

炭酸水素カリウムの食品添加物新規指定のための概要書

令和 3 年 4 月 20 日

独立行政法人酒類総合研究所

目次

用語の定義	p.3
序 炭酸水素カリウムの食品添加物指定の必要性	p.5
I. 添加物の概要	
1. 名称及び用途	p.5
2. 起源又は発見の経緯	p.6
3. 諸外国における使用状況	p.6
4. 国際機関等における安全性評価	p.9
5. 物理化学的性質	
(1) 構造式等	p.13
(2) 製造方法	p.14
(3) 成分規格案	p.14
(4) 食品添加物の安定性	p.29
(5) 食品中の食品添加物の分析法	p.29
6. 使用基準案	p.29
II. 有効性に関する知見	
1. 食品添加物としての有効性及び同種の添加物との効果の比較	p.31
2. 食品中での安定性	p.36
3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響	p.38
III. 安全性に係る知見	
1. 体内動態試験	
(1) 食品常在成分	p.39
(2) 体内動態	p.39
2. 毒性試験	
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	p.49
(2) 遺伝毒性試験	p.60
(3) 毒性試験のまとめ	p.62
(4) 参考	p.63
3. ヒトにおける知見	p.72
4. 一日摂取量の推計等	p.77
IV. 海外添加物取り扱い社	p.81
V. 引用文献一覧	p.82

用語の定義

この概要書で用いる用語の定義は、次による。

用語	定義
酒税法	昭和 28 年法律第 6 号
ぶどう酒	酒税法第 3 条第 13 号に掲げる果実酒及び同条第 14 号に掲げる甘味果実酒のうちぶどうを主原料としたもの。
酸度	対象となる物品における酸の含有量。一般的には、酒石酸や硫酸の量に換算した値で表示される。
滴定酸度	中和滴定で測定される酸度の値。国税庁所定分析法によると、ぶどう酒を pH 8.2 まで N/10 水酸化ナトリウム溶液で滴定した場合の滴定値×力価×0.2 の値（小数点以下 2 桁を四捨五入）を表す。
除酸	対象となる物品の酸度を減じる行為。「減酸」と表記する場合もあるが、この概要書では「除酸」で統一する。
除酸剤	除酸のために用いられる物品。
醸造規則	ワイン製造に関して許される操作、使用する物品（原料、添加物、加工助剤）の種類、使用制限等を定めたもの。
ADI	Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量
ARfD	Acute Reference Dose：急性参照用量
CAS	Chemical Abstracts Service：ケミカル・アブストラクト・サービス
CFR	Code of Federal Regulations：連邦規則集
CIR	Cosmetic Ingredient Review：化粧品成分レビュー
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学品庁
EC ₅₀	50% Effective Concentration：半数効果濃度
EEC	European Economic Community：欧州経済共同体
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
ErC ₅₀	50% Inhibition of growth rate：半数生長阻害濃度
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations ：国際連合食糧農業機関
FCC	Food Chemicals Codex：食品用公定化学品集
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
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：一般に安全とみなされている
GSFA	General Standard for Food Additives：食品添加物の一般規格

JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
KHCO ₃	炭酸水素カリウム
LC ₅₀	Lethal Concentration, 50% : 半数致死濃度
LD ₅₀	Lethal Dose, 50% : 半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level : 無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level : 無影響量
OIV	Organisation Internationale de la vigne et du vin : 国際ブドウ・ワイン機構
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PCPC	Personal Care Products Council : 米国パーソナルケア製品評議会
TRS	World Health Organization Technical Report Series
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

序 炭酸水素カリウムの食品添加物指定の必要性

ぶどう酒は、ぶどうを主原料とし、破碎あるいは破碎・圧搾して、アルコール発酵させた飲料である。比較的シンプルな工程により造られるため、その品質は原料であるぶどうに大きく影響される。ぶどうとぶどう酒に含まれる主な酸は、酒石酸とリンゴ酸であり、これらの有機酸の含有量は、ぶどうに含まれる総酸の 90%以上を占めていることから [1]、ぶどう酒の味を構成する重要な要素である酸味の強さに影響する。したがって、過剰な有機酸を含んだぶどうからぶどう酒を製造する場合には、ぶどう果汁又はぶどう酒に対して除酸処理が行われている [2] [3]。特に、日本の様にぶどう生育期間中の日照時間が少なく降雨量が多い地域では、ぶどうの成熟が十分に進まないため [2]、成熟に伴い減少する [4] ことが知られている酸度が高くなる傾向がある [5]。それゆえ、ぶどう酒の有機酸量を整える操作が欧米以上に必要であると指定等要請者は考える。

この概要書により指定要請する炭酸水素カリウム (KHCO_3) は、ぶどう酒中の酒石酸を除去することにより [6]、ぶどう酒の酸度調整 (除酸) を行うことを目的として使用される添加物である [7] [8]。また、副次的にぶどう酒の酒石混濁を防止し酒質を安定化させる効果がある。ぶどう酒の酒石混濁は、主に酒石酸がカリウムやカルシウムと反応し、酒石酸水素カリウムや酒石酸カルシウムを形成し沈殿することで発生する [9]。酒石混濁は、消費者からは異物の混入と思われることが多いことから、これを防ぐために適切な酒質の安定化処理が必要である [9]。

また、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中でカリウムイオン、二酸化炭素及び水を生成し、酒石酸水素カリウムの沈降を促進する。カリウムは、ぶどう酒中に天然に存在する成分であり、また、酒石酸水素カリウムは、ぶどう酒中で自然に生じる酒石の主な成分の 1 つである。そのため、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒成分への影響の少ない除酸剤として海外では知られ、EU では有機ワイン¹ (Organic Wine) にも使用できる添加物として認められている [10]。我が国のぶどう酒製造においても、ぶどう酒成分への影響の少ない除酸剤である炭酸水素カリウムを使用することは、我が国のぶどう酒業界にとって極めて有益なものであり、またぶどう酒の酒質の安定・向上は消費者利益に資することからも、食品添加物として指定されることが期待される。

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

名称：(和名) 炭酸水素カリウム、重炭酸カリウム、酸性炭酸カリウム	[11] [12]
(英名) Potassium hydrogen carbonate	[11] [12]
(英名別名) Potassium bicarbonate、Potassium acid carbonate	[11] [12]
CAS 登録番号：298-14-6	[11] [13]
IUPAC：potassium hydrogen carbonate	[13]
EU 食品添加物番号：E501 (ii)	[8]
用途：製造用剤 (除酸剤)	[7]

¹ 他国及び国際機関の規則等に記述のある "Wine" に関しては、ぶどう酒ではなくワインと訳す。

2. 起源又は発見の経緯

「3. 諸外国における使用状況」において後述するように、炭酸水素カリウムは、CODEX の GSFA に記載されているなど、様々な国で食品添加物とされているが、詳細な起源や発見の経緯に関する知見は認められなかった。

EU 規則において、炭酸水素カリウムが除酸剤として初めて明記されたのは、EEC 規則 No 1678/77 にマスト²とワインに使用できる品目として炭酸水素カリウムが記載された 1977 年である [14]。

なお、1988 年に出版の *Dictionnaire du Vin* によると、同規則以前は、酸度が高いマストを同一地域のマストの平均的な酸度にするために必要な除酸剤を添加することが認められていたとされているが [15]、炭酸水素カリウムについては言及されていない。

3. 諸外国における使用状況

ワインに関する国際機関である OIV や EU をはじめ、多くの国・地域・機関では、ワイン製造における操作や使用可能な物品等をポジティブリストとしてまとめている。これは、醸造規則と呼ばれ、一般的には食品添加物 (Additives) 及び加工助剤 (Processing aids) の両者を含んだリストとして定められている。各国・地域・機関が定めている醸造規則については、国・地域・機関により異なるが、ワインが国際性の高い商品であることから、相互に承認する協定 (一方の国・地域・機関でその醸造規則に従い製造されたワインは、他方の国・地域で市場流通させることができる) が締結されている例もある。

(1) CODEX

炭酸水素カリウムは、CODEX の GSFA に Potassium hydrogen carbonate として記載されている [16]。対象品目のうち、「乳児に対する医療目的のための処方」と「乳児用調製乳」については、使用量の上限が 2,000 mg / kg と定められている [16]。同文献では GMP に従ってフレーバードアルコール飲料 (Aromatized alcoholic beverages) に対して使用可能であると記載されているが、使用上限に関する記載は確認できない [16]。また、GSFA におけるぶどう酒の規格は食品カテゴリ 14.2.3 で定められているが、使用が許可されている食品添加物の中に炭酸水素カリウムは記載されていない [17]。

(2) OIV

日本は未加盟であるが、OIV の定めるワインに関する各種の定義やルール、特に製造方法に関する醸造規則は EU をはじめとする多くの国で標準として扱われており [18]、この醸造規則において、使用可能な除酸剤の種類や対象、使用量の上限等がまとめられている [19]。

² 一般的に、ぶどうを除梗・破碎してできた果汁でアルコール発酵が終了していないものを指す。

炭酸水素カリウムについては、マストとワインに対し、酒石酸水素カリウムの生成による除酸を目的に使用されると記載されている [7]。なお、マストとワインに対して、炭酸水素カリウムの使用上限量は定められていない [19]。

(3) EU

EU 域内で使用が認められている食品添加物とその使用基準は、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 [20] [21] で定められている。炭酸水素カリウム (E501(ii)) は、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 の Annex II PART E の 01.5 Dehydrated milk as defined by Directive 2001/114/EC の項目で必要量 (*quantum satis*) と記載がある [20]。また、食品添加物としての規格については、欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 で定められている [22]。

ワインに使用できる食品添加物と加工助剤については、欧州委員会委任規則 (EU) 2019/934 [8] の Annex 1 Part A に記述があり、この中の Table 2 除酸剤の項に食品添加物又は加工助剤として使用される物品として、炭酸水素カリウムが記載されている。

また、同規則 [8] の Article 9 において、「欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 に記載がないものについては、その純度及び仕様は Annex 1 Part A の Table 2 のカラム 4 に記載の OIV Codex file に従う」とあり、炭酸水素カリウムは欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 [22] に記載がある物品であるため、同規則に従うこととなる。

有機ワインに関しては、欧州委員会実施規則 (EU) No 203/2012 に記載されており、炭酸水素カリウムは有機ワインの除酸剤として使用できる品目として記載されている [10]。

その他食品に関連する炭酸水素カリウムの使用として、栄養補助食品 (food supplements) として、欧州議会・閣僚理事会指令 2002/46/EC に記載がある [23]。この中にミネラル成分カリウムを摂取する目的として、炭酸水素カリウムが認められている。なお、栄養補助食品としての使用上限に関する記載はない [23]。EU 域内での食品添加物に係る規則及び炭酸水素カリウムの規定は、以下の表 1 のとおりである。

表 1. EU 域内での食品添加物に係る規則及び炭酸水素カリウムの規定

規則名	
規則の内容	炭酸水素カリウムの規定
欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 [20]※	
<ul style="list-style-type: none"> ● 食品への使用が承認された食品添加物名とその使用基準 (Annex II) ● 食品添加物、食品酵素、食品香料、栄養素への使用が承認された、キャリアを含む食品添加物名とその使用条件 (Annex III) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 炭酸水素カリウムは添加物として粉ミルク (dehydrated milk) に必要量 (<i>quantaum satis</i>) 使用可能である (Annex II)。使用上限量は定められていない。
欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 [22]	

● 食品添加物としての規格 (Annex)	● 炭酸水素カリウムは E 番号 E501(ii)の食品添加物として規格設定されている (Annex)。
欧州委員会委任規則(EU)2019/934 [8]	
● 承認された醸造規則 (Annex I Part A) ● 添加物の規格参照先 (Article 9, point 1)	● ワイン醸造に用いられる炭酸水素カリウムの規格は欧州委員会規則(EU) No 231/2012 に従う (Article 9, point 1、Annex I Part A)。使用上限量は定められていない。
欧州委員会実施規則(EU) No 203/2012 [10]	
● 有機ワインに使用できる物品	● 炭酸水素カリウムは有機ワイン製造に除酸目的で使用できる (Annex VIIIa)
欧州議会・閣僚理事会指令 2002/46/EC [23]	
● 栄養補助食品に使用できる物品 (Annex II)	● 炭酸水素カリウムは栄養補助食品の製造に使用できるミネラルに含まれる (Annex II)。使用上限に関する記載はない。

※欧州委員会規則 (EU) No 1129/2011 [21]において、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 の Annex II が改正されている。

(4) 米国

炭酸水素カリウムは、FDA が発表している 2020 年度版の CFR Title 21 (食品及び医薬品) の Part 184 (一般の認識で安全であるとの確認が取れている直接食品物質) のサブパート B (GRAS として確認された特定の物質のリスト) の欄に掲載されている。Part 184 の中で、炭酸水素カリウムは CAS 番号が 298-14-6 であり、炭酸カリウム又は水酸化カリウムを二酸化炭素で処理して製造され、FCC, 3d Ed³. (1981)の規格を満たしている製品であると記載されている [24] [25]。更に、§ 170.3 で定義されている配合助剤 (Formulation aids)、栄養補助食品 (Nutrient supplements)、pH 調整剤 (pH control agents)、加工助剤 (Processing aids) として使用可能であると Part 184 で記載されている [24] [26]。

一方、ワインなど酒類タバコ税貿易管理局 (Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau : TTB) によって管轄される分野は、CFR Title 27 にまとめられている。ワインの製造方法等は、Part 24 (wine) [27]においてその詳細が規定されているが、炭酸水素カリウムは、その中の § 24.246 のワインとぶどう果汁の処理に許可された材料のリストの中に記載されている。

³ FCC 規格の最新版は 12 版である [63]。FCC 規格は FDA より委託されたものだが、FCC 規格が採用される場合は CFR の当該規則に掲載されるため [140]、炭酸水素カリウムでは FCC 第 3 版の規格が FDA の定める規則であり食品添加物の規格として優先されると考えられる。

このリストにおいて、炭酸水素カリウムを用いてワインとぶどう果汁の除酸を行う場合、除酸後の酸度は5 g/L 未満に減少してはならないとの使用制限が設けられている [27]。

(5) オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランドにおいて、食品添加物と加工助剤はポジティブリスト制となっており、食品添加物と加工助剤はそれぞれ別の法律にまとめられている。オーストラリアとニュージーランドに共通する加工助剤については、Australia New Zealand Food Standards Code の Schedule 18 にまとめられているが、このリストに炭酸水素カリウムは記載されていない [28]。オーストラリアのみに適用されるワイン製造に使用可能な資材は、一般食品に関する規則とは別の規則に記載されている。炭酸水素カリウムは、基準 4.5.1 (ワイン生産の要件) の Table to clause 4 (Processing aid) に記載されている [29]。

(6) 日本

我が国において炭酸水素カリウムは、食品衛生法第 12 条に基づく食品衛生法施行規則別表第 1 には収載されておらず、添加物としての使用等は認められていない。

なお、類似物質として、炭酸カリウム(無水)、炭酸水素アンモニウム (別名：重炭酸アンモニウム) 及び炭酸水素ナトリウム (別名：重炭酸ナトリウム又は重炭酸ソーダ) が食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている [30]。

4. 国際機関等における安全性評価

本概要書では「炭酸水素カリウム」に加え、類似物質であり、炭酸水素カリウムと同様、体内において炭酸イオンとカリウムイオンに解離する [31] [32]、「炭酸カリウム」の安全性評価についても記載する。

(1) JECFA

イ. 炭酸水素カリウム

1965 年の NMRS 40/TRS 339 JECFA 9/16 によると [33]、炭酸水素カリウムの ADI は設定されていない。1967 年の FAO Nutrition Meetings Report Series によると [34]、添加物に由来した栄養素又は陽イオンの合計摂取量が考慮されている場合、GMP に従った炭酸水素カリウムの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかったとしている。

ロ. 炭酸カリウム

JECFA では、炭酸カリウムの ADI を設定していない [35]。1967 年の FAO Nutrition Meetings Report Series によると [34]、添加物に由来した栄養素又は陽イオンの合計摂取量が考慮されている場合、GMP に従った炭酸カリウムの使用を制限するような毒性学的所見は認められなかったとしている。

(2) EFSA

イ. 炭酸水素カリウム

2011年のEFSAの報告では[36]、欧州議会・閣僚理事会規制(EC) No 1924/2006の第13条[37](疾病リスクの低減に言及したもの以外の健康強調表示に関する条)に従い、カリウムとナトリウムの炭酸水素塩について、健康強調表示(酸-塩基バランスを維持することによる正常な骨の維持を促すこと。)に値する有益な生理学効果があることを科学的に立証しようとした。しかし、本報告の参考文献の多くが、ナトリウム及びカリウムの炭酸水素塩以外の食品成分を参照しているものであり、また、骨ミネラル密度以外の健康影響についてのものであることから、骨量又は骨ミネラル密度の数値への炭酸水素塩の影響についての記載はなかった。以上の点から、EFSAはカリウムとナトリウムの炭酸水素塩の食事摂取と正常な骨の維持との間には因果関係を導き出すことはできないと結論付けている。

2012年にEFSAは、農薬としての炭酸水素カリウムのリスク評価をしている[38]。詳しい試験方法や参考資料は不明だが、動物実験の結果からミツバチ(*Apis mellifera*)に多量ばく露(1ヘクタール当たり5,100g)を行うと毒性を示す知見が得られた。他方、EFSAは、農薬としてのリスク評価の懸念事項として、自然界での土壌や水に存在するカリウム量が特定できず、水生生物の長期リスク評価、非標的節足動物、土壌生物及び陸生植物のリスク評価が不十分であることと記載している。これを踏まえ、EFSAは、農薬としての炭酸水素カリウムがヒトや動物の健康、地下水、又は環境に与える影響が許容範囲内であるか判断することはできず、ADI及びARfDを設定できないとした。

また、EFSAは、炭酸水素カリウムが通常の人間の生理機能の主要な構成要素であることを考慮に入れてリスク評価する必要があるとしている。

以上を踏まえ、EFSAは、農薬として使用する炭酸水素カリウムについて、生体毒性データに関する分類とラベル表示を行わず、また、ADI及びARfDの設定の必要はないと結論付けた。

ロ. 炭酸カリウム

2011年のEFSAの報告では、欧州議会・閣僚理事会規制(EC) No 1924/2006の第13条[37](疾病リスクの低減に言及したもの以外の健康強調表示に関する条約)に従い、カリウムとナトリウムの炭酸塩について、酸-塩基バランスを維持することによる正常な骨の維持を促すという、健康強調表示をするに値する有益な生理学効果があることを科学的に立証しようとした[36]。しかし、EFSAが手に入れることができた参考文献の多くはナトリウム及びカリウムの炭酸塩以外の食品成分を参照しており、また、骨ミネラル密度以外の健康転帰について報告していた。以上の点から、カリウムとナトリウムの炭酸塩の食事摂取と正常な骨の維持との間には因果関係を導き出すことはできないと結論付けている。

ハ. カリウム

2016年のEFSAの報告では[39]、カリウム摂取量と血圧又は脳卒中のリスクを比較したランダム化比較試験及びコホート研究から得られたデータをメタ分析し、カリウムの一日推奨摂取量の基準を定めた。

EFSAは、2013年のAburtoらの報告[40]から、収縮期及び拡張期の両血圧が最も減少するのは1日当たり3,500~4,700 mgのカリウムを経口摂取した場合であり、2014年のKienekerらの報告から[41]、カリウム摂取量が1日当たり3,500 mgを下回ると、高血圧症のリスクが高まると結論付けた。また、2011年のLarssonらの報告[42]と2016年のVincetiらの報告[43]から、カリウムの1日当たりの経口摂取量が最大3,500 mgまで増加すると脳卒中のリスクが直線的に減少するものの、それ以上の摂取量ではリスクが減少しないようであるとまとめている。

以上の結果を受けて、EFSAは適切な摂取量を1日当たり3,500 mgと定めた。2012年のEFSAの報告では[38]、1日当たり3,500 mgのカリウム摂取は、1日当たり128 mg/kg体重の炭酸水素カリウムの摂取に相当するとしている。

(3) FDA

1975年にFDAは、GRASとして、炭酸塩及び炭酸水素塩を使用する場合の健康面に関する評価を行っている[44]。

イ. 炭酸水素カリウム

FDAは、1968年のHagegeらの報告[45]及び1975年のFDAの報告[44]に加え、ヒトの呼吸器と腎臓が正常に働く場合に摂取された炭酸水素塩が効率的に排出されることも併せ考えると、公衆への危険が疑われるような知見は存在しなかったと結論付けている。

ロ. 炭酸カリウム

FDAは、炭酸塩を大量に摂取することにより胃潰瘍や消化性潰瘍を治療する方法が長年行われているが、その治療によって酸-塩基バランスに係る有害性が報告されることはごく稀であると記述している。摂取量や毒性試験より得られた結果から、この報告作成時の炭酸カリウムの摂取量において公衆への危険が疑われるような知見は存在しなかったと結論付けている。

(4) FSANZ

イ. 炭酸水素カリウム

炭酸水素カリウムについて、FSANZにおける安全性評価は確認できない[46][47][48]。2009年にFSANZが出版している「食品規制目的のための食事ばく露評価の原則と実践」において[49]、加工助剤は製造後の食品には残留しないため、加工助剤については一般的に食事ばく露評価を実施しないとある。

ロ. 炭酸カリウム

炭酸カリウムについて、FSANZ における安全性評価は確認できない [50] [51]。

(5) 食品安全委員会

イ. 炭酸水素カリウム

食品安全委員会では、炭酸水素カリウムの評価は行われていない。

カリウム塩については、添加物「硫酸カリウム」の評価が行われている [52]。2013 年 1 月に評価結果が厚生労働省に通知され、「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、添加物『硫酸カリウム』の ADI を特定する必要はない」と結論付けている。

当該添加物評価書によると、「摂取されたカリウムのうち、80~90%は尿中に排泄され、残りのカリウムは糞便で排泄されるとされている。また、カリウムは、腎臓により、ろ過、再吸収、排泄が行われており、アルドステロンの影響により、血中濃度が正常に保たれるとされている。また、カリウムイオンは尿細管の交換機構によりナトリウムイオンの代わりに排泄されるとされている」とある。

また、「入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL を得ることができる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養量として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,700 mg~3,000 mg/人/日）が定められていること及び添加物『硫酸カリウム』からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物『硫酸カリウム』に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した」としている [53]。

食品安全委員会が 2017 年に報告している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の評価書では、カリウムイオンについて、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013 年）で既に検討され、安全性に懸念を示すような知見は認められず、またその後の新たな知見が認められないため、体内動態及び毒性の検討は行わないとしている [54]。

更に、食品安全委員会が 2020 年に報告している添加物評価書「L-酒石酸カリウム メタ酒石酸」でも、カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行われなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600~3,000 mg/日以上）が定められていること並びに添加物「L-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 88 mg）が現在のカリウムの推定一日摂取量（2,362 mg）の約 4%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「L-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないとしている [55]。

ロ. 炭酸カリウム

炭酸カリウム（無水）は指定添加物であるが [30]、食品安全委員会では、炭酸カリウムの評価は行われていない。

(6) PCPC

CTFA (the Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association : 化粧品、トイレタリー、フレグランス協会。PCPC の前身) が設立した評価機関である CIR は、炭酸水素カリウムもしくは炭酸カリウムを含有している化粧品の安全性評価を以下のようにしている [56]。

イ. 炭酸水素カリウム

1994 年の Lina ら [57] と 2004 年の Lina ら [58] は、炭酸水素カリウムを与えられた動物への腎毒性や腫瘍性病変を報告している。これを受けて PCPC は、この毒性と病変は、長期間にわたって高濃度の炭酸水素カリウムに毎日繰り返しばく露した結果、尿中に形成された結晶性沈殿物により受けた刺激に起因すると考察し、化粧品で使用する炭酸塩の使用量から予測される生体内へのリスクは、上述の 2 つの報告で危惧される食事ばく露による腎毒性及び腫瘍性病変を引き起こすには至らないと結論付けている。PCPC は、炭酸水素カリウムを化粧品に使う場合、炭酸マグネシウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウムと同程度の使用量や濃度で、刺激性がないように処方された時に安全であるとまとめている。

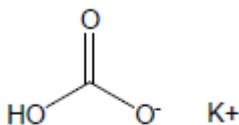
ロ. 炭酸カリウム

1984 年の ECHA の報告 [59] に基づき、PCPC は単純な炭酸塩を含む化粧品は刺激性がないよう処方されるべきであると結論付けている。また、1998 年の Bui と Clark らの報告と 1998 年の Bui と Charles らの報告 [60] [61] に基づき、炭酸カリウムが処方されたスプレー及びルースパウダーの化粧品の使用によって予想される偶発的な吸入量は、呼吸器もしくは全身に対して影響を及ぼさないと結論付けている。以上を踏まえ、炭酸カリウムを化粧品に使う場合、現在と同程度の使用量や濃度で刺激性がないように処方された場合は、安全であるとしている。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

構造式 : [38]



示性式 : KHCO_3 [12] [38]

分子量 : 100.12 [12] [30] [38]

(2) 製造方法

炭酸カリウムの飽和水溶液に二酸化炭素を通じて製造する [12] [24]。又は、水酸化カリウム溶液に二酸化炭素を通じて製造する [24]。

(3) 成分規格案

項目	成分規格案	参照規格
① 名称	炭酸水素カリウム	1, 2
② 英名	Potassium Hydrogen Carbonate	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10
英名別名	Potassium Bicarbonate Potassium Acid Carbonate	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10
③ 日本名別名	重炭酸カリウム 酸性炭酸カリウム	1, 2
④ 分子式又は組成式	KHCO_3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10
分子量又は式量	100.12	2, 7, 9
⑤ 化学名	Potassium hydrogen carbonate	3, 9
⑥ CAS登録番号	298-14-6	1, 3
⑦ 含量	本品を乾燥したものは、炭酸水素カリウム (KHCO_3) 99.0%以上を含む。	4, 5, 8
⑧ 性状	本品は、無色の結晶又は白色の粉末若しくは顆粒である。	4, 5, 6, 9
⑨ 確認試験	本品は、カリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。	4, 5, 9
⑩ 純度試験	(1) 溶状 ほとんど澄明 (1.0 g、水 10 mL)	9
	(2) 鉛 Pbとして $2 \mu\text{g/g}$ 以下 (2.0 g、第5法、比較液鉛標準液 4.0 mL、フレイム方式) 本品に塩酸 (1→4) 20 mLを加え、時計皿等で覆い、穏やかに5分間沸騰させる。冷後、試料液とする。なお、試料が溶けない場合には、蒸発乾固した後、残留物に塩酸 (1→4) 20 mLを加え、穏やかに5分間沸騰させる。冷後、試料液とする。	4, 5, 9
	(3) ヒ素 Asとして $3 \mu\text{g/g}$ 以下 (0.50 g、標準色ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) 本品に水 3 mL及び塩酸 2 mLを加えて溶かし、検液とする。	4, 5, 6, 8, 9
⑪ 乾燥減量	0.25%以下 (4時間)	4, 5, 8, 9

⑫ 定量法	本品を乾燥し、その約 2 g を精密に量り、水 25 mL を加えて溶かし、0.5 mol/L 硫酸で滴定する（指示薬プロモフェノールブルー試液 3 滴）。ただし、終点付近で一度煮沸して二酸化炭素を追い出した後、冷却して滴定を続ける。終点は、液の青紫色が帯青緑色に変わるときとする。 0.5 mol/L 硫酸 1 mL=100.12 mg KHCO_3	5, 8, 9
<p>参照規格</p> <p>1：日本医薬品添加剤協会.炭酸水素カリウム.2005 [11]</p> <p>2：大木道則 et al, 1989, 化学大辞典、東京化学同人 [12]</p> <p>3：Pub Chem. Potassium bicarbonate.2020 [13]</p> <p>4：EU 規格：Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 [22]</p> <p>5：JECFA 規格：Potassium hydrogencarbonate [62]</p> <p>6：OIV 規格：INTERNATIONAL OENOLOGICAL CODEX POTASSIUM HYDROGEN CARBONATE [7]</p> <p>7：EFSA.Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance potassium hydrogen carbonate. [38]</p> <p>8：FDA 規格：FCC, 3d Ed.⁴ [24] [25]</p> <p>9：厚生労働省, 第 9 版食品添加物公定書 [30]</p> <p>10：FCC 規格：12 Ed. [63]</p>		

① 成分規格案と既存の規格の対照表

表 2 に既存の国際機関、EU 規格及び FDA 規格、FCC 規格⁵並びに我が国において既に指定されている類似の添加物に係る食品添加物公定書（以下、「公定書」という）における規格を示す。

⁴ FDA が発表している 2020 年度版の CFR Title 21（食品及び医薬品）の Part 184（一般の認識で安全であるとの確認が取れている直接食品物質）のサブパート B（GRAS として確認された特定の物質のリスト）には炭酸水素カリウムについて記載されている [24]。それによると、炭酸水素カリウムの成分は、FCC 第 3 版の仕様を満たしていると記載されている。そのため、本概要書も FDA の規格について FCC 第 3 版 [25] を参照した。

⁵ FCC 規格の最新版である 12 版の規格も対照表に記載する。FCC 規格は FDA より委託されたものだが、FCC 規格が採用される場合は CFR の当該規則に掲載されるため [140]、炭酸水素カリウムでは FCC 第 3 版の規格が FDA の定める規則であり食品添加物の規格として優先されると考えられる。

表 2. 成分規格案と既存の規格の対照表

	本規格案	EU 規格 [22]	JECFA 規格 [62]	OIV 規格 [7]	FDA 規格 [24] [25]	FCC 規格 [63]	公定書 [30]	
							炭酸カリウム (無水)	炭酸水素ナトリウム
含量	本品を乾燥したものは、炭酸水素カリウム (K HCO ₃) 99.0%以上を含む。	99.0%以上 101.0%以下 (無水物換算)	99.0%以上 101%以下 (乾燥物換算)	98%以上	99.0%以上 101.0%以下 (乾燥物換算)	99.0%以上 101.5%以下 (乾燥物換算)	本品を乾燥したものは、炭酸カリウム (K ₂ CO ₃) 99.0%以上を含む。	本品を乾燥したものは、炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃) 99.0%以上を含む。
性状	本品は、無色の結晶又は白色の粉末若しくは顆粒である。	無色の結晶又は白色の粉末又は顆粒。	無臭の無色の結晶又は白色の粉末又は顆粒。	白色の無臭粉末、わずかな吸湿性を示す。	無色透明の単斜晶系角柱又は白色の粒状粉末。	無色透明の単斜晶系角柱又は白色の粒状粉末	白色の粉末又は粒である。	白色の結晶性の粉末又は結晶塊である。
確認試験	本品は、カリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。	カリウム塩の反応及び炭酸塩の反応を呈する。	カリウム塩の反応及び炭酸塩の反応を呈する。	炭酸塩の反応を呈する。	カリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。	カリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。	本品の水溶液 (1→10) は、カリウム塩の反応及び炭酸塩の反応を呈する。	本品は、ナトリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。
純度試験								
溶状	ほとんど澄明 (1.0 g、水 10 mL)	水には溶けやすいがエタノールに不溶	水には溶けやすい (本品 1 g は水 1~10 mL に溶解 [64]) がエタノールに不溶 (本品 1 g はエタノール 10 L に不溶 [64])	20°Cの水に 1 L 当たり 600 g 溶解する。95% (v/v)エタノールには不溶。酢酸、塩酸等の希釈溶液に発泡して溶解する。	本品 1 g は 2.8 mL の水に溶解するがアルコールにはほとんど不溶である。	本品 1 g は 2.8 mL の水に溶解するがアルコールにはほとんど不溶である	無色、ほとんど澄明 (1.0 g、水 20 mL)	澄明 (1.0 g、水 20 mL)

塩化物	—	—	—	—	—	—	0.053%以下 (Clとして) 本品 0.20 g を 量り、硝酸 (1→10) 3 mL を加えて 沸騰させる。 冷後、試料液 とする。比較 液には 0.01 mol/L 塩酸 0.30mL を用 いる。	0.021%以下 (Clとし て) 本品 0.50 g を 量り、硝酸 (1→10) 5 mL を加えて 煮沸する。冷 後、試料液と する。比較液 には 0.01 mol /L 塩酸 0.30 mL を用い る。
炭酸塩	—	—	本品 1 g を量 り、水 20 mL を加え、温度 5°C以下で攪拌 せずに溶かす。 この液に 0.1 N 塩酸 2 mL を加 え、次にフェノ ールフタレイン 試液 2 滴を加え 直ちに観察す る。液の色は薄 桃色より濃くな い。	—	本品 1.0 g を量 り、温度 5°C以 下の水 20 mL に攪拌せずに溶 解し、0.1 N 塩 酸 2 mL を加 え、次にフェノ ールフタレイン 試液 2 滴を加え るとき、溶液は 直ちに薄桃色よ り濃い色を呈さ ない。	本品 1 g を量 り、温度 5°C以 下の水 20 mL に 攪拌せずに溶解 し、0.1 N 塩酸 2 mL を加え、 フェノールフタ レイン試液 2 滴 加える。溶液は 直ちに薄桃色よ り濃い色を呈さ ない。	—	本品 1.0 g を 量り、新たに 煮沸して冷却 した水 20 mL を注意しなが ら加え、15°C 以下の温度で 水平に揺り動 かして溶か す。この液に 0.1 mol/L 塩酸 2.0 mL を加え、次に フェノールフ タレイン試液 2 滴を加える とき、直ちに

									赤色を呈さない。
ナトリウム	—	—	—	1%未満	—	—	—	—	—
アンモニウム塩	—	—	—	—	—	—	—	—	本品 1.0 g を量り、加熱するときアンモニアのにおいを発しない。
鉛	2 µg/g 以下 (Pb として)	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	5 mg/kg 未満	10 ppm 以下 (重金属試験： Pb として)	2 µg/g 以下	2 µg/g 以下 (Pb として)	2 µg/g 以下 (Pb として)	2 µg/g 以下 (Pb として)
ヒ素	3 µg/g 以下 (As として)	3 mg/kg 以下	—	3 mg/kg 未満	3 ppm 以下 (As として)	—	3 µg/g 以下 (As として)	3 µg/g 以下 (As として)	3 µg/g 以下 (As として)
水銀	—	1 mg/kg 以下	—	1 mg/kg 未満	—	—	—	—	—
鉄	—	—	—	— (測定方法の記載のみ)	—	—	—	—	—
水不溶物	—	—	—	1%以下	—	—	—	—	—
乾燥減量	0.25%以下 (4 時間)	0.25%以下 シリカゲル - 4 時間	0.25%以下 シリカゲル - 4 時間	2%以下 105°C、4 時間	0.25%以下 シリカゲル - 4 時間	0.25%以下 シリカゲル-4 時 間	5.0%以下 180°C、4 時 間	0.25%以下 4 時間	0.25%以下 4 時間
保存基準	—	—	—	湿気をさけ 密閉容器で保 存。	密封容器で保存	密閉容器で保存	—	—	—
定量法	本品を乾燥し、 その約 2 g を精 密に量り、水 25 mL を加えて 溶かし、0.5 mol	—	本品約 4 g を精 密に量り、25 mL の水に溶解 し、1 N 硫酸で 滴定 (指示薬：	本品約 2 g を精 密に量り、50 mL の 1M 塩酸 溶液に溶かし 1M 水酸化ナト	本品約 4 g を精 密に量り、25 mL の水に溶解 し、1 N 硫酸で 滴定 (指示薬：	本品 4 g を量 り、100 mL の 水に溶解し、薄 桃色を呈するま で 1 N 塩酸で滴	本品を乾燥 し、その約 1 g を精密に量 り、水 25mL を加えて溶か	本品を乾燥 し、その約 2 g を精密に量 り、水 25 mL を加えて溶か	

	<p>／L 硫酸で滴定する（指示薬プロモフェノールブルー試液 3 滴）。ただし、終点付近で一度煮沸して二酸化炭素を追い出した後、冷却して滴定を続ける。終点は、液の青紫色が帯青緑色に変わるときとする。</p> <p>0.5 mol/L 硫酸 1 mL=100.12 mg KHCO_3</p>		<p>メチルオレンジ試液)。1 N 硫酸 1 mL=100.1 mg KHCO_3</p>	<p>リウム溶液で滴定する（指示薬：メチルレッド試液）</p>	<p>メチルオレンジ試液)。1 N 硫酸 1 mL=100.1 mg KHCO_3</p>	<p>定する（指示薬：メチルレッド試液 2 滴）ただし、一度煮沸した後、冷却して薄桃色が変わらなくなるまで滴定を続ける。</p> <p>1 N 塩酸 1 mL=100.1 mg KHCO_3</p>	<p>し、0.25 mol / L 硫酸で滴定する（指示薬プロモフェノールブルー試液 3 滴）。ただし、終点付近で一度煮沸して二酸化炭素を追い出した後、冷却して滴定を続ける。</p> <p>0.25 mol / L 硫酸 1 mL = 34.55 mg K_2CO_3</p>	<p>し、0.5 mol / L 硫酸で滴定する（指示薬プロモフェノールブルー試液 3 滴）。ただし、終点付近で一度煮沸して二酸化炭素を追い出した後、冷却して滴定を続ける。</p> <p>0.5 mol / L 硫酸 1 mL = 84.01 mg NaHCO_3</p>
--	---	--	---	---------------------------------	---	---	---	--

② 成分規格案の設定根拠

本指定要請の背景として、EU 域内において製造・流通している物品の我が国における利用を想定していることから、成分規格案の設定に当たっては EU 規格 [22] を可能な限り採用することとし、OIV 規格 [7] についても参考とした。また、国際規格から大きく外れることを防ぐため、必要に応じて JECFA 規格 [62] 及び FDA 規格 [24] [25] も参考とした。ただし、公定書 [30] に定めのある分析法や安全性に影響を与えうる項目については、本品の類似物質で、既に我が国において添加物として指定されている炭酸カリウムの規格を採用することとした。更に、既に添加物指定されている炭酸水素塩である炭酸水素ナトリウムについても、公定書 [30] と EU 規格 [22] 及び JECFA 規格 [65] を比較し、必要に応じて参考にした。

(イ) 含量

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62] 及び FDA 規格 [25] 並びに公定書記載の炭酸カリウム及び炭酸水素ナトリウムの規格 [30] を参照し、「本品を乾燥したものは、炭酸水素カリウム (KHCO_3) 99.0% 以上含む。」とした。なお、OIV 規格では、「98% 以上の炭酸水素カリウムを含む」とされているが [7]、EU 加盟国では EU 規格が優先されているため、今回の要請では、EU 規格に基づく含量値を規格案とした。

(ロ) 性状

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62]、OIV 規格 [7] 及び FDA 規格 [25] については、規格により表現が異なるが同一の趣旨と解釈されることから、これらの規格を参照し、「本品は、無色の結晶又は白色の粉末若しくは顆粒である。」とした。

(ハ) 確認試験

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62] 及び FDA 規格 [25] では、「カリウム塩と炭酸塩の反応を呈する」とされている。また、OIV 規格 [7] では「炭酸塩の反応を呈する」とされている。試験方法については、EU 規格 [22] 及び OIV 規格 [7] において定めがないことから、JECFA 規格 [62] を参考とした。

試験方法を検討するために、公定書のカリウム塩、炭酸塩及び炭酸水素塩の試験方法 [30] と JECFA 規格 [62] に記載の試験方法を以下の表 3 及び表 4 に示す。

① カリウム塩の試験方法 (表 3)

JECFA 規格と公定書に定めのあるカリウム塩の分析法は(1)及び(2)ともに同等であった。

② 炭酸塩及び炭酸水素塩の試験方法 (表 4)

公定書に定めのある炭酸塩と炭酸水素塩の分析法の(1)は共通であり、JECFA 規格の分析法(1)ともに同等である。公定書に定めのある分析法の炭酸塩(3)と炭酸水素塩(3)を併合すると、JECFA 規格の分析法(2)と同等である。公定書に定めのある分析法の炭酸水素塩(2)に該当する JECFA 規格の分析法はない。しかし、炭酸水素ナトリウムには公定書に定めのある分析法の炭酸水素塩(2)が適応されていることから、公定書の炭酸水素塩(2)を採用することで国際規格から逸脱することはないと指定等要請者は考える。

以上のことから、本規格案では「カリウム塩の反応及び炭酸水素塩の反応を呈する。」とした。

表3. カリウム塩の試験方法

公定書 [30]	(1) カリウム塩は、炎色反応の試験を行うとき、淡紫色を呈する。炎が黄色のときは、コバルトガラスを用いて観察すると赤紫色を呈する。
	(2) カリウム塩の溶液（1→20）を中和し、新たに調製した（+）-酒石酸水素ナトリウム一水和物溶液（1→10）を加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じる（ガラス棒で試験管の内壁をこすると、沈殿の生成が速くなる。）。沈殿を分離し、これにアンモニア試液、水酸化ナトリウム溶液（1→25）又は炭酸ナトリウム溶液（1→8）を加えるとき、沈殿は溶ける。
JECFA 規格 [64]	(1) カリウム化合物は、少量のナトリウムの存在によってマスクされない場合、炎色反応の試験を行うとき、淡紫色を呈する。
	(2) カリウム塩(濃縮又は中程度の濃度の溶液)を中和し、酒石酸水素ナトリウム（1%水溶液）を加えると白色の結晶性沈殿を生成する（ガラス棒で試験管の内壁をこすると、沈殿の生成が速くなる。）。沈殿はアンモニア試液、水酸化物又は炭酸塩の溶液に溶解する。

表4. 炭酸塩及び炭酸水素塩の試験方法

公定書 [30]	炭酸塩	(1) 炭酸塩に塩酸（1→4）を加えるとき、ガスを発生して泡立つ。このガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき、直ちに白色の沈殿を生じる（炭酸水素塩と共通）。
		(2) 炭酸塩の溶液（1→20）に硫酸マグネシウム七水和物溶液（1→10）を加えるとき、白色の沈殿を生じ、酢酸（1→20）を追加するとき、沈殿は溶ける。
		(3) 炭酸塩の溶液は、フェノールフタレイン試液1滴を加えるとき、液は赤色を呈する（炭酸水素塩との区別）。
	炭酸水素塩	(1) 炭酸水素塩に塩酸（1→4）を加えるとき、ガスを発生して泡立つ。このガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき、直ちに白色の沈殿を生じる（炭酸塩と共通）。
		(2) 炭酸水素塩の溶液（1→20）に硫酸マグネシウム七水和物溶液（1→10）を加えるとき、常温では沈殿を生じないが、沸騰させるとき、白色の沈殿を生じる。

		(3) 炭酸水素塩の溶液は、フェノールフタレイン試液1滴を加えるとき、液は赤色を呈さず、又は赤色を呈しても極めて薄い（炭酸塩との区別）。
JECFA 規格 [64]	炭 酸 塩	(1) 炭酸塩及び炭酸水素塩を酸と反応させると、ガス（二酸化炭素）を発生して泡立つ。このガスを水酸化カルシウム試液に通じるとき、直ちに白色の沈殿を生じる。
		(2) 炭酸塩の溶液は、フェノールフタレイン試液1滴を加えるとき、液は赤色を呈するが、炭酸水素塩の溶液は、フェノールフタレイン試液1滴を加えるとき、液は赤色を呈さず、又は赤色を呈しても極めて薄い。

(二) 純度試験

次のとおり成分規格及び試験法を採用する。

① 溶状

EU規格 [22]及びJECFA規格 [62]においては、「水には溶けやすいがエタノールに不溶」と規定されている。また、OIV規格 [7]においては、「20°Cの水に1L当たり600g溶解。95%(v/v)エタノールには不溶。酢酸、塩酸等の希釈溶液に発泡して溶解する。」、FDA規格 [25]では「本品1gは2.8mLの水に溶解するがアルコールにはほとんど不溶である。」と規定されている。

指定等要請者は、カリウム塩及び炭酸水素塩の確認試験を実施することにより、本品に含有されている主成分が炭酸水素カリウムであることを確認できると考えている。また、本品に含有されている炭酸水素カリウムの純度に関しては、含量やその他の純度に係る規格によって担保することが可能である。EU規格 [22]及びJECFA規格 [62]においては、「エタノールに不溶」の規定が確認試験として定められているが、本規格案としては、上述の理由により、必須の規定ではないと考えた。JECFA規格 [62]においては「freely soluble in water」とされており、JECFAの「GENERAL METHODS（一般試験法）」[64]内の溶状試験の記載から、freely solubleは10mLの水に少なくとも1gが溶けることと解釈できることから、本規格案では「ほとんど澄明（1.0g、水10mL）」を採用することとした。

② 塩化物

EU規格 [22]、JECFA規格 [62]、OIV規格 [7]、FDA規格 [25]では、塩化物に該当する項目は存在しない。

塩化物は炭酸水素カリウムの製造工程において使用されておらず、混入のリスクがないことから [12] [24]、本規格案では国際規格と平仄を合わせるために、本項目は設定しないこととした。

③ 炭酸塩

EU 規格 [22]及び OIV 規格 [7]には存在しないが、JECFA 規格 [62]及び FDA 規格 [25]では設定されている。JECFA 規格 [62]及び FDA 規格 [25]は公定書の炭酸塩(3)及び炭酸水素塩(3)の試験に相当すると考えられ、それぞれ炭酸塩と炭酸水素塩とを区別するものである(表4参照)。したがって、炭酸水素塩(3)の確認試験を設定することによって炭酸塩でないことを確認できることから、本規格案では炭酸塩の純度試験では定めないこととした。

④ ナトリウム

OIV 規格 [7]以外の規格では設定されていない。

炭酸水素カリウムの製造工程において、ナトリウムを含む物質は使用されておらず、混入のリスクがないことから [12] [24]、本規格案ではナトリウムの規格を設定しないこととした。

⑤ アンモニウム塩

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62]、OIV 規格 [7]、FDA 規格 [25]では設定されていない。

公定書における炭酸カリウムの規格 [30]では設定されていないが、炭酸水素ナトリウムの規格 [30]では「本品 1.0 g を量り、加熱するときアンモニアのにおいを発しない。」とされている。公定書解説書 [66]の炭酸水素ナトリウムの該当項目の注意書きにおいて、炭酸水素ナトリウムは、アンモニアソーダ法によって製造した炭酸ナトリウムを原料とした場合に中間製品として炭酸水素アンモニウム、炭酸アンモニウム及び塩化アンモニウムが混在するおそれがあるので、これを試験するとある。

炭酸水素カリウムの原料となる炭酸カリウムは、水酸化カリウム水溶液に二酸化炭素含有ガスを反応させて直接炭酸カリウムを得る直接法と水酸化カリウム水溶液に二酸化炭素含有ガスを反応させていったん炭酸水素カリウムを得た後に、これを焼分解して炭酸カリウムとする炭酸水素カリウム法により製造される [67]。そのため、炭酸水素カリウムに関しては、中間製品としてアンモニウム塩が生成されることはない。以上のことから、本規格案では設定しないこととした。

⑥ 鉛

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62]及び類似物質の公定書規格 [30]と、OIV 規格 [7]及び FDA 規格 [25]では、異なる規格値が設定されているが、本品は EU 域内において製造・流通している物品の利用を想定しており、また、JECFA の定める国際規格と平仄を合わせるために、本規格案では「2 µg/g 以下」とした。

JECFA の炭酸水素カリウム規格 [62]と炭酸水素ナトリウム規格 [65]では、鉛に係る試験法について同じ方法が記載されている。したがって、本規格案では、公定書における炭酸水素ナトリウムの試験法を準用することにした。

⑦ ヒ素

EU 規格 [22]では「3 mg/kg 以下」、OIV 規格 [7]では「3 mg/kg 未満」、FDA 規格 [25]では「3 ppm 以下 (As として)」と設定されている。一方で JECFA 規格 [62]では設定されていない。また、炭酸水素ナトリウムの公定書規格 [30]は「3 µg/g 以下 (As として)」となっている。以上を踏まえて、EU 規格 [22]、OIV 規格 [7]、FDA 規格 [25]と規格値を揃え、公定書における規格とも平仄を合わせるため、本規格案では「3 µg/g 以下 (As として)」とした。

試験方法に関して、EU 規格 [22]では炭酸水素カリウム及び炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムのいずれも検液や試験法に関する定めはない。一方、公定書規格で炭酸水素ナトリウムの規格 [30]は、「(0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) 本品に水 3 mL 及び塩酸 2 mL を加えて溶かし、検液とする。」としている。FDA 規格 [25]の炭酸水素カリウムは、検液を「本品 1 g を 4 mL の希塩酸溶液に溶解」とし、試験方法を公定書のヒ素試験法装置 B と同等の比色法としている。また、OIV 規格 [68]のヒ素試験法は、公定書のヒ素試験法装置 C に相当する。更に FDA 規格 [25]の炭酸水素ナトリウムは、検液の調製を「本品 1 g を 5 mL の希塩酸溶液に溶解」としている。以上のことを踏まえ、本規格案では公定書における炭酸水素ナトリウムの試験法を準用することとした。

⑧ 水銀

EU は欧州議会・閣僚理事会規則 (EU) 2017/852 で水銀の規制 [69]を定めており、EU の食品添加物の規格には一般的に水銀の項目が存在する [22]。炭酸水素カリウムにおいても EU 規格 [22]では「1 mg/kg 以下」、OIV 規格 [7]では「1 mg/kg 未満」と設定されている。一方、炭酸カリウムについては、JECFA 規格 [70]、FDA 規格 [25]及び公定書規格 [30]が存在しない。また、本品は EU 域内において製造・流通している物品の利用を想定しているものの、製造工程では水銀を含む物質を材料として使用しないことから、混入リスクはない [12] [24]。炭酸水素ナトリウムでは、EU において水銀の規格が存在するものの [22]、JECFA 規格 [65]、FDA 規格 [25]では存在しない。以上のことから、国際規格と平仄を合わせるために本規格案では設定しないこととした。

⑨ 鉄

類似物質を含め、参照した規格のうち OIV 規格以外では鉄に該当する項目が存在しない [22] [25] [30] [62]。また、OIV 規格 [7]では試験法が定められているものの、規

格は設定されていない。なお、製造工程では鉄を含む物質を材料として使用しないことから、混入リスクはない [12] [24]。以上のことから、本規格案では規格を定めないこととした。

⑩ 水不溶物

類似物質を含め、参照した規格のうち OIV 規格以外では水不溶物に該当する項目が存在しない [22] [25] [30] [62]。一方、OIV 規格 [7]では、「1%以下」と設定されており、試験方法も定められている。

炭酸水素ナトリウムの JECFA 規格 [65]には、「本品 1 g を水 20 mL に加えた場合に澄明」と本規格案の溶液と同等と考えられる項目が設定されている。また、公定書解説書の該当項目の注意書きには [66]、「粗製品の場合には異物等の混入のおそれがあるのでこれを試験する。水溶液を長く放置するか、激しく降り混ぜると二酸化炭素を放出し、65°C以上に加温すると急速に分解して炭酸ナトリウムとなり、低温の水を加えた時は分解せずに溶解する。水に対する溶解度は、10°Cで6.9%、20°Cで9.6%、30°Cで11.1%、40°Cで12.7%、エタノールにはほとんど溶けない。」とある。以上のことから、指定等要請者は、OIV 規格 [7]の水不溶物の項目は本規格案の溶状の項目で十分に担保できると考え、本規格案では設定しないこととした。

(ホ) 乾燥減量

EU 規格 [22]、JECFA 規格 [62]及び FDA 規格 [25]では、いずれも「0.25%以下（シリカゲル - 4 時間）」とされている。一方、OIV 規格 [7]では、「2.0%以下（105°C、4 時間）」としている。また、炭酸水素ナトリウムの公定書規格 [30]では、「0.25%以下（4 時間）」とされており、公定書解説書の当該項目の注意書きには [66]「国際規格に準じている」とある。更に炭酸水素ナトリウムの JECFA 規格 [65]では、「0.25%以下（シリカゲル - 4 時間）」とあり、炭酸水素カリウムと同じである。以上のことから、本規格案では公定書における炭酸水素ナトリウムの規格を準用することとした。

(ヘ) 保存基準

OIV 規格 [7]では「湿気をさけ密閉容器で保存」、FDA 規格 [25]では「密封」とされている。一方、EU 規格 [22]及び JECFA 規格 [62]では保存基準に関する記載はない。また、類似物質の炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムいずれの公定書規格においても保存基準は設定されていない [30]。

炭酸水素カリウムの pKa は 6.37 [13]であり、100°C以上で熱分解することから [71]、指定等要請者は、炭酸水素カリウムが室内保存条件下で安定していると考え、保存基準を設ける必要はないと判断した。

(ト) 定量法

EU 規格 [22]では、含量の規格が設定されているが定量法の記載はなく、欧州議会・閣僚理事会規則 (EU) No 231/2012 に、JECFA の規格や分析方法を考慮に入れる必要があるとされている [22]。JECFA 規格 [62]、FDA 規格 [25]及び OIV 規格 [7]においては、定量法が設定されている。また、類似物質の炭酸水素ナトリウムについては、公定書規格 [30]、JECFA 規格 [65]及び FDA 規格 [25]において定量法の記載が存在し、これらを比較すると、炭酸水素カリウムについての JECFA 規格 [65] 及び FDA 規格 [25]の定量法は、炭酸水素ナトリウムの公定書規格 [30]の定量法と、試料の量と指示薬を除いて同等であると考えられる。そこで本規格案では、国際規格とも整合性のある、公定書の炭酸水素ナトリウムの試験法を準用した。また、終点の判定の目安とするため、色の変化についても記載した。

③ 試験法の検証データ及び試験成績

(イ) 試験法の検証データ

本規格案において採用した試験法は、炭酸水素カリウムの類似物質で、既に指定されている添加物において採用されているものであることから、記述は省略する。添加回収率は(ロ)試験成績に記載した。

(ロ) 試験成績

EU でぶどう酒製造用に販売されている LAFFORT 社 (仏) の炭酸水素カリウム (以下「EU 流通品①」という。)と BROUWLAND 社 (ベルギー) の炭酸水素カリウム (以下「EU 流通品②」という。)をそれぞれ本規格案において採用した試験法で試験した成績を記載する。EU 流通品①、②共に本規格案に適合することを確認した [72]。

1) 含量

本規格案において定量法として設定している方法を使用して、含量規格に適合することを確認した。試験結果を表5に示す。平均値及び相対標準偏差は実測値を用いて求めた。

表5. 含量試験結果

	実測値(%)			平均値(%)	相対標準偏差(%)
	1回目	2回目	3回目		
EU 流通品①	100.84	100.75	100.83	100.8	0.05
EU 流通品②	100.40	100.26	100.31	100.3	0.07

2) 性状

EU 流通品①、②共に光学顕微鏡を用いて確認した結果、白色の結晶性の粉末であった。

3) 確認試験

a. カリウム塩 (1)

EU 流通品①、②について炎色反応の試験を行うとき、カリウム塩の炎色反応である淡紫色を呈した。

b. カリウム塩 (2)

EU 流通品①、②の溶液(1→20)を中和し、新たに調製した(+)-酒石酸水素ナトリウム一水和物溶液(1→10)を加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じた。沈殿を分離し、これにアンモニア試液、水酸化ナトリウム溶液(1→25)又は炭酸ナトリウム溶液(1→8)を加えるとき、沈殿は溶けた。

c. 炭酸水素塩 (1)

EU 流通品①、②に塩酸(1→4)を加えるとき、ガスを発生して泡立った。このガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき、直ちに白色の沈殿を生じた。

d. 炭酸水素塩 (2)

EU 流通品①、②の溶液(1→20)に硫酸マグネシウム七水和物溶液(1→10)を加えるとき、常温では沈殿を生じなかったが、沸騰させるとき、白色の沈殿を生じた。

e. 炭酸水素塩 (3)

EU 流通品①、②の溶液(濃度約1%)にフェノールフタレイン試液1滴を加えるとき、液は赤色を呈したが極めて薄かった。

4) 純度試験

a. 溶状

試験の結果、検液の呈する濁度は、澄明の基準液の示す濁度より濃くなかった。

b. 鉛

本規格案に記載の試験法(2.0g、第5法、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレイム方式)を用いて、本規格案で規定する規格値に適合することを確認した。試薬は鉛標準液(メーカー: 関東化学株式会社、グレード: 化学分析用)を、測定機器は原子吸光光度計 ZA-3300(日立ハイテクサイエンス)を使用した。試験結果を表6に示す。添加回収率も同表に記載する。

表6. 鉛試験結果

		報告値	添加回収率(%)
EU 流通品①	1 回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	103
	2 回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	102

	3回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	102
EU 流通品②	1回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	102
	2回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	102
	3回目	2 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	102

c. ヒ素

本規格案に記載の試験法 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) を用いて、本規格案で規定する規格値に適合することを確認した。試料に水 3 mL 及び塩酸 2 mL を加えて溶かしたものを検液とした。試薬はヒ素標準液 (メーカー：関東化学株式会社、グレード：化学分析用)、*N,N*-ジエチルジチオカルバミド酸銀 (メーカー：同仁化学研究所、グレード：試験研究用) を、測定機器は分光光度計 V-730 (日本分光株式会社) を使用した。試験結果を表 7 に示した。添加回収率も同表に記載する。

表 7. ヒ素試験結果

		報告値	添加回収率(%)
EU 流通品①	1回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	100
	2回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	94
	3回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	95
EU 流通品②	1回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	103
	2回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	97
	3回目	3 µg/g 以下 (0.0 µg/g)	92

5) 乾燥減量

本規格案に適合することを確認した。試験結果を表 8 に示した。なお、平均値及び相対標準偏差は実測値を用いて求めた。EU 流通品②については、実測値が定量下限値よりも低かったため、平均値及び相対標準偏差は算出しなかった。

表 8. 乾燥減量試験結果

		実測値(%)	報告値(%)	平均値(%)	相対標準偏差(%)
EU 流通品①	1回目	0.152	0.15	0.15	4.5
	2回目	0.139	0.14		
	3回目	0.145	0.15		
EU 流通品②	1回目	0.019	0.05 以下	-	-
	2回目	0.009	0.05 以下		
	3回目	0.039	0.05 以下		

(4) 食品添加物の安定性

本概要書で指定要請する炭酸水素カリウムは、水に可溶 (36.1g/100g : 26°C) [12]であり、粒径が 10 から 1000 μm である [73]。炭酸水素カリウムの結晶中には、 $(\text{HCO}_3^-)_2$ の 2 量体単位 (O-H \cdots O 2.59 Å) があり、炭酸水素ナトリウム (HCO_3^-) $_{\infty}$ の無限鎖とは異なり、水に溶けやすい [74]。また、熱分解は 100°C 以上で起こり [71]、200°C 付近で二酸化炭素と水を失って炭酸カリウムになる [12]。以上のことから、指定等要請者は、炭酸水素カリウムが室温で安定して存在すると考えた。

(5) 食品中の食品添加物の分析法

炭酸水素カリウムは、対象食品であるぶどう果汁やぶどう酒に添加して使用する。先述のとおり、対象食品中で炭酸水素カリウムは、カリウムイオンと炭酸水素イオンに解離すると考えられる。

① カリウムイオン

ぶどう酒中のカリウムイオンの分析法については、国税庁所定分析法には定められていないが [75]、1986 年の中西と横塚の報告では、ぶどう酒中の無機成分の測定方法の一つとして、イオンメーターと原子吸光分光光度計を使用した方法について記載されている [76]。カリウムイオンは、ぶどう酒中の常在成分としても存在しており [4]、添加した炭酸水素カリウム由来のカリウムイオンを区別して分析することは極めて困難である。

② 炭酸水素イオン

炭酸水素イオンは、ぶどう酒中で水素イオンと反応して炭酸となり、その後二酸化炭素と水を生成する [1]。ぶどう酒の pH (pH:3~4) において、炭酸は炭酸水素イオンに移行するよりも、二酸化炭素と水に移行する反応が起こりやすい [77] [78]。ぶどう酒中に含まれる炭酸ガスの測定法については、国税庁所定分析法に記載されている [75]。炭酸ガスの測定は、主に発泡性ぶどう酒の瓶内圧力を測定するために行われるが、二酸化炭素と水はアルコール発酵の過程でも生産されるため、添加した炭酸水素カリウム由来の物質のみを区別分析することは極めて困難である [9]。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

炭酸水素カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。

(2) 使用基準案の設定根拠

本概要書では、諸外国での使用状況を踏まえ、使用対象をぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒としている。また、EU(欧州委員会委任規則(EU)2019/934) [8]では、ワイン製

造における炭酸水素カリウムの使用上限の定めはない。以上を踏まえ、使用基準案を「炭酸水素カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない」と設定した。

II. 有効性に関する知見

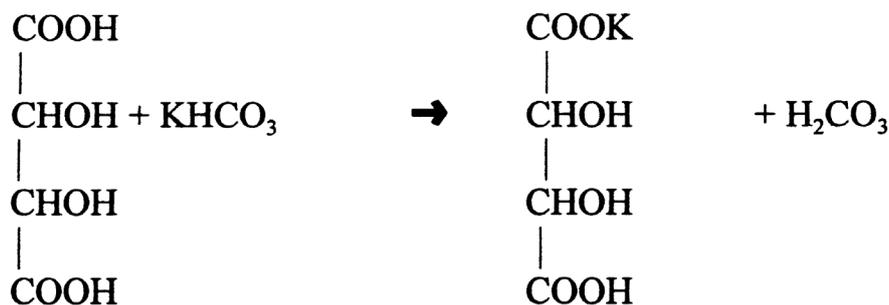
1. 食品添加物としての有効性及び同種の添加物との効果の比較

(1) 食品添加物としての有効性

ぶどう酒中の過剰な酒石酸は、強い酸味によって香味のバランスを崩すこととなり、商品としての品質価値を著しく低下させる。また、酒石酸は、ぶどう酒中で酒石を形成して沈殿し、場合によっては消費者がガラス片等の異物と誤認してクレーム等の事態につながることもある [79] [80]。そのため、ぶどう酒中に過剰の酒石酸が存在する場合は、除酸により酒石酸を除去することが重要となる。

本概要書により指定要請する炭酸水素カリウムを用いた除酸は、ぶどう酒中で強制的に酒石を形成させ、これを除去することで達成するものである。具体的には、ぶどう酒中において炭酸水素カリウムより生じたカリウムイオンが酒石酸イオンと反応して、難溶性の酒石酸水素カリウムを生成し、これをろ過等で除去することにより行われる [1] [81] (式 1)。

式 1. ぶどう酒中の炭酸水素カリウムの反応 [1] [81]



炭酸水素カリウムによる除酸では、中和によって酸性塩である酒石酸水素カリウムを生じ、酒石酸の2つの酸性プロトンのうち1つが除去される。残りの酸性プロトンは、依然として酒石酸水素カリウム中のカルボキシル基に存在するが、酒石酸水素カリウム自体が沈殿物として除去されるため、もう1つの酸性プロトンも一緒に除去されることになり、酸度が更に低下する [1] [82]。すなわち、添加物「炭酸水素カリウム」による除酸は、1つの酒石酸を取り除くことにより、理論的には総酸として酸性プロトン2つ分を低下させることができる。

酒石酸は、溶液中に存在するとき、3つの異なる形（酒石酸： H_2T 、酒石酸水素イオン： HT^- 及び酒石酸イオン： T^{2-} ）で平衡状態にあることが知られている（図 1 [82]）。これら酒石酸イオンの存在比は pH に依存しており、ぶどう酒中（pH 3.0~4.0 [5]）では酒石酸水素イオンの濃度比が最も高い [82]。図 1 に示したとおり、酒石酸水素イオン濃度比は pH 3.7 付近で最大となるため [82]、pH の影響のみに着目した場合、酒石酸水素カリウムとして除去される酒石酸の量は pH 3.7 で最大となると考えられる。一方で、炭酸水素カリウムは、水に溶解すると弱アルカリ性

(pH 8.2) を示すことから [12]、炭酸水素カリウムを用いた除酸は、pH が 3.5 より大きいぶどう酒よりも pH 3.0 程度のぶどう酒において有効であるとされている [83]。

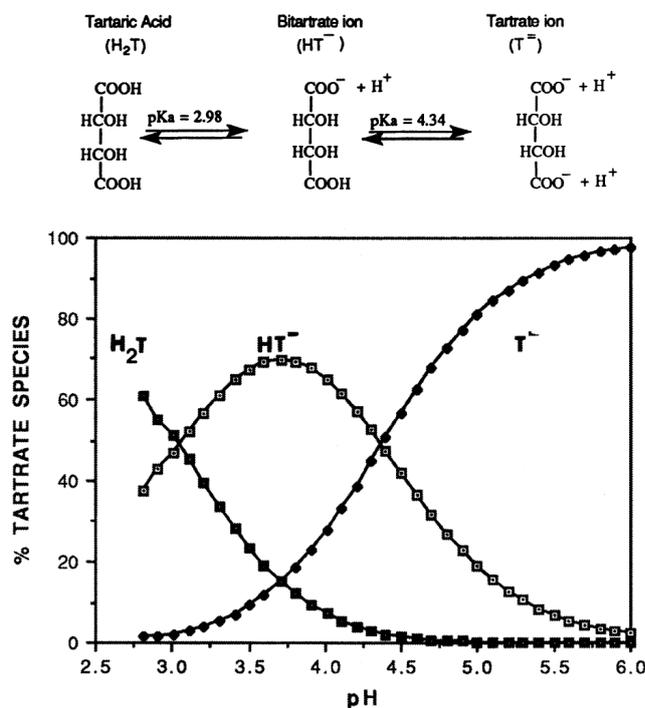


図 1. 溶液中の酒石酸イオンの存在比と pH の関係性 [82]

実際にぶどう酒（赤）に炭酸水素カリウムを添加（0～4 g/L）した際のぶどう酒の pH 及び滴定酸度の変化を表 9 に示した [81]。炭酸水素カリウムをぶどう酒（赤）に 1 g/L ずつ添加すると、滴定酸度が平均約 1.1 g/L ずつ低下し、pH が平均約 0.2 ずつ上昇することから、この結果は炭酸水素カリウムが除酸効果を有することを示している。

表 9. 炭酸水素カリウムがぶどう酒（赤）の pH と滴定酸度に与える影響 [81]

添加量 (g/L)	pH	滴定酸度 (g/L)
0	2.94	10.2
1	3.15	9.4
2	3.29	8.3
3	3.50	7.0
4	3.76	5.7

アルコール発酵後のぶどう酒（白）に炭酸水素カリウムを添加することにより酒石酸含量及び総酸度が有意に減少することは 2003 年の Herjavec らの報告によって示されている (表 10) [6]。加えて、Herjavec らは、炭酸水素カリウム処理によって、ぶどう酒の主要な酸成分であるリンゴ酸、乳酸及びクエン酸の含有量については有意差が認められないことも示している。これらのことから、炭酸水素カリウムは酒石酸を特異的に減少させる除酸剤であることが明らかとなってい

る。更に、実験に使用したすべてのロットで OIV と UIOE (Union Internationale des Oenologues : 国際エノログ連盟) が認める 100 点方式の官能評価を行ったところ、炭酸水素カリウム処理を行ったものは、無処理のものや別の除酸方法であるマロラクティック発酵 (MLF) 処理を行ったものよりも高い評価を示した [6]。

表 10. 炭酸水素カリウムがぶどう酒中の各種有機酸に与える影響 [6]。

	<i>Saccharomyces paradoxus</i> (54 株もしくは 88 株)			
	無処理 (n=4)	MLF 処理 (n=4)	炭酸水素カリウム処理 (n=4)	最小有意差 (P=5%)
総酸 (g/L) *酒石酸換算	8.30 ^a	6.75 ^b	6.55 ^b	0.2262
揮発酸 (g/L) *酢酸換算	0.45	0.46	0.45	n.s.
pH	2.97 ^c	3.11 ^b	3.47 ^a	0.0478
酒石酸 (g/L)	4.08 ^a	4.08 ^a	1.95 ^b	0.1359
リンゴ酸 (g/L)	2.58	n.d.	2.65	—
乳酸 (g/L)	0.28 ^b	1.98 ^a	0.28 ^b	0.1099
クエン酸 (g/L)	0.2	0.2	0.2	n.s.

* : a,b,c が異なる場合は有意差 (p=0.05) があることを示す。

* : n.d.= not detectable、n.s.=not significant

* : 試験は 2001 年のクロアチア産ぶどう酒 (白) 用果汁を 2 種類の酵母菌株 (*S. paradoxus* strain 88、*S. paradoxus* strain 54) それぞれでアルコール発酵したものを用いて行った。アルコール発酵が終了したぶどう酒を酵母菌株毎に 6 ロット (計 12 ロット) に分け、2 ロット毎に無処理、MLF 処理、炭酸水素カリウム処理を行った。

* : MLF 処理はスターターカルチャー *Oenococcus oeni* (Uvaferm Alpha、Lallemand) を添加し、22°C で行った。

他方、式 1 の反応を理論的な観点から検討すると、炭酸水素カリウム 1 mol (100.12 g [12]) は酒石酸 1 mol (150.09 g [30]) と反応し、酒石酸水素カリウム 1 mol (188.18 g [30]) を生成する。つまり、炭酸水素カリウム 1 g を添加して反応する酒石酸は約 1.5 g ($150.09 \div 100.12 \doteq 1.5$)、生成される酒石酸水素カリウムは約 1.9 g ($188.18 \div 150.09 \times 1.5 \doteq 1.9$) となる。酒石酸水素カリウムの沈殿が 2.51 g/L 生成することにより滴定酸度が 1 g/L 低下すること [84] が知られているため、炭酸水素カリウム 1 g/L の添加により、滴定酸度は約 0.76 g/L ($1.9 \div 2.51 \doteq 0.76$) 低下すると考えられる。

表 9 において示したように炭酸水素カリウムをぶどう酒 (赤) に 1 g/L 添加した場合の実測の滴定酸度の減少 (約 1.1 g/L) が、理論値の滴定酸度の減少 (約 0.76 g/L) よりも大きいことは、

炭酸水素カリウムによる除酸が、酒石酸の中和による1つのプロトン除去に加え、残り1つのプロトンをも有する酒石酸水素カリウムの沈殿によるものであることを示している。

(2) 他の同種の添加物との効果の比較

炭酸水素カリウムは、除酸効果を示す既存の指定添加物である炭酸カルシウムや炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどと比較した場合、以下の特徴を有する。

- ①ぶどう酒成分に与える影響が少ない
- ②pHの細かな調整が可能
- ③他の除酸方法と併用することで相乗効果が得られる

①の「ぶどう酒成分に与える影響が少ない」という点については、ぶどう酒中に溶解した炭酸水素カリウムがぶどう酒中の常在成分であるカリウムイオン、二酸化炭素及び水になるからである [1] [81]。詳しくはⅢ4「一日摂取量の推計等」で述べるが、我が国でぶどう酒を最大まで除酸する場合に必要な炭酸水素カリウムは、実測値から換算して3.18 g/Lと考えられる [9] [81]。そこで、3.18 g/Lの添加物「炭酸水素カリウム」に含まれるカリウムイオン並びに生成される二酸化炭素及び水を表11にまとめるとともに、ぶどう酒中に含まれるカリウムイオン、二酸化炭素及び水についても併せて表11に記載した。表11で示したとおり、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素及び水は、ぶどう酒の製造工程で生成される二酸化炭素や水分含有量に比べて無視できる程度である。

また、カリウムイオンについては、ぶどう酒のカリウムイオン濃度に添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオン濃度を加えると最大で3.04 g/Lとなり、一般的なぶどう酒よりも高い値となる。しかし、ぶどう果汁にはカリウムイオン3~5 g/L含まれる [4]ことを考慮すると、この値はぶどう果汁に含まれるカリウムの範囲内である。

以上のことから、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオン並びに生成する二酸化炭素及び水は、ぶどう酒の常在成分である上、ぶどう酒成分に与える影響は小さいものと指定等要請者は考えた。

表 11. カリウムイオン、二酸化炭素及び水の含有量

	カリウムイオン	二酸化炭素	水
添加物炭酸水素カリウム由来 (使用量 3.18 g/Lとして)	1.24 g/L (3.18 g/L × (39.10 ÷ 100.12) ≒ 1.24 g/L)	1.4 g/L (3.18 g/L × (44.01 ÷ 100.12) ≒ 1.40 g/L)	0.57 g/L (3.18 g/L × (18 ÷ 100.12) ≒ 0.57 g/L)
ぶどう酒	0.1~1.8 g/L [4] (ぶどう果汁 3~5 g/L)	38.60~63.27 g/L (ぶどう酒製造で減少するグルコ	(88.6+88.7+87.4) g /100 g ÷ 3 = 882.3 g/L [85]

		ース量 79～129.5 g/L ⁶ [4]、グルコースからの二酸化炭素生成量 79～129.5 g/L × 48.86 g / 100 g [9])	
--	--	---	--

②の「pHの細かな調整が可能」という点については、炭酸水素カリウムに由来する炭酸水素イオンが1価であることに起因する。我が国で除酸剤として用いられている炭酸カルシウムや炭酸カリウムからは2価の炭酸イオンが生成されることと比べると、アルカリ性が弱いこととなる。pHの細かな調整が可能であるという特性は、ぶどう酒の一般的なpHが3.0～4.0 [5]の範囲と比較的狭いことを考慮すると、醸造実務上、利便性が高いものである。

なお、我が国で既に使用が認められている除酸剤の炭酸水素ナトリウムについて、pHを上げることによる除酸効果という観点からは、炭酸水素カリウムと同程度である（炭酸水素ナトリウム水溶液 pH 8.3 [74]）。しかし、ぶどう酒のナトリウム含有量は、カリウム含有量の10分の1以下であるため [4]、添加物「炭酸水素ナトリウム」の使用によるぶどう酒成分への影響は、添加物「炭酸水素カリウム」の使用による影響よりも大きい。また、ぶどう酒中の酒石酸除去による除酸効果としては、炭酸水素ナトリウムと酒石酸との反応によって生成する酒石酸水素ナトリウムは溶解度が非常に高く（冷水：約111 g/L、沸騰水：500 g/L） [86]、酒石酸水素カリウム（溶解度）のような沈殿を形成せず除去できないことから、添加物「炭酸水素ナトリウム」はぶどう酒中の酒石酸を除去することによる除酸効果を有していない。

最後に、③の「他の除酸方法と併用することで相乗効果が得られる」という点については [83]、ぶどう酒（赤）中の酸味を和らげる目的で、ぶどう酒製造者が頻繁にマロラクティック発酵を行うことがあげられる。このマロラクティック発酵は、炭酸カルシウム等の化学物質を用いた除酸とは本質的に異なり、乳酸菌を用いて2価の酸であるリンゴ酸から1価の酸である乳酸に変換し酸味を和らげるとともに、渋味を付与して味に複雑性を与え酒質の向上を図るものである [9]。

添加物「炭酸水素カリウム」を用いた除酸は、上述したとおりぶどう酒成分に与える影響が小さいことから、適正に使用している限りにおいてぶどう酒の香味のバランスを崩すことはない。そのため、酸度が高いぶどう酒の場合、除酸目的で炭酸水素カリウムを用いたとしても、更なる酒質向上を目的としてマロラクティック発酵を行うことも可能である。

なお、ぶどう酒の除酸でよく用いられる添加物「炭酸カルシウム」を用いた場合、使用量が多くなるとリンゴ酸カルシウムや乳酸カルシウムを生成し、酒質が損なわれるため [9]、仮にその後マロラクティック発酵を行ったとしても香味の調和が取れていないぶどう酒となる。

⁶ ぶどう酒製造で減少するグルコース量は、ぶどう果汁のグルコース量 80～130 g/L からぶどう酒のグルコース量 0.5～1 g/L を引いた値である [4]。

以上のことから、添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒の pH 調整をより細やかに行うことができ、ぶどう酒成分への影響が小さいことからマロラクティック発酵のような他の酸度調整方法を併用することも可能な添加物であると言える。

また、添加物「炭酸水素カリウム」は、酒石として知られる酒石酸水素カリウムの沈降を促すことによって、酒質の安定化が図られるという副次的効果も有するものである。

2. 食品中での安定性

添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒中において炭酸水素イオンとカリウムイオンに完全に解離し、カリウムイオンは酒石酸イオンと反応して、難溶性の酒石酸水素カリウムを生成する [1] [81]。

また、炭酸水素イオンは、水素イオンと反応して炭酸 (H_2CO_3) となった後、二酸化炭素 (CO_2) 及び水 (H_2O) を生成することが知られている [1] [81]。生成した二酸化炭素の大部分は大気中に揮散するものの [77] [78]、醸造直後では、炭酸がぶどう酒中に 0.01~0.05 % 溶存する [4]。

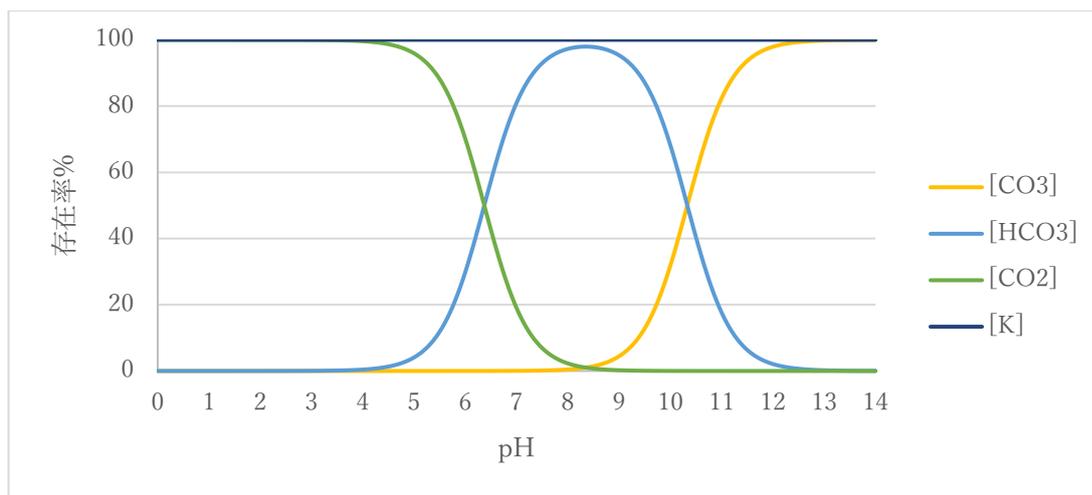
炭酸の pKa が 6.37 [13] 及び 10.33 [87] であることを踏まえると、図 2 (詳しい計算式と数値は [88] に記載) のとおりイオン存在比率を求めることができ、ぶどう酒の一般的な pH である 3.0~4.0 [5] の存在比は炭酸水素イオン 0.04~0.42%、二酸化炭素 99.57~99.95% である。以上のことから、式 2 のとおり溶解した炭酸水素イオンが二酸化炭素に変換されることは明らかである。

式 2. ぶどう酒中の炭酸水素イオンの反応 [1] [81]



なお、この考察は、生成した二酸化炭素の大部分が大気中に揮散し更に二酸化炭素の生成が促進されることも併せ考えると [78]、炭酸が炭酸水素イオンに移行する反応よりも、二酸化炭素及び水に移行する反応が起りやすいという報告 [78] [77] とも合致するものである。

図 2. 炭酸の存在比率



我が国において、添加物「炭酸水素カリウム」を用いてぶどう酒を除酸する場合、必要な添加物「炭酸水素カリウム」の量は実測値から換算して最大でも 3.18 g/L（詳しくはⅢ 4 「一日摂取量の推計等」の（2）使用基準策定後のぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの摂取量推計 p75 に記載）と考えられる [9] [81]。ここで、炭酸水素カリウムの水への溶解度（36.1 g/100 g：26°C [12]）がぶどう酒への炭酸水素カリウムの最大使用量である 3.18 g/L に比べて十分大きいこと、炭酸水素カリウムがエタノールにほとんど溶解しなかったとしてもぶどう酒中には 3.18 g/L の炭酸水素カリウムを溶解させるだけの十分量の水（表 11 を参照）が存在すること、ぶどう酒の pH では添加した炭酸水素カリウムが二酸化炭素となって大気中に揮散し更に平衡が炭酸水素カリウムの解離に傾くことを考慮すると、ぶどう酒を除酸剤として添加物「炭酸水素カリウム」を使用する限り、ぶどう酒中に溶解せずに存在することはないと考える。

生成した酒石酸水素カリウムは、溶解度が 0.65 g/水 100 g (25°C) と記載されているが [74]、1958 年の Berg と Keefer の報告によると、アルコール（10～20%）を含む溶媒では溶解度が更に減少し、温度が低くなると更に溶解度は低くなる（表 12 [89]）とされている。多くのぶどう酒のアルコール分は 11～13% の範囲にあり [4]、この条件下における酒石酸水素カリウムの溶解度は、25°C で 0.30～0.35 g/水 100 g、15°C で 0.23～0.25 g/水 100 g である [89]。

酒石酸水素カリウムは、ぶどう酒中で酒石とよばれ、重量 79 mg 程度、大きさ 1×1 mm ～ 4×5 mm 程度の赤紫色で鱗状の結晶として析出する事例が報告されている [80]。析出した酒石酸水素カリウムはぶどう酒製造工程における複数のろ過工程（デプスシート 6-15 μm 程度等でのろ過後、デプスシート 1-7 μm 程度でのろ過、更に瓶詰め前にも除菌フィルター等でのろ過をするなど）で除去される [9]。

表 12. 酒石酸水素カリウムの溶解度 [89]

Solubility of KHT in Alcohol-Water Solutions Expressed in Grams Per 100 ml

°C.	Percent alcohol by volume											
	0	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21
-4	0.200	0.105	0.098	0.091	0.086	0.081	0.070	0.066	0.062	0.060	0.056	0.055
0	0.225	0.126	0.117	0.111	0.104	0.098	0.086	0.080	0.076	0.072	0.068	0.065
5	0.266	0.158	0.149	0.140	0.132	0.124	0.110	0.103	0.097	0.091	0.086	0.081
10	0.342	0.202	0.191	0.181	0.171	0.163	0.146	0.137	0.130	0.123	0.116	0.110
15	0.417	0.245	0.235	0.225	0.213	0.203	0.183	0.177	0.165	0.158	0.151	0.143
20	0.492	0.308	0.292	0.277	0.263	0.251	0.226	0.213	0.202	0.193	0.182	0.176
25	0.566	0.353	0.347	0.320	0.302	0.288	0.260	0.248	0.236	0.225	0.213	0.202

3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

炭酸水素カリウムの使用によりぶどう酒中の酒石酸イオンが減少するが、これは過剰な酒石酸イオンを平均的なレベルまで減少させることを目的とするため、ぶどう酒中の栄養成分に及ぼす影響は無視できると指定等要請者は考えた。

また、炭酸水素カリウムの使用により増加するカリウムイオンについては、大部分がぶどう酒中の酒石酸イオンと反応し、酒石酸水素カリウムとして沈降して除去されるので、食品中の栄養成分に及ぼす影響はほとんどないと考えた。

III. 安全性に係る知見

上記Ⅱ 2「食品中での安定性」で述べたとおり、添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒中で解離し、二酸化炭素及びカリウムイオンとなる。そのため、解離していない炭酸水素カリウムが通常の取り扱い及び使用条件では残存して体内に摂取されるとは考えられず、全身作用はその生成物である二酸化炭素（炭酸水素イオン及び炭酸イオンを含む。）及びカリウムイオンについて別々に議論しなければならないと考えられる。そこで、本概要書では炭酸水素カリウムの知見とともに、類似物質であり炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素とカリウムイオンになる炭酸カリウムの知見についても併せて記載する。

1. 体内動態試験

添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒中で炭酸水素イオン及びカリウムイオンとなる [1] [81]。添加物「炭酸水素カリウム」由来の炭酸水素イオンは、図 2 に示したとおり、ぶどう酒の pH 3.0~4.0 では二酸化炭素及び水となるが、生成した二酸化炭素は空气中に揮散する [78] [77]。また、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンは、ぶどう酒中の常在成分である酒石酸イオンと結合し、難溶性の酒石酸水素カリウムを生成して沈殿するが、この酒石酸水素カリウムはオリ下げやろ過の製造工程で取り除かれる [9]。

以上の知見を踏まえ、添加物「炭酸水素カリウム」について、指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当するかを、下記（1）「食品常在成分」のとおり検討した上で、体内動態についても下記（2）に記載する。

（1）食品常在成分

添加物「炭酸水素カリウム」が「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当するかについて、別紙のとおり検討した。この検討結果を踏まえ、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」が指針における「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当すると考えた。

（2）体内動態

1-1 炭酸水素カリウム

① 吸収

a. 吸収（ラット）Quentin ら（2004 年） [90]

Quentin ら（2004 年） [90] は、Sprague-Dawley ラット（雄、体重：240~260 g、各群 3 匹）に、炭酸水素カリウム（0、0.28 M）を添加した実験用ラット固形飼料（Dietex）を 6 日間自由に経口摂取させる試験を 2 回（1 回目と 2 回目は異なるラットを使用）実施した。試験期間終了後、すべてのラットに麻酔をかけて大動脈穿刺による血液の採取及び

膀胱からの尿の採取を行い、採取した血液及び尿の pH 並びに炭酸水素イオン及びカリウムイオンの濃度を測定した。

その結果、炭酸水素カリウム投与群の血液の炭酸水素イオン濃度 (29.3 ± 0.9 mM) は、対照群 (24.7 ± 0.9 mM) と比べて有意に増加したが、血液中の pH 及び血漿中のカリウムイオン濃度については、有意差を示さなかった。摂餌量が不明であるため吸収量は不明だが、炭酸水素カリウムを経口摂取することにより、炭酸水素イオンが血液中に吸収される。一方、血液の pH は変化しない。

以上のことから、指定等要請者は、炭酸水素カリウムを経口摂取すると炭酸水素イオンが血液中に吸収されるものの、血液中の pH 及び血漿中のカリウムイオン濃度の恒常性は維持されると考えた。

b. 吸収 (ラット) Lina と Kuijpers (2004 年) [58]

Lina と Kuijpers (2004 年) [58]は、Wistar ラット(雌雄各 10 匹) に炭酸水素カリウム(0% : 0 g/kg 体重/日、2% : 0.94~2.13 g/kg 体重/日、4% : 2.07~4.45 g/kg 体重/日) を添加した食餌 (表 13 参照) を 79 週間与え、4、13、17、38、79 週目に血漿中のカリウムイオン濃度を測定した。

表 13. Lina と Kuijpers の報告 (2004 年) 炭酸水素カリウム投与量⁷ [58]

飼料中濃度	4 週間						13 週間						72 週間					
	0%		2%		4%		0%		2%		4%		0%		2%		4%	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂取量換算 (g/kg 体重/日)	0	0	2.13	2.10	4.39	4.45	0	0	1.48	1.66	3.13	3.53	0	0	0.94	1.22	2.07	2.58

・試験は 79 週間で実施しているが、Lina と Kuijpers の報告 (2004 年) では 79 週の体重が確認できなかったため、体重記載がある週齢のうち最も近似の週齢である 72 週を使用して換算した。

・炭酸水素カリウム分子量を 100.12 として計算。

⁷ 炭酸水素カリウムの摂取量は論文に記載されており、摂餌量の計測は 1 週間に 1 度行っているが、その試験データは記載されていない。体重については試験最終日の体重が Table 6 に記載されている。これを確認すると 4 週間試験の 2% 投与雄ラットの体重は 251 g となっている。論文に記載の 21.3 mmol/kg 体重/日の換算から摂取量を推計すると 21.3 mmol/kg 体重/日 \times 251 g = 5.35 mmol/日である。炭酸水素カリウムの分子量 (100.12 g/mol) から、5.35 mmol \times 100.12 g = 535.64 mg の炭酸水素カリウムの摂取と考えられる。食餌量の 2% となるため、2% 投与時の全食餌量の推計は 535.64 mg \div 2 \times 100 \div 1000 = 26.78 g となる。この値は Wistar ラット雄 10 週齢までの平均的食餌量 (22.4 ± 4.0 g) の近似値である [91]。以上のことから、指定等要請者は筆者らの炭酸水素カリウム摂取量に妥当性は十分にあると考えた。

その結果、表 14 のような結果となった。Lina と Kuijpers は、報告の中で炭酸水素カリウムを経口摂取させると 0 % 投与群に比べて、一部の投与群(4 週間 2 % 投与群雌雄、4 % 投与群雌、38 週間 4 % 投与群雄、79 週間 2 % 投与群雄、4 % 投与群雄) で血漿中カリウムイオンの有意な増加が見られたが、全ての試験が統計的に有意とはならなかったと記載している。

指定要請者は Wistar ラットの長期飼育試験での血液生化学的検査において、30 週齢～60 週齢では雄 $4.3 \pm (0.3 \sim 0.8)$ mmol/L、雌 $3.7 \pm (0.4) \sim 4.3 \pm (0.8)$ mmol/L であることを踏まえて [91]、一部の試験で有意差は見られたものの Wistar ラットの血漿中のカリウムイオン濃度の範囲内であり、投与量や投与期間と相関関係がないことから、炭酸水素カリウムの経口摂取において血漿中のカリウムイオン濃度の恒常性は維持されると考えた。

表 14. 血漿中のカリウムイオン濃度 [58]

		カリウムイオン濃度 (mmol/L)		
		0% : 0 g/kg 体重/ 日	2% : 0.94~2.13 g/kg 体重/日	4% : 2.07~4.45 g/kg 体重/日
4 週	雄	3.6 (0.1)	3.9* (0.1)	3.8 (0.0)
	雌	3.2 (0.1)	3.7** (0.1)	3.6** (0.1)
13 週	雄	3.5 (0.1)	3.7 (0.1)	3.8 (0.1)
	雌	3.5 (0.1)	3.5 (0.1)	3.8 (0.1)
17 週	雄	4.0 (0.1)	4.2 (0.1)	4.2 (0.1)
	雌	3.5 (0.1)	3.6 (0.1)	3.6 (0.1)
38 週	雄	3.8 (0.1)	4.1 (0.1)	4.2* (0.1)
	雌	3.5 (0.1)	3.7 (0.1)	3.8 (0.2)
79 週	雄	3.4 (0.1)	3.9** (0.1)	3.8* (0.1)
	雌	3.5 (0.1)	3.7 (0.1)	3.8 (0.1)

注：() 内の数字は平均の標準誤差 (SEM)。P 検定の結果は数字右上の*に記載。(* P <0.05、** P <0.01)

c. 吸収 (ヒト) He ら (2010 年) [92]

2010 年の He らの報告によると [92]、健康なヒト [平均年齢 51 歳 (18~75 歳)、座位収縮期血圧が 140–170 mmHg、拡張期血圧が 90–105 mmHg の 42 人] に、1 日に 10 カプセルのプラセボ、炭酸水素カリウム (カリウムとして 6.4 mmol/カプセル) のいずれかを 4 週間経口投与した。投与前と投与後に、1 晩断食した後の血液サンプルを採取し、カリウム濃度を測定した。

その結果、投与前の血漿中の平均カリウム濃度は、 4.4 ± 0.3 mmol/L であった。投与後の血漿中の平均カリウム濃度については、プラセボ群が 4.4 ± 0.3 mmol/L、炭酸水素カリウム投与群が 4.4 ± 0.3 mmol/L となり、炭酸水素カリウム投与群については、プラセボ群と比較し、有意差は確認できなかった。

d. 吸収まとめ

指定等要請者は、2004年の Quentin らの報告 [90] から、ラットでは炭酸水素カリウムを経口摂取すると、血中の炭酸水素イオン濃度が上昇することから、炭酸水素イオンが血液中に吸収されるものの、血液中の pH 及び血漿中のカリウムイオン濃度の恒常性が維持されると考えた。また、2004年の Lina と Kuijpers の報告から [58]、ラットに炭酸水素カリウムを経口投与すると、血漿中のカリウムイオン濃度がいくつかの投与群で有意に上昇したが、ラットの血漿中のカリウムイオン濃度の範囲内であり、投与量や投与期間と相関関係がないことから、炭酸水素カリウムの経口摂取において血漿中のカリウムイオン濃度の恒常性は維持されると考えた。2010年の He らの報告 [92] では、ヒトに炭酸水素カリウムを経口摂取した場合に血漿中のカリウムイオン濃度が上昇しないことを示している。

以上を踏まえて、指定等要請者は炭酸水素カリウムを経口摂取するとカリウムイオンと炭酸水素イオンが血中に吸収されるが、血液中の pH と血漿中のカリウムイオン濃度の恒常性は維持されると考えた。

② 分布

炭酸水素カリウムを経口摂取した時の分布についての直接的な知見はないが [93]、炭酸水素カリウムが胃内で二酸化炭素とカリウムイオンになることを考慮すると、二酸化炭素とカリウムイオンの知見と同様であると指定等要請者は考えた。

③ 代謝

炭酸水素カリウムは、経口摂取すると胃液中で直ちに解離して炭酸水素イオンとカリウムイオンを生成し [31]、炭酸水素イオンは、胃液中に含まれる酸との中和反応により、水と二酸化炭素になる [94]。

炭酸水素カリウムを経口摂取した時の代謝についての直接的な知見はないが [93]、炭酸水素カリウムが胃内で二酸化炭素とカリウムイオンになることを考慮すると、二酸化炭素とカリウムイオンの知見と同様であると指定等要請者は考えた。

④ 排泄

a. 排泄（ラット）Quentin ら（2004年） [90]

Quentin ら（2004年） [90] は、Sprague-Dawley ラット（雄、体重：240～260 g、各群3匹）に炭酸水素カリウム（0、0.28 M）を添加した実験用ラット固形飼料（Dietex）

を6日間自由に経口摂取させた。試験期間終了後、すべてのラットに麻酔をかけて大動脈穿刺による血液の採取及び膀胱からの尿の採取を行った。採取した血液及び尿のpH並びに炭酸水素イオン及びカリウムイオン濃度を測定した。採血、採尿後は腎臓を採取し、髄質及び皮質中の陰イオン交換たんぱく質(AE2)量を調べ、対照群と炭酸水素カリウム投与群で比較した。

その結果、炭酸水素カリウム投与群の尿中の炭酸水素イオン濃度(99±5.8 mM)は対照群(8±2.1 mM)と比べて有意に増加が認められた。また、尿のpHについても炭酸水素カリウム投与群(pH 8.0±0.09)は、対照群(pH 6.8±0.11)と比べて有意に増加した。炭酸水素カリウム投与群の血液の炭酸水素イオン濃度(29.3±0.9 mM)は、対照群(24.7±0.9 mM)と比べて有意に増加したものの、血液のpHについては有意差を示さなかった。炭酸水素カリウム投与群の血漿中のカリウムイオン濃度(4.2±0.3 mM)は、対照群(4.8±0.3 mM)と比べて有意差を示さなかったが、炭酸水素カリウム投与群の尿中のカリウムイオン濃度(73±11 mmol/mmol creatinine)は、対照群(26±4 mmol/mmol creatinine)と比べて有意に増加した。腎皮質中のAE2相対量は、対照群(100±7%)と比較して炭酸水素カリウム投与群(49±8%)で有意に減少した(P<0.01)。腎髄質では有意な変化はなかった。この結果について Quentin らは、血液の炭酸水素イオン濃度の上昇から、炭酸水素カリウムの投与によって体内で代謝性アルカローシスが起こり、酸塩基平衡が変化したことで腎皮質のAE2量が減少した可能性があると考えしている。

以上のことから指定等要請者は、尿中と血液中の炭酸水素イオン濃度の増加は確認されたが、血液中のpHに有意な変化がなく、尿中のpHが有意に増加したことを勘案し、炭酸水素カリウムを経口摂取した場合でも、血液中のpHの恒常性を維持するために必要な量の炭酸水素イオンが血中に残存し、余剰量は速やかに尿中に排泄されると考えた。これは、二酸化炭素の項目に後述するが、ヒト体内の血中における炭酸水素塩緩衝液の反応と一致する。また、カリウムイオンについては、血漿中濃度の変化はないが尿中排泄量が有意に増加していることから、指定要請者は炭酸水素カリウムの経口摂取によって体内に吸収されたカリウムイオンが速やかに尿中に排泄されると考えた。

b. 排泄(ラット) Lina と Kuijpers (2004年) [58]

Lina と Kuijpers (2004年) [58] は、Wistar ラット(各群雌雄各5匹)に炭酸水素カリウム(0% : 0 g/kg 体重/日、2% : 0.93~2.13 g/kg 体重/日、4% : 1.93~4.45 g/kg 体重/日)を添加した食餌(表13、15参照)を最長130週間で与えた。

表15. Lina と Kuijpers の報告(2004年)炭酸水素カリウム摂取量(130週間) [58]

飼料中濃度	130週間					
	0%		2%		4%	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂取量換算	0	0	0.93	1.14	1.93	2.41

(g/kg 体重/日)						
-------------	--	--	--	--	--	--

毎日 12 時間、ラットに人工光を照射した。投与開始 6、36、57、129 週目は、人工光照射開始から 2~3 時間餌と水を与えず、その間に排泄された尿を採取し、尿中炭酸水素イオン量を分析した。

その結果を表 16 に示す。2 %投与群で 57 週目の雌において、4 %投与群で 57 週目の雄を除いたすべての投与群において、対照群と比較して有意な炭酸水素イオンの排泄が観察された。

表 16. Lina と Kuijpers の報告 (2004 年) 尿中炭酸水素イオン排泄量 [58]

試験期間	性別	尿中炭酸水素イオン/クレアチニン比 (mol/mol)		
		0 % (対照群) 0 g/kg 体重/日	2 %投与群 0.93~2.13 g/kg 体 重/日	4 %投与群 1.93~4.45 g/kg 体 重/日
6 週目	雄	3.3 (0.6)	9.4 (0.5)	22.0 (5.2)**
	雌	2.8 (2.8)	13.2 (1.1)	27.3 (9.1) *
36 週目	雄	1.1 (0.0)	6.0 (0.3)	24.0 (5.0)**
	雌	7.4 (1.5)	7.6 (1.4)	16.4 (1.6)**
57 週目	雄	1.7 (0.0)	16.8 (13.7)	10.4 (2.2)
	雌	1.8 (0.2)	13.1 (2.1)**	22.8 (4.1)**
129 週目	雄	3.4 (1.6)	6.3 (0.4)	19.5 (1.9)**
	雌	1.6 (0.2)	2.9 (1.0)	12.3 (2.1)**

() 内の数字は平均の標準誤差 (SEM) 。* P<0.05 ** P<0.01

P=一元配置分散分析と最小有意差 (LSD) 検定で比較

同文献で、Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に炭酸水素カリウムを(0% : 0 g/kg 体重/日、2% : 0.93~2.13 g/kg 体重/日、4% : 1.93~4.45 g/kg 体重/日)を添加した食餌 (表 13、15 参照) を最長 78 週間与え、投与開始 6、16、38、78 週目の 24 時間尿を採取して尿中カリウムイオン排泄量を測定した。

その結果を表 17 に示す。2 %投与群、4 %投与群ともに、対照群と比較して尿中カリウム排泄量が有意に向上した。

表 17. Lina と Kuijpers の報告 (2004 年) 尿中カリウムイオン排泄量 [58]

試験期間	性別	尿中カリウムイオン排出量 (mmol)		
		0 %投与群 : 0 g/kg 体重/日 (対照群)	2 %投与群 : 0.93~2.13 g/kg 体重/日	4 %投与群 : 1.93~4.45 g/kg 体重/日

6 週目	雄	2.9 (0.2)	4.9 (0.3)**	9.3 (0.5)**
	雌	2.4 (0.2)	5.0 (0.3)**	6.5 (0.6)**
16 週目	雄	2.5 (0.1)	4.8 (0.2)**	8.2 (0.5)**
	雌	2.6 (0.2)	5.3 (0.4)**	8.5 (0.6)**
38 週目	雄	1.5 (0.3)	4.0 (0.2)**	7.0 (0.5)**
	雌	2.0 (0.2)	5.2 (0.4)**	7.5 (0.8)**
78 週目	雄	2.9 (0.1)	5.9 (0.3)**	7.8 (0.8)**
	雌	3.2 (0.2)	6.6 (0.3)**	10.0 (0.6)**

() 内の数字は平均の標準誤差 (SEM) 。* P<0.05 ** P<0.01

P=一元配置分散分析と最小有意差 (LSD) 検定で比較

この結果を受けて Lina と Kuijpers は、尿中炭酸水素イオン排泄量について、同時に尿中アンモニウムイオン排泄量と滴定可能な酸性度を分析しており、そのどちらも 4% 投与群で低下傾向にあったことから、尿からの正味の酸排泄量が減少していると考察した。また、尿中カリウム排泄量について、同時に分析された血中カリウムイオン濃度の結果と総合し、腎機能が正常であれば、過剰摂取されたカリウムは排泄されるため、高用量のカリウムを摂取しても高カリウム血症を引き起こさないと考察している。

c. 排泄 (ヒト) He ら (2010 年) [92]

He ら (2010 年) [92] は、健康なヒト [平均年齢 51 (18~75 歳)、座位収縮期血圧が 140-170 mmHg、拡張期血圧が 90-105 mmHg の 42 人] に 4 週間、1 日に 10 カプセルのプラセボ、塩化カリウム (カリウムとして 6.4 mmol/カプセル)、炭酸水素カリウム (カリウムとして 6.4 mmol/カプセル) のいずれかを経口投与した。投与期間終了日とその前日の 2 日間、それぞれ 24 時間毎に排出された尿を採取し、カリウムイオン濃度を測定した。その結果、24 時間の尿中カリウム濃度はプラセボ群で 77±16 mmol /日、塩化カリウム群で 122±25 mmol /日、炭酸水素カリウム群で 125±27 mmol /日の値を示した。このことから、炭酸水素カリウム群の尿中カリウム濃度は、プラセボ群と比較して有意差を示すことが明らかとなった。

d. 排泄まとめ

2004 年の Quentn らの報告によると [90]、炭酸水素カリウムの投与によってラットの血中及び尿中炭酸水素イオン排泄量、尿中カリウム排泄量と尿の pH は向上したが、血中 pH は有意差を示さなかった。2004 年の Lina と Kuijpers の報告 [58] のラットの試験成績でも、炭酸水素カリウム 4% (1.93~4.45 g/kg 体重/日) 投与群で有意に尿中炭酸水素イオンとカリウムイオンの排泄量が増加しており、腎機能が正常であれば、高用量のカリウムを摂取しても高カリウム血症を引き起こさないと考察している。2010 年の He らの報告 [92] では、ヒトで炭酸水素カリウム投与後、カリウムイオンの尿中排泄量が向上する。

以上を踏まえて指定等要請者は、炭酸水素カリウムを経口摂取すると、炭酸水素イオンとカリウムイオンは、血液中の pH とカリウムイオン濃度の恒常性の維持に必要な量を除き、速やかに尿中に排泄されると考察した。

⑤ まとめ

炭酸水素カリウムを経口摂取すると、吸収の項目で述べたように、ラットやヒトで血液中に炭酸水素イオンとカリウムイオンが吸収されるが、血液中の pH とカリウムイオン濃度の恒常性は維持されている。これは、排泄の項目で記載したように、炭酸水素カリウムを経口摂取すると、尿中のカリウムイオンと炭酸水素イオン濃度が上昇する試験結果と一致している。したがって、指定等要請者は、炭酸水素イオンとカリウムイオンは、恒常性の維持に必要な量を除き、尿中に速やかに排泄されると考えた。

1-2 二酸化炭素

胃内で発生した二酸化炭素の大部分はげっぷや放屁によって排出されるか [95]、二酸化炭素として胃で吸収される [96]。吸収された二酸化炭素は胃壁細胞内で水と反応し、炭酸水素イオンと水素イオンになり、炭酸水素イオンは血液中に取り込まれる [97]。

2003 年発行のマッキーの生化学では [98]、炭酸水素塩濃度は腎臓によって制御され、炭酸水素イオンは生体における重要な緩衝液の一つであると言及されている (式 3)。

式 3. ヒト体内の血中における炭酸水素塩緩衝液の反応



血液中の炭酸水素イオン濃度は腎臓によって、二酸化炭素分圧は呼吸によって調整されている [99]。

炭酸水素イオン濃度が低下すると、腎臓において血液から H^+ が取り除かれ、式 3 の平衡を右側に移動させることによって炭酸水素イオンを増加させる。血液から失われる炭酸については、細胞内代謝の老廃物である水和された二酸化炭素によって直ちに補充される。炭酸水素イオン濃度が高くなると、炭酸水素イオンは腎臓によって排泄される。また、生体内の炭酸水素塩系において酸濃度が高くなると、炭酸水素イオンが減少して二酸化炭素が生成され、過剰な二酸化炭素は呼気として吐き出される。なお、炭酸水素イオンの含有量について検討すると、正常な血液では、炭酸水素イオン濃度が 24 mmol/L、動脈血の二酸化炭素分圧が 40 mmHg となっている [99]。人体の血液量は体重の約 7% (成人男性 7.1~7.8%、成人女性 6.5~7.1%) とされていることを踏まえると [100]、食品健康影響評価に用いる平均体重である 55.1 kg [101] の人体の血液量は、約 3.9 kg⁸ であると考

⁸ 55.1 kg × 0.07 = 3.9 kg

えられる。また、食品健康影響評価に用いる平均体重の血液中の炭酸水素イオンの含有量は、約 5.7 g⁹であると推測される。

以上のことから指定等要請者は、二酸化炭素はヒト体内で必要に応じて炭酸水素イオンに変換され、炭酸水素イオンは腎臓の排泄機構によって排出されることで、その恒常性が維持されていると考えた。

1-3 カリウムイオン

カリウムイオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013) [53]において、体内動態及び毒性の観点から、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、同文献では「カリウムイオンもヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つである。経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によって排泄され、その恒常性が維持されている。」と記載されている。添加物評価書「L-酒石酸カリウム・メタ酒石酸」(2020)によれば [55]、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)以降 [53]、新たな知見が認められていない。また、添加物評価書「L-酒石酸カリウム・メタ酒石酸」(2020)が報告されて以降、この評価を覆すような知見は発表されていない [102]。

このことから指定等要請者は、カリウムイオンがヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つであり、経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によって排泄され、その恒常性が維持されていると考えた。

なお、カリウムイオンは、細胞内液(体重の約 40%)の主要な陽イオンであり、157 mEq/L¹⁰含まれている。食品健康影響評価に用いる平均体重である 55.1 kgを用いると [101]、人体のカリウムイオン含有量は、約 135.33 g¹¹と推測される。

1-4 炭酸カリウム

炭酸カリウムを経口摂取した場合の体内動態に関する知見については、見出すことはできなかった [103]。

ただし、ECHA 毒性試験データベースでは、OECD の 2001 年の報告 [104]と 2006 年の報告 [105]を参考に、炭酸カリウムは経口摂取すると胃液中で直ちに解離して炭酸イオンとカリウムイオンを生成すると記載している [32]。この報告は CIR (2016 年) [56]にて引用され、炭酸水素カリウムや炭酸マグネシウム、炭酸水素アンモニウム、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウムも同様の解離が予想されると記載されている。ヒトの胃内 (pH 1 [99])では、II 4 「食品中での安定性」の図 2 に示したとおり、炭酸の 99%以上が二酸化炭素になる [88]。炭酸カリウムを経口摂取すると胃内で炭酸イオンとカリウムイオンに解離し、

⁹ $24 \text{ mmol/L} \times 3.9 \text{ kg} \times 61 \div 1000 = 5.7 \text{ g}$

¹⁰ $157 \text{ mEq/L} \times 39.1 \div 1000 = 6.14 \text{ g/L}$

¹¹ $55.1 \text{ kg} \times 0.4 \times 6.14 \text{ g/L} = 135.33 \text{ g}$

炭酸イオンは式4のように二酸化炭素と水になる。以上のことから炭酸カリウムは、炭酸水素カリウムと同様、二酸化炭素と水とカリウムイオンになることから、炭酸水素カリウムの体内動態を評価するにあたって利用できるかと指定等要請者は考えた。

式4. 炭酸イオンの反応 [1]



1-5 体内動態まとめ

指定要請品目である炭酸水素カリウムは、経口摂取されると胃液中で直ちに解離し、二酸化炭素とカリウムイオンになる [31] [94]。胃内の二酸化炭素の大半はげっぷや放屁で排出されるが、一部は二酸化炭素として吸収され [96]、胃壁細胞内で水と反応し炭酸水素イオンと水素イオンになり、炭酸水素イオンは血液中に取り込まれる [97]。2004年の Quentin らの報告によると [90]、ラットが炭酸水素カリウムを経口摂取すると、血液中の炭酸水素イオン濃度は有意に増加するが、血液中の pH と血漿中のカリウム濃度は変化しない。一方、尿中の炭酸水素イオン濃度、カリウム濃度及び pH は、有意に増加する。2004年の Lina と Kuijpers の報告から [58]、ラットが炭酸水素カリウムを経口投与すると、血漿中のカリウムイオン濃度がいくつかの投与群で有意に上昇したが、ラットの血漿中のカリウムイオン濃度の範囲内であり、投与量や投与期間と相関関係がなく、投与量が増えると尿中の排出量も増加している。2010年の He の報告によると [92]、ヒトが炭酸水素カルシウムを経口摂取すると、血中のカリウム濃度は増加しないが、尿中のカリウム濃度は増加する。以上のことから指定等要請者は、経口摂取された炭酸水素カリウムは胃内で直ちに解離し、炭酸水素イオンとカリウムイオンとなり、恒常性の維持に必要な量を除き速やかに排出され、生体内蓄積はないと考えた。

2. 毒性試験

詳細はⅢ4「一日摂取量の推計等」において記載するが、添加物「炭酸水素カリウム」のぶどう酒への添加によって生じる二酸化炭素及びカリウムイオンについては、いずれも食品中に一般的に含まれる成分であり、日本人が通常摂取しているとされる量と比べて無視できる程度の量であることなどから、本項目での毒性の検討は行わないこととした。

なお、上記1(1)「食品常在成分」の別紙に記載したとおり、炭酸水素カリウムは食品常在成分となり、人体で恒常性が維持される成分になることが科学的に明らかである。したがって、「平成8年厚労省指針」に基づき急性毒性試験、反復毒性試験及び遺伝毒性試験を記載し、その他の毒性試験については参考として下記(4)に記載した。

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

1-1. 急性毒性試験

①. 炭酸水素カリウム

a. 経口投与急性毒性試験（ラット）EFSA（2012年） [38]

2012年のEFSAの報告では [38]、ラット（系統、匹数不明。雌）に炭酸水素カリウム（用量不明）を経口投与し、LD₅₀を調べたところ、2,064 mg/kg 体重/日であった。ただし、詳しい試験方法の記載はない。

b. 経口投与急性毒性試験（ラット）原著論文不明（1984年）：ECHA 毒性試験データベースにて引用 [106]

ECHA 毒性試験データベースに掲載されている1984年の報告（原著論文の記載なし）によると [106]、OECD ガイドライン 401 [107]に従って、実験前夜から絶食させたSprague-Dawley ラット（生後4~7週間、95~105g）各群雌雄5匹ずつに100 mg/mLの炭酸水素カリウム水溶液を強制経口投与（最高用量：炭酸水素カリウム2,000 mg/kg 体重）し、投与から15分、30分、1時間、2時間、4時間後、それ以降は1日ごとに合計14日間ラットの様子を観察することにより、LD₅₀を求めた。その結果、すべてのラットにおいて投与後30分間で立毛が確認されたが、死亡例は確認されなかった。このことから、炭酸水素カリウムのLD₅₀は、2,000 mg/kg 体重より大きいと結論付けられた。

②. 炭酸カリウム

a. 経口投与急性毒性試験（ラット）原著論文不明（1984年）：ECHA 毒性試験データベース [108]及びCIR（2016年） [56]にて引用

ECHA 毒性試験データベースに掲載されている1984年の報告（原著論文の記載なし）によると [108]、OECD ガイドライン 401 [107]に従って、実験前夜から絶食させたSprague-Dawley ラット（生後4~7週間、雄105~125g、雌105~120g）各群雌雄5匹ずつに100 mg/mLの濃度の炭酸カリウム(Potash calc)水溶液を強制経口投与（最高用量：炭酸カリウム2,000 mg/kg 体重）し、投与から15分、30分、1時間、2時間、4時間後、それ以降は1日ごとに合計14日間ラットの様子を観察することにより、LD₅₀を求めた。その結果、すべてのラットにおいて投与後30分間で立毛が確認されたが、死亡は確認されなかった。このことから、炭酸水素カリウムを経口投与した場合のLD₅₀は、2,000 mg/kg 体重より大きいと結論付けられた。

2016年のCIRの報告 [56]では、この報告を炭酸カリウムの急性経口毒性に関する知見として引用している。

b. 経口投与急性毒性試験（ラット）Henryら（1969年） [109]：FDA（1975年） [44]及びCIRの報告（2016年） [56]にて引用

Henry ら著の Range-Finding Toxicity Data: List VII [109]によると、ラット(系統不明)に炭酸カリウムを経口投与した場合の LD₅₀ は 1,870 mg/kg 体重だった。

1975 年の FDA の報告と 2016 年の CIR の報告では [44]、この報告を受けて LD₅₀=1,870 mg/kg 体重を使用している。

炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムについて、急性毒性試験の結果を以下にまとめた(表 18)。

表 18. 急性毒性試験

被験物質	投与経路	動物種(性別)	LD ₅₀ or LC ₅₀	参照
炭酸水素カリウム	経口	ラット(雌、系統)	LD ₅₀ =2,064 mg/kg 体重/日	EFSA (2012 年) [38]
	経口	Sprague-Dawley ラット(雌雄)	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重	原著論文不明(1984 年): ECHA で引用 [106]
炭酸カリウム	経口	Sprague-Dawley ラット(雌雄)	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重	原著論文不明(1984 年): ECHA で引用 [108]
	経口	ラット(系統、雌雄不明)	LD ₅₀ =1,870 mg/kg 体重	Henry ら(1969 年) [44]: FDA (1975 年) で引用 [109]

1-2. 反復投与毒性試験

1-2-1. 亜急性毒性試験

①. 炭酸水素カリウム

- a. 4 及び 13 週間反復経口投与試験(ラット) Lina ら(1994 年) [57]

Lina ら (1994 年) [57] は、Wistar ラット (生後 5 週間、雌雄) に炭酸水素カリウム (0%、2%、4%)¹²を添加した飼料を自由に経口摂取させ、4 週間 (雌雄各群 10 匹)、13 週間 (雌雄各群 10 匹) 飼育した。試験期間終了時点まで生存していた個体を対象として、膀胱及び腎臓をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、膀胱及び腎臓の病変を顕微鏡で観察した。試験結果を表 19 に示す。

表 19. Lina らの報告 (1994 年) 炭酸水素カリウム濃度及び試験結果 [57]

症状	飼料中の 炭酸水素 カリウム濃度	雄			雌		
		0% (対照群)	2%	4%	0% (対照群)	2%	4%
症状が観察された個体数 (匹)							
軽度の膀胱 上皮過形成	4 週間	0	1	2	0	1	3
	13 週間	0	4	3	0	1	1

膀胱の顕微鏡検査から、4 週間、13 週間投与した全投与群の雌雄で軽度の上皮過形成が、観察されたが、対照群と投与群の間に統計学的な有意差はなかった。

この結果を受けて Lina らは、アルカリ性塩である炭酸水素カリウムの給餌によってラットにアルカリ尿症を発症させ、それに関連した軽度の上皮過形成を引き起こしたと考察している。

2016 年の PCPC における安全性評価では [56]、この試験を引用しており、観察された膀胱の腫瘍性病変は、長期間にわたって高濃度の炭酸水素カリウムに毎日繰り返しばく露した結果、尿中に形成された結晶性沈殿物により受けた刺激に起因すると考察した。そのことから PCPC は、化粧品で使用する炭酸塩の使用量から予測される生体内へのリスクは、1994 年の Lina の報告で危惧される食事ばく露による腎毒性及び腫瘍性病変を引き起こすには至らないと結論付けている。

また、2012 年の EFSA の報告においては [38]、膀胱の上皮過形成はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとされている。

指定等要請者は、Lina ら (1994 年) [57] の試験結果から、炭酸水素カリウムのラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を 4% 投与群であると考えたが、Lina ら (1994 年) の報告においては摂餌量の記載がないため、正確な摂取量を換算することができなかった。

b. 4 及び 13 週間反復経口投与試験 (ラット) Lina と Kuijpers (2004 年) [58]

Lina と Kuijpers (2004 年) [58] は、Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に炭酸水素カリウム (0% : 0 g/kg 体重/日、2% : 1.48~2.13 g/kg 体重/日、4% : 3.13~4.45 g/kg 体重/日)

¹² 食餌量と体重の明確なデータがないため、g/kg 体重/日に換算できない。

を添加した食餌（表 13 参照）を 4 週間もしくは 13 週間で与えた。試験終了後に血液採取と解剖を実施し、スライスした副腎、腎臓及び膀胱をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、顕微鏡で観察した。

表 13. Lina と Kuijpers の報告（2004 年）炭酸水素カリウム投与量 [58]（再掲）

飼料中濃度	4 週間						13 週間						72 週間					
	0%		2%		4%		0%		2%		4%		0%		2%		4%	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂取量換算 (g/kg 体重/日)	0	0	2.13	2.10	4.39	4.45	0	0	1.48	1.66	3.13	3.53	0	0	0.94	1.22	2.07	2.58

・試験は 79 週間で実施しているが、Lina と Kuijpers の報告（2004 年）では 79 週の体重が確認できなかったため、体重記載がある週齢のうち最も近似の週齢である 72 週を使用して換算した。

・炭酸水素カリウム分子量を 100.12 として計算。

その結果、4 週間、13 週間のいずれにおいても試験期間中に死亡例は確認されず、各投与群間で赤血球及び白血球数の変化並びに体重の増減は確認されなかった。また、4 週間投与した場合には、組織病理学的変化は全投与群で認められなかった。13 週間投与した場合、表 20 のように所見が観察された。副腎の球状層肥大が 4 %投与群の雄で、腎臓の尿細管の過形成が 4 %投与群の雌雄で対照群と比較して有意に観察された ($p < 0.01$)。この結果を受けて Lina と Kuijpers は、同時に行われた 18 ヶ月及び 30 ヶ月継続投与試験の結果も総合し、炭酸水素カリウムを与えられたラットで膀胱の過形成及び腫瘍性病変が観察されたことから、イニシエーターをラットに事前に投与することなく膀胱癌を誘発することができる膀胱癌の 프로모ーターであると結論付けた。

2012 年の EFSA の報告によると [38]、ラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られる副腎（球状層肥大）及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）における病変は、ラット特異的な病変であり、ヒトには起こらないと考えられている。また、1999 年の WHO の報告 [110]によると、雄ラットの腎臓では、 α_{2u} -グロブリンが腎臓の尿細管細胞内に蓄積することにより、腎臓尿細管に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こすとされている。この α_{2u} -グロブリンタンパク質は、雌ラットやマウスも保持しているが、ヒトは保持していないものである [110]。さらに、ラットの尿のタンパク質含有量に比べてヒトの尿のタンパク質含有量は 1 %である [110]。これは、げっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類は、ヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。以上のことから、 α_{2u} -グロブリン腎症が起こるのはラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。

したがって、指定等要請者は、本試験で確認されたラットの病変は、ラットにアルカリ飼料を摂取させた場合の特異的な病変であり、炭酸水素カリウム特異的な毒性の結果ではないと考えた。以上のことを踏まえて指定等要請者は、本試験における炭酸水素カリウム

のラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない各試験における投与量を 4%¹³ 投与群とし、4 週間連続投与で雄 4.39 g/kg 体重/日、雌 4.45 g/kg 体重/日、13 週間連続投与で 3.13 g/kg 体重/日、雌 3.53 g/kg 体重/日と考えた。

表 20. Lina と Kuijpers の報告 (2004) 炭酸水素カリウム投与の影響 (混合飼料 13 週間投与時)
[58]

性別	投与量 (%)	影響	有意性
雄	0	無し	—
	2	無し	—
	4	副腎の球状層肥大 腎臓の尿細管過形成	P<0.01 P<0.01
雌	0	無し	—
	2	無し	—
	4	腎臓の尿細管過形成	P<0.01

1—2—2. 慢性毒性試験

a. ①. 炭酸水素カリウム 18 及び 30 ヶ月反復混餌投与試験 (ラット) Lina (1994 年) [57]

Lina (1994 年) [57] は、Wistar ラット (雌雄各 15 匹) に炭酸水素カリウム (0%、2%、4%) を含む飼料を 18 か月 (78 週) 与え、試験期間終了時点まで生存していた個体を対象として、膀胱及び腎臓をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、膀胱及び腎臓の病変を顕微鏡で観察した。

結果を表 21 に記す。2%投与群の雄は 13 匹、それ以外は各投与群全ラット (雌雄 15 匹) が観察に供された。膀胱では、2%投与群の雄と 4%投与群の雌雄において軽度の上皮過形成が、また、2%投与群の雄と 4%投与群の雌で乳頭状過形成が有意に発生し、更に 4%投与群の雄で 1 匹、背側前立腺まで発達した腫瘍が観察された。この結果について Lina は、炭酸水素カリウムの摂取と膀胱の過形成や腫瘍性病変の間で用量反応関係が示唆されたとしている。

2012 年の EFSA の報告によると [38]、膀胱の上皮過形成や乳頭腫及び癌腫はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとしている。

¹³ 13 週試験の 4%投与群の体重は雄：355 g、雌：216g である。炭酸水素カリウムの摂取は雄：31.3 mmol/kg 体重/日 × 355 g = 11.11 mmol = 1112.3 mg、雌：35.3 mmol/kg 体重/日 × 216 g = 7.62 mmol = 762.91 mg である。4%投与時の全食餌量の推計は、雄：1112.3 mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 27.81 g、雌：762.91 mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 19.07 g である。この値は Wistar ラット雄 10 週齢～20 週齢までの平均的食餌量 (雄：22.4 ± 4.0 g ~ 13.8 ± 4.9 g、雌：20.5 ± 6.6 g ~ 12.9 ± 7.4 g) の近似値である [91]。以上のことから、指定等要請者は炭酸水素カリウム摂取量推計の妥当性は十分にあると考えた。

指定等要請者は、Lina（1994年）[57]の報告では18ヶ月の炭酸水素カリウムの経口摂取において、炭酸水素カリウムの摂取と膀胱の過形成や腫瘍性病変の間で用量反応関係が示唆されたとされているものの、2012年のEFSAの報告において[38]膀胱の上皮過形成や乳頭腫及び癌腫はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとされていることから、本試験におけるラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を4%投与群と考えた。しかしながら、Linaら（1994年）の報告において摂餌量の記載がないため、正確な摂取量を換算することができなかった。

表 21. Lina の報告（1994）炭酸水素カリウム投与の影響（混合飼料 18 ヶ月投与時） [57]

影響	雄			雌		
	0 % (15 匹)	2 % (13 匹)	4 % (15 匹)	0 % (15 匹)	2 % (15 匹)	4 % (15 匹)
軽度の膀胱上皮過形成	0 匹	5 匹 (P<0.05)	6 匹 (P<0.05)	1 匹	5 匹	9 匹 (P<0.01)
乳頭状膀胱上皮過形成	0 匹	4 匹 (P<0.05)	1 匹	0 匹	1 匹	5 匹 (P<0.05)
結節性膀胱上皮過形成	0 匹	2 匹	0 匹	0 匹	1 匹	4 匹
移行上皮乳頭腫	0 匹	1 匹	0 匹	0 匹	0 匹	2 匹
移行上皮癌	0 匹	0 匹	1 匹	0 匹	0 匹	0 匹

* P=Fisher の正確確率検定（両側検定）。

更に、同じ 1994 年の Lina の報告によると [57]、Wistar ラット（雌雄各 50 匹）に炭酸水素カリウム（0%、2%、4%）を含む飼料を 30 か月（130 週間：雄グループは 121 週）与え、試験期間終了時点まで生存していた個体の膀胱及び腎臓をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、膀胱及び腎臓の病変を顕微鏡で観察した。

その結果を表 22 に記す。4%投与群の雌は、対照群（0%投与群）と比較して 5~7%体重が減少したが、摂餌量は変わらなかった。水分摂取量は、4%投与群で 20~30%増加した。膀胱では、全投与群から軽度の上皮過形成が、また、4%投与群の雌において乳頭状上皮過形成、結節性上皮過形成及び移行上皮乳頭腫が有意に発生した。移行上皮癌（悪性）の発生についても、4%投与群で観察された。

一方で、2012 年の EFSA の報告によると [38]、ラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られる副腎（球状層肥大）及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）はラット特異的な病変であり、ヒトには起こらないと考えられている。

また、1999 年の WHO の報告 [110]では、雄ラットの腎臓では、 α_{2u} -グロブリンが腎臓の尿細管細胞内に蓄積することにより、腎臓尿細管に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こすとされている。この α_{2u} -グロブリンタンパク質は、雌ラットやマウスも保持しているが、ヒトは保持していないものである [110]。さらに、ラットの尿のタンパク質含有量に比べ

てヒトの尿のタンパク質含有量は1%である [110]。これは、げっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類は、ヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。以上のことから、 α_{2u} -グロブリン腎症が起こるのはラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。膀胱の場合、尿中にリン酸カルシウム含有沈殿物が生成することで、膀胱上皮に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こす。しかし、ラットと比較してヒトでは、尿中タンパク質濃度及び尿の浸透圧が低いことから、尿中でのリン酸カルシウム含有沈殿物の生成もラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。

これはげっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類はヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。

指定等要請者は、Lina (1994 年) の報告では、30 ヶ月の炭酸水素カリウムの経口摂取において、炭酸水素カリウムの摂取と膀胱の過形成や腫瘍性病変の間で用量反応関係が示唆されたとされているものの、2012 年の EFSA の報告において [38]膀胱の上皮過形成、乳頭腫、癌腫はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとされていることから、本試験におけるラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を4%投与群と考えた。しかしながら、Lina ら (1994 年) の報告において摂餌量の記載がないため、正確な摂取量を換算することができなかった。

表 22. Lina の報告 (1994) 炭酸水素カリウム投与の影響 (混合飼料 30 ヶ月投与時) [57]

影響	雄			雌		
	0 % (48 匹)	2 % (50 匹)	4 % (49 匹)	0 % (48 匹)	2 % (48 匹)	4 % (47 匹)
平均体重減少 (0 %群と比較)	—	記載なし	5~7 % 減少	—	記載なし	5~7 % 減少
水分摂取量増加 (0 %群と比較)	—	記載なし	20~30 %	—	記載なし	20~30 %
軽度の膀胱 上皮過形成	1 匹	12 匹 (P<0.01)	22 匹 (P<0.001)	1 匹	23 匹 (P<0.001)	24 匹 (P<0.001)
乳頭状膀胱 上皮過形成	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹	2 匹	5 匹 (P<0.05)
結節性膀胱 上皮過形成	0 匹	2 匹	4 匹	0 匹	1 匹	11 匹 (P<0.001)
移行性膀胱 上皮乳頭腫	0 匹	4 匹	2 匹	0 匹	1 匹	6 匹 (P<0.05)
移行性膀胱 上皮癌	0 匹	1 匹	1 匹	0 匹	1 匹	3 匹

* P=Fisher の正確確率検定（両側検定）。

b. 18 及び 30 ヶ月反復混餌投与試験（ラット）Lina と Kuijpers（2004 年） [58]

Lina と Kuijpers（2004 年） [58]は、SPF 交配種の Wistar ラット（雌雄各 15 匹）に炭酸水素カリウム（0 % : 0 g/kg 体重/日、2 % : 0.94~1.22 g/kg 体重/日、4 % : 2.07~2.58 g/kg 体重/日）を含む飼料（表 13 参照）を 18 ヶ月与えた。

試験終了後に血液採取と解剖し、スライスした副腎、腎臓及び膀胱をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、顕微鏡で観察した。その結果を表 23 に記す。

試験期間終了時に 4 % 投与群の雄の体重が 0 % 投与群に比べて減少傾向にあったものの、統計的な有意差は認められなかった。腎臓重量は、2 % 投与群の雄（7.6±0.2 g/kg 体重）が 0 % 投与群雄（6.8±0.2 g/kg 体重）に比べ有意に増加していた（ $p<0.05$ ）。腎臓の尿細管過形成が投与群全体で、副腎の球状層肥大が 4 % 投与群で、膀胱の尿路上皮過形成が 2 % 投与群の雄及び 4 % 投与群の雌雄で、膀胱の乳頭状/結節性過形成が 2%投与群の雄 6/15 及び 4 % 投与群の雌で、それぞれ対照群と比較して有意に観察された。

2012 年の EFSA の報告によると [38]、ラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られる副腎（球状層肥大）及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）は、ラット特異的な病変であり、ヒトには起こらないと考えられている。また、1999 年の WHO の報告 [110]によると、雄ラットの腎臓では、 α_{2u} -グロブリンが腎臓の尿細管細胞内に蓄積することにより、腎臓尿細管に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こすとされている。この α_{2u} -グロブリンタンパク質は、雌ラットやマウスも保持しているが、ヒトは保持していないものである [110]。さらに、ラットの尿のタンパク質含有量に比べてヒトの尿のタンパク質含有量は 1 % である [110]。これは、げっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類は、ヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。以上のことから、 α_{2u} -グロブリン腎症が起こるのはラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。

以上のことを踏まえ、指定等要請者は、本試験で確認されたラットの病変はラットにアルカリ飼料を摂取させた場合の特異的な病変とし、炭酸水素カリウム特異的な毒性結果ではなく、本試験における炭酸水素カリウムのラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を 4%¹⁴ : 雄 2.07 g/kg 体重/日、雌 2.58 g/kg 体重/日と考えた。

表 23. Lina と Kuijpers の報告（2004）炭酸水素カリウム投与の影響（混合飼料 18 ヶ月投与時） [58]

¹⁴ 18 ヶ月試験の 4%投与群の体重は雄 : 540 g、雌 : 314g である。炭酸水素カリウムの摂取は雄 : 20.7 mmol/kg 体重/日 × 540 g = 11.12 mmol = 1113.3 mg、雌 : 25.8 mmol/kg 体重/日 × 314 g = 8.108. mmol = 810.97 mg である。4%投与時の全食餌量の推計は、雄 : 1113.3 mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 27.83 g、雌 : 810.97 mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 20.27 g である。この値は Wistar ラット雄 10 週齢~80 週齢までの平均的食餌量（雄 : 22.4 ± 4.0 g ~ 10.9 ± 6.7 g、雌 : 20.5 ± 6.6 g ~ 10.0 ± 7.9 g）の近似値である [91]。以上のことから、指定等要請者は筆者らの炭酸水素カリウム摂取量に妥当性は十分にあると考えた。

性別	投与量 (%)	投与量換算 (g/kg 体重/日)	毒性所見	発生数 (各群	有意性
				15 匹)	
雄	0	0	なし	—	—
	2	0.94	腎臓の重量減少	—	P<0.05
			腎臓の尿細管過形成	4 匹	P<0.05
			膀胱の尿路上皮過形成	5 匹	P<0.05
膀胱の乳頭状/結節性過形成	6 匹	P<0.05			
4	2.07	体重減少	—	なし	
		腎臓の尿細管過形成	15 匹	P<0.01	
		副腎の球状層肥大	10 匹	P<0.01	
膀胱の尿路上皮過形成	6 匹	P<0.05			
雌	0	0	なし	—	—
	2	1.22	腎臓の尿細管過形成	5 匹	P<0.05
	4	2.58	腎臓の尿細管過形成	13 匹	P<0.01
			副腎の球状層肥大	9 匹	P<0.01
膀胱の尿路上皮過形成			9 匹	P<0.01	
膀胱の乳頭状/結節性過形成	9 匹	P<0.01			

P=Fisher の正確確率検定 (両側検定)

更に、同報告で SPF 交配種の Wistar ラット (雌雄各 50 匹) に炭酸水素カリウム ((0% : 0 g/kg 体重/日、2% : 0.93~1.14 g/kg 体重/日、4% : 1.93~2.41 g/kg 体重/日) が添加された飼料 (表 15 参照) を 30 ヶ月与えた。

投与開始から 4、13、32、55 及び 75 週目に雌雄各 10 匹を選び尾から血液を採取し成分分析を行った。血液ガス分析は、5、14、32、56、76、及び 121 週目に雌雄各 10 匹を選び尾から血液を採取し行った。尿検査は 6、16、38、78 週目に雌雄各 10 匹を選び非絶食下での 24 時間の尿と 1、4、6、10、14、36、57、76、及び 129 週目の絶食下の朝の 2~3 時間の尿を採取した。試験終了後解剖し、スライスした副腎、腎臓及び膀胱をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、顕微鏡で観察した。その結果を表 24 に示す。

血液検査ではいずれの投与群でも、赤血球変数、凝固能又は全白血球数において投与量と投与期間に一貫した変化はなかった。血漿中のカリウム濃度については、0%投与群と比較して全投与群で有意に増加したが、いずれも一般的な Wistar ラットの血液中のカリウムイオン濃度 (30 週齢~104 週齢=3.7±0.4~4.8±0.8 mEq/L) の近似値であった [91]。また、非絶食下での 24 時間の尿検査では、カリウム排泄量が 0 %投与群と比較して 2 %及び 4%の投与群の雌雄で有意に増加した。副腎では球状層肥大が全投与群で、腎臓では尿細管過形成が全投与群で、膀胱では尿路上皮過形成が全投与群で、乳頭状/結節性過形成が 4 %投与群で有意に発生した。悪性腫瘍すべてを総合した発生率は、4 %投与群の雄で

有意だったものの、膀胱病変の数を評価から除外した場合、対照群と比べて統計的な有意差は認められなかった。以上から、Lina らは、膀胱への影響とは別に、炭酸水素カリウムを投与したとしても、腫瘍の種類、発生率又は多重度、あるいは腫瘍の出現時期又は良性対悪性腫瘍の比率に影響を及ぼさないと結論付けた。

この結論を受けて PCPC は、2016 年の報告において [56]、炭酸水素カリウムの投与によって観察された組織病理学的変化のほとんどが投与群間で均等に分布しているとみなし、得られた結果は Wistar ラットの正常な病理背景を示したとしている。

2012 年の EFSA の報告によると [38]、ラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られる副腎（球状層肥大）及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）はラット特異的な病変であり、ヒトには起こらないと考えられている。また、1999 年の WHO の報告 [110]によると、雄ラットの腎臓では、 α_{2u} -グロブリンが腎臓の尿細管細胞内に蓄積することにより、腎臓尿細管に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こすとされている。この α_{2u} -グロブリンタンパク質は、雌ラットやマウスも保持しているが、ヒトは保持していないものである [110]。さらに、ラットの尿のタンパク質含有量に比べてヒトの尿のタンパク質含有量は 1% である [110]。これは、げっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類は、ヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。以上のことから、 α_{2u} -グロブリン腎症が起こるのはラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。

以上のことから、指定等要請者は本試験で確認されたラットの病変は、ラットにアルカリ飼料を摂取させた場合の特異的な病変とし、炭酸水素カリウム特異的な毒性結果ではないと考え、本試験における炭酸水素カリウムのラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を 4%¹⁵：雄 1.93 g/kg 体重/日、雌 2.41 g/kg 体重/日と考えた。

表 24. Lina と Kuijpers の報告 (2004) 炭酸水素カリウム投与の影響 (混合飼料 30 ヶ月投与時) [58]

性別	投与量 (%)	投与量 (g/kg 体重/日)	影響	発生数 (各群 50 匹)	有意性
雄	0	0	なし	—	—
	2	0.93	尿中カリウム排泄量増加 (0%群と比較)	—	P<0.01
			副腎の球状層肥大	22 匹	P<0.01
			腎臓の尿細管過形成	32 匹	P<0.01

¹⁵ 30 ヶ月試験の 4%投与群の体重は雄：450 g、雌：302g である。炭酸水素カリウムの摂取は雄：19.3 mmol/kg 体重/日×450 g = 8.68 mmol = 869.0 mg、雌：24.1 mmol/kg 体重/日×314 g = 7.28 mmol = 728.87 mg である。4%投与時の全食餌量の推計は、雄：869.0mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 21.73 g、雌：728.87 mg ÷ 4 × 100 ÷ 1000 = 18.22 g である。この値は Wistar ラット雄 10 週齢～80 週齢までの平均的食餌量（雄：22.4 ± 4.0 g ~ 10.9 ± 6.7 g、雌：20.5 ± 6.6 g ~ 10.0 ± 7.9 g）の近似値である [91]。以上のことから、指定等要請者は筆者らの炭酸水素カリウム摂取量に妥当性は十分にあると考えた。

			膀胱の尿路上皮過形成	12 匹	P<0.01
4	1.93		尿中カリウム排泄量増加 (0 %群と比較)	—	P<0.01
			副腎の球状層肥大	41 匹	P<0.01
			腎臓の尿細管過形成	36 匹	P<0.01
			膀胱の尿路上皮過形成	22 匹	P<0.01
雌	0	0	なし	—	—
	2	1.14	尿中カリウム排泄量増加 (0 %群と比較)	—	P<0.01
			腎臓の尿細管過形成	22 匹	P<0.01
			膀胱の尿路上皮過形成	23 匹	P<0.01
	4	2.41	尿中カリウム排泄量増加 (0 %群と比較)	—	P<0.01
			副腎の球状層肥大	32 匹	P<0.01
			腎臓の尿細管過形成	22 匹	P<0.01
			膀胱の尿路上皮過形成	24 匹	P<0.01
			膀胱の乳頭状/結節性過形成	16 匹	P<0.01
			膀胱の移行上皮癌	3 匹	—
悪性腫瘍	14 匹	P<0.05			

P＝一元配置分散分析と Dunnett 検定、Fisher の正確確率検定

1—2—3. 反復投与毒性試験のまとめ

炭酸水素カリウムを被験物質とした反復毒性試験報告をまとめると、1994 年の Lina らの報告 [57]ではラットに最大で 30 ヶ月食餌によって経口摂取させた。ラット特異的な病変は確認されたが、それ以外の毒性所見は得られなかった。そこで最高用量の 4 %投与を NOAEL としたいと指定等要請者は考えたが、自由食餌としているため正確な g/kg 体重/日に換算できないことから、本試験に基づく NOAEL を設定しないこととした。2004 年の Lina と Kuijpers の報告 [58] では、ラットに 4 週間、13 週間、18 ヶ月、30 ヶ月、摂餌によって投与した。すべての投与期間において、ラット特異的な病変を除き毒性所見は得られなかったため、ラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量を 4 %投与群とした。この投与量は 4 週間 (雄 4.39 g/kg 体重/日、雌 4.45 g/kg 体重/日)、13 週間 (雄 3.13 g/kg 体重/日、雌 3.53 g/kg 体重/日)、18 ヶ月 (雄 2.07 g/kg 体重/日、雌 2.58 g/kg 体重/日)、30 ヶ月 (雄 1.93 g/kg 体重/日、雌 2.41 g/kg 体重/日) となった。2004 年の Lina と Kuijpers の報告で得られた投与量は、換算すると 1.93 g/kg 体重/日から 4.45 g/kg 体重/日のばらつきがある。すべての投与期間で混餌量は最も投与量の多い 4 %だが、試験動物の体重と食餌量が異なるため、ばらつきが生じる。同じ混餌量の最も投与量の多い 4 %投与で毒

性知見が得られなかったことから、指定等要請者は、2004年のLinaとKuijpersの報告において最も投与量の多い4.45 g/kg 体重/日をラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量と考えた。

(2) 遺伝毒性試験

炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムを試験物質にした遺伝毒性に関する試験成績については、以下の報告がある。炭酸水素カリウムの試験成績を表25に、炭酸カリウムの試験成績を表26にまとめた。

① 炭酸水素カリウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

a. 復帰突然変異試験（細菌株及び酵母）FDA（1977年）[112]：PCPC（2016年）にて引用[56]

炭酸水素カリウムについて細菌株と酵母(*Salmonella Typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538；*Saccharomyces cerevisiae*, D4)を用いた復帰突然変異試験（試験濃度 *S. Typhimurium*: 1.580、0.790、0.395 g/L；*S. cerevisiae*: 33.00、16.50、8.25 g/L）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。

2016年のPCPCの安全性評価では[56]、本試験の陰性の結果のみを引用している。

表 25. 炭酸水素カリウムの遺伝毒性

試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌株 <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1.580、0.790、0.395 g/L	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	FDA（1977年）[112]：PCPC（2016年）で引用[56]
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D4	33.00、16.50、8.25 g/L	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	FDA（1977年）[112]：PCPC（2016年）で引用[56]

② 炭酸カリウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

- a. 復帰突然変異試験 (*S. typhimurium*) FDA (1975 年) [113]: FDA (1975 年) [44]及び PCPC (2016 年) [56]にて引用

1975 年の FDA の報告によると [113]、炭酸カリウムについて細菌株 (*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験を行った。細菌に 10.0、1.0、0.1、0.01、0.001 g/L の炭酸カリウム溶液を用いて用量設定試験を行ったところ、50% 生存する濃度は 3.00 g/L であったため、その半分の 1.50 g/L を最高用量として復帰突然変異試験に使用した。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性の結果が得られている。

1975 年の FDA の報告 [44]と 2016 年の PCPC の安全性評価 [56]では、この試験の陰性の結果のみを引用している。

- b. 復帰突然変異試験 (*S. cerevisiae*) FDA (1975 年) [113]: FDA (1975 年) [44]及び PCPC (2016 年) [56]にて引用

1975 年の FDA の報告によると [113]、炭酸カリウムについて酵母 (*S. cerevisiae* D4) を用いた復帰突然変異試験を行った。酵母に 100、10、1、0.1、0.01 g/L の炭酸カリウム溶液を用いて用量設定試験を行ったところ、50% 生存濃度は 28 g/L であったため、その半分の 14 g/L を最高用量として用いて試験を実施した。その結果、代謝活性の有無にかかわらず、陰性の結果が得られた。

1975 年の FDA の報告 [44]と 2016 年の PCPC の安全性評価 [56]では、この試験の陰性の結果のみを引用している。

- c. 微生物を用いる復帰突然変異試験 (Ishidate ら (1984 年)) [114]: ECHA 毒性試験データベースにて引用 [115]

1984 年の Ishidate らの報告によると [114]、OECD ガイドライン 471 [116]に従って¹⁶、細菌株 (*S. typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 10 mg/プレート) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。

ECHA 毒性試験データベースでは 1984 年の Ishidate らの報告を引用しており [115]、本研究において炭酸カリウムの遺伝毒性は陰性であるとまとめている。

ii. 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

- a. 染色体異常試験 (チャイニーズハムスター由来線維芽細胞) Ishidate ら (1984 年) [114]

1984 年の Ishidate らの報告によると [114]、チャイニーズハムスター由来の繊維芽細胞を用いた染色体異常試験 (細胞を最高濃度 1.0 mg/mL の生理食塩水溶液に最高 48 時間ばく露し、ばく露終了から 48 時間後における倍数体と構造異常の発生率を計測)

¹⁶ OECD 毒性試験データベースでは OECD ガイドライン 471 に沿う旨が記載されているが、原著論文ではその記載は確認できない。

の結果、代謝活性不活性下において倍数体、構造異常の発生率がそれぞれ 2.0%、3.0% だった。

この結果を受けて Ishidate らは、異常発生率が 4.9%未満であったことから、陰性と結論付けた。

表 26. 炭酸カリウムの遺伝毒性

試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌株 <i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538	1.50 g/L	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	FDA(1975 年) [113]:FDA (1975 年) [44] 及び PCPC (2016 年) で引用 [56]
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D4	14 g/L	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	FDA(1975 年) [113]:FDA (1975 年) [44] 及び PCPC (2016 年) で引用 [56]
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌株 <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、 A100、TA1535、TA1537	最高濃度 10 mg/プレート	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984 年) [114] : ECHA 毒性試験データベースで引用 [115]
染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来繊維芽細胞	最高濃度 1 mg/mL 48 時間ばく露	陰性 (代謝活性不活性下)	Ishidate ら (1984 年) [114]

③ 遺伝毒性のまとめ

炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムを対象とする遺伝毒性試験の結果は、すべての原著論文、及びそれらの論文を引用している国際機関の評価において陰性だった。以上のことから、指定等要請者は、炭酸水素カリウムの遺伝毒性試験の知見は限られているものの、炭酸カリウムの試験成績も踏まえ、炭酸水素カリウムが生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

(3) 毒性試験のまとめ

炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムに関する毒性試験成績についての提出状況を下記の表 27 にまとめた。遺伝毒性の項目で述べたとおり、炭酸水素カリウムは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がなかった。指定等要請者は、2004 年の Lina と Kuijpers のラットを用いた報告から [58]、反復投与毒性試験におけるラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量は 4.45 g/kg 体重/日であると考え、この値を基に安全係数を 100 として 44.5 mg/kg 体重/日を参考指標とした。

表 27. 毒性試験提出状況まとめ

試験名	試験物質	提出状況	使用文献番号	国際機関評価
①急性毒性	炭酸水素カリウム	○	[38] [106]	EFSA(2012年) [38]
	炭酸カリウム	○	[109] [108]	FDA(1975年) [44]
②反復毒性	炭酸水素カリウム	○	[57] [58]	PCPC(2016年) [56]
	炭酸カリウム	—	—	—
③遺伝毒性	炭酸水素カリウム	○	[112]	PCPC(2016年) [56]
	炭酸カリウム	○	[113] [114]	FDA(1975年) [44] PCPC(2016年) [56]

(4) 参考

1. 発がん性試験

炭酸水素カリウムを被験物質とした発がん性試験は反復投与毒性試験に記載した 2 件の報告が該当する。炭酸カリウムに関しては知見がなかった [117]。

①. 炭酸水素カリウム

- a. 30 ヶ月反復混餌投与試験 (ラット) Lina (1994 年) [57] : PCPC (2016 年) にて引用 [56]

Wistar ラット (雌雄各 50 匹) に炭酸水素カリウム (0%、2%、4%) を含む飼料を 30 か月 (130 週間 : 雄グループは 121 週) 与え、試験期間終了時点まで生存していた個体の膀胱及び腎臓をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、膀胱及び腎臓の病変を顕微鏡で観察した。

その結果 (表 22)、投与群の雄 2 匹、雌 4 匹の膀胱で移行上皮がんが観察された。特に、4%投与群の雌 1 匹のがんは浸潤性だった。全投与群において、対照群と比較したがん発生数は統計的に有意ではなかった

この結果を受けて Lina は、がんの発生数には用量依存性があると考えた。また、他の知見及び自身の行った過去の実験結果より、ラットの膀胱がんの自然発生は非常にまれであるとしており、観察された移行上皮がんの発生は生物学的に有意であると考察した。

2016 年の PCPC の安全性評価では [56]、この試験の結果を引用しているが、化粧品での使用は経口投与とは異なると結論している。

一方で、2012 年の EFSA の報告によると [38]、ラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られる副腎 (球状層肥大) 及び膀胱 (過形成、乳頭腫、癌腫) はラット特異的な病変であり、ヒトには起こらないと考えられている。また、1999 年の WHO の報告 [110] によると、雄ラットの腎臓では、 α_{2u} -グロブリンが腎臓の尿細管細胞内に蓄積することにより、腎臓尿細管に非腫瘍性及び腫瘍性病変を引き起こすとされている。この α_{2u} -グロブリンタンパク質は、雌ラットやマウスも保持しているが、ヒトは保持していないものである

[110]。さらに、ラットの尿のタンパク質含有量に比べてヒトの尿のタンパク質含有量は 1%である [110]。これは、げっ歯類の尿が高度に濃縮されているという報告と一致する。げっ歯類は、ヒトに比べて高濃度の尿を生成するため、アルカリ尿における尿中結晶物が発生するがヒトへの外挿性はないとされている [111]。以上のことから、 α_{2u} -グロブリン腎症が起こるのはラット特異的であり、ヒトには起こらないとしている [110]。

指定等要請者は、30ヶ月の炭酸水素カリウムを経口摂取において、炭酸水素カリウムの摂取と膀胱の過形成や腫瘍性病変の間で用量反応関係が示唆されたが、2012年のEFSAの報告において [38]膀胱の上皮過形成はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとされていることを併せて考慮し、本試験においてヒトへの発がん性はないと判断した。

b. 30ヶ月反復混餌投与試験(ラット) Lina と Kuijpers (2004年) [58]:PCPC (2016年)にて引用 [56]

SPF 交配種の Wistar ラット(雌雄各 50 匹)に炭酸水素カリウム(0%:0 g/kg 体重/日、2%:0.93~1.14 g/kg 体重/日、4%:1.93~2.41 g/kg 体重/日)が添加された飼料(表 15 参照)を 30ヶ月与えた。試験終了後解剖し、スライスした副腎、腎臓及び膀胱をヘマトキシリン及びエオシンで染色し、顕微鏡で観察した。

表 15. Lina と Kuijpers の報告(2004年)炭酸水素カリウム摂取量(130週間) [58](再掲)

飼料中濃度	130 週間					
	0%		2%		4%	
雌雄	雄	雌	雄	雌	雄	雌
摂取量換算 (g/kg 体重/日)	0	0	0.93	1.14	1.93	2.41

その結果を表 24 に示す。移行上皮乳頭腫が 4%投与群の雌で有意に観察され、その内 1 匹は移行上皮がんを伴った。悪性腫瘍は 4%投与群の雄で有意に発生したが、膀胱病変を除く悪性腫瘍の発生数は有意ではなかった。

以上から、Lina と Kuijpers は、膀胱への影響とは別に、炭酸水素カリウムを投与したとしても、腫瘍の種類、発生率又は多重度、あるいは腫瘍の出現時期又は良性対悪性腫瘍の比率に影響を及ぼさないと結論付けた。

2016 年の PCPC の安全性評価では [56]、この報告の結果と考察のみを引用しているが、化粧品での使用は経口投与とは異なると結論している。

指定等要請者は、2012 年の EFSA の報告において [38]膀胱の上皮過形成及び乳頭腫、癌腫はラットにアルカリ性飼料を投与した時に見られるラット特異的な病変であるとされて

いることを併せて考慮し、本試験において最高用量の4%：雄 1.93 g/kg 体重/日、雌 2.41 g/kg 体重/日においてヒトへの発がん性はないと考えた。

2. 1年間反復投与毒性試験/発がん性併合試験

炭酸水素カリウムを被験物質とした1年間反復投与毒性試験/発がん性併合試験については、反復投与毒性試験及び発がん性試験の項目にそれぞれ記載している Lina(1994年)の報告 [57] 及び2004年の Lina と Kuijpers の報告 [58]によって代替できると指定等要請者は考えたため、記載を省略する。

3. 生殖毒性試験

炭酸水素カリウムを試験物質とした生殖毒性に関する報告は確認できなかったが [118]、炭酸カリウムを使用した報告2件がある。

①. 炭酸カリウム

a. 生殖毒性試験 (ラット) FDA (1975) [119] : PCPC (2016年) にて引用 [56]

妊娠6日目から15日目のアルビノ Wistar 妊娠雌ラット (各群19~22匹) に炭酸カリウム (0、1.8、8.4、38.8、180 mg/kg 体重/日) もしくは陽性対照物質としてアスピリン (250 mg/kg 体重/日) を毎日強制経口投与した。妊娠20日目に麻酔下で帝王切開を行い、子宮と胎児の様子を観察した。

その結果を表28に示す。この結果からFDAは、炭酸カリウムをマウスに投与しても母体での着床や母体及び胎児の生存への影響はないと結論付けた。

2016年のPCPCの安全性評価では [56]、OECD ガイドライン414 [120]に従った生殖毒性試験としてこの試験の結果と考察を引用している。

指定等要請者は、母体での着床や母体及び胎児の生存への影響は確認されなかったため、本試験におけるラットの母動物に対する一般毒性及び生殖毒性のNOAELを180 mg/kg 体重/日と考えた。

表28. FDAの報告(1975年)ラット生殖毒性試験結果 [119]

試験物質		アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム				
			0 (対照群)	1.8	8.4	38.8	180.0
投与量 (mg/kg 体重)		250.0	0 (対照群)	1.8	8.4	38.8	180.0
母体	総数 (匹)	22	22	19	20	21	21
	死亡・中止 した個体 (匹)	0	0	0	0	0	0
黄体数	総数 (個)	273	280	248	249	278	259
	母体あたり	11.9	11.7	9.92	10.4	12.6	10.8

	平均 (個/匹)						
着床部位	総数 (個)	230	265	223	225	262	223
	母体あたり 平均 (個/匹)	10.5	12.0	11.7	11.3	12.5	10.6
吸収部位	総数 (個)	78	3	6	1	7	1
	観察された 母体数 (匹)	15	3	3	1	4	1
	全部位が吸収 された母体 (匹)	3	—	—	—	—	—
	発生率 (%)	68.2	13.6	15.8	5.00	19.1	4.76
	全部位吸収母体 の割合 (%)	13.6	—	—	—	—	—
生存した 胎児	総数 (匹)	151	262	216	224	255	221
	母体あたり 平均 (匹/匹)	6.86	11.9	11.4	11.2	12.1	10.5
	性比 (雄/雌)	1.19	1.17	1.00	0.81	0.90	0.91
死亡した 胎児	総数	1	—	1	—	—	1
	観察された 母体数 (匹)	1	—	1	—	—	1
	全胎児が死亡 した母体 (匹)	—	—	—	—	—	—
	胎児死亡率	4.55	—	5.26	—	—	4.76
平均体重		2.40	3.89	3.88	3.98	3.84	3.93

b. 生殖毒性試験 (マウス) FDA (1975) [119] : PCPC (2016 年) にて引用 [56]

妊娠 6 日目から 15 日目の CD-1 妊娠雌マウス (各群 20~22 匹) に、炭酸カリウム (0、2.9、13.5、62.5、290 mg/kg 体重/日) もしくは陽性対照物質としてアスピリン (250 mg/kg 体重/日) を毎日強制経口投与した。妊娠 17 日目に麻酔下で帝王切開を行い、子宮と胎児の様子を観察した。

その結果を表 29 に示す。この結果から FDA は、炭酸カリウムをマウスに投与しても母体での着床や母体及び胎児の生存への影響はないと結論付けた。

2016 年の PCPC の安全性評価では [56]、OECD ガイドライン 414 [120] に従った生殖毒性試験としてこの試験を引用しており、母体毒性の NOEL を最高用量である 290 mg/kg 体重/日としている。

指定等要請者は、母体での着床や母体及び胎児の生存への影響は確認されなかったため、PCPC と同様に本試験におけるマウスの母動物に対する一般毒性及び生殖毒性の NOAEL を 290 mg/kg 体重/日と考えた。

表 29. FDA の報告 (1975 年) マウス生殖毒性試験結果 [119]

試験物質		アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム				
投与量 (mg/kg 体重)		150.0	0 (対照群)	2.9	13.5	62.5	290.0
母体	総数 (匹)	22	22	20	21	21	20
	死亡数 (匹)	0	0	0	0	0	0
黄体	総数 (個)	268	266	225	230	268	227
	母体あたり 平均 (個/匹)	10.7	10.6	10.2	9.58	11.2	10.3
着床 部位	総数 (匹)	253	251	208	212	246	208
	母体あたり 平均 (個/匹)	11.5	11.4	10.4	10.1	11.7	10.4
吸収 部位	総数 (個)	5	5	1	12	12	4
	観察された 母体数 (匹)	4	5	1	10	9	4
	全部位が吸収 された母体 (匹)	—	—	—	—	—	—
	発生率 (%)	18.2	22.7	5.00	47.6	42.9	20.0
生存 した 胎児	総数 (匹)	245	245	203	200	234	203
	母体あたり 平均 (匹/匹)	11.1	11.1	10.2	9.52	11.1	10.2
	性比 (雄/雌)	0.96	1.01	0.93	0.94	0.80	1.03
死亡 した 胎児	総数	3	1	4	—	—	1
	観察された 母体数 (匹)	3	1	3	—	—	1
	全胎児が死亡 した母体 (匹)	—	—	—	—	—	—
	胎児死亡率	13.6	4.55	15.0	—	—	5.00
胎児の平均体重 (g)		0.85	0.90	0.85	0.87	0.81	0.91

4. 出生前発生毒性試験

炭酸水素カリウムを試験物質とした出生前発生毒性に関する報告は確認できなかったが [121]、類似物質である炭酸カリウムを使用した報告が 2 件ある。

①. 炭酸カリウム

a. 催奇形性試験（ラット）FDA（1975） [119]：PCPC（2016年）にて引用 [56]

妊娠6日目から15日目のアルビノ Wistar 妊娠雌ラット（各群19~22匹）に炭酸カリウム（0、1.8、8.4、38.8、180mg/kg 体重/日）を強制経口投与した。妊娠20日目に麻酔下で帝王切開を行い、胎児の骨格及び軟組織の異常の有無を観察した。

その結果を表30に示す。アスピリン投与群で口蓋裂と口唇裂を併発した胎児が1匹、脳骨髄腫と胃壁破裂を併発した胎児が2匹（同じ母体で発生）、炭酸水素カリウム 1.8 mg/kg 体重投与群で口蓋裂、口唇裂、眼球突出を併発した胎児が1匹発生した。

この結果を受けてFDAは、炭酸カリウムを投与したラットの胎児における軟組織及び骨組織の先天性異常の発生数は、対照群の発生数と変化がないと結論付けた。

2016年のPCPCの安全性評価では [56]、OECD ガイドライン 414 [120]に従った発生毒性試験としてこの試験の結果を引用している。

指定等要請者は、FDAの考察の通り、炭酸カリウムを投与したラットの胎児における軟組織及び骨組織の先天性異常の発生数は、対照群の発生数と変化がないことから、本試験におけるラットの出生前発生毒性のNOAELを180 mg/kg 体重/日と考えた。

表30. FDAの報告（1975年）ラット発生毒性試験結果 [119]

骨組織異常発生数(胎児/母体)							
試験物質		アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム				
投与量 (mg/kg 体重)		250.0	0(対照群)	1.8	8.4	38.8	180.0
観察した数 (胎児/母体)		107/19	182/22	149/19	158/20	176/21	154/21
胸骨 分節	骨化遅延	72/18	44/15	54/16	23/11	47/16	30/10
	二分割化	5/3	1/1	—	—	4/3	—
	全欠損	96/19	3/2	23/10	—	12/5	6/3
肋骨	骨化遅延	—	—	—	—	—	2/1
	癒合	9/6	—	—	—	—	—
	波状化	48/15	18/10	11/6	9/4	9/5	16/7
	13個以上生成	95/19	2/2	1/1	—	4/2	—
椎骨	骨化遅延	70/19	5/4	8/5	2/2	4/3	11/5
頭蓋骨	閉鎖不完全	49/16	28/13	20/11	15/7	20/10	39/11
	欠損	2/1	—	—	—	—	—
四肢	骨化遅延	4/3	—	1/1	—	—	—
舌骨	全欠損	67/19	3/3	23/10	—	21/9	10/7
	一部欠損	8/6	66/18	21/12	32/11	19/11	50/15

胎児の軟組織異常発生数(胎児/母体)						
試験物質	アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム				
投与量 (mg/kg 体重)	250.0	0(対照群)	1.8	8.4	38.8	180.0
腹部ヘルニア	2/2	—	—	—	—	—
水頭症	1/1	—	—	—	—	—
口蓋裂	1/1	—	1/1	—	—	—
口唇裂	1/1	—	1/1	—	—	—
眼球突出	1/1	—	1/1	—	—	—
脳骨髄腫	2/1	—	—	—	—	—
胃壁破裂	2/1	—	—	—	—	—
臍ヘルニア	—	—	—	—	1/1	1/1

b. 催奇形性試験 (マウス) FDA (1975) [119] : PCPC (2016年) にて引用 [56]

妊娠6日目から15日目のCD-1妊娠雌マウス(各群20~22匹)に毎日炭酸カリウム(0、2.9、13.5、62.5、290 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、妊娠17日目に麻酔下で帝王切開を行い、胎児の骨格及び軟組織の異常の有無を観察した。その結果を表31に示す。

この結果を受けてFDAは、炭酸カリウムを投与したマウスの胎児における軟組織及び骨組織の先天性異常の発生数は、対照群の発生数と変化がないと結論付けた。

2016年のPCPCの安全性評価では[56]、OECDガイドライン414[120]に従った発生毒性試験としてこの試験を引用しており、マウスに炭酸カリウムを投与した場合の発生毒性・催奇形性のNOELを290 mg/kg 体重/日としている。

指定等要請者は、FDAと同様に炭酸カリウムを投与したマウスの胎児における軟組織及び骨組織の先天性異常の発生数は、対照群の発生数と変化がないと考え、PCPCと同様に本試験におけるマウスの出生前発生毒性のNOAELを290 mg/kg 体重/日と考えた。

表31. FDAの報告(1975年)マウス発生毒性試験結果[119]

骨組織異常発生数(胎児/母体)							
試験物質	アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム					
投与量 (mg/kg 体重)	150.0	0(対照群)	2.9	13.5	62.5	290.0	
観察した数 (胎児/母体)	174/22	171/22	146/20	141/21	164/21	141/20	
胸骨	骨化遅延	45/16	32/14	74/20	42/15	45/15	64/15

分節	二分割化	—	1/1	—	—	—	—
	過剰形成	—	—	—	—	—	2/1
	全欠損	34/11	8/4	33/17	20/8	25/9	32/12
肋骨	13 個以上生成	43/10	35/14	38/16	36/11	55/17	21/11
椎骨	骨化遅延	11/5	—	3/3	9/3	1/1	3/2
頭蓋骨	閉鎖不完全	2/1	—	—	4/2	—	—
四肢	骨化遅延	4/3	—	2/2	7/3	1/1	3/2
舌骨	全欠損	45/18	23/9	49/18	50/16	50/16	48/13
	一部欠損	25/13	20/11	23/15	24/12	28/15	12/7
胎児の軟組織異常発生数(胎児/母体)							
試験物質	アスピリン (陽性対照群)	炭酸カリウム					
投与量 (mg/kg 体重)	150.0	0(対照群)	2.9	13.5	62.5	290.0	
眼球突出	1/1	—	—	—	—	—	1/1
脳髄膜腫	1/1	—	—	—	—	—	2/1

5. アレルゲン性試験

炭酸水素カリウム、炭酸カリウムを試験物質にしたアレルゲン性試験に関する試験成績として以下のような報告がある。

①. 炭酸水素カリウム

- a. 皮膚感作性試験（モルモット）原著論文不明（1993）：ECHA 毒性試験データベースにて引用 [122]

OECD ガイドライン 406 [123]に従い、若い成体の Hertley モルモット（体重 386～504 g、年齢、性別不明）を対象として、炭酸水素カリウム（各群 10 匹）もしくは皮膚感作性 100%のジニトロクロロベンゼン（4 匹）の皮膚感作性を観察する試験を行った。試験期間は、試験物質を 1 週間に 1 回 6 時間ばく露する手順を 3 週間継続させる導入フェーズと、導入フェーズ終了 2 週間後に再度 6 時間ばく露させ、ばく露から 24 時間後、48 時間後の皮膚刺激を観察する試験フェーズに分けられた。試験物質のばく露は直径 25 mm のパッチを用いて行われた。各群における期間ごとの試験物質ばく露量を表 32 に示す。

表 32. ECHA 毒性試験データベースで引用の報告（1993 年）炭酸水素カリウムとジニトロクロロベンゼンの投与量 [122]

	導入フェーズ	試験フェーズ
ばく露部位（全群共通）	左前腹部（剃毛）	右前腹部（剃毛）

投与群： 炭酸水素カリウムばく露	0.2 g/匹/週 蒸留水で湿らせて皮膚に接触	0.2 g/匹 蒸留水で湿らせて皮膚に接触
陰性対照群： 炭酸水素カリウムばく露	非ばく露	0.2 g/匹 蒸留水で湿らせて皮膚に接触
陽性対照群： ジニトロクロロベンゼン (感作率 100%)	3 mg/mL に調整した 80%エタ ノール溶液 4 mL をパッチを用 いて皮膚に接触	1 mg/mL に調整したアセトン溶 液 4 mL をパッチを用いて皮膚 に接触

その結果、投与群及び陰性対照群では、誘導フェーズ中、試験フェーズ中のいずれも皮膚刺激は観察されなかった。陽性対照群では、誘導フェーズで 1 匹の死亡が観察され、残り 3 匹は試験フェーズ中に中程度の皮膚反応が観察された。

この結果を受けて ECHA 毒性試験データベースでは、炭酸水素カリウムの皮膚感作率は 0%であると結論付けている。

指定等要請者は、本試験の結果から、炭酸水素カリウムの皮膚感作率は 0%であり、アレルギー性はないと判断した。

②. 炭酸カリウム

- a. 皮膚感作性試験(モルモット)原著論文不明(1993):ECHA 毒性試験データベース [124] と PCPC (2016 年) [56]にて引用

米国 EPA 農薬評価ガイドライン、F 区分危険度評価 [125]に沿って、若い成体の Hertley モルモット (体重 357~446 g、年齢、性別不明) を対象として、炭酸水素カリウムもしくは皮膚感作性 80%のジニトロクロロベンゼン (両物質ともに投与群 10 匹、対照群 5 匹) の皮膚感作性を観察する試験を行った。試験期間は、試験物質を 1 週間に 1 回 6 時間ばく露する手順を 3 週間継続させる導入フェーズと、導入フェーズ終了 2 週間後に再度 6 時間ばく露させ、ばく露から 24 時間後、48 時間後の皮膚刺激 (紅斑の有無) を観察する試験フェーズに分けられた。各群における期間ごとの試験物質ばく露濃度を表 33 に示す。

表 33. ECHA 毒性試験データベースで引用の報告 (1993 年) 炭酸カリウムとジニトロクロロベンゼンの投与量 [124]

		導入フェーズ	試験フェーズ
炭酸 カリウム	投与群	質量比 95% 蒸留水に溶解	質量比 95% 蒸留水に溶解
	対照群	非ばく露	質量比 95% 蒸留水に溶解
ジニトロ クロロベンゼン (感作率 80%)	投与群	0.08% 80%エタノール水溶液 に溶解	0.08% 80%エタノール水溶液 に溶解

	対照群	非ばく露	0.08 % 80 %エタノール水溶液 に溶解
--	-----	------	-------------------------------

その結果、炭酸カリウムを投与した場合、投与群、対照群共に誘導フェーズ中、試験フェーズ中のいずれも皮膚刺激は観察されなかった。ジニトロクロロベンゼンを投与した場合、投与群 10 匹の内 8 匹において、ばく露部位で小～中程度の紅斑を含む感作反応の兆候が見られた。それらの兆候は 48 時間経過後も全て残り続けた。この結果を受けて ECHA は、炭酸カリウムは皮膚感作物質ではないと結論付けた。

2016 年の PCPC の報告では [56]、この試験の結果と考察を引用している。

指定等要請者は、本試験の結果から、炭酸カリウムのアレルゲン性はないと判断した。

6. 一般薬理試験

炭酸水素カリウム、炭酸カリウムを試験物質にした一般薬理試験は確認できなかった [117] [126]。

3. ヒトにおける知見

炭酸水素カリウムに関するヒトにおける知見は多いが、骨形成の促進や尿路結石の改善、高血圧の予防等の有用性に係る知見であり、NOAEL や ADI を設定可能な試験成績はないと指定等要請者は考えた [127]。以下には、ヒトにおける炭酸カリウム（炭酸カリウム 25～50%の業務用のフィルム現像補充剤）の服用による死亡事例について記載する。

2007 年、田口らにより、炭酸カリウムの服用によって ACS（Abdominal Compartment Syndrome：腹部コンパートメント症候群）と全小腸の壊死に至った例が 52 歳の男性で報告された [128]。患者は鬱病の既往歴があった。業務用のフィルム現像補充剤（炭酸カリウム 25～50%、亜硫酸カリウム 1～25%、アミノポリカルボン酸 1～25%含有、pH12.5～13.0）を 300 mL 経口摂取した結果、摂取直後に腹痛が現れ、救命救急センターへの搬入から 30 分後に行われた上部消化管内視鏡で食道、胃、十二指腸に出血性びらんと粘膜壊死が認められた他、搬入 50 分後では高カリウム血症により心室細動が発生した。第 3 病日には小腸の全層性の壊死が見られた。第 13 病日以降、胃の広範な全層壊死と穿孔が発生、続けて全腸管の壊死、汎発性腹膜炎が認められ、第 26 病日に死亡した。この結果から田口らは、『高濃度・大量のアルカリ服用では、吸収により生じる毒性の緊急度は高く、上部消化管以外の腸管への障害も重篤になり、ACS 発生も視野に入れた管理が必要である。また持続的な消化管腐食を起こすことを念頭に置いた外科的処置が救命へのカギと言える。』としている。田口らは、服用した炭酸カリウム 25～50%の業務用フィルム現像補充剤が pH12.5～13.0 の高アルカリ液であることから、高濃度・大量のアルカリ服用が死因であったと結論付けた。指定等要請者はこの田口らの結論を支持し、高濃度・大量のアルカリ服用が死因であったと考えた。

一方、炭酸水素カリウムに関するヒトにおける骨形成の促進に係る知見の中で、1994年の Sebastian らの報告¹⁷ [129]と 1995年の Grinspoon らの報告¹⁸ [130]で、いずれも炭酸水素カリウムを 200 mg/kg 体重/日 経口投与しても毒性所見は得られていない。(詳しい試験方法は、参考として記載した。)

以上を踏まえ、指定等要請者は、これらのヒトにおける知見から、炭酸水素カリウムの NOAEL や ADI を得ることができないと考えた。

ただし、毒性試験のまとめに記載した 2004年の Lina と Kuijpers のラットを用いた報告から [58]、ラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められない投与量として 4.45 g/kg 体重/日を採用し、この値を基に安全係数を 100 とした 44.5 mg/kg 体重/日を参考指標とすることにより、炭酸水素カリウムの安全性を検討することは可能であると指定等要請者は考えた。

なお、これらの値は、最も投与量の多い投与群でもラット特異的な病変を除き、有害な影響が認められなかったこと、ヒトにおいて 200 mg/kg 体重/日 経口投与しても毒性所見が得られなかったこと [129] [130]、食品常在成分である炭酸水素カリウムは、ヒトにおいて重要な生理学的機能をもつ成分で構成されることから、指定等要請者は、更に高い値の炭酸水素カリウムでも無毒である可能性が高いと考えている。

・参考

a. サプリメント経口投与と骨形成の促進の関連性 (閉経後女性) Sebastian ら (1994) [129]

閉経から最低 5 年経過した女性 (18 人。51~77 歳、体重 53~76 kg、身長 153~175 cm) に含有成分が一定の食事と炭酸水素カリウム (100~200 mg/kg 体重/日¹⁹) を 18 日間経口投与した。投与期間の前の 6 日間と後の 12 日間もサプリメントの摂取を除いた同様の食事を行い、それぞれ対照期間、回復期間とした。期間ごとに 24 時間尿、糞便、血液を採取し、成分を分析した。

その結果を表 34 に示す。炭酸水素カリウムの摂取により、カルシウムとリンの体内保持量と血清中オステオカルシン量が有意に向上した。また、ヒドロキシプロリンの尿中排泄量も有意に減少した。

この結果を受けて Sebastian らは、被験者が摂取していた食事の成分は毎日一定だったことから、尿中ヒドロキシプロリン排泄量は骨吸収率の、血清オステオカルシン濃度は骨形成率の増減と相関するとしている。そのことから、Sebastian らは、炭酸水素カリウムの摂取によってカルシウムとリンの排泄量と骨吸収が減少し、骨形成速度が増加すると結論付けた。

¹⁷ 1994 年の Sebastian らの報告 [129]では、炭酸水素カリウムの投与量を最大 120 mmol/60 kg 体重/日としているため、投与量を $120 \text{ mmol} \div 60 \text{ kg} \times 100.12 \div 200 \text{ mg/kg}$ 体重/日と計算 (100.12=炭酸水素カリウム分子量)。

¹⁸ 1995 年の Grinspoon らの報告 [130]では、炭酸水素カリウムの投与量を 2 mEq/kg 体重/日としているため、投与量を $2 \text{ mEq} \times 1 \times 100.12 \div 200 \text{ mg/kg}$ 体重/日と計算 (1=炭酸水素カリウムの価数、100.12=炭酸水素カリウム分子量)。

¹⁹ 炭酸水素カリウムの分子量が 100.12、Sebastian らの報告 (1994) [129]における試験中の炭酸水素カリウム投与量が 60~120 mmol/60 kg 体重/日であることから算出。 $60 \text{ mmol} \div 60 \text{ kg} \times 100.12 \div 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日、 $120 \text{ mmol} \div 60 \text{ kg} \times 100.12 \div 200 \text{ mg/kg}$ 体重/日。

本試験は、炭酸水素カリウム投与による骨形成の促進に係る試験成績であり、毒性に関する検査はされていないものの、ヒトにおいて炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日経口投与した場合には、尿、糞便及び血液に有害とみなされる変化が認められていない。以上のことから、指定等要請者は炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日経口投与において尿、糞便、血液も毒性影響はないと考えた。

表 34 Sebastian ら (1994) 試験期間中及び前後の尿中・血中成分

観察対象	対照期間	投与期間	サプリメント 投与 による変化	回復期間	サプリメント 停止後の変化
カルシウム (mg/日/60 kg)					
摂取量	652±188	652±188	—	652±188	—
糞便中の量	608±143	616±134	+8±73	592±138	-40±84
尿中の量	236±86	172±81	-64±19*	224±70	+56±26*
体内保持量	-180±124	-124±76	+56±76**	-148±96	-12±88
リン (mg/日/60 kg)					
摂取量	871±51	871±51	—	871±51	—
糞便中の量	419±92	431±87	±±46	400±82	-31±41**
尿中の量	657±59	601±60	-56±42*	657±58	+53±42*
体内保持量	-208±127	-161±92	+47±64**	-183±106	-22±43
カリウム (mg/日/60 kg)					
摂取量	59±2	139±30	—	59±2	—
糞便中の量	10±6	12±7	+2±3*	10±6	-2±2*
尿中の量	48±4	115±27	+66±26*	48±4	-67±26*
体内保持量	1±7	12±5	+11±4*	1±6	-11±5*
ナトリウム (mg/日/60 kg)					
摂取量	119±3	119±3	—	119±3	—
糞便中の量	4±3	5±4	+1±2	4±4	-1±4
尿中の量	106±10	106±14	+0±7	107±13	+1±6
体内保持量	13±8	12±7	-1±8	12±6	+0±7
ヒドロキシプロリン (mg/日)					
尿中排泄量	28.9±12.3	26.7±10.8	記載なし (P=0.05)	記載なし	記載なし
オステオカルシン(ng/mL)					
血清中濃度	5.5±2.77	6.1±2.82	+0.6±0.48*	5.7±2.38	-0.4±0.49**

* : P<0.001 ** : P<0.01

P=Student-Newman-Keuls 検定

b. 絶食中の炭酸水素カリウム摂取と骨吸収の関連調査 (女性) Grinspoon ら (1995) [130]

14人の女性(18~26歳、メトロポリタン生命保険表に定義されている理想体重 [131]の91~119%の体重)に炭酸水素カリウム(1日当たり200 mg/kg 体重²⁰)又は対照として塩化カリウム(1日当たり1.86 g/日²¹)を4日間摂取した。投与期間中は絶食し、十分な水と必須ビタミン及びミネラル(カルシウムを除く)の入った標準的なマルチビタミンを与えた。試験開始時及び試験終了時に24時間尿と血液を採取し、成分を分析した。

その結果を表35に示す。投与群と対照群の両方で、絶食前後の血清中炭酸水素イオン、オステオカルシン、PICP(プロコラーゲンC末端プロペプチド)の量の有意な変化が認められた。血清中の総カルシウム及びイオン化カルシウム、甲状腺ホルモンの量、尿中のカルシウム排泄量は、対照群では絶食前後に有意な変化が観察されたが、投与群では観察されなかった。ピリジノリン及びデオキシピリジノリンは、投与群、対照群のいずれも絶食前後での有意な変化が見られなかった。

この結果を受けて Grinspoon らは、対照群では血清中 pH と炭酸水素イオン、副甲状腺ホルモン濃度の減少、血清の総カルシウムと尿中カルシウム排泄の増加が観察されたことを踏まえて、対照群は代謝性アシドーシスを原因として尿中カルシウム排泄量が多くなり、カルシウムの摂取がないため骨を代謝してカルシウムを確保したと考察した。また、炭酸水素カリウムの摂取には血中 pH を維持する効果があり、その結果カルシウム排泄量が減少したとしている。Grinspoon らは、血清中のオステオカルシンと PICP の濃度を骨形成のマーカー、ピリジノンとデオキシピリジノンの24時間排泄量をクレアチニンの24時間排泄量で割った値を骨吸収の指標と考えており、両群ともに空腹時にオステオカルシンと PICP の量が低下した点から、骨形成量の減少は空腹によるものであり、炭酸水素カリウムなどの血中 pH を維持する物質の投与では止めることができず、別の要因が関係していると考察した。

指定等要請者は、炭酸水素カリウムの摂取には血中 pH を維持する効果があり、その結果カルシウム排泄量が減少したという Grinspoon らの考察を支持するとともに、本試験において、炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日を経口投与した場合に血液に有害とみなされる変化が認められなかったことから、200 mg/kg 体重/日の炭酸水素カリウムを経口投与しても血液への毒性影響はないと考えた。

表 35 Grinspoon ら (1995) 尿中・血中成分 [130]

観察対象	群	試験開始時	試験終了後	試験前後を比較した有意性	5日目の各群で比較した有意性
静脈血 pH	投与群	7.36±0.03	7.38±0.01	0.329	0.001
	対照群	7.37±0.03	7.33±0.03	0.033	—
血清中炭酸水素量 (mmol/L)	投与群	約 26	23.4±2.4	<0.05	<0.01
	対照群	27.0±32	17.3±2.6	<0.01	—

²⁰ 炭酸水素カリウムの価数が1、分子量が100.12、Grinspoon らの報告(1995) [130]における試験中の炭酸水素カリウムの投与量が2 mEq/kg 体重であることから算出。 $2 \text{ mEq} \times 1 \times 100.12 \div 200 \text{ mg/kg 体重/日}$ 。

²¹ 食品添加物公定書より塩化カリウムの分子量が74.55、価数が1、Grinspoon らの報告(1995) [130]における試験中の塩化カリウムの投与量が25 mEq/日であることから算出。 $25 \text{ mEq/日} \times 1 \times 74.55 \div 1.86 \text{ g/日}$ 。

血清中総カルシウム量 (mg/dL)	投与群	記載なし	記載なし	有意差なし	有意差なし
	対照群	9.1±0.1	9.4±0.2	<0.01	—
血清中イオン化カルシウム量 (mmol/L)	投与治療群	1.21±0.04	1.15±0.05	0.01	0.003
	対照群	1.20±0.03	1.23±0.03	0.02	—
血清中甲状腺ホルモン量 (pg/mL)	投与群	約 30	約 24	有意差なし	有意差なし
	対照群	32±17	16±10	<0.05	—
尿中カルシウム排泄量 (mg/日)	投与群	約 70	約 65	有意差なし	<0.05
	対照群	86±51	182±103	<0.05	—
血清中オステオカルシン (ng/mL)	投与群	9.1±3.4	5.5±4.2	<0.01	記載なし
	対照群	121±21	46±13	0.0001	—
血清中プロコラーゲン C 末端 プロペプチド量(ng/mL)	投与群	10.1±3.3	4.0±2.9	<0.01	記載なし
	対照群	133±22	47±19	<0.001	—
ピリジノリン(nmol /mmol クレアチニン)	投与群	83±74	77±81	0.902	0.3
	対照群	106±89	43±22	0.141	—
デオキシピリジノリン (nmol/mmol クレアチニン)	投与群	21±19	23±30	0.892	0.406
	対照群	29±25	13±8	0.188	—

有意性：Student の t 検定で導出

4. 一日摂取量の推計等

上記Ⅱ2「食品中での安定性」で述べたように、炭酸水素カリウムはぶどう果汁やぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じる。そこで本項目では、炭酸水素カリウムに加えて、ぶどう酒から摂取される二酸化炭素及びカリウムイオンについても検討を行った。

(1) 現在の炭酸水素カリウムの摂取量推計

添加物「炭酸水素カリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量に関する情報は見つけることができなかった。

(2) 使用基準策定後のぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの摂取量推計

イ 炭酸水素カリウムのぶどう酒中の残存量

本概要書において炭酸水素カリウムの使用基準案は、「炭酸水素カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。」としており、使用上限量は設定していない。

添加物「炭酸水素カリウム」をぶどう果汁又はぶどう酒に対して適正量使用した場合、炭酸水素カリウムは、ぶどう果汁又はぶどう酒中において、炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離する。添加物由来のカリウムイオンは、Ⅱ2「食品中での安定性」に記載したとおり、酒石酸水素イオンと反応し酒石酸水素カリウムとして沈降し、おり下げ・ろ過により除去される。

また、添加物由来の炭酸水素イオンは、Ⅱ2「食品中での安定性」に記載したとおり、ぶどう酒中で二酸化炭素と水になり、二酸化炭素はぶどう酒から揮散する [77] [78]。

したがって、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」をぶどう果汁又はぶどう酒に対して適正量使用した場合、ぶどう酒からの炭酸水素カリウムの摂取はないと考える。

ロ 全ての炭酸水素カリウムがぶどう酒に残存すると仮定した場合の推計

参考までに、炭酸水素カリウムのみを用いてぶどう酒を最大限除酸した場合に、添加した全ての炭酸水素カリウムがぶどう酒に残存することを仮定し、摂取量を推計すると、以下のとおりとなる。

山梨県のワイン製造マニュアルによると [9]、ぶどう酒には適量の酸が含まれているべきで、除酸が過度になりすぎると、リンゴ酸カルシウムや乳酸カルシウムができ酒質を損なうとされている。これを踏まえ、一般的にぶどう酒の除酸は最大でも 3.5 g/L 程度で行われている。また、炭酸水素カリウム 1g/L を添加した場合の実測の滴定酸度の減少は約 1.1 g/L である [81]。以上のことから、ぶどう酒を最大まで除酸する場合に必要な炭酸水素カリウムは実測値から換算して 3.18 g/L ($3.5 \text{ g/L} \div 1.1 \text{ g/L} \times 1 \text{ g/L}$) と考えられる。

① 我が国におけるぶどう酒摂取量

国税庁より発行されている平成 30 年の酒類販売（消費）数量 [132]によると、我が国において 1 年間で果実酒 352,046 kL、甘味果実酒 9,955 kL、合計 362,001 kL が販売、消費されている。ここでは、果実酒及び甘味果実酒がすべてぶどうを主原料として作られているものと仮定し、362,001 kL をぶどう酒の年間消費量として考える。

令和元年国民健康・栄養調査によると [133]、飲酒習慣のある者（週に 3 度以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上すると回答した者）の割合は、成人人口の 20.5 %である。国税庁より発行されている平成 30 年の酒類販売（消費）数量によると、成人人口は、104,013 千人と記載されている [132]。ぶどう酒が特定の集団で好んで摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、飲酒習慣のある者がすべてのぶどう酒を摂取したと仮定した場合、1 人当たりのぶどう酒推定摂取量は 46.5 mL/人/日 ($362,000 \text{ kL} \div (104,013 \text{ 千人} \times 20.5 \%) \div 365 \text{ 日} \doteq 46.5 \text{ mL/人/日}$) と推計される。

② ぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの摂取量推計

使用した炭酸水素カリウムがすべてぶどう酒中に残存した場合、ぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの推定一日摂取量は 0.15 g/人/日 ²²と推計される。

(3) 使用基準策定後の炭酸水素カリウムの摂取量推計

添加物「炭酸水素カリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量に関する情報は見つけることができなかった。また、使用基準策定後の炭酸水素カリウムの推定一日摂取量は、(2)イに記載したとおり、添加物由来として 0 mg/人/日 と推計される。

参考までにぶどう酒中の炭酸水素カリウムが仮にすべてそのままの状態に残存すると仮定すると、使用基準策定後のぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの推定一日摂取量は、(2)ロ②で求めた 0.15 g/人/日 を食品安全委員会が定める食品健康影響評価に用いる平均体重である 55.1 kg で割った [101]、 2.7 mg/kg 体重/日 となる。これは、炭酸水素カリウムの 3「ヒトにおける知見」で参考指標とした 44.5 mg/kg 体重/日 の約 6%²³に過ぎない。

(4) 炭酸水素カリウム由来の二酸化炭素及びカリウムの検討

(2)イに記載のとおり、ぶどう果汁及びぶどう酒に最大で 3.18 g/L の添加物「炭酸水素カリウム」を使用した場合、添加物炭酸水素カリウム由来で生成される二酸化炭素は 1.4 g/L 、カリウムイオンの量は 1.24 g/L となる（表 11）。

イ 二酸化炭素

二酸化炭素はぶどう酒中から揮散するが [77] [78]、ぶどう酒中に残存する二酸化炭素については、以下のように推計できる。まず、製造後間もないぶどう酒では 0.01~0.05%

²² $3.18 \text{ g/L} \times 46.5 \text{ mL/人/日} = 0.15 \text{ g/人/日}$

²³ $2.7 \text{ mg/kg 体重/日} \div 44.5 \text{ mg/kg 体重/日} \times 100 = 6.067\%$

の炭酸が含まれている [4] (二酸化炭酸として 0.071~0.355 g/L²⁴)。ぶどう酒製造でぶどう果汁のグルコースから発酵により生じる二酸化炭素量は、38.60~63.27 g/L と計算できる (表 11) ことから、二酸化炭素の大部分 (99.08~99.89%²⁵) は揮散しているといえる。指定等要請者は、①炭酸水素カリウム由来の二酸化炭素量 (1.4 g/L) は発酵により生じる二酸化炭素量と比較して無視できるほど小さく、②発酵により生じる二酸化炭素の大部分が揮散することを踏まえると、炭酸水素カリウム由来の二酸化炭素も大部分が揮散し、製造後間もないぶどう酒に残存する二酸化炭素量 (0.071~0.355 g/L) 以上に残存するとは考えづらいことから、添加物「炭酸水素カリウム」由来で生成される二酸化炭素は最大でもぶどう酒中に 0.355 g/L 程度しか残存しないと考えた。以上より、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の推定一日摂取量は 16.5 mg/人/日²⁶と推計される。これは、別紙(1)「食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。」に記載の炭酸飲料由来の二酸化炭素摂取量 428~474 mg/人/日と比較して 4%²⁷に満たない。

ロ カリウム

添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムの推定一日摂取量は、57.7 mg/人/日²⁸と推計される。この値は、別紙(1)「食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。」に記載した我が国における 1 人 1 日当たり平均摂取量 2,299 mg (調査人数：5,865 人) の 3%²⁹以下である [133]。また、この値を合算すると、2,357 mg /人/日³⁰となる。この値は、日本人の食事摂取基準 (2020 年版) のカリウム目標値である 3,510 mg/人/日よりも小さい [134]。

(5) 摂取量推計まとめ

使用基準策定後の添加物「炭酸水素カリウム」の推定一日摂取量は、ぶどう果汁又はぶどう酒に対して適正量使用した場合、炭酸水素イオン及びカリウムイオンに完全に解離するため、0 mg/人/日と推計される。仮に全量残存したとしても、炭酸水素カリウムの 3「ヒトにおける知見」で参考指標とした 44.5 mg/kg 体重/日の約 6%である。

更に、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」から発生する二酸化炭素及びカリウムイオンについて検討した。その結果、二酸化炭素については、そのほとんどが揮散し通常のぶ

²⁴ 炭酸 ($\text{H}_2\text{CO}_3=62.03$)、0.01~0.05 % (w/v) とすると、二酸化炭素 ($\text{CO}_2=44.01$) として $0.1\sim0.5 \text{ g/L} \times 44.01/62.03 = 0.071\sim0.355 \text{ g/L}$

²⁵ $38.60\sim63.27 \text{ g/L} - 0.071\sim0.355 \text{ g/L} = 38.245\sim63.199 \text{ g/L}$ 、 $38.245/38.60 \times 100\sim63.199/63.27 \times 100 = 99.08\%\sim99.89\%$

²⁶ $0.355 \text{ g/L} \times 46.5 \text{ mL/人/日} = 16.507 \text{ mg/人/日}$ ²⁷ $16.5 \text{ mg/人/日} \div 428\sim474 \text{ mg/人/日} \times 100 = 3.48\sim3.86\%$

²⁷ $16.5 \text{ mg/人/日} \div 428\sim474 \text{ mg/人/日} \times 100 = 3.48\sim3.86\%$

²⁸ $1.24 \text{ g/L} \times 46.5 \text{ mL/人/日} = 57.7 \text{ mg/人/日}$

²⁹ $57.7 \text{ mg/人/日} \div 2,299 \text{ mg/人/日} \times 100 = 2.5\%$

³⁰ $2,299 \text{ mg/人/日} + 57.7 \text{ mg/人/日} = 2,357 \text{ mg/人/日}$

どう酒と同等であると考えられ、炭酸飲料由来の二酸化炭素量と比べ無視できる程小さいと考えられた。また、カリウムについては、添加物「炭酸水素カリウム」由来の推定一日摂取量が日本人の一人一日平均摂取量の3%以下であり、この値を合算しても、食事基準摂取量のカリウム目標値よりも小さかった。

以上のことから指定等要請者は、炭酸水素カリウムについて安全性に懸念はないと考えた。

IV. 海外添加物取り扱い社

1. POTASSIUM BICARBONATE [135]
 - ・ LAFFORT , Great fermentations, Spanish

2. Potassium Bicarbonate [136]
 - ・ Intra Laboratories, Unit 5 & 8 Devonshire Meadows, Broadley Park Road, Plymouth, PL6 7EZ

3. Potassium Bicarbonate USP Food Grade Crystalline Powder [137]
 - ・ CAPE CRYSTAL BRANDS, US

4. Kalinat Erbslöh [138]
 - ・ BROUWLAND, Korpelsesteenweg 86, 3581 Beverlo, Belgium

5. Bicarbonate of potassium [139]
 - ・ Emporio enologico Albese, Strada Porini, 1/b 12050 Guarene

V. 引用文献一覧

1. Dharmadhikari M. Chemical Deacidification of Musts and Wines. OHIO GRAPE-WINE SHORT COURSE, 2001. 1-10
2. ワイン学編集委員会：ワイン学. 1991 ; 86-7
3. Robinson J: Deacidification, The Oxford Companion to WINE. 1993 ; 345.
4. 日本醸造協会：醸造物の成分. 1999 ; 294-9, 306-7, 344-5
5. 日本醸造協会：新版・醸造成分一覧表. 1977 ; 279-283, 292-3, 298-303
6. Stanka H , Ana M , Pavica T , Sulejman R , Sandi O: Reduction in Acidity by Chemical and Microbiological Methods and Their Effect on Moslavac Wine Quality. Food Technol. Biotechnol, 2003. ; 41 (3) : 231-6
7. OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): INTERNATIONAL OENOLOGICAL CODEX Potassium Hydrogen Carbonate, 2000
8. EU (European Union); COMMISSION DELEGATED REGULATION (EC) No 2019/934 of 12 March 2019. Official Journal of the European Union 2019 ; L 149/1
9. 山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会：山梨県ワイン製造マニュアル. 2016 ; 34-5, 40-1, 48, 99-106, 189
10. EU (European Union): COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 203/2012 of 8 March 2012 amending Regulation (EC) No 889/2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007, as regards detailed rules on organic wine. Official Journal of the European Union 2012; L71/42
11. 日本医薬品添加剤協会：炭酸水素カリウム
<http://www.jpec.gr.jp/detail=normal&date=safetydata/ta/data9.html> (アクセス日：2020/11/13)
12. 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭：化学大辞典. 1989 ; 1370
13. Pub Chem: Potassium bicarbonate. National Center for Biotechnology Information.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/516893#section=Information-Sources> (アクセス日：2020/7/27).
14. EU(European Union): COUNCIL REGULATION (EEC) No 1678/77 of 19 July 1977 supplementing Regulation (EEC) No 816/70 by introducing new provisions relating to oenological practices and processes. Official Journal of the European Communities 1977; L187/10.
15. Yves RENOUIL et al: Dictionnaire du Vin Edition SEZAME. 1988
16. CODEX: Food Additive Details - Potassium hydrogen carbonate (501(ii)). GSFA Online
<http://www.fao.org/gsfaonline/additives/details.html?id=200> (アクセス日：2019/6/6)
17. CODEX: Food Category Details - Grape wines (14.2.3). Codex alimentarius
www.fao.org/gsfaonline/foods/details.html?id=256 (アクセス日：2021/2/19)
18. EU (European Union): REGULATION (EU) No 1308/2013 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Official Journal of the European Union. L347/671
19. OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): Resolution : Chemical de-acidification(6/79 wine), De-acidification(6/79 wine), Chemicalde-acidification(6/79 must), De-acidification(Oeno 442-2012 must) <http://www.oiv.int/en/search/6--47--79/page/1> (アクセス日：2020/9/30)

20. EC (European Commission): Regulation (EC) No. 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food Additives. Official Journal of the European Union 2008
21. EU(European Union): COMMISSION REGULATION (EU) 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.
22. EU (European Union): Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union 2012; L83/1
23. EU (European Union): DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Communities 2002; L183/51
24. FDA (Food and Drug Administration): CFR - Code of Federal Regulations Title 21- § 184.1613 Potassium bicarbonate.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1613> (アクセス日 : 2020/07/22)
25. National academy press: Food Chemicals Codex, 3d Ed. 1981: 239-40, 278-80, 464-6, 512-3, 515-9
26. FDA (Food and Drug Administration): e-CFR Title 21: Food and Drugs PART 170—FOOD ADDITIVES https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=dc90dd66173ca24659370d6fd2425ee2&mc=true&node=se21.3.170_13&rgn=div8 (アクセス日 : 2020/9/7)
27. FDA (Food and Drug Administration): Electronic Code of Federal Regulations (CFR Title 27: Alcohol, Tobacco Products and Firearms Part 24—Wine) https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3fc47057afdcbdea7dea6a454a05b9b&mc=true&node=se27.1.24_1246&rgn=div8 (アクセス日 : 2020/9/7)
28. FSANZ (Food Standard Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 18 – Processing aids <https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00710> (アクセス日 : 2020/9/7)
29. FSANZ (Food Standard Australia New Zealand): STANDARD 4.5.1 WINE PRODUCTION REQUIREMENTS <https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202> (アクセス日 : 2020/9/07)
30. 厚生労働省：第9版食品添加物公定書。2018；1-5, 11-13, 54-62, 84-7, 97-9, 461-2, 665-8, 748-50
31. ECHA (European Chemicals Agency): Potassium hydrogencarbonate <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/2/1> (アクセス日 : 2020/9/30)
32. ECHA (European Chemicals Agency): Potassium carbonate-Basic toxicokinetics <https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15221/7/2/2> (アクセス日 : 2020/9/30)

33. JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): SPECIFICATIONS FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION : SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS, AND BASES. World Health Organ Tech Rep Ser 339, 1965.
34. JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES
35. JECFA (Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). potassium carbonate <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2711> (アクセス日 : 2020/8/12)
36. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to carbonate and bicarbonate salts of sodium and potassium and maintenance of normal bone (ID 331, 1402) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011; 9(7): 2301
37. EC (European Commission): REGULATION (EC) No 1924/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Official Journal of the European Union 2006; L404/9
38. EFSA (European Food Safety Authority): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance potassium hydrogen carbonate. EFSA Journal 2012; 10(1):2524
39. EFSA (European Food Safety Authority): Dietary reference values for potassium. EFSA Journal 2016; 14(10):4592
40. Aburto N, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio F: Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ, 2013; 346
41. Kieneker L, Gansevoort R, Mukamal K, Boer R, Navis G, Bakker S, et al: Urinary Potassium Excretion and Risk of Developing Hypertension_ GThe Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. 2014
42. Larsson S, Orsini N, Wolk A: Dietary Potassium Intake and Risk of Stroke_ A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. 2011
43. Vinceti M et al. Meta-Analysis of Potassium Intake and the Risk of Stroke. 2016
44. FDA(Food and Drug Administration): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CARBONATES AND BICARBONATES AS FOOD INGREDIENTS. 1975
45. Hagege J, Gabe M, Richet G: Increase in the number of kidney intercalary cells in rats given an overload of alkaline bicarbonate. 1968; 267: 1611-1613
46. 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果"potassium bicarbonate" "risk assessment".-page 1 (FSANZ) 2020
47. 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果"potassium bicarbonate" "risk assessment"-page 2 (FSANZ) 2020
48. 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果"Safety assessment" "potassium hydrogen carbonate". (FSANZ) 2020

49. FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Principles and Practices of Dietary Exposure Assessment for Food Regulatory Purposes. 2009
50. 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果"potassium carbonate" "risk assessment" -page 1 (FSANZ) 2020
51. 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果"potassium carbonate" "risk assessment" -page 2(FSANZ) 2020
52. 食品安全委員会. 食品安全総合情報システム 評価書一覧 添加物. (オンライン)
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=000>(アクセス日: 2019/4/25)
53. 食品安全委員会. 添加物評価書、硫酸カリウム. 2013
54. 食品安全委員会. 食品安全委員会, 添加物評価書、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. 2017
55. 食品安全委員会. 添加物評価書「L-酒石酸カリウム・メタ酒石酸」. 2020
56. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel members. Safety Assessment of Simple Carbonate Salts as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review, 2016
57. Lina BA, Hollanders VM, Kuijpers MH. The role of alkalizing and neutral potassium salts in urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis, 1994; 15(3): 523-537
58. Lina, B. A. R. and Kuijpers M. H. M. . Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH₄Cl, KHCO₃, or KCl. . Food and Chemical Toxicology. 2004; 42:135-153
59. ECHA. Potassium carbonate_Skin irritation / corrosion. (オンライン)
<https://echa.europa.eu/lt/registration-dossier/-/registered-dossier/15221/7/4/2#>(アクセス日: 2020/08/03)
60. Quang Q. Bui Charles R. Clark. A subacute inhalation exposure evaluation of a scrubbing solution used in petroleum refineries. 1998: 54: 49-62
61. Quang Q. Bui Charles R. Clark Donald G. Stump Charles E. Ulrich Mark D. Developmental toxicity evaluation of a scrubbing solution used in petroleum refineries. 1998: 53: 211-222
62. JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives):POTASSIUM HYDROGEN CARBONATE . (オンライン)
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-338.pdf(アクセス日: 2020/12/14)
63. FCC Online. Potassium Bicarbonate. (オンライン) 2020 年. [publications.usp.org/#article/1/GUID-B549111B-F757-4779-9B1C-500FFEA56C4E/78703/toc](https://www.fda.gov/oc/ohrt/publications.usp.org/#article/1/GUID-B549111B-F757-4779-9B1C-500FFEA56C4E/78703/toc) (アクセス日: 2020/11/30)
64. JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): COMBINED COMPENDIUM OF FOOD ADDITIVE SPECIFICATIONS Volume 4. 2006
65. JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): SODIUM HYDROGEN CARBONATE . (オンライン)
http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-407.pdf(アクセス日: 2020/12/14)
66. 穂山 浩 *et al.* 第9版食品添加物公定書解説書. 廣川書店, 2019: D-1451-1454

67. Hachiro HiranoMakoto KusakaMinako OkamuraYasunori Yamaguchi. 多孔質炭酸カリウム及びその製造方法. (オンライン) 2001 年. <https://patents.google.com/patent/JP2003192337A/ja> (アクセス日: 2020/9/08)
68. OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin):INTERNATIONAL OENOLOGICAL CODEX Arsenic, 2003
69. EU(EUROPEAN UNION). REGULATION (EU) 2017/852 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 17 May 2017 on mercury, and repealing Regulation (EC) No 1102/2008. Official Journal of the European Union 2017; L137/1
70. JECFA. Potassium carbonate. (オンライン) 2002 年. http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/additive-333-m1.pdf (アクセス日: 2020/12/08)
71. Laffor. POTASSIUM BICARBONATE Safety Data Sheet . (オンライン) 2017 年 12 月 21 日. https://laffort.com/wp-content/uploads/FDS/FDS_EN_Potassium_Bicarbonate_Laffort.pdf(アクセス日: 2020/9/11)
72. 日本食品分析センター. 日本食品分析センター炭酸水素カリウム報告書. 2020
73. M. Stephen LajoieRobin C. Sargent. US5552084A -FREE-FLOWING POTASSIUM BCARBONATE COMPOSITON. 1995: Patent Number 5,552,084
74. 編集委員会. 岩波理化学辞典 第 5 版. 岩波書店, 1998: 274,714
75. 国税庁. 国税庁所定分析法. 2007: 25-30
76. 中西 載 慶・横塚 弘毅. イオンメーターによるワイン中のカリウムの定量. Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi, 1986: 33: 210-212
77. Gérard Liger-Belair. The Physics and Chemistry behind the Bubbling Properties of Champagne and Sparkling Wines: A State-of-the-Art Review. J. Agric. Food Chem, 2005: 53: 2788-2802
78. NOMACORC. Technical Letter 06. (オンライン) <http://www.infovin.net/doc/nomacorrc/NomacorrcTechnicalletter6EN.pdf> (アクセス日: 2020/11/10)
79. 横浜市衛生研究所. ワインの中の白い結晶. (オンライン) 2007 年. <http://www.city.yokohama.lg.jp/kenko/eiken/food-inf/jirei/jirei-wine.html>(アクセス日: 2019/11/11)
80. 横浜市健康福祉局衛生研究所理化学検査研究課. 苦情事例集 ワイン中の異物. (オンライン) 2019 年 3 月 4 日. <https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/kenko-iryoo/eiken/eiseijoho/kujo/ibutsu/wine-ishi.html> (アクセス日: 2020/11/9)
81. Grapegrower&Winemaker. The tricks and traps of deacidification. (オンライン) 2017 年. https://www.awri.com.au/industry_support/winemaking_resources/frequently_asked_questions/deacidification/(アクセス日: 2019/5/14)
82. Zoecklein, B.W., Fugelsang, K.C., Gump, B.H., Nury. F.S. Wine analysis and production. The Chapman & Hall Enology Library. International Thompson Publishing, 1995: 84-85,229-230
83. SteinerT. Acid Reduction Techniques in Must and Wine. (オンライン) https://ohiograpeweb.cfaes.ohio-state.edu/sites/grapeweb/files/imce/pdf_wine/2.%20Acid%20reduction%20in%20must%20and%20wine.pdf (アクセス日: 2020/9/29)

84. Boulton, R.B.; Singleton, V.L.; Bisson, L.F.; Kunkel, R.E. . Principles and practices of winemaking. . New York: Chapman & Hall, 1996 : 521-253.
85. 文部科学省. 日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) . (オンライン) 2015: (16), 1-3
86. (+)-酒石酸水素ナトリウム一水和物安全データシート. (オンライン) 2017 年 06 月 07 日. <http://www.kokusen-chem.co.jp/sds/D007330-1.pdf>(アクセス日: 2020/12/16)
87. ChemicalBook. Potassium bicarbonate. (オンライン) 2017 年. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3260704.htm(アクセス日: 2021/1/25)
88. 独立行政法人酒類総合研究所. 付録 1 .炭酸水素イオン存在比, 2021.
89. Berg, H.W. e Keefer, R.M. Analytical determination of tartrate stability in wine.I. Potassium bitartrate. American Journal Of Enology and Viticulture, 1958: 9 (4): 127-134 ,.
90. Fabienne Quentin, Dominique Eladari, Sebastian Frische, Michèle Cambillau, Søren Nielsen, Seth L Alper, Michel Paillard, Régine Chambrey. Regulation of the Cl⁻/HCO₃⁻ Exchanger AE2 in Rat Thick Ascending Limb of Henle's Loop in Response to Changes in Acid-Base and Sodium Balance. J Am Soc Nephrol, 2004; 15: 2988-2997
91. 日本チャールス・リバー株式会社. Crlj:WI 【Wistar ラット長期モニタリングデータ】. 日本チャールス・リバー株式会社, 2009: 1-13, 8
92. He FJ, Marciniak M, Carney C, Markandu ND, Anand V, Fraser WD, Dalton RN, Kaski JC, MacGregor GA. Effects of potassium chloride and potassium bicarbonate on endothelial function, cardiovascular risk factors, and bone turnover in mild hypertensives. Hypertension. Mar, 2010; 55(3): 681-8
93. 独立行政法人酒類総合研究所. 体内動態試験検索結果 炭酸水素カリウム (PubMed) , 2021
94. TULANE UNIVERSITY. Calcium, Magnesium & Na Bicarbonate. (オンライン) 2009 年 10 月 17 日. <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antacids> (アクセス日: 2018/11/08)
95. MSD Manual. MSD マニュアル家庭版ーガス. (オンライン) 2018 年 05 月. <https://www.msmanuals.com/ja-jp/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/03-%E6%B6%88%E5%8C%96%E5%99%A8%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E6%B6%88%E5%8C%96%E5%99%A8%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97%E3%81%AE%E7%97%87%E7%8A%B6/%E3%82%AC%E3%82%B9#>(アクセス日: 2021/02/01)
96. Kourosh Kalantar-Zadeh, Kyle J Berean, Rebecca E Burgell , Jane G Muir , Peter R Gibson. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019: 733-747
97. BIOCHEMISTRY . Hydrogen ion homeostasis and blood gases. Basicmedical Key. (オンライン) WordPress theme by UFO themes, 2019 年 4 月 3 日. <https://basicmedicalkey.com/hydrogen-ion-homeostasis-and-blood-gases/>(アクセス日: 2021/02/24)
98. 市川厚 監修、福岡 伸一 監訳. マッキー 生化学 (第 3 版) ー分子から解き明かす生命. (株) 化学同人, 2003: 72-77
99. 坂井 建雄、岡田 隆夫. 解剖生理学. 医学書院, 2019: 79-89, 258-259

100. 太田次郎、石原勝. 人の生物学. 東京 : 朝倉書店, 1993: 33
101. 食品安全委員会. 食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について. 2014年3月31日
102. 独立行政法人酒類総合研究所. カリウムイオン体内動態試験検索(PubMed) , 2020
103. 独立行政法人酒類総合研究所. 体内動態検索結果 炭酸カリウム (Pubmed) , 2020
104. OECD:Organisation for Economic Co-operation and Development. SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM - potassium chloride. 2001
105. OECD:Organisation for Economic Co-operation and Development. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 22 - Bicarbonate special. 2006
106. ECHA. Potassium hydrogencarbonate—Acute Toxicity: oral. (オンライン) 1984年.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/3/2> (アクセス日: 2020年9月14日.)
107. OECD. OECD テストガイドライン 401. (オンライン) <http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html> (アクセス日: 2020/9/14)
108. ECHA. Potassium carbonate—Acute Toxicity: oral. (オンライン) 1984年.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15221/7/3/2> (アクセス日: 2020/9/14)
109. Range-Finding Toxicity Data: List VII. Henry F. Smyth Jr. Ph.D., Charles P. Carpenter Ph.D., Carrol S. Weil, Urbano C. Pozzani, Jean A. Striegel & Judith S. Nycum. American Industrial Hygiene Association Journal, 1969: 470-476.
110. WHO. IARC Scientific Publication No. 147. 1999: 1-14
111. 日本毒性学会教育委員会. トキシコロジー第3版. 朝倉書店, 2020 : 221
112. FDA(Food and Drug Administration): Mutagenicity Evaluation of FDA 75-90 Potassium Bicarbonate. 1977: 1-20
113. FDA(Food and Drug Administration): MUTAGENIC EVALUATION OF COMPOUND FDA 73-76 000584087 POTASSIUM CARBONATE. 1975: 1-14
114. M. ISHIDATE, JR, T. SOFUNI, K. YOSHIKAWA, M. HAYASHI, T. NOHMI, M. SAWADA and A. MATSUOKA. PRIMARY MUTAGENICITY SCREENING OF FOOD ADDITIVES CURRENTLY USED IN JAPAN. 1984: 623-636
115. ECHA. Potassium hydrogencarbonate - Genetic toxicity: in vitro. (オンライン) 1984年.
<https://echa.europa.eu/cs/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/7/2>.
116. OECD. OECD test guideline No.471:Bacterial Reverse Mutation Test. 2020 (アクセス日: 2020/1/20)
117. 独立行政法人酒類総合研究所. 毒性試験検索結果 炭酸カリウム (PubMed) , 2021
118. 独立行政法人酒類総合研究所. 生殖毒性知見検索結果 炭酸水素カリウム (PubMed) , 2021
119. FDA(Food and Drug Administration):Teratologic Evaluation of FDA 73-76 (Potassium Carbonate) in Mice and Rats. 1975: 2-34
120. OECD. OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS TG414 - Prenatal developmental toxicity study. (オンライン) 2018年6月25日. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en(アクセス日: 2021/1/29)

121. 独立行政法人酒類総合研究所. 炭酸水素カリウム出生前発生毒性知見検索結果 (PubMed), 2021
122. ECHA. Potassium hydrogencarbonate—Skin sensitisation. (オンライン) 1993 年.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/5/2>(アクセス日: 2021/1/29)
123. OECD. OECD guideline for testing of chemicals 406 - skin sensitisation -. (オンライン) 1992 年 7 月 17 日. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070660-en.pdf?expires=1611727848&id=id&accname=guest&checksum=527A5374EF6F4C1CB3F6F691A7F50E9B>(アクセス日: 2021/1/29)
124. ECHA. Potassium carbonate—Skin sensitisation. (オンライン) 1993 年.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15221/7/5/2>. (アクセス日: 2021/1/27/)
125. FDA(Food and Drug Administration): Pesticide assessment guidelines subdivision F hazard evaluation : Human and domestic animals. 1984: 59-60
126. 独立行政法人酒類総合研究所: 一般薬理試験検索結果 炭酸水素カリウム (PubMed), 2021
127. 独立行政法人酒類総合研究所: ヒト知見検索結果 炭酸水素カリウム (PubMed) , 2020
128. 田口茂正 清水敬樹 横手龍 五木田昌士 勅使河原勝伸 関井肇 清田和也. 炭酸カリウム服用による Abdominal Compartment Syndrome と全小腸壊死に至った一例. 2007: 188-195
129. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. :The New England Journal of Medicine, 1994: 330: 1776-1781
130. Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, Coggins C, Klibanski A. The Journal of Clinical Endocrinology & Metablism. 1995: 80: 3628-3633
131. Assessment Psychology Online. MetLife Height-Weight Tables. (オンライン) Assessment Psychology Online - All about psychological assessment, testing, and practice management, 1983 年.
<http://www.assessmentpsychology.com/metlife.htm>(アクセス日: 2020/9/14)
132. 国税庁. 国税庁平成 30 年度分酒類販売 (消費) 数量等の状況表. (オンライン) 2018 年.
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> (アクセス日: 2020/10/30)
133. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省, 2021 : 68,211
134. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) . 2019 年 12 月 : 273-275
135. LAFFORT l'oenologie par nature. POTASSIUM BICARBONATE - LAFFORT. (オンライン) LAFFORT l'oenologie par nature. <https://laffort.com/en/products/bicarbonat-de-potassium/>(アクセス日: 2020/8/13)
136. Intra Laboratories. Potassium Bicarbonate. (オンライン) Intra Laboratories.
<https://www.intralabs.co.uk/potassium-bicarbonate.html>(アクセス日: 2020/8/13)
137. CAPE CRYSTAL BRANDS. Potassium Bicarbonate USP Food Grade Crystalline Powder - Kosher - Non - Cape Crystal Brands. (オンライン) CAPE CRYSTAL BRANDS.
<https://www.capecrystalbrands.com/products/potassium-bicarbonate-usp-food-grade-crystalline-powder-kosher-non-gmo?variant=43509069893> (アクセス日: 2020/8/13)

138. BROUWLAND. kalinat Erbslöh 1 kg • Brouwland. (オンライン) BROUWLAND.
<https://www.brouwland.com/en/our-products/winemaking/acids-enzymes-deacidifiers/deacidifiers/d/kalinat-erbsl-h-1-kg> (アクセス日: 2020/8/13)
139. Emporio Enologico Albese srl. Bicarbonate of potassium box 1 Kg. (オンライン) Emporio enologico Albese. <https://www.emporioenologico.com/en/catalogue/enologic-products/chemist-product/bicarbonato-di-potassio-conf-1-kg-545.html> (アクセス日: 2020/9/17)
140. 一色賢司、豊田正武、西島基弘. 食品の安全性評価と確認. 東京 : サイエンスフォーラム, 2003: 59

炭酸水素イオンの安定性・体内動態を踏まえ、本品目が「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかな場合」に該当することを指針に従い説明

(1) 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒中において炭酸水素イオンとカリウムイオン完全に解離し、その炭酸水素イオンは、水素イオンと反応して炭酸 (H_2CO_3) となった後、二酸化炭素 (CO_2) 及び水 (H_2O) を生成することが知られている [1]。ぶどう酒の条件下 (pH 3.0~4.0) では、炭酸 (H_2CO_3) は、水素イオンと炭酸水素イオンに解離するのではなく、二酸化炭素と水となる [2][3]。

また、ヒトの胃内 (pH 1) の条件下では、概要書Ⅱ 2 「食品中での安定性」の図 2 に示したとおり、炭酸水素イオン又は炭酸は、更に二酸化炭素と水へ反応が進みやすい。pH 1 における炭酸の存在比は、炭酸水素イオン 0.0004%、二酸化炭素 99.9996%である [4]。

二酸化炭素は、ぶどう酒の製造工程で酵母のグルコース代謝発酵としてエチルアルコールとともに生成することが知られており、グルコース 100 g からエチルアルコール 51.14 g、二酸化炭素 48.86 g が生成する [5]。生成した二酸化炭素の大部分は大気中に揮散するものの、醸造直後では、二酸化炭素が炭酸の形でぶどう酒中に 0.01~0.05% 溶存する [6]。この炭酸は、酵母による発酵ガスの残りとして、乳酸菌のマロラクティック発酵によるリンゴ酸の脱炭酸によるものである [6]。

また、日本人一人一日当たりの炭酸飲料の平均摂取量は、(独) 国立健康・栄養研究所による平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査報告によると [7]、ノンアルコール飲料として 11.820 g/人/日、アルコール飲料として 72.456 g/人/日である (下表)。これらの飲料に含まれる一般的な GV^1 [8] から二酸化炭素摂取量を推計すると、下表のとおりとなる。日本人一人一日当たりの二酸化炭素摂取量は、ノンアルコール飲料で 73~76 mg/人/日、アルコール飲料で 355~398 mg/人/日、合算すると 428~474 mg/人/日である²。

なお、下表は、「せつ氏 20 度の時におけるガス圧が 49kpa (キロパスカル) 以上の炭酸ガスを含有する酒類」という発泡性を有する酒類の基準を準用したのとなっており、本規準に満たない清酒やぶどう酒等の酒類は除外されている [9]。この基準によると、二酸化炭素の含有量が少ない飲料が推計に加えられていないこととなるが、下記 (3) において行った、添加物「炭酸水素カリウム」との摂取量比較をする観点からは保守的な推計になるため、安全性の議論に特段の問題は生じないと指定等要請者は考えた。

¹ Gas Volume : ガスボリューム。飲料中の二酸化炭素の含有量を表す単位であり、標準状態において、1 L の液体に 1 L の炭酸ガスが溶けている場合を 1 GV という。

² 推計した炭酸飲料は、(独) 国立健康・栄養研究所による平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査報告に記載がある一部の飲料であるため、実際にはこれ以上の二酸化炭素を摂取していると考えられる。

表 日本人一人一日当たりの炭酸飲料由来の二酸化炭素摂取量

	炭酸飲料名	炭酸飲料摂取量 (g/人/日) [7]	二酸化炭素含有量		二酸化炭素 摂取量 (mg/人/日) ⁴
			(GV) [8]	(g/L) ³	
ノンアルコール飲料	炭酸飲料果実色（無果汁）	3.373	1.9～2.0	3.7～3.9	12～13
	コーラ	4.162	3.7～3.8	7.3～7.5	30～31
	サイダー	4.285			31～32
	小計	11.820	—	—	73～76
アルコール飲料※	淡色ビール	50.391	2.5～2.8	4.9～5.5	247～277
	黒ビール	0.187			1
	スタウトビール	0.616			3
	発泡酒	21.262			104～117
	小計	72.456	—	—	355～398
合計	84.276	—	—	428～474	

（独）国立健康・栄養研究所による平成22年度食品摂取頻度・摂取量調査報告 [7] に記載のある飲料のうち、発泡性を有する酒類の基準を準用した「せつ氏20度の時におけるガス圧が49kpa（キロパスカル）以上の炭酸ガスを含有するもの」に該当する飲料 [9] を推計の対象とした。

次に、カリウムイオンについては、野菜や果物に多く含まれ [10]、ぶどう酒には通常0.1～1.8 g/L、ぶどう果汁には3～5 g/Lが含まれている [6]。令和元年国民健康・栄養調査報告によると、一人一日当たり平均2,299 mg（調査人数：5,865人）のカリウムを摂取している [11]。また、カリウムイオンは、細胞内液（体重の40%）の主要な陽イオンであり、157 mEq/L（157 mEq/L×39.1÷1000=6.14 g/L）含まれている [14]。食品健康影響評価に用いる平均体重である55.1 kg [12]を用いると、人体のカリウムイオン含有量は、135.33 g（55.1 kg×0.4×6.14 g/L）となる。

以上より、添加物「炭酸水素カリウム」は、容易に食品内又は消化管内で分解して日本人が日常的に摂取している二酸化炭素及びカリウムイオンとなることから、「容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること」に該当する。

(2) 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。

⁴ 二酸化炭素摂取量は、炭酸飲料の密度を1 kg/Lと仮定し、以下により計算。

二酸化炭素摂取量 (mg/人/日) = 炭酸飲料摂取量 (g/人/日) × 二酸化炭素含有量 (g/L)

³ 二酸化炭素含有量 (g/L) = 二酸化炭素含有量 (GV) × 44.01 g/22.4 L（二酸化炭素のモル質量/標準状態の気体の体積）

概要書Ⅱ 2「食品中での安定性」の図 2 のイオン型存在比を踏まえると、添加物「炭酸水素カリウム」は、上記(1)で記載したとおり、ぶどう酒中 (pH 3.0~4.0 [13]) では、最終的に二酸化炭素及びカリウムイオンとなる。また、ヒトの胃内 (pH 1 [14]) の条件では、炭酸水素イオン又は炭酸は、更に二酸化炭素と水へ反応が進みやすい。

(3) 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

添加物「炭酸水素カリウム」をぶどう酒に対して適正量⁵使用した場合、炭酸水素イオンとカリウムイオンに完全に解離するため、ぶどう酒中では炭酸水素カリウムとして存在しない。添加物由来の炭酸水素イオンは、プロトンと反応し、炭酸となった後に二酸化炭素と水を生成する。また、添加物由来のカリウムイオンは、酒石酸水素イオンと反応し酒石酸水素カリウムとして沈降し、製造工程中のおり下げ・ろ過により除去される。

添加物「炭酸水素カリウム」から生成される二酸化炭素については、概要書Ⅱ 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」の表 11 に示したとおり、最大でも 1.4 g/L である。これは、概要書Ⅲ 4「一日摂取量の推計等」(4)に記載したとおり、ぶどう酒の製造工程で発生する二酸化炭素量である 38.60~63.27 g/L の 2.21~3.63%であり、また炭酸飲料由来の二酸化炭素摂取量の 4%⁶に満たない。なお、二酸化炭素は、通常消化管内で 6~12%存在し、げっぷや放屁によって排出されるものである [15][16]。

また、ぶどう酒中のカリウムイオンについては、概要書Ⅱ 1「食品添加物としての有効性及び同種の添加物との効果の比較」の表 11 に示したとおり、最大で 3.04 g/L⁷となる。これは、ぶどう果汁中のカリウムイオン含有量 (3~5 g/L) の範囲内である [6]。また、概要書Ⅲ 4「一日摂取量の推計等」(4)に記載したとおり、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムの推定一日摂取量である 57.7 mg/人/日は、我が国における 1 人 1 日当たり平均摂取量 2,299 mg (調査人数 : 5,865 人) [11] の 3%以下⁸である。

以上のとおり、ぶどう酒に対して添加物「炭酸水素カリウム」を適正量使用した場合、添加物「炭酸水素カリウム」は、食品内又は消化管内で分解して日本人が日常的に摂取している二酸化炭素とカリウムイオンとなり、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素とカリウムイオンの摂取量は現在の平均摂取量と比べて少ないことから、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」が他の栄養成分の吸収を阻害することはないと考えた。

(4) 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄され

⁵ 添加物「炭酸水素カリウム」を用いてぶどう酒を除酸する場合、必要な添加物「炭酸水素カリウム」は実測値から換算して最大でも 3.18 g/L と考えられる (概要書Ⅱ 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」を参照)。

⁶ 16.5 mg/人/日 ÷ 428~474 mg/人/日 × 100 = 3.48~3.86%

⁷ ぶどう酒中のカリウムイオン 1.8 g/L [6] + 添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオン 1.24 g/L = 3.04 g/L

⁸ 57.7 mg/人/日 ÷ 2,299 mg /人/日 × 100 = 2.5%

ないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織内に蓄積しないこと。

上記(1)に記載したとおり、添加物「炭酸水素カリウム」は、ぶどう酒中で炭酸水素イオンとカリウムイオンに完全に解離して存在することから、未加水分解物又は部分加水分解物の物質は存在しない。ぶどう酒の条件下（pH 3.0～4.0）では、生成した炭酸水素イオンは、プロトンと反応し、二酸化炭素と水を生成する。また、ヒトの胃内（pH 1）の条件下では、炭酸水素イオン又は炭酸は、更に二酸化炭素と水へ反応が進みやすい。

炭酸水素イオンは生体内で通常生成し、恒常性が維持されているものであるため、安全性の観点から懸念となるものではない [17]。すなわち、炭酸水素イオンは、人体において血液の重要な緩衝作用を担っており、正常な血液では、炭酸水素イオン濃度が 24 mmol/L、動脈血の二酸化炭素分圧は 40 mmHg となっている [14]。炭酸水素イオン及び二酸化炭素は、それぞれ腎臓による腎性代謝と肺による呼吸代謝によって恒常性が保たれているのである [14]。

また、カリウムイオンは、人体の細胞内液の主要な陽イオンであり、内部環境を一定に保つための器官のはたらきの調節を受けて恒常性が保たれている [14]。

以上のことから、添加物「炭酸水素カリウム」の未加水分解物又は部分加水分解物はぶどう酒及び生体内に存在せず、更に炭酸水素イオン及びカリウムイオンとも人体で恒常性が保たれているため、生体内蓄積は起こらない。

(5) 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

上記(1)に記載したとおり、添加物「炭酸水素カリウム」はぶどう酒に残存しない。また、添加物「炭酸水素カリウム」から生じる二酸化炭素及びカリウムイオンは食品常在成分であり、ぶどう酒やぶどう果汁にも存在するものである。

加えて、上記(3)に記載したとおり、①添加物「炭酸水素カリウム」から生成される二酸化炭素が最大でも 1.4 g/L であり、炭酸飲料由来の二酸化炭素摂取量の 4% に満たないこと、②添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムの推定一日摂取量である 57.7 mg/人/日は、我が国における 1 人 1 日当たり平均摂取量 2,299 mg（調査人数：5,865 人）[11] の 3% 以下であることから、添加物「炭酸水素カリウム」を使用したぶどう酒を摂取したとしても、当該食品の主成分の過剰摂取という問題は起きないと指定等要請者は考える。

引用文献一覧

1.	Dharmadhikari M: Chemical Deacidification of Musts and Wines. OHIO GRAPE-WINE SHORT COURSE, 2001;: 1-10
2.	NOMACORC : Technical Letter 06. (オンライン) ン)http://www.infovin.net/doc/nomacorc/NomacorcTechnicalletter6EN.pdf (アクセス日 : 2020/11/10)
3.	Liger-Belair G: The Physics and Chemistry behind the Bubbling Properties of Champagne and Sparkling Wines: A State-of-the-Art Review. J. Agric. Food Chem, 2005; 53(8): 2788-2802
4.	独立行政法人酒類総合研究所: 炭酸水素イオン存在比. 2021; 付録1
5.	山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会: 山梨県ワイン製造マニュアル. 山梨県ワイン酒造組合, 2016: 40
6.	日本醸造協会: 醸造物の成分. 新日本印刷株式会社, 1999: 296, 294-295
7.	独立行政法人 国立健康・栄養研究所. 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書追加資料. 出版地不明 : 独立行政法人 国立健康・栄養研究所, 2010: 31-32
8.	Tsuneo Kita, Gerry Melliwol . お酒テクニカルコラム 「ガス入りのお酒」. 出版地不明 : Sake Utsuwa Reaserch , 1999
9.	国税庁. 酒税法及び酒類行政関係法令等解釈通達 第3条 その他の用語の定義. 2021. 2. 22. (オンライン) https://www.nta.go.jp/law/tsutatsu/kihon/sake/2-02.htm (アクセス日: 2021/3/22日)
10.	厚生労働省: 日本人の食事摂取基準(2020年版)2019
11.	厚生労働省: 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
12.	食品安全委員会: 食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について 2014年3月31日
13.	日本醸造協会: 新版・醸造成分一覧表. (財)日本醸造協会, 1977: 292,
14.	坂井 建雄、岡田 隆夫: 解剖生理学. 医学書院, 2019: 59, 80, 258-259
15.	MSD Manual. MSD マニュアル家庭版ーガス. (オンライン) 2018年05月. (オンライン), https://www.msmanuals.com/ja- jp/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0/03-%E6%B6%88%E5%8C%96%E5% 99%A8%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E6%B6%88%E5%8C%96%E5%99%A8%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0% 97%E3%81%AE%E7%97%87%E7%8A%B6/%E3%82%AC%E3%82%B9# (アクセス日: 2021/2/1)
16.	H A Saltzman, H O Sieker. Intestinal response to changing gaseous environments: normobaric and hyperbaric observations. Ann N Y Acad Sci. 1968: 31-39
17.	ECHA: Potassium hydrogencarbonate (オンライン) https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/13190/7/2/1(アクセス日: 2020/9/30)