

(案)

添加物評価書

炭酸水素カリウム

2021年6月

食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 名称等.....	4
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 性状等.....	5
6. 製造方法.....	5
7. 安定性.....	5
8. 起源又は発見の経緯等.....	6
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	6
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	10
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	11
II. 一日摂取量の推計等.....	13
1. 現在の摂取量.....	13
2. 使用基準策定後の摂取量.....	14
III. 安全性に係る知見の概要.....	20
1. 体内動態.....	21
2. 毒性.....	25
3. ヒトにおける知見.....	37
IV. 国際機関等における評価.....	40
1. 我が国における評価.....	40
2. 国際機関等における評価.....	40
V. 食品健康影響評価.....	41
<参照>.....	44

1 ○審議の経緯

2021年3月30日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請(令和3年3月30日厚生労働省発生食0330第3号)、関係書類の接受

2021年4月6日 第811回食品安全委員会(要請事項説明)

2021年4月20日 関係資料(訂正)の接受

2021年5月26日 第1回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ

2021年6月17日 第2回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 (2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本 茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

5

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

8 (2021年4月1日から)

梅村 隆志

石塚 真由美

杉山 圭一

高須 伸二

瀧本 秀美

多田 敦子

戸塚 ゆ加里

松井 徹

<専門参考人>

伊藤 清美(武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

奥田 徹(山梨大学大学院総合研究部付属 ワイン科学研究センター長)

9

要 約

製造用剤として使用される添加物「炭酸水素カリウム」~~-(CAS 登録番号：298-14-6)~~について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

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

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1、2）【委員会資料、概要書】

2. 名称等

和名：炭酸水素カリウム¹

英名：Potassium hydrogen carbonate

~~CAS 登録番号：298-14-6（炭酸カルシウム、カリウム塩（1:1））~~（参照 1、3、4）

【委員会資料、12、13】

多田専門委員：

CAS 登録番号：298-14-6 の後ろに、（炭酸~~カルシウム~~、カリウム塩(1:1)）を追記してください。Scifinder により potassium hydrogen carbonate を検索するとこの CAS 番号の Other names として示されますが、この CAS の名称としては carbonic acid, potassium salt (1:1)とされているため。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

多田専門委員：

前回WGでご提案の通り、CAS 番号の示す物質名が明確になるよう、（ ）で示すのが良いと思いますが、CAS の名称は、他の塩等も同様の記載方法となっており、今後、物質によっては表記が複雑になることも考えられます。

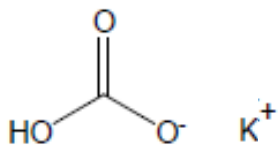
Other names にある名称は別名であり、同様に CAS 番号が示す物質と考えて良いと思われることから、やはり、添加物との関係性が分かりやすいよう、「CAS 登録番号：298-14-6（炭酸水素カリウム）」といった記載とすることでいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。なお、CAS 番号については、注釈1に移動しました。

¹ CAS 登録番号：298-14-6（炭酸水素カリウム）（参照 2、4）【概要書、13】

3. 化学式



(参照 1、3、5) 【委員会資料、12、38】

4. 分子量

100.12 (参照 3) 【12】

5. 性状等

今般、厚生労働省に「炭酸水素カリウム」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「炭酸水素カリウム」の成分規格案では、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の粉末若しくは顆粒である。」としている。（参照 2、6）【概要書、62】

6. 製造方法

指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」の製造方法について、「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。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」としている。（参照 2、7）【概要書、24】

7. 安定性

指定等要請者は、熱分解は 100℃以上で起こり、200℃付近で二酸化炭素と水を失って炭酸カリウムになり、室温では安定して存在すると説明している。なお、ぶどう酒中（一般的に pH3.0～4.0）やヒトの胃内（pH1～3）において炭酸水素カリウムは、炭酸水素イオン及びカリウムイオンに解離すると説明している。（参照 2、8、3、9、10、11、12、13）【概要書、1（別 1）、12、5、追 1、88（別 4）、4、94】

【第 1 回 WG にてご確認済み】

松井専門委員：

ヒトの胃内（pH1）は間違いです。概要書の引用【99】では胃液が pH1 なっています。胃内容物の pH（おそらく 3-5）を示し、「その pH で炭酸水素イオン及び炭酸イオンが二酸化炭素になる。」ことを示すべきです。

伊藤専門参考人：

松井先生が指摘されています胃内 pH につきまして、手元の教科書では「1～3」との記載が

多いようですが、ご指摘のように胃液の pH とは区別が必要と思います。「別 4」の表を見ますと、その程度ではほとんど二酸化炭素になることは間違いなさそうですが。

松井専門委員：

胃内 pH につきまして、教科書で「1～3」となっているとのことですので、「1～3」への修正が適切だと思います。

事務局より：

胃内 pH を「1～3」へと修正いたします。（他のページも含め修正します）

1

【第 1 回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

意味を分かりやすくするため、「室温で安定して」→「室温では安定して」と修正してください。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

2

8. 起源又は発見の経緯等

指定等要請者は、炭酸水素カリウムは様々な国で食品添加物として使用されており、欧州連合（EU）では 1977 年にワインの除酸剤として認められたと説明している。（参照 2、14）【概要書、14】

7

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

指定等要請者は、炭酸水素カリウムの溶解度は 36.1 g/100 g（26℃、水）であることから、添加物「炭酸水素カリウム」を適正量（最大で 3.18 g/L）使用した場合、ぶどう酒中で溶解すると説明している。（参照 2、3）【概要書、12】

Steiner（2001）によると、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に解離し、炭酸水素イオンは、式 1 のとおり、炭酸となった後、二酸化炭素及び水を生成する。（参照 2、8）【概要書、1（別 1）】

15

式 1 ぶどう酒における炭酸水素イオンの反応

炭酸水素イオン（ HCO_3^- ） + 水素イオン（ H^+ ）
→ 炭酸（ H_2CO_3 ） → 二酸化炭素（ CO_2 ） + 水（ H_2O ） （参照 8）【1（別 1）】

19

炭酸水素イオンについて、指定等要請者は、炭酸の pKa は 6.37 及び 10.33 であり、ぶどう酒の一般的な pH（3.0～4.0）では、式 1 において、二酸化炭素として

21

存在する割合が 99.57～99.95%となること及び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を踏まえ、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に移行する反応が起こりやすいと説明して
いる²。(参照 2、4、15、9、11、16、8)【概要書、13、87、5、88 (別 4)、78、1
(別 1)】また、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の生成量は、最大で
1.4 g/L であり³、これはぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する
二酸化炭素量 (38.60～63.27 g/L) ⁴と比較して少ないと説明している。(参照 2)
【概要書】さらに、製造直後のぶどう酒中には 0.071～0.355 g/L の二酸化炭素が含
まれていることから、二酸化炭素の大部分 (9 割以上) ⁵は揮散していると説明して
いる。(参照 2、12)【概要書、4】

カリウムイオンについて、指定等要請者は、ぶどう果汁中に 3～5 g/L、ぶどう酒
中に 0.1～1.8 g/L 存在する成分であり、ぶどう酒中で酒石酸水素イオンと反応して
酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又はろ過により除去されると説明し
ている。(参照 2、8、17、12)【概要書、1 (別 1)、9、4】

【第 1 回 WG にてご確認済み】

松井専門委員：

式 1 → の反応が進みやすいという説明は、開放系の場合です。閉鎖系の場合は CO₂ 分圧が
上がるので、式 1 → の反応は進みにくいでしょう。ぶどう果汁 (マスト) なら開放系ですが、
ぶどう酒も開放系と考えて良いですね？

奥田専門参考人：

通常、除酸は果汁に対して行われること、また、ワインに添加された場合も、発酵栓などを
つけて圧力は抜ける状況であることから、密閉系は考えにくく、炭酸ガスは空気中に放出され
ると思います。

唯一例外であるのが、スパークリングの製造時で、瓶内や密閉タンク内で、発酵によって生
じる炭酸ガスをワイン内に溶解させる目的で、密閉系に置かれることも想定されます。しかし、
密閉系で炭酸水素カリウムを添加することは困難ですし、普通は考えなくても良いものと考え
ます。

² 式 1 は、平衡反応ではあるが、ぶどう酒中では右向きの反応が促進されるため、左向きの矢印は省略されてい
る。(参照 8)【1 (別 1)】

³ 炭酸水素カリウムの最大使用量 (3.18 g/L) × (44.01 ÷ 100.12) = 1.4 g/L

⁴ 指定等要請者は、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) を減
じて、ぶどう酒製造で減少するグルコース量を 79～129.5 g/L とし、これにグルコースが発酵して生じる二酸
化炭素の割合 (グルコース 100 g から二酸化炭素 48.86 g が生じる) を乗じて、ぶどう酒製造工程で発酵によ
り生成する二酸化炭素量を算出している。(参照 2、12、17)【概要書、4、9】

⁵ ぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素量は 38.60～63.27 g/L であるが、製造直
後のぶどう酒中の二酸化炭素量は 0.071～0.355 g/L であるから、その差分は揮散したとして算出している (参
照 2)【概要書】

【第1回 WG にてご確認済み】

松井専門委員：

式 1 は当然ながら、平衡状態にあると思います。炭酸→炭酸水素イオンの記述があります。したがって、一方向のみの矢印は少し気になりますが、多くは炭酸水素イオン→炭酸ですのでまあ問題はないでしょう。

事務局より：

品目概要の先生と相談し、式 1 については、ぶどう酒中では基本的に右方向の反応が進みやすいことも踏まえ、文献【1（別 1）】を引用した記載（右方向のみの矢印）とさせていただきますました。

1

【第1回 WG にてご確認済み】

事務局より：

炭酸水素カリウムを添加した際にどの程度のカリウム量が沈殿するか、定量的な記載は可能でしょうか。

奥田専門参考人：

炭酸水素カリウムとして添加したカリウムのどの程度が沈殿するのかは、大変難しい問題です。

除酸が必要な冷涼地のブドウの場合、最大で酒石酸が 5 g/L (33 mM, 0.066 N)，リンゴ酸は 10 g/L (75 mM, 0.150N) 程度存在すると思います（正確な数字はわかりません）。

除酸は通常、果汁の段階で行うことはご注意ください。

炭酸水素カリウムを 3.18 g/L (32 mM, 0.032 N) 添加した場合、炭酸の大部分がより、pKa の低い酒石酸と選択的に反応したとすれば、酒石酸濃度は $0.066 - 0.032 = 0.034$ N となります。

①の場合

酒石酸水素カリウムの溶解度は 12%エタノール溶液で、0℃で 1.1 g/L (6 mM, 0.012 N) ありますので、沈殿可能な酒石酸水素カリウムは $0.034 - 0.012 = 0.022$ N、カリウムの濃度に換算すると 0.86 g/L が沈殿することになります。

②の場合

もし、炭酸水素カリウムの中和反応で、酒石酸は中和されず、リンゴ酸だけが中和されたとすると、酒石酸濃度は変化せず 0.066 N となります。これが 12%エタノール溶液で、0℃の条件では、 $0.066 - 0.012 = 0.054$ N が酒石酸水素カリウムとして沈殿可能となり、2.11 g/L のカリウムが沈殿することになります。

以上のことから、3.18 g/L の炭酸水素カリウム中のカリウム濃度 $3.18 \times 39/100 = 1.24$ g/L を中和に使った場合、①では 0.86 g/L が沈殿し、②では 1.24 g/L が沈殿することになります。

しかし、我々の以前の測定では、ワイン中には 3-50 mM (0.117-1.95 g/L) 程度のカリウムが存在し、これらが拮抗的に沈殿することが考えられます。従って、添加した炭酸水素カリウム由来のカリウムの大部分が沈殿する可能性もあるが、大部分が沈殿しない可能性もあります。

さらに、pH の問題 (pH 3.65 付近で最も析出する)、エタノール濃度 (高いほど沈殿しやすい)、マンノタンパク質などの保護コロイドが沈澱を抑制することが知られており (測定が困難)、実際にどの程度の沈殿が生じるのかは、「安定化試験」で実測で測定しないとわからないのが現実です。

どちらにしても、炭酸水素カリウムを添加しない場合でも、ワイン中にはカリウムが多量に存在する可能性はあり、炭酸水素カリウム由来のカリウムによって毒性が高くなるとは考えにくいと考察しました。

1

【第1回 WG にてご確認済み】

事務局より：

ぶどうの酒製造工程において生成する二酸化炭素のうち、どの程度が揮散するかについて、定量的な記載を追加しましたので、ご確認ください。

多田専門委員

確かに概要書では、二酸化炭素の大部分 (99.08~99.89%) は揮散していると説明している、のですが、そもそも

(1) 製造直後のぶどう酒中の二酸化炭素が 0.071~0.355 g/L 情報と

(2) 製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素量 (38.60~63.27 g/L) という情報は

一連の同じ研究の中で確認された値等では無いため、(2) に対する (1) の割合を小数点 2 桁まで示すことには違和感を覚えます。条件が異なれば、揮散の割合も異なり得ると考えられ、あくまでおよその割合として捉える方がよいのではないのでしょうか。

「99.08~99.89%」→「9 割以上」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

2

【第1回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

意味を分かりやすくするため、「揮散し二酸化炭素の生成」→「揮散し更に二酸化炭素の生成」と修正してください。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

10. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、炭酸水素カリウムは添加物として指定されていない。(参照

2) 【概要書】

(参考)

炭酸水素カリウムに関連する物質として、指定等要請者は、炭酸カリウム、炭酸水素アンモニウム及び炭酸水素ナトリウムが添加物として指定されていると説明している。(参照 2) 【概要書】

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

炭酸水素カリウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに収載されている。その対象食品について、「ぶどう酒」(食品分類 14.2.3) の記載はないが、「混成アルコール飲料」(食品分類 14.2.7 (aromatized alcoholic beverages)) や「ワイン (ブドウ以外)」(食品分類 14.2.4 (Wines (other than grape))) の記載がある。使用量については、「乳児を対象とした特殊医療用調製乳」(食品分類 13.1.3) 及び「乳児用調製乳」(食品分類 13.1.1) に対してのみ、上限が 2,000 mg/kg と定められている。(参照 2、18) 【概要書、16】

【第1回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

「混成アルコール飲料」(食品分類 14.2.7) → 「混成アルコール飲料」(食品分類 14.2.7 (aromatized alcoholic beverages))

厚生労働省HPの codex 食品分類の和訳を示されたと思いますが、元の英語もある方が分かりやすいと思いますので追記してはどうでしょうか。

また、使用対象として「ワイン (ブドウ以外)」(食品分類 14.2.4 (Wines (other than grape)))

も記載がありますので、追記しておく方が良いように思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

② 米国における使用状況

炭酸水素カリウムは、一般に安全とみなされる（GRAS）物質のリストに収載され、成形助剤、栄養補助食品、pH 調整剤及び加工助剤としての利用が認められている。（参照 2、7）【概要書、24】

また、ワイン醸造規則において、炭酸水素カリウムをワイン又はブドウ果汁の除酸に用いる場合は、酸度が 5 g/L 未満まで減少しないようにするとされている。（参照 2、19）【概要書、27】

③ EU における使用状況

炭酸水素カリウムは、粉乳に対して必要量の使用が認められている。（参照 2、20）【概要書、20】

また、EU 域内で適用される醸造規則において、炭酸水素カリウムは、ワイン及び有機ワインに対して除酸剤としての使用が認められている。（参照 2、21、22）【概要書、8、10】

さらに、栄養補助食品としての使用が認められている。（参照 2、23）【概要書、23】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則には、炭酸水素カリウムは記載されていない。（参照 2、24）【概要書、28】

なお、オーストラリアでは、炭酸水素カリウムは、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として使用することが認められている。（参照 2、25）【概要書、29】

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「炭酸水素カリウム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「炭酸水素カリウム」について、表 1 のように使用基準を設定し、それぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。（参

1 照 1) 【委員会資料】

2

3 表 1 添加物「炭酸水素カリウム」の使用基準案

添加物名	使用基準案
炭酸水素カリウム	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。

4

Ⅱ．一日摂取量の推計等

上記Ⅰ． 9． のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じることから、添加物「炭酸水素カリウム」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、炭酸水素カリウムに加えて、二酸化炭素及びカリウムイオンについて検討を行った。

1．現在の摂取量

(1) 炭酸水素カリウム

現在、炭酸水素カリウムは添加物として使用されていない。

(2) 二酸化炭素

指定等要請者は、表 2 のとおり、平成 22 年度食品摂取頻度・摂取量調査報告で報告されている炭酸飲料の摂取量⁶及び炭酸飲料の二酸化炭素含有量から、炭酸飲料由来の現在の二酸化炭素の摂取量を 428～474 mg/人/日と推計している。
(参照 2、26、27)【概要書、別 7、別 8】

表 2 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)	ガスボリューム (GV) ⁷	二酸化炭素 含有量 (g/L) ⁸	二酸化炭素 摂取量 (mg/人/日) ⁹
飲料 ノン アル コー ール	炭酸飲料果実色 (無果汁)	3.37	1.9～2.0	3.7～3.9	12～13
	コーラ	4.16	3.7～3.8	7.3～7.5	30～31
	サイダー	4.29			31～32
	小計	11.82	—	—	73～76
アル コー ール 飲料	淡色ビール	50.39	2.5～2.8	4.9～5.5	247～277
	黒ビール	0.19			1
	スタウトビール	0.62			3
	発泡酒	21.26			104～117
	小計	72.46	—	—	355～398
	合計	84.28	—	—	428～474

⁶ 指定等要請者は、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 49 kPa (キロパスカル) 以上の炭酸ガスを含有するもの」に該当する飲料を推計の対象としている。

⁷ 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。

⁸ 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)

⁹ 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)

本ワーキンググループとしては、指定等要請者の推計を参考に、炭酸飲料由来の現在の二酸化炭素の一日摂取量は 428～474 mg/人/日と考えた。

(3) カリウムイオン

指定等要請者は、令和元年国民健康・栄養調査報告を引用し、カリウムイオンの摂取量を 2,299 mg/人/日としている。(参照 2、28)【概要書、133 (別 11)】

本ワーキンググループとしては、指定等要請者の推計を参考に、現在のカリウムイオンの一日摂取量は 2,299 mg/人/日と考えた。

2. 使用基準策定後の摂取量

(1) ぶどう酒対象食品の摂取量

添加物「炭酸水素カリウム」の使用は、表 1 の使用基準案により、「ぶどう酒の製造に用いる果汁及びぶどう酒」に限られることから、~~添加物「炭酸水素カリウム」の対象食品の摂取量は、~~ぶどう酒の摂取量について基づき検討したを行った。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。(参照29)【132】

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

指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量 (362,001 kL/年) を成人人口 (104,013 千人) で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。(参照 29)【132】

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当あたり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合 (20.5%) を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。(参照 28)【133 (別 11)】

このため、本ワーキンググループとしては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 46.5 mL/人/日をぶどう酒の一日摂取量としたする。

(2) ぶどう酒からの摂取量

① 炭酸水素カリウム

指定等要請者は、I. 9. のとおり、ぶどう酒中に残存しないとしている一方で、仮に添加した炭酸水素カリウムがぶどう酒中に全量残存した場合の摂取量を次のとおり推計している。

指定等要請者は、山梨県のワイン製造マニュアルを引用し、ぶどう酒の除酸の最大量は 3.5 g/L (酒石酸として) とされており、除酸が過剰になると酒質が損なわれると説明している。また、Steiner ら (2001) の報告及びオーストラリアワイン研究機関 (2017) の報告から、炭酸水素カリウムを 1 g/L 添加すると、滴定酸度が 1.1 g/L 低下することを説明している。以上から、指定等要請者は、ぶどう酒を最大限 (3.5 g/L) 除酸する場合に使用される炭酸水素カリウムは、3.18 g/L であり、これが全て残存した場合、ぶどう酒由来の炭酸水素カリウムの日摂取量は、0.15 g/人/日になると推計している。(参照 2、17、8、30) 【概要書、9、1 (別 1)、81】

本ワーキンググループとしては、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積りとなる可能性はあるが、ぶどう酒に対して、最大 3.5 g/L の除酸を行う場合に必要な炭酸水素カリウムが添加され、全てぶどう酒中に残存した場合を仮定して、摂取量推計を行った。炭酸水素カリウムは最大 3.18 g/L 添加されることから、(1) で算出したぶどう酒の一日摂取量 (46.5 mL/人/日) を踏まえ、ぶどう酒からの炭酸水素カリウムの推定一日摂取量は、148 mg/人/日 (2.7 mg/kg 体重/日) と推計した。

なお、I. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、二酸化炭素は揮散により徐々に消失すること、カリウムイオンは沈殿形成により取り除かれることを踏まえ、炭酸水素カリウムとしてほとんど摂取されないと考えられることから、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも 少ない低い値である と考えた。

【第 1 回 WG にてご確認済み】

奥田専門参考人：

ワインを飲む場合、1 日に 1 本ぐらい飲んでしまう人はいると思います。日本の平均の年間消費量が 3.6L/year 程度とされていますので、46.5 mL/day は、数値として多めになっています。これまでの議論があったと思いますので、飲酒量は年間の平均値で考えてよければ、問題はありません。

事務局より：

ぶどう酒消費量については、ぶどう酒年間消費量を成人人口で単純に割り算した場合（9.5 mL/人/日程度）より多めの数値になっています。これまでの議論としては、嗜好性の飲料であることを考慮し、「飲酒習慣のある者」（週3回以上、清酒換算で1合/日以上飲酒する人）の人口で割り算することで、好んでぶどう酒を飲酒する集団における推計を行いました。

【第1回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

「3.5 g/L」→「3.5 g/L（酒石酸として）」

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

② 二酸化炭素

指定等要請者は、生成した二酸化炭素はぶどう酒中から大部分が揮散すると説明している一方で、仮にぶどう酒中に全量が残存した場合の摂取量について、炭酸水素カリウムが 3.18 g/L 添加され、添加物「炭酸水素カリウム」由来の摂取量は 1.4 g/L¹⁰ となると説明している。（参照 2）【概要書】

本ワーキンググループとしては、仮に生成した二酸化炭素の全量がぶどう酒中に全量が残存した場合の摂取量について、指定等要請者の上記推計及びに（1）で算出したぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ踏まえ、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の一日摂取量を~~はを~~65.1 mg/人/日（1.218 mg/kg 体重/日）と推計した。しかしながら、ぶどう酒への二酸化炭素の溶解度は 1,500 mg/L という報告があることから、これが全て添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素だとしても、一日摂取量は 70 mg/人/日（1.3 mg/kg 体重/日）と推計され、果汁等に溶解している二酸化炭素やぶどう酒の製造工程で発酵によりグルコースから生成する二酸化炭素が多く含まれるほど、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素は少なくなることから、添加物「炭酸水素カリウム」由来の摂取量は、上述の一日摂取量よりも少ないと考えた。（参照31）【82】

事務局より：

二酸化炭素の摂取量推計として、全て残存した場合の推計がされておりますが、I. 9においては、ぶどう酒製造中に二酸化炭素の 99%が揮散するという推計もあることから、より正確な推計とするため、この推計結果を踏まえた摂取量

¹⁰ 添加した炭酸水素カリウムが全て二酸化炭素及びカリウムイオンに変換された場合。二酸化炭素量の分子量を 44.01、炭酸水素カリウムの分子量を 100.12 として分子量換算により算出している。

推計とすることは可能でしょうか。

(推計案)

本ワーキンググループとしては、指定等要請者の推計及び(1)で算出したぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日)を踏まえ、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の生成量を 65.1 mg/人/日と推計した。I. 9を踏まえ、ぶどう酒製造中に二酸化炭素の 99%が揮散すると考え、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の一日摂取量を 0.651 mg/人/日 (0.0118 mg/kg 体重/日)と推計した。

多田専門委員：

P6 の記載 (P8 の四角囲み) と同様の理由で 99% という値自体の信頼性が心配され、推計に利用することが適切なのかが心配です。

多田専門委員：

開放系における二酸化炭素の揮散量は、元の濃度に対する割合で決まるというより、むしろその溶液への溶解度等が関与すると考えられ、元の二酸化炭素量に対する揮散の割合は必ずしも一定ではないと思われます。

したがって、推計に揮散の概念を適用するのであれば、元の二酸化炭素量に対する揮散の割合を推計に用いるという考え方ではなく、ぶどう酒における残存量を基にし、開放系での製造では炭酸水素カリウム添加による残存量の増加は一定以下と推定されるという考え方がよいのではないのでしょうか。(なお、p 6 脚注 4 の製造直後のぶどう酒中の二酸化炭素量がぶどう酒における飽和溶解量に達しているならば、製造中に二酸化炭素がどれだけ増加しても、残存量は増加しない可能性があります。)

奥田専門参考人

多田先生のご指摘で基本的には正しいと思います。

一方、pH3-4 での溶解度を求める方法がわかりません。本件は水に対する炭酸ガスの溶解度と、炭酸ガスのイオン化における解離定数の両方が重要と思いますが、小生の知識では無理がありそうです。炭酸ガスの溶解度については、温暖化の関係で、多くの研究がありますが、難しそうです。その上、最初の溶存量、発酵による置換などを考えれば、話は複雑になるばかりです。

一方、添付の論文【追 2】(Sequential determination of carbon dioxide and free sulfur dioxide in wine by flow-injection pervaporation with in series potentiometric-photometric detection) では、ワインの炭酸ガス濃度は 700

mg/L, スパークリングでは 10000 mg/L 程度です。この濃度を飽和量と捉えれば、3.18 g/L 添加した炭酸水素カリウム由来の炭酸が全てワインに残存したとしても、700 mg/L が残存することになります。ワイン摂取量を 46.5 mL/d とすれば、33 mg/d の摂取量になると推定されます。さらに、果汁などに最初から溶解している炭酸ガスと発酵によって生成する多量の炭酸ガスと置換される部分が多いと考えれば、炭酸水素カリウム由来の炭酸はかなり少ないと予想されます。

事務局より：

文献【82】にて「大気圧下での二酸化炭素のワインへの溶解度は 1,500 mg/L」との記載があるため、ぶどう酒中に二酸化炭素が 1,500 mg/L 含まれていた場合の数値に修正させていただきました。

③ カリウムイオン

指定等要請者は、生成したカリウムイオンはぶどう酒中で酒石酸水素カリウムを形成しており下げ~~-又は~~ろ過により大部分が取り除かれると説明している一方で、仮にぶどう酒中に全量が残存した場合の摂取量について、炭酸水素カリウムが 3.18 g/L 添加されると、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオン量は 1.24 g/L¹¹となると説明している。(参照 2)【概要書】

本ワーキンググループとしては、仮にぶどう酒中に全量が残存した場合の摂取量について、指定等要請者の推計及び(1)で算出したぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日)を踏まえ、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量を 57.7 mg/人/日(1.05 mg/kg 体重/日)と推計した。ただし、I. 9のとおり、カリウムイオンは、ぶどう酒中で酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ~~又は-~~ろ過により除去されることが考えられることから、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ない低い値であると考えた。

【第1回 WG にてご確認済み】

多田専門委員：

mg/人/日の値のみが示されていますが、mg/kg 体重/日の値を示す必要はないでしょうか。

事務局より：

二酸化炭素及びカリウムイオンに関しては、本評価書内で NOAEL 等の指標値と比較する場面がないため記載しておりませんでした。①炭酸水素カリウムの項での記載と揃えて mg/kg

¹¹ 添加した炭酸水素カリウムが全て二酸化炭素及びカリウムイオンに変換された場合。カリウムの原子量を 39.10、炭酸水素カリウムの分子量を 100.12 とし分子量換算により算出している。

体重/日の値も併記いたしました。

1

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

指定等要請者は、Ⅰ. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内（pH1～3）で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、二酸化炭素は揮散により、カリウムイオンは沈殿形成により取り除かれ、炭酸水素カリウムとしては残存しないと説明しているが胃内でこれらの物質を生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も併せて提出している。（参照 2、32、33）【概要書、31、32】

本ワーキンググループとしては、炭酸水素カリウムに係る知見が限定的であることから、炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も合わせて、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

【第1回 WG にてご確認済み】

事務局より：

（1）炭酸水素カリウムの知見について、遺伝毒性試験の知見が限定的であることから、炭酸水素カリウムと同様に胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生じる炭酸カリウムの知見も併せて、安全性に係る知見を評価する方針でよろしいでしょうか。

（2）炭酸水素カリウムからは二酸化炭素及びカリウムイオンが生じますが、今回は炭酸水素カリウムの安全性に係る知見をもって評価可能と考え、二酸化炭素及びカリウムイオンについては、それぞれ個別の知見から評価を行わないという方針でよろしいでしょうか。

なお、添加物指針では、「添加物の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合には、主な分解物の酒類及び生成程度について検討を行う」とされています。

過去の評価事例では、添加物本体（今回でいう炭酸水素カリウム）自体の知見が十分でない場合等には、塩や分解物（今回でいう二酸化炭素やカリウムイオン）の知見をそれぞれ検討しています。

なお、二酸化炭素及びカリウムイオンについて評価することとされた場合は、以下の記載案が考えられます。

（記載案）

炭酸水素カリウムから二酸化炭素及びカリウムイオンが生じるが、カリウムイオンについては、添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」（2020）において、体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、

その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では安全性の検討は行わないこととした。【DL-酒石酸カリウム評価書】また、二酸化炭素については、第 9 版添加物公定書解説書（2019）によれば、二酸化炭素の水溶液は、口腔粘膜を刺激し、かつ胃腸粘膜に軽度の発赤を生じるほか、炭酸による鼻粘膜への弱い刺激があるものの、薬理作用はほとんどなく健全な個体にとってその影響は無視される。I. 9. のとおり、二酸化炭素については、ぶどう酒の製造工程で発酵により生成する量（38.60～63.27 g/L）と比較して、添加物「炭酸水素カリウム」由来の生成量（1.4 g/L）は比較的小さいと考えられることから、二酸化炭素の安全性に係る知見に関する検討は行わないこととした。【公定書解説書】

1. 体内動態

（1）食品常在成分等への該当性

指定等要請者は、炭酸水素カリウムはぶどう酒中で最終的に二酸化炭素、水及びカリウムイオンを生成し、これらは食品常在成分であると説明している。（参照 2）【概要書】

当該添加物の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常の毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、「添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定）（以下「指針」という。）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である場合」に該当するかどうかについて、以下のとおり整理した。

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。

I. 9. のとおり、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に解離し、炭酸水素イオンは、式 1 のとおり、炭酸となった後、二酸化炭素及び水を生成する。二酸化炭素は、ぶどう酒の製造工程で 38.60～63.27 g/L 生成すると説明されている。カリウムイオンについては、ぶどう果汁中に 3～5 g/L、ぶどう酒中に 0.1～1.8 g/L 存在する成分であること及び現在 2,299 mg/人/日が食品から摂取されていることが説明されている。（参照 2、26、9、28）【概要書、別 7、5、133（別 11）】

これらのことから、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」は、日常的に摂取されている二酸化炭素及びカリウムイオンに分解すると説明している。（参照 2）【概要書】

以上より、本ワーキンググループとしては、①の事項が確認されると考えた。

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

1 であること。

2 I. 9. のとおり、炭酸の pKa は 6.37 及び 10.33 であり、ぶどう酒の一般
3 的な pH (3.0~4.0) では、式 1 において、二酸化炭素として存在する割合が
4 99.57~99.95% となること及び生成した二酸化炭素の大部分が大気中に揮散
5 し更に二酸化炭素の生成が促進されることを踏まえ、炭酸が炭酸水素イオンに
6 移行する反応よりも二酸化炭素に移行する反応が起こりやすい。また、指定等
7 要請者は、胃内 (pH1~3) では、さらに二酸化炭素に移行しやすいと説明して
8 いる。(参照 2、4、15、8、11、10、34)【概要書、13、87、1 (別 1)、88 (別
9 4)、追 1、78 (別 2)】

10 以上より、本ワーキンググループとしては、②の事項が確認されると考えた。

11
12 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
13 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
14 こと。

15 添加物「炭酸水素カリウム」の適正な使用量について、「II. 一日摂取量の推
16 計等」のとおり、最大量を除酸する場合、3.18 g/L と計算されている。当該量
17 を使用した場合、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
18 ウムイオンに解離し、カリウムイオンは大部分が酒石酸水素イオンと反応して
19 酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ ~~又は及び~~ろ過により除去され、炭
20 酸水素イオンは二酸化炭素となり大部分が揮散するとされている。(参照 2、
21 17、16、8、12)【概要書、9、78、1 (別 1)、4】

22 指定等要請者は、I. 9. のとおり、二酸化炭素はぶどう酒の製造工程で 38.60
23 ~63.27 g/L 生成するが、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素の生
24 成量は、最大で 1.4 g/L であると説明している。また、添加物「炭酸水素カリ
25 ウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量は 57.7 mg/人/日であり、これは我
26 が国における平均摂取量 (2,299 mg/人/日) と比較して 3%以下であると説明
27 している。(参照 2、28)【概要書、133 (別 11)】

28 これらのことから、指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」の体内へ
29 の吸収が食品成分と同等であり、他の栄養成分の吸収を阻害することはないと
30 説明している。(参照 2)【概要書】

31 以上より、本ワーキンググループとしては、③の事項が確認されると考えた。

32
33 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
34 に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に
35 蓄積しないこと。

36 I. 9. のとおり、炭酸水素カリウムは、ぶどう酒中で二酸化炭素及びカリ
37 ウムイオンになる。(参照 2、8)【概要書、1 (別 1)】

指定等要請者は、炭酸水素イオン~~二酸化炭素~~及びカリウムイオンについては、腎臓の排泄機構により恒常性が保たれているため、生体内蓄積は起こらないと説明している。(参照 2、35、36)【概要書、別 14、別 17】

以上より、本ワーキンググループとしては、④の事項が確認されると考えた。

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。

指定等要請者は、添加物「炭酸水素カリウム」はぶどう酒中に残存せず、添加物「炭酸水素カリウム」由来の二酸化炭素及びカリウムイオンの一日摂取量を現在の食品からの摂取量と比較し、当該食品の主成分の過剰摂取の問題は起きないと説明している。(参照 2)【概要書】

本ワーキンググループとしては、Ⅰ. 9. 及びⅡ. のとおり、二酸化炭素については、ぶどう酒の製造中に生成する二酸化炭素の大部分は揮散すると考えられること並びにカリウムイオンについては、ぶどう酒中で酒石酸水素カリウムを形成しており下げ~~又は~~ろ過により大部分が取り除かれること及び現在の摂取量 (2,299 mg/人/日) と比較して、添加物「炭酸水素カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量 (57.7 mg/人/日) は十分小さいことから、過剰摂取の問題は起きないと考えた。

以上より、本ワーキンググループとしては、⑤の事項が確認されると考えた。

以上より、本ワーキンググループとしては、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となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断した。

【第 1 回 WG にてご確認済み】

事務局より：

(1)「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である場合」への該当性について、ご確認をお願いします。

なお、添加物専門調査会において、指針の改訂が議論されたところですが、未だ改訂手続き中のため、現時点では本評価書案は現行の指針に基づいた記載としています。

松井専門委員：

「消化管内で分解して食品常在成分になること」に該当すると考えます。

伊藤専門参考人：

「消化管内で分解して食品常在成分になること」につきまして、私も問題ないと思いま

す。

=====

事務局より：

（２）（１）の該当性が認められると判断された場合、指針では、毒性試験の一部を省略できることとされています。過去の該当事例を参考に、評価に用いる試験としては、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験とすることによろしいでしょうか。

なお、概要書には、急性毒性について（49～50 ページ）、また、参考として、発がん性試験、発生毒性試験及びアレルゲン性試験について（63～72 ページ）が記載されています。

【過去に当該規定に基づき評価した品目において評価した毒性試験】

- ・グルタミルバリルグリシン（2013）：遺伝毒性、反復投与毒性（28 日間）
- ・ひまわりレシチン（2013）※：遺伝毒性、反復投与毒性（28 日間）

※ひまわりレシチン（2013）では、ヒト知見も評価している。

（２）体内動態

欧州化学品庁（ECHA）は、炭酸水素カリウムは、経口摂取されると胃内で直ちに解離して炭酸水素イオン又は炭酸イオン及びカリウムイオンを生成し、解離していない炭酸水素カリウムは、体内で全身的に利用できるとは想定されないとしている。（参照 32）【31】また、炭酸カリウムについても同様に、胃内で炭酸イオン及びカリウムイオンに解離し、体内で全身的に利用できるとは想定されないとしている。（参照 33）【32】

炭酸水素イオン及び炭酸イオンについては、胃内（pH1～3）では、二酸化炭素になる。（参照 2、10、11）【概要書、追 1、88（別 4）】

吸収された二酸化炭素は、胃壁細胞内で水と反応して炭酸水素イオンを生成し、炭酸水素イオンは血中に取り込まれ、血液の緩衝能に貢献し、余剰の炭酸水素イオンは腎臓から排出される。（参照37、38、10）【96、98、99】

カリウムについては、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。（参照39）【硫酸カリウム評価書】

【第 1 回 WG にてご確認済み】

松井専門委員：

「緩衝液」はおかしいです。「血液の緩衝能に貢献し」くらいでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ本文を修正いたしました。

2. 毒性

本ワーキンググループとしては、1.(1)のとおり、添加物「炭酸水素カリウム」は、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となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したたことを踏まえ、添加物「炭酸水素カリウム」その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに及び4週間及び13週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価検討を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

事務局より：(再掲)

「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である場合」に該当すると判断された場合、毒性試験の一部を省略できることが指針に記載されています。過去の事例を参考に、評価する試験としては、遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験とすることによろしいでしょうか。なお、概要書 49～50 ページに急性毒性が、概要書 63～72 ページに、参考として、発がん性試験、発生毒性試験、アレルギー性試験が記載されています。

【過去に当該規定に基づき評価した品目において評価した毒性試験】

- ・グルタミルバリルグリシン（2013）：遺伝毒性、反復投与毒性（28日間）
 - ・ひまわりレシチン（2013）※：遺伝毒性、反復投与毒性（28日間）
- ※ひまわりレシチン（2013）では、ヒト知見も評価している。

事務局より：

第1回 WG でのご議論及び反復投与毒性試験についてのご意見を踏まえ、以下のとおり修正、整理しましたので、ご確認ください。

○ 「2. 毒性」の冒頭部分を修正しました

○ 「(2) 反復投与毒性試験」について、以下のとおり整理しました。

- ・Lina（2004）の4週間試験、13週間試験：評価に用いる。
- ・Lina（2004）の18か月試験、30か月試験：参考資料とする。
- ・Lina（1994）の4週間試験、13週間試験、78週間試験、130週間試験：参考資料とする。

高須専門委員：

前回の WG での議論を踏まえた修正となっていると思いますので、特に異論は
ございません。

(1) 遺伝毒性

① 炭酸水素カリウム

炭酸水素カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 3 のとおりである。

表 3 炭酸水素カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、A1537、TA1538)	最高用量 1.58 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	FDA (1977) ;化粧品成分レビュー (CIR:Cosmetic Ingredient Review) (2016) にて引用 (参照 40、41) 【112、56】
		酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	最高用量 33 mg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	FDA (1977) ;CIR (2016) にて引用 (参照 40、41) 【112、56】

② 炭酸カリウム

炭酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 炭酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、A1537、TA1538)	最高用量 1.50 mg/mL	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	FDA (1975a) ; FDA (1975b) 及び CIR (2016) にて引用 (参照 42、43、41) 【113、44、56】

指 標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
変 異		酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	最 高 用 量 14 mg/mL	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	FDA（1975a）；FDA（1975b）及び C I R（2016）にて引用（参照 42、43、41）【113、44、56】
		細菌（ <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、A1537）	最高濃度 10 mg/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Ishidate ら（1984）；ECHA にて引用（参照 44、45）【114、115】
染 色 体 異 常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター線維芽細胞株（CHL）	最高用量 1.0 mg/mL 24 及び 48 時間処理	陰性（代謝活性化系非存在下）	Ishidate ら（1984）（参照 44）【114】

本ワーキンググループとしては、炭酸水素カリウム及び炭酸カリウムの遺伝毒性に関する試験成績は限られているが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないものと判断した。

事務局より：

in vivo の試験が提出されていないものの、提出された復帰突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験は陰性の結果でした。「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」という結論でよろしいでしょうか。

杉山専門委員：

現状得られる情報からは、事務局案で特段問題はないと考えます。

戸塚専門委員：

杉山先生のご意見に異論はございません。

事務局より：

今回の場合、「生体にとって特段問題となる」という文言は削除してもよろしいでしょうか。

杉山専門委員：

異論ありません。

戸塚専門委員：

異論ありません。

(2) 反復投与毒性

① 炭酸水素カリウム

a. ラット 4 週間及び、13 週間、18 か月間及び 30 か月間反復経口投与試験
(Lina ら (2004) ; EFSA (2012) 及び CIR(2016)にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、炭酸水素カリウムを表 5 のとおり投与群を設定して、4 週間及び、13 週間、18 か月間及び 30 か月間 (雄は 122 週間¹²) 混餌投与して毒性を評価する試験が実施されている。(参照46) 【58】

表 5 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)		2		4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
mmol/kg 体重/日に換算 ^{注1}						
4 週間投与	0	0	21.3	21.0	43.8	44.4
13 週間投与	0	0	14.8	16.6	31.3	35.3
18 か月間投与	0	0	9.4	12.2	20.7	25.8
30 か月間投与	0	0	9.3	11.4	19.3	24.1
g/kg 体重/日に換算 ^{注2}						
4 週間投与	0	0	2.13	2.10	4.39	4.45
13 週間投与	0	0	1.48	1.66	3.13	3.53
18 か月間投与	0	0	0.94	1.22	2.07	2.58
30 か月間投与	0	0	0.93	1.14	1.93	2.41

注1) 原著に記載の換算値。

注2) 炭酸水素カリウムの分子量 100.12 g に各群投与量 (mmol/kg 体重/日) を乗じて換算し、g/kg 表記とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 のとおりである。

¹² 雄は 2% 投与群の死亡率が 70% となったため 122 週で試験を終了した。

1 表 6 毒性所見

投与群	13 週間投与		18 か月間投与		30 か月間投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
4 %	・腎臓：oncocytic tubule ^注		・副腎：球状帯肥大 ・膀胱：尿路上皮過形成 —(単純性)—			・副腎：球状帯肥大 ・膀胱：尿路上皮過形成(乳頭状／結節状)
	・副腎：球状帯肥大			・膀胱：尿路上皮過形成(単純性、乳頭状／結節状)		
2 % 以上	所見なし		・腎臓：oncocytic tubule^注		・腎臓：oncocytic tubule^注 ・膀胱：尿路上皮過形成 —(単純性)—	
			・膀胱：尿路上皮過形成(単純性)—		・副腎：球状帯肥大	

2 注) 原著においては、慢性進行性腎症 (CPN) に伴う病変で再生性又は機能性の尿細管過形成であるとさ
3 れ、好酸~~球~~性顆粒~~を~~細胞質~~を~~に含む巨大上皮細胞の~~ある~~尿細管が特徴的で、拡張した腔に突き出た肥大細胞がよく見られるとされている。

6 そのほか、以下の所見が認められた。

- 7 ~~・18 か月間投与試験において、4%投与群で雄の体重が減少した。30 か月間~~
- 8 ~~投与試験において、4%投与群の雌雄及び 2%投与群の雌で体重が減少した。~~
- 9 ~~・2% (30 か月間投与試験では雌のみ) 及び 4%投与群で飲水量が増加した。~~
- 10 ~~・雄で尿量が減少傾向、尿比重が増加傾向であった。Lina ら (2004) は、摂~~
- 11 ~~取した塩の排泄による影響と考察している。~~
- 12 ~~・2%及び 4%投与群で尿 pH 及び尿中のカリウム排泄量が増加した。Lina ら~~
- 13 ~~(2004) は、摂取した不要なカリウムが排出されるためと考察している。~~
- 14 ~~・2%及び 4%投与群で血中の塩基及びカリウムが増加傾向であった。~~
- 15 ~~・腎臓重量は増加傾向であったが、用量相関性はなかった。~~
- 16 ~~・30 か月間投与試験において、4%投与群で雄 1 匹、雌 3 匹に膀胱の移行上~~
- 17 ~~皮癌が認められたが、発生率に有意差はなかった。~~
- 18 ~~・30 か月間投与試験において、4%投与群の雄で悪性腫瘍発生率が有意に高く~~
- 19 ~~なったが、膀胱腫瘍の数を除外した発生率には有意差はなかった。~~
- 20 ~~なお、期間中の死亡はなく率 (18 か月間投与試験までは死亡はなかった)、~~

1 一般状態、体重及び血液学検査で異常は確認されなかった。

2 Lina ら (2004) は、腎臓の尿細管の変化について、加齢ラットに通常見ら
3 れる変化であると説明し、投与期間が 30 か月間と長くなっても増悪していな
4 いと考察している。Lina ら (2001) は、膀胱以外については、被験物質投与
5 は腫瘍の発生（種類、発生率、多重度若しくは腫瘍の出現時期又は良性対悪性
6 腫瘍の比率）に影響を及ぼさないと結論付けている。（参照 46）【58】

7 本ワーキンググループとしては、本試験で認められた膀胱の尿路上皮過形成
8 については、ラットにアルカリ性の食餌を摂取させた場合に起こる尿中 pH の
9 上昇に伴う変化であることから、ヒトへの外挿性がないと考えた。また、副腎
10 球状帯肥大については、血中カリウム上昇により、カリウム排泄作用のあるア
11 ルドステロンの分泌が刺激されたためと考えた。腎臓の oncocytic tubule につ
12 いては、発生頻度から投与による影響と考えられたが、病変の詳細が不明であ
13 った。また、後記 b. (a) ラット 18 か月間及び 30 か月間反復経口投与試験
14 (Lina ら (2004) においても、副腎球状帯肥大及び腎臓の oncocytic tubule が
15 認められているが、同様に考えた。なお、同試験では、膀胱の尿路上皮過形成
16 が確認されているが、これは、ラットにアルカリ性の食餌を摂取させた場合に
17 起こる尿中 pH の上昇に伴う変化であることから、ヒトへの外挿性はないと考
18 えた。以上のことから、ラットにおいては 2%以上の投与群において毒性が発
19 現しているが、しかしながら、本試験は酸塩基や電解質のバランスの異常を引
20 き起こすような高用量で実施されている試験であることから、添加物としての
21 使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

22 なお、EFSA (2012) は、本試験で確認されたラットの副腎（球状帯肥大）
23 及び膀胱（過形成、乳頭腫、癌腫）の変化はラットにアルカリ性の食餌を摂取
24 させた場合の周知の毒性影響であり、ヒトに外挿しない変化としている。（参
25 照47）【38】

事務局より：

（1）本試験で認められた副腎の球状層肥大、膀胱の尿路上皮過形成（単純性、乳
頭状/結節状）については、ラットにアルカリ飼料を摂取させた場合に起こる変化
であり、腎臓の oncocytic tubule については、種差が知られていることから、ど
ちらもヒトへの外挿性はないと判断することによろしいでしょうか。

（2） $\alpha 2u$ -グロブリン腎症についてはヒトへの外挿性がないことが WHO (1999)
【110】で記載されていますが、本試験における腎臓の病変が $\alpha 2u$ -グロブリン腎
症とは明記されていないものの同様と考えてよろしいでしょうか。

高須専門委員：

球状帯の肥大はカリウムの上昇に伴う変化かと思います。高カリウム状態は球状帯において K 排泄作用のあるアルドステロンの分泌を刺激するとされており、他のカリウム塩や原著内の KCl 投与群の場合でも認められています。尿路系の変化はアルカリ性の食餌に伴う尿中 pH の上昇に伴う変化だと考えます。

原著において「**oncocytic tubule**」は慢性進行性腎症（CPN）に伴う病変で再生性または機能性の尿細管過形成であると記載されています。しかし、本病変は投与群において腎症の発生頻度があまり変わらないものの発生頻度は増加しています。また、ラットでは好酸性顆粒状細胞質でしばしば拡張した尿細管からなる膨大細胞過形成がありますが、これは自然発生頻度の低い病変です。

本病変は発生頻度からは投与の影響のように思われますが、どのような病変を示しているのがよくわからず、毒性学的な意義や外挿性を判断するのが難しいと思われました。

一方、本試験の目的は長期間の生体の酸塩基平衡の異常が生体に与える影響を検討することであるため、生体内のバランスが乱れるような高用量で投与されています。添加物としての本剤を評価する上で、本試験はそのような高用量の実験条件で行われていることを勘案する必要があると考えます。

α 2u-グロブリン腎症は CPN を促進する因子となりえますが、上述の通り「**oncocytic tubule**」が CPN と真に関連する病変であるか不明なため種特異的であるとするのは難しいと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえて、本文を修正いたしました。本試験の NOAEL の記載については、**oncocytic tubule** を毒性と捉えて LOAEL を 2%とした方がよろしいでしょうか。

高須専門委員：

oncocytic tubule については、個人的には酸塩基バランスの異常に伴う変化なのではないかと考えましたが、病変の詳細がわからないので先ほどのようにコメントいたしました。

最後の「なお、本試験の目的は、、、留意する必要があると考えた。」に関してですが、これは、当該試験でみられた変化は酸塩基や電解質バランスの乱れに起因する変化であり、そうだとすれば、添加物として通常使用するなかで起きるのは考えにくいだろうと考えた次第です。

動物試験の結果からリスク評価を考える際には重要では、と考えてコメントしましたが、原案ですと文章が唐突で、何に留意するのかがよくわからないように感じました。現状、適切な記載場所や表現など具体的な案は思いつかないのですが、

少し違和感を感じました。

NOAEL に関しては、私として変更のない案でよろしいかと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。また、NOAEL を記載しない案を作成しましたので、ご確認ください。

高須専門委員：

修正案に異論ありません。

石塚専門委員：

副腎の球状層肥大、膀胱の尿路上皮過形成（単純性、乳頭状/結節状）をヒトに外挿できないとの評価に異論ございません。

なお、酸塩基や電解質バランス異常を引き起こすほどの高濃度投与のため、評価に用いずに参考文献に落とす、という考えもあるかとは存じますが、上記の影響を一定程度考慮した評価が可能なため、このまま引用することによりと思います。

また、一つの文献でも記載を期間別に分けていた例も過去にあったと思いますが、経時的な変化として一連のデータがあり、表を見やすくして頂いているので、このままの表記でよいかと存じます。

事務局より：

Lina（2004）の 18 か月以上の長期試験で認められた膀胱の尿路上皮過形成（評価に用いる 13 週間までの試験では有意差なしのため、毒性所見の表（表 6）には記載されていません）に関する WG の考察を P27L33～に記載（移動）しましたので、ご確認ください。

高須専門委員：

前回の WG での議論を踏まえた修正となっていると思いますので、特に異論はございません。

=====

事務局より：

（3）oncocytic tubule については、適切な訳語があればご提示いただけますか。

なお、“oncocytic tubule”は、原著において、好酸球性顆粒細胞質を含む巨大上皮細胞の尿細管が特徴的で、拡張した腔に突き出た肥大細胞がよく見られると記載されております。

高須専門委員：

とりあえずは原著のままの標記がよろしいかと思います。

1

事務局より：

（１）Lina（2004）の30か月試験及びLina（1994）については、反復投与毒性と発がん性の両方の側面がありますが、どちらかというとな発がん性試験と考えました。これらの試験は反復投与毒性試験に含めないこととしてよろしいでしょうか。

（２）あるいは、これらの試験を反復投与毒性試験に含める場合は、Lina（1994）については同著者による2004年の詳細な試験が実施されていることから、また、Lina（2004）の30か月試験については発がん性の検討を目的とした試験であることから、これらの知見は参考資料として評価書に記載することによろしいでしょうか。

高須専門委員：

Lina（2004）の30か月の試験については反復投与試験として、18か月の試験と一緒にしてもよろしいかと思います。30か月については血清生化学的検査などいくつかの項目がないのですが、一連の実験であることから評価可能かと考えます。

一方、（b）Lina（1994）については評価が腫瘍性病変に限られているため、参考資料になるかと考えます。

事務局より：

ご指摘のとおり修正させていただきました。

石塚専門委員：

参考文献とすることに異論はないのですが、これは発がん性試験ではなく、反復投与試験の参考文献となりますでしょうか？発がん性試験の項目がないのと、発がん性検出を目的とした試験なので、少し気になりました。発がん性の項目に入れてそこで参考文献に落とす方法もあるかと存じます。

記載はこのままとして調査会で確認させていただければ幸いです。

事務局より：（再掲）

第1回WGでのご議論及び上記ご意見を踏まえ、以下のとおり整理しました。

- ・Lina（2004）の4週間試験、13週間試験：評価に用いる。
- ・Lina（2004）の18か月試験、30か月試験：参考資料とする。
- ・Lina（1994）の4週間試験、13週間試験、78週間試験、130週間試験：参考資料とする。

2

b. 参考資料

以下の知見については、2. 毒性 (P25) のとおり、添加物「炭酸水素カリウム」の毒性については、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性学的な情報が十分得られると判断したこと又は評価が腫瘍性病変に限定して評価がなされた試験であることからため、以下の知見については、参考資料として記載した。

(a) ラット 18 か月間及び 30 か月間反復経口投与試験 (Lina ら (2004) ; EFSA (2012) 及び CIR(2016)にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 15~50 匹) に、炭酸水素カリウムを表 7 のとおり投与群を設定して、18 か月間及び 130 週間 (雄は 122 週間¹³) 混餌投与して毒性を評価する試験が実施されている。(参照 46) 【58】

表 7 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)		2		4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
<u>mmol/kg 体重/日に換算^{注1}</u>						
18 か月間投与	0	0	9.4	12.2	20.7	25.8
30 か月間投与	0	0	9.3	11.4	19.3	24.1
<u>g/kg 体重/日に換算^{注2}</u>						
18 か月間投与	0	0	0.94	1.22	2.07	2.58
30 か月間投与	0	0	0.93	1.14	1.93	2.41

注 1) 原著に記載の換算値。

注 2) 炭酸水素カリウムの分子量 100.12 g に各群投与量 (mmol/kg 体重/日) を乗じて換算し、g/kg 表記とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 のとおりである。

表 8 毒性所見

投与群	18 か月間投与		30 か月間投与	
	雄	雌	雄	雌
4 %	・副腎：球状帯肥大 ・膀胱：尿路上皮過形成 (単純性)		・副腎：球状帯肥大 ・膀胱：尿路上皮過	

¹³ 雄は 2%投与群の死亡率が 70%となったため 122 週で試験を終了した。

		・膀胱：尿路上皮過形成（単純性、乳頭状／結節状）		形成（乳頭状／結節状）
2 % 以上	・腎臓： <u>oncocytic tubule</u> 注		・腎臓： <u>oncocytic tubule</u> 注	
	・膀胱：尿路上皮過形成（単純性）		・膀胱：尿路上皮過形成（単純性）	
		・副腎：球状帯肥大		

注）原著においては、CPNに伴う病変で再生性又は機能性の尿細管過形成であるとされ、好酸性顆粒を細胞質に含む巨大上皮細胞のある尿細管が特徴的で、拡張した腔に突き出た肥大細胞がよく見られるとされている。

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・18 か月間投与試験において、4%投与群で雄の体重が減少した。30 か月間投与試験において、4%投与群の雌雄及び2%投与群の雌で体重が減少した。
 - ・2%（30 か月間投与試験では雌のみ）及び4%投与群で飲水量が増加した。
 - ・雄で尿量が減少傾向、尿比重が増加傾向であった。Lina ら（2004）は、摂取した塩の排泄による影響と考察している。
 - ・2%及び4%投与群で尿 pH 及び尿中のカリウム排泄量が増加した。Lina ら（2004）は、摂取した不要なカリウムが排出されるためと考察している。
 - ・2%及び4%投与群で血中の塩基及びカリウムが増加傾向であった。
 - ・腎臓重量は増加傾向であったが、用量相関性はなかった。
 - ・30 か月間投与試験において、4%投与群で雄 1 匹、雌 3 匹に膀胱の移行上皮癌が認められたが、発生率に有意差はなかった。
 - ・30 か月間投与試験において、4%投与群の雄で悪性腫瘍発生率が有意に高くなったが、膀胱腫瘍の数を除外した発生率には有意差はなかった。
- なお、期間中の死亡率（18 か月間投与試験では死亡はなかった）、一般状態、体重及び血液学検査で異常は確認されなかった。

Lina ら（2004）は、腎臓の尿細管の変化について、加齢ラットに通常見られる変化であると説明し、投与期間が30 か月間と長くなっても増悪していないと考察している。Lina ら（2001）は、膀胱以外については、被験物質投与は腫瘍の発生（種類、発生率、多重度若しく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ている。（参照 46）【58】

（b）ラット 4 週間、13 週間、78 週間及び 130 週間反復経口投与試験（Lina ら（1994）； CIR（2016）にて引用）

Wistar ラット（雌雄、各群 1048～50 匹）に、炭酸水素カリウムを表 9 のとおり投与群を設定して、4 週間、13 週間、78 週間及び 130 週間（雄は 121

週間) 混餌投与して尿の性状並びに腎臓及び膀胱の病理変化を評価する試験が実施されている。(参照48)【57】

表 9 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	2	4
----------	---------	---	---

投与群で認められた毒性所見は表 10 のとおりである。

表 10 毒性所見

投与群	毒性所見 (78 週間投与)		毒性所見 (130 週間投与)	
	雄	雌	雄	雌
4%		・ 尿路上皮過形成 (単純性、乳頭状)		・ 尿路上皮過形成 (乳頭状) ・ 移行上皮乳頭腫
2%以上	・ 尿路上皮過形成 (単純性)	所見なし	・ 尿路上皮過形成 (単純性)	

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・ 4%投与群で体重が 5～7%低く推移した。
- ・ 4%投与群で飲水量が 20～30%増加した。
- ・ 4%投与群の雄で尿量が増加した。
- ・ 2%及び 4%投与群で尿中カリウムの増加、ナトリウムの減少が認められた。
- ・ 2%及び 4%投与群の雌で 13 週間目に尿中結晶の出現頻度が増加した。
- ・ 78 週間投与において 4%投与群の雄 1 例で肉眼的に膀胱の腫瘤が認められ、組織学的に移行上皮癌と判定された。130 週間投与において 2%投与群の雌雄 1 例ずつ、4%群の雄 1 例、雌 3 例に移行上皮癌が認められた。
- ・ 4 週間投与及び 13 週間投与において 2%及び 4%投与群で膀胱の軽度の上皮過形成が 1～4 例みられたが、発生頻度に有意差はなかった。

Lina ら (1994) は、長期の高用量アルカリ性物質の摂取で膀胱に病変が生じやすくなることはラットにおける一般的な知見であるとしている。(参照 48)【57】

② 炭酸カリウム

炭酸カリウムを被験物質とした反復投与毒性試験に関する知見は提出されていない。

（３）毒性のまとめ

添加物「炭酸水素カリウム」は、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となることが科学的に明らかでない場合」に該当すると判断したことを踏まえ、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 4 週間及び、13 週間、~~18 か月間及び 30 か月間~~反復経口投与試験（Lina ら（2004））において、~~膀胱の尿路上皮過形成、副腎球状帯肥大及び腎臓の~~oncocytic tubule が認められたが、本試験は酸塩基や電解質のバランスの異常を引き起こすような高用量で実施されている試験であり、添加物としての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

事務局より：

~~現在の記載に基づき、「毒性のまとめ」を作成しました。今後、各項目での修正に合わせて修正予定です。~~

「毒性のまとめ」を作成しましたので、ご確認ください。

高須専門委員：

前回の WG での議論を踏まえた修正となっていると思いますので、特に異論はございません。

3. ヒトにおける知見

（１）炭酸水素カリウム

事務局より：

提出された 2 つのヒト知見については、骨代謝の改善等に対する有用性を試験することを目的とした試験であり、NOAEL を設定することはできないと考えましたが、200 mg/kg 体重/日摂取しても有害影響が見られなかった旨を評価書に記載することでよろしいか、ご確認ください。

なお、①、②の知見においては、それぞれ mmol、mEq から分子量等を用いて、mg 又は g への換算を行っております。

指定等要請者は、炭酸水素カリウムに関する人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を検証した試験結果であり、NOAEL を設定可能な試験成績はないとしている。また、以下の報告では、炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日投与しても毒性所見は認められていない

1 ことを説明している。(参照 2)【概要書】

2
3 ① 介入研究 (Sebastian ら (1994))

4 閉経後女性 (18 名、カルシウム 11 mg/kg 体重/日、タンパク質 1.6 g/kg 体
5 重/日を食事で摂取¹⁴) に、6 日間の対照 (無投薬) 期間後に炭酸水素カリウム
6 100~200 mg/kg 体重/日¹⁵を 18 日間経口摂取させ、その後 12 日間の回復期間
7 を設ける試験が実施されている。それぞれの期間において、血中及び尿中のカ
8 ルシウム、無機リン等のミネラル濃度並びに血中 pH、二酸化炭素、クレアチ
9 ニン及び尿中ヒドロキシプロリン濃度を測定した。

10 その結果は、以下のとおりである。(参照 49)【129】

- 11 ・尿中には全期間を通して食事から摂取した以上のカルシウム及び無機リンが
- 12 排泄されたが、炭酸水素カリウムの投与期間には両物質の排泄量は有意に減
- 13 少した。
- 14 ・回復期間のカルシウム及び無機リンの尿中排泄量は、投与期間と比して有意
- 15 に増加した。
- 16 ・炭酸水素カリウムの投与期間の血清オステオカルシン濃度は有意に増加し、
- 17 尿中ヒドロキシプロリン量は有意に減少した。

18
19 本ワーキンググループとしては、本試験は炭酸水素カリウムの骨形成の促進
20 に関する報告であり、毒性所見についての報告はなかったことから、本試験の
21 結果から NOAEL を設定することはできないと考えたが、ヒトが炭酸水素カリ
22 ウム 200 mg/kg 体重/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

23
24 ② 介入研究 (Grinspoon ら (1995))

25 絶食下の女性 (18~26 歳、14 名) に、炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/
26 日 (ただし最大 15.0 g/人/日まで) 又は塩化カリウム 1.9 g/人/日 (対照) を 4
27 日間経口摂取¹⁶させ、ミネラルの変化や骨形成及び骨吸収の変化を測定する試
28 験が実施されている。投与期間中は、カルシウムを除く必須ビタミンやミネラ
29 ルの補給のため、マルチビタミンと、高尿酸血症を予防するためのアロプリノ
30 ール (200 mg/人/日) を毎日投与した。投与開始前 (試験 1 日) と投与終了後
31 (試験 5 日) に採血し、血清中のカルシウム並びに骨形成のマーカーであるオ
32 ステオカルシン及びプロコラーゲン C 末端プロペプチド (PICP) の濃度を測

¹⁴ 食事摂取量として、カルシウム 652 mg/60 kg 体重/日、タンパク質 96 g/60 kg 体重/日からそれぞれ算出

¹⁵ 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、炭酸水素カリウムの分子量 (100.12) を用いて算出

¹⁶ 経口摂取量として、炭酸水素カリウム 2 mEq/kg 体重/日 (ただし最大 150 mEq/人/日まで)、塩化カリウム 25 mEq/人/日から、炭酸水素カリウムの分子量 (100.12)、塩化カリウムの分子量 (74.55)、それぞれ価数 1 を用いて算出

定した。また、試験 1-2 日及び 4-5 日に 24 時間蓄尿し、尿中のカルシウム並びに骨吸収のマーカであるピリジノリン及びデオキシピリジノリンの尿中排泄比¹⁷を算出した。

その結果は、以下のとおりである。(参照50)【130】

- ・血清中のオステオカルシン及び PICP の濃度は、両投与群ともに有意に減少したが、両群間に有意差はなかった。
- ・尿中のピリジノリン及びデオキシピリジノリン排泄量は塩化カリウム群とともに有意に減少した。一方、炭酸水素カリウム群では有意差はなかった。
- ・投与後の血清中炭酸水素イオン濃度は両群ともに有意に低下したが、塩化カリウム群で炭酸水素カリウム群に比して有意に低かった。
- ・静脈血の pH は塩化カリウム群では有意に低下したが、炭酸水素カリウム群では明らかな差はなかった。
- ・尿中カルシウム排泄量は、塩化カリウム群で有意に増加したのに対し、炭酸水素カリウム群では明らかな変化はなかった。
- ・血清中総カルシウム量は、塩化カリウム群で有意に増加したのに対し、炭酸水素カリウム群では増加はしたが、有意差はなかった。

本ワーキンググループとしては、本試験は絶食時の骨代謝における炭酸水素カリウム投与の影響に関する報告であり、毒性所見についての報告はなかったことから、本試験の結果から NOAEL を設定することはできないと考えたが、ヒトが炭酸水素カリウム 200 mg/kg 体重/日を摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

(2) 炭酸カリウム

事務局より：

誤飲による死亡事例が報告されていますが、高アルカリ液の服用が原因とされています。本知見については、記載しないことでよろしいでしょうか。

(記載する場合の文案)

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、pH12.5～13.0) 300 mL の服用による死亡事例の報告が提出されているが、高アルカリ液の服用が原因とされている。(参照51)【128】

¹⁷ それぞれの測定値をクレアチニン量で割った値

IV. 国際機関等における評価

1. 我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「炭酸水素カリウム」の評価はなされていない。

カリウムについては、食品安全委員会は、添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」(2020)において、以下のように評価している。

「カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量(18歳以上の男女で2,600～3,000 mg/人/日以上)が定められていること並びに添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量(1.17 mg/人/日)が現在のカリウムの推定一日摂取量(2,362 mg)の0.050%と非常に少ないことを総合的に評価し、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。」(参照52)【DL-酒石酸カリウム評価書】

2. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

1967年にFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)において、炭酸水素カリウムの中和剤及び膨張剤としての使用に関する評価が行われた結果、添加物由来の陽イオンによる栄養学的な影響や総一日摂取量が考慮されている場合、適正製造規範(GMP)下での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。(参照53、54)【33、34】

(2) 米国における評価

1975年にFDAにおいて、炭酸水素カリウムに関する評価が行われた結果、現在の使用量又は今後想定される使用量においてハザードが疑われるような根拠は示されていないとしている。(参照55)【44】

(3) 欧州における評価

欧州食品安全機関(EFSA)による炭酸水素カリウムの添加物としての安全性評価は確認できなかった。

(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関(FSANZ)による炭酸水素カリウムの安全性評価は確認できなかった。

V. 食品健康影響評価

事務局より：

現在の I ～IV の記載に基づき、記載案を示しております。

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に解離する。炭酸水素イオンは二酸化炭素となり大部分が揮散し、カリウムイオンは、大部分が酒石酸水素イオンと反応して酒石酸水素カリウムとして沈殿し、おり下げ又は及びろ過により除去される。

添加物「炭酸水素カリウム」の摂取量推計等については、ぶどう酒に対して、最大 3.5 g/L の除酸を行う場合に必要な炭酸水素カリウム量は、3.18 g/L であり、過大な見積りとなる可能性はあるが、これが全て残存したと仮定した場合の一日摂取量を推計した。飲酒習慣のある者から算出したぶどう酒の推定一日摂取量（46.5 mL/人/日）から、添加物「炭酸水素カリウム」の一日摂取量は、2.7 mg/kg 体重/日と推計した。ただし、実際の摂取量は、上述のとおり、炭酸水素カリウムがぶどう酒中で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成し、それぞれ揮散及び除去されることから、上述の推定一日摂取量よりも少ない低い値であると考えられる。

~~本ワーキンググループとしては、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である場合」に該当すると判断したことから、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性について、指針に基づき、試験の一部について省略し、遺伝毒性及び反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。~~

炭酸水素カリウムは、胃内で二酸化炭素及びカリウムイオンを生成することから、胃内でこれらの物質を生じると考えられる炭酸カリウムに係る知見も併せて、添加物「炭酸水素カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うこととした。

炭酸水素カリウムの体内動態については、胃内で炭酸水素イオン又は炭酸イオン及びカリウムイオンに解離し、炭酸水素イオン及び炭酸イオンは、二酸化炭素になり吸収される。二酸化炭素は胃壁細胞内で水と反応して炭酸水素イオンを生成して血中に取り込まれ、余剰の炭酸水素イオンは腎臓から排出される。

添加物「炭酸水素カリウム」は、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となることが科学的に明らかな場合」に該当すると判断したことを踏まえ、その毒性については、指針に基づき試験の一部を省略し、提出された毒性に係る知見のうち、遺伝毒性並びに 4 週間及び 13 週間反復投与毒性に係る試験成績を用いて評価を行うことで、毒性情報が十分得られると判断した。

遺伝毒性については、認められ生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 4 週間及び、13 週間、18 か月間及び 30 か月

1 ~~間~~反復経口投与試験（Lina ら（2004））において、~~膀胱の尿路上皮過形成、~~副腎球
2 状帯肥大及び腎臓の oncocytic tubule が認められたが、本試験は酸塩基や電解質の
3 バランスの異常を引き起こすような高用量で実施されている試験であり、添加物と
4 しての使用条件においてはヒトで毒性を示さないと考えた。

5 本ワーキンググループとしては、炭酸水素カリウムについての毒性に係る知見を
6 検討した結果、添加物「炭酸水素カリウム」については、遺伝毒性、反復投与毒性
7 の懸念はないと判断した。

8 以上のことから、本ワーキンググループとしては、添加物「炭酸水素カリウム」
9 について、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、
10 ADI を特定する必要はないと評価した。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
CIR	Cosmetic Ingredient Review：化粧品成分レビュー
CPN	Chronic Progressive Nephropathy ：慢性進行性腎症
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学品庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development ：経済協力開発機構
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin ：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee for Food ：欧州食品科学委員会
WHO	World Health Organization ：世界保健機関

2

事務局より：

追って修正いたします。

3

4

1 <参照>

事務局より：

追って修正いたします。

2

- 1 厚生労働省：「炭酸水素カリウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 811 回食品安全委員会，2021
- 2 【概要書】独立行政法人酒類総合研究所：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
- 3 【12】大木道則，大沢利昭，田中元治，千原秀昭：化学大辞典． 1989；1370
- 4 【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).
- 5 【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
- 6 【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)
- 7 【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)
- 8 【1 (別 1)】Dharmadhikari M. Chemical Deacidification of Musts and Wines. OHIO GRAPE-WINE SHORT COURSE, 2001. 1-10
- 9 【5】日本醸造協会：新版・醸造成分一覧表． 1977；279-283, 292-3, 298-303
- 10 【追 1】林正弘、谷川原祐介：生物薬剤学（改訂第 3 版）． 2015
- 11 【88 (別 4)】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.
- 12 【4】日本醸造協会：醸造物の成分． 1999；294-9, 306-7, 344-5
- 13 【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)
- 14 【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 【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)
- 16 【78】NOMACORC. Technical Letter 06. (オンライン)
<http://www.infovin.net/doc/nomacorc/NomacorcTechnicalletter6EN.pdf> (アクセス日：2020/11/10)

-
- 17 【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
- 18 【16】CODEX: Fod 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)
- 19 【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=3fc47057afdcbbdea7dea6a454a05b9b&mc=true&node=se27.1.24_1246&rgn=div8(アクセス日：2020/9/7)
- 20 【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 【8】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 【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
- 23 【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 【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)
- 25 【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)
- 26 【別 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
- 27 【別 8】Tsuneo Kita, Gerry Melliwool. お酒テクニカルコラム 「ガス入りのお酒」.
出版地不明：Sake Utsuwa Research, 1999
- 28 【133 (別 11)】厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- 29 【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)
- 30 【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)
- 31 【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-

- ³² 【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)
- ³³ 【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)
- ³⁴ 【78 (別2)】 NOMACORC. Technical Letter 06. (オンライン)
<http://www.infovin.net/doc/nomacorc/NomacorcTechnicalletter6EN.pdf> (アクセス日 : 2020/11/10)
- ³⁵ 【別14】 坂井 建雄、岡田 隆夫: 解剖生理学. 医学書院, 2019: 59,80, 258-259
- ³⁶ 【別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)
- ³⁷ 【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
- ³⁸ 【98】 市川厚 監修、福岡 伸一 監訳. マッキー 生化学 (第3版) 一分子から解き明かす生命. (株) 化学同人, 2003: 72-77
- ³⁹ 【硫酸カリウム評価書】 食品安全委員会 : 添加物評価書「硫酸カリウム」, 2013
- ⁴⁰ 【112】 FDA(Food and Drug Administration): Mutagenicity Evaluation of FDA 75-90 Potassium Bicarbonate. 1977: 1-20
- ⁴¹ 【56】 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel members. Safety Assessment of Simple Carbonate Salts as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review, 2016
- ⁴² 【113】 FDA(Food and Drug Administration): MUTAGENIC EVALUATION OF COMPOUND FDA 73-76 000584087 POTASSIUM CARBONATE. 1975: 1-14
- ⁴³ 【44】 FDA(Food and Drug Administration): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CARBONATES AND BICARBONATES AS FOOD INGREDIENTS. 1975
- ⁴⁴ 【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
- ⁴⁵ 【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>.
- ⁴⁶ 【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
- ⁴⁷ 【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
- ⁴⁸ 【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

- ⁴⁹ 【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
- ⁵⁰ 【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
- ⁵¹ 【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
- ⁵² 【DL-酒石酸カリウム評価書】 食品安全委員会：添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」, 2020
- ⁵³ 【 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.
- ⁵⁴ 【 34 】 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES
- ⁵⁵ 【44】 FDA(Food and Drug Administration): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF CARBONATES AND BICARBONATES AS FOOD INGREDIENTS. 1975