

厚生労働省発生食0304第3号
令和4年3月4日

薬事・食品衛生審議会
会長 太田 茂 殿

厚生労働大臣 後藤 茂之
(公 印 省 略)

諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

フェロシアン化カリウムの添加物としての使用基準の改正について

令和4年3月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 佐藤 恭子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

令和4年3月4日付け厚生労働省発生食0304第3号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

フェロシアン化カリウムの添加物としての使用基準の改正について

フェロシアン化カリウムの規格基準の改正に関する部会報告書

今般の添加物としての規格基準の改正の検討については、厚生労働大臣より要請した添加物の指定に係る食品健康影響評価が食品安全委員会においてなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：フェロシアン化カリウム

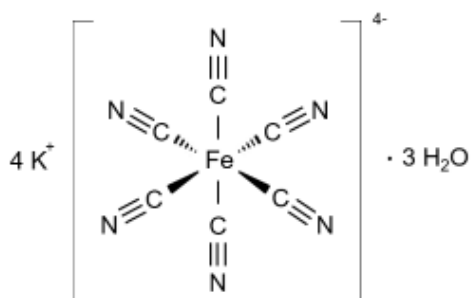
英名：Potassium ferrocyanide

和名別名：ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸カリウム

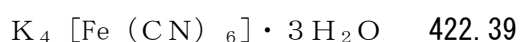
CAS 番号：13943—58—3

2. 構造式、化学式及び式量

構造式：



化学式及び式量：



3. 用途

製造用剤（清澄剤）

4. 概要及び諸外国での使用状況等

(1) 概要

添加物「フェロシアン化カリウム」は、我が国では、平成14年に指定され、食塩の固結防止を目的として使用されている。

ぶどう酒への使用について、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中ではフェロシアン化物イオンとカリウムイオンとに解離する。フェロシアン化物イオンは、ぶどう酒中の鉄イオンと反応してフェロシアン化鉄（Ⅲ）となり沈殿するとされている。沈殿したフェロシアン化鉄（Ⅲ）は滓引き、ろ過等の工程により除去される。これにより、ぶどう酒の混濁の原因となる鉄イオンを除く効果があるとされている。

(2) 諸外国での使用状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1974 年の第 18 回会合において、フェロシアン化物グループ (フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウム) の許容一日摂取量 (ADI) を「フェロシアン化ナトリウムとして 0~0.025 mg/kg 体重/日」と評価している。

欧州連合 (EU) では、ワイン¹への加工助剤としての使用が認められている。ワインへの使用量の上限は定められておらず、使用時の基準として「フェロシアン化カリウムで処理した後、ワインには微量の鉄が含まれていなければならない」と規定されている。

米国では一般に安全と認められる物質 (GRAS: Generally Recognized As Safe) として、フェロシアン化物²のワインへの使用が認められており、最終製品に残存するフェロシアン化物の不溶性及び可溶性残分の合計が 1 ppm を超えないことと規定されている。

オーストラリアでは、ワインの加工助剤として、0.1 mg/kg を超えない範囲での使用が認められている。

我が国では、平成 14 年に指定された³際、「食塩以外の食品に使用してはならない」等の使用基準が設定されている。

5. 添加物としての有効性

(1) 清澄剤としての機能

ぶどう酒中に高濃度の鉄イオンが含まれると、混濁の原因となり、ぶどう酒の品質を著しく低下させる。一般に、鉄イオンはぶどう酒中に 1~10 mg/L 程度含まれており、5 mg/L 以上になると混濁のリスクが高くなるとされている。フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中の鉄イオンと結合して沈殿除去することができるため、鉄イオンが原因となる混濁の抑制効果を示すとされている。(表 1)。

表 1. フェロシアン化カリウム添加によるぶどう酒中の鉄の除去効果⁴

	フェロシアン化カリウム添加量		
	0 mg/L	50 mg/L	90 mg/L
鉄 (mg/L)	14	7	1

フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中ではフェロシアン化物イオンとカリウムイオンとに解離する。フェロシアン化物イオンはぶどう酒中の鉄 (Ⅲ) イオンと反応し、難溶性のフェロシアン化鉄 (Ⅲ) として沈殿するため、これを除去することにより、鉄イオンを除くことができる。具体的には、以下のような反応が起こるとされる。

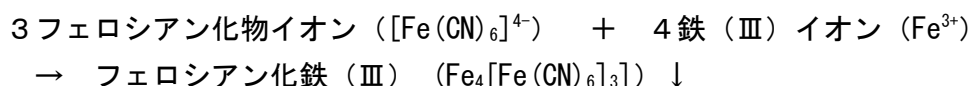
¹ 本報告書では、他国及び国際機関の規則等に記述のある”Wine” に関してはぶどう酒ではなくワインとしている。

² CFR Title 27 Part 24 (ワイン) において、物質名は “Ferrocyanide compounds” とされており、塩種については明記されていない。

³ フェロシアン化カリウム、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウムのフェロシアン化物について指定した。なお、これらの品目は、コーデックス委員会や EU 等においても、食塩への使用が認められている。

⁴ Ribéreau-Gayon J, Peynaud É, Sudraud P and Riberau-Gayon P: Traitement par le ferrocyanure de potassium. In *Traité d'oenologie: Sciences et techniques du vin*. Tome 4., Dunod, 1977 年.

反応式



現在、清澄効果を有する添加物としては、指定添加物「イオン交換樹脂」や既存添加物「ベントナイト」等が存在するが、本剤はこれらの添加物と比較して色の減少や過剰な清澄化等のぶどう酒の品質への悪影響が少ないとされている（表2）。

表2. 色調や品質等の悪化に対する各清澄剤の効果⁵

色の減少	タンニンの減少	濁りの形成の減少	透明度及び安定性の向上	過剰清澄化	総合的な品質の低下
炭素	ゼラチン	ベントナイト	ベントナイト	ゼラチン	炭素
ゼラチン	アルブミン	ゼラチン	フェロシアン化物	アルブミン	ベントナイト
カゼイン	アイシングラス	カゼイン	炭素	アイシングラス	カゼイン
アルブミン	カゼイン	アルブミン	アイシングラス	カゼイン	ゼラチン
アイシングラス	ベントナイト	アイシングラス	カゼイン	フェロシアン化物	アルブミン
ベントナイト	炭素	フェロシアン化物	ゼラチン		アイシングラス
フェロシアン化物	フェロシアン化物	炭素	アルブミン		フェロシアン化物

*:各項目に対する効果や活性の影響の大きいものが上に、小さいものが下に記載されている。

(2) 食品中での安定性

フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中においてフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離する。

フェロシアン化物イオンは、鉄イオンと反応して難溶性の沈殿を生成する。生成した沈殿は滓引き、ろ過等の工程により除去される。

フェロシアン化物イオンにはシアン化物イオンが含まれるが、水溶液中におけるシアニド配位子の解離定数は 10^{-35} と見積もられており⁶、フェロシアン化物イオンにおけるシアニド配位子と鉄イオンの結合は一般的に強固であるとされている。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

フェロシアン化カリウムに由来するフェロシアン化物イオンは、過剰に添加された場合には、ぶどう酒中のビタミン及びアミノ酸が減少するとされている。一方で、我が国で使用が認められているベントナイトについても同様のビタミン及びアミノ酸の減少が起こるとされ

⁵ Zoecklein B, Fugelsang K, Gump B, and Nury F: Fining and fining agents. In Wine Analysis and Production, Boston, MA, Springer, 1999年.

⁶ Chadwick BM and Sharpe AG: Transition metal cyanides and their complexes. In Advances in inorganic chemistry and radiochemistry, Academic Press, 1966年

ており⁷、他の清澄剤と比較して、ぶどう酒中の栄養成分に及ぼす影響は大きくないと考えられる。

カリウムイオンについては、平均してぶどう酒（白）で約800 mg/L、ぶどう酒（赤）で約1,100 mg/Lとの報告⁸があり、また、カリウムイオンは過剰に摂取しても尿中に排泄されることから、ぶどう酒としての栄養成分に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。

6. 食品安全委員会における評価結果

添加物としての規格基準改正のため、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、令和3年5月26日付け厚生労働省発生食0526第1号により食品安全委員会に対して意見を求めたフェロシアン化カリウムに係る食品健康影響評価については、「フェロシアン化カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない」との評価結果が令和4年2月24日付け府食第68号で通知されている。

上記食品健康影響評価結果の概要は以下のとおり。

「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととされた。

1. フェロシアン化カリウム

(1) 安全性に係る知見の概要

フェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、添加物「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えられた。

ラット経口投与試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオンは、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されてもほとんどが尿中に排泄されると考えられた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えられたが、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えられた。

フェロシアン化カリウムは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断された。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット2年間及び49週間反復経口投与試験において尿において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから、最小のNOAELは、4.4 mg/kg体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして。これを無水フェ

⁷ Amerine MA and Joslyn MA: Development and stabilization of wine. In Table wine, University of California Press, 1970年

⁸ Margalit Y: Concepts in wine chemistry, Board and Bench Publishing, 2012年

ロシアン化カリウムとしての値に換算すると5.3 mg/kg体重/日である。)と判断された。
フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断された。

(2) 一日摂取量の推計等

フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。無水フェロシアン化カリウムのNOAEL (5.3 mg/kg 体重/日) と推定一日摂取量 (1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日) との間に十分なマージンが存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断された。

2. カリウムイオン

カリウムイオンについては、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「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日摂取量 (カリウムとして 1.97×10^{-2} mg/人/日) が現在のカリウムの一日摂取量 (2,299 mg/人/日) と比較して非常に少ないことを総合的に評価した結果、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断された。

3. シアン化物イオン

フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能性について、ぶどう酒中、消化管内及び体内での生成を考慮して検討した結果、次の理由から、「フェロシアン化カリウム」から生じるシアン化物イオンについては、安全性に懸念はないと考えられた。

- ・水溶液中でのフェロシアン化物のイオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるため、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること
- ・ヒト、ラット及びブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること
- ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても0.358 µg/kg 体重/日であり、シアン化物イオンのTDI (4.5 µg/kg 体重/日) の8.0%であること

4. 食品健康影響評価

上記1. を踏まえると、フェロシアン化カリウムの推定一日摂取量とそのNOAELとの間に十分なマージンが存在しており、また、上記2. 及び3. もあわせ、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断された。

7. 規格基準の改正について

食品衛生法第 13 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

(1) 使用基準について

諸外国での使用状況、添加物としての有効性、食品安全委員会の食品健康影響評価結果、摂取量の推計等を踏まえ、次のとおり使用基準を改正する（下線部分は改正箇所）。

改正後	改正前
<p>フェロシアン化カリウムは、<u>食塩及びぶどう酒以外の食品</u>に使用してはならない。</p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kgにつき0.020 g 以下でなければならない。ただし、フェロシアン化カルシウム若しくはフェロシアン化ナトリウムの 1 種又は 2 種と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kgにつき0.020 g 以下でなければならない。<u>また、フェロシアン化カリウムは、無水フェロシアン化カリウムとして、ぶどう酒にあってはその 1Lにつき、0.001gを超えて残存しないように使用しなければならない。</u></p>	<p>フェロシアン化カリウムは、食塩以外の食品に使用してはならない。</p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kgにつき0.020 g 以下でなければならない。ただし、フェロシアン化カルシウム若しくはフェロシアン化ナトリウムの 1 種又は 2 種と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、食塩 1 kgにつき0.020 g 以下でなければならない。</p>

(2) 成分規格について

成分規格は別紙 1 のとおり設定されている。本規格基準改正において変更の必要はない。

これまでの経緯

令和3年	5月26日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼（厚生労働省発生食0526第1号）
令和3年	6月1日	第818回食品安全委員会（要請事項説明）
令和4年	2月24日	食品安全委員会から食品健康影響評価の結果の通知（府食第68号）
令和4年	3月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和4年	3月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

氏名	所属
栞形 麻樹子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部第二室長
笹本 剛生	東京都健康安全研究センター食品化学部長
佐藤 恭子※	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
頭金 正博	名古屋市立大学薬学部教授
戸塚 ゆ加里	日本大学薬学部教授
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
原 俊太郎	昭和大学薬学部教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会常務理事
松藤 寛	日本大学生物資源科学部教授
三浦 進司	静岡県立大学食品栄養科学部教授
渡辺 麻衣子	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長

※部会長

フェロシアン化カリウム

Potassium Ferrocyanide

ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム

 $K_4 [Fe (CN)_6] \cdot 3 H_2O$

分子量 422.39

Potassium hexacyanoferrate(II) trihydrate [13943-58-3]

含量 本品は、フェロシアン化カリウム ($K_4 [Fe (CN)_6] \cdot 3 H_2O$) 99.0%以上を含む。**性状** 本品は、黄色の結晶又は結晶性の粉末である。**確認試験** (1) 本品の水溶液 (1→100) 10mL に塩化鉄 (III) 試液 1 mL を加えるとき、濃青色の沈殿を生ずる。

(2) 本品は、カリウム塩の反応を呈する。

純度試験 (1) シアン 硫酸銅 (II) 五水和物 10mg に水 8 mL 及びアンモニア試液 2 mL を加えて溶かす。この液にろ紙片を浸し、当該ろ紙片を硫化水素にさらすとき、当該ろ紙片は、褐色を呈する。このろ紙片に、本品の水溶液 (1→100) 1 滴を滴加するとき、白色の輪を生じない。(2) フェリシアン化塩 本品 10mg を量り、水に溶かして正確に 100mL とし、検液とする。別にヘキサシアノ鉄 (III) 酸カリウム 10mg を量り、水を加えて正確に 100mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 10 μ L ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行うとき、検液のヘキサシアノ鉄 (III) 酸イオンのピーク面積は、比較液のヘキサシアノ鉄 (III) 酸イオンのピーク面積を超えない。

操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 205nm)

カラム充填剤 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管

カラム温度 40°C

移動相 水 200mL に pH 7 のリン酸緩衝液 (0.05mol/L) 325mL、リン酸二水素テトラ n ーブチルアンモニウム試液 (0.5mol/L) 20mL 及びアセトニトリル 350mL を加え、水を加えて 1000mL とする。

流量 1 mL/分

(3) 鉛 Pb として 5 μ g/g 以下 (0.80 g、第 5 法、比較液鉛標準液 4.0mL、フレイム方式)

本品に塩酸 (1→4) 20mL 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) 20mL を加え、穏やかに 5 分間沸騰させる。冷後、試料液とする。

定量法 本品約 1 g を精密に量り、水 200mL を加えて溶かす。この液に硫酸 10mL を加え、0.02mol/L 過マンガン酸カリウム溶液で滴定する。終点は、液の淡赤色が 30 秒間持続するときとする。0.02mol/L 過マンガン酸カリウム溶液 1 mL = 42.24mg $K_4 [Fe (CN)_6] \cdot 3 H_2O$

フェロシアン化カリウムの使用基準改正の根拠

指定等要請者は、本規格基準の改正の要請にあたり、以下のとおり、諸外国の使用基準を検討し、「7. 規格基準の改正について」に示した使用基準案の設定を要請した。

食品安全委員会では、この使用基準案に基づき、一日摂取量の推計等の評価が行われた。

EUでのワインにおけるフェロシアン化カリウムの使用基準は、欧州委員会委任規則（EU）2019/934のAnnex I PART Aにおいて、「EU加盟国の当局によって正式に承認されたエノログ（ワイン醸造技術管理士）もしくは専門技術者の監督下でのみ使用され、その責任の範囲は、必要に応じて関係するEU加盟国によって修正されるものとする。フェロシアン化カリウムで処理した後、ワインには微量の鉄が含まれていなければならない」と記載されている。このようにEUの基準では微量の鉄が残存することが求められており、ワイン中に未反応の微量の鉄が残存する状態であれば、フェロシアン化物と鉄との反応で形成される不溶性プルシアンブルー（ $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ ）の溶解度積が約 3.0×10^{-41} と極めて小さいことから、使用したフェロシアン化カリウムは、ほとんど鉄と反応してワイン中に残存していないと考えられており、技術書 Principles and Practices of Winemakingによれば、鉄が0.8 mg/L残存している時のフェロシアン化物イオンの残存量は0.02 mg/Lであると予測されており、指定等要請者らの推計でもおおむね一致する。

$$(\text{K}_{\text{sp}} (\text{溶解度積}) = [\text{鉄イオンのモル濃度}]^4 \times [\text{フェロシアン化物イオンのモル濃度}]^3$$

[フェロシアン化物イオン濃度]

$$= \sqrt[3]{\frac{3.0 \times 10^{-41} (\text{溶解度積})}{(0.0008 (\text{鉄の含有量g/L}) \div 55.845 (\text{鉄の原子量}))^4}} \times 211.94 (\text{フェロシアン化物イオン分子量})$$

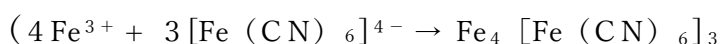
$$= 0.0189 \text{ mg/L}$$

また、OIV (Organisation internationale de la vigne et du vin: 国際ブドウ・ワイン機構) が公表しているInternational code of oenological practicesにもフェロシアン化カリウムに関する記載があり、有資格醸造責任者が事前に添加量に関する試験を行い、試験処理後のワインにフェロシアン化物及びその誘導体が残存しないことを確認した添加量で、製品となるワインに対し使用することとされている。詳細な試験方法は示されていないが、ぶどう酒醸造に関する書籍Enological Chemistryによれば、様々な濃度でフェロシアン化カリウムを添加処理したのち、飽和鉄ミョウバン溶液を添加し青色呈色の有無で、余剰のフェロシアン化物の残存を判断するとされている。

一方、いずれも最終食品における残存量に関しては、数値として明確に規定していない。しかしながら、フェロシアン化カリウムの使用にあたっては、前述のとおり事前に試験を行い、十分検討した上で使用量を決定することとされていることから、指定等要請者は、適切に処理

されたぶどう酒は、OIVのInternational code of oenological practicesの基準を満たし、基本的にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないと考えた。

ここで、使用基準案を設定するに当たり、まず一般的に残存しうるフェロシアン化物イオンの量について試算を行うこととした。Enological Chemistryによれば、ぶどう酒における鉄イオン濃度が分かっている時、1 mg/Lの鉄イオンの除去を行う際には、実用上は6 mg/Lのフェロシアン化カリウムを使用するとして概算量を計算し、計算された値と±20 mg/Lの範囲で事前試験により使用量を検討した上で、見積もられた使用量から30 mg/Lを減算し決定するとされている。Byrneら（1937）の報告によれば、ぶどう酒中の鉄イオン濃度の平均値は5.4 mg/Lであり、最大量ではぶどう酒（赤）で35 mg/Lであったとされていることから、35 mg/L（0.627 mM）の鉄を含むぶどう酒（赤）に対しフェロシアン化カリウム処理を行うとして試算すると、その概算量はフェロシアン化カリウム三水和物として210 mg/Lとなり、検討範囲は190 mg/L～230 mg/Lとなる。この範囲内で最も使用量が多い場合を想定し230 mg/Lから30 mg/Lを減算し、200 mg/L（0.473 mM）を使用量として残存量を試算した。添加されたフェロシアン化物イオンは鉄イオンと反応後、不溶性プルシアンブルーを形成し、その極めて低い溶解度積のため沈殿し、滓引きやろ過により除去される。処理後のぶどう酒にはフェロシアン化物イオン0.003 mMが最大で残存することとなり、これは無水フェロシアン化カリウムとして1.105 mg/Lに相当する。



上記の反応式より、 $0.627\text{ mM} (\text{Fe}^{3+}) \times 0.75 = 0.470\text{ mM}$ （消費される $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ ）
 0.473 mM （使用量） -0.470 mM （消費量） $=0.003\text{ mM}$ （最大残存量）
 0.003 mM （フェロシアン化物イオン） $\times 368.34$ （無水フェロシアン化カリウム分子量）
 $=1.105\text{ mg/L}$

このように、最大の残存量が無水フェロシアン化カリウムとして1 mg/Lと見積もられたことから、使用基準案として無水フェロシアン化カリウムとして0.001 g/Lとした場合の安全性について検討することとした。

まず、残存基準値の存在する他国の状況と比較した場合、米国では「最終食品に残存するフェロシアン化物の不溶性及び可溶性残留分の合計が1 ppmを超えないこと」と設定されている。不溶性残留分は対イオンと塩を形成し残留分の質量に対イオンの質量も含まれることとなるため、フェロシアン化物の可溶性残留分（フェロシアン化物イオン）のみが残存し、かつ、その濃度が1 ppmである場合がフェロシアン化物の上限値となるが、その時の含有量は無水フェロシアン化カリウム換算で1.74 ppmとなり、前記の使用基準案0.001 g/Lは米国の上限値のおおむね58%弱となり大きく下回る。また、フェロシアン化物イオンは鉄イオンとシアニド配位子の錯体であることから、解離によるシアン化物イオンの食品への移行が懸念されるが、水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固である等の理由により、指定等要請者はフェロシアン化カリウムの分解により生成するシア

ン化物イオンについて、毒性影響はないと判断した。

以上のことから、使用基準のフェロシアン化カリウム残存量を0.001 g/Lを超えないこととすれば、フェロシアン化カリウムの摂取量は米国より低い水準となり、かつ対ADI比が約2.8%と安全性に懸念がないと考えられるため、使用基準案を「フェロシアン化カリウムは、無水フェロシアン化カリウムとして、ぶどう酒にあってはその1 Lにつき、0.001 gを超えて残存しないように使用しなければならない。」と設定した。

府 食 第 6 8 号
令 和 4 年 2 月 2 4 日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和3年5月26日付け厚生労働省発生食0526第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフェロシアン化カリウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、別添2のとおり、貴省に関する意見・情報が寄せられましたので添付します。

記

フェロシアン化カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。



添加物評価書

フェロシアン化カリウム

令和4年（2022年）2月

食品安全委員会

目次

	頁
○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.....	4
1. フェロシアン化カリウム.....	4
2. カリウムイオン.....	5
3. シアン化物イオン.....	6
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 名称等.....	7
3. 化学式.....	7
4. 式量.....	7
5. 性状等.....	7
6. 製造方法.....	7
7. 安定性.....	8
8. 起源又は発見の経緯等.....	8
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	8
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	9
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	10
II. 一日摂取量の推計等.....	12
1. 現在の摂取量.....	12
2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量.....	14
III. 安全性に係る知見の概要.....	17
1. 体内動態.....	17
2. 毒性.....	26
3. ヒトにおける知見.....	35
IV. 国際機関等における評価.....	36
1. 我が国における評価.....	36
2. 国際機関等における評価.....	36
V. 食品健康影響評価.....	38
1. フェロシアン化カリウム.....	38
2. カリウムイオン.....	39
3. シアン化物イオン.....	40
<別紙：略称>.....	41
<参照>.....	42

○審議の経緯

- 2021年5月26日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和3年5月26日厚生労働省発食0526第1号）、関係書類の接受
- 2021年6月1日 第818回食品安全委員会（要請事項説明）
- 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
- 2021年8月27日 第3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10月13日 第5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11月30日 第840回食品安全委員会（報告）
- 2021年12月1日から2021年12月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年1月31日 第7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
- 2022年2月16日 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座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2022年2月22日 第848回食品安全委員会（報告）
（2月24日付け厚生労働大臣に通知）

○食品安全委員会委員名簿

（2021年6月30日まで）

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

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

○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

（2021年9月30日まで）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
杉山 圭一
高須 伸二
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里

（2021年10月1日から）

梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
伊藤 清美
杉山 圭一
高須 伸二
多田 敦子
戸塚 ゆ加里

松井 徹

松井 徹

＜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専門参考人名簿＞

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附属 ワイン科学研究センター長）

＜第 3 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専門参考人名簿＞

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附属 ワイン科学研究センター長）

北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 生殖・発生毒性研究室 室長）

＜第 5 回、第 7 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専門参考人名簿＞

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長）

瀧本 秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 生殖・発生毒性研究室 室長）

要 約

添加物「フェロシアン化カリウム」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。今般の食品健康影響評価の依頼は、フェロシアン化物のうち、「フェロシアン化カリウム」のみについて、その用途につき、ぶどう酒の製造用剤という限定されたものを追加するという規格基準の改正に係るものである。「フェロシアン化カリウム」は、その他のフェロシアン化物である添加物とともに、食塩を対象に固結防止剤として従前用いられており、フェロシアン化物のグループとしての ADI が設定されているが、ぶどう酒の製造に用いる場合には、食塩の固結防止剤としての用途とは異なる特徴があることから、今般の評価においては、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、「フェロシアン化カリウム」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施したものである。

評価に用いた試験成績は、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。

「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととした。

1. フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムの摂取量推計等については、現在の食塩からの一日摂取量は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、 6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ぶどう酒からの一日摂取量は、使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量（0.001 g/L）のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、 8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。

今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量及びぶどう酒からの摂取量を合計し、 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去され、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

フェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、添加物「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。

ラット経口投与試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオンは、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されてもほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えたが、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えた。

フェロシアン化カリウムは、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。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット2年間及び49週間反復経口投与試験において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから、最小のNOAELは、4.4 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして。これを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、5.3 mg/kg 体重/日である。）と判断した。

フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断した。

フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。本委員会は、無水フェロシアン化カリウムのNOAEL（5.3 mg/kg 体重/日）と推定一日摂取量（ 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日）との間に十分なマージンが存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

2. カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。その後、新たな知見が認められていないため、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/日以上）が定められていること並びに「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日摂取量（カリウムとして 1.97×10^{-2} mg/人/日）が現在のカリウムの一日摂取量（2,299 mg/人/日）と比較して非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本委員会は、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウ

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。

3. シアン化物イオン

フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能性について、ぶどう酒中、消化管内及び体内での生成を考慮して検討した結果、本委員会は、次の理由から、「フェロシアン化カリウム」から生じるシアン化物イオンについては、安全性に懸念はないと考えた。

- ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるため、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること
- ・ヒト、ラット及びブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること
- ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても $0.358 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、シアン化物イオンの TDI ($4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の 8.0%であること

本委員会は、上記 1. を踏まえると、フェロシアン化カリウムの推定一日摂取量とその NOAEL との間に十分なマージンが存在しており、また、上記 2. 及び 3. もあわせ、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

フェロシアン化カリウムカルシウムの沈殿に炭酸カリウムを添加し、カリウム塩として溶解させた上で不溶化した炭酸カルシウムの沈殿を除去し、急速冷却する」としている。(参照 2、5)

7. 安定性

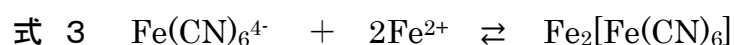
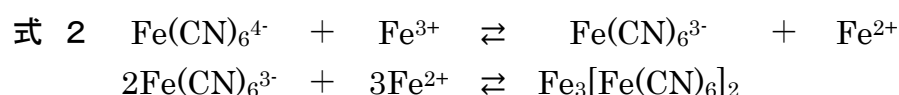
規格基準改正要請者は、直射日光を避け乾燥した冷所に保管した場合には安定しており、60℃以上で水和水が失われると説明している。(参照 2、6)

8. 起源又は発見の経緯等

規格基準改正要請者は、ぶどう酒中の過剰な鉄の除去方法の一つとして、1903年にドイツの化学者 Möslinger によって発見されたと説明している。(参照 7)

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

ア 規格基準改正要請者は、フェロシアン化カリウムの溶解度は 28.01 g/100 g (無水物として) (34.9℃、水) であり、ぶどう酒中 (一般的な pH3.0~4.0) で溶解し、フェロシアン化物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、9)。また、式 1 のとおりフェロシアン化物イオン ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$) は鉄イオン (Fe^{3+}) と結合して不溶性のフェロシアン化鉄 (Ⅲ) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) を形成し、おり引きやろ過により除去されると説明している (参照 2、10)。なお、実際には、Moreno ら (2012) によると、式 2 のとおり、ヘキサシアノ鉄 (Ⅲ) 酸イオン ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$) への酸化に伴い、 Fe^{3+} が Fe^{2+} へ還元され、フェロシアン化鉄 (Ⅲ) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) 及びヘキサシアノ鉄 (Ⅲ) 酸鉄 (Ⅱ) ($\text{Fe}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$) の混合物が生じるとされている。さらに、式 3 のとおり、フェロシアン化物イオン ($\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$) は Fe^{2+} と結合してフェロシアン化鉄 (Ⅱ) ($\text{Fe}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を生じ、また、銅や亜鉛と反応して $\text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ や $\text{Zn}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を形成するが、これらの反応は式 1 のフェロシアン化鉄 (Ⅲ) ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) 形成よりも速いとされている (参照 10)。銅や亜鉛との反応生成物も、おり引きやろ過により除去されるとされている。(参照 2)



国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) では、予備試験によりフェロシアン化カリウムの使用量を決定すること及び本処理では処理後のぶどう酒に余剰のフ

フェロシアン化物及びその誘導体が残存していないことを確認することが規定されていること並びに Moreno ら (2012) では、予備試験により使用量を決定することが記載されていることを踏まえ、規格基準改正要請者は、基本的にはぶどう酒中にフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないと説明している (参照 2、11、10)。また、Ribereau-Gayon ら (2006) において、予備試験の後、余剰のフェロシアン化物が存在しないことを鉄ミョウバンを用いて確認することが記載されているほか、Teodorescu ら (1960) において、フェロシアン化物によって過剰に鉄を除去しないように 4 mg/L の鉄を残すことが記載されている。(参照 12、13)

イ 規格基準改正要請者は、フェロシアン化物イオンが酸性条件下又は光ばく露条件下のぶどう酒中において分解し、シアン化物イオンを生成する可能性が考えられるものの、Chadwick ら (1966) において水溶液中におけるフェロシアン化物イオンの解離定数が $10^{-35}M$ とされ、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は一般的に強固であること、フェロシアン化物イオンの分解における活性化エネルギーが約 23.2 kcal/mol と高いこと及びぶどう酒は一般的に遮光性が高い瓶で保存されることを踏まえ、シアン化物イオンの生成については無視できる程度であると説明している。また、ぶどう酒中ではシアン化物イオンは、水分子、ケトン及びアルデヒドと反応して消失していくと説明している。(参照 2、14、15、12、16、17、10、20)

Clark ら (2015) は、ワインがシアン化物で汚染される危険を考慮し、一般的にフェロシアン化カリウム処理後のぶどう酒には鉄が残留することが求められており、残留シアン化物濃度が測定されるとしている。(参照 18)

Gail ら (2000) は、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるので、フェロシアン化物イオンの毒性はほとんど発現しないとしている。(参照 16)

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、フェロシアン化カリウム三水和物は添加物「フェロシアン化カリウム」として指定され、食塩に対して、「フェロシアン化ナトリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」との合計で 0.020 g/kg (無水フェロシアン化ナトリウムとして) 以下での使用が認められている。(参照 2、19)

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

フェロシアン化物 (フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウム) は、食品添加物に関するコーデックス一般

規格（GSFA³）のリストに記載され、使用上限は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、「食塩」（食品分類 12.1.1）に対しては 14 mg/kg、「食塩代替品」（食品分類 12.1.2）及び「ハーブ、香辛料、香味料及び調味料」（食品分類 12.2）に対しては 20 mg/kg とされている。（参照 2、20）

② 米国における使用状況

フェロシアン化カリウムは、一般的に安全とみなされる（GRAS）物質とされている。（参照 2、21）

また、ワイン醸造規則において、ワインから微量金属又は好ましくない量の硫化物若しくはメルカプタンを除去する目的でフェロシアン化物⁴を用いる場合は、最終製品において残留量（フェロシアン化物の不溶性及び可溶性残留分の合計）が 1ppm を超えないこと及びワインの基本的な特徴が変化していないことが規定されている。（参照 2、22）

③ EU における使用状況

フェロシアン化物（フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウム）は、「食塩及び食塩代替品」（食品分類 12.1）に対して 20 mg/kg（無水フェロシアン化カリウムとして）までの使用が認められている。（参照 2、23）

また、欧州連合（EU）域内で適用される醸造規則において、フェロシアン化カリウムは、ワインに対して安定剤としての使用が認められている。なお、使用に当たっては、ワイン製造の専門家又は専門知識のある技術者の監督下で行うこと、処理後のワインには微量の鉄が含まれている必要があることが規定されている。（参照 2、24）

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添加物に関する規則において、食塩及び香味料に対して、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化ナトリウムの合計で 50 mg/kg までの使用が認められている。（参照 2、25）

また、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おいて、フェロシアン化カリウムは、脱色剤、清澄剤、ろ過助剤及び吸着剤として 0.1 mg/kg まで使用することが認められている。（参照 2、26）

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「フェロシアン化カリウム」について、厚生労働省に規格基準改正の要請

³ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁴ 物質名は“Ferrocyanide compounds”とされており、塩種については明記されていない。

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、「フェロシアン化カリウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正することを検討するとしている（参照 1）

表 1 「フェロシアン化カリウム」の使用基準改正案

改正案	現行
<p>フェロシアン化カリウムは、<u>食塩及びぶどう酒以外の食品</u>に使用してはならない。</p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、<u>食塩</u>にあつては<u>その 1 kg</u>につき <u>0.020 g</u> 以下でなければならない。ただし、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウムの 1 種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、<u>食塩 1 kg</u>につき <u>0.020 g</u> 以下でなければならない。また、<u>フェロシアン化カリウムは、無水フェロシアン化カリウムとして、ぶどう酒にあつてはその 1 L</u>につき、<u>0.001 g</u> を超えて残存しないように使用しなければならない。</p>	<p>フェロシアン化カリウムは、食塩以外の食品に使用してはならない。</p> <p>フェロシアン化カリウムの使用量は、無水フェロシアン化ナトリウムとして、<u>食塩 1 kg</u> につき <u>0.020 g</u> 以下でなければならない。ただし、フェロシアン化カルシウム及びフェロシアン化ナトリウムの 1 種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が無水フェロシアン化ナトリウムとして、<u>食塩 1 kg</u> につき <u>0.020 g</u> 以下でなければならない。</p>

II. 一日摂取量の推計等

I. 9. のとおり、ぶどう酒に「フェロシアン化カリウム」を使用した場合、ぶどう酒中で溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンの摂取量についても推計を行った。

1. 現在の摂取量

(1) フェロシアン化カリウム

現在の使用基準の下、「フェロシアン化カリウム」は、食塩に対して、「フェロシアン化ナトリウム」、「フェロシアン化カリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」の合計で0.020 g/kg（無水フェロシアン化ナトリウムとして）までの使用が認められている。（参照 19）

① 国内で製造された「フェロシアン化カリウム」の摂取量

平成 28 年度厚生労働科学研究による生産量統計に基づいた食品添加物摂取量の推計では、食品向け出荷量及び使用査定量は 0 kg⁵であったとされている。（参照 27）

② 海外で製造されたフェロシアン化カリウムの摂取量

規格基準改正要請者は、次の a. 及び b. のとおり、食塩に含まれるフェロシアン化物が全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、食品の摂取量に食品中の食塩含有量及び食塩中のフェロシアン化物量を乗じて、現在の食塩からのフェロシアン化カリウム摂取量を合計 3.02×10^{-2} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁶と推計している。（参照 2）

a. 輸入加工食品からの摂取量

EFSA の報告におけるフェロシアン化物の使用状況調査によれば、食塩に対するフェロシアン化物の平均使用量は 9.7 mg/kg⁷であったとされている。（参照 5、28）

規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度

⁵ 規格基準改正要請者は、平成 28 年度厚生労働科学研究の食品添加物生産量統計における使用査定量は 0 kg であり、0.5 kg 未満は切り捨てられている可能性があるが、仮に 0.5 kg が年間使用されていたとした場合であっても、日本の総人口及び 365 日で除した場合には、 1.09×10^{-5} mg/人/日となり 0 mg/人/日とみなしても問題ないと説明している。（参照 2）

⁶ 無水フェロシアン化ナトリウムの式量を 303.91、無水フェロシアン化カリウムの式量を 368.34 として無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、 3.66×10^{-2} mg/人/日 となる。

⁷ 規格基準改正要請者は、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化ナトリウム量として計算に用いているが、原著では、ナトリウム塩換算値であることは明記されていない。しかし、原著では、規制値などが無水フェロシアン化カリウムの換算値で記載されていることから、本委員会では、平均使用量 9.7 mg/kg を無水フェロシアン化カリウム量として計算した。（参照 2、5）

の輸入加工食品量（輸入の畜産加工食品、水産加工食品、農産加工食品、その他の食料品（塩類は除く）及び飲料の和）は、約 9,387,876 トン/年となることから、これを日本人口（1億 2,616 万 7 千人）で除して、輸入加工食品の摂取量を約 203.9 g/人/日と推計している。（参照 2、29、30）

また、令和元年国民健康・栄養調査報告における食塩摂取量（9.7 g/人/日）及び食事量（1,979.9 g/人/日）から、食事時の食塩含有率を約 0.5%と推計し、輸入加工食品の食塩含有率も同様に約 0.5%であると仮定している。（参照 2、31）

以上より、規格基準改正要請者は、海外で加工食品生産に使用される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれると仮定し、輸入加工食品中からのフェロシアン化物の摂取量を 9.7×10^{-3} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁸と推計している。（参照 2）

b. 国産食品及び輸入未加工食品からの摂取量

新野ら（2003）の調査によれば、日本国内で流通している輸入食塩 54 点中、50 点は定性試験によりフェロシアン化物は陰性であったが、陽性となった 4 点の含量は平均 1.6 mg/kg（フェロシアン化物イオンとして）であったとされている。（参照 32）

規格基準改正要請者は、令和元年度輸入食品監視統計に基づき、同年度の輸入未加工食品量（輸入の畜産食品、水産食品及び農産食品の和）は、約 21,667,802 トン/年となることから、これを日本人口（1億 2,616 万 7 千人）で除して、輸入未加工食品の摂取量を約 470.5 g/人/日と推計している（参照 2、29）。また、令和元年国民健康・栄養調査報告において、食事量は 1,979.9 g/人/日であることから、これから輸入加工食品（203.9 g/人/日）及び輸入未加工食品（470.5 g/人/日）の摂取量を差し引いて、国産食品の摂取量を 1,305.5 g/人/日と推計している。（参照 2、31）

さらに、上記 a. ①と同様に国産食品及び輸入未加工食品の食塩含有率を 0.5%と仮定している。

以上より、規格基準改正要請者は、国内で加工食品生産に使用される全ての食塩はフェロシアン化物が含まれる輸入食塩であると仮定し、国産食品及び輸入未加工食品中からのフェロシアン化物の摂取量を 2.05×10^{-2} mg/人/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして）⁹と推計している。（参照 2）

⁸ 輸入加工食品の摂取量（203.9 g/人/日）×食塩含有量（0.5%）×食塩中のフェロシアン化物量（9.7 mg/kg）

⁹ （国産食品の摂取量（1305.5 g/人/日）+輸入未加工食品の摂取量（470.5 g/人/日））×食塩含有量（0.5%）×食塩中のフェロシアン化物量（1.6 mg/kg）×無水フェロシアン化ナトリウムの式量（303.91）÷フェロシアン化物イオンの式量（211.95）

無水フェロシアン化ナトリウムの式量を 303.91、無水フェロシアン化カリウムの式量を 368.34 とし、無水フェロシアン化カリウム量に換算すると、 2.42×10^{-2} mg/人/日 となる。

本委員会としては、規格基準改正要請者の説明を踏まえ、輸入加工食品からの摂取量を 9.7×10^{-3} mg/人/日（無水フェロシアン化カリウムとして）^{7,8}、国産食品及び輸入未加工食品からの摂取量を 2.4×10^{-2} mg/人/日（フェロシアン化カリウムとして）⁹ と推計した。過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、現在のフェロシアン化カリウムの摂取量を 3.4×10^{-2} mg/人/日（ 6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日）（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。

（２）カリウムイオン

「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、カリウムの一日摂取量は、20 歳以上の男女で 2,299 mg/人/日である。（参照 31）

2. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

（１）ぶどう酒の摂取量

使用基準案によれば、使用基準改正後に新たに「フェロシアン化カリウム」の対象食品となるのはぶどう酒のみであることから、その摂取量について検討した。

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年であるとされる。（参照 33）

規格基準改正要請者は、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）

規格基準改正要請者の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 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、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 33）

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、ぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。（参照 34）

このため、本委員会は、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、46.5 mL/人/日を1人当たりのぶどう酒の一日摂取量とした。

(2) ぶどう酒からの摂取量

① フェロシアン化カリウム

本委員会は、表1の使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量である0.001 g/Lのフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、上記(1)で算出した1人当たりのぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日)を乗じ、ぶどう酒からのフェロシアン化カリウムの摂取量は、 4.65×10^{-2} mg/人/日 (8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日) (無水フェロシアン化カリウムとして)と推計した。

なお、I. 9のとおり、ぶどう酒の製造では、予備試験により「フェロシアン化カリウム」の使用量を決定すること、処理後のぶどう酒に余剰のフェロシアン化物が残存しないことを確認すること及び過剰に鉄を除去せずぶどう酒中に鉄を残すこと等が文献に記載されている。本委員会は、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえ、実際の摂取量は上述の摂取量よりも少ないと考えた。

② カリウムイオン

本委員会は、表1の使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量(0.001 g/L)のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒からのカリウムイオンの摂取量は、 1.97×10^{-2} mg/人/日¹⁰ (3.59×10^{-4} mg/kg 体重/日)と推計した。

③ シアン化物イオン

本委員会は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、表1の使用基準改正案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量(0.001 g/L)のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定し、シアン化物イオンの一日摂取量は、 1.97×10^{-2} mg/人/日¹¹ (3.58×10^{-4} mg/kg 体重/日)と推計した。

なお、Addeoら(1977)は、赤ワイン及び白ワイン合計13点について、シアン化物イオン濃度を測定した結果、表2のとおりフェロシアン化カリウム無処理のもので4.2~43.5 µg/L、フェロシアン化カリウム処理を行ったもので

¹⁰ フェロシアン化カリウムの最大残存量(1 mg/L) × ぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日) × 4 × カリウムの原子量(39.10) ÷ 無水フェロシアン化カリウムの式量(368.34)

¹¹ フェロシアン化カリウムの最大残存量(1 mg/L) × ぶどう酒の一日摂取量(46.5 mL/人/日) × 6 × シアン化物イオンの式量(26.017) ÷ 無水フェロシアン化カリウムの式量(368.34)

28.0～66.2 $\mu\text{g/L}$ の範囲であったとしている（参照 35）。フェロシアン化カリウム処理を行ったワインのシアン化物イオン濃度の最大値である 66.2 $\mu\text{g/L}$ を用いて推計すると、その一日摂取量は、 3.08×10^{-3} mg/人/日 （ 5.59×10^{-5} mg/kg 体重/日）である。

表 2 ワイン中のシアン化物イオン濃度の測定結果

赤ワイン又は白ワイン	フェロシアン化カリウム処理の有無	サンプル数	シアン化物イオン濃度 ($\mu\text{g/L}$)
白	有	4	28.0, 34.2, 36.2, 40.1
白	無	4	4.2, 12.5, 14.5, 43.5
赤	有	2	36.8, 66.2
赤	無	3	12.4, 19.8, 24.7

（3）摂取量推計のまとめ

本委員会は、今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量について、上記 1.（1）のとおり現在の摂取量として、摂取される全ての食塩にフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであるとの仮定の下で推計した 3.4×10^{-2} mg/人/日 及び 2.（2）①のとおりぶどう酒からの摂取量として推計した 4.65×10^{-2} mg/人/日 を合計し、 8.0×10^{-2} mg/人/日 （ 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日）（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。また、ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のカリウムイオンの一日摂取量は 1.97×10^{-2} mg/人/日 （ 3.59×10^{-4} mg/kg 体重/日）、シアン化物イオンの一日摂取量は、 1.97×10^{-2} mg/人/日 （ 3.58×10^{-4} mg/kg 体重/日）と推計した。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

評価対象品目であるフェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、I. 9. のとおり、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。なお、「フェロシアン化カリウム」は「フェロシアン化ナトリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」とともに食塩を対象に固結防止剤として用いられているが、今次の使用基準改正要請の内容はフェロシアン化カリウムに係るものであるため、フェロシアン化物グループとしての知見を網羅するのではなく、フェロシアン化カリウムの安全性を評価するために必要な知見をまとめた。

I. 9. のとおり、フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能性があることから、その安全性についても検討した。

フェロシアン化カリウムから生じる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年9月食品安全委員会決定）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、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照 36）

1. 体内動態

(1) 吸収、分布、代謝、排泄（ラット）（Nielsen ら（1990a）；EFSA（2018）にて引用）

絶食ラット（Wistar、雌、3～5匹）に、 $[^{59}\text{Fe}][^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム（ $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ ）、 $[^{59}\text{Fe}][^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄カリウム（ $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ 若しくは $\text{KFe}[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ ）を経口（フェロシアン化物イオンとして10mg/日、単回又は5日間連日）又は腹腔内（フェロシアン化物イオンとして10mg/日）投与し、尿及び糞便を7日間継続して回収して、7日後に $[^{59}\text{Fe}]$ 及び $[^{14}\text{C}]$ の放射活性を測定する試験並びに投与後24時間に呼気中の $[^{14}\text{C}]$ 二酸化炭素の放射活性を測定する試験が実施されている。

投与7日間の $[^{59}\text{Fe}]$ の尿及び糞便中排泄率（%）並びに投与7日後の投与量に対する $[^{59}\text{Fe}]$ の全身残存率は、表3のとおりであった。

表 3 投与 7 日間の⁵⁹Fe]の尿及び糞便中排泄率 (%) 並びに投与 7 日後の投与量
に対する⁵⁹Fe]の全身残存率

	K ₄ [⁵⁹ Fe(¹⁴ CN) ₆]		K ⁵⁹ Fe[Fe(¹⁴ CN) ₆]		KFe[⁵⁹ Fe(¹⁴ CN) ₆]	
	経口連日	腹腔内	経口単回	腹腔内	経口連日	腹腔内
7 日間の ⁵⁹ Fe]の糞 便中排泄率 (%)	94.4±2.9	3.8±2.6	101.1±3.7 97.2	1.1±0.2	101.8±2.7	3.2±1.0
7 日間の ⁵⁹ Fe]の尿 中排泄率 (%)	2.5±0.8	98.8±1.8	0.04±0.02 0.02	0.09±0.02	0.15±0.06	87.2±7.4
⁵⁹ Fe]の全身残存 率 (%)	0.09±0.02	1.2±0.3	0.70±0.34 0.31	96.2±3.8	0.03±0.01	8.6±5.3

表 4 [⁵⁹Fe] [¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 投与後の
[¹⁴C]の呼気中の排泄率 (%)

K ₄ [⁵⁹ Fe(¹⁴ CN) ₆]	
経口単回	腹腔内
0.04±0.01	<0.01

経口投与した際の [⁵⁹Fe] [¹⁴C] 二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) の⁵⁹Fe]の吸収率は尿中排泄分を含め 2.6%となるとされている。また、K⁵⁹Fe[Fe(¹⁴CN)₆]と KFe[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]の経口投与の⁵⁹Fe]の全身残存率に差があることから、Nielsen ら (1990a) は、上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出は実際ほとんど起こっていない可能性があるとしている。

また、呼気中には、経口投与の場合は投与量の 0.04%程度の [¹⁴C]が確認されたが、腹腔内投与の場合は 0.01%未満で機器のノイズレベルであった。呼気中及び尿中の [¹⁴C]から見積もったシアン化物イオン吸収量は、投与量 36 mg/kg 体重¹²に対しそれぞれ 16¹³、60¹⁴ μg/kg 体重と非常に低かった。

表 5 に⁵⁹Fe] [¹⁴C]二重標識フェロシアン化カリウム (K₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]) 経口投与 7 日後の⁵⁹Fe]の組織内分布を示した。吸収されたフェロシアン化物イオン中 ⁵⁹Fe]の臓器局在に関しては、と体が投与量の 53.6%と多く、次いで腎臓の 24.2%、消化管の 11.2%であり、血中、肝臓、心臓、肺、脾臓などは低い水準であった。

¹² 個体当たり 10 mg 投与を、ラット体重 280 g で計算した体重当たりの投与量

¹³ 吸収されたシアン化物イオンの 33%が経口投与後 24 時間以内に CO₂として呼気中に排泄されると仮定し、呼気中のシアン化物イオン量から計算されている

¹⁴ 吸収されたシアン化物イオンの 66%が経口投与後 7 日間以内に尿中に排泄されると仮定し、遊離シアン化物イオンの排泄量から計算されている

表 5 $[^{59}\text{Fe}] [^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化カリウム ($\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$) 経口投与 7 日後の各組織中における $[^{59}\text{Fe}]$ の体内残留全 $[^{59}\text{Fe}]$ 量に対する割合 (%)

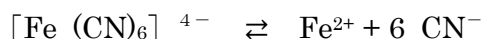
$\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]$ (経口投与)	
全血	2.8 ± 1.0 (0.003) 注1
肝臓	9.9 ± 3.6 (0.009)
脾臓	1.1 ± 0.3 (0.001)
腎臓	24.2 ± 14.8 (0.002 注2)
肺、心臓	1.1 ± 0.5 (0.0009)
消化管	11.2 ± 0.6 (記載なし)
と体	53.6 ± 11.0 (記載なし)

注1) カッコ内は、各組織中における $[^{59}\text{Fe}]$ の投与 $[^{59}\text{Fe}]$ 量に対する割合 (%)

注2) 腎臓のデータは原著において 0.002 と記載されているが、0.02 の誤りと思われる

腹腔内投与の結果、各組織から計測した放射活性 $[^{59}\text{Fe}]/[^{14}\text{C}]$ の比を算出すると 1.0 に近い数値となることから、式 4 のような Fe^{2+} イオン及びシアン化物イオンへの解離は起こらず、おそらくフェロシアン化物イオンとして存在していると考察されている。

式 4



一方で、Nielsen ら (1990a) は、フェロシアン化物イオンが式 4 によりシアン化物イオンを生成する可能性について、Chadwick ら (1966) の報告 (参照 14) に基づき、水溶液中で分解反応の解離定数は非常に小さい (10^{-35} M) としながらも、胃液や十二指腸液、胆汁、腸内細菌による影響も考慮すべきとしている。

Nielsen ら (1990a) は、経口投与した際のフェロシアン化カリウムの鉄イオン及びシアン化物イオンはバイオアベイラビリティが非常に低いとしている。(参照 37)

EFSA (2018) は、本報告及び Gage (1950) の報告に基づき、消化管におけるフェロシアン化カリウムの吸収は限定的であり、大半 (投与量の 95%程度) は未変化体のまま糞便中に排泄されるとしている。(参照 5)

(2) 分布、代謝 (ラット) (Dvorak ら (1971))

ラット (Heiligenbergstammes、雄、各群 2~8 匹) に $[^{59}\text{Fe}]$ 標識フェロシア

ン化鉄カリウム ($\text{KFe}^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$) 又は $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) を個体当たり 1 mg (2 μCi) の用量で静脈内投与して、投与後 8 日間までの ^{59}Fe の放射活性を測定する試験が実施されている。

その結果、肝臓などの臓器や筋肉においてはフェロシアン化物イオン $[\text{Fe}(\text{CN})_4]^{4-}$ としての分布があったが、その分解の証拠はなかったとされている。また、フェロシアン化物イオンの分解とそれに伴うシアン化物イオンの生成に関して、フェロシアン化物イオンが分解されてできた Fe^{2+} は、フェロシアン化物イオンを構成しない Fe^{3+} と血液中で同様の挙動を示すと考えられるが、 ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウム $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ を静脈注射により投与した際は血中の ^{59}Fe の含有量が増加する一方、 ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウム $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ を静脈注射により投与した際には血中の ^{59}Fe の含有量は大きく変化していないため、フェロシアン化物イオンの分解による鉄イオンとシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起こらなかったとされている。
(参照 38)

(3) 吸収、排泄 (ラット) (Gage (1950) (非公表); JECFA (1975) 及び EFSA (2018) にて引用)

ラット (系統・性別・匹数不明) にフェロシアン化カリウムを 200 mg/kg 単回経口投与し、尿及び糞便中の物質の排泄量を調べた (計測時間不明)。

その結果、未変化体で総投与量の 47% は糞便中に排泄され、3% は尿中に排泄された。排泄量は投与後 1~3 日で最大となり、それ以降は低いレベルに低下したとされている。

EFSA (2018) は、本報告及び Nielsen ら (1990a) の報告に基づき、消化管におけるフェロシアン化カリウムの吸収は限定的であり、大半は未変化体のまま糞便中に排泄されるとしている。(参照 5)

(4) 排泄 (イヌ) (Van Slyke ら (1935); JECFA (1975) にて引用)

片腎臓摘出イヌ (系統・性別不明、3 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを、0.5 g/kg 体重となるように、1.5~2 時間かけて毎分 1.5~2.7 mL 静脈内投与し、腎臓による血漿からのフェロシアン化物の排出率 (%) を測定した。

25 回の測定の結果、排出率¹⁵の平均は 18.8% (標準偏差 5.5%) となった。また、イヌリン、クレアチニンについて平均排出率はそれぞれ 22.3% (測定数 21)、19.9% (測定数 36) であり、フェロシアン化物のクリアランスはイヌリンクリアランス、クレアチニンクリアランスと概ね同程度であった。

Van Slyke ら (1935) は、フェロシアン化物はイヌにおいてはクレアチニン

¹⁵ 動脈血と腎静脈血を採取し、それぞれの血漿中のフェロシアン化物の濃度を測定してそれぞれ A、R とした場合に、 $\{(A-R)/A\} \times 100$ の値を排出率 (%) とした。

と同様の経路によって排泄されていることが示唆されるとしている。

JECFA (1975) は、本報告及び Berliner ら (1950) の報告に基づき、フェロシアン化ナトリウム、クレアチニン及びイヌリンは血漿クリアランスに関して同一の排泄挙動を示すと考察し、イヌを用いた静脈投与試験でフェロシアン化物は糸球体ろ過で完全に排泄されたとしている。(参照 39)

(5) 排泄 (イヌ) (Berliner ら (1950) ; JECFA (1975) にて引用)

イヌ (系統不明、雌、8 匹) に、フェロシアン化ナトリウム及びクレアチニンを継続的に静脈内投与し、個別に設定したクリアランス期間 (具体的な開始時間・終了時間・期間不明) に得られた尿と動脈血中の血漿から両物質のクリアランスを算出して比較した。

その結果、各クリアランス期間のフェロシアン化物-クレアチニンのクリアランス比は、平均 0.966 (標準偏差 0.041) で分布し、血漿中のフェロシアン化物の濃度との関連はみられなかった。いずれの個体にもクリアランスの高低の偏りは見られなかったとされている。(参照 40)

(6) 分布、排泄 (イヌ) (Kleeman ら (1955) ; JECFA (1975) にて引用)

片腎臓摘出イヌ (雑種、雌、8 匹) にフェロシアン化ナトリウム 700 mg を静脈内投与した後、経時的に動脈血を分析することで、赤血球への浸透を推定した。全血中の実測フェロシアン化物イオンと赤血球に取り込まれなかった場合を仮定し、血清中フェロシアン化物濃度とヘマトクリットから推定した全血中濃度に差はなかったことから、フェロシアン化物イオンの赤血球への有意な浸透は見られなかったとされている。また、胃液や糞便中からもフェロシアン化物は検出されなかった。

イヌ (雑種、雌、7 匹) にフェロシアン化ナトリウム 1,000 mg を静脈内投与した後、尿中フェロシアン化物イオンを測定した結果、24 時間で投与量の 94~99.7% (平均 94.8%) が排泄された。腎排泄は非常に速く、最初の 3 時間で少なくとも 80% が排泄された。(参照 41)

(7) 分布、排泄 (ウサギ) (Gersh & Stieglitz (1934) ; JECFA (1975) にて引用)

ウサギ (系統・性別・匹数不明) に無水フェロシアン化ナトリウムとして 0.16 g/kg 体重又は 0.31 g/kg 体重を静脈内投与し、0.16 g/kg 体重投与では 15 分、0.31 g/kg 体重投与では 8 分後に、それぞれ腎臓、尿細管を摘出し、フェロシアン化物イオンをプルシアンブルーとして固定して組織中の分布を観察した。

その結果、0.16 g/kg 体重投与 (15 分後) では、いくつかの腎小体、特にボーマン嚢に近い部分に細かいプルシアンブルーの付着が確認されたほか、近位尿細管の内腔、特に皮質深部 (髄質近く) にプルシアンブルー分子の付着が多く

見られた。0.31 g/kg 体重投与（8 分後）では、全ての腎小体、特にボーマン嚢に近い部分で多くのプルシアンブルーが確認され、近位尿細管の内腔、また、末端部分でも多くプルシアンブルーが観察された。

Gersh & Stieglitz (1934) は、投与直後にフェロシアン化物が糸球体間隙に見られ、プルシアンブルーとして髄質に近い皮質の深部でより見られるとしている。尿細管腔でのフェロシアン化物の密度は近位尿細管末端の管腔で高くなり、ヘンレ係蹄や集合管でより濃縮が見られるようになるとしている。また、フェロシアン化物排泄中には、近位尿細管、ネフロンや集合管内の細胞内ではプルシアンブルーは検出されていないが、排泄終了後に、プルシアンブルーの細粒が近位尿細管の細胞内に認められる可能性があるとしている。

また、ウサギ（雄、3 匹）に無水フェロシアン化ナトリウムを 0.25 g/kg 体重となるように静脈内投与し、一定期間ごと（未記載）に投与後 200 分までカテーテル採尿し、尿中のフェロシアン化物イオンを測定する試験が実施されている。

その結果、投与から 200 分経過した時点で、約 52～58%のフェロシアン化物イオンが尿中で検出された。

Gersh & Stieglitz (1934) は、フェロシアン化物は糸球体を通して消失すると考えられ、メカニズムは明らかではないが、尿中からフェロシアン化物が消失した後は近位尿細管の細胞内にいくらかのプルシアンブルーの蓄積が起こり得ると考察している。（参照 42）

（8）吸収（ブタ）（Nielsen ら（1988））

ブタ（Deutsche Landrasse、雌雄、各群 8～11 匹）に ^{59}Fe 標識フェロシアン化鉄カリウム（0.3 mmol の $\text{KFe } ^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ 又は $\text{K}^{59}\text{Fe} [\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ）を経口投与し、14 日後の ^{59}Fe の体内残留率を測定する試験が実施されている。また、ブタ（Deutsche Landrasse、2 匹） $^{59}\text{Fe}[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄（ $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN}]_6]_3$ ）0.1 mmol を経口投与し、3 時間後の呼気中の ^{14}C の放射活性を測定する試験が実施されている。

その結果、投与量に対する体内残留率は $\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ で 1.47%であったのに対し、 $\text{KFe}^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6$ では 0.20%と低く、 Fe^{3+} として解離している鉄と比較してフェロシアン化物イオンの鉄イオンの吸収・体内残留は少なかった。

$^{59}\text{Fe}[^{14}\text{C}]$ 二重標識フェロシアン化鉄（ $\text{Fe}_4 [^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN}]_6]_3$ ）の経口投与 3 時間後の呼気中に確認された ^{14}C の放射活性は、ノイズレベル（投与量の 0.02%）であった。

Nielsen ら（1988）は、ブタにおいては、フェロシアン化鉄カリウムの経口摂取による鉄イオン及びフェロシアン化物イオン又は遊離のシアン化物イオンの吸収は低いとしている。（参照 43）

(9) 吸収、代謝、排泄（ヒト）(Nielsen ら (1990b) ; EFSA (2018) にて引用)

ヒト（成人男性、3名）に ^{59}Fe [^{14}C]二重標識フェロシアン化鉄カリウム ($\text{K}^{59}\text{Fe}[\text{Fe}(\text{C}^{14}\text{N})_6]$ 又は $\text{KFe}[\text{C}^{14}\text{N}_6\text{Fe}^{59}]$) を500 mg (6.2~7.1 mg/kg 体重) 経口投与し、投与から7日間の ^{59}Fe の体内残留率及び糞便並びに尿中の ^{59}Fe 及び ^{14}C の放射活性を計測し、 ^{59}Fe の体内残留率及び尿中排泄量から ^{59}Fe の吸収率を測定した。

$\text{KFe}[\text{C}^{14}\text{N}_6\text{Fe}^{59}]$ の投与7日後の ^{59}Fe の体内残留率は0.07%で、尿中排泄は0.15%であった。尿中に排泄された ^{59}Fe はおそらくシアン化物イオンと結合した $^{59}\text{Fe}(\text{C}^{14}\text{N})_6^{4-}$ の状態であったと推定されている。一方、 $\text{KFe}[\text{C}^{14}\text{N}_6\text{Fe}^{59}]$ を投与後に尿から排出された ^{14}C は0.42%となり、 ^{59}Fe の0.15%と比較し有意に高かったことから、Nielsen ら (1990b) は、フェロシアン化物イオンが分解し、シアン化物イオンとなっていることが示唆され、これは、呼気から0.01~0.02%の ^{14}C 二酸化炭素が2時間以内に排出されたことから裏付けられるとした。また、 $\text{KFe}[\text{C}^{14}\text{N}_6\text{Fe}^{59}]$ を投与した際の尿中に排出された ^{14}C の活性と ^{59}Fe の活性の差(0.27%)及びシアン化物イオンの尿中排泄率(70%)から、Nielsen ら (1990b) は、投与された500 mgの $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (シアン化物イオンとして227.5 mg)のうち0.9 mgのシアン化物イオンが吸収されたと推定している。さらに、生体の解毒能を考慮するとフェロシアン化物の連日摂取によるシアン化物イオンの蓄積はおそらくないとしている。(参照 44)

(10) 排泄（ヒト）(Miller & Winkler (1936) ; JECFA (1975) にて引用)

ヒト（男性(16~69歳、6名)、女性(59歳、1名)）にフェロシアン化ナトリウムを0.55 g~6.2 g 静脈内投与し、フェロシアン化物及び尿素のクリアランスを測定した試験が実施されている。

その結果、尿素クリアランスに対するフェロシアン化物のクリアランスは1.20となり、フェロシアン化物及び尿素のクリアランスは本質的に同様であることが示された。Miller & Winkler (1936) は、ヒトにおいてはフェロシアン化物が約40%の再吸収率である尿素のように排泄されることを示唆するとしている。(参照 45)

(11) 排泄（ヒト）(Forero & Koch (1942) (非公表) ; JECFA (1975) にて引用)

ヒト（性別・年齢不明、健常人45名）に5%フェロシアン化ナトリウム溶液10 mLを投与（投与方法未記載）した結果、糸球体ろ過により25%が80分以内に排泄され、残りは次の90分で排泄された。(参照 39)

(12) 排泄 (ヒト、イヌ) (Kleeman & Epstein (1956) : JECFA (1975) にて引用)

健常男性 4 名及び腎摘出イヌ 3 匹に ^{59}Fe 標識フェロシアン化ナトリウム $\text{Na}_4[^{59}\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (30~50 mg) を静脈内投与し、血液中 (10 分~1 時間間隔)、尿中 (24~48 時間)、糞便、唾液、胃液中 (48 時間) の放射活性を測定する試験が実施されている。

その結果は以下のとおりであった。

- ・フェロシアン化物イオンの消失半減期 ($T_{1/2}$) はヒトで 135 分であった。また、Kleeman ら (1955) の試験結果から、Kleeman & Epstein (1956) は、健常イヌでの $T_{1/2}$ は 40~50 分であったとし、イヌにおける結果と対照的であったとされている。
- ・24~48 時間排泄尿中のフェロシアン化物イオンの放射活性は投与量に対してヒトで 68~87 %であった。これは、Kleeman ら (1955) の試験において、健常イヌにおける 24 時間排泄尿中の非標識フェロシアン化物の測定結果では 94~100%であったことと対照的であったとされている。
- ・糞便、唾液、胃液中において、放射活性は検出されなかった。
- ・フェロシアン化物の腎クリアランスは、ヒトではクレアチニンの 20~37%であった。

Kleeman & Epstein (1956) は、ヒトと比べてイヌで半減期が短い理由について、イヌにおけるフェロシアン化物の腎クリアランスは糸球体ろ過量と等しいことが知られており、また、フェロシアン化物は血漿タンパクと結合していると考えられることを踏まえ、腎クリアランスの違いに起因するとしている。(参照 46)

(13) 体内動態のまとめ

ア Nielsen ら (1990a) では、ラットにフェロシアン化カリウムを経口投与した結果、フェロシアン化物イオンの吸収率は 2.6%とされ、大半 (94 %以上) が吸収されることなく糞便中に排泄され、また、吸収されたフェロシアン化物イオンもほとんど (投与量の 2.5%) が尿中に排泄された。また、腹腔内投与では、尿中に 98.8%、糞便中に 3.8%が排泄された。Gage (1950) では、ラットにフェロシアン化カリウムを経口投与した結果、47%が糞便中に、3%が尿中に排泄された。

Gersh & Stieglitz (1934) では、ウサギにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、投与 200 分時点で、約 52~58%のフェロシアン化物イオンが尿中で検出された。

Miller & Winkler (1936) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈

投与した結果、フェロシアン化物が腎臓で再吸収されることが示唆された。Forero & Koch (1942) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを投与した結果、糸球体ろ過により 25%が 80 分間以内に排泄され、残りは次の 90 分間で排泄された。

Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、投与量の 68~87%が 24~48 時間排泄尿に排泄された。一方、Kleeman ら (1955) では、イヌにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、24 時間で投与量の 94~99.7%が、最初の 3 時間で少なくとも 80%が尿中に排泄された。また、血漿中フェロシアン化物イオンの $T_{1/2}$ は、Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトで 135 分であった。一方、Kleeman ら (1955) の結果から、Kleeman & Epstein (1956) はイヌでの $T_{1/2}$ は 40~50 分であったとしている。さらに、フェロシアン化物の腎クリアランスについては、Kleeman & Epstein (1956) では、ヒトにおいてクレアチニンの 20~37%であった一方、Van Slyke ら (1935) 及び Berliner ら (1950) では、イヌにおいてクレアチニンと同程度であった。

本委員会としては、ラットにおいては、経口投与試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオンについては、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されてもほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えたが、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えた。

イ 体内でのシアン化物イオンの生成については、Dvorak ら (1971) において、フェロシアン化鉄カリウムをラットに投与した試験の結果から、フェロシアン化物イオンの分解によるシアン化物イオンの生成は生体内ではほとんど起こらないとされている。Nielsen ら (1990a) のラット経口投与試験において、フェロシアン化カリウム投与量 (36 mg/kg 体重) に対し、シアン化物イオンの吸収量は、16 又は 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重であり、ラットにおけるシアン化物イオンのバイオアベイラビリティは非常に低かった。また、腹腔内投与した結果、呼気中で検出された¹⁴C二酸化炭素の放射活性は 0.01%未満であった。さらに、フェロシアン化鉄カリウムの経口投与の結果、上部消化管においてフェロシアン化物イオンから吸収可能な鉄イオンの放出はほとんど起こっていない可能性があると考えられている。Nielsen ら (1988) において、ブタにフェロシアン化鉄カリウムを経口投与した結果から、シアン化物イオンの吸収は低いとされている。Nielsen ら (1990b) のヒトにおける報告において、フェロシアン化鉄カリウムを 500 mg (シアン化物イオンとして 227.5 mg) 投与し

た際に、0.9 mg 程度がシアン化物イオンとして吸収されるとしている。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化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 6 のとおりである。

表 6 フェロシアン化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 (菌株不明)	不明	陰性	Yamada ら (2018) (参照 47)	
		培養細胞	不明	陰性		
DNA 損傷	DNA 修復試験 (rec assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17、 M45)	最高用量 0.05 M、0.05 mL/ペーパーディスク	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Nishioka (1975) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 48、5)	
細菌 (<i>B. subtilis</i> H17、 M45)		最高用量 0.5 M 0.05 mL/ペーパーディスク	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Kanematsu ら (1980) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 49、5)		
		DNA 修復試験 (SOS chromotest) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37)	最高用量 3 mM	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Oliver ら (1987) ; 厚生労働省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 50、 51、5)
		コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	0、1、5、10 mM 3 時間処理	5 及び 10 mM で用量依存的な DNA 損傷の有意な増加 ^注 (代謝活性化系非存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 52、5)

注) フェロシアン化カリウム投与群における細胞の生存率は対照群の 77~78%であった。

② フェロシアン化ナトリウム

フェロシアン化ナト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7のとおりである。

表7 フェロシアン化ナト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、TA1537、TA1538)	最高用量 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	厚生労働省 (2002) にて引用 (参照 51)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (菌株不明)	不明	陰性	Yamada ら (2018) (参照 47)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	培養細胞	不明	陰性	
DNA 損傷	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	1、5、10 mM 3 時間処理	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Basu (2013) ; EFSA (2018) にて引用 (参照 52、5)

③ 塩類不明のフェロシアン化物

上記のほか、フェロシアン化物 (塩類不明) を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表8のとおりである。

表8 フェロシアン化物 (塩類不明) 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	マウスリンフォーマ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	不明	陰性	厚生労働省 (2002) 及び欧州動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) (2001) にて引用 (参照 51、53)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	不明	陰性	

④ 遺伝毒性のまとめ

微生物を用いた復帰突然変異試験、細胞を用いた染色体異常試験及びマウスリンフォーマ試験等 *in vitro* の複数の遺伝毒性試験で陰性であった。Basu ら (2013) によるヒトリンパ球を用いるコメットアッセイの結果では、代謝

活性化系非存在下においてフェロシアン化ナトリウムでは DNA の損傷が見られなかったものの、フェロシアン化カリウムでは5及び10 mMの用量でDNA損傷が見られている。EFSA（2018）は、同報告について、フェロシアン化物による DNA 損傷への影響は *in vitro* の環境下では活性酸素種などの間接的なメカニズムにより引き起こされる可能性があるとは指摘しており、フェロシアン化物の遺伝毒性において特段の問題はないとしている（参照 5）。また、SCAN（2001）は、エイムス試験、ヒトリンパ球及びマウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* の細胞遺伝学的試験を総合的に検討し、遺伝毒性はないと評価している（参照 53）。

本委員会は、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化ナトリウムの遺伝毒性に関する試験成績は *in vitro* に限られているが、複数の試験で陰性結果が得られていること及びコメットアッセイでの陽性はいずれも細胞毒性が観察されている濃度域での結果であり、間接的なメカニズムによる影響が考えられることから、フェロシアン化カリウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

（2）急性毒性

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 9 のとおりである。

表 9 フェロシアン化カリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (系統・性別不明)	1,600~3,200	Fasset (1958) (非公表) : JECFA (1975) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 39、5)

② フェロシアン化ナトリウム

フェロシアン化ナトリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 10 のとおりである。

表 10 フェロシアン化ナトリウムに関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (Wistar、雌雄)	> 5,110	ECHA (1984) (参照 54)

（3）反復投与毒性

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質とした反復毒性試験に関する知見は提出されていない。

② フェロシアン化ナトリウム

- a. ラット 90 日間反復経口投与試験 (Oser (1959) (非公表); 英国産業生物学研究協会 (BIBRA) (1969)、JECFA (1975)、厚労省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用)

ラット (系統不明、雌雄、各群 10 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを表 11 のとおり投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 11 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.05	0.5	5
mg/kg 体重/日に換算 (フェロシアン化ナトリウムとして) 注1 (mg/kg 体重/日)	0	25	250 注2	2,500 注2

注 1) 被験物質及び換算値について、“sodium ferrocyanide”と記載されており、無水物又は水和物のいずれであるかは不明。

注 2) 原著において 0.05%が 25 mg/kg 体重/日とされていることから本委員会において換算。

その結果、5%投与群の雄 1 例が投与 10 週目に死亡した。
そのほか認められた毒性所見を表 12 に示した。

表 12 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
5%	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (生育の遅れ) ・ヘモグロビン減少 ・副腎重量の増加 ・腎重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体重量の増加
	<ul style="list-style-type: none"> ・飼料効率の低下 ・ヘマトクリット値の減少 ・水腎症及び腎臓実質の結晶性沈着物 ・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化 (広範囲) ・腎盂上皮に顆粒状物質の沈着及び石灰沈着 ・腎盂粘膜の扁平上皮化生 (一部) 	
0.5%以上		<ul style="list-style-type: none"> ・腎重量の増加
	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓皮質尿細管曲部の傷害性変化 (限局的) 	

なお、いずれの投与群でも、摂餌量、白血球数及び白血球分画、血糖値並びに非タンパク質窒素には異常はなかった。

BIBRA では、本試験における NOEL を 0.05% (25 mg/kg 体重/日に相当) と結論している。(参照 55)

JECFA (1975) は、本試験における NOAEL を 500 ppm (0.05%、25 mg/kg 体重/日に相当) と評価している。(参照 39)

EFSA (2018) は、NOAEL を 0.05% (45 mg/kg 体重/日に相当) と評価している。(参照 5)

厚生労働省毒性・添加物合同部会 (2002) は、NOAEL を 0.05% と評価している。(参照 51)

本委員会は、0.5%以上の投与群で腎臓に所見が認められていることから、本試験における NOAEL を 0.05%投与群から算出した 25 mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。

- b. イヌ 13 週間反復経口投与試験 (Morgaridge (1970) (非公表) ; JECFA (1974)、JECFA (1975)、厚労省 (2002) 及び EFSA (2018) にて引用) ビーグル犬 (雌雄、各群 4 匹) に、フェロシアン化ナトリウムを表 13 のとおり投与群を設定して、週 6 日、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 13 投与群の設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	10	100	1,000
mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) に換算 ^注	0	0.26	2.6	26

注) JECFA (1974) による換算値。被験物質及び換算値について、“sodium ferrocyanide”と記載されており、無水物又は水和物のいずれであるかは不明。(参照 56)

その結果、病理組織学的検査で 1,000 ppm 投与の 1 匹の腎臓と肝臓に慢性的な炎症が見られたとされている。一般状態、体重、摂食量、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査に異常は認められず、臓器重量及び肉眼的病理検査においても被験物質投与に起因する影響は認められなかったとされている。(参照 56)

EFSA (2018) 及び厚生労働省 (2002) は、この結果を引用して、本試験において被験物質投与に起因する影響は認められなかったとしている。(参照 5、51)

本委員会は、被験物質投与に起因した変化は認められなかったことから、

本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000ppm 投与群から算出した 26 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と判断した。

- c. ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験（発がん性試験）（BIBRA（1974-1976）（非公表）；英国毒性委員会（COT）（1994）及び EFSA（2018）にて引用）

Wistar ラット（雌雄）に、フェロシアン化ナトリウム十水和物を表 14 のとおり投与群を設定して、2 年間（各群 48 匹）及び 49 週間（各群 12 匹）混餌投与する試験が実施されている。

表 14 投与群の設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)	50	500	5,000
mg/kg 体重/日に換算（無水フェロシアン化ナトリウムとして） ^注 (mg/kg 体重/日)	0	雄 4.4 雌 6.2	雄 45 雌 62.5	雄 450.7 雌 630.1

注) EFSA（2018）による、2 年間投与試験における換算値。49 週間投与試験においては、用量設定 (ppm) は 2 年間投与試験と同一だが、換算値は不明。

その結果、認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

表 15 毒性所見

投与群	毒性所見 (49 週間投与)	毒性所見 (2 年間投与)
	雌雄	雌雄
5,000ppm	・尿の濃度高値（給水負荷 ^{注1} 後 18 時間から 6 時間蓄積尿）	・尿中排泄細胞数増加（給水負荷後 2 時間蓄積尿）
500ppm 以上	・尿中排泄細胞数 ^{注2} 増加（給水負荷後 2 時間蓄積尿）	

注 1) 25 mL/kg の水を経口投与

注 2) 1 時間当たりの尿中排泄細胞数の平均値

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・ 5,000ppm 投与群における飲水量の増加（投与 9 か月まで）
- ・ 5,000ppm 投与群の雄における肺炎の増加
- ・ 500ppm 以上の投与群における肺気腫の増加

なお、49 週間投与試験終了時の血液検査では赤血球数、白血球数、赤血球容積比、ヘモグロビン濃度、白血球分類計数值及び網状赤血球数に異常

は認められず、投与 47～49 週目の尿検査では、尿中のビリルビン、血糖、潜血、ケトン体及び蛋白質に被験物質の影響は認められず、心臓、腎臓、肝臓、肺及び脾臓の病理組織学検査の結果においても腎臓における投与に関連した影響は見られなかったとしている。

また、2 年間試験の血液学的検査及び尿検査において投与に関連した有害影響は観察されず、被験物質投与に起因する腫瘍性変化ならびに非腫瘍性の病理組織変化は認められなかったとされている。

COT (1994) は、2 年間フェロシアン化ナトリウムを投与したラットにおいて、腎臓における投与に関連した影響は見られなかったとしている。

EFSA (2018) は、腎臓はフェロシアン化物の毒性の標的臓器であることが知られているため、本試験において組織病理学的検査で腎臓への影響は見られなかったが、尿中細胞排泄頻度の増加を短期的、単発的な腎臓毒性としてフェロシアン化ナトリウムの NOAEL を 50ppm (雄 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして)) としている。(参照 5)

本委員会は、原著が入手できないこと、EFSA によれば非 GLP の試験であり現在の評価基準からすると生化学検査や病理組織学検査に不足があるとされていることなど、情報は限定的ではあるが、試験結果の信頼性が内部監査されたとされていることも踏まえ、評価に用いることが可能であると考へた。病理組織学検査では腎臓への影響は認められなかったが、腎臓がフェロシアン化物の毒性の標的臓器であること及び 500ppm 以上の投与群における尿中排泄細胞数の増加が顕著であることを考慮し、本試験における NOAEL を 50ppm 投与群から算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。また、本試験において発がん性は認められないと判断した。

(4) 発がん性試験

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質とした発がん性試験に関する知見は提出されていない。

② フェロシアン化ナトリウム

ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験 (発がん性試験) (BIBRA (1974-1976) (非公表) ; COT (1994) 及び EFSA (2018) にて引用) (再掲)

(3) ② c. を参照

(5) 生殖発生毒性試験

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質とした生殖毒性に関する試験成績は提出されていない。

② フェロシアン化ナトリウム

ラット発生毒性試験 (ECHA(1992); COT(1994)及び EFSA (2018) にて引用、GLP)

SD ラット (妊娠雌、各群 21~23 匹) に、フェロシアン化ナトリウム十水和物を表 16 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与して妊娠 20 日に帝王切開し、胎児を検査する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日) (フェロシアン化ナトリウムとして) 注1	0 (対照群) 注2	100	500	1,000
--	------------	-----	-----	-------

注1) 用量について、無水物又は水和物のいずれの換算で記載されているかは不明。

注2) 媒体は蒸留水と記載。(参照 57)

その結果、母動物では、以下の所見が認められた。

- 1,000 mg/kg 体重/日の投与群では投与後に流涎が認められた。
- 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で試験期間を通して、飲水量が有意に増加し、1,000 mg/kg 体重/日の投与群で最も多くなった。

なお、死亡例はなく、体重増加、摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。

胎児では、以下の所見が認められた。

- 内臓検査で 500 mg/kg 体重/日の投与群 (4/125 胎児、4/21 腹) 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与群 (5/133 胎児、4/23 腹) の胎児で腎盂/尿管の拡張の発生数がやや多かったが、対照群 (2 胎児、2/21 腹) との間に有意差がなく、併発する所見もなかった。

なお、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎児数、性比、平均胎児体重に異常は認められず、外表・骨格検査では、異常の発生率は、対照群と投与群の間に差は認められなかった。そのほか被験物質投与に関連した異常は認められなかった。(参照 5、57)

ECHA (1992) 及び EFSA (2018) は、本試験における母動物に対する一般毒性及び胚・胎児に対する発生毒性の NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日

以上とし、催奇形性は認められないとしている。(参照 5、57)

EFSA (2018) によると、COT (1994) は、胎児の腎盂/尿管の拡張について、被験物質投与の影響とは考えられないとしている。(参照 5)

本委員会は、胎児の内臓検査において認められた腎盂/尿管の拡張の発生数の増加については、自然発生性に観察される所見であること及び対照群と比較して発生率に有意差が認められないことから、被験物質投与による影響ではないと考え、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。また、催奇形性は認められないと考えた。

(6) アレルゲン性試験

① フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムを被験物質としたアレルゲン性に関する試験成績は提出されていない。

② フェロシアン化ナトリウム

マウス局所リンパ節試験 LLNA (ECHA (2013)、GLP)

CBA/J マウス (雌、各群 5 匹) の耳背側表面に、フェロシアン化ナトリウムを表 17 のとおり投与群を設定して塗布し、耳介リンパ節の感作反応を評価する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群) 注	10	25	50
----------	-----------	----	----	----

注) 媒体: プロピレングリコール

その結果、各群の平均壊変毎分 (DPM) はそれぞれ 254 DPM (対照群)、560 DPM (10%)、285 DPM (25%) 及び 697 DPM (50%) となり、評価指数 (SI) は 10%で 2.2、25%で 1.1、50%で 2.7 となった。いずれの濃度においても SI は 3 未満であり、感作性は陰性と判定されたとしている。

ECHA (2013) は、この結果から同様に構造類似体であるフェロシアン化カリウムも皮膚感作物質とみなさないとしている。(参照 58)

本委員会は、本試験結果からは、アレルゲン性に関する懸念は認められないと判断した。

(7) 毒性のまとめ

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 90 日間反復経口投与試験 (Oser ら (1959)) において、0.5%以上の投与群で腎臓に所見が認められていることから、本試験における NOAEL を 0.05%投与群から算出した 25 mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。イヌ 13 週間反復経口投与試験 (Morrigaridge ら (1970)) において、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000ppm 投与群から算出した 26 mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。ラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験 (BIBRA (1974-1976)) において、500ppm 以上の投与群において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから本試験における NOAEL を 50ppm 投与群から算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。また、本試験条件下において発がん性は認められないと判断した。

生殖発生毒性については、ラット発生毒性試験 (ECHA(1992)) において、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (フェロシアン化ナトリウムとして) と判断した。また、催奇形性は認められないと考えた。

以上より、本委員会は、最小の NOAEL はラット 2 年間及び 49 週間反復経口投与試験 (BIBRA (1974-1976)) の 50ppm 投与群から算出した雄で 4.4 mg/kg 体重/日、雌で 6.2 mg/kg 体重/日 (無水フェロシアン化ナトリウムとして。これらを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、雄で 5.3 mg/kg 体重/日、雌で 7.5 mg/kg 体重/日である。) と判断した。

3. ヒトにおける知見

フェロシアン化カリウム又はフェロシアン化ナトリウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

IV. 国際機関等における評価

1. 我が国における評価

ア 食品安全委員会において、「フェロシアン化カリウム」の評価はなされていない。

2002年に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、フェロシアン化物グループ（「フェロシアン化カリウム」、「フェロシアン化カルシウム」及び「フェロシアン化ナトリウム」）について、JECFA及びEUの評価結果の妥当性を確認し、フェロシアン化物のグループとしてのADIを0～0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 51）

イ シアン化物イオンについては、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「シアン」（2010年10月食品安全委員会決定）において、シアン化物イオンのTDIは4.5 µg/kg 体重/日としており、参考として、シアンの水質基準値の上限（0.01 mg/L）の水を体重50 kgの人が1日当たり2 L摂取した場合の一日摂取量は、0.4 µg/kg 体重/日としている。（参照 59）

ウ 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」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 36）

2. 国際機関等における評価

（1）JECFAにおける評価

FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）において、フェロシアン化物（フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウム）に関する評価がなされ、それぞれ次のように取りまとめられている。

1969年の第13回会合において、フェロシアン化物グループとしての暫定ADIを0～0.00125 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 60）

1973年の第17回会合において、再評価の結果、フェロシアン化物グループ

としての暫定 ADI を 0~0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 56、61）

1974 年の第 18 回会合において、フェロシアン化物グループとしての ADI を 0~0.025 mg/kg 体重/日（フェロシアン化ナトリウムとして）と設定した。（参照 62、39）

（2）米国における評価

1970 年に米国医薬品庁（FDA）は、フェロシアン化ナトリウムの固結防止剤としての食塩への使用について評価した結果、申請された使用方法において安全性の懸念はないとした。（参照 63）

1981 年に米国実験生物学会連合（FASEB）は、フェロシアン化カリウムの澄清剤としてのワインへの使用について評価した結果、現在の使用又は今後想定される使用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 64）

（3）欧州における評価

1990 年に欧州食品科学委員会（SCF）は、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化カリウムの評価を行った結果、JECFA の設定した ADI（0.025 mg/kg 体重/日）に同意した。また、ワイン製造における加工助剤としての使用では少量の残留のみであり、食塩の固結防止剤としての使用では少量しか必要とされないことから、毒性学的知見に基づき、これらの目的での使用に関して異議はないとした。（参照 65）

2018 年に欧州食品安全機関（EFSA）は、フェロシアン化ナトリウム、フェロシアン化カリウム及びフェロシアン化カルシウムの評価を行った結果、フェロシアン化物のグループ ADI を 0.03 mg/kg 体重/日（フェロシアン化物イオンとして）と設定した。また、現在の使用において安全性に懸念はないとしている。（参照 66）

（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）によるフェロシアン化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

今般の食品健康影響評価の依頼は、フェロシアン化物のうち、「フェロシアン化カリウム」のみについて、その用途につき、ぶどう酒の製造用剤という限定されたものを追加するという規格基準の改正に係るものである。「フェロシアン化カリウム」は、その他のフェロシアン化物である添加物とともに、食塩を対象に固結防止剤として従前用いられており、フェロシアン化物のグループとしての ADI が設定されているが、ぶどう酒の製造に用いる場合には、食塩の固結防止剤としての用途とは異なる特徴があることから、今般の評価においては、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、「フェロシアン化カリウム」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施した。

「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととした。

1. フェロシアン化カリウム

フェロシアン化カリウムの摂取量推計等については、現在の食塩からの一日摂取量は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、 6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ぶどう酒からの一日摂取量は、使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量（0.001 g/L）のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、 8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。なお、ぶどう酒の製造では、予備試験により「フェロシアン化カリウム」の使用量を決定すること、処理後のぶどう酒に余剰のフェロシアン化物が残存しないことを確認すること及び過剰に鉄を除去せずぶどう酒中に鉄を残すこと等が文献に記載されている。

今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量及びぶどう酒からの摂取量を合計し、 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去され、上述のとおり適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。

フェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解

離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、添加物「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。

ラット経口投与試験の結果から、フェロシアン化カリウムを経口投与した場合、フェロシアン化物イオンは、ほとんどが吸収されることなく糞便として排泄され、吸収されてもほとんどが尿中に排泄されると考えた。また、ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えたが、排泄速度については、イヌとヒトで差が認められることに留意する必要があると考えた。

フェロシアン化カリウムは、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。

急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等の試験成績を検討した結果、ラット2年間及び49週間反復経口投与試験（BIBRA（1974-1976））において尿中排泄細胞数の増加が認められたことから、最小のNOAELは、この報告の50ppm投与群から算出した4.4 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化ナトリウムとして。これを無水フェロシアン化カリウムとしての値に換算すると、5.3 mg/kg 体重/日である。）と判断した。

フェロシアン化カリウムの発がん性については認められないと判断した。

フェロシアン化カリウムは、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージンによる評価を実施することとした。本委員会は、無水フェロシアン化カリウムのNOAEL（5.3 mg/kg 体重/日）と推定一日摂取量（ 1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日）との間に十分なマージンが存在することから、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

2. カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。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「フェロシアン化カリウム」からのカリウムの一日常摂取量（カリウムとして 1.97×10^{-2} mg/人/日）が現在のカリウムの一日常摂取量（2,299 mg/人/日）と比較して非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本委員会は、添加物として適切に使用される場合、「フェロシアン化カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

3. シアン化物イオン

フェロシアン化物イオンからシアン化物イオンが生じる可能性について、ぶどう酒中、消化管内及び体内での生成を考慮して検討した結果、本委員会は、次の理由から、「フェロシアン化カリウム」から生じるシアン化物イオンについては、安全性に懸念はないと考えた。

- ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるので、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること
- ・ヒト、ラット又はブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること
- ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても $0.358 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、シアン化物イオンの TDI ($4.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) の 8.0%であること

本委員会は、上記 1. を踏まえると、フェロシアン化カリウムの推定一日摂取量とその NOAEL との間に十分なマージンが存在しており、また、上記 2. 及び 3. もあわせ、「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
BIBRA	British Industrial Biological Research Association：英国産業生物学研究協会
COT	Committee on Toxicity of Chemical in Food, Consumer Products and the Environment：英国毒性委員会
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
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
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
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition：欧州動物栄養に関する科学委員会

<参照>

- 1 厚生労働省：「フェロシアン化カリウム」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818回食品安全委員会，2021
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：フェロシアン化カリウムに係る使用基準改正のための概要書，2021
- 3 厚生労働省 消費者庁：フェロシアン化カリウム．第9版食品添加物公定書，2018；9：870-1，1059
- 4 ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, General information.
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/1> (アクセス日：2020/10/26)
- 5 EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7):.
- 6 Gentrochema BV: Tetrapotassium Hexacyanoferrate Safety Data Sheet. 2019; 1-11
- 7 Wein-Plus GmbH:
[Schönenhttps://glossar.wein.plus/schoenen](https://glossar.wein.plus/schoenen) (アクセス日：2021/1/4)
- 8 Farrow M: The solubilities of sodium, potassium, and calcium ferrocyanides. Part I. Journal of the Chemical Society, 1926; 129: 49-55
- 9 義平 邦利, 合田 幸広, 橋本 恭介, 山崎 壮, 山田 隆：イオンクロマトグラフィーによるワイン中のフェロシアン化物の分析．食品衛生学雑誌，1991；32(6)：559-63
- 10 Moreno J and Peinado R: Inorganic Material and Metal Casse. Enological Chemistry, 2012; 1: 366-9, 373.
- 11 OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): International Code of Oenological Practices, 2020
- 12 Ribéreau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, and Dubourdieu D: Dry Extract and Minerals. Handbook of Enology, Volume 2, The Chemistry of Wine-Stabilization and Treatments, 2006; 2: 99, 103.
- 13 Popescu-Mitroi I and Radu D: Potassium Ferrocyanide Wine Treatment: A Controversial, Yet Necessary Operation. Scientific and Technical Bulletin, Series: Chemistry, Food Science and Engineering, 2017; 14: 4-8
- 14 Asperger S: Kinetics of the decomposition of potassium ferrocyanide in ultra-violet light. Transactions of the Faraday Society, 1952; 48: 617-24
- 15 Chadwick B M and Sharpe A G: Transition metal cyanides and their complexes. Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry, 1966; 8: 83-176
- 16 Gail E, Gos S, Kulzer R, Lorösch J, Rubo A, and Sauer M, et al.: Cyano compounds, inorganic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000, 10: 673-710
- 17 小野 恭史, 安彦 俊克, 太田 雅壽, 安田 守宏：低濃度フェロシアンイオンの分解挙動の検討．Electrochemistry, 2001；69(2)：122-7
- 18 Clark A C, Wilkes E N, and Scollary G R: Chemistry of copper in white wine: a review. Australian Journal of Grape and Wine Research, 2015; 21(3): 339-50

-
- 19 食品衛生研究会 編：フェロシアン化カリウム. 食品衛生小六法 令和第2版, 1959 ; 2 : 1614
- 20 FAO/WHO Food standards: Ferrocyanides
<http://www.fao.org/gsfaonline/groups/details.html?id=242> (アクセス日 : 2020/9/1)
- 21 FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21), Part 170, § 172.490 Yellow prussiate of soda, e-CFR data is current as of October 30, 2020
- 22 TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations title 27) Part 24, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of August 5, 2020
- 23 EU (European Union): Consolidated text: Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Text with EEA relevance.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20201223&from=EN>. (アクセス日 : 2021/3/15)
- 24 EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) No 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union 2019; L149/1
- 25 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 15 Substances that may be used as food additives (F2020C00203), 2020
- 26 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
- 27平成28年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」グループ：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に係る研究 その1 指定添加物品目(第11回最終報告), 2017
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201622019A>
(アクセス日 : 2021/2/10)
- 28 EFSA (European Food Safety Authority) Appendix A: Summary of reported use levels (mg/kg or mg/L as appropriate) of E 535-538 ferrocyanides provided by industry, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7)
- 29 厚生労働省：令和元年度輸入食品監視統計. 2020
- 30 総務省：人口推計
<https://www.stat.go.jp/data/jinsui/> (アクセス日 : 2021/3/15)
- 31 厚生労働省：第1部栄養素等摂取状況調査の結果. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- 32 新野 靖, 西村 ひとみ, 古賀 明洋, 中山 由佳, 芳賀 麻衣子：市販食塩の品質

-
- (II). 日本海水学会誌, 2004 ; 58(3) : 289-303
- ³³ 国税庁 : 第 6 表 酒類販売 (消費) 数量等の状況表 (都道府県別). 令和元年度分酒税課税関係等状況表, 2019
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> (アクセス日 : 2021/5/13)
- ³⁴ 厚生労働省 : 第 3 部生活習慣調査の結果. 令和元年国民健康・栄養調査報告, 2020
- ³⁵ Addeo F, Nota G, and Chianese L: Gas Chromatographic Determination of Cyanide in Wines. *American Journal of Enology and Viticulture*, 1978; 29(1): 7-10
- ³⁶ 食品安全委員会 : 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」, 2020 年
- ³⁷ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H C: Bioavailability of iron and cyanide from ⁵⁹Fe- and ¹⁴C-labelled hexacyanoferrates(II) in rats. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1990; 45(6): 681-90
- ³⁸ Dvořák P, Günther M, Zorn U, and Catsch A: Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II). *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie*, 1971; 269: 48-56
- ³⁹ JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavour enhancers, thickening agents, and certain food additives. *WHO Food Additives Ser 6*, 1975
- ⁴⁰ Berliner RW, Kennedy TJ, and Hilton JG: Renal clearance of ferrocyanide in the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1950; 160(2): 325-9
- ⁴¹ Kleeman C R, Epstein F H, Rubini M E, and Lamdin E: Initial distribution and fate of ferrocyanide in dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1955; 182(3): 548-52
- ⁴² Gersh I and Stieglitz E: Histochemical studies on the mammalian kidney. I. The glomerular elimination of ferrocyanide in the rabbit, and some related problems. *The Anatomical Record*, 1934; 58(4): 349-67
- ⁴³ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Gabbe E, Heinrich H C, and Pfau AA: Intestinal absorption of iron from ⁵⁹Fe-labelled hexacyanoferrates(II) in piglets. *Arzneimittel-Forschung*, 1988; 38(10): 1469-71
- ⁴⁴ Nielsen P, Dresow B, Fischer R, and Heinrich H: Bioavailability of iron and cyanide from oral potassium ferric hexacyanoferrate(II) in humans. *Archives of toxicology*, 1990b; 64(5): 420-2
- ⁴⁵ Miller B and Winkler A: The ferrocyanide clearance in man. *The Journal of clinical investigation*, 1936; 15(5): 489-92
- ⁴⁶ Kleeman C R and Epstein F H: Fate and distribution of Fe⁵⁹ labelled ferrocyanide in humans and dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1956; 93(2): 228-33
- ⁴⁷ Yamada M and Honma M: Summarized data of genotoxicity tests for designated food additives in Japan. *Genes and Environment*, 2018; 40(27): 1-28
- ⁴⁸ Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1975; 31(3): 185-9
- ⁴⁹ Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980; 77(2): 109-16
- ⁵⁰ Olivier P and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutation Research/Genetic Toxicology*,

-
- 1987; 189(3): 263-9
- 51 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 資料 1 - 4 食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について，2002；9
- 52 Basu A, Biswas D, and Mukherjee A: Genotoxicity testing of two anticaking agents: Sodium and potassium ferrocyanide in vitro. *International Journal of Human Genetics*, 2013; 13(1): 21-5
- 53 Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN): Opinion on the scientific committee for animal nutrition on the safety of Potassium-and Sodium ferrocyanide used as anticaking agents, 2001
- 54 ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Acute Toxicity: oral
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/3/2> (アクセス日：2020/10/26)
- 55 Food and Drug research laboratories Inc.: Short-term feeding study of sodium ferrocyanide in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1969; 7(4): 409-10
- 56 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, *WHO Food Additives Ser 5*, 1974
- 57 ECHA (European chemical agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Developmental toxicity/teratogenicity
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14479/7/9/3> (アクセス日：2021/4/16)
- 58 ECHA (European Chemicals Agency): Tetrapotassium hexacyanoferrate, Skin sensitization
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/24635/7/5/2> (アクセス日：2020/10/26)
- 59 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について シアン（清涼飲料水の規格基準の改正），2010
- 60 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agent and certain other substances, *FAO Nutrition Meetings Report Ser No. 46A WHO/FOOD ADD/70.36*, 1969
- 61 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological Evaluation Of Certain Food Additives With A Review Of General Principles And Of Specifications. *Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser No. 539*, 1974
- 62 JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives, *Eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organ Tech Rep Ser 557*, 1974
- 63 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会資料 4 フェロシアン化物の安全性に関する FDA 評価資料，2002
- 64 FASEB(Federation of American Societies for Experimental Biology): Evaluation of the health aspects of as mixture of diferrous, dipotassium ferrous, and potassium ferrocyanide as a fining agent in wine production, 1981
- 65 Commission of the European Communities: Report of the scientific committee

for food on a first series of food additives of various technological functions.
Reports of the scientific committee for food, 1991

⁶⁶ EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS): Scientific Opinion on the Re-evaluation of sodium ferrocyanide (E 535), potassium ferrocyanide (E 536) and calcium ferrocyanide (E 538) as food additives. EFSA Journal 2018; 16(7): 1, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 20-22.

フェロシアン化カリウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年12月1日～令和3年12月30日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通
4. 意見・情報及び食品安全委員会の回答

	意見・情報*	食品安全委員会の回答
1	<p>「フェロシアン化カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないとの判断は適切と考えます。</p> <p>ただし、今回、新たな毒性情報が得られていることから、従前フェロシアン化物に対して厚労省が設定した ADI (0.025 mg/kg 体重/日) については、貴委員会の判断や取扱いを明確にすべきではないでしょうか（取り下げる等）。</p> <p>また、今回、MOE を用いて評価を行っています。加工助剤であれば貴委員会の評価指針に則って評価を MOE で行うことが適当と思いますが、フェロシアン化カリウムはすでに食塩の固結防止剤として使用が認められています。固結防止剤用途は加工助剤に該当せず、摂取量は両方の用途を合わせて推計していますので、ADI を設定すべきではないでしょうか。なお、規格基準改正要請者が提出した概要書では ADI を提案しています。</p>	<p>今回の使用基準改正要請の内容は、フェロシアン化物のうち、フェロシアン化カリウムに限定して、これをぶどう酒に限り、その製造に鉄イオン等の除去のため使用できるようにするというものです。ぶどう酒の製造に用いる場合は、食塩の固結防止剤としての用途とは異なり、最終製品にほとんど残存しない等の特性を踏まえ、今回のフェロシアン化カリウムの食品健康影響評価においては、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、フェロシアン化カリウムの食品健康影響評価を行うために必要な知見をまとめることとしました。なお、前述の考え方がわかりやすいように、別紙のとおり修正しました。</p> <p>今回の使用基準改正に係るフェロシアン化カリウムの食品健康影響評価では、ぶどう酒の製造のみに使用され、かつ、最終食品中からほとんど除かれることを踏まえ、摂取量は少ないと考えられることから、ばく露マージン (MOE) による評価を実施しました。</p>
2	<p>「ウサギ、イヌ及びヒトにフェロシアン化ナトリウムを静脈内投与した結果、速やかに尿中に排泄されており、フェロシアン化物イオンは、吸収されたとしてもほとんど尿中に排泄されると考えた」ということもあって、健康影響はないとしているが、排泄物として自然界に与える影響についても検証すべきではないか？</p>	<p>食品安全委員会委員で行う添加物等の食品健康影響評価においては、環境への影響に関する事項は審議の対象としておりません。</p>
3	<p>フェロシアン化カリウムの酒類での利用可能化には反対である。</p> <p>なるほど遺伝毒性はあまり無いかもしれないが、シアンが人を傷付け苛む事は大きいもの</p>	<p>添加物「フェロシアン化カリウム」から生じる可能性のあるシアン化物イオンについては、以下の理由から、安全性に懸念はないと評価しました。</p>

<p>であり、そしてシアンが存在によって人の知能・知的活動が悪影響を受ける事は確かであるとともに発生する痛みはあまり意識が行えなくても人の QoL を下げるようなものであるので、酒類でのフェロシアン化カリウムの使用については賛成が行えない。</p> <p>(なお、倉庫等において、配置により出荷物や運輸物等の色々な物質へのシアンの付着が起きるであろう事も不安なのであるが、シアンは C と N の単純な構造ながら人体が分解しにくく、そして害性について憂慮すべきものがあるので、その様な面（実環境での憂慮すべき問題であるのであるが、これはなかなか食品安全委員会などでは評価が行えないであろう。なお、ターゲットを定めて行う嫌がらせなどにシアンは多く用いられている事を述べておく。その運輸事業者等倉庫内への補給経路を発生させないでいただきたい。）からも賛成が行えない。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・水溶液中でのフェロシアン化物イオン解離定数が非常に小さく、シアン化物イオンと鉄イオンの結合は強固であるので、シアン化物イオンの生成については無視できると考えられること ・ヒト、ラット又はブタにおける体内動態試験の結果から、フェロシアン化カリウム経口投与時のシアン化物イオンの吸収は低く、体内での生成も少ないと考えられること ・ぶどう酒に添加された「フェロシアン化カリウム」由来のシアン化物イオンの一日摂取量は、使用基準案における最大残存量のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存し、その全てがシアン化物イオンに分解した場合を仮定しても 0.358 µg/kg 体重/日 であり、シアン化物イオンの耐容一日摂取量 (TDI) (4.5 µg/kg 体重/日) の 8.0% であること <p style="text-align: center;">添加物の使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p>
---	--

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

「フェロシアン化カリウム」評価書の変更点

※修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等（下線部修正）

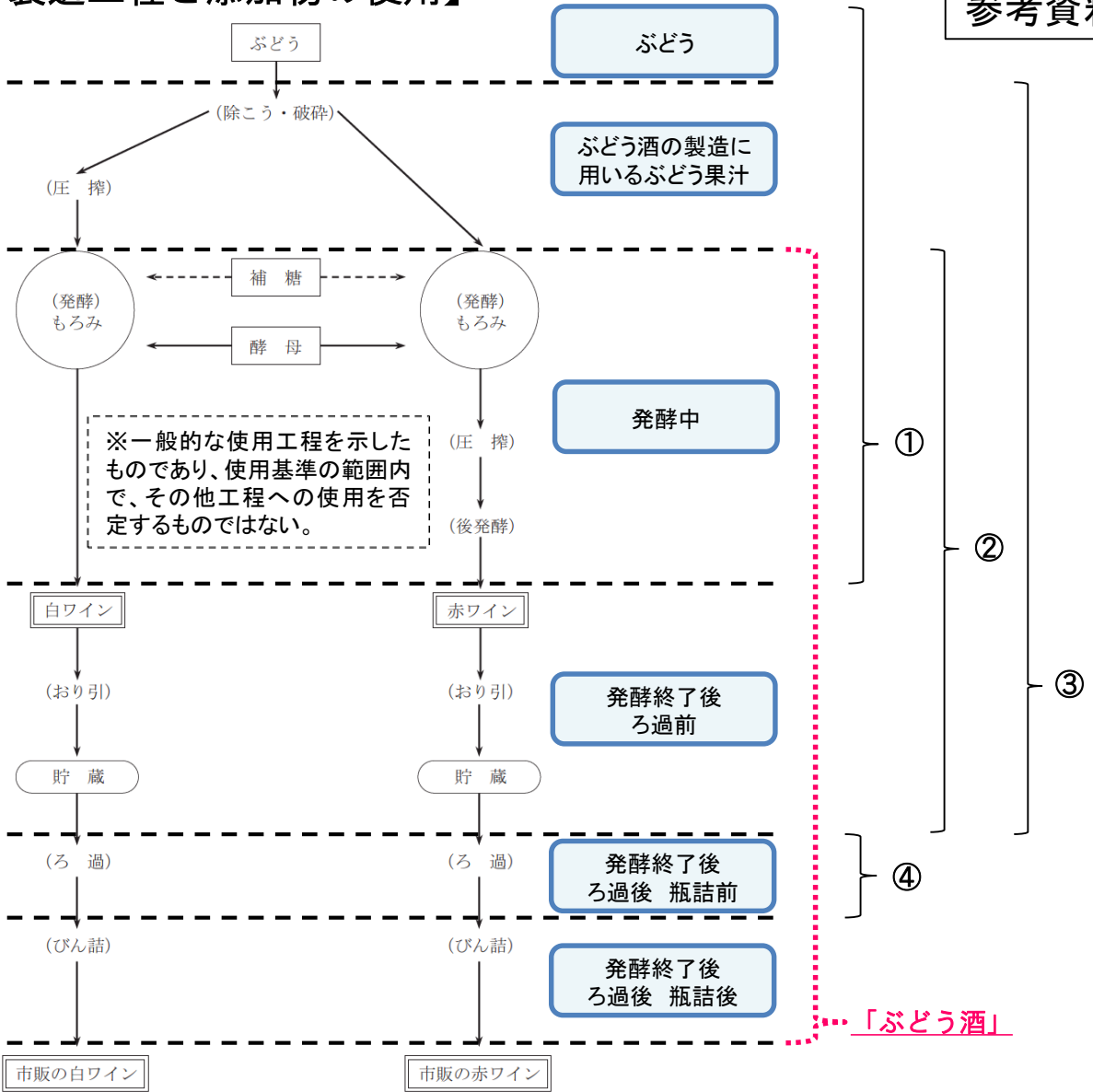
修正箇所	第 848 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
4 ページ 2 行目	<p>添加物「フェロシアン化カリウム」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。<u>今般の食品健康影響評価の依頼は、フェロシアン化物のうち、「フェロシアン化カリウム」のみについて、その用途につき、ぶどう酒の製造用剤という限定されたものを追加するという規格基準の改正に係るものである。「フェロシアン化カリウム」は、その他のフェロシアン化物である添加物とともに、食塩を対象に固結防止剤として従前用いられており、フェロシアン化物のグループとしての ADI が設定されているが、ぶどう酒の製造に用いる場合には、食塩の固結防止剤としての用途とは異なる特徴があることから、今般の評価においては、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、「フェロシアン化カリウム」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施したものである。</u></p> <p>評価に用いた試験成績は、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。</p>	<p>製造用剤として使用される添加物「フェロシアン化カリウム」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。</p> <p>評価に用いた試験成績は、フェロシアン化カリウム、フェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。</p>
4 ページ 11 行目	<p>1. フェロシアン化カリウム</p> <p><u>フェロシアン化カリウムの摂取量推計等については、現在の食塩からの一日摂取量は、過大な見積もりとなる可能性はあるが、摂取される全ての食塩にはフェロシアン化物が含まれ、かつ、それが全てフェロシアン化カリウムであると仮定し、6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ぶどう酒から</u></p>	<p>1. フェロシアン化カリウム</p> <p>今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量 (6.1×10^{-4} mg/kg 体重/日) 及びぶどう酒からの摂取量 (8.45×10^{-4} mg/kg 体重/日) を合計し、1.5×10^{-3} mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェ</p>

	<p><u>の一日摂取量は、使用基準案における無水フェロシアン化カリウムとしての最大残存量（0.001 g/L）のフェロシアン化カリウムがぶどう酒中に残存した場合を仮定し、ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）を乗じ、8.45×10^4 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。</u></p> <p>今回の使用基準改正案を踏まえたフェロシアン化カリウムの摂取量は、食塩からの摂取量及びぶどう酒からの摂取量を合計し、1.5×10^3 mg/kg 体重/日（無水フェロシアン化カリウムとして）と推計した。ただし、フェロシアン化物イオンは鉄イオンと結合して不溶性のフェロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去され、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。</p>	<p>ロシアン化鉄（Ⅲ）を形成し、おり引きやろ過により除去され、適切に処理されたぶどう酒にはフェロシアン化物イオンはほとんど含まれていないという規格基準改正要請者の説明も踏まえると、実際の摂取量は上述の推定一日摂取量よりも少ないと考えた。</p>
<p>17 ページ 2 行目</p>	<p>評価対象品目であるフェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、I. 9. のとおり、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。なお、「フェロシアン化カリウム」は「フェロシアン化ナトリウム」及び「フェロシアン化カルシウム」とともに食塩を対象に固結防止剤として用いられているが、今次の使用基準改正要請の内容はフェロシアン化カリウムに係るものであるため、フェロシアン化物グループとしての知見を網羅するのではなく、フェロシアン化カリウムの安全性を評価するため</p>	<p>評価対象品目であるフェロシアン化カリウムに関する知見は限られているが、I. 9. のとおり、フェロシアン化カリウムは、ぶどう酒中（pH3.0～4.0）及び胃内でフェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられることから、胃内でフェロシアン化物イオンを生じると考えられるフェロシアン化ナトリウム及びフェロシアン化鉄カリウムに係る知見も併せて、「フェロシアン化カリウム」の安全性に関する検討を総合的に行うことは可能であると考えた。</p> <p>（後略）</p>

	に必要な知見をまとめた。 (後略)																									
38 ページ 1 行目	<p>V. 食品健康影響評価</p> <p><u>今般の食品健康影響評価の依頼は、フェロシアン化物のうち、「フェロシアン化カリウム」のみについて、その用途につき、ぶどう酒の製造用剤という限定されたものを追加するという規格基準の改正に係るものである。「フェロシアン化カリウム」は、その他のフェロシアン化物である添加物とともに、食塩を対象に固結防止剤として従前用いられており、フェロシアン化物のグループとしてのADIが設定されているが、ぶどう酒の製造に用いる場合には、食塩の固結防止剤としての用途とは異なる特徴があることから、今般の評価においては、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、「フェロシアン化カリウム」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施した。</u></p> <p>「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととした。</p>	<p>V. 食品健康影響評価</p> <p>「フェロシアン化カリウム」は、ぶどう酒に使用すると溶解し、フェロシアン化物イオン及びカリウムイオンに解離し、また、シアン化物イオンが生じる可能性があることから、フェロシアン化カリウムに加え、カリウムイオン及びシアン化物イオンについても食品健康影響評価を行うこととした。</p>																								
41 ページ 1 行目	<p><別紙：略称></p> <table border="1"> <tr> <th>略称</th> <th>名称等</th> </tr> <tr> <td></td> <td>(中略)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(削除)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(中略)</td> </tr> <tr> <td>OIV</td> <td>Organisation Internationale de la Vigne et du Vin : 国際ブドウ・ワイン機構</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(後略)</td> </tr> </table>	略称	名称等		(中略)		(削除)		(中略)	OIV	Organisation Internationale de la Vigne et du Vin : 国際ブドウ・ワイン機構		(後略)	<p><別紙：略称></p> <table border="1"> <tr> <th>略称</th> <th>名称等</th> </tr> <tr> <td></td> <td>(中略)</td> </tr> <tr> <td>GMP</td> <td>Good Manufacturing Practice : 適正製造規範</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(中略)</td> </tr> <tr> <td>OIV</td> <td>Organisation internationale de la vigne et du vin : 国際ブドウ・ワイン機構</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(後略)</td> </tr> </table>	略称	名称等		(中略)	GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範		(中略)	OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin : 国際ブドウ・ワイン機構		(後略)
略称	名称等																									
	(中略)																									
	(削除)																									
	(中略)																									
OIV	Organisation Internationale de la Vigne et du Vin : 国際ブドウ・ワイン機構																									
	(後略)																									
略称	名称等																									
	(中略)																									
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範																									
	(中略)																									
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin : 国際ブドウ・ワイン機構																									
	(後略)																									

【ワイン製造工程と添加物の使用】

参考資料 1



	添加物名	用途	使用工程
令和2年8月部会審議品目	L-酒石酸カリウム	製造用剤(除酸剤)	③
	炭酸カルシウム II	製造用剤(除酸剤)	③
	メタ酒石酸	製造用剤(酒質安定剤)	④
令和2年10月部会審議品目	亜硫酸水素アンモニウム水	製造用剤(発酵助成剤)、保存料、酸化防止剤	①
	キチングルカン	製造用剤(清澄剤、重金属及び汚染物質の除去)	③
	DL-酒石酸カリウム	製造用剤(除カルシウム剤、除酸剤)	②
	PVI/PVP	製造用剤(清澄剤、重金属の除去)	③
令和3年12月部会審議品目	炭酸水素カリウム	製造用剤(除酸剤)	③
令和4年3月部会審議品目	L-酒石酸カルシウム	製造用剤(酒質安定剤、酸度調整剤)	②
	フェロシアン化カリウム	製造用剤(清澄剤)	②