



資料 2 - 1

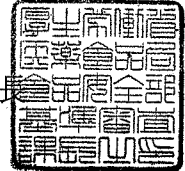
食安基発 0516 第 1 号

平成 24 年 5 月 16 日

内閣府

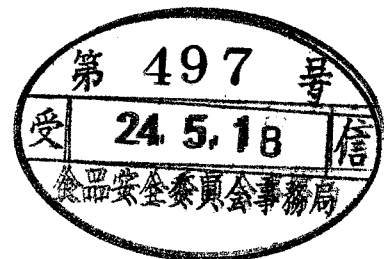
食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長



食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

平成 20 年 10 月 10 日付け府食第 1087 号により提出依頼のありました
乳酸カリウムの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり
提出いたします。



1 乳酸カリウム補足資料提出依頼に関する調査結果

2
3 平成 20 年 10 月 10 日内閣府食品安全委員会より依頼があった乳酸カリウムの健康影
4 響評価に係る補足資料の提出依頼(別添 1)について調査した結果を以下に報告します。

5 6 I 補足資料要求 1 について

7 乳酸鉄の発がん性試験で認められた膵腺房細胞及び子宮内膜における過形成、鉄
8 の沈着の写真を提出すること。過剰量の鉄イオンにより、同様の組織で過形成を生
9 じたとする知見がないか文献を調査すること。本試験で認められた過形成の発生頻
10 度を試験実施機関における背景データと比較すること。

11 以上の結果を踏まえ、認められた過形成が過剰量の鉄イオンの沈着によるものか、
12 または自然発生の範囲内の発生といえるかどうか考察すること。

13
14 (経緯)

15 2006 年 7 月に提出した「乳酸カリウムの指定に向けた検討のための報告書」の作成
16 時には「乳酸カリウム」の発がん性に関する動物試験成績を見出すことは出来なかつ
17 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と考えられることから、発
18 がん性試験が実施されている乳酸鉄の試験成績の乳酸を評価するうえでの参考として
19 記載した。

20 本試験では、雌雄の F344 ラットに 0 (対照群)、1 および 2% の濃度で乳酸鉄を 104
21 週間混餌投与した結果、病理組織学的検査ではいずれの臓器においても被験物質投与
22 に起因した腫瘍の発生は認められなかったが、2% 群の雄で膵腺房細胞の過形成 (50
23 匹中 13 匹)、一方、2% 群の雌では子宮内膜腺の過形成 (50 匹中 9 匹) が対照群に比べ
24 有意に増加している (報告書文献 60)。

25 食品安全委員会添加物専門調査会は「乳酸カリウム」の食品健康影響評価の審議 (第
26 59、62 回) において、「乳酸鉄」の発がん性試験成績を検討し、観察された膵腺房細胞
27 や子宮内膜腺の過形成、鉄の沈着写真の提出を求めるとともに、さらに本試験に関連
28 する上記知見を調査し、その結果に基づく考察を求めている。

29 これらの要求に従い調査した結果を基に、乳酸鉄の試験で観察された膵腺房細胞や
30 子宮内膜腺の過形成に関して下記の考察を加えた。

31
32 (調査結果)

33 1. 乳酸鉄の発がん性試験で認められた膵腺房細胞及び子宮内膜における過形成、鉄
34 の沈着の写真を提出すること

35
36 膵臓ならびに子宮内膜の過形成の組織写真 (Fig. 1、Fig. 2) を主管の研究機関 (国
37 立医薬品食品衛生研究所: 以下、「国立衛研」という) より入手したので提出する。

38 この組織写真は、乳酸鉄の発がん性試験を実施した国立衛研病理部が保管していた

1 パラフィンブロックから連続切片を作成し、H-E 染色ならびに鉄の沈着を確認するため
2 にベルリン青染色を施したものである。

3 膵腺房細胞が過形成を示した病変内にはベルリン青染色に青く染まった鉄の沈着は
4 ほとんど認められず、むしろ過形成部周囲の非病変組織の間質に青く染まった鉄の沈
5 着がわずかにみられた (Fig. 1)。一方、子宮内膜腺が過形成を示した子宮内膜の間質
6 において、H-E 染色で黄褐色、ベルリン青染色で青く染まった鉄の沈着が顕著にみられ
7 た (Fig. 2)。

9 2. 過剰量の鉄イオンにより、同様の組織で過形成を生じたとする知見がないか文献 10 を調査すること

11 過剰量の鉄剤の長期投与に関しては雌雄の F344 ラット (各群 50 匹) に塩化第二鉄
12 を 0 (対照群)、0.25%、0.5% の濃度で飲料水に溶解し 2 年間自由に摂取させた試験成
13 績が報告されているが、被験物質投与に関連して腫瘍あるいは過形成が誘発されたと
14 の記載は認められていない (補足文献 1)。その他、文献を調査したが、過剰量の鉄イ
15 オンにより、膵臓あるいは子宮で過形成が増加したとする報告を見出すことは出来な
16 かった。

18 3. 本試験で認められた過形成の発生頻度を、試験実施機関における背景データと比 19 較すること

20 国立衛研病理部が本試験と同時期に実施した F344 ラットを用いた 2 年間の発がん性
21 試験で、1996 年から 2009 年までの間に学術雑誌に掲載された 11 論文について、対照
22 群の膵臓ならびに子宮内膜における過形成の発生頻度を調査した。その結果、腫瘍に
23 関しては発生部位、組織診断や発生頻度が詳細に記載されており、また、過形成に関
24 しても被験物質投与に起因して有意に増加したものについてはその発生部位、組織診
25 断ならびに発生頻度が対照群も含め詳細に記載されていた。しかし統計学的に有意で
26 はなく、また、対照群でも一般的に観察され、自然発生と考えられるものについては、
27 その詳細な発生頻度は記載されていなかった。一方、対照群も含め自然発生と考えら
28 れる病変が高頻度に認められた場合には、その旨記載されているが、膵腺房細胞や子
29 宮内膜腺の過形成が高頻度に観察されたとの記載は認められなかった。但し、一試験
30 の対照群で、自然発生と考えられる子宮内膜ののう胞状過形成が 48 匹中 18 匹と高頻
31 度に認められた (背景データ資料一覧)。

33 4. 以上の結果を踏まえ、認められた過形成が過剰量の鉄イオンの沈着によるものか、 34 または自然発生の範囲内の発生といえるかどうか考察すること

35 雌雄の F344 ラットに 0 (対照群)、1 および 2% の濃度で乳酸鉄を 104 週間混餌投与
36 した結果、雌雄各群 50 匹について実施した組織学的検査では多くの臓器/組織に鉄の
37 沈着が認められたが、被験物質投与に起因した腫瘍の誘発はいずれの臓器においても
38 認められなかった。しかし、雄で膵腺房細胞の過形成が対照群で 4 例、1% 群で 6 例、

2 %群で 13 例、一方、雌では子宮内膜腺の過形成が対照群で 2 例、1 %群で 1 例、2 %群で 9 例観察された。過形成は雌雄とも 1%群では対照群と同様の発生頻度であったが、2 %群では対照群に比べ有意に増加しており、被験物質の投与量に関連して増加したことが推察された（報告書文献 60）。また、乳酸鉄を 2 %の濃度で 26 週間混餌投与した試験において雌雄とも肝臓ならびに腎臓、さらには、雌の血清で過酸化脂質が対照群に比べ有意に増加していたことから（補足文献 20）、2%群において増加したこれらの過形成の誘発には、多量の鉄の沈着による酸化的ストレスの関与も考えられた。

鉄剤の過剰投与に関する影響としては、雌雄の F344 ラット（各群 50 匹）に塩化第二鉄を 0（対照群）、0.25%、0.5%の濃度で飲料水に溶解し 2 年間自由に摂取させた試験が実施されており、被験物質投与による腫瘍や過形成の増加は認められず、本試験条件下では塩化第二鉄は発がん性を示さないと結論しているが（補足文献 1）、本試験での被験物質投与濃度は高用量でも「0.5%」と乳酸鉄で病変が観察されていない低用量（1%）群よりも低い濃度で投与されており、比較の対照にはならないと考える。

自然発生の範囲内か否かに関しては、国立衛研 病理部で実施した F344 ラットを用いた発がん性試験成績を調査したが、膵臓に関しては過形成が高頻度に観察されたとの報告はみられず（背景データ資料一覧）、また、他機関が集計した F344 ラットの背景データを参考としても、高頻度に観察されたとの報告は確認出来なかった（補足文献 2、3、4）。なお、膵腺房細胞の過形成に関しては、雄ラットにコーン油を溶媒として投与した試験において観察されたと報告されている（補足文献 3、4、5）が、本試験では使用されていない。子宮に関しては、子宮内膜腺の過形成が高頻度に観察されたとの報告はみられなかったが、一試験で子宮内膜にのう胞状過形成が高頻度に認められていた（背景データ資料一覧）。また、他機関が集計した F344 ラットの背景データにおいても子宮内膜腺過形成の発生頻度は 573 匹中 11 匹と低かったが、子宮内膜ののう胞状過形成は 64 匹と高頻度に観察されていた（補足文献 2）。

以上のことより、乳酸鉄を 2%の濃度で 2 年間混餌投与した群に観察された雄の膵腺房細胞過形成および雌の子宮内膜腺過形成が対照群に比し有意に増加し、かつ、背景データの発生頻度の範囲を上回った原因としては、過剰の鉄イオンが関与した可能性は否定できない。

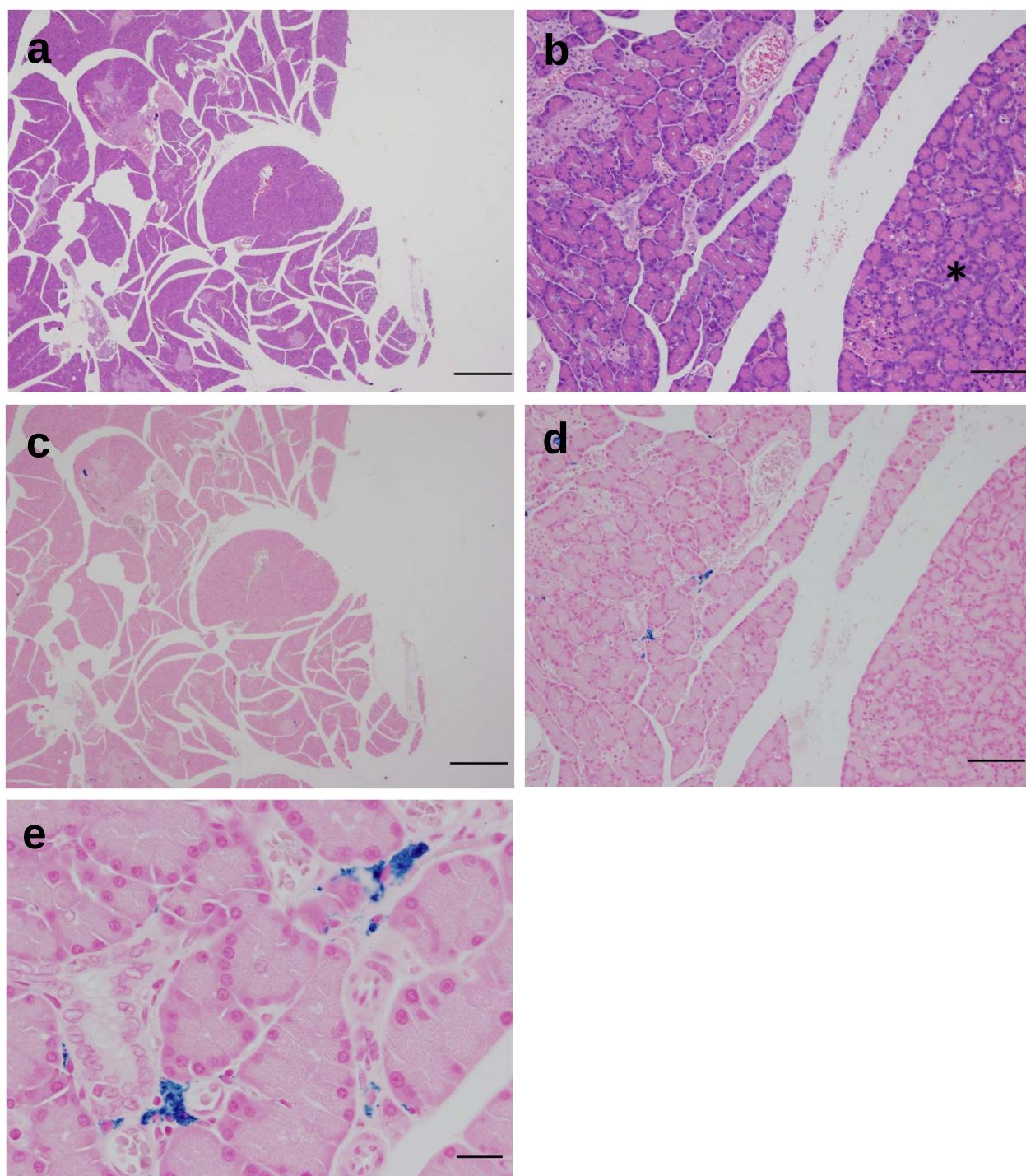


Fig. 1

2%乳酸鉄投与群の膵臓に認められた代表的な病理組織学的所見。

a: 外分泌部に認められた腺房細胞の限局性過形成。HE染色。

b: aの中拡大像。*印: 限局性過形成部。HE染色では沈着物は認められない。

c, d: a, bと同じ部位のベルリン青染色標本。過形成部位にベルリン青陽性像は認められず、過形成部位周囲の非病変部位の間質にベルリン青陽性沈着物をわずかに認める。

e: ベルリン青陽性沈着物部位の強拡大像。沈着物は、マクロファージと思われる細胞内に局在する。

Bars=500 μ m (a, c), 100 μ m (b, d), 20 μ m (e).

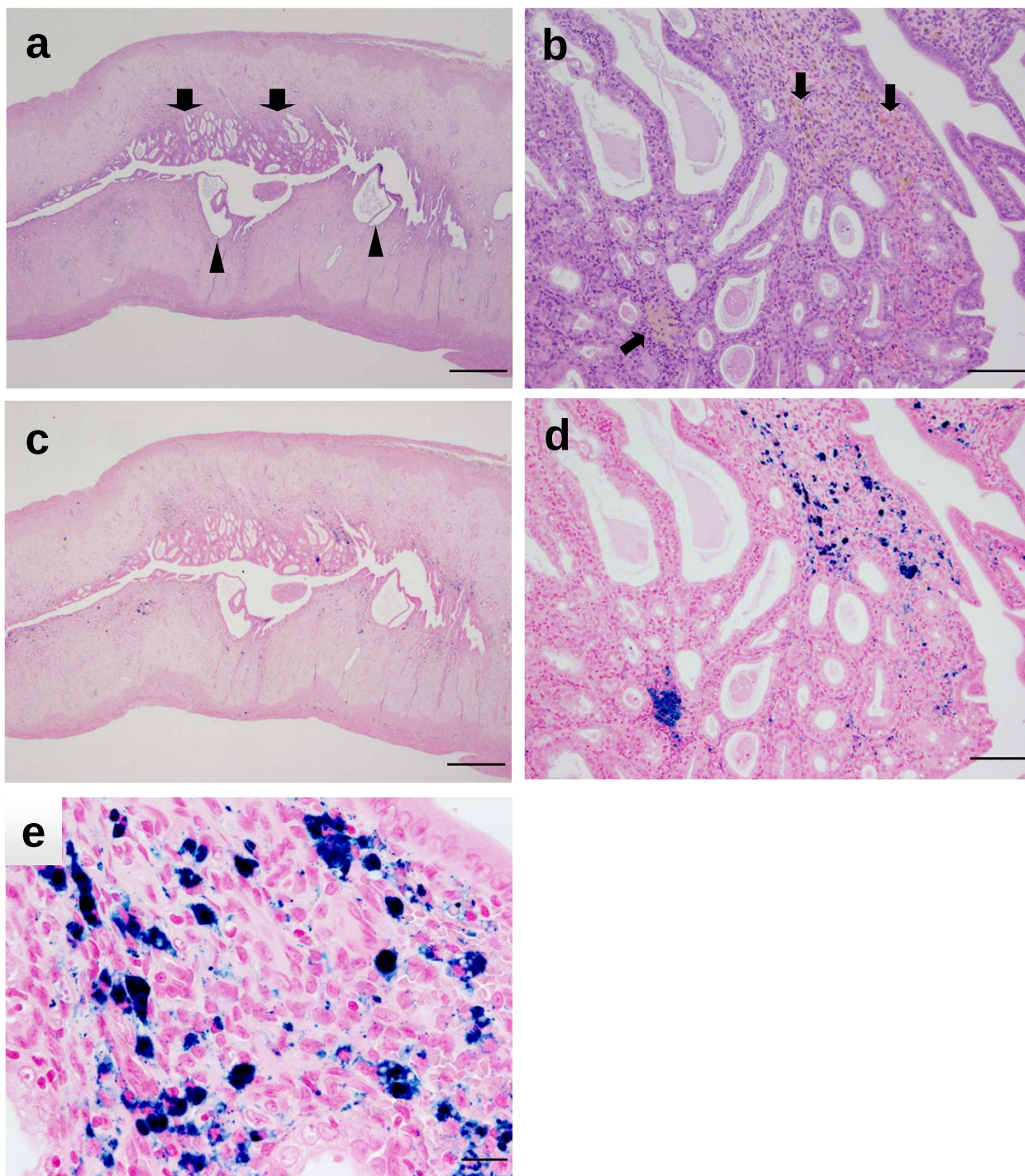


Fig. 2

2%乳酸鉄投与群の子宮に認められた代表的な病理組織学的所見。

a: 内膜過形成(矢印)と嚢胞形成(矢頭), HE染色。

b: aにみられた内膜過形成の中拡大像。過形成部の間質に黄褐色色素沈着を認める(小矢印)。

c, d: a,bと同じ部位のベルリン青染色標本。黄褐色色素は、ベルリン青陽性を示す。

ベルリン青陽性部は、子宮内膜および筋層の間質に散見されるが(c), 過形成部の間質でより多く沈着している(d)。

e: ベルリン青陽性沈着物は、マクロファージと思われる細胞内に局在している(e)。

Bars=500 μ m (a, c), 100 μ m (b, d), 20 μ m (e).

背景データ資料一覧

発がん性試験で対照群としたF344ラットの膵臓外分泌(雄)及び子宮における腫瘍性及び過形成性病変の発生頻度

No.	著者・タイトル・雑誌名	膵臓外分泌(雄)	子宮
1	Ikezaki, S., Nishikawa, A., Furukawa, F., Enami, T., Mitsui, M., Tanakamaru, Z., Kim, H.-C., Lee, I.-S., Imazawa, T., Takahashi, M. : Long-term Toxicity/Carcinogenicity Study of L-Histidine Monohydrochloride in F344 Rats Fd. Chem. Toxicol., Vol.34, p.687-691, 1996	腫瘍性病変: 0/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 9/50 子宮内膜間質肉腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし
2	Toyoda, K., Shoda, T., Uneyama, C., Takada, K., Takahashi, M. : Carcinogenicity Study of β -Cyclodextrin in F344 Rats Fd. Chem. Toxicol., Vol.35, p.331-336, 1997	腫瘍性病変: 腺房細胞腺腫 1/47 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 腺癌 2/49 子宮内膜間質ポリープ 7/49 子宮内膜間質肉腫 2/49 過形成: 発生頻度の記載なし
3	Toyoda, K., Matsui, H., Shoda, T., Uneyama, C., Takada, K., Takahashi, M. : Assessment of the Carcinogenicity of Stevioside in F344 Rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.35, p.597-603, 1997	腫瘍性病変: 腺房腺島細胞混合腺腫 1/49 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 腺癌 1/49 子宮内膜間質ポリープ 7/49 過形成: 発生頻度の記載なし
4	Shoda, T., Toyoda, K., Uneyama, C., Takada, K., Takahashi, M. : Lack of Carcinogenicity of Medium-viscosity Liquid Paraffin Given in the Diet to F344 Rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.35, p.1181-1190, 1997	腫瘍性病変: 0/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 13/48 子宮内膜間質肉腫 1/48 過形成: 発生頻度の記載なし
5	Imazawa, T., Nishikawa, A., Furukawa, F., Kasahara, K., Ikeda, T., Takahashi, M., Hirose, M. : Lack of Carcinogenicity of Gardenia Blue Colour given Chronically in the Diet to F344 Rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.38, p.313-318, 2000	腫瘍性病変: 腺房細胞腺腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 12/50 子宮内膜間質肉腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし
6	Takegawa, K., Mitsumori, K., Onodera, H., Shimo, T., Kitaura, K., Yasuhara, K., Hirose, M., Takahashi, M. : Studies on the carcinogenicity of potassium iodide F344 rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.38, p.773-781, 2000	腫瘍性病変: 0/40 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 腺腫 1/40 子宮内膜間質ポリープ 1/40 非腫瘍性病変: 発生頻度の記載なし
7	Kuroiwa, Y., Nishikawa, A., Imazawa, T., Kitamura, Y., Kanki, K., Umemura, T., Hirose, M. : Lack of carcinogenicity of D-xylose given in the diet to F344 rats for two years. Fd. Chem. Toxicol., Vol.43, p.1399-1404, 2005	腫瘍性病変: 腺房細胞腺腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 10/50 子宮内膜間質肉腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし
8	Ota, Y., Hasumura, M., Okamura, M., Takahashi, A., Ueda, M., Onodera, H., Imai, T., Mitsumori, K., Hirose, M. : Chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administered ammonium sulfate in F344 rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.44, p.17-27, 2006	腫瘍性病変: 0/50 過形成: 0/50	腫瘍性病変: 腺癌 1/48 子宮内膜間質ポリープ 9/48 過形成: のう胞状過形成 18/48 子宮内膜過形成 2/48
9	Inoue, T., Umemura, T., Maeda, M., Ishii, Y., Okamura, T., Tasaki, M., Nishikawa, A. : Safety assessment of dietary administered paprika color in combined chronic toxicity and carcinogenicity studies using F344 rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.46, p.2689-2693, 2008	腫瘍性病変: 0/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 8/50 顆粒細胞腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし
10	Inoue, K., Yoshida, M., Takahashi, M., Shibutani, M., Takagi, H., Hirose, M., Nishikawa, A. : Induction of kidney and liver cancers by the natural food additive madder color in a two-year rat carcinogenicity study. Fd. Chem. Toxicol., Vol.47, p.184-191, 2009	腫瘍性病変: 0/50 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 11/50 平滑筋腫 1/50 脱落膜腫 1/50 過形成: 発生頻度の記載なし
11	Takahashi, M., Inoue, K., Yoshida, M., Morikawa, T., Shibutani, M., Nishikawa, A. : Lack of chronic toxicity or carcinogenicity of dietary N-acetylglucosamine in F344 rats. Fd. Chem. Toxicol., Vol.47, p.462-471, 2009	腫瘍性病変: 腺房細胞腺腫 1/49 過形成: 発生頻度の記載なし	腫瘍性病変: 子宮内膜間質ポリープ 10/49 過形成: 発生頻度の記載なし

II 補足資料要求 2 について

乳幼児における乳酸代謝系の発達具合に関する情報を調査すること。

(乳児のエネルギー代謝から、一般成人のエネルギー代謝に移行するにしたがって、乳児で指摘されているような有害事象は生じなくなるとの仮説が成り立つか文献調査を実施し、その結果を踏まえて考察すること。)

(調査結果)

乳幼児における乳酸代謝の発達に関する知見を調査したが、有益な情報を見出すことはできなかった。ここでは D-乳酸の欧米における乳幼児への規制の基となった D, L-乳酸摂取後のアシドーシス発症に関する臨床試験報告の詳細、D, L-乳酸の代謝に関する一般的知見、更に D-乳酸に関連する病態報告を中心に記載した。

○米国 FASEB 調査による安全性評価報告

米国 FDA の委託による FASEB (米国実験生物学会連合) の GRAS 物質再評価の一環で実施された乳酸等の安全性評価報告 (1978 年、報告書文献 20) において、生後間もない乳児の乳酸添加調製乳摂取後の経過に係る多くの臨床報告のまとめがなされている。

FASEB 報告では未熟児若しくは満期出産の生後間もない乳児 (3 ヶ月齢まで) に、DL-乳酸 (7 試験、被験者合計 94 人) 若しくは L-乳酸 (4 試験、被験者合計 107 人) で酸味付けした調製乳を与えた多くの臨床試験報告を代謝性アシドーシス (metabolic acidosis) の有無、生育 (体重増) への影響の点からまとめている。DL-乳酸添加乳は、特に未熟児において、摂取後代謝性アシドーシス及び生育抑制が見られるとの報告が多いと指摘している。一方 L-乳酸添加乳については、1 つの試験の一人を除いて、代謝性アシドーシス発症は認められない。これらの試験報告において、乳酸無添加の対照乳を用いた試験が欠如している例があること、また、使用した乳酸の光学異性の確認がなされていない場合があるなど、解析上の問題点も指摘されている。例えば、Goldman らは以下のように報告している (1961 年、補足文献 24)。即ち、生後 1-3 日の未熟児に 7 日間若しくは 10 日間乳酸添加乳 (当時市販の Lactic-Acid Evaporated milk (乳酸含量約 0.4%)、Half-skimmed milk (1ml 85%乳酸/100ml milk=0.85%、など) を与えた (乳酸の光学異性体比は不明)。Lactic-Acid Evaporated milk で育てた乳児 (18 人) の平均増体重 (6.5 g/日) は対照の乳酸無添加の Half-skimmed milk で育てた乳児 (18 人、平均 14.0 g/日) と比べて少なかった。また、血液酸性度は対照群での 7.39 から 7.25 に低下し、血漿の二酸化炭素濃度が 19.6 から 14.8 meq/L に低下するなど代謝性アシドーシスの発症が認められた。Half-skimmed milk に乳酸を添加した試験でも同様の傾向であった。

なお、調製乳への乳酸添加は、新鮮な牛乳を原料に用いた場合の凝乳張力 (curd tension) を低下する手段) として以前には実使用されていたが、ミルク加工技術の進歩の結果必要性がなくなり、米国では FASEB 報告時点 (1978 年) までには医療用の特殊ミルクを除き、市販調製乳への乳酸使用はなくなったと記されている。しかし、欧州連合等では、このような目的での調製乳への乳酸添加の実態があるとも言及されている (但し L-乳酸に限るとされている。報告書文献 8)。FASEB は別に評価した安全性試験の結果と総合し、L-乳酸については年齢を問わず毒性はないが、DL-乳酸は未熟児では代謝性アシドーシスおよび生育抑制をもたら

す可能性があること、一方、満期出産乳児への影響の有無は不明との見解を示している（報告書文献 20）。

○乳酸の代謝に関する知見

ヒトを含め哺乳動物における乳酸の主要な生成経路は、筋肉、脳等においてグリコーゲンからグルコース、解糖系を経てピルビン酸が生成、ピルビン酸より乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）により L-乳酸が生成することである。生成された乳酸の一部は肝臓に運ばれ酸化分解（炭酸ガス、水に）されると共に、可逆的な LDH 反応でピルビン酸を生成し解糖系を逆戻りしてグルコース、グリコーゲンに再合成される。（報告書文献 12，補足文献 6）。

乳酸は上記経路とは別に、マイナーな生成経路として、グリオキサラーゼ酵素系によりメチルグリオキサールとグルタチオン（還元型）から生成される。この経路で生成される乳酸は D-乳酸であることが知られている（報告書文献 2）。D-乳酸の体内の起原はほかに、ヨーグルト、漬物などの食品（乳酸発酵食品）の摂取、更に、腸内細菌によるものがあり、通常血中の D-乳酸量は L-乳酸の 1-5% に相当する（報告書文献 24，補足文献 25）。

D-乳酸は、2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼによりピルビン酸に移行し、ピルビン酸はトリカルボン酸回路など体内一般代謝系に組み込まれ代謝されると考えられている（報告書文献 22，24）。運動や食後、血中の D-乳酸濃度が 2-3 倍上昇することが知られている（報告書文献 24）。D-乳酸は、尿のほか、糞便、汗から排出される（報告書文献 24）。LDH は L 異性体に反応する酵素が動物体内に一般的であるが、D 体のみに反応する微生物起原の酵素が知られており、光学異性乳酸の分別定量に使用されている（報告書文献 31，補足文献 7，8，9）。哺乳動物において、D-乳酸が比較的容易に代謝されることが明らかになっていることから、D-乳酸の代謝はヒトを含めた哺乳動物において 2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼの他に、D-LDH が関与していると考えられる（報告書文献 22）。事実、ラット肝分離ミトコンドリアにおいても D-乳酸取り込みに関与する共輸送体やアンチポーターが存在すること、D-LDH の代謝があること、が判明している（補足文献 26）。さらに、ヒト及びマウスにおいて、D-LDH の存在とその性質が解明され、遺伝子配列から翻訳産物も酵母の酵素と類似しているが、新規のタンパク質である。本タンパク質は、横紋筋組織によく分布しており、また多くの組織に遺伝子発現が認められている（補足文献 29）。これらの結果は、哺乳類においても、D-乳酸の酸化的代謝が行われていることを支持するものである。一方、LDH の変動に及ぼす影響をしらべたところ、新生児ラット（0-7 日）を 7 日間低酸素症下に暴露すると、肝 LDH 活性は、約 50% に低下したが、同様に 28-35 日齢の 7 日間を暴露したときには、本酵素活性への影響は認められてなかった。この間で、新生児ラットの LDH 活性には差は認められなかった（補足文献 32）。LDH の加齢に伴う変化は、ラットで骨格筋と心臓で増加することが認められているが、臓器により異なる。高齢化では減少するとされている（補足文献 33）。LDH の分子種が 5 種存在し、ヒト及びラット胎児肝と肺で比較したところ、ヒト胎児肝臓では分子種 1-4 が観察されたが、肺では分子種の 4 は検出されていない。ラットでは両臓器において各分子種が検出されている（補足文献 34）。このように LDH は、動物やその臓器により、また年齢により存在する分子種が変動する可能性が考えられる。

D-乳酸は健常人において、通常尿中の総乳酸の約 24% 程度占めているが、運動によって体

1 内で生産される L-乳酸が増加し、尿中総乳酸のレベルが上昇したときの D-乳酸の割合は約
2 1%程度のレベルに留まると報告されている（補足文献 12）（運動によって筋肉を使って体内
3 から生成する乳酸は L 体が圧倒的に多いため尿中に出される L 体の割合が増え、そのために
4 相対的に D 体の尿中排泄率が低下しているように見える）。

5 乳酸の体内動態については不明の点が多いが、文献的にはその後の検索で次の知見が得ら
6 れている。 1）投与量によって代謝率と排泄率が変化するが、変化の様式は不明である。

7 2）L 体と D 体の体内動態が相互に影響を及ぼしあう可能性が知られている。例えば、健常
8 人にラセミ体 (L(+)/D(-) 混合物) を静脈内に投与した場合、低注入速度 (1.0-1.3 meq/kg/h)
9 の条件では、D 体の 10%が尿中に排泄され 90%が代謝されたのに対し、高注入速度 (1.8-2.0
10 meq/kg/h) では、25%弱が尿中に排泄され 75%強が代謝されたと報告されている。しかし、こ
11 の試験では乳酸の全負荷量(体内からと体外から)が不明なので、結果の意味付けは困難であ
12 る(補足文献 10)。 3）腎からの再吸収について異性体間での干渉が見られるが、L 体の再吸
13 収は D 体に比べ効率的であると報告されている(補足文献 10)。 4）投与した乳酸の CO₂ とし
14 ての呼気への排泄に関するラットの実験によると、乳酸 13 mg /匹(対照群)と 403 mg/匹(実
15 験群) 投与後の CO₂ の呼気中回収率がそれぞれ 61.3%と 42.5%であり、この結果は乳酸の体内
16 での利用率が高いことを示唆すると考察されている（報告書文献 14）。

17 従来、D-乳酸の代謝は L-乳酸に比べて遅く体内から除去されにくいとされてきた（報告書
18 文献 4, 12）が、1980～90 年代における放射能標識 D-乳酸を用いた研究や D-乳酸分別定量の
19 精密化などによって、D-乳酸は L-乳酸ほどではないがかなり良く吸収、代謝されるのではな
20 いかと最近考えられている（報告書文献 22, 24, 補足文献 11）。例えば、健常人にラセミ体
21 又は異性体を単独で静脈内注入する試験によって、L 体の半減期 (T_{1/2}) は 15.0 min であっ
22 たのに対し D 体のそれは 21.2 min であった。クリアランス (ml/kg/min)（生体が物質を体外
23 へ除去する能力の指標で、単位時間当たり何 ml の血中に存在する物質を完全に体外へ除去
24 する能力を持っているかを示す）は、L 体が 13.1 であったのに対し D 体のそれは 9.3 であっ
25 た。これらは、D 体の消失速度が L 体の約 70%程度であったことを意味している（補足文献
26 11）。

27 ○JECFA による評価

28 生後 3 ヶ月未満の乳児向け食品には D-及び DL-乳酸を用いるべきでないとの JECFA 報告（報
29 告書文献 4）及び当該勧告の根拠と考えられる乳酸摂取試験報告（Droese, W. et al, 1964、
30 補足文献 13）を精査したところ、JECFA 報告書の引用文には、補足すべき箇所がいくつか認
31 められた。これら箇所を修正した上でのこの報告書の記述（当初提出した当委員会報告書「乳
32 酸カリウム指定のための検討報告書」P20、7）ヒトについての知見、最終パラグラフ）は以
33 下のように改める。

34 3 ヶ月までの健康な乳児 12 人に、生後 11 から 20 日の 10 日間、D-乳酸と L-乳酸混合物
35 (20:80) を 0.35%の濃度で添加したミルクを飲ませた。L-乳酸の尿中排泄量は通常（乳酸
36 無添加ミルク摂取時）の量の 3 倍に、総乳酸（L-乳酸と D-乳酸）の尿中排泄量は 12 倍に増
37 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。乳児の乳酸耐容性
38 には個人差がかなりある。乳酸耐容性について、出生から生後 3 ヶ月まで観察した 60 人の健

1 康な乳児の何人かに顕著な乳酸不適合が見られた。乳酸を与えると下痢，血中重炭酸塩
2 (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
3 回復した（報告書文献 4，補足文献 13）。

4 ○D-乳酸に関連する病態報告

5 一方、D-乳酸アシドーシスは乳幼児以外でも病態や遺伝的代謝異常として認められるとの
6 知見がある。すなわち、Duran らは D-乳酸尿症と診断され、先天的代謝異常を示した 4 歳児
7 童の、血中と脳脊髄液に D 体が検出されたと報告している（補足文献 14）。また、Oh らは
8 “short-bowel syndrome、短腸症候群”を示す 30 歳の男子が D-乳酸アシドーシスと診断さ
9 れたと報告している。当該男子では D 体は結腸中の細菌によって産生されているものと考え
10 られ、ネオマイシン投与によって尿中の D 体濃度は 103.7 から 0.8 (mmol/L)に低下した（補
11 足文献 7）。さらに最近、中腸切除後 26 ヶ月の男子の D-乳酸アシドーシスの 11 ヶ月に及ぶ症
12 例の観察報告がなされている。ネオマイシン療法と炭水化物経口投与制限により有害事象は
13 消失し、それらの制限の解除により再発が認められたと報告されている（補足文献 15）。上
14 記文献の引用も含め、ヒト腸管における乳酸及び短鎖脂肪酸類の産生と D-乳酸アシドーシス、
15 “short-bowel syndrome、短腸症候群”、抗生物質関連下痢、結腸がん及び炎症性腸炎など各
16 種臨床症例及び臨床研究との関連についてまとめられたものが報告されている（補足文献 35）。
17 （まとめ）

18 以上のように補足資料要求 2 に記されている仮説を支持する情報は得られなかった。生後 3
19 ヶ月未満の乳児（Droese ら報告、報告書文献 4，補足文献 13）及び未熟児（FASEB 報告、報
20 告書文献 20）に D-乳酸を摂取させた場合に観察された有害事象の原因は、D-乳酸の代謝分解
21 にかかる 2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼほかの酵素系の発現が、L-乳酸に比べて未発達で
22 あった可能性、また、出生後腸管内に定着する乳酸産生菌の影響などが考えられるが、それ
23 らを確認する知見を見つけることは出来なかった。

III 補足資料要求 3 について

米国及び EU における乳幼児への乳酸類の使用制限の根拠を調査すること

(調査結果)

米国及び EU における乳幼児への乳酸類の使用制限

米国では乳酸とその Ca、Na、K 塩は GRAS 物質として、適正製造規範のもとに広く食品への使用を認めているが、乳児向け食品及び調整粉乳への使用を認めていない（報告書文献 6）。

欧州連合でも上記乳酸類は一般食品に必要量加えることが出来るが、乳児向け調整乳および 3 歳までの乳幼児向け食品への使用（pH 調整目的のみ）は、L 体に限るとされている（報告書文献 8、9）。

○米国における使用制限の根拠に関する情報

米国における乳酸及びその塩類の使用制限の根拠は、FDA が連邦規則集（21 Code of Federal Regulations）において、これら物質を GRAS 物質として確認した際の米国官報（1980 年、報告書文献 46、1984 年、補足文献 16、1987 年、補足文献 17）にもとづき説明する。

米国 FDA は GRAS 物質再評価の一環として乳酸、乳酸カルシウムの安全性評価を FASEB（米国実験生物学会連合）委託し報告を得た（1978 年、報告書文献 20、以下 FASEB 報告と言う）。FDA はこの報告に FDA 自身の調査結果もふまえて、1980 年、上記 2 物質の食品への使用について、乳児食（infant foods）、乳児用ミルク（infant formula、以下調整乳）以外の用途は GRAS と確認する規則提案を行った（補足文献 16）。同提案にも記されている FASEB 報告の要点は以下の通りである。

ヒトへの影響について、未熟児若しくは満期出産の生後間もない乳児に、DL-乳酸若しくは L-乳酸で酸味付けした調整乳を与えた多くの臨床試験報告を代謝性アシドーシスの有無、生育への影響の点からまとめた。

DL-乳酸添加調整乳は、特に未熟児において、摂取後代謝性アシドーシス及び生育抑制が見られるとの報告が多いと指摘している。一方 L-乳酸添加調整乳については、代謝性アシドーシス発症はおおむね認められていない。評価した安全性試験の結果と総合し、L-乳酸については年齢を問わず毒性はないが、DL-乳酸は未熟児では代謝性アシドーシスおよび生育抑制をもたらす可能性があること、一方、満期出産乳児への影響の有無は不明との見解を示している。FASEB は結論として、L-乳酸及びそのカルシウム塩はヒトで現在も今後も安全性上特段の懸念はないとし、また、乳酸の光学異性体およびそのラセミ体は乳幼児期以降については安全性上懸念なしとしている。一方、D-乳酸及び DL-乳酸とその塩に関する知見から、調整乳へのそれらの添加について「問題ない」とは言えない、との見解を示している。

上記規則提案に対して寄せられた意見を踏まえ FDA は 1983 年、規則を一部改訂（一般ルールに基づく使用最高レベルの削除、ほか）する、暫定最終規則（tentative final rule）を発表し、さらにコメントを求めた。新たなコメントとして、乳児食と調整乳への使用制限は D 体および DL 体に限り、L 体の使用は認めるべきとの意見（GRAS 確認申請）が寄せられた。この根拠として、JECFA による乳酸の安全性評価結果、欧州における酸添加調整乳の使用実態などが挙げられた。この意見に対し、FDA は 1984 年に公示された最終規則（補足文献 16）

1 において、「GRAS 確認申請書並びに FASEB 報告書（報告書文献 20）のいずれにおいても、乳
2 児向け調整乳および乳幼児向け食品への一般的な使用の情報、また、使用した場合の安全性
3 を裏付ける情報は含まれていない」との理由に基づき乳酸の乳児食、調整乳への使用は、L
4 体についても GRAS ではないと結論した。

5 その後、乳酸のナトリウム塩及びカリウム塩についても GRAS 確認申請がなされた（1985
6 年、乳酸カリウム塩の申請用途は、香料（フレーバー）、香料助剤、保水剤、酸度調整剤）。
7 FDA は、これら物質がマーガリン、オレオマーガリン用酸味料として使用が既に認められて
8 いること（連邦規則 9CFR § 318.7 及び 9CFR § 319.700（農務省食品安全検査局所管、補足文
9 献 40、42））を確認すると共に申請用途に使用された場合の摂取量を推定した。乳酸カリウ
10 ムについては現実的な摂取量は 0.9g/人/日と推定した。FDA は、乳酸・乳酸カルシウムの GRAS
11 物質評価報告（報告書文献 20）、水酸化ナトリウム、同カリウムの GRAS 物質評価報告及び文
12 献検索による安全性調査結果も踏まえて、乳酸ナトリウム、同カリウム、いずれも乳児向け
13 調整乳及び離乳食を除いて、GRAS 位置付けを確認する規則を 1987 年に公示した（補足文献
14 17）。本規則制定の根拠として FDA は以下 4 点を挙げている。

- 15 1) 規則書に記した用途に使用された場合、健康に有害であることを示す証拠はない。
- 16 2) 両物質は哺乳動物の代謝産物である。
- 17 3) 乳酸ナトリウム、同カリウムは乳酸を水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウムで
18 それぞれ中和して得られ、有害物質の副生は知られていない。
- 19 4) 両物質ともマーガリン、オレオマーガリン用酸味料として使用が認められている。

20 21 ○欧州連合における使用制限の根拠に関する情報

22 乳酸カリウム (E326) を含む乳酸塩の食品添加物としての使用制限の根拠を調査した結果、
23 欧州委員会食品科学委員会 (SCF) 報告書 (1990 年、補足文献 18) において、JECFA 評価（報
24 告書文献 1、2、3、4）をもとに、乳幼児には L 体のみの使用に限るべきとしている。

25 具体的には以下のように記されている。

26 （上記 SCF 報告書 p.14：Hydroxycarboxylic acids; Lactate の項 仮訳）

27 「乳酸塩類の評価では、ヒトの乳酸塩通常量摂取下での代謝経路は良く確立されているこ
28 とを強調する。乳酸塩は炭水化物代謝における重要な中間代謝物であり、また、食品の天然
29 成分でもある。しかし、最大負荷量を決めるヒト試験は未入手である。生後 3 ヶ月未満の乳
30 児は、DL-及び D-乳酸の利用が少量でも困難ではないか、との証拠がある。成人は D-乳酸を
31 容易に代謝する。委員会は JECFA が設定した“グループ ADI として特定しない”を支持する。
32 （但し）乳幼児向け食品には L(+) 異性体のみに限られる。」

IV 補足資料要求 4 について

乳幼児の 3 ヶ月未満、3 ヶ月から 3 歳の各年齢群（授乳期・離乳期）における D-乳酸の食品からの摂取量を推定すること。 摂取量の推定にあたり、引用した乳酸含量及び光学異性体比率の妥当性について考察すること。

（調査結果）

要求頂いた乳幼児における食品からの D-乳酸の摂取量を推定するべく、年齢群別食品摂取情報並びに食品中の D-乳酸含量を調査したが、何れに関しても根拠データが断片的で不足しており摂取量を推定することは困難であった。

なお、調査により入手した主な関連知見、資料の概要を[別紙 1]（乳幼児における乳酸の摂取量に関連する知見の概要）として添付する。

V 補足資料要求 5 について

上記 1～4 に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて整理すること

(調査結果)

1 D-乳酸の代謝とその臨床学的意義に関する知見

D-乳酸に関する研究は、2000 年頃以後では立体異性体に対する HPLC やキャピラリー電気泳動による分析法が進歩し、分離や感度の上昇によって、哺乳類の D-乳酸デヒドロゲナーゼによる D-乳酸処理能力はかなり高いことと同時に、臨床的には無症状でも糖尿病、感染症、虚血、外傷性ショックによって血中 D-乳酸が認められると報告されるようになった（報告書文献 22）。

D-乳酸の臨床学的意義に関する総説として D-乳酸アシドーシス及び血中 D-乳酸値の各種疾患、負荷に伴う変化が報告されている（補足文献 37, 38）。

乳酸は炭水化物代謝の老廃物であって、疲労の主原因というのが従来の一般的な考え方があったが、運動生理生化学面等からの最近の研究にもとづき、エネルギー代謝において一定の役割を担っていると報告されている（補足文献 39）。

2 医薬品（血糖降下剤）によって生ずる乳酸アシドーシス関連の知見

血糖降下剤(糖尿病用剤)であるメトホルミンによって乳酸アシドーシスが生じることが知られており、それに関する研究も報告されている（補足文献 41）。

3 その他

補足資料要求 1～4 と直接関連はないが、以下の資料を添付します。

(1) 当初報告書の引用文献 59 の更新に伴い、当初報告書の「(別紙) 一日摂取量の推定について」の改定版を作成しましたので添付します。[別紙 2]

(2) SCF 評価書 (1990 年、補足文献 18) で参照している文献のうち、遺伝毒性に関する文献が 2 報あったので添付します (補足文献 43, 44)。これと併せて、当初報告書の第 6 章 安全性 3. 変異原性の項の改訂版を添付します。[別紙 3]

(3) 当初報告書の引用文献 8 (European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995), 引用文献 27 (Commission Directive 96/77/EC of Dec. 1996), 引用文献 59 (生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定) が改訂されているので、これらの最新版を添付します (補足文献 45 (報告書文献 8 の改訂版), 補足文献 46 (報告書文献 7 の改訂版), 補足文献 47 (報告書文献 59 の改訂版))。

1 [別紙 1]

2 乳幼児における乳酸の摂取量に関連する知見の概要

4 1 母乳・人工乳

5 1) 日本人母乳及び人工乳中の乳酸含量

6 Hayashi らは、日本人（10 人）の母乳（出産直後から 5 ヶ月後まで）及び人工乳中
7 の有機酸濃度（乳酸、クエン酸など）を測定した結果を報告している（1981 年、補足
8 文献 19）。母乳の乳酸含量は生後 48 時間で 46.5 +/- 15.0 mg/dL あるが、以後日を追
9 って急減少し、1 ヶ月後に 1.5 +/- 0.8mg/dL になり、その後同程度で推移する。この
10 研究で乳酸は総量で測定されており、D-乳酸の比率は不明である（下記の人工乳も同
11 様）。クエン酸濃度は出産後日を追って上昇し、6 日目に初乳の約 5 倍、200 mg/dL に
12 達した後漸減し、2 - 5 ヶ月間クエン酸は約 80 mg/dL である。また、酢酸は測定期
13 間を通し 0-2mg/dL と低濃度である。上記有機酸濃度の日内変動は少ない。

14 人工乳に関しては、通常の育児粉ミルク 3 製品の乳酸濃度は 6、4、12mg/dL で（処
15 方に従い調製した乳で測定）、乳酸を含めた有機酸組成は成乳（mature milk）若しく
16 は出産後 5-8 日乳に類似していた。一方、大豆乳由来の 2 製品の乳酸濃度は 3、34mg/dL
17 と 1 製品の乳酸含量が高かった。ほか、リンゴ酸濃度は高目で、1 製品ではクエン酸
18 （251mg/dL）濃度が高かった。

20 2) イタリア人母乳中の乳酸含量

21 Lepri らは低温殺菌とその後の冷凍保存（-20℃）が母乳の栄養成分に与える影響検
22 討の一環として、脂肪含量と脂肪酸組成、脂肪分解と遊離脂肪酸の種類・量に加え、
23 遊離 L-乳酸含量も報告している（D-乳酸含量は測定されていない。1997 年、補足文献
24 22）。試料の母乳は 出産後 35-42 週のイタリア人 16 人の母乳を集めたものであった。
25 L-乳酸含量は生乳 0.115mM（1.03mg/dL）で（文献の Fig. 1 から算定）、殺菌処理によ
26 り若干増加した後、冷凍保存 35 週では変わらなかったが、70 週以降は減少した。

28 3) 哺乳量

29 「日本人の食事摂取基準、2010 年版」（補足文献 21、p277）によれば、乳児の一
30 日哺乳量は離乳開始前（15 日～5 ヶ月）では約 780mL、離乳が進むにつれ、7-8 ヶ月、
31 9-11 ヶ月で、それぞれ 600mL、450ml と減少する。

32 鈴木らは、1～5 ヶ月児の月齢別哺乳量を報告している（補足文献 48）。また、中埜
33 らは 12-18 ヶ月児の哺乳量は平均約 300ml と報告している（補足文献 27）。但し、生
34 後 15 日までの哺乳量の知見は確認できなかった。

2 離乳食摂取量

国民の栄養摂取状況は厚生労働省が「国民健康・栄養調査」により毎年調査しているが（直近データは平成 21 年報告書、補足文献 49）、年齢区分は 1 ～6 歳が最も若い区分で、離乳期は調査対象外となっている。

吉池らは離乳期の食事摂取基準策定の根拠データ提示を目的として、離乳期における乳汁及び離乳食由来のエネルギー及び各種栄養素の摂取量にかかる文献を検索・整理している（平成 21 年、補足文献 36）。但し、必須栄養素ではない乳酸は調査対象に含まれていない。また、収集された文献には、以下の寺田ら報告を除き離乳食の内容にはふれられていない。寺田らは 12 ヶ月児の食品群別食品摂取量（1989 年調査）を報告している（1996 年、補足文献 28）。但し、食品群内の具体的な食品の種類、摂取量は記載されていない。

離乳の進め方の基本が厚生労働省の「授乳・離乳の支援ガイド」（厚生労働省、母子保健課、平成 19 年 3 月、補足文献 23）に示されている。同ガイドでは、離乳初期（5-6 ヶ月）、離乳中期（7-8 ヶ月）、離乳後期（9-11 ヶ月）、離乳完了期（12-15 ヶ月）の区分別に、離乳食、乳汁の回数、与える食品の種類、調理形態、摂取の目安量等が記されている。本資料は離乳食調製のガイドとして有用であるが、実態データではないので摂取量推定の根拠資料として用いるのは適当でない。

3 食品中の乳酸含量

食品摂取量データに食品中の乳酸含量データを組み合わせることにより、乳酸摂取量を算定できるが、食品、特に離乳食として用いられる食品中の乳酸含量については根拠データが不足している。湯川らは国民健康・栄養調査に報告されている食品群毎に 1～数種の食品を選定し L 体および D-乳酸含量を測定し、それらデータと食品群別食品摂取量（昭和 58 年調査）を組み合わせ、乳酸の 1 人一日摂取量は約 1,184mg（L 体 1,081mg、D 体 103mg）と推算している（1986 年、補足文献 8）。しかし、この推算は成人向けであり、離乳食として用いられるかゆ（粥）、めん類、パンは分析例がなく、野菜、白身魚も限られている。さらに、試料数が 1～数点と限られ、精度にも課題がある。

食品中の乳酸含量については上記のほかは、大森らによる一部魚類、野菜類の分析（1997 年、報告書文献 36）、萱原らによる味噌の分析（1983 年、補足文献 31）、Kanbe らによる醤油（1977 年、補足文献 30）と限られている。

農畜水産物の成分組成は原料の品種、産地、季節による変動が考えられる。発酵食品については、乳酸発酵の有無、発酵菌の種類による光学異性体比の違いも考えられる。さらに、食品の調理・加工法は多様でそれらの違いにより成分含量も異なることが考えられる。このようなことから離乳食として使用される食品原料の含量データから乳酸摂取量を推定することは容易ではない。

4 マーケットバスケット調査による乳酸摂取量の推定

食品添加物の 1 人一日摂取量はマーケットバスケット方式並びに食品添加物の生産量統計方式により厚生労働省が継続的に調査している。乳酸は食品成分でもあることから、マーケットバスケット方式による調査では、食品成分由来と添加物由来の合計である。別紙 2「一日摂取量の推定について」に記載したように、同方式による 2000 年の年齢層別調査では 1-6 才児の乳酸摂取量（総乳酸）は平均 1506 mg/人/日と報告されている（報告書文献 58）。

1 [別紙 2]

2 一日摂取量の推定について

3
4 乳酸カリウムは調味料、酸度調整等一般的な食品添加物用途のほか、ナトリウム摂取
5 低減のための食塩代替物としての用途も考えられる(第4章 有効性及び必要性 参照)。
6 この点を踏まえて、構成成分である乳酸、カリウムそれぞれについて1人一日摂取量を
7 以下のように推定する。

9 1. 乳酸摂取量

10 1) 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において加工食品由
11 来及び未加工食品由来の1人一日乳酸摂取量はそれぞれ以下のように報告されている。

12 ○ 1998－1999 調査 (報告書文献 57)

13 加工食品由来:	649 mg/人/日
14 未加工食品由来:	527 mg/人/日
15 合 計 :	1176 mg/人/日

17 ○ 2000 年齢層別調査 (報告書文献 58)

18 1－6 才 (15.9kg-bw)	1506 mg/人/日
19 7－14 才 (37.1kg-bw)	2049 mg/人/日
20 15－19 才 (56.3kg-bw)	2229 mg/人/日
21 20－64 才 (58.7kg-bw)	2593 mg/人/日
22 65 才以上 (53.2kg-bw)	2605 mg/人/日

23
24 乳酸は通常食品の構成成分でもあることから、上記の摂取量は食品添加物としてわが
25 国において現在使用が認められている乳酸とその塩類及びルシウム、鉄塩の合計量(乳
26 酸として)である。

27
28 2) 一方、生産流通調査方式による食品添加物の摂取量調査報告では(食品添加物とし
29 て出荷され、人に摂取された量)(補足文献 47 (報告書文献 59 の改訂版－平成 22 年調査
30 報告))乳酸の1人一日摂取量は以下のように報告されている。

31 ○ 平成 22 年度厚生労働科学研究報告

32 乳酸	68.5 mg/人/日
33 乳酸カルシウム	49.6 mg/人/日
34 乳酸ナトリウム	26.7 mg/人/日
35 乳酸鉄	0.005mg/人/日
36 塩類乳酸換算合計量	62.4 mg/人/日
37 ステアロイル乳酸カルシウム換算量	1.28 mg/人/日
38 乳酸換算総量	132.2 mg/人/日

1
2 乳酸カリウムの食品添加物としての用途は乳酸ナトリウムと似ていることから、乳酸
3 ナトリウムの現在の摂取量の乳酸カリウム換算値、 $30.5\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ ($26.7 \times 128.17/112.06$
4 $= 30.54$) を 1 人一日最大摂取量、他の乳酸塩食品添加物も含めた乳酸としての総摂取量
5 は現在とほぼ同等の $132\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ と推定する。

6 7 3) 食塩代替え用途由来推定摂取量

8 乳酸カリウムは、ナトリウム摂取低減のための食塩代替物としての用途も考えられる
9 が、摂取量推定の根拠となる資料の入手は困難である。そこでここでは、現在使用が認
10 められている類似用途の食品添加物（指定食品添加物）である塩化カリウムの摂取量を
11 もとに推定することとする。

12 塩化カリウムの摂取量は、生産量統計を基にした平成 22 年度調査において、1 人一日
13 摂取量、 $60.6\text{mg}/\text{日}/\text{人}$ と報告されている（報告書文献 59）。仮に、塩化カリウムの現在使
14 用量の全量が乳酸カリウムで代替されるとすると、乳酸カリウムの 1 人一日摂取量は
15 $104.2\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ ($60.6 \times 128.17/74.5 = 104.2$) と推定され、乳酸として、 $73.2\text{mg}/\text{人}/\text{日}$
16 ($104.2 \times 90.08/128.17 = 73.2$) に相当する。

17
18 上記、乳酸カリウムの食品添加物一般用途、食塩代替え用途最大 1 人一日摂取量の合
19 計、 $134.7\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ ($30.5 + 104.2$) を、乳酸カリウムの最大 1 人一日摂取量と、また、乳酸
20 及び乳酸塩類等を含めた食品添加物由来の乳酸換算総摂取は、 $205\text{mg}/\text{人}/\text{日}$
21 ($132.2 + 73.2 = 205.4$) と推定する。この食品添加物由来乳酸摂取量は前記 2000 年度マ
22 ケットバスケット調査による食品成分由来を含めた年齢層別乳酸摂取量に対する割合は、
23 それぞれ以下の通りである。

24		
25	1－6 才 (15.9kg-bw)	$205/1506 \times 100 = 13.6\%$
26	7－14 才 (37.1kg-bw)	$205/2049 \times 100 = 10.0\%$
27	15－19 才 (56.3kg-bw)	$205/2229 \times 100 = 9.2\%$
28	20－64 才 (58.7kg-bw)	$205/2593 \times 100 = 7.9\%$
29	65 才以上 (53.2kg-bw)	$205/2605 \times 100 = 7.8\%$
30		

31 2. カリウム摂取量

32 上記 1. に記した乳酸カリウムの最大 1 人一日推定摂取量、 $134.7\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ のカリウム
33 換算値は $41.1\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ ($134.7 \times 39.09/128.13 = 41.09$) である。この摂取量は食品全体
34 からのカリウムの国民 1 人一日摂取量 $2,251\text{mg}$ （総平均値、平成 21 年国民健康・栄養調
35 査報告書、補足文献 49）の約 1.8%に留まる。

1 [別紙 3]

2 3. 変異原性

3 (1) まとめ

4 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
5 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
6 (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
7 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
8 行った。

9 乳酸カリウムは枯草菌(*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-)および野性株 H17 (Rec+)を
10 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(報告書
11 文献 51)。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
12 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(報告書文献 51, 52)。

13 乳酸は *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を
14 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(報告
15 書文献 49, 53, 54)。また、*Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA104
16 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(補
17 足文献 43)。さらに、*Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用
18 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(報告書文献
19 59)。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、
20 S9 mix 非存在下で陰性の結果が得られている(報告書文献 49, 52, 54)。一方、チャイ
21 ニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO-K1)を用いた染色体異常試験では、S9 mix の有無
22 にかかわらず陽性の結果が得られているが、限界用量の 10mM を超える用量(pH 6.3 以
23 下)での結果であり、pH 7.4 に中和すると異常はみられなくなり、乳酸そのものの影
24 響ではないとしている(補足文献 44)。

25 乳酸ナトリウム(50%水溶液)は *Salmonella typhimurium* TA94, TA98, TA100 および
26 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
27 る(報告書文献 50, 54)。また、*Salmonella typhimurium* TA94, TA98 および TA100 を
28 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(報告
29 書文献 53)。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
30 (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(報
31 告書文献 50, 52, 54)。

32 乳酸カルシウムは、*Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試
33 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(報告書文献 56)。また、
34 *Saccharomyces cerevisiae* および *Salmonella typhimurium* を用いた試験において S9
35 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られている(報告書文献 59)。

36 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
37 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。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 (報告書文献 51)。

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 $\mu\text{g/ml}$ 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 (報告書文献 51, 52)。

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 $\mu\text{g/plate}$ 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 (報告書文献 49, 53, 54)。

乳酸についての *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA104 を用いた復帰変異試験では、プレート法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{l/plate}$ 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 (補足文献 43)。

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、マウスおよびサルの肝由来 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 (報告書文献 59)。

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 $\mu\text{g/ml}$ 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 (報告書文献 49, 52, 54)。

乳酸についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 存在下および非存在下での 24 時間連続処理法で、8~16mM (pH

6.9～5.6) の用量範囲で試験が行われており、S9 mix 非存在下では14mM (pH 6.3) で、S9 mix 存在下では12mM (pH 6.0) で染色体異常頻度が有意に増加した。しかし、いずれも限界用量の10mMを超える用量での結果であり、さらにpH 7.4に中和すると異常はみられなくなり、乳酸そのものの影響ではないとしている(補足文献44)。

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(報告書文献50, 54)。

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(報告書文献53)。

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(報告書文献50, 52, 54)。

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(報告書文献56)。

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、マウスおよびサルの肝由来 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(報告書文献59)。

補足引用文献一覧（乳酸カリウム）

補足 No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	Sato,M., Furukawa,F., Toyoda,K., Mitsumori,K., Nishikawa,A., Takahashi,M.	Lack of Carcinogenicity of Ferric Chloride in F344 Rats	Fd Chem Toxic, Vol.30, No.10, pp.837-842, 1992
2	Iwata,H., Hirouchi,Y., Koike,Y., Yamakawa,S., Kobayashi,K., Yamamoto,T., Kobayashi,K., Inoue,H., Enomoto,M.	Historical Control Data of Non-Neoplastic and Neoplastic Lesions in F344/DuCrj Rats	J Toxicol Pathol, Vol.4, pp.1-24, 1991
3	Boorman,G.A., Banas,D.A., Eustis,S.L., Haseman,J.K.	Proliferative Exocrine Pancreatic Lesions in Rats. The Effect of Sample Size on the Incidence of Lesions	Toxicologic Pathology, Vol.15, No.4, pp.451-456, 1987
4	Eustis,S.L., Boorman,G.A.	Proliferative Lesions of the Exocrine Pancreas: Relationship to Corn Oil Gavage in the National Toxicology Program	JNCI, Vol.75, No.6, pp.1067-1073, 1985
5	Eustis,S.L., Boorman,G.A., Hayashi,Y.	8. Exocrine Pancreas	Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas, pp.95-108, 1990
6	上代淑人監訳	18. 解糖とピルビン酸酸化, 20. 糖新生と血糖の調節	イラストレイテッド ハーパー・生化学 原書 27版, pp.167-175, 185-194, 平成19年, 丸善株式会社
7	Oh,M.S., Phelps,K.R., Traube,M., Barbosa-Saldivar,J.L., Boxhill,C., Carroll,H.J.	D-Lactic Acidosis in a Man with the Short-Bowel Syndrome	The New England Journal of Medicine, Vol.301, No.5, pp.249-252, 1979
8	湯川宗昭, 砂原三利, 織部みち子, 藤井正美	食品中の光学異性体乳酸の含量とその摂取量	日本公衛誌, 第33巻, 第3号, pp.115-121, 昭和61年3月15日
9	Haschke-Becher,E., Baumgartner,M., Bachmann,C.	Assay of D-Lactate in Urine of Infants and Children with Reference Values Taking into Account Data Below Detection Limit	Clin Chim Acta, Vol.298, pp.99-109, 2000
10	Oh,M.S., Uribarri,J., Alveraga,D., Lazar,I., Bazilinski,N., Carroll,H.J.	Metabolic Utilization and Renal Handling of D-Lactate in Man	Metabolism, Vol.34, No.7, pp.621-625, 1985
11	Connor,H., Woods,H.F., Ledingham,J.G.G.	Comparison of the Kinetics and Utilisation of D(-)- and L(+)-Sodium Lactate in Normal Man	Ann Nutr Metab, Vol.27, pp.481-487, 1983
12	Judge,M.A., Van Eys,J.	Excretion of D-Lactic Acid by Humans	J Nutrition, Vol.76, pp.310-313, 1962
13	Droese,W., Stolley,H.	Die Wirkung von Milchsäure (D/L), Citronensäure und Protein auf die organischen Säuren im von gesunden Säuglingen im I. Lebensvierteljahr	Symp Über die Ernährung der Frühgeborenen, Bad Schachen, pp.63-72, 1964
14	Duran,M., Van Biervliet,J.P.G.M., Kamerling,J.P., Wadman,S.K.	D-Lactic Aciduria, An Inborn Error of Metabolism?	Clin Chim Acta, Vol.74, pp.297-300, 1977
15	Rosenthal,P., Pesce,M.	Long-Term Monitoring of D-Lactic Acidosis in a Child	J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol.4, No.4, pp.674-676, 1985
16	FDA - 21CFR Parts 182 and 184	GRAS Status of Lactic Acid and Calcium Lactate	Federal Register, Vol.49, No.175, pp.35366-35367, Sep.7, 1984
17	FDA - 21CFR Parts 184	Potassium and Sodium Lactate; Affirmation of GRAS Status	Federal Register, Vol.52, No.65, pp.10884-10886, Apr.6, 1987
18	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food	Report of the SCF Twenty-fifth Series, 1991
19	Hayashi,M., Yoshikawa,K.	Studies on Organic Acid Composition in Breast Milk and Artificial Milk	大労医誌, 第5, 巻2号, pp.97-103, 1981
20	竹川潔, 安原加壽雄, 三森国敏, 小野寺博志, 下武男, 高橋道人	乳酸鉄26週間混餌投与ラットにおける毒性	衛生試験所報告, 第113号, pp.58-63, 1995
21	厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会	日本人の食事摂取基準 [2. ライフステージ 乳児・小児]	日本人の食事摂取基準(2010年版), pp.277-281, 第一出版
22	Lepri,L., Del Bubba,M., Maggini,R., Donzelli,G.P., Galvan,P.	Effect of Pasteurization and Storage on Some Components of Pooled Human Milk	J Chromatography B, Vol.704, pp.1-10, 1997
23	厚生労働省	授乳・離乳の支援ガイド [Ⅱ 離乳編]	「授乳・離乳の支援ガイド」の策定について, 2007 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0314-17.html
24	Goldman HI, Karelitz S, Seifter E, Acs H, Schell NB.	Acidosis in premature infants due to lactic acid.	Pediatrics Vol.27(6), pp. 921-930, 1961

補足 No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
25	Brandt R, Siegel S, Waters M, Bloch M.	Spectrophotometric assay for d-(-)-lactate in plasma	Anal Biochem Vol.102, pp39-46, 1980
26	de Bari L, Atlante A, Guaragnella N, Principato G, Passarella S.	D-Lactate transport and metabolism in rat liver mitochondria	Biochem J, Vol.365, pp391-403, 2002
27	中埜拓, 加藤健, 小林直道, 島谷雅治, 石井恵子, 瀧本秀美, 戸谷誠之	乳幼児の食生活に関する全国実態調査 -離乳食および乳汁からの栄養素等の摂取状況について-	小児保健研究, 第62巻, 第6号, pp.630-639, 2003
28	寺島友昭, 平岩幹男	戸田市における12ヶ月児の栄養素等摂取状況	小児保健研究, 第55巻, 第3号, pp.395-402, 1996
29	Flick MJ, Konieczny SF	Identification of putative mammalian D-lactate dehydrogenase enzymes	Biochem Biophys Res Commun. Vol. 295(4), pp.910-916, 2002
30	Kanbe,C., Ozawa,Y., Sakasai,T.	Automated Measurement of D(-), L(+)-Lactate in Soy Sauce and Wine	Agric Biol Chem, Vol.41(5), pp.863-867, 1977
31	萱原久孝, 安平仁美	酵素法によるみそ中乳酸の定量	味噌の科学と技術, Vol.31, No.10, pp.394-398, 1983
32	Lee PC., Jelinek B., Struve M., Bruder ED., Raff H	Effect of neonatal hypoxia on the development of hepatic lipase in the rat.	Am.J.Physiol. Regul.Integr.Comp Physiol., Vol 279(4) R1341-1347, 2000
33	Schmukler M., Barrows CH Jr	Age differences in lactic and malic dehydrogenases in the rats	J. Gerontol., Vol 21(1), pp.109-111, 1966
34	Francesconi RP., Villet CA	Lactate dehydrogenase isozymes in human and rat fetal liver and lung	Life Sci., Vol 8(2), pp.33-37, 1969
35	Hove H	Lactate and short chain fatty acid production in the human colon: implications for D-lactic acidosis, short-bowel syndrome, antibiotic-associated diarrhoea, colonic cancer, and inflammatory bowel disease	Dan Med Bull Vol.45(1), pp.15-33, 1998
36	吉池信男, 佐々木万衣子	日本人の離乳期における栄養素摂取量に関する系統的レビュー	胎児期から乳幼児期を通じた発育・食生活支援プログラムの開発と応用に関する研究報告書(平成20年度厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業)平成21年3月31日
37	安田隆, 藤野智弥, 林大介, 橋本和昌, 佐野文明, 佐藤武夫, 内田伸平, 小澤定延, 大和田滋, 石田尚志	D-乳酸の臨床的意義	臨床水電解質, Vol.7, No.1, pp.27-30, 1987
38	Mack,D.R.	D(-)-Lactic Acid-producing Probiotics, D(-)-Lactic Acidosis and Infants	Can J Gastroenterol, Vol.18, No.11, pp.671-675, 2004
39	八田秀雄	乳酸と運動生理・生化学-エネルギー代謝の仕組み-(抜粋)[8章.乳酸の産生と無酸素状態, 9章.乳酸の酸化, 12章.運動時における疲労, 14章.持久的トレーニングや発育加齢によるエネルギー代謝の変化]	乳酸と運動生理・生化学-エネルギー代謝の仕組み-, pp.62-77, 98-109, 122-131, 2009年2月, 市村出版
40	Food Safety and Inspection Serv. USDA	§ 318.7 Approval of substances for use in the preparation of products	9CFR pp.241-256 (1-1-98 Edition)
41	Wang,D-S., Kusuvara,H., Kato,Y., Jonker,J.W., Schinkel,A.H., Sugiyama,Y.	Involvement of Organic Cation Transporter 1 in the Lactic Acidosis Caused by Metformin	Molecular Pharmacology, Vol.63, No.4, pp.844-848, 2003
42	Food Safety and Inspection Serv. USDA	§ 319.700 Margarine or oleomargarine	9CFR pp.310-311 (1-1-11 Edition)
43	Al-Ani FY, Al-Lami SK	Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test	Mutation Research/Genetic Toxicology Vol.206(4), pp.467-470, 1988
44	Morita T, Takeda K, Okumura K	Evaluation of clastogenicity of formic acid, acetic acid and lactic acid on cultured mammalian cells	Mutation Research/Genetic Toxicology Vol.240(3),pp.195-202, 1990
45	European Parliament and Council of the European Union	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners	1995L0002-EN-12.11.2010-007.001
46	The Commission of the European Communities	Commission Directive 96/77/EC of 2 December 1996 laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners(抜粋)	1996L0077-EN-29.12.2006-007.001, pp.1-3, 23-24, 37-38
47	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	食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究その1指定添加物品目(第9回最終報告)	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業), pp.269-271, 276-281, 318-322 平成23年

補足 No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
48	鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 戸谷誠之	離乳前乳児の哺乳量に関する研究	栄養学雑誌 Vol.62, No.6, pp.369-372, 2004
49	厚生労働省健康局総務課生活習慣病 対策室	平成21年国民健康・栄養調査結果の概要(抜粋)	平成21年国民健康・栄養調査結果の概 要, pp.22-25, 平成22年12月7日