

添加物評価書 (案)

Ｌ－酒石酸カリウム
メタ酒石酸

2020年1月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式及び構造式.....	4
4. 分子量.....	5
5. 性状等.....	5
6. 製造方法.....	5
7. 安定性.....	6
8. 起源又は発見の経緯.....	9
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	10
10. 我が国及び国際機関等における評価.....	11
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	14
II. 安全性に係る知見の概要.....	15
1. 体内動態.....	16
2. 毒性.....	29
III. 一日摂取量の推計等（文案作成中）.....	57
IV. 食品健康影響評価（文案作成中）.....	57
<参照>.....	59

1 ○審議の経緯

2019 年 10 月 9 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和元年 10 月 9 日厚生労働省発生食 1009 第 3 号）、関係書類の接受

2019 年 10 月 15 日 第 761 回食品安全委員会（要請事項説明）

2019 年 12 月 11 日 第 172 回添加物専門調査会

2020 年 1 月 29 日 第 173 回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2019 年 10 月 1 日から）

梅村 隆志（座長）
頭金 正博（座長代理）
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
杉山 圭一
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
横平 政直

8

9

10

要 約

製造用剤として使用される添加物「L-酒石酸カリウム」(CAS 登録番号：6100-19-2) 及び「メタ酒石酸」(CAS 登録番号：56959-20-7/39469-81-3) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、(以下、追って作成します)

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

(1) L-酒石酸カリウム

製造用剤（参照1）【第 761 回食品安全委員会諮問資料】

(2) メタ酒石酸

製造用剤（参照 1）【第 761 回食品安全委員会諮問資料】

2. 主成分の名称

(1) L-酒石酸カリウム

和名：L-酒石酸カリウム

英名：Dipotassium L-Tartrate

CAS 登録番号：6100-19-2（へミ水和物として）（参照 1、2、3）【第 761 回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、[K13（メタ 23）](#)】

(2) メタ酒石酸

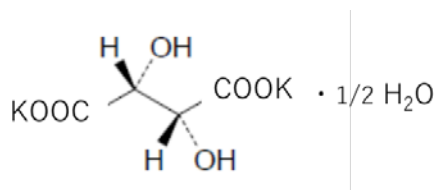
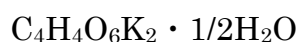
和名：メタ酒石酸

英名：Metatartaric acid

CAS 登録番号：56959-20-7/39469-81-3（参照 1、4、5）【第 761 回食品安全委員会諮問資料、メタ酒石酸概要書、[メタ 26](#)】

3. 分子式及び構造式

(1) L-酒石酸カリウム



（参照 1、2）【第 761 回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書】

(2) メタ酒石酸

厚生労働省に「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）によれば、メタ酒石酸は、L-酒石酸のカルボキシル基と第 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極めて複雑な高分子構造とされている。また、[指定等要請者からは](#)、構造式を示すことは困難であるとしつつ、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が提示されている（参照 1、4）【第 761 回食品安全委員会諮問資料、メタ酒石酸概要書】

4. 分子量

(1) L-酒石酸カリウム

235.28 (ヘミ水和物¹) (参照 2、3) 【酒石酸カリウム概要書、K13】

(2) メタ酒石酸

指定等要請者は、EU では規格がないことから、Sprenger ら (2015) (参照6) 【メタ 22】の報告をもとに、「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」としている。~~0.4~41 kDa の幅広い分子量分布をもち、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としている (参照 4) 【メタ酒石酸概要書】、~~

なお、JECFA は、Sprenger ら (2015) の報告をもとに、流通しているものの分子量範囲は 2,200~8,900 であること、分子量分散値は最大 50 であることを引用している。(参照 6、7、8) 【メタ酒石酸概要書、メタ 22、K55(メタ 5)、追 6 (メタ)】

事務局より：

宇佐見専門委員ご指摘を受けた第 172 回専門調査会での議論を受け作成。調査会からの修正点は、多田専門委員のご指摘を踏まえ、文献追 6 と、K55 を挿入したことのみ。

5. 性状等

(1) L-酒石酸カリウム

指定等要請者による添加物「L-酒石酸カリウム」の成分規格案では、含量として「本品を乾燥したものは、L-酒石酸カリウム ($C_4H_4K_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ 分子量 235.28) を 99.0%以上含む。」、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。」とされている。(参照 2) 【酒石酸カリウム概要書】

(2) メタ酒石酸

指定等要請者による添加物「メタ酒石酸」の成分規格案では、含量として「本品は、酒石酸 ($C_4H_6O_6$) として 99.5%以上を含む。」、性状として「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aramel様のにおいがある。」とされている。(参照 4) 【メタ酒石酸概要書】

6. 製造方法

(1) L-酒石酸カリウム

指定等要請者は、添加物「L-酒石酸カリウム」の製造方法を、「ブドウを原料

¹ 指定等要請者は、Chemical book を引用し、一般に流通しているものはヘミ水和物であると説明。

としたワイン²等の製造中に発生する沈殿物（オリ）中より、酒石（主成分は酒石酸水素カリウム、酒石酸カルシウム）を分離し再結晶させ、水に溶かした後、酸で分解し酒石酸を取り出す。これに水酸化カリウム又は炭酸カリウムで中和させて得られる」としている（参照 2、9）【酒石酸カリウム概要書、K10】

（２）メタ酒石酸

指定等要請者は、添加物「メタ酒石酸」の製造方法を、「L-酒石酸を粉末にし、熔融点（大気圧下 170℃、真空下 150℃）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。」としている。（参照 4）【メタ酒石酸概要書】

7. 安定性

（１）L-酒石酸カリウム

指定等要請者によれば、冷涼で換気のよい場所で直射日光を避け密封保管すれば安定であり、水に易溶（100g の水（15.6℃）に 152.6g が可溶³）である。（参照 9、10、11、12）【K12、K19、K60】

Whiting ら（1991）によれば、酒石酸カリウムは、胃液条件下（pH1.2）中で 84.4±10.6%、腸管内条件下（pH7.3）中で 91.3±8.5%が溶解する。（参照13）【K73】

すなわち、指定等要請者によると、ワイン⁴中では、L-酒石酸カリウム 1 分子はL-酒石酸イオン⁵1 分子とカリウムイオン 2 分子に解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いL-酒石酸水素カリウム 2 分子を生成し沈降するものと考えられる（参照 2、14、15）【酒石酸カリウム概要書、K135、K137】。

なお、L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸水素カリウムの水への溶解度をまとめると表 1 のとおり。

表 1 L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸水素カリウムの水 100 g に対する溶

² 食品衛生法上、使用基準における「果実酒」は、ぶどう酒、りんご酒、なし酒等果実を主原料として発酵させた酒類とされている（昭和 50 年 7 月 25 日付け環食化第 32 号厚生省環境衛生局庁通達）。本評価書で、「（赤、白）ワイン」はぶどう酒と同様の意味で使用し、ぶどう酒以外の果実酒や穀物等を主原料として発酵させた日本酒等を含む場合は「ワイン類」と記載している。

³ 指定等要請者の引用する化学大辞典では、溶解度 15.6℃ 1g/0.655g と表記。

⁴ 指定等要請者は、「醸造物の成分」（1999）を引用し、通常のぶどう酒ワインの pH を 3-4 としている

⁵ Bruce W Zoecklein ら（1995）によれば、pH3-4 では、L-酒石酸水素イオンとして存在することが多い。

1 解度（参照 9）【K10】

物質名	可溶量（g）	水温（℃）
L-酒石酸カリウム	152.7 ⁶	15.6
L-酒石酸水素カリウム	0.90	30

2 (2) メタ酒石酸の安定性

3 指定等要請者は、Ribereau ら（2006）を引用し、メタ酒石酸は、温度が上昇
4 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
5 れるとともにワインの酸性度が上昇すると説明している。また、メタ酒石酸のエ
6 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
7 完全に加水分解すると説明している（参照 4、16）【メタ酒石酸概要書、メタ 20】

8 Peynaud ら（1961）は、メタ酒石酸の酒石防止効果を検証し、0℃以下では効
9 果が持続するが、12-18℃では 1 年後にワイン内沈殿が開始し、20℃では 3 カ月
10 で、25℃では 1 カ月で効果がなくなり、メタ酒石酸の加水分解は、30℃では 1 週
11 間以内に、35 又は 40℃では数時間以内に、効果がなくなることを報告している。
12 （参照 17）【メタ 6】

13 事務局より：

14 第 172 回専門調査会において、伊藤裕才専門委員よりいただいたコメントを受
15 け、ご指摘の文献で JECFA が引用していた原著についても正確に言及するように
16 しています。

17 伊藤裕才専門委員：

18 特に意見ありません。修正点も問題ないです。

19 Morello ら（2012）は、Carafa ら（1958）より、2 g/L のメタ酒石酸は、23℃
20 で保存した場合は 3 ヶ月、5℃で保存した場合は 10 カ月以内に完全に加水分解
21 すること、ワインに 10g/hL のメタ酒石酸を添加した場合も同様の不安定性が観
22 察されることを引用し、使用直前に溶解する必要があると考察している。また、
23 同報告では、pH が高くなればメタ酒石酸の不安定性が増すと考察している。（参
24 照 18）【メタ 33】。

25 JECFA は、Ribereau-Gayon ら（2006）及び Morello（2012）の報告を引用
26 し、ワイン中での安定性試験の結果を踏まえると、メタ酒石酸は、溶液中で経時
27 的に加水分解し、その程度は pH と温度に依存する速度で経時的に酒石酸へ加水
28 分解されるとしている。（参照 7）【K55（メタ 5）】第 84 回 JECFA における評
価のために準備された文書には、上記 Peynaud ら（1961）の内容が引用記載さ

⁶ 引用文献上、1g/0.655g と記載されているのを、水 100g あたりの可溶量として換算。

1 れている。(参照19)【メタ 86】

2 事務局より：

伊藤裕才専門委員のコメント及び調査会後にご教示いただいた参照すべき場所についてのご指摘を踏まえたものです。

※Peynaud ら(1961)の論文を引用したメタ酒石酸 86 番の文献。

なお、原著論文では、25℃で1カ月で効果がなくなるとの記載がありますが、J E C F A 会議資料では、25℃まではメタ酒石酸の安定性が保たれると記載される等、原著とは若干ニュアンスが異なっていましたため、この部分はこの記載に留めております。

伊藤裕才専門委員：

特に意見ありません。修正点も問題ないです。

3
4 また、JECFA は、胃腸管において、メタ酒石酸は、酒石酸分子の単位でエス
5 テル結合により相互に結合している分子量が一定でない高分子であり、胃腸管に
6 においてカルボキシエステラーゼの作用により、L-酒石酸に急速に加水分解さ
7 れ吸収されるとしている。(参照 7、8)【K55(メタ 5)、追 6】

8
9 カルボン酸エステルを加水分解するカルボキシエステラーゼ (CES) には、
10 5 種類のアイソザイムが存在し (参照20、21)【追 1 (メタ)、追 3 (メタ)】、ヒ
11 ト消化管では h-CES 2 や一部 h-CES 1 が発現している (参照 20、22、21、23)
12 【追 1 (メタ)、追 2 (メタ)、追 3 (メタ)、追 5 (メタ)】。小腸ミクロソーム内で
13 の酵素による加水分解反応の 95%は h-CES 2 が担っており (参照 21)【追 3】、
14 この酵素の基質となる化合物にはアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルが多
15 いことが知られている。また、カルボキシエステラーゼにより生成するアルコ
16 ールもカルボン酸も多岐にわたること (参照 22、21)【追 2、追 3】から、基質特
17 異性は高くないと考えられる (参照 23)【追 5】。

18 事務局より：

第 172 回専門調査会時にご議論いただいた「事務局より」中に入っていた案文
を本文に移しました。

小腸ミクロソーム部分については、調査会時の宇佐見専門委員、松井専門委員
及び石塚専門委員のご指摘を踏まえ修正しています。

19
20 メタ酒石酸はアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルであるため、h-CES 2
21 の基質となると考えられる。また、上記を踏まえると、メタ酒石酸は、ワインに
22 添加された後、保存の段階で加水分解する可能性、メタ酒石酸は消化管管腔内で
23 非酵素的に L-酒石酸に分解される可能性も考えられる。やすいことやまた、消

1 化管管腔内に存在する腸内細菌の加水分解酵素等によって~~メタ酒石酸が~~L-酒石
2 酸に分解される可能性も~~考えられる~~否定できない。

3 これらを踏まえると、本専門調査会としても、メタ酒石酸は、腸管でL-酒石
4 酸に分解され、~~L-酒石酸として体内に~~吸収されるものとする。

事務局より：

第 172 回専門調査会時の議論を反映させました。

カルボキシエステラーゼによる酵素的分解以外に、2つのメカニズムが考えられるというご意見を松井専門委員からいただきましたので、その内容を踏まえ一案作成しております。また、最後のパラグラフの吸収部分について、調査会時の議論を踏まえて作成しました。「吸収」部分について、様々な議論を呼ぶ「体内」は削除しております。

松井専門委員：

非酵素的反応も「消化管管腔内」だと考えられます。修文した方がよいかもしれません。

非酵素的反応に関しましては、根拠は薄いですが「メタ酒石酸は、溶液中で経時的に加水分解し、その割合は pH と温度に依存するとしている。(JECFA 等)」から推測できると思います。

なお腸内細菌による分解は根拠が上記に示されていません。(酒石酸は消化管内微生物によって分解されますが、これはメタ酒石酸のことですね。) 先生方のご意見をお願いします。「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」では腸内細菌は言及されていません。

「吸収」については、ここは吸収でよいでしょう。

(参考)

投与された薬物が、全身循環血液中に移行する過程。(日本薬学会 薬学用語解説) 管腔や体表から物質を上皮細胞を通して体内に取り込むこと(東京化学同人 生化学辞典)

事務局より：

松井専門委員のご指摘を受けまして、「メタ酒石酸は」以降に関しましては、パラグラフを分け、上記(安定性の知見)から言えることと、ある程度推測出来ることに、分けて記載するようにしました。

こちらに示すはいかがでしょうか。

なお、差し支えあるようであれば、「また、消化管管腔内に存在する腸内細菌の加水分解酵素等によってL-酒石酸に分解される可能性も否定できない。」は削除することではいかがかと考えております。

8. 起源又は発見の経緯

(1) L-酒石酸カリウム

L-酒石酸カリウムの原料であるL-酒石酸は、1769年にワインの中から発見された。天然には遊離の状態またはカルシウム塩、カリウム塩として果実など広く植物界に存在し、酒石酸カリウムは、植物界ではL体として存在している。
(参照 9、24)【K10、K20】

(2) メタ酒石酸

メタ酒石酸は、1950年代半ば、EUにおいて、飲用に供するワインに対する酒石酸塩の結晶化防止剤として見いだされ、使用が認められるようになった。(参照 18)【メタ 33】

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸はいずれも添加物として指定されていない。

なお、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を構成するL-酒石酸のほか、L-酒石酸塩としてはL-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸水素カリウムは添加物として指定されているが、いずれも使用基準は設定されていない。(参照 2、4、25、26)【酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要書、メタ 9、K50】

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸は、いずれも食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) のリストに収載されていない。(参照 1、2、4、27)【第 761 回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要書、K34】

(参考)

L-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸カリウムナトリウムはGSFA のリストに収載されている。これらの使用対象食品及びその使用上限について「リンゴ酒及びペリー」(食品分類 14.2.2)については、最大使用基準値として、2,000 mg/kg (酒石酸として) の使用等が認められている。「通常のブドウどうを原料とするワイン(Grape wines)」(食品分類 14.2.3) についての使用基準の記載はない。(参照 1、2、4、27)【第 761 回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要書、K34】

② 米国における使用状況

米国では、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸はいずれも一般に安全とみなされる (GRAS) 物質のリストに収載されていないが、L-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸水素カリウム及びL-酒石酸カリウムナトリウムは GRAS 物質のリストに収載されている。(参照28)【K42】

③ 欧州連合（EU）における使用状況

EU では、L-酒石酸カリウムは、ワインに除酸目的で使用する場合、除酸量が酒石酸として 1 g/L 又は 13.3 mEq/L を超えない範囲での使用が認められている⁷。また、メタ酒石酸は、認可された食品添加物及びその使用条件を記載した EU リスト⁸において、ワイン⁹に 100 mg/L までの使用が認められている。（参照 29、30、31）【K40（メタ 8）、K41、K17（メタ 11）】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、Australia New Zealand Food Standards Code において、酒石酸カリウム（旋光性光学異性は不明）及びメタ酒石酸は、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine)（食品分類 14.2.2）⁹」については、適正使用規範（GMP）下での使用が認められている。（参照32）【K43】

10. 我が国及び国際機関等における評価

（1）我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の評価はなされていない。

添加物「L-酒石酸カリウム」の構成イオンであるカリウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）において、以下のよう¹⁰に食品健康影響評価を取りまとめている。（参照33）【硫酸カリウム評価書】

（引用開始）

入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL を得られる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,700～3,000 mg/人/日）が定められていること及び添加物「硫酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウ

⁷ EU では、ワインに使用可能な添加物について、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において、当該添加物が使用可能な~~4~~食品分類（14.2.4）として規定されるほか、Council Regulation (EC) No ~~606479~~ 2009~~98~~ の附則 I A 及び Council Regulation (EC) No 479/2008 においても、ワイン醸造に使用されるもの及び条件としてが規定されている。

⁸ Regulation (EC) No 1333/2008 の附属書 II として策定された Council Regulation ~~44~~(EU) No 1129/2011 が該当する。

⁹ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2—3 Definitions—particular foods において、ワインはぶどう由来のものであることが規定されている。

1 ムは安全性に懸念がないと判断した。

2 (引用終了)

3
4 また、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリ
5 ウム」(2017)の食品健康影響評価において、カリウムイオンについては、添加
6 物評価書「硫酸カリウム」(2013)で「体内動態及び毒性に係る知見が検討され
7 ており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。
8 また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び
9 毒性の検討は行わないこととした」としている。(参照34)【硫酸アルミニウムカ
10 リウム評価書】

11 12 (2) 国際機関等における評価

13 ① JECFA における評価

14 a. L-酒石酸カリウム

15 1973 年、第 17 回会合において、JECFA は、L-酒石酸並びに L-酒石酸の
16 カリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩について評価を行っている。ラ
17 ットを用いた長期試験の最高投与量で有害影響は認められず、酒石酸(塩)は古
18 くから医薬分野で利用されてきたとされ、評価は、実験データ、酒石酸(塩)は
19 代謝的不活性であること、及び食品に通常含まれる成分である事実に基づき行わ
20 れた。その結果、ヒトに対する ADI を 0-30 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)
21 と設定した。(参照35、36)【K51、K74】

22 1977 年、JECFA は、上記で議論された結果に更にデータを追加したものを公
23 表し、酒石酸塩のヒトに対する ADI が 0-30 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)
24 であることを再確認している (参照37、38)【K53 (メタ 36)、K52 (メタ 16)】

25
26 2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、メタ酒石酸を評価する過程にお
27 いて、1977 年の第 21 回会合以降に評価可能となった L-酒石酸及びその塩類に
28 関する試験成績を踏まえ、~~一~~再評価を行っている。評価の結果、L-酒石酸並び
29 に L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウム・ナトリウム塩に対して既に
30 設定されているグループ ADI を変更させる知見は無いとしている。(参照 7、8)
31 【K55、追 6 (メタ)】

32
33 参考として、その他の L-酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下
34 のとおり。

35 1977 年、第 21 回会合において、JECFA は、L-酒石酸水素ナトリウムの毒
36 性評価を行っている。評価の結果、L-酒石酸水素ナトリウムの ADI を 0-30
37 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)とする評価の妥当性を再確認した。(参照38)
38 【K52】

39 1983 年、第 27 回会合において、JECFA は、L-酒石酸並びに L-酒石酸の
40 カリウム、ナトリウム及びカリウム・ナトリウム塩のグループ ADI に、L-酒石

酸のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩を追加することの検討を行っているが、規格及び毒性データが無く、ADI を設定しないとしている。(参照39)【K54】

b. メタ酒石酸

2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、ワイン製造に使用する添加物としてのメタ酒石酸について、メタ酒石酸の急性毒性及び遺伝毒性、並びに L-酒石酸に関する前回評価（1977 年）以降に認められた L-酒石酸の反復投与毒性及び遺伝毒性の試験成績に基づき評価を行っている。評価の結果、メタ酒石酸は、全身へ吸収される前に酵素による加水分解を受け酒石酸となるため、これまでの会合で検討された酒石酸に関する生化学及び毒性データは、メタ酒石酸の安全性評価に関連するものであるとし、メタ酒石酸をワイン製造に用いる場合、L-酒石酸並びに L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグループ ADI 0-30 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）に含めるべきとした。また、メタ酒石酸の一日摂取量の推計に当たっては、メタ酒石酸が加水分解を受けて酒石酸濃度にほぼ等しくなると仮定し、成人のワイン消費者の 95 パーセンタイル値（1.3 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として））における摂取量を安全性評価に用いている。その結果、成人のワイン消費者におけるメタ酒石酸の推定一日摂取量は ADI 上限値の 4%であったとし、メタ酒石酸を最大使用量 100 mg/L 含むワインを日々摂取しても安全性上の懸念はないとしている。(参照 7、8)【K55(メタ5)、追6(メタ)】

② 米国における評価

米国においては、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸に関する報告は提出されていない。

参考として、その他の L-酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下のとおり。

L-酒石酸、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸ナトリウム及び L-酒石酸カリウムナトリウムは、GRAS 物質とされており、1979 年、米国食品医薬品局（FDA）と契約を結んだ FASEB（Federation of American Societies for Experimental Biology；米国実験生物学会連合会）ライフサイエンスリサーチオフィスの専門家が評価を行い FDA に意見として取りまとめ提出している。酒石酸塩は、いくつかの動物種で腎臓障害を誘発することが報告されているが、これらは大用量を注射により投与した場合に限られていること、ウサギに L-酒石酸ナトリウム 2.3 g/kg 体重/日 を 150 日間給餌した試験で病的症状は観察されていないこと、ラットに酒石酸を最大 1.2 g/kg 体重/日を 2 年間給餌した試験で毒性は見られなかったこと、及び食品に添加される酒石酸塩類の一日摂取量は、ヒトで毒性を引き起こすと推定される量より数桁低い量であることを踏まえ、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸カリウム-ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム、

L-酒石酸については、現状の使用量又は適正量で使用される限り、公衆の危害要因となり得るとする明確な論拠はないとしている。（参照40）【K58】

③ 欧州における評価

欧州食品科学委員会（SCF）は、1990年、第25回会合において、~~欧州食品科学委員会（SCF）は、~~L-酒石酸、L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩並びにメタ酒石酸について、それまでのJECFAの報告書等を基に評価を行った。評価の結果、L-酒石酸並びにL-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩については、JECFAの設定したグループADI 0-30 mg/kg 体重（L-酒石酸として）を是認した。

メタ酒石酸については、同会合（1990年）において、入手されたデータからはADIを設定することはできない¹⁰ものの、ワインに対して100 mg/Lまで使用する場合、健康上の問題は生じないとした。

なお、指定等要請者は、本添加物が現在、欧州食品安全機関（EFSA）での再評価リストに掲載されていること、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月末となっていることを説明している。

（参照2、41、42、4、43）【酒石酸カリウム概要書、K56、K57（メタ17）、メタ酒石酸概要書、~~メタ18K41~~】

1.1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成15年5月23日法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」について、表2のように使用基準を設定し、それぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討している。（参照44）【厚労省提出資料】

表2 添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の使用基準案

添加物名	使用基準案
L-酒石酸カリウム	L-酒石酸カリウムは、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	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

¹⁰ SCFによる評価が実施された1990年当初は、JECFAにおいてメタ酒石酸の評価は行われておらず、2017年、第84回会合において、JECFAの評価が初めて実施された。

	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。
--	---------------------------------------

II. 安全性に係る知見の概要

L-酒石酸カリウムは、I. 7. 安定性の知見のとおり、水への溶解度が高いため、ワインに添加後、大部分が、構成イオンであるL-酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられる。なお、L-酒石酸カリウム 1 分子は、L-酒石酸イオン 1 分子とカリウムイオン 2 分子に解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いL-酒石酸水素カリウム 2 分子を生成し沈降することが知られている（参照 2）【酒石酸カリウム概要書】。また、L-酒石酸カリウムは、胃内条件下（pH1.2）では、84.4%、腸管内条件下（pH7.3）で 91.3%が解離溶解することが報告されている。

事務局より：

多田専門専門からのご指摘を踏まえ、やや議論が飛躍していた記載を、丁寧な記載に修正しました。

多田専門委員：「L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸水素カリウムの水への溶解度をまとめると表 1 のとおり。」の部分は文の流れとして、無い方がよいように思います。ご検討ください

事務局より：

削除いたしました。

伊藤裕才専門委員：

評価書確認いたしました。メタ酒石酸の安定性など、私からは特にございません。

メタ酒石酸については、ワイン中での加水分解、消化管における非酵素的分解及び消化管のカルボキシエステラーゼの作用により、腸管においてL-酒石酸イオンに加水分解されて吸収されると考えられる。なお、JECFA では、メタ酒石酸が加水分解されやすいこと、胃腸管で酵素により分解されることを踏まえた検討を行っており根拠に、結論として、過去に評価した酒石酸の安全性データを用い、グループ ADI に含めることを妥当と評価している。

これらのことから、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」については、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸のほか、胃または腸管内で酒石酸イオンが生じると考えられるL-酒石酸及びL-酒石酸塩並びにカリウム塩（L-酒石酸カリウムを除く）（L-酒石酸イオンやカリウムイオンを生じると考えられる化合物）に関する知見も併せ、総合的に、安全性に関する評価を行うこととした。

事務局より：

冒頭～1行目部分については、第172回専門調査会時の議論を反映させました。カルボキシエステラーゼによる酵素的分解以外に、2つのメカニズムが考えられるというご意見を松井専門委員からいただきましたので、その内容を踏まえております。

2～4行目部分については、川西委員からのご指摘を踏まえた議論、松井専門委員のコメントを受けたものです。追6（メタ）の文献 5. Evaluation のとおり、酵素的分解は強調されていますが、そのみに基づく評価ではないとの議論であり、それが分かるような記載を作成しています。

9～10行目の「並びにカリウム塩（L-酒石酸カリウムを除く）（L-酒石酸イオンやカリウムイオンを生じると考えられる化合物）」部分は、石塚専門委員からのご指摘を踏まえ、分かりやすくするため削除しております。

1
2 なお、カリウムイオンについては、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、
3 硫酸アルミニウムカリウム」（2017）における評価後、評価に係る知見は認められな
4 かった。そこで、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウム
5 カリウム」（2017）におけるカリウムイオンの評価方針を妥当と考え、その後、新た
6 な知見が認められていないことから、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わな
7 いこととした。（参照 34、45、46、47、48）【硫酸アルミニウムカリウム評価書、K129、
8 K130、K131、K132】

事務局より：

指定等要請者より提出されているとおり、カリウムの毒性試験についても、体内動態と同様、新たな知見は認められていないということです。新たな知見が認められていないようであれば、上記の通り、体内動態同様、毒性の検討は行わないこととしてはいかがでしょうか。

なお、石塚専門委員のご指摘を踏まえ「新たな知見が認められていないことから」を追記しています。

1. 体内動態

（1）L-酒石酸カリウム

① 吸収・分布・代謝

L-酒石酸カリウムの体内動態（吸収、分布及び代謝）に関する知見は提出されなかった。

② 排泄

~~a.~~ 参考資料

1 ~~—以下の知見については、被験物質がL-酒石酸カリウムであるか不明であること~~
2 ~~から参考資料として記載する。~~

事務局より：

JECFA の評価でL-酒石酸と DL-酒石酸が別々に評価されていること、一部、両者の体内動態の差異が示唆される報告もあることを踏まえると、旋光性が不明なものは、参考資料として用いることとしました。

一方、毒性評価を行うにあたり、旋光性の情報だけでなく資料の量も含めてデータを総合的に考えるとの視点も必要であり、参考資料ではなく分けて記載するとの考えも必要とのご指摘をいただきました。

こちらを踏まえ、体内動態においても、旋光性が不明なものを参考資料とせず、併記することは可能でしょうか。

若しくは、体内動態については、旋光性の違いによる体内動態の差異が懸念されるため、よりL-体に特化した評価を行うために、今まで通り、旋光性が不明なものは参考資料との扱いにすべきでしょうか。

松井専門委員：

旋光性が不明なものを一律に参考資料にはせず併記するということについては、可能と考えます。但し、Down らの知見において DL のほうが、蓄積しやすい（代謝されにくい；腎臓では顕著ですが、腎臓だけではない。）ことが報告されているため、必要に応じ考察等において言及したほうが良いのではないかと。毒性部分についても同様であり、L-体の場合よりも低い用量で有害影響が出る可能性(特に腎臓の場合)を考慮したほうが良いのではないかと。

頭金専門委員：

旋光性不明のものを一律に参考資料としないことには、特段の異論はありません。但し、D 体を用いた実験か、ラセミ体を用いた実験であるのかは、実験ごとに明記する必要があると思います。また、ラセミ体を用いた試験結果を掲載するのあれば、「体内動態のまとめ」で「主にL-酒石酸及びL-酒石酸塩を被験物質とした体内動態に関わる知見」あるいは「L-酒石酸及びL-酒石酸塩を被験物質（一部は DL 体のデータ）とした体内動態に関わる知見」等の追記が必要になると思います。

4 ~~—(a) 排泄（ラット）（Sabbah ら（2007 年））~~

5 Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎餌 1kg¹¹中に酒石酸カリウム¹²（~~旋光性光~~
6 ~~学異性~~不明）47.9 g を含む混合餌または基礎餌を 21 日間摂食させる試験が実施さ
7 れている。
8

¹¹ ~~—組成：カゼイン200g、メチオニン3g、脂質100g、ショ糖100g、イヌリン50g、塩化ナトリウム15g、リン酸水素カルシウム2水和物12.8g、酸化マグネシウム0.8g、塩化カリウム4.8g、AIN93 微量元素10 混合物、AIN93 ビタミン10 混合物、小麦でん粉約470g~~

¹² 酒石酸カリウム概要書では、L-酒石酸カリウムと記載されている。

その結果、カリウム当たりで 15g カリウム/kg 餌を摂食させた酒石酸カリウム摂食群において、尿中の酒石酸イオン濃度排出量は 2.20 mmol/24h であった。また、対照群と比較して、尿量が増加し、尿中のリン酸イオン及びクエン酸イオン排出量濃度は有意に増加した。一方、尿中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオン排出量濃度は有意に減少した。

なお、Sabbah ら著者は、尿中酒石酸イオン排出量濃度について、摂取量の半分程度であるとの考えを本報告内に記載している。(参照49)【K78 (メタ 45)】

(2) メタ酒石酸

メタ酒石酸の体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する知見は認められなかった。

(3) L-酒石酸及びL-酒石酸塩

石井専門委員：

議論内容を考慮しつつ本文の修文を行いましたので、ご検討をお願いいたします。

事務局より：

Ⅱ. 1. (3) については、石井専門委員より記載整備のご指摘をいただきましたので、ご指摘を反映させました。

① 吸収

~~a. 参考資料~~

~~以下の知見については、L-酒石酸カリウムを被験物質としていないことから、参考資料として記載する。~~

~~-(a) 吸収 (ヒト) (Chadwick ら (1978) 及び Tobacco Documents Library (1996) 及び JECFA(2019) で引用)~~

健康成人（男性、28～45 歳、5 名）に、5 μ Ci の DL-[1,4- 14 C]酒石酸ナトリウムを摂取させ、呼気中の[14 C]二酸化炭素並びに尿中及び糞便中の[14 C]酒石酸塩の放射活性を測定する試験が実施されている。実験には、[1,4- 14 C]DL-酒石酸ナトリウム 5 μ Ci、担体として 2.5、5.0 及び 10.0g の L-酒石酸ナトリウム (2.5、5.0 及び 10.0g) 及び 12.5g の D,D-キシロース (12.5g) を含有する水溶液を 用いている 摂取する試験が実施され、呼気中の二酸化炭素の放射活性並びに尿中及び糞便中の[14 C]酒石酸塩の放射活性が測定されている。

その結果、摂取時の[14 C]酒石酸の放射活性とのを 100%としたときの各排泄経路への排泄割合は比は、呼気中で二酸化炭素として 46.2%、尿中で未変化体として

12.0%、糞便中で 4.9%であった。

Chadwick らは、尿中排泄への D-キシロースと未変化の DL-[¹⁴C]酒石酸未変化体との尿中排泄の時間経過が類似していることから、酒石酸は受動輸送により吸収されていると推察している。また、経口摂取後の尿中に未変化体として 12.0%が、また静脈投与（性別不明、1 名）後の尿中に未変化体として 63.8%が認められたことから、経口摂取における時の酒石酸としての吸収量は少なく量であると推察している。これらの結果から、経口摂取をした場合の腸管からの吸収率は、約 18%になると計算している。また、吸収されなかった DL-酒石酸塩の大半がおそらく腸内細菌による代謝を受けて炭酸水素塩となったものと考察している。一方、ラット（系統・性別不明）について同様の試験を行った結果にも言及しており、経口摂取後の尿中未変化体として $51.0 \pm 4.5\%$ が認められ、また、腸からの吸収率は約 81%であったと計算している。

なお、本知見は L-酒石酸塩を使用していないものの、Chadwick らは、L-酒石酸塩の代謝割合について検討した結果と今回の結果がほぼ一致しているため、上記の結果を、酒石酸塩の考察として用いている。（参照50）【K76（メタ 38）】

事務局より①：

（報告内容について）

再度論文内容を精査した結果、記載の拡充の必要があったため、体内動態の先生方にご相談の上、記載を整理し直しています。

なお、12～14 行目部分については、炭酸水素塩部分について、ヒトでは吸収が多いため毒性評価が必要との誤解を招かないよう、記載を整備しています。なお、原著を読み直し、炭酸水素塩の吸収がヒトで多いという記述はありませんでしたが、尿のアルカローシスについては言及があるため、毒性部分（47～48 ページ）に記載をすることとしました。

（参考）調査会後にいただいた主なご意見

松井専門委員：

この論文ではヒトとラットの比較が行われています。お送りいただいた毒性試験はラットのものが多いです。吸収はヒト 18%、ラットは 81%です。この点も記述するほうがよいでしょう。

なお、尿のアルカリ化については、毒性部分に記載の必要があると考えます。

伊藤清美専門参考人：

吸収率（消化管粘膜を通過する割合）とバイオアベイラビリティ（未変化体として循環血中に到達する割合）が少し混同されているような印象もあります。

排泄率の数値につきましては、先生方のご指摘にもありますように、腸管内で代謝された後に吸収され呼気に排泄されることを明記すれば、矛盾はないように思います。

事務局より②：

(本報告を評価に用いることについて)

本報告は DL 体が被験物質ですが、Chadwick らは酒石酸の評価として考察に用いています。Chadwick らの考えに基づく、本報告は、評価に用いることが可能ではないかと考えられます。いかがでしょうか。

また、評価に用いる場合、例えば以下のような簡潔な説明書きの追記が必要となりますでしょうか。内容について、Down らの報告 (1977) や本報告を引用している JECFA (1978) の記載内容も見ながら作成しておりますため、ご意見をいただけますようお願いいたします。

(案)

本知見については、L-酒石酸カリウムを被験物質としていないが、Chadwick らの説明は妥当と考え、本調査会としては、評価に用いることが可能と考えた。但し、Down らの報告 (1977) では、DL-酒石酸塩と L-酒石酸塩の各臓器における貯留を比較し、後者の方が腎臓より早期に減少すると考察されている (参照 51)

【K75 (メタ 37)】。これを踏まえると、本知見の結果よりも実際の L-酒石酸塩の方がより代謝されやすい可能性があることには留意すべきものと考えた。

頭金専門委員：

Down らの報告 (1977) を引用することについては、賛成します。

(参考) 調査会後にいただいた主なご意見

松井専門委員、頭金専門委員：

評価に用いる方針で良いと思います。

松井専門委員：

Down らの知見を引用し、DL-体と比較し L-体の方が蓄積しない (代謝されやすい；腎臓では顕著ですが、腎臓だけではありません。) ことを示した方が良いと考えます。本 Chadwick ら (1978) の報告のうち DL-体のデータの解釈をしている部分については、L-体はこれよりも代謝されやすい可能性があります。

2

3 ② 分布

4 a. 分布 (ラット) (Down ら (1977) ; 1977¹³、1978¹³ 及び JECFA (2019) で引用)

6 SD 系 CFY ラット (雄、各群 10 匹) に L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム (2.73g/kg
7 体重/日) を 7 日間強制経口投与する試験 (試験 1) が実施されている。

8 SD 系 CFY ラット (雄、各群 8 匹) に L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム (2.57g/kg

¹³ この時は、Down ら (1977) の報告としては公表されておらず、JECFA は [Huntingdon Research Centre](#) を参照元としている。

1 体重/日) を 7 日間強制経口投与する試験 (試験 2) が実施されている。

2 各試験の結果は以下のとおりである。

3
4 <試験 1>

5 最終投与の 3 時間後の全身オートラジオグラフィーにおいて、主に胃腸管、肝臓、
6 腎臓 (主に皮質全般) 及び骨で放射活性が認められた。最終投与の 24 時間後に認
7 められた放射活性は骨にのみとなり、少なくとも 192 時間後まで局在していた。

8
9 全血及び血漿中の放射活性は最終投与の 1 時間後で最大となり、2 相性に減少し、
10 半減期は血漿中全血で 3 及び 53 時間後、~~血漿中で 53 時間後~~となった。

11 骨中の放射活性は、最終投与の 1 時間後で最大となり、徐々に低減した。

12 Down 筆者らは、投与量の 0.4% が骨中に局在したと見積もっている。

13 同様に測定した腎臓中の放射活性濃度のピークは、全血及び血漿と同様であった。

14
15 <試験 2>

16 最終投与の 6 時間後に摘出した腎臓に水を加えてホモジナイズし、遠心分離した
17 サンプルを作成し、分離後の水溶性分画、酸処理後の水溶性分画及び残滓をそれ
18 ぞれ測定した結果、腎臓で認められた放射活性を持つ物質が、主に水溶性分画に
19 認められた。

20 Down 筆者らは、かなりの量が可溶性の遊離酸として存在している可能性がある
21 と考えている。(参照51) 【K75 (メタ 37)】

22
23 ③ 代謝

24 a. 代謝 (ラット) (要旨) (~~Tobacco Documents Library (1996) - Chasseaud ら~~
25 (1977) ; JECFA(2019)で引用)

26 SD 系 CFY ラット (系統・性別不明経口投与群は雄 3 匹、雌 3 匹、静脈内投与群
27 は性別不明) に L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムを 400 mg/kg 体重で、強制経口投与
28 及び静脈内投与する試験が実施されている。

29 その結果、尿、糞便及び呼気中におけるへの排泄率は、経口投与では、~~投与 48 時~~
30 間以内にそれぞれ 70.1、13.6 及び 15.6% となったであった。また同量を~~を~~静脈内
31 投与した結果では、それぞれ 81.8、0.9 及び 7.5% であったとなった。雌雄の結果
32 は類似したものであった。

33 これらの結果から、Chasseaud らは、ラットへの経口投与により相当量が吸収さ
34 れ、及び静脈また、両投与ともに、組織中で一部が ¹⁴CO₂ に代謝されたことを示唆
35 と考察している (Chasseaud (1977)) と結論づけたことを引用し、報告している。

36 (参照52) 【追 1 (K)】

37
事務局より：

指定等要請者から追加で提出された資料 (資料 2 - 1) によると、70.1 が正し

いようなので、修正しました。また、これを踏まえ、誤った数値が引用された参考文献は、この箇所からは削除することとしました。

b. 参考資料

以下の知見については、ヒト腸内細菌による代謝に関する知見となることから、参考資料として記載する。

(a) 代謝 (ヒト腸内細菌) (Chadwick ら (1978)) (再掲 (3) ① a.)

5 名の健康な被験者成人 (5 名、22～61 歳) より新鮮便を採取し、1.5 倍量の 15.4mmol/L の塩化ナトリウム溶液をと混和した後、その液の50ml に 250 mmol/L の L-酒石酸ナトリウム溶液以下の溶液を 30ml それぞれ加えて 37℃ので嫌気的条件下で培養させ、24 時間後までの L-酒石酸塩の残存量を調べる試験が実施されている。

~~—154mmol/L 塩化ナトリウム溶液 (対照群) : 30ml~~
250 mmol/L L-酒石酸ナトリウム溶液 : 30ml

その結果、培養時間に対する L-酒石酸濃度の対数値をとると、L-酒石酸の 50% が消失する時間は約 4 時間であったとされている。(参照 50) 【K76 (メタ 38)】

④ 排泄

a. 排泄 (ヒト) (Charles ら (1957))

ヒト (性別、人数不明) に L-酒石酸を 2g 経口摂取又は L-酒石酸ナトリウムを筋肉注射しさせ、12 時間後の尿から回収された L-酒石酸量を調べる試験が実施されている。

その結果、L-酒石酸の経口摂取後の尿中排泄率は、表 4 のとおりであった。

~~—【K80 (メタ 41)】—~~

表 4 L-酒石酸投与後の尿中排泄率

被験物質	経口摂取		筋肉内注射		酒石酸としての排泄率 (%)	
	投与量 (g)	尿量 (mL)	投与量 (g)	尿量 (mL)	経口摂取	筋肉内注射
L-酒石酸	2	198～555	0.720～0.765	475～730	0.4～12.2	6.35～16.5

Charles 著者らは、L-酒石酸は主として尿中に未変化体として排出され、その排出率は、投与経路によらず、少ないと考察した。~~—~~この結果は、Finkle ら(1933) (参照 55) 【追 4】における結果とは異なったものであることから、酒石酸の分析方法にの違いが原因あったのではないかと考えている。(参照 53) 【K80 (メタ 41)】

b. 排泄 (ヒト) (Chadwick ら (1978)) (再掲 (3) ① a.)

健常成人 (2 名 (被験者 A 及び被験者 B)) に、L-酒石酸ナトリウム (1.5mmol/kg 体重/日) を ~~3 回~~ 3 回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前・投与中・投与後の尿中水素イオン濃度と pHを測定する試験が実施されている。なお、被験者 A には 4 日間、被験者 B には 2 日間、L-酒石酸ナトリウムの投与を行っている。

1 その結果、被験者 A について、摂取前 3 日間の尿 pH の平均は 5.8 であったが、
2 摂取 2 日間に尿中水素イオン濃度が減少して、pH が 7.69 まで増加した。摂取 2 日
3 間及び摂取後の回復 3 日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 390mmol (酒
4 石酸摂取量の 76.6%に相当) となった

5 また、被験者 B について、摂取前 4 日間の尿 pH は 6.2~6.6、尿中水素イオン排
6 泄量の平均は 63mmol/日であった。摂取期間及び摂取後 4 日間で減少した尿中水素
7 イオン排泄量の合計は 771mmol (酒石酸摂取量の 92.3%に相当) となった。

8 Chadwick らは、被験者 A において、1 mmol の摂取した L-酒石酸ナトリウム
9 が完全に代謝されるとのうち、2 mmol の炭酸水素塩が産生され、結果として尿中
10 水素イオンが 2 mmol 減少するとして、L-酒石酸ナトリウム投与による尿中水素イ
11 オン排出量の減少から、L-酒石酸ナトリウムの代謝量を推定しているに代謝された
12 ものと推察している。また、これらの結果より、ヒトにおいては、吸収摂取された
13 酒石酸塩の大半多くが吸収されず、腸内において炭酸水素塩に代謝されるものと考
14 察している。(参照 50) 【K76 (メタ 38)】

事務局より：

1. Chadwick らの行っている考察について

体内動態ご担当の先生方にご相談した結果を踏まえると、Chadwick らの考察で
ある、尿中水素イオンの排出割合とほぼ同量が炭酸水素塩に代謝されたというメカ
ニズムに不明点があるため、分けて記載をすることとしました。グレーマーカー部
分について、ご意見ございましたらよろしくお願いします。

2. 記載の整備について

10 行目の吸収について、原著は ingested でしたため、摂取の誤りです。失礼い
たしました。

(原著 280 ページ)

・・・indicating that most of the ingested tartrate was metabolized, and our
evidence that tartrate was poorly absorbed in man leads us to conclude that this
metabolism was mainly intestinal.

また、重炭酸は、炭酸水素と言葉を揃えています。

上記以外にも、何かございましたらよろしくお願いします。

(参考) いただいた主なご意見

松井専門委員：

酒石酸ナトリウムが完全酸化すると

$\text{Na}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6 + 3\text{O}_2 \rightarrow 2\text{NaHCO}_3 + 2\text{HCO}_3^-$ となります。酸塩基平衡が塩基側に傾き
ます。

2HCO_3^- を中和するためには 2H^+ が必要になると思います。そうだとすると、完
全代謝した酒石酸相当量の 2 倍の 2H^+ が低下することになり、「produce an
equivalent reduction in urinary hydrogen ion excretion」には、一部疑義がありま
す。

なお、原案では意味が通りづらいため、L-酒石酸ナトリウムの代謝量の推定に係る部分については、修文が必要です。

また、論文における方法記述が結果と違っているため修正の必要があります。

頭金専門委員：

メカニズムにやや不明点があります。

c. 排泄（ラット、モルモット、ブタ）（Gray and Larsen（1978）[JECFA\(2019\)](#)で引用）

Wistar ラット（雌雄、各群雄 5 匹、雌 5 匹）及びモルモット（雌、各群 11 または 12 匹）に L-酒石酸を 1,000mg/kg 体重で、デンマーク・ランドレース種ブタ（雌、各群 3 匹）に L-酒石酸を 500 mg/kg 体重で、それぞれ絶食 16 時間後に強制経口投与し、投与 48 時間後の L-酒石酸の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。

その結果、L-酒石酸の平均尿中排泄率は、表 7 のとおりとなった。[（参照54）](#)
[【K79（メタ 40）】](#)

表 7 L-酒石酸の尿中排泄率

投与物質	平均尿中排泄率（％）		
	ラット	モルモット	ブタ
L-酒石酸	72.9± 15.7	3.6±3.1	26 (Mean range 17-43)

d. 排泄（ヒト）（Finkle（1933）；[WHO-FAS12JECFA](#)（1977）で引用）

腎臓に疾患のない 12 名の成人男性を対象に、L-酒石酸¹⁴¹g/カプセルを 2 カプセル摂取させて、尿中酒石酸量を測定し、排泄率を計算したところ、尿中排泄率は 11.3～24.7％（平均 17.4％）であり、便中には存在しなかった。

[著者-Finkle](#) は、摂取された酒石酸は一部のみが尿内に排泄された本結果について、[筋肉内注射による試験の結果では 85～98.5％が尿中に排出されたこと](#)、細菌を用いた実験系による過去の報告を踏まえ、酒石酸の 8 割が吸収前に腸内細菌により破壊され、残りの 2 割程度が尿内に排泄されたと考察している。（参照55）

[【追 4（メタ）】](#)

~~e. 参考資料~~

~~以下の知見については、被験物質が L-酒石酸又は L-酒石酸塩であるか不明であるため、参考資料として記載する。~~

¹⁴ 原著では、α酒石酸と表記されている。

事務局より：

JECFA の評価で L-酒石酸と DL-酒石酸が別々に評価されていること、一部、両者の体内動態の差異が示唆される報告もあることを踏まえると、旋光性が不明なものは、参考資料として用いることとしました。

一方、毒性評価を行うにあたり、旋光性の情報だけでなく資料の量も含めてデータを総合的に考えるとの視点も必要であり、参考資料ではなく分けて記載するとの考えも必要とのご指摘をいただきました。

こちらを踏まえ、体内動態においても、旋光性が不明なものを参考資料とせず、併記することは可能でしょうか。

若しくは、体内動態については、旋光性の違いによる体内動態の差異が懸念されるため、より L-体にて特化した評価を行うために、今まで通り、旋光性が不明なものは参考資料との扱いにすべきでしょうか。

2

3

4 e.-(a) 排泄（ヒト）（Lord ら（2005）；JECFA(2019)で引用）

5 酒石酸（光学異性旋光性不明）を含有する食品を避けた食事をさせた被験者（23
6 名）について、24 時間尿を採取後、食事制限することなく 2.0 g/L の酒石酸を含有
7 するぶどうジュース 280mL¹⁵（10 オンス。JECFA は酒石酸として 2g/L 含まれて
8 おり、したがって、560mg が含有されていると記載しているが、原著では 590mg
9 と記述。）を摂取させ、24 時間尿中の酒石酸量を液体クロマトグラフィー質量分析
10 LC-MS 法で測定する試験が実施されている。

11 その結果、クレアチニン補正した平均尿中酒石酸濃度は、酒石酸摂取前の 7.4µg/
12 mgクレアチニンから 282µg/mgクレアチニンに増加し、最小でも 131µg/mgクレアチ
13 ニンとなった。

14 Lord らは、尿中酒石酸濃度には食事由来の酒石酸量が大きく影響を及ぼしてお
15 り、腸内細菌や酵母により産出される量は微々たるものであると考察している。（参
16 照56、8）【K81（メタ42）、追6（メタ）】

17

事務局より：

第 172 回専門調査会における石塚専門委員及び松井専門委員からのご指摘を踏
まえ、クロマトグラフィーの記載を統一させました。

また、投与量については、Lord らによる修正が後日入っており、JECFA によ
っても修正が入っているため、事実関係を追記しています。

多田専門委員：

他のクロマトグラフの記載部分も含め、日本質量分析学会の HP にあります日本質
量分析学会用語委員会編_マススペクトロメトリ_関係用語集_ 2005 年 11 月第 2
版第 3 刷 http://www.mssj.jp/publications/pdf/MS_Terms_2009.pdf を参照され

¹⁵ 当初、28mL（10 oz）とされていたが、The American Association for Clinical Chemistry では、Lord ら著者が行ったにより、オンスから mL への換算に誤りがあったとして訂正されている。本評価書では訂正後の値を記載した。

るのが良いと思います。分析方法として記載する場合は、液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）であり、装置そのものを指す場合は、液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS）になります。また、MS/MS の場合は質量分析（計）の前にそれぞれ“タンデム”を入れる用語が示されています。ご検討ください。

事務局より：

修正いたしました。液体クロマトグラフィー質量分析 といたします。

f.-(b)-排泄（ヒト）（Regueiro ら（2014）； JECFA(2019)で引用）

健康白人成人（男性、各群 7 名、平均年齢 30.7 歳（20～50 歳））に、表 5 のような摂取方法を設定して、酒石酸（旋光性光学異性不明）1737 mg/L を含有する赤ワインを夕食時に摂取させ、翌朝回収した尿に含まれる酒石酸を液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー質量分析法（LC-ESI-MS/MS 法）で測定する無作為割付クロスオーバー摂取試験が実施されている。なお、被験者は、ワイン非摂取期間では、ワインまたはぶどうを原料とする製品の摂取を回避させている。

表 8 クロスオーバー摂取の方法

試験群	
1 群	非摂取 7 日→ワイン 300mL→非摂取 7 日→ワイン 200mL→非摂取 7 日→ワイン 100mL
2 群	非摂取 7 日→ワイン 200mL→非摂取 7 日→ワイン 100mL→非摂取 7 日→ワイン 300mL
3 群	非摂取 7 日→ワイン 100mL→非摂取 7 日→ワイン 300mL→非摂取 7 日→ワイン 100mL

注）各ワイン摂取量からの酒石酸の推定摂取量：ワイン 100mL（酒石酸 174 mg）、ワイン 200mL（酒石酸 347 mg）、ワイン 300mL（酒石酸 521 mg）

その結果、尿中クレアチニン量で補正した尿中酒石酸量は、非摂取期間後と比較し、ワイン摂取後では、ワイン 100mL、ワイン 200mL、ワイン 300mL それぞれ有意に増加し、1～3 群におけるワイン摂取の順序は、結果に影響を及ぼさなかった。また、ワイン摂取量と尿中酒石酸量との間に強い相関性（相関係数 $r_s=0.9220$ ）が認められた。（参照57）【K82（メタ 43）】

g.-(e)-排泄（ヒト）（Petrarulo ら（1991）； JECFA(2019)で引用）

地中海域の一般食を食する健常成人（対照群：19 名（男性 11 名、女性 8 名）、平均年齢 37.5 歳）、特発性カルシウム結石症（ICaSF）患者（ICaSF 患者群：33 名（男性 19 名、女性 14 名）、平均年齢 40.2 歳）及び菜食主義者（菜食主義者群：26 名（男性 13 名、女性 13 名）、平均年齢 35.1 歳）から採取した 24 時間尿について、尿中の酒石酸量（旋光性光学異性不明）をイオンクロマトグラフィーで測定している。

その結果、各群の 24 時間尿中の平均酒石酸濃度及びクレアチニン補正值は、表 6 の通りとなった。

表 6 24 時間尿中の酒石酸濃度の平均値及びクレアチニン補正值

	対照群		ICaSF 患者群		菜食主義者群	
	酒石酸濃度 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒 石酸/ mmol クレアチ ニン)	酒石酸濃度 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒 石酸/ mmol クレアチ ニン)	酒石酸濃度 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒 石酸/ mmol クレアチ ニン)
男性	1,279	109.8	830	59.6	244	24.4
女性	511	51.5	242	27.4	287	30.5
合計	956	83.9	581	45.0	266	27.4

なお、酒石酸濃度の平均値は、ICaSF 患者間で男性が女性より有意に高く、男女合計では菜食主義者群が対照群より有意に低かった。

Petrarulo らは、菜食主義者群において地中海域の一般食を食する健常成人（対照群）と比較して、尿中酒石酸量が有意に低かったことから、尿中への酒石酸の排泄量は食事の構成成分に大いに依存していると考えしている。また、聞き取り調査の結果からワイン及びぶどう又はその飲料を摂取した場合には $1.0\text{mmol}/24$ 時間尿を超えて酒石酸の排泄が増加した一方、被験者の 15% で尿中に酒石酸が検出限界未満であったことから、検出されなかった酒石酸は専ら外因性であることが示唆されると考察している。（参照58）【K83（メタ 44）】

h. (d) 排泄（ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）（Underhill ら（1931）； JECFA（1977）で引用； JECFA（2019）で引用）

ラット（系統、雌雄不明、7 匹）、モルモット（雌雄不明、各群 2～5 匹）、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）及びイヌ（雌雄、匹数不明）に、酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩¹⁶）（旋光性光学異性不明）を、それぞれ 400mg 酒石酸/ kg 体重、 $100\sim 800\text{mg}$ 酒石酸/ kg 体重、 $26.5\sim 265\text{mg}$ 酒石酸/ kg 体重及び $100\sim 2,000\text{mg}$ 酒石酸/ kg 体重で、24 時間絶食後にそれぞれ強制経口投与し、酒石酸の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。なお、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）については、酒石酸を $50\sim 300\text{mg}$ 酒石酸/ kg 体重で、24 時間絶食後に強制経口投与した試験も実施されている。

その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 8 のとおりとなった。（参照59）【K89（メタ 53）】

表 8 酒石酸の尿中排泄率 ~~【K53（メタ 36）、K89（メタ 53）】~~

被験物質	投与量（mg 酒石酸/ kg 体重）	尿中排泄率（%）			
		ラット	モルモット	ウサギ	イヌ
酒石酸カリウムナトリウム	26.5	/	/	27～100	/
	53			21～32	
	$100 < 106 >^*$		9～27	$< 10 \sim 13 >^*$	83～100

¹⁶ 理化学事典 第5版によると、酒石酸ナトリウムカリウムの説明部分に 4 水和物が普通に得られロッシェル塩（Rochelle salt）という説明がある。

	200<212>* 		14~18	<8~20 >*	86~100	
	400	61~85 (平均 68)	11~18		92~99 注1	
	600		13		42~100 注2	
	800		13~14			
	1,000					53~71 注3
	1,500				49~67 注4	
	2,000				37 注5	
酒石酸	50					
	100	21~23				
	200	15~26				
	300	2~3				

*< >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。

注1：尿細管ネクロシス及びわずかな下痢症状（1例）、わずかな腎臓の変化（1例）

注2：600 mg酒石酸/kg体重投与群でわずかな腎臓の変化（3例）、わずかな腎臓の変化及び下痢症状（1例）

注3：1,000 mg酒石酸/kg体重投与群でわずかな腎臓の変化（1例）、わずかな腎臓の変化及び下痢症状（1例）、下痢症状（1例）

注4：1,500 mg酒石酸/kg体重投与群でわずかな腎臓の変化（1例）、わずかな腎臓の変化及び下痢症状（2例）

注5：2,000 mg酒石酸/kg体重投与群で中程度の腎臓の変化及び下痢症状（1例）

（４）体内動態のまとめ

事務局より：

Ｌ－酒石酸若しくはその塩を対象とした報告を受け、動態ご担当の先生方にもご相談した結果、以下の通りの内容を盛り込んではいかがでしょうかと、一案作成しております。ご意見等、いただけますようお願いいたします。

頭金専門委員：

ラセミ体を用いた試験結果を掲載するのであれば、「体内動態のまとめ」で「主にＬ－酒石酸及びＬ－酒石酸塩を被験物質とした体内動態に関わる知見」あるいは「Ｌ－酒石酸及びＬ－酒石酸塩を被験物質（一部はDL体のデータ）とした体内動態に関わる知見」等の追記が必要になると思います。

（案）

本専門調査会としては、Ｌ－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸がＬ－酒石酸イオンとして吸収されると考えられることを踏まえ、Ｌ－酒石酸及びＬ－酒石酸塩を被験物質（一部、旋光性不明のもの、DL体のデータを含む。）とした体内動態に関わる知見も併せ、総合的に、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」の体内動態に関する検討を行うこととした。

1 L-酒石酸カリウムを被験物質とした知見について、評価に用いることのできる知
2 見は存在しなかった。Down ら (1977) の報告によると、ラットに L-酒石酸塩であ
3 る L-酒石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、血中からは、3 時間後をピーク
4 に 2 相性に減少した (参照 51) 【K75 (メタ 37)】。腎臓では水溶性分画に多く認めら
5 れることから、腎臓において L-酒石酸水素ナトリウムは可溶性の遊離酸として存在
6 していると考察されている。Chasseaud(1977)は、ラットに L-[¹⁴C]酒石酸水素ナト
7 リウムを投与したところ、¹⁴C で標識された物質が尿、呼気、糞便の順で多く排泄さ
8 れたと報告している (参照 52) 【追 1 (K)】。これらのことから、L-酒石酸塩類は、
9 なんらかの形で吸収された後、主として尿中に排泄されると考えられる。Gry and
10 Larsen (1978) 及び Underhill ら (1931) らの報告によると、L-酒石酸をラット、
11 モルモット、ブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なっている (参照 54、59)
12 【K79 (メタ 40)、K89(メタ 53)】。また Chadwick ら (1978) は、DL-酒石酸を用
13 いた検討を実施し、ヒトとラットにおける酒石酸としての吸収率 (それぞれ 18%及び
14 81%) 及び尿中未変化体排泄率 (それぞれ 12.0±1.2%及び 51.0±4.5%) に差異がある
15 ことを報告している (参照 50) 【K76 (メタ 38)】。また、Finkle (1933) によると、
16 ヒトにおける L-酒石酸の経口摂取時の尿中排泄率は最大 12.2%であった (参照 55)
17 【K80 (メタ 41)】。これらのことから、L-酒石酸塩の体内動態を評価するにあつ
18 ては、種差に留意すべきと考えられる。Chadwick ら (1978) は、これらの結果より
19 酒石酸塩全般の考察が可能としており、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の大半
20 が腸において代謝されるため、酒石酸として吸収される量は少ないものと考察してい
21 る (参照 50) 【K76 (メタ 38)】。

22 以上より、経口摂取された L-酒石酸カリウムの多くは腸内細菌によって代謝を受
23 けるものの、一部は L-酒石酸イオンとして吸収された後、主として尿中に排泄され
24 るものと考察される。また、吸収率は、ラットよりヒトの方が低いと考えられる。

25 メタ酒石酸に関しては、メタ酒石酸自身を被験物質とした知見が存在しなかったが、
26 ワイン中及び消化管で非酵素的に加水分解され、その後、消化管における酵素的加水
27 分解を経ることにより、L-酒石酸イオンとなり吸収されると考察されるため、L-
28 酒石酸塩類の知見等も踏まえると、L-酒石酸カリウム同様、尿中に主に排泄される
29 ものと考察される。

32 2. 毒性

33 (1) L-酒石酸カリウム

34 ① 遺伝毒性

35 L-酒石酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験の成績は、表 10 の
36 とおりである。

37
38 表 10 L-酒石酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子	復帰突然変	細菌	最高用量	陰性 (代謝)	Tobacco

突然変異	異試験 (<i>in vitro</i>)	(<i>Salmonella Typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538) 注)	5%	活性化系の有無にかかわらず)	Documents Library (1996) (参照60) 【K77 (メタ 39)】
------	----------------------------	--	----	----------------	---

注) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。また、同論文で *S. cerevisiae* についての記載もなされているが、試験の種類の記述がなく詳細は不明。

② 急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性

L-酒石酸カリウムを被験物質とした急性毒性・反復投与毒性・発がん性・生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

③ ヒトにおける知見

L-酒石酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(2) メタ酒石酸

① 遺伝毒性

メタ酒石酸を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 11 の通りである。

表 11 メタ酒石酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被 験 物 質	用量等	試験結果	参考文献
遺 伝 子 突 然 変 異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535)	メ タ 酒 石 酸	最高用量 5 mg/plate (プレート法及びプレ・インキュベーション法)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Andres (2016) ; WHO JECFA(2019) で引用 (参照 61) 【メタ 63】

② 急性毒性

メタ酒石酸を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

③ 反復投与毒性

a. 2、6 及び 18 週間反復投与試験 (ラット) (Ingram ら (1982) ; JECFA (2017 及び 2019)にて引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 15 匹) に、メタ酒石酸を表 12 のような投与群を設定して、18 週間飲水摂取させる試験 (試験 1) 並びに Wistar ラット (雌雄、各群 5 匹) に、メタ酒石酸を表 13 のような投与群を設定して、2 及び 6 週間飲水摂取させる試験 (試験 2) が実施されている。

表 12 投与群の設定 (18 週間投与試験 : 試験 1)

用量設定 (%)	0 (対照群)、0.1、0.5、3.0
g/kg 体重/日換算	雄 : 0、0.08、0.33、1.81 雌 : 0、0.13、0.52、2.52

表 13 投与群の設定（2 及び 6 週間投与試験：試験 2）

用量設定	0（対照群）、0.5、3.0%
g/kg 体重/日換算	雄：0、0.33、1.81 雌：0、0.52、2.52

その結果、用量依存的で有意なものとして、試験 1 における各群において、0.5% 投与群以上の群で平均摂食量の減少、0.1% 投与群以上の群で平均飲水量の減少（18 週間投与）が認められた。また、試験 2 における各投与群において、0.5% 投与群以上の群で脳相対重量の増加（2 週間投与）が認められた。

Ingram らは、得られた所見について、以下のように考察している。

- ・メタ酒石酸は酸性溶液となり、3.0% 溶液で十分に胃に刺激性があるためにラットにとって不快に感じられるようになると考えられる。そのことで、用量依存的に飲水量が減少したことを説明することができる。
- ・飲水量の制限と摂餌量の減少の関係性は明らかになっており、0.5% 以上の投与群で認められた摂餌量の減少を説明することができる。
- ・臓器相対重量の増加は、摂餌量の減少に伴う低体重によるものと考えられる。

以上の結果から、Ingram らはメタ酒石酸の NOAEL を飲水で 0.1% であると結論付けている。（参照 62）【メタ 54】

JECFA（2017、2019）は、本試験について観察された事象、即ち、用量依存的な摂餌量及び飲水量の減少、低体重等については、メタ酒石酸を含む水の不味さ（不快さ）に直接起因していると考え、本試験はメタ酒石酸の安全性評価には適切ではない試験であると考察している。（参照 63、8）【メタ 5（K55）、追 6（メタ）】

本専門調査会としては、JECFA（2017）の判断を是認し、本試験の所見をメタ酒石酸の有害影響評価に用いることは適切ではないと判断した。

事務局より：

Ingram ら自身の見解も踏まえ、上記のように専門調査会の判断案をまとめておりますが、如何でしょうか。

横平専門委員：

水の不味さによる影響という見解に同意します。

高須専門委員：

被験物質の水が不味く不快で、飲水量が顕著に減少し、それに伴う低体重が認められたと考えます。このような実験条件下での所見をメタ酒石酸の毒性評価に適用することは適切ではないとの考えには同意します。

④ 発がん性・生殖発生毒性

メタ酒石酸を被験物質とした発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

⑤ ヒトにおける知見

メタ酒石酸を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(3) L-酒石酸・酒石酸塩

① 遺伝毒性

酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 14 及び表 15 の通りである。

表 14 L-酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA92 、 TA94、 TA98、 TA100 、 TA1535 、 TA1537)	L- ^(注1) 酒石酸	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ^(注2) ; JECFA (2019) で引用 (参照64) 【K99 (メタ 64)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA1537 、 TA1538 、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	L-酒石酸ナトリウムカリウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival ら (1991) (参 照 65) 【 K103 (メタ 68)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA92 、 TA94、 TA98、 TA100 、 TA1535 、 TA1537)	L-酒石酸ナトリウム	最高用量 5mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら ^(注2) (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
	不定期 DNA 合成試験 (in vitro)	ラット初代肝細胞	L-酒石酸	25 ～ 1,000µg/mL	陰性	Tobacco Documents Library (1996) ^(注3) (参照 60) 【K77 (メタ 39)】

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	Lー ^(注1) 酒石酸	最高用量 1 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	Ishidate ら ^(注2) (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
		ヒト胚性肺細胞 (WI-38)	Lー 酒石酸	最高用量 100µg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library (1996) (参照 60) 【K77 (メタ 39)】
		チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	Lー 酒石酸ナトリウム	3 用量 (最高用量 15 mg/mL・他用量不明 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陽性 (最高用量 15 mg/mL)	Ishidate ら (1984) (注2) ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 4~6 匹、大腿骨骨髓)	Lー 酒石酸ナトリウム	900、1,800、2,700、3,600 mg/kg 体重/日、単回腹腔内投与 26 時間後	陰性	Hayashi ら ^(注2) (1988) ; JECFA (2019) で引用 (参照 66) 【K100 (メタ 65)】
				1,000 mg/kg 体重/日、4 日間連続 24 時間毎腹腔内投与 26 時間後	陰性	

1 (注1) 原著では *d*-と表記されているが、Lーと同義であるため、本評価書では Lーに統一。以下同
2 様。

3 (注2) JECFA(2019)において、Ishidate ら (1982) 及び Hayashi ら (1988) を引用している。う
4 ち染色体異常試験 (*in vitro*) において、Lー酒石酸ナトリウムが最高用量 (15mg/mL) で陽性を
5 示したことについて、細胞障害性の可能性について試験がなされていなかったこと、従って、それ
6 による影響が同試験でデータにカウントされていることに言及し、これら要因を踏まえると、同
7 試験の信頼性には疑問があるものと結論付けている。さらに、同物質が復帰突然変異試験では陰

性、マウス in vivo 小核試験でも、3,600mg/kg 体重まで腹腔内投与しても陰性であったこと、関連物質である L-酒石酸 1 mg/mL において、染色体異常試験 (in vitro) の結果が陰性であったことにも言及している。JECFA は、この結果も踏まえ、酒石酸塩類としてのグループ ADI に影響を与えるような知見はないものと結論付けている (参照 8) 【追 6 (メタ)】。

(注 3) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。

表 15 酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98 、 TA100)	酒石酸 ^(注 3) (旋光性不明) 550℃で 1 分間加熱	約 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 67) 【K101 (メタ 66)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98 、 TA100)	酒石酸アンモニウム ^(注 3) (旋光性不明) 550℃で 1 分間加熱	約 2.5 mg/plate	TA100 : 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) TA98 : 陽性 (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 67) 【K101 (メタ 66)】
染色体異常	染色体異常試験 (in vitro)	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞)	酒石酸水素カリウム (旋光性不明)	最高用量 2 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	The European Chemicals Agency (ECHA) (1984) (参照 68) 【K102(メタ 67)】

(注) 日本においては、旋光性が表記していない場合、L-体を指すことが多いが、断定はできないため、旋光性不明としている。

事務局より①：

JECFA の評価で L-酒石酸と DL-酒石酸が別々に評価されていること、一部、両者の体内動態の差異が示唆される報告もあることを踏まえると、旋光性が不明なものは、L-酒石酸のデータが乏しい場合はそれも併せて総合的な評価に用いることでも差し支えはないものの、原則、参考資料との位置づけ若しくは少なくとも分けて記載することとしてはいかがでしょうか。

高須専門委員：

旋光性の情報だけでなく資料の量も含めてデータを総合的に考えるとのことで、参考資料ではなく分けて記載するとの考えに同意します。

事務局より②：

以下試験については、指定等要請者の概要書には引用されていますが、グルコースを加えて加熱処理した後のものを評価しており、酒石酸を対象としていないと考えられること等を踏まえ、評価書への記載は不適當若しくは記載するにしても参考として記載することが適當と考えられます。いかがでしょうか。

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アンモニウム ^(注3) + グルコース (旋光性不明) 550℃で1分間加熱	約 2.5 mg/plate	陽性 (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 67) 【K101 (メタ 66)】

杉山専門委員：

以下 Ames の陽性結果について、引用文献を拝見しましたが陽性対照もなく GLP に準拠していない試験でもあり、かつ熱分解物が被検物質ともなることから、本評価書に記載する必要性は低いと考えます。

(*S.typhimurium* TA98、TA100) L-酒石酸アンモニウム+グルコース 約 2.5 mg/plate 陽性 (代謝活性化系有の場合のみ)

他の Ames 試験で最高用量、試験菌株等含め、本評価に使用するにあたりより妥当性の高い試験結果が複数存在することも、その理由に含まれます。

事務局より③：

以下試験については、指定等要請者の概要書には引用されていますが、Yoshida and Okamoto は、アンモニウム塩の熱分解産物の1つとして評価しており、そのために 550℃の熱を加えていることから、酒石酸そのものを対象としているとは言えないと考えられますが、いかがでしょうか。その場合、こちらの知見は、評価書への記載は必要でしょうか。なお、記載する場合、結果が一部陽性となっているので、酒石酸そのものの毒性かどうか考察が必要ですので、事務局より③にて、一案をお示ししております。こちらについて、コメント等いただけますようお願いいたします。

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸 アンモニウム (注3) (旋光性不明) 550℃ で1分 間加熱	約 2.5 mg/plate	TA100 : 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) TA98:陽性 (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 67) 【K101 (メタ 66)】

戸塚専門委員：

水溶液中のアンモニウムイオンは、加熱条件下で糖などの物質と反応して別の物質が生成されている可能性があるため、この陽性の結果は酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではない、という考察が可能と考えられます。

また、加熱条件下でのアンモニアとグルコースの反応性に関し、イミダゾール化合物が生成されるとの報告がありますが、これはヘテロサイクリックアミンとも類縁であり、アンモニウム塩を加熱することで変異原物質ができていく可能性が考えられます。ヘテロサイクリックアミンは代謝活性化系存在下でフレームシフトタイプ (TA98) に強い変異原性を示し塩基置換型 (TA100) に対する変異原性は弱いことが知られており、Yoshida&Okamoto の論文で観察されている傾向と類似しています。

なお、このような反応はアミノ基が必要と考えられるため、今回の評価対象である、酒石酸カリウムから乖離するカリウムイオンでは起こらないと考えられます。

これらと、酒石酸そのものでは陰性となっていることから、本報告は、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではない、という考察が可能です。

なお、こちらの試験については、参考資料であること、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆するものではないと考えられることを記載の上、一応含めておいて調査会の場で議論してはいかがでしょうか？

杉山専門委員：

戸塚専門委員の意見に追加等ありません。当該論文の被検物質は今回の評価対象そのものではないことから、参考資料としての取り扱いに留めるもしくは削除の方向について、調査会でご意見を頂くことで問題ないと考えます。

事務局より④：

遺伝毒性試験で陽性とされている知見を含む、専門調査会としてのまとめについて、上記も踏まえ以下の通り作成いたしました。ご意見をいただけますようお願いいたします。

3 以上、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びL-酒石酸を被験物質とした試験にお
4 いては、いずれも陰性の結果が報告されている。

5 L-酒石酸塩を被験物質とした試験において、2試験で陽性の結果が得られた。こ
6 れらについて、本専門調査会としては、以下の通りと考える。

7 Ishidate ら (1984) でL-酒石酸ナトリウムを被験物質として実施された染色体異
8 常試験において、最高用量の 15mg/mL で陽性となったことについて、Ishidate らは、
9 この添加濃度では細胞内の浸透圧が上がり、それが直接的ではないにせよ試験結果に
10 何らかの影響を及ぼした可能性があることを示唆している (参照 64)【K99 (メタ 64)】。
11 また、本報告における *in vitro* 試験系は、あくまで一次スクリーニングであり、陽性
12 の場合、二次スクリーニングとして *in vivo* 試験系による評価を実施することが適切
13 と結論付けている。

14 Ishidate らが実施した *in vivo* 試験系を報告した Hayashi らの小核試験では、同物
15 質の添加では全ての用量で陰性となっている。同報告において、この結果は複数用量
16 にて実施し陰性の結果が出たものであり、妥当であると考察している (1988) (参照
17 66)【K100 (メタ 65)】。

18 本調査会としては、Ishidate ら (1984) の染色体異常試験の報告で陽性所見が認め
19 られているものの、Hayashi ら (1988) の小核試験で全ての濃度で陰性となっている
20 ことから、総合的に考え、L-酒石酸ナトリウムの遺伝毒性は陰性であると判断した。

21 (評価書に含める場合) 参考資料として提示している Yoshida and Okamoto (1982)
22 では、酒石酸アンモニウムを含むいくつかのアンモニウム塩の熱分解産物を被験物質
23 として一用量で実施された復帰突然変異試験において、酒石酸及び TA100 細胞を用
24 いた結果は陰性であったが、TA98 細胞を用いた結果については、酒石酸アンモニウ
25 ムを含むアンモニウム塩のほとんどが、約 2.5 mg/plate で陽性となったことを報告し
26 ている (参照 67)【K101 (メタ 66)】。

27 本調査会としては、本報告はたんぱく質やアミノ酸、糖の熱分解物、アンモニウム
28 塩との反応生成物を評価する目的で実施されており、550℃の熱を加えた上で試験が
29 実施されている。酒石酸ではなくアンモニウム塩の熱分解産物が被験物質であったと
30 考えられること、同じ条件において酒石酸そのものでは陰性だったこと、他の報告 (非
31 加熱条件下での同じ復帰突然変異試験 (*in vitro*) や、*in vivo* の試験を含む。) におい
32 てL-酒石酸塩で陰性であったことも踏まえ、本報告の結果は、酒石酸そのものの遺
33 伝毒性を示唆したものではないと判断した。

35 以上、L-酒石酸ナトリウムを被験物質とした染色体異常試験 (*in vitro*) 試験及び
36 酒石酸アンモニウム (旋光性不明) を被験物質とした復帰突然変異試験 (*in vitro*) に
37 においては、それぞれ陽性の結果が認められたが、復帰突然変異試験では原因物質が異
38 なると考えられること、L-酒石酸ナトリウムを被験物質とした小核試験では陰性の
39 結果が得られていることを踏まえ、本専門調査会は、これらのL-酒石酸塩類におい
40 て、生体に問題となる遺伝毒性はないと考えた。

41 以上の結果を踏まえて総合的に判断すると、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メ
42 タ酒石酸」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

② 急性毒性

L-酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていないが、旋光性が不明なものの試験成績は、表 16 の通りである。

事務局より：

JECFA の評価で L-酒石酸と DL-酒石酸が別々に評価されていること、一部、両者の体内動態の差異が示唆される報告もあることを踏まえると、旋光性が不明なものは、L-酒石酸のデータが乏しい場合はそれも併せて総合的な評価に用いることでも差し支えはないものの、原則、参考資料との位置づけ若しくは少なくとも分けて記載することとしてはいかがでしょうか。

高須専門委員：

旋光性の情報だけでなく資料の量も含めてデータを総合的に考えるとのことで、参考資料ではなく分けて記載するとの考えに同意します。

表 16 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD₅₀ 値

動物種 (系統、性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg体重)	参考文献
ラット (系統不明、雄)	酒石酸 (旋光性不明)	>5,000	ECHA (1975) (参 照 69) 【 K85 (メタ 49)】
ラット (SD、雌)	酒石酸 (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2010) (参 照 70) 【 K84(メタ 48)】
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2011) (参 照 71) 【 K88(メタ 52)】

以下の知見では、LD₅₀ 値以外の知見となることから、参考資料としている。

表 17 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における試験結果

動物種 (系統、性別)	被験物質	致死量等 (mg/kg体重)	参考文献
マウス (系統不明、雌雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	19mM/kg (LD ₁₀) (注 1)	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び 2019) で引用 (参照72)【K87 (メ タ 35)】
ウサギ (ニュージ ーランドホワイト)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	23mM/kg (48 時 間以内に 7 匹の	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977

種、雄)		うち 43%が死に至る量) ^(注2)	及び(2019)で引用 (参照 72)【K87 (メタ 35)】
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL-酒石酸 ^(注3)	5,000 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950); WHO FAS5(1974)、12 (1977) 及び 75 (2019)で引用(参 照73)【K86 (メタ 50)】

(注1) LD₁₀のみが記載されており、LD₅₀は記載されていない。

JECFA (1974,1977 及び 2019) では、4360mg/kg bw と表記している(参照 36、37、8)【K74、K53 (メタ 36)、追6 (メタ)】。なお、原著では分子量 230、投与量 19mM/kg とあるが、これらを掛け合わせると、4,370mg/kg となる。

(注2) JECFA (1974,1977 及び 2019) では、5290mg/kg を経口投与すると、7 匹中 3 匹が死に至ったと記載(参照 36、37、8)【K74、K53 (メタ 36)、追6 (メタ)】。

(注3) 原著では、*d*- 及び *dl*-酒石酸と表記

③ 反復投与毒性

a. 2 年間反復投与・発がん性併用試験 (ラット) (Hunter ら (1977) ; JECFA (1977¹⁷、2017 及び 2019) にて引用)

CFY ラット (雌雄、各群 35 匹) に L-酒石酸水素ナトリウムを表 18 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。(基礎餌：不明)

表 18 投与群の設定

用量設定 (ppm)	0 (対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
g/kg体重/日として	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
酒石酸として	0、20,000、33,000、47,000、60,000 ppm
g 酒石酸/kg体重/日として	雄：0、0.71、1.22、1.84、2.46 雌：0、0.93、1.60、2.36、3.20

各投与群で認められた用量依存的かつ有意な所見は、42,240ppm 以上で認められた用量依存的な体重増加の有意な減少、脳相対重量の有意な増加 (雌雄)、及び心臓及び腎臓の相対重量の有意な増加 (雌のみ) であった。

また、投与群において投与期間中に実施された尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査の各所見、投与終了後に実施された肉眼所見及び病理組織学的検査の所見について、被験物質に起因した影響と考えられる証拠は認められなかったと Hunter らは結論づけている。

Hunter らは、42,240ppm 以上のラットで生じた体重増加の減少については、病理

¹⁷ この時は、Hunter ら (1977) の報告としては公表されておらず、JECFA は Huntingdon Research Centre を参照元としている。

組織学的変化が無かったことも踏まえ、高用量のL-酒石酸塩の摂取により栄養バランスが損なわれた可能性が示唆されると考察している。また、摂餌量がわずかに減少していたことについても言及し、42,240ppm 以上は対照群に比べて低いが、42,240、60,160、76,800ppm 群間では差がないと考察していると考察している。(参照74)【K95 (メタ 59)】

JECFA(1977 及び 1978)は、本報告と考えられるものを Huntingdon Research Centre より引用し、体重増加の減少を含め、最高用量においても毒性影響はないものと評価し、L-酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30mg/kg/日であることを再確認している (参照 37、38) 【K53 (メタ 36)、K52 (メタ 16)】。

その後、JECFA (2017 及び 2019) は、本報告について、酒石酸の ADI を支持する、以前は非公表であった2年間ラット反復投与試験、との説明とともに、本知見を引用し、メタ酒石酸の評価を行っている。この時には、分子量を使用した酒石酸水素ナトリウムからL-酒石酸への投与量の換算について、酒石酸ナトリウムの分子量を使用して換算していると判断し、以下表 19 のように換算した¹⁸。これに伴い、本試験におけるL-酒石酸としての NOAEL を、最高投与量となる 2,680 mg/kg体重/日と結論付け、これも踏まえ、過去にL-酒石酸、そのナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩及びナトリウム塩に対してL-酒石酸量として設定したグループ ADI (0-30mg/kg 体重/日) を変更しないものと結論づけている (参照 7、8) 【K55 (メタ 5)、追 6 (メタ)】。

表 19 投与群の設定

用量設定 (mg/kg)	0 (対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
mg 酒石酸/kg体重 /日として	雄：0、770、1,400、1,900、2,680 雌：0、1,030、1,780、2,630、3,550

(参照 7、8) 【K55 (メタ 5)、追 6 (メタ)】

事務局より①：投与量の換算方法について

本報告における酒石酸としての投与量の換算について、Hunter らによる計算方法は使用した分子量を含め不明ですが、化学大辞典 (2006) 及び第 9 版食品添加物公定書 (参考として Pub chem) を用いて計算した結果、以下の通りの概算結果となりました。

<分子量>

酒石酸水素ナトリウム (Monosodium tartrate(sodium bitartrate)) : 172.08 (Pub Chem は 172.07)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-bitartrate>

酒石酸 (Tartaric acid) : 150 (第 9 版食品添加物公定書及び Pub Chem は、150.09)

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tartaric-acid>

(参考)

酒石酸ナトリウム (Disodium L- tartrate) : 第 9 版食品添加物公定書で 230.08(二水和物として表記。無水和物は 194.05)

¹⁸ 酒石酸水素ナトリウム (Monosodium tartrate(sodium bitartrate)) の分子量 172.08 (化学大辞典 (2006))、酒石酸 (Tartaric acid) の分子量 150 (第 9 版食品添加物公定書) を用いて計算した結果、Pub Chem に記載されている分子量 (それぞれ 172.07、150.09) を用いて計算した結果のいずれも、表 19 の数値に近似した結果となる。

＜換算結果（化学大辞典（2006）の分子量を用い文献 K95 TableⅢの数値を換算）＞

Male $3.10/172.08 \times 150 = 2.700$

$2.20/172.08 \times 150 = 1.920$

$1.62/172.08 \times 150 = 1.410$

$0.89/172.08 \times 150 = 0.780$

※酒石酸ナトリウム無水和物の数値 194.05 を用いて計算すると、上から 2.400、1.700、1.250、0.690。なお、Pub chem の分子量を用いると、低用量のみ数値が異なり、0.770 となる。

Female $4.10/172.08 \times 150 = 3.570$

$3.03/172.08 \times 150 = 2.640$

$2.05/172.08 \times 150 = 1.790$

$1.19/172.08 \times 150 = 1.040$

※酒石酸ナトリウム無水和物の数値 194.05 を用いて計算すると、上から 3.170、2.340、1.580、0.920。なお、Pub chem の分子量を用いると、高用量のみ数値が異なり、3.580 となる。

Hunter らの換算結果は、酒石酸ナトリウム（無水和物）の結果と類似しており、Hunter らの記載する被験物質である L-酒石酸水素ナトリウムを用いた結果とは数値の差異が大きいことを踏まえると、JECFA(2017 及び 2019)の指摘のとおり、換算式において正しい分子量を用いていなかった可能性があると考えます。

上記の算出結果を踏まえると、2700mg/kg bw が、本報告を踏まえた NOAEL との結論になり、JECFA（2019）の 2680mg/kg bw と類似した数値となります。これを踏まえ、JECFA(2019)を是認し、2680mg/kg bw を本報告を受けた NOAEL とすることではいかがでしょうか。

石塚専門委員：

異論ありませんが、脚注に簡単な説明を入れた方が良いかもしれません。

事務局より：

石塚専門委員からのご指摘を踏まえまして、以下の通りの脚注を添えることではいかがでしょうか。

酒石酸水素ナトリウム(Monosodium tartrate(sodium bitartrate))の分子量 172.08（化学大辞典（2006））、酒石酸（Tartaric acid）の分子量 150（第9版食品添加物公定書）を用いて計算した結果、Pub Chem に記載されている分子量（それぞれ 172.07、150.09）を用いて計算した結果のいずれも、表 19 の数値に近似した結果となる。

事務局より②：用量依存的な体重増加量の減少について

本報告において、体重増加量の減少が認められます。一方、摂餌量は、低い傾向にあるものの投与群と対照群の摂餌量は同等であること、解剖学的所見を認めないことから、Hunter らは、L-酒石酸塩によるものと考えられる毒性はなかったとの結論を出しています。

事務局としては、この説明が妥当であり、JECFA の結論も支持することが出来るものとの整理案を考えておりますが、いかがでしょうか。

横平専門委員：

42240ppm 以上摂取群については、摂餌料が 94~92%と減少しています。この論文の discussion でも体重増加量の減少は摂餌料の減少によるものだろうと書かれています。

確かに摂餌料の低下はわずかですが、飲水量の低下も疑われます（論文中にデータがありません）。

いずれにしてもご指摘どおり、他所見が見られないので、最高用量まで毒性変化は無いとして良いと考えます。

高須専門委員：

体重増加抑制については、該当する用量で摂餌量が減少しており、その他毒性を示唆する所見が認められていないことから、最高用量まで毒性は認められないと考えます。また、5%を超えるかなりの高濃度で試験をしていることも考慮するべきと考えます。

事務局より：

いただいたコメントを踏まえて本文を修正しました。

1

事務局より③

いただいたコメントを踏まえまして、専門調査会としての意見取りまとめの原案も作成いたしました。ご意見方よろしくお願い申し上げます。

横平専門委員：

JECFA が、最高用量である 2680mg/kg をラットの NOAEL として考察している根拠は妥当と考えられます。この 2680mg/kg から算出されたと推測される「0-30mg/kg ADI」についても妥当と考えます。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

本専門調査会としては、分子量を用いた酒石酸水素ナトリウムからの酒石酸への換算と NOAEL の設定についての JECFA（2017 及び 2019）における見解を妥当と判断した。また、飼料添加濃度 5 %を超える投与量で実施されていることも考慮し、最高投与量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったと判断し、本試験における L(+)-酒石酸水素ナトリウムの L-酒石酸イオンとしての NOAEL を、最高用量である 2,680 mg/kg体重/日と判断した。

b. 114 日間反復投与試験（イヌ）（Krop and Gold（1945）、JECFA(1974、1977 及び 2019)で引用）

イヌ（性別不明、4 匹）に L-酒石酸¹⁹を表 20 のような投与群を設定して、114 日間カプセルで投与する試験が実施されている。

表 20 投与群の設定

用量設定（mg/kg 体重 ／日）	990（約 6 時間ごとに 2 回に分けて投与の合計量）
----------------------	------------------------------

その結果、血液中の非タンパク性窒素化合物比が高く高窒素血症となった 1 匹が、投与 90 日後死亡し、尿中にタンパク質並びに硝子円柱及び顆粒円柱が検出された。

Krop and Gold は、この死亡個体の病理組織学的所見では、腎糸球体の比較的軽度の変性が認められたとし、酒石酸を 990 mg/kg で投与すると腎毒性が生じる可能性があると考えしている。（参照 75）【K90（メタ 55）】

本専門調査会としては、本試験で対照群が設定されておらず一用量で実施された試験であったことから、NOAEL を定めることはできないと判断した。

事務局より：

こちらの知見については、このような考察ではいかがでしょうか。

高須専門委員：

特に異論はありません。

事務局より：

JECFA の評価で L-酒石酸と DL-酒石酸が別々に評価されていること、一部、両者の体内動態の差異が示唆される報告もあることを踏まえると、旋光性が不明なものは、L-酒石酸のデータがない場合は評価の参考に用いることでも差し支えないものの、原則、参考資料との位置づけ若しくは少なくとも分けて記載することとしてはいかがでしょうか。（以下同じ）

高須専門委員：

他の資料やデータ量を考えますと、旋光性が不明であるとの理由だけで参考資料にするのは適切でないと改めて考えました。両者を分けて記載することには同意いたします。

事務局より：

¹⁹ 原著には記載がないが、TableⅢには U.S.P（米国薬局方）とあり、米国薬局方上は、Tartaric acid は L 体であるため L-と記載。

反復投与試験については、参照することの出来る試験が2つのみであるため、旋光性不明のものも同列で掲載することとします。但し、旋光性不明のものはある程度同じ場所に固めて記載してはと思います。いかがでしょうか。

c. 150 日間反復投与試験（ウサギ）（Packman ら（1963））

ウサギ（ニュージーランド種、雄、各群 15 匹）に酒石酸ナトリウム（旋光性不明）を表 21 のような投与群を設定して、150 日間混餌投与する試験が実施されている。（基礎飼：ロックランド社ウサギ飼料）

表 21 投与群の設定

用量設定（%）	0（対照群）、7.7
酒石酸として（%）	0、5.0
mg 酒石酸/kg 体重/日として	2310mg/kg 体重/日（注）

（注）原著にはなく、JECFA（2019）にて換算された数値（参照 8）【追 6（メタ）】

その結果、対照群と比較して平均体重の増加に及び平均摂餌量に有意差は認められなかった。

また Packman らは、投与 60 日後に実施された血液学的検査並びに血糖及び非タンパク性窒素量の検査の各所見は、いずれも正常範囲内であり、対照群と比較して尿検査の所見も有意差は認められず、投与終了後の剖検では、対照群と比較して各臓器重量に有意差は認められなかったと報告している。

なお Packman らは、投与群で認められた所見について、以下のように考察している。

- ・投与期間中に 4 匹の死亡が認められたが、対照群と比較して有意差は認められず、被験物質に起因した影響とは考えられない。
- ・ウサギでしばしば認められるコクシジウム症並びに限局性無気肺及び多発性腎梗塞症が全ての群において認められ、また酒石酸ナトリウム投与群 3 匹で小さな精巣が陰囊部よりも鼠径部で認められたが、発現する場所と大きさの多様性がウサギでは頻繁に認められることが知られていることから、被験物質に起因した影響とは考えられない。

本専門調査会としては、一用量で実施された試験であったことから、NOAEL を定めることはできないと判断した。（参照 76）【K91（メタ 56）；JECFA（1977 及び 2019）で引用】

事務局より：

こちらの知見については、このような考察ではいかがでしょうか。

高須専門委員：

特に異論はありません。

d. 反復投与試験（ウサギ）（Locke ら（1942））（再掲 2.（3）②）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄）に酒石酸ナトリウム（旋光性不明）を平均 3,680mg、6～19 日間連続で摂餌投与することにより、6 匹中 3 匹の死亡が観

察された。平均 1150mg を 17 日間連続で摂餌投与することにより、3 匹全てが生
した。(参照 72)【K87 (メタ 35) ; JECFA(1974 及び 1977)で引用】
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
いと考察している。

事務局より：

こちらの知見については、このような考察ではいかがでしょうか。

高須専門委員：

特に異論はありません。

e. 参考資料

事務局より：

以下の知見ですが、Osborne-Mendel 系のラットを用いています。このラットは、
腎臓の病変が早期に生じることが一般的に知られている系列であるため、酒石酸塩
類の評価に含めることは不適切であると整理してはいかがでしょうか。

なお、本文献は、JECFA (WHO FAS5 (1974)) で引用されていますが、動物の
系統の特殊性には言及がありません(評価は、投与された量では毒性が無かったこ
とと結論づけられているのみ)。また、本文献は、JECFA(2019)では引用されなく
なっています。

(c) 2 年間反復投与・発がん性併用試験(ラット)(Fitzhugh and Nelson (1947)、
JECFA(1974、1977)で引用)

Osborne-Mendel ラット(雌雄、各群 24 匹)に酒石酸(旋光性不明)を表 22 の
ような投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。(基礎餌：不
明)

表 22 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)、0.1、0.5、0.8、1.2
mg/kg 体重/日として ²⁰	ラット (若) の場合 ^(注) : 100、500、800、1200 ラット (老) の場合 : 0、50、250、400、600

(注) 試験期間が 2 年間であることを踏まえると、恐らく若齢である可能性は低いものと考えられ
るが、原著には記載がないため両方の場合を記載。

その結果、投与群の平均体重の増加について、対照群と比較して有意差は認めら
れなかった。

また、Fitzhugh and Nelson は、肉眼所見及び病理組織学的検査所見について、

²⁰ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240 Chapter 5 5-5 ページで引用する Annex 2: Dose
conversion table) を用いて摂取量を推定。なお、摂餌量 (体重 kg 毎) を計算すると、上から 150、100、50
g/kg 体重/日

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	1 kg 餌中 1mg の物質の摂取量 (mg/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	0.150
ラット (若)	0.10	10	0.100
ラット (老)	0.40	20	0.050

対照群と比較して有意差は認められず、腫瘍及び老齢ラットで自然発生的にしばしば生じる疾病についても、対照群と比較して有意差は認められなかったと報告している。(参照77)【K94 (メタ 58)】

横平専門委員：

削除しても良いと考えます。

この実験は腎臓病変好発系のラットを用いていますが、コントロールと比較の上で投与群について有意差なしと結論しています。実験結果としては妥当な結論を出せていると考えます。そういう観点からは、削除せずに補助データとして残すのも一案かなと思いました。

一方で、この実験の用量設定において、最高用量でさえ、前述で結論された2680mg/kg よりかなり低く、実験結果が参考になりそうにない印象もあります。以上から、削除しても良いと考えます。

高須専門委員：

試験自体は大変古いですが、試験としては妥当だと考えます。横平先生の仰る通り、対照群と比較した上で有意差なしと結論しています。

系統については、腎臓病変が好発した場合に考慮することは重要ですが、そのような系統であることを理由に削除はしない方がいいと考えます。

ただ、被験物質は旋光性不明であり、Hunter らが L 体と明らかな被験物質を用いて同じ 2 年間の試験を実施していることを考慮すると、参考データとして扱う場合、旋光性が不明であることが理由の一つになるかと思いますが、いかがでしょうか。また、その際は他の旋光性が不明な試験の扱いも検討する必要があると考えます

なお、2 年間の試験ですので、若齢ということはないと思いますが、いかがでしょうか。

中江専門委員：

ラットの特異性に加え、データが古いということ、最高用量の設定の根拠に疑問があることを踏まえると、この懸念点を列挙した上で参考として記載するか、若しくは、評価に用いることが適切ではないものとして、削除することでも良いのではないかと。

石塚専門委員：

評価に用いないことに異論ありません。ただ、理由記載の上、参考として残しても良いかと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、他に評価に用いることが可能なデータが存在しない場合は、最高用量においても有害作用を認めなかったものとして、評価の参考として補助データに用いることは否定しないものの、ラットの系統が特殊であること、古い報告であること、旋光性が不明であることも踏まえると、少なくとも評価の対象として記載するのではなく参考として記載することとしてはいかがでしょうか。或いは、他に評価に用いることのできるデータがいくつもあるため、敢えて参考として記載する必要がないと整理し、削除することとしてはいかがでしょうか。

ラットの週例については、恐らく若齢ラットではないという旨を注釈書きさせていただきます。

高須専門委員：
同意します。

④ 発がん性

a. 2 年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA（1977²¹、2017 及び 2019 にて引用）（再掲）

CFY ラット（雌雄、各群 35 匹）に L(+)・酒石酸水素ナトリウムを表 18 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎餌：不明）

表 18（再掲） 投与群の設定

用量設定（ppm）	0（対照群）、25,600、42,240、60,160、76,800
g/kg 体重/日として	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
酒石酸として	0、20,000、33,000、47,000、60,000 ppm
g 酒石酸/kg 体重/日として	雄：0、0.71、1.22、1.84、2.46 雌：0、0.93、1.60、2.36、3.20

その結果、各投与群において発生発現した腫瘍は CFY ラットで自然発生する腫瘍と同等であった。

（参照 74）【K95（メタ 59）】

JECFA(1978)は、本報告と考えられるものを引用し、発がん性の根拠を認めなかったこと、L-酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30mg/kg/日であることを再確認している（参照 38）【K52（メタ 16）】

事務局より：

Hunter らの考察を踏まえると、以下のような考察をまとめましたが、いかがでしょうか。

本専門調査会としては、Hunter らの見解を是認し、本試験条件下において L-酒石酸の投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

高須専門委員：
同意します。

結果について、腺腫のみですと、どの臓器・器官に発生したものか不明ですので、明示する必要があると考えます。

なお、原著では、「各投与群において発生発現した腫瘍は CFY ラットで自然発生する腫瘍と同等であった」くらいの記載でしたので、この記載でも十分かと思ひ

²¹ この時は、Hunter ら（1977）の報告としては公表されておらず、JECFA は Huntingdon Research Centre を参照元としている。

ます。

石塚専門委員：
異論ありません。

事務局より：
結果の記載方法については、ご指摘いただいたことを受け検討し、修正しました。

b. 参考資料

事務局より：

以下の知見ですが、Osborne-Mendel 系のラットを用いています。このラットは、腎臓の病変が早期に生じることが一般的に知られている系列であるため、酒石酸塩類の評価に含めることは不適切であると整理してはいかがでしょうか。

なお、本文献は、JECFA (WHO FAS5(1974)) で引用されていますが、動物の系統の特殊性には言及がありません（評価は、投与された量では毒性が無かったことと結論づけられているのみ）。また、本文献は、JECFA (2019) では引用されなくなっています。

(a) 2 年間反復投与・発がん性併用試験(ラット) (Fitzhugh and Nelson (1947); JECFA (1974, 1977) で引用) (再掲)

Osborne-Mendel ラット（雌雄、各群 24 匹）に酒石酸（旋光性不明）を表 22 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎餌：不明）

表 22（再掲） 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)、0.1、0.5、0.8、1.2
mg/kg 体重/日として ²²	ラット (若) の場合 (注) : 100、500、800、1200 ラット (老) の場合 : 0、50、250、400、600

(注) 試験期間が 2 年間であることを踏まえると、恐らく若齢である可能性は低いものと考えられるが、原著には記載がないため両方の場合を記載。

Fitzhugh and Nelson は、病理組織学的検査所見について、対照群と比較して、発現した腫瘍の種類が同等で、有意差は認められなかったと報告している。（参照 77) 【K94 (メタ 58)】

(同上。但し、他に参照することの可能なデータが乏しいため、参考資料として記載を残してはいかがでしょうか。)

²² JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240 Chapter 5 5-5 ページで引用する Annex 2: Dose conversion table) を用いて摂取量を推定。なお、摂餌量 (体重 kg 毎) を計算すると、上から 150、100、50 g/kg 体重/日

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	1 kg 餌中 1mg の物質の摂取量 (mg/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	0.150
ラット (若)	0.10	10	0.100
ラット (老)	0.40	20	0.050

石塚専門委員：
前述の文献と同様の取り扱いであればよいと思います。

⑤ 生殖発生毒性

a. 発生毒性試験（マウス）（ECHA（European Chemicals Agency：欧州化学物質庁））

ECHA は、OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）と同様の試験法により実施された研究データ（1973。著者・タイトル不明）について、以下の通り引用している。

妊娠 CD-1 マウス（各群 20～23 匹）に L-酒石酸を表 23 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与を行い、妊娠 17 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 23 投与群の設定

用量設定（mg/kg 体重/日）	0（対照群）、2.74、12.7、59.1、274.0
------------------	-----------------------------

著者は、本試験において、最高用量として 274 mg/kg 体重/日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと、胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、酒石酸は、最高用量においてもマウスに対して母体毒性、胎児毒性/催奇形性を有さないものと報告している。マウスの胎児に対する発生毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体重/日と報告している。(参照78)【K96(メタ 60)】

当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）によると、Food and Drug Research Labs, Inc. (FDRL)が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸（旋光性不明）をマウスに 274 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響、母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことが報告されている（参照 37）【K53(メタ 36)】。JECFA(2019)では、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性がなかったと記載している（参照 8）【追 6（メタ）】。

本専門調査会としては、本試験の詳細を確認できず、NOAEL を判断できなかったが、最高用量の 274 mg/kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含み発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。

b. 発生毒性試験（ラット）（ECHA）

ECHA は、OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）と同様の試験法により実施された研究データ（1973。著者・タイトル不明）について、以下の通り引用している。なお、本試験の位置づけは、GLP 適合試験ではないものの、米国 FDA による評価を受けたこと、GRAS 物質としての酒石酸評価時の主要な発生毒性試験であることが記載されている。

妊娠 Wistar ラット（各群 19～24 匹）に L-酒石酸を表 24 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与を行い、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 24 投与群の設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、1.81、8.41、39.1、181.0
-------------------	------------------------------

※この他、陽性対照として 250 mg/kg のアスピリンを妊娠雌 22 匹に投与。

その結果、L-酒石酸投与群の着床数、吸収胚数、生存母動物数、生存胎児数及び死亡胎児数、並びに胎児の内臓所見及び骨格所見について、対照群と比較して差は認められなかった。

著者は、本試験において、最高用量として 181 mg/kg 体重/日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと、胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、ラットの母体毒性及び胎児に対する発生毒性の NOAEL は、181 mg/kg 体重/日以上であることを報告している。以上より、L-酒石酸は、ラットに対して発生毒性を有さないものと結論している。(参照 79)【K97 (メタ 61)】

当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) によると、Food and Drug Research Labs, Inc. (FDRL) が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸 (旋光性不明) をラットに 181 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響、母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことが報告されている (参照 37)【K53(メタ 36)】。JECFA(2019)では、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の高用量でも催奇形性がなかったと記載している (参照 8)【追 6 (メタ)】。

本専門調査会としては、本試験の詳細を確認できず、NOAEL を判断できなかったが、最高用量の 181 mg/kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含み発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。

北條専門委員：

平成 25 年 10 月 17 日に評価第一課から発行された「添加物専門調査会の審議の進め方について (案)」の (参考：安全性に係る知見の取扱いについて) や、2017 年 12 月発行の「添加物評価書：硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」での表現や取扱いを参考にした結果、「試験の詳細を確認できず、専門調査会として NOAEL は判断できないが、最高用量の投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含み発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。」といった旨、ならびに文献に準じた表記の修正文案をワード・ファイルに加筆 (水色で表記) させていただきました

宇佐見専門委員：

試験が評価書案に記載されたとおりのものであるならば、記載法は修正が必要ですが、評価は可能であると思います。

OECD ガイドラインに沿っているということで、実験デザインは妥当であると思います。動物数にも問題はないと思います。

原著を確認できなかったので、NOAEL を求めなかったということで良いと思います。

ただし、試験が OECD TG414 に基づき実施されたような記載がありますが、これについて確認した方がよいかもしれません。
 TG414 のオリジナルは 1981 年に出たことになっていて、試験結果が提出された 1973 年より後のようです。
<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070820-en.pdf?expires=1578979933&id=id&accname=guest&checksum=153EF7BF4886821BAE665F3A67CD12F3>
 「TG414 と同様の試験法により」という記載にした方がよいと思います。
 事務局より：
 いただいたコメントを反映しました。

c. 参考資料

以下の知見では、混合物を被験物質として用いて実施している試験であることから、参考資料とする。

(a) 発生毒性試験（ラット）(Petersen and Daston (1989))

妊娠ラット（SD COBS CD 系、各群 21～22 匹）に酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩²³を表 25 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで飲水投与を行い、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。（動物には基礎飼料として Purina Rodent Chow No.5002 を与えた）

表 25 投与群の設定

用量設定	
酒石酸コハク酸ナトリウムの有効成分として (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、250、500、 1,000

その結果、投与群の母動物において、投与用量に依存性のない散発的な摂餌量の有意な増加及び妊娠 6～15 日の平均摂水量の投与用量に依存性のないわずかな増加が認められた。Petersen and Daston は、摂餌量の有意な増加について、投与用量に依存性のない散発的な変化であることから、被験物質に起因する影響とは考えないと考察している。

以上の結果、最高用量の投与群において、被験物質に起因する有害影響が認められなかったことから、本試験の胎児の発生毒性に係る NOEL を、酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩の有効成分として、少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日になると結論づけている。（参照 80）【K98（メタ 62）】

(b) 生殖発生毒性試験（ラット）(Lynch ら (2013))

Wistar (Han) ラット（雌雄、雄 10 匹、雌 9～10 匹）に酒石酸ナトリウム混合物 (L(+)-酒石酸ナトリウム、D(-)-酒石酸ナトリウム、メソ酒石酸ナトリウム)

²³ 組成：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%、酒石酸ナトリウム 4.5%、マレイン酸ナトリウム 0.7%、リンゴ酸ナトリウム 0.3%、フマル酸ナトリウム 0.4%、その他由来のナトリウム 10%、水 39%／酒石酸コハク酸ナトリウム有効成分として約 44%

水酸化ナトリウム及び塩化鉄（Ⅲ）から形成された錯体形成/反応生成物である FemTA²⁴溶液を表 26 のような投与群を設定して、交配前から試験終了まで（雄：90 または 91 日／交配前、交配中、および計画殺の前日まで、雌：104～109 日／交配前、交配中、交尾後、妊娠中、および少なくとも哺育 4 日まで）、一日 1 回、週 7 日で強制経口投与を行う試験が実施されている。なお、被験物質を 14 日間投与した後に同じ用量群の雌雄を 1 対 1 で同居させ、交尾確認後は雌雄を別々に分けた。（動物には固型飼料と水道水を与えて自由に摂取させた）

表 26 投与群の設定

用量設定	
酒石酸ナトリウム／鉄錯体(FemTA) (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、500、1,000、2,000
鉄（Ⅲ）として (mg/kg 体重/日)	0、20、40、80

その結果、1,000 mg/kg 体重/日以上での投与群の親動物において大腸の炎症が認められたことから、本試験における FemTA の一般毒性についての NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断し、ヒトの摂取量と比較して 7,500 倍以上の安全域があると結論づけている。また、哺育 1～4 日の哺育児の死亡数及び生存数、並びに哺育児の出生後の死亡率、生存率及び体重について対照群との間で有意差はなかったこと、哺育児の臨床所見及び肉眼的所見について被験物質投与に起因する影響は認められなかったことから、FemTA の生殖発生毒性についての NOAEL を最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と判断している。（参照81）【K93（メタ 57）】

⑥ その他の試験

以下の知見では、経口投与以外の知見であることから、参考資料としている。

事務局より：

経口投与以外のものについては、こちらの取り扱いとしてはいかがでしょうか。

（a）アレルギー性皮膚接触感作性試験（マウス）レビュー（ECHA）

ECHA は、OECD テストガイドライン 429（皮膚感作：局所リンパ節試験）に基づき報告された研究データ（2010。著者・タイトル不明）について、以下の通り引用している。

CBA マウス（雌、未経産・非妊娠、各群 5 匹）に L(+)・酒石酸を表 27 のような投与群を設定して、耳介背側表面に、1 日 1 回 3 日間塗布して感作させ、投与開始 1 日から 5 日後に³H]メチルチミジンを尾静脈投与し、5 時間後に耳介リンパ節を摘出して、³H]メチルチミジンが DNA に取り込まれた感作により惹起されたリンパ節リンパ球の増殖反応を調べる試験（局所リンパ節アッセイ（LLNA））が実施されている。

表 27 投与群の設定

用量設定（％）	0 (対照群)、6.25、12.5、25
---------	----------------------

その結果、以下のとおりとなった。

²⁴ 組成：酒石酸ナトリウム約 4％、メソ酒石酸約 10％、シュウ酸ナトリウム約 0.3％、その他由来のナトリウム約 7％、塩素約 7％、鉄約 4％、水約 65％

・6.25、12.5 及び 25%投与群の刺激指数 (SI) は、それぞれ 0.8、1.8 及び 1.5 となり、感作性指数 3 値は算出できず、感作性は陰性であった。
・投与開始 1、3 及び 6 日後の耳介の厚さについて、投与群と対照群との間で有意差は認められなかった。(参照82)【K104 (メタ 69)】

(b). アレルギー性皮膚接触感作性試験 (マウス) レビュー (ECH)

ECHA は、OECD テストガイドライン 429 (皮膚感作：局所リンパ節試験) に基づき報告された研究データ (2011。著者・タイトル不明) について、以下の通り引用している。

CBA マウス (雌、未経産・非妊娠、各群 4 匹) に酒石酸カルシウム (旋光性不明) を表 28 のような投与群を設定して、耳介背側表面に、1 日 1 回 3 日間塗布して感作させ、感作により惹起されたリンパ節リンパ球の増殖反応を指標とする試験 (局所リンパ節アッセイ (LLNA)) が実施されている。

表 28 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)、0.5、1、2.5、5、10
----------	------------------------

その結果、以下のとおりとなった。

・6.25、12.5 及び 25%投与群の刺激指数 (SI) 3 以上で陽性として評価したところ、それぞれ 0.97、0.7、1.39、0.65 及び 0.84 となり、感作性は陰性であった。
・投与試験中、死亡も臨床症状も認められず、体重増加量について、投与群と対照群との間で有意差は認められなかった。

著者は、酒石酸カルシウムは LLNA において遅延性接触性過敏症を誘導しないと結論づけている。(参照83)【K106 (メタ 71)】

(c). アレルギー性皮膚接触感作性試験 (マウス) レビュー (ECHA)

ECHA は、OECD テストガイドライン 429 (皮膚感作：局所リンパ節試験) に基づき報告された研究データ (2016。著者・タイトル不明) について、以下の通り引用している。

CBA/Ca マウス (雌、未経産・非妊娠、各群 5 匹) に酒石酸アンモニウム (旋光性不明) を表 29 のような投与群を設定して、耳介背側表面に、1 日 1 回 3 日間塗布して感作させ、投与開始 6 日後に^[3H]メチルチミジンを尾静脈投与し、5 時間後に耳介リンパ節を摘出して、^[3H]メチルチミジンが DNA に取り込まれた感作により惹起されたリンパ節リンパ球の増殖反応を調べる試験 (局所リンパ節アッセイ (LLNA)) が実施されている。

表 29 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)、6.25、12.5、25
----------	----------------------

その結果、以下のとおりとなった。

・6.25、12.5 及び 25%投与群の刺激指数 (SI) は、それぞれ 1、0.9、及び 1.2 となり、感作性指数 3 値は算出できず、感作性は陰性であった。
・投与試験中、死亡も臨床症状も認められず、体重増加量について、投与群と対照群との間で有意差は認められなかった。(参照84)【K105 (メタ 70)】

⑦ ヒトにおける知見（疫学研究）

a. 排泄（ヒト）（Chadwick ら（1978））（再掲（3）④b）（JECFA（2019）にて引用）

健康成人（2名（被験者 A 及び被験者 B））に、L-酒石酸ナトリウム（1.5mmol/kg体重/日）を3回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前・投与中・投与後の尿中水素イオン濃度と pH を測定する試験が実施されている。

その結果、被験者 A について、摂取前3日間の尿 pH の平均は 5.8 であったが、摂取2日間に尿中水素イオン濃度が減少して、pH が 7.69 まで増加した。摂取2日間及び摂取後の3日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 390mmol（酒石酸摂取量の 76.6%に相当）となった。タンパク尿は観察されず、クレアチニンクリアランスは、酒石酸塩摂取前は 115mL/min、摂取後は 120mL/min であった。初日には緩下作用が認められたが、2日目には消失した。

また、被験者 B について、摂取前2-4日の尿 pH は 6.2～6.6、尿中水素イオン排泄量の平均は 63mmol/日であった。摂取期間及び摂取後4日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 771mmol（摂取量の 92.3%に相当）となり、pH はおよそ8まで増加した。タンパク尿は観察されず、クレアチニンクリアランスは、酒石酸塩摂取前は 108mL/min、摂取後は 104mL/min であった。

Chadwick らは、腸における炭酸水素イオンへの代謝が尿の pH の上昇に関与していると考察しており、腎臓への有害事象を示唆するものではないと考察している（参照50）【K76（メタ38）】

なお、JECFA（2019）では、クレアチニンクリアランスが正常でありタンパク尿も認められなかったことから、腎毒性を示唆する根拠はないとしている。（参照8）【追6（メタ）】

b. 症例集積研究（Gold and Zahm（1943）；JECFA（1974 及び 2019）で引用）

酒石酸ナトリウム（旋光性不明）について、酒石酸ナトリウム 10g/日で処方されている患者 43 名及び追加の 26 名を対象にして、症例集積研究が実施されている。

その結果、65.6%で緩下作用が認められたと報告している。

また、同報告内において、酒石酸ナトリウム処置群における望ましくない影響として、吐き気嘔吐、痙攣が報告されている。（参照85）【K111（メタ75）】

e. 症例報告（Robertson and Lonnell（1968）；JECFA（1977 及び 2019）で引用）

胃潰瘍の治療が12年前に終了している51歳の菓子職人が、酒石酸（旋光性不明）を約50%含有する水溶液（酒石酸として約30gと表記されており詳細不明）を誤飲し、摂取後24時間、下痢及び両側の腰痛の症状がありながらも24時間放置して徐々に悪化し、来院時には乏尿性の瀕死の状態となり、腹膜透析を実施した数時間以内に死亡した症例の報告が行われている。

死亡時の尿検査では、尿比重 1.008、尿たんぱく質及び尿糖が検出され、アシドーシスと 7.2mEq/L の高カリウム血症が認められ、血清クレアチニン量は 20.5 mg/dL に増加し、赤血球沈降速度は 77 mm/時であった。

死亡48時間後に実施された剖検の所見では、主な病変は腎臓にて認められた。病理組織学的検査の所見では、腎臓での障害は主に皮質に局在し、黄色い領域では完全に壊死となり、この領域の中心部では細胞の反応性がなく、その他の領域では

リンパ球及び顆粒好中球の浸潤が著しかった。(参照86)【K110 (メタ 74)】

JECFA (1977 及び 2019) は、本報告について、30g の酒石酸を摂取した後で致死性の管状神経原性疼痛が生じた症例として引用している (参照 37、8)【K53 (メタ 36)、追 6 (メタ)】。

事務局より：

以下の報告については、摂取量の単位に、一般的に用いられることの多い単位である g への換算式の不明なドラムを用いており詳細が不明であること、内容をみると人毎に投与スケジュールが異なる等不明点が多いことをふまえると、評価に用いることは難しいと考えられます。こちらについては、評価書には記載しないことではいかがでしょうか。なお、結果は陰性となっております。

c. 前後比較研究 (レビュー) (Post(1914) ; ECHA で引用)

成人 (男性 6 名、女性 1 名) を対象にして、ロッシェル塩 (Rochelle salt (旋光性不明)) ²⁵を 2～6 ドラムで単回若しくは複数回摂取させる前後比較研究が実施されている。

その結果、尿中アルブミン及び尿中円柱は認められず、腎炎を悪化させることもなかったと報告している。(参照87)【K112 (メタ 76)】

また、以下の報告も、正確な投与量や試験デザイン等の詳細が不明であることから、評価に用いることは困難と考えられます。参考資料とする若しくは評価書には記載しないこととしてはいかがでしょうか。

d. 中毒症例報告 (レビュー) (ECHA)

ECHA は、Gonnio(1910)の報告について、以下の通り引用している。

50～60g の酒石酸 (旋光性不明) を摂取した成人 2 名の死亡症例の報告が行われている。

摂取後に認められた症状は、喉及び胃の激しい熱感、嘔吐、下痢、腎臓の様々な障害であった。また 1 名では腎臓において急性炎症が認められ、2 名とも死亡が確認された。(参照88)【K109 (メタ 73)】

f. 参考資料

以下の知見では、被験物質の組成やばく露経路の詳細が明確でないことから、参考資料としている。

²⁵ ECHA は酒石酸カリウムナトリウムとして引用しているが、詳細不明との記載もあり。

1
2 (a). コホート研究（レビュー）（ECHA）

3 ECHA は、Moscato(1983)の報告について、以下の通り引用している。

4
5 酒石酸製造工場において、酒石酸に職業上ばく露している勤務者（酒石酸ばく露
6 群）74 名²⁶及びばく露していない勤務者（対照群）30 名を対象にして、各種症状
7 について調べるコホート研究が実施されている。

8
9 その結果、以下の症状が認められている。

10
11 表 30 酒石酸製造工場における勤務者で認められた発症

試験群	鼻咽頭での発症	皮膚での発症	眼での発症	消化管での発症	歯での発症
酒石酸ばく露群	20 名	34 名	23 名	21 名	27 名
	44.5%	77.3%	52.3%	47.7%	61.4%
対照群	2 名	6 名	8 名	13 名	11 名
	6.7%	20.0%	26.7%	43.3%	36.7%

12
13 鼻咽頭の症状及び皮膚疾患について、酒石酸ばく露群では対象群と比較して有意に
14 増加していた。

15
16 また、ばく露群において高い頻度で発症した症状は以下のとおりとなった。
17 ・鼻咽頭の症状（鼻閉塞、かゆみ及びくしゃみ、臭覚障害、鼻血、喉の痛み、発声障
18 害）

19 ・皮膚の症状（皮膚での刺激性、潰瘍）
20 皮膚での刺激性の大部分が手で起きており、粉上酒石酸に接触したことに起因して
21 いると報告している。

22 一方、歯、胃、気管支においては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかった。
23 （参照89）【K108（メタ 72）】

24 事務局より：

以上の知見より、以下のような考察をまとめましたが、いかがでしょうか。

ヒトにおける知見のまとめ

以上から、本専門調査会としては、ヒトの知見からは、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の摂取に係る安全性の懸念を示す根拠はないと判断した。

祖父江専門委員：

特に修正追加等のコメントはありません。

25
26 (4) 毒性のまとめ／安全性についてのまとめ

事務局より：

毒性のまとめについては、上述の議論次第ではありますが、毒性の各知見を受け

²⁶ ECHA によると 74 名だが、結果の表に記載された%と人数から算出すると、44 名となる。

たものを作成する必要があるため、2. 毒性から引用した大まかな案を作成しております。

現時点で、過不足やお気づきの点がございましたら、ご指摘をいただけますようお願いいたします。

2 (素案)

3 酒石酸及び酒石酸塩ならびにメタ酒石酸は、ワイン内又は消化管で解離して、L-
4 酒石酸イオンとして吸収されるものと考えられる。このため、本専門調査会としては、
5 L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の知見の他に、酒石酸イオン及びカリウムイオン
6 で構成される化合物を被験物質とした毒性試験に関わる知見も併せ、総合的に添加物
7 「酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」の毒性に関する評価を行った。

8 本専門調査会としては、添加物「酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」には、
9 生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

10 反復投与毒性について評価した結果、Hunter ら (1977) の報告によれば、体重増
11 加量の減少は認められたものの、2680mg/kg 体重/日を投与しても毒性は認められな
12 かった。

13 ヒト知見で、安全性への懸念を示唆するような情報はなかった。

14 JECFA (2017 及び 2019) では、本報告について、酒石酸の ADI (0-30mg/kg 体
15 重/日) を支持するものとして引用している (参照 7、8) 【K55 (メタ 5)、追 6 (メ
16 タ)】。

17 以上の結果より、L-酒石酸、L-酒石酸塩及びメタ酒石酸の、L-酒石酸イオン
18 としての NOAEL は、2680mg/kg 体重/日となると考えた。

19 また評価に用いた知見との種差ならびにその他の不確実要因を考慮して、安全性係
20 数を 100 と定め、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸についてのグループ ADI (酒
21 石酸として) については、JECFA の評価を妥当であるものと考え、30mg/kg 体重/日
22 とすることが適切であると考えた。

25 Ⅲ. 一日摂取量の推計等 (文案作成中)

事務局より：

追って作成します。

28 Ⅳ. 食品健康影響評価 (文案作成中)

事務局より：

追って作成いたします。

31 <別紙 1：略称>

1

略称	名称等

2

事務局より：
追って作成いたします。

3

4

1 <参照>

事務局より：

編集の都合により全てが揃ってはおりませんが、引用文献の書き方の整合性含め、追って整理します。

2

- 1 【第 761 回食品安全委員会諮問資料】厚生労働省：「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について、令和元年 10 月 15 日
- 2 【酒石酸カリウム概要書】独立行政法人酒類総合研究所：L-酒石酸カリウム及び DL-酒石酸カリウム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
- 3 【K13（メタ 23）】.厚生労働省 第 9 版食品添加物公定書
- 4 【メタ酒石酸概要書】独立行政法人酒類総合研究所：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
- 5 【メタ 26】Laffort メタ酒石酸安全データシート
- 6 【メタ 22】-Sprenger et al., (2015)
- 7 【K55（メタ 5）】-JECFA WHO TRS 1007 (2017)
- 8 【追 6（メタ）】-JECFA WHO Food Additive Series 75 (2019)
- 9 【K10】化学大辞典,化学大辞典編集委員会 2006
- 10 【K12】(Eng)International Oenological Codex, COEI-1-POTTAR
- 11 【K19】International Oenological Codex, Oeno422000 COEI-1-POTRAC,OIV
- 12 【K60】Sigma.安全データシート
- 13 【K73】Whiting et al.,(1991)
- 14 【K135】醸造物の成分
- 15 【K137】Wine Analysis and Production Bruce W Zoecklein (1995)
- 16 【メタ 20】Ribereau-Gayon et al (2006) 抜粋
- 17 【メタ 6】Peynaud and Guimberteau (1961) Industries Agricoles et Alimentaires
- 18 【メタ 33】Morello (2012)
- 19 【メタ 86】84th JECFA - Chemical and Technical Assessment (CTA), 2017
- 20 【追 1（メタ）】Sato and Hosokawa (2010) Journal of Pesticide Science Vol.35, p1-11
- 21 【追 3（メタ）】今井 (2007) Yakugaku Zasshi Vol.127, p611-9
- 22 【追 2（メタ）】Imai ら (2006) Drug Metab. Pharmacokinet. Vol.21, p173-85
- 23 【追 5（メタ）】Sato et al., (2002) Drug Metabolism and Disposition
- 24 【K20】.岩波理化学辞典 第 3 版 1971
- 25 【メタ 9】-財団使用基準一覧表 H30 年 7 月 3 日現在
- 26 【K50】.食品衛生法施行規則 1948
- 27 【K34】GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 Adopted in 1995. Revision 1997~2018
- 28 【K42】.CFR Code of Federal Regulations Title 21(potassium acid tartrate,sodium potassium tartrate, sodium tartrate)
- 29 【K40（メタ 8）】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.,”
- 30 【K41】Council Regulation (EC) No 479/2008 of 29 April 2008, on the

common organisation of the market in wine, amending Regulations (EC) No 1493/1999, (EC) No 1782/2003, (EC) No 1290/2005, (EC) No 3/2008 and repealing Regulations (EEC) No 2392/86 and (EC) No 1493/1999; Annex V

³¹ 【K17 (メタ 11)】 - 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.

³² 【K43】 .Australia New Zealand Food Standards Code STANDARD 1.3.1 FOOD ADDITIVES

³³ 【硫酸カリウム評価書】 .添加物評価書 硫酸カリウム,食品安全委員会 2013

³⁴ 【硫酸アルミニウムカリウム評価書】 .添加物評価書 硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム,食品安全委員会 2017

³⁵ 【K51 (メタ 15)】 JECFA WHO TRS 539(1973)

³⁶ 【K74】 JECFA WHO Food Additive Series 5 (1974)

³⁷ 【K53 (メタ 36)】 -JECFA WHO Food Additive Series12 (1977)

³⁸ 【K52 (メタ 16)】 .JECFA WHO_TRS 617 (1978)

³⁹ 【K54】 .JECFA WHO_TRS_696 (1983)

⁴⁰ 【K58】 .FDA 223-75-2004 1979

⁴¹ 【K56】 .EFSA Journal 2015

⁴² 【K57 (メタ 17)】 .sci-com_scf_reports_25

⁴³ 【メタ 18】 European Commission, “Summary table of permitted food additives and status of their re-evaluation by EFSA (status as of 10 October 2017)”

⁴⁴ 【厚労省提出資料】 「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の使用基準（案）の修正について、令和元年12月9日

⁴⁵ 【K129】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Pubmed)

⁴⁶ 【K130】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Toxnet)

⁴⁷ 【K131】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Pubmed)

⁴⁸ 【K132】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Toxnet)

⁴⁹ 【K78 (メタ 45)】 -Sabbah et al 2007

⁵⁰ 【K76 (メタ 38)】 Chadwick et al 1978

⁵¹ 【K75 (メタ 37)】 Down et al 1977

⁵² 【追 1 (K)】 Chasseaud LF, Down WH, Kirkpatrick D (1977). Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*. 33:998-9.

⁵³ 【K80 (メタ 41)】 Charles et al 1957

⁵⁴ 【K79 (メタ 40)】 Gry and Larsen 1978

⁵⁵ 【追 4 (メタ)】 Finkle 1933- -349-55 (*J. Biol. Chem.*-)

⁵⁶ 【K81 (メタ 42)】 Lord et al 2005

⁵⁷ 【K82 (メタ 43)】 Regueiro et al 2014

⁵⁸ 【K83 (メタ 44)】 Petrarulo et al 1991

⁵⁹ 【K89 (メタ 53)】 Underhill and Jaleski 1931

⁶⁰ 【K77 (メタ 39)】 Tobacco Documents Library1996

⁶¹ 【メタ 63】 Andres I (2016). Determination of the mutagenic potential of metatartaric acid with the bacterial reverse mutation test according to OECD 471 and EU B.13/14. Study no.:16011904G803.

⁶² 【メタ 54】 Ingram AJ, Butterworth KR, Gaunt IF, Gangolli SD (1982). Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats. *Food Chem Toxicol*. 20:253-7.

⁶³ 【メタ 5 (K55)】 WHO TRS 1007(2017)

⁶⁴ 【K99 (メタ 64)】 Ishidate et al., (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol*. 22(8):623-36.

-
- ⁶⁵ 【K103 (メタ 68)】 Prival et al., (1991) Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res.*;260(4):321-9
- ⁶⁶ 【K100 (メタ 65)】 Hayashi et al., (1988). Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol.* 26(6):487–500.
- ⁶⁷ 【K101 (メタ 66)】 Yoshida and Okamoto(1982) Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts,” *Agric. Biol. Chem.*, 46 (4), 1067-1068.
- ⁶⁸ 【K102 (メタ 67)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: in vitro
- ⁶⁹ 【K85 (メタ 49)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Acute Toxicity: oral,
- ⁷⁰ 【K84 (メタ 48)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Acute Toxicity: oral, (2010)
- ⁷¹ 【K88 (メタ 52)】 ECHA; Calcium tartrate-Acute Toxicity: oral, (2011)
- ⁷² 【K87 (メタ 35)】 Locke A, Locke RB, Schlesinger H, Carr H (1942). The comparative toxicity and cathartic efficiency of disodium tartrate and fumarate, and magnesium fumarate, for the mouse and rabbit. *J Am Pharm Assoc.* 31(1):12–4.
- ⁷³ 【K86 (メタ 50)】 Sourkes and Koppanyi (1950). Correlation between the acute toxicity and rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *Amer Pharm Ass Sci Ed.* 39(5):275–6.
- [51]
- ⁷⁴ 【K95 (メタ 59)】 Hunter et al., (1977). Monosodium L (+) tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology.* 8(2):263–74.
- ⁷⁵ 【K90 (メタ 55)】 Krop and Gold (1945). On the toxicity of hydroxyacetic acid after prolonged administration: Comparison with its sodium salt and citric and tartaric acids. *J Am Pharm Assoc.* 34(3):86–9 g/mol
- ⁷⁶ 【K91 (メタ 63)】 Packman et al., (1963). Comparative subacute toxicity for rabbits of citric, fumaric, and tartaric acids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 5:163–7.
- ⁷⁷ 【K94 (メタ 58)】 Fitzhugh and Nelson (1947) *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 36, 217
- ⁷⁸ 【K96 (メタ 60)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Developmental toxicity / teratogenicity
- ⁷⁹ 【K97 (メタ 61)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Developmental toxicity / teratogenicity
- ⁸⁰ 【K98 (メタ 62)】 Petersen et al., (1989) Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats.
- ⁸¹ 【K93 (メタ 57)】 Lynch et al., (2013) “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
- ⁸² 【K104 (メタ 69)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Skin sensitization.
- ⁸³ 【K106 (メタ 71)】 ECHA; Calcium tartrate-Skin sensitization.
- ⁸⁴ 【K105 (メタ 70)】 ECHA; Diammonium tartrate-Skin sensitization.
- ⁸⁵ 【K111 (メタ 75)】 Gold and Zahm,(1943) 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.,.
- ⁸⁶ 【K110 (メタ 74)】 Robertson and Lönnell (1968) Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case,” *Act. path. microb. Scand.*,74, 305-310
- ⁸⁷ 【K112 (メタ 76)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Exposure related observations in humans 及び WE.Post (1914) The effect of tartrates on the

human kidney. Journal of the American Medical Association., 62,(8):592-593

⁸⁸ 【K109 (メタ 73)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.

⁸⁹ 【K108 (メタ 72)】 ECHA; Dipotassium tartrate:Health surveillance data