最終段落では削除しても構わないものと考えます。
脚注 16 に記載されていた情報は、国内での食品添加物としての取り扱いに関する重要な参考情報だと考えますので、記載を残していただきたいです。ただし、記載場所については、アの最終段落に残っていてもおかしくは無いと思いますが、前川委員のご提案のように表４の脚注としても構わないと思います。
また、脚注 16 の冒頭にあった文（「亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。」）は、削除しても構わないと思われ、残すのであれば、溶液→水溶液、に変更する等の方が理解しやすくなるものと考えます。
さらに、国内の添加物製剤として、亜硫酸水素カリウム液はピロ亜硫酸カリウムの製剤であるので、その点も亜硫酸水素ナトリウム液と同様に記載し、表 4 のピロ亜硫酸カリウムにも同じ脚注番号を付しておく方が良いと思います。

・前川委員からの追加の式２（P.19）の表記に関するご意見について
ご意見の様に、Rotterの論文にならって記載する方法もあるとは思いますが、無機物の固体を水に溶解させてイオンになる反応まで式で示すのかどうかだと思います。イオンでの記載については水溶液中との説明が式の前の文章にあり、P.24 の[第 187 回調査会時の記載]松井専門委員からのご意見でも「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。」ともあり、EFSA の文献【66】の平衡状態の式記載を引用することで構わないと思います。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、以下の三点をご確認いただけますと幸いです。
①「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アの最終段落における「ピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し～」の説明部分の記載の要否について
必要である場合→記載に修正が必要か否か、ご検討ください。
不要である場合→脚注16の記載位置等について、ご検討ください。
②脚注16の記載位置・記載内容等について
表４に脚注を付すことでよいか、ご検討ください。記載内容としては、「亜硫酸水素ナトリウムは、常温では溶液として存在する。」の部分を削除や修正すべきかについても、ご検討ください。
また、ピロ亜硫酸カリウムについても同様の内容で脚注を付すべきか、ご検討ください。
（脚注案１）
表 4 のピロ亜硫酸ナトリウムの説明部分「亜硫酸水素ナトリウム（$NaHSO_3$）※となり、～」の※部分に、「（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。また、『亜硫酸水素カリウム液』も同様である。」と脚注を付す
（脚注案２）
表 4 のピロ亜硫酸ナトリウム・ピロ亜硫酸カリウムの両方の見出し部分に、「ピロ

亜硫酸ナトリウムは、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。また、ピロ亜硫酸カリウムは、食品添加物では『亜硫酸水素カリウム液』として指定されており、これは『ピロ亜硫酸カリウム』の製剤である。」と同じ番号の脚注を付す

③式２（P.19）の記載内容について

前川専門委員、多田専門参考人のご意見を踏まえ、記載の修正等が必要かご検討ください。

伊藤裕才専門委員：

① 削除対処となった箇所は私が提案した文章ですが、表４および式２より、ピロ亜硫酸塩が水中で亜硫酸水素イオンを生成することが示されていますので、ここでは不要かと思います。削除に同意いたします。

② 脚注 16 も私の提案でしたが、「亜硫酸水素ナトリウムまたは亜硫酸水素カリウムという純粋な粉末は事実上存在せず、その無水物であるピロ亜硫酸ナトリウムまたはピロ亜硫酸水素カリウムの粉末として存在している。それらを水溶液にして亜硫酸水素イオンを生成させたものとして、食品添加物の「亜硫酸水素ナトリウム液」または「亜硫酸水素カリウム液」がある」ことを示す意図でした。現在の脚注 16 は少々言葉たらずであったので、多田先生のご指摘のとおり「常温では溶液として存在する」を削除した脚注案２のほうがよいのではないかと思います。位置は表 4 の脚注としたほうが適切かと思います。

③ 式２に関し、その前の「ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸塩の無水物であり」は「ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸水素塩の無水物であり」だと思います。修正をお願い致します。

式２について、水溶液中の亜硫酸水素イオンは、二量体（つまりピロ亜硫酸イオン）との平衡関係にあるようです。*ですので現状の式２（EFSA 案）はそれを正しく表現しているので、多田先生のご提案のとおり、このままでもよいのではないかと思います。

*Connick, R. E.; Tam, T. M.; von Deuster, E. (1982). "Equilibrium constant for the dimerization of bisulfite ion to form disulfite(2-) ion". Inorg. Chem. 21: 103–107. DOI: 10.1021/ic00131a020

多田専門参考人：

伊藤裕才専門委員のご意見について、いずれも異論ございません。

③式２の前の文についてのご指摘に関し、少し補足するとすれば、この文は、評価書案の文献【66】の p42, 1-2 行目の文、Metabisulfite is the anhydride of the acid sulfite and will lead to the production of bisulfite ions in aqueous solution に基づいて記載されたものと思います。ご指摘部分は、直訳すると"酸性亜硫酸塩の無水物"となっているのですが、酸性亜硫酸塩は亜硫酸水素塩と同義であるため、伊藤裕才専門委員のご提案の文案で合っていると考えられます。

事務局より：

頂いたご意見を踏まえ、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アの最終段落における「ピロ亜硫酸ナトリウムは水溶液中で加水分解し～」の説明部分の記載を削除し、上述の（脚注案２）の内容で表４に脚注を付しました。また、伊藤裕才専門委員からのご指摘のとおり、式２の前の文章を「ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸水素塩の無水物であり」に修正しました。ご確認をお願いします。

前川専門委員：

多田先生、伊藤裕才先生の修正案に賛成です。以下、異論ありません。

・脚注 16 は、表４の脚注として脚注案２として残すこと。

・式２は、このままとし、その文章は「ピロ亜硫酸塩は、亜硫酸水素塩の無水物であり」に訂正すること。

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29）【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30）【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。

[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。

ウ　規格基準改正要請者は、一般に亜硫酸塩は食品に添加されると様々な食品成分と反応し（参照31）【155】、亜硫酸塩が食品と反応する主な要因は亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）の求核性によると説明している（参照32）【156】。規格基準改正要請者は、食品中のグルコースとアミノ酸の反応（メイラード褐変）による中間体の褐変対策として亜硫酸塩を添加した際の反応生成物が 3-deoxy-4-sulfohexosulose（DSH）であると説明している[16]（参照 26）【補 2】。DSH については、現時点で体内動態、遺伝毒性及び急性毒性に係る知見が得られており、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34、35）【84、補 2 添 26】。そのため、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。

[第 195 回調査会にて確認済み] 事務局より： 　要請者に DSH に係る知見を概要書に記載した理由等を補足資料として求めたところ、府食第 520 号への回答書【補 2】における照会事項３及び４の回答で、DSH について積極的に問題意識をもって取り上げたものではないものの、EFSA（2016）【66】で DSH を取り上げているためとしています。また、ワインにはブドウ糖（グルコース）とグリシン（アミノ酸）が含まれていることから、亜硫酸塩類の添加により DSH が生成される条件は整っているものの、下記の理由により DSH の安全性に関する評価の必要性はないと説明しています。 　１．DSH の安全性に関する新たな知見は、Walker ら（1983）【補 2 添 26】の急性毒性試験・Ames 試験に関する知見のみであること。

[16] 規格基準改正要請者は、たとえば、ワインにはブドウ糖（グルコース）とグリシン（アミノ酸）が含まれていることから（参照 33）【補 2 添 23】、中間体から本件評価対象品目の添加により DSH が生成される条件は整っていると説明している。（参照 26）【補 2】

２．Ames 試験では陽性を認めず、また、急性毒性試験においても死亡例がなく、唯一の副作用は「すぐに収まる一過性の穏やかな下痢」であること【補 2 添 26】。
３．EFSA（2022）【追 35】では、EFSA（2016）【補 2 添 06】とは異なり、DSH に関する評価がなされていないこと。

上記を踏まえ、DSH の安全性に関する評価が必要ないかご検討をお願いいたします。また、DSH の安全性に関する評価が必要ない場合、記載案をⅡ．安全性に係る知見の概要における冒頭部分のウに記載しましたのでご確認をお願いします。
なお、体内動態、遺伝毒性及び急性毒性の各項で DSH に係る知見の評価書中への記載の要否について確認をお願いしているため、併せてご検討ください。

横平専門委員：
私としては、本評価書での論点を明確にするためにも、「ウ」の記載に基本的に賛成です。DSH がどの程度の量が発生するかについてはやや気になるところですが、前項目の「イ」でのカリウムイオンについても含有量の言及がなく、DSH も極端に多い量ではないと推測されるので、このままの記載で良いと感じます。

増村専門委員：
遺伝毒性に関して、Ames 試験の陰性報告（Walker ら（1983））は、最新のガイドラインに沿ってない限定的な結果ではありますが、４菌株（±S9）で最高用量 1000 µg/plate まで復帰変異コロニーの増加は見られていません。概要ウの「現時点で体内動態、遺伝毒性及び急性毒性に係る知見が得られており、これらの知見のうち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」との事務局案は妥当と考えます。「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。」との事務局案に同意します。
検討を行わない場合、遺伝毒性パート（P.55）に Walker ら（1983）【補 2 添 26】の情報を記載する必要はないと考えます。

田中専門委員：
特に追加の意見はございません。

戸塚専門参考人：
増村先生ご意見について確認しましたが、現行の記載に同意いたします。

前川専門委員：
「Ⅱ．安全性に係る知見の概要のウ」の記載に同意します。ウの記載の前に生成に関する文言もいれたらどうでしょうか？
記載例：
「また、規格基準改正要請者は、食品中のグルコースとアミノ酸の反応（メイラード褐変）による中間体に亜硫酸塩を添加した際の反応生成物が 3-デオキシ 4-スルホヘキソスロース（DSH）であると説明している。DSH については、・・・」

松井専門委員：
毒性ご担当の先生方は DSH の安全性に関する評価は必要ないとのご意見ですので、上記の案（ウ）で十分だと思います。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、DSH の生成に関する記述をⅡ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウ（P.29）の１段落目に追記しました。ご確認をお願いいたします。

中江専門委員：
先生方の御意見および現在の文言に異論等ありません。

石塚専門委員：
Ⅱ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウについて、この記載で異論ありません。DSH については評価書で言及する必要はあると思いますが、毒性についての評価及びそれに伴う動態について、不要と考えます。

梅村専門参考人：
DSH の評価の必要性はないと思います。従って、急性毒性の項での記載は不要と思います。

多田専門参考人（再掲）：
DSH の件の記載場所についてですが、Ⅰ．５．安定性では従来より品目の安定性について基本的に記載していると思われることや、今回安全性の方でのご意見を拝見すると DSH は評価対象とされない方向だと思われることから、Ⅱで記載するという事でいかがでしょうか。なお、Ⅰ．５（２）食品中での評価対象品目の安定性において記載している、「規格基準改正要請者は、一般に亜硫酸塩は食品に添加されると様々な食品成分と反応し、亜硫酸塩が食品と反応する主な要因は亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）の求核性によると説明している。」という文言は、Ⅱの冒頭部分ウに移し、現行の冒頭部分ウの記載「規格基準改正要請者は、食品中の～」の直前に記載することでいかがでしょうか。

伊藤裕才専門委員（再掲）：
多田先生のご提案に同意します。安全性に係る知見の概要に移動してください。

事務局より（再掲）：
ご意見を踏まえ、「５．安定性」の項（P.9）は従来のとおり評価対象品目についてのみの記載とし、亜硫酸塩の食品成分との反応及び DSH の生成については「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分ウ（P.29）に記載しました。

前川専門委員：
確認しました。特にコメントはありません。

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。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
前回調査会までにご確認いただいた青字部分については、黒字にしました。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
知見の記載の順序について、これまでの評価書に倣い、先に動物での知見を記載し、その後にヒトでの知見を記載するよう修正しました。また、同じ動物種の場合は、知見が古いものから記載しました。

（１）吸収

①　吸収（総説）（EFSA（2016））

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、二酸化硫黄は胃酸分泌時の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21）【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： 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。

[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。
[第195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、補足資料として求めたLesterら（2011）【補2添13】及びOughら（2005）【補2添14】の文献が提出されました。内容をご確認いただき、これら知見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。 なお、EFSA（2016）【66】に引用されている内容に該当する各原著の記載部分は以下のとおりです。 ・Lesterら（1995）【補2添13】：引用部分 P231　「MECHANISMS OF SULFITE

SENSITIVITY」の 1 段落目及び Fig.1
・Ough ら（2005）【補 2 添 14】: 引用部分 P144-145　「FORM AND SOLUBILITY」及び Table5.2

前川専門委員：
Lester ら（1995）ら、及び Ough ら（2005）の論文を評価書案に記載する必要はない、と思います。Lester ら（1995）の論文は、EFSA（2016）の「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。」に引用されていますが、原著にも EFSA（2016）と同様のことが記載されているのみです。Ough ら（2005）の論文は、EFSA（2016）の「二酸化硫黄のガスは水に溶けやすい」に引用されており 110 g SO_2 /L water を確認しました。

松井専門委員：
Lester ら（1995）及び Ough ら（2005）には代謝で記載すべき内容はないと思います。
評価書案で記載されている pH 依存的な二酸化硫黄、亜硫酸水素イオン及び亜硫酸イオンの平衡状態に関して、その概略図（Fig5-1）が Ough ら（2005）にあります。同様な図が概要書にも示されています。この図は必須ではありませんが、理解が進むので「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭の関連する記述のところに入れると良いと思います。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、Lester ら（1995）【補 2 添 13】及び Ough ら（2005）【補 2 添 14】の知見は、記載しておりません。ご確認をお願いいたします。
また、Ough ら（2005）【補 2 添 14】の Fig5-1 を「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の冒頭部分アに記載しました。

前川専門委員：
確認しました。特にコメントはありません。

[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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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 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 6～8 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36）【78（亜硫酸水素アンモニウム水 33)】

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±標準誤差）が硫酸として尿中に排泄された。（参照37）【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。

[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。

[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）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 0.6～6.0 時間持続投与することで耳動脈血漿中の亜硫酸濃度を 400～650 μmol/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38）【亜硫酸水素アンモニウム水 35】

② 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±2 又は50ppm の[^{35}S]二酸化硫黄を 30～60 分間吸入ばく露させて血液サンプルを採取し、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±2.3%であった。また、2 匹の血液サンプルの非透析性画分を電気泳動し、^{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α-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39）【亜硫酸水素アンモニウム水 追 1】

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、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。

ａ．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[^{35}S]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

[^{35}S]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 1～4 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。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40）【亜硫酸水素アンモニウム水 37】

[第 187 回調査会にて確認済み] 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。

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

ニュージーランド白ウサギ（雄、各群 6～11 羽）に、3ppm の二酸化硫黄を含む空気を 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、3～24 時間後までほぼ一定値を示したが、48 及び 72 時間後にはそれぞれ平均 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[17]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

[17] 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。

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41）【亜硫酸水素アンモニウム水 36】

~~③'　参考資料~~

[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。
[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。
[第 189 回調査会時の記載] 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[^{14}C]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。
[第 195 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、DSH について、以下の提出依頼内容で補足資料の提出を求めていたところ、要請者より府食第 520 号への回答書【補 2】の提出がありました。

要請者に DSH に係る知見を概要書に記載した理由等を補足資料として求めたところ、府食第 520 号への回答書【補 2】で、DSH について積極的に問題意識をもって取り上げたものではないものの、EFSA（2016）【66】で DSH を取り上げているためとしています。また、ワインにはブドウ糖（グルコース）とグリシン（アミノ酸）が含まれていることから、亜硫酸塩類の添加により DSH が生成される条件は整っているものの、下記の理由により DSH の安全性に関する評価の必要性はないと説明しています。

1．DSH の安全性に関する新たな知見は、Walker ら（1983）【補 2 添 26】の急性毒性試験・Ames 試験に関する知見のみであること。
2．Ames 試験では陽性を認めず、また、急性毒性試験においても死亡例がなく、唯一の副作用は「すぐに収まる一過性の穏やかな下痢」であること【補 2 添 26】。
3．EFSA（2022）【追 35】では、EFSA（2016）【補 2 添 06】とは異なり、DSH に関する評価がなされていないこと。

上記を踏まえ、Walker ら（1983）【84】の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。また、参考資料として記載する場合には、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。

前川専門委員：
「Ⅱ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウ」で「DSH の体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。」とするのであれば、薬物動態に本論文を記載する必要はないかと思います。安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウの根拠として記載する場合は、参考資料でよいと思います。参考資料の理由は、「ワインには亜硫酸塩類の添加により DSH が生成される条件は整っているため。」かと思います。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、Ⅱ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウで、DSH の体内動態及び毒性の検討は行わないこととなった場合は、Walker ら（1983）【84】の知見は評価書案へ記載しないことで良いかご確認をお願いします。

松井専門委員：
P29 では DSH の体内動態及び毒性の検討は行わないとなっています。
DSH の毒性に関する具体的な知見が記載されないなら、動態の参考資料でも「食品成分との反応（Walker ら（1983）; EFSA（2016）にて引用)」を示す必要はないと思います。
なお、もしこれを参考資料とするなら、毒性の知見も具体的な参考資料として挙げる必要が出てくると思います。

前川専門委員：
確認しました。特にコメントはありません。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、DSH の記載は行わないこととなったため、Walker ら（1983）の知見の記載は削除しました。

前川専門委員：
確認しました。特にコメントはありません。

（３）代謝

① 代謝酵素（Gunnison（1981）、Gunnison 及び Palmes（1978））

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（SOX）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（$R\text{-}S\text{-}SO_3^-$）が形成されると考えられている。

$$R\text{-}S\text{-}S\text{-}R + SO_3^{2-} \rightleftarrows R\text{-}S\text{-}SO_3^- + RS^-$$

SOX 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 SOX 活性が高いが、ラットでは一貫して血清中に低濃度の *S*-スルホン酸が検出された一方で、サルでは外因性の *S*-スルホン酸が検出されなかったとされている。（参照42、43）【79（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】

② **代謝酵素（EFSA（2016））（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 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 21）【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 21）【EFSA（2016）が Rey 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 21）【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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

③ 代謝、排泄（ウサギ、サル、ラット）（Gunnison ら（1977）; EFSA（2022）で引用）

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、EFSA（2022）【追 35】の 4.5.2.1. ADME、4.5.2.4. Neurotoxicity 及び 4.5.2.6. Hypersensitivity and intolerance の各項で示されている知見の原著を、補足資料として提出するよう求めていたところ、要請者より Gunnison AF ら【補 4 添 01】及び Gibson CR【補 4 添 02】の原著の提出がありました。原著の内容をご確認いただき、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。

4.5.2.1. ADME
前川専門委員：
Gunnison AF ら【補 4 添 01】の論文は、亜硫酸をラットとウサギ、サルに静脈内投与した際のクリアランスと主要な組織（肝臓、腎臓、心臓）における SOX 活性を in vitro で評価している論文だと思います。EFSA（2022）【追 35】では、Gunnison AF【補 4 添 01】らの論文と下記の Gibson CR【補 4 添 02】らの論文の肝血流量から、経口投与された亜硫酸の少なくとも 73％が初回通過効果で除かれ、27％までが体循環に入ると見積もっています。EFSA（2022）【追 35】の記載にあるように腎臓や心臓等の肝以外の臓器にも SOX が発現しており亜硫酸の代謝、クリアランスに関与していると考えられますし、ラットでの算出ですので、ヒトへの外挿には注意が必要とは思いますが、評価書へ記載してもよい内容と思います。

松井専門委員：
前川先生のご意見に同意いたします。
Gunnison et al（1977）【補 4 添 01】は、ラットにおける亜硫酸の血液中クリアランスを示す知見であり、「代謝」として掲載すべきでしょう。ラットや他の動物種における亜硫酸の血液中クリアランスを示す知見はすでにいくつかが評価書案に記載されていますが、実際の数値は示されていません。
また、この論文中に、in vitro SOX 活性による分解と血液中クリアランスの関連の種間比較が示されています。この点も重要でしょう。
Gibson et al (2021)【補 4 添 02】は EFSA（2022）【追 35】が亜硫酸イオンの体内代謝を

検討するために用いた肝臓へ血流量を示した知見であり、亜硫酸イオン等の代謝に関するものではないです。肝臓へ血流量推定方法の正しさが確認できましたが、評価書への記載は必須ではないです。

EFSA（2022）【追 35】は Gunnison et al（1977）【補 4 添 01】のデータを用いて原著に示されていない以下の考察をしています。以下の考察（１）は特に重要です。Gunnison et al（1977）【補 4 添 01】のところで（１）を記載すると分かりやすいかもしれません。

（１）「ラットにおいて静脈内投与した亜硫酸のクリアランスは 76.3 ± 13.4 ml/min/kg bw（原著に平均値の記載なし？、おそらく EFSA の計算）であり、肝臓へ血流量 104.3 ± 17.1 mL/min/kg (Gibson et al, 2021)を当てはめると、肝臓における取り込み率は 0.73 となり、初回通過効果で 73%が消失する。したがって投与した亜硫酸の 27%が循環血に達する。」

EFSA（2016）【追 35】は「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。」としていますが、今回は静脈投与であり、消化管の SOX による代謝を考慮できないと思います。そこで、最終的に経口投与の場合は、初回通過効果による消失の 73%は最少の見積もりであり、多くても 27%が循環血に移行するとしています。

（２）「サルとラットの血液クリアランス中央値の比は 4.1（原著では、平均値 5 が示されている）であり、サルとヒトにおけるクリアランスを同じと仮定し、種間薬剤動態不確実係数を 4 とした。種間薬剤動態不確実係数は初期値を修正する必要はない」

Gunnison et al.（1977）【補 4 添 01】はラットはヒトの毒性発現の良いモデルではないとしており、EFSA（2022）【追 35】は種間由来の不確実係数は 10(2.5×4）としていると思います。サルとヒトにおけるクリアランスを同じと仮定するか、サルとヒトの種間差を考慮するかは議論があるところかもしれません。

頭金専門参考人：

Gunnison et al（1977）【補 4 添 01】については、重要な論文と思いますので、評価書への記載は必要と思います。Gibson et al（2021）【補 4 添 02】は肝血流量に関する知見で、亜硫酸イオンに特化したものでないので、新たな項を立てた記載は不要と思います。

松井先生がご指摘している EFSA の考察の（１）について、一般にサルで行った動態試験結果(クリアランス)を無条件でヒトと同等と見なした例を私は知りません。in vitro 活性等でサルとヒトで同程度の活性が見られた等のデータがあれば別ですが、今回はそのようなデータが無いので、動態に関してサルとヒトとの種差には一定の考慮が必要と考えています。

伊藤清美専門委員：

ADME 関連の 2 報のうち Gunnison et al（1977）【補 4 添 01】のみを評価書に記載することに私も同意いたします。

松井先生の考察（２）につきましては、クリアランスの種差を一律の数値で補正する（あるいは同じとする）ことには私も違和感があり、毒性の観点で特に必要ということがなければ記載しなくてもよいように思いますが、いかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、要請者より提出された原著のうち Gunnison ら（1977）【補 4 添 01】の知見のみ評価書中に記載することで良いかご確認をお願いいします。また、Gunnison ら（1977）【補 4 添 01】の記載案を作成しましたので、ご確認ください。

前川専門委員：

Gunnison et al（1977）のみ評価書に記載することでよいと思います。
記載案について、以下の観点で修正・コメントしました。

・上記コメントで松井先生が記載されている文言（EFSA（2022）でのラットでの初回通過効果の見積もり）をいれた方がいいと思います。
・ラットにおいて静脈内投与した亜硫酸のクリアランスの数値は原著にはない値なので、脚注に、「EFSA が原著から算出した平均値（n = 5)」と記載しておいた方がよいと思います。
・「亜硫酸塩濃度の減少は」→「亜硫酸濃度は」でよいかと思います。
・「主要な代謝組織中の酸化速度」→「体全体における亜硫酸塩の酸化速度」に修正。
「体全体における亜硫酸塩の酸化速度」について、脚注に、「亜硫酸の主要な代謝組織は、肝臓、腎臓、心臓であると仮定して算出した。」と記載しておくとよいと思います。この体全体の SOX 活性の算出方法は、心臓、腎臓、肝臓の SOX 活性を、比活性と組織重量 対 体重比から算出し、それらを足し合わせていると推察されます。但し、用いた組織重量 対 体重比は記載されていません（サルは文献値を用いたとの記載あり）。
酵素単位 1U=0.1OD/min
比活性＝1U/mg protein
168U=1 umol SO_3^{2-} oxidized/min
方法の箇所に記載ありのため、脚注に記載してもよいかもしれません。

松井専門委員：
・「血漿中及び尿中の亜硫酸塩濃度を測定する試験が実施されている」とある一方、本試験で得られた排泄データ（ラットの 2 例？）は下記に記載されていません。これらのデータを示す必要があります。
・「血漿中における亜硫酸塩濃度の減少は、3 種とも 2 つの指数関数の和で表されるため、2－コンパートメントの分布及び排泄モデルであることを示したとしている。」は前で記載した方が良いでしょう。「血漿中亜硫酸塩濃度の減少は 2 つの指数関数の和で示されていたので 2 コンパートメントオープンシステムモデルによって解析し、その結果、～」で良いのでは。
＜原著の記載＞
assuming a two-compartmental, open-system distribution model

なお、⑦代謝（ウサギ、サル）（Gunnison 及び Palmes（1976））では「2 コンパートメントオープンシステムモデル」となっています。統一した方が良いでしょう。
・「標準的な in vitro アッセイ技術によって」は不要でしょう。
・表 7 の下の注 1 について、「原著において、酵素比活性の単位は記載されていない。」の文言は削除。以下に示されているように酵素単位と比活性は定義されています。これが「記載」に相当すると思います。また、それぞれ（enzyme unit）と（specific activity）の記載も削除。
・「主要な代謝組織中の酸化速度」の単位の kg は体重でしょう。「これら主要な代謝組織中の比活性から推計した体重あたりの酸化速度」と修正してはいかがでしょうか。

事務局より：
ご意見を踏まえ、本知見の記載案を修正しました。
本試験で得られた、ラットの 2 例からの尿中排泄データは、「尿中への亜硫酸塩排泄については、」からの段落（2 段落目）に記載しました。また、「主要な代謝組織中の酸化速度」は、前川専門委員、松井専門委員のご意見を合わせ、「主要な代謝組織中の比活性から推計した体全体における亜硫酸塩の酸化速度」と修正しております。
ご確認をお願いします。

石塚専門委員：
ほかの記載ではニュージーランド白ウサギになっていますので、統一してはいかがでしょうか？

事務局より：
ご意見を踏まえて、NZW ウサギをニュージーランド白ウサギとしました。

前川専門委員：
確認しました。特にコメントはありません。

[第 196 回調査会にて確認済み]
前川専門委員：
以前の調査会の私のコメントで、「比活性＝1U/mg protein」と記載してしまいましたが、「比活性の単位は U/mg protein」の誤りです。申し訳ありません。
論文原著中の「One Unit of enzyme is defined as the amount required to produce a change of 0.1 OD unit per minute, and specific activity as unit per milligram of protein (Coheen and Fridovich, 1971).
下記は修正案です。
（修正案）
注１）酵素単位 1 U = 0.1 OD/min、酵素比活性は U/mg protein と定義しており、本実験における亜硫酸塩の酸化速度は 168 U = 1 μmol SO_3^{2-} oxidized/min に相当するとしている。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、表 7 下の注 1 の記載を修正しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：
確認しました。

Wistar ラット（雄、5 匹）、ニュージーランド白ウサギ（雄、4 匹）及びアカゲザル（雌、3 匹）にカニュレーション処置を行い、各動物種にそれぞれ亜硫酸塩（詳細不明）を 0.50～1.18 mmol/kg、0.14～0.61 mmol/kg 及び 0.13～0.42 mmol/kg の用量で急速静脈内投与し、血漿中及び尿中の亜硫酸塩濃度を測定する試験が実施されている[18]。

尿中への亜硫酸塩排泄については、2 匹のラットに対しそれぞれ 0.57 mmol/kg 及び 0.97 mmol/kg の亜硫酸塩を注射したところ、それぞれ投与量の 8.3%及び 8.5%が未変化体の亜硫酸塩として尿中に排泄された。

血漿中亜硫酸塩濃度は 2 つの指数関数の和で示されていたため 2 コンパートメントオープンシステムモデルによって解析し、その結果、亜硫酸塩クリアランスは、各動物種でそれぞれ 49～110 mL/min/kg、12～44 mL/min/kg 及び 11～23 mL/min/kg であり、ラット、ウサギ、アカゲザルの順に大きく、相対比率は 1.00：0.34：0.20 であった。

ラットにおいて静脈内投与した亜硫酸塩のクリアランスは 76.3 ± 13.4 ml/min/kg 体重[19]であり、肝臓への血流量 104.3 ± 17.1 mL/min/kg 体重（参照44）【補 4 添 02】を当てはめると、肝臓における取り込み率は 0.73 と

[18] アカゲザルの１例を除き、いずれも同一個体に無麻酔状態で 3 回以上の亜硫酸塩の急速静脈内投与並びに血漿中及び尿中の亜硫酸塩濃度測定を行った。
[19] EFSA（2022）が原著から算出した平均値（n = 5）。（参照 45）【追 35】

なり、初回通過効果で少なくとも 73%が消失する。したがって経口投与した亜硫酸塩の 27%が循環血に達する。(参照45)【追 35】

Gunnison ら(1977)は、ウサギ及びアカゲザルの亜硫酸塩クリアランスは、主に硫酸塩への代謝によって起こり、投与量の約 10%以下が未変化体として尿中に排泄され、ラットにおいても同様に、投与した亜硫酸塩の少量が未変化体として排泄されることをこれまでに報告している。

また、これらの動物種の肝臓、腎臓及び心臓の組織中 SOX 比活性を測定する試験が実施され、表 7 の結果が得られた。

表 7　組織中 SOX 比活性

動物種	酵素比活性注1)		
	肝臓	腎臓	心臓
ラット注2)	5.45 ± 0.6	3.50 ± 0.42	1.38 ± 0.24
アカゲザル注2)	1.42 ± 0.61	0.55 ± 0.18	0.09 ± 0.03
ウサギ注2)	0.36 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.24 ± 0.05

平均値±標準偏差

注1)酵素単位 1 U = 0.1 OD/min、酵素比活性は U/mg protein と定義しており、本実験における亜硫酸塩の酸化速度は 168 U = 1 μmol SO_3^{2-} oxidized/min に相当するとしている。

注2)分析した臓器数はラットで 10 臓器、アカゲザルで 8~18 臓器、ウサギで 11~12 臓器であった。

ラット、ウサギ、アカゲザルの、主要な代謝組織中の比活性から推計した体全体における亜硫酸塩の酸化速度[20]は、それぞれ 140 ± 31 μmol SO_3^{2-}/min/kg、6.6 ± 1.0 μmol SO_3^{2-}/min/kg 及び 16.4 ± 3.3 μmol SO_3^{2-}/min/kg であり、SOX 活性は、ラット、アカゲザル、ウサギの順に大きく、相対比率はそれぞれ 1.00 : 0.12 : 0.05 となった。この結果は、*In vivo* 試験の亜硫酸塩クリアランスの結果と比較して、アカゲザルとウサギの順番が逆転する結果となった。

Gunnison ら(1977)は、*in vivo* 試験の亜硫酸塩クリアランスと *in vitro* 酵素活性におけるウサギとアカゲザルの順番の逆転は、SOX の絶対量以外の要因が酵素の機能に重要な役割を果たすことを示唆するとしている。(参照46)【補 4 添 01】

④ 代謝(ラット、サル)(Gunnison 及び Palmes(1978);JECFA(1987)で引用)(再掲①)

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

[20] 平均値±標準偏差。亜硫酸塩の主要な代謝組織は、肝臓、腎臓及び心臓であると仮定して算出している。

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 1.64～2.74 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 30～86 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 6～13 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 43）【亜硫酸水素アンモニウム水 43】

⑤ 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 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、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 10～15 nmol/mL の頂値を示して、その後減少した。また、門脈血漿中の

S-スルホン酸濃度は、10 分後に亜硫酸濃度の 20～25%となり、120 分後まで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47）【亜硫酸水素アンモニウム水 44】

⑥ 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 35～40 µmol/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 µmol/L～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 µmol/L、30 分後に 930 µmol/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48）【亜硫酸水素アンモニウム水 45】

⑦ 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、[^{35}S]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、[^{35}S]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 SOX 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 SOX 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、[^{35}S]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 μmol/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 SOX 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、[^{35}S]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[21]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49）【亜硫酸水素アンモニウム水 42】

⑧　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[22]）を表 8 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[23]（7 名、平均 34 歳）を同濃度で 96 時間ばく露する試験が行われている。また、正常な肺機能の非喫煙者（3 名）を 3.0 及び 6.0ppm の濃度で 48 時間、ヘビースモーカー（2 名）を 4.2ppm の濃度でばく露する試験が行われている。

表 8　用量設定

二酸化硫黄濃度（ppm）	0（対照群）	0.3	1.0	3.0

その結果、非喫煙者と喫煙者に関係なく、血漿中 *S*-スルホン酸濃度は、ばく露室内の二酸化硫黄濃度に有意な相関があり、喫煙者と非喫煙者のデータを合わせて得た回帰直線の傾きから、大気中の二酸化硫黄濃度が 1ppm 増加するごとに血漿中 *S*-スルホン酸量が 1.1±0.16 nmol/mL 増加すると推測された。（参照50）【亜硫酸水素アンモニウム水 39】

[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。

21　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。
22　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。
23　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。

⑨　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、SOX 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51）【亜硫酸水素アンモニウム水 40】

⑩　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、SOX 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、SOX 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52）【亜硫酸水素アンモニウム水 41】

（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）②）

アルビノラット（系統・性別不明、各群 3 匹）、アルビノマウス（系統・性別不明、各群 6～8 匹）及びアカゲザル（雄 1 匹、雌 5 匹）に、[^{35}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 9 のとおりであった。

表 9　尿、糞便及び屠体中の ^{35}S 回収率

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

注）原著では、サルの結果のみ累積ではなく 1 日ごとの回収率が示されているが、表 9 では累積の回収率で示している。

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

これらの結果から、Gibson 及び Strong（1973）は、投与された亜硫酸を酸化する機能は飽和しなかったとしている。（参照 36）【亜硫酸水素アンモニウム水 33】

② 排泄（ヒト）（Savic ら（1987））

二酸化硫黄を使用している工場において、二酸化硫黄に職業上ばく露している勤務者（ばく露群、性別不明）56 名（冬期）及び 38 名（夏期）並びにばく露していない勤務者（対照群、性別不明）39 名を対象にして、尿中の総硫酸濃度及び有機硫酸濃度を調べる試験が実施され、表 10 の結果が得られた。

表 10　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（mg/m^3）	被験者数（名）	測定結果（μmol/L）	被験者数（名）	測定結果（μmol/L）
対照群	—	39	16.7±5.3	39	1.8±1.5
ばく露群（冬期）	45.7±12.4	56	21.2±7.9	47	4.1±3.8
ばく露群（夏期）	0.2±0	38	19.3±7.5	36	3.7±1.8

平均±標準偏差

空気中の二酸化硫黄濃度は、冬期には 17.1～149.4 mg/m^3、夏期には 0～0.75 mg/m^3 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。

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53）【亜硫酸水素アンモニウム水 46】

（５）体内動態のまとめ

> [第 195 回調査会にて確認済み]
> 事務局より：
> （３）③の Gunnison ら（1977）【補 4 添 01】の知見を踏まえて、体内動態のまとめの記載を修正しました。ご確認をお願いします。
>
> 前川専門委員：
> 確認しました。特にコメントはありません。
>
> 松井専門委員：
> 胃内の低い pH で優勢なのは二酸化硫黄ではないでしょうか。（１）①吸収（総説）（EFSA（2016）において、「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、」となっていますが、「亜硫酸水素イオンは絶食時及び無酸症で、二酸化硫黄は胃酸分泌時の酸性条件でそれぞれ優勢になる」とも記されています。
>
> 事務局より：
> 頂いたご意見を踏まえ、「胃内の低い pH では二酸化硫黄が優勢であり、」と本文を修正しました。ご確認をお願いします。
>
> 前川専門委員：
> 確認しました。特にコメントはありません。

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 では二酸化硫黄が優勢

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SOX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SOX活性が高く、ヒトと比較して約10～20倍のSOX活性が肝臓で示されている。ラットでは、ウサギ又はアカゲザルと比較して亜硫酸塩クリアランスが大きく、約3～5倍の亜硫酸塩クリアランスが示されている。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。

２．毒性

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

[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 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　前回調査会までにご確認いただいた緑字部分については、黒字にしました。

[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

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　要請者から DSH の Ames 試験に関する知見について、以下の Walker ら（1983）【補 2 添 26】の原著の提出がありました。
- Walker R, Mendoza-Garcia MA, Ioannides C: Acute toxicity of 3-deoxy-4-sulphohexosulose in rats and mice, and in vitro mutagenicity in the ames test. Fd Chem Toxci, 1983; 299-303

　本知見の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。また、参考資料として記載する場合には、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。

増村専門委員（再掲）:
　遺伝毒性に関して、Ames 試験の陰性報告（Walker ら（1983））は、最新のガイドラインに沿ってない限定的な結果ではありますが、４菌株（±S9）で最高用量 1000μg/plate まで復帰変異コロニーの増加は見られていません。概要ウの「現時点で体内動態、遺伝毒性及び急性毒性に係る知見が得られており、これらの知見のうち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」との事務局案は妥当と考えます。「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。」との事務局案に同意します。
　検討を行わない場合、遺伝毒性パート（P.55）に Walker ら（1983）【補 2 添 26】の情報を記載する必要はないと考えます。

戸塚専門参考人：
　増村先生ご意見について確認しましたが、現行の記載に同意いたします。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、DSH の記載は行わないこととなりました。

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54）【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　←（*in vitro*）を追記してください
表 13　染色体異常試験の成績（*in vitro*）
表 14　染色体異常試験の成績（*in vivo*）
表 17　小核試験の成績（*in vitro*）
表 18　小核試験の成績（*in vivo*）
表 19　優性致死試験の成績（*in vivo*）
表 15　姉妹染色分体交換試験（SCE 試験）の成績（*in vitro*）
表 16　姉妹染色分体交換試験（SCE 試験）の成績（*in vivo*）
表 10　コメ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　←（*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。

① 亜硫酸塩等

表 11 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 損傷	DNA 鎖切断試験	シリアンハムスター胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム	最高用量 50 mM、15 分間処理	陰性	Doniger ら（1982）（参照 55）【亜硫酸水素アンモニウム水 47】

表 12 復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の成績（*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
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	細菌（*Escherichia coli* K12（λ ファージ N14-4 による c 遺伝子変異株）	亜硫酸水素ナトリウム（亜硫酸水素ナトリウム：ピロ亜硫酸ナトリウム＝3：1）	3 M/plate（pH5.6）注 1） 60、90、180 分処理	陽性（90 分後以降）	Hayatsu 及び Miura（1970）（参照56）【93 (亜硫酸水素アンモニウム水 49)】
		細菌（*E. coli* 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）注 2） 陰性（代謝活性化系非存在下：	Mukai ら（1970）（参照 57）【94 (亜硫酸水素アンモニウム水 50)】

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
					K12 株)	
		細菌（*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538）	亜硫酸ナトリウム	0.028%/plate（pH7.4）注1）	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Litton Bionetics, Inc.（1975）（参照58）【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59）【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60）【亜硫酸水素アンモニウム水 53】
		細菌（*E. coli* WP2、WP2s *uvrA*、WP5 *lexA*、WP6 *polA*、WP10 *recA*）	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）にて引用（参照61、21）【118（亜硫酸水素アンモニウム水 54）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	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62、21）【173（亜硫酸水素アンモニウム水 55）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
		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 62、21）【173（亜硫酸水素アンモニウム水 55）、66（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 62）【173（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）	亜硫酸水素ナトリウム（亜硫酸水素ナトリウムとピロ亜硫酸ナトリウムの混合物）	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）注3）	DeGiovanni-Donnelly（1985）；EFSA（2016）にて引用（参照63、21）【171（亜硫酸水素アンモニウム水 56）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
遺伝子	復帰突然変異	細菌（*S. typhimurium* *his*G46 変異株、*his*D6610 変異株、*his*D3052 変異株、*his*C3076 変異株）	ピロ亜硫酸ナトリウム	最高用量 33.3 mg/plate（*his*D3052 変異株、*his*C3076 変異株）（pH5.0～8.0）	陰性（代謝活性化系非存在下）	Pagano 及び Zeiger（1987）；EFSA（2016）にて引用（参照64、21）【172（亜硫酸水素アンモニウム水 57）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
				0.02、0.04、0.06、0.08、0.10、0.20、0.30 M/plate（*his*G46 変異株、*his*D6610 変異株）（pH4.0～5.0）	陽性（代謝活性化系非存在下：*his*G46：0.1 M/plate、*his*D6610：0.3 M/plate で最大の変異原性）注4）	

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
突然変異	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21）【66（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21）【66（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21）【66（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65）【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65）【亜硫酸水素アンモニウム水 58】
	遺伝子突然変異試験	細菌（*E. coli*：NR3835、KA797、NR3956（*ung*$^-$）、NR5040（*dcm*$^-$）、NR3883（*recA*））	亜硫酸水素ナトリウム	1 M/plate（pH5.2～6.0）[注1）] 30分	陰性	Kunz and Glickman（1983）（参照66）【亜硫酸水素アンモニウム水 59】
		酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D4）	亜硫酸ナトリウム	最高用量 5.0%	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Litton Bionetics, Inc.（1975）（参照58）【亜硫酸水素アンモニウム水 51】
遺伝子		チャイニーズハムスター細胞（V79株）	亜硫酸水素ナトリウム	最高用量 20 mM、15分処理、5 mM、48時	陰性	Mallon and Rossman（1981）；EFSA（2016）

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
突然変異	遺伝子突然変異試験			間処理[注1）]		にて引用（参照61、21）【118（亜硫酸水素アンモニウム水54）、66（亜硫酸水素アンモニウム水31）】
		シリアンハムスター胚細胞（SHE細胞）	亜硫酸水素ナトリウム	20 mM、15分処理、5 mM、24時間処理[注1）]	陰性	Tsutsui and Barrett（1990）；EFSA（2016）にて引用（参照67、21）【174（亜硫酸水素アンモニウム水60）、66（亜硫酸水素アンモニウム水31）】
		チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）（AS52 株）	亜硫酸水素ナトリウム（亜硫酸ナトリウム：亜硫酸水素ナトリウム＝3：1）	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）[注5）]	Meng 及び Zhang（1999）；EFSA（2016）にて引用（参照21、68）【66（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21）【66（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 21）【66（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 21）【66（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、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、欠失変異が増加ししてているのは、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 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】もこれに同意している。

表 13　染色体異常試験の成績（*in vitro*）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞（Don 細胞）	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 1 mM、26 時間処理	陰性	Abe 及び Sasaki（1977）（参照 69）【亜硫酸水素アンモニウム水 62】
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞（CHL 細胞）	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 60 μg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性（代謝活性化系非存在下）	Ishidate ら（1984）；EFSA（2016 にて引用）（参照 62、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 55、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞（CHL 細胞）	無水亜硫酸ナトリウム	最高用量 500 μg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性（代謝活性化系非存在下）	
		チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来培養細胞（CHL 細胞）	無水亜硫酸水素ナトリウム	最高用量 125 μg/mL、24 及び 48 時間処理	陰性（代謝活性化系非存在下）	Ishidate ら（1984）（参照 62）【173（亜硫酸水素アンモニウム水 55)】
		シリアンハムスター胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム	最高用量 40 mM、6 及び 24 時間処理注 1）	陰性	Popescu and DiPaolo（1988）；EFSA（2016）にて引用（参照 70、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 63、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
		シリアンハムスター胚細胞（SHE 細胞）	亜硫酸水素ナトリウム	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 67、21）【174（亜硫酸水素アンモニウム水 60)、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
		ヒト末梢血リンパ球（健常者 2 名、性別不明）	亜硫酸水素ナトリウム	0.4 mM 注 2）、48 時間処理	陽性	Bechman and Nordenson（1986）（参照 71）【亜硫酸水素アンモニウム水 64】
		ヒト末梢血リンパ	亜硫酸水素ナト	0 、 0.05 、	陽 性 （ 0.50	Meng 及び Zhang

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 4 名、男女（比率不明））	リウム（亜硫酸ナトリウム：亜硫酸水素ナトリウム＝3：1）注3）（pH7.0）	0.10、0.50、1.00 mM、48 時間処理	mM 以上）	（1992）（参照 72）【98（亜硫酸水素アンモニウム水 65)】

注１）EFSA（2016）（参照 21）【66（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73）【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 14　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）注1）	Uren ら（2014）；EFSA（2016）にて引用（参照74、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 72、66（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）注2）	Yavuz-Kocaman ら（2008）；EFSA（2016）にて引用（参照75、21）【176（亜硫酸水素アンモニウム水 73)、66（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 21）【66（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、フィトヘマグルチニンの同時処理という通常用いない方法で試験が行われていると指摘している。

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

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	姉妹染色分体交換試験（SCE	チャイニーズハムスター細胞（Don 細胞）	ピロ亜硫酸カリウム	最高用量 1 mM、 26 時間処理	陰性	Abe 及び Sasaki（1977）（参照 69）【亜硫酸水素アンモニウム水 62】
		チャイニーズハムスター卵巣細胞	亜硫酸水素ナトリウム	0、0.03、0.09、0.27、0.81、2.4、7.3	陽性（0.09 mM 以上、用量及び時間依	MacRae and Stich（1979）；EFSA（2016）にて引用

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
	試験）			mM、2及び24時間処理	存的な増加）	（参照76、21）【亜硫酸水素アンモニウム水71、66（亜硫酸水素アンモニウム水31）】
染色体異常	姉妹染色分体交換試験（SCE試験）	ヒト培養末梢血リンパ球（2名、性別不明）	亜硫酸水素ナトリウム	0.4 mM 注1） 48時間処理	有意な増加	Bechman and Nordenson（1986）（参照71）【亜硫酸水素アンモニウム水64】
		シリアンハムスター胎児細胞	亜硫酸水素ナトリウム	0、10、20、40 mM、 15分処理	陽性（10 mM以上）注2）	Popescu and DiPaolo（1988）；EFSA（2016）にて引用（参照70、21）【亜硫酸水素アンモニウム水63、66（亜硫酸水素アンモニウム水31）】
		シリアンハムスター胚細胞（SHE細胞）	亜硫酸水素ナトリウム	最高用量20 mM、 15分処理	陰性	Tsutsui and Barrett（1990）；EFSA（2016）にて引用（参照67、21）【174（亜硫酸水素アンモニウム水60）、66（亜硫酸水素アンモニウム水31）】
				0、0.5、2.0、5.0 mM、24時間処理	陽性（0.5 mM以上、用量依存的な増加）	
		ヒト培養末梢血リンパ球（4名、男女比不明）	亜硫酸水素ナトリウム（亜硫酸ナトリウム：亜硫酸水素ナトリウム＝3：1）（pH7.0）注3）	0、0.05、0.10、0.50、1 mM、48時間処理	陽性（0.05 mM以上、用量依存的な増加）	Meng及びZhang（1992）（参照72）【98（亜硫酸水素アンモニウム水65）】
		ヒト末梢血リンパ球（男2名・女2名）	二酸化硫黄	0、0.1、0.5、1.0ppm 72時間処理	陽性注4）（0.5以上）	Urenら（2014）；EFSA（2016）にて引用（参照74、21）【亜硫酸水素アンモニウム水72、66（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）EFSA（2016）（参照21）【66（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73）【亜硫酸水素アンモニウム水66】は、吸入された二酸化硫黄が水和され気道で亜硫酸を生成した後、亜硫酸水素塩と亜硫酸塩（1：3 M/M）を形成するとしている。

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

表 16　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	マウス（CF1、各群雌 5 匹、雄 5匹）（網状赤血球、肝臓・骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	0、0.5、1、2 g/kg 体重、1 回強制経口投与 24 時間後	陽性注）（1～2 g/kg 体重：網状赤血球、肝臓・骨髄細胞）	Carvalho ら（2011）; EFSA（2016）にて引用（参照77、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 48、66（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 17　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
染色体異常	染色体異常試験	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78）【亜硫酸水素アンモニウム水 67】
		ラット（系統不明、匹数不明）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	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	陰性	Stanford Research Institute（1972）（参照79）【亜硫酸水素アンモニウム水 68】
		マウス（NMRI、各群雄 3 匹、雌 3 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	最高用量 660 mg/kg 体重注）、2 回強制経口投与（投与間隔 5.5 時間）最終投与 30 分後に標本作製	陰性	Renner 及び Wever（1983）（参照80）【99（亜硫酸水素アンモニウム水 69）】
		チャイニーズハムスター（各群雄 3 匹、雌 3 匹）（骨髄細胞）			陰性	
		マウス（Swiss、投与群 4 匹、対照群 6 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	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81、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 70、66（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。

表 18　小核試験の成績（*in vivo*）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	小核試験	マウス（NMRI、各群雄 3 匹、雌 3 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	最高用量 660 mg/kg 体重[注1)]、2 回強制経口投与 6 時間後（最終投与 5.5 時間後）	陰性	Renner 及び Wever （1983）（参照 80）【99（亜硫酸水素アンモニウム水 69)】
		チャイニーズハムスター（各群雄 3 匹、雌 3 匹）（骨髄細胞）			陰性	
		マウス（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[注2)] （2 g/kg 体重、網状赤血球、骨髄細胞）	Carvalho ら （2011）；EFSA （2016）にて引用 （参照 77、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 48、66（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 21）【66（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（NCE）の判別が困難で、骨髄での陰性対照群の PCE/NCE の値（1.67±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 19　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
染色体異常	姉妹染色分体交換試験 （SCE 試験）	マウス（NMRI、各群雄 2 匹、雌 2 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	最高用量 660 mg/kg 体重[注)]、1 回強制経口投与 2 時間後	陰性	Renner 及び Wever （1983） （参照 80） 【99（亜硫酸水素アンモニウム水 69)】
		チャイニーズハムスター （各群雄 2 匹、雌 2 匹） （骨髄細胞）			陰性	

注）原著において、二酸化硫黄換算と記載されている。

表 20　優性致死試験の成績（*in vivo*）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異	優性致死試験	SD ラット（匹数不明）	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 Bionetics, Inc. （1972）（参照 78） 【亜硫酸水素アンモニウム水 67】
		ラット（系統不明、匹数不明）	ピロ亜硫酸ナトリ	最高用量 1,200 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性	Stanford Research Institute（1972）（参

常			ウム	最高用量 1,200 mg/kg 体重、反復経口投与	陰性	照 79)【亜硫酸水素アンモニウム水 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	陰性	Stanford Research Institute（1979）（参照82）【亜硫酸水素アンモニウム水 74】

② 参考資料

表 21 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 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：
> 表 21 及び表 22 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。

> [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。

> [第 187 回調査会にて確認済み]
> 事務局より：
> 表 21 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。

表 21　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
染色体異常	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球（4 名（男 2 名・女 2 名））	ピロ亜硫酸ナトリウム	0、75、150、300 μg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性（24 及び 48 時間処理：75 μg/mL 以上）	Rencuzogullari ら（2001）; EFSA（2016）にて引用（参照83、21）【175（亜硫酸水素アンモニウム水 75)、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
		ヒト末梢血リンパ球（4 名（男女、各群 2 名））	ピロ亜硫酸カリウム	0、25、50、100、200 μg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性（24 及び 48 時間処理：25 μg/mL 以上）	Yavus-Kocaman ら（2008）; EFSA（2016）にて引用（参照 75、21）【176（亜硫酸水素アンモニウム水 73)、66（亜硫酸水素アンモニウム水

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
						31)】
	姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢血リンパ球（男 2 名・女 2 名）	ピロ亜硫酸ナトリウム	0、75、150、300 μg/mL、24 及び 48 時間処理	陽性（24 及び 48 時間処理：75 μg/mL 以上）	Rencuzogullari ら（2001）; EFSA（2016）にて引用（参照 83、21）【175（亜硫酸水素アンモニウム水 75)、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
		ヒト末梢血リンパ球（男 2 名・女 2 名）	ピロ亜硫酸カリウム	0、25、50、100、200 μg/mL 24 及び 48 時間処理	陽性（24 及び 48 時間処理： 25～200 μg/mL 以上）	Yavuz-Kocaman ら（2008）; EFSA（2016）にて引用（参照 75、21）【176（亜硫酸水素アンモニウム水 73)、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

表 22 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。

> [第 187 回調査会にて確認済み]
> 事務局より：
> 表 22 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 21 及び表 22 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。

> [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。

表 22　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*）

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	マウス（昆明、各群雌 6 匹、雄 6 匹）（脳・肺・心臓・肝臓・胃・脾臓・胸腺・腎臓の細胞、骨髄細胞）	亜硫酸ナトリウム・亜硫酸水素ナトリウム混合物（3：1）	0、125、250、500 mg/kg 体重、腹腔内投与、1 回/日、7 日間 24 時間後	陽性（125 mg/kg 体重以上）	Meng ら（2004）；EFSA（2016）にて引用（参照 73、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 66、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
		マウス（昆明、各群雌 6 匹、雄 6 匹）（末梢血リンパ球、脳・肺・肝臓・脾臓・腎臓・小腸・精巣の細胞）	二酸化硫黄	0、14、28、56、112 mg/m^3、吸入ばく露、6 時間/日、7 日間 最終ばく露直後	陽性（小腸以外：14 mg/m^3 以上） 陽性（小腸：28 mg/m^3 以上）	Meng ら（2005）；EFSA（2016）にて引用（参照84、21）【179（亜硫酸水素アンモニウム水 76）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
染色体異常	染色体異常試験	マウス（Swiss、投与群各 4 匹、対照群 10 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	0、200、300、400 mg/kg 体重、1 回腹腔内投与、24 時間後	陽性（300 mg/kg 体重以上）	Pal 及び Bhunya（1992）；EFSA（2016）にて引用（参照 81、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 70、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
		マウス（Swiss、投与群各 4 匹、対照群 10 匹）（骨髄細胞）		0、400 mg/kg 体重、1 回腹腔内投与、6、24、48 時間後	陽性（投与 24 及び 48 時間後）	
	染色体異常試験	マウス（Swiss、投与群 4 匹、対照群 10 匹）（骨髄細胞）		0、80 mg/kg 体重、5 回腹腔内投与（24 時間間隔）、120 時間後	陽性	
		マウス（Swiss、投与群 4 匹、対照群 6 匹）（骨髄細胞）		0、400 mg/kg 体重、1 回皮下投与、24 時間後	陽性	
		マウス（昆明、各群雌 4 匹、雄 4 匹）（骨髄細胞）	二酸化硫黄	0、7、14、28、56 mg/m^3、4 時間/日、7 日間吸入 24 時間後	陽性（14 mg/m^3 以上）	Meng 及び Zhang（2002）；EFSA（2016）にて引用（参照 85、21）【178（亜硫酸水素アンモニウム水 77）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
		ラット（アルビノ、4 匹（雄 2 匹、雌 2 匹））（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸カリウム	0、150、300、600 mg/kg 体重、単回腹腔内投与 12 及び 24 時間後	陽性（300 mg/kg 体重以上）	Yavus-Kocaman ら（2008）（参照 75）【176（亜硫酸水素アンモニウム水 73）】

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		チャイニーズハムスター（各群雄 2 匹、雌 2 匹）（骨髄細胞）			陰性	
	小核試験	マウス（Swiss、投与群各 4 匹、対照群 3 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	0、200、300、400 mg/kg 体重、2 回腹腔内投与 （24 時間間隔） 最終投与 6 時間後	陽性（300 mg/kg 体重以上）	Pal 及び Bhynya（1992）（参照 81）【亜硫酸水素アンモニウム水 70】
		マウス（昆明、各群雌 5 匹、雄 5 匹）（骨髄細胞）	二酸化硫黄	0、14、28、56、84 mg/m³、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86、21）【177（亜硫酸水素アンモニウム水 78）、66（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 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
		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	最高用量 30ppm（約 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87、21）【180（亜硫酸水素アンモニウム水 79）、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
	姉妹染色分体交換試験（SCE 試験）	マウス（NMRI、各群雄 2 匹、雌 2 匹）（骨髄細胞）	ピロ亜硫酸ナトリウム	最高用量 50 mg/kg 体重[注)]、12 回皮下投与（20 分間隔） 最終終了後	陰性	Renner 及び Wever（1983）（参照 80）【99（亜硫酸水素アンモニウム水 69）】
		チャイニーズハムスター（各群雄 2 匹、雌 2 匹）（骨髄細胞）			陰性	
	優性致死試験	マウス（（101×C3H）F_1、雄）	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）	陰性	Generoso ら（1978）（参照 88）【亜硫酸水素アンモニウム水 80】
				最高用量 300 mg/kg 体重/日、38 回腹腔内投与（54 日間中）	陰性	

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
		マウス（(101×C3H）F_1、雌）		最高用量 550 mg/kg 体重/日、単回腹腔内投与	陰性	

[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。

③ 遺伝毒性のまとめ

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。

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・SO_3^-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。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、*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。

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）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。

[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。

[第 188 回調査会にて確認済み]
増村専門委員：
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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

戸塚専門委員：
遺伝毒性に関する部分は特にコメントございません。事務局案に賛同いたします。

（２）急性毒性

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
要請者から DSH の急性毒性に関する知見について、以下の Walker ら（1983）【補 2 添 26】の原著の提出がありました。

・ Walker R, Mendoza-Garcia MA, Ioannides C: Acute toxicity of 3-deoxy-4-sulphohexosulose in rats and mice, and in vitro mutagenicity in the ames test. Fd Chem Toxci, 1983; 299-303

本知見の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。また、参考資料として記

載する場合には、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。

横平専門委員：
DSH に関する、Ⅱ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分「ウ」の記載がそのまま通るなら、急性毒性での Walker ら(1983)【補 2 添 26】の記載は不要となります。もし、DSH の毒性評価を詳細に記載するという議論となった場合は、Walker ら(1983)【補 2 添 26】については記載すべきと思います。単回投与にもかかわらず、投与量が 5g/kg というかなり大量であり、急性毒性についての情報（14 日目までの評価で下痢が見られたのみ）になると考えます。

中江専門委員：
横平先生の御意見の通り、上のⅡ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分「ウ」との整合性の点から記載する必要がありません。記載するなら、当該部分の修正が必要になります。情報の質の点からは、これも横平先生が御指摘のように、あえて記載する必要がないように思います。

石塚専門委員：
いずれにしてもⅡ．安全性に係る知見の概要の冒頭部分ウのところで、文献を入れる必要があるのではと思っております。現状の「ウ」記載の通りであれば、詳細の引用はなくても、論文を落としていないので、問題ないと考えます。毒性で取り上げる必要はないと考えます。

梅村専門参考人（再掲）：
DSH の評価の必要性はないと思います。従って、急性毒性の項での記載は不要と思います。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、DSH の記載は行わないこととなりました。

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 23 の知見が検討されている（参照）【追 7】。同評価書以降の新たな知見は提出されていない。

表 23　急性毒性試験の成績

動物種（性別）	被験物質	LD$_{50}$（mg/kg 体重）		参照文献
			二酸化硫黄としての値注)	
ラット（雌雄）	亜硫酸ナトリウム	3,160	1,610	EFSA（2016）（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
ウサギ（不明）	亜硫酸ナトリウム	－	600～700	JECFA（1987）及び EFSA（2016）（Rost 及び Franz（1913）を引用）（参照89、21）【116（亜硫酸水素アンモニウム水 24)、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
ラット（雌雄）	亜硫酸水素ナトリウム	雄：1,160 雌：1,540	雄：714 雌：948	BASF（1982b、c）（非公表）; EFSA（2016）にて引用（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

ラット（不明）	ピロ亜硫酸ナトリウム	3,200	2,160	BASF（1973a）（非公表）; EFSA（2016）にて引用（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
ラット（不明）	ピロ亜硫酸カリウム	2,300	1,330	BASF（1973b）（非公表）; EFSA（2016）にて引用（参照 21）【66（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 10 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 195 回調査会時の記載]
事務局より：
　第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、EFSA（2022）【追 35】の 4.5.2.4. Neurotoxicity の項で示されている知見の原著を補足資料として提出するよう求めていたところ、規格基準改正要請者より提出がありました。原著の内容をご確認いただき、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。

横平専門委員：
○各知見について
　Ozturk ら（2011）【追 37】の「視覚誘発電位（VEP）の潜時の延長」は毒性所見と捉えるべきであると感じます。Noorafshan ら（2015）【補 4 添 11】では、「ラット（SD）雄にメタ重亜硫酸ナトリウム (25 mg/kg/日)を 8 週間反復強制経口投与し、内側前頭前野体積、ニューロン数、グリア数、樹状突起の長さ、及び総スパイン数/ニューロン数のいずれも減少した」とあり、これは毒性所見と考えます。

○各知見（補足資料）の総合的なまとめ
　Kucukatay ら（2006）【補 4 添 03】の知見に「ラットは、SOX 活性レベルが比較的高いため、ヒトで見られる反応を模倣しない。」旨の記載があり、注目すべき知見と考えますが、SOX 欠損ラットがヒトを真に模倣するかについては完全ではなく、SOX 欠損ラットの知見については補足情報の一つとして考慮すべきではないかと思います。補足資料を総合すると、Kucukatay ら（2005）【補 4 添 07】の知見で、ラット（Wistar）雄に亜硫酸塩を最低で 25 mg/kg/日の 6 週間強制投与で脳の変化が出現しています（最小毒性量）。Nadel ら（1965）【補 4 添 19】の知見では、ネコやヒトの吸入試験により、亜硫酸塩の吸入で肺に影響が出ることが分かりますが、ヒトが通常、経口摂取する食品や飲料等から暴露する状況と比べると、肺への影響を来すには莫大な吸入量（4ppm）が必要であり、無視できるのではないかと感じます。

○私見としての各知見の記載の要否
　Ozturk ら（2011）【追 37】と併せて、最小毒性量の根拠となる 25 mg/kg/日の 6 週間強制投与の資料である Kucukatay ら（2005）【補 4 添 07】の知見、8 週間の投与ではあるが、内側前頭前野体積、ニューロン数、グリア数、樹状突起の長さ、及び総スパイン数/ニューロン数のいずれも減少したという有害性の詳細が記載された Noorafshan ら（2015）【補 4 添 11】の知見を資料としてはどうかと思います。多くの神経毒性についての追加資料が出てきたため、これを毒性影響として無視できないためです。
　ただし、議論の結果、そもそも視覚誘発電位（VEP）の潜時の延長や脳の変化が毒性として判断されないという結論に至るなら、これらの資料はすべて評価書案に不記載でよいと思います。現時点では私は毒性所見である印象を持っており、そのため、今回の文献が ADI 設定に関与すると考えています。そうである以上、評価書案に記載しなければ、ADI の設定理由がわからなくなってしまうと思います。

北條専門参考人：
　Ozturk ら（2011）【追 37】の「視覚誘発電位（VEP）の潜時の延長」は視神経障害の指標であるみたいですので、毒性影響とするのが妥当と思われます。

北條専門参考人：
　横平先生のコメントで取り上げている「Kucukatay ら（2005）【補 4 添 07】」について、この報告では亜硫酸塩は単用量（25mg/kg/日は目標摂取量ではないかと思われます）で飲水投与されている模様です。その上で当該試験では摂水量と体重は測定されていないので、亜硫酸塩の摂取量（暴露量）は不明確ではないかと思われます。従って、当該試験は NOAEL を判断する試験としては不適切ではないかと思われました。
　一方、BMDL を求めるのに取り上げている「Ozturk ら（2011）【追 37】」で報告されている試験は、3 用量での強制経口投与で実施されており、NOAEL を判断する試験としては妥当と思われました。

横平専門委員：
　北條先生からのご意見をいただいていますが、ご指摘どおりと思います。
Kucukatay ら（2005）【補 4 添 07】を再確認しましたが、実験は強制胃内投与ではなく、飲水投与で摂取量の記載はありませんでした。ご指摘どおり、NOAEL には参考になりません。
　一方で、Noorafshan ら（2015）【補 4 添 11】では、メタ重亜硫酸ナトリウム (25 mg/kg/日)を 8 週間反復強制経口投与され神経学的異常所見が得られており、これは最小毒性量と考えられるのではないかと思います。

中江専門委員：
　先生方の御意見は的を射ているものと思います。この時点で追加のコメントはありません。

梅村専門参考人：
　今回の神経所見は毒性と考えるべきと思います。

石塚専門委員：
　過去にも、食品安全委員会では人の VEP 延長を毒性として取り上げておりますので、VEP 延長を毒性ととることに異論はありません。Ozturk（2011）【追 37】の試験は引喩すべきと考えます。一方で、OECD TG にはない、化学物質に対する多様な神経毒性試験に関する報告が数多くある中で、どこまで試験を引用すべきか、という点は課題かと思います。基本的な試験の信頼性（種や系統、匹数、投与方法、投与物質の記載、ほか）については精査が必要かと思います。例えば Kucukatay ら（2005）【補 4 添 07】の試験は動物の状態が不明で成獣とありますが、個々の年齢もわかっていません。Noorafshan ら（2015）【補 4 添 11】の試験は、1 グループあたりの数が 6 匹で、ラットの神経毒性試験としては少ないように感じます。ただ、NOAEL 算出ではなく毒性メカニズムの記載のための引用としてはよいかと思いますので、参考としての引用に異論はございません。

[第 196 回調査会時の記載]
事務局より：
　第 195 回調査会でのご議論では、EFSA（2022）で引用されている、
　・Ozturk ら（2011）【追 37】
　・上記以外の神経毒性に関する各知見（【補 4 添 03】、【補 4 添 07】、【補 4 添 11】）
について、「毒性所見と捉えることが可能である」とのご意見を頂きました。
　神経毒性の所見と捉えることが可能である各知見について、以下の点に関しご確認をお願いします。

＜Ozturk ら（2011）について＞
　　EFSA（2022）では、Ozturk ら（2011）の VEP 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（BMDL）を 38 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）と推定しています。

1）当調査会においても、Ozturk ら（2011）を評価の対象とし、BMDL 又は NOAEL を求めることを検討すべきでしょうか。

2）評価の対象としない場合、その取扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）はどのようにすべきでしょうか。参考資料とする場合は、その理由についてもご検討をお願いします。

資料番号	内容	発表年	動物種	投与期間	用量設定	投与経路
追 37	亜硫酸塩の視覚誘発電位への影響	2011	ラット（Wistar）	5 週間	10，100，260 mg/kg/day（$Na_2S_2O_5$ として）	蒸留水に溶解、強制経口投与

＜その他の知見について＞

EFSA（2022）では、ラットへの亜硫酸塩等の経口投与により、中枢神経系への悪影響（海馬細胞の損失、学習及び記憶障害、視覚誘発電位の延長等）を示した知見が複数あったことを報告しています。これらは Ozturk ら（2011）のデータを支持する知見であるとする一方で、試験設計において複数用量の設定があり、BMD 分析が可能な信頼性のあるデータは Ozturk ら（2011）のみであると説明しています。

1）その他の知見それぞれについて、評価の対象とすべきでしょうか。なお、全て単用量での試験実施となっています。

2）評価の対象としない知見がある場合、その取扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）はどのようにすべきでしょうか。参考資料とする場合は、その理由についてもご検討をお願いします。

資料番号	内容	発表年	動物種	投与期間	用量設定	投与経路
添 03	亜硫酸塩の視覚誘発電位への影響－正常ラットと SOX 欠損ラット比較	2006	ラット（Wistar）※	5 週間	25 mg/kg/day（$Na_2S_2O_5$ として）	飲水に添加（飲水量不明）
添 07	亜硫酸塩の認知機能への影響－正常ラットと SOX 欠損ラット比較	2005	ラット（系統不明アルビノ）※	6 週間	25 mg/kg/day（$Na_2S_2O_5$ として）	飲水に添加（飲水量不明）
添 11	クルクミンによる亜硫酸塩誘発内側前頭前野構造変化の保護	2015	ラット（SD）	8 週間	25 mg/kg/day（$Na_2S_2O_5$ として）	蒸留水に溶解、強制経口投与

※　SOX 欠損モデルは、低モリブデン食＋タングステン飲水投与にて確立

なお、評価対象とするか否かの判断や、参考資料としての取扱い・その理由についてご検討いただく際は、以下の観点等でご確認いただければ幸いです。また、（眼）神経毒性ご専門の先生方より机上配付資料１～３のとおりコメントを頂いておりますので、あわせてご確認ください。

・試験設計

・ヒトへの外挿性やヒト知見の有無
・毒性の重篤度や可逆性

横平専門委員：
＜Ozturk ら（2011）について＞
１）これまでの議論どおり、Ozturk ら（2011）は評価の対象にできそうな文献と思います。ただし、BMDL や NOAEL をどう設定するかは議論が必要と思います。明らかな不可逆的な毒性が出現すると判断される量に設定されるべきであり、少なくとも低容量（25mg）より多い用量が最小毒性量になるような印象です。
＜その他の知見について＞
１）単用量投与の文献は評価の対象にしない（通常の引用文献としない）方向で良いと思います。
２）参考文献としてのせるか、削除するかは議論が必要ですが、参考文献に「落とす」場合の理由は以下かと思います。
＊毒性試験としては実験デザインが不十分
＊出現した影響について、可逆性か不逆性かの判断が困難、そのままヒトへ外挿できる根拠に乏しい

北條専門参考人：
＜Ozturk ら（2011）について＞
１）Ozturk ら（2011）の試験は、NOAEL を求めることに妥当な試験設計で実施されているので、評価対象としてよいと思います。
これまでの情報交換を踏まえると、アルビノのラットでの VEP 影響をヒトに対する毒性影響として外挿するには無理がある可能性があると思われました。また、眼科の臨床医である近藤先生のコメントによれば、ラットでの VEP 変化は、260 mg/kg 群では視神経に機能異常を来す明らかな毒性影響であるが、100 mg/kg 群では軽い異常で可逆性であるとのことです。これらを踏まえると、Ozturk ら（2011）の試験において、100 mg/kg の用量は被験物質投与の影響量ではあるものの、無毒性量（NOAEL）と判断することが妥当かと思われました。
＜その他の知見について＞
１）添 03、添 07、添 11 は、亜硫酸塩の神経毒性影響を示しているものの、全て単用量での試験実施となっており、NOAEL を判断するには不適切な試験であることから、参考資料とするのがよろしいかと思います。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、以下の点についても追加でお伺いさせていただければ幸いです。
＜Ozturk ら（2011）について＞
３）アルビノ系ラットにおける VEP の潜時の延長を、ヒトへの影響に外挿することは可能でしょうか。
４）ヒトへの外挿の可否を判断することにより、本知見の解釈等については以下のパターンが考えられるかと思います。いずれの解釈が妥当か、また、この他に妥当と考えられる解釈があるか、ご検討ください。
<u>○ヒトへの外挿が可能である場合</u>
→本知見から、NOAEL 等を以下のいずれかの値として求める。本知見の取扱いは、評価対象の資料。
・NOAEL　10 mg/kg 体重/日（$Na_2S_2O_5$として）：毒性として有意な変化が出ない用量
・NOAEL　100 mg/kg 体重/日（$Na_2S_2O_5$ として）：アルビノ系ラットにおいて可逆的で軽度と思われる毒性の出る用量
・BMDL　38 mg/kg 体重/日（SO_2として）：EFSA（2022）が BMD 法により算出した用量
<u>○ヒトへの外挿が可能でない or 不明である場合</u>

→本知見の取扱いは、参考資料。

５）亜硫酸塩等の ADI を特定する場合、その根拠は以下のいずれの知見とすべきでしょうか。

・Ozturk ら（2011）（ヒトへの外挿が可能であると判断される場合における、上記 NOAEL 又は BMDL のいずれかの値）

・ブタ 48 週間経口投与試験（71 mg/kg 体重/日（SO_2として））

なお、過去に評価した「亜硫酸水素アンモニウム水」では、ブタ 48 週間経口投与試験の NOAEL を求めていますが、食品健康影響評価では、以下のとおり、ADI は最終的には特定しておりません。

（評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（令和２年 12 月） Ⅳ．２．（３）「欧州における評価」抜粋）

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。

＜その他の知見について＞

頂いたご意見を踏まえ、その他の知見は、毒性試験としては実験デザインが不十分である等の理由から、Ozturk ら（2011）よりも各知見の取扱いのレベルは下げる旨、承知しました。Ozturk ら（2011）の解釈や取扱いが固まり次第、その他の知見の取扱いについてもご検討いただくようお願いします。

梅村専門参考人：

神経毒性分野の先生方のご意見は、今回のラットにおける視覚誘発電位の潜時の延長はラットにおける毒性影響と考えられるが、ヒトへの外挿性には多くの疑問が残るとの判断です。その理由として、実験に使用されたラットはアルビノであることも含めて、視覚系ではヒトとラットに大きな種差があること、本所見の毒性学的解釈には器質的な障害等の確認が必要であること、それが不足した状態では本所見の不可逆性の有無を判断できず、安全量の算出が不可能であることを挙げられています。これらの意見を考慮すると、本試験をヒト安全性評価に使用することは不適切であると考えます。従って、本試験は上述の内容を理由に挙げて参考資料として掲載し、ブタ試験からの安全量を算出することを提案します。ADI の設定の可否については、神経毒性の可能性を完全に否定できないことから、設定する必要があるとの判断が妥当と考えます。

中江専門委員：

梅村専門参考人のコメントに同意します。

石塚専門委員：

専門家のご意見を踏まえますと、ヒトへの NOAEL の外挿は難しいと判断しました。一方で、その理由を記載して、文献を掲載するのがよいと思いました。その際、参考文献ではなくてもよいかもしれませんが、POD にはかからない試験系だと考えますので参考文献とすることに異論はありません。

[第 197 回調査会時の記載]

事務局より：

第 196 回調査会でのご議論を踏まえ、「（６）神経毒性」の項を新設し、Ozturk ら（2011）と、神経毒性の所見と捉えることが可能であるその他の知見のうち投与量が明確である知見（【補 4 添 04】、【補 4 添 05】、【補 4 添 08】、【補 4 添 10】及び【補 4 添 11】）を、参考資料として追記しました。参考資料とする理由と合わせて、記載案のご確認をお願いいたします。

[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。

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

表 24 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（%）注1）	0	0.06	0.16	0.35	0.83	1.72
亜硫酸の消失を考慮した用量（%）を mg/kg 体重/日に換算（二酸化硫黄として）（mg/kg 体重/日）注2）	0	12	32	71	170	350

注１）Til ら（1972）により、飼料貯蔵後のピロ亜硫酸残留率から換算された。（参照90）【亜硫酸水素アンモニウム水 84】
注２）本専門調査会において、ブタ平均体重 100 kg、平均摂餌量 3 kg/日として、第 10 版食品添加物公定書付録　原子量表をもとに二酸化硫黄としての値に換算した。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 のとおりである。

表 25 毒性所見

投与群	毒性所見
	雌雄
2.0%（1.72%）	・体重増加の有意な抑制（ただし、別途実施の 18 週間混餌投与試験では成長率に影響なし ・肝臓の脂肪貪食クッパー細胞増加
1.0%（0.83%）	・胃（幽門部、噴門部）で粘膜ヒダの発生及び部分的に乳頭状又は敷石状変化、盲腸粘膜の黒色化。

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

そのほか、以下の所見が認められた。

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

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

Til ら（1972）は、亜硫酸の NOEL を 0.35%投与群[24]としている。（参照 90）【亜硫酸水素アンモニウム水 84】

EFSA（2016）は、JECFA（1987）[25]を引用し、NOAEL を 0.35%投与群[24]における 72 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）[26]としている。（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

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

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

Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に、ピロ亜硫酸ナトリウムを表 26 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。

---

24 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

25 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 89）【116（亜硫酸水素アンモニウム水 24)】。

26 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 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

表 26　用量設定

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

注）Til ら（1972）による換算値（参照91）【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 27 のとおりである。

表 27　毒性所見

<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">毒性所見</th></tr>
<tr><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td rowspan="2">2.0%</td><td colspan="2">・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）</td></tr>
<tr><td></td><td>・ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の僅かな減少（F_0 世代）</td></tr>
<tr><td>1.0%</td><td colspan="2">・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）</td></tr>
<tr><td>0.5%</td><td colspan="2">・前胃の上皮過形成（F_2 世代）</td></tr>
</table>

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）[27]活性の有意な低下。

・0.25%投与群（雌）及び 0.5%投与群（雄）においても、投与 32 週目に限って、10%の割合で便潜血が認められた。

なお、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

Til ら（1972）は、本試験におけるピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を 0.25%投与群とし、亜硫酸の消失を考慮して 72 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）としている。（参照 91）【89（亜硫酸水素アンモニウム水 85）】

EFSA（2016）は、Til ら（1972）の設定した NOAEL を支持している。（参照 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】

JECFA（1987）は、本試験における NOEL を 0.25%投与群としている。（参照 89）【116（亜硫酸水素アンモニウム水 24）】

27　原著においては、”glutamic-pyruvic-transaminase”と記載されている。

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（二酸化硫黄として）と判断した。

③ 参考資料

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。

> [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。

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）

Wistar ラット（Cpb: WU。性別及び匹数不明）に、表 28 のとおり、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。

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。

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。

表 28　用量設定

用量設定（%）注1）	0（対照群）	4 注2）	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。

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 21、92、89）【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）】

[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。

高須専門委員：
本知見は亜硫酸塩誘発胃病変の発生メカニズムを明らかにすることを目的に、胃病変を形態学的に解析した実験ですので、胃病変の詳細な解析は実施されていますが、発生頻度や用量での比較は行われていないようです。従って、NOAEL を求める試験としては適さないと考えます。しかし、発生機序に関する知見としては参考資料として記載する意味はあると考えます。
体重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：
「・・・the feeding of Sulfite may induce both hyperplastic fundic glands, exclusively lined by hyperactive chief cells and dilated glands lined by dedifferentiated chief cells.」の（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。

b．ラット 8 週間飲水投与試験（Hui（1989）; JECFA（2000）、EFSA（2016）にて引用）

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 29 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。

表 29　用量設定

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

注1）二酸化硫黄としての量
注2）350 mg/kg 体重/日を 3 週間投与した後、175 mg/kg 体重/日を 5 週間投与

その結果、正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットの 350・175 mg/kg 群でのみ前胃及び腺胃に病変が認められた。主な病変は、角化亢進（前胃）、腺管の拡張等であり、その変化は亜硫酸酸化酵素欠損ラットでは、主細胞の肥大や増生（腺胃）を伴い、より明らかであった。以上の結果から、Hui（1989）は、ピロ亜硫酸ナトリウムの NOAEL を正常ラット及び亜硫酸酸化酵素欠損ラットともに 70 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）としている。（参照93）【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 21）【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：
> 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。

> [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。

（４）発がん性

[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。
[第 195 回調査会にて確認済み] 事務局より： 前回調査会までに確認いただいた青字部分については、黒字にしました。

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 30 のとおり投与群を設定して、２年間飲水投与する試験が実施されている。

表 30 用量設定

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

注１）FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）による換算値（参照94）【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 10 版食品添加物公定書付録 原子量表を基に二酸化硫黄としての値に換算した。

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

なお、投与後 180 日の生存率に投与の影響は認められなかった。

Tanaka ら（1979）は、ピロ亜硫酸カリウムがマウスにおいて発がん性を示さないことが推察されるとしている。（参照95）【88（亜硫酸水素アンモニウム水 87)】

JECFA（1983 及び 1987）は、腫瘍発生率について、投与群と対照群に差は見られなかったとしている。（参照 94、89）【115（亜硫酸水素アンモニウム水 86)、116（亜硫酸水素アンモニウム水 24)】

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

② ラット２年間反復投与毒性・生殖毒性・発がん性併合試験（Til ら

（1972）；JECFA（1987）及び EFSA（2016）にて引用）（再掲（３）②）

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

表 31　用量設定

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

注）Til ら（1972）による換算値（参照 91）【亜硫酸水素アンモニウム水 85】

その結果、以下の所見が認められた。

・雄において、肺のリンパ網内系腫瘍[28]の発生数が用量依存的に減少した。
・対照群において、甲状腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生率が低かった。

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

Til ら（1972）は、甲状腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生については、使用した動物種において通常見られる数と同等であるとし、本試験において、亜硫酸塩類に起因する発がん性の影響は見られなかったとしている。（参照 91）【89（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 89）【116（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 21~~89~~）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】

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

③　参考資料

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

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

[28] 原著において、Lung の項に”Malignant lymphoreticular tumour”と記載されている。

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とから、参考資料として記載する。

[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、Feron 及び Wensvoort（1972）は参考資料として記載しました。 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。 高須専門委員： 現行の記載内容で同意いたします。

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

表 32　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

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96）【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 21）【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。

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

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。

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

　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。

[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。

高須専門委員：
　現行の記載内容で同意いたします。

　Wistar ラット（雄、各群 10～30 匹）に、表 33 のとおり、イニシエーション処理として N-メチル-N’-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（MNNG：100 mg/L）及び 10%塩化ナトリウム、プロモーション処理として 1%ピロ亜硫酸カリウムをそれぞれ摂取させる二段階発がん性試験が実施されている。

表 33　用量設定

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

注）MNNG 無添加の水及び標準飼料を摂取。

　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97）【129】、JECFA（1999）は、当該結果をそのまま引用している。（参照98）【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。

（５）生殖発生毒性

[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。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
前回調査会までにご確認いただいたので、青字部分は黒字にしました。

[第 189 回調査会時の記載]
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】

[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。

[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ん。

① 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 34 のとおり投与群を設定して妊娠 8～20 日まで混餌投与し、妊娠 20 日の胎児発育（胎児試験、各群 10～12 匹）及び出生後 4 週齢までの新生児発育（新生児試験、各群 4 匹）を調べる試験が実施されている。

表 34　用量設定（試験１）

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

注１）Itami ら（1989）による換算値（参照99）【亜硫酸水素アンモニウム水 88】

注２）JECFA（1999）による換算値（参照 98）【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

各投与群で認められた毒性所見は表 35 のとおりである。

表 35　毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	児動物
5.0%	・体重増加の抑制（投与期間：妊娠 8～20 日） ・摂餌量減少（投与期間：妊娠 8～20 日）	・胎児体重の低下
0.32%以上	所見なし	

そのほかに、以下の所見が認められた。

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

・1.25%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。

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。

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。

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 99）【92（亜硫酸水素アンモニウム水 88)】

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 98）【亜硫酸水素アンモニウム水 26】

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している。（参照 21）【66（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。催奇形性は認められないと考えた。

② ラット発生毒性試験（Ema ら（1985）; JECFA（1999）及び EFSA（2016）にて引用）

妊娠 Wistar ラットに、ピロ亜硫酸カリウムを表 36 のとおり投与群を設定して、妊娠 7～14 日まで混餌投与し、妊娠 20 日の胎児発育（胎児試験、各群 12～13 匹）及び出生後 15 週齢までの新生児発育（新生児試験、各群 6～7 匹）を調べる試験が実施されている。

表 36　用量設定

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

平均値±標準偏差

注１）本専門調査会による換算値。ラット体重 0.25 kg として mg/kg 体重/日に換算した。第 10 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 98）【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 21）【66（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 37 のとおりである。

表 37　毒性所見

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

そのほかに、以下の所見が認められた。
・1%投与群において胎盤重量が有意に低下したが、用量依存的ではなかった。
・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100）【91（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 98）【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 12～13 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 21）【66 (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 38 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 38　用量設定

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

注１）Til ら（1972）による換算値（参照 91）【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 21）【66 (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 39 のとおりである。

表 39　毒性所見

投与群	毒性所見		
	F_0 世代	F_1 世代	F_2 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向	・親動物（雌雄）の体重増加抑制 児動物に対する影響： ・哺育児体重の低値傾向	・親動物（雌雄）の体重増加抑制 児動物に対する影響： ・哺育児体重の低値傾向

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_0 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 13～60%、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 91）【89（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 21）【66（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。

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

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101）【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 21）【66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】

[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 6～17 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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

（６）神経毒性

[第 197 回調査会時の記載]
事務局より（再掲）:
　第 196 回調査会でのご議論を踏まえ、「（６）神経毒性」の項を新設し、Ozturk ら（2011）と、神経毒性の所見と捉えることが可能であるその他の知見のうち投与量が明確である知見（【補 4 添 04】、【補 4 添 05】、【補 4 添 08】、【補 4 添 10】及び【補 4 添 11】）を、参考資料として追記しました。参考資料とする理由と合わせて、記載案のご確認をお願いいたします。

横平専門委員：
　参考資料の各文献の要約が長文すぎる気がしますが、大きな問題ではないので、このままでも構いません。

近藤専門参考人：
　内容に関しては、特に違和感はありませんでした。

北條専門参考人：
　「アルビノ」は変異（色素欠乏）を示しており、反対語の表現は「有色ラット」と表記します。これに準じると、「アルビノラット」と表記するのが適切です。

友廣専門参考人：
　「アルビノ種ラットで観察された視神経毒性の所見を、視覚系の構造や機能等が異なるヒトへ外挿することが困難であることから」について、視細胞で光を神経信号へ変換し、視神経を介して脳へ伝達する基本的な構造及び機能は哺乳類に共通しているので、構造や機能が全く異なっているという印象を与える原案はやや言い過ぎと考えられます。「視覚系の構造及び機能に多くの種差があり、ヒトへの外挿には困難があることから」とされてはいかがでしょうか。
　なお、北条先生のアルビノラットに対するご指摘は、私も同感です。

中江専門委員：
　参考資料とする理由について、以下の修正案を提案します。
　（修正案）
　　「以下の①の知見は、EFSA が 2022 年に亜硫酸塩等を再評価した際にベンチマークドーズの信頼区間の下限値（BMDL）の設定根拠としている（Ⅳ.

２．（３）欧州における評価　参照）ものである。本専門調査会では、亜硫酸塩等が特定の in vivo 条件下で視神経毒性を示すという点を重要と考えるが、アルビノラットで観察された視神経毒性の所見を、視覚系の構造や機能等が異なるヒトへ外挿することが困難であることから、亜硫酸塩等の NOAEL 等を判断する試験として適さないと判断したため、参考資料として記載する。 　また、以下の②～⑥は、EFSA が①の知見を補足する所見として取り上げている知見のうち、本専門調査会として神経毒性の所見であると判断する知見であるものの、いずれの試験も単用量によるものであるが、亜硫酸塩等の NOAEL を判断できないため、参考資料として記載する。」 （「特定の in vivo 条件下で視神経毒性を示す」は「視神経に対するハザードを持つ」でも良いかもしれません。） 事務局より： 　頂いたご意見を踏まえ、参考資料とする理由を修正しております。中江専門委員から、「いずれの試験も単用量によるものであるが、亜硫酸塩等の NOAEL を判断できないため」と逆接でつなげる案を頂いていますが、過去の評価書を確認したところ、「単用量によるものであり、NOAEL を判断できないため」と順接で記載されていたことから、そのように事務局案も修正しております。ご検討をお願いします。
事務局より： 　第 197 回調査会でのご議論を踏まえ、ADI 設定の要否を第 198 回調査会にてご議論いただく予定です。ADI 設定の方向性によって、視神経毒性の知見の取扱い（参考資料・本資料）や、その理由を修正する可能性があります。（そのため、現時点では、本項の知見の取扱い等のご確認は不要です。）

　以下の①の知見は、EFSA が 2022 年に亜硫酸塩等を再評価した際にベンチマークドーズの信頼区間の下限値（BMDL）の設定根拠としている（Ⅳ．２．（３）欧州における評価　参照）ものである。本専門調査会では、亜硫酸塩等が特定の in vivo 条件下で視神経毒性を示すという点を重要と考えるが、視覚系の構造及び機能に多くの種差があり、アルビノラットで観察された視神経毒性の所見をヒトへ外挿することが困難であることから、亜硫酸塩等の NOAEL 等を判断する試験としては適さないと判断したため、参考資料として記載する。

　また、以下の②～⑥は、EFSA が①の知見を補足する所見として取り上げている知見のうち、本専門調査会として神経毒性の所見であると判断する知見である。いずれの試験も単用量によるものであり、亜硫酸塩等の NOAEL を判断できないため、参考資料として記載する。

参考資料

① ラットの視覚誘発電位に及ぼす影響（Ozturk ら（2011）; EFSA（2022）にて引用）

Wistar ラット（雄、各群 13 匹）に、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を表 40 の用量で蒸留水に溶解したものを 35 日間強制経口投与し、視覚誘発電位（VEP）を測定する試験が実施されている。この試験では、同時に脳及び網膜組織中のチオバルビツール酸反応性物質（TBARS）及び 4-ヒドロキシ-2-ノネナール（4-HNE）の過酸化脂質を測定し、関連性を評価している。

表 40　用量設定

用量設定（mg/kg 体重/日）	0（対照群）	10	100	260
二酸化硫黄(SO_2)として 換算（mg/kg 体重/日）	0	7	67	175

その結果、$Na_2S_2O_5$ の 100 及び 260 mg/kg 群において視覚誘発電位（VEP）の波形の全成分（P_1、N_1、P_2、N_2、P_3）の潜時が、対照群（及び 10 mg/kg 群）と比較して有意に延長した。VEP の波形の振幅には群間で差はみられなかった。

また、二酸化硫黄（SO_2）ばく露の指標である血漿-S-スルホン酸塩や、脂質過酸化の指標である組織中の TBARS 及び 4-HNE のレベルが、被験物質投与群で用量依存的に増加した。以上より、ラットへの $Na_2S_2O_5$ 投与は、用量依存的に脂質過酸化と VEP の潜時延長を引き起こすことが示された。

これらの結果より、著者は、脂質の過酸化が亜硫酸塩の毒性において重要な役割を果たしている可能性があるとしている。(参照102)【追 37】

② ラットの視覚誘発電位に対するα-リポ酸の効果（Derin ら（2009）; EFSA（2022）にて引用）

Wistar ラット（雄、各群 13 匹）を表 41 のように投与群設定し、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を蒸留水に溶解したものを 35 日間強制経口投与した群とα-リポ酸（LA）を併用経口投与した群について、視覚誘発電位（VEP）を測定比較する試験が実施されている。この試験では、同時に脳及び網膜組織中のチオバルビツール酸反応性物質（TBARS）及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性等を測定して、脳と網膜における酸化ストレスを評価することにより LA の保護作用を評価している。

表 41　投与群設定

投与群設定	0（対照群）	$Na_2S_2O_5$ 群	$Na_2S_2O_5$＋LA 群
$Na_2S_2O_5$（mg/kg 体重/日）（二酸化硫黄（SO_2）換算）	0	260（175.21）	260（175.21）
α-リポ酸（LA）注１（mg/kg 体重/日）	0	0	100

注１：コーンオイルに溶解して強制経口投与

その結果、$Na_2S_2O_5$ 群では VEP の潜時が対照群と比較して有意に延長したが、$Na_2S_2O_5$＋LA 群では対照群とほぼ同等の値であった。

また、$Na_2S_2O_5$ 群では網膜と脳の TBARS 値が有意に高く、GPx 活性の大幅な低下を引き起こしたが、$Na_2S_2O_5$＋LA 群では、いずれの値も対照群と有意差はなかった。

著者らは、LA が、脳と網膜における亜硫酸塩誘発の VEP 変化と酸化ストレスからの保護作用を有するとしている。（参照103）【補 4 添 04】

③　ラットの体位性感覚誘発電位等に対するキナクリンの効果（Kencebay ら（2013）; EFSA（2022）にて引用）

Wistar ラット（雄、各群 10 匹）を表 42 のように投与群設定し、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を蒸留水に溶解したものを５週間強制経口投与した群と、遊離脂肪酸を放出する酵素である分泌型ホスホリパーゼ A2（sPLA2）の阻害剤であるキナクリン（SQ）を同時に腹腔内投与した群について、体性感覚誘発電位（SEP）を測定比較する試験が実施されている。この試験では、同時に脳組織中の TBARS 活性を測定し、また、カスパーゼ 3 及び TUNEL 染色によって、脳の体性感覚皮質におけるアポトーシスを評価している。

表 42　投与群設定

投与群設定	対照群（蒸留水）	$Na_2S_2O_5$ 群	$Na_2S_2O_5$＋SQ 群
$Na_2S_2O_5$（mg/kg 体重/日）（二酸化硫黄（SO_2）換算）	0	100（67.3）	100（67.3）
キナクリン（SQ）注１（mg/kg 体重/日）	0	0	10

注１：生理食塩水に溶解して腹腔内投与

その結果、SEP の潜時は $Na_2S_2O_5$ 群で対照群と比較して有意に延長したが、$Na_2S_2O_5$＋SQ 群では対照群と有意差なく同等のレベルであった。脳組織中 TBARS レベルは、$Na_2S_2O_5$ 群では対照群で検出されたレベルよりも有意に高

かったが、$Na_2S_2O_5$＋SQ 群では対照群と有意差なく同等のレベルであった。また、$Na_2S_2O_5$ 群では、脳の体性感覚皮質にアポトーシスに関連するカスパーゼ 3 陽性ニューロン及び TUNEL 陽性細胞が観察されたが、$Na_2S_2O_5$＋SQ 群では観察されなかった。

以上のことから、著者らは、亜硫酸塩によって誘発される SEP 変化、酸化ストレス及びアポトーシスに sPLA2 が関与している可能性があるとしている。（参照104）【補 4 添 05】

④ ラットの学習記憶変化に対するクルクミンの効果（Noorafshan ら（2013）; EFSA（2022）にて引用）

SD ラット（雄、各群 10 匹）を表 43 のように投与群設定し、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を蒸留水に溶解したものを 8 週間強制経口投与した群と、神経保護作用があるとされるクルクミンを併用投与した群について、ラットの学習及び記憶に対するクルクミンの効果を調査している。投与期間終了後に、部分的に餌を付けた 8 方向放射状迷路を用いてラットを試験し、餌のついたアームに一度で到達したときのみを正解とし、平均正解率 80%になるまでに要した合計日数等を評価した。

表 43 投与群設定

投与群設定	対照群（蒸留水）	$Na_2S_2O_5$ 群	$Na_2S_2O_5$+クルクミン群
$Na_2S_2O_5$（mg/kg 体重/日）	0	25	25
クルクミン[注1]（mg/kg 体重/日）	0	0	100

注 1：オリーブオイルに溶解して強制経口投与

その結果、$Na_2S_2O_5$ 群は、習得に要する日数が対照群と比較して有意に長く、習得過程及び保持過程[29]中の正しい選択が対照群と比較して有意に少なく、参照記憶エラー及び作業記憶エラーが対照群と比較して有意に多かった（$p<0.001$）が、クルクミン併用群では対照群と有意な差はなかった。

以上より、著者らは亜硫酸塩等へのばく露がラットの学習及び記憶障害に関与しているとし、クルクミン併用投与が亜硫酸塩投与ラットの学習と記憶において保護的な役割を果たすと考察している。（参照105）【補 4 添 08】

⑤ ラットの小脳深部核構造変化に対するクルクミンの効果（Karmifar ら

[29] 習得過程（平均正解率 80%になるまでに要した期間）の 10 日後、ラットの記憶保持を評価した過程。

（2014）; EFSA（2022）にて引用）

SD ラット（雄、各群 6 匹）を表 44 のように投与群設定し、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を蒸留水に溶解したものを８週間強制経口投与した群と、クルクミンを併用投与した群について、ラットの小脳の構造変化に対するクルクミンの保護的役割の可能性を調査した。8 週間の投与終了後に、右小脳半球を摘出し、薄切切片にクレシルバイオレットで染色した標本について、深部小脳核の総体積及び総ニューロン数を、それぞれ Cavalieri 法と光学解剖法を用いて推定し、立体学的に評価した。

表 44　投与群設定

投与群設定	対照群（蒸留水）	$Na_2S_2O_5$ 群	$Na_2S_2O_5$＋クルクミン群
$Na_2S_2O_5$（mg/kg 体重/日）	0	25	25
クルクミン[注1]（mg/kg 体重/日）	0	0	100

注１：オリーブオイルに溶解して強制経口投与

その結果、$Na_2S_2O_5$ 群ラットの深部小脳核の総体積及び総ニューロン数は、対照群と比較して、それぞれ 20%と 16%減少していた（P<0.04）。一方、$Na_2S_2O_5$＋クルクミン群ラットでは、深部小脳核の総体積及びニューロン数のいずれにおいても対照群との間に有意な変化は観察されなかった。

以上より、著者らは亜硫酸塩のばく露がラットの深部小脳核に構造変化を誘発し、クルクミン併用投与によってこれらの構造変化を防ぐことができると結論している。（参照106）【補 4 添 10】

⑥　ラットの内側前頭前野構造変化に対するクルクミンの効果（Noorafshan ら（2015）; EFSA（2022）にて引用）

SD ラット（雄、各群 6 匹）を表 45 のように投与群設定し、メタ重亜硫酸ナトリウム（$Na_2S_2O_5$）を蒸留水に溶解したものを８週間強制経口投与した群と、クルクミンを併用投与した群について、ラットの内側前頭前野（mPFC）の構造変化に対するクルクミンの保護的役割の可能性を調査した。8 週間の投与終了後に、右脳半球を摘出し、薄切切片にクレシルバイオレットで染色した標本について、mPFC の総体積とニューロン数、グリア細胞数を、それぞれ Cavalieri 法と光学解剖法を用いて推定し、立体学的に評価した。また、ランダム切片の作成によって樹状突起の長さを推定した。

表 45　投与群設定

投与群設定	対照群（蒸留水）	$Na_2S_2O_5$群	$Na_2S_2O_5$＋クルクミン群
$Na_2S_2O_5$（mg/kg 体重/日）	0	25	25
クルクミン[注1]（mg/kg 体重/日）	0	0	100

注１：オリーブオイルに溶解して強制経口投与

その結果、$Na_2S_2O_5$群では、対照群と比較して mPFC の体積減少（~8%）、ニューロン数の減少（~15%）、及びグリアの数の減少（~14%）が有意に認められた（$P<0.005$）。さらに、同群では、ニューロンあたりの樹状突起の長さの減少（約 10%）及びニューロンあたりの総スパイン数の減少（約 25%）が有意に認められた（$P<0.005$）。一方、クルクミン併用投与群ではこれらの変化は明らかでなかった。以上より、著者らは亜硫酸塩のばく露がラットの mPFC の構造変化を誘発し、クルクミン併用投与がこれらの構造変化に対して保護的な役割を果たしたと結論している。（参照107）【補 4 添 11】

（７）毒性のまとめ

[第 197 回調査会時の記載]
事務局より：
　まとめの記載順が各項の順になるよう、発がん性についての記載の位置を修正しました。
　また、神経毒性の所見と捉えられる複数の知見を（６）神経毒性の項に追記しましたが、これらは参考資料としての取扱いであることから、第 196 回調査会でのご議論を踏まえ本まとめには追記をしておりません。上記方針で宜しいか、ご確認をお願いします。

横平専門委員：
　大部分に同意します。
　毒性のまとめには、神経毒性に関する言及があった方が良いと思いますので、「以上のことから、」の前に、以下を加えることでいかがでしょうか。
　（追記案）
　「神経毒性について、本専門調査会では、ラットで観察された視神経毒性の所見を、ヒトへ外挿することが困難であることから、亜硫酸塩等の NOAEL 等を判断する試験としては適さないと判断した。また、不可逆的な視神経毒性の誘発には、今回の毒性のまとめとして結論する NOAEL よりも極めて高

い用量が必要であると推測された。」

中江専門委員：

横平専門委員のお考えに基本的に賛成で、文言挿入の位置も横平専門委員と同じですが、少し違う文言を提案します。

（追記案）

「神経毒性については、アルビノラットで観察された視神経毒性など一定のハザードの存在が示されたが、ヒトへの外挿が困難であることなどから、亜硫酸塩等の NAOEL 等の判断に用いることができないと判断した。」

事務局より：

頂いたご意見を踏まえ、毒性のまとめに、神経毒性に関する追記案を作成しました（前半：中江専門委員、後半：横平専門委員のご意見を合わせる形で案を作成しています)。ご確認をお願いします。

なお、前述の参考資料とする理由においては、横平専門委員からご提示いただいた「不可逆的な視神経毒性の誘発には、今回の毒性のまとめとして結論する NOAEL よりも極めて高い用量が必要であると推測された。」という内容は記載していないため、参考資料とする理由にも記載すべきか等、ご検討をお願いします。

横平専門委員：

神経毒性の結論に関する私の文案に中江先生が加筆いただき、事務局修正をいただいたと思います。さらに詳細かつ文章としても整った記載であり、大変良くなっていると思います。現行案に賛成です。

事務局より：

第 197 回調査会でのご議論を踏まえ、視神経毒性部分の記載について、「また、不可逆的な～」の一文は削除しております。また、「NOAEL 等の判断に用いることはできない」→「NOAEL 等の判断に用いることは適切でない」と修正しています。以上の修正について、ご確認をお願いします。

なお、ADI 設定の要否を第 198 回調査会にてご議論いただく予定であり、ADI 設定の方向性によって、視神経毒性部分の記載をさらに修正する可能性があります。（そのため、現時点では、本項の上記修正内容以外のご確認は不要です）

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。

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。

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。

神経毒性については、アルビノラットで観察された視神経毒性など一定のハザードの存在が示されたが、ヒトへの外挿が困難であることなどから、亜硫酸塩等の NOAEL 等の判断に用いることは適切でない~~ができない~~と判断した。~~また、不可逆的な視神経毒性の誘発には、今回の毒性のまとめとして結論する NOAEL よりも極めて高い用量が必要であると推測された。~~

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。

[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。

高須専門委員：
　現行の記載内容で同意いたします。

３．ヒトにおける知見

[第 189 回調査会時の記載]
事務局より：
　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。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 188 回調査会でのご議論を踏まえ、補足資料の提出を求めていたところ、要請者より府食第 584 号への回答書【補 3】及び補足資料【補 3 添 01～補 3 添 36】の提出がありました。
　今回、要請者から提出があった府食第 584 号への回答書【補 3】中の照会事項１の知見のうち、回答として提出された以下の知見を確認し、食品添加物としての症例報告である宮澤ら（2018）【補 3 添 01】及び亜硫酸塩過敏性を有すると特徴付けられた喘息患者の発生頻度の報告である Gunnison（1987）【補 3 添 21】の知見を評価書案中に記載しました。

＜要請者提出資料＞
　○日本におけるアレルギー反応の報告及びアレルギー反応の発生頻度に関する報告として提出された文献

・宮澤ら（2018）【補 3 添 01】、金子（2016）【補 3 添 02】

○アレルギー性疾患患者等における症状の増悪等に関する報告として提出された文献

・西條ら（2003）【補 3 添 06】

○日本以外における亜硫酸塩等によるアレルギー反応の発生頻度に関する報告として提出された文献

・Garcia-Gavin（2012）【補 3 添 20】、Gunnison（1987）【補 3 添 21】

宮澤ら（2018）【補 3 添 01】及び Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見の記載案をそれぞれ３．（２）②（P.127）及び⑩（P.129）に作成したため、ご確認をお願いします。

また、宮澤ら（2018）【補 3 添 01】及び Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見以外に、要請者から提出された補足資料【補3 添01～補3 添36】の中で評価書への記載が必要な知見がないかご確認をお願いいたします。記載が必要なものについては、知見の取扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）についても、ご検討をお願いします。

片桐専門委員：

新規に３（１）、３（２）へ追加いただいた記載について、メカニズム、有病率等の記載が追加されており内容としては特に異論ございません。

朝倉専門委員：

【補 3】について確認したところ、アレルギーの有病率に関連する記述のあった文献は以下の通りでした。

・【補 3　添 01】（宮澤）：症例報告（ワインの摂取後のアナフィラキシー）。2018 年の論文だが、その時点で分かった範囲で、亜硫酸塩が原因と特定されたアナフィラキシーは日本で 5 例、海外で 10 例と記述あり。
・【補 3　添 02】（金子）：食品添加物全般の話として、それを原因とするアレルギーの出現頻度は 0.01-0.23%（英国）、アトピー性素因を有する集団で 2-7%（オランダ）と記述あり。
・【補 3　添 04】（中條）：症例報告（局所麻酔中のアナフィラキシー）。1988 年の論文だが、海外の文献を引用して、「酸性亜硫酸塩によるアレルギー反応は現在まで 32 例報告されている」とある。
・【補 3　添 07】（羽野）：症例報告（亜硫酸塩を含む昇圧剤によるアナフィラキシー）。「亜硫酸塩過敏症の正確な有病率は不明であるが、喘息患者は治療薬に含まれる亜硫酸塩に感作する機会が多いため、その有病率は 3～10%であると報告されている。」との記述あり。
・【補 3　添 08】（田畑）：症例報告（局所麻酔薬によるアナフィラキシー）。2013 年の報告だが、「ピロ亜硫酸ナトリウムが局所麻酔薬アレルギーのアレルゲンとされた本邦での報告は、渉猟しえた範囲では自験例を除き 4 例であった。」との記述あり。
・【補 3　添 14】（Tsevat）：Allergy to sulfate preservatives is common among asthmatics-as many as 5% to 11% are sulfate-sensitive. と記述あり。
・【補 3　添 16（Cifuentes）：Sulfates have been reported to precipitate attacks in 3-10% of subjects with bronchial athma.と記述あり。
・【補 3　添 18】（Robert）：203 名の気管支喘息患者にピロ亜硫酸カリウムのカプセルを経口投与し、その後の肺機能検査結果の変化を確認した研究。3.9%が同物質への高感受性者と推定されたとしている。ただし、ステロイド依存性気管支喘息の者の割合が多い集団であったため、一般的な気管支喘息の集団を対象とした場合は、有病率は低い可能性があるとしている。

【補 3　添 18】（Robert）については、負荷試験の結果ですが、喘息患者におけるピロ亜硫酸カリウムに対する高感受性者の割合を推定しており、３．（２）に含めて良いのではないかと考えます。

澤田専門委員：
追加した、レビューGunnison ら（1987）【補 3 添 21】に、本文の記述があることを確認しましたが、EFSA で引用されているので、この内容で引用されているのであれば、この記述でいいのかもしれないですが、反応の種類が記載されていないので、追加するのが適切でしょうか。

また、朝倉先生のコメントの有病率の記述に加えて、以下に記述がありました。有病率の記述が必要であれば、元の文献の、Willis (1984)、Simon (1982)を確認して入れるのがいいかと思います。(Vally 2009【補 3 添 16】は、Vally 2012【追 40】と数値が同じでしたので、追記は不要かと思いました。）
Riggs ら【補 3 添 12】に以下の 2 か所の記述がありました。Simon RA, 1982:69:118 は、Schwartz ら（1984）【補 3 添 19】及び Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】でも引用有。

＜Riggs ら【補 3 添 12】の該当記載＞
・Although the exact incidence of MBS hypersensitivity is not known, it is believed that 5% of the 9 million asthmatics in the US may be sulfite-sensitive.
(15. Willis FDA Drug Bulletin 1984;14:24)

・Another study suggests that even asthmatics without a food history suggestive of MBS sensitivity might be at risk, of 61 patients given an oral challenge with MBS capsules, five (8,2%) reacted with a decrease in FEV_1 of 25 % or more.
(16. Simon RA, J Allergy Clin Immunol 1982;69:118)

Vally 2009【補 3 添 16】に以下の記述がありました。

＜Vally 2009【補 3 添 16】の該当記載＞
・Sulfites have been reported to precipitate attacks in 3－10% of subjects with bronchial asthma.
(9. Vally Clin Exp Allergy 2009;39:1643-51.)

事務局より：
澤田専門委員からいただいたご意見中の「反応の種類が記載されていないので、追加するのが適切でしょうか。」について、「反応の種類」とは、亜硫酸塩過敏症によって起こる症状の種類（たとえば、EFV_1 の低下など）を記載すべきというご意見でしょうか。
また、EFSA（2022）を改めて確認したところ、Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見は引用されておらず、同一著者の別の文献であったため、Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見が、EFSA（2022）で引用されている旨の記載は削除しました。

澤田専門委員：
レビューをどこまで拾うか、ですが、私は元の論文に戻ることができれば、重複して過大評価となることを避けるため、レビューを必要以上に記載する必要がないような気がしています。
そのため、今回、Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見から EFSA（2022）で引用されている旨の記載を削除する対応であるなら、Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】の知見は、載せる必要もない気がしています。これまでの評価にレビューは全て載せていたのであれば、これまでの方針にしたがいます。

レビューを記述する場合には、起こる症状の種類を記述した方がいいと思いますが、今回の Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】のレビューからはそれがどれに当たるかが、該当箇所に引用文献もないためわかりません。
そのため、元にも戻れない曖昧な記述をするよりも、削除で良いのではないかな、というの

が、個人的な意見です。

事務局より：
　ご意見を踏まえて、以下のとおり修正しました。ご確認をお願いします。
1）Robert ら【補 3 添 18】の知見を３．（２）⑤に追記しました。記載案のご確認をお願いします。
2）Riggs ら【補 3 添 12】で引用されている Willis（1984）及び Simon（1982）【補 3 添 26】の知見を３．（２）に追記しました。
・Willis（1984）【追 42】の知見について、３．（２）⑨に記載案を作成したので、ご確認をお願いします。
・Simon（1982）【補 3 添 26】は原著未確認であり、abstract のみしか確認できません。本知見の評価書への記載の有無についてご検討ください。評価書へ記載する場合、３．（２）④に記載案を作成したので、ご確認をお願いします。
3）Gunnison ら（1987）【補 3 添 21】（３．（２）⑩）の知見は、本知見の評価書から削除することで良いかご検討ください。

朝倉専門委員：
1）３．（２）⑤Robert ら【補 3 添 18】の知見（P.128）の記述は、以下のようにした方が良いと思います。
・4 段落目　喘息患者における→喘息患者全体における
・5 段落目　結論付けられる→結論付けた
2）３．（２）⑨Willis（1984）【追 42】の知見（P.129）の記述は、以下のようにした方が良いと思います。
・米国 900 万人のうち→米国の 900 万人の気管支喘息の者のうち
　３．（２）④Simon（1982）【補 3 添 26】の知見（P.128）は、おそらく学会発表と思われます。削除で良いと思われます。
3）要請者から提出された資料は原則載せる、といったきまりがないようであれば、削除で良いと思います。

[第 196 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、要請者から提出されていた、又は EFSA（2022）で引用されていた亜硫酸塩等によるアレルギー反応の報告等の知見のうち、記載しないこととなった、３．（２）④Simon（1982）と３．（２）⑩Gunnison ら（1987）を削除しました。

朝倉専門委員：
　確認しました。良いと思います。

澤田専門委員：
　確認しました。良いと思います。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、EFSA（2022）【追 35】が引用している 4.5.2.6. Hypersensitivity and intolerance のヒトにおける知見の資料について提出を求めていたところ、要請者より府食第 714 号への回答書【補 4】の提出がありました。今回、要請者から提出があった府食第 714 号への回答書【補 4】中の 6 つのヒトにおける知見（Fine ら（1987）【補 4 添 16】、Andersson ら（2006）【補 4 添 17】、Wuthrich（2018）【補 4 添 18】、Nadel ら（1965）【補 4 添 19】、Van Schoor ら（2000）【補 4 添 20】、Skypala（2015）【補 4 添 21】）について、評価書への記載の記載の要否についてご検討をお願いします。

朝倉専門委員：

＜Fine ら（1987）【補 4 添 16】＞
95% 亜硫酸塩 pH 9 溶液、80%重亜硫酸塩 pH6.6 溶液、99%重亜硫酸塩 pH4 溶液を 10 名の喘息患者に吸入させて気管支収縮反応の有無を見た研究である。食品としての摂取ではなく、溶液を直接気管支に作用させたときの反応を見ており、評価書への記載の必要性は低いと考える。

＜Andersson ら（2006）【補 4 添 17】＞
二酸化硫黄（SO_2）やその他の刺激性ガスへの職業性曝露の、気管支喘息発症への影響を見た retrospective cohort 研究である。ばく露は吸入であり、評価書への記載の必要性は低いと考える。

＜Wuthrich（2018）【補 4 添 18】＞
ワインに対する不耐症やアレルギーについてまとめた総説。亜硫酸塩による気管支攣縮やアレルギー反応についても項を設けて述べているが、具体的な発症頻度などの情報は無い。説明に必要であれば引用する程度で良いと考えられる。亜硫酸塩による気管支攣縮は、胃で産生される二酸化硫黄が気道の刺激受容体に作用するために起こることが多く、真の亜硫酸塩アレルギーは稀だとの記述あり。

＜Nadel ら（1965）【補 4 添 19】＞
7 人のヒトを対象に、二酸化硫黄を吸入ばく露させた研究。1965 年公表の論文で気道の抵抗性の測定法などが不明確であること、吸入ばく露であることより、評価書への記載の必要性は非常に低いと考える。

＜Van Schoor ら（2000）【補 4 添 20】＞
喘息の気道過敏性に間接的に関わる因子として、ピロ亜硫酸ナトリウムおよび二酸化硫黄について触れている。これらの物質に経気道的にばく露した時の生理的な変化や作用機序が詳細に記述されており、そういった記述が必要であれば引用する程度で良いと考えられる。

＜Skypala（2015）【補 4 添 21】＞
経口摂取した亜硫酸塩の健康影響に関する総説論文。気管支喘息患者のうち 3-10%が、亜硫酸塩への経口ばく露によって（喘息）症状を経験するとの記述がある一方で、ワインを原因とする気管支喘息を起こす患者のうち、ワイン中の亜硫酸塩添加物に反応して喘息を起こす患者は 16%であったとの記述があり、この部分は必要であれば評価書中に引用することも検討できる。Skypala（2015）【補 4 添 21】で引用されている文献 5、文献 29 は原本を確認し、評価書中に引用できる可能性がある。

澤田専門委員：
＜Fine ら（1987）【補 4 添 16】＞
第 189 回調査会の評価書案（亜硫酸塩等）の２３ページに、「・・・は、肺からの吸入投与の特徴を示した知見であるが、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入される可能性があることから、参考資料とした」とありますので、参考資料でもいいかもしれません。

＜Andersson ら（2006）【補 4 添 17】＞
Fine ら（1987）【補 4 添 16】とは異なり、吸入の曝露であっても、職業性曝露なので、今回の評価書への記載の必要性は私も低いと考えます。

＜Wuthrich（2018）【補 4 添 18】＞
朝倉先生のご意見に賛成です。説明に必要であれば総説として引用する程度でいいと思います。

＜Nadel ら（1965）【補 4 添 19】＞
朝倉先生のご意見に賛成です。加えて、二酸化硫黄と吸入ばく露させたあとの気管支収縮に対する硫酸アトロピンの影響の研究のため、「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入される可能性がある」の範囲を超えていると考えますので、記載は必要ないと思います。

＜Van Schoor ら（2000）【補 4 添 20】＞
朝倉先生のご意見に賛成です。記述が必要であれば総説として引用する程度で良いと思います。

＜Skypala（2015）【補 4 添 21】＞
朝倉先生のコメントに加えて、「Taylor らは、メタ重亜硫酸カリウムをカプセル化した亜硫酸塩の使用によって亜硫酸塩感受性が確認されていた 8 人の被験者を対象に、亜硫酸塩を多く含むことが知られている食品（レタス、乾燥ジャガイモ、エビ、干しアプリコット、白ブドウジュース）を用いて二重盲検プラセボ対照食品チャレンジ（DBPCFC）を実施した。4 人の患者はどの食品にも反応せず、4 人は亜硫酸塩レタスに反応し、他の食品に対する反応の程度はさまざまであった。」も原本 Ref28 を確認し、引用できる可能性あるかと思いましたが、対象が、「亜硫酸塩感受性が確認されていた 8 人の被験者を対象」であるため、参考でもいいかもしれません。原本のアブストラクトを見る限り、以下のようです（原本は見ることができていません）「亜硫酸塩感受性が確認されていた 8 人の被験者を対象に対して行った二重盲検プラセボ対照食品チャレンジ（DBPCFC）の反応は一貫しておらず、この研究では亜硫酸塩に敏感な喘息患者が亜硫酸塩食品を摂取しても必ずしも反応するとは限らないと結論された。」というような内容の参考でもいいかもしれません。

事務局より：
ご意見を踏まえ、評価書には Fine ら（1987）【補 4 添 16】、Wuthrich（2018）【補 4 添 18】及び Van Schoor ら（2000）【補 4 添 20】の知見をそれぞれ（１）（P.125）、（２）（P.130）及び（２）（P.129）に記載しました。
また、ご意見を踏まえ、Skypala（2015）【補 4 添 21】については、引用されている Vally ら（2012）（参照 142）【追 40】及び Taylor（1988）（参照 131）【追 41】の知見をそれぞれ（２）（P.129）及び（１）（P.126）に記載しました。なお、Skypala（2015）【補 4 添 21】で文献 29 として引用されている Vally ら（2001）の知見は、表 46 で既に記載をしている Vally 及び Thompson（2001）【亜硫酸水素アンモニウム水 106】と同一の知見です。
各知見（【補 4 添 16】～【補 4 添 21】、【追 40】、【追 41】）の評価書への記載の要否及びその取扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）について、本文中の記載のとおりで良いかご確認をお願いいたします。また、記載案についてもあわせてご確認をお願いします。

片桐専門委員（再掲）：
新規に３（１）、３（２）へ追加いただいた記載について、メカニズム、有病率等の記載が追加されており内容としては特に異論ございません。

朝倉専門委員：
記載内容・取り扱いは良いと思うのですが、３．（２）症例報告等　の項の①～⑪の順番がバラバラ（さまざまな形の論文が混じっている）で分かりにくいです。症例報告　多量摂取試験　観察研究/横断研究　レビューの順番で、似たような形態の論文をまとめてはいかがでしょうか。また、1 つ目のお尋ねに対し追加をご提案した「【補 3　添 18】（Robert）」については、観察研究/横断研究/負荷試験　として追加をしても良いと思います。「【補 3　添 18】（Robert）」は３．（１）の経口負荷試験のところに追加するべきかどうか迷うところですが単に症状出現を確認するのではなく、有病率の推定を行っているので、３．（２）に加えたほうが良いと判断しました。

澤田専門委員：
　朝倉先生のまとめの方針に異論ありません。
Robert ら【補 3 添 18】についても、３（１）に記載かと思いましたが、朝倉先生のご意見の３（２）に加えることで異論ありません。

事務局より：
　ご意見を踏まえて、３．（２）の知見を症例報告、多量摂取試験、観察研究/横断研究、レビューの順番で記載するように修正しました。また、Robert ら【補 3 添 18】の知見については、観察研究/横断研究/負荷試験とした上で、３．（２）⑤に追記しました。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：
　ヒト知見のところ、評価書案の 130 ページについてです。
④ 観察研究/横断研究/負荷試験（Simon ら（1982））（原著未確認））
⑤ 観察研究/横断研究/負荷試験（Robert ら（1986））
のところは、
④ 負荷試験（Simon ら（1982））（原著未確認））
⑤ 負荷試験（Robert ら（1986））
としてください。
　イメージとしては、「観察研究/横断研究/負荷試験」の中に④～⑦が含まれると思っていたのですが、現在のような書き方にして頂く方が研究デザインについて誤りなく理解ができると思います。ですので、④、⑤についても、その研究のデザインをピンポイントで上記のように示していただければと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、Simon ら（1982）【補 3 添 26】及び Robert ら（1986）【補 3 添 18】４の知見の見出しを修正しました。

1

[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。

[第195回調査会にて確認済み]
事務局より：
　前回調査会までにご確認いただいたので、青字・緑字部分は黒字にしました。

[第196回調査時の記載]
森田専門委員：
　ヒトにおける知見の項立てについて、（１）アレルゲン性（２）症例報告等という分け方は、違和感があります。症例報告等部分もほぼアレルギー反応の報告であると思われます。
　また、（１）の中に負荷試験があり、（２）にも、③多量摂取試験、⑤負荷試験があり、こちらもどのような分類で、このようなタイトルおよび分類（症例報告等）になっているのかが不明です。
　提案ですが、まず、（１）アレルゲン性の所で、①経口負荷試験（亜硫酸水素アンモニウム水の添加物評価書によるもの）（表４０のもの）→（２）⑤の負荷試験（ピロ亜硫酸カリウム）→（２）③も負荷試験であればこれを載せる。そのあと、観察研究、横断研究、症例報告などが続き、最後にレビュー、そして、参考資料とするのが良いかと思います。
　（２）③など、アレルゲン性が主症候の原因ではないと考えられるのであれば、（１）アレルゲン性（２）その他の症状（病態）、などという章立ても可能だと考えます。
　ただ、全体的な流れからは、（１）アレルゲン性等（２）ヒト知見のまとめとしてもよいかと思われました。

朝倉専門委員：
　（２）症例報告等の⑤負荷試験（Robertら）については、表40にまとめてしまうと、有病率（出現率）の情報が消えてしまいます。そこは残しておいた方が良いと思います。
　また、今回、アレルギーの出現率を確認したいという意図があって情報を追加していただいた経緯もあり、出現率を一覧しやすいような書き方の方が良いように思います。

ということで、今のままの順序で良いように思いました。
（しかし、表40の後に、表40には加えない形でそのまま移動しても研究の方法の一致という点ではおかしくはありません。）

澤田専門委員：
まず区分けの定義として、以下だと思いました。
（１）アレルゲン性①経口負荷試験
→こちらは、アレルギー性疾患患者を対象とした経口負荷試験
（２）症例報告等
→こちらは、基礎疾患がない、または、用量が決められていない経口負荷試験
という区分けなのかと思いました。
そうだとすると、下記の（２）症例報告等、における、⑤Robertだけが異質であるという意見に戻ります。
①症例報告（Tsevatら）、②症例報告（宮澤ら）
：①は、慢性のステロイド依存性喘息患者という基礎疾患があり、（１）に入りそうだが、白ワインを飲んだ結果に行った（経口負荷試験ではない）症例報告
②は、既往歴があるので、（１）に入りそうだが、経口負荷試験ではないので症例報告
③多量摂取試験（Rost 及び…）
：③は健常人なので（１）に入らない（認識は合っていますか？）
④なし（削除されているので、番号の見直し必要）
⑤負荷試験（Robertら）
：喘息患者への用量が設定された経口負荷試験のようになりますので、（１）でいいのかもしれません、と思え、森田先生のご指摘になると思います。

ただ、朝倉先生のご指摘の通り、有病率を残すことにも大きな意味があります。そのため、以下提案です。

提案その１．
まず、
（１）アレルゲン性①経口負荷試験に、⑤負荷試験（Robertら）を含む。
次に、
（２）症例報告等の説明（冒頭に）、以下の下線部を追記。（または、添加物評価書に記載されている、（１）アレルゲン性、（２）症例報告等、の分類の定義を記載してはどうでしょうか。）
例：添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、<u>対象者の基礎疾患が明確でない、または、経口負荷試験ではない、</u>亜硫酸塩等を被験物質とした症例報告書等に関する知見が検討されており…
その上で、
（２）症例報告等に、⑤負荷試験（Robertら）は含み、再掲、とする。

提案その２．（はじめは提案１と同じです）
まず、
（１）アレルゲン性①経口負荷試験に、⑤負荷試験（Robertら）を含む。
次に、
（２）症例報告等の説明（冒頭に）、以下の下線部を追記。（または、添加物評価書に記載されている、（１）アレルゲン性、（２）症例報告等、の分類の定義を記載してはどうでしょうか。）
例：添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」において、<u>対象者の基礎疾患が明確でない、または、経口負荷試験ではない、</u>亜硫酸塩等を被験物質とした症例報告書等に関する知見が検討されており…
（↑ここまで提案その１と同じ）

とし、①症例報告（Tsevatら）、②症例報告（宮澤ら）、③多量摂取試験（Rost 及び…）のみの記述とする。
次に、以下として区分けをもう一つ作るのはどうでしょうか。
（３）有病率（出現率）の報告等とし、そこに⑤Robertらは、再掲として記載。⑥以降は、有病率の記載のため、そのまま記載

まとめ方としては、森田先生の案にも類似しています。

[第 197 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 196 回調査会でのご議論を踏まえ、以下の三点についてご確認、ご検討ください。
・経口負荷試験（Robert ら（1986)）の記載位置等について
頂いたご意見を踏まえ、経口負荷試験（Robert ら（1986)）を（１）の項に移動させる案を作成しております。その際に、①の表 46 に入れ込む形ではなく、②として項を新設し（P.124）、①②の知見に関する説明をまとめて（１）の見出しの直下に追記しています。Robert ら（1986）の記載位置移動に係る修正について、問題ないかご確認ください。
・（１）の見出しについて
（１）の見出しは、本項内に記載の知見について正確に表現する目的で、「アレルギー性疾患患者等を対象とした経口負荷試験」と修正しています。ご確認をお願いします。
・「（２）症例報告等」の見出しの説明（P.126）について
澤田専門委員から頂いたご意見（P112～枠囲み）等を参照し、本説明に追記を行いました。なお、上述のとおり（１）アレルゲン性の項に Robert ら（1986）を移動させており、（２）症例報告等においても再掲の必要があるか、ご検討をお願いします。

澤田専門委員：
一点目と二点目について、問題ないと思います。
三点目について、①②④⑤は経口負荷試験ではない、③は健常人と記載されている、と思いますので、「対象者の基礎疾患が明確でない、又は、」よりは、「健常人、又は、」の方がいいかもしれません。また、⑥以降はレビューなので、「今般新たに②、③、⑥、⑦、⑧、⑩、及び⑪の知見が報告されている。」を、「今般新たに②、③、⑥、⑦、⑧、⑩、及び⑪のレビューを含む知見が報告されている。」とするのはいかがでしょうか。

事務局より：
澤田専門委員からのご指摘を踏まえ、（２）症例報告等の見出しの説明を修正いたしました。

朝倉専門委員：
良いと思います。Robert ら（1986）の再掲については、現在の整理方法で分かりやすいので不要と思います。

片桐専門委員：
見出し、移動ともに異論ありません。Robert ら（1986）の再掲の必要はなしで同意します。

1

事務局より：
第 197 回調査会でのご議論を踏まえ、（１）の見出しにおける Botey ら（1987）の説明を追加し、知見の記載位置は表 46 内の最後段とする修正を行いました。ご確認をお願いします。
また、ヒト知見ご担当の朝倉専門委員・澤田専門委員に表 46 の各知見を再精査

いただき、記載の修正が必要だとご意見いただいた箇所を修正していますので、あわせてご確認をお願いします。

（１）アレルギー性疾患患者等を対象とした経口負荷試験

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試験の結果、症状等が報告されている試験結果は①の表 46 のとおりである（参照108）【追 7】。ただし、このうち、Botey ら（1987）は、未成年者を対象とした試験として今般新たに報告された知見である。

また、今般新たに報告された②の知見では、喘息患者を対象としたピロ亜硫酸カリウムに関する経口負荷試験の結果、症状等と有病率が報告されている。

①　試験結果一覧

[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 46 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。

表 46　経口負荷試験の結果

対象者（基礎疾患等)	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
50 歳男性（亜硫酸を含むサラダの摂取後に全身性のアレルギー反応）	亜硫酸水素ナトリウム	10 mg（単回）	紅斑、痒み、悪心、熱感、咳、喉の圧迫感	Prenner 及び Stevens（1976）；JECFA（1987）にて引用（参照109、

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				89）【106（亜硫酸水素アンモニウム水90）、116（亜硫酸水素アンモニウム水24）】
13～64 歳男性 3 人、女性 5 人（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	25 mg（単回）（二酸化硫黄として）	一秒量（FEV_1）の低下（12%以上）	Freedman（1977）；JECFA（1987）にて引用（参照 110、89）【100（亜硫酸水素アンモニウム水91）、116（亜硫酸水素アンモニウム水24）】
67 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	不明	気管支痙攣	Baker ら（1981）；JECFA（1987）にて引用（参照111、89）【亜硫酸水素アンモニウム水 92、116（亜硫酸水素アンモニウム水 24）】
23 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	500 mg（単回）	最大呼吸流量の低下（440 L/min から 100 L/min）	
27～65 歳白人女性 4 人（喘息）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25 及び 50 mg（30 分間隔投与）	喘息様症状、FEV_1 の低下（34～49%）	Stevenson 及び Simon（1981）；JECFA（1987）にて引用（参照112、89）【亜硫酸水素アンモニウム水 93、116（亜硫酸水素アンモニウム水 24）】
24 歳男性（季節性アレルギー性鼻炎）	ピロ亜硫酸塩	10 mg、25 mg、50 mg、（計 3 回）	消化管異常、立ちくらみ、血圧低下	Schwartz（1983）（参照 113）【亜硫酸水素アンモニウム水 94】
34 歳女性（妊娠中にめまい、吐き気等の食物アレルギー）			吐き気、立ちくらみ、脱力感、めまい、血圧低下	

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
25～59 歳男性 12 人（特発性アナフィラキシー）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、5、10、25、50、100 及び 200 mg（15 分間隔投与）	非特異的な刺激症状と自覚症状	Sonin 及び Patterson（1985）（参照 114）【亜硫酸水素アンモニウム水 95】
22～55 歳女性 3 人（喘息）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25、及び 50 mg（20 分間隔投与）	FEV_1 の低下（38%～65%）、喉及び胸部の圧迫感、呼吸困難、喘鳴、空咳、頭痛、発赤、鼻漏、流涙、鼻結膜炎	Yang ら（1986）（参照 115）【亜硫酸水素アンモニウム水 96】
38 歳女性（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	不明	気道狭窄	Acosta ら（1989）；EFSA（2016）にて引用（参照 116、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 97、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】
27～46~~0~~歳男性 6~~2~~人、女性 7~~4~~人（亜硫酸塩等過敏症~~慢性喘息~~）	ピロ亜硫酸カリウム	1、5、10、25、50、100 及び 200 mg（20 分間隔投与）	FEV_1 の低下（20%以上）	Sprenger ら（1989）（参照 117）【亜硫酸水素アンモニウム水 98】
34 歳コーカソイド女性（アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ症、再発性副鼻腔炎）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、5、10、25、50、100 及び 200 mg	鼻うっ血、鼻漏、顔、唇及び眼周囲組織の腫脹、蕁麻疹	Sokol 及び Hydick（1990）（参照 118）【亜硫酸水素アンモニウム水 99】
22 歳女性（季節性鼻結膜）	ピロ亜硫酸カリウム	25 mg（単回）	蕁麻疹、鼻の痒み、鼻漏、発声困難	Belchi-Hernandez ら（1993）；EFSA（2016）にて引用（参照 119、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 100、66

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				(亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
36 歳女性（喘息、鼻炎）	ピロ亜硫酸ナトリウム	25 mg（単回）	FEV_1 の低下（24%）	Wuthrich（1993a）；EFSA（2016）にて引用（参照 120、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 101、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
37 歳男性（再発性の急性蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難）	ピロ亜硫酸ナトリウム	50 mg（単回）	蕁麻疹	
47 歳男性（再発性の急性蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難）	ピロ亜硫酸ナトリウム	50 mg（単回）	蕁麻疹	Wuthrich ら（1993b）（参照 121）【亜硫酸水素アンモニウム水 102】
12-23 歳男性 10 人、女性 8 人（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	1、10、25、50、75、100 及び 150 mg（10 分間隔投与）	FEV_1 の低下（20%）	Gastaminza ら（1995）；EFSA（2016）にて引用（参照 122、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 103、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
25 歳白人男性（ワイン等の摂取後に紅斑性皮疹等の症状）	ピロ亜硫酸ナトリウム	10 mg（単回）	顔面に痒みを伴う紅斑性皮疹及び腫脹	Gall ら（1996）；EFSA（2016）にて引用（参照 123、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 104、66 (亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
53 歳女性（点眼薬による眼周囲の紅斑性浮腫）	亜硫酸水素ナトリウム	200 mg（単回）	眼周囲の紅斑性浮腫	Park and Nahm（1996）（参照 124）【亜硫酸水素アンモニウム水

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
				105】
~~2～6 歳小児（女子 6 人、男子 2 人）（亜硫酸塩にアレルギーの既往又は疑い）~~	~~亜硫酸水素ナトリウム~~	~~5 mg 投与。症状出なければ 1 時間後 25 mg 投与。~~	~~全例で蕁麻疹。うち 1 例は血管浮腫を伴う。~~	~~Botey ら（1987）；JECFA（1999）にて引用（125、98）【101、117（亜硫酸水素アンモニウム水 26)】~~
24～31 歳女性 4 人（喘息）	ピロ亜硫酸ナトリウム	45 mg（単回）注）	FEV_1 の低下（15%以上）	Vally 及び Thompson（2001）；EFSA（2016）にて引用（参照 126、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 106、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
56 歳男性（6 か月間、体幹、上肢及び頭の掻痒感）	ピロ亜硫酸ナトリウム	10 mg（単回）	体幹、上肢及び頭の掻痒感	Asero（2005）；EFSA（2016）にて引用（参照 127、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 107、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31)】
2～6 歳小児（女子 6 人、男子 2 人）（亜硫酸塩にアレルギーの既往又は疑い）	亜硫酸水素ナトリウム	5 mg 投与。症状出なければ 1 時間後 25 mg 投与。	血管浮腫のあった 1 例以外、全例で蕁麻疹	Botey ら（1987）；JECFA（1999）にて引用（128、98）【101、117（亜硫酸水素アンモニウム水 26)】

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 経口負荷試験（Robert ら（1986））

非ステロイド依存性喘息患者 120 名及びステロイド依存性喘息患者 83 名に、ピロ亜硫酸カリウムの経口カプセルを表 47 のとおり摂取量を設定し、症状が出なければ 30 分間隔で漸増的に摂取する一重盲検スクリーニング試験（試験

Ｉ）が実施されている。

表 47　用量設定

被験物質	摂取量
ピロ亜硫酸カリウム（mg）	1、5、10、25、50、100、200

また、試験Ｉのうち陽性反応が見られた非ステロイド依存性喘息患者 5 名及びステロイド依存性喘息患者 7 名を対象として、プラセボ又は試験Ｉの同様の方法でピロ亜硫酸カリウムを摂取する二重盲検試験（試験Ⅱ）が実施されている[30]。

試験Ｉの結果、非ステロイド依存性喘息患者 5 名（4.2%）及びステロイド依存性喘息患者 16 名（19.3%）で、ピロ亜硫酸カリウム摂取後 30 分間以内に FEV_1 の低下が観察された。

また、試験Ⅱの結果、非ステロイド依存性喘息患者 1 名（20.0%）及びステロイド依存性喘息患者 3 名（42.9%）で FEV_1 が低下した。

試験対象となった喘息患者全体における亜硫酸塩過敏症の有病率は 3.9%であり、その集団にはステロイド依存性喘息患者が多く含まれていた。

Robert ら（1986）は、喘息患者全体における亜硫酸塩過敏症の有病率は3.9%以下であり、ステロイド依存性喘息患者は最も高いリスクを有すると結論付けた。（参照129）【補 3 添 18】

③　参考資料

ａ．吸入負荷試験（Fine ら（1987）; EFSA（2022）にて引用）

以下の知見は、肺からの吸入投与の特徴を示した知見であるが、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入される可能性があることから、参考資料とした。

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吸入負荷試験の結果、症状等が報告されている試験結果は表 48 のとおりである。

---

[30] 試験対象者は、1 回目にスクラロース又はピロ亜硫酸カリウムを被験物質として摂取後、少なくても 3 日間空けてから、2 回目に 1 回目とは別の被験物質を摂取した。

表 48　吸入負荷試験の結果

対象者（基礎疾患等）	被験物質	摂取量等	症状等	参照文献
22～30 歳男性 5 人、女性 5 人（喘息）	亜硫酸ナトリウム溶液（pH9、pH6.6 及び pH4 の 3 種の pH の溶液を使用）	0.03、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/ml（吸入溶液濃度として）（1 分間隔投与）	気管支収縮、比気道抵抗（SRaw）の増加	Fine ら（1984）; EFSA（2022）にて引用（参照 130）【補 4 添 16】

b．経口負荷試験（Taylor ら（1988）原著未確認）

以下の知見は、亜硫酸塩への過敏性が確認されている喘息患者を対象とした知見であるが、食品に含まれている亜硫酸塩に対する過敏性反応を確認する試験であることから、参考資料とした。

亜硫酸塩過敏症である喘息患者 8 名を対象に、亜硫酸塩を含む食品における感受性を確認する二重盲検プラセボ対照食品試験が実施されている。

その結果、過敏性反応は一貫しておらず、Taylor ら（1988）は亜硫酸塩に過敏性を有する喘息患者が亜硫酸塩を含む食品を摂取しても必ずしも反応するとは限らないと結論づけている。（参照131）【追 41】

（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、健常人、又は、経口負荷試験ではない、亜硫酸塩等を被験物質とした症例報告等に関する知見が検討されており（参照132）【追 7】、今般新たに②、③、⑥、⑦、⑧、⑩、及び⑪のレビューを含む知見が報告されている。

①　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133）【亜硫酸水素アンモニウム水 108】

② 症例報告（宮澤ら（2018））

二酸化硫黄を含むワインを飲んだ患者（男性、66 歳）が、飲酒後急速な全身の浮腫性紅斑や咽頭や喉頭の違和感を訴え、徐々に呼吸困難も認めたため緊急搬送された症例の報告が行われている。

この患者は、過去にワインを飲んだ後にアナフィラキシー症状を呈した既往があった。（参照134）【補 3 添 01】

③ 多量摂取試験（Rost 及び Franz（1913）：JECFA（1983,1987）及び EFSA（2016）にて引用）

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 49 のとおりの症状が報告されている。（参照 21、135、89、94）【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）115（亜硫酸水素アンモニウム水 86）】

表 49　症例報告結果

被験者	投与量	主な症状
A	5.8 g/日[注1)] ×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[注2)]（単回経口投与）	（なし）
A	4.0 g/日[注2)] ×9 日（連続）	（なし）
A	2.0 g/日×5 日（連続）	（なし）
A	1.0～3.0 g/日[注3)] ×3 日（連続） 朝食のコーヒー摂取時	2 日目の投与後、軽い噯気 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）
B	2.0 g/日×6 日（連続）	（なし）
C	4.0 g/日[注2)]（単回経口投与） 朝食時	激しい胃腸の刺激、チアノーゼ
C	1.0 g/日×3 日（連続） 朝食のコーヒー摂取時	1 日目の投与後、頭痛 繰り返す噯気、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）

G	1.0～2.0 g/日[注4)] ×2 日（連続）	2 日目の投与後、胃痛

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

注４）１日目 2.0 g/日、２日目 1.0 g/日

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136）【亜硫酸水素アンモニウム水 109】

⑤ 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137、21）【亜硫酸水素アンモニウム水 111、66（亜硫酸水素アンモニウム水 31）】

⑥ レビュー（Lafontaine 及び Goblet（1955）; JECFA（1983,1987）及び EFSA

（2016）にて引用）

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 21、138、89、94）【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）、115（亜硫酸水素アンモニウム水 86）】

⑦　レビュー（Willis ら（1984））

FDA は正確なピロ亜硫酸ナトリウム過敏症の有病率は不明であるが、米国の 900 万人の気管支喘息の者のうち 5%が亜硫酸塩過敏症の可能性があるとしている。（参照139）【追 42】

~~⑩　レビュー（Gunnison ら（1987）; EFSA（2022）にて引用）~~

⑧　レビュー（Van Schoor（2000）; EFSA（2022）にて引用）

Van Schoor（2000）は、二酸化硫黄及びピロ亜硫酸ナトリウムにおける気道過敏性について、神経細胞などのエフェクター細胞、炎症性メディエーター（ロイコトリエン、プロスタグランジン等）を産生する細胞への刺激など多くのメカニズムが関与している可能性があるとしている。（参照140、45）【補 4 添 20、追 35】

⑨　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141、21）【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）】

⑩　レビュー（Vally ら（2012）; EFSA（2022）にて引用）

Vally（2012）は、主な亜硫酸塩のばく露は、これらの食品添加物を含む食品及び飲料によるものであるとしている。また、喘息患者における実際の亜硫酸塩過敏症の有病率について不確実性はあるものの、その有病率は 3～10%と一貫した報告がなされている。一方、これらの重症度は、さまざまであり、

ステロイド依存性喘息患者、顕著な気道過敏症のある患者及び慢性的な喘息のある小児でより高いリスクがあり、亜硫酸塩過敏症に関する多くの潜在的なメカニズムが提案されているものの、明確なメカニズムは不明であるとしている。(参照142、45)【追 40、追 35】

⑪ レビュー（Wuthrich（2018）; EFSA（2022）にて引用）

Wuthrich（2018）は、特に白ワインでは亜硫酸塩によるアレルギー様不耐症反応が引き起こすとしている。また、亜硫酸塩による気管支収縮は、胃で生成される二酸化硫黄が気道の刺激受容体に作用することにより引き起こされることが多く、実際に亜硫酸塩アレルギーである可能性はかなり稀であるとしている。(参照143、45)【補 4 添 18、追 35】

（３）ヒトにおける知見のまとめ

[第 196 回調査会時にて確認済み]
事務局より：
第 195 回調査会でのご議論にて、主に（２）症例報告等の項に複数の知見を追加しました。それを踏まえ、ヒトにおける知見のまとめに追記すべき事項はあるでしょうか。ご検討をお願いします。

朝倉専門委員：
有病率の数字を入れるべきかどうかは検討した方が良いと思います。例えば、以下のような記述は可能かどうか、ということです。評価書に入れるべきなのか、それ以降の注意喚起で行うべきなのかも要検討ですが、適切な表示の使用を推奨する必要もあると思います。
（記載案）
「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。特に、気管支喘息患者においては数～10%程度の者が亜硫酸塩過敏症であるとする報告が多く、亜硫酸塩等の使用について適切なラベル表示を行うなどの対応が必要と考えられる。」

澤田専門委員：
朝倉先生のご意見の「亜硫酸塩等の使用について適切なラベル表示を行うなどの対応が必要と考えられる。」に賛成です。有病率についての記述については、「多い」の基準が難しいので、複数あり、程度がいいかもしれません。
（記載案）
「特に、気管支喘息患者においては数～10%程度の者が亜硫酸塩過敏症であるとする報告が複数あり、亜硫酸塩等の使用について適切なラベル表示を行うなどの対応が必要と考えられる。」

朝倉専門委員：
澤田先生の案が良いと思います。

事務局より：
ご意見を踏まえ、まとめの記載に有病率の情報を追記しました。

森田専門委員：
　ヒトでそれなりの高頻度でアレルギーが見られるということは、リスク評価として重要な部分ですので、食品健康影響評価の部分で言及が必要だと考えます。最後は、「あるとする報告が複数ある。」⇒「あるとする複数の報告がある」がおさまりがよいように思います。

事務局より：
　ご意見を踏まえ、「あるとする複数の報告がある」に修正しました。

[第 197 回調査会時の記載]

事務局より：
　EFSA（2022）【追 35】では、上述で報告されているようなヒト知見に関し、EFSA（2016）において「亜硫酸塩等による過敏症の殆どは真のアレルギー反応ではなく、過敏症のメカニズムは不明であり、個人の遺伝的背景に応じて様々な生物学的反応が原因である可能性が高い」と考察された、と記載されています。こちらを参照し、本まとめにおいては、喘息、アレルギー反応に関連した症状、消化管不調等をまとめて表現する総称として、「アレルギー様反応」と修正する案を作成しています。ご確認をお願いします。

澤田専門委員：
　特に異論なく、良いと思います。

朝倉専門委員：
　良いと思います。

片桐専門委員：
　確認いたしました。異論ありません。

事務局より：
　第 197 回調査会時のご議論を踏まえ、ヒト知見ご担当の朝倉専門委員・澤田専門委員に主に（１）の経口負荷試験について再精査いただき、まとめの文言を以下のとおり修正する案を頂きました。
　追加の修正ご意見等がありましたら、お願いします。

　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等において、ヒトにおける様々なアレルギー様反応出現の報告がされており、その内容は喘息、鼻漏、蕁麻疹、消化管不調など多岐にわたる~~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~~。特に、気管支喘息患者においては数～10%程度の者が亜硫酸塩等に過敏に反応した~~過敏症である~~とする複数の報告がある。なお、ここで言う「アレルギー様反応」は主にアレルギー性疾患患者等において出現する症状であるが、免疫学的機序で生じると確定できていない症状も含んでいる。また、摂取量が少量で

も本反応が引き起こされたとの報告もあるが、本反応が生じた際の亜硫酸塩等の摂取量は報告によって大きな幅があり、最低誘発用量を含めた量的な議論をすることは困難であると考えられた。

[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。
〇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。

〇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 46 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「高度で急激な亜硫酸塩類の摂取」の程度について検討しても良いのではないか。表 49 にあるような極端な摂取状況が実際にありうるのかどうかの参考になると考えられる。

澤田専門委員：
ヒトにおける知見のまとめ、については、朝倉専門委員の２）の文言に賛成です。
また、使用用途に添加物として使用される食品が、未成年も摂取することが想定される場合、人における知見が乏しいことや、アレルギー性疾患患者等を対象とした研究でアレルギー反応の報告がされていることから、注意喚起は必要と考えます。朝倉専門委員の１）のご意見に賛成です。

事務局より：
ご意見を踏まえ、まとめの記載を修正しました。
Ⅱ．３．（１）冒頭の記載の修正とあわせ、「アレルギー性疾患患者等を対象とした亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムに関する～」と修正しております。

1

Ⅲ．一日摂取量の推計等

[第 189 回調査会にて確認済み]
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（←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。

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。

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））

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144）【183】を引用し、本件評価対象品目について、混合群試料[31]ごとの分析[32]では検出されなかったと説明し[33]、また、表示群試料[34]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】

ｂ．生産量統計調査に基づく摂取量

[195 回調査会にて確認済み]
多田専門参考人：
Ⅲ、1．（1）①、ｂ.の生産量統計調査に基づく摂取量の箇所について、最新の報告（第 13 回最終報告）（令和 5 年 3 月）も公開されております。必要でしたら、追記をご検討下さい。推定値は 12.07 mg/人/日となっております。（ｂの値はその後本文で採用していませんので、他の部分の変更は必要無いと思われます）

事務局より：
ご意見を踏まえ、第 13 回最終報告の研究結果を追記しました。ご確認をお願いします。

31　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
32　二酸化硫黄として総量を測定
33　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、144）【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 145）【追 34、非公表】
34　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

多田専門参考人：
追記箇所を確認しました。異論ありません。
ただし、追加引用文献については文献の項で詳しく記載がございますので、脚注35の内容は本文１段落目の記載と同様の書きぶりとし、以下の様にしてはいかがでしょうか。
「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」（令和４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定に関わる研究　その１ 指定添加物品目（第13回最終報告)」（令和５年３月）
また、文献記載の箇所で、145と146の文献間で改行が必要だと考えます。

事務局より：
ご意見を踏まえ、修正しました。ご確認をお願いします。

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、146）【概要書、追 8】。

令和４年度に報告された同様の調査[35]における研究結果では、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、12.07 mg/人/日と推定している。（参照147）【追 43】

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[36]で１歳以上の場合、381.99 mg/人/日、20 歳以上の場合、403.66 mg/人/日であると説明し、また、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５g/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、148、149、150）【概要書、113、追 9、

[35] 「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」（令和４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定に関わる研究その 1 指定添加物品目（第 13 回最終報告)」（令和５年３月）

[36] 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】

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[37]、20 歳以上では、二酸化硫黄として 0.236 mg/人/日である。（参照 144）【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、亜硫酸塩等の検出と喫食量から、添加物由来の摂取への寄与が考えられたのは、主にワインであった（参照 145）【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 150）【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[38]。

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（3.56×10^{-3} 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（1.96×10^{-2} mg/kg 体重/日[39]）と推計した。

[第 196 回調査会にて確認済み] 多田専門参考人： 適切な表現としていただくため、以下の点の変更をご検討ください。 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 140）【追 34、非公表】。

[37] 20 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 144）【183】

[38] 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 144）【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 145）【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。

[39] 20 歳以上の平均体重は 58.8 kg として算出（参照 144）【183】

↓
表示群試料の調製に供され、また、亜硫酸塩等の検出と喫食量から、添加物由来の摂取への寄与が考えられたのは、主にワインであった（参照 140）【追 34、非公表】。

事務局より：
ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。また、この部分を引用してご意見を頂いた松井専門委員からのコメントを一部修正しております。ご確認をお願いします。

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[40]、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 54）【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には留意が必要である。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151）【追 27】、20 歳未満の者ではその摂取はないものと考える。

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 1.96×10^{-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 3.56×10^{-3} mg/kg 体重/日とした。

上記①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ついて、あく

[40] 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。

まで表示食品における割合ではあるが、検出された二酸化硫黄の 95%以上はぶどう酒（ワイン）由来であり、この値は、亜硫酸水素アンモニウム水の指定以前から、「亜硫酸塩等」について、二酸化硫黄としてぶどう酒 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されていた上での実態としての結果である。「亜硫酸水素アンモニウム水」の指定後も、「亜硫酸塩等」と「亜硫酸水素アンモニウム水」はともに、上述の残存基準が規定されている。そのため、ぶどう酒由来の二酸化硫黄摂取の実際的な値は亜硫酸水素アンモニウム水指定後も、①で得られている値から大きな増加が生じることは推測され難い。以上のことから、上記①及び上記②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の推定摂取量は、過剰推計であると考えられる点には留意が必要である。

[第 196 回調査会時の記載]
事務局より：
「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、「ぶどう酒の推定摂取量（48.2 mL/人/日）×使用基準の最大量（0.2 g/L）（亜硫酸水素アンモニウム塩として）」の計算で推定しておりますが、「ぶどう酒の推定摂取量（48.2 mL/人/日）×残存基準の最大量（0.35 g/kg）（二酸化硫黄として）」の計算で推計すべきか、ご検討ください。
なお、以下の計算のとおり、残存基準を用いた推計結果の方が、二酸化硫黄としての摂取量は大きくなります。

＜使用基準の最大量（0.2 g/L）（亜硫酸水素アンモニウム塩として）を用いた場合＞
48.2 mL/人/日×0.2 g/L×（64.06（二酸化硫黄の分子量）/99.11（亜硫酸水素アンモニウムの分子量））÷55.1 kg＝0.113 mg/kg 体重/日

＜残存基準の最大量（0.35 g/kg）（二酸化硫黄として）を用いた場合＞
48.2 mL/人/日×0.35 g/L÷55.1 kg＝0.306 mg/kg 体重/日

朝倉専門委員：
製造→残存量の測定、となると思いますので、使用基準以上の量が製造時に用いられることがないのであれば使用基準を用いるので良いと思います。一方で、使用基準が順守されているかどうかを確認する機会がなく、基準どおりに製造されているかどうかを確認する機会が残存量の確認のみにかかっているのであれば、残存量を使用した方が良いと思います。製造工程のどこにチェックがかかっているのでしょうか。

松井専門委員：
「亜硫酸水素アンモニウム水」の「使用基準」では「使用する最大量」と「残存する最大量」の 2 本立て、「亜硫酸塩等」の「使用基準」では「残存する最大量」のみが示されていると思います。
とりあえず、「亜硫酸水素アンモニウム水」での「使用する最大量」と「残存する最大量」を用いた二酸化硫黄摂取量推計値を示し、選択した基準の適切性を説明した方か良いでしょう。なお、摂取量評価では過小とならないように留意する必要があり、「亜硫酸塩」では「残存する最大量」を使わざるを得ないので、「亜硫酸水素アンモニウム水」でも「残存する最大量」を二酸化硫黄の摂取量推計に用いることが適切だと思います。もし、「使用する最大量」を選択する場合は、その選択が適切であることを説明する必要があります。なお、後でコメントしますが、「亜硫酸水素アンモニウム水」と「亜硫酸塩等」由来の二酸化硫黄摂取量を区別

しないことも可能だと思います。
　ご担当の先生方とご相談ください。

事務局より：
　「亜硫酸水素アンモニウム水」については、国税庁より令和５年３月に出されている「酒類製造における亜硫酸の適正使用について」（https://www.nta.go.jp/taxes/sake/anzen/pdf/01_1_1.pdf）の中で、以下のとおり示されております。
　２　亜硫酸使用上の注意点
　（２）亜硫酸添加における一般的な注意点
　ホ　亜硫酸水素アンモニウム水を使用する場合
　　亜硫酸水素アンモニウム水は、ブドウを主原料とした果実酒及び甘味果実酒の製造工程中に使用することができます。
　　亜硫酸水素アンモニウム水の使用量は、亜硫酸水素アンモニウムとして、ぶどう酒１ℓ当たり 0.2ｇ以下（濃縮されたものは希釈後の容量として換算）とされていますので、使用に当たっては亜硫酸水素アンモニウムの含有量を確認し、使用量を見積もった上で使用してください。
　　なお、亜硫酸水素アンモニウム水をメタカリ等と併用する場合は、二酸化硫黄として 0.35 g/kg 以上残存しないよう、注意してください。
　（中略）
　３　亜硫酸の分析について
　　亜硫酸を添加する前には、仕込時に初めて亜硫酸を使用する場合を除き、必ず分析を行って、必要な添加量を見積もる必要があります。また、添加後には、添加量が適切であったか確認するために再度分析をしてください（添加した亜硫酸がアルデヒド等と結合して平衡に達するので、添加後、１日～数日経ってから）。
　　工程管理のためには、遊離型亜硫酸の分析だけでも十分ですが、食品衛生法で規制されるのは、結合型亜硫酸も含めた総亜硫酸量になるので、適宜、総亜硫酸の分析も行ってください。特に、瓶詰時の分析では、総亜硫酸量の測定は必須です。
　以上より、「亜硫酸水素アンモニウム水」を添加する前後において、適切な量が添加されているかを分析することが必要とされております。使用基準と残存基準のいずれかで推計すべきか、また、使用基準で推計する場合はその説明が必要か等について、ご検討ください。

多田専門参考人：
　亜硫酸水素アンモニウム水の残存基準の、「二酸化硫黄として、ぶどう酒（中略）１kg につき 0.35ｇ以上残存しないように使用しなければならない。」では、他の亜硫酸塩等由来の量も含めて二酸化硫黄としての残存量の基準がされております。そのため、亜硫酸水素アンモニウム水添加以外に由来する推定摂取量と亜硫酸水素アンモニウム水由来の摂取量を足し合わせる場合には、残存基準を用いると他由来の摂取を重複して推計することになってしまいますので、使用基準の方を使用した推計が足し合わせられています。
　一方、足し合わせるのでない場合ならば、亜硫酸水素アンモニウム水、他の亜硫酸塩等由来も含めて残存基準を用いて考えられます。ただし、この場合も、亜硫酸塩類の性質から多めの推計となる可能性は考えられます。

[第 196 回調査会時の記載]
事務局より：
　現在の二酸化硫黄の摂取量を、20 歳以上では、上記①の 1.96×10^{-2} mg/kg 体重/日及び上記②の 0.113 mg/kg 体重/日を単純に合計した値として推定していますが、この推定摂取量は、亜硫酸水素アンモニウムが食品添加物として指定された後に、これまで使用されていた亜硫酸塩等の代替として亜硫酸水素アンモニウム水が使用されることが想定されるため、過剰推計となっていると考えられるでしょうか。また、そのように考えられる場合、以下のように本項目の最終段落等に追記する必要はあるでしょうか。ご確認をお願いします。

（事務局作成の追記案）

なお、これまで使用されていた「亜硫酸塩等」の代替として「亜硫酸水素アンモニウム水」が使用される場合も想定されることから、上記①及び上記②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の推定摂取量は、過剰推計であると考えられる点をあわせて留意することとした。

朝倉専門委員：

つまり、以前から使用されていた亜硫酸塩等と、亜硫酸水素アンモニウム水の一部がダブルカウントになっている可能性がある、ということを指していると理解しました。その可能性は大いにある（今後、新しい MB 調査の結果を用いた場合、今回の推定値とかなり違う値が出てくる可能性がある）と思いますので、書いておくのが良いと思います。

松井専門委員：

「亜硫酸水素アンモニウム水」と「亜硫酸塩等」の使用基準案ではともに残存基準の最大量は 0.35 g/kg（二酸化硫黄として）とされています。したがって 2 つの添加物を併用しても残存基準の最大量は同じだと思います。そこで、それぞれ由来の二酸化硫黄の摂取量を合計するのではなく、ぶどう酒摂取量と残存基準の最大量の積をぶどう酒由来の二酸化硫黄摂取量（「亜硫酸水素アンモニウム水」由来＋「亜硫酸塩等」由来＋ぶどう液（ぶどう酒の原料）由来）とすることは可能でしょう。ただし、マーケットバスケット方式による摂取量調査には「亜硫酸塩等」添加ぶどう酒由来の二酸化硫黄が含まれています。しかし、マーケットバスケット方式による摂取量推計では「表示群試料の調製に供され、また、亜硫酸塩等の検出と喫食量から、添加物由来の摂取への寄与が考えられたのは、主にワイン（参照 145）【追 34、非公表】」なので、マーケットバスケット方式による摂取量はほとんどがぶどう酒由来であるとし、これらを算入せず、上記のぶどう酒由来の二酸化硫黄摂取量を現在の二酸化硫黄の総摂取量とすれば良いと思います。限界はありますが、このような推計法も考えられると思いますので、ご担当の先生方とご相談ください。

多田専門参考人：

松井先生から頂いたコメントで記載されている内容につきましては、②「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の摂取量の項における枠囲み内のコメント後半部分と同様です。

なお、摂取量の推計の場合、食品において検出されるかやその検出量のみではなく、その対象食品の喫食量を掛け合わせた場合の量としての寄与率を考える必要がありますので、記載表現はその点の誤解を生じないよう、留意が必要だと思われます。

事務局より：

ご意見を踏まえますと、現在の二酸化硫黄の摂取量の推計について、現在の記載案を含めた以下の二通りの推計が考えられるかと思います。いずれの推計がより適切か、ご検討ください。

・①亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄（MB 方式調査結果を基に推計）＋②亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄（使用基準×ぶどう酒の推定摂取量）：現在の記載案
・①亜硫酸塩等由来と②亜硫酸水素アンモニウム水由来の合計としての二酸化硫黄（残存基準×ぶどう酒の推定摂取量）

また、現在の記載案の方針のままとする場合は、以下の記載案の追記の要否についても改めてご確認ください。

（事務局作成の追記案）

なお、これまで使用されていた「亜硫酸塩等」の代替として「亜硫酸水素アンモニウム水」が使用される場合も想定されることから、上記①及び上記②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の推定摂取量は、過剰推計であると考えられる点をあわせて留意することとした。

朝倉専門委員：
　多田先生のご意見を踏まえると、現在の記載案で良いと思います。

松井専門委員：
　繰り返しになりますが、どちらの方法も問題があり、どちらを選ぶかは審議が必要でしょう。（事務局作成の追記案）は必須だと思いますが、「過剰推計」となる理由は理解できませんでした。

多田専門参考人：
　本件の該当部分の記載としましては、現在の記載案の方針のままでよいものと思います。
　また、追記の記載案の要否につきましては、以下のような表現もご検討いただけるのではないかと思われました。
　（事務局作成の追記案への修正意見）
　　あくまで表示食品における割合ではあるが、①の 95%以上はぶどう酒（ワイン）由来と解析されており、この値は、亜硫酸水素アンモニウム水の指定以前から、「亜硫酸塩等」について、二酸化硫黄としてぶどう酒 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されていた上での実態としての結果である。「亜硫酸水素アンモニウム水」の指定後も、亜硫酸塩類と亜硫酸水素アンモニウム水とを含め、二酸化硫黄としてぶどう酒 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の残存基準が規定されている。そのため、ぶどう酒由来の二酸化硫黄摂取の実際的な値は亜硫酸水素アンモニウム水指定後も、①で得られている値から大きな増加が生じることは推測され難い。以上のことから、上記①及び上記②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の推定摂取量は、過剰推計であると考えられる点をあわせて留意することとした。

片桐専門委員：
　現在の記載案での推計値は、残存基準にぶどう酒の摂取量をかける下側の案より小さい推計値となっております。使用基準がないとはいえ MB にて現実的な摂取量を調査した亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄の値と使用基準を利用した亜硫酸水素アンモニウム水由来の二酸化硫黄の合計を見ると、現実的に残存基準あたりまでの使用が行われてはいないと解釈できますが、これはあくまでも MB で調査した値を元にすればそうである、というだけで使用基準が亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄に存在しない以上残存基準をぎりぎりクリアする程度まで使用しこれが最大の摂取量になってくる可能性が今後ないとはいえません。「現在の二酸化硫黄の推計」ということであれば現行案の方が現状に近いのではないかと考えられ（P125 あたりで MB を採用した根拠と同意見）、さらに亜硫酸塩等由来の部分が亜硫酸水素アンモニウム水に置き換わっている可能性を踏まえて過剰推計であると考えられる、という記載についても異論はありません。一方で、残存基準で推計した場合の値を記載しておくのはよいかもしれません。

事務局より：
　「亜硫酸水素アンモニウム水」由来を含めた現在の SO_2 の摂取量推計について、現在の推計方針のままとするか、松井専門委員から頂いた案とするか、ご検討ください。
　また、現在の推計方針のままとする場合について、１．（１）二酸化硫黄の最後段落（P.137）への追記案に対し、多田専門参考人から修正案を頂いております。加えて、残存基準を用いた推計値を（脚注等で）記載しておく案について、片桐専門委員からご提案いただいております。ご確認をお願いします。

[第 197 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 196 回調査会でのご議論を踏まえ、「亜硫酸水素アンモニウム水」由来を含めた現在の二酸化硫黄の摂取量推計について、以下のとおり修正案を作成しました。
　（・現在の二酸化硫黄の摂取量推計については、従来の記載案のとおり、「①亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄（MB 方式調査結果を基に推計）＋②亜硫酸水素アンモニウム水由来の二

酸化硫黄（使用基準×ぶどう酒の推定摂取量）」の方針を採用）

・松井専門委員から提案いただいた、「①亜硫酸塩等由来と②亜硫酸水素アンモニウム水由来の合計としての二酸化硫黄を、『残存基準×ぶどう酒の推定摂取量』の計算で推計する」という方針は、脚注 42 を新設し追記。しかしながら、MB 方式調査結果が求められること等を理由に、今回は本推計方針を用いなかったことを説明

・多田専門参考人から頂いたご意見を参照し、①及び②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の推定摂取量は、過剰推計であると考えられる理由の記載案を追記

上記の修正点について、それぞれご確認をお願いします。特に、松井専門委員から提案いただいた推計方針案の追記の要否や、追記する場合の位置（脚注とすることで良いか、等）について、ご検討ください。

＜脚注 42 の内容について＞

朝倉専門委員：

脚注 42 にある計算方法はシンプルで良いのですが、やはり実際の測定値である MB 調査の数値を用いた計算の方が良いように思います。MB 調査の結果は、現在の脚注 42 の記述「ぶどう酒の製造後に二酸化硫黄濃度が減少すると考えられること」の程度を反映していると考えられます。用いない推計方法を記述すると理解しにくくなると思いますので、脚注 42 は不要なのではないでしょうか。

片桐専門委員：

二酸化硫黄の項の最後段落において、「二酸化硫黄としてぶどう酒 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されていた上での実態としての結果である」という記述があることで、確かに脚注 42 の内容と重複するので推計値まで脚注 42 に記載しなくともよいかもしれません。

松井専門委員：

脚注 42 は、本調査会で関連する審議があったことを示しており、意味があると思いますが、これら審議は議事録に掲載されていますし、「用いない推計方法を記述すると理解しにくくなる」と考えられるなら、記述はやめても良いでしょう。

多田専門参考人：

Ⅲ．１（１）②では亜硫酸水素アンモニウム水由来の摂取量について記述されていますが、脚注 42 の記載案の内容は、亜硫酸水素アンモニウム水由来のみでなく、他の亜硫酸塩類由来も含めた、ぶどう酒由来の二酸化硫黄の摂取量推計となっています。本文との議論の対象の違いがあり、誤解を生じる可能性があり、また、今回の推計に用いないということから、脚注 42 は記載しなくてよいと思います。

事務局より：

頂いたご意見を踏まえ、脚注 42 の記載を削除いたしました。

＜１．（１）二酸化硫黄の項の最後段落の追記について＞

朝倉専門委員：

概ね良いと思います。細かいことで恐縮ですが、以下意見です。

・“95%以上はぶどう酒（ワイン）由来と解析されており”は、“検出された二酸化硫黄の 95%以上はぶどう酒（ワイン）由来であり”といった書き方の方が分かりやすいように思います。

・「上記①及び上記②の合計で示される 20 歳以上における現在の二酸化硫黄の摂取量は、過剰推計であると考えられる点を合わせて留意することとした。」という文章が分かりにくいです。過剰推計と考えられる原因は、「製造中に二酸化硫黄が減少すると考えられること」と、「①と②を足し合わせたこと」のどちらかですか？それとも、それらの両方が同時に起こっていると考えられる、と書きたいのでしょうか。何と何を“あわせて”なのかが分かりにくいです。この文章の前の数行（上記①の～推測されがたい。）に関しては、亜硫酸水素アンモニウム水が追加で使用されるようになっても、残存する二酸化硫

黄は増えないと述べている（過剰推計の原因になるとは述べていない）ので、繰り返しになりますが、何と何を“あわせて”なのかが分かりにくいです。

片桐専門委員：
二酸化硫黄の項の最後段落については、朝倉先生のご意見にあるように、過剰推計の可能性が何に由来するのかが現在の記載だとわかりにくいように思います。

事務局より：
朝倉専門委員からご指摘の「あわせて留意することとした」については、当該箇所の 2 段落上に記載している、亜硫酸水素アンモニウム水が全てのぶどう酒において残存基準値の最大量残存していると仮定することについて、「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。」と記載していることを参照して案を作成いたしました。ご指摘のとおり、混乱を招く表現となっている可能性があることから、両方の箇所で「あわせて留意することとした」→「留意することとした」と修正することでいかがでしょうか。ご検討をお願いします。

朝倉専門委員：
「以上のことから～」の結びの部分について、”～と考えられる点を留意する”は日本語として不自然なので、”～と考えられる点には留意が必要である。”などの方が良いと思います。

事務局より：
「本専門調査会は、この推計値を以下そのまま用いるが～」の部分と、「以上のことから、上記①及び上記②の合計で示される～」の部分の両方について、「考えられる点には留意が必要である。」に修正する案を作成しました。ご確認をお願いします。

多田専門参考人：
196 回調査会前に提案させていただいた文案について、修正のご提案をありがとうございます。委員の方々のご意見を踏まえた事務局修正案に異論ございません。
なお、①+②の合計推計値に、留意を加える必要があるという意味での最初の提案文でした。

（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 150）【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。

規格基準改正要請者は、規格基準改正対象食品の摂取量については説明しておらず、ノンアルコールワイン[41]の販売数量については、2022 年食品マーケティング便覧 No.2 に記載されたフレーバー分類のうち、その他[42]の 2020 年の販売額（950 百万円）（参照 153）【補 1 添 02（【134】）】を基に、同年のノンアルコールワインの販売数量は 1,158.5 kL/年と推定している。（参照 2、154）【概要書、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。

（１）ノンアルコールワインの摂取量

[195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、１段落目中、「・・・摂取されるものとして、・・・」を「・・・摂取されるものと仮定して、・・・」に修正しました。

片桐専門委員：
2026 年の予測量の使用に関する議論は議事録にて確認致しました。今回の注釈の記載方法で特に異論ございません。

多田専門参考人：
記載に関し、確認いたしました。

厚生労働省（現消費者庁）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155）【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仮定して、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156）【追 25】で除した値（11.0 mL/人/年）を１日

[41] 「マーケティングレポート」（2012 年 2 月号）によると、「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 152）【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。
[42] 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 153）【補 1 添 02（【134】）】

当たりに換算すると、その摂取量は 3.01×10^{-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 150）【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[43]と推計された。

[195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、下記のとおり脚注 43 を修正しました。
1）2026 年時点のノンアルコールワインの販売数量（12,600 kL/年）の算出方法に係る記載を整備
2）当該販売数量（12,600 kL/年）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理由を追記
3）当該販売数量（12,600 kL/年）を用いて算出されるノンアルコールワインの摂取量を削除
この削除に伴い、
2．（2）①　ノンアルコールワインからの摂取量
3．摂取量推計等のまとめ
に付していた関連の脚注 47、50 をあわせて削除しました。

朝倉専門委員：
確認しました。

片桐専門委員（再掲）：
2026 年の予測量の使用に関する議論は議事録にて確認致しました。今回の注釈の記載方法で特に異論ございません。

多田専門参考人：
記載に関し、確認いたしました。なお、脚注番号 47、50 を削除することにより、以降の脚注番号（本文中も含め）の変更が必要となりますので、宜しくお願いします。

[第 189 回調査会にて確認済み]

[43] 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%と設定した上で計算されたものである。（参照 157）【補 1】。本専門調査会は、当該ノンアルコールワイン比率が規格基準改正要請者の予測によるところが大きいこと及び 2026 年時点のノンアルコールワインの摂取者数に係る適当な知見が得られなかったことから、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。

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 45 は、【追 33】より、20.0 g→22.8 g となります。

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 45 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[44]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%[45]であった（参照159）【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。

以上より、本専門調査会は、ノンアルコールワインが 20 歳以上の全ての者によって摂取される可能性は考えにくいため、ノンアルコールワインの摂取量を 0.147～0.932 mL/人/日とした。

[195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、「以上より､」から始まる段落を追記し、20 歳以上の人口で除した場合の摂取量（3.01×10^{-2} mL/人/日）を用いないこととする理由及びノンアルコールワインの摂取量を明記しました。

朝倉専門委員（再掲）:

44 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 158）【追 36】にまとめられている。
45 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摂取する者の平均摂取量は 22.8 g/人/日である。（参照 159）【追 33】

確認しました。

片桐専門委員（再掲）:
2026 年の予測量の使用に関する議論は議事録にて確認致しました。今回の注釈の記載方法で特に異論ございません。

多田専門参考人（再掲）:
記載に関し、確認いたしました。

（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（0.147～0.932 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、5.1×10^{-2}～0.33 mg/人/日[46]（9.3×10^{-4}～5.9×10^{-3} mg/kg 体重/日）と推計した。

[第 189 回調査会にて確認済み]
多田専門委員：
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、5.3×10^{-2}→1.4×10^{-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、3.1×10^{-2}～0.20 mg/人/日（5.7×

46　ノンアルコールワインの比重を１として換算した。

10^{-4}～3.6×10^{-3} mg/kg 体重/日）[47]と推計した。

３．摂取量推計等のまとめ

[第 189 回調査会にて確認済み]
多田専門委員：
　脚注 41 について、
１）計算すると 0.144 mg→0.143 mg ではないでしょうか。
２）脚注 36 の修正より、8.27 g→22.8 g、0.185 mg→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。

事務局より：
１）ご意見を踏まえ、修正しました。
２）脚注 50 中、1.60 mL/人/日には脚注番号 43 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。

事務局より（再掲）：
　第 189 回調査会でのご議論を踏まえ、下記のとおり脚注 43 を修正しました。
１）2026 年時点のノンアルコールワインの販売数量（12,600 kL/年）の算出方法に係る記載を整備
２）当該販売数量（12,600 kL/年）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理由を追記
３）当該販売数量（12,600 kL/年）を用いて算出されるノンアルコールワインの摂取量を削除
　　この削除に伴い、
　　２．（２）①　ノンアルコールワインからの摂取量
　　３．摂取量推計等のまとめ
　に付していた関連の脚注 47、50 をあわせて削除しました。

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
　第 195 回調査会でのご議論を踏まえ、本まとめの「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える」の部分に脚注 49 を付し、１．（１）②の推計においてぶどう酒の摂取量として推定した 48.2 mL/人/日を、ノンアルコールワインとして摂取すると仮定した場合にノンアルコールワインのみから摂取する二酸化硫黄の情報を追記する案を作成しました。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：
　良いと思います。
　ただし、実際には、48.2 という数字も平均的なワインの摂取量であって、多量飲酒者はより多くのワインを摂取しているはずです。それをすべてノンアルコールワインで置き換えた場合、といった推定も必要なのかもしれませんが、むしろそういった背景の人がノンアルコールワインを多量に（ワインに追加して）摂取するとは考えにくいので、これ以上あまり仮定を重ねて数字を追加するのは良くないと思います。

[47] Ⅰ．２及びⅡより、ピロ亜硫酸カリウムから生じるカリウムイオン及び二酸化硫黄の物質量の比は同じであるから、以下のとおり算出した。
「ピロ亜硫酸カリウム」由来のカリウムイオンの摂取量
＝二酸化硫黄の最大残存量（g/kg）×ノンアルコールワインの一日摂取量（mL/人/日）×カリウムイオンの式量/二酸化硫黄の分子量
＝0.35×（0.147～0.932）×39.0983/64.06=3.1×10^{-2}～0.20 mg/人/日

片桐専門委員：
この形で注釈をいれることに異論ありません。仮定が二つあるので、摂取すると仮定し、のあとに「さらに」など付け足すとよいかもしれません。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、「さらに」を追記しました。ご確認をお願いします。

森田専門委員：
摂取量の推計に関する記述は、これで結構かと思います。

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、

・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（9.3×10^{-4}～5.9×10^{-3} mg/kg 体重/日）を合計し、0.134～0.139 mg/kg 体重/日[48]

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、当該推定摂取量よりも少ないと考えられる。

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える[49]。

・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^{-3} mg/kg 体重/日

となると判断した。

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、

・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．（２）②のノンアルコールワインからの摂取量（5.7×10^{-4}～3.6×10^{-3} mg/kg 体重/日）を合計し、42.7 mg/kg 体重/日

となると判断した。また、

・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 体重/日

[48] ノンアルコールワインには、現行、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。

[49] 例えば、１.（１）②の推計においてぶどう酒の摂取量として推定した 48.2 mL/人/日を、ノンアルコールワインとして摂取すると仮定し、さらに、「亜硫酸塩等」は、その使用基準案で示された二酸化硫黄としての最大残存量（0.35 g/kg）の全てがノンアルコールワイン製品に残存すると仮定した場合、これらを乗じて、48.2 mL/人/日のノンアルコールワインのみから「亜硫酸塩等」由来の二酸化硫黄 0.306 mg/kg 体重/日を摂取する可能性があると推定される。

となると判断した。

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160）【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161）【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 54）【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[50]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 0～0.7 mg/kg 体重/日と設定した。（参照162、163）【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164、28、165）【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[51]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

[50] 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

[51] 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 89~~、89~~）【116（亜硫酸水素アンモニウム水 24）~~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[52]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 98、166、167）【117（亜硫酸水素アンモニウム水 26）、64（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[53]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168）【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[54]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169）【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 [54] 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

[52] 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

[53] 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

[54] 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び

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170）【67】

（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[55]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171）【65（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 [55] 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 21）【66（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 [55] 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）（参照 102）【追 37】の視覚誘発電位の潜時の延長に基づき、BMDL 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[56]。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[57]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

[55] 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カルシウム及び亜硫酸水素カルシウム

[56] EFSA（2022）は、評価係数 80 について、MOE が 80 以上の場合、安全性の懸念は生じないことを意味するとしている。また、EFSA（2022）は、本評価係数 80 の根拠を、以下の不確実係数の積と説明している。
＜種間不確実係数＞
種間トキシコダイナミックス不確実係数（デフォルト） 2.5
種間トキシコキネティクス不確実係数（デフォルト） 4
＜種内不確実係数＞
種内トキシコダイナミックス不確実係数（デフォルト）3.16
種内トキシコキネティクス不確実係数 1.23（ヒトの VEP 分布の 0.3/99.7 パーセンタイル値から算出）
＜追加不確実係数＞2（亜慢性試験（35 日）のため）

[57] 12 週から 11 か月児、12～35 か月児、3～9 歳、18～64 歳及び 65 歳以上

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[55]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 45）【追 35】

[第 195 回調査会にて確認済み]
事務局より：
脚注 56 に、評価係数 80 についての補足説明を付しました。ご確認をお願いいたします。

多田専門委員：
文字の重複があるようですので、変更ご検討ください。

＜修正案＞
懸念は生じないないことを→懸念は生じないことを

事務局より：
ご意見を踏まえて、修正しました。

[第 196 回調査会にて確認済み]
松井専門委員：
脚注に 80 の根拠を示した方が良いでしょう。
＜種間不確実係数＞
種間トキシコダイナミックス不確実係数（デフォルト） 2.5
種間トキシコキネティクス不確実係数（デフォルト） 4
＜種内不確実係数＞
種内トキシコダイナミックス不確実係数（デフォルト）3.16
種内トキシコキネティクス不確実係数 1.23（ヒトの VEP 分布の 0.3/99.7 パーセンタイル値から算出）
＜追加不確実係数＞2（亜慢性試験（35 日）のため）

事務局より：
ご意見を踏まえ、脚注 56 に評価係数 80 の根拠を追記しました。ご確認をお願いします。

伊藤裕才専門委員：
EFSA（2022）の論文【追 35】から確認いたしました。他に私からの修正案はございません。

[第 189 回調査会にて確認済み]
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。

（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172）【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（$S_2O_4^{2-}$）は分解を受け、他の認可された亜硫酸塩類[58]と同じ化学種が生成され、主に亜硫酸イオン（SO_3^{2-}）の形態であり、亜硫酸水素イオン（HSO_3^-）としての割合はわずかである。そのため、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173、174）【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[59]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、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175）【亜硫酸水素アンモニウム水 3】

[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。

[58] 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
[59] 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。

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。

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

[第 197 回調査会時の記載]
事務局より：
各項のまとめを踏まえ、事務局案を作成したため、ご確認をお願いします。特に、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（事務局作成案では、「ADI を特定する必要はない」という内容で記載しています)。

＜毒性について＞
近藤専門参考人（再掲）:
内容に関しては、特に違和感はありませんでした。

横平専門委員：

記載内容について異論はございません。

北條専門参考人（再掲）:
「アルビノ」は変異（色素欠乏）を示しており、反対語の表現は「有色ラット」と表記します。これに準じると、「アルビノラット」と表記するのが適切です。

友廣専門参考人（再掲）:
「アルビノ種ラットで観察された視神経毒性の所見を、視覚系の構造や機能等が異なるヒトへ外挿することが困難であることから」について、視細胞で光を神経信号へ変換し、視神経を介して脳へ伝達する基本的な構造及び機能は哺乳類に共通しているので、構造や機能が全く異なっているという印象を与える原案はやや言い過ぎと考えられます。「視覚系の構造及び機能に多くの種差があり、ヒトへの外挿には困難があることから」とされてはいかがでしょうか。
なお、北条先生のアルビノラットに対するご指摘は、私も同感です。

事務局より：
頂いたご意見を踏まえ、「アルビノラット」の表記と、ヒト外挿の困難性に関する説明を修正しました。「毒性のまとめ」にも神経毒性部分に関する記載を追加していることを踏まえ、本項の記載にもさらなる追記が必要か等、ご確認をお願いします。

＜ヒトにおける知見について＞
澤田専門委員：
「ヒトにおける知見については、・・・・注視すべきと考えた。」については良いと思います。

朝倉専門委員：
良いと思います。

＜一日摂取量の推計等について＞
朝倉専門委員：
以下の部分が分かりにくいかと思いました。
「上述の三つの摂取量を合計し、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、20 歳以上では、・・・」
とありますが、20 歳以上の全員ですか？20 歳以上の飲酒習慣のある人でしょうか。
全部足し合わせているので、実際は 20 歳以上の飲酒習慣のある人の平均的な状

態を考えている、ということだと思うのですが、それを 20 歳以上の全員にも当てはまると考えた（過小な見積りになることを避けた、ということと思います）と分かるような書き方の方が良いように思います。
例えば「・・・20 歳以上（飲酒習慣のある者の摂取量を、過小な見積りを避けるために全員の摂取量と仮定した）では・・・」というような書き方になりますでしょうか。もしくは、「20 歳以上（飲酒習慣のある者）では」と書いてしまった方が正確かもしれません。

事務局より：
朝倉専門委員から頂いたご意見を踏まえ、20 歳以上の摂取量に関し、「摂取量推計等のまとめ」の文言を参照し追記しました（黄色マーカー部分）。また、本来「1 歳以上 20 歳未満」と記載すべきところ、「全年齢層（1 歳以上）」と記載してしまっていたため、修正しました。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：
「摂取される可能性を考慮したものであるが、過小な見積りを避けるために、この値を 20 歳以上全員の摂取量と仮定した。」としてはいかがでしょうか。

松井専門委員：
「20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、20 歳以上の推計は、ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮したものであるが、過小な見積りを避けるために 20 歳以上全員の摂取量と仮定した。」の「20 歳以上全員の摂取量と仮定」が意味不明瞭です。
上記の朝倉先生原案の、後者が分かりやすいですね。これで良いと思いますが、これを基に事務案を修正してみました。細かい表現に関しましては、朝倉先生にご確認いただければ幸いです。
（修正案）
「20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、20 歳以上の推計は、過小な見積りを避けるために、ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者の摂取量を 20 歳以上の摂取量と仮定した。」

なお、「ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し」は削除可と考えます。

事務局より：
松井専門委員から頂いた案の、下線のみ修正する案でいかがでしょうか。
「20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、20 歳以上の推計は、過小な見積りを避けるために、ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、これらを摂取する習慣のある者の摂取量を 20 歳以上の摂取量と仮定した。」

朝倉専門委員：
松井先生及び事務局で修正頂きました文案に賛成いたします。

多田専門参考人：
朝倉先生のご意見の上に記載の事務局案が頂いている最新案だと思いますが、意図している内容を誤解されにくい表現にするには、もう少し修正が必要だと思います。以下の下線の変更を提案いたします。ご検討下さい。なお、（ぶどう酒や～）の部分は、必ずしも必要では無いと思います。
（再修正案）
「20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、20 歳以上の推計値は、過小な見積りを避けるために、ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮して算出した値ではあるが、この推計値（ぶどう酒やノンアルコールワインを摂取する習慣のある者の摂取量）を、20 歳以上の摂取量と仮定した。」

事務局より：
多田専門参考人から頂いた案を本文に反映しております。ご確認をお願いします。

多田専門参考人：
前後の文と共に見直し、以下の通り再々修正案を提案いたします。
（再々修正案）
「20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、この推計値は、ぶどう酒およびノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮して算出した値ではあるが、過小な見積りを避けるために、この推計値（ぶどう酒やノンアルコールワインを摂取する習慣のある者の摂取量）を、20 歳以上の摂取量と仮定した。」

事務局より：

多田専門参考人から頂いた案を本文に反映しております。ご確認をお願いします。

事務局より：

第 197 回調査会でのご議論を踏まえ、

・摂取量推計部分の記載を簡潔にするため、「亜硫酸水素アンモニウム水」評価書の食品健康影響評価の分量・記載事項等を参照したところ、アンモニウムイオンについての記載は食品健康影響評価ではなされていなかったため、今回においては、カリウムイオンの記載を削除する案を作成しました。また、多田専門参考人から削除でも良いとのご意見を頂いていた記載「(ぶどう酒やノンアルコールワインを摂取する習慣のある者の摂取量)」も削除しております。

さらに記載を簡潔にすべき場合は、修正ご意見をいただければ幸いです。

・森田専門委員より、「個々人にあっては、当該摂取量を上回る量を摂取する者がいる」ことを追記するご提案を頂きました。全体的に分量が多く、記載削減の方向ではあるかと思いますが、本追記部分の記載の要否と、記載位置等のご確認をお願いします。

・ヒト知見ご担当の朝倉専門委員・澤田専門委員に、主に３．ヒトにおける知見（１）に記載の経口負荷試験について再精査いただき、食品健康影響評価の文言を本文のとおり修正する案を頂きました。

追加の修正ご意見等がないか、ご確認をお願いします。

結論であるリスクの判定に関しては、第 197 回調査会時の記載のまま「ADI を設定する」案としておりますが、第 198 回調査会にて ADI 設定の要否をご議論いただく予定であり、ADI 設定の方向性によって、視神経毒性部分の記載や結論の記載を修正します。(そのため、現時点では、本項の視神経毒性部分、結論部分の記載のご確認は不要です。)

多田専門参考人：

・P164 L20 について

L18-19 に記載の主語「この推計値は」に対応させるため、L20 の文末の書きぶりを少し変更してはいかがでしょうか。

「摂取量と仮定した。」→「摂取量と仮定したものである。」

・P136 L20-21 について

以前ご提案がされた「なお、個々人にあっては、当該摂取量を上回る量を摂取する者がいると考える。」は、V.食品健康影響評価の項では、記載はなくてもよいのではないでしょうか。

通常、評価書において、食品健康影響評価の項で、高摂取の個々人についての

記載までをしているのか、疑問に感じました。
今後の他の評価書のこの項の書き方にも関わってくる点かと思われます。評価書の記載方針によるところかと思われます。ご検討をお願い致します。

事務局より：
多田専門参考人から頂いた一つ目のご意見を踏まえ、「摂取量と仮定したものである。」と本文の記載を修正しております。
二つ目のご意見に関して、添加物評価指針では、「使用基準等を踏まえ、特定の集団が摂取すると考えられる食品に使用される添加物について、当該特定の集団のより適切な推定一日摂取量が推定できる場合には検討する。」と記載されております。本評価書案でも、ぶどう酒及びノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮して摂取量を算出しており、上記指針の方針に沿っているものと認識しております。さらに多量に摂取する個々人についての記載の要否について、ご検討をお願いします。

「亜硫酸塩等」は、従来、食品に酸化防止剤、保存料、漂白剤の用途で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、ぶどう酒からアルコールを除去した清涼飲料水（ノンアルコールワイン）においてもぶどう酒と同程度の「亜硫酸塩等」を使用できるようにするための規格基準の改正に係るものである。

「亜硫酸塩等」については、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次亜硫酸ナトリウムは、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となる又は硫酸イオンを生じることを踏まえ、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。
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。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。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。

体内動態については、亜硫酸塩類の添加された食品を摂取すると二酸化硫黄のガスが遊離され、二酸化硫黄のガスは消化液に溶けやすく、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となる。胃内の低い pH では二酸

化硫黄が優勢であり、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 SOX 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 SOX 活性が高く、ヒトと比較して約 10～20 倍の SOX 活性が肝臓で示されている。ラットでは、ウサギ又はアカゲザルと比較して亜硫酸塩クリアランスが大きく、約 3～5 倍の亜硫酸塩クリアランスが示されている。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と考えた。

遺伝毒性については、亜硫酸塩等には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験結果を検討した結果、ブタ 48 週間経口投与試験（Til ら（1972））において、ピロ亜硫酸ナトリウムの 1.0%以上の投与群で軽度の胃及び食道の所見が認められたことから、NOAEL はこの報告の 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。

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。

神経毒性については、EFSA が 2022 年に二酸化硫黄及び亜硫酸塩類の再評価を行い、Ozturk ら（2011）の視覚誘発電位の潜時の延長に基づき、BMDL 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）と推定している。しかしながら、視覚系の構造及び機能に多くの種差があり、アルビノラットで観察された視神経毒性の所見をヒトへ外挿することが困難であることから、亜硫酸塩等の NOAEL 等の判断には用いないこととした。

以上のことから、本専門調査会としては、亜硫酸塩等の最小の NOAEL は、71 mg/kg 体重/日（二酸化硫黄として）と判断した。

ヒトにおける知見については、アレルギー性疾患患者等における亜硫酸塩等及び亜硫酸水素ナトリウムによるアレルギー様反応誘発~~アレルゲン性~~の可能性が否定できないと考えられるが、最低誘発用量を含めた量的な議論をすることは困難であった。~~ており、~~特に、気管支喘息患者においては数～10%程度の者が亜硫酸

塩等に過敏に反応した~~症である~~とする複数の報告があり、亜硫酸塩等による過敏性反応の発症機序~~メカニズム~~等に関する新たな知見の集積を注視すべきと考えた。

現在の亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄としての摂取量は、マーケットバスケット方式摂取量調査に基づき、20 歳以上の飲酒習慣のある者では 1.96×10^{-2} mg/kg 体重/日と推計した。また、「亜硫酸水素アンモニウム水」由来の二酸化硫黄としての摂取量は、飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒推定一日摂取量（48.2 mL/人/日）及び添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用基準の最大量（0.2 g/L）に基づき、それが全て残存した場合を仮定し、0.113 mg/kg 体重/日と推計した。今回の使用基準改正案を踏まえ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、飲酒習慣のある者及びぶどうストレートジュース等の摂取者から算出したノンアルコールワインの推定一日摂取量（0.147～0.932 mL/人/日）と、添加物「亜硫酸塩等」の使用基準案の最大量（0.35 g/kg）に基づき、それが全て残存した場合を仮定し、9.3×10^{-4}～5.9×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計した。上述の三つの摂取量を合計し、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、20 歳以上では、0.134～0.139 mg/kg 体重/日となると推計した。なお、この推計値は、ぶどう酒及びノンアルコールワインが特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮して算出した値ではあるが、過小な見積りを避けるために、この推計値~~（ぶどう酒やノンアルコールワインを摂取する習慣のある者の摂取量）~~を~~、~~20 歳以上の摂取量と仮定したものである。なお、個々人にあっては、当該摂取量を上回る量を摂取する者がいると考える。一方、1 歳以上 20 歳未満における現在の亜硫酸塩等由来の二酸化硫黄としての摂取量は、マーケットバスケット方式摂取量調査に基づき、3.56×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計した。~~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、20 歳以上では、42.7 mg/kg 体重/日、1 歳以上 20 歳未満では 41.7 mg/kg 体重/日となると推計した。~~

ただし、添加物「亜硫酸塩等」の実際の二酸化硫黄の摂取量は、以下の理由から、上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

① 食品に添加された「亜硫酸塩等」や、ぶどう酒に添加された「亜硫酸水素アンモニウム水」の一部は、二酸化硫黄として揮散して消失するとされていること（参照 54）【追 7】

② 「亜硫酸塩等」と「亜硫酸水素アンモニウム水」は、ともに、二酸化硫黄としてぶどう酒 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の残存基準が規定されていることから、「亜硫酸水素アンモニウム水」の指定の前後において、ぶどう酒由来の二酸化硫黄摂取の実際的な値は、令和 2 年度のマーケットバスケット方式摂取量調査で得られている値から大きな増加が生じることは推測されにくいこと

本専門調査会は、亜硫酸塩等には遺伝毒性がなく、ADI を設定することは可能であると判断した。そして、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、亜硫酸塩等の性質、使用方法、実際の摂取量、使用基準案等から、添加物「亜硫酸塩等」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。

<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
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit：ベンチマークドーズの信頼区間の下限値
CHL	Chinese Hamster Lung：チャイニーズハムスター肺
CHO	Chinese Hamster Ovary：チャイニーズハムスター卵巣
DMPO	5,5-dimethyl-1-pyrroline-1-oxide：5,5-ジメチル-1-ピロリン-1-オキシド
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
FEV_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
MOE	Margin of Exposure：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

＜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

[2] 【概要書】日本アルコールフリー飲料有限会社：亜硫酸ナトリウム・次亜硫酸ナトリウム・二酸化硫黄・ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムの使用基準改正に関する概要書，2022

[3] 【69】上原 陽一：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 44】厚生労働省，消費者庁：第 10 版食品添加物公定書，2024；512，911-2，1269-70

[5] 【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] 【追 39】川西 徹，穐山 浩，河村 葉子，佐藤 恭子：第 9 版 食品添加物公定書解説書．廣川書店，2019；D187-91，1005-8，1853-7

[7] 【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] 【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；D-1396-1400

[9] 【2】岩野 貞雄：ワイン事典，柴田書店，1979；32-33，326-9

[10] 【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

[11] 【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

[12] 【1】CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES, CODEX STAN 192-1995, Revision 2019; 17, 43, 245-7, 263-6

[13] 【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

[14] 【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

[15] 【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

[16] 【122】Trinchero Family Estates 社生産責任者説明資料 2011.5.19（要請者作成資料）

[17] 【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

[18] 【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
19 【50】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1 Food additives, F2017C00312, 2017
20 【49】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2017C01001, 2017
21 【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
22 【補 2 添 14】Davidson PM, Sofos JN, Branen AL: Antimicrobials in food. CRC Press; 2004; 3:143-67
23 【192】OECD SIDS Sodium Dithionite 2004 3.1.1
24 【補 2 添 08】日医工株式会社：デトキソール®静注液 2 g．2022 年 4 月改定（第 4 版）
25 【194】小川　桂一郎、松尾　基之ら：化学基礎，東京書籍株式会社，2022；134
26 【補 2】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，健生食基発 0219 第 1 号別添 1 令和 6 年 2 月 19 日付け厚生労働省食品基準審査課長通知
27 【192】OECD SIDS Sodium Dithionite 2004 3.1.5
28 【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
29 【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
30 【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
31 【155】Taylor SL, Higlay NA, and Bush RK: Sulfites in foods: Uses, analytical, methods, residues, fate, exposure assessment, metabolism, toxicity, and hypersensitivity. Advances in food research, 1986; 30: 21-30
32 【156】Wedzicha BL, and Kaputo MT: Melanoidins from glucose and glycine: composition, characteristics and reactivity towards sulphite ion. Food Chemistry, 1992; 43: 359-67
33 【補 2 添 23】戸塚　昭，東條　一元，清水　健一，後藤　奈美，小林　弘憲，伊藤　和秀ら：新ワイン学．株式会社ガイアブックス，2018：1-3
34 【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
35 【補 2 添 26】Walker R, Mendoza-Garcia MA, Ioannides C: Acute toxicity of 3-deoxy-4-sulphohexosulose in rats and mice, and in vitro mutagenicity in the ames test. Fd Chem Toxci, 1983; 299-303
36 【78（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
37 【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
38 【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
39 【亜硫酸水素アンモニウム水 追 1】Yokoyama E, Yoder RE, Frank NR: Distribution of ^{35}S in the blood and its excretion in urine in dogs exposed to $^{35}SO_2$. Archives of Environmental Health, 1971; 22: 389-95
40 【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
41 【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
42 【79（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
43 【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
44 【補 4 添 02】Gibson CR, Gleason A and Messina E, 2021. Measurement of total liver blood flow in intact anesthetized rats using ultrasound imaging. Pharmacology Research & Perspectives, 9, e00731.
45 【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
46 【補 4 添 01】Gunnison AF, Bresnahan CA and Palmes ED: Gunnison AF, Bresnahan CA and Palmes ED, 1977. Comparative sulfite metabolism in the rat, rabbit, and rhesus monkey. Toxicology and Applied Pharmacology, 1977; 42: 99-109
47 【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
48 【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
49 【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
50 【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

51 【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
52 【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
53 【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
54 【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
55 【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
56 【93（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
57 【94（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
58 【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
59 【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
60 【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
61 【118（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
62 【173（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
63 【171（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
64 【172（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
65 【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
66 【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
67 【174 (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
68 【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
69 【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
70 【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
71 【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
72 【98 (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
73 【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
74 【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
75 【176 (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
76 【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
77 【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
78 【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
79 【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
80 【99 (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

81 【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

82 【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

83 【175 (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

84 【179 (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

85 【178 (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

86 【177 (亜硫酸水素アンモニウム水 78)】 Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N, and Zhang J: Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. Inhal Toxicol, 2002; 14: 303-9

87 【180 (亜硫酸水素アンモニウム水 79)】Ziemann C, Hansen T, Pohlmann G, Farrar D, Pohlenz-Michel C, Tillmann T et al.: Genotoxicity testing of sulfur dioxide (SO_2) in a mouse bone marrow micronucleus test complemented with hematological endpoints. Mutat Res, 2010; 697: 38-46

88 【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

89 【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)

90 【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

91 【89 (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

92 【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

93 【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
94 【115（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）
95 【88（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
96 【151】Feron VJ; Wensvoort P: Gastric lesions in rats after the feeding of sulphite. Pathol Eur, 1972; 7: 103-11
97 【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
98 【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）
99 【92（亜硫酸水素アンモニウム水 88)】Itami T, Ema M, Kawasaki H, and Kanoh S: Evaluation of teratogenic potential of sodium sulfite in rats. Drug and Chemical Toxicology, 1989; 12(2): 123-35~~Tanaka T, Fujii M, Mori H, and Hirono I: Carcinogenicity test of potassium metabisulfite in mice. Ecotoxicol Environ Saf, 1979; 3: 451-3~~
100 【91（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
101 【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.
102 【追 37】Nihal O, Piraye Y, Narin D, Deniz A, Aysel A, and Mutay A: Dose-dependent effect of nutritional sulfite intake on visual evoked potentials and lipid peroxidation. Neurotoxicology and Teratology, 2011; 33: 244-54
103 【補 4 添 04】Derin N, Akpinar D, Yargicoglu P, Agar A and Aslan M: Effect of alpha-lipoic acid on visual evoked potentials in rats exposed to sulfite. Neurotoxicology and Teratology, 2009; 31: 34-39
104 【補 4 添 05】Kencebay C, Derin N, Ozsoy O, Kipmen-Korgun D, Tanriover G, Ozturk N, Basaranlar G, Yargicoglu-Akkiraz P, Sozen B and Agar A: Merit of quinacrine in the decrease of ingested sulfite-induced toxic action in rat brain. Food and Chemical Toxicology, 2013; 52: 129-36
105 【補 4 添 08】Noorafshan A, Asadi-Golshan R, Karbalay-Doust S, Abdollahifar MA and Rashidiani-Rashidabadi A: Curcumin, the main part of

turmeric, prevents learning and memory changes induced by sodium metabisulfite, a preservative agent, in rats. Experimental Neurobiology, 2013; 22: 23-30

106 【補 4 添 10】Karimfar MH, Noorafshan A, Rashidiani-Rashidabadi A, Poostpasand A, Asadi-Golshan R, Abdollahifar MA and Karbalay-Doust S: Curcumin prevents the structural changes induced in the rats' deep cerebellar nuclei by sodium metabisulfite, a preservative agent. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2014; 7: S301-5

107 【補 4 添 11】Noorafshan A, Asadi-Golshan R, Abdollahifar MA and Karbalay-Doust S: Protective role of curcumin against sulfite-induced structural changes in rats' medial prefrontal cortex. Nutritional Neuroscience, 2015; 18: 248-55

108 【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

109 【106（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

110 【100（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

111 【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

112 【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

113 【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

114 【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

115 【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

116 【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

117 【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

118 【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

119 【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

120 【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
121 【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
122 【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
123 【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
124 【105】Park HS and Nahm D: Localized periorbital edema as a clinical manifestation of sulfite sensitivity. J Korean Med Sci, 1996; 11: 356-7

126 【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
127 【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
128 【101】Botey J, Cozzo M, Eseverri JL, and Marin A: Sulfites and skin pathology in children. Allergol Immunopathol, 1987; 15: 365-7
129 【補 3 添 18】Robert KB, Steve LT, Karen H Julie AN, William WB: Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. The American Journal of Medicine, 1986; 81: 816-20
130 【補 4 添 16】Fine JM, Gordon T and Sheppard D：The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide- and sulfite- induced bronchoconstriction. The American Review of Respiratory Disease, 136, 1122-6
131 【追 41】Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, et al.: Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol, 1988; 81:1159-67
132 【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
133 【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
134 【補3 添01】宮澤　英彦，嶋津　苗胤、松本　賢太郎：ワインに含まれた亜硫酸塩によりアナフイラキシーを生じた1例．臨皮，2018；72：211-4
135 【 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
136 【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
137 【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
[138] 【105】LaFontaine A and Goblet J: La toxicité des sulfites. Arch Belges Med Soc, 1955; 13: 281-7
[139] 【追 42】Willis J: Sulfite update. FDA Drug Bulletin, 1984; 14: 24
[140] 【補 4 添 20】Van Schoor J, Joos GF and Pauwels RA : Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. European Respiratory Journal, 2000; 16: 514-33
[141] 【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
[142] 【追 40】Vally H and Misso N LA : Adverse reactions to the sulphite additives. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2012; 5: 16-23
[143] 【補 3 資料 18】Wüthrich B: Allergic and intolerance reactions to wine. Allergologie Select, 2018; 2: 80-8
[144] 【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
[145] 【追 34（非公表）】久保田浩樹、寺見祥子、建部(佐々木)千絵、長尾なぎさ、多田敦子、佐藤恭子：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
[146] 【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
[147] 【追 43】令和４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）「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」分担研究「食品添加物生産量調査・香料使用量及び SPET 法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」: 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 13 回最終報告），令和５年３月
[148] 【113】厚生労働省：平成 28 年国民・健康栄養調査報告，2017 年
[149] 【追 9】厚生労働省：平成 30 年国民・健康栄養調査報告，2020 年
[150] 【追 10】厚生労働省：令和元年国民・健康栄養調査報告，2020 年
[151] 【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
[152] 【補 1 添 04】マーケティングレポート（2012 年２月号），富士経済，2012；12-7
[153] 【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
[154] 【補 1 添 01】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　別紙９（2022 年 11 月４日修正)，2022
[155] 【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
156 【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=000000090001&cycle=7&year=20200&month=0&tclass1=000001011679
（アクセス日：2022 年 10 月 21 日）
157 【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
158 【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
159 【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）
160 【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）
161 【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
162 【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）
163 【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
164 【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
165 【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
166 【64（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
167 【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）
168 【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
169 【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
170 【67】FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology): The Reexamination of the Gras Status of Sulfiting Agents, 1985
171 【65（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) lnvertase derived from Saccharomyces cerevisiae Aflatoxins, Ochratoxin A and Patulin. Reports of the Scientific Committee for Food Thirty-fifth series, 1996
172 【68】ANZFA (Australia New Zealand Food Authority): Statement of Reasons Application A391Sulphur dioxide: For use in fresh cut avocados, 2000
173 【追 18】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Approval Report – Application A1088 Sodium Hydrosulphite as a Food Additive, 2014
174 【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
175 【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, 20175522222222