

メタ酒石酸の食品添加物新規指定のための概要書

令和元年 10 月 4 日

独立行政法人酒類総合研究所

目次

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途	1
2. 起源又は発見の経緯	1
3. 諸外国における使用状況	2
4. 国際機関等における安全性評価	3
5. 物理化学的性質	5
(1) 構造式等	5
(2) 製造方法	5
(3) 成分規格	6
(4) 食品添加物の安定性	14
(5) 食品中の食品添加物の分析法	14
6. 使用基準案	14

II. 有効性に関する知見

(1) 食品添加物としての有効性・他の同種の添加物との効果比較	16
(2) 食品中での安定性	17
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	18

III. 安全性に係る知見

1. 体内動態試験	19
2. 毒性試験	22
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	22
(2) 発がん性試験	26
(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験	26
(4) 生殖毒性試験	26
(5) 出生前発生毒性試験	26
(6) 遺伝毒性試験	28
(7) アレルゲン性試験	29
(8) 一般薬理試験	30
3. ヒトにおける知見	30
4. 一日摂取量の推計等	30

IV. 引用文献一覧	36
------------	----

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

(1) 名称

和 名：メタ酒石酸 [1]

英 名：Metatartaric acid [1] [2]

化学名：Metatartaric acid [2] [3]

(2) CAS 番号等

CAS 番号：56959-20-7/39469-81-3 [3] [26]

INS 番号：353 [3] [4]

番号(EU)：E353 [4]

(3) 用途

ワイン¹の安定剤

2. 起源又は発見の経緯

L(+)-酒石酸のポリマーであるメタ酒石酸 (MTA) は、欧州連合、オーストラリア、ニュージーランド、カナダなどで、ワインの製造時に食品添加物として使用されている [5]。

フランスでは、酒石酸塩の沈殿や結晶化を防止し、ワインを安定化するために 1950 年代半ばから MTA を使用している。Peynaud らは、1950 年代後半に MTA に関する包括的な研究を行い、MTA のエステル化の度合と酒石酸塩の結晶化防止効果の関係などを解明した [6]。

Marchal らによれば、酒石酸水素カリウム (KHT) や酒石酸カルシウム (TCa) などの酒石酸塩が瓶詰めワイン中に澱(おり)として沈殿し、ワインの品質を不安定にしている。消費者はこのような沈殿物を不快に思い、品質管理が悪いとみなすため、瓶詰めワイン中に見られるこれら沈殿物を防止しワインの品質を安定化する必要がある。

ワインの品質を安定化するためには人工冷却処理 (約-5°C で数日～数週間；ワイナリーにより異なる) が行われているが、非常に費用がかかる。そのため、Marchal らは、MTA、酵母マンノ蛋白、カルボキシメチルセルロース (CMC) などの酒石酸塩の結晶化を防止する添加物を用い、人工冷却処理に代わる代替措置を研究した。これらの物質は、ワイン中の酒石酸水素カリウムや酒石酸カルシウムの過飽和域を増やすため、ワインの酒石酸塩の沈殿を遅らせることができる。その中でも、MTA はこの目的で最も広く用いられているが、時間とともに加水分解がおこるため清澄工程後および最終清澄前

¹以下、酒税法に定める果実酒及び甘味果実酒を合わせたものをワインとする。

に添加する必要がある。また、MTA は「保護コロイド」として機能し、結晶の生成を防止する [7]。

現在の欧州連合における許可されたワイン醸造の手法と制約に係る規則第 9 条（ワイン醸造で使用される物質の特定）第 1 項に示される付表 1 A（許可されたワイン醸造の手法）の項目 27 において、ワイン醸造中の MTA の添加について、100 mg/L を越えない範囲での使用が認められている [8]。

（注）：以下、この資料全般において、引用した文献により酒石酸の表記について、L(+)-酒石酸、L-酒石酸、d-酒石酸とあるが、これらはすべて同じものである。

3. 諸外国における使用状況

（1）我が国

本添加物は未指定である。

我が国において、関連物質の酒石酸類である指定添加物は次のとおり [9]。

添加物	用途	使用基準
DL-酒石酸	酸味料	無
L-酒石酸	酸味料	無
DL-酒石酸水素カリウム	膨張剤	無
L-酒石酸水素カリウム	膨張剤	無
DL-酒石酸ナトリウム	調味料	無
L-酒石酸ナトリウム	調味料	無

（2）国際機関

コーデックス委員会における食品添加物の一般規格（GSFA）には収載されていない。

（3）欧州連合（EU）

欧州連合における許可されたワイン醸造の手法と制約に係る規則第 9 条（ワイン醸造で使用される物質の特定）第 1 項に示される付表 1 A（許可されたワイン醸造の手法）の項目 27 において、ワイン醸造中の MTA の添加について、100 mg/L を越えない範囲での使用が認められている [8]。

また、欧州連合における有機ワインに係る規則第 1 条第 3 項に示される付表（有機ワインに使用できる許可物質）の項目 27 において、有機ワインについて MTA の添加が認められている [10]。

さらに、欧州連合で使用可能な食品添加物リスト（委員会規則 No.1129/2011、

No.509/2013) 及び欧州委員会 (EC) 保健衛生・食の安全総局 (DG SANTE) の食品添加物データベースでは、食品分類 14.2.2 (2007 年の規則(EC)No.1234/2007 で定義されたワインとその他製品、アルコールフリーの同等のもの) には、委員会規則 No.606/2009 で許可されたワインへの添加物が包括的に収載されている。また、食品分類 14.2.4 (食品分類 14.2.2 及び 14.2.3 でカバーされていない果実酒と加工ワイン (英国産の特定のワイン等)) 及び 14.2.8 (食品分類 14.2.1~14.2.7 でカバーされていないアルコール度数 15%未満のその他のアルコール類) で最大 100 mg/L まで使用可能であるが、ただし、加工ワインとポーランド産のワインを起原とした特定の種類の製品に限るとされている [11] [12] [13]。

(4) 米国

MTA は、ワインに使用される認可された物質リスト (財務省 TTB の 27 CFR 24.246) には収載されていないので、使用認可を確認できなかった。また、EU 域内からの輸入ワインについては MTA で処理されたワインもアメリカ国内で流通できることとなっている[101]。

(5) オーストラリア及びニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) の食品基準では、MTA は食品分類 14.2.2 (ワイン、スパークリングワイン、及び酒精強化ワイン) と 14.2.4 (果実酒、野菜酒、及びはちみつ酒 (リンゴ酒及び洋梨酒を含む)) に、GMP で使用可とされている [14]。

4. 国際機関等における安全性評価

(1) 国際機関における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価

JECFA は、2016 年の第 48 回コーデックス委員会添加物部会からの要請に基づき、2017 年 6 月の第 84 回会合で、ワインの製造時だけに用いる添加物 MTA に関する安全性評価を実施した [5]。

L(+)-酒石酸、L(+)-酒石酸ナトリウム、L(+)-酒石酸カリウム及び L(+)-酒石酸カリウムナトリウムについては、1973 年の第 17 回 JECFA 会合で検討され、グループの 1 日摂取許容量 (ADI) として、「L(+)-酒石酸として 0-30 mg/kg 体重」が設定された [15]。

また、1977 年の第 21 回 JECFA 会合で L(+)-酒石酸 1 ナトリウム塩について再度検討され、ADI が確認された。DL-酒石酸 1 ナトリウム塩については、ADI は設定されなかった [16]。

第 84 回の会合では、MTA についての短期間の毒性試験報告と遺伝毒性試験報告を受領した。また、文献検索を行ったが、MTA の安全性評価に利用可能な試験を見出せな

かった。しかし、L(+)-酒石酸の毒性試験として、1977年の会合以降、これまで評価されたことのない毒性試験3報が特定され、評価が行われた。

評価結果としては次のとおりである。

MTAは、吸収される前に、酵素による加水分解により酒石酸となるので、以前の会合で検討された酒石酸の生化学、毒性のデータは、MTAの安全性評価に適切である。また、MTAの細菌での遺伝毒性試験で悪影響がないことを含む追加の情報は、MTAの安全性評価を支持する。JECFAは、L(+)-酒石酸が過去に評価されて以来の、一連の利用可能な研究報告を評価した。エビデンスから、L(+)-酒石酸、L(+)-酒石酸ナトリウム、L(+)-酒石酸カリウム及びL(+)-酒石酸カリウムナトリウムで以前確立された、L(+)-酒石酸として表現されるグループADIに変更はない。

JECFAは、ワインの製造時に使用されるMTAについては、L(+)-酒石酸とL(+)-酒石酸ナトリウム、L(+)-酒石酸カリウム及びL(+)-酒石酸カリウムナトリウムについてのグループADIである「L(+)-酒石酸として0-30 mg/kg 体重」に含めるべきと結論した。また、大人のワイン消費者の日々の推計摂取量はADIの4%まで達するが、MTAを最大100 mg/Lまで使用したワインでの日々のばく露について、健康上の懸念はないと結論した [5]。

(2) 欧州連合における評価

・食品科学委員会（SCF）の評価

SCFは、1990年に添加物MTAの評価を実施し、5月に意見をまとめている。

MTAの個別ADIについては、入手可能なデータからは設定できなかったが、ワインについて最大100 mg/Lまでの使用を引続き許容することとされた。

なお、同会合ではL(+)-酒石酸については、JECFAで設定されたL(+)-酒石酸のグループADIである「L(+)-酒石酸として30 mg/kg 体重」について合意された [17]。

・本添加物は、現在、欧州食品安全機関（EFSA）での再評価リストに掲載されており、再評価を実施中で、評価の期限は、L(+)-酒石酸と同じく2018年12月末となっている [18]。

(3) 米国における評価

MTAについての評価を確認できなかった。

(4) オーストラリア及びニュージーランド

MTAについての評価を確認できなかった。

(5) 食品安全委員会における評価

食品安全委員会において、本添加物は未評価である。

関連添加物である酒石酸類については、厚生省で昭和 30 年代に検討され指定されたが、食品安全委員会での評価はなされていない。

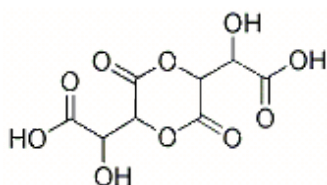
なお、厚生労働省から食品安全委員会あて、飼料添加物と動物用医薬品に関するポジティブリストの関係で、平成 22 年 2 月 15 日付け（平成 22 年 2 月 18 日の委員会で説明）で、酒石酸を食品衛生法第 11 条第 3 項の対象外物質（人の健康を損なわないことが明らかなものとして大臣指定）への該当性の評価依頼を行ったが、平成 30 年 2 月 2 日時点で評価が実施されていない [19]。

5. 物理化学的性質

（1）構造式等

1) メタ酒石酸

①構造式又は示性式 本品は L-酒石酸のカルボキシ基と第 2 級ヒドロキシ基が脱水縮合してエステル結合を生じることにより生成される高分子である [20]。L-酒石酸はカルボキシ基と第 2 級ヒドロキシ基を 2 個ずつ持つことから、1 分子につき 1～4 個のエステル化が生じうる。そのため、直鎖だけでなく様々な分岐した高分子を形成する。その結果、極めて複雑な高分子構造となることから構造式を示すことは困難である。参考のために 2 分子の L-酒石酸が同じ炭素側の 2 箇所でエステル結合した重縮合物の構造式を示す。

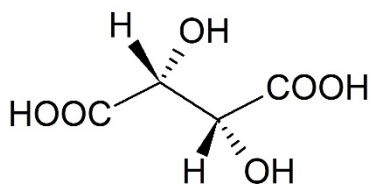


②分子式 $(C_4H_4O_5)_n$ [21]

③分子量 0.4～41 kDa の幅広い分子量分布をもつ。中央値は 2.2～8.9 kDa でおよそ 15～60 分子のエステル化した酒石酸に相当する [22]。

2) L-酒石酸 メタ酒石酸の分解物の L-酒石酸についても下記のとおり物理学的性質を示す。

①構造式



②分子式 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ [23]

③分子量 150.09 [23]

(2) 製造方法

原料の L-酒石酸はワイン製造時に生ずる発酵残渣から製造され、EU 規格に合致したものである。この L-酒石酸を粉末にし、溶融点（大気圧下 170°C 、真空下 150°C ）で加熱することにより無色の液体とする。それを冷却すると脱水反応が起こり、発泡しながら酒石酸同士がエステル化し凝固する。凝固物を白色粉末になるまですりつぶす [22]。不純物は脱水反応時に副成するピルビン酸及び未反応の酒石酸単量体である。製造工程を以下に示す。

酒石酸（結晶）



機械ですりつぶし

酒石酸（粉末）



加熱（大気圧下 170°C または真空下 150°C ）

酒石酸（液体、無色）



室温で冷却（発泡する）

メタ酒石酸（軽く海綿状で着色した凝固物）



機械ですりつぶし

（機械ですりつぶすと不均一なパウダー状になり、そのうち 76% 以上が $125\ \mu\text{m}$ ）

メタ酒石酸（粉末）

(3) 成分規格

1) 成分規格案

項目	成分規格案	参照規格
① 名称	メタ酒石酸	

② 英名	Metatartaric Acid	1、2
英名別名	—	
③ 日本名別名	—	
④ 分子式	$(C_4H_4O_5)_n$	1
⑤ 分子量	—	
⑥ 化学名	Metatartaric acid	1、2
⑦ CAS 登録番号	56959-20-7/39469-81-3	1
⑧ 定義	本品は、L-酒石酸を大気圧下または真空下で 150～170℃に加熱して溶融したものを、冷却によりエステル重合させた長さや分岐が異なる高分子の混合物である。	1
⑨ 含量	本品は、酒石酸 ($C_4H_6O_6$) として 99.5%以上を含む。	1
⑩ 性状	本品は、白色から帯黄白色の結晶または粉末であり、わずかなカラメル様のおいがある。	1、2
⑪ 確認試験	本品は酒石酸塩の反応を呈する。	3
⑫ 比旋光度	$[\alpha]^{20}_D = -45 \sim -32^\circ$ (5 g、水、100mL)	
pH	1.8～2.3 (1.0 g、水 100 mL)	1
⑬ 純度試験	(1) 鉛 Pb として 5 μ g/g 以下 (0.8 g, 第 1 法, 比較液 鉛標準液 4.0 mL, フレーム方式)	1、2 3
	(2) ヒ素 As として 3 μ g/g 以下 (0.50 g, 第 1 法, 標準色 ヒ素標準液 3.0 mL, 装置 B)	1、2 3
⑭ 乾燥減量	—	1
⑮ 強熱残分	—	
⑯ 微生物限度	—	
⑰ 定量法	本品約 20 g を精密に秤り (W g)、水を加えて溶かし正確に 1 L とする。この 50 mL をフラスコに正確に採り、プロモチモールブルー試液 10 滴を加えよく混ぜる。1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で液の色が帯青緑色に変わるまで滴定し、滴定量 (a mL) を求める。 さらに、このフラスコに 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 20 mL を加え、栓をして 2 時間静置する。0.5 mol/L 硫酸溶液で液の色が帯青緑色に戻るまで滴定し、滴定量 (b mL) を求める。次式より試料中の酒石酸量及び酒石酸中のエステル化酒石酸量を求める。 なお、本操作はできるだけ手早く行うこと。	1

	$\text{試料中の遊離酒石酸量(\%)} = \frac{150.09 \times a}{W}$ $\text{試料中のエステル化酒石酸量(\%)} = \frac{150.09(20-b)}{W}$ $\text{試料中の酒石酸量(\%)} = \frac{150.09(a+20-b)}{W}$ $\text{酒石酸中のエステル化酒石酸量(\%)} = \frac{20-b}{(a+20-b) \times 100}$	
⑱ 保存基準	—	
新規試液	硫酸レソルシノール試液 レソルシノール 0.1 g を硫酸（1→10）10 mL に溶かす。	
参照規格 1：JECFA 暫定規格 [21] 2：EU 規格 [24] [25] 3：第9版食品添加物公定書 [23]		

2) 成分規格案と既存規格の対照表

	本規格案	JECFA (Tentative) 2017	EU() 2008
名称	メタ酒石酸	—	—
英名	Metatartaric Acid	Metatartaric Acid	Metatartaric Acid
英名別名		INS No.353	Ditartaric Acid
分子式	$(C_4H_4O_5)_n$	$(C_4H_4O_5)_n$	$C_4H_6O_6$
分子量	—	情報要求中	—
化学名	Metatartaric acid	Metatartaric acid	Metatartaric acid
CAS 番号	56959-20-7/39469-81-3	56959-20-7/39469-81-3	—
定義	本品は、L-酒石酸を大気圧下または真空下で150～170℃に加熱して溶融したものを、冷却に	エステル化率約 32%の酒石酸の多分散高分子で、天然の L-酒石酸を大気圧下または真空下	—

	よりエステル重合させた長さや分岐が異なる高分子の混合物である。	で 150～170℃に加熱して製造される。	
含量	酒石酸として 99.5%以上	総酒石酸として 105%以上	酒石酸として 99.5%以上
性状	白色から帯黄白色の結晶または粉末で、わずかなカラメル様のおいがある	乳白色の結晶または粉末、非常にわずかなカラメル様のおい	白色～帯黄白色の結晶または粉末、非常にわずかなカラメル様のおい
確認試験			
酒石酸	酒石酸塩の反応を呈する	陽性（ピリジン、無水酢酸→エメラルドグリーン）	陽性（硫酸と硫酸-レゾルシノール試薬を加え 150℃ に加熱すると強い紫色を呈する）
溶解性	—	水に極めて溶けやすい、エタノールに溶けやすい	水とエタノールに極めて溶けやすい
赤外吸収スペクトル	—	情報要求中	—
（示性値）			
比旋光度	$[\alpha]^{20}_D = -45 \sim -32^\circ$	情報要求中	—
pH	1.8～2.3	1.4-2.1（1%溶液）	—
純度試験			
鉛（Pb）	5 µg/g 以下(Pb として)	2 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下
ヒ素（As）	3 µg/g 以下(As として)	3 mg/kg 以下	3 mg/kg 以下
水銀(Hg)	—	—	1 mg/kg 以下
遊離酒石酸	—	情報要求中	—
エステル化率	—	32%以上	—
乾燥減量	—	5%以下 (105℃, 2 時間)	—
定量法	滴定(遊離＋エステル化) 試料量 20 g	滴定(遊離＋エステル化) 試料量 20 g	—
備考	—	情報提出期限 2018 年 12 月	—

3) 成分規格案の設定根拠

メタ酒石酸の成分規格として、JECFA の暫定規格 [21] と EU 規格 [24] [25] が存在する。JECFA の暫定規格は 2017 年 6 月の第 84 回会議で設定されたもので、企業から提出された情報が十分でないため暫定とされた。製品を特徴付ける旋光度、遊離酒石酸量、エステル化率、分子量分布、赤外吸収スペクトルに関する情報と現在流通している最低 5 バッチの試験結果、並びに試験法の性能評価データを、2018 年 12 月までに提供するように要求している。一方の EU 規格は EU Regulation で規定された正規の規格である。そこで、JECFA 暫定規格及び EU 規格、並びに我が国の第 9 版食品添加物公定書 [23] に収載された一般試験法を参考にして成分規格案を作成した。

① 名称、英名、化学名

JECFA 暫定規格及び EU 規格では、名称及び化学名をいずれも「Metatartaric Acid」としている。そこで、本規格案でも英名及び化学名は「Metatartaric Acid」とし、和名はその日本語訳である「メタ酒石酸」とした。また、EU 規格で英名別名としている「Ditartaric Acid」は 2 量体であり、本品と同一とは言えないことから採用しなかった。

② 分子式

EU 規格では「 $C_4H_6O_6$ 」という酒石酸の分子式が記載されている。しかし、本品は酒石酸がエステル結合でつながった多量体であることから、エステル体を示す JECFA 規格の「 $(C_4H_4O_5)_n$ 」を採用した。

③ 分子量

EU 規格では分子量の記載はなく、JECFA 暫定規格でも情報を要求している。一方、Sprenger ら [22] は、7 製品についてサイズ排除クロマトグラフィーを行い、分子量は 0.4~41 kDa、中央値は 2.2~8.9kDa で 15~60 分子のエステル化された酒石酸に相当すると報告している。すなわち、本品は酒石酸の 2 個ずつのカルボキシ基と第 2 級ヒドロキシ基が他の酒石酸とエステル結合した、様々に分岐し長さも多様な高分子の多量体であり、分子量を特定することは不可能なことから本規格案では分子量を設定していない。

④ CAS 番号

実際に EU において流通しているメタ酒石酸の商品を確認すると、n 量体を表す 56959-20-7 が CAS 番号として記載されている [26]。EU 規格に CAS 番号の記載はないが、JECFA 暫定規格では 56959-20-7 に加えて 2 量体を表す 39469-81-3 の 2 つの CAS 番号が併記されている。そこで、本規格案では CAS 番号として 56959-20-7 と 39469-81-3 の両方を採用した。

⑤ 定義

本品は名称だけではその本質がわかりにくいので定義を設定した。内容は JECFA 暫

定規格のうち本品の本質に関わる部分の記載に準じた。

⑥ 含量

含量は、EU 規格では酒石酸として 99.5%以上としており、本規格案ではこちらを採用した。

また、JECFA 暫定規格では酒石酸中のエステル化酒石酸の割合をエステル化率として純度試験に設定しているが、本規格では EU 規格と同じく、設定しなかった

⑦ 性状

JECFA 暫定規格及び EU 規格に準じた。色調の表現は食品添加物公定書と同様の EU 規格に準拠し「白色から帯黄白色の結晶または粉末」とした。また、両規格とも非常にわずかなカラメル様のにおいと記載しているが、「非常にわずか」では「ほとんどない」すなわち「においはない」と解釈される可能性があることから「わずかなカラメル様においがある」とした。

⑧ 確認試験

JECFA 暫定規格、EU 規格ともに酒石酸の定性反応試験が規定されており、前者はピリジンと無水酢酸、後者は硫酸と硫酸レゾルシノール試薬を用いる。ピリジンは臭いが強いことから試験室では好ましくない。食品添加物公定書一般試験法の定性反応試験法にも酒石酸塩の試験法が 3 法示されており [23]、とくに第 3 法は EU 法と類似の反応であることから公定書の一般試験法の酒石酸塩の呈色反応で確認を行うこととし、DL-酒石酸に従って記載した。

また、JECFA 暫定規格及び EU 規格ともに水とエタノールへの溶解性を規定している。しかし、JECFA 暫定規格では水に溶けやすい(freely soluble)、エタノールに溶ける(soluble)、一方 EU 規格では水、エタノールに極めて溶けやすいと記載されている。これは、溶解性の定義が両者で異なることによる。食品添加物公定書通則 [23]における溶解性の定義は、溶解度は JECFA と一致するが溶解時間が異なる。このように溶解性を規定すると混乱を生じる可能性があること、また、我が国の食品添加物規格では溶解性を規定する例が少ないことから、今回の規格案では設定しなかった。

赤外吸収スペクトルについても EU 規格において設定されていないため、定めないととする。

⑨ 示性値

比旋光度について、JECFA 暫定規格では情報を要求中であり、EU 規格では設定されていない。今回、入手できた情報をもとに比旋光度の規格値として $-45 \sim -32^{\circ}$ を設定した。試験成績で提示された 5 ロットの測定値は [REDACTED] であり、この規格値に適合する。

pH は、JECFA 暫定規格において 1%溶液で 1.4-2.1 としているが、試験成績で提示された 5 ロットの測定値は [REDACTED] であり、JECFA 暫定規格の上限近傍で超過しているものもある。今回、pH の規格値として 1.8~2.3 を設定した。試験成績で提示され

た 5 ロットの測定値はこの規格案に適合する。

⑩ 純度試験

JECFA 暫定規格では、メタ酒石酸製造時の原料である酒石酸のうち、エステル化しなかった遊離酒石酸量について情報要求するとともに、製品におけるエステル化率を 32%以上と規定している。一方、EU 規格ではいずれも設定されていないことから、本規格案では採用しなかった。

EU 規格で、鉛は 5 mg/kg 以下、ヒ素は 3 mg/kg 以下と設定されている。そこで、本規格案でも同様に鉛は Pb として 5 µg/g 以下、ヒ素は As として 3 µg/g 以下と設定した。また、水銀については EU 規格で 1 mg/kg 以下と設定されているが、水銀が混入する可能性はほとんどないことから、JECFA 暫定規格と同様に設定しなかった。

シュウ酸は分子間脱水や脱炭酸反応によって酒石酸から生成される。シュウ酸の生成は経済的観点から好ましくなく、その生成を最小限に抑えるよう GMP により工程が最適化されている。シュウ酸は、微生物や動植物においては主要代謝産物である。また、シュウ酸は全身毒性が低い内因性代謝産物で、ワインに使用される程度のメタ酒石酸により生成されるシュウ酸は微量で、安全性に問題がない。そのため、シュウ酸の限度を設定する必要がない。OIV 規格、EU 規格、JECFA 暫定規格はメタ酒石酸のシュウ酸の限度を設定していない。公定書の L-(+)酒石酸規格（メタ酒石酸の原料）には易酸化物の規定がない。また、単量体 L-(+)酒石酸の重合は易酸化物を生成しない。OIV 規格、EU 規格、JECFA 暫定規格はメタ酒石酸に関して易酸化物の限度を設定していない。このため、シュウ酸および易酸化物に関しては同様に限度を設定しなかった。

水銀以外の純度試験は ISO11885 に準拠しているため検証データが不要と考える。また、水銀に関しては ISO11885 に準拠したものではないが、ISO11885 で用いられたものと同じ原理の試験法 (ICP-AES) で分析されている。水銀を分析した試験機関（ラボ）は、同分析に関してフランス認可委員会により ISO17025 の下で認可を受け、その認可の内容は、試験法が国際的に認められた IUPAC/CODEX 検証基準に従って適切に検証されたことを認めるものである。JECFA 規格 Volume 4 に提案の原則が適用されれば、ICP-AES 法の試験はメタ酒石酸の水銀分析に適切であるため、純度試験の試験法の検証データを添付していない。

⑪ 定量法

JECFA 暫定規格の定量法に準じて、試料を溶解して水酸化ナトリウムで滴定を行い、試料中の遊離酒石酸量を求め、次に水酸化ナトリウムを加えてメタ酒石酸を加水分解したのち硫酸で滴定し、試料中のエステル化酒石酸量を求め、両者の合計を酒石酸量とする。

4) 試験成績

① 含量、pH、エステル化率及び比旋光度 [27]

項目	規格値案	1	2	3	4	5
含量	$C_4H_4O_6 \geq 105\%$					
pH (1%溶液)	1.8~2.3					
エステル化率*	$\geq 32\%$					
比旋光度	$-45 \sim -32^\circ$					

*エステル化率：酒石酸中のエステル化酒石酸量

②純度試験 [28]

項目	規格値案	試験法等	6	7	8	9
乾燥減量	$\leq 5\%$	105℃				
鉛	$Pb \leq 5 \mu g/g$	ICP-AES				
ヒ素	$As \leq 3 \mu g/g$	ICP-AES				
水銀	—	ICP-AES				
カドミウム	—	ICP-AES				

乾燥減量は ISO 11465、鉛、ヒ素、カドミウムは ISO 11885 に従い、フランスの認証機関によって ISO 17025 の認証を受けた試験室で試験を行った。

上記純度試験はメタ酒石酸の主要メーカーから試料を取り寄せ [28] と [27] に 2 つの試験機関によって行われた。 [28] の純度試験は 4 社の試料、 [27] は 5 社の試料を分析した結果を示す。そのため、試験成績のロットが試験項目により異なる。

(4) 食品添加物の安定性

本品 は非常に吸湿性がある。そのため、空気中の湿度により潮解して加水分解し、エステル化率が低下する。溶液中でも加水分解が起こり、製品のエステル化率は低下し続け、再び酒石酸となる [20]。しかし、製品は固体状態であり、封をした容器で湿気を防いでいるので、活性を失わず有効期間は長い。メタ酒石酸製造者は 3 年の有効期間を保証している [29]。

(5) 食品中の食品添加物の分析法

ワイン中のメタ酒石酸の分析法として、アニオン交換でクリーンアップし LC/MS で測定する方法が報告されている [22]。強アニオン交換 SPE カートリッジ(Strata-X-A, 33 μm , 60 mg/3 mL, Phenomenex)は、1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 3 mL でコンディショニングをしたのち蒸留水 9 mL で洗浄し、試料（ワイン）5 mL を注入する。妨害物質を水 6 mL で洗い流し、カートリッジは吸引して乾燥させる。6 mol/L ギ酸 5 mL を流して酸性画分を溶出させ、0.45 μm のフィルターでろ過し LC/MS で測定する。アニ

オン交換カラムに ESI-MS 検出器を接続した Accela LXQ システム（サーモサイエンティフィック社製）を使用する。また、HPLC の分離は Varian Hi-Plex H (300×7.7 mm、膜厚 8 μm) column (アジレントテクノロジー社製)を用い、注入量 10 μL、移動相 0.05 %ギ酸、流速 400 μL/min、オープン温度 50°Cで行う。また、定量には[M-H]⁺ m/z 413、545、677、809 の 4 つの質量イオンを用いる。

100 mg/L のメタ酒石酸を添加したワインの 5 回の繰り返し測定における変動係数は 0.015%と十分低かった。また、検量線はワイン中のメタ酒石酸 50~200 mg/L で直線性があり相関係数 0.996 であった。さらに、8 回の添加回収試験の結果は回収率 99.3 %、検出限界及び定量限界はそれぞれ 10 及び 35 mg/L であった。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

メタ酒石酸は果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）以外の食品に使用してはならない。

メタ酒石酸の使用量は、果実酒 1 kg につき 0.10 g 以下でなければならない。

(2) 使用基準案の設定根拠

メタ酒石酸は、EU 委員会規則において、食品カテゴリー14.2.2. ワイン及び 14.2.4. ブドウジュースから作ったワイン (*wino z soku winogronowego*)、ブドウジュースから作った芳香ワイン (*aromatyzowane wino z soku winogronowego*) 及び 14.2.8 のアルコール度 15%未満のその他のワインの製造時に限定し、使用量は100 mg/L までと規定している [11] [12] [13]。また、カナダではワインに最大濃度 0.01%まで使用可能である [30]。一方、オーストラリア、ニュージーランドでは、ワイン、スパークリングワイン、フルーツワイン等に GMP に従って使用可能であるが、使用基準はない [14]。

本品は次項で述べるように、白ワイン、赤ワインともに 0.1 g/L 添加することで酒石酸が安定し、酒石酸塩の析出を抑制することができる。また、この濃度であれば人の健康への影響も懸念されない。以上のことから、使用基準案としては、対象食品を、ぶどうを主原料として発酵させた果実酒に限定し、使用量はEUやカナダと同様に果実酒 1 kg につき 0.10 g 以下とした。

Ⅱ．有効性に関する知見

1．食品添加物としての有効性・他の同種の添加物との効果比較

ワイン中においては、成分である酒石酸が主にカリウムやカルシウムと反応して、酒石酸水素カリウムや酒石酸カルシウム等の難溶性の塩を生成して析出し、濁りを生じる。これを我が国では酒石と呼ぶ。カルシウムはブドウ由来のほか、除酸のための炭酸カルシウム、ワインの補糖のためのサッカロースの不純物などに由来してワイン中に存在する。

酒石酸塩の析出による濁りは消費者に不快感を与え好ましくない。そこで、ワイン中の酒石酸塩が析出しないように安定剤が加えられる。安定剤としてメタ酒石酸が最も汎用されるが、カルボキシメチルセルロース（CMC）や酵母細胞壁の加水分解で得られる酵母マンノ蛋白も有効である [20]。これらの化合物は国際ワイン機構がワインの安定剤として使用を推奨している [31]。欧州では古くからメタ酒石酸を使用しており、CMC や酵母マンノ蛋白も使用が認められている。

メタ酒石酸のコロイドは、結晶を形成するための酒石酸の微小な核を包摂することにより成長を抑制する [20]。10 mL の飽和した酒石酸カリウム溶液 (17.2 mg 含有) に、エステル化率の異なる 7 種類のメタ酒石酸を 0.4、0.8、1.6、2.4、3.2 及び 4.0 mg 加え、エタノールを 1 mL 加えて 0℃で一晩放置した。それぞれの条件における溶液中の酒石酸カリウム量を測定した結果を次表に示す。メタ酒石酸は酒石酸カリウムの析出を抑制し、溶液中の酒石酸カリウムの減少を抑える効果がみられた。メタ酒石酸のエステル化率が低い場合や添加量が少ない場合は、酒石酸カリウム析出の抑制力は弱かった。エステル化率が 37.3 以上の場合は添加量 1.6 mg で析出を抑制できるが、エステル化率 26.6 の場合には 4.0 mg 添加しないと析出は抑制できなかった。なお、メタ酒石酸を加えない場合の酒石酸カリウムの残存量は 5 mg であった [20]。

表 メタ酒石酸添加一晩放置後の溶液中の酒石酸カリウム残存量(mg)とエステル化率の影響

検体 番号	エステ ル化率	メタ酒石酸添加量(mg)					
		0.4	0.8	1.6	2.4	3.2	4.0
1	40.8	12.0	15.8	17.2	17.2	17.2	17.2
2	38.2	12.0	15.6	17.2	17.2	17.2	17.2
3	37.3	12.0	15.3	17.2	17.2	17.2	17.2
4	33.4	9.6	12.0	16.3	17.0	17.2	17.2
5	31.5	8.6	11.0	15.3	15.9	16.5	17.2
6	26.6	7.9	10.5	12.7	15.0	16.0	17.2
7	22.9	6.4	7.6	11.2	13.6	15.6	16.8

次に、白及び赤ワイン中の酒石酸の安定化に対するメタ酒石酸及び CMC の効果を試験した結果を示す。白ワイン、赤ワインともに、メタ酒石酸添加による濁度の変化はほとんどみられなかった。酒石酸は添加 3 日後の白ワイン、赤ワインともに極めて不安定であったが、メタ酒石酸を添加すると安定であった。CMC 添加は無添加より大きく改善されたが、まだ不安定であった。また、CMC を大量に添加するとワインの粘性に変化が生じた [32]。

	添加量	濁度(NTU)*	酒石酸の安定性**	コメント
白ワイン				非常に不安定
メタ酒石酸添加				安定
CMC 添加				不安定
赤ワイン				非常に不安定
メタ酒石酸添加				安定
CMC 添加				不安定

*添加 30 分後の濁度、 ** 添加 3 日後の酒石酸の安定性の変化 ($\Delta\mu S$)

メタ酒石酸はベントナイトやフェロシアン化カリウムを用いた清澄工程で凝集により除去される可能性がある。一方で、エステル化率の高い効果的なメタ酒石酸の添加は、ワインにわずかな濁りを生ずることがある。そのため、ワインへの添加は清澄工程後で瓶詰直前の最終清澄工程より前に加えることが推奨される [20]。

2. 食品中での安定性

メタ酒石酸は、pH や温度によって簡単に酒石酸に加水分解される。温度が上昇するとメタ酒石酸のエステル基の加水分解が起こり、ワイン中に酒石酸が放出されるとともにワインの酸性度が上昇する。メタ酒石酸のエステル化率を指標とすると、2%メタ酒石酸は 23°C で 3 ヶ月、5°C では 10 ヶ月で完全に加水分解した。そのため、ワイン製造者は使用直前にメタ酒石酸濃縮液を冷水中で調製して使用する [20]。

また、ワインの pH が高いとワインの不安定性も高くなる。白ワインの pH を 3.0、3.2、3.5、3.7、3.9 に調整したものに 100 mg/L のメタ酒石酸を添加して 20°C で 10 週間まで保存したところ、全期間でワインの不安定性（電気伝導度の増加率、5%以上で不安定）と pH は相関していた。pH が 3.7～3.9 より高くなるとより不安定性が増す。さらに、pH 3.2 の同様に処理したワインを 12°C、20°C、35°C で保存したところ、ワインの不安定性と保存温度にも相関が見られた。メタ酒石酸はワインの不安定化を抑制することができたが、長期間保護することは困難である [33]。

多くのワインを用いた実験からメタ酒石酸を添加したワインは、一般に 0℃で数年、10～12℃で2年間、10～16℃で18ヶ月、10～18℃で1年、20℃で3ヶ月、25℃で1ヶ月は安定である。しかし、30℃では1週間、35～40℃では数時間で不安定となる。そのため、メタ酒石酸を添加したワインは低温で保存する必要があり、賞味期間もあまり長くできない [20]。

3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

メタ酒石酸はワインの常在成分である酒石酸のエステル体であり、分解物はその酒石酸であることから、ワイン中の栄養成分には影響を与えないと考えられるが、文献は見当たらなかった。

Ⅲ. 安全性に係る知見

1. 体内動態試験

(1) メタ酒石酸

メタ酒石酸の体内動態に関する試験成績は見つからなかった[84][85]。メタ酒石酸は、酒石酸単位でエステル結合により相互に結合した分散系高分子で、胃腸管内のカルボキシエステラーゼにより L(+)-酒石酸に急速に加水分解されと考えられる [5] [34][86]。メタ酒石酸は温度が上昇するとエステル基の加水分解が起こり、ワイン中に酒石酸が放出されるとともにワインの酸性度が上昇する。メタ酒石酸のエステル化率を指標とすると、2%メタ酒石酸は 23℃で 3 ヶ月、5℃では 10 ヶ月で完全に加水分解した [20]。このことから、酒石酸の体内動態に関する評価を行うこととした。さらに、JECFA はメタ酒石酸は酒石酸類グループ評価物質に含めるのが適当と判断していることから本概要書では L(+)-酒石酸塩類の評価を行うことにした。

(2) 酒石酸塩類

1) 動物試験

① 吸収

a. 酒石酸

FAS 5 [35]では、酒石酸（光学異性不明）は代謝的に不活性であり、ヒトでの経口投与では摂取された酒石酸塩の約 20%は尿中に排泄され、残りは腸管で細菌により分解されるまで吸収されないという報告がある。さらに、FAS 12 で引用されている Underhill ら (1931) と Finkle ら (1933) [36]では、L-酒石酸はヒトに対し不活性で、摂取された酒石酸の 20 %は尿中に排泄され、残りは腸管で細菌に分解されるまで吸収されないと報告されている。

b. L-酒石酸水素ナトリウム

Down らの 1977 年の報告では [37]、ラット (10 匹) に L-¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム (2.73g / kg / 日) を 7 日間強制経口投与した。その結果、最終投与後¹⁴Cは血液中に観察されたため、血液中に吸収されていることが示された。血液中の¹⁴C濃度は最終投与後 1 時間で最高濃度 (176 µg/mL) となり、時間とともに減少していく。投与後 48 時間後には完全に消失した。

② 分布

a. L-酒石酸水素ナトリウム

Down らの 1977 年の報告では [37]、ラット (10 匹) に L-¹⁴C]酒石

酸水素ナトリウム (2.73g / kg / 日) を 7 日間強制経口投与した。その結果、最終投与後^[14C]は血液、胃腸管、腎臓 (皮質)、肝臓および骨基質に局在していた。血中や骨中の識別物質の最大濃度は最終投与 1 時間後に現れた。排泄の半減期は、血中、骨中でそれぞれ 5.9 日、9 日となった。同時に識別物質の濃度ピークは、血中、骨中でそれぞれ 3 時間後、12 時間後に観察され、この半減時間はこれらの器官それぞれで、6.5 日、2.5 日であった。体重当たりの腎重量は対照区と比べて増加しているが、これ以外の臓器への影響はなかった。この放射性物質を利用したラット実験では、24 時間の間は胃腸管、肝臓、腎臓、骨に関連し、48 時間後と 8 日後には腎臓中の顆粒沈着物質と骨にだけ放射能との関係がみられた。

③ 代謝

a. 酒石酸 (L-、D-)

Chadwick らの 1978 年の報告では [38]、^[14C]酒石酸 (L-、D-) について *faecal incubation system* により代謝試験を行った。この実験は 22~61 歳の健康な 5 人の被験者の糞便を使用して行った。各試験では、単一の被験者からの新鮮な便を、その重量の 1~5 倍の塩化ナトリウム溶液 (15 mmol / L) に混合した。これを 50 ml ずつ 3 つに分注し、30 mL の塩化ナトリウム溶液 (154 mmol / L)、30mL の L-酒石酸ナトリウム (250 mmol / L)、30 ml の D-酒石酸ナトリウム (250 mmol / L) を加えて混合した。この混合物を 37°C で 24 時間培養し 0 時間および 3, 6, 7 および 24 時間で、残留酒石酸塩の測定のために 5mL のサンプルを取り出し測定した。その結果、時間に対して対数的に、50% の損失が L-酒石酸で約 4 時間、D-酒石酸で約 20 時間後に見られた。

b. L-酒石酸水素ナトリウム

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [39]、ラット (匹数不明) に 400 mg の^[14C] L-酒石酸水素ナトリウムを経口投与もしくは静脈内注射のいずれかを用いて投与した。経口投与したラットは、48 時間以内にそれぞれ尿中に 1 %、糞便中に 13.6%、呼気中に 15.6% を排泄した。静脈内経路により処置されたラットは、48 時間以内に尿中に 81.8%、糞便中に 0.9%、呼気中に 7.5% の用量を排泄した。このことは、経口用量および静脈内用量の両方が組織中で二酸化炭素に代謝されることを示している。

④ 排泄

a. 酒石酸（L－、D－）

FAS 12 で引用されている Underhill ら (1931) の報告 [36]では、ラット、モルモット、イヌ、ウサギにL－酒石酸を経口摂取させた後の尿中排泄についての調査において、ラットに与えられた 400 mg/kg bw のうち平均 68%(61～85%)は回収できた。モルモットでは、100～800 mg/kg bw 与えただけ 13～27%が尿中から回収できた。イヌの場合 600 mg/kg bw 与えれば 83～100%は尿中に排泄されるが、より多くの 600～1,500 mg/kg bw では 50～60%に減少し腎臓にわずかながら異変がみられた。ウサギの場合 50 mg/kg bw では 90～99%が回収でき、100, 200, 300 mg/kg bw ではそれぞれ尿中の回収率は 21～23%, 15～26%, 2～3% と減少していく。

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [39]、いくつかの研究からラット、ウサギ、イヌ及びブタでは摂取されたほとんどの酒石酸塩は尿中に未変化体 (50-100%) で排泄されたとまとめられている。

Gry と Larsen の 1978 年の報告によると [40]、モルモット (雌 11～12 匹) では L－体が 3.6%、D－体が 5.4%、ラット (雌雄各 5 匹) では L－体が 72.9%、D－体が 52.1%、ブタ (雌 3 匹) では L－体が 26%、D－体が 33% 48 時間以内に排出された。

Charles らの 1957 年の報告では [41]、ヒトにL－酒石酸 (2 g) を経口もしくは筋肉中に注射したとき、12%程度が尿中で回収できた。これは摂取経路が異なっても差はないことを示している。

b. 酒石酸（光学異性不明）

ヒト尿中への酒石酸の濃度範囲を求めるための研究が行われた。一日間酒石酸を含有しない食事後に酒石酸 (2.0 g/L の酒石酸を含有するブドウジュースを 28 mL) を 23 名のボランティア (性別は記載なし) に与えた後の 24 時間蓄尿で試験された。結果は、尿中酒石酸濃度は 7.4～282 で試験mgクレアチニンの範囲であった。著者は、ヒトの尿中酒石酸レベルは食事由来が大きく濃度に影響し、腸内細菌叢によるものは僅かであり、尿中の酒石酸を定期的に測定する臨床的意義はないと考察した [42]。

21 名の健常男性 (平均年齢=30.7 歳) を対象としたランダム化比較、クロスオーバー試験が実施された。試験物質として夕食時に 1,737mg/L の酒石酸を含有したワインを 100, 200 あるいは 300 mL 単回消費し、7 日間のウォッシュアウト期間を設けて、その間参加者はワインあるいはブドウ含有製品を避けた。ワイン摂取と尿中酒石酸の間に高度で、有意な相関性があることが明らかで、尿中酒石酸はワイン消費の鋭敏で特異的なバイ

オマーカーであると著者は述べている [43]。

尿中酒石酸塩はカルシウム結石形成の潜在的な重要な阻害因子とされていることから、尿試料中の L-酒石酸のイオンクロマトグラフィーによる検出について研究されている。対照として普通食の健常人(n=19)、菜食主義(n=26)及び特発性カルシウム結石形成者(n=33) の男女の 24 時間尿を試料として測定され、酒石酸排泄は食事成分に依存することが確認され、酒石酸は主に食事由来であり、その由来はほぼ完全に外因性であることが確認された [44]。

c. L-酒石酸カリウム

2007 年の Sabbah の報告では [45]、L-酒石酸カリウムを 5% 含む餌を 6 週齢雄の Wistar ラットに経口投与すると、腸内の pH がコントロールのカリウム塩を含まない餌を与えたラットよりもわずかに酸化していた。さらに投与後 24 h 以内に排出される尿の量が多くなっていた。尿の成分を調べると L-酒石酸カリウムを加えたラットの尿ではコントロールに比べて、リン酸、クエン酸が有意に上昇しており、カルシウム、マグネシウムが減少していた。さらに与えた酒石酸カリウム 15g のうち 2.2 g が酒石酸として排出されることが示されている。

d. L-酒石酸水素ナトリウム

FAS 12 と Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [36] [39]、ラット（匹数不明）に 400 mg の [^{14}C] L-酒石酸水素ナトリウムを経口投与もしくは静脈内注射のいずれかを用いて投与した。経口投与したラットは、48 時間以内にそれぞれ尿中に 1%、糞便中に 13.6%、呼気中に 15.6% を排泄した。静脈内経路により処置されたラットは、48 時間以内に尿中に 81.8%、糞便中に 0.9%、呼気中に 7.5% の用量を排泄した。標識物質は 8 時間以内にほとんどが排泄され、尿からの排泄の半減期はオスで 4.6 時間、メスで 4.8 時間となっている。

e. L-酒石酸ナトリウム

Chadwick らの 1978 年の報告では [38]、1.5 mmol / kg の L-酒石酸ナトリウムをヒトに投与し、尿の pH を上昇した。L-酒石酸ナトリウムが投与されることによって L-酒石酸ナトリウムが重炭酸塩に変換され、軽度の全身性アルカローシスが引き起こされる。これを受けて腎臓が水素イオンを尿から排出し血漿 HCO_3^- の再吸収を行い、結果、尿中の水素イオンが減少する。この水素イオンの排出を受けて尿量は増加するが、尿蛋白は

なく、クレアチニンクリアランスは酒石酸投与前後でほぼ変わらない。このため、総腎排泄は、投与された総投与量の 7～4%であった。

⑤ L—酒石酸塩類体内試験まとめ

酒石酸イオンはヒトにおいて排泄は食事成分に由来し、その由来はほぼ完全に外因性であることが 1991 年の Petrarulo らの報告で確認されている [44]。酒石酸には L—体と D—体が存在し、混合物である DL—体も使用されている。ラットの吸収実験では酒石酸水素ナトリウムの L—体では投与後 1 時間で血中最高濃度をしめして 48 時間後にはシグナルが消失し、48 時間後には腎臓中の顆粒沈着と骨だけに分布が確認された [37]。さらに酒石酸水素ナトリウムを経口投与したラットは、48 時間以内にそれぞれ尿中に 1 %、糞便中に 13.6%、呼気中に 15.6%を排泄した。静脈内経路により処置されたラットは、48 時間以内に尿中に 81.8%、糞便中に 0.9%、呼気中に 7.5%の用量を排泄した。Chadwick らの 1978 年の L の酒石酸ナトリウムを使ったヒトでの報告では総腎排泄は、投与された総投与量の 7～4%であり、代謝実験では 4 時間で L(+)-酒石酸の 50%が代謝されることが示されている [38]。

以上のことから L(+)-酒石酸塩類は経口摂取されると速やかに代謝、排出が行われ、わずかに腎臓への分布が多いが特段、ADI の設定が行える知見はないと考えられる。

2. 毒性試験

メタ酒石酸を被験物質とした毒性試験成績は非常に限られており、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施されているのみである。ここでは、体内動態の項で示した様に、メタ酒石酸は経口摂取した場合、胃腸内のカルボキシエステラーゼにより L(+)-酒石酸に加水分解されると考えられることから、体内動態知見と同様に L(+)-酒石酸塩類を被験物質とした毒性に係る知見を参照し総合的にメタ酒石酸の毒性に関する検討を行うこととした。

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

(1－1) 急性毒性試験

1) メタ酒石酸

急性毒性試験に関する知見を見出すことは出来なかった[87][88]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩類を試験物質にした試験成績として以下のような報告がある。

表 10 急性毒性試験成績概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀	観察された症状	参照
L-酒石酸	経口	Sprague-Dawley ラット（雌）	>2000 mg / kg (GLP)	重度の粘 膜腸炎 胃粘液症	[48]
L-酒石酸	経口	ラット（雄）	>5,000 mg/kg	5 日間で 1/10 が死 亡した。	[49]
D,L-酒石酸	強制 経口	イヌ	5 g/kg	投与後死 亡が確認 された。	[50]
酒石酸ナ トリウム （光学異 性不明）	経口	マウス	4370 mg / kg (LD ₁₀) (19mM/kg=Disodium tartrate 分 子 量 (230) × 19mM/kg =4370mg /kg)	24 時 間 で死亡が 確認され た。	[51]
酒石酸ナ トリウム （光学異 性不明）	経口	New Zealand ウ サギ（雄）	5,290 mg/kg (23mM/kg=Disodium tartrate 分 子 量 (230) × 23mM/kg =5290mg /kg)	投 与 後 48 時 間 で半数の 死亡が確 認 され た。	[51]
L-酒石 酸カルシ ウム	経口	Sprague-Dawley ラット（雌）	>2000 mg/kg (GLP)	異常なし	[52]
酒石酸カ リウムナ トリウム （光学異 性不明）	経口	ウサギ	159 mg/kg	投与後 3 匹中 2 匹 が死亡し た。	[53]

(1-2) 亜急性毒性試験及び亜慢性毒性試験

1) メタ酒石酸

雌雄各群 15 匹の Wistar ラット（体重 雄：約 85 g、雌：約 75 g）の飲料水にメタ酒石酸を下記で混合し 18 週間自由に摂取させ、また、雌雄各群 5 匹の Wistar ラットにメタ酒石酸を下記で混合し、2 週及び 6 週間自由に摂取させる試験が実施されている [54]。

表 18 週間試験投与量

用量設定	0 (対照群)、0.1、0.5、3.0%
メタ酒石酸摂取量 (g/kg 体重/日として換算)	雄：0、0.08、0.33、1.81 g/kg 体重/日 雌：0、0.13、0.52、2.52 g/kg 体重/日

表 2 及び 6 週間試験投与量

用量設定	0 (対照群)、0.5、3.0%
メタ酒石酸摂取量 (g/kg 体重/日として換算)	雄：0、0.33、1.81 g/kg 体重/日 雌：0、0.52、2.52 g/kg 体重/日

その結果、3%のメタ酒石酸が投与された雄で体重増加量が統計学的に有意に減少した。試験期間を通して摂餌量と飲水量が対照群に比べ投与群で用量依存的に減少しており、飲水量は全ての投与群で統計学的に有意で、摂餌量では 0.5%以上で統計学的に有意であった。飲水量の減少は嗜好性によると思われ、摂餌量減少との関連が考えられた。血液学的検査では雌の 3%で対照群に比べ赤血球容積が統計学的に有意な減少を示したが、赤血球数に変化が見られないことから被験物質と関連した影響ではないと考察している。また、雄の 0.5%で赤血球数の統計学的に有意な減少がみられたが、その他のパラメータに変化が見られないことから被験物質と関連した影響ではないとしている。

尿検査では、対照群と比較して、0.5 あるいは 3%のメタ酒石酸が 2 週、6 週及び 18 週間投与された Wistar ラットに水負荷後 6 時間あるいは 2 時間水を取り除いた時、尿比重が増加し、尿量が減少した。0.5 あるいは 3%のメタ酒石酸が 18 週間投与された雄 Wistar ラットに水負荷後 16-20 時間で対照群と比較して多量で低比重の尿を排泄したが、雌では同様な影響はみられなかった。尿沈査やその他の尿成分は被験物質投与動物でも対照群と同様であった。

剖検で、慢性肺疾患で一般的に見られるタイプの肺病変が観察され、3%のメタ酒石酸が 18 週間投与された 2 匹の雄では胃粘膜が赤色を呈したが、その他異常は認められなかった。

雌雄とも 3%のメタ酒石酸が投与された Wistar ラットで、腎相対重量の統計学的に有

意な増加がみられた。

病理組織学的検査では雌雄の肝臓、肺、腎臓に様々な病変が観察されたが、これらの所見は被験物質投与群と対照群で同様であった。18 週間 3%メタ酒石酸が投与された雄 Wistar ラットで、3 匹の胃粘膜下層に多形核白血球の浸潤が観察され、そして、2 匹が前胃の過形成を伴っていた。

本試験における NOAEL は 0.1%で、メタ酒石酸としての平均摂取量は雄で 80 mg/kg 体重/日及び雌で 130 mg/kg 体重/日であった。

JECFA (2017 年) は第 84 回会合において、この試験報告を評価し、3%までメタ酒石酸を混合した飲料水をラットに 18 週間投与した試験では、飲料水の嗜好性の低下による忌避により、用量に関連して飲水量が減少、また、摂餌量の減少により体重が著しく減少しており、メタ酒石酸の安全性評価に本試験は適切でないとみなした [5]。

2) 酒石酸塩類

I. 亜急性毒性試験

a. L-酒石酸

Krop と Gold の 1945 年の報告では [55]、4 匹のイヌに 990 mg / kg の L-酒石酸を 90-114 日にわたって混水投与した。その結果、4 匹のうち 1 匹は 90 日に窒素血症を発症し 90 日間で死に至った。残りの 3 匹は腎尿細管の変性が観察されたがその他は正常であった。体重の変化は、30%増から 32%減までであった。指定等要請者は、本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. 酒石酸ナトリウム (光学異性不明)

Packman らの 1963 年の報告では [56]、15 匹の New Zealand ウサギの雄に 7.7%の酒石酸ナトリウムを含む食餌を 22 週間にわたり与えた。その結果、特に体重の変化もみられず、死亡率、または食物消費にも影響はなかった。また、組織病理学的変化はなかった。

FAS 5 で引用されている Locke ら (1942) の報告 [35]では、ウサギに平均 3,680mg を 19 日間連続して与えれば 6 匹のうち 3 匹は 6-19 日目に死亡した。

指定等要請者は、本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. FemTA (GLP)

[酒石酸ナトリウム (D-、L-、メソ酒石酸含む)、水酸化ナトリウム、および

三塩化鉄による錯化/反応生成物]

Lynch ら 2013 年の報告では [57]、Wistar ラット（各群 11 週齢で体重が 223 から 351g の雄雌各 10 匹）に FemTA（0（無処理対照）、500、1000、2000 mg/kg 体重/日）を 90 日間経口投与し、投与 90 日後に安楽死させて臓器への影響を調べた。その結果、2000 mg/kg を与えた群では肝臓と腎臓の肥大が確認された。また、1000 mg/kg を与えた群では雌の甲状腺の減少、雄の精巣と脳、心臓、脾臓の重量の増加が確認された。これによって筆者らは本試験における NOAEL を FemTA 500 mg/kg とした。

II. 亜慢性毒性試験

a. L-酒石酸（GLP）

Fitzhugh と Nelson の 1947 年の報告では [58]、Osborne-Mendel ラット（各群雌雄各 24 匹）での L-酒石酸（0、0.1、0.5、0.8、1.2 % : 0、100、500、800 および 1200mg / kg 体重 / 日）を 2 年間混餌投与した。その結果、体重についてどの投与群においても対照と比較して有意に増加、減少する群は存在しなかった。また、病理組織的検査においても肉眼的及び顕微鏡的所見は、対照動物と処置動物との間に差異を示さず、投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。この結果から指定等要請者は本試験における NOAEL を雌雄共に本試験の最高量の L-酒石酸 1.2%（1200 mg / kg 体重 / 日）と考えた。

b. L-酒石酸水素ナトリウム（GLP）

Hunter らの 1977 年の報告では [59]、CFY ラット（各群雌雄各 35 匹）での L-酒石酸水素ナトリウム（0、2.56、4.22、6.02、7.68%）を 2 年間混餌投与した。その結果、病理組織的検査においても肉眼的及び顕微鏡的所見は、対照動物と処置動物との間に差異を示さず、投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。この結果から要申請者は本試験における NOAEL を雌雄共に本試験の最高量の L-酒石酸水素ナトリウム 7.68%（雌 3.10 g/kg 体重/日、雄 : 4.1 g/kg 体重/日）と考えた。

III. 酒石酸塩類のまとめ

以上の結果から L-酒石酸塩類の反復投与毒性試験を総括する。L-酒石酸塩類のラットにおける 2 年間の慢性毒性試験である Fitzhugh と Nelson の 1947 年の報告と Hunter らの 1977 年の報告での NOAEL 設定を行うことにした。通

常であれば低い値の NOAEL を適応するが共に最高容量が NOAEL であり、最高容量を使用しても特段毒性が示されなかったことから Fitzhugh と Nelson の 1947 年の報告での NOAEL はそれ以上の値での考察はできない。そこで L-酒石酸塩類の NOAEL を 1977 年の Hunter らのラットを用いた L-酒石酸水素ナトリウムの 2 年試験の成績における L-酒石酸水素ナトリウム 3.10 g/kg 体重/日と判断した。

(2) 発がん性試験

1) メタ酒石酸

発がん性試験に関する知見を見出すことは出来なかった[89][90]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩類を試験物質にした試験成績として以下のような報告がある。

a. L-酒石酸 (GLP)

Fitzhugh と Nelson の 1947 年の報告では [58]、Osborne-Mendel ラット (各群雌雄各 24 匹) での L-酒石酸 (0、0.1、0.5、0.8、1.2 % : 0、100、500、800 および 1200 mg / kg 体重 / 日) を 2 年間混餌投与した。その結果、体重についてどの投与群においても対照と比較して有意に増加、減少する群は存在しなかった。また、病理組織的検査においても肉眼的及び顕微鏡的所見は、対照動物と処置動物との間に差異を示さず、投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。要申請者は本試験において発がん性は認められなかったと考える。

b. L-酒石酸水素ナトリウム (GLP)

Hunter らの 1977 年の報告では [59]、CFY ラット (各群雌雄各 35 匹) での L-酒石酸水素ナトリウム (0、2.56、4.22、6.02、7.68%) を 2 年間混餌投与した。その結果、病理組織的検査においても肉眼的及び顕微鏡的所見は、対照動物と処置動物との間に差異を示さず、投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。要申請者は本試験において発がん性は認められなかったと考える。

c. 発がん性まとめ

以上の結果から酒石酸塩の発がん性を総括する。ラットを用いた 2 年試験で最高量の混餌投与を行っても発がん性は確認されなかったこ

とから、指定等要請者はL-酒石酸塩のNOAELを1977年のHunterらのラットを用いたL-酒石酸水素ナトリウムの2年試験の成績における最高量L-酒石酸水素ナトリウム3.10 g/kg 体重/日と判断した。

(3) 生殖毒性試験

1) メタ酒石酸

生殖毒性試験に関する知見を見出すことは出来なかった[91][92]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩類を試験物質にした試験成績として以下のような報告がある。

a. FemTA

[酒石酸ナトリウム (D-、L-、メソ酒石酸含む)、水酸化ナトリウム、および三塩化鉄による錯化/反応生成物]

i. ラットを用いた生殖毒性と発生毒性試験 (GLP)

Lynchら2013年の報告では[57]、Wistarラット(各群11週齢で体重が307から351gの雄40匹と雌40匹)にFemTA(0(無処理対照)、500、1000、2000 mg/kg 体重/日)を経口投与し、投与14日後に同一群の雌雄1組ずつに分離した。分離後も同様に投与した。妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、母動物の生存、着床所見、泌尿生殖器と父動物の泌尿生殖器に投与の影響は認められなかった。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも0~2000 mg/kg 体重/日投与の影響は認められなかった。この結果からLynchらは本試験における生殖毒性と発生毒性に係るNOAELをFemTA 2000 mg/kg 体重/日と考えた。

b. 生殖毒性試験まとめ

上記のラットの試験からFemTAを投与した場合、最高量を投与しても生殖毒性は確認されなかった。しかし、FemTAは酒石酸ナトリウム(D-、L-、メソ酒石酸含む)、水酸化ナトリウム、および三塩化鉄による錯化/反応生成物であり、投与量がそのまま酒石酸塩の量ではないため指定等要請者は本試験から酒石酸塩のNOAELを得ることはできないと考えた。

(5) 出生前発生毒性試験

1) メタ酒石酸

出生前発生毒性試験に関する知見を見出すことは出来なかった[93][94]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩類を試験物質にした試験成績として以下のような報告がある。

a. 酒石酸（光学異性不明）

i. マウスを用いた発生毒性試験

1973 年の European Chemicals Agency (ECHA) の毒性試験データでは [60]、妊娠 CD-1 マウス(各群雌 20～23 匹)に酒石酸(0、2.74、12.7、59.1、274 mg / kg 体重/日)を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開する試験が実施された。その結果、拒絶反応または母体または胎児の生存に明らかな影響は認められなかった。この結果から ECHA は本試験における発生毒性に係る NOAEL を酒石酸 274 mg/kg 体重/日と考えている。

b. L-酒石酸

i. ラットを用いた発生毒性試験

1973 年の ECHA の毒性試験データでは [61]、妊娠 Wistar ラット（各群雌 19～24 匹）に L-酒石酸（0（無処理対照）、1.81、8.41、39.1、181 mg/kg 体重/日）とアスピリン 250 mg/kg 体重/日（過剰処理対照）を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施された。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に 0～181 mg/kg 体重/日投与の影響は認められなかった。過剰処理対照群では胎児の再吸収が約半数の母体で見られたが、生存や泌尿生殖器に影響は見られなかった。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも 0～181 mg/kg 体重/日投与の影響は認められなかった。過剰処理対照群では脳脊髄小脳、髄膜脳脊髄症等の異常を有意に確認することができた。この結果から ECHA は本試験における酒石酸の発生毒性に係る NOAEL を最高量である L-酒石酸 181 mg/kg 体重/日と考えた。

c. 酒石酸コハク酸塩（光学異性不明）

[酒石酸モノコハク酸ナトリウム 35%、酒石酸ジコハク酸ナトリウム 9%、ナトリウム 10%、酒石酸 4.5%、リンゴ酸 0.3%、フマル酸 0.4%、水 39%を含む]

i. ラットを用いた発生毒性試験

1989 年の Petersen らの報告では [62]、妊娠 Sprague-Dawley CD ラット（各群雌 25 匹）に酒石酸コハク酸塩（0、250、500、1000 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施された。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に投与の影響は認められなかった。この結果から Petersen らは本試験における発生毒性に係る NOAEL を酒石酸コハク酸塩 1000 mg/kg 体重/日と考えた。しかし、この試験で使用した酒石酸コハク酸塩は酒石酸モノコハク酸ナトリウム 35%、酒石酸ジコハク酸ナトリウム 9%、ナトリウム 10%、酒石酸 4.5%、リンゴ酸 0.3%、フマル酸 0.4%、水 39%を含むため酒石酸塩としての NOAEL を算出できないと指定等要請者は判断した。

d. 出生前発生毒性まとめ

以上の結果から酒石酸塩の出生前発生毒性を総括する。妊娠した齧歯類に酒石酸もしくは酒石酸塩を投与すると今回確認された試験すべてで最高量でも毒性が確認できなかった。そのため、指定等要請者は酒石酸塩の NOAEL を 1973 年の ECHA のマウスを用いた酒石酸の試験の成績における最高量の酒石酸 274 mg/kg 体重/日と判断した。

(6) 遺伝毒性試験

メタ酒石酸についての遺伝毒性試験の報告は限られているので、酒石酸及び酒石酸ナトリウムについての遺伝毒性試験の報告を含めて総合的にメタ酒石酸の遺伝毒性について検討することとした。

1) メタ酒石酸

メタ酒石酸についての *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA102 及び TA1535 を用いた復帰変異試験では、1 回目はプレート法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下及び非存在下で、50～5000 µg/plate の用量範囲の 5 用量で、2 回目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 存在下及び非存在下で、156～5000 µg/plate の用量範囲の 6 用量で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている [63]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩類を試験物質にした遺伝毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

a. L-酒石酸

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [39]、L-酒石酸について細菌株 (*Salmonella Typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98 および TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 1000µg/ plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

Ishidate ら 1984 年の報告では [64]、L-酒石酸について細菌株 (*Salmonella Typhimurium* TA92、TA1535、TA100、TA1537、TA94 および TA98) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/ plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

ii. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告で引用されている Litton の 1975 年の報告では [77]、L-酒石酸についてのヒト胚性肺細胞株 (W1-38) を用いた染色体異常試験 (24 時間連続処理) (濃度 1,10,100 µg/ mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であった。

上述の Ishidate らの 1984 年の報告では [64]、L-酒石酸についてのチャイニーズハムスター線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 1 mg/ mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であった。

iii. ほ乳類細胞を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [39]、L-酒石酸についてラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が実施されている。L-酒石酸濃度 25-1000µg/ mL 中の 5 つの濃度で処理を行い UDS について分析した結果、有意な増加は示されなかった。

b. L-酒石酸ナトリウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Ishidate らの 1984 年の報告では [99]、L-酒石酸ナトリウムについて細菌株 (*Salmonella Typhimurium* TA92、TA1535、TA100、TA1537、

TA94 および TA98)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 5 mg/ plate)が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

ii. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の Ishidate らの 1984 年の報告では、L-酒石酸ナトリウムについてのチャイニーズハムスター線維芽細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験(24 時間及び 48 時間連続処理)(最高濃度 15 mg / mL)が実施されており 24 時間で 13%、48 時間で 14%の細胞で染色体の異常が確認された。

iii. げっ歯類を用いる小核試験

Hayashi らの 1988 年の報告 [65]では、雄マウスに対し L-酒石酸ナトリウム処理 (900, 2700, 1800, 3600 mg/kg を単回腹腔内投与又は 1000 mg/kg を 24 時間間隔で 4 回の複数回投与)を行なった。各処理 6 匹のマウスを使い、Mitomycin C 処理を行ったマウスの骨髄塗抹標本をポジティブコントロールとした。その結果、単回および複数回の投与双方の結果において陰性であった。

c. L-酒石酸アンモニウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Yoshida と Okamoto の 1982 年の報告では [66]、L-酒石酸アンモニウムについて細菌株(*Salmonella Typhimurium* TA98 及び TA100)を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 2.5 mg/ plate)が実施され、TA100 株では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったが、TA98 株では陽性であった。また、グルコースで処理し、550°C の密封管中で 1 分間加熱すると TA98 及び TA100 で変異原性の増加がみられた。

d. L-酒石酸カリウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Tobacco Documents Library の 1996 年の報告では [39]、L-酒石酸カリウムについて細菌株 (*S.crcvisiac* 及び *Salmonella Typhimurium* TA1535 、TA1537、TA1538)を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 5%) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

e. 酒石酸水素カリウム（光学異性不明）

i. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

ECHA の毒性試験データでは [67]、酒石酸水素カリウムについてチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた染色体異常試験（24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 2 mg / mL）が実施され、代謝活性化系非存在下で陰性であった。

f. L-酒石酸カリウムナトリウム

i. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Prival らの 1991 年の報告では [68]、L-酒石酸カリウムナトリウムについて細菌株(*Salmonella Typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100, TA 1538 および *E. coli* WP2 uvr A)を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/ plate）が実施され、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

g. 遺伝毒性まとめ

L-酒石酸ナトリウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験と L-酒石酸アンモニウムの微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性反応が確認された。L-酒石酸ナトリウムは Hayashi らの 1988 年の報告 [65]でげっ歯類を用いた高濃度の小核実験で陰性が示されているため、遺伝毒性は陰性であると考えられる。L-酒石酸アンモニウムは細菌株の 1 つが陽性を示したが、L-酒石酸塩全体としての評価をすると、L-酒石酸塩類のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いた小核ほ乳類細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験では陰性を示していることから L-酒石酸またはその塩類における遺伝毒性は陰性と考えられる。。そのため、L-酒石酸塩類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判断される。

3) 遺伝毒性まとめ

上記の遺伝毒性試験成績を総括すると、メタ酒石酸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判断される。

（7）アレルゲン性試験

1) メタ酒石酸

メタ酒石酸のアレルゲン性についての試験成績は見出されなかった[95][96]。

2) 酒石酸塩類

酒石酸塩を試験物質にした試験成績として以下のような報告がある。

a. L-酒石酸

i. マウス局所リンパ節アッセイによる抗原試験

2010 年の ECHA の毒性試験データでは [69]、8～9 週齢の未妊娠の雌 CBA マウス（各群 5 匹）の各耳の背側表面全体に L-酒石酸（0%、6.25%、12.5%および 25%）を処理しマウス局所リンパ節アッセイ（LLNA）が実施された。12.5%処理の場合の SI（Stimulation index）値が 1.8 となっているがそれよりも高濃度である 25%処理が 1.5 で、陰性だと考えられる値である 1.6 よりも小さい。この結果から、L-酒石酸は感作性陰性であった。

b. L-酒石酸アンモニウム

i. マウス局所リンパ節アッセイによる抗原試験

2016 年の ECHA の毒性試験データでは [70]、8～9 週齢の未妊娠の雌 CBA マウス（各群 5 匹）の各耳の背側表面全体に L-酒石酸アンモニウム（0%、6.25%、12.5%および 25%）を処理しマウス LLNA が実施された。全ての濃度の SI 値が 1.6 未満であり、感作性陰性であった。

c. 酒石酸カルシウム（光学異性不明）

i. マウス局所リンパ節アッセイによる抗原試験

2011 年の ECHA の毒性試験データより [71]、10 週齢の未妊娠の雌 CBA マウス（各群 4 匹）の各耳の背側表面全体に酒石酸カルシウム（0%、0.5%、1%、2.5%、5%および 10%）を処理しマウス LLNA が実施された。すべての濃度の SI 値が 1.6 未満であり、感作性陰性であった。

3) アレルゲン性試験まとめ

以上の結果からメタ酒石酸塩におけるアレルゲン性試験を総括する。メタ酒石酸の知見は確認できなかったがその加水分解産物である L-酒石酸やそのほかの酒石酸塩類で今回確認されたすべての試験で感作性陰性であったため、生体において特段問題となるようなアレルゲン性はないと判断できる。

(8) 一般薬理

メタ酒石酸、L-酒石酸塩類の一般薬理についての試験成績は見出されなかった[97][98]。

(9) 毒性知見まとめ

先に述べたようにメタ酒石酸は経口摂取した場合、胃腸内のカルボキシエステラーゼにより L(+)-酒石酸に加水分解されると考えられることから、体内動態知見と同様に L(+)-酒石酸塩類を被験物質とした毒性に係る知見を参照し総合的にメタ酒石酸の毒性に関する検討を行う。その他毒性知見に関してメタ酒石酸は反復投与毒性試験でのみ知見が存在するが、JECFA (2017 年) は第 84 回会合において、この試験報告を評価し、3%までメタ酒石酸を混合した飲料水をラットに 18 週間投与した試験では、飲料水の嗜好性の低下による忌避により、用量に関連して飲水量が減少、また、摂餌量の減少により体重が著しく減少しており、メタ酒石酸の安全性評価に本試験は適切でないとみなしているため NOAEL を設定することができない。そこで L-酒石酸塩類は毒性試験の結果を見ると反復投与毒性、発がん性では NOAEL を 3.10 g/kg 体重/日、出生前発生毒性では 274 mg/kg 体重/日として判断された。本概要書では NOAEL を設定した 2 つの試験が共に最高量であったこと、投与期間の長さが反復投与毒性、発がん性試験の方が長かったことを考慮して L-酒石酸塩類の NOAEL を 3.10 g/kg 体重/日とすることにした。これを安全定数 100 で除した 31 mg/kg 体重/日を L-酒石酸塩類の ADI と考えた。この値は L-酒石酸塩類に対する JECFA の ADI 30 mg/kg 体重/日に非常に近似している。そこで指定等要請者は国際機関の ADI である 30 mg/kg 体重/日を L-酒石酸塩類の NOEL と考えた。2007 年の WHO の評価 [5]ではメタ酒石酸は L-酒石酸のポリマー化合物であり、酒石酸塩類に含まれると記載があるので本概要書でも今後メタ酒石酸の ADI として 30 mg/kg 体重/日を使用する。

3. ヒトにおける知見

(1) メタ酒石酸

メタ酒石酸のヒトにおける知見についての情報は得られなかった[99][100]。

(2) 酒石酸塩類

酒石酸及び酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウムナトリウムに関し、以下の報告がある。

a. 酒石酸

ECHA の毒性試験データで引用されている 1983 年の Moscato らの報告では [72]、酒石酸製造工場の L-酒石酸に曝露されている 44 名と非曝露者 30 名に対して、鼻腔・口腔内の疾病、皮膚疾病、眼の疾病、胃腸の疾病、歯の疾病についてアンケート調査を行った。曝露群では鼻閉塞、かゆみとくしゃみ、低酸素症、発声障害、皮膚刺激などの症状が確認された。これらの検査の結果、曝露群の 45.45% のヒトが鼻腔・口腔内の疾病、77.3% が皮膚疾病を訴えており、これらは非曝露群よりも有意な ($p < 0.001$) 疾病である。(非曝露群では鼻腔・口腔内の疾病 6.7%、皮膚疾病 20%) また、皮膚での疾病はその大部分が手を占めており、これは酒石酸と接触したことに起因する。

また、ECHA の毒性試験データで引用されている 1910 年の Connio G の報告では [73]、2 名の成人に 50~60 g の酒石酸 (光学異性不明) を経口投与すると 2 名とも死亡が確認された。1 名には急性腎炎の症状が確認された。

さらに Robertson と Lönnell の 1968 年の報告では [74]、51 歳の男性が 30 g の酒石酸 (光学異性不明) 摂取による事故死例が 1 例報告されている。摂取後、両脇腹の強い腹痛と下痢を 24 時間以内に訴えて死亡した。死亡後 48 時間経過したところで体内を調べたところ、腎臓の皮質に不規則な出血性の領域が確認され、この領域によって腎臓の梗塞が生じたことが示唆された。腎盂、膀胱には炎症の徴候はなかった。また、腎動脈または静脈には血栓や壁の病変はみられなかった。腎動脈の大動脈瘤の狭窄は認められなかった。その他の臓器では顕著な病変を肉眼で確認することはできなかった。そこで組織学的検査を腎臓、肝臓、脾臓、心筋および膵臓で行ったところ、腎臓に重大な障害が起こっていることがわかった。腎障害は主に皮質部分に局在していた。リンパ球および好中球顆粒球によって誘発された粒状物質の沈殿が梗塞を引き起こし、梗塞の境界に多くの間葉動脈の壁における壁内浮腫および壊死を起こしていた。非壊死領域のほとんどの糸球体は正常であったが、少数のボーマン囊の上皮が腫脹していた。また、皮質および髄質の非壊死部位にもわずかな炎症細胞が存在していた。

b. L-酒石酸ナトリウム

Chadwick らの 1978 年の報告では [38]、1.5 mmol / kg の L-酒石酸ナトリウムをヒトに経口投与した場合、尿の pH が上昇し、尿中水素イオンの減少から L-酒石酸ナトリウム用量の平均 84% が代謝されることが示された。このとき、クレアチニンクリアランスまたは蛋白尿の証拠に基づく腎障害または毒性の証拠は見出されなかった。

c. 酒石酸ナトリウム（光学異性不明）

FAS 5 [35]では、酒石酸ナトリウムを毎日 10~20g を下剤として医療患者に処方されている例で、この中で行われた臨床試験では、酒石酸ナトリウム 10g（平均 11.8g）を 26 人の患者に処方したところ、66%の被験者に緩下反応がみられ、副作用として 1.6%の被験者に吐き気や嘔吐が、また 2.1%の被験者では腹痛がみられた。

1943 年の Gold と Zahm の実験で緩下剤の比較試験が行われている [75]。有機酸塩 5 種類を被験物質として 256 人の患者（数ヶ月から数年間定期的な外来の患者）に 1 から 2 週間分をそれぞれ散剤（経口投与、各 10 g）で提供した。その結果、脱落例が多く最終的には 140 人の男女（23 -76 歳、平均 56.6 歳）を対象として解析をしている。酒石酸ナトリウム投与では、服用被験者の 65.6%（26/43 例）に緩下剤様の反応が見られとしての肯定的な応答があり、その投与量是一日用量で平均 11.8 g であった。

d. 酒石酸カリウムナトリウム（光学異性不明）

ECHA の毒性試験データで引用されている 1914 年の Post の報告では [76]、7 名の成人に酒石酸カリウムナトリウムを経口投与した後、酒石酸塩による腎臓疾患による影響を調べるために尿検査を行った。患者には 5 g の単回投与、または 3 日間隔で 3~5 g の反復投与が行われた。別のグループには、8 日間毎日 3~5 g、または 8 日間 1 日おきに 3~5 g 服用の後、16 日間服用しない期間を設け、朝と夕に 3 g の投与量でさらに 9 日間投与を行った。その結果、酒石酸の投与による副作用は報告されず、酒石酸カリウムナトリウムに起因して腎疾患が引き起こされるもしくは悪化するということの証明はできなかった。

（3）ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける試験においてはメタ酒石酸についての知見は確認で着なかった。酒石酸塩類の知見は 1 用量の試験であったり、曝露量が明確でなかったり、被験者数が少ないため NOAEL を設定できるような試験はなかった。毒性試験で設定した酒石酸塩類の ADI を特に引き下げるような試験成績もなかった。

4. 一日摂取量の推計

使用基準案に基づき、ワインの 1 人一日飲酒量にメタ酒石酸の最大使用濃度、100 mg/L を掛け合わせ、認可後におけるメタ酒石酸の 1 人一日摂取量を、平均的なワイン飲酒者及び多量飲酒者について推計した。また、メタ酒石酸は JECFA による食品

添加物の安全性評価上、酒石酸類としてグループ評価されていることから、現状における食品素材由来及び食品添加物由来の酒石酸類の摂取量を調査し、メタ酒石酸の摂取量との合計を推計した。

(1) ワイン等由来のメタ酒石酸摂取量

1) 国民健康・栄養調査からの推計

ワインの平均的な1人一日飲酒量は(独法)国立健康・栄養研究所による平成22年度食品摂取頻度・摂取量調査報告[77]ににおいて、以下のように報告されている。

20歳以上 赤ワイン 1.47 g; 白ワイン 0.73 g; ロゼワイン 0.03 g; 合計 2.23 g (1年間で、814 g (750 mL 入り 1 瓶強に相当する。))

したがって、メタ酒石酸(MTA)の1人一日平均摂取量(括弧内、体重1 kg 当たり摂取量)は以下の通りである(仮にワインの比重を1とし1 g = 1 mL とする)。

$(2.23/1000) \times 100 = 0.223 \text{ mg MTA/日}$ ($(0.00379 \text{ mg MTA/kg 体重/日}$ 、但し成人(20歳以上)体重 58.8 kg (上記集計資料に記載)として)。この摂取量は、酒石酸類対する JECFA グループ ADI 30 mg/kg 体重/日の 0.0126% である。

2) 酒税課税実績からの推計

ワインはブドウ又はブドウ果汁を発酵させたアルコール飲料であるが、国内においては酒税法上、果実酒(果実を原料として発酵させたもの(アルコール分20度未満)、若しくは、果実、糖類を原料として発酵させたもの(アルコール分15度未満))と、甘味果実酒(果実酒に糖類、ブランデー、香味成分などを混和したもの、ポートワイン、シェリー、ベルモット、サングリアなど)の2種類に大別される(以下、果実酒と甘味果実酒を合わせて果実酒類と総称する。)。果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主である。甘味果実酒は、製法が異なる多品種のものが含まれるが、果実酒に比べ消費量は果実酒の2~3%程度である。果実酒の国内消費量は近年増加、また、国内生産量も少しずつ増加して来たものの、消費量の約7割は外国からの輸入品である[78]。国税庁は、酒税法に基づき酒類の課税実績及び販売(消費)数量を調査・公表している。直近の平成27年分販売数量の資料に報告されている成人1人当たりの果実酒及び甘味果実酒の販売数量の全国総計から算定された成人1人、年間販売(消費)量は以下の通りである[79]。

若干過大にはなるが、この数量をもってワインの年間飲酒量と見なすこととする。
果実酒 3.6 L; 甘味果実酒 0.1 L 果実酒類合計 3.7 L (成人人口 103,845 千人)

したがって、果実酒類由来のメタ酒石酸の平均1人一日摂取量は、使用基準案最大値、100 mg/L より、下記の通りである。

果実酒類1人一日飲酒量 10.1 mL ($3700 \div 365 = 10.1$)

メタ酒石酸摂取量 1.01 mg MTA/人/日 ($10.1 \times 100 \times 10^{-3}$)
(0.0172 mg MTA/kg 体重/日、体重 58.8 kg として)

この摂取量は、酒石酸類に対する JECFA グループ ADI 30 mg/kg 体重/日の 0.057%である。

1) に記した国民健康・栄養調査に基づくワイン飲酒量は、上記酒税課税実績に基づく果実酒類の消費量推定値の 2 割強である。過小評価は避けるべく、後者（酒税課税実績に基づく）の果実酒類の消費量推定値に基づく MTA 摂取量を平均的な摂取量と見なすことにする。

(2) ワイン多量飲酒者のメタ酒石酸摂取量推計

前述のように（第 1 章 4.-(1)）JECFA は 2017 年 6 月に開催した第 84 回会合において実施したメタ酒石酸の安全性評価の一環として、ワインにメタ酒石酸を 100 mg/L まで使用した場合の同添加物の摂取量を以下のように国際的に調査し、報告している [5]。

1) FAO/WHO 国別食品分類別消費量データベース、CIFOCoss (The FAO/WHO chronic individual food consumption database-summary statics)に基づくメタ酒石酸摂取量は（ワイン中 MTA 濃度 100 mg/L、体重 60 kg として）、範囲として 0.0004 ~ 0.2 mg MTA/kg 体重/日、摂取量平均値は最高 0.3 mg MTA/kg 体重/日、95 パーセンタイル摂取量は最大 0.8 mg MTA/kg 体重/日である。

2) 1995 豪州栄養調査、1997 ニュージーランド栄養調査、及び米国健康栄養調査結果に基づく食品摂取量データ（JECFA 自身で推定）：95 パーセンタイル摂取量はそれぞれ国別に、1.3、1.3、0.3 mg/kg 体重/日である。

メタ酒石酸は同量の酒石酸に加水分解されることから、JECFA はメタ酒石酸は酒石酸類グループ評価物質に含めるのが適当と判断し、上記 95 パーセンタイル摂取量の最高値、1.3 mg/kg 体重/日（ワイン飲酒量 780 mL に相当する）は酒石酸類 JECFA ADI 30 mg/kg 体重/日の 4%程度であると報告している。

ただし、日本人のワイン多量飲酒者における MTA 摂取量のデータはない。

一方、国民健康・栄養調査において、以下の日本人の飲酒の頻度、飲酒量に係る調査結果がある。

直近の平成 30 年国民健康・栄養調査において、生活習慣調査の一環として飲酒の頻度、飲酒量の調査が実施されている [80]。20 歳以上男女の各種酒類の飲酒頻度は下表の通りで（年齢階級別データなど詳細は [80]参照）、男性の 30%弱、女性の 7%強が毎日飲酒している一方、男性の 40%弱、女性の 70%弱は、殆ど飲まないか現在飲酒していない。

表 飲酒の頻度 (第 71 表から抜粋 [80])

	総 数		男 性		女 性	
	人数	%	人数	%	人数	%
総 数	6,586	100.0	3,109	100.0	3,477	100.0
毎日	1,113	16.9	874	28.1	239	6.9
週 5 ～ 6 日	429	6.5	290	9.3	139	4.0
週 3 ～ 4 日	369	5.6	222	7.1	147	4.2
週 1 ～ 2 日	508	7.7	279	9.0	229	6.6
月に 1 ～ 3 日	516	7.8	244	7.8	272	7.8
ほとんど飲まない	1,026	15.6	435	14.0	591	17.0
やめた	134	2.0	94	3.0	40	1.2
飲まない (飲めない)	2,491	37.8	671	21.6	1,820	52.3

次に、飲酒者に飲酒日の飲酒量を尋ねた結果は下表の通り（年齢層別のデータなど詳細は省略）であった。酒類の種類は不明ながら、清酒換算で 4 合（ワイン換算で 960 mL）飲酒する多量飲酒者が少数ながらいる。仮に、ワインの多量飲酒者とする、メタ酒石酸を最大 96 mg (1.63 mg MTA/kg 体重、体重 58.8 kg として)摂取することになる。

表 飲酒日の一日当たりの飲酒量 (第 72 表から抜粋 [80])

	総 数		男 性		女 性	
	人数	%	人数	%	人数	%
総 数	2.935	100.0	1.909	100.0	1.026	100.0
1 合未満	1.078	36.7	555	29.1	523	51.0
1 合以上 2 合 (360 mL) 未満	1.057	36.0	716	37.5	341	33.2
2 合以上 3 合 (540 mL) 未満	519	17.7	418	21.9	101	9.8
3 合以上 4 合 (720 mL) 未満	170	5.8	133	7.0	37	3.6
4 合以上 5 合 (900 mL) 未満	54	1.8	44	2.3	10	1.0
5 合以上	57	1.9	43	2.3	14	1.4

注： 清酒 1 合（180 mL）は、以下の量にほぼ相当するとして調査された：

ビール・発泡酒中瓶 1 本（500 mL）、焼酎 20 度（135 mL）、焼酎 25 度（110 mL）、焼

酎（80 mL）、チューハイ 7 度（350 mL）、ウイスキーダブル 1 杯（60 mL）、ワイン 2 杯（240 mL）

また、日本人の平均的なワイン消費量は、欧米諸国に比べて少量に留まると報告されている（フランス 51.8、イタリア 41.5、ドイツ 27.8、オーストラリア 27.0、英国 23.9、米国 11.9、日本 3.2 L/人/年 OIV（国際ブドウワイン機構）調査 2015 年 [81]）。

したがって、上記 JECFA による国際的なワイン多量飲酒者の評価は、わが国にも適用できると考えられる。

（3）現状における酒石酸類の摂取量

1）マーケットバスケット調査

酒石酸の摂取量は、2007 年の伊藤の報告で日本人の食品添加物の 1 日摂取量調査研究マーケットバスケット方式（25 年間のまとめ）において、未加工食品由来、加工食品由来での 1 人一日当たり酒石酸としての摂取量、それぞれ、35.2、29.9 mg/人/日、合計 65.1 mg/人/日と報告されている [82]。この摂取量は、成人体重 58.8 kg として、1.11 mg/kg 体重/日で、JECFA による酒石酸類の ADI 30 mg/kg 体重/日の 3.7%に相当する。

2）食品添加物の生産量調査

食品添加物由来の摂取量は、生産量統計調査（平成 28 年）において酒石酸とその塩類の摂取量合計は、下表のとおり、酒石酸として国民 1 人一日当たり、19.3 mg/人/日と報告されている [83]。この摂取量は、成人体重 58.8 kg として、0.33 mg/kg 体重/日で、JECFA による酒石酸類の ADI 30 mg/kg 体重/日の 1.1%に相当する。

表 平成 28 年生産量調査に基づく酒石酸の 1 人一日摂取量

	食品添加物名	一日摂取量* mg/日/人	添加物中酒石酸 含有率（%）	酒石酸摂取量 mg/日／人	備考
1	DL－酒石酸	0.007	100.0	0.007	
2	L－酒石酸	13.800	100.0	13.800	
3	DL－酒石酸水素カリウム	0.000	79.2	0.000	
4	L－酒石酸水素カリウム	3.450	79.2	2.730	

5	DL-酒石酸ナトリウム	0.000	73.3	0.000	
6	L-酒石酸ナトリウム	4.320	64.3	2.780	2 水和物
合 計				19.317	

* 出典：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、その1 指定添加物品目（第11回最終報告） [83]

（4）メタ酒石酸由来と現状の酒石酸摂取量の合計

メタ酒石酸認可後の酒石酸の成人1人一日平均摂取量は、メタ酒石酸のワインへの使用基準最大濃度（100 mg/L）使用による1人一日摂取量、1.01 mg/人/日と、マーケットバスケット法調査による現状の酒石酸摂取量（未加工及び加工食品由来の合計）、65.1 mg/人/日との合計、66.1 mg/人/日と推計される。この推計値は、成人体重58.8 kgとして、体重1 kg当たり1.12 mg MTA/kg 体重/日であり、JECFA ADIの3.7%に相当する。

ワイン多量飲酒者については、ワイン飲酒によるメタ酒石酸の1人一日摂取量の95パーセンタイル値、1.3 mg MTA/kg 体重/日はADIの4%を超えず、現状の酒石酸摂取量と合計してJECFA ADIの約8%以下となる。

以上のことから、ワインを対象としたメタ酒石酸の食品添加物使用については安全性上特段の問題はないと考えられる。

IV.引用文献一覧

[1]	J-GLOBAL, “メタ酒石酸,” J-GLOBAL, [オンライン]. Available: https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=200907024314868915&rel=0 .
[2]	ChemicalBook., “Metatartaric acid,” 2017. [オンライン]. Available: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB31214106.htm .
[3]	WHO, “METATARTARIC ACID,” 2019. [オンライン]. Available: http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=6462 .
[4]	noshly, “Metatartaric acid 353 or E353,” [オンライン]. Available: https://noshly.com/additive/e353/acidity-regulator/353/#.XW9BOSj7SUk .
[5]	WHO TRS1007, “Evaluation of certain food additives. Eighty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2017),” WHO Technical Report Series 1007, 2017.
[6]	G. G. Peynaud E, “Recherches sur la constitution et l'efficacite anticristallisante de l'acide metatartrique. Industries agricoles et alimetaires,” 1961.
[7]	Marchal R, Jeandet P, “Use of enological additives for colloid and tartrate salt stabilization in white wines and for improvement of sparkling wine foaming properties. In Moreno-Arribas MV, Polo MC (ed.) Wine chemistry and biochemistry,” Springer Science, NY., 2009.
[8]	European Union , “Commission regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions,,” Official Journal of the European Union 24.7.2009, 2009.
[9]	(公財)日本食品化学研究振興財団, “各添加物の使用基準及び保存基準 (厚生省告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準より抜粋) (平成 29 年 6 月 23 日改正まで記載) , ” [オンライン]. Available: http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/980837ba5d9b0d28492575d6000785e6/\$FILE/%E4%BD%BF%E7%94%A8%E5%9F%BA%E6%BA%96%EF%BC%88H29.06.23%EF%BC%89.pdf .
[10]	European Union, “Commission implementing regulation (EU) No 203/2012 of

	8 March 2012 amending Regulation (EC) No 889/2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007, as regards detailed rules on organic wine.,” Official Journal of the European Union 9.3.2012, 2012.
[11]	European Union, “Commission regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives.,” Official Journal of the European Union 12.11.2011, 2011.
[12]	European Union, “Commission regulation (EU) No 509/2013 of 3 June 2013 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council as regards the use of several additives in certain alcoholic beverages.,” Official Journal of the European Union 4.6.2013, 2013.
[13]	European Commission, “Authorisation of additives, Internal Ref. No.00136 Metatartaric acid., ” [オ ン ラ イ ン]. Available: https://webgate.ec.europa.eu/foods_system/main/index.cfm?event=substances.search&substances.pagination=6 .
[14]	FSANZ (Food Standards Australia New Zealand), “Australia New Zealand Food Standards Code - Schedule 15 Substances that may be used as food additives.,” 2017.
[15]	WHO TRS539, “Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1973).,” 1974.
[16]	WHO TRS617, “Evaluation of certain food additives. Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1977).,” WHO Technical Report Series, 1977.
[17]	Commission of the European Communities, “ Reports of the scientific committee for food (SCF) Twenty-fifth series. First series of food additives of various technological functions (Opinion expressed on 18 May 1990),” 1991.
[18]	European Commission, “Summary table of permitted food additives and status of their re-evaluation by EFSA (status as of 10 October 2017),” 10 1 0 2017. [オ ン ラ イ ン]. Available: https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/re-evaluation_en .
[19]	食品安全委員会, “食品安全基本法 第 24 条第 1, 2 項の規定に基づく案件. 第 131 回肥料・飼料等専門調査会, 資料 1 意見聴取要請(平成 30 年(2018)2 月 2 日現在),”

	2 2 2018. [オンライン]. Available: http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20180202ff2 .
[20]	G. Y. M. A. D. D. Ribéreau-Gayon P, “Organic acids in wine. Handbook of Enology Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments 2nd edition.,” John Wiley & Sons Ltd, 2006 .
[21]	FAO, WHO, “Compendium of food additive specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 84th Meeting 2017,” FAO JECFA Monographs 20, 2017.
[22]	H. S. D. H. W. F. Sprenger S, “Metatartaric acid: Physiochemical characterization and analytical detection in wines and grape juices.,” European Food Research and Technology , 2015.
[23]	厚生労働省, “第 9 版食品添加物公定書,” [オンライン]. Available: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/syokuten/kouteisho9e.html .
[24]	European Union, “Commision regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions.,” 2018.
[25]	European Union, “Official Journal of the European Union L253.,” 2008.
[26]	LAFFORT, “メタ酒石酸製品安全データシート,” 22 2 2018. [オンライン]. Available: https://laffort.com/wp-content/uploads/FDS/FDS_EN_Polytartryl.pdf .
[27]	“Metatartaric acid analytical report 実測値 1 (含量等) .【非公表】,” [オンライン].
[28]	“Metatartaric acid analytical report 実測値 2 (純度) .【非公表】,” [オンライン].
[29]	LAFFORT, “Technical Data Sheet,” LAFFORT, 2009.
[30]	Health Canada, “Lists of Permitted Food Additives.,” 2 10 2017. [オンライン]. Available: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives.html .
[31]	OIV, “Metatartaric acid Ditartaric acid Acidum ditartaricum SIN NO. 353 (Oeno 31/2000). International Oenological Codex (Included-Resolution adopted in Bento Gonçalves (Brazil) 14th G.A.-28th October 2016),” 2017.
[32]	“Comparison. Report date: . MTA-CMC 比較.【非公表】,”

[33]	M. A, “Influence of pH and Temperature on Metatartaric Acid Efficiency in White Wine Tartaric Stabilization. Instituto Superior de Agronomia Universidade Técnica de Lisboa, Master Thesis 2012. (Thesis to complete the requirements for the Vinifera EuroMaster-Euro,” 2012.
[34]	H. E, “Carboxylesterases and amidases. Jakoby WB(ed.),” Enzymatic Basis of Detoxication Vol.2, 1980.
[35]	“ FAS 5/NMRS 53A-JECFA 17/512, ” [オンライン]. Available: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je93.htm .
[36]	“ FAS 12-JECFA 21/19, ” [オンライン]. Available: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je03.htm .
[37]	Down WH, Sacharin RM, Chasseaud LF, Kirkpatrick D, Franklin ER., “Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: comparison of L(+) and DL-Forms,” Toxicology., 1977.
[38]	Chadwick VS, et al., “The metabolism of tartrate in man and the rat,” 1978. [オンライン]. Available: http://www.clinsci.org/content/54/3/273 .
[39]	Tobacco Documents Library, “SAFETY ASSESSMENT FOR TARTARIC ACID, CAS NUMBER 82-69-4, ” 1996. [オンライン]. Available: https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/ftcv0071 .
[40]	L. J. Gry J, “Metabolism of L(+)-and D(-)-tartaric acids in different animal species. Archives of Toxicology,” Supplement 1: 351-353., 1978.
[41]	Charles W.BauerRobertWhiton Pearson, “A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid,” J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. Oct;46(10):575-8., 1957.
[42]	B. C. B. J. Lord RS, “Significance of urinary tartaric acid,” Clinical Chemistry 51(3): 672-673, 2005.
[43]	V.-Q. A. S.-G. J. E. R. L.-R. R. Regueiro J, “Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomised controlled trial,” British Journal of Nutrition 111, 2014.
[44]	M. M. B. O. L. F. Petrarulo M, “Ion-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples,” Clin Chem 37(1): 90-93, 1991.
[45]	Sabboh H, Coxam V, Horcajada MN, Rémésy C, Demigné C., “Effects of plant food potassium salts (citrate, galacturonate or tartrate) on acid-base status and digestive fermentations in rats,” Br J Nutr;98(1):72-7, 2007.

[48]	ECHA, “(+)-tartaric acid-Acute Toxicity: oral,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15126/7/3/2 .
[49]	ECHA, “Dipotassium tartrate-Acute Toxicity: oral,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/3/2 .
[50]	SOURKES TL, KOPPANYI T., “Correlation between the acute toxicity and the rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters.,” J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 39(5):275-6., 1950.
[51]	Locke, A., Locke, R. B., Schlesinger, H. and Carr, H., “The Comparative Toxicity and Cathartic Efficiency of Disodium Tartrate and Fumarate, and Magnesium Fumarate, for the Mouse and Rabbit,” J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., 31, 12, 1942.
[52]	ECHA, “Calcium tartrate-Acute Toxicity: oral,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/19371/7/3/2 .
[53]	Underhill.P.F, Lenard.C.S,Gross.G.E, Jaleski.C.T, “Studies on the metabolism of tartrates II The behavior of tartrate in the organism of the Rabbit, Dog, Rat and guinea pig,” 1931.
[54]	B. K. G. I. G. S. Ingram AJ, “Short – term toxicity study of Metatartaric acid in rats.,” Food Chem Toxic, 1982.
[55]	Stephen Krop, Harry Gold, “On the Toxicity of Hydroxyacetic Acid After Prolonged Administration: Comparison With Its Sodium Salt and Citric and Tartaric Acids,” Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 34, 86-89., 1945.
[56]	PACKMAN EW, ABBOTT DD, HARRISSON JW., “Comparative subacute toxicity for rabbits of citric, fumaric, and tartaric acids.,” Toxicol Appl Pharmacol. Mar;5:163-7., 1962.
[57]	Lynch B, Emmen H, van Otterdijk F, Lau A., “ Subchronic and reproductive/developmental (screening level) toxicity of complexation products of iron trichloride and sodium tartrate (FemTA).,” J Food Sci. 78(9):T1476-85. doi: 10.1111/1750-3841.12172. , 2013.
[58]	AA., Fitzhugh OG and Nelson, “The comparative chronic toxicities of fumaric, tartaric, oxalic, and maleic acids.,” J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1947; 36 (7): 217-219., 1947.
[59]	Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE、Prentice DE, “Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats,” Toxicology, 8: 263-274, 1977.

[60]	ECHA, “(+)-tartaric acid-Developmental toxicity / teratogenicity,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15126/7/9/3 .
[61]	ECHA, “Potassium sodium tartrate-Developmental toxicity / teratogenicity,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14183/7/9/3 .
[62]	D.W.Petersen G.P.Daston. J.L.Schardeinc, “Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats,” 1989.
[63]	FDRL (Food and Drug Research Labs), “Teratologic Evaluation of FDA 71-55 (Tartaric Acid).,” PB223821, Contract No. FDA71-260, 1973.
[64]	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.;22(8):623-36., 1984.
[65]	Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr., “Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals.,” Food Chem Toxicol. 26(6):487-500., 1988.
[66]	Daisuke Yoshida and Hitoshi Okamot, “Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts,” Agric. Biol. Chem., 46 (4), 1067-1068, 1982.
[67]	ECHA, “Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: in vitro,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14183/7/7/2 .
[68]	Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE., “Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results.,” Mutat Res.;260(4):321-9, 1991.
[69]	ECHA, “(+)-tartaric acid-Skin sensitisation,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15126/7/5/2 .
[70]	ECHA, “Diammonium tartrate-Skin sensitisation,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/22836/7/5/1 .
[71]	ECHA, “Calcium tartrate-Skin sensitisation,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/19371/7/5/2 .
[72]	ECHA, “Dipotassium tartrate-Health surveillance data,” [オンライン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/11/2 .
[73]	ECHA, “Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other, ” [オンライン]. Available:

	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/11/4 .
[74]	Robertson B, Lönnell L., “Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case.” Act. path. microb. Scand.,74, 305-310, 1968.
[75]	G. R. Z. W, “ A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate.” Amer Pharm Ass Sci Ed ; 32: 173-178., 1943.
[76]	ECHA, “Dipotassium tartrate-Exposure related observations in humans: other data, ” [オ ン ラ イ ン]. Available: https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/11/6 .
[77]	独立行政法人 国立健康・栄養研究所, “食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書追加資料,” 独立行政法人 国立健康・栄養研究所, 平成 22 年.
[78]	国税庁, “国税庁平成 27 年度分酒税課税実績等の状況表 第 1、2、4 表,” [オン ラ イ ン]. Available: https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2015/01.htm .
[79]	国税庁, “国税庁平成 27 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表,” [オンライン]. Available: https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2015/01.htm .
[80]	厚生労働省, “平成 29 年国民健康・栄養調査報告第 3 部生活習慣調査の結果,” 12 月 平 成 30 年 . [オ ン ラ イ ン]. Available: https://www.mhlw.go.jp/content/000451761.pdf .
[81]	OIV, “2017 report on the world vitivinicultural situation (Wine consumption 2015) (抜 粋) .,” 2018. [オ ン ラ イ ン]. Available: http://www.oiv.int/public/medias/5597/ppt-en-40thoivcongress-bulgaria.pdf .
[82]	伊藤 誉志男, “日本人の食品添加物の一日摂取量調査研究マーケットバスケット方式 (25 年間のまとめ) .,” Foods Food Ingredients Journal Jpn, 2007.
[83]	佐藤 恭子, “生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」グループ: 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目(第 11 回最終報告). 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業),” 2017.
[84]	Pubmed-メタ酒石酸体内動態検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[85]	TOXLINE- メ タ 酒 石 酸 体 内 動 態 検 索 結 果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[86]	Prepared by Lowri de Jager, Ph. D., and reviewed by Madduri V. Rao, Ph. D. 84th JECFA - Chemical and Technical Assessment (CTA), 2017.FAO
[87]	Pubmed-メタ酒石酸急性毒性検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

[88]	TOXLINE- メタ酒石酸急性毒性検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[89]	Pubmed-メタ酒石酸発がん性検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[90]	TOXLINE- メタ酒石酸発がん性検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[91]	Pubmed-メタ酒石酸生殖毒性検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[92]	TOXLINE- メタ酒石酸生殖毒性検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[93]	Pubmed-メタ酒石酸発生毒性検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[94]	TOXLINE- メタ酒石酸発生毒性検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[95]	Pubmed- メタ酒石酸アレルギー性試験検索結果 . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[96]	TOXLINE- メタ酒石酸アレルギー性試験検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[97]	Pubmed- メタ酒石酸一般薬理試験検索結果 . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[98]	TOXLINE- メタ酒石酸一般薬理試験検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[99]	Pubmed-メタ酒石酸ヒト知見検索結果. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
[100]	TOXLINE- メタ酒石酸ヒト知見検索結果 . https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/toxline.htm
[101]	Official Journal of the European Union, “AGREEMENT between the European Community and the United States of America on trade in wine,” 2423 2006. [オン ラ イ ン]. Available: http://ec.europa.eu/world/agreements/downloadFile.do?fullText=yes&treatyTransId=2541 .