

厚生食基発 0219 第 1 号

令和 6 年 2 月 19 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省健康・生活衛生局

食品基準審査課長

(公 印 省 略)

食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

令和 4 年 9 月 15 日付け府食第 520 号、令和 4 年 10 月 13 日付け府食第 584 号（補足資料 1）及び令和 4 年 12 月 23 日付け府食第 714 号により提出依頼のありました亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウムの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別添 1～別添 3 のとおり提出いたします。



令和 6(2024)年 2 月 13 日
日本アルコールフリー飲料有限会社

亜硫酸塩等における食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について
府食第 520 号（令和 4 年 9 月 15 日）への回答書

（照会事項 1）

亜硫酸ナトリウム・次亜硫酸ナトリウム・二酸化硫黄・ピロ亜硫酸ナトリウム及びピロ亜硫酸カリウムの使用基準改正に関する概要書（以下「概要書」という。）のⅢ．柱書き（21ページ～）には、当該 5 物質（以下「亜硫酸塩等」という。）はまとめて評価できるとし、「次亜硫酸イオンが溶液中で亜硫酸水素イオンとチオ硫酸イオンに分解するとの知見があり、チオ硫酸ナトリウムについては JECFA の亜硫酸塩類としてのグループ評価に入っている・・・」と説明されている。

これに関し、次亜硫酸ナトリウムが水溶液中で分解して生じたチオ硫酸イオンをヒトが摂取したときに、二酸化硫黄と硫黄を遊離すること等を確認するため、

（1）WHO: TRS 631（1978）には、チオ硫酸イオンは酸性溶液（acid solution）中で分解し、二酸化硫黄と硫黄を遊離する、とある。WHO: TRS 631でいう酸性溶液は具体的に何か（胃酸に相当するののか）説明すること。

（2）WHO: TRS 631には、チオ硫酸ナトリウムは胃酸によって亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム等の亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成することが予想されるとの記載がある。この記載の根拠について説明すること。

（3）その他、チオ硫酸イオンが水溶液又は消化管内で生じる物質に関する知見があれば提出すること。

（回答）

（照会事項 1）

まず、上述の照会事項に記載の、概要書における次亜硫酸ナトリウムの分解に関する説明「次亜硫酸イオンが溶液中で亜硫酸水素イオンとチオ硫酸イオンに分解するとの知見があり、チオ硫酸ナトリウムについては JECFA の亜硫酸塩類としてのグループ評価に入っている・・・」は、最新の概要書（2024 年 2 月 13 付）22 ページ 5～10 行目のとおり修正しています。

その上で、照会事項 1 について、以下のとおり回答します。

（1）WHO: TRS 631（1978）には酸性溶液の具体的内容に関する記述はありませんが一般に酸性とは PH:7 未満を指すので、酸性溶液には胃液（pH:1～2）、ワイン（pH:2.8～4.0）等が含まれるものと考えられます。

(2) WHO:TRS 631 にチオ硫酸ナトリウムは酸性溶液中で分解し二酸化硫黄と硫黄を遊離するとの記述があります。

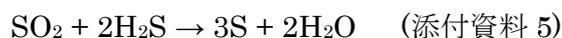
二酸化硫黄は亜硫酸塩等の一つなのでこのことからチオ硫酸ナトリウムは亜硫酸塩類と同じ分解生成物を生成すると予想されたものと考えられます。

一方、硫黄は、他の亜硫酸塩類から分離されるという知見は得られておらず、水溶液中の pH が如何に低くなっても、また逆に如何に高くなっても他の亜硫酸塩類の分解生成物である二酸化硫黄又は亜硫酸イオンから単体で遊離することはありません。(添付資料 1)

これは二酸化硫黄が非金属原子どうしによる共有結合により形成されているため水素イオン濃度の影響を受けないものと考えられます。

このことは厚労省食品添加物公定書解説書(添付資料 2)、廣川書店日本薬局方解説書(添付資料 3)、岩波理化学辞典(添付資料 4)等における亜硫酸塩類の酸性溶液中の反応の説明でも同様です。

しかし、二酸化硫黄に還元剤硫化水素 H_2S を反応させると酸化還元反応により単体の硫黄が生成されます。



硫化水素は「摂取された亜硫酸塩類の一部は腸管内菌叢(gut microflora)により還元代謝を受け硫化水素(H_2S)になる。(添付資料 6)」ところから生体内の存在の可能性があり、亜硫酸塩類から硫黄が生成されることがないとは言い切れません。

(添付資料 5)の反応が還元であることは硫黄の酸化数が+4 から 0 に減少しているところから確認できます。(添付資料 7)

引用文献

(添付資料 1) 概要書引用文献 119) Ben Rotter Improved Winemaking, Sulphur dioxide 2001-2011 4.1 Dissociation of Forms Figure 1 から

(添付資料 2) 第 9 版食品添加物公定書解説書ピロ亜硫酸ナトリウム 廣川書店 D-1856

(添付資料 3) 第十八改正日本薬局方解説書ピロ亜硫酸ナトリウム 廣川書店 C-4486

(添付資料 4) 岩波理化学辞典

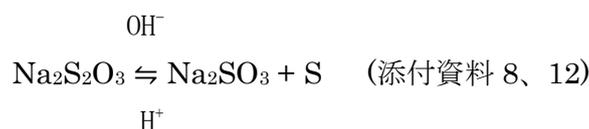
(添付資料 5) 東京書籍 化学基礎 令和 4 年版 p.161 二酸化硫黄の作用 問 5 の回答から

(添付資料 6) 概要書引用文献 66)EFSA(2016)

(添付資料 7)東京化学同人 アトキンス 一般化学(上)p. 53 例題 K・1 酸化数の決定

(3)「デトキソール®静注液 2g インタビューフォーム」(添付資料 8)に記載のチオ硫酸ナトリウムの ADME における反応(チオ硫酸ナトリウムは、尿中に主として SO_4^{2-} として排泄される反応)については、WHO: TRS631(添付資料 9)の説明における酸性溶液中での反応(チオ硫酸ナトリウムから二酸化硫黄と硫黄が遊離する反応)とは異なります。これは ADME の場合、哺乳類の組織内に広く分布する亜硫酸酸化酵素(SOX)の作用を受ける(添付資料 10)ためです。チオ硫酸ナトリウムは SOX の作用により硫酸イオン(SO_4^{2-})になります(添付資料 6、11)。

なお、「デトキソール®静注液 2g インタビューフォーム」にも「酸性では硫黄を析出して濁る。(p. 3 III 有効成分に関する項目 2.)」と酸性溶液中での反応が記載されており(化学反応式は下記)、酸性溶液中での反応としては WHO: TRS631 の説明と異なる点はありません。



引用文献

(添付資料 8) デトキソール®静注液 2g インタビューフォーム 日医工(2022)

(添付資料 9) WHO: TRS631 (1978)

(添付資料 10) 概要書引用文献 79)Gunnison,1981 p.676

(添付資料 11) Bhaghat, B. and Lockett, M. F. :J.Pharm. Pharmacol. 12, 690 (1960)

(添付資料 12) 第十八改正日本薬局方解説書 C3225-C3228, 廣川書店 東京(2021)

(照会事項 2)

提出資料 66 (EFSA Scientific Opinion EFSA Journal 2016; 14(4):4438 Re-evaluation of sulfur dioxide-sulfites (E220-228)) で引用されている次の 2 文献を提出すること。

・Lester MR, 1995. Sulphite sensitivity: significance in human health. The Journal of the American College of Nutrition 14, 229-32

・Ough CS and Were L, 2005. Sulfur dioxide and sulfites. In: Antimicrobials in Food. Third edition. Edited by: Davidson PM, Sofos JN and Branen AL. CRC Taylor & Francis.143-67

(回答)

(照会事項 2)

本回答書に添付して提出いたします。

添付ファイル

(添付資料 13) Lester MR, 1995

(添付資料 14) Ough CS and Were L, 2005

(照会事項 3)

概要書のⅡ. (2) (21ページ～)において、DSH (3-deoxy-4-sulphohexosulose) はメイラード褐変反応による中間物と亜硫酸との反応により生ずる物質である、との説明がなされている。

DSHについても健康影響評価を行う必要があるか確認するため、

(1) 概要書においてDSHに係る知見を記載した意図及びDSHの評価の必要性について説明すること。

(2) 添加物「亜硫酸ナトリウム」、「次亜硫酸ナトリウム」、「二酸化硫黄」、「ピロ亜硫酸ナトリウム」及び「ピロ亜硫酸カリウム」(以下、併せて「本件評価対象品目」という。)を食品に使用した場合、DSHが生成されるのか説明すること。

(3) 本件評価対象品目を使用した場合にメイラード褐変反応による中間体と反応すると規定される食品製造工程があるのか。ある場合は、それについて具体的に説明すること。

(回答)

(照会事項 3)

(1) 積極的に問題意識をもって取り上げたものではありませんが、FAS (WHO Food Additive Series)(添付資料 15~18)には無かった知見であるものの、2016年のEFSAのOpinion(添付資料 6)ではDSHに関し食品成分との反応(2.5.1)、ADME(3.2)及び毒性試験(3.3.8)の3箇所を取り上げているところから、掲載頻度から見ても取り上げに意義があると判断し概要書に記載した次第です。

なお、概要書の再掲となりますが、Walker et al., 1983(添付資料 19)では、DSHについて以下の通り記載されています。

- ・一般にほ乳類の組織では、摂取された亜硫酸塩は直ちに吸収され、酸化されて硫酸塩となることが知られている(Gibson & Strong, 1973 (添付資料 20))。しかし、食品成分と亜硫酸塩類の反応の結果生じる反応生成物 3-deoxy-4-sulphohexosulose (DSH)の生物学的動態は殆ど知られていない。このことは亜硫酸塩類の添加された食品の安全性を評価する上でかなりの重要性を持っている。

引用文献

(添付資料 15) 概要書引用文献 63) FAS 5 1974
(添付資料 16) 概要書引用文献 115) FAS 18 1983
(添付資料 17) 概要書引用文献 116) FAS 21 1987
(添付資料 18) 概要書引用文献 117) FAS 42 2000
(添付資料 19) 概要書引用文献 84) Walker et al, 1983 (a)
(添付資料 20) 概要書引用文献 78) Gibson et al, 1973

(2) 概要書 P.20 II.有効性に関する知見 (2) 食品中での安定性の 2) 還元糖類との反応からの再掲となりますが下記の通りです。

・糖類は一般式で $C_nH_{2n}O_n$ で表される。

このうち食品中の炭素 5 個のペントースとアミノ酸の反応により生じる中間体 (メラノイジン) の褐変対策として亜硫酸塩を添加した際の反応生成物が 3-deoxy-4-sulfopentosulose ($C_5H_8O_6S$) であり(添付資料 21)、炭素 6 個のグルコース (ブドウ糖) とアミノ酸 (グリシン) の反応 (メイラード褐変) による中間体の褐変対策として亜硫酸塩を添加した際の反応生成物が DSH (3-deoxy-4-sulfohexosulose ($C_6H_9O_7S$)) である (添付資料 22)。

一方添付ファイル「新ワイン学」(添付資料 23)の表 1 (ワインの主要成分) によればワインにはブドウ糖 (グルコース) とグリシン (アミノ酸) が含まれており、中間体から亜硫酸塩等 (本件評価対象品目) の添加により DSH が生成される条件は整っているとと言える。

引用文献

(添付資料 21) 概要書引用文献 163) Wedzicha et al, 1975 p.334 Fig.1 の I
(添付資料 22) 概要書引用文献 161) McWeeny et al, 1974 p.741
(添付資料 23) 戸塚昭 新ワイン学 2018 p.2

(3) 添付ファイル "Production Process" (添付資料 24) に記載のとおりアルコール除去後も二酸化硫黄の添加が行われており、中間体と二酸化硫黄が反応する食品製造工程があると言える。

引用文献

(添付資料 24) Production Process Schloss Wachenheim 2022

(照会事項 4)

上記 1~3 に関連する資料や考察があれば、併せて提供すること。

(回答)

(照会事項 4)

事項 3 の関連で「食品におけるメイラード反応」(添付資料 25)を添付します。当該資料の 2. メイラード反応及び 5. 褐色高分子の項から、褐変の原因となる中間生成物は糖とアミノ酸からメイラード反応により生成されるメラノイジンと読み取ることができます。

また、DSH の安全性に係る知見について、EFSA Journal 2016 (添付資料 6) で引用されている Walker et al, 1983 (添付資料 26) の文献を提出いたします。Walker et al., 1983 (添付資料 26) の論文以外に、DSH の安全性に係る知見を検索したところ、その他の知見は確認できませんでした (添付資料 27、28)。

以上で得られた DSH の安全性に係る知見を踏まえ、安全性についての要請者としての考察は、下記により DSH の安全性に関する再評価の必要性はないものと考えます。

1. 唯一の副作用が「すぐに収まる一過性の穏やかな下痢」であったこと(添付資料 26)。
2. DSH の安全性に関する新たな知見が見あたらなかったこと。
3. EFSA Scientific Opinion 2022 で DSH に関する follow up がなかったこと。

引用文献

(添付資料 25) 臼井輝幸 食品におけるメイラード反応 2015

(添付資料 26) Walker et al, 1983 (b) p.299–303

(添付資料 27) DSH の安全性に係る知見の検索結果 (検索キーワード: DSH toxicity)

(添付資料 28) DSH の安全性に係る知見の検索結果 (検索キーワード: safety evaluation of DSH)

以上

令和 6(2024)年 2 月 2 日
日本アルコールフリー飲料有限会社

亜硫酸塩等における食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について
府食第 584 号（令和 4 年 10 月 13 日）照会事項 1 への回答書

（照会事項 1）

ヒトにおける知見に関し、

- (1) 日本における亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム（以下「亜硫酸塩等」という。）による、
 - ア アレルギー反応（アレルギー様反応を含む。以下同じ。）の報告（臨床研究、症例報告を含む。）及びアレルギー反応の発生頻度に関する報告
 - イ アレルギー性疾患患者等における症状の増悪等に関する報告（臨床研究、症例報告を含む。）があれば提出すること。
- (2) 日本以外における亜硫酸塩等によるアレルギー反応の発生頻度に関する報告があれば提出すること。
- (3) 提出資料 104（Rost & Franz（1913））で報告されているような亜硫酸塩等の高用量かつ急激な摂取が想定され得るか説明すること。

（回答）

(1) アについて

下記 2 件の報告を提出いたします。

1. 宮澤英彦他 ワインに含まれた亜硫酸塩によりアナフィラキシーを生じた 1 例 臨床皮膚科 72 巻 3 号 2018 年 3 月 211-214(添付資料 1)
2. 金子英雄 食品添加物によるアレルギー 日本臨床 別冊免疫症候群 II 2016 373-378 (添付資料 2)

上記 2 件の検索方法、検索結果は「日本のアレルギー反応等における報告の検索結果（添付資料 3）」をご参照下さい。

検索の結果、27 件の文献がヒットし、この 27 件について論文の内容を確認したところ、アレルギー反応の報告及びアレルギー反応発生頻度に関する報告は上記の 2 件（添付資料 1、2）のみでした。また、宮澤英彦ら（2018）（添付資料 1）の報告で引用されているアナフィラキシーの原因として亜硫酸塩が特

定された 14 件の報告（添付資料 4～17）と金子英雄（2016）（添付資料 2）の報告で引用されている、亜硫酸塩剤を投与し気管支の過敏性が亢進した 2 件の報告（添付資料 18、19）も併せて提出いたします。

引用文献

- (添付資料 1) 宮澤英彦他 ワインに含まれた亜硫酸塩によりアナフィラキシーを生じた 1 例 2018
- (添付資料 2) 金子英雄 食品添加物によるアレルギー 日本臨床 別冊免疫症候群Ⅱ 2016
- (添付資料 3) 日本のアレルギー反応等における報告の検索結果
- (添付資料 4) 中條信義他 歯科と麻酔 1988
- (添付資料 5) 松田三千雄他 日本皮膚科学会雑誌 1992
- (添付資料 6) 西條英人他 日本口腔外科会雑誌 2003
- (添付資料 7) 羽野公隆 臨床麻酔 2012
- (添付資料 8) 田畑敦子他 皮膚科の臨床 2014
- (添付資料 9) 概要書引用文献 106) Prenner BM, et al: Ann Allergy: 1976
- (添付資料 10) Twarog FJ, et al: JAMA: 1982
- (添付資料 11) Schwartz HJ: J Allergy Clin Immunol: 1983
- (添付資料 12) Riggs BS, al: Ann Emerg Med: 1986
- (添付資料 13) Yang WH, et al: J Allergy Clin Immunol: 1986
- (添付資料 14) Tsevat J, et al: Ann Intern Med: 1987
- (添付資料 15) Wuthrich B, et al: Schweiz Med Wochenschr: 1989
- (添付資料 16) Cifuentes L, et al: Int Arch Allergy Immunol: 2013
- (添付資料 17) Vitaliti G, et al: Allergol Immunopathol: 2015
- (添付資料 18) Bush RK, et al: Am J Med: 1986
- (添付資料 19) Schwartz HJ: J Allergy Clin Immunol: 1984

(1) イについて

下記 1 件の報告を提出いたします。

- ・西條英人他 歯科用キシロカイン中に含まれるピロ亜硫酸ナトリウムによるアナフィラキシーショックの 1 例 日本口腔外科学会雑誌 49 巻 3 号 2003 237-240(添付資料 6)

上記 1 件の検索方法、検索結果は「日本のアレルギー反応等における報告の検索結果（添付資料 3）」をご参照下さい。

検索の結果、27 件の文献がヒットし、この 27 件について論文の内容を確認したところ、アレルギー性疾患患者の症状増悪に関する報告は上記の 1 件(添

付資料 6)のみでした。また、西條英人ら (2003) (添付資料 6) の報告で引用されているピロ亜硫酸ナトリウムがアレルギーとされた 2 件の報告 (添付資料 4、5) は、(1) アの資料として提出しています。

(2) について

下記 2 件の報告を提出いたします。なお、1. の Juan ら (添付資料 20) の報告は、化粧品、医薬品及び食品に保存料や酸化防止剤として使用され、アレルギー反応との関連性を証明することが困難である亜硫酸塩について、接触アレルギー性を特定するために実施した試験であるため、皮膚貼付試験であり非経口投与によるものですが、この知見を提出することとしました。

1. Juan Garcia-Gavin et al., Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen. A case series and literature review. *Contact Dermatitis* 2012 67(5) 260-269 (添付資料 20)

Abstract:

One hundred and twenty four (4.5%) of 2763 patients patch tested positively to sodium metabisulfite.

摘要：皮膚炎の患者 2763 名にピロ亜硫酸ナトリウムによる皮膚貼付試験をしたところ 124 名 (4.5%) が陽性であった。

2. A F Gunnison, et al., Sulfite hypersensitivity, A critical review *CRC Crit Rev Toxicol* 1987 17(3) 185-214 (添付資料 21)

Abstract:

Estimates of the percentage of asthmatics characterized by investigators as sensitive to oral sulfite challenge range from <4% up to approximately 60%.

摘要：ぜんそく患者のうち亜硫酸塩の経口投与に対し過敏であるとみなされる者の割合は研究者の推定値で 4% から 60% の幅がある。

上記 2 件の検索方法、検索結果は「日本以外における亜硫酸塩等によるアレルギー反応に関する報告の検索結果 (添付資料 22)」の添付をご参照下さい。

検索した結果、23 件の文献がヒットし、この 23 件について論文の内容を確認したところ、日本以外における亜硫酸塩等によるアレルギー反応の発生頻度

に関する報告は2件(添付資料20、21)のみでした。また、上記2件の報告で引用されている亜硫酸塩等を経口投与した試験のうち、入手でき、これまでに提出していない14件の報告(添付資料23~36)も併せて提出いたします。

引用文献

- (添付資料20) Juan Garcia-Gavin, et al: Contact Dermatitis: 1982
- (添付資料21) Gunnison AF: CRC Crit Rev Toxicol: 1987
- (添付資料22) 日本以外における亜硫酸塩等によるアレルギー反応に関する報告の検索結果
- (添付資料23) Jacobsen DW, et al: J Allergy Clin Immunol: 1984
- (添付資料24) Wolf SI, et al: Ann Allergy: 1985
- (添付資料25) Koepke JW, et al: J Allergy Clin Immunol: 1983
- (添付資料26) Simon RA, et al: J Allergy Clin Immunol: 1982
- (添付資料27) Koepke JW, et al: Ann Allergy: 1982
- (添付資料28) Buckley CE, et al: J Allergy Clin Immunol: 1985
- (添付資料29) Meggs WJ, et al: J Allergy Clin Immunol: 1985
- (添付資料30) Huang AS, et al: N Engl J Med: 1984
- (添付資料31) Habenicht HA, et al: Immunol Allergy Pract: 1983
- (添付資料32) Shih VE, et al: N Engl J Med: 1977
- (添付資料33) Johnson JL, et al: Proc Natl Acad Sci U.S.A: 1980
- (添付資料34) Irreverre F, et al: Biochem Med: 1967
- (添付資料35) Beck-Speier I, et al: Biochim Biophys Acta: 1985
- (添付資料36) RaJagopalan KV, et al: Ann Arbor: 1977

(3) について

本件は評価書案Ⅱ. 3. (3)ヒトにおける知見のまとめにおける朝倉専門委員のコメント「4) 摂取量推計に含まれる部分になるが、ワインを多量に摂取する習慣のある者の摂取量に関するデータがあれば、それをを用いて「高度で急激な亜硫酸塩類の摂取」の程度について検討しても良いのではないか。表43にあるような極端な摂取状況が実際にありうるのかどうかの参考になると考えられる。」を受けたものと思われまので大量飲酒者に関する知見に基づき下記の通り回答いたします。

- 1 Rost & Franz (1913)で報告されている高用量摂取量とは下記の通りです。(2022年12月添加物評価書「亜硫酸塩等」案p87 表40)。

被験者A 亜硫酸ナトリウム 5.8g/日 (二酸化硫黄として1.3g/日)

被験者C 亜硫酸ナトリウム 4.0g/日 (二酸化硫黄として0.96g/日)

2 大量飲酒者の飲酒量

大原健士郎アルコール・薬物の依存症(1997)p48 (添付資料37) によれば日本における大量飲酒者 (日本酒5.5合、ビール大瓶6本、ウイスキーダブル6杯、ワイン大瓶1.7本即ち純アルコール換算150mlを毎日飲む者) は220万人 (飲酒者の3.58%)以上いるとのこと (ワインの量はアルコール含量12%、大瓶1本750mlとして要請者追記、アルコール含量は「新ワイン学」(添付資料38) を参照)。

3 仮に大量飲酒者がワインを飲んだ際の二酸化硫黄の摂取量は下記の通りと推定されます (ワインには二酸化硫黄が使用基準上限の0.35g/kg含まれているものとしました)。

$$0.35\text{g} \times 0.75\text{L} \times 1.7 \text{ (本)} = 0.45\text{g/日}$$

4 大量飲酒者の二酸化硫黄摂取量0.45g/日はRost & Franz (1913) で報告されている二酸化硫黄摂取量0.96-1.3g/日の半分以下であり同報告にあるような高容量の摂取は想定され難いと考えられます。

引用文献

(添付資料37) 大原健士郎 アルコール・薬物の依存症 pp.48-52, 60-61

執筆者 大本美祢子 医学書院 (大原)

(添付資料38) 戸塚昭 新ワイン学 pp.1-3, 289 執筆者 清水健一 ガイ

アブックス(戸塚)

以上

令和 6(2024)年 2 月 2 日
日本アルコールフリー飲料有限会社

亜硫酸塩等における食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について
府食第 714 号（令和 4 年 12 月 23 日）への回答書

（照会事項 1）

欧州食品安全機関（EFSA）が 2022 年 11 月 24 日に公表した科学的意見書（<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7594>）（以下「科学的意見書」という。）において引用されている次の資料を提出すること。

回答

下記の通り資料毎に資料番号を付して添付ファイルにて提出いたします。

科学的意見書の 4.5.2.1 ADME で引用されている、

- ・ Gunnison AF, Bresnahan CA and Palmes ED, 1977. Comparative sulfite metabolism in the rat, rabbit, and rhesus monkey. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42, 99–109.

（添付資料1）

- ・ Gibson CR, Gleason A and Messina E, 2021. Measurement of total liver blood flow in intact anesthetized rats using ultrasound imaging. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9, e00731.

（添付資料2）

科学的意見書の 4.5.2.4 Neurotoxicity で引用されている、

Evoked Potentials

- ・ Küçükatay V, Hacıoğlu G, Savcıoğlu F, Yargıçoğlu P and Ağar A, 2006. Visual evoked potentials in normal and sulfite oxidase deficient rats exposed to ingested sulfite. *Neurotoxicology*, 27, 93–100.

（添付資料3）

- Derin N, Akpınar D, Yargıođlu P, Agar A and Aslan M, 2009. Effect of alpha-lipoic acid on visual evoked potentials in rats exposed to sulfite. *Neurotoxicology and Teratology*, 31, 34–39.
(添付資料4)
- Kencebay C, Derin N, Ozsoy O, Kipmen-Korgun D, Tanrıover G, Ozturk N, Basaranlar G, Yargıođlu-Akkiraz P, Sozen B and Agar A, 2013. Merit of quinacrine in the decrease of ingested sulfite-induced toxic action in rat brain. *Food and Chemical Toxicology*, 52, 129–136.
(添付資料5)
- Ozsoy O, Aras S, Ozkan A, Parlak H, Aslan M, Yargıođlu P and Agar A, 2016. The effect of ingested sulfite on visual evoked potentials, lipid peroxidation, and antioxidant status of brain in normal and sulfite oxidase-deficient aged rats. *Toxicology and Industrial Health*, 32, 1197–1207.
(添付資料6)

Learning/Memory

- Küçükataş V, Savcıođlu F, Hacıođlu G, Yargıçođlu P and Ađar A, 2005. Effect of sulfite on cognitive function in normal and sulfite oxidase deficient rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 47–54.
(添付資料7)
- Noorafshan A, Asadi-Golshan R, Karbalay-Doust S, Abdollahifar MA and Rashidiani-Rashidabadi A, 2013. Curcumin, the main part of turmeric, prevents learning and memory changes induced by sodium metabisulfite, a preservative agent, in rats. *Experimental Neurobiology*, 22, 23–30.
(添付資料8)
- Ozsoy O, Aras S, Ozkan A, Parlak H, Gemici B, Uysal N, Aslan

M, Yargicoglu P and Agar A, 2017. The effect of ingested sulfite on active avoidance in normal and sulfite oxidase-deficient aged rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27, 81–87.

(添付資料9)

Cellular/ molecular changes

· Karimfar MH, Noorafshan A, Rashidiani-Rashidabadi A, Poostpasand A, Asadi-Golshan R, Abdollahifar MA and Karbalay-Doust S, 2014. Curcumin prevents the structural changes induced in the rats' deep cerebellar nuclei by sodium metabisulfite, a preservative agent. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, S301–S305.

(添付資料10)

· Noorafshan A, Asadi-Golshan R, Abdollahifar MA and Karbalay-Doust S, 2015. Protective role of curcumin against sulfite-induced structural changes in rats' medial prefrontal cortex. *Nutritional Neuroscience*, 18, 248–255.

(添付資料11)

· Kocamaz E, Adiguzel E, Buket ER, Gundogdu G and Küçükataş V, 2012. Sulfite leads to neuron loss in the hippocampus of both normal and SOX-deficient rats. *Neurochemistry International*, 61, 341–346.

(添付資料12)

· Öztürk OH, Küçükataş V, Yönden Z, Ağar A, Bağcı H and Delibas, N, 2006. Expressions of N-methyl-D-aspartate receptors NR2A and NR2B subunit proteins in normal and sulfite-oxidase deficient rat's hippocampus: effect of exogenous sulfite ingestion. *Archives of Toxicology*, 80, 671–679.

(添付資料13)

- Derin N, Yargıçoğlu P, Aslan M, Elmas O, Agar A and Aicigüzel Y, 2006. The effect of sulfite and chronic restraint stress on brain lipid peroxidation and anti-oxidant enzyme activities. *Toxicology and Industrial Health*, 22, 233–240.

(添付資料14)

- Küçükataş V, Bor-Kucukatay M, Atsak P and Ağar A, 2007. Effect of ingested sulfite on hippocampus antioxidant enzyme activities in sulfite oxidase competent and deficient rats. *International Journal of Neuroscience*, 117, 971–983.

(添付資料15)

科学的意見書の 4.5.2.6 Hypersensitivity and intolerance で引用されている、

- Fine JM, Gordon T and Sheppard D, 1987. The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide- and sulfite- induced bronchoconstriction. *The American Review of Respiratory Disease*, 136, 1122–1126.

(添付資料16)

- Andersson E, Knutsson A, Hagberg S, Nilsson T, Karlsson B, Alfredsson L and Torén K, 2006. Incidence of asthma among workers exposed to sulphur dioxide and other irritant gases. *The European Respiratory Journal*, 27, 720–725.

(添付資料17)

- Wüthrich B, 2018. Allergic and intolerance reactions to wine. *Allergologie Select*, 2, 80–88.

(添付資料18)

- Nadel JA, Salem H, Tamplin B and Tokiwa Y, 1965. Mechanism of bronchoconstriction: during inhalation of sulfur dioxide; reflex involving vagus nerves. *Archives of Environmental Health: An*

International Journal, 10, 175–178.

(添付資料19)

- Van Schoor J, Joos GF and Pauwels RA, 2000. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *European Respiratory Journal*, 16, 514–533.

(添付資料20)

- Skypala IJ, Williams M, Reeves L, Meyer R and Venter C, 2015. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. *Clinical and Translational Allergy*, 5, 1– 11.

(添付資料21)

(照会事項 2)

上記1 に関連する資料や考察があれば、併せて提供すること。

回答

なし。

以上