資料 1

添加物専門調査会における審議状況について

1．審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたステアロイル乳酸ナトリウムの指定に係る食品健康影響評価（平成 19 年 2 月 6 日厚生労働省発食安第 0206001 号）については、第 56 回(平成 20 年 3 月 24 日)及び第 57 回(平成 20 年 4 月 15 日)に添加物専門調査会(座長：福島昭治)において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2．ステアロイル乳酸ナトリウムの指定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1）募集期間

平成 20 年 5 月 22 日（木）開催の食品安全委員会（第 239 回会合）終了後、平成 20 年 6 月 20 日（金）までの 30 日間。

2）受付体制

電子メール（ホームページ上)、ファックス及び郵送

3）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

添加物評価書

ステアロイル乳酸ナトリウム

２００８年５月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

頁

○審議の経緯 2
○食品安全委員会委員名簿 2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 2
○要　　約 3
Ⅰ．評価対象品目の概要 4
　１．用途 4
　２．化学名 4
　３．分子式、分子量、構造式 4
　４．性状等 4
　５．評価要請の経緯 5
　６．添加物指定の概要 5
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 5
　１．体内動態（吸収、分布、代謝、排泄） 5
　　（１）吸収及び代謝 5
　　（２）分布及び排泄 7
　２．毒性 9
　　（１）急性毒性 10
　　（２）反復投与毒性 10
　　（３）発がん性 10
　　（４）生殖発生毒性 13
　　（５）遺伝毒性 13
　　（６）抗原性 17
　　（７）局所刺激性 17
　３．ヒトにおける知見 197
　４．一日摂取量の推計等 19
　　（１）ＥＵにおける評価 19
　　（２）米国における評価 19
　　（３）わが国における評価 19
Ⅲ．国際機関等における評価 19
　１．JECFA における評価 19
　２．FDA における評価 21
　３．EU における評価 21
　４．わが国における評価 21
Ⅳ．食品健康影響評価 22
＜別紙：ステアロイル乳酸ナトリウム　安全性試験結果＞ 24
＜参照＞ 29

＜審議の経緯＞

2007年2月6日　厚生労働大臣より添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0206001号）、関係書類の接受
2007年2月8日　第177回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年3月24日　第56回添加物専門調査会
2008年4月15日　第57回添加物専門調査会

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2007年3月31日まで）

見上　彪（委員長）
小泉　直子（委員長代理）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
本間　清一

（2007年4月1日から）

見上　彪（委員長）
小泉　直子（委員長代理）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄
本間　清一

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

（2007年9月30日まで）

福島　昭治（座　　長）
山添　康　（座長代理）
石塚　真由美
井上　和秀
今井田　克己
江馬　眞
大野　泰雄
久保田　紀久枝
中島　恵美
西川　秋佳
林　真
三森　国敏
吉池　信男

（2007年10月1日から）

福島　昭治（座　　長）
山添　康　（座長代理）
石塚　真由美
井上　和秀
今井田　克己
梅村　隆志
江馬　眞
久保田　紀久枝
頭金　正博
中江　大
中島　恵美
林　真
三森　国敏
吉池　信男

要　約

乳化剤として使用される添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」（CAS 番号：25383-99-7）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。

評価に供した試験成績は、ステアロイル乳酸ナトリウム、他のステアロイル乳酸塩類等を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

ステアロイル乳酸ナトリウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアリン酸類及び乳酸類の毒性試験成績のデータも参考に総合的に評価することは可能と判断した。

ステアロイル乳酸ナトリウムのほか、ステアロイル乳酸カルシウム、参考としてステアリン酸類及び乳酸類の安全性試験成績（別紙）を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられた。

ステアロイル乳酸ナトリウムの無毒性量（NOAEL）の最小値は、ラット 1 ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、4.0%（2,000 mg/kg 体重/日）と考えられることから、安全係数を 100 とし、ステアロイル乳酸ナトリウムの一日摂取許容量（ADI）を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途（参照 1、2）

乳化剤

２．化学名（参照 1、2）

和名：ステアロイル乳酸ナトリウム

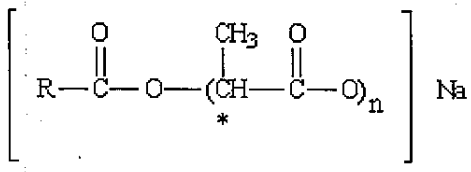
英名：Sodium stearoyl lactylate,　Sodium stearoyl-2-lactylate

CAS 番号：25383-99-7

３．分子式、分子量、構造式（参照 1、2）

ステアロイル乳酸類のナトリウム塩を主成分とし、これとその関連酸類、及びそれらのナトリウム塩との混合物である。

本物質はステアリン酸を 2 分子の乳酸と加熱反応させエステルとした後、水酸化ナトリウムで中和して得られるものであるが、単一物質ではなく、ステアリン酸もしくはパルミチン酸と、1 分子の乳酸または 2 分子のラクトイル乳酸（直鎖ラクチド）とのエステルのナトリウム塩である。ほか製品中には、未中和エステル、遊離脂肪酸、乳酸などを含む。



注：乳酸には、D 体またはラセミ体が混入しうる。

分子式	R-CO（構造式）	n（乳酸の数）[1]	分子量（式量）
$C_{21}H_{39}O_4Na$	ステアロイル基 $(CH_3(CH_2)_{16}CO)$	1	378.53
$C_{19}H_{35}O_4Na$	パルミトイル基 $(CH_3(CH_2)_{14}CO)$	1	350.47
$C_{24}H_{43}O_6Na$	ステアロイル基	2	450.59

４．性状等（参照 1、3）

白～微黄色の粉末又はもろい固体である。特異なにおい（カラメル様）がある。物質によっては吸湿性がある。水に不溶性であるが、温水に分散する。またエチルアルコール、温めた油脂（36~47℃以上）に溶解する。

---

[1] JECFA によると、通常は 2 とされている。

５．評価要請の経緯

ステアロイル乳酸ナトリウムは、食品の製造加工における乳化剤や安定剤などとして広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。(参照 4、5)

わが国においては、1964 年に「ステアロイル乳酸カルシウム」が乳化剤として指定され、パン類、菓子類、めん類等の食品に広く使用されている。また、類縁物質としては、2004 年に「ステアリン酸マグネシウム」及び「ステアリン酸カルシウム」が製造用剤または強化剤として指定されている。

厚生労働省では、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO / WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い、ステアロイル乳酸ナトリウムについて評価資料がまとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。

６．添加物指定の概要

ステアロイル乳酸ナトリウムについてパン類、菓子類、めん類等への使用に関する基準を定め、JECFA 等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものである。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

ステアロイル乳酸ナトリウムは、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されると予測されることから、体内動態についてはステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアロイル乳酸ナトリウムの挙動を検討することとした。

パルミチン酸は、ステアリン酸と炭素数にして 2 しか違わず、ステアリン酸と同様に食品成分であり、一般的な脂肪酸代謝を経て分解される。また、要請者は、製造工程のマイナー成分であることから体内動態成績は不要として整理しており、本評価書においても同様に整理した。

（１）吸収及び代謝

in vitro 試験において、ステアロイル乳酸カルシウムは、リパーゼによる加水分解により容易にステアリン酸と乳酸を生成したとされている。また、ラット

において、糞便中への乳酸の排泄は微量であり、ステアリン酸及びカルシウムを効率良く利用したとされている。(参照 6)

ポリ乳酸について、生体内では、高分子ポリエステル鎖は非酵素的に、低分子オリゴマーになると酵素的に加水分解され、2 段階で代謝が進行する。最終的には乳酸となり、多くの臓器で二酸化炭素と水に代謝される。(参照 7、8、9、10)

このことを踏まえ、ステアロイル乳酸ナトリウムの分解機構を推察し、図に示した。

①乳酸の数が 1 個の場合

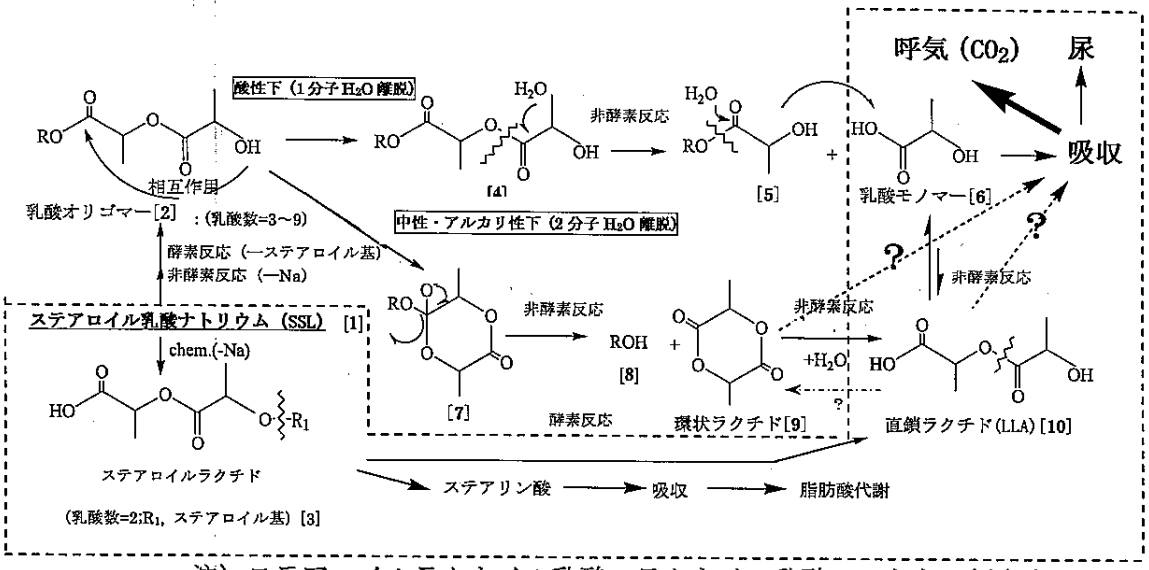
生体に入ったステアロイル乳酸ナトリウム[1]は、カルシウム塩と同様に胃液と反応してステアロイル乳酸になった後、乳酸モノマーが遊離し、腸管において吸収されると考えられる。

②乳酸の数が 2 個の場合

生体に入ったステアロイル乳酸ナトリウム[1]は、カルシウム塩と同様に胃液と反応し、乳酸 2 分子が結合したステアロイルラクチド[3]になる。[3]はリパーゼにより容易に直鎖ラクチド[10]を生成する。乳酸モノマー[6]と直鎖ラクチド[10]との間に平衡関係が成立していることが知られていることから(参照 11)、ステアロイルラクチド[3]から生成した直鎖ラクチド[10]は平衡に沿って乳酸モノマー[6]を生成し、腸管において吸収されると考えられる。

なお、乳酸の数が 3～9 の場合には次のような分解機構が推察される。乳酸オリゴマー[2]をモデル化合物とした実験結果から、酸性下では水酸基末端の乳酸から切断され、[4]を経て[5]と乳酸モノマー[6]を生成する。次いで、生成した[5]は同様の反応を繰り返し再び[6]を生ずる。一方、中性及びアルカリ性下では、末端水酸基とエステルケトンとの相互作用により乳酸 2 分子単位で切断され、中間体[7]を経て、環状ラクチド[9]として離脱する(参照 12)。環状ラクチド[9]は、酸性下で迅速に開環し、直鎖ラクチド [10]、次いで乳酸モノマー[6]にまで分解されて吸収されるものと予測される。(参照 12、13、14)

いずれの場合も、吸収された乳酸の大部分は肝臓においてグルコースとなり、各臓器に運ばれ二酸化炭素と水に代謝される (乳酸回路/Cori 回路)。また、ステアリン酸等の脂肪酸は腸管から吸収されて脂肪酸代謝経路に入ると考えられる。(参照 15、16)



注）ステアロイルラクトイル乳酸、ラクトイル乳酸のことを、便宜上、ステアロイルラクチド、直鎖ラクチドとして整理している。

図 ステアロイル乳酸ナトリウムの生体中（腸管及び肝臓）予想分解経路

（要請者提出資料より）

（ステアロイル乳酸カルシウム）

雄の Wistar albino ラット、Tuck To マウス、Dunkin-Hartley モルモット及びヒトの組織ホモジネート（肝臓、腸管粘膜（ヒトでは十二指腸粘膜）、全血）を用いて、*in vitro* で 37℃において ^{14}C 標識ステアロイル乳酸カルシウム（4 mg/0.1 mL ; 5×10^6 dpm）と共にインキュベーションして加水分解率及び初期速度を比較した。マウス、ラット、モルモット及びヒトの腸管粘膜と 1 時間インキュベーションした場合、分解は迅速で、動物では 30～40%、ヒト十二指腸では 20%が加水分解された。マウス、ラット及びモルモットの肝臓では、40～60%が加水分解された。分解の初期速度はマウスで 7.5 μmol/g 肝臓/hr、モルモットで 24.7 μmol/g 肝臓/hr であった。一方、全血を用いた場合、マウス及びラットでは約 10%が加水分解され、ヒトではほとんど分解されなかった。分解の初期速度はマウスで 0.27 μmol/g 全血/hr、ラットで 0.8 μmol/g 全血/hr であった。以上から、ステアロイル乳酸カルシウムは、腸管及び肝臓で迅速にステアリン酸と乳酸に分解されると考えられた。（参照 13）

（2）分布及び排泄

ステアロイル乳酸ナトリウムについての分布及び排泄の記述を確認することはできなかった。ステアロイル乳酸カルシウムに関し、以下の報告がある。

（ステアロイル乳酸カルシウム、乳酸類）

① マウス、モルモット

雄の Tuck To マウス（各群 3～4 匹）及び雄の Dunkin-Hartley モルモット（各群 3～4 匹）にステアロイル ^{14}C 標識乳酸カルシウム（^{14}C 標識乳酸から合成。

900 mg/kg 体重、水懸濁液）と代謝産物と予測される ^{14}C 標識 DL-乳酸（325 mg/kg 体重、ステアロイル乳酸カルシウム 900 mg /kg 体重と当用量の水溶液）をそれぞれ強制経口投与し、24 時間後及び 48 時間後に回収し、放射活性の分布及び排泄を呼気、尿、糞、腸管、肝臓、腎臓、精巣、心臓、肺及び脾臓についてそれぞれ比較した。臓器への分布についてマウス及びモルモットいずれにおいても、肝臓以外では同様な結果が得られた。（参照 13、表 1）

表 1. ^{14}C 標識したステアロイル乳酸カルシウム及び DL-乳酸モノマーの投与 48 時間後における放射活性の分布（%）

	マウス					モルモット				
	腸管	肝臓	腎臓	その他の臓器	合計	腸管	肝臓	腎臓	その他の臓器	合計
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	0.79	0.91	0.26	0.04 以下	2.07	2.01	4.11	0.24	0.16 以下	6.66
^{14}C DL-乳酸モノマー	0.84	0.98	0.21	0.04 以下	2.14	1.87	7.87	0.18	0.10 以下	10.17

放射活性の大部分は $^{14}CO_2$ として呼気中に排泄され、糞への排泄に関してもステアロイル乳酸カルシウム及び乳酸モノマーの投与において大きな差はみられないことから、マウスにおける DL-乳酸とステアロイル乳酸カルシウムの代謝は当量の遊離 DL-乳酸の代謝と類似していると推察される。しかし、厳密には呼気中への排泄はステアロイル乳酸カルシウム投与の方が乳酸投与の場合よりも少なく（92.2%に対し 82.6%）、一方で尿中への排泄はステアロイル乳酸カルシウム投与の方が乳酸投与の場合よりも多かった（4.0%に対し 16.2%）。モルモットでも同様の結果が得られた。（参照 13、表 2）

表 2. ^{14}C 標識ステアロイル乳酸カルシウム及び ^{14}C 標識 DL-乳酸モノマーの投与 48 時間後の排泄率（%）

	CO_2	尿	糞	合計
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	82.6	16.2	2.1	98.4
^{14}C DL-乳酸モノマー	92.2	4.0	1.1	97.3

② ラット

ラットにおいて、ステアリン酸と ^{14}C 標識乳酸モノマーの物理的混合物の代謝を、ステアロイル ^{14}C 標識乳酸カルシウムと比較した実験では、24 時間以内に CO_2 としての ^{14}C の排泄は物理的混合物では 58%、ステアロイル乳酸カルシウムでは 60%とほぼ同一であった。また、2 つのグループ間で、^{14}C の分布と排泄にも差はなかった。従って、ステアロイル乳酸カルシウムはステアリン酸と乳酸に加水分解された後、各々の通常の代謝経路に沿って分解されると考え

られた。(参照 6、表 3)

表 3. ステアリン酸と ^{14}C 標識乳酸モノマーの物理的混合物、ステアロイル ^{14}C 標識乳酸カルシウムの投与 48 時間後の CO_2 排泄率 (%)

	CO_2 排泄率 (%)
ステアリン酸 + ^{14}C 乳酸モノマー	58
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	60

以上のことを考慮すると、ステアロイル乳酸ナトリウムの大部分はステアリン酸等の遊離脂肪酸と乳酸部分（乳酸モノマーまたは直鎖ラクチド）に加水分解され、乳酸部分は大部分がモノマーに分解された後吸収される。マウス及びモルモットの実験において、一部（約 10～12%）は腸管及び肝臓で乳酸モノマーにまで分解されず、乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収された後尿中に排泄される可能性が示唆されているが、最終的には炭酸ガスにまで分解された後に呼気として排泄されると考えられた。(参照 13、14)

2．毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについては、反復投与毒性試験のデータ（短期）があるのみである。しかしながら、上述の通り、カルシウム塩と同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分が遊離した後に吸収されること、乳酸部分はモノマーまたは一部分解される前段階の乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収されることが示唆されていることから、ステアロイル乳酸ナトリウムの毒性については、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、乳酸類及びステアリン酸類の毒性試験成績のデータも参考に検討した。ステアロイル乳酸ナトリウムの評価にあたり、JECFA では乳酸類である環状ラクチドのデータを考慮していないが、開環した直鎖ラクチドがステアロイル乳酸ナトリウムの代謝により 10%程度生じる可能性が示唆されていることから、環状ラクチドについて得られたデータも整理して記載することとした。

なお、評価に用いたステアロイル乳酸類の動物試験の多くは JECFA における評価に用いられたものであるが、その原著は古く、かつ、非公表とされており、現時点で入手は困難であることから、動物試験の詳細については確認できなかった。しかしながら、ステアロイル乳酸ナトリウムは、体内で食品成分であるステアリン酸と乳酸に分解され、それらのデータが存在すること、長年にわたり欧米諸国等で広く使用されており、その間安全性に関する特段の問題は指摘されていないことを踏まえ、本物質の評価にあたっては、JECFA の同添加物に対する評価を可能な限り考慮した。

パルミチン酸は、ステアリン酸と炭素数にして 2 しか違わず、ステアリン酸と

同様に食品成分であり、一般的な脂肪酸代謝を経て分解される。また、要請者は、製造工程のマイナー成分であることから毒性試験成績は不要として整理しており、本評価書においても同様に整理した。

（１）急性毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての急性毒性試験の報告はなかった。ステアロイル乳酸及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

（ステアロイル乳酸）

ラットにステアロイル乳酸（20、25、30 g/kg 体重）を単回経口投与したところ、30 g/kg 体重投与群では 8 匹中 4 匹が死亡したが、20 または 25 g/kg 体重を投与した各群では 8 匹全例が生存した。本試験においては、死亡したラットの胃内に大量の吸収されなかった投与物質が検出されたことから、LD_{50} の設定が不可能であった。（参照 17）

（環状ラクチド）

Crl:CDBR系ラット（各群雌雄5匹）に、環状ラクチド（5,000 mg/kg体重）を強制経口投与した試験では、LD_{50}＞5,000 mg/kg 体重であった。（参照18）

（２）反復投与毒性

雄のラット（各群 20 匹）にステアロイル乳酸ナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日[2]）を 28 日間混餌投与した後、基礎飼料に戻して 3 ヶ月間飼育し、各群 5 匹を 32、60、90 及び 140 日後に屠殺した試験では、90 日後に屠殺した群を除く被験物質投与群において、肝比重量の軽度な増加が認められた。（参照 17）

イヌ 1 匹にステアロイル乳酸ナトリウム（7.5% ; 1,875 mg/kg 体重/日[2]）投与後、12.5%（3,125 mg/kg 体重/日[2]）に増加させて 2 週間投与し、さらに 15%（3,750 mg/kg 体重/日[2]）に増加させて 1 ヶ月間投与した試験では、血液、臓器重量及び病理組織学的検査において異常が認められなかった。（参照 6、17、19）

---

[2] JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定 （参照 69）

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット(老)	0.4	20	50
ラット（若）	0.1	10	100
イヌ	10	250	25
ヒト	60	1500	25

ステアロイル乳酸カルシウムに関し、以下の報告がある。

（ステアロイル乳酸カルシウム）

雄のラット（各群5匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.5、2.0、12.5%；0、250、1,000、6,250 mg/kg 体重/日[2]）を43日間混餌投与した試験では、2.0%及び12.5%投与群に体重増加の抑制、2.0%投与群に肝比重量の増加がみられた[3]。なお、1969年当時の評価資料（参照17）では、認められた所見は2.0%及び12.5%投与群での肝比重量の増加のみとされていた。（参照6、17、19）

本調査会としては、NOAELは2.0～12.5%にあると考えられるが用量の公比が不均一であり正確な評価は不可能であること、また、現行ガイドラインでは12.5%という高用量の投与は適切でないとされていることから、本試験結果をADIの設定に用いないこととした。

ラット（各群雌雄各10匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.5、5.0、12.5%；0、250、2,500、6,250 mg/kg 体重/日[2]）を98日間混餌投与した試験では、12.5%投与群で体重増加の抑制と、肝・胃・心臓・脾・脳の比重量の増加のほかに、脂肪組織における脂肪肉芽腫の発生が認められた。（参照6、17、19）

雄のラット（各群25匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.1、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.5%；0、50、500、1,000、1,500、2,000、2,500、3,750 mg/kg 体重/日[2]）を1ヶ月間混餌投与した試験では、5.0%以上の投与群で体重増加の抑制及び肝比重量の増加が認められた。（参照6、17、19）

本調査会としては、NOAELを4.0%投与群（2,000 mg/kg 体重/日）と評価した。

ビーグル犬（各群雄1匹、雌3匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、7.5%；0、1,875 mg/kg 体重/日[2]）を2年間混餌投与した試験では、異常が認められなかった。（参照6、17、19）

本調査会としては、被験動物数が少なく、単一投与群での試験であることから、本試験結果をADIの設定に用いないこととした。

その他、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

①ステアリン酸類

---

[3] 1969年当時、JECFAにおいてADIの設定根拠とされた試験成績である。NOAELは0.5%（250 mg/kg 体重/日）とされていたが、その後1973年に、ラット反復投与試験の結果に一貫性がないことなどから、2.0%（1,000 mg/kg 体重/日）に変更されている。

（ステアリン酸マグネシウム）

Wistar ラット（各群雌雄各 20 匹）に、ステアリン酸マグネシウム（0、5.0、10、20%；0、2.5、5.0、10 g/kg 体重/日[2]）を 90 日間混餌投与した試験では、20%投与群の雄の体重が 8 週間で顕著に減少し、行動は緩慢となり、1 匹に尿失禁がみられた。20%投与群の雄 4 匹は 2 ヶ月以内に死亡し、全例とも尿路結石が死因と考えられた。臓器重量については、全投与群の雌で腎比重量が減少し、10 及び 20%投与群の雄で肝比重量が減少した。病理組織学的に、対照群の雌では全例に尿路の石灰沈着を認め、うち 13 匹で重度であったのに対し、20%投与群の雌では尿路の石灰沈着が軽度あるいは中等度であった。この尿路石灰沈着の軽減は、飼料中のマグネシウム含量増加に起因し、腎比重量の減少に寄与したものと考察されている。著者らは、肝比重量の減少を毒性と考え、ステアリン酸マグネシウムの NOAEL を 5.0%投与群の 2,500 mg/kg 体重/日と判断している[4]。（参照 20、21、22）

②乳酸類

（環状ラクチド）

ビーグル犬（各群雌雄各2匹）に環状ラクチド（0、10、100、400、1,000、2,500 mg/kg体重/日、D-乳酸含量：約5%）を2週間経口投与した試験では、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐、雌で下痢、1,000 mg/kg体重投与群の雌雄で嘔吐、100 mg/kg体重投与群の雄1例で下痢が認められた。体重については、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄、1,000 mg/kg体重投与群の雄で、投与初日と比較して平均体重が減少していた。臓器重量については、1,000 mg/kg体重以上の投与群で胸腺と、脾の比重量が減少していた。剖検では、400及び2,500 mg/kg体重投与群の雌雄で、炎症による重度の消化管障害（食道・胃・小腸の暗色化と胃潰瘍）、胸腺・脾の萎縮、膵臓の暗色化が認められた。病理組織学的には、2,500 mg/kg体重投与群において、雌雄の胃潰瘍・胃粘膜出血・小腸うっ血・尿細管変性・胸腺及び脾萎縮、雄の胃びらん、雌の食道びらん・肝細胞グリコーゲン枯渇・膵腺房細胞チモーゲン顆粒枯渇が認められた。さらに、1,000 mg/kg体重投与群の雄では胸腺・脾萎縮が、雌では食道潰瘍が、400 mg/kg体重投与群の雌雄では胃粘膜からの出血が、雄では小腸うっ血が、それぞれ認められた。（参照23）

ビーグル犬（各群雌雄各4匹）に環状ラクチド（0、4、20、100 mg/kg体重/日、D-乳酸含量：約5%）を13週間経口投与した試験では、剖検において100 mg/kg体重投与群の雌雄の胃に出血・炎症・潰瘍に由来すると想定される巣状

---

[4] ステアリン酸マグネシウムの食品添加物としての評価時に使用された試験成績であるが、後述「4.わが国における評価」に記載のとおり、ADI の設定根拠とはされなかった。

病変が認められ、病理組織学的に、100 mg/kg体重投与群で胃潰瘍が認められた。（参照23、24）

本試験結果に基づくNOAELについて、1996年の報告では100 mg/kg体重投与群の雌雄各1匹にみられた胃潰瘍を毒性所見とみなして20 mg/kg体重/日と判断したが（参照24）、1999年にFood and Chemical Toxicologyに掲載された際にはそれを毒性所見とみなさずに100 mg/kg体重投与群に変更した[5](参照23)。この変更の理由に関して、著者らは、100 mg/kg体重投与群で唯一明らかに認められた所見である胃粘膜の炎症が、雌雄ともに局所的変化で、雌雄各1匹と少ないことから、環状ラクチドそのものによる特異的な毒性というより、酸性物質の経口投与時にみられる非特異的な変化であると考察している。（参照23）

（3）発がん性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての発がん性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

（乳酸カルシウム）

6週齢のF344ラット(各群雌雄各50匹)に乳酸カルシウム（0、2.5、5.0%；0、1,250、2,500 mg/kg体重/日[2]）を2年間飲水投与し、その後2ヶ月間蒸留水を投与する試験では、2.5%以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が、5.0%投与群の雌で軽度な生存率の低下が認められたほか、5%投与群の雌において腎臓重量が軽度に増加すると共に、病理組織学的に腎臓乳頭部カルシウム沈着の軽度増加を認めたが、特段の毒性、発がん性を有さないと考察された。（参照25）

（4）生殖発生毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての生殖発生毒性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

（乳酸）

CD-1マウス（妊娠期6～15日、12匹）を用いて乳酸（570 mg/kg体重/日）を10日間強制経口投与した結果、母動物の摂餌量減少及び肝比重量低下がみられ、胎児で頭頂骨骨化遅延の増加が認められた。（参照26）

（5）遺伝毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての遺伝毒性の試験成績を確認すること

---

5 ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の規格基準設定における環状ラクチドのADIの設定根拠とされた試験成績である。

はできなかった。ステアロイル乳酸カルシウムについて、以下の報告がある。

（ステアロイル乳酸カルシウム）

細菌（*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 300 μg/plate（参照 27、28）、最高濃度 1,000 μg/plate（参照 29））では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度 62.5 μg/mL）が、S9mix 非存在下で 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。（参照 27、28、30）

以下、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

① ステアリン酸類

a. 復帰突然変異試験

（ステアリン酸）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰突然変異試験（50 μg/plate）が、スポットテストで行われており、S9 mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 31）

（ステアリン酸マグネシウム）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA 1535、TA1537、*E. coli* WP2*uvr*A 等）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 5,000 μg/plate）では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 23、24、32）

b. 有糸分裂異数性及び交差試験

（ステアリン酸）

酵母（*S. cerevisiae* D6）を用いた有糸分裂異数性（最高濃度 500 μg/mL）及び交差試験（最高濃度 500 μg/mL）では、いずれも陰性であった。（参照 33）

c. 染色体異常試験

（ステアリン酸マグネシウム）

チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験（短時間処理法の S9 mix 非存在下：最高濃度 50 μg/mL、S9 mix 存在下：最高濃度 1,000 μg/mL、24 時間の連続処理法で最高濃度 10 μg/mL、48 時間の連続処理法で最高濃度 5 μg/mL）を行ったところ、S9mix の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。（参照 23、24、34）

d. 骨髄小核試験

（ステアリン酸マグネシウム）

Crj:CD-1(ICR)系雄マウスを用いた骨髄小核試験（最高用量 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間後に実施）では、赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。（参照 23、24、35）

② 乳酸類

a. 復帰突然変異試験

（乳酸）

細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 10 mg/plate）では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 27、28）

細菌（*S.typhimurium*）及び酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 0.18%）では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 37）

（乳酸ナトリウム（50%水溶液））

細菌（*S.typhimurium* TA94、TA98、TA100、TA2637）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 100 mg/plate）が実施されており、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 28、38）

細菌（*S.typhimurium* TA94、TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 50,000 μg/plate）が実施されており、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 39）

（乳酸カルシウム）

細菌（*S.typhimurium* TA97、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 10 mg/plate）が実施されており、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 40）

細菌（*S.typhimurium*）及び酵母（*S.cerevisiae*）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 0.625%）が実施されており、S9mix の有無にかかわらず、いずれも陰性であった。（参照 37）

（環状ラクチド）

細菌（*S.typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度5,000 μg/plate）では、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。（参照41）

b. Rec-assay

（乳酸カリウム）

枯草菌（*Bacillus subtilis*）M45（Rec-）及び野生株 H17（Rec+）を用いた Rec-assay（最高濃度 20 mg/disk）では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。（参照 42）

c. 前進突然変異試験

（環状ラクチド）

L5178Y TK+/- マウスリンパ腫を用いた前進突然変異試験（1回目：最高濃度 4,000 μg/mL 、2回目：最高濃度3,000 μg/mL）では、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。（参照43）

d. 染色体異常試験

（乳酸）

チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1,000 μg/mL）では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。（参照 27、28、44）

（乳酸ナトリウム（50%水溶液））

チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度 2,000 μg/mL）では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。（参照 28、38、44）

（乳酸カリウム）

チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度 3.0 mg/mL）では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。（参照 42、44）

e. 骨髄小核試験

（環状ラクチド）

Crl;CD-1BR 系マウス（各群雌雄 5 匹）を用いた骨髄小核試験（最高用量 3,350 mg/kg 体重の単回強制経口投与）では、陰性であった。（参照 45）

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムそのものを用いた遺伝毒性試験は行われていないが、ステアロイル乳酸カルシウムのほか、類縁物質であるステアリン酸類及び乳酸類について、復帰突然変異試験、染色体異常試験等が行われており、いずれにおいても陰性の結果が報告されている。また、ステアリン酸マグネシウム及び環状ラクチドについては、マウスを用いた骨髄小核試験にお

いて陰性の結果が得られている。以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

（6）抗原性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての抗原性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

（環状ラクチド）

雄の Crl:（HA）BR 系モルモット（10 匹）を用いた皮膚感作性試験（閉塞パッチ法：感作、惹起時に 0.2 g を貼付）で、週 1 回 6 時間閉塞貼付による感作を 3 回行い、最終感作の 2 週間後に 6 時間閉塞貼付により惹起させた試験では、Buehler の評点法に準じて感作、惹起を評価したところ、感作及び惹起を通じて皮膚反応が観察されなかった。（参照 45）

（7）局所刺激性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての局所刺激性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

（環状ラクチド）

① 眼一次刺激性試験

Hra:SPF系ウサギ（雄1匹）を用いた眼刺激性試験（0.05 g適用、非洗眼）において、Draize法に準じて評価した眼障害として、角膜及び虹彩障害並びに強度の結膜刺激性を認めたが、いずれも72時間後に回復していた。（参照 46）

② 皮膚一次刺激性試験

Hra:SPF 系ウサギ（各群雌雄各 3 匹）を用いた皮膚刺激性試験（0.5 g、4 時間接触）において、Draize 法に準じて評価した皮膚刺激性として、高度の紅斑と中程度の浮腫反応を認め、さらに、皮下出血・白色化・落屑・剥離のほか、壊死や瘢痕の疑いも観察されたが、いずれも 48 時間後に消失していた。（参照 47）

3．ヒトにおける知見

ステアロイル乳酸ナトリウムについてのヒトにおける知見を確認することはできなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

（乳酸）

ヒト（27 歳女性）に、33%乳酸（100 mL）を十二指腸内に誤投与した症例

で、12 時間以内に死亡したとの報告がある。また、成人の最大耐量は 1,530 mg/kg 体重とする報告がある。（参照 48、49）

ヒト（26～51 歳 平均 34.3 歳、7 名）に D-乳酸（57.7、95.5 mg/kg 体重）をヨーグルトと混ぜて摂取させたとき、副作用は認められなかった。（参照 50）

ラットに大量の乳酸を与えた実験において、特段の影響が認められなかったことから、健康成人の経口摂取では何ら毒性があらわれないであろうとの報告もある。しかしながら、乳幼児及び高齢者における乳酸の影響は別途詳細に調べられるべきとしている。（参照 51）

新生児（出産予定日に生まれた 40 名）に DL-乳酸（0.4% ; 0.4 g/日 [6]）を含んだ粉ミルクを摂取させたが、生後 2～4 週間の検査で体重増加に影響はみられなかったと報告されている。（参照 52）

生後 10 日から 12 日の健康乳児に DL-乳酸（0.35% ; 0.35 g/日 [6]）を添加したミルクを摂取させたところ、L-乳酸の尿中排泄量が通常の量の 3 倍に、D-乳酸の排泄量が 12 倍に増加した。乳酸添加ミルクの中止により乳酸の尿中排泄量は元に戻った。このことは試験に用いた乳酸が、L-乳酸（80%）と D-乳酸（20%）の混合物であったことから、乳児では D-乳酸を代謝することが乳酸よりも難しいからではないかと考えられた。また、乳児には乳酸に耐容できない例が多く、乳酸を与えると体重が減少し、下痢、血中重炭酸塩（Plasma bicarbonate）の減少、有機酸の尿中排泄の増加がみられ、食品から乳酸を除くと回復するとされている。（参照 52）

一方、生後 3 ヶ月までの健康な乳児に DL-乳酸（0.4%～0.5% ; 0.4～0.5 g/日 [6]）を添加し酸性にしたミルクを 10 日間摂取させたところ、尿の pH のみが低下した。高濃度の牛乳を含む酸性乳（牛乳 80%）を摂取した乳児は、牛乳を少量含むミルクを摂取した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33%がアシドーシスとなった。成長速度の低下、食欲減退がみられ、酸性ミルクを通常のミルクに変更すると病状は速やかに回復したとされている。（参照 52）

（乳酸カルシウム）

ヒト（男性 3 名）に乳酸カルシウム（10 g）を 250 mL の水と共に摂取させたところ、激しい腹痛、嘔吐、下痢を引き起こしたが、5 g にするとそのような症状は現れなかった。（参照 53）

---

[6] 要請者によると、乳幼児における調整粉乳の一日平均摂取量は約 100 g とされている。

4．一日摂取量の推計等

（1）ＥＵにおける評価

英国における食品添加物の摂取量調査（英国政府農林水産省食糧省、1984～1986年調査）において、一人あたりの一日平均摂取量はステアロイル乳酸ナトリウムで14.7 mg、ステアロイル乳酸カルシウムで0.2 mgと報告されている。（参照54）

近年EUでは、各種食品添加物を対象として、SCFが設定したADIとヒトでの摂取量とを比較するための調査が進められている。使用対象食品を最大限に拡げ、これらに許容最高濃度が使われているという仮定で摂取量が算定されているため、ADI（20 mg/kg体重）の算定摂取量に対する割合が成人で2～114%、幼児で136～268%という推計値が表示されている。過剰な算定値を補正するために、現在、実際の使用量に基づく摂取量の調査が進行中とされている。（参照55）

（2）米国における評価

米国における1989年のNAS/NRC調査報告書によると、ステアロイル乳酸ナトリウムの年間使用量は1970年244,000ポンド（110.7トン）、1976年1,730,000ポンド（784.7トン）、1982年793,000ポンド（359.7トン）、1987年5,660,000ポンド（2,567トン）であった。

また、ステアロイル乳酸カルシウムの年間使用量は1970年338,000ポンド（153.3トン）、1975年60,000ポンド（27.2トン）、1976年1,070,000ポンド（485.4トン）、1982年193,000ポンド（87.5トン）、1987年330,000ポンド（149.7トン）であった。

（3）わが国における評価

平成16年度厚生労働科学研究によれば、2001年度における食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるステアロイル乳酸カルシウムの一人あたりの平均一日摂取量は、3.9 mgと推定されている。（参照56）

Ⅲ．国際機関等における評価

1．JECFAにおける評価

（1）ステアロイル乳酸類

JECFAは、1969年第13回会議において、ステアロイル乳酸のナトリウム塩及びカルシウム塩の安全性を評価し、ラット（各群5匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.5、2.0、12.5%）を43日間投与した反復投与毒性試験で2.0%及び12.5%投与群に体重増加の抑制または肝比重量の増加がみられ、0.5%投与群（250 mg/kg体重/日に相当）には毒性影響がなかったことから

(Hodge,1953年)、安全係数を100として、暫定ADIを0～2.5 mg/kg体重/日に設定している。(参照6、17、19)

その後、JECFAは、1971年の第15回会議及び1973年の第17回会議において、ラット反復投与毒性試験の結果に一貫性がないことに言及した上で、より信頼度の高いラット1ヵ月間反復投与毒性試験(各群25匹)において5.0%未満の投与群で毒性影響が見られていないことを加味し、NOELを2.0%投与群(1,000 mg/kg体重/日に相当)とすることが妥当とされた。その際、乳酸の代謝が、ステアロイル乳酸エステルとして存在している場合と、等量のステアリン酸が混在している場合で同等であるとしている。また、摂取したステアロイル乳酸エステルに由来する乳酸が、体内ですべて代謝プールに入るという考えに基づき、ステアロイル乳酸塩の安全性評価には、通常の長期毒性試験データは不要とされた。最終的に、ステアロイル乳酸塩に対する感受性がイヌでより低いというデータが得られていることから、安全係数を50として、ADIを0～20 mg/kg体重/日に変更している。ただし、ヒトの代謝経路が他の動物種と同様であることを確認することが望ましいとされた。(参照6、17、19、57、58、59)

なお、ステアロイル乳酸、同カルシウム塩及び同ナトリウム塩については、第15回の報告書において、ADIがより高い値に変更されることになった背景に関して、次のように補足されている。すなわち、かつては毒性所見に関して懸念があったが、現時点ではステアロイル乳酸類が等量のステアリン酸と乳酸を摂取した場合と同様の挙動をとることが確認され、また、動物にステアロイル乳酸類を高用量投与した際に認められる脂肪肉芽腫の発生は飼料の組成に左右されることからステアリン酸等の摂取バランスの不均衡に起因すると考えられるなどの知見が得られたため、評価にあたってはステアリン酸の食事由来も含めた摂取量を考慮する必要性が示唆されたとしている。(参照59)

(2)乳酸類

乳酸類についてJECFAは、ステアロイル乳酸カルシウムの評価に付随して1969年の第13回及び1973年の第17回会議において検討している。1969年には、当時D-乳酸に対して設定されていた暫定ADIを、成人においてD体の代謝能があるという証拠が得られたことから撤廃したが、乳幼児では引き続き使用制限が必要としている(参照60)。1973年には、評価にあたりヒトでの通常の摂取時の代謝経路を重視すべきであるが、ヒトでの乳酸類の耐容量に関する試験結果は入手できないことに言及した上で、3ヶ月までの乳児がDL体及びD体を利用できないとする証拠があることから、それらを乳児向け食品に使用すべきでないことを再度確認している(参照27)。なお、このことは、ステアロイル乳酸類の評価において言及されていない。(参照6、19、57、58、59)

２．FDA における評価

米国においては、ステアロイル乳酸のナトリウム塩及びカルシウム塩が食品添加物として認可されており、ベーカリー製品等における強化剤や乳化剤、加工助剤等として一定の上限量の範囲内で使用が認められている。（参照 5）

３．EU における評価

ステアロイル乳酸のナトリウム塩とカルシウム塩については、欧州食品科学委員会（SCF）での評価により、グループ ADI 20 mg/kg 体重/日が設定されている。（参照 4、61）

EU では、ステアロイル乳酸ナトリウム（E481）に対して、ステアロイル乳酸カルシウム（E482）と同じ一定の上限量（2～10 g/kg）を定め、ベーカリー製品、菓子類、飲料等への使用が認められている。（参照 4、62）

４．わが国における評価

（ステアリン酸マグネシウム：添加物）

ステアリン酸マグネシウムについては、ラット 90 日間反復投与毒性試験（参照 22）において、10%以上の用量で肝への影響がみられている。しかしながら、毒性試験ガイドライン上は栄養障害のおそれがあることから通常 5%以上の混餌投与を実施する必要がないとされており、ステアリン酸マグネシウムについては ADI を特定する必要はないと評価されている。（参照 23、24）

（ステアリン酸カルシウム：添加物）

ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムの毒性試験成績（参照 22、41、43、44、63、64、65、66、67）にも特段の毒性影響は認められておらず、ステアリン酸カルシウムに関する反復投与毒性の結果（参照 63）から得られた NOAEL と海外における使用量との乖離も比較的大きいことから、ステアリン酸カルシウムについては、添加物として適切に使用される場合の安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価されている。（参照 68）

（ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装）

環状ラクチドについて、ヒトが器具又は容器包装から食品を介して摂取する可能性があることから評価が行われ、イヌの 13 週間反復投与毒性試験（参照 20、21）の NOAEL 100 mg/kg 体重/日を基に、安全係数を 1,000 として、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と設定されている。

また、容器包装からの D-乳酸の溶出による乳児への健康影響は極めて小さいものと考えられることから、「乳酸の ADI は設定する必要はないが、乳児用の食品に D-乳酸、DL-乳酸を使用することについては、考慮が必要と考えられる。」としている。（参照 8）

Ⅳ. 食品健康影響評価

本物質そのものの体内動態に関する試験はないが、ステアロイル乳酸ナトリウムは、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されると予測された。また、乳酸部分はモノマーまたは一部分解される前段階の乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収されることが示唆された。

よって、ステアロイル乳酸ナトリウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアリン酸類及び乳酸類の毒性試験成績のデータも参考に総合的に評価することは可能と判断した。なお、JECFA では環状ラクチドのデータを考慮していないが、開環した直鎖ラクチドがステアロイル乳酸ナトリウムの代謝により 10%程度生じる可能性が示唆されていることから、環状ラクチドについて得られたデータも評価の参考に用いた。

評価に用いたステアロイル乳酸類の動物試験の多くは JECFA における評価に用いられたものであるが、その原著は古く、かつ、非公表とされており、現時点で入手は困難であることから、動物試験の詳細については確認できなかった。しかしながら、ステアロイル乳酸ナトリウムは、体内で食品成分であるステアリン酸と乳酸に分解され、それらのデータが存在すること、長年にわたり欧米諸国等で広く使用されており、その間安全性に関する特段の問題は指摘されていないことを踏まえ、本物質の評価にあたっては、JECFA の同添加物に対する評価を可能な限り考慮した。

ステアロイル乳酸ナトリウムのほか、ステアロイル乳酸カルシウム、参考としてステアリン酸類及び乳酸類の安全性試験成績（別紙）を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられた。

JECFA が評価の根拠としたステアロイル乳酸カルシウムのラット 43 日間反復投与毒性試験について、NOAEL は 2.0～12.5%にあると考えられるが、用量の公比が不均一であり正確な評価は不可能であること、また、現行ガイドラインでは 12.5%という高用量の投与は適切でないとされていることから、本試験結果を ADI の設定に用いないこととした。そこで、投与期間は短期であるが、投与群が細かく設定されており、かつ、被験動物数をより多く用いたラット 1 ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、本物質の NOAEL は 4.0%（2,000 mg/kg 体重/日）と評価した。

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムの NOAEL の最小値は 4.0%（2,000 mg/kg 体重/日）と考えられる。安全係数については、ステアロイル乳酸ナトリウムには海外における長年の食経験があること、食品成分に分解されしかも蓄積性がないと考

えられること、更に、参考としてイヌの２年間の反復投与毒性試験結果もあることから、通常の 100 を適用することとした。

上記を踏まえ、ステアロイル乳酸ナトリウムの ADI は、20 mg/kg 体重/日と評価した。

ADI	20 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1ヶ月間反復投与毒性試験（ステアロイル乳酸カルシウム）
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	体重増加の抑制及び肝比重量の増加 (JECFA 報告書に基づく)
(安全係数)	100

なお、乳幼児におけるステアロイル乳酸ナトリウムの摂取に由来する D-乳酸の摂取については、以下の理由から安全性に特段の問題はないと考えられる。

- ステアロイル乳酸ナトリウムには、海外における長年の食経験があり、乳幼児食品への使用制限はとられていない。
- ステアロイル乳酸ナトリウムに含まれうる乳酸がすべて D 体であると仮定して過大に見積もっても、その添加物としての摂取量は、乳幼児で影響がみられたときの摂取量より十分少ないと推定される。

＜別紙：ステアロイル乳酸ナトリウム　安全性試験結果＞

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	ラット	単回投与	経口	各群8	ステアロイル乳酸	20、25、30 g/kg体重	30 g/kg体重投与群では8匹中4匹が死亡した。20または25 g/kg体重を投与した各群では8匹全例が生存した。死亡したラットの胃内に大量の吸収されなかった投与物質が検出されたことから、LD_{50}の設定が不可能であった。	17
	ラット	単回投与	経口	雌雄各5	環状ラクチド	5,000 mg/kg体重	LD_{50}>5,000 mg/kg体重。	18
反復投与毒性	ラット	28日間	混餌	雄各20	ステアロイル乳酸ナトリウム	0、0.5%(0、2,500 mg/kg体重/日[2])	90日後の検査を除き各投与群において相対肝重量の軽度な増加が認められた。	17
	イヌ	7.5%投与後、12.5%を2週間、さらに15%を1ヶ月間	混餌	1		7.5%（1,875 mg/kg体重/日)、12.5%（3,125 mg/kg体重/日)、15%（3,750 mg/kg体重/日[2])	血液、臓器重量及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。	6 17 19
	ラット	43日間	混餌	雄各5	ステアロイル乳酸カルシウム	0、0.5、2.0、12.5%（0、250、1,000、6,250 mg/kg体重/日[2])	2.0%及び12.5%投与群で体重増加の抑制、2.0%投与群に相対肝重量の増加が認められた。なお、1969年当時の評価では、認められた所見は2.0%及び12.5%投与群での肝比重量の増加のみとされていた。 ＜NOAEL：2.0%（1,000 mg/kg体重/日）（JECFAによる）＞	6 17 19
	ラット	98日間	混餌	雌雄各10		0、0.5、5.0、12.5%（0、250、2,500、6,250 mg/kg体重/日[2])	12.5%投与群で体重増加の抑制と、肝・胃・心臓・脾・脳の比重量の増加のほかに、脂肪組織における脂肪肉芽腫の発生が認められた。	6 17 19
	ラット	1ヶ月	混餌	雄各25		0、0.1、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.5%(0、50、500、1,000、1,500、2,000、2,500、3,750 mg/kg体重/日[2])	5.0%以上の投与群で体重増加の抑制及び肝比重量の増加が認められた。 ＜NOAEL：4.0%（2,000 mg/kg体重/日）＞	6 17 19
	ビーグル犬	2年間	混餌	雄1、雌3		0、7.5%(0、1,875 mg/kg体重/日[2])	異常は認められなかった。	6 17 19

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性（つづき）	ラット	90日間	混餌	雌雄各20	ステアリン酸マグネシウム	0、5、10、20%（0、2.5、5、10 mg/kg体重/日[2]）	20%投与群の雄の体重が8週間で顕著に減少し、行動は緩慢となり、1匹に尿失禁がみられた。20%投与群の雄4匹は2ヶ月以内に死亡し、4匹全例に尿路結石が死因と考えられた。臓器重量については、全投与群の雌で腎比重量が減少し、10及び20%投与群の雄で肝比重量が減少した。病理組織学的に、対照群の雌では全例に腎の石灰沈着を認め、うち13匹で重度であったのに対し、20%投与群の雌では尿路の石灰沈着が軽度あるいは中等度であった。この尿路石灰沈着の軽減は、飼料中のマグネシウム含有増加に起因し、尿路比重量の減少に寄与したものと考察されている。 <NOAEL：5%投与群（2,500 mg/kg体重/日）>	20 21 22
	ビーグル犬	2週間	経口	雌雄各2	環状ラクチド	0、10、100、400、1,000、2,500 mg/kg体重/日（D-乳酸含量：約5%）	2,500 mg/kg体重投与群の雌雄で嘔吐、雌で下痢、1,000 mg/kg体重投与群の雌雄で嘔吐、100 mg/kg体重投与群の雄1例で下痢が認められた。体重については、2,500 mg/kg体重投与群の雌雄、1,000 mg/kg体重投与群の雄で、投与初日と比較して平均体重が減少していた。臓器重量については、1,000 mg/kg体重以上の投与群で胸腺と、脾の比重量が減少していた。剖検では、400及び2,500 mg/kg体重投与群の雌雄で、炎症による重度の消化管障害（食道・胃・小腸の暗色化と胃潰瘍）、胸腺・脾の萎縮、膵臓の暗色化が認められた。病理組織学的には、2,500 mg/kg体重投与群において、雌雄の胃潰瘍・胃粘膜出血・小腸うっ血・尿細管変性・胸腺及び脾萎縮、雄の胃びらん、雌の食道びらん・肝細胞グリコーゲン枯渇・膵腺房細胞チモーゲン顆粒枯渇が認められた。さらに、1,000 mg/kg体重投与群の雄では胸腺・脾萎縮が、雌では食道潰瘍が、400 mg/kg体重投与群の雌雄では胃粘膜からの出血が、雄では小腸うっ血が、それぞれ認められた。	23
	ビーグル犬	13週間	経口	雌雄各4		0、4、20、100、mg/kg体重/日（D-乳酸含量：約5%）	剖検において100 mg/kg体重投与群の雌雄の胃に出血・炎症・潰瘍に由来すると想定される巣状病変が認められ、病理組織学的に、100 mg/kg体重投与群で胃潰瘍が認められた。著者らは、局所的変化で、雌雄各1匹と少ないことから、これを毒性所見とみなしていない。 <NOAEL：100 mg/kg体重/日（著者らによる）>	23 24
発がん性	ラット	2年間	飲水	雌雄各50	乳酸カルシウム	0、2.5、5%（0、1,250、2,500 mg/kg体重/日[2]）	2.5%以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が、5%投与群の雌で軽度な生存率の低下が認められたほか、5%投与群の雌において腎臓重量が軽度に増加すると共に、病理組織学的に腎臓乳頭部カルシウム沈着の軽度増加を認めたが、特段の毒性、発がん性を有さないと考察された。	25
生殖発生毒性	マウス（妊娠期6-15日）	10日間	経口	12	乳酸	570 mg/kg体重/日	母動物の摂餌量現象及び肝比重量低下がみられ、胎児で頭頂骨骨化遅延の増加が認められた。	26

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性	*In vitro*	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537		ステアロイル乳酸カルシウム	最高濃度 300 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	27 28
			TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537			最高濃度 1,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	29
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)			最高濃度 62.5 μg/mL	S9mix の非存在下で、陰性。	27 28 29
	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		ステアリン酸	50 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	31
		復帰突然変異試験	TA98 TA 1535 TA1537 *E.coli* WP2*uvr* A 等		ステアリン酸マグネシウム	5、15、50、150、500、1,500 及び 5,000 μg/plate の用量及び 156、313、625、1,250、2,500 及び 5,000 μg/plate の用量	S9mix の有無にかかわらず陰性。	21 22 32
	In vitro	有糸分裂異数性試験及び有糸分裂交差試験	酵母 (*S. serevisiae* D6)		ステアリン酸	～500 μg/mL	S9mix の非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性。	33
	In vitro	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)		ステアリン酸マグネシウム	短時間処理法の S9 mix (-) : 1.56、3.12、6.25、12.5、25 及び 50 μg/mL、S9 mix (+) : 31.3、62.5、250、500 及び 1,000 μg/mL、連続処理法の 24 時間処理 : 0.313、0.625、1.25、2.5、5 及び 10 μg/mL、48 時間処理 : 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 及び 5 μg/mL	S9mix の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。	21 22 34
	マウス	骨髄小核試験	単回経口		ステアリン酸マグネシウム	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間に実施	赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。	21 22 35

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性（つづき）	*In vitro*	復帰突然変異試験（+/-S9mix）	TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537		乳酸	200 ～ 10,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	27 28
			S.typhimurium、*S.Cerevisiae*			最高濃度 0.18%	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	37
			TA94 TA98 TA100 TA2637		乳酸ナトリウム	最高濃度 100,000 μg/plate	S9 mix の有無にかかわらず、陰性。	28 38
			TA94 TA98 TA100			5,000 ～ 50,000 μg/plate	S9 mix の有無にかかわらず、陰性。	39
			TA97 TA102		乳酸カルシウム	最高濃度 10,000 μg /plate	S9 mix の有無にかかわらず、陰性。	40
			S.typhimurium、*S.Cerevisiae*			最高濃度 0.625%	S9mix の有無にかかわらず、いずれも陰性。	37
			TA98 TA100 TA1535 TA1537 *E.coli* WP2 *uvrA*		環状ラクチド	100、333、1,000、3,300 、 5,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	41
	In vitro	Rec-assay	*B.subtilis* M45 (Rec-) H17 (Rec+)		乳酸カリウム	最高濃度 20 mg/disk	いずれも陰性。	42
	In vitro	前進突然変異試験	L5178Y TK+/- マウスリンパ腫		環状ラクチド	1 回目:1,000、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000 μg/mL 、2 回目： 500 、1,000、2,000、2,500 、 3,000 μg/mL	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	43
	In vitro	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）		乳酸	最高濃度 1,000 μg /mL	S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性。	27 28 44
			チャイニーズハムスター培養細胞株（CHL）		乳酸ナトリウム	500 、 1,000 、 2,000 μg/mL	S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法で、いずれも陰性。	28 38 44

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性（つづき）	*In vitro*	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株(CHL)		乳酸カリウム	最高濃度 30,000 μg/mL	S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法で、いずれも陰性。	42 44
	マウス	骨髄小核試験	経口	雌雄各 5	環状ラクチド	837.5、1,675、3,350 mg/kg の単回強制経口投与	陰性。	45
抗原性	モルモット	皮膚感作性試験		10	環状ラクチド	閉塞パッチ法：感作、惹起時に 0.2 g を貼付	感作及び惹起を通じて皮膚反応は観察されなかった。	36
局所刺激性	ウサギ	眼刺激性試験		雄 1	環状ラクチド	0.05 g 適用、非洗眼	角膜及び虹彩障害並びに強度の結膜刺激性を認めたが、いずれも 72 時間後に回復していた。	46
	ウサギ	皮膚刺激性試験		雌雄各 3		0.5 g、4 時間接触	高度の紅斑と中程度の浮腫反応を認め、更に、皮下出血・白色化・落屑・剥離のほか、壊死や瘢痕の疑いも観察されたが、いずれも 48 時間後に消失していた。	47
ヒトにおける知見	ヒト		十二指腸内（誤投与）	1 名（27 歳女性）	乳酸	33%乳酸を 100 mL	12 時間以内に死亡。 成人の最大耐量は 1,530 mg/kg 体重とする報告がある。	48 49
			経口	7 名（26～51 歳、平均 34.3 歳）	D-乳酸	57.7、95.5 mg/kg 体重	ヨーグルトと混ぜて摂取したとき、副作用は認められなかった。	50
					乳酸		ラットに大量の乳酸を与えた実験において、特段の影響が認められなかったことから、健康成人の経口摂取では何ら毒性があらわれないであろう、との報告もある。しかしながら、乳幼児及び高齢者における乳酸の影響は別途より詳細に調べられるべきである、としている。	51
	新生児		経口	40 名	DL-乳酸を含む粉ミルク	DL-乳酸 0.4 %；0.4 g/日[6]	生後 2～4 週間の検査で体重増加に影響はみられなかった。	52
	生後 10～12 日の乳児		経口		DL-乳酸を含むミルク	DL-乳酸 0.35%；0.35 g/日[6]	L-乳酸の尿中排泄量が通常の量の 3 倍に、D-乳酸の排泄量が 12 倍に増加した。乳酸添加ミルクの中止より乳酸の尿中排泄量は元に戻った。尚、乳児には乳酸に耐容できない例が多く、乳酸を与えると体重が減少し、下痢，血中炭酸塩（Plasma bicarbonate）の減少、有機酸の尿中排泄の増加がみられ、食品から乳酸を除くと回復するとされている。	52
	生後 3 ヶ月までの乳児	10 日間	経口		DL-乳酸を含む酸性ミルク	DL-乳酸 0.4～0.5 %；0.4~0.5 g/日	尿の pH のみが低下した。高濃度の牛乳を含む酸性乳（牛乳 80%）を摂取した乳児は、牛乳を少量含むミルクを摂取した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33%がアシドーシスとなった。成長速度の低下、食欲減退がみられ、酸性ミルクを通常のミルクに変更すると病状は速やかに回復した。	52
	ヒト		経口	男性 3 名	乳酸カルシウム	10 g 5 g	10 g を 250 mL の水と共に摂取させたところ、激しい腹痛、嘔吐、下痢を引き起こしたが、5 g にするとそのような症状は現れなかった。	53

＜参照＞

1 社団法人 有機合成化学協会. 2-ステアロイル乳酸カルシウム, 2-ステアロイル乳酸ナトリウム. 有機化合物辞典. (1995)：484-485.

2 Nawar WW. Lipid/ Emulsions and Emulsifiers. Food Chemistry Second Edition. Marcel Dekker Inc. (1985): 169-171,173.

3 ステアロイル乳酸ナトリウム(SSL)溶解性試験報告書. ㈱武蔵野化学研究所作成資料. (2008)

4 Office for Official Publications of the EC. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners. Consleg: 1995L0002-29/01/2004 pp.1-8, 32-39.

5 Food and Drug Administrations, HHS. § 172.846 Sodium Stearoyl Lactylate. 21CFR Ch.1 , pp.94-95. (2005).

6 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents (Stearoyl Lactylic Acid, Calcium and Sodium Salts). WHO Food Additives Series No.5.(1973)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je92.htm

7 Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. Polylactic Acid Technology. Adv. Mater. (2000)12: 1841-1846.

8 ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に係る食品健康影響評価について. 食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会. 府食第523号. (2005).
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-pla170526.pdf

9 Tuominen J. Chain Linked Lactic Acid Polymers：Polymerization and Biodegradation Studies. Polymer Technology Publication Series. (2003)25.

10 Ikeda Y, Tsuji H. Biodegradable Polyesters for Medical and Ecological Applications. Macromol Rapid Commun. (2000)21: 117-132.

11 Improved Lactic Acid Processing ; Methods ; Arrangements ; and Products. World Intellectual Property Organization. (2001)
http://www.wipo.int/cgi-pct/guest/getbykey5?KEY=01/38284.010531&ELEMENT_SET=DECL

12 van Nostrum CF, Veldhuis TFJ, Bos GW, Hennink WE. Hydrolytic Degradation of Oligo (Lactic Acid)：a Kinetic and Mechanistic Study. Polymer. (2004)45: 6779-6787.

13 Phillips JC, Topp C, Gangolli SD. Studies on the Metabolism of Calcium Stearoyl-2-Lactylate in the Rat, Mouse, Guinea-pig and Man. Food Cosmet. Toxicol. (1981)19: 7-11.
14 Giescke D, Fabritius A. Oxidation and Excretion of D-Lactic Acid by Rats. Experientia 30/10. (1974): 1124-1125.
15 上代淑人(監訳). 脂質代謝/糖質代謝の調節(乳酸回路). ハーパー・生化学, 原書21版. (1998): 155-156, 207.
16 Stearic Acid A Unique Saturated Fat. Beef Facts, Human Nutrition Research. (2007)
http://www.beefresearch.org/CMDocs/BeefResearch/Stearic_Acid_FS_R1.pdf#search='stearic%20acid%20%20Beef%20Facts%20Human%20Nutrition%20Research'
17 JECFA. Toxicological Evaluation of some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anti-caking Agents and Certain Other Substances. FAO Nutrition Meetings Report Series No.46A WHO/FOOD ADD/70.36. (1969)
18 FINAL REPORT Acute Oral Toxicity Study of Lactide 2097-99-2 in Rats （文献18における引用文献39)
19 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Enzymes, Modified Starches and Certain Other Substances (Stearoyl Lactylic Acid, Calcium and Sodium Salts). WHO Food Additives Series 1972, No.1
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v001je24.htm
20 29th Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO technical report series 733 (1986).
21 厚生労働省発食安第0701016号におけるステアリン酸マグネシウム及びリン酸三マグネシウムに係る食品健康影響評価の通知について. 食品安全委員会. 府食第34号. (2003)
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-01.pdf
22 薬事・食品衛生審議会部会報告. 第5回食品安全委員会資料2. (2003)
http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai5/dai5kai-siryou2-1.pdf
http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai5/dai5kai-siryou2-2.pdf
23 CD.Hebert,et.al., Toxicity of Lactide in Dogs After 2 and 13 Weeks of Daily Oral Dosing ,Food and Chemical Toxicology, (1999)37,355. (文献18における引用文献42)
24 13-Week Toxicity Study of Lactide in Dogs(文献18における引用文献41)
25 Maekawa A, Matsushima Y, Onodera H, Shibutani M, Yoshida J, Kodama.Y et al. Long-Term Toxicity / Carcinogenicity Study of

Calcium Lactate in F344 Rats. Fd. Chem. Toxic. (1991)29: 589-594.
26 M.T.Colomina,,etal., Concurernt Ingestion of Latate and Aluminuim can Result in Developmental Toxicity in Mice,Res.Commun.Chem.Pathol, (1992)77,95. (文献18における引用文献38のg)
27 石館基，祖父尼俊雄，吉川国衛．Ⅰ.食品添加物の変異原性試験成績(その3)．変異原と毒性．(1982)5: 579-587.
28 Ishidate MJr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan. Food Chem. Toxicol. (1984)22: 623-636.
29 石館基，能美健彦，松井道子．微生物を用いる変異原性試験データ．微生物を用いる変異原性試験データ集．Life-science Information Center. (1991): 112-113,334-335.
30 祖父尼俊雄，林真，松岡厚子．染色体異常試験データ．染色体異常試験データ集，改訂1998年版 Life-science Information Center. (1999): 108,300.
31 Blevins RD, Taylor DE. Mutagenicity Screening of Twenty-five Cosmetic Ingredients with the Salmonella/Microsome Test. J. Environ. Sci. Health. (1982)A17: 217-239.
32 ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
33 Parry JM, Parry EM, Barrett JC. Tumour Promoters Induce Mitotic Aneuploidy in Yeast. Nature (1981)294: 263-265.
34 ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞に用いる染色体異常試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
35 ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
36 FINAL REPORT Dermal Sensitization Study of Lactide 2097-99-2 in Guinea Pigs-Closed Path Technique(文献18における引用文献48)
37 21CFR Parts 182 and 184. Lactic Acid and Calcium Lactate; Affirmation of GRAS Status for Lactic Acid and Calcium Lactate for Direct Human Food Ingredients. Federal Register. (1980)45:32324-32328.
38 石館基，祖父尼俊雄，吉川国衛．Ⅰ.食品添加物の変異原性試験成績（その4）．トキシコロジ-フォーラム．(1983)6: 671-678.
39 石館基，能美健彦，松井道子．微生物を用いる変異原性試験データ．微生物を用いる変異原性試験データ集．Life-science Information

Center, (1991): 334, 335, 498.
40 藤田博，中野雅行，佐々木美枝子. Salmonella typhimutium TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験（第 3 報）. 東京衛研年報 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.). (1988)39: 343-350.
41 MUTAGENICITY TEST WITH LACTIDE IN THE SALMONERA-ESCHRICHA COLI/MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASAAY WITH ACONFIRMATORY ASSAY FINAL REPORT(文献18における引用文献43)
42 石館基，滝澤行雄，坂部美雄，石崎睦雄，渡辺重信，館正知，竹本和夫. Ⅰ.食品添加物の変異原性試験成績（その 9）.トキシコロジ-フォーラム. (1988)11: 663-669.
43 MUTAGENCITY TEST ON LACTIDE IN THE L5178 TK+/- MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTAION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY FINAL REPORT(文献18における引用文献44)
44 祖父尼俊雄，林真，松岡厚子. 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集，改訂 1998 年版 pp.300, 404, 459, Life-science Information Center.
45 Mutagenecity Test on Lactide in an In Vivo Mouse Micronucleus Assay FINAL REPORT(文献18における引用文献45)
46 FINAL REPORT Primary Eye Irritation Study of PolyLactide 2097-99-1 in Rabbits(文献18における引用文献30)
47 FINAL REPORT Primary Dermal Irritation Study of PolyLactide 2097-99-1 in Rabbits(文献18における引用文献31)
48 E..Leschke, Fortschritte in der Erkennung und Behandlung derwichtigsten Vergiftungen,Munch.Med.Wschr.,(1932)79,1481.（文献18における引用文献33のC)
49 G.Nazario.AGENTE ACIDULANTES UTILIZADOS EM ALIMETOS,Rev.Inst Adolfo Lutz,(1951)11,141.（文献18における引用文献 33 の D)
50 de Vrese M, Barth CA. Postprandial Plasma D-lactate Concentrations After Yogurt Ingestion. Z. Ernahrungswiss. (1991)30: 131-137.
51 Morotomi M, Sakai K, Yazawa K, Suegara N, Kawai Y, Mutai M. Effect and Fate on Orally Administered Lactic Acid in Rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (1981)27: 117-128.
52 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and

Thickening Agents (Lactic Acid and Its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium Salts). WHO Food Additives Series No.5. (1973)
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je92.htm
53 LSRO/FASEB. Evaluation of the Health Aspects of Lactic Acid and Calcium Lactate as Food Ingredients. NTIS PB283713 (1978).
54 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK:Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, HMSO. (1993).
55 EU Commission. Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union. (2001)
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
56 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ. 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1指定添加物品目(第7回最終報告)第12章 乳化剤. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業). (2005).
57 JECFA. Summary of Evaluations Performed by the JECFA , Sodium Stearoyl-2-Lactylate. IPCS INCHEM. (2002).
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1883.htm
58 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. WHO Technical Report Series 539. (1973): 19-20, 23-24, 35-38.
59 Fifteenth Report of the JECFA. Evaluation of Food Additives Some Enzymes, Modified Starches and Certain Other Substances: Toxicological Evaluations and Specifications and A Review of the Technological Efficacy of Some Antioxidants. WHO Technical Report Series No.488. (1972):19, 22-24, 41.
60 Thirteenth Report of the JECFA. Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation Some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anticaking Agents, and Certain Other Substances. WHO Technical Report Series No.445 (1970): 13-17.
61 Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food. Report of the SCF Seventh Series. (1978)
62 Commission Directive 96/77/EC. Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners.

OJ L 339, 30.12. (1996): 1-3,101.

63 КОМАРОВА ЕН. Токсические свойства некоторых Добавок к пластическим массам, ЧДК 678.04 : 541.697.

64 Deichmann WB, Radomski JL, Macdonald WE, Kascht RL, Erdmann RL. The chronic toxicity of octadecylamine. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* (1958) 18: 483-487.

65 Life sciences research office federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), Evaluation of the health aspects of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contract No. FDA 223-75-2004, (1975).

66 Van Duuren BL, Katz C. Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res.* (1972) 32: 880-881.

67 Gottschewski GHM. Kann die tragersubstanz von wirkstoffen in dragees eine teratogene wirkung haben? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?). *Arzneim. Forsch.* (1967) 17: 1100-1103.
（和訳）Gottschewski GHM. コーティング錠に含まれる有効成分の担体は催奇性を示すか, Mac-Planck免疫研究所 Gottschewski研究グループ

68 ステアリン酸カルシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について．食品安全委員会．府食第795号．(2004)
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-calstearate-tuuchi-bunsyo.pdf
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-calstearate-hyouka.pdf

69 Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).