

乳酸カリウム 指定のための検討報告書

財団法人 日本食品化学研究振興財団

報告書作成：財団法人 日本食品化学研究振興財団
新食品添加物安全性検討委員会

2006年7月

本報告書は、食品添加物の安全性など食品化学に関する調査、研究に対する助成等の活動を行っている財団法人日本食品化学研究振興財団が、厚生労働省の委託により作成したものであります。

この報告書の作成は、当財団内に食品添加物の安全性研究等に経験を有する専門家からなる、新食品添加物安全性検討委員会を組織し、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)で評価した際のデータなど、既存の学術文献を収集して議論を重ね、とりまとめたものであります。

新食品添加物安全性検討委員会委員

- * 林 裕造 元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長
- 蟹澤 成好 横浜市立大学名誉教授
- 代田 真理子 (財)食品薬品安全センター秦野研究所毒性学研究室主任研究員
- 鈴木 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第2室長
- 祖父尼 俊雄 元国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長
- 古澤 康秀 明治薬科大学教授
- 山田 隆 元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
- 吉田 緑 (独)放射線医学総合研究所放射線防護研究センター研究員
- 渡邊 淳 愛知学院大学薬学部長
- 石井 健二 前日本食品添加物協会常務理事安全性委員会担当
- 安原 加壽雄 (財)日本食品化学研究振興財団嘱託

* 委員長

目 次（案）

1.	乳酸カリウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格(案)	4
1)	物理化学的性質	4
(1)	名称	4
(2)	化学式・構造式・分子量	4
(3)	性状	4
(4)	性質	4
(5)	製造方法	4
(6)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	5
①	成分規格(案)	5
②	他の規格との対比表	7
③	成分規格(案)設定の根拠	8
(7)	乳酸カリウムの安定性	8
(8)	食品中の分析	8
4.	有効性及び必要性	9
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	9
(1)	基礎的知見	9
(2)	食品への利用例	9
2)	食品中での安定性	10
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	10
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	11

6.	安全性	15
1)	単回投与毒性試験	15
2)	反復投与毒性試験	15
3)	変異原性	16
4)	発がん性	19
5)	生殖発生毒性試験	19
6)	一般薬理試験	19
7)	ヒトについての知見	20
7.	国際委員会などにおける安全性評価	21
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	21
2)	米国 FDA における評価	21
3)	欧州連合における評価	21
8.	検討委員会における安全性評価と ADI の試算	22
9.	使用基準(案)	23

(別紙)

○一日摂取量の推定について

1. 乳酸カリウムの指定の必要性

乳酸カリウム (Potassium lactate) は、食品の酸化防止補助剤、調味料、湿潤剤、PH 調整剤等として、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(1) (6) (8)。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1973 年第 17 回会合、及び 1974 年第 18 回会合において乳酸及びその塩類 (ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩) の安全性評価を行い、ADI を限定しない(ADI: not limited)としているが、その光学異性である D 体及び DL 体 (ラセミ体) は 3 ヶ月未満の乳幼児には使用してはならないと報告している(2) (3) (4) (26)。

一方、米国においては、乳酸カリウムは GRAS 物質(一般に安全と認められる物質)であり、適正製造規範 (GMP) の下で風味増強剤等として必要量の使用が認められている(6)。

また、欧州連合では一般食品に使用できる添加物としてリストに掲載されている (E 326) ほか、乳幼児食品 (4 ヶ月以上) のミネラル強化や離乳食の pH 調整剤としての使用が認められている(8) (9)。

一方、わが国においては、既に乳酸及びその塩類 (カルシウム、ナトリウム等) が食品添加物に指定され、調味料、栄養強化剤、pH 調整剤として広く食品に使用されてきているが乳酸カリウムは未指定の添加物である。そのため食品の製造加工への使用が禁止されており、また、これを使用した食品等の海外からの輸入は禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が評価され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定の方向で検討していく方針を示している。

乳酸カリウムは、前述のように国際的に安全性が確認され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・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は、上記の方針に従い乳酸カリウムは指定対象の品目リストに挙げている。

以上の理由から乳酸カリウムについても国際的整合性を図る目的で、食品添加物として指定の可否を検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

自然界での乳酸の存在は紀元前から知られ、乳が発酵した際の酸敗物として 1780 年に単離され化学構造が明らかにされた。乳酸は動物の筋肉などの組織中に、植物ではカリウム、カルシウム塩として存在する。食品では漬物、発酵乳などの酸味成分であり、有機物の腐敗、発酵、酸化により生成する代表的な有機酸である。乳酸は、清涼飲料、菓子、乳製品、佃煮、麺類などの食品に酸味料、調味料、酸度調整剤として、清酒、ビール、ワイン、味噌、醤油など醸造食品の雑菌防止剤、酵母生育促進剤などとして古くから使用されて来、乳酸カルシウムと共に昭和 32 年 7 月に食品添加物として指定された。また、乳酸塩のナトリウム塩もその後、昭和 35 年 5 月指定された (48)。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

乳酸カリウムは、乳酸、同カルシウム塩、ナトリウム塩と共に FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 第 17 回会合 (1973 年) 及び第 18 回会合 (1974 年) において評価され、食品の酸化防止補助剤として使用される場合、「ADI 制限せず」とされた (1) (2) (3) (4)。

但し、D-乳酸と DL-乳酸、その塩類は乳児食には使用しないこととされている (1) (2) (3) (4)。

(2) 米国における使用

乳酸カリウムは、米国において乳酸、同カルシウム、ナトリウム塩と共に GRAS 物質 (「一般に安全な物質」) であって (21CFR § 184.1639)、食品の風味増強剤、香味料 (フレーバー及びフレーバー助剤)、保水剤、酸度調整剤として下記の適正製造規範 (GMP) のもと、必要量使用することが出来る。但し、乳児用調整乳及び乳児用食品は対象から除かれている (6)。

適正製造規範 (GMP) (47)

- ① 食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。
- ② 食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。
- ③ 使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロットが食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的使用した場合一般に安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。

成分規格は Food Chemicals Codex 規格がある (Potassium Lactate Solution) (7)。

乳酸カリウムの使用量の報告は確認できないが、NAS/NRC による GRAS 物質等の全米使

用量調査（1987 年）において、乳酸、同カルシウム塩、同ナトリウム塩、それぞれについて、3,180,000 ポンド（1,442 トン）、339,000 ポンド（154 トン）、1,350,000 ポンド（612.2 トン）と報告されている（19）。

（3）欧州連合

欧州連合において乳酸カリウム（E 326）は一般の食品に必要量加えることができる（8）。乳幼児向け食品には、乳児用ミルク及びフォローオンミルク（生後4ヶ月から）のカリウム補給用に一定量（9）、また離乳食品のpH調整剤として必要量（8）使用することができる。

乳酸関連物質の摂取量に関しては、英国における食品添加物の摂取量調査において（英国政府農林水産省食糧省、1984－1986年調査）、乳酸、乳酸カルシウムはそれぞれ17.1 mg/人/日、0.5 mg/人/日、一方、乳酸ナトリウム、同カリウムは使用の頻度は少ないと報告されている（55）。また、欧州連合の各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、乳酸及びその塩類は「ADI 特定しない」区分の食品添加物であることから、実摂取量算定の優先順位は低いと報告されている（56）。

3. 物理化学的性質及び成分規格

1) 物理化学的性質等(5)(7)(21)(52)

(1) 名称

乳酸カリウム (Potassium Lactate)

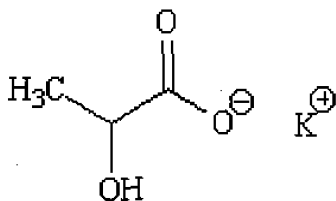
別名 2-ヒドロキシプロピオン酸カリウム、2-ヒドロキシプロパン酸カリウム

CAS 番号 996-31-6

(2) 化学式、構造式、分子量

化学式 : $\text{KCH}_3\text{CHOHCO}_2$

構造式 :



光学異性体として、L-(+)-乳酸カリウム及び D-(-)-乳酸カリウムと光学的に不活性な DL-乳酸カリウム（ラセミ体）とがある。これら光学的性質は原料の乳酸の光学的性質と同じである。

分子量（式量） 128.17（無水物）

(3) 性状

乳酸カリウムは無色透明な固体として得ることも出来るが、吸湿性、潮解性が強いいため通常は水溶液（40-60%）として流通する。水溶液はやや粘稠、殆んど無臭の澄明な液体。

(4) 性質

水、エチルアルコールによく溶ける。エーテルには不溶。

同じアルカリ金属塩である乳酸ナトリウムの例から（48）、本品の液性は純品であれば弱アルカリ性であるが、市場製品は製造原料の乳酸が、無水乳酸を含むため、製造後徐々に加水分解して中性から酸性を呈するようになることがある。

(5) 製造方法

乳酸の水溶液に水酸化カリウム若しくは炭酸カリウムなどのカリウム塩を加え中和し、乳酸カリウムの 40-60%水溶液を得る。必要な場合ろ過し、濃縮、水で希釈し所定の濃度に調整する。

原料の乳酸は化学的合成法による光学的に不活性な DL 体、若しくは、微生物を用いて

製造される発酵法乳酸（L-乳酸若しくは DL-乳酸）が用いられる。

（６）成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠

①成分規格案

含量 本品は、乳酸カリウム（ $C_3H_5KO_3$ ）として 50.0%以上でその表示量の 98.0～102.0%を含む。

性状 本品は、無色又はほとんど無色のわずかに粘性のある液体で、においがいいか又はわずかに不快でないにおいがある。

確認試験 本品は、カリウム塩及び乳酸塩の反応を呈する。

純度試験 本品を濃度が 50.0%となるように水を加え、必要があれば水浴中で加熱し、溶かして A 液とし、次の試験を行う。

(1) 液性 pH 5.0～9.0 （A 液 1.0g, 水 20 ml）

(2) 塩化物 Cl として 0.05%以下 （A 液 0.14g, 比較液 0.01mol/L 塩酸 0.20ml）

(3) クエン酸, シュウ酸, 酒石酸及びリン酸

A 液 5 ml を正確にとり、新たに煮沸して冷却した水を加えて正確に 50ml とする。この液 4 ml に塩酸（1→4）又はアンモニア水（1→6）で pH7.3～7.7 に調整し、塩化カルシウム溶液（7.5→100）1 ml を加えて 5 分間煮沸するとき、濁らない。

(4) 硫酸塩 SO_4 として 0.005%以下 （A 液 1.0g, 比較液 0.005mol/L 硫酸 0.10ml）

(5) シアン化物 CN として $0.5 \mu g/g$ 以下 A 液 4.0g を量り、水を加えて 100ml とし、この液 10ml を量り、ネスラー管に入れ、フェノールフタレイン試液 1 滴を加えた後、水酸化ナトリウム溶液（1→10）を液が紅色を呈するまで加える。更に水酸化ナトリウム溶液（1→10）1.5ml 及び水を加えて 20ml とし、水浴中で 10 分間加熱する。冷後、酢酸（1→20）で中和し、液の紅色が消えた後、更に 1 滴を加える。次にリン酸緩衝液（pH6.8）10ml 及びクロラミン T 試液 0.25ml を加えて密栓して静かに振り混ぜ、3～5 分間放置した後、ピリジン・ピラゾロン試液 15ml 及び水を加えて 50ml とし、約 25℃で 30 分間放置するとき、液の色は、比較液の色より濃くない。比較液は、シアン標準液 1.0ml を量り、水酸化ナトリウム溶液（1→50）15ml 及び水を加えて 1,000ml とし、この液 20ml を量り、共栓試験管に入れ、以下検液の場合と同様に操作して調製する。

(6) ナトリウム Na として 0.1%以下 乳酸カリウムとして約 4g の本品を精密に量り、50ml のメスフラスコに入れ、水を加えて 50ml とする。この液 1 ml を正確にとり、50ml のメスフラスコに入れ、ついで、塩化カリウム溶液（1→10）、硝酸それぞれ 1 ml ずつを加え、水を加えて 50ml とし、検液とする。別に塩化ナトリウムを 130℃で 2 時間乾燥し、この 0.2542g を正確に量り、水を加えて溶かし、正確に 1,000ml とする。この液の適量を正確に量り、水を加えて 1ml 中にナトリウム（Na=22.99）1～3 μg を含むように正確に薄め、標準液とする。検液及び標準液につき、次の操作条件で原子吸光度法により試験を行い、標準液より得た検量線より検液中のナトリウム量を求める。

操作条件

光源ランプ ナトリウム中空陰極ランプ

分析線波長 589.0nm

支燃性ガス 空気

可燃性ガス アセチレン

(7) 鉛 Pb として $2.0 \mu\text{g/g}$ 以下 (A液 5.0g, 第1法)

(8) 糖類 本品5滴を沸騰したフェーリング試液 10ml に加えるとき, 赤色の沈殿を生じない。

(9) メタノール及びメチルエステル 50%乳酸カリウムに対し, CH_3OH として 0.025v/w%以下

A液 40.0 g を 500ml の丸底フラスコに入れ, 水 10ml, 水酸化カリウム溶液 (2→5) 30ml を加える。フラスコに冷却器を付け, 水蒸気蒸留を行う。受器にはあらかじめエタノール 10ml を入れた 100ml のメスシリンダーを用い, これに冷却器の先端を浸し, 全量が約 95ml となるまで蒸留し, 水を加えて 100ml とし, 試料液とする。試料液 10ml を量り, 25ml のメスフラスコに入れ, 過マンガン酸カリウム・リン酸試液 5.0ml を加えて振り混ぜる。15 分後シュウ酸試液 2.0ml を加え, ガラス棒を用いて液の色が無くなるまでかき混ぜ, フクシン亜硫酸試液 5.0ml を加え, 水を加えて正確に 25ml とし, 2 時間放置し検液とする。別に, メタノール 1.0ml を量り, 水を加えて 100ml とし, この液 1.0ml を量り, 水を加えて 100ml とする。この液 10ml を量り, 25ml のメスフラスコに入れ, 試料液と同様に操作して比較液とする。検液及び比較液につき, 紫外可視吸光度測定法により, 水を対照として, 波長 575nm 付近の極大吸収波長における吸光度を測定するとき, 検液の吸光度は比較液の吸光度よりも大きくない。

定量法

本品約 0.6g を精密に量り, 小さなビーカーに入れ, 乾固する。残留物に無水酢酸/酢酸混液 (1 : 5) 60ml を加え, 残留物が完全に溶けるまでかき混ぜた後, 0.1mol/L 過塩素酸液で滴定する。終点の確認は, 通例電位差計を用いる。指示薬 (クリスタルバイオレット・酢酸試液 1 ml) を用いる場合の終点は, 液の色が青色に変わるときとする。

0.1mol/L 過塩素酸液 1ml = 12.82mg $\text{C}_3\text{H}_5\text{KO}_3$

試薬・試液

過マンガン酸カリウム・リン酸試液: 過マンガン酸カリウム 3.0g をリン酸/水混液 (15 : 70) 溶かし, 水を加えて 100ml とする。

シュウ酸試液: 水 50ml に硫酸 50ml を注意して少量ずつ加えてかき混ぜ, 冷却する。これに, シュウ酸 5g を加えて溶かす。

フクシン: [K 8804:1972]

フクシン亜硫酸試液: フクシン 0.20g を熱湯 200ml に溶かし, 放冷後, 無水亜硫酸ナトリウム溶液 (1→10) 20ml 及び塩酸 2ml を加え, 更に水を加えて 200ml とする。少なくとも 1 時間放置後使用する。使用する日に調製する。

②他の規格との対比表

	本規格案	JECFA(5)	EU(27)	FCC(7)
含量	50.0%以上	60%以上	57～66%	50.0%以上
表示量に対し	98.0～102.0%	95～110%	規格無し	98.0～102.0%
性状	無色，やや粘性， わずかなにおい	同左	同左	同左
確認試験				
カリウム塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
乳酸塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
発色反応	採用しない	陽性	陽性	採用しない
強熱反応	採用しない	陽性	陽性	採用しない
純度試験				
(1)液性	pH 5.0～9.0	採用しない	採用しない	pH 5.0～9.0
酸度	採用しない	規格有り	規格有り	採用しない
(2)塩化物	0.05%以下	規格なし	規格無し	0.05%以下
(3)クエン酸，シュウ酸， 酒石酸，リン酸	規格有り	規格なし	規格無し	規格有り
(4)硫酸塩	0.005%以下	規格なし	規格無し	0.005%以下
(5)シアン化物	0.5 μ g/g 以下	規格なし	規格無し	0.5mg/kg 以下
(6)ナトリウム	0.1%以下	規格なし	規格無し	0.1%以下
(7)鉛	2 μ g/g 以下	2mg/kg 以下	5mg/kg 以下	2mg/kg 以下
水銀	規格なし	規格なし	2mg/kg 以下	規格なし
重金属	規格なし	規格なし	10mg/kg 以下	規格なし
(8)糖類	規格有り	規格有り	規格有り	規格有り
(9)メタノール及びメチ ルエステル	メタノールとして 0.025%以下	規格なし	規格なし	メタノールとして 0.025%以下
ヒ素	規格なし	As 3mg/kg 以下	As 3mg/kg 以下	規格なし
定量法	過塩素酸滴定	過塩素酸滴定	記載無し	過塩素酸滴定

③成分規格(案)設定の根拠

乳酸カリウム液の成分規格は、JECFA と FCC でかなり異なっている。

本規格では、純度試験の項目が多く、より厳しい規格である FCC に準じて作成した。

シアン化物の分析法は、FCC の方法によらず、添加物公定書の乳酸の成分規格に準じて作成した (48)。

JECFA では、酸度の規格があり、本規格では採用していないが、液性の規格を設けることにより、酸度の規格と同じ目的を達することが出来る。また、JECFA には還元物質の規格を設けてあるが、本規格では採用していない。これは、糖類の規格を設けることにより、同じ目的が達せられる。

また、JECFA, EU では、ヒ素の規格、EU では水銀の規格があるが、本規格では採用していない。乳酸カリウム液にヒ素が混入するおそれは無いと考えられるからである。

(7) 乳酸カリウムの安定性

固体の乳酸カリウムは前述のように潮解性があるため通常水溶液として流通している。乳酸水溶液は濃度が高い場合、加熱すると（また、常温下でも長期間の保存により）2 分子の乳酸が脱水縮合してエステル結合し、ラクトイル乳酸及びこれが子内で脱水縮合した環状化合物、ジラクチド（ラクチド）を生成する。条件によっては多分子間で脱水縮合し、ポリ乳酸を生成すること、また、縮合化合物は水希釈やアルカリ性下で、元の乳酸に加水分解することが知られている (48)。高純度の乳酸カリウム水溶液は弱アルカリ性であり、脱水縮合反応の程度は乳酸より少ないと考えられる。

(8) 食品中の分析法

食品中の乳酸カリウムは、過塩素酸で抽出し、液体クロマトグラフィーにより乳酸として定量する。

この方法により、食品中の乳酸、乳酸ナトリウム、乳酸カルシウムも、乳酸として同時に定量される (53)。

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見 (6)(21)(44)(45)(49)

乳酸カリウムは既存の食品添加物である乳酸ナトリウムと化学的性質、味覚的性質が類似しており（但し、高濃度ではカリウムイオンの特徴である苦味が出てくる。）、乳酸ナトリウムとほぼ同様、調味料、保湿剤・湿潤剤、pH 調整剤、日持ち向上剤（pH 調整による）などとして各種の食品に利用することが出来る。また、本品はナトリウムを含まないので食塩代替品や減塩食品にも有用である。一方、既存の関連食品添加物である乳酸は酸味料、pH 調整剤として、乳酸カルシウムは煮くずれの防止やカルシウムの栄養強化目的で、また、乳酸鉄は鉄の栄養強化目的で使用されており、用途が異なっている。

(2) 食品への利用例

乳酸カリウムの食品への利用例として生麺の保湿効果、及び、白菜漬け製造時の食塩使用量の削減、を以下に挙げる。

例1 手打ち生麺の製造（練りこみ）（保湿効果）（49）

麺製造用の小麦粉（強力粉と薄力粉の配合粉）100 部に対し、塩 1 部と 50%乳酸カリウムを 4%添加した水 50 部（粉に対して乳酸カリウム 1 部に当る）を加えて常法に従ってよく練り上げ、2 時間寝かせた後、麺にする。

試験製造した麺（但し、麺は比較試験用に 10cm の角に整形する）を室温に放置した時の乾燥減量を測定し、乳酸カリウムの保湿性を調べた。その結果、24 時間後の減量は、乳酸カリウム使用の場合が 20%であり、同量の乳酸ナトリウムを使用した場合の 21%及び乳酸塩を使用しなかった対照用の麺の 23%に比較して保湿の効果が確認された。

この試験における経時的な乾燥減量は表 4-1 に示すとおりである。

また、本法で麺線にした麺は、無添加の麺に比べ幾らか塩味が感じられるが、麺つゆを用いて喫食した場合には、その差は感じられなかった。

表 4-1 麺の乾燥減量

経過時間 (hr.)	6	18	24
乳酸カリウム使用	7.9	14.8	20.1
乳酸ナトリウム使用	8.0	15.8	21.3
乳酸塩 無添加 (対照品)	8.9	17.3	23.2

単位は、製造直後の麺重量に対する減量%

例2 白菜漬けの製造（食塩使用量の削減）（49）

食塩 20g, 乳酸カリウム 15g に、グルタミン酸ナトリウム 10g, コハク酸ナトリウム 0.5g, 食酢 10ml, 乳酸の 50% 溶液 5g 及びアミノ酸系粉末調味料 2g、更に少量の唐辛子を加え、水 1L を加えて混合溶解し、調味液を調整する。

予め下漬けた白菜（白菜 1kg に対して食塩 30g および塩分 6% の差水 300ml を注下し、常法に従って 30 時間程度漬けたもの）300g に対し、先の調味液 150ml を、ポリエチレンの小袋に詰める。

上記により製造した白菜漬け（小袋詰め）を、乳酸カリウムを使用せず全量（35g）を食塩とした従来の方法の白菜漬け及び乳酸カリウムの代わりに塩化カリウム（KCl）を使用した白菜漬けとを比較したところ、食塩分の減少にもかかわらず、塩分をやや控えた程度の食感で味も良く、塩化カリウム使用の場合に見られる独特の苦みも無く、良質の白菜漬けが得られた。

この試験による白菜漬けの評価結果は、表 4-2 のごとく、乳酸カリウム使用による白菜漬けの評価が高かった。

表 4-2 白菜漬けの評価

乳酸カリウム使用のものを 良い とするもの	・・・ 10 名
全量食塩としたものを 良い とするもの	・・・ 2 名
塩化カリウム使用のものを 良い とするもの	・・・ 0 名
塩化カリウム使用のもの以外は同じとするもの	
（塩化カリウム使用のものが劣る）	・・・ 3 名

ほか、国内ではデザート寒天（保水）（49）、冷凍ゆでうどん（冷凍障害防止）（49）、生ハム（食塩代替）（49）（50）などへの使用について、海外でターキーハム（保湿、調味、静菌；米国）、ソーセージ（保湿、調味；ドイツ）、豆腐ソーセージ（酸度調整）などへの使用例がある（51）。

2) 食品中での安定性

乳酸カリウムは解離性が良好で、カリウムは水溶液のみならず食品（例えば生うどん）中でもほぼ完全に乳酸イオン（アニオン）とカリウムイオン（カチオン）に解離している（52）。食品中の乳酸イオンは乳酸水溶液と同様、食品中高濃度に含まれて加熱された場合、脱水縮合反応を起こす可能性があるが、本品の食品中の使用濃度は通常 0.5-2.0% でありかような可能性は少ないと考えられる。

3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

乳酸カリウムは食品中の糖質、蛋白質、油脂、ビタミン、ミネラル類成分と、通常食品が調理、加工、保存される条件下で特段の反応、相互作用はないものと考えられる。

5. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

1) まとめ

乳酸カリウムは弱酸と強塩基との塩で、胃液の塩酸により容易に乳酸を生成する。従って、乳酸あるいはその他の塩と同一の取り扱いが可能である。

天然に存在する乳酸の多くは L-(+) (L-乳酸) であるが、D-(-) 乳酸 (D-乳酸) の存在も知られている。タコ、イカ等の動物類 (36)、タマネギ (36)、リンゴ、トマト、ビール、ワイン、アヘン、麦角、ジキタリス及びその他の植物中、特に発芽時期に多く存在する (33)。ある種の微生物は代謝生成物として L-あるいは D-乳酸を生ずる。例えば、ヨーグルトは 0.7-1.2% の乳酸を含むが、各異性体比は培養条件により異なる (29)。

哺乳類は L-乳酸及び D-乳酸両方の異性体を代謝分解することが可能であるが (12) (ヒト：D-乳酸の代謝速度は L-乳酸に比べ 1/4-1/5 程度)、体内での生成は、主として L-乳酸で、D-乳酸は少ない。

3 ヶ月以下の乳児は乳酸の代謝能が低く、特に D-乳酸を代謝できない (4)。

日本人の乳酸摂取量は 1 人 1 日当り、幼児 1.5g、学童 2.0g、青年 2.2g、成人及び高齢者 2.6g である (13)。

ヒトの血清中の L-乳酸濃度は 1-2mmol/L である。一方、D-乳酸はメチルグリオキサール経路により生成し、その濃度は通常 nmol レベルである (22)。

血液中に L-乳酸が 5mmol/L 以上の濃度で現れる L-乳酸アシドーシスは比較的良く観察される病態であるが、D-乳酸が高濃度に現れる D-乳酸アシドーシス (3 mmol/L) は稀であり (22)、健康なヒトにおいて食品に含まれる D-乳酸摂取による D-乳酸アシドーシスに関する報告例はない (32)。

L-乳酸の D-乳酸への変化、あるいは逆の現象はラセミ化として知られている。この原因として、ある種の微生物では L-乳酸デヒドロゲナーゼあるいは D-乳酸デヒドロゲナーゼのいずれか、あるいは両方の酵素を有していることにもよるが、D、L 相互の変換を行う酵素、即ち、乳酸ラセマーゼによることもある (34) (35)。また培養により生産された高い光学活性を有する乳酸でも精製時の条件（温度、金属）によりラセミ化が促進される場合がある (33)。しかし、哺乳類でラセミ化が起きたという報告はない。

2) 個別データ

(1) 動物による代謝

① ヒト以外の動物

a) ラット

24 時間絶食したラットに L-、D-乳酸あるいは DL-乳酸 (1700mg/kg) を強制胃内投与した。D- 及び L-異性体は腸から同一の速度で吸収された。L-乳酸を投与された群は肝グリコーゲンが最大の蓄積を示し、3 時間後には吸収された L-乳酸の 40-95% が肝グリコーゲンに変換され

た。L-乳酸の投与により、L-乳酸の尿中への排泄はみられなかった。一方、D-乳酸は最も高い濃度の血中乳酸濃度を示し、吸収された 30%は尿中に排泄されたが、肝グリコーゲンは殆ど生成されなかった。D-乳酸の生体利用速度はL-乳酸の 1/4 と計算された (12) (18) (22)。

6 匹の雄及び雌ラットに DL-乳酸ナトリウムを強制経口投与後 (215mg/ kg 体重)、1、2、3 及び 4 時間後に小腸からの吸収量を測定した。その結果、吸収速度は時間と共に減少し、吸収量は投与量のそれぞれ、25.8、43.5、61.8 及び 75.5%で、小腸中に残留している乳酸量に概ね一致した (11)。

250-300g のラット (5 匹) に DL-乳酸、5%を含む配合飼料を与えたところ、投与量の僅か 1-2% の D-乳酸が 24 時間尿中に回収されたのみであった。更に、24 時間断食ラット (12 匹) に ^{14}C (U)-D-乳酸を腹腔内投与 (247mg/kg 体重) し、D-乳酸の酸化及び排泄を、呼気中の $^{14}\text{C}\text{O}_2$ 測定により調べた。D-乳酸は容易に酸化され 6 時間以内に 92%が回収され、その内訳は呼気中に 82%、尿中に D-乳酸として 4.7%、尿中の代謝物として 5.5%であった (18)。

5 匹 2 群のラットに DL-乳酸、390 mg/200g 体重 (実験群、 ^{14}C (U)-L-乳酸及び ^{14}C (U)-D-乳酸の等活性量を添加) を強制経口投与した (通常ラット胃中に観測される量の 30 倍)。コントロール群には標識乳酸 (実験群と同量の ^{14}C (U)-L-乳酸及び ^{14}C (U)-D-乳酸の等活性混合物) のみを水と共に投与した。実験群では著しい血中 pH の低下 ($\Delta\text{-pH}=0.14$) 及び血中乳酸値の上昇 (2 倍) が観測されたが、投与 24 時間後には観察されなかった。 CO_2 への分解は実験群で 42%、コントロール群で 61%であった。このことは、乳酸の投与量が増加するとエネルギーへの変換率は低下し、呼気中に排出される CO_2 の絶対量は増加するものの、対投与量比では減少することを示している。乳酸の大部分はエネルギーとして使用され、過剰の乳酸は CO_2 以外に蛋白、脂質に変換された。その蛋白質、脂質への変換はコントロール群に比べ実験群において蛋白 (2.8 倍)、脂質 (4.9 倍) と増加した (14)。

b) 反芻動物

反芻動物にデンプン、糖といった消化しやすい飼料を与えると第一胃の乳酸濃度が上昇し、80 mmol/L にも達する。この結果第一胃のアシドーシスが起これ、胃の pH は 6.6 から 5.5-5.0 に減少し、胃の粘膜上皮の壊死を起こす。また乳酸は第一胃を通して吸収される。

D-乳酸は L-乳酸よりも緩やかに代謝され、主として未変化の D-乳酸として尿中に排泄される (23)。

② ヒト

a) 成人

1-3000 mg の乳酸をヒト被験者へ経口投与すると、20-30%が 14 時間で尿中に排泄された (4)。

ヒトへ DL-乳酸 (3.0 mmol/kg) を非経口的に投与するとピルビン酸、アラニン、3-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸が増加する (22)。また、D-乳酸は成人において 1.5-1.6 mmol/kg/h の速度で代謝される (24)。

10 人の被験者に 1.0–1.3 mmol/kg/h の DL-乳酸ナトリウムを静注 (kg/h) すると 90% が代謝され、10% が尿中に排泄されるが、投与量を増加すると (3.0–4.6 mmol/kg/h) 代謝量は～75% に減少した (22)。健康なヒトへの D-乳酸塩の経口投与 (6.4 mmol/kg) による血中の D-乳酸の半減期は 21 分であったが、投与量を倍にすると 40 分に増加し、代謝の飽和を示した。24 時間尿中には 2% の D-乳酸が排泄されたのみであった (22)。

ヨーグルト摂取後の D-乳酸アシドーシスの危険性について 7 人の健康な被験者について調べた。ヨーグルト中 1.06 mmol/kg 体重の D-乳酸を投与後、60 分以内に血漿中の D-乳酸濃度は 0.07 ± 0.020 から 0.200 ± 0.010 mmol/L に増加した。ヨーグルトとして摂取した場合は水溶液として投与した場合に比べ、AUC ((血清濃度–時間) 曲線下面積) は同じであったがピーク濃度は半分であった。水溶液として乳酸を与えた場合に明らかであった代謝アシドーシスの兆候はヨーグルトとして D-乳酸を与えた場合には起きなかった (25)。

b) 乳幼児

乳酸の最大負荷量を決定する実験はこれまで行われていないが、生後 3 ヶ月位までは DL-及び D-乳酸を利用できないという幾つかの知見がある (4) (28)。その例として、食事中 0.35% の DL-乳酸を生後 10–20 日の健康な乳児に投与した。生理的乳酸の 3 倍量の L-乳酸、12 倍量の D-乳酸の尿中排泄が観察され、食事から乳酸を除くと、尿中に排泄される乳酸の濃度は正常に戻った (4)。

(2) 生体における L-乳酸の代謝とその役割

筋肉の収縮時における生化学的変化として、嫌気的条件下、ミトコンドリア以外ではグルコースはピルビン酸と L-乳酸とに分解される (解糖)。これに酸素を供給すると L-乳酸は生成せず、酸素を利用できる組織はピルビン酸を酸化してアセチル CoA に変換する。即ち、筋肉の収縮が好氣的条件下で行われると乳酸は蓄積せず、ピルビン酸は TCA サイクルを経て CO_2 と H_2O にまで酸化される。一方、無酸素供給条件下に機能を果たす組織、即ち、骨格筋、赤血球、脳、消化管、腎髄質、及び皮膚は正常な状態でエネルギーの殆どを解糖から得、生成したピルビン酸は補酵素 NADH 共存下乳酸デヒドロゲナーゼ (LADH) により、L-乳酸に還元される。また、肝臓、腎臓及び心臓は、通常、L-乳酸からピルビン酸を生成するが、酸素欠乏状態では L-乳酸が最終生成物となる。一方赤血球では、ピルビン酸の好氣的酸化を行うミトコンドリアは存在しないため、好氣的条件下においても解糖の際、L-乳酸を生成する。このようにして生成した L-乳酸は組織、血液及び尿中に現れる。組織及び血中に生じた L-乳酸は肝臓に運ばれ、糖新生経路を経てグリコーゲンとなり貯蔵されるか、グルコースに再生され、血液循環により再び各組織に運ばれる (Cori 回路あるいは乳酸回路と呼ばれる) (12)。

(3) 生体における D-乳酸の出現とその生理的意義

健康な成人では通常、D-乳酸は血中に 11–70 nmol/L の濃度で存在し、少量 ($0.1 \mu\text{mol/h}$) が尿中に見出される。1 時間当たりの尿中排泄量は 1 才頃に最も高く、4 歳頃までに減少する (22)。

血漿中乳酸濃度は運動、食事によっても 2-3 倍増加する (24)。

生体内に出現する D-乳酸の由来を大きく分けると①マイナーな代謝経路であるメチルグリオキサル経路による内因性の生産 (22) (24) (31)、②D-乳酸の摂取 (ヨーグルト、DL-乳酸含有溶液の医療上服用/腹膜透析、乳酸リンゲル溶液)、③腸管中のバクテリアによる生産、が挙げられる (24)。

最近の研究によれば、哺乳類の D-乳酸の代謝能は比較的高く、ヒト及びマウスの D-乳酸デヒドロゲナーゼの存在が推定されている (22)。また、子牛及びラット組織は *in vitro* の系で D-乳酸を利用できることが判明した (22)。いずれにしても、最近の大部分のデータはヒトが D-乳酸を効率的に代謝できることを示している (30)。

6. 安全性

乳酸カリウムそのものを用いた毒性試験のデータを確認することはできず、乳酸あるいは乳酸塩(ナトリウム、カルシウム)の毒性試験が報告されているのみである。報告されているこれらの全試験は、現状のガイドラインに基づき実施されたものではなかった。L-乳酸は本来哺乳類の生体内で解糖時に産生される中間代謝物である(4)。摂取された乳酸塩類は胃液の塩酸により速やかに乳酸を生成することから、乳酸と同一の取り扱いが可能であると考えられる(5. 体内動態の項参照)。したがって、乳酸および乳酸塩類の単回および反復投与毒性試験のデータを基に乳酸カリウムの毒性を推察することは可能であると判断し、以下にこれらの毒性試験データを記載する。

1) 単回投与毒性試験

乳酸カリウムの単回投与毒性試験のデータを確認することはできなかったが、乳酸および乳酸塩類の経口投与による単回投与試験がラット、マウスおよびモルモット(いずれも系統・性別不明)で報告されており、そのLD₅₀値を以下の表に記した(4)(14)。

投与経路	動物種	LD ₅₀	註	報告年・引用文献
強制経口	ラット	3730mg/kg	乳酸	1965 年 (4)
	ラット	3750mg/kg	乳酸	(14)
	マウス	4875mg/kg		1945 年 (4)
	モルモット	1810mg/kg		1941 年 (4)

単回投与毒性試験に準じた試験として、1 群 5 例の F344 雄ラットに DL-乳酸を 6500、3250、650 および 0mg/kg 強制経口投与し 8 日間観察した試験が実施されており、6500mg/kg 群で 1 匹、3250mg/kg 群で 2 匹が死亡した(14)。

2) 反復投与毒性試験

乳酸カリウムの反復投与毒性試験のデータを確認することはできなかったが、乳酸ナトリウムの約 2 週間反復投与がラットで、乳酸の 2.5 ヶ月反復投与がイヌで、乳酸カルシウムの亜慢性毒性投与がラットで実施されている(4)(15)。

1 群 2 匹のラット(系統・性別・例数不明)に乳酸ナトリウムを 1000、2000mg/kg 投与(投与経路不明)したが、乳酸の蓄積は認められなかった(1930 年)(4)。2 頭のイヌ(系統・性別不明)に 600～1600mg/kg の乳酸を 2.5 ヶ月間強制経口投与したが、異常は認められなかった(1910 年)(4)。

1989 年に乳酸カルシウムに関連する反復投与試験がラットを用いて実施されている(15)。同試験ではまず 6 週齢の雌雄の F344 ラット(1 群 5 匹)に乳酸カルシウムを 0、0.3、0.6、1.25、

2.5 および 5%の濃度で 13 週間飲水投与による反復投与毒性試験が行われた。1.25%以上の群の雄で軽度な体重増加抑制、2.5%以上の雌及び 5%群の雄で摂水量減少、血液生化学的検査では、0.6%以上の群で血中尿素窒素(BUN)、1.25%以上の群でクレアチニンおよびグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)の軽度な増加など肝臓および腎臓への影響を示す項目が増加したが、肝臓および腎臓の病理組織学的検査では投与に関連する所見は認められなかった。投与に関連した所見は 5%群の雌雄各 2 例で幽門部上皮の萎縮、雄 1 例で幽門部壊死、雄 2 例で糜爛として観察された。また乳酸カルシウム全群に血液生化学的検査で乳酸脱水素酵素(LDH)の増加傾向あるいは増加が観察された。

続いて明らかな毒性を検索するためにさらに高用量での試験が行われている(15)。6 週齢の雌雄 F344 ラット(1 群 10 匹)に乳酸カルシウム 20 週間 5、10、20、30%を混餌投与する反復投与毒性試験が行われた。20%以上の雄および 30%群の雌で有意な体重増加抑制が認められ、尿検査では 20%以上の群で尿量の増加が認められ、尿中カルシウムが全投与群の雌雄で用量相関性の増加を示した。しかし血液生化学的検査では投与に関連した変化はなく、病理組織学的検査においても全投与群雌雄で腎尿細管上皮のカルシウム沈着が用量に依存して減少した以外、投与に関連した変化は認められなかった。

さらに基礎飼料(B 配合粉末飼料、オリエンタル酵母から CRF-1、オリエンタル酵母に変更)を替えた場合、この腎尿細管のカルシウム沈着は認められなくなったことから、腎尿細管のカルシウム沈着減少は乳酸カルシウム投与に関連した変化ではなく、基礎飼料の組成が関与した変化であると考えられた(15)。

長期投与毒性試験として 6 週齢雌雄の F344(1 群 50 匹)ラットに乳酸カルシウムを 0、2.5 および 5%の濃度で 24 ヶ月飲水投与しその後 2 ヶ月蒸留水を投与する試験が実施されている(17)。2.5%以上の群の雌雄で体重増加抑制が認められ、雌の 5%群では軽度な生存率の低下が認められた。血液・血液生化学的検査には投与に関連した変化は認められなかった。5%群の雌において軽度ながら腎臓重量が増加し、病理組織学的検査において腎臓乳頭部カルシウム沈着が増加した。

これらの結果より、毒性が観察された最も低い投与量およびその変化は、乳酸カルシウムのラット 13 週間および 24 ヶ月反復投与毒性試験で観察された 2.5%群の体重増加抑制であった。

3) 変異原性

(1) まとめ

乳酸カリウム(Potassium lactate)については極めて限られた変異原性試験が実施されているにすぎない。そのため、類縁化合物の乳酸(Lactic acid)、乳酸ナトリウム(Sodium lactate)および 乳酸カルシウム(Calcium lactate)についての変異原性試験成績を合わせて記載し、それらを含めて総合的に乳酸カリウムの変異原性について評価を行った。

乳酸カリウムは枯草菌(*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-)および野性株 H17 (Rec+)を用いた Rec-assay で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (39)。乳酸カリウムは

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (39) (40)。

乳酸は *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (37) (41) (42)。また、*Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用いた試験において S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (46)。乳酸はチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (37) (40) (42)。

乳酸ナトリウム (50%水溶液) は *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100 および TA2637 を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (38) (42)。また、*Salmonella typhimurium* TA94, TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (41)。乳酸ナトリウム (50%水溶液) はチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験で、S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている (38) (40) (42)。

乳酸カルシウムは、*Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試験で、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (43)。また、*Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用いた試験において S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (46)。

乳酸カリウムについては枯草菌を用いた Rec-assay およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞株を用いた染色体異常試験で陰性の結果が得られているにすぎない。しかし、類縁化合物である乳酸、乳酸ナトリウムおよび乳酸カルシウムについては *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験においていずれも陰性の結果が報告されている。また、乳酸および乳酸カルシウムについては *Saccharomyces cerevisiae* を用いた試験においても S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。さらに、乳酸および乳酸ナトリウムについてはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験においていずれも陰性の結果が報告されている。

以上の結果、得られた情報は限られているものの、乳酸カリウムについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

(2) 個別データ

①乳酸カリウム(Potassium lactate)

乳酸カリウムについて枯草菌(*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-)および野性株 H17 (Rec+) 胞子を用いるプレート拡散法に準じて Rec-assay が行われている。ラット肝由来の S9 mix の存在下および非存在下で、被験物質を水に溶解し 20 mg/disk までの用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (39)。

乳酸カリウムについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体

異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、750, 1, 500, 3, 000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (39) (40)。

②乳酸(Lactic acid)

乳酸についての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、200~10,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (37) (41) (42)。

乳酸についての *Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用いた変異原性試験では、ラット、マウスおよびサル肝由来 S9 mix の存在下および非存在下で 0.18% までの用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (46)。

乳酸についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、250, 500, 1, 000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (37) (40) (42)。

③乳酸ナトリウム(Sodium lactate)

乳酸ナトリウム (50%水溶液) についての *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100 および TA2637 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、最高用量 100,000 µg/plate までの 6 用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (38) (42)。

乳酸ナトリウム (50%水溶液) についての *Salmonella typhimurium* TA94, TA98 および TA100 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、5,000~50,000 µg/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (41)。

乳酸ナトリウム (50%水溶液) についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、500, 1, 000, 2, 000 µg/ml の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (38) (40) (42)。

④乳酸カルシウム(Calcium lactate)

乳酸カルシウムについての *Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、最高用量 10,000 µg/plate までの 5 用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (43)。

乳酸カルシウムについての *Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用いた変異原性試験では、ラット、マウスおよびサル肝由来 S9 mix の存在下および非存在下で 0.625% までの用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (46)。

4) 発がん性

乳酸カリウムの発がん性について記載した研究論文あるいは報告書は見出しえなかった。また、乳酸カリウムの関連物質として乳酸あるいはその塩類(ナトリウム、カルシウム、鉄)の発がん性についての報告としては、Maekawa らの乳酸カルシウムに関する報告(1991年)(17)、Imai らの乳酸鉄の報告(60)が確認された。

本報告書の5. 乳酸カリウムの体内動態に記載されているように、乳酸塩類(カリウム、カルシウム、ナトリウム)は、経口摂取されると胃液の塩酸により容易に乳酸が生成されるので、乳酸と同一の取り扱いが可能であり、従ってまた乳酸カルシウムの発がん性試験の知見は、乳酸カリウムの発がん性を代替することができると判断される。そこで、Maekawa らの報告について以下に記載し、乳酸カリウムの発がん性の資料に供したい。

Maekawa らは、Fischer(F344、SPF)5週齢ラットの1群雌雄各50匹を用いて、乳酸カルシウムを0(対照群)、2.5あるいは5.0%の濃度で蒸留水に溶解したものを飲水として104週間自由摂取させた後、回復期間としてさらに9週間蒸留水を投与し、113週ですべての生存ラットを剖検し、全身諸臓器について肉眼的ならびに組織学的に非腫瘍ならびに腫瘍性病変につき検索している。その結果、雌の5.0%群で若干高い死亡率が見られはしたが、いずれも対照群との間に有意差は認められていない。認められたすべての発生腫瘍が組織型を含めて記録されており、良性腫瘍を含む各群の腫瘍発生率は雄ではすべての群で100%、雌では対照群、2.5%群、5.0%群それぞれに80.0、86.0、80.0%の動物に腫瘍が認められている。しかし、腫瘍の発生率に群間の有意差は認められていない。発生腫瘍の臓器分布は対照群を含めて多岐にわたり、かつ、発生率は低かった。しかも、これらの腫瘍は組織学的に見てF344ラットに既知の自然発生腫瘍の分布と類似し、また実験群において対照群と比較して特定の腫瘍の発生率の有意の増加を認めることも無かったし、発生率の増大傾向分析も陰性の結果を得たと述べている(17)。

Imai らは1群雌雄各50匹のF344ラットに乳酸鉄を0、1および2%の濃度で2年間混餌投与した結果、雄では1および2%群、また、雌では2%群で体重が低値を示したが、生存率においては雌雄とも群間に差は認められなかった。病理組織学的検査では、2%群の雄で膵腺房細胞の限局性過形成、また、2%の雌では子宮内膜腺の過形成が対照群に比べ有意に増加したが、被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は雌雄ともに認められなかった(60)。

乳酸カルシウムはAmes test が陰性であり、当該物質である乳酸カリウムも前項に記載のごとく変異原性は陰性であることを総合的に考慮すれば、乳酸カリウムには発がん性がないと判断される。

5) 生殖発生毒性試験

乳酸および乳酸塩類の繁殖性、催奇形性などに関する試験のデータを確認することはできなかった。

6) 一般薬理試験

乳酸カルシウム 10g を 250ml の水と共に 3 名の健常男子に投与したところ、激しい腹痛、嘔吐、下痢を引き起こしたが、5g にするとそのような症状は現れなかった (20)。

0.64, 1.06 mmol/kg 体重の D-乳酸がヨーグルトに入れられて摂取させられたとき、何ら副作用は認められなかった(25)。また、ラットに大量の乳酸 (390mg/200g 体重) を与えた実験から、健常人では何ら毒性があらわれないであろうとする文献も出されている(14)。

乳酸は抗ウイルス薬アマンタジンの腎排泄を抑制することがラットで示されているので、特にアマンタジンの腎クリアランスが低い女性患者では、乳酸レベルが上昇する恐れのある場合のアマンタジン投与量は減量するべきであるとの報告が出されている(16)。

7) ヒトについての知見

1 名の成人に乳酸 1-3000mg を経口投与したところ、14 時間以内に投与量の 20-30% が尿中に排泄されたというデータがある (4)。

出産予定日に生まれた 40 人の新生児に 0.4% の DL-乳酸を含んだ粉ミルクを与えたが生後 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 (4)。一方、生後 3 ヶ月までの健康な乳児に 0.4% から 0.5% の DL-乳酸を添加して酸性にしたミルクを 10 日間飲ませた所、尿の pH の減少、成長速度の低下、食欲減退がみられたとの報告がある。酸性ミルクを通常のミルクに変更すると病状は速かに回復したと記載されている (4)。

生後 10 日から 12 日に DL-乳酸を 0.35% の濃度で添加したミルクを健康乳児に飲ませた。L-乳酸の尿中排泄量が通常量の 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。乳児には乳酸に耐容できない例が多く、乳酸を与えると下痢、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 (4)。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (JECFA) における評価

JECFA は 1973 年の 17 回会議および 1974 年の 18 回会議において、乳酸が食品中の常在成分であり、ヒトにおける生理的な中間代謝物であることから、乳酸ナトリウム、乳酸カリウムおよび乳酸カルシウムについて摂取量限界を設ける必要はない (ADI not specified, ADI を制限しない) と評価している。しかし、新生児では D(−)−乳酸の代謝が困難であるとの知見があることから、生後 3 ヶ月未満の乳児の食品には D(−)体あるいはラセミ体を用いるべきではないとの見解を示し、更に乳幼児での D(−)体の代謝研究が必要と述べている (2) (3)。

2) 米国 FDA における評価

米国において乳酸カリウムは GRAS 物質に登録され、GMP 規定に従うという条件で、風味強化剤等として摂取量上限を設定することなしに使用できる (6)。しかし、FDA は 1974 年度の JECFA での評価に準じて、乳児食、乳児用粉ミルクへの乳酸カリウムの使用を認めていない (6) (29)。一方 FDA は乳児が D(−)−乳酸あるいは DL-乳酸を摂取すると代謝性アシドーシスと成長抑制を伴うという知見は十分な証拠はないとの見解も示している (20)。

3) 欧州連合 (EU) における評価

EU においては、乳酸ナトリウム、カリウム、カルシウムは食品添加物として食品に使用することは認められているが、乳幼児食品 (infant formulae 及び follow-on formulae) のミネラル強化や離乳食の pH 調整剤として L(+)体のみの使用を認めている (8) (9)。

8. 検討委員会における安全性評価と ADI の試算

検討委員会は乳酸カリウムが、乳酸ナトリウム、乳酸カルシウムと同様に胃液内で容易に乳酸を生成することから、乳酸カリウムの乳酸部分による生体影響は乳酸と同様に扱うという立場で安全性を評価した。

乳酸は生理的な中間代謝物であり、食品中には通常含まれる成分であることから特異的な有害影響は示さないと推定されるが、入手しえた毒性試験データからも、乳酸、乳酸カリウム、乳酸ナトリウム、乳酸カルシウムの単回投与および反復投与による毒性は極めて低く、変異原性も陰性と判断される。

以上の観点から、検討委員会は JECFA での見解に準じて、乳酸カリウムについては食品添加物としての使用基準に従うという条件で、摂取量の上限を設定しない (ADI not specified) との評価が適切と判断した。

なお、新生児では乳酸、特に D(−)体の代謝能が極めて低いとの知見に基づいて、検討委員会としては乳児食、乳児用粉ミルクへの D(−)体およびラセミ体の使用は不適切と判断した。

9. 乳酸カリウムの使用基準（案）

乳酸カリウムは JECFA による乳酸及びその塩類のグループ評価で「ADI：特定しない」とされ、米国においては一般に安全な物質（GRAS 物質）として登録されており、GMP 管理のもとで広く食品への使用が認められ、欧米諸国においても一般食品に必要な量の範囲内で使用が認められている。

本物質は食品中（ヨーグルト等）に存在する乳酸の塩であって安全性が高いこと、また、わが国においては既に使用が認められている乳酸、乳酸ナトリウム等には特段の使用基準は設定されていない。

以上のことから、乳酸カリウムについても添加物として適正に使用される限り、使用基準を設ける必要性はないと判断される。

なお、前項 8. において、検討委員会として乳児食、乳児用粉ミルクへの D(-) 体およびラセミ体の使用は不適切と判断したが、現在、国内乳児用食品業界の自主規格では、乳酸及びその塩類は乳児用食品に使用できる食品添加物リストに含めていないことから（54）、本物質についても乳児用食品に使用される可能性は少ないと考えられる。

以上

(別紙)

○ 一日摂取量の推定について

乳酸及びその塩類の一日摂取量調査結果

マーケットバスケット方式による食品添加物の摂取量調査報告から：
(天然食品由来の乳酸を含む摂取量)

(1) 1998 - 1999 調査 (57)

加工食品由来：	649 mg/人
未加工食品由来：	527 mg/人
合 計	1176 mg/人

(2) 2000 年齢層別調査 (58)

1 - 6 才 (15.9kg-bw)	1506 mg/人
7 - 14 才 (37.1kg-bw)	2049 mg/人
15 - 19 才 (56.3kg-bw)	2229 mg/人
20 - 64 才 (58.7kg-bw)	2593 mg/人
65 才以上 (53.2kg-bw)	2605 mg/人

生産流通調査方式による食品添加物の摂取量調査報告から (59)
(食品添加物として出荷され、人に摂取された量 (査定量))

2001 年調査 (平成 16 年度厚生労働科学研究報告)

乳酸	69.1 mg/人
乳酸カルシウム	41.5 mg/人
乳酸ナトリウム	16.4 mg/人
乳酸鉄	0 mg/人
塩類乳酸換算合計量	50.1 mg/人
乳酸換算総量	119.2 mg/人

乳酸カリウムの一日本摂取量推定の考え方 (案)

用途が乳酸ナトリウムと似ていることから、乳酸ナトリウムの現在の摂取量の乳酸カリウム換算値、約 19 mg/人 ($16.4 \times 112.06/128.17 = 18.75$) を最大一日本摂取量と推定する。

参考文献

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Summary of Evaluations Performed by the JECFA , Potassium Lactate	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1706.htm
2	Seventeenth Report of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications (抜粋)	WHO Technical Report Series No.539, pp.23, 37-38, 1973
3	Eighteenth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Technical Report Series No.557, pp.25, 35, 1974
4	JECFA	Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents	WHO Food Additives Series No.5 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jcmmono/v05je86.htm
5	18th JECFA (1974)	Potassium Lactate (Solution)	Published in NMRS 54B (1975) and in FNP 52 (1992) http://apps3.fao.org/jecfa/additive_specs/docs/0/additive-0337.htm
6	Food and Drug Administrations, HHS	§ 184.1061 Lactic Acid, § 184.1207 Calcium Lactate, § 184.1311 Ferrous Lactate, § 184.1639 Potassium Lactate, § 184.1768 Sodium Lactate	21CFR Ch.1 , pp.489, 506, 507, 521, 556, 566 (4-1-07 Edition)
7	Institute of Medicine of the National Academies	Potassium Lactate Solution	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.364-366, 2004
8	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 (抜粋)	Consleg: 1995L0002-29/01/2004 pp.1-9, 13-18, 50-52
9	The Commission of the European Communities	Commission Directive of 14 May 1991 on Infant Formulae and Follow-on Formulae	Consleg: 1991L0321-01/05/2004 (91/321/EEC)
10	Codex Alimentarius Commission, Joint FAO/WHO Food Standards Programme	Distribution of the Report of the 26th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses (抜粋)	Report of the 26th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses 1-5 Nov. 2004 (Alinorm 05/28/26)
11	Cori,G.T.	Studies on Intestinal Absorption “The Absorption of Lactic Acid”	The Journal of Biological Chemistry Vol.87, No.1, pp.13-18, 1930
12	Cori,C.F., Cori,G.T.	Glycogen Formation on the Liver from d- and l- Lactic Acid	The Journal of Biological Chemistry Vol.81, No.2, pp.389-403, 1929
13	厚生省	マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査〔食品添加物一日摂取量総点検調査報告書〕(抜粋)	食品添加物一日摂取量総点検調査報告書, 平成12年12月
14	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 Vol.27, pp.117-128, 1981
15	松島裕子, 小野寺博志, 永岡隆晴, 外館あさひ, 渋谷淳, 前川昭彦, 黒川雄二, 林裕造	乳酸カルシウムのF344ラットにおける亜慢性毒性試験	衛生試験所報告 第107号 pp.78-83, 1989
16	Bobby,B., Sitar,D.S.	The Effect of Lactate on Sex Differences in Rat Renal Tubular Energy-Dependent Transport of the Organic Cation Amantadine	Pharmacology Vol.62, No.3, pp.188-192, 2001
17	Maekawa,A., Matsushima,Y., Onodera,H., Shibutani,M., Yoshida,J., Kodama,Y., Kurokawa,Y., Hayashi,Y.	Long-Term Toxicity / Carcinogenicity Study of Calcium Lactate in F344 Rats	Food Chemical Toxicology Vol.29, No.9, pp.589-594, 1991
18	Giescke,D., Fabritius,A.	Oxidation and Excretion of D-Lactic Acid by Rats	Experientia 30/10, pp.1124-1125, 1974
19	National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266, Dec 89
20	LSRO/FASEB	Evaluation of the Health Aspects of Lactic Acid and Calcium Lactate as Food Ingredients	NTIS PB283713, 1978
21	化学大辞典編集委員会編	乳酸カルシウム	化学大辞典6 pp.810, 1993 共立出版
22	Ewaschuk,J.B., Naylor,J.M., Zello,G.A.	D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism	J Nutr Vol.135, pp.1619-1625, 2005
23	Møller,P.D., Diernæs,L., Sehested,J., Hyldgaard-Jensen,J., Skadhauge, E.	Absorption and Fate of L- and D-Lactic Acid in Ruminants	Comp Biochem Physiol Vol.118A, No.2, pp.387-388, 1997
24	Thornalley,P.J.	The Glyoxalase System in Health and Disease	Mol Aspects Med Vol.14, pp.287-371, 1993
25	de Vrese,M., Barth,C.A.	Postprandial Plasma D-lactate Concentrations After Yogurt Ingestion	Z Ernährungswiss, Vol.30, pp.131-137, 1991

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
26	Ninth Report of the JECFA	Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation : Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋)	WHO Technical Report Series No.339, pp.16-17, 19-20, 1966
27	Commission Directive 96/77/EC of Dec. 1996	Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJ L 339, 30.12.1996 pp.26, 41
28	Viorganica .com	Beneficial Effects Lactic Acid Bacteria	http://www.viorganica.com/kaka.html
29	DANONE	Lactic Acid Isomers	Danone World Newsletter 2 http://www.danonevitapole.com/extranet/vitapole/portail.nsf/ACCUEIL?OpenForm&Seq=1
30	Halperin,M.L., Kamel,K.S.	D-Lactic Acidosis : Turning Sugar into Acids in the Gastrointestinal Tract	Kidney Int, Vol.49, Jan. 1996
31	Marti,R., Varela,E., Segura,R.M., Alegre,J., Surinach,J.M., Pascual,C.	Determination of D-lactate by Enzymatic Methods in Biological Fluids : Study of Interferences	Clinical Chemistry, Vol.43:6, pp.1010-1015, 1997
32	Zhang,D.L., Jiang,Z.W., Jiang,J., Cao,B., Li,J.S.	D-lactic Acidosis Secondary to Short Bowel Syndrome	Postgrad Med J, Vol.79, pp.110-112, 2003
33		Improved Lactic Acid Processing ; Methods ; Arrangements ; and Products	http://www.wipo.int/cgi-pct/guest/getbykey5?KEY=01/38284.010531&ELEMENT_SET=DECL
34	Hino,T., Kuroda,S.	Presence of Lactate Dehydrogenase and Lactate Racemase in <i>Megasphaera elsdenii</i> Grown on Glucose or Lactate	Applied and Environmental Microbiology, Vol.59, No.1, pp.255-259, 1993
35	Goffin,P., Deghorain,M., Mainardi,J.L., Tytgat,I., Champomierverges,M.C., Kleerebezem,M., Hols,P.	Lactate Racemization as a Rescue Pathway for Supplying D-Lactate to the Cell Wall Biosynthesis Machinery in <i>Lactobacillus Plantarum</i>	J Bacteriol, Vol.187, No.19, 2005
36	Ohmori,S., Ohsaki,Y., Akagi,S., Kondoh,C., Kawase,M., Nagai,T.	D-Lactate Is Present in Much Larger Amount than L-Lactate in Cephalopods and Gastropods	Zoological Science, Vol.14, pp.429-434, 1997
37	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 Vol.5(6), pp.579-587, 1982
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)	トキシコロジーフォーラム Vol.6(6), pp.671-678, 1983
39	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)	トキシコロジーフォーラム Vol.11(6), pp.663-669, 1988
40	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, 1999
41	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, pp.334, 335, 498, Life-science Information Center, 1991
42	Ishidate,M., Jr.,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. Vol. 22, No. 8, pp.623-636, 1984
43	藤田博, 中野雅行, 佐々木美枝子	<i>Salmonella typhimurium</i> 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.) Vol.39, pp.343-350, 1988
44	東京都都民生活局	乳酸および乳酸ナトリウム液	食品添加物の安全性に関する文献調査(その2), pp. 190-198, 昭和55年3月
45	東京都生活文化局	乳酸カリウム/Potassium Lactate	食品添加物の安全性に関する文献調査(その11), pp. 85-86, 平成元年3月
46	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, Vol.45, No.97, pp.32324-32328, May 16, 1980
47	FDA (21 CFR § 182.1)	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFRCh.1 (4-1-03 Edition)
48		乳酸, 乳酸カルシウム, 乳酸ナトリウム	第7版 食品添加物公定書解説書 D1020-D1029, D1033-D1034, 1999 廣川書店
49	(株)武蔵野化学研究所, ピューラックジャパン(株)	乳酸カリウムの有用性に関する資料	乳酸カリウム, 食品添加物の指定に関する資料提供, 資料-2, 平成18年4月
50	旭化成工業(株)	生ハムの製造方法	特許出願公開 昭59-17940
51	(株)武蔵野化学研究所, ピューラックジャパン(株)	海外で乳酸カリウムが使用されている食品での表示例	乳酸カリウム, 食品添加物の指定に関する資料提供, 追加参考資料2-4, 平成18年4月
52	(株)武蔵野化学研究所, ピューラックジャパン(株)	乳酸カリウムの品質規格・試験法等に関する資料	乳酸カリウム, 食品添加物の指定に関する資料提供, 資料-1, 平成18年4月

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
53	日本食品衛生協会	乳酸及びその塩類	食 品 衛 生 検 査 指 針 食 品 添 加 物 編 , pp.317-321, 2003
54	ベビーフード協議会	ベビーフード自主規格	ベビーフード自主規格 第IV版, 平成17年3月
55	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK:Initial Surveillance	Food Surveillance Paper No.37, HMSO
56	EU Commission	Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
57	食品添加物研究会編	マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量	あなたが食べている食品添加物、食品添加物 一日摂取量の実態と傾向, 本編版, pp.34-37, 日本食品添加物協会, 平成13年
58	Ishiwata,H., Yamada,T., Yoshiike,N., Nishijima,M., Kawamoto,A., Uyama,Y.	Daily Intake of Food Additives in Japan in Five Age Groups Estimated by the Market Basket Method	Eur Food Res Technol.,vol. 215, pp.367-374, 2002
59	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17章 有機酸類(酸味料、調味料)	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) 平成17年3月31日
60	Imai,T., Yasuhara,K., Matsui,H., Maruyama,S., Fujimoto,N., Mitsumori,K., Hirose,M.	Iron Lactate Induction of Pancreatic and Endometrial Proliferative Lesions and a Lack of Increased Tumors in a 104-Week Carcinogenicity Study in F344 Rats	Food and Chemical Toxicology Vol.40, pp.1441-1448, 2002