

# 添加物評価書 (案)

亜硫酸水素アンモニウム水

2020年6月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯..... 2
4	○食品安全委員会委員名簿..... 2
5	○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... 2
6	要 約..... 3
7	I. 評価対象品目の概要..... 4
8	1. 用途..... 4
9	2. 名称等..... 4
10	3. 分子式及び構造式..... 4
11	4. 分子量..... 4
12	5. 性状等..... 4
13	6. 製造方法..... 5
14	7. 安定性..... 5
15	8. 起源又は発見の経緯等..... 6
16	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 7
17	10. 我が国及び国際機関等における評価..... 8
18	11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 10
19	II. 安全性に係る知見の概要..... 12
20	1. 体内動態..... 12
21	2. 毒性..... 22
22	III. 一日摂取量の推計等..... 24
23	1. 現在の生産量等に基づく摂取量..... 24
24	2. 使用基準策定後の摂取量..... 25
25	3. 摂取量推計等のまとめ..... 27
26	IV. 食品健康影響評価..... 29
27	<参照>..... 31
28	

1 ○審議の経緯

2020年2月18日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請(令和2年2月18日厚生労働省発生食0218第1号)、関係書類の接受

2020年2月25日 第774回食品安全委員会(要請事項説明)

2020年5月25日 第176回添加物専門調査会

2020年6月22日 第177回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 (2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本 茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 (2019年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 裕才

宇佐見 誠

杉山 圭一

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

瀧本 秀美

多田 敦子

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

横平 政直

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

8

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6

酸化防止剤、発酵助成剤、保存料として使用される添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」(CAS 登録番号：10192-30-0 (亜硫酸水素アンモニウムとして)) 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。

事務局より：

本項目「要約」は、「IV. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

7  
8

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 酸化防止剤、発酵助成剤、保存料（参照 1）【委員会資料】

4

5 2. 名称等

6 和名：亜硫酸水素アンモニウム水

7 英名：Ammonium Hydrogen Sulfite Water

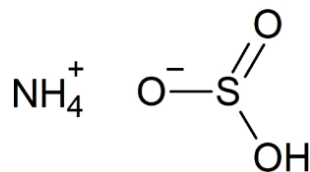
8 CAS 登録番号：10192-30-0（亜硫酸水素アンモニウム、主たる有効成分として）

9（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、1】

10

11 3. 分子式及び構造式

12  $\text{NH}_4\text{HSO}_3$



13（亜硫酸水素アンモニウム、主たる有効成分として）（参照 1、3）【委員会資料、  
14 1】

15

16 4. 分子量

17 99.11（亜硫酸水素アンモニウム、主たる有効成分として）（参照 2、3）【概要書、  
18 1】

19

20 5. 性状等

21 今般、厚生労働省に「亜硫酸水素アンモニウム水」の添加物としての指定及び規  
22 格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「亜硫酸  
23 水素アンモニウム水」の成分規格案では、定義として「亜硫酸水素アンモニウムを  
24 主成分とする水溶液である。」、性状として「本品は、淡黄色の液体である。」、含量  
25 ~~は、として「本品は、~~二酸化硫黄として 8.0%以上及びアンモニア 2.1%以上を含む。~~。+、~~  
26 としている。（参照 2、3）【概要書、1】

27

【176 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

濃度が示されていません。概要書には「本品は、二酸化硫黄（ $\text{SO}_2=64.06$ ）8.0%以上及びアンモニア（ $\text{NH}_3=17.03$ ）2.1%以上を含む。」とあります。OIV のものと違い希釈されているので、説明すべきと思います。

事務局より：

ご指摘いただいた記載と同様記載である概要書の含量について追記しました。

多田専門委員：

御提案に異論はございません。

1

多田専門委員：

「含量として「本品は、二酸化硫黄 8.0%以上及びアンモニア 2.1%以上を含む。」としている。」の箇所について、概要書の記載の通りの御提案ですが、より適切な表現とするため、以下への変更を提案します。

「含量は、二酸化硫黄として 8.0%以上及びアンモニアとして 2.1%以上を含む、としている。」

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

2

3

#### 4 6. 製造方法

5 指定等要請者は、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の製造方法について、「ア  
6 ンモニア水溶液に気体の二酸化硫黄を吹き込んで製造する。」としている。(参照 2、  
7 4)【概要書、4】

8

#### 9 7. 安定性

10 指定等要請者は、欧州連合 (EU) 流通品の情報を引用し、「未開封の状態  
11 から 2 年間は使用期限とある。」と説明し、また、亜硫酸水素アンモニウムから解  
12 離した亜硫酸水素イオン及びアンモニウムイオンのうち、亜硫酸水素イオンは、水  
13 中で二酸化硫黄と平衡状態にあり、酸性条件ではその平衡は二酸化硫黄の側に大き  
14 く傾いているとしている。(参照 2、3、5)【概要書、1、39】

15

#### 【176 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

液中で「二酸化硫黄とアンモニウムイオンに解離」とありますが、「解離」の表現がひっかかります。本添加物は二酸化硫黄をアンモニア水に吹き込んで製造しますが、「亜硫酸水素アンモニウムを主成分とする水溶液」と定義されているので、「解離」というならば「亜硫酸水素イオンとアンモニウムイオンに解離」というべきかと思います。そのうえで「亜硫酸水素イオンは水中で二酸化硫黄と平衡状態にあり、酸性条件ではその平衡は二酸化硫黄の側に大きく傾いている」・・・のように丁寧に説明するのはいかがでしょうか？その後に出てくるときは「液中で二酸化硫黄とアンモニウムイオンを生じる」などの表現でよいかと思います。

事務局より：

ご指摘いただいた内容を追記するとともに、概要書 P26 を踏まえ、平衡状態について記載しました。また、評価書の他の記載も修正しました。

多田専門委員：

御提案に異論はございません。

1

## 2 8. 起源又は発見の経緯等

3 指定等要請者は、「食品添加物として国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) 加盟国間で  
4 使用されてきたが、2017 年にオーストラリアでもワインの製造に使用できる加工  
5 助剤に認可され、使用できるようになった。」と説明している。

6 また、アンモニウムイオンは遊離アミノ態窒素の一種として酵母が直接資化でき  
7 る栄養源となり、円滑な果汁の発酵を促進する。一方、二酸化硫黄は果汁の酸化を  
8 防ぐ役割を果たす。さらに、果汁中では水と反応し、二酸化硫黄と亜硫酸水素イオ  
9 ンの形をとるが、主に二酸化硫黄が果汁の発酵に好ましくない有害微生物の発生及  
10 び増殖を抑制する効果を持つとしている。(参照 2、3、6、7、8)【概要書、1、5、  
11 6、11】

12

### 【176 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

本品をなぜワイン発酵に添加するのかという意義を説明すべきと思います。概要書 p6 に「アンモニウムイオンは FAN の一種として酵母が直接資化できる栄養源となり、円滑な果汁の発酵を促進する。一方、二酸化硫黄は果汁の酸化を防ぐ役割を果たす。さらに、果汁中では水と反応し、一部  $\text{SO}_2$ 、 $\text{HSO}_3^-$  の形をとるが、主に  $\text{SO}_2$  が果汁の発酵に好ましくない有害微生物の発生及び増殖を抑制する効果を持つ」とあるので、これをもとに「アンモニウムイオンは遊離アミノ態窒素の一種として酵母が直接資化できる栄養源となり、円滑な果汁の発酵を促進する。一方、二酸化硫黄は果汁の酸化を防ぐ役割を果たす。さらに、果汁中では水と反応し、二酸化硫黄と亜硫酸水素イオンの形をとるが、主に二酸化硫黄が果汁の発酵に好ましくない有害微生物の発生及び増殖を抑制する効果を持つ」のように記すと読者はわかりやすいかと思います。

事務局より：

ご指摘いただいた内容を踏まえ、添加する意義を追記いたしました。

多田専門委員：

御提案に異論はございません。

13

## 9. 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、亜硫酸水素アンモニウム水は添加物として指定されていない。  
(参照 2、9)【概要書、17】

(参考)

亜硫酸水素アンモニウム水に関連する物質として、指定等要請者は、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が添加物として指定されていると説明している。(参照 2、9)【概要書、17】

### (2) 諸外国等における使用状況

#### ① コーデックス委員会

亜硫酸水素アンモニウム水は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに記載されていない。(参照 2、10)【概要書、7】

(参考)

二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>1</sup>は GSFA のリストに記載されている。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)では 350 mg/kg<sup>2</sup>(二酸化硫黄としての残存量)と規定されている。(参照 2、10)【概要書、7】

#### ② 米国における使用状況

亜硫酸水素アンモニウム水は、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質のリストに記載されていない。(参照 2、11、12)【概要書、13、15】

一方で、指定等要請者は、「2005 年より自国の醸造規則を満たしたワインの流通を相手国が認めるとする 2 国間協定が EU とアメリカで結ばれているため、EU 域内からの輸入ワインについては亜硫酸水素アンモニウムを EU の醸造規則を遵守して使用したワインもアメリカ国内で流通できることとなっている。」と説明している。(参照 2、13)【概要書、14】

#### ③ EU における使用状況

EU において、亜硫酸水素アンモニウム水は食品添加物として指定されていない<sup>3</sup>。(参照 2、14、15)【概要書、9、10】

一方で、EU 域内で適用される醸造規則において、亜硫酸水素アンモニウムは、アルコール発酵の目的に限ってブドウや発酵中の果汁及びマスト<sup>4</sup>にのみ

<sup>1</sup> 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カリウム及びチオ硫酸ナトリウム

<sup>2</sup> 特定の白ワインでの使用は除く。(特定の白ワインの場合は、400 mg/kg)

<sup>3</sup> EU 域内で使用が認められている食品添加物が規定された欧州議会・閣僚理事会規則 1333/2008 又は欧州委員会規則 1129/2011 には記載されていない。なお、同規則は加工助剤には適用されない。

<sup>4</sup> 指定等要請者は、用語の定義として、マストは「ブドウを除梗・破碎してできた、果汁に果皮、種子等の固形物が混合したものでアルコール発酵が終了していないものを指す。アルコール分の有無は問わない。」としている



1 0.2 g/L 以下（塩として）の量で使用できるとされている。（参照 2、8、16）

2 【概要書、11、12】

3  
4 （参考）

5 二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>5</sup>は添加物として指定されている。（参照 2、14、  
6 15）【概要書、9、10】

#### 7 8 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

9 オーストラリア及びニュージーランドでは、亜硫酸水素アンモニウムは、ワ  
10 イン、発泡ワイン及び強化ワインの醸造における酵母の栄養とする目的で、適  
11 正製造規範（GMP）下での使用が認められている。（参照 2、17）【概要書、16】

12 また、オーストラリアでは、亜硫酸水素アンモニウムは、2017 年に加工助剤  
13 として追加された。（参照 2、6）【概要書、6】

### 14 15 10. 我が国及び国際機関等における評価

#### 16 （1）我が国における評価

17 食品安全委員会において、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の評価はなさ  
18 れていない。

19 亜硫酸水素アンモニウム水に関連する物質として、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類  
20 <sup>6</sup>については、平成 15 年 7 月の厚生労働省からの亜硫酸塩類の使用基準改正（干  
21 しぶどう又は乾燥じゃがいもの最大残存量について、新たに二酸化硫黄としてそ  
22 れぞれ 1.5 g/kg 又は 0.50g/kg と設定）に係る諮問に対して、食品安全委員会は、  
23 平成 15 年 9 月に以下のように通知している。（参照 18）【35】

24 「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  
25 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  
26 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。（引用終わ  
27 り）」

28  
29 また、亜硫酸水素アンモニウム水の解離成分であるアンモニウムイオンについ  
30 ては、食品安全委員会は、添加物評価書「アンモニウムイソバレレート（第 2 版）」  
31 （2014）において、以下のように食品健康影響評価をとりまとめている。（参照  
32 19）【36】

33 「アンモニアは、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において 1 日当  
34 たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g 産生されるとされている。産生されたア  
35 ンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒト  
36 ではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されると

---

る。

<sup>5</sup> 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カルシウム、亜硫酸水素カルシウム及び亜硫酸水素カリウム

<sup>6</sup> 亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウム

1 されている。添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」を摂取することで体  
2 内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニ  
3 アの量の変動の範囲内と考えられ、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同  
4 様に代謝されると考えられることから、ここではアンモニアに係る知見は参照し  
5 なかった。（引用終わり）」

6  
7 さらに、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、  
8 硫酸アルミニウムカリウム」（2017）において、以下のように食品健康影響評価  
9 をとりまとめている。（参照 20）【38】

10 「アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート（第  
11 2 版）」の評価書（2014）において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管  
12 内において、1 日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g のアンモニアが産生  
13 されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循  
14 環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿  
15 素に変換され、尿中に排泄されるとされている。

16 「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアン  
17 モニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内  
18 と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝される  
19 と考えられることから、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  
20 した。（引用終わり）」

## 21 22 (2) 国際機関等における評価

### 23 ① JECFA における評価

24 亜硫酸水素アンモニウム水の安全性評価は確認できなかった。

25 亜硫酸水素アンモニウム水に関連する物質として、二酸化硫黄及び亜硫酸塩  
26 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。

27 1973 年の第 17 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>7</sup>を評価した結  
28 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  
29 0-0.7 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 21、22）【18、19】

30 1986 年の第 30 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>8</sup>を評価した結  
31 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  
32 硫黄として 0-0.7 mg/kg 体重/日）が維持された。（参照 23、24）【20、21】

33 1998 年の第 51 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>9</sup>を評価した結  
34 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  
35 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

7 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

8 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、チオ硫酸ナトリウム及び亜硫酸水素カリウム

9 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、亜硫酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウム

1 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  
2 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、  
3 ADI を上回ったとされた。この点については、GSFA 草案に記載された食品群  
4 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  
5 り高いためとされている。(参照 2、25、26、27)【概要書、22、23、24】

6 2008 年の第 69 回会合において、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>10</sup>の暴露評価が  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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、  
11 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使用量  
12 の減少等を考慮すべきとされている。(参照 2、28)【概要書、25】

## 13 ② 米国における評価

14 亜硫酸水素アンモニウム水の安全性評価は確認できなかった。なお、亜硫酸  
15 水素アンモニウム水に関連する物質として、二酸化硫黄及び亜硫酸塩類<sup>11</sup>につ  
16 いて、1976 年に米国生物実験科学連合 (FASEB) による評価が行われた結果、  
17 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  
18 いる。(参照 29)【30】

## 19 ③ 欧州における評価

20 亜硫酸水素アンモニウム水の安全性評価は確認できなかった。

21 22 なお、亜硫酸水素アンモニウム水に関連する物質として、二酸化硫黄及び亜  
23 硫酸塩類<sup>12</sup>について、1994 年に欧州食品科学委員会 (SCF) による評価が行  
24 われ、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  
25 して 0-0.7 mg/kg 体重/日とした。(参照 30)【26】

26 27 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  
28 び亜硫酸塩類<sup>5</sup>の再評価を実施し、現行の二酸化硫黄及び亜硫酸塩類としての  
29 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  
30 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  
31 ましいと結論づけ、この暫定グループ ADI を再評価することを勧告した。(参  
32 照 31)【27】

## 33 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

34 35 今般、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」について、厚生労働省に添加物とし

<sup>10</sup> 亜硫酸水素カルシウム、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナ  
トリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウム

<sup>11</sup> 亜硫酸水素カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム及び亜硫酸ナト  
リウム

<sup>12</sup> 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、亜硫酸カルシウ  
ム及び亜硫酸水素カルシウム

1 での指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことか  
2 ら、食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の  
3 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  
4 である。

5 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、添  
6 加物「亜硫酸水素アンモニウム水」について、表 1 のように使用基準を設定し、そ  
7 れぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとして  
8 いる。（参照 1）【委員会資料】

9  
10

表 1 添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用基準案

添加物名	使用基準案
亜硫酸水素アンモニウム水	<p>亜硫酸水素アンモニウム水は、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。）以外に使用してはならない。</p> <p>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塩として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。）にあってはその 1 L につき 0.2 g 以下でなければならない。</p> <p>また、亜硫酸水素アンモニウム水は、二酸化硫黄として、ぶどう酒（ぶどう酒の製造に用いる酒精分 1 容量%以上を含有するぶどう搾汁及びこれを濃縮したものを除く。） 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。</p> <p>（亜硫酸水素アンモニウム水を使用したぶどう酒の製造に用いる果汁を、ぶどう酒（発酵が終了したものを除く。）の製造に用いる場合、亜硫酸水素アンモニウム水をぶどう酒（発酵が終了したものを除く。）に使用するものとみなす。）</p>

11

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 指定等要請者によると、水中で亜硫酸水素アンモニウムから解離した亜硫酸水素  
3 イオン及びアンモニウムイオンのうち、亜硫酸水素イオンは、二酸化硫黄と平衡状  
4 態にあり、pH2~5 の範囲では亜硫酸水素イオンが 2/3 以上を占めるが、より強酸  
5 性条件下では二酸化硫黄の比率が高くなる。また、添加物として摂取された二酸化  
6 硫黄は生体内の水と反応し、亜硫酸水素イオン、亜硫酸イオンを生成する。これら  
7 の化学種は消化管に移行し、pH が酸性の胃内では主に亜硫酸水素イオン及び二酸  
8 化硫黄として吸収される。さらに、腸にまで移行したものは中性の pH 環境により、  
9 主に亜硫酸イオンと亜硫酸水素イオンとして吸収されると説明している。(参照)

### 10 【概要書、27】

11 これらのことから、アンモニウムイオン並びに二酸化硫黄及び亜硫酸塩のそれぞ  
12 れの安全性に係る知見を基に、総合的に添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の安  
13 全性に関する検討を行うこととした。

14 アンモニウムイオンについては、添加物評価書「アンモニウムイソバレレート(第  
15 2版)」(2014)及び「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」  
16 (2017)において、安全性に係る知見として、添加物「アンモニウムイソバレレ  
17 ト」又は「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれる  
18 アンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲  
19 内と考えられ、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考え  
20 られるとされていることから、安全上の懸念はないと考えた。その後、新たな知見  
21 は認められていないことから、本評価書では、アンモニアの体内動態及び毒性の検  
22 討は行わないこととした。(参照 2、20、32) 【概要書、38、243】

23

### 24 1. 体内動態

25 亜硫酸水素アンモニウムを被験物質とした体内動態試験成績は提出されていな  
26 いため、上述のとおり、二酸化硫黄及び亜硫酸塩を被験物質とした試験成績を用い  
27 て、総合的に検討を行うこととした。

28

#### 29 (1) 吸収

30

松井専門委員：

添加物の動態では消化管からの吸収は重要です。いくつか吸収に言及した知見があると思います。少なくとも「排泄(マウス、ラット、サル)(Gibson and Strong (1973))からは概算できると思います。それらをまずここで示して、その後に同じ知見を記載する場合、再掲とすべきです。なお、この論文では、In monkeys, the absorption of sulphite from the intestinal tract appears to be somewhat more efficient than in rats and mice. However, as already discussed, this may be due to the use of different methods for dose administration.と記されており、種間差は示さない方が良いでしょう。

事務局より：

ご示唆いただいた Gibson and Strong (1973) から、吸収に関する知見を抜粋して記載しました。

松井専門委員：

尿排泄は、サルの方がより早いです。ここで言及しておいた方が良いでしょう。(少なくとも、サルでも消化管から素早く吸収される)

事務局より：

ご指摘を踏まえ追記しました。

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

4 アルビノラット（性別不明、各群 3 匹）、アルビノマウス（性別不明、各群 6  
5 ～8 匹）及びアカゲザル（雄 1 匹、雌 5 匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウム含有亜  
6 硫酸水素ナトリウム溶液を、50mg/kg（二酸化硫黄として）の用量で経口投与  
7 する試験が実施されている。その結果、投与した  $^{35}\text{S}$  の約 70%が 24 時間以内  
8 に尿中に排泄されていることから、Gibson and Strong (1973) は、亜硫酸は、  
9 マウス及びラットにおいて消化管から素早く吸収されるとしている。なお、サ  
10 ルでは、投与した  $^{35}\text{S}$  の約 90%が 24 時間以内に尿中に排泄されている。(参照  
11 33) 【58】

12  
13 ② 吸収（ヒト）(Gunnison and Palmes (1974) ; JECFA (1987) で引用)

14 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）を表 2 の濃  
15 度の二酸化硫黄を含む大気に 120 時間、ヘビースモーカー（7 名）を同濃度で  
16 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）  
17 を 3.0 及び 6.0 ppm の濃度で 48 時間、ヘビースモーカー（2 名）を 4.2 ppm  
18 の濃度でばく露する試験が行われている。

19  
20 表 2 用量設定

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

21  
22 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  
23 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  
24 て得た回帰直線の傾きから、大気中の二酸化硫黄濃度が 1 ppm 増加するとに  
25 血漿中 *S*-スルホン酸量が  $1.1 \pm 0.16$  nmol/mL 増加すると推測された。(参照 34)  
26 【65】  
27

1 (2) 分布

2 ① 分布 (ラット) (Gause and Barker (1978) ; JECFA (1987) で引用)

3 SD ラット (雄、各群 8 匹) に、表 3 に示されている濃度の<sup>35</sup>S]二酸化硫黄  
4 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  
5 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  
6 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。

7  
8 表 3 用量設定

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

9  
10 その結果、回復期間が 0 時間の試料において、対照群では 5 及び 20 ppm 群  
11 でも認められる 2 本の糖タンパク質のバンドが認められたが、泳動速度の遅い  
12 画分は酸性画分であり、5 ppm 群では酸性画分に少なくとも 2 本の新たなバン  
13 ドが、また 20 ppm 群では酸性画分に少なくとも 5 本の新たなバンドが認めら  
14 れた。回復期間が 192 時間の試料では、対照群では 5 及び 20 ppm 群でも認  
15 められる 2 本のバンドが認められ、5 ppm 群では少なくとも 3 本の新たなバ  
16 ンドが、また 20 ppm 群では 3~5 本の新たなバンドが認められた。

17 また、SD ラット (雄、4 匹) に 5 ppm の<sup>35</sup>S]二酸化硫黄を 30 分、1 時間、  
18 2 時間及び 4 時間吸入ばく露させ、<sup>35</sup>S の分布を調べる試験が実施されている。

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

22 Gause and Barker (1978) は、二酸化硫黄によりタンパク分子間が架橋さ  
23 れた大きな複合体を形成することは、二酸化硫黄の吸入により見られた鼻粘液  
24 の流速低下につながることを支持しようとしている。また、粘液の生理機能に  
25 は、糖タンパク質の分子間架橋が必要なようだが、この作用は、限られており、  
26 また制御されているとしている。(参照 35) 【70】

27  
28 ② 分布 (ラット) (Wever (1985) ; JECFA (1987) で引用)

29 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  
30 100 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  
31 入したカニューレから門脈血又は大静脈血を採取し、血清中の遊離型の亜硫酸  
32 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。

33 その結果、門脈血中の亜硫酸濃度は、投与後数分以内に増加し、10 分後に 10  
34 ~15 nmol/mL の頂値を示して、その後減少した。また、門脈血中の S-スルホ  
35 ン酸濃度は、10 分後に亜硫酸濃度の 20~25%となり、120 分後までほぼ同様  
36 の濃度を保っていた。一方、大静脈血中では、亜硫酸は検出されず、S-スルホ  
37 ン酸濃度は、門脈血より低いものの 10 分後まで増加して、60 分後までほぼ同  
38 じ濃度を保ち、その後減少した。

1           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  
2           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  
3           腸内投与し、10、20 及び 30 分後に門脈血及び大動脈血を同じ動物から採取し、  
4           血清中の亜硫酸及び *S*-スルホン酸濃度を測定する試験が実施されている。

5           その結果、門脈血中の亜硫酸濃度は時間依存的に増加したが、大静脈血中  
6           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  
7           中より門脈血中で有意に高かった。

8           Wever (1985) は、ラットに食事から摂取される最大量以上の亜硫酸を十二  
9           指腸内投与した場合、血漿中に亜硫酸が検出されるが、速やかに *S*-スルホン酸  
10           となるか酸化されると結論づけている。（参照 36）【66】

### 11 12           ③ 分布（ラット、サル）(Gunnison and Palmes (1978) ; JECFA (1987) で引用)

13           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  
14           /日の用量で 10 日間経口投与し、投与前後で血漿中の *S*-スルホン酸濃度を測定  
15           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  
16           nmol/mL であったが、投与後は平均 13 nmol/mL となった。

17           また、上述の SD ラット（雄、11 匹）に、亜硫酸塩（詳細不明）を 3.2 及び  
18           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  
19           ホン酸濃度を測定したところ、投与前は平均 10 nmol/mL であったが、3.2  
20           mmol/kg 体重/日投与後は平均 24 nmol/mL を示した。9.9 mmol/kg 体重/日を  
21           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  
22           nmol/mL となった。

23           さらに、別の SD ラット（雄、3 匹）に、<sup>[35S]</sup>亜硫酸塩（詳細不明）水溶液  
24           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  
25           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  
26           であった。

27           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  
28           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  
29           11 日後の血漿中の亜硫酸及び *S*-スルホン酸濃度を測定したところ、投与前は  
30           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  
31           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  
32           を示した。

33           さらに、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  
34           たところ、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  
35           カゲザル（雌、1 匹）に<sup>[35S]</sup>亜硫酸イオン含有餌を、平均 1.31 mmol/kg 体重/  
36           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  
37           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。

38           Gunnison and Palmes (1978) は、アカゲザルの *S*-スルホン酸クリアラン  
39           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



1 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  
2 値(6~13日)は、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸イオンを用いた試験の結果と傾向が一致すると  
3 している。(参照37)【67】

4  
5 ④ 分布(ウサギ)(Gunnison and Farruggella (1979); JECFA (1987) で引用)

6 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  
7 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動脈  
8 血漿中の亜硫酸濃度を400~650  $\mu\text{mol/L}$ に維持し、肺及び大動脈におけるS  
9 スルホン酸量を調べる試験が実施されている。

10 Gunnison and Farruggella (1979)は、肺及び大動脈におけるSスルホン  
11 酸濃度の指数回帰式での漸近値は、それぞれ約900及び約9,000 nmol/g 乾燥  
12 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  
13 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  
14 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  
15 において、肝臓、腎臓、心臓、脳、骨格、筋肉、胃、卵巣、精巣、十二指腸、  
16 脾臓及び眼において、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  
17 いる。(参照38)【68】

18  
19 ⑤ 分布(ウサギ)(Gunnison ら (1981); JECFA (1987) で引用)

20 ニュージーランド白ウサギ(雄、各群6~11羽)に、3 ppmの二酸化硫黄を  
21 含む空気を0、3又は24時間、若しくは10 ppmの二酸化硫黄を含む空気を  
22 0、1、3、10、24、48又は72時間吸入ばく露させ、気管壁、肺及び大動脈の  
23 Sスルホン酸量を調べる試験が実施されている。

24 その結果、3 ppm群における気管壁のSスルホン酸濃度は、ばく露3及び  
25 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  
26 はなかった(平均53 nmol/g 乾燥重量)。10 ppm群における気管壁のSスル  
27 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  
28 間後までは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  
29 163 nmol/g 乾燥重量に増加した。10 ppm群におけるばく露3時間後の血漿S  
30 スルホン酸濃度は、平均9 nmol/mL<sup>13</sup>であり、24時間後の血漿Sスルホン酸  
31 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  
32 認められず、後肺葉の遠隔領域では痕跡程度のみが検出された。

33 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  
34 を示唆しており、肺と心臓は例外の可能性はあるが、吸入部位から遠隔組織に  
35 二酸化硫黄が輸送される根拠はないとしている。(参照39)【69】

36  
37 ⑥ 分布(ウサギ、サル)(Gunnison and Palmes (1976))

38 ニュージーランド白ウサギ(雄、2匹)に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを約0.6

<sup>13</sup> 原著に基づき70mg血漿タンパク質を血漿1 mL相当とした。

1 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  
2 余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  
3 ステムモデルに合致した。(参照 40) 【91】

4  
5 ⑦ 分布 (イヌ) (Yokoyama ら (1971))

6 雑種イヌ (性別不明、9 匹) に、20 又は 50 ppm の<sup>[35S]</sup>二酸化硫黄を 30～  
7 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  
8 放射能が測定された。その結果、透析性の<sup>[35S]</sup>の割合は、血清中<sup>[35S]</sup>濃度の全  
9 範囲にわたって基本的に一定で平均  $64.4 \pm 2.3\%$  であり、血清ろ液に残存した  
10 <sup>[35S]</sup>の割合は平均  $74.4 \pm 8.8\%$  であった。また、2 匹の血液サンプルの非透析性  
11 画分を電気泳動し、<sup>[35S]</sup>の分布を調べたところ、測定された<sup>[35S]</sup>のうち 41% 及  
12 び 38% が  $\alpha$ -グロブリン画分、18% 及び 20% がアルブミン画分に分布していた。  
13 (参照 41) 【97】

14  
15 (3) 代謝

16 事務局より：

概要書では、代謝酵素の動物種間の差異や代謝酵素発現遺伝子の分布等に関する  
知見も提出されていますが、亜硫酸水素アンモニウム水の体内動態を検討する上  
で、それらの代謝酵素に関する知見も記載すべきでしょうか。

松井専門委員：

そのとおりだと思います。代謝経路の図(関与する酵素含)を示してもよいでしょ  
う。

上記に S-スルホン酸を測定した多くの報告があります。Gunnison ら (1981) の総  
説では S-スルホン酸も言及されています。S-スルホン酸代謝に関する記述を加えた  
方が良いでしょう。Gunnison and Palmes (67) の緒言は分かりやすいです。

“in spite of the much higher sulfite oxidase activity in the rat than in  
the rhesus [7], we detected no endogenous S-sulfonate in rhesus plasma  
while in rat plasma we consistently detected low concentrations ((Gunnison  
and Palmes (1978))” などがあり、種間差の記述があると良いでしょう。

17  
18 ① 代謝 (レビュー) (Gunnison ら (1981))

19 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り、この  
20 反応を触媒する亜硫酸オキシダーゼは、哺乳類の肝臓に高濃度で、またその他  
21 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  
22 在するとされている。(参照 42) 【64】

1 ② 代謝（ヒト）(Constantin ら (1994) ; EFSA (2016) にて引用)

2 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  
3 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  
4 ムを添加した試料において、三酸化硫黄ラジカルに一致する電子常磁性共鳴  
5 (EPR) スペクトルが認められ、ホルボールミリステートアセテート (PMA)  
6 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  
7 は、三酸化硫黄ラジカル及び 5,5-ジメチルピロリンオキシド (DMPO) ヒドロ  
8 キシル付加物に一致する EPR スペクトルが認められた。

9 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  
10 の代謝経路が存在し、亜硫酸オキシダーゼが触媒する主要な経路のほか、非酵  
11 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  
12 が示唆されたとしている。(参照 43) 【94】

13  
14 ③ 代謝（ヒト）(Constantin ら (1996) ; EFSA (2016) にて引用)

15 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、  
16 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  
17 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  
18 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  
19 健常者及び高齢の健常者においては、亜硫酸のオキシダーゼの活性は三酸化硫  
20 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  
21 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  
22 化硫黄ラジカルの生成が増大していた。

23 Constantin (1996) らは、硫酸の形成は、亜硫酸オキシダーゼ依存性経路と、  
24 中間体として三酸化硫黄ラジカルアニオンを形成するラジカル活性化経路が  
25 存在するとしている。(参照 44) 【95】

26  
27 ④ 代謝（ラット）(Sun ら (1989) ; JECFA (1999) で引用)

28 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  
29 の代謝を調べる試験が実施されている。

30 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  
31 た場合、亜硫酸イオンは 35~40  $\mu\text{mol/L/分}/10^6$  細胞の反応速度で、直線的に硫  
32 酸イオンに変換された。この反応の初期速度は、200  $\mu\text{mol/L}$ ~2 mmol/L 亜硫  
33 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、単離肝臓を 1  
34 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  
35 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  
36 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  
37  $\mu\text{mol/L}$ 、30 分後に 930  $\mu\text{mol/L}$  となったが、このことは灌流後 30 分以内にほ  
38 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 45)

39 【86】

1  
2 ⑤ 代謝（ウサギ、サル）（Gunnison and Palmes (1976)）（再掲）  
3

松井専門委員：

亜硫酸は最終的に硫酸になります。この論文には、硫酸と亜硫酸を投与した際の硫酸濃度の変化など、硫酸イオン代謝に関する結果も含まれています。重要だと思  
います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、ご相談させていただきつつ、次回以降に文案をお示しさせてい  
たきます。

4  
5 2 コンパートメントオープンシステムモデルに基づき、ニュージーランド白  
6 ウサギ（雄、3匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを約 0.15、0.30 及び 0.6 mmol  
7 /kg（亜硫酸塩として）の用量で耳静脈内投与し、血漿中亜硫酸濃度の経時的推  
8 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  
9 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。

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

13 また、ニュージーランド白ウサギ（雄、3匹）に、 $[^{35}\text{S}]$ 亜硫酸ナトリウムを  
14 投与し、体内動態モデルに基づかず、投与速度及び血漿中亜硫酸濃度を直接測  
15 定し、実際の定常状態における血漿中亜硫酸濃度とクリアランスの関係を分析  
16 したところ、上述の体内動態モデルと同様の結果が得られた。

17 さらに、アカゲザル（雌、1匹）においても、上述の体内動態モデルと同様  
18 の結果が得られた。

19 Gunnison and Palmes (1976) は、アカゲザル 1 匹を用いた実験では、亜硫  
20 酸の分布と排泄のパターンはウサギの場合と同様であるが、排泄動態が異なる  
21 ことが示唆されているとし、亜硫酸の排泄は総クリアランスのごく一部であり、  
22 亜硫酸の主な代謝は硫酸への直接的酸化であることから、亜硫酸のクリアラン  
23 スは組織の亜硫酸オキシダーゼ活性に直接依存すると考察している。(参照 40)

24 【91】

25  
26 (4) 排泄

27 ① 排泄（ヒト）（Savic ら (1987)）

28 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  
29 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  
30 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  
31 度及び有機硫酸濃度を調べる試験が実施され、表 4 の結果が得られた。

1  
2

表 4 尿中総及び有機硫酸濃度

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

3 平均±標準偏差

4 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  
5 し有意に高かった。(参照 46)【98】

6

7 ② 排泄 (ラット) (Bhaghat and Lockett (1960) ; JECFA (1987) で引用)

8 Wistar ラット (雌、12 匹) に、体重 5%相当量の 3.46%ピロ亜硫酸ナトリウ  
9 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%が尿  
10 中に排泄された。(参照 47)【96】

11

12 ③ 排泄 (マウス、ラット、サル) (Gibson and Strong (1973) ; JECFA (1987)  
13 で引用) (再掲)

14 アルビノラット (性別不明、各群 3 匹)、アルビノマウス (性別不明、各群 6  
15 ~8 匹) 及びアカゲザル (雄 1 匹、雌 5 匹) に、<sup>[35S]</sup>亜硫酸ナトリウム含有亜  
16 硫酸水素ナトリウム溶液を、二酸化硫黄として 50mg/kg の用量で経口投与す  
17 る試験が実施されている。その結果、尿、糞便及び屠体中の<sup>[35S]</sup>の回収率は、  
18 表 5 のとおりであった。

19

20 表 5 尿、糞便及び屠体中の<sup>[35S]</sup>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	— <sup>注 1)</sup>	—	2
	14	—	—	1
マウス	1	78.7	15.6	3.1
	2	80.8	14.8	1.8
	7	—	—	0.83

	14	—	—	0.36
サル <sup>注2)</sup>	1	94.9	1.8	—
	2	98.1	4.0	—
	3	99.2	4.4	—
	4	99.8	4.6	—
	5	100.5	4.7	—

注 1) [<sup>35</sup>S]の測定を未実施

注 2) 原著において、サルの結果のみ回収率の累積ではなく 1 日ごとの回収率が示されているが、表 5 では回収率の累積で示している。

また、アルビノラット（性別不明、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（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（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 and 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 33）【58】

#### ④ 排泄（イヌ）（Yokoyama ら（1971））（再掲）

雑種イヌ（性別不明、3 匹）の外科的処置をした上気道に、50 ppm の<sup>35</sup>S 二酸化硫黄を 30～60 分間吸入ばく露させ、ばく露 3 時間後まで膀胱からカテーテルで尿を採取する試験が実施されている。その結果、尿中に <sup>35</sup>S として排泄されたもののうち、無機<sup>35</sup>S 硫酸は平均 84.8%、総<sup>35</sup>S 硫酸は平均 92.4%であった。

~~—Yokoyama らは、本試験において鼻咽頭に入った全ての<sup>35</sup>S 二酸化硫黄が粘膜に取り込まれたと仮定すると、体内に入った総量の 1～6%が数時間以内に尿中に排泄されたと推測している。（参照 41）【97】~~

事務局より：

「体内に入った総量の 1～6%が数時間以内に尿中に排泄された」については、動物種と投与経路は異なりますが、別の排泄の知見③【58】では、一日でほとんど尿中に排泄（評価書表 5 より、74～94.9%）されていることと、一見矛盾しているようにも考えられますが、この考察はどのように理解すればよろしいでしょうか。

松井専門委員：

お示しのように、「体内に入った総量の 1～6%が数時間以内に尿中に排泄された」ことが記されています。しかし、本論文のデータはこの点を示していません。

The time course of urinary excretion of <sup>35</sup>S and the relative concentrations of

urinary-35S and plasma-35S were reported previously .10 となっていましたので、引用文献を調べてみました。

尿中 35S が血中 35S の 10-20 倍であるとされていましたが、尿中排泄が 1~6% であることは示されていないようです。

尿中排泄速度が図にありましたが、単位が間違っているようで、ここから計算はできませんでした。

事務局より：

根拠が不明のため、当該記載は削除させていただくことでいかがでしょうか。

1  
2  
3

## (5) 体内動態のまとめ

事務局より：

二酸化硫黄及び亜硫酸塩については、知見が上記のとおり多岐にわたりますが、亜硫酸水素アンモニウム水の体内動態としては、どのようにまとめるべきでしょうか。

なお、概要書において示された要請者の考えを参考に体内動態のまとめのたたき台を以下のとおり作成しました。

(「体内動態のまとめ」のたたき台)

本専門調査会としては、添加物として摂取された二酸化硫黄及び亜硫酸塩は、主に二酸化硫黄、亜硫酸イオン又は亜硫酸水素イオンとして吸収され、吸収された亜硫酸は、肝臓の亜硫酸オキシダーゼなどによって酸化されるか、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。また、二酸化硫黄の摂取後に検出された S-スルホン酸の半減期は短く、蓄積性は低いと考えた。さらに、経口投与や吸入ばく露した二酸化硫黄及び亜硫酸塩は、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。

松井専門委員：

代謝の種間差 (VS サル) の記述も、多種の動物を用いた毒性試験の評価において重要になる可能性があると思います。

石井専門委員：

取り敢えず上記のような形で取り纏めておき、専門調査会の先生方のご意見を伺って改訂して行ってはいかがでしょうか。

4  
5  
6  
7

## 2. 毒性

事務局より：

追って追記いたします。

1

2



1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

2 I. 評価対象品目の概要より、亜硫酸水素アンモニウムは、液中で二酸化硫黄及  
3 びアンモニウムイオンを生じることから、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の  
4 一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、二酸化硫黄及びアンモニウムイオン  
5 について検討を行った。

6

7 1. 現在の生産量等に基づく摂取量

8 (1) 二酸化硫黄に係る推計

9 ① 生産量統計調査に基づく摂取量

10 指定等要請者は、食品の安全確保推進研究事業（平成 28 年度厚生労働科学  
11 研究費補助金事業）「食品添加物の安全性確保のための研究」における「生産量  
12 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 11 回最終報告）  
13 （平成 29 年 3 月）を引用し、添加物として指定されている二酸化硫黄及び亜  
14 硫酸塩類<sup>6</sup>の調査結果から、添加物由来の二酸化硫黄としての摂取量の総和は、  
15 12.3 mg/人/日と推定している。（参照 2、48）【概要書、227】

16

17 ② マーケットバスケット調査に基づく摂取量

18 指定等要請者は、平成 28 年度マーケットバスケット方式による摂取量実態  
19 調査結果を引用し、亜硫酸塩類<sup>14</sup>の推定一日摂取量は、二酸化硫黄として 0.164  
20 mg/人/日で、対 JECFA ADI (0-0.7 mg/kg 体重/日) 比では 0.40%であった  
21 と説明している。（参照 2、49）【概要書、231】

22

23 指定等要請者は、生産量統計調査に基づく推計（①）とマーケットバスケット  
24 調査（②）に基づく推計を比較し、推定摂取量に約 70 倍の差があるのは、  
25 亜硫酸塩の特性から食品の加工工程での酸化や二酸化硫黄として揮散して消  
26 失することが原因とされ、マーケットバスケット方式による摂取量調査の方が、  
27 国民が摂取する実態に近いと考えられると説明している（参照 2、50）【概要  
28 書、232】

29 本専門調査会としては、添加された亜硫酸の一部は二酸化硫黄として揮散し  
30 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  
31 ット調査に基づく摂取量の方が実態に近いとの指定等要請者の説明を妥当と  
32 考え、マーケットバスケット調査に基づく摂取量（0.164 mg/人/日）を現在の  
33 二酸化硫黄の摂取量とした。（参照 2）【概要書】

34

事務局より：

指定等要請者の説明や食品中の食品添加物分析法 解説書（1992）【232】を踏ま  
え、添加された亜硫酸の一部は二酸化硫黄として揮散して消失すると考えられるこ

<sup>14</sup> 亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム（二酸化硫黄として総量を測定）

とから、マーケットバスケット方式による摂取量調査に基づく摂取量を記載しておりますがいかがでしょうか。

瀧本専門委員：

ご提案のとおりで問題ないと思います。

西専門委員：

問題ないと思います。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

## (2) アンモニウムイオンに係る推計

指定等要請者は、添加物評価書「アンモニウムイソバレレート」(第2版)(2014)を引用し、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1日当たり十二指腸で10 mg、結腸で約3 gのアンモニアが産生され、産生されたアンモニアのほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされていると説明している。

また、健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されると説明している。(参照 2、19、51)【概要書、36、37】

瀧本専門委員：

「アンモニウムイソバレレート」評価書を見ましたら、この記載の根拠はEFSAの報告書でしたので、こちらも引用してはどうでしょうか。

事務局より：

引用文献にEFSA報告書を追加いたしました。

西専門委員：

追加の意見はありません。

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

## 2. 使用基準策定後の摂取量

### (1) 対象食品の摂取量

添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用は、表1の使用基準案により、「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。)」に限られることから、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行った。

「国税庁平成29年度分酒類販売(消費)数量等の状況表(都道府県別)」によれば、2017年度果実酒及び甘味果実酒の販売(消費)数量は、それぞれ363,936 kL/年及び10,701 kL/年であり、合計は374,637 kL/年であるとされる。(参照 52)

【224】

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるものの、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もり

1 にはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう  
2 酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

3 指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量  
4 (374,637 kL/年) を成人人口 (104,011 千人) で除した値を成人 1 人当たりのぶ  
5 だう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶど  
6 う酒推定一日摂取量は、9.87 mL/人/日と推計した。（参照 52）【224】

7 さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可  
8 能性を考慮し、平成 29 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週  
9 に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割  
10 合（20.0%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を撰  
11 取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、49.3 mL/人/日と推  
12 計した。（参照 53）【225】

13 このため、本専門調査会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取さ  
14 れる可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 49.3 mL/人/日を 1 人当  
15 りのぶどう酒推定一日摂取量とする。

16 事務局より：

グレーマーカー部は、炭酸カルシウム評価書（案）からの引用記載です。

瀧本専門委員：

了解いたしました。

西専門委員：

問題ないと思います。

## 17 (2) ぶどう酒からの摂取量

18 指定等要請者は、発酵前あるいは発酵中の果汁やマスト<sup>4</sup>に添加された亜硫酸  
19 水素アンモニウム水は、二酸化硫黄及びアンモニウムイオンを生じ、二酸化硫黄  
20 は水中で二酸化硫黄として存在するほか、水と反応して pH の影響を受けて亜硫  
21 酸水素イオン及び亜硫酸イオンが生じると説明している。また、発酵前に添加し  
22 た亜硫酸が製成時に減少することやアンモニウムイオンが酵母の窒素源として  
23 資化されることを踏まえ、発酵の進行と共に二酸化硫黄及びアンモニウムイオン  
24 濃度は大きく減少することから、摂取量は実際には一層低くなると説明している。

25 (参照 2、3、54) 【概要書、1、44】

26 本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、摂取量については、そ  
27 れぞれ二酸化硫黄及びアンモニウムイオンとして検討することとした。また、添  
28 加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用が、表 1 の使用基準案により、「ぶど  
29 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。）」に限られ、  
30 ぶどう酒の製造時に二酸化硫黄及びアンモニウムイオン濃度が減少すると考え  
31

1 らえることから、実際の摂取量は、後述の推定一日摂取量よりも低い値であると  
2 考えた。

### 3 ① 二酸化硫黄に係る推計

4 指定等要請者は、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」が使用基準案で示し  
5 た最大量（0.2 g/L）が全てのぶどう酒の製造に使用され、全てが製品ぶどう酒  
6 製品に残存したと仮定した場合、二酸化硫黄として 129 mg/L<sup>15</sup>が生じると説  
7 明している。（参照 2）【概要書】

8 本専門調査会としては、（1）で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂  
9 取量（49.3 mL/人/日）を踏まえ、ぶどう酒からの二酸化硫黄の推定一日摂取量  
10 は、0.116 mg/kg 体重/日と推計した。また、1.（1）②マーケットバスケット  
11 調査に基づく現在の二酸化硫黄の摂取量を踏まえ、使用基準策定後の二酸化  
12 硫黄の推定一日摂取量は、0.119 mg/kg 体重/日と推計した。

### 13 ② アンモニウムイオンに係る推計

14 ①と同様に、指定等要請者は、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」が使用  
15 基準案で示した最大量が全てのぶどう酒の製造に使用され、全てが製品ぶどう  
16 酒に残存したと仮定した場合、アンモニウムイオンとして 36.4 mg/L<sup>16</sup>が生じ  
17 る。（参照 2）【概要書】

18 本専門調査会としては、（1）で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂  
19 取量（49.3 mL/人/日）を踏まえ、ぶどう酒からのアンモニウムイオンの推定一  
20 日摂取量は、1.80 mg/人/日と推計した。

21 本専門調査会としては、1.（2）を踏まえ、ぶどう酒から摂取される添加物  
22 「亜硫酸水素アンモニウム水」由来のアンモニウムイオン摂取量は、ヒトにお  
23 いて食事から産生される量と比較して無視できると判断した。

## 24 3. 摂取量推計等のまとめ

25 本専門調査会としては、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  
26 （49.3 mL/人/日）及び添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の使用基準案の最大量  
27 （0.2 g/L）に基づき、それが全て残存した場合を仮定し、ぶどう酒からの二酸化硫  
28 黄及びアンモニウムイオンの推定一日摂取量を推定した。

29 ぶどう酒からの二酸化硫黄の摂取量は、0.116 mg/kg 体重/日と推計され、これに  
30 マーケットバスケット調査に基づく現在の摂取量を合計し、添加物「亜硫酸水素ア  
31 ンモニウム水」の規格基準が策定された場合の二酸化硫黄の一日摂取量は、0.119  
32 mg/kg 体重/日となると判断した。

33 また、添加物「亜硫酸水素アンモニウム水」の規格基準が策定された場合の、ぶ  
34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

<sup>15</sup> (64.06/99.11)×200 mg/L = 129.27 mg/L

<sup>16</sup> (18.04/99.11)×200 mg/L = 36.40 mg/L

1 れる量と比較して無視できると判断した。

2 なお、実際の摂取量は、使用基準案や亜硫酸水素アンモニウムの性質等を踏まえ、  
3 算出した推定一日摂取量よりも低い値となると考えた。

4

事務局より：

摂取量推計等については、基本的に指定等要請者の説明を踏まえた記載としていますがいかがでしょうか。

瀧本専門委員：

了解です。

西専門委員：

問題ないと思います。

5

6

1 IV. 食品健康影響評価

2

事務局より：  
追って作成いたします。

3

4

1 <別紙1：略称>

2

略称	名称等

3

事務局より： 追って作成いたします。
-----------------------

4

5

1 <参照>

事務局より：

国際機関の評価書等の記載は、追って修正させていただきます。

2

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「亜硫酸水素アンモニウム水」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康評価について, 第 774 回食品安全委員会(令和 2 年 2 月 25 日)
- 2 【概要書】独立行政法人酒類総合研究所：亜硫酸水素アンモニウム水の食品添加物新規指定のための概要書
- 3 【1】 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ): Supporting document 1 Risk and technical assessment - Application A1127, 2017
- 4 【4】 高本進, 稲本直樹, 中原勝儼, 山崎昶：化合物の辞典, 朝倉書店, 1997
- 5 【39】 Laffort: Bisulfite NH4 400, 100 Technical Data Sheet
- 6 【5】 OIV: INTERNATIONAL OENOLOGICAL CODEX Ammonium Hydrogen Sulfite, 2007
- 7 【6】 Australian Government: Standard 4.5.1 Wine Production Requirements
- 8 【11】 EU: Commission Delegated Regulation (EU) No 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union, 2019; L149
- 9 【17】 公益財団法人日本食品化学研究振興財団：指定添加物リスト（規則別表 1）, 2019
- 10 【7】 Codex Alimentarius Commission: General Standard for Food Additives, CODEX STAN 192-1995, Revision 2018
- 11 【13】 U.S. Government Publishing Office: Electronic Code of Federal Regulations, Title 27 Alcohol, Tobacco Products and Firearms, Part 24, § 24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, 2019
- 12 【15】 U.S. Government Publishing Office: Code of Federal Regulations, Title 21 Food and Drugs, Part 184, 2019
- 13 【14】 EU: Council Decision of 20 December 2005 on the conclusion of the Agreement between the European Community and the United States of America on trade in wine. Official Journal of the European Union, 2006; L87
- 14 【9】 EU: 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; L354
- 15 【10】 EU: Commission Regulation (EC) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 2011; L295
- 16 【12】 EU: Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council of 17 December 2013 establishing a common organisation of the markets in agricultural products and repealing Council Regulations (EEC) No 922/72, (EEC) No 234/79, (EC) No 1037/2001 and (EC) No 1234/2007. Official Journal of the European Union, 2013; L347
- 17 【16】 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ): Australia New Zealand



- 18 【35】 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，2003
- 19 【36】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（アンモニウムイソバレレート），2014
- 20 【38】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム），2017
- 21 【18】 FAO and WHO: WHO Technical Report Series 539 FAO Nutrition Meeting Report Series 53, 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, 1974
- 22 【19】 WHO: Food Additives Series 5, Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, 1974
- 23 【20】 FAO and WHO: WHO Technical Report Series 751, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Thirtieth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1987
- 24 【21】 WHO: Food Additives Series 21, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Sulfur Dioxide and Sulfites
- 25 【22】 FAO and WHO: WHO Technical Report Series 891, Evaluation of Certain Food Additives, Fifth-first Report of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2000
- 26 【23】 WHO: Food Additives Series 42, Safety Evaluation of Certain Food Additives, Preservatives Sulfur Dioxide and Sulfites, 1999
- 27 【24】 WHO: Food Additives Series 42, Safety Evaluation of Certain Food Additives, Food Additiional Assessments of Intake of Sulfites, 1999
- 28 【25】 FAO and WHO: WHO Technical Report Series 952, Evaluation of Certain Food Additives, Sixty-ninth Report of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2009
- 29 【30】 FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sulfiting Agents as Food Ingredients, Contract No FDA 223-75-2004, 1976
- 30 【26】 EC: Reports of The Scientific Committee for Food (Thirty-fifth series), 1996
- 31 【27】 EFSA: 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, 2016; 14(4): 4438
- 32 【243】 PubMed アンモニウム検索結果, 2020
- 33 【58】 Gibson WB, Strong FM: Metabolism and elimination of sulphite by rats, mice and monkeys. *Fd Cosmet. Toxicol.*, 1973; 11: 185-198
- 34 【65】 Gunnison AF, Palmes ED: S-sulfonates in human plasma following inhalation of sulfur dioxide. New York University Medical Center, Institute of Environmental Medicine, 1974
- 35 【70】 Gause EM, Barker M: Interaction of inhaled sulfur dioxide with mucus glycoproteins. *Proc. West. Phamlacol*, 1978; 21: 161-166
- 36 【66】 Wever J: Appearance of sulphite and S-sulphonates in the plasma of rats after intraduodenal sulphite application. *Fd Chem. Toxic*, 1985; 23(10): 895-898
- 37 【67】 Gunnison AF, Palmes ED: Species variability in plasma S-sulfonate levels during and following sulfite administration. *Chem. Biol. Interaction*, 1978; 21: 315-329

- 
- 38 【68】 Gunnison AF, Farruggella TJ: Preferential S-sulfonate formation in lung and aorta. *Chem. Biol. Interactions*, 1979; 25: 271-277
- 39 【69】 Gunnison AF, Zaccardi J, Dulak L, Chiang G: Tissue distribution of S-sulfonate metabolites following exposure to sulfur dioxide. *Environmental Research*, 1981; 24: 432-443
- 40 【91】 Gunnison AF, Palmes ED: A model for the metabolism of sulfite in mammals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1976; 38: 111-126
- 41 【97】 Yokoyama E, Yoder RE, Frank NR: Distribution of  $^{35}\text{S}$  in the blood and its excretion in urine in dogs exposed to  $^{35}\text{SO}_2$ . *Archives of Environmental Health*, 1971
- 42 【64】 Gunnison AF: Sulphite toxicity: a critical review of in vitro and in vivo data. *Fd Cosmet. Toxicol.*, 1981; 19: 667-682
- 43 【94】 Constantin D, Mehrotra K, Jernstrom B, Tomasi A, Moldeus P: Alternative pathways of sulphite oxidation in human polymorphonuclear leukocytes. *Pharmacology and Toxicology*, 1994; 74: 136-140
- 44 【95】 Constantin D, Bini A, Meletti E, Moldeus P, Monti D, Tomasi A: Age-related differences in the metabolism of sulphite to sulphate and in the identification of sulphur trioxide radical in human polymorphonuclear leukocytes. *Mechanisms of Ageing and Development*, 1996; 88: 95-109
- 45 【86】 Sun Y, Cotgreave I, Lindeke B, Moldéus P: The metabolism of sulfite in liver: Stimulation of sulfate conjugation and effects on paracetamol and allyl alcohol toxicity. *Biochem Pharmacology*, 1989; 38(23): 4299-4305
- 46 【98】 Savic M, Siriski-Sasic J, Djulizibaric D: Discomforts and laboratory findings in workers exposed to sulfur dioxide. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1987; 59: 513-518
- 47 【96】 Bhaghat B, Lockett MF: The absorption and elimination of metabisulphite and thiosulphate by rats. the Department of Physiology and Pharmacology, Chelsea College of Science and Technology, 1960
- 48 【227】 佐藤恭子：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11回最終報告），2017
- 49 【231】 厚生労働省：平成28年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について，2017
- 50 【232】 村頭雄，藤井正美，義平邦利，城照雄，伊藤誉志男：食品中の食品添加物分析法 解説書，講談社サイエンティフィック，1992
- 51 【37】 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 46 (FGE.46): Ammonia and two ammonium salts from chemical group 30, adopted on 6 March 2008. *The EFSA Journal* 2009; ON-955: 9.
- 52 【224】 国税庁：国税庁平成29年度分酒類販売（消費）数量等の状況表，2019
- 53 【225】 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果，平成29年国民健康・栄養調査報告，2018年12月；58-59
- 54 【44】 編集委員会（山梨県ワイン酒造組合事務局、技術部会一同）：山梨県ワイン製造マニュアル，2016