

平成24年3月15日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

硫酸カリウムの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第7号にて評価を依頼した硫酸カリウムにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。

なお、本資料は、平成24年3月1日付け府食第220号により示された「JECFAの安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物（国際汎用香料を除く。）についての食品健康影響評価依頼をするために必要な資料に関するガイダンス」に基づいたものであることを申し添えます。



硫酸カリウム 指定のための検討報告書

厚生労働省医薬食品局
食品全部基準審査課

2012年3月

目 次

1.	硫酸カリウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格案	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	化学式及び分子量	4
(3)	性状及び性質	4
(4)	製造方法	4
(5)	安定性	4
2)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	4
(1)	成分規格案	4
(2)	他の規格との対比表	7
(3)	成分規格案設定の根拠	7
4.	有効性及び必要性	8
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	8
2)	食品中での安定性	8
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	8
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	9

6.	安全性	12
1)	単回投与毒性試験	12
2)	反復投与毒性試験	13
3)	変異原性	15
4)	発がん性	17
5)	生殖発生毒性試験	18
6)	一般薬理試験	20
7)	ヒトについての知見	20
7.	国際委員会などにおける安全性評価	21
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	21
2)	米国 FDA における評価	21
3)	欧州連合における評価	21
8.	安全性評価と ADI の試算	22
9.	一日推定摂取量	23
10.	使用基準案	24

引用文献一覧

1. 硫酸カリウムの指定の必要性

硫酸カリウムは、食品加工の食塩代替品として広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1985 年第 29 回会合において、硫酸カリウムは期待される効果での必要量を使用する範囲において ADI を「特定しない」（ADI not specified）と評価している（文献 1、2）。

一方、米国においては、GRAS 確認物質（一般に安全と認められる物質と確認：§ 184.1643）であり、食品の風味付与の補助剤として GMP 管理の下で使用が認められている（文献 14）。

また、欧州連合では、食品科学委員会（SCF）で安全性が評価され（文献 20）、一般食品に必要な量の使用が認められている（E 515）（文献 25）。また、硫酸カリウムの成分規格が定められている（文献 7）。

一方、わが国においては類似の硫酸塩としては硫酸ナトリウム、硫酸アンモニウム、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウムが食品の製造加工等に、硫酸亜鉛、硫酸第一鉄、硫酸銅が栄養強化剤等に使用されている。また、カリウム塩としては塩化カリウムが調味料、炭酸カリウムが膨張剤等として食品への使用が認められている。

しかし、硫酸カリウムは未指定添加物であるために食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した加工食品等の輸入が禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定に向けて検討していく方針を示している。

硫酸カリウムは、前述のように国際的に安全性が評価され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・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は、上記の方針に従い硫酸カリウムは指定対象の検討品目とされた。

以上により硫酸カリウムについて国際的整合性を図るためにも、食品添加物として指定の可否を検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

硫酸カリウムは食塩・ナトリウム摂取をひかえる必要がある人向けの代替塩やフレーバー（香料）として近年、欧米において卓上塩や食品加工時に使用されるようになった物質である。（文献3、14、21）。わが国では医薬品成分（下剤）若しくは医薬品添加物として使用が認められている（文献33、35）。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

硫酸カリウムはFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第29 会合（1985）において代替塩として使用された場合、ADI「特定しない」（ADI not specified）とされた（文献1、2、5）。同会議において、イオン化しやすい塩類のADI は、当該塩の構成陽イオン、陰イオンそれぞれの従来の評価にもとづいて設定されるべきとされ、硫酸イオンについては食品の常在成分であって、動物体内における硫黄代謝物質であり、また、食品由来の通常の摂取での有害影響の報告はないことから、毒性データの収集・評価はせずに、ADI「特定しない」が適当とされた。

(2) 米国における使用

硫酸カリウムは米国において、FDA の委託を受けて生物実験科学連合（FASEB）の生命科学研究所（LSRO）が組織したGRAS 物質評価委員会（Select Committee on GRAS Substances）によるGRAS 物質、硫酸および硫酸塩類の安全性評価の一環として調査検討がなされ、「現在使用されている、又は将来使用されることが予想される水準で使用された場合、公衆に危害を及ぼすおそれがあると推定する合理的な根拠を示す証拠は入手可能な情報からはない」との結論を含む報告書が1975 年に発表された（文献3）。この報告書をもとに、硫酸カリウムは、GRAS 物質であることが確認され、食品のフレーバー若しくは同助剤としてGMP（後記）の下で一般食品への使用が認められると共に、非アルコール飲料のGMP に従った現行製品における本品の最高濃度は0.015%である旨記されている（§ 184.1643）（文献14）。

適正製造規範(GMP)（文献28）

- ① 食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。
- ② 食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。
- ③ 使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロッ

1 トが食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的に使用した場合一般
2 に安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。成分規格は Food
3 Chemicals Codex 規格に従う（文献6）。

4
5 使用量の報告として下記内容の NAS/NRC 調査報告書(1989)がある(文献21):1975年 7,500
6 ポンド(3.40 トン, 0.039 mg/日/人);1982年 86,000 ポンド(39.0 トン, 0.44 mg/日/人);
7 1987年 18,600 ポンド(8.44 トン,0.096 mg/日/人、内訳:フレーバー・フレーバー改変剤 7,430
8 ポンド、醸造助剤(麦芽汁製造、微生物栄養素・補助剤補給など発酵工程管理に資する物質)
9 11,200 ポンド)。調査年による変動が大きい。

10 食事調査等にもとづく年齢別摂取量調査(NRC, 1972年)において硫酸カリウムの0-5ヶ月
11 令、6-11ヶ月令、12-23ヶ月令、2-65歳の一日当たりの摂取量は(実態よりかなり大きめの
12 推定値)、それぞれ、0.05、0.28、0.49、0.17 mg/kg 体重と報告されている(文献3)。

14 (3) 欧州連合

15 欧州連合において硫酸カリウム(E 515)は、食品科学委員会における検討(但し、個別毒性
16 データの収集・評価はなされなかった、文献20)を経て、特定の食品(*)を除き一般食品
17 に必要量使用することができる。また、担体(carrier)、担体溶剤(carrier solvent)とし
18 ての使用も認められている(文献25)。

19 成分規格が設定されている(文献7)。

20 英国における食品添加物の摂取量調査において(英国政府農林水産食糧省、1984-1986年調
21 査)、硫酸カリウムの食品使用はまれであると報告されている(文献10)。

22 また、最近欧州連合の各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、本添加物の許
23 容一日摂取量は「特定しない」ことから、摂取量の算定の優先性度は少ないとされている(文
24 献9)。

25
26 * 指令95/2/EC 第2条3項に規定された例外食品

27 (a) 未加工食品、指令74/409/EECで規定された蜂蜜、動物または植物由来の非乳化油脂類、バター、
28 低温殺菌および殺菌(UHT 殺菌を含む)ミルクおよびクリーム(脱脂、全脂および部分脱脂を含
29 む)、無着香活性発酵乳、スプリングウォーターおよび指令80/777/EECで規定された天然ミネラ
30 ルウォーター、コーヒー(着香インスタントコーヒーを除く)およびコーヒー抽出物、無着香紅茶
31 葉、指令73/437/EECで規定された糖、乾燥パスタ、天然無着香バターミルク(殺菌バターミルク
32 を除く)。

33 (b) 指令89/398/EECで規定された病人向けの乳幼児食品を含む乳幼児食品は付属書VIに従う。

34 (c) 付属書IIにリストされた食品は付属書IIIおよび付属書IVで規定された条件で付属書Iにリスト
35 された食品添加物(硫酸カリウム)のみを含むことが出来る。

36

3. 物理化学的性質及び成分規格案

1) 物理化学的性質等 (文献5、6、8、11、14、22、23)

(1) 名称

硫酸カリウム (Potassium sulfate)

CAS 番号 7778-80-5 ; INS 番号 515

(2) 化学式及び分子量

化学式 : K_2SO_4 , 分子量 174.25

(3) 性状及び性質

無色若しくは白色の結晶又は結晶性粉末。わずかな塩味と苦味がある。

水に溶けやすい (溶解度 7.35 g/100 g 水, 0°C ; 12.05 g/100g 水, 20°C ; 24.1 g/100g, 100°C)、エチルアルコール、アセトンに不溶。

水溶液(1→20)の pH は 5.5-8.5。

(4) 製造方法

硫酸カリウムは工業的にガラス製造、カリミョウバンの原料、カリ肥料などに使用される。

これら用途には (1) カリウムを含む鉍石 (カイニット ($MgSO_4KCl \cdot 3H_2O$) など) から塩化カリウムを加えた水溶液から複分解により結晶を析出させてつくられたものが専ら用いられる。ほかの製法として、(2) 塩化カリウムに濃硫酸を加えて得る方法、(3) 塩化カリウムに硫酸を加え硫酸水素カリウムを一旦つくり、更に等量の塩化カリウムを加えて晶出させ、水溶液から再結晶して精製品を得る方法がある。医薬品、食品添加物、分析試薬用などの精製硫酸カリウムは、上記 (3) 若しくは、(1)、(2) の精製品が用いられる。

(5) 安定性

空气中安定に保存できる。

2) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

(1) 成分規格案

硫酸カリウム

Potassium Sulfate

K_2SO_4

分子量 174.25

CAS [7778-80-5]

含量 本品は、 K_2SO_4 99.0%以上を含む。

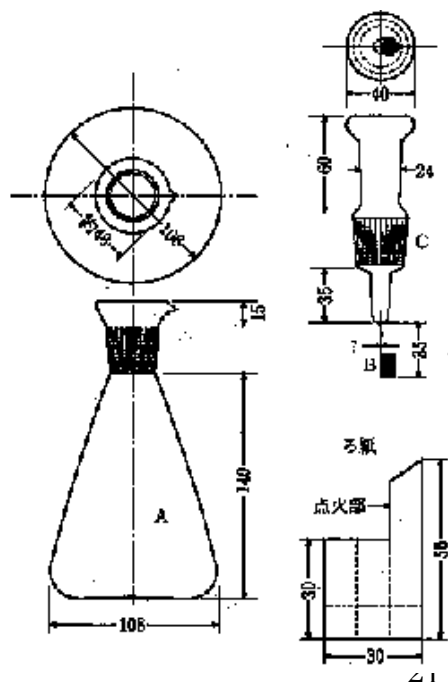
性状 本品は、無～白色の結晶又は結晶性粉末である。

確認試験 本品は、カリウム塩及び硫酸塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 液性 pH 5.5~8.5 (1.0 g, 水 20 mL)

(2) 鉛 Pb として 2.0 μ g/g 以下

- 1 本品 5.0 g を量り，硝酸（1→150）を加えて溶かし，更に硝酸（1→150）を加えて 10 mL
- 2 とし，検液とする。比較液は，鉛標準液 1.0 mL に硝酸（1→150）を加えて 10 mL とする。
- 3 検液及び比較液につき，鉛試験法第 1 法により試験を行う。
- 4 (3) セレン 30 μ g/g 以下
- 5 本品 0.20 g をとり，「サッカリンカルシウム」の純度試験(4)を準用する。
- 6 すなわち，
- 7 (i) 装置 概略は，次の図による



数字は mm を示す。……は折れ線

A：内容量 500 mL の無色，肉厚（約 2mm）の硬質ガラス製のフラスコで，口の上部を受け皿状にしたもの。

B：白金製のかご又は白金網筒（白金線を用いて栓 C の下端につるす。）

C：硬質ガラス製の共栓

(ii) 操作法

乾燥した本品 0.20g を図に示す紙の中央部に正確に量り，こぼれないように折れ線に沿って包み，白金製のかご又は白金網筒 B の中に，点火部を外に出して入れる。吸収液として硝酸（1→30）25 mL をフラスコ A に入れ，A 内にあらかじめ酸素を充満し，栓 C のすり合わせを水で潤した後，点火部に点

- 22 火し，直ちに A 中に入れ，完全に燃焼が終わるまで気密に保持する。次に，A 内の白煙が完全
- 23 に消えるまで時々振り混ぜた後，15～30 分間放置する。装置の A の上部に水を入れ，注意し
- 24 て C をとり，試料液をビーカーに移す。水 25 mL で C，B 及び A の内壁を洗い，洗液を試料液
- 25 に合わせる。この液を 10 分間静かに煮沸した後，室温まで冷却し，水を加えて正確に 100 mL
- 26 とし，検液とする。別にセレン 0.060g をとり，硝酸（1→2）100 mL を加え，必用ならば水
- 27 浴上で加熱して溶かし，水を加えて正確に 1,000 mL とする。この液 5 mL を正確に量り，水
- 28 を加えて正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り，硝酸（1→60）を加えて正確に 50 mL
- 29 とし，標準液とする。検液及び標準液 40 mL ずつを正確に量り，ビーカーにとり，それぞれに
- 30 アンモニア水を加え，pH を 1.8～2.2 とする。これに塩酸ヒドロキシアンモニウム 0.2g を加
- 31 えて静かに振り混ぜて溶かし，次に 2,3-ジアミノナフタリン試液 5 mL を加え，振り混ぜた後，
- 32 100 分間放置する。それぞれの液を分液漏斗に入れ，ビーカーを水 10 mL で洗い，洗液を合わ
- 33 せ，シクロヘキサン 5 mL を正確に加えて，2 分間よく振り混ぜて抽出する。シクロヘキサン
- 34 層をとり，遠心分離して水分を除く。これらの液につき，硝酸（1→60）40 mL を用いて同様
- 35 に操作して得た液を対照とし，紫外可視吸光度測定法により試験を行う。標準液から得た液の
- 36 波長 378nm 付近の極大吸収波長における検液から得た吸光度は，標準液から得た液の吸光度よ

1 り大きくない。

2

3 定量法

4 本品約 0.5g を精密に量り，水 200 mL を加えて溶かし，更に塩酸 1 mL を加えて煮沸し，塩
5 化バリウム溶液（1→6）30 mL を徐々に加える。この液を水浴中で 1 時間加熱し，冷後，定
6 量分析用ろ紙（5 種 C）を用いてろ過し，ろ紙上の残留物を洗液が塩化物の反応を呈さなくな
7 るまで温湯で洗い，残留物をろ紙と共に乾燥した後，恒量となるまで強熱し，硫酸バリウム
8 (BaSO_4) として質量を精密に量る。

9

$$10 \text{ 硫酸カリウム (K}_2\text{SO}_4\text{) の含量} = \frac{\text{BaSO}_4 \text{ の量 (g)} \times 0.7466}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 100 (\%)$$

12

13 試薬・試液

14 2, 3-ジアミノナフタリン：淡黄褐色の結晶又は粉末である。

15 融点 193~198°C

16 感度 セレン標準液及び硝酸（1→60）40 mL ずつを正確に量り，それぞれにアンモニア水
17 を加えて pH を 1.8~2.2 とする。これらの液に塩酸ヒドロキシアニウム 0.2g を加え
18 て静かに振り混ぜて溶かし，次に 2, 3-ジアミノナフタリン試液 5 mL を加え，振り混ぜた
19 後，100 分間放置する。それぞれの液を分液漏斗に入れ，ビーカーを水 10 mL で洗い，洗
20 液は分液漏斗中に合わせ，シクロヘキサン 5 mL を正確に加えて，2 分間よく振り混ぜて
21 抽出する。シクロヘキサン層をとり，遠心分離して水分を除く。セレン標準液から得た液
22 につき，硝酸（1→60）から得たシクロヘキサン液を対照とし，紫外可視吸光度測定法に
23 より試験を行うとき，波長 378nm における吸光度は 0.08 以上である。

24 2, 3-ジアミノナフタリン試液：2, 3-ジアミノナフタリン 0.10g 及び塩酸ヒドロキシアニウ
25 ム 0.50g を 0.1 mol/L 塩酸に溶かし 100 mL とする。使用する日に調製する。

26 セレン Se [K 8598]

27

28 標準液

29 セレン標準液：セレン 0.040 g をとり，硝酸（1→2）100 mL を加え，必用ならば水浴上で
30 加熱して溶かし，水を加えて正確に 1,000 mL とする。この液 5 mL を正確に量り，水を加え
31 て正確に 200 mL とする。この液 2 mL を正確に量り，硝酸（1→60）を加えて正確に 50 mL
32 とする。用時調製する。この液 1 mL はセレン (Se) 0.04 μg を含む。

33

34

35

36

37

1

2 (2) 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA (文献5)	FCC (文献6)	EU (文献7)
含量	99.0%以上	99.0%以上	99.0%以上	99.0%以上
分子量	174.25	174.25	174.26	174.25
確認試験				
K及び硫酸塩の反応	採用	採用	Kのみ採用	採用
溶解性	採用せず	水に溶けエタノールに不溶	採用せず	水に溶けエタノールに不溶
PH	純度試験に採用	pH5.5~8.5 (5%)	採用せず	pH5.5~8.5 (5%)
純度試験				
液性	pH5.5~8.5 (5%)	確認試験に採用	採用せず	確認試験に採用
重金属	規格なし	規格なし	規格なし	規格なし
鉛	2.0 μg/g 以下	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下
セレン	30 μg/g 以下	30 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下	30 mg/kg 以下
水銀	規格無し	規格無し	規格無し	1 mg/kg 以下
ヒ素	規格無し	規格無し	規格無し	Asとして 3 mg/kg 以下

3

4 (3) 成分規格案設定の根拠

5 JECFA の規格に倣った。

6 JECFA 規格では、確認試験に溶解性を用いているが、溶解性は他の規格試験を行う過程で
7 確認できるので採用しなかった。

8 セレンの限度値は、FCC では5 mg/kg 以下であるが、JECFA 及びEU では30 mg/kg 以下であ
9 り、JECFA 規格に倣った。

10 EU の規格では、水銀及びヒ素の規格を設けているが、混入のおそれが少ないことと JECFA,
11 FCC の規格でも採用していないことから、採用しなかった。

12

1 4. 有効性及び必要性

2

3 1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

4 硫酸カリウムは強酸の硫酸の強塩基の水酸化カリウムの中和物で、食品中では硫酸イオン、
5 カリウムイオンとして存在し、化学的性質は塩化ナトリウム（食塩）と類似すると推察され、
6 弱い塩味と苦味がある（3. 物理化学的性質及び成分規格参照）。従って、本品は食塩・ナト
7 リウム摂取を控える必要がある人向けの食塩代替製剤の成分として使用することができる。ま
8 た、本品の特異な呈味を生かした各種の加工食品に調味料として使用することができる（文献
9 5、6、14）。

10 さらに、ビール等醸造時の製造用剤（麦芽汁製造及び発酵工程の工程管理）として使用され
11 ることもある（文献21）。

12 本品の特異な呈味性から過量摂取の可能性は少ないと考えられる。

13 現在使用が認められている類似用途の食品添加物は塩化カリウム（指定食品添加物）である。

14

15 2) 食品中での安定性

16 硫酸カリウムは中性の安定な物質であり食品中で変化する可能性は少ないが、カルシウムイ
17 オン濃度が高いと、一般に難溶性の硫酸カルシウムが生成し水溶性が失われると考えられる
18 （文献5、11、35）。

19

20 3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

21 硫酸カリウムは添加物として使用すると食品のカリウム含量は増加する。カリウムは神経系
22 の刺激伝達と活動、筋肉の収縮と弛緩、心筋の興奮と収縮など各種の生理機能の発揮に関わる
23 重要な栄養成分で、「日本人の食事摂取基準」（2010年版）において、一日あたりの目安量（体
24 内のカリウム平衡を維持するために適正と考えられる値）は成人男子、女子についてそれぞれ、
25 2500 mg、2000 mg が設定されている（文献36）。カリウムは主に果実、生野菜、いも類、魚介
26 類等から摂取しており（文献37）通常の食生活においては欠乏することはない。一方、カリウ
27 ム摂取の増加は血圧低下、脳卒中の予防、骨密度の増加に寄与することが動物実験や疫学研究
28 で示され、また、日本人は諸外国に比べてナトリウム摂取量が多いことから、ナトリウム摂取
29 の低下に加え、ナトリウムの排泄を促すカリウムの摂取は意義あることとされ、高血圧を中心
30 とした生活習慣病予防の観点から目標量として、成人男子、女子についてそれぞれ、2800-3000
31 mg、2700-3000 mg が設定されている（文献36）。

32

5. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

1) まとめ

硫酸カリウム (K_2SO_4) は比較的水に良く溶け、また水中では良く電離し、希薄な水溶液中では大部分がカリウムイオン (K^+) と硫酸イオン (SO_4^{2-}) として存在している。従って硫酸カリウムとして投与した場合、胃または腸で各イオンに解離して、別々に吸収されるものと予測される。それ故 SO_4^{2-} は硫酸あるいは Na_2SO_4 といった硫酸塩を投与した場合と同様の取り扱いが可能である。

SO_4^{2-} は天然水に存在する主要な陰イオンの一つであり、鉛、バリウム及びストロンチウム塩を除き水に可溶性である (文献 4)。米国公衆衛生飲料水規格では特別な場合を除き 250 mg/L を超えてはならないと規定している (文献 4)。米国での水質調査によると 154 の試料中から検出され、その濃度は 15-321 mg/L (平均 53 mg/L) であった。土壌、岩石等に存在するが、酸性雨の主成分でもある (文献 4)。

無機硫酸塩は、正確な値はわからないが、通常食物中、特に緑色野菜中に含まれている (文献 17)。

(1) 硫酸イオンの生理的意義

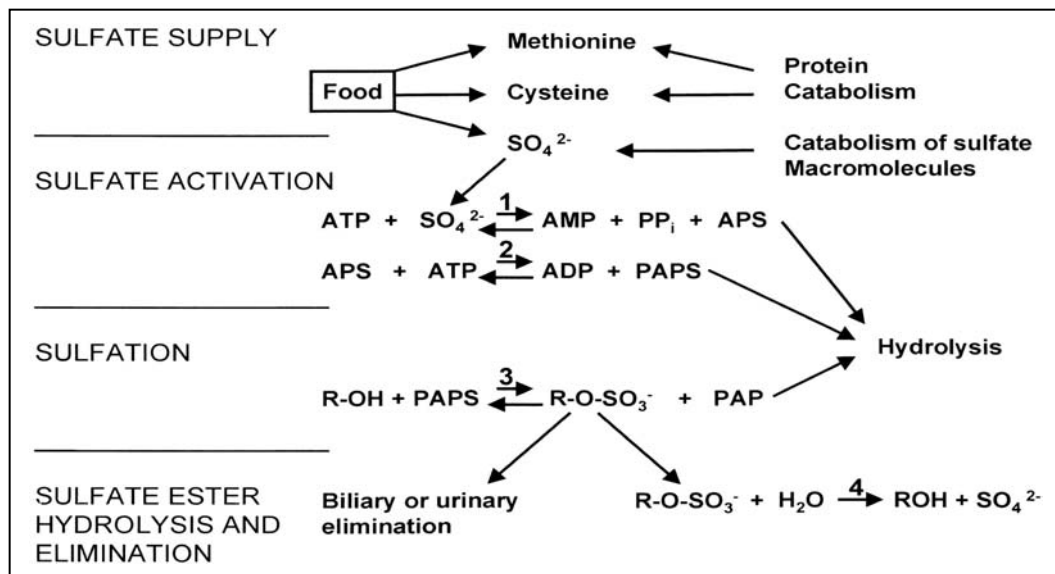
SO_4^{2-} は種々の動植物の代謝過程に必須の物質である (文献 18)。

植物は土壌中の SO_4^{2-} を吸収して含硫黄アミノ酸であるシステインやメチオニンを合成し、それらを材料にして生命維持に必須な成分であるタンパク質をつくる (K_2SO_4 は肥料として使用される)。一方、動物は SO_4^{2-} からシステインやメチオニンを合成する代謝系を持たないため、植物を食することで成長に必要なイオウ源を得ている (文献 16)。このため哺乳類において無機イオウの栄養学的意義については殆ど注意が払われなかった (文献 12)。

このように動物では SO_4^{2-} は食物中から直接、あるいは食物中に存在する含硫アミノ酸のシステイン及びメチオニンの酸化、もしくは含硫高分子の代謝分解により得られる [図 5-1 参照] (文献 15)。従って、摂取したタンパク質の種類あるいは量が硫酸イオンの排泄状態に影響を与える (文献 13)。しかし、この各々の過程の SO_4^{2-} 生成に対する寄与率は不明である。また、 SO_4^{2-} の前駆体は肝臓のミトコンドリアでの 3-スルフィニルピルビン酸の加水分解により生成する亜硫酸イオン (SO_3^{2-}) である。

体内における SO_4^{2-} の重要な役割の一つに硫酸抱合がある。これにより種々の生体外異物を水溶性とし、尿中に排泄することができる。抱合するために SO_4^{2-} は adenosine 3'-phosphate 5'-sulfatophosphate (PAPS) に活性化される必要がある [図 5-1 参照]。種々の酵素が PAPS から硫酸基を種々の化合物に転移させる。硫酸抱合は生体外異物以外にも、種々の生理的活性物質の生合成 (ステロイド、神経伝達物質、胆汁酸) にかかわっている。また、軟骨及び他の組織中の硫酸グルコサミングリカン (硫酸化ムコ多糖類)、脳のミエリン膜の構成成分であるセレブロシド硫酸といった生体の高分子の生成に関与している。そしてこれらの物質の硫酸化の

1 程度がそれらの生理活性に影響する。また、成人に比べ、胎児、妊婦及び子供において血漿
 2 SO_4^{2-} 濃度の高いということは成長、成体形成において硫酸エステル化の重要性を示している
 3 (文献 15)。
 4



5
 6 [図. 5-1] 硫酸塩の生成、活性化及び抱合に関する過程 (文献 15)

7 1, ATP-sulfurylase; 2, APS kinase; 3, sulfotransferases; 4, sulfatases. APS, adenosine
 8 5'-phosphosulfate; PAPS, adenosine 3'-phosphate 5'-sulfatophosphate

9
 10 (2) 硫酸イオンの血中濃度及び排泄

11 SO_4^{2-} はヒト血漿中では 4 番目に多い陰イオンである (文献 18)。血漿中の SO_4^{2-} 濃度 (ヒト、
 12 $270 \pm 20 \mu\text{M}$; 犬、1-2 mM; ラット、700-1000 μM (文献 15)、 $1.15 \pm 0.05\text{mM}$ (文献 18)) は 1
 13 日を通じて一定に保たれる。高蛋白食を摂取したのち血漿中の SO_4^{2-} 濃度は 8 時間後に 2 倍程
 14 に上昇するが、過剰分は 12 時間以内に速やかに排泄され、元の値に戻る (文献 15、46)。こ
 15 れとは対照的に飢餓時では腎尿細管でろ過された SO_4^{2-} の大部分が再吸収される。再吸収が容
 16 易な理由は SO_4^{2-} が血漿タンパクとは強固な結合をしていないことによる。この腎尿細管によ
 17 る再吸収により SO_4^{2-} のホメオスタシスを説明できる。再吸収は血液の pH の変化、食事中
 18 のカリウム、ビタミン D、甲状腺ホルモン、糖質コルチコイド/鉱質コルチコイドにより影響
 19 される。また慢性腎疾患の児童は血漿 SO_4^{2-} レベルが上昇する (文献 15)。

20
 21 2) 個別データ

22 (1) 無機硫酸イオンの生体への取り込み

23 動物の SO_4^{2-} 生体利用性について論じた報告は極めて少ない。しかし、動物が SO_4^{2-} を全く利

1 用できないわけでもなく、哺乳類の細胞膜を緩やかに通過し（即ち、腸管からの吸収は悪い）、
2 腎臓から速やかに排泄されるとの報告もある（文献 4）。そして、少数ではあるが、ヒト（男
3 3名、女3名）に硫酸ナトリウム（ Na_2SO_4 300 mg）を補充した場合、尿中へのチラミン— OSO_3H
4（硫酸エステル）の排泄量が有意に増加したり（7—85%、平均して 40%）、あるいは $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$
5の投与によりフェノールの [^{35}S]硫酸エステルが尿中に排泄されたとの報告もある（文献17）。
6 また有機イオウが不足している場合には CaSO_4 のような無機イオウから、ムコポリ多糖体硫酸
7 エステルといった生体の代謝過程に必要な SO_4^{2-} の補填が可能であるとも報告されている（文
8 献 12）。しかし生体外からの SO_4^{2-} が生体にどの程度関わっているかについての詳細な報告は
9 見当たらない。

10 酸イオンの吸収の大部分は小腸の後部（回腸及び空腸）で行われる（文献 15）。既に述べた
11 ように K_2SO_4 は高度に解離しており、 SO_4^{2-} は親水性の高いイオンであることから細胞膜のリン
12 脂質膜を自由に往来できない。それ故、これらを自由に往来するためには（腸管からの吸収、
13 腎尿細管での再吸収を含めて）特別な輸送システム（主として $\text{Na}^+ - \text{SO}_4^{2-}$ 共輸送）によって行
14 われる。イヌでは恒常状態で血漿中の 10%が尿中に排泄される（文献 15）。

15

16 （2）カリウムイオンの吸収、生体内分布及び排泄

17 カリウムは小腸から速やかに吸収される。摂取されたカリウムの 80~90%は尿に排出され、
18 残りは糞便に排泄される。腎臓は、アルドステロンの影響下でカリウムを濾過、再吸収、排泄
19 することができ、正常な血清濃度を維持している。イオン化カリウムはイオン化ナトリウムの
20 代わりに、尿細管交換機構によって排泄される（文献 45）。

21 カリウムは、生体の細胞内における主要な陽イオン電解質である。細胞内カリウム濃度は、
22 6,000 mg/mL (150 mmol) であるが、細胞外液の濃度は 140~180 mg/L (3.5~4.5 mmol) であ
23 る。体内のカリウム総量は 120~160 g (3~4 mol) である（文献 48）。体内総カリウムのわず
24 か 2%程度が細胞外に存在する。細胞内カリウムのほとんどは筋肉細胞内に含まれるので、体
25 内の総カリウム量は除脂肪体重に概ね比例する。平均的な 70 kg の成人は約 3500 mEq のカリ
26 ウムを有する（文献 19）。

27

28

29

6. 安全性

JECFA 第 29 回会議 (1986) ではイオン化する塩類 (ionizable salts) の ADI の設定は、構成する陽イオン (カチオン) と陰イオン (アニオン) についてこれまでなされてきた評価に基づいて実施すべきとして、硫酸イオン及びカリウムイオンを含めた多数のアニオンとカチオンから構成される無機及び有機酸塩について ADI を設定している (文献 2)。

当委員会では硫酸カリウムを対象にした毒性試験データが見当たらないこと、また本物質は胃液中で容易にイオン化し得ると考えられることから、本物質を評価するには上記 JECFA の考え方に従って同じイオンから構成される他の塩類についての試験成績を安全性評価の参考とした。

この考えに基づき、硫酸イオン (SO_4^{2-}) についてはカリウムと同じ一価の陽イオン (ナトリウム塩、アンモニウム塩) 若しくはこれが入手できない場合には容易にイオン化する二価のマグネシウム塩の毒性データを用いた。また、カリウムイオンについては一価の無機陰イオン (塩化カリウム、炭酸水素カリウム) のデータを用い、更にこれら無機のカリウム塩が入手できない項目 (主に生殖発生毒性試験) については、生体内でカリウムイオンに解離し、腸管吸収に優れたグルコン酸カリウムのデータが入手できたので、これをもって評価の参考とした。

1) 単回投与毒性試験

硫酸カリウムの経口投与による急性毒性試験成績を確認することは出来なかった。硫酸カリウムは比較的水に良く溶け、また、水中では良く電離しカリウムイオンと硫酸イオンとして存在していることから、カリウムイオンとしては塩化カリウム、また、硫酸イオンとしては硫酸ナトリウムの急性毒性を参考として記載した。一方、JECFA では評価されていないが、米国ならびに欧州および日本で食品添加物として使用されている硫酸アンモニウムも硫酸イオンの参考資料として記載した。

塩化カリウムに関しては、雌の Wistar ラットに 0 (対照群)、2, 100、2, 400、2, 700、3, 300、3, 600 および 3, 900 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した試験が実施されており、 LD_{50} 値は $3, 020 \pm 140$ mg/kg 体重 (文献 29)、また、別の試験では雄の F344/S1c ラットで 4, 500 mg/kg 体重と報告されている (文献 31)。硫酸ナトリウムに関しては、マウス (性別不明) に 4, 440 ~ 10, 800 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した結果、 LD_{50} 値は 5, 989 mg/kg 体重 (文献 30) で、硫酸アンモニウムをラット (性別不明) に経口投与した場合の LD_{50} 値は 3, 000 ~ 4, 000 mg/kg 体重と報告されており (文献 26)、これらの化合物の急性経口毒性は何れも弱いものと考えられた。

被験物質	動物種 (性別)	投与経路	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重	文献
塩化カリウム	ラット (雌)	経口	3,020 ±140	29
	ラット (雄)	不明	4,500	31
硫酸ナトリウム	マウス (不明)	経口	5,989	30
硫酸アンモニウム	ラット (不明)	経口	3,000~4,000	3

1

2) 反復投与毒性試験

3 硫酸カリウムの反復投与に関する試験成績を確認することは出来なかった。硫酸カリウムは
4 比較的水に良く溶け、また、水中では良く電離しカリウムイオンと硫酸イオンとして存在して
5 いることから、カリウムイオンとしては塩化カリウムならびに重炭酸カリウム、また、硫酸イ
6 オンとしては JECFA では認可されていないが、米国ならびに欧州および日本で食品添加物とし
7 て使用されている硫酸アンモニウムの反復投与による試験成績を確認することが出来たので、
8 これらの試験成績から硫酸カリウムの安全性を推察することとした。

9

(1) 塩化カリウム

11 塩化カリウムに関しては、雄のみではあるが、ラットに 0 (対照群)、0.25%、1.0%および
12 4.0%の濃度で 2 年間混餌投与したガイドラインに準拠した試験と、雌雄のラットに 0 (対照
13 群) および 3.0%と高濃度で最長で 30 ヶ月間混餌投与した試験が確認された。

14 ①雄性 F344 ラット (各群 50 匹) に 0 (対照群)、0.25%、1.0%および 4.0%の濃度で 2 年
15 間混餌投与した試験では、体重、摂餌量、尿検査、血圧、血液および血液生化学的検査および
16 臓器重量、また、腫瘍発生率において被験物質投与による明らかな影響は認められず、生存率
17 は対照群の 48%に比べ 0.25%群で 64%、1%群で 58%および 4%群で 84%と被験物質投与群
18 で高い生存率を示した。但し、試験終了時に剖検した生存動物の病理組織学的検査では、前胃
19 を中心とする慢性胃炎が対照群の 25%に比べ 0.25%群で 56%、1%群で 62%および 4%群で
20 71%と被験物質投与群で投与用量に関連して高頻度に認められた。なお、この原因としては、
21 慢性胃炎に伴って粘膜下組織に浮腫が観察されたことから、血管壁へのカリウムの貯留による
22 透過性の変化が一因として考えられたと考察していた (文献 31)。

23 ②雌雄の Wistar ラットに 0 (対照群) および 3.0%の濃度で 13 週間 (雌雄各 10 匹)、18 ヶ
24 月間 (雌雄各 15 匹) および 30 ヶ月間 (雌雄各 50 匹) 混餌投与後剖検するとともに定期的に
25 尿、血液ならびに血液生化学的検査を実施した結果、一般状態では雌雄とも被験物質投与によ
26 る影響は認められなかったが、雌雄とも体重は低値を示し、飲水量は増加した。6、16、38 お
27 よび 78 週に実施した尿中電解質の測定では雌雄とも全ての検査時期で尿中カリウムは増加し、
28 6、16 および 78 週においては雄で尿量の増加が認められた。また、血液生化学的検査では 13
29 と 38 週において雄で、79 週においては雌雄で血漿中カリウムの増加が認められた。病理組織
30 学的検査では 30 ヶ月間投与した雌雄の副腎において球状帯の肥大が対照群に比べ有意に増加

1 した。なお、被験物質に起因した腫瘍の誘発は認められなかった（文献 32）。

2 3 (2) 重炭酸カリウム

4 重炭酸カリウムに関しては雌雄の Wistar ラットに 0（対照群）、2 あるいは 4%の濃度で 4
5 週間（雌雄各 10 匹）、13 週間（雌雄各 10 匹）、18 ヶ月間（雌雄各 15 匹）および 30 ヶ月間（雌
6 雄各 50 匹）混餌投与後剖検するとともに定期的に尿、血液ならびに血液生化学的検査が実施
7 された。雄の 2%群では死亡率が試験途中で 70%となったことから、122 週で投与を中止し生
8 存動物を剖検した。一般状態では雌雄とも被験物質投与による影響は認められていないが、2
9 および 4%群とも体重は低値を示し、飲水量は増加した。1、14、36、57、76 および 129 週に
10 実施した尿 pH の測定では 2 および 4%投与群の雌雄とも尿はアルカリ側に傾き、6、36、57 お
11 よび 129 週に実施した尿中重炭酸排泄量の測定では、4%群の雄で 57 週を除いて雌雄とも有意
12 に増加し、また、尿中滴定酸度の測定では 2%群で 129 週の雌を除いた 2 および 4%群の雌雄
13 で尿中酸排泄量が有意に増加していた。6、16、38 および 78 週に実施した尿中電解質の測定
14 では雌雄とも全ての検査時期で尿中カリウムは有意に増加し、6、16 および 78 週においては
15 雄で尿量の有意な増加が認められた。4、14、32、56 および 76 週に実施した血液生化学的検
16 査では 2%群の雌雄で 4 週、また、4%群の雌雄で 4 および 32 週ならびに雄で 14 週において
17 過剰塩基の有意な増加が認められた。病理組織学的検査では、被験物質に起因した腫瘍の誘発
18 は認められなかったが、非腫瘍性病変として副腎で球状体の肥大が雄の 4%群で 13 週以降、2%
19 群では 30 ヶ月、雌では 4%群で 18 ヶ月以降に有意に増加、腎臓では好酸性尿細管 (oncocytic
20 tubules) の増加が雌雄とも 4%群で 13 週以降、2%群では 18 ヶ月以降に有意に増加、膀胱で
21 は上皮の単純過形成が雄では 2 および 4%群ともに 18 ヶ月以降、雌では 4%群で 18 ヶ月以降、
22 2%群では 30 ヶ月、また、上皮の乳頭状／結節状過形成が雌の 4%群で 18 ヶ月以降、雄の 2%
23 群では 18 ヶ月にのみ有意に増加した（文献 32）。

24 25 (3) 硫酸アンモニウム

26 硫酸アンモニウムに関しては雌雄のラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験および 12 ヶ月
27 間反復投与毒性／発がん性併合試験が確認された。

28 ①13 週間試験では雌雄の F344 ラット（各群 10 匹）に 0（対照群）、0.38、0.75、1.5 および
29 3.0%の濃度で混餌投与したところ、雄の 3.0%群で投与 1 週より持続的に下痢が観察され、
30 体重は減少傾向を示した。しかし、血液学のおよび血液生化学的検査において被験物質投与に
31 起因した明らかな変化は認められなかった。一方、臓器重量においては雌雄とも腎臓で実重量
32 ならびに比重量が共に有意に増加したが、病理組織学的検査において被験物質投与に起因した
33 明らかな変化は認められず、毒性学的意義はないと判断している。以上の成績より、雄の 3.0%
34 群で下痢が認められたことから、本試験条件下における無毒性量を雄で 1.5%群（886 mg/kg
35 体重）および雌では 3.0%群（1975 mg/kg 体重）と報告している（文献 26）。

36 ②12 ヶ月間反復投与毒性／発がん性併合試験では、雌雄の F344 ラット（各群 10 匹）に 0（対

1 照群)、0.1、0.6 および3.0%の濃度で12ヶ月間、ならびに雄雌のF344 ラット (各群50匹)
2 に0 (対照群)、1.5 および3.0%の濃度で24ヶ月間混餌投与したところ、死亡率、一般状態、
3 体重および摂餌量とも12ヶ月ならびに24ヶ月間投与において被験物質による明らかな影響は
4 認められず、血液学および血液生化学的検査においても明らかな影響は認められなかった。
5 臓器重量では12ヶ月間投与の3.0%群において腎臓の実重量および比重量が統計学的に有意
6 に増加あるいは増加傾向を示したが、病理組織学的検査においては被験物質投与に起因した明
7 らかな変化は如何なる臓器においても認められなかった。また、発がん性試験においても被験
8 物質投与に起因した腫瘍の誘発は認められなかった。しかし、非腫瘍性病変として雄の1.5お
9 よび3.0%群の腎臓で慢性腎症の発生頻度が対照群に比べ増加していたことから、13週間投与
10 において認められた腎重量の増加を被験物質投与の影響と考えることが妥当として、1年間反
11 復投与/発がん性試験での無毒性量を0.6%群 (雄:256 mg/kg、雌:284 mg/kg) と評価して
12 いた (文献27)。

13

14 3) 変異原性

15 (1) まとめ

16 硫酸カリウム(Potassium sulfate)については変異原性試験成績の報告を見出すことができ
17 なかった。そのため、類縁化合物である硫酸マグネシウム(Magnesium sulfate)および塩化カ
18 リウム(Potassium chloride)についての変異原性試験成績を記載し、それらを基に硫酸カリウ
19 ムの変異原性について総合的に評価を行った。

20 硫酸マグネシウムとその乾燥品については、*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98,
21 TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験が1,000~50,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ と1,000~
22 40,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で行われており、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)
23 を用いた染色体異常試験が1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で行われており、いずれも
24 陰性の結果が得られている。塩化カリウムについての *Salmonella typhimurium* TA97 および
25 TA102 を用いた復帰変異試験が100~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で行われており、チャイニ
26 ーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験が1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$
27 の3用量で行われており、いずれも陰性の結果が得られている。また、チャイニーズ・ハムス
28 ター培養細胞株(V79)を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換(SCE)試験が2,000、
29 8,000、12,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および2,000、4,000、8,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で行われており、後者で
30 は陰性の結果が得られているものの、前者の最高用量12,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (161 mM)でのみ染色体
31 異常の有意な増加がみられている。この用量は現在のガイドラインで推奨している限界用量
32 (10 mM)をはるかに超えるものであり、最終的に陰性と評価することで問題がないものと判断
33 できる。さらに、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いた染色体異常試験および
34 姉妹染色分体交換(SCE)試験が、120~160 mMの用量範囲の5用量段階および140、160、180 mM
35 の3用量で行われており、後者では陰性の結果が得られているものの、前者の140 mM (10,400
36 $\mu\text{g}/\text{mL}$)以上用量で染色体異常の有意な増加がみられている。この用量は現在のガイドライン

1 で推奨している限界用量(10 mM)をはるかに超えるものであり、最終的に陰性と評価すること
2 で問題がないものと判断できる。

3 硫酸カリウムについては変異原性試験成績の報告が見出されていないが、類縁化合物の硫酸
4 マグネシウムおよび塩化カリウムはいずれも *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験
5 およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU) を用いた染色体異常試験で共に陰性の
6 結果が報告されている。また、塩化カリウムはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79 お
7 よびCHO)を用いた染色体異常試験並びに姉妹染色分体交換(SCE)試験においても陰性の結果が
8 得られている。得られた情報は限られているものの、硫酸カリウムについて変異原性の面から
9 安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

10

11 (2) 個別データ

12 ①硫酸マグネシウム(Magnesium sulfate)

13 硫酸マグネシウムについての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535
14 および TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由
15 来の S9 mix 存在下および非存在下で、1,000~50,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の6用量段階で
16 試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。(文献38、39、40)。

17 硫酸マグネシウムの乾燥品(Magnesium sulfate (exsiccated))についての *Salmonella*
18 *typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験では、
19 プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、1,000
20 ~40,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の6用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が
21 得られている(文献38、39、40)。

22 硫酸マグネシウムとその乾燥品についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)
23 を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での24時間および48時間の連続処理法で、
24 1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られ
25 ている(文献38、39、41)。

26 ②塩化カリウム(Potassium chloride)

27 塩化カリウムについての *Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試験
28 では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、
29 100~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の5用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果
30 が得られている(文献42)。

31 塩化カリウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常
32 試験では、S9 mix 非存在下での24時間および48時間の連続処理法で、1,000、2,000、4,000
33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(文献41)。

34 チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下
35 の3時間処理後24時間での標本作製で、2,000、8,000、12,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で試験が行
36 われており、最高用量の12,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でのみ染色体異常の有意な増加がみられている。この

1 用量(161 mM)は現在のガイドラインで推奨している 10 mM または 5,000 $\mu\text{g/mL}$ の限界用量を
2 はるかに超えるものであり、明らかな浸透圧の上昇もみられていることから、生物学的に意義
3 のある陽性結果ではないと判断できる (文献 43)。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)
4 を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験では、S9 mix 非存在下の 3 時間処理後 2 細胞周期での標
5 本作製で、2,000、4,000、8,000 $\mu\text{g/mL}$ の 3 用量で試験が行われており、陰性の結果が得ら
6 れている (文献 43)。

7 チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下
8 の 4 時間処理後 12 および 24 時間での標本作製で、120~160 mM の用量範囲の 5 用量段階で試
9 験が行われており、140 mM (10,400 $\mu\text{g/mL}$)以上用量で染色体異常の有意な増加がみられてい
10 る。この用量は現在のガイドラインで推奨している 10 mM または 5,000 $\mu\text{g/mL}$ の限界用量を
11 はるかに超えるものであり、明らかな浸透圧の上昇もみられていることから、生物学的に意義
12 のある陽性結果ではないと判断できる (文献 44)。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)
13 を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験が行われており、S9 mix 非存在下の 4 時間処理後 28 時
14 間での標本作製で、140、160、180 mM の 3 用量で試験が行われており、SCE の増加傾向がみ
15 られるものの、生物学的に意義のある増加と判断されておらず、陰性の結果が得られている (文
16 献 44)。

17 18 4) 発がん性

19 文献検索を行った範囲では硫酸カリウムの発がん性についての報告は見出せなかった。硫酸
20 カリウムは経口的に摂取した場合、胃内で解離し、カリウムイオンと硫酸イオンになることか
21 ら、カリウムイオンとしては塩化カリウムならびに重炭酸カリウム、また、硫酸イオンとして
22 は硫酸アンモニウムの反復投与による試験成績を確認することが出来たので、これらの試験成
23 績から硫酸カリウムの発がん性を推察することとした。

24 塩化カリウムに関しては、雄性 F344 ラット (各 50 匹) に 0 (対照群)、0.25%、1.0%およ
25 び 4.0%の濃度で 2 年間混餌投与 (文献 31)、また、雌雄の Wistar ラット (雌雄各 50 匹) に
26 0 (対照群) および 3.0%の濃度で 30 ヶ月間混餌投与 (文献 32) したところ、被験物質に起因
27 した腫瘍の誘発は認められず、重炭酸カリウムに関しても雌雄の Wistar ラット (雌雄各 50 匹)
28 に 0 (対照群)、2%あるいは 4%の濃度で 30 ヶ月間混餌投与したところ、被験物質に起因した
29 腫瘍の誘発は認められていない (文献 32)。

30 硫酸アンモニウムでも雄雌の F344 ラット (各群 50 匹) に 0 (対照群)、1.5%および 3.0%
31 の濃度で 24 ヶ月間混餌投与したところ、被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は認められてい
32 ない (文献 27)。

33 以上のように、類縁化合物のカリウム塩および硫酸塩をラットに長期間投与した試験におい
34 て腫瘍の誘発は観察されていないことから、硫酸カリウムにおいても腫瘍を誘発する可能性は
35 極めて低いと考えられる。

36

5) 生殖発生毒性試験

硫酸カリウムの生殖発生毒性に関しては、哺乳類における生殖発生毒性試験は確認できなかったが、鶏胚を用いた発生毒性試験において胎児毒性も催奇形性も認められないことが報告されている（文献 47）。

経口的に摂取した硫酸カリウムは、胃液と反応してカリウムイオンおよび硫酸イオンに分解されることから、類縁化合物の経口投与による生殖発生毒性についても検索を行った。その結果、経口カリウム補給剤として用いられているグルコン酸カリウムの催奇形性試験の成績を見出すことができた（文献 49、50）。また、非定型的な計画で行われたバリデーション試験ではあるが、硫酸ナトリウムの経口投与による催奇形性試験も報告されているので、それらの成績から硫酸カリウムの生殖発生毒性を類推することとした。

グルコン酸カリウムの催奇形性試験は、Wistar 系 albino ラットあるいは ICR マウスを用いて行われている（文献 49、50）。これらと同系統の妊娠動物を用いて推定した最大安全量（ラットおよびマウスいずれにおいても 5.2 g/kg 体重/日、ヒトの常用量の 33.3 倍）を最高用量に設定し、ラットには妊娠 8 日から 14 日まで、マウスには妊娠 7 日から 13 日まで、毎日胃管による経口投与が行われたが、母動物の全身状態に投与の影響は認められていない。ラットでは妊娠 20 日に、マウスでは妊娠 18 日に行われた帝王切開では、着床の状態、胎児体重ならびに胎児の外表、骨格および内臓を含む形態のいずれについても、ラットおよびマウスともに投与の影響は認められていない。さらに、自然分娩により得られた出生児を育成して、ラットでは 7 週齢まで、マウスでは 6 週齢まで観察しているが、投与の影響は認められていない。

硫酸ナトリウムについては、発生毒性スクリーニングのバリデーション試験において、被験物質のひとつとして、妊娠 8-12 日の ICR/SIM マウスに 2800 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与されている。この用量は、非妊娠動物における最小毒性量であるが、自然分娩による生後 2 日までの新生児観察において、溶媒（水）対照群と比較して生下時体重がやや高かった他に、生存、発育ならびに外表のいずれにおいても有意差は認められていない。

以上のように、類縁化合物についても評価可能な成績は限られていたが、硫酸ナトリウムについて JECFA は、毒性を懸念する結果は動物実験から得られていないと評価しており（JECFA Food Additive Series 44 (2000)）（文献 51）、硫酸ナトリウムは、我が国において指定添加物として使用されている。一方、カリウム塩であるグルコン酸カリウムは、ラット腸管におけるカリウムの吸収に関して、塩化カリウムより優れ（文献 52）、健常成人に対しても（文献 53）、ラットに対しても（文献 55）、単回経口投与によって血清中カリウム濃度を一過性に上昇させることが報告されている。腸管におけるカリウムの吸収を硫酸カリウムと比較した成績はないが、ヒトの常用量の 30 倍あまりのグルコン酸カリウムを妊娠動物に経口投与しても催奇形性が認められていないことから（文献 49、50）食品添加物として摂取するカリウムイオンに、催奇形性は懸念されないものと考えられる。硫酸カリウムが鶏胚に催奇形性を示さないこと（文献 47）と合わせると、食品添加物として摂取する硫酸カリウムには催奇形性はないものと判断された。

1 生殖毒性に関する報告は入手できなかった。

2

3 (2) 個別データ

4 ①ニワトリの胚発生に及ぼす影響 (文献 47)

5 孵卵前 (0 時間) の単冠白色レグホン受精卵 (20 個/群) の卵黄に、水に溶解させた硫酸カ
6 リウムを、最高 10 mg/卵の用量で、少なくとも 5 用量を 100 μ L ずつ投与し、この他に、溶
7 媒対照群ならびに無処置群も設定して試験が行われた。胚は、毎日、灯下で生存を確認し、
8 孵化させた。死亡胚および孵化鶏は構造異常の有無ならびに出血および水腫の有無を観察し
9 た。また、最高用量群の胚および孵化鶏については、少なくとも 5 例について内臓検査が行
10 われた。その結果、胚における LD₅₀ は 5.01 mg/卵であったが、催奇形性は認められていな
11 い。

12

13 ②マウスにおける in vivo 発生毒性スクリーニングのバリデーション試験

14 24 匹の ICR/SIM 系妊娠マウスに、妊娠 8 日から 12 日まで、水に溶解した硫酸ナトリウム 2800
15 mg/kg 体重/日を胃管で経口投与した。対照群には水を同様に経口投与し、自然分娩させて、
16 分娩後 2 日まで母動物および出生児を観察した。硫酸ナトリウムの用量は、非妊娠動物を用
17 いた用量設定試験で推定された最小毒性量であるが、母動物の生存および体重増加に投与の
18 影響は認められず、全例が分娩した。出生児については、生下時体重が対照群と比較して有
19 意な高値を示したが、出生児の生存ならびに生後 2 日までの体重増加に投与の影響は認めら
20 れず、外表奇形も観察されなかった (文献 51)。

21

22 ③ラットにおけるグルコン酸カリウムの催奇形性試験

23 自家繁殖している Wistar 系 albino ラット (帝王切開群は 20 匹/群、自然分娩群は 5 匹/群)
24 に、水に溶解したグルコン酸カリウムを、1.0、3.0 g/kg あるいは 5.2 g/kg 体重/日の用量で、
25 妊娠 8 日から 14 日まで毎日経口投与した。最高用量は、同系統の妊娠ラットにおける最大安
26 全量で、ヒトにおける常用量の 33.3 倍とされている。対照群には生理食塩水を投与し、無処
27 置群も設定して試験が行われた。

28 妊娠 20 日に帝王切開するまでの間の母動物の体重増加に投与の影響は認められなかった。
29 胎児についても、着床数、生存胎児数、胎児体重、性比に投与の影響は認められず、外表奇形
30 も観察されなかった。内臓および骨格にも投与の影響は認められず、化骨の進行にも対照群と
31 の間に有意差は認められなかった。

32 自然分娩群では、3 週齢で離乳するまでの間の哺育率、7 週齢で剖検するまでの体重増加、
33 ならびに剖検時に測定した器官重量に対照群との間で有意差は認められなかった (文献 49)。

34

35 ④マウスにおけるグルコン酸カリウムの催奇形性試験

36 ICR マウス (帝王切開群は 20 匹/群、自然分娩群は 5 匹/群) に、水に溶解したグルコン酸

1 カリウムを、1.0、3.0 g/kg あるいは 5.2 g/kg 体重/日の用量で、妊娠 7 日から 13 日まで毎
2 日経口投与した。最高用量は、同系統の妊娠マウスにおける最大安全量で、前述のラットの試
3 験（文献 49）と同一の用量になっている。対照群には生理食塩水を投与し、無処置群も設定
4 して試験が行われた。

5 妊娠 18 日に帝王切開するまでの間の母動物の体重増加に投与の影響は認められなかった。
6 胎児についても、着床数、生存胎児数、胎児体重、性比に投与の影響は認められず、外表奇形
7 も観察されなかった。内臓および骨格にも投与の影響は認められず、化骨の進行にも対照群と
8 の間に有意差は認められなかった。

9 自然分娩群では、3 週齢で離乳するまでの間の哺育率、6 週齢で剖検するまでの体重増加、
10 ならびに剖検時に測定した器官重量に対照群との間で有意差は認められなかった（文献 50）。

11

12 6) 一般薬理試験

13 硫酸カリウムの一般薬理試験に関する直接的データを見出すことは出来なかった。わずかに、
14 通常の商品由来の本物質に関してはなんら毒性を示唆する情報が無いこと（文献 2）やヒトに
15 高い濃度（1.3%）の硫酸アンモニウムや硫酸ナトリウムを胃管で投与した時胃内容排出速度が
16 低下するが、低濃度の硫酸ナトリウムでは逆にその速度は大となるとの報告がなされている
17 （文献 3）。

18 なお、硫酸カリウムは医薬品（文献 33）として、また、試薬（文献 34）として現局方に収
19 載されている薬品であるが、その一般薬理試験に関する直接的データは見られない。しかし、
20 薬効薬理作用の部に、経口的に大量投与後腸管内で解離した硫酸イオンは殆ど吸収されないた
21 め塩類下剤として作用し、カリウムイオンに関しては容易に吸収され組織体液のカリウム平衡
22 を乱すとの記述が見られる。また、硫酸カリウムの瀉下作用は組織からの水分脱取のほか、
23 消化管粘膜直接刺激作用に伴う蠕動の亢進もあずかっているとされている（文献 33）。

24

25 7) ヒトについての知見

26 硫酸カリウムのヒトの健康影響についてのデータは検索できなかった。なお、硫酸カリウム
27 の一日当たりの推定摂取量については年齢別のデータが示されている〔2. 2）（2）米国にお
28 ける使用の項 参照〕。

29

1 7. 国際委員会などにおける安全性評価

2

3 1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

4 JECFA は 1985 年の第 29 回会議において、硫酸カリウムは食品中の天然成分であり、硫黄代
5 謝における最終代謝物とみなされ、且つ、これまでの文献情報において、通常の商品としての
6 摂取条件では有害性を示唆する知見はなく、従って、食塩の代替品として硫酸カリウムを使用
7 しても毒性学的に問題はないとの見解を示している。

8 以上の判断に基づいて、JECFA は硫酸カリウムの食品添加物の使用に関して、“ADI を特定し
9 ない (ADI not specified)” と評価している (文献 2)。

10

11 2) 米国 FDA における評価

12 FDA は 1975 年に硫酸および硫酸塩を食品成分として使用する際の生体影響についての報告
13 書を公表している (文献 3)。

14 無機硫酸塩は食品の天然成分であり、動物体内における硫黄化合物の通常代謝物である。
15 硫酸塩の経口投与による有害影響は食品からの通常摂取量をはるかに超える投与量の場合
16 にのみ発現するとの知見が得られている。従って、無機硫酸塩 (カリウム塩, ナトリウム塩,
17 カルシウム塩, アンモニウム塩) は食品添加物としての通常の使用条件では、人に対して健康
18 影響を示さないと判断される (文献 3)。

19

20 3) 欧州連合における評価

21 欧州連合では JECFA での評価に準じて、硫酸カリウムの食品添加物としての使用について
22 ADI を特定せずに必要量を使用できるとしている (文献 20、25)。

23

1 8. 安全性評価と ADI の試算

2

3 硫酸カリウムは食品加工での食塩代替品として欧米諸国において広く使用されている。文献
4 情報に基づき、この物質を食品添加物として使用する際の安全性について調査した。

5 硫酸カリウムに関する単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，発がん性
6 試験，遺伝毒性試験の文献情報は見出しえなかったが、一方、体内動態の項で述べたごとく、
7 硫酸カリウムは体内において、その大部分がカリウムイオン (K^+) と硫酸イオン (SO_4^{-2}) とし
8 て存在するとの科学的見解を確認した。そこで、体内において K^+ あるいは SO_4^{-2} に解離する無
9 機塩類，塩化カリウム，重炭酸カリウム，硫酸アンモニウム，硫酸マグネシウムのほか有機酸
10 塩のグルコン酸カリウムに関する毒性試験情報に基づいて、硫酸カリウムの安全性について検
11 討した。

12 その結果、本報告書の安全性の各項に述べたように、カリウム塩および硫酸塩による影響は
13 一部の高用量投与群においてのみ見られ、硫酸カリウムは食品あるいは食品添加物としての通
14 常の摂取によってヒトに対し有害影響を示す可能性は著しく低いと判断した。

15 以上の観点から、JECFA と同様に、硫酸カリウムの食品添加物としての使用に関して “ADI
16 を特定しない (ADI not specified)” こととするのが妥当と考える。

17

1 9. 一日推定摂取量

2

3 上述のように硫酸カリウムは、ナトリウム摂取を減らす必要がある病者及び病者予備軍、若
4 しくは疾患予防向けの食塩代替物として利用のほか、一般人向け調味料への利用、さらにビー
5 ル等醸造時の補足的な製造用剤としての利用が主な用途と考えられるが、それらの摂取量推定
6 の根拠となる資料の入手は困難である。そこでここでは、現在使用が認められている類似用途
7 の食品添加物（指定食品添加物）である塩化カリウムの摂取量をもとに推定することとする。

8 塩化カリウムの摂取量は、マーケットバスケット調査による摂取量の算定は行われていない
9 が、生産量統計を基にした平成 22 年度調査において、国内年間総摂取量 2,829 トン、1 人一
10 日摂取量、60.6 mg/日/人と報告されている（文献 54）。仮に、塩化カリウムの現在の使用量
11 の半分が硫酸カリウムで代替されるとすると、硫酸カリウムの 1 人一日摂取量は 70.8 mg/日/
12 人($60.6 \times 174.2/74.5 \times 1/2 = 70.8$) と推定される（カリウムとして、31.7 mg/日/人に相
13 当）。

14 なお、平成 22 年国民健康・栄養調査報告書では、カリウムの 1 日一人摂取量（全国平均値）
15 は、男性 2,286 mg、女性 2,124 mg、と報告されている（文献 24）。

16

1 10. 使用基準案

2

3 前述のように硫酸カリウムは食品添加物として適切に使用される限り健康被害が発生する
4 可能性は低く、許容一日摂取量を設定する必要はないと判断される。

5 化学的に類縁の食品添加物、硫酸ナトリウム、塩化カリウムには使用基準は設定されていな
6 い。

7 従って、本品に使用基準は設けないこととするのが妥当であると考える。

8

9

10 使用基準案

11 使用基準は設けない。

12

13

引用文献一覧 [硫酸カリウム]

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Summary of Evaluations Performed by the JECFA, Potassium Sulfate	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1996.htm
2	Twenty-Ninth Report of the JECFA 1985	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.733, pp.1-17, 26, 47-55, 1986
3	LSRO/FASEB, Prepared for: FDA	Evaluation of the Health Aspects of Sulfuric Acid and Sulfates as Food Ingredients	NTIS PB-262 652, 1975
4	Oak Ridge National Laboratory, Prepared for: Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program	Toxicity Summary for Sulfate	The Risk Assessment Information System, http://rais.ornl.gov/tox/profiles/sulfate_f_V1.html
5	JECFA	Potassium Sulfate	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph7/additive-350-m7.pdf
6	Institute of Medicine of the National Academies	Potassium Sulfate	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.371, 2004
7	Commission Directive 2000/63/EC of 5 Oct. 2000	Amending Directive 96/77/EC Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJ L 277, 30.10.2000, pp.1-2, 24-25
8		Potassium Sulfate	The Merck Index Fourteenth Edition, pp.1320, 2006
9	EU Commission	Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf
10	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK: Initial Surveillance	Food Surveillance Paper No.35, HMSO
11	化学大辞典編集委員会編	硫酸塩類(硫酸亜鉛など)	化学大辞典9, pp.687, 699, 700, 729-730, 昭和53年, 共立出版
12	Michels,F.G., Smith,J.	A Comparison of the Utilization of Organic and Inorganic Sulfur by the Rat	J Nutr, Vol.87, pp.217-220, 1965
13	Ittyerah,T.R.	Urinary Excretion of Sulfate in Kwashiorkor	Clinica Chimica Acta, Vol.25, pp.365-369, 1969
14	Food and Drug Administrations, HHS	§ 184.1643 Potassium Sulfate (§ 170.3, § 184.1)	21CFR (4-1-09Edition)
15	Markovich,D.	Physiological Roles and Regulation of Mammalian Sulfate Transporters	Physiological Reviews, Vol. 81, No. 4, pp. 1499-1533, 2001
16	Maruyama-Nakashita,A., Nakamura,Y., Tohge,T., Saito,K., Takahashi,H.	Arabidopsis SLIM1 Is a Central Transcriptional Regulator of Plant Sulfur Response and Metabolism	The Plant Cell, Vol.18, pp.3235-3251, 2006
17	Smith,I., Mitchell,P.D.	The Effect of Oral Inorganic Sulphate on the Metabolism of 4-Hydroxyphenethylamine (Tyramine) in Man: Tyramine O-Sulphate Measurement in Human Urine	Biochem J, Vol.142, pp.189-191, 1974
18	Fernandes,I., Hampson,G., Cahours,X., Morin,P., Coureau,C., Couette,S., Prie,D., Biber,J., Murer,H., Friedlander,G., Silve,C.	Abnormal Sulfate Metabolism in Vitamin D-deficient Rats	J Clin Invest, Vol.100, No.9, pp.2196-2203, 1997
19		カリウム濃度の異常	メルクマニュアル18版 http://merckmanual.jp/mmpej/printsec12/ch156/ch156f.html
20	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Twenty-Fifth Series, pp.10-13, 19-20, 1991
21	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266, pp.491-492, 657, 659-663, Dec 89
22		硫酸カリウム	理化学辞典 第4版 pp.1366, 1987 岩波書店
23		硫酸カリウム	15107の化学商品 pp.24, 2007 化学工業日報社
24	厚生労働省	栄養素等摂取量	平成22年国民健康・栄養調査結果の概要 pp.19-21, 平成24年1月31日
25	Office for Official Publications of the EC	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners (抜粋)	1995L0002-EN-12.11.2010, pp.1-15, 66-69

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
26	高木久宜, 小野寺博志, 劉雲, 安原加壽雄, 梶谷高敏, 三森国敏, 広瀬雅雄	硫酸アンモニウムのF344ラットにおける13週間亜慢性毒性試験	Bull Natl Health Sci, Vol.117, pp.108-114, 1999
27	Ota,Y., Hasumura,M., Okamura,M., Takahashi,A., Ueda,M., Onodera,H., Imai,T., Mitsumori,K., Hirose,M.	Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Dietary Administered Ammonium Sulfate in F344 Rats	Food and Chemical Toxicology, Vol.44, pp.17-27, 2006
28	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition)
29	Boyd,E.M., Shanas,M.N.	The Acute Oral Toxicity of Potassium Chloride	Arch Int Pharmacodyn, CXXXIII, No.3-4, pp.275-283, 1961
30	岡原国男, 蔵行義雄, 井関元八, 谷口繁, 山田明男	ABSに関する薬理学的研究	食衛誌, Vol.4, No.1, pp.15-31, February 1963
31	今井俊介, 森本純司, 関谷直, 嶋緑倫, 清塚康彦, 中森一男, 螺良義彦	塩化カリウムと塩化ナトリウムのF344/Sicラットにおける慢性毒性試験	奈医誌, Vol.37, pp.115-127, 昭61
32	Lina,B.A.R., Kuijpers,M.H.M.	Toxicity and Carcinogenicity of Acidogenic or Alkalogenic Diets in Rats; Effects of Feeding NH ₄ Cl, KHCO ₃ or KCl	Food and Chemical Toxicology, Vol.42, pp.135-153, 2004
33	日本薬局方解説書編集委員会 編	硫酸カリウム(Potassium Sulfate)	第十六改正 日本薬局方解説書 C-5242-5244, 平成23年6月26日 廣川書店
34	日本薬局方解説書編集委員会 編	一般試験法 試薬・試液/硫酸カリウム	第十六改正 日本薬局方解説書 B-1033-1034, 平成23年6月26日 廣川書店
35	日本医薬品添加剤協会 編	硫酸カリウム(Potassium Sulfate)	医薬品添加物事典, pp.327, 2007, 薬事日報社
36		カリウム(K)	日本人の食事摂取基準(2010年版)pp.192-194, 204-212, 平成21年8月10日, 第一出版
37	厚生労働省	栄養素等摂取状況調査の結果/食品群別栄養素等摂取量	平成16年国民健康・栄養調査報告, pp.72-83, 平成18年9月
38	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	I. 食品添加物の変異原性試験成績(その3)	変異原と毒性 Vol.5(6), pp.579-587, 1982
39	Ishidate,M.Jr., Sofuni,T., Yoshikawa,K., Hayashi,M., Nohmi,T., Sawada,M., Matsuoka,A.	Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan	Food Chem. Toxicol. Vol. 22, No. 8, pp.623-636, 1984
40	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, pp.11-21, 346-349, Life-science Information Center, 1991
41	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集, 改訂1998年版 pp.11-23, 308, 402, Life-science Information Center, 1999
42	藤田博, 角千代, 佐々木美枝子	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第7報)	東京衛研年報, 43, pp.219-227, 1992
43	Hasegawa,M.M., Nishi,Y., Ohkawa,Y., Inui,N.	Effects of Sorbic Acid and its Salts on Chromosome Aberrations, Sister Chromatid Exchanges and Gene Mutations in Cultured Chinese Hamster Cells	Food Chem. Toxicol. Vol. 22, No. 7, pp.501-507, 1984
44	Galloway,S.M., Deasy,D.A., Bean,C.L., Kraynak,A.R., Armstrong,M.J., Bradley,M.O.	Effects of High Osmotic Strength on Chromosome Aberrations, Sister-Chromatid Exchanges and DNA Strand Breaks, and the Relation to Toxicity	Mutat Res, Vol.189, pp.15-25, 1987
45	Mahan,L.K., Escott-Stump,S.編, 木村修一, 香川靖雄/日本語監修	カリウム	食品・栄養食事療法事典, pp.172-174, 2006, 産調出版
46	Meier,M.S.,Schmidt-Kessen,W.	Untersuchungen über den Stoffwechsel des anorganischen Sulfates (Studies on the Metabolism of in Organic Sulfate)	MMW Munch Med Wochenschr, Vol.120, pp.357-362, 1978
47	Verrett M.J., Scott W.F., Reynaldo E.F., Alterman E.K., Thomas C.A.	Toxicity and Teratogenicity of Food Additive Chemicals in the Developing Chicken Embryo	Toxicol Appl Pharmacol, Vol.56, pp.265-273, 1980
48	健康・栄養情報研究会編	カリウム	第六次改定日本人の栄養所要量 食事摂取基準, pp.148-152, 2003, 第一出版
49	田村俊吉, 堤璋二, 江崎良裕	KOK(Kalium Gluconate)のラット胎仔におよぼす影響について -ラット胎仔における催奇形試験-	基礎と臨床, Vol.6, No.5, pp.134-152, 1972
50	田村俊吉, 堤璋二	KOK(Kalium Gluconate)のマウス胎仔におよぼす影響について -マウス胎仔における催奇形試験-	基礎と臨床, Vol.6, No.10, pp.124-144, 1972
51	Fifty-third Meeting of the JECFA	Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Food Additives Series 44, IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44ies07.htm

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
52	伊藤春生, 松川英彦, 小田桐恵, 渡辺哲也, 板倉百合子	KOK(Kalium Gluconate)の薬理学的研究 (1)Kalium Gluconateの一般薬理学的研究	基礎と臨床, Vol.6, No.4, pp.68-89, 1972
53	阿部裕, 浦壁重治, 折田義正, 小浜基郎, 白井大祿, 安東明夫, 上田尚彦, 中田一洋, 湯浅繁一, 福原吉典	健常人および低カリウム血症例におけるKalium Gluconate錠(K-GL錠)の使用効果について	診療と新薬, Vol.10, No.6, pp.23-30, 1973
54	「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究 その1.指定添加物品目 第9回最終報告 (抜粋)	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」, pp.318-321, 平成23年
55	林田洋一, 鈴木潤, 大島研三, 杉野信博	Kalium Gluconate (K-GL)の基礎と臨床 —ラット腸管からのK吸収とK-GL錠の使用経験—	診療と新薬, Vol.10, No.6, pp.39-45, 1973