

(案)
添加物評価書
L-酒石酸カリウム、
メタ酒石酸、
L-酒石酸カルシウム
(第2版)

グレーマーカー部は、添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」(2020)の記載です。年度の更新に伴う修正や、L-酒石酸カルシウムについての記載に伴い、添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」(2020)の記載を修正したか所は、見え消しで修正履歴を残しています。

マーカーのない部分は、今回、L-酒石酸カルシウムの評価に伴い追記したか所です。

令和3年(2021年)9月
食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

【第3回WGにてご確認済み】

事務局より：

本品目の評価方針について（案）

添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」については、これらの物質がL-酒石酸イオンとして吸収されると考えられることから、酒石酸及び酒石酸塩を被験物質とした試験成績全般を用いて、グループとして総合的に評価を行い、添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」（2020）が作成されました。

今般、評価依頼を受けたL-酒石酸カルシウムについてもL-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸と同様にL-酒石酸イオンとして吸収されることから、これを同グループに加えて総合的に評価を行う方針で考えております。なお、JECFAでの1983年の検討では、L-酒石酸カルシウムについてはADIが設定されませんでした。EFSAは、2020年、L-酒石酸カルシウムを含めL-酒石酸及びその塩類についてグループADIを設定しています。

カルシウムについては、添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」（2020）以降、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わない方針で考えております。

以上を踏まえ、添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」にL-酒石酸カルシウムについて追記し、版を更新して本評価書案を作成しました。

高須専門委員：

評価書案の評価方針について、特に異論はございません。

奥田専門参考人：

酒石酸カルシウムについては、大変複雑な反応ですが、本件が種晶としての利用と考え、ワインの部分はこのままでも良いかと考えております。pHによっては、calcium tartromalateのような複雑な化合物が沈澱するようです。詳細は【69】の文献に記載があります。

1

事務局より：

第3回WGにてご確認いただいた上記方針に沿って、評価書案を作成しました。

2

3

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	5
要 約.....	6
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 名称等.....	7
3. 化学式.....	8
4. 分子量又は式量.....	9
5. 性状.....	9
6. 製造方法.....	10
7. 安定性.....	10
8. 起源又は発見の経緯.....	13
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	15
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	16
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	19
II. 一日摂取量の推計等.....	20
1. 評価対品目以外からの摂取量.....	20
2. 評価対象品目由来の摂取量.....	24
3. 摂取量推計のまとめ.....	29
III. 安全性に係る知見の概要.....	33
1. 体内動態.....	35
2. 毒性.....	46
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	64
1. 我が国における評価.....	64
2. 国際機関等における評価.....	65
V. 食品健康影響評価.....	69
1. L-酒石酸.....	69
2. カリウムイオン.....	70
3. カルシウムイオン.....	70
<別紙：略称>.....	72
<参照>.....	73

1 ○審議の経緯

2 第1版（添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の指定及び規格基準の
3 設定に係る食品健康影響評価）

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

2019年12月19日 補足資料の提出依頼

2020年1月14日 補足資料の接受

2020年1月29日 第173回添加物専門調査会

2020年2月27日 第174回添加物専門調査会

2020年3月18日 第175回添加物専門調査会

2020年7月7日 第783回食品安全委員会（報告）

2020年7月8日から2020年8月6日まで 国民からの意見・情報の募集

2020年8月12日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2020年8月18日 第787回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

4

5 第2版（添加物「L-酒石酸カルシウム」の指定及び規格基準の設定に係る食品健
6 康影響評価）

2021年7月27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3年7月27日厚生労働省発生食0727
第1号）、関係書類の接受

2021年8月3日 第827回食品安全委員会（要請事項説明）

2021年8月27日 第3回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキング
グループ

2021年9月15日 第4回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキング
グループ

7

1 ○食品安全委員会委員名簿

2 (2021年6月30日まで)

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

3 (2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

4

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

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

8

1 ○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門

2 委員名簿

3 (2021年4月1日から)

梅村 隆志
石塚 真由美
杉山 圭一
高須 伸二
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
松井 徹

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

奥田 徹 (山梨大学大学院総合研究部**附属** ワイン科学研究センター長)

4

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」、「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸カルシウム」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。

事務局より：

本項目「要約」は、「V. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

1 本評価書において、添加物「L-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「L-
2 酒石酸カルシウム」を併せて「評価対象品目」という。

3 I. 評価対象品目の概要

4 1. 用途

5 (1) L-酒石酸カリウム

6 製造用剤 (参照1)

7 (2) メタ酒石酸

8 製造用剤 (参照 1)

9 (3) L-酒石酸カルシウム

10 製造用剤 (参照2) 【委員会資料】

11 2. 名称等

12 (1) L-酒石酸カリウム

13 和名：L-酒石酸カリウム¹

14 英名：Dipotassium L-Tartrate (参照 1、3、4)

15 (2) メタ酒石酸

16 和名：メタ酒石酸²

17 英名：Metatartaric acid (参照 1、5、6)

18 (3) L-酒石酸カルシウム

19 和名：L-酒石酸カルシウム³

20 英名：Calcium L-Tartrate (参照 2、7、8、9、10) 【委員会資料、概要書、
21 15、16、18】

22 多田専門委員：

23 CAS 番号に関する注記は、2.名称等の項目内ではなく、3. 化学式の各項目の
24 分子式の右上に付けるのが良いのではないのでしょうか。注記の説明の記載位置
25 も、適切なページへ移動してください。

26 事務局より：

1 CAS 登録番号：6100-19-2 (ヘミ水和物として) (参照 3、4)

2 CAS 登録番号：56959-20-7/39469-81-3 (参照 5、6)

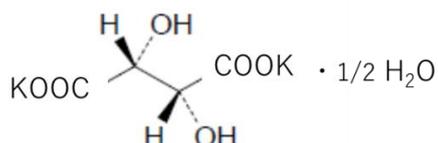
3 CAS 登録番号：5892-21-7 (四水和物として) (参照 7、10) 【概要書、18】

「炭酸水素カリウム」や「フェロシアン化カリウム」では「名称等」の和名に注釈を付けて CAS 番号を記載していますので、現行案のままでいかがでしょうか。

1

2 3. 化学式

3 (1) L-酒石酸カリウム



5

6 (参照 1、3)

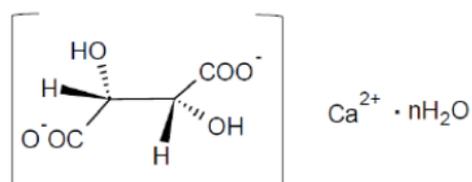
7

8 (2) メタ酒石酸

9 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
10 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 (2019)」とい
11 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
12 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
13 な高分子構造とされている。また、指定等要請者 (2019) からは、構造式を示
14 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
15 の 2 箇所でも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、5）

16

17 (3) L-酒石酸カルシウム



20

21 $n = 2$ 又は 4 (参照 2、7、11、9) 【委員会資料、概要書、11、16】

22

多田専門委員：

(1) を参照した形式へ変更してはいかがでしょうか。

23

4. 分子量又は式量

(1) L-酒石酸カリウム

235.28 (へミ水和物⁴) (参照 3、4)

(2) メタ酒石酸

指定等要請者 (2019) は、欧州連合 (EU) ⁵では規格がないことから、Sprenger ら (2015) の報告 (参照12) を基に、「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。(参照 5)

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、同報告を基に、流通しているものの分子量範囲は 2,200~8,900 であること及び分子量分散値は最大 50 であることを引用している。(参照 12、13、14)

(3) L-酒石酸カルシウム

224.18 (二水和物)

260.21 (四水和物) (参照 2、7、11、9) 【委員会資料、概要書、11、16】

5. 性状

(1) L-酒石酸カリウム

指定等要請者 (2019) 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 3)

(2) メタ酒石酸

指定等要請者 (2019) 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、わずかなカラメル様のおいがある。」とされている。(参照 5)

(3) L-酒石酸カルシウム

厚生労働省に「L-酒石酸カルシウム」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 (2021)」という。) の成分規格案では、含量として「本品を乾燥したものは、L-酒石酸カルシウム ($C_4H_4CaO_6$)

⁴ 指定等要請者 (2019) は、Chemical book (<https://www.chemicalbook.com/>) を引用し、一般に流通しているものはへミ水和物であると説明している。

⁵ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

1 として 97%以上を含む。」、性状として「本品は、白～灰白色の結晶性の粉末
2 である。」とされている。(参照 7) 【概要書】

3 4 6. 製造方法

5 (1) L-酒石酸カリウム

6 指定等要請者 (2019) は、添加物「L-酒石酸カリウム」の製造方法を、「ブ
7 ドウを原料としたワイン⁶等の製造中に発生する沈殿物(オリ)中より、酒石
8 (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
9 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
10 カリウムで中和させて得られる。」としている。(参照 3、15)

11 12 (2) メタ酒石酸

13 指定等要請者 (2019) は、添加物「メタ酒石酸」の製造方法を、「L-酒石酸
14 を粉末にし、溶融点(大気圧下 170℃、真空下 150℃)で加熱することにより無
15 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
16 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
17 いる。(参照 5)

18 19 (3) L-酒石酸カルシウム

20 指定等要請者 (2021) は、添加物「L-酒石酸カルシウム」の製造方法を、
21 「塩化カルシウムと水を攪拌し、酒石酸と苛性ソーダで中和反応を行った溶液
22 を添加し反応させることにより、L-酒石酸カルシウムを製造する。不純物を
23 取り除くため、すすぎを伴う遠心分離を行い、乾燥、微粉化、梱包を行う。」
24 としている。(参照 7、16) 【概要書、58】

25 26 7. 安定性

事務局より：

第1版の「7. 安定性」の項の記載については、「7. 安定性」、「9. ぶどう酒
の製造における本品目の特徴」又は「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」(P33)に振
り分けて移動しました。文章を移動したか所については、青字で記載していま
す。

27
⁶ 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。

1 (1) L-酒石酸カリウム

2 指定等要請者 (2019) は、「冷涼で換気のよい場所で直射日光を避け密封保管
3 すれば安定である。」とし、(参照15、17) 水に易溶 (100 gの水 (15.6°C) に1
4 52.7 gが可溶⁷) であるとしている。(参照18)

5 L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸水素カリウムの水100 gに対する溶解度を
6 まとめると表 1のとおりとなる。

7
8 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 に対する溶解
9 度 (参照 15)

物質名	可容量 (g)	水温 (°C)
L-酒石酸カリウム	152.7 ⁷	15.6
L-酒石酸水素カリウム	0.90	30

10
11 ~~また、指定等要請者は、ワイン⁸中では、L-酒石酸カリウムはL-酒石酸イ
12 オン⁹とカリウムイオンに解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、
13 溶解度の低いL-酒石酸水素カリウムを生成し沈降するとしている。(参照 2、
14 19、20) [→9. (1)へ移動]~~

15 ~~Whiting ら (1991) は、酒石酸カリウムは、胃液条件下 (pH1.2) で 84.4±
16 10.6%、腸管内条件下 (pH7.3) で 91.3±8.5%が溶解することを報告している。
17 (参照21) [→Ⅲ. (P33)へ移動]~~

19 (2) メタ酒石酸

20 指定等要請者 (2019) は、Ribereau ら (2006) の報告を引用し、メタ酒石酸
21 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
22 出さ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
23 酸のエステル化率を指標とすると、2%メタ酒石酸水溶液中で、メタ酒石酸は
24 23°Cでは3か月、5°Cでは10か月で完全に加水分解すると説明している。(参
25 照 5、22)

26 ~~Peynaud ら (1961) は、ワイン中のメタ酒石酸の酒石防止効果を検証し、
27 0°C以下では効果が持続するが、12-18°Cでは添加して1年後にワイン内沈殿が
28 開始し、20°Cでは3か月で、25°Cでは1か月で効果がなくなることを報告して
29 いる。また、メタ酒石酸が、30°Cでは1週間以内に、35又は40°Cでは数時間以
30 内に、完全に加水分解することを報告している。(参照23)~~

⁷ 指定等要請者 (2019) の引用する化学大辞典(2006)の記載 (溶解度 15.6°C 1 g/0.655 g) に基づき、水 100 g 当たりの溶解量に換算。

⁸ 指定等要請者 (2019) は、「醸造物の成分」(1999) を引用し、通常のワインの pH を 3-4 としている。

⁹ Bruce W Zoellein ら (1995) の報告によれば、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 ~~Morello (2012) は、Carafa ら (1958) の報告を引用し、メタ酒石酸水溶液~~
2 ~~中において、2 g/L のメタ酒石酸は、23°Cで保存した場合は添加して3か月、~~
3 ~~5°Cで保存した場合は 10 か月以内に完全に加水分解すること及びワインに 10~~
4 ~~g/hL のメタ酒石酸を添加した場合も同様の不安定性が観察されることから、使~~
5 ~~用直前に溶解する必要があると考察している。また、同報告では、pH が高くな~~
6 ~~ればメタ酒石酸の不安定性が増すと考察している。(参照24)。~~

7 ~~JECFA (2017) は、上記の Peynaud ら (1961) の報告の内容を引用記載し~~
8 ~~ている。(参照25)~~

9 ~~JECFA (2019) は、Ribereau-Gayon ら (2006) の報告及び Morello (2012)~~
10 ~~の報告を引用し、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、~~
11 ~~溶液中で経時的に加水分解し、その程度は pH と温度に依存すると考察している。~~
12 ~~(参照 7) [→9. (2) へ移動]~~

13 ~~また、JECFA (2017、2019) は、メタ酒石酸は、酒石酸分子の単位でエステ~~
14 ~~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~~
15 ~~おいてカルボキシルエステラーゼ (CES) の作用により、L-酒石酸に急速に~~
16 ~~加水分解され吸収されると記載している。(参照 7、8)~~

17 ~~カルボン酸エステルを加水分解する CES には、5 種類のアイソザイムが存在~~
18 ~~し (参照26、27)、ヒト消化管ではヒト CES2 酵素 (hCE2) や一部ヒト CES1~~
19 ~~酵素 (hCE1) が発現している (参照 19、28、20、29)。小腸ミクロソームの酵~~
20 ~~素による加水分解反応の 95%は hCE2 が担っており (参照 20)、この酵素の基~~
21 ~~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いことが知~~
22 ~~られている。また、CES により生成するアルコールもカルボン酸も多岐にわた~~
23 ~~ること (参照 21、20) から、基質特異性は高くないと考えられる (参照 22)。~~

24 ~~本委員会としては、上記を踏まえると、メタ酒石酸はアシル基の嵩が少ない~~
25 ~~カルボン酸エステルであるため、消化管の CES の作用により分解されるものと~~
26 ~~考えるが、それ以外に、ワインに添加された後、保存の段階で加水分解する可~~
27 ~~能性及び消化管管腔内で非酵素的にL-酒石酸に分解される可能性も考えられ~~
28 ~~る。以上のことから、メタ酒石酸は、腸管等で、L-酒石酸に分解され吸収さ~~
29 ~~れるものと考えた。[→Ⅲ. (P33) へ移動]~~

31 (3) L-酒石酸カルシウム

32 指定等要請者 (2021) は、「四水和物結晶の熱重量分析の結果、137°Cから
33 水和水の減少がおこり、260°C以上で熱分解する」こと及び「ナノ粒子状の酒石
34 酸カルシウムが 120°Cまで二水和物として安定している」ことから、「L-酒石
35 酸カルシウムは室温で安定して存在する」としている。(参照 7、30、31)

36 【概要書、60、61】

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又はカルシウム塩若しくはカリウム塩等の酒石酸塩として果実など広く植物界に存在し、酒石酸塩は、植物界ではL体として存在している。(参照 15、32)

(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出され、使用が認められるようになった。(参照 24)

(3) L-酒石酸カルシウム

L-酒石酸カルシウムの原料であるL-酒石酸の発見の経緯及び天然における存在については(1)に記載のとおりである(参照 15、32)。指定等要請者(2021)は、「1947年に古いワインの沈殿物から光学的に不活性なラセミ酒石酸カルシウムが発見された。」としている(参照33)【8】。一方、OIV規格によると、ぶどう酒で生じる酒石酸カルシウムの沈殿は、一般的にL体であると記載されている(参照 11)【11】。ぶどう酒における種晶としての効果が見いだされ、EUでは1985年に、除酸の目的で、酒石酸カルシウムの使用が認められるようになった(参照34)【21】。Clarkら(1988)では、L-酒石酸を用いて調製した酒石酸カルシウムをぶどう酒に加えることにより、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進することが報告された(参照35)【13】。

多田専門委員：

8. 起源又は発見の経緯の項では、対象物質(化合物)自体の発見が記載されている場合の他、その物質(化合物)の添加物としての有効性が見いだされた経緯などが記載されている場合があるものと思います。

本品は、L-酒石酸カルシウムですが、現在案のp13、L5-6では、「光学的に不活性なラセミ酒石酸カルシウムが発見された」と、DL-酒石酸カルシウムについての記載のみになっております。また、この部分の記載は、文献【8】に基づき、1947年発見当時の知見について記載されておりますが、一方、文献【11】のOIV規格の冒頭1.の項では、「A natural wine salt primarily originating from wine residues. It is therefore typically found in L(+) form.」と、ぶどう酒で生じる酒石酸カルシウムの沈殿は、一般にL体と記載されています。現在の知見に照らして、書きぶりを変更する方が良いと思います。

8. (3) の部分の、現在の変更案を下記に示します。上記の点についてのご専門の先生のご意見も合わせて、文案ご検討頂ければ幸いです。

<案>

L-酒石酸カルシウムの原料である L-酒石酸の発見の経緯及び天然における存在については (1) に記載の通りである(参照 15、32)。指定等要請者は、「1947 年に古いワインの沈殿物から光学的に不活性なラセミ酒石酸カルシウムが発見された。(参照 33) 【8】」としている。一方、参照〇〇 【11】 の OIV 規格の冒頭では、ぶどう酒で生じる酒石酸カルシウムの沈殿は、一般に L 体と記載されている。ぶどう酒における種晶としての効果が見いだされ、EU では 1985 年に、除酸の目的で、酒石酸カルシウムの使用が認められるようになった (参照〇〇) 【21】。1988 年の文献 (参照〇〇) 【13】 では、L-酒石酸を用いて調製した酒石酸カルシウムをぶどう酒に加える事により、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進することが報告された。

事務局より：

多田専門委員の文案に基づき本文を修正させていただきました。奥田専門参考人にも確認させていただきます。

奥田専門参考人：

参照 33 【8】 の Cheng の論文には確かに 1947 にラセミ体の記事があるのですが、これが混乱させているかもしれませんね。同じ Cheng の論文内には In 1932 to 1933, Lasserre showed that red wines contain less calcium than white wines (Amerine, 1958).とあり Amerine の論文が出典となっています。残念ながら、この論文を取得できませんでした。

一方、AWRI の HP によれば、ラセミ体の問題は、補酸目的で入れた DL 酒石酸のせいだと読めます。

https://www.awri.com.au/industry_support/winemaking_resources/fining-stabilities/hazes_and_deposits/calcium_instability/

残念ながら、詳細がよくわかりませんが、酒石酸カルシウムがワインに自然に含まれていることが 1947 より昔からわかっており、L 体であるはずだと思います。

Amerine, 1958 が取れると良いのですが。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065262808600208>

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

(1) L-酒石酸カリウム

また、指定等要請者 (2019) は、ワイン¹⁰中では、L-酒石酸カリウムはL-酒石酸イオン¹¹とカリウムイオンに解離し、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を生成し大部分は沈降しているとしている。(参照 3、36、37)

(2) メタ酒石酸

Peynaud ら (1961) は、ワイン中のメタ酒石酸の酒石防止効果を検証し、0°C以下では効果が持続するが、12~18°Cでは添加して1年後にワイン内沈殿が開始し、20°Cでは3か月で、25°Cでは1か月で効果がなくなることを報告している。また、メタ酒石酸が、30°Cでは1週間以内に、35又は40°Cでは数時間以内に、完全に加水分解することを報告している。(参照38)

Morello (2012) は、Carafa ら (1958) の報告を引用し、メタ酒石酸水溶液中において、2 g/L のメタ酒石酸は、23°Cで保存した場合は添加して3か月、5°Cで保存した場合は10か月以内に完全に加水分解すること及びワインに10 g/hL のメタ酒石酸を添加した場合も同様の不安定性が観察されることから、使用直前に溶解する必要があると考察している。また、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。(参照39)。

JECFA (2017) は、上記の Peynaud ら (1961) の報告の内容を引用記載している。(参照40)

JECFA (2019) は、Ribereau-Gayon ら (2006) の報告及び Morello (2012) の報告を引用し、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、溶液中で経時的に加水分解し、その程度はpHと温度に依存すると考察している。(参照 13)

(3) L-酒石酸カルシウム

指定等要請者 (2021) は、11~13%アルコール溶液における酒石酸カルシウムの溶解度は、0.095~0.113 g/L (20°C) であるが、ぶどう酒中では他の成分の影響を受け、アルコール溶液における溶解度から予測されるよりも多くの酒石酸カルシウムが溶存すると説明している。(参照 7、41) 【概要書、12】

指定等要請者 (2021) は、L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中で種晶として、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進すると説明している。(参照 7、42、43、44) 【概要書、13、9、14】沈殿したL-酒石酸カルシウムは、おり

¹⁰ 指定等要請者 (2019) は、「醸造物の成分」(1999) を引用し、通常のワインの pH を 3-4 としている。

¹¹ Bruce W Zoecklein ら (1995) の報告によれば、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 引きやろ過により全て除去されるとしている。(参照 7、45) 【概要書、1】ま
2 た、Enartis (2019) を引用し、L-酒石酸カルシウムをぶどう酒に添加するこ
3 とにより、ぶどう酒中の酒石酸を減少させると説明しており、酒石酸カルシウ
4 ム 2 g/L を添加した場合に約 22 日間で約 40ppm のカルシウムが減少しているこ
5 とから、酒石酸とカルシウムイオンが 1 : 1 で沈殿形成することを踏まえ、こ
6 の時カルシウムとともに減少している酒石酸の量は約 150.09 mg/L¹²であると推
7 計している。(参照 7、46) 【概要書、7】

8 また、Abguéguen & Boulton (1993) によると、L-酒石酸カルシウム 5 g/L
9 をワインに添加したとき、カルシウム濃度は、添加直後の約 0.16 g/L から経時
10 的に減少しており、大部分は溶解せずに沈殿することが示唆されている。(参
11 照47) 【追1】

奥田専門参考人：

参照【7】によると、2g/L 添加した場合、 $2 \times 40 / 100 = 0.8 \text{ g/L}$ の Ca^{++} を添加した
こととなりますが、検出されているのは、0.115 g/L で、多くは沈殿していると思
われます。

Boulton の実験【追1】 Fig.17 では、5 g/L の CaT を様々なワインに添加し、検
出される Ca^{++} は 0.004 mol/L と以下思われます。つまり、 $0.004 \times 40 = 0.16 \text{ g/L}$ が
溶解しており、大部分は沈殿していることとなります。ちょっと気になるのは、
両方の場合で、添加前の Ca^{++} がよくわからないことにありますが、いずれにして
も、溶解可能な Ca^{++} は、この程度のレベルと思いました。その後、溶解していた
ものが徐々に沈殿すると思えます。

参照【7】はポスターで、詳細が不明なため、【追1】の論文の方が良いかもし
れません。

事務局より：

【追1】の内容を追記することでいかがでしょうか。

また、L-酒石酸カルシウム由来のカルシウムの摂取量推計においては、最大
0.16 g/L のカルシウムが溶解するとして計算することでいかがでしょうか。(摂取
量推計の項目にて再掲します)

10-9. 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添加物として指定さ
れている。及びL-酒石酸カルシウムはいずれも添加物として指定されていな

¹² カルシウムの原子量を 40.078、酒石酸の分子量を 150.09 として計算している。

1 い。

2 なお、L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウムを構
3 成するL-酒石酸のほか、L-酒石酸塩としてL-酒石酸ナトリウム及びL-
4 酒石酸水素カリウムが添加物として指定されているが、いずれも使用基準は設
5 定されていない。（参照 3、5、48、49）

7 (2) 諸外国等における使用状況

8 ① コーデックス委員会

9 L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウムは、いず
10 れも食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）のリストに掲載さ
11 れていない。（参照 1、3、5、50）

12
13 (参考)

14 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
15 GSFA のリストに掲載されている。これらの使用対象食品及びその使用上限
16 について、「リンゴ酒及びペリー」（食品分類 14.2.2）では、最大使用基準
17 値として、2,000 mg/kg（酒石酸として）、「ワイン（ブドウ以外）」（食品
18 分類 14.2.4）では、最大使用基準値として、4,000 mg/kg（酒石酸として）の
19 使用等が認められている。ただし、「ブドウ酒」（食品分類 14.2.3）につい
20 ての記載はない。（参照 1、3、5、50）

22 ② 米国における使用状況

23 米国では、L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウ
24 ムはいずれも一般に安全とみなされる（GRAS）物質のリストに掲載されて
25 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
26 びL-酒石酸カリウムナトリウムは GRAS 物質のリストに掲載されている。

27 (参照51)

29 ③ EU における使用状況

30 EU では、L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸カルシウム~~（旋光性は不明）~~
31 は、ワイン¹³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
32 13.3 mEq/L を超えない範囲で~~の~~使用することが認めら規定されている¹⁴。ま

¹³ Council Regulation(EC) No 479/2008 の ANNEX IV CATEGORIES OF GRAPEVINE PRODUCTS によると、ワインは、粉砕されているか否かに関わらず、新鮮なぶどう又はグレープマストを発酵させたものと定義されている。

¹⁴ EU では、ワイン類に使用可能な添加物は、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において規定される。また、Council Regulation(EC) No 606/2009 の附則 I A、Council Regulation(EC) No 479/2008 等においても、ワイン醸造に使用される添加物及び条件が規定されている。

1 た、L-酒石酸カリウムで除酸した後のワインが少なくとも1 g/Lの酒石酸を
2 含むこと、L-酒石酸カルシウム(旋光性は不明)をワインの除酸に使用する
3 場合、2 g/Lを超えない範囲で使用することが規定されている。さらに、酒
4 石酸カルシウムは、乳児向けビスケット及びラスクに対して5,000 mg/kgま
5 での使用が認められている。メタ酒石酸は、認可された食品添加物及びその
6 使用条件を記載したEUリスト¹⁵において、ワインに100 mg/Lまでの使用が
7 認められている。(参照52、53、54) 【25、27 (L-酒石酸カリウムの文献
8 36)】
9

多田専門委員：

酒石酸カルシウム(旋光性は不明)とありますが、EU規格【16】の酒石酸カルシウムは、L体であることが規定されておりますので、()は削除でよいと思います。

事務局より：

ご指摘のとおり「(旋光性は不明)」を修正しました。また、「L-」を追記し、「L-酒石酸カルシウム」としました。

10
11
12 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

13 オーストラリア及びニュージーランドで共通する添加物に関する規則では、
14 Australia New Zealand Food Standards Codeにおいて、酒石酸カリウム(旋
15 光性は不明)及びメタ酒石酸は、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン
16 (Wine, Sparkling wine and fortified wine) (食品分類14.2.2)¹⁶」につい
17 て、適正製造規範(GMP)下での使用が認められている。(参照55) 【36】
18 また、オーストラリアでは、酒石酸カルシウム(旋光性は不明)は、ワイン、
19 発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として使用することが認められ
20 ている。(参照56) 【35】
21

22 10. 我が国及び国際機関等における評価

23 〔→IV.へ移動〕
24

¹⁵ Regulation (EC) No 1333/2008の附属書IIとして策定されたCouncil Regulation (EU) No 1129/2011が該当する。

¹⁶ 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、ぶどうを発酵させて得られたものであると定義されている。

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~~2019年10月、食品安全基本法（平成15年法律第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依頼がなされ、2020年8月、食品健康影響評価が通知された。~~たものである。~~

同年12月、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のとおり使用基準を設定し、それぞれ添加物としての指定を行うと共に、表2のとおり、使用規格基準の設定を行ったの可否等について検討するとしている。~~（参照57）

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

添加物名	使用基準
L-酒石酸カリウム	L-酒石酸カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒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、ぶどう酒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、ぶどう酒1kgにつき0.10g以下でなければならない。

今般、添加物「L-酒石酸カルシウム」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依頼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-酒石酸カルシウム」について、表3のとおり使用基準を設定し、添加物の指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。（参照2）

【委員会資料】

表3 添加物「L-酒石酸カルシウム」の使用基準案

添加物名	使用基準案
L-酒石酸カルシウム	L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒以外の食品に使用してはならない。L-酒石酸カルシウムの使用量は、L-酒石酸カルシウムとしてぶどう酒1Lにつき2.0g以下でなければならない。

II Ⅲ. 一日摂取量の推計等

評価対象品目に由来するもののほか、L-酒石酸としては、添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」(2020)以前の摂取量(下記1.(1)①)及びその後指定等された添加物「炭酸カルシウムⅡ」¹⁷及び添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するもの(下記1.(1)②)を推計し、また、カリウム及びカルシウムとしては、評価対象品目以外に由来するもの(下記1.(2)及び(3))を推計した。

多田専門委員：

注記17について、もう少し詳しい説明をしてはどうでしょうか。

<例>

添加物品目「炭酸カルシウム」の規格基準改正がされ(令和2年(2020年)12月4日)、従来の添加物「炭酸カルシウム」は「炭酸カルシウムⅠ」に名称が変更され、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムとして評価された添加物は、「炭酸カルシウムⅡ」として使用が認められ、規格が設定された。

事務局より：

注記17において、説明を追記しました。

1. 現在評価対品目以外からの摂取量

(1) L-酒石酸

① 添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL-酒石酸カリウム」以外からの摂取量

添加物評価書「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸」(2020)では、その時点でのL-酒石酸の摂取量が次のとおり推計されている。

「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」(第11回最終報告)(平成29年3月)によれば、指定添加物である酒石酸及び酒石酸塩の食品向け出荷量から推定した国民1人当たりの推定一日摂取量は、表4のとおりと報告されている。(参照58)

表4 指定添加物である酒石酸及び酒石酸塩の推定一日摂取量

品名	1人一日摂取量 (mg/人/日)
----	------------------

¹⁷ 2020年の規格基準改正により、既に添加物として指定され、規格基準が設定されていた炭酸カルシウムの名称は「炭酸カルシウムⅠ」と改められ、新たに「炭酸カルシウムⅡ」としてL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの規格基準が設定された。

L-酒石酸	13.8
L-酒石酸水素カリウム	3.45
L-酒石酸ナトリウム	4.32
DL-酒石酸	0.00692
DL-酒石酸水素カリウム	記載なし ^{注)}
DL-酒石酸ナトリウム	記載なし ^{注)}

注) アンケートで申告された食品向け出荷量を基に実際に製造に使用され人の口に入る量を推定した値である
「使用査定量」には0と表記。

第9版食品添加物公定書に記載のある分子量を用いてL-酒石酸量に換算すると、L-酒石酸(分子量150.09)は13.8 mg/人/日、L-酒石酸水素カリウム(分子量188.18)は2.75 mg/人/日、L-酒石酸ナトリウム(2水和物としての分子量230.08)は2.82 mg/人/日となることから、これら指定添加物からのL-酒石酸の推定一日摂取量は、合計19.4 mg/人/日(0.352 mg/kg 体重/日)となる。

指定等要請者(2019)は、伊藤(2007)によるマーケットバスケット調査を引用し、加工食品及び生鮮食品に由来する酒石酸(食品添加物由来と天然由来の総数)¹⁸の一日摂取量は、それぞれ35.2 mg/人/日及び29.9 mg/人/日であり、合計65.1 mg/人/日(1.18 mg/kg 体重/日)と推定している。(参照5、59)

なお、伊藤(2007)によると、本推計値は「L-酒石酸」の値であると表記されているものの、一部の表では、「酒石酸」との表記もある。このことから、L-酒石酸とは異なる旋光性を示す酒石酸も一部含まれている可能性がある。他方、指定等要請者(2019)は、ぶどう酒の主要な有機酸である酒石酸には光学異性体が存在し、自然状態ではL体の状態で存在すると説明している(参照3)。指定等要請者(2019)の引用する岩波理化学辞典(1971)によると、酒石酸塩について、自然界に存在するのはL体のみであるとされている。(参照32)

また、指定添加物由来の摂取については、「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」(表4)のとおり、DL-酒石酸及びその塩の摂取量は少量であることが示されている。

本ワーキンググループ委員会としては、これらを踏まえると、伊藤(2007)らにおける加工食品及び生鮮食品に由来する酒石酸の摂取量は、L-酒石酸の摂取量を示しているとみなすことは可能であり、ると考えた。

¹⁸ 伊藤(2007)は、L-酒石酸等の天然にも存在するものについては、加工食品群から検出されたものは、その原料由来と食品添加物由来の合計値であると説明している。また、生鮮食品群については、食品添加物を使用することが極めて少ないことから、検出されたものは天然由来といえると説明している。

1
2 以上のことから、現在のL-酒石酸としての一日摂取量は、65.1 mg/人/日
3 (1.18 mg/kg 体重/日) であると考えた。

4
5 ② 添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL-酒石酸カリウム」からの摂取量

6 ア 添加物評価書「炭酸カルシウム」(第2版)(2020)によると、L-酒石
7 酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のL-酒石酸の一日摂取量は、0.981
8 mg/人/日¹⁹ (0.0178 mg/kg 体重/日) と推計されている。(参照60)【78】

9 イ 添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」(2020)によると、DL-酒石酸カ
10 リウム由来のDL-酒石酸の一日摂取量は、2.25 mg/人/日¹⁹ (0.0408 mg/kg
11 体重/日) と推計されている(参照61)【DL-酒石酸カリウム評価書】。

12 本ワーキンググループは、このうちの半量がL-酒石酸として存在して
13 いると考え、DL-酒石酸カリウム由来のL-酒石酸の摂取量を1.12 mg/人/
14 日(0.0204 mg/kg 体重/日) と推計した。

15
事務局より：

添加物評価書「DL-酒石酸カリウム」(2020)では、DL-酒石酸カリウム由来のDL-酒石酸の一日摂取量は、0.0408 mg/kg 体重/日と推計しつつ、沈殿させ大半がろ過等で取り除かれるため、その摂取量は少ないとしてばく露マージンを用いた評価が行われています。そのため、DL-酒石酸由来のL-酒石酸の摂取量がL-酒石酸のADIを超えないかといった検討は行われておりません。

今回のL-酒石酸カルシウムの評価では、DL-酒石酸カリウム由来のL-酒石酸の摂取量について考慮すべきでしょうか。また、考慮する場合、DL-酒石酸の半量相当をL-酒石酸として、L-酒石酸の摂取量に合計することによろしいでしょうか。

松井専門委員：

今回は、L-酒石酸化合物の摂取量の積算でL-酒石酸の摂取量を推計して
います。少量であってもDL-酒石酸カリウム由来のL-酒石酸の摂取量を加えた方
が良いと思います。

DL-酒石酸カリウム評価書では「L-酒石酸カリウムとD-酒石酸カリウムの
等量混合物」と定義されており、「DL-酒石酸カリウムはラセミ体であり旋光性
を示さない。」とも記述されています。DL-酒石酸の半量相当をL-酒石酸として
良いでしょう。

16
¹⁹ 一日摂取量 (mg/kg 体重/日) から、体重を 55.1 kg として計算した。

1 ③ L-酒石酸の摂取量

2 本ワーキンググループは、上記①及び②を合計し、添加物「L-酒石酸カ
3 リウム」、「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸カルシウム」以外からのL-酒
4 石酸の一日摂取量を 67.2 mg/人/日 (1.22 mg/kg 体重/日) と推計した。

5
6 (2) カリウム

7 指定等要請者 (2019) は、「平成 29 年国民健康・栄養調査」を引用し、カリ
8 ウムの推定一日摂取量として、20 歳以上の男性で 2,382 mg/人/日、20 歳以上の
9 女性で 2,256 mg/人/日、20 歳以上の男女で 2,315 mg/人/日、国民全体では 2,250
10 mg/人/日であると説明しており (参照 2)、「令和元平成 30 年国民健康・栄養
11 調査」によれば、20 歳以上の男女で 2,362,299 mg/人/日である。(参照 6263)

12 【121】

13
14 (3) カルシウム

15 指定等要請者 (2021) は、「令和元年国民健康・栄養調査」を引用し、カル
16 シウムの一日摂取量は 20 歳以上の男女で 498 mg/人/日であり、この摂取量には
17 添加物由来のカルシウムも含まれるが、2020 年に添加物「炭酸カルシウム」の
18 成分規格が改正され、L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩 を含みうる含
19 有「炭酸カルシウム II」が追加設定されたことを考慮し、~~L-酒石酸・L-リ~~
20 ~~ンゴ酸カルシウム複塩含有~~ 「炭酸カルシウム II」由来のカルシウムの一日摂取
21 量 (0.52 mg/人/日) を合計し、現在のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日
22 と推計している。(参照 7、63、60) **【概要書、121、78】**

23 また、指定等要請者 (2021) は、添加物評価書「炭酸カルシウム (第 2 版)」
24 (2020) を引用し、現在の添加物由来のカルシウムの一日摂取量が 711.37 mg/
25 人/日と説明している。(参照 7、60) **【概要書、78】**

26 本ワーキンググループは、指定等要請者 (2021) の説明を踏まえ、添加物
27 「L-酒石酸カルシウム」以外の添加物からのカルシウムの一日摂取量を
28 711.37 mg/人/日 (12.911 mg/kg 体重/日) と推計した。

29 多田専門委員：

以下の変更案につき、ご検討ください。

<変更案>

L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウム

→ L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩を含み得る「炭酸カルシウム II」

事務局より：

ご指摘のとおり修正させていただきました。

2. 評価対象品目由来使用基準策定後の摂取量

(1) ぶどう酒対象食品の摂取量

~~添加物「L-酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸カルシウム」の使用評価対象品目が使用され流通する食品としては、表 2 の使用基準及び表 3 の使用基準案により、ぶどう酒「果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）」に限られることから、添加物「L-酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量について基づき検討を行った。~~

「国税庁平成 30 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒²⁰の販売（消費）数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。

（参照64）

指定等要請者（2019）は、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とし、過大な推計にはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 3）

指定等要請者（2019）の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,001 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒の推定一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 64）

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元平成 30 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.519.8%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者が全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定の一日摂取量は、48.246.5 mL/人/日と推計した。~~（参照 40）（参照 63）【121】~~

このため、本ワーキンググループ委員会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 48.246.5 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒の推定一日摂取量とした。

多田専門委員：

以下の変更案につき、ご検討ください。

²⁰ 第 761 回食品安全委員会資料（厚生労働省提出資料）によれば、使用基準（案）の果実酒には、酒税法における甘味果実酒が含まれるとしている。

<変更案>

評価対象品目は → 評価対象品目が使用され流通する食品としては

事務局より：

ご指摘のとおり修正させていただきました。

1
2 (2) 製造用剤としての摂取量

3 ① L-酒石酸カリウム

4 指定等要請者 (2019) は、櫛田及び丸山 (1959)、櫛田及び丸山 (1960) 及
5 び Ribereau-Gayon ら (1982) の報告を引用し、無処理の場合と L-酒石酸カ
6 リウムを添加した場合の 8 か月後の L-酒石酸量を比較した結果、ワイン中
7 の L-酒石酸は、L-酒石酸カリウムを添加した場合、理論的には増加すると
8 考えられるものの、実際には無処理の場合よりも低下していることを根拠に、
9 添加物「L-酒石酸カリウム」を添加しても、酒石酸部分はほぼ除去される
10 としている。(参照 3)

11 国際ブドウ・ワイン機構 (OIV) においても、加工助剤 (コーデックスの定
12 義を引用) に該当するものとして整理されている。(参照 65)

13 他方、指定等要請者 (2019) は、使用基準策定後の最大使用量を推計し、そ
14 れらが対象飲料中で全て残留すると仮定した上で、摂取量の推定を行っている。
15 (参照 3)

16 この考え方で推計を実施すると、以下のとおり整理される。

17
18 a. 使用基準策定後の最大使用量

19 Dictionnaire du Vin (1962) 及びその一部邦訳資料によれば、ワイン製造
20 過程で 1 L 当たり 1 g の酸 (硫酸量換算で 1 g/L) を除酸 (減酸) するには、
21 L-酒石酸カリウム²¹ (ヘミ水和物 ($C_4H_4O_6K_2 \cdot 1/2H_2O$) として。以下
22 「L-酒石酸カリウムヘミ水和物」という。) が 2.4 g 必要とされている。

23 (参照 3、66、67)

24 有機酸の総酸量は一般的に酒石酸量で換算されていることから、上記の除
25 酸量の硫酸換算値を酒石酸換算値にそれぞれの分子量から換算²²すると、1
26 g/L (酒石酸として) の酸を除酸する場合、理論的に必要な L-酒石酸カリ
27 ウムヘミ水和物の添加量は 1.57 g/L になると考えられ、100 L では 157 g の

²¹ 原著の邦訳文献では、中性酒石酸カリウム。また、原著では、100 L のワインに 240 g と記載があるが、本評価書においては単位を統一するため 240 g を 100 で割った値を 1 L の減酸に要する値として記載。

²² 分子量から換算する場合、硫酸の分子量は 98.08 (第 9 版食品添加物公定書)、カリウムの原子量は 39.09 (第 9 版食品添加物公定書 付録)、酒石酸の分子量は 150.09 (第 9 版食品添加物公定書)、L-酒石酸カリウムヘミ水和物の分子量は 235.28、L-酒石酸カリウムの分子量は DL-酒石酸カリウムと同じ 226.27 (第 761 回食品安全委員会諮問資料) として計算した。

1 L-酒石酸カリウムヘミ水和物が必要と考えられる。

2 また、櫛田及び丸山（1959）によれば、遊離酒石酸を平均 1 g/L とした場
3 合、果汁 100 L を除酸するにはL-酒石酸カリウム 150 g 位が適当とされて
4 いる。（参照68）

5 以上の報告から、1 g/L（酒石酸として）を除酸する場合に必要なL-酒石
6 酸カリウムヘミ水和物は、最大値である 1.57 g/L とすることが適当と考えら
7 れる。

8 指定等要請者（2019）は、ワイン製造の現場で行われる除酸は最大で 3.5
9 g/L 程度（酒石酸として）であるとしている。山梨県ワイン製造マニュアル
10（2016）によれば、ワインには適量の酸が含まれているべきで、除酸が過度
11 になりすぎると、リンゴ酸カルシウムや乳酸カルシウムができ酒質を損なう
12 ため、表 5 を参考にして除酸を行うとされている（参照69）。これを踏まえ
13 ると、除酸は最大 3.5 g/L 程度行われていると考えられる。

14
15 表 5 果汁を除酸する程度

果汁の総酸 ²³ (g/L)	pH	除酸 (g/L)
10 以下	3.3 以上	0
10-12	3.2-3.3	1.0-1.5
12-14	3.1-3.2	1.5-2.5
14 以上	3.1 以下	2.5-3.5

16
17 以上のことから、L-酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量を、1 g/L
18（酒石酸として）の酸を除酸する場合に論理的に必要なL-酒石酸カリウム
19ヘミ水和物量（1.57 g/L）を用い、最大 3.5 g/L（酒石酸として）の除酸を行
20った場合に必要な量を算出した値である 5.5 g/L（L-酒石酸として 3.5 g/L²²）
21と推計した。

22
23 b. L-酒石酸カリウムの推定一日摂取量

24 a. により推計したL-酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量 5.5 g/L
25（L-酒石酸として 3.5 g/L）及び2.（1）により推計した**ぶどう酒対象食**
26**品**の摂取量（**48.246.5** mL/人/日）から、L-酒石酸カリウムヘミ水和物がぶ
27 だう酒中に全て残存することを仮定し、**推定**一日摂取量を **264260** mg/人/日
28（**4.84.6** mg/kg 体重/日）と推計した。また、L-酒石酸としての摂取量は、
29 **169160** mg/人/日（**3.13.0** mg/kg 体重/日）、カリウムとしての摂取量は、
30 **8885** mg/人/日（**1.61.5** mg/kg 体重/日）と推計した。

²³ 原著において、酸度は酒石酸換算で計算されている。

1
2 ② メタ酒石酸

3 使用基準案における~~対象飲料への~~最大使用量 (0.10 g/kg ~~以下~~) がぶどう酒中
4 に全て残存することを仮定し、ぶどう酒の比重を 1 と仮定した場合、メタ酒石
5 酸の推定一日摂取量を 4.824.7 mg/人/日 (0.0874 mg/kg 体重/日) と推計した。
6 また、メタ酒石酸の全量が L-酒石酸に加水分解される場合の最大量として、
7 4.824.7 mg/人/日 (~~0.08740.084~~ mg/kg 体重/日) を、L-酒石酸換算量として
8 推計した。

9
10 (参考)

11 JECFA (2019) は、評価に際し、メタ酒石酸がほぼ同量の L-酒石酸に加水
12 分解されると推測し、メタ酒石酸の摂取量推計をそのまま酒石酸としての摂取
13 量として用いている。(参照 14)

14
15 ③ L-酒石酸カルシウム

16 ~~本ワーキンググループは、~~表 3 の使用基準案における最大使用量 (2.0 g/L)
17 が使用され、ぶどう酒中に全て残存することを仮定~~すると~~、L-酒石酸カ
18 ルシウムの一日摂取量~~はを~~ 93 mg/人/日 (1.7 mg/kg 体重/日) ~~と推計した。ま~~
19 ~~た、~~ L-酒石酸としての摂取量は、74 mg/人/日 (1.4 mg/kg 体重/日)、カル
20 シウムとしての摂取量は、20 mg/人/日 (0.36 mg/kg 体重/日) と推計~~される~~
21 ~~した。~~

22 しかしながらなお、I. 9. (3) のとおり、L-酒石酸カルシウムをぶ
23 どう酒に添加することにより、添加した量以上のぶどう酒中の酒石酸が減少
24 すると考えられることから、実質的に L-酒石酸の実際の摂取量は増えない
25 上述の一日摂取量よりも少ないと考えた。

26 また、カルシウムの摂取量については、Abguéguen & Boulton (1993) に
27 よると、L-酒石酸カルシウム 5 g/L をワインに添加した直後のカルシウム濃
28 度は約 0.16 g/L であることから、L-酒石酸カルシウム由来のカルシウムの
29 摂取量を 0.74 mg/人/日 (0.014 mg/kg 体重/日) と推計した。

30 事務局より：

(1) 推計案①

指定等要請者 (2021) は、文献【7】Enartis (2019) を引用し、L-酒石酸カ
ルシウムをぶどう酒に添加することにより、ぶどう酒中の酒石酸を減少させると
説明しており、酒石酸カルシウム 2 g/L を添加した場合に約 22 日で約 40ppm のカ
ルシウムが減少していることから、酒石酸とカルシウムイオンが 1 : 1 で沈殿形

成することを踏まえ、この時カルシウムとともに減少している酒石酸の量は約 150.09 mg/L であると推計しています。この具体的な数値を摂取量推計に利用することはできますか。なお、現在はこの具体的な数値は利用せずに、添加した全てが残存すると仮定して推計した上で、実際の摂取量はより少なくなると考えた、という趣旨の記載としています。

(2) 推計案②

指定等要請者 (2021) は、11~13%アルコール溶液における酒石酸カルシウムの溶解度が 0.095~0.113 g/L (20℃) であることから、ぶどう酒中に最大 0.113 g/L の L-酒石酸カルシウムが溶存するという仮定に基づき摂取量推計を行い、その結果、ぶどう酒由来の L-酒石酸カルシウムの一日摂取量は 5.25 mg/人/日と推計しています。このような推計を行うことは可能でしょうか。なお、指定等要請者 (2021) は、一方で、ぶどう酒中では他の成分の影響を受け、アルコール溶液における溶解度から予測されるよりも多くの酒石酸カルシウムが溶存するとも説明しています。

瀧本専門委員：

具体的な数値は利用せずに、添加した全てが残存すると仮定して推計した推計の方が適切だと思います。

奥田専門参考人：

「ぶどう酒中に全て残存することを仮定し」がこのままで問題なければ過大な評価として OK です。一方で、ワイン中には多量のカリウムが存在し、pKa から考えても、酒石酸水素カリウムが多いと思われます。酒石酸水素カリウムの水溶液中での溶解度は 5.7 g/L であり、アルコール溶液中では、さらに下がるはずで
す。一方、酒石酸カルシウム・4水和物の溶解度は 0.53 g/L とあり、優先的に沈殿するはずで
す。文献 7 では Ca 濃度が 110 mg/L と読めますし、概要書 37 ページの化学量論のデータでも、6 g/L の CaT の添加で、処理後は最大で 312 mg/L ですので、残存するものは少ないはずで
す。

事務局より：

参照【7】をもとにして推計すると 150.09mg/L の酒石酸が沈殿するという要請者の推計もあります。この場合、添加量以上の酒石酸が沈殿している計算ですので、実質摂取量は増えないということになります。

奥田専門参考人：

酒石酸の摂取量として考えれば、「実質摂取量は増えない」が良いと思います。

1

事務局より：

L-酒石酸カルシウム由来のカルシウムについては、I. 9. を踏まえ、L-酒石酸カルシウムを添加した際には最大 0.16 g/L のカルシウムが溶解するとして計算することでいかがでしょうか。その場合、 $0.16 \text{ g/L} \times 4.65 \text{ mL/人/日} = 0.74 \text{ mg/人/日}$ （カルシウムとして）と計算されます。

2

3. 摂取量推計のまとめ（3）使用基準策定後の摂取量

（1）L-酒石酸

L-酒石酸の推定一日摂取量の算出に当たっては、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸、L-酒石酸カルシウム、DL-酒石酸カリウム及び炭酸カルシウムⅡにつき、これらが併用されると想定される範囲でこれらに由来するL-酒石酸の摂取量を合計することとした。1.（1）において推計した評価対象品目、添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL-酒石酸カリウム」以外からの摂取量値（65.1 mg/人/日（1.18 mg/kg 体重/日））に、2.（2）①で算出したL-酒石酸カリウムの酒石酸としての推定一日摂取量（~~169160~~ mg/人/日（~~3.13.0~~ mg/kg 体重/日））及び2.（2）②で算出したメタ酒石酸の酒石酸としての推定一日摂取量（~~4.82~~ mg/人/日（~~0.0874~~ mg/kg 体重/日））及び2.（2）③で算出したL-酒石酸カルシウムの酒石酸としての一日摂取量（~~74~~ mg/人/日（~~1.4~~ mg/kg 体重/日））を合算した結果である ~~310225~~ mg/人/日（~~4.25.6~~ mg/kg 体重/日）を、使用基準策定後のL-酒石酸としての推定一日摂取量として推計した。

17

事務局より：

添加物である DL-酒石酸カリウム、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウムの全部が上限量で併用され得るとして推計しています。

しかしながら、ぶどう酒の製造においてL-酒石酸カルシウムを使用基準案の最大量（2 g/L）使用した上でDL-酒石酸カリウム、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を併用することはあり得るでしょうか。

全部が併用されることはないをご判断いただいた場合には、併用され得る範囲で推計し直す予定です。

奥田専門参考人：

酒石酸カルシウムと DL 酒石酸カリウム、L 酒石酸カリウム、メタ酒石酸の併用は考えにくいと思います。前回お送りした教科書では DICALCIC 法が記載されています。この場合、酒石酸カルシウムと炭酸カルシウムを添加しますが、このよ

うな使い方が考えられます。

事務局より：

L-酒石酸カリウムについても、その他の酒石酸類との併用はあまり想定されないでしょうか。その場合には、L-酒石酸カリウムと現在の摂取量だけを合計すれば事実上の最大量を見積もれることになると思われるのですが、いかがでしょうか。

<参考：現時点の摂取量推計案>

L-酒石酸カリウム 160 mg/人/日

メタ酒石酸 4.7 mg/人/日

L-酒石酸カルシウム 74 mg/人/日 →実質的には 0 mg/人/日

DL-酒石酸カリウム 1.12 mg/人/日

炭酸カルシウムに含まれるL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩 0.981 mg/人/日

それ以外（食事由来含む現在の摂取量） 65.1 mg/人/日

奥田専門参考人：

最大摂取量を算出したことは理解できます。

気になるのは「L-酒石酸ナトリウム及び L-酒石酸水素カリウムが添加物として認可されているが、いずれも使用基準は設定されていない。（評価書 P11L14）」で、これらの化合物に由来する酒石酸を入れないと、一日の摂取量の最大を計算するには問題があるかもしれません。

一方で、Handbook of Enology【69】の Fig.1.11 によれば、ワイン中での酒石酸水素カリウムの過飽和曲線 B を見ると、ブドウ由来、添加物由来の全ての酒石酸の合計を考えても、4 g/L の酒石酸水素カリウムが溶解する可能性は低いと思います（22℃付近で析出が起こる）。従って、様々な添加物として酒石酸を添加した場合も、最大値は KHT として 4 g/L、酒石酸として計算すれば、 $4 \times 150 / 188.12 = 3.19 \text{ g/L}$ で、日本人のワイン摂取量 9.54 mL を掛けると、 $3.19 \times 9.54 = 30.4 \text{ mg}$ となります。

このような考え方はいかがでしょうか？

事務局より：

個別の酒石酸類の摂取量推計値を足し算するのではなく、酒石酸類全体として、酒石酸水素カリウムの溶解度から考えるということですね。なお、日本人のぶどう酒摂取量については、飲酒習慣のある集団を考慮し、46.5 mL/人/日を利用

させていただければと考えております。つまり、全ての酒石酸類由来のぶどう酒からのL-酒石酸摂取量が $4 \text{ g/L} \times 46.5 \text{ mL} = 186 \text{ mg/人/日}$ になります。〈推計A〉

一方で、L-酒石酸カリウム由来の摂取量は 160 mg/人/日 であり、メタ酒石酸、DL-酒石酸カリウム、炭酸カルシウム由来の摂取量を合計しても 166 mg/人/日 ですので、こちらの方が値が小さいです。個別の添加物の最大摂取量から計算した結果であり、過小推計にはなっていないと考えられますので、 166 mg/人/日 でもよいかと思われませんが、いかがでしょうか。〈推計B〉

なお、ぶどう酒以外の食事等からの摂取量も考慮するため、〈推計A〉又は〈推計B〉のどちらであっても、マーケットバスケット調査の結果 (65.1 mg/人/日) を合算することを考えています。

多田専門委員：

メタ酒石酸については、結晶生成防止を目的とする品目であり、他とは少し用途が異なるため、併用する場合もあるのではないかと思います。いかがでしょうか。

奥田専門参考人：

ご指摘の通り、メタ酒石酸は酒石沈殿防止の目的で使われてきました。種々の除酸作業（添加物の添加を含む）の上で、さらにメタ酒石酸で沈殿を防止することが無いとは言えません。しかし、メタ酒石酸の不安定さが分かっていますので、古い技術と思われ。メタ酒石酸の代わりに、現在はCMCを利用すると思えます。従って、併用は考えにくいと思っています。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

(2) カリウム

2. (2) ①によると、添加物「L-酒石酸カリウム」由来のカリウムの推定一日摂取量は 8885 mg/人/日 であり、1. (2) の20歳以上の男女におけるカリウムの推定一日摂取量 ($2,3622,299 \text{ mg/人/日}$) に比べて、約3.7%であった。

なお、「日本人の食事摂取基準（2020年版）」によれば、世界保健機関（WHO）のガイドラインにおける血圧、心血管疾患等の生活習慣病の予防のための推奨カリウム摂取量 ($3,510 \text{ mg/日}$) と現在の日本人の成人（18歳以上）におけるカリウム摂取量の中央値 ($2,168 \text{ mg/日}$) の中間値 ($2,839 \text{ mg/日}$) を根拠に、18歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量は $2,600 \sim 3,000 \text{ mg/日}$ 以上と算定されている。また、カリウムは多くの食品に含まれているが、腎機能が正常であり、特にカリウムのサプリメントなどを使用しない限りは、過剰摂取になるリスクは低いと考えられ、耐容上限量は設定しないとされている。

(参照70)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

(3) カルシウム

2. (2) ③において推計した値 (711.37 mg/人/日 (12.911 mg/kg 体重/日)) に 2. (2) ③で算出したL-酒石酸カルシウムのカルシウムとしての一日摂取量 (0.74 mg/人/日 (0.014 mg/kg 体重/日) ~~20 mg/人/日 (0.36 mg/kg 体重/日)~~) を合算した結果である 712730 mg/人/日 (13 mg/kg 体重/日) を使用基準策定後の添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量として推計した。

また、2. (2) ③によると、添加物「L-酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの一日摂取量は 0.74 mg/人/日 (0.014 mg/kg 体重/日) ~~20 mg/人/日 (0.36 mg/kg 体重/日)~~ であり、1. (3) で算出した現在のカルシウムの一日摂取量 (499 mg/人/日) に比べて 0.154.0% であった。

事務局より：

カルシウムの摂取量推計のまとめについて、1段落目では、ULS との比較を念頭に、添加物由来のカルシウム摂取量を推計しました。

2段落目では、(2) カリウムでの記載に倣い、現在の摂取量と「L-酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量との比較を行いました。現在の摂取量としては、令和元年国民健康・栄養調査の値に、2020年に規格が追加されたL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウム由来のカルシウム摂取量を加算することによろしいでしょうか。

食品健康影響評価での記載に合わせて、必要のない推計は削除予定です。

瀧本専門委員：

上記の推計方法で適切だと思います。

13

1 **Ⅲ. 安全性に係る知見の概要**

2

事務局より：

L-酒石酸カルシウム及びカルシウムイオンについて追記しました。また、「I. 7. 安定性」から一部の文章を移動させました。

松井専門委員：

「なお、L-酒石酸カリウムは、L- 6 酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離し、」は繰り返しです。冗長だと思います。

→「解離したL-酒石酸イオンは」と修正してはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正しました。

3

4 ぶどう酒の製造に用いられるL-酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びL-酒石酸
5 カルシウムは、生体内ではL-酒石酸イオン、カリウムイオン及びカルシウムイ
6 オンとして吸収されると考えられる。

7

8 ア L-酒石酸については、以下のことから、L-酒石酸カリウム及びメタ
9 酒石酸及びL-酒石酸カルシウムのほか、胃又は腸管内で酒石酸イオンが
10 生じると考えられるL-酒石酸及びL-酒石酸塩に関する知見も併せ、総
11 合的に安全性に関する評価を行うこととした。

12 (ア) 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
13 が高いため、ぶどう酒ワインに添加後、大部分が、構成イオンであるL
14 -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
15 -酒石酸カリウムは、解離したL-酒石酸イオン及びカリウムイオン
16 に解離し、ぶどう酒ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度
17 の低いL-酒石酸水素カリウムを生成し沈降することが知られている
18 (参照 3)。また、L-酒石酸カリウムは、胃内条件下 (pH1.2) で 84.4
19 ±10.6%、腸管内条件下 (pH7.3) で 91.3±8.5%が溶解することが報告
20 されている。Whiting ら (1991) は、酒石酸カリウムは、胃液条件下
21 (pH1.2) で 84.4±10.6%、腸管内条件下 (pH7.3) で 91.3±8.5%が溶解
22 することを報告している。(参照71)

23 (イ) メタ酒石酸については、JECFA (2017、2019) は、メタ酒石酸は、
24 酒石酸分子の単位でエステル結合により相互に結合している分子量が一
25 定でない高分子であり、胃腸管においてカルボキシルエステラーゼ
26 (CES) の作用により、L-酒石酸に急速に加水分解され吸収されると

1 記載している。(参照 13、14)

2 カルボン酸エステルを加水分解する CES には、5 種類のアイズォイム
3 が存在し(参照72、73)、ヒト消化管ではヒト CES2 酵素 (hCE2) や一
4 部ヒト CES1 酵素 (hCE1) が発現している(参照 26、74、27、75)。
5 小腸マイクロソームの酵素による加水分解反応の 95%は hCE2 が担ってお
6 り(参照 27)、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
7 カルボン酸エステルが多いことが知られている。また、CES により生成
8 するアルコールもカルボン酸も多岐にわたること(参照 28、27)から、
9 基質特異性は高くないと考えられる(参照 29)。

10 本ワーキンググループ委員会としては、上記を踏まえると、メタ酒石
11 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、消化管の
12 CES の作用により分解されるものとするが、それ以外に、ぶどう酒石
13 酸に添加された後、保存の段階で加水分解する可能性及び消化管管腔
14 内で非酵素的に L-酒石酸に分解される可能性も考えられる。以上のこ
15 とから、メタ酒石酸は、腸管等で、L-酒石酸に分解され吸収されるも
16 のと考えた。

17 ~~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~~
18 ~~素的分解及び消化管の CES の作用により、L-酒石酸イオンに加水分解~~
19 ~~されて吸収されると考えられる。~~なお、JECFA は、メタ酒石酸が加水分
20 解されやすいこと及び胃腸管で酵素により分解されることを踏まえた検
21 討を行っており、結論として、過去に評価した酒石酸の安全性データを
22 用い、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
23 ムナトリウム塩のグループ ADI に含めることを妥当と評価している。

24 (ウ) L-酒石酸カルシウムについては、I. 7. のとおり、溶解度は低い
25 が、溶解した L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中及び胃内で L-酒石酸イ
26 オン及びカルシウムイオンに解離すると考えられる。

27 ~~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」及び~~
28 ~~「L-酒石酸カルシウム」についてはL-酒石酸カリウム及びメタ酒石~~
29 ~~酸及びL-酒石酸カルシウムのほか、胃又は腸管内で酒石酸イオンが生~~
30 ~~じると考えられるL-酒石酸及びL-酒石酸塩に関する知見も併せ、総~~
31 ~~合的に安全性に関する評価を行うこととした。~~

32 イ カリウムイオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)で体
33 内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を
34 生じさせるような知見は認められていない。また、添加物評価書「硫酸ア
35 ルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」(2017)では、添加
36 物評価書「硫酸カリウム」(2013)の後、新たな知見が認められていないた
37 め、安全性に懸念のある知見はないとされている。さらに、その後、新た

1 な知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討
2 は行わないこととした。(参照76、77、78、79、80、81)

3 ウ カルシウムイオンについては、添加物評価書「炭酸カルシウム」(第2版)
4 (2020)において、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限值と
5 して、不確実係数(UF) 1.5を用い、ULS²⁴として2,000 mg/人/日とするこ
6 とが適当と判断されている。その後、新たな知見は認められていないため、
7 本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。(参照 60、
8 82)【78、112】

10 1. 体内動態

11 事務局より：

体内動態の個別知見については、第1版から内容の変更はありません。

12 (1) L-酒石酸カリウム

13 ① 吸収・分布・代謝

14 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
15 出されていない。

16 ② 排泄

17 排泄(ラット)(Sabbohら(2007))

18 Wistar ラット(雄、各群8匹)に基礎飼料1 kg中に酒石酸カリウム(旋
19 光性不明²⁵)47.9 gを含む混合餌又は基礎飼料を21日間摂食させる試験が実
20 施されている。

21 その結果、15 g/kg 餌(カリウムとして)を摂食させた酒石酸カリウム摂
22 食群において、尿中への酒石酸イオン排泄量は2.20 mmol/24 hであった。
23 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
24 イオン排泄量は有意に増加した。一方、尿中へのカルシウムイオン及びマグ
25 ネシウムイオン排泄量は有意に減少した。

26 なお、Sabbohらは、尿中の酒石酸イオン排泄量について、摂取量の半分
27 程度であるとの考えを本報告内に記載している。(参照83))

28 (2) メタ酒石酸

29 メタ酒石酸の体内動態(吸収、分布、代謝及び排泄)に関する知見は提出さ
30

24 ~~サプリメントとしてのUL~~。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

25 指定等要請者(2019)は、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において、L-酒石酸カリウムと記載している。

1 れていない。

3 (3) L-酒石酸カルシウム

4 L-酒石酸カルシウムの体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する知
5 見は提出されていない。

7 (4-3) L-酒石酸及びL-酒石酸塩

8 ① 吸収

9 吸収（ヒト）（Chadwick ら（1978）；Tobacco Documents Library（1996）及
10 びJECFA（2019）で引用）

11 健康成人（男性、28～45歳、5名）に、5 µCi のDL-[1,4-¹⁴C]酒石酸ナト
12 リウムを摂取させ、呼気中の[¹⁴C]二酸化炭素並びに尿中及び糞便中の DL-
13 [¹⁴C]酒石酸由来の放射活性を測定する試験が実施されている。実験には、担
14 体として2.5、5.0又は10.0 g のL-酒石酸ナトリウムと12.5 g のD-キシ
15 ロースを含有する水溶液を用いている。

16 その結果、DL-[¹⁴C]酒石酸の放射活性を100%としたときの各排泄経路へ
17 の排泄率は、投与7時間までで、呼気中に[¹⁴C]二酸化炭素として46.2%、尿
18 中に未変化のDL-[¹⁴C]酒石酸（以下①において「未変化体」という。）とし
19 て12.0%、糞便中に4.9%であった。

20 Chadwick らは、D-キシロースと未変化体の尿中排泄の時間経過が類似
21 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。
22 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
23 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
24 取時の酒石酸としての吸収率は低く、経口摂取をした場合の腸からの吸収率
25 は、約18%と計算している。また、吸収されなかった酒石酸塩の大半がおそ
26 らく腸内細菌により分解された後、炭酸水素イオンとなったと考察している。
27 一方、ラット（系統・性別不明）を用いて同様の試験を行った結果にも言及
28 しており、経口摂取後に尿中未変化体として51.0%が認められたことから、
29 腸からの吸収率は約81%と計算している。

30 なお、Chadwick らは、これらの知見はL-酒石酸塩を使用していないも
31 の、L-酒石酸塩の代謝率について検討した結果と今回の結果がほぼ一致
32 しているため、上記の結果を酒石酸塩の考察に用いている。（参照84）

33 本ワーキンググループ委員会としては、以上の知見はL-酒石酸カリウム
34 を被験物質とした実験から得られたものではないが、Chadwick らの考察は
35 妥当であることから、評価に用いることが可能と考えた。ただし、後述の
36 Down ら（1977）の報告では、DL-酒石酸塩及びL-酒石酸塩の各臓器に
37 おける貯留を比較した結果に基づき、後者の方が腎臓からより速やかに消失

1 すると考察されている（参照 85）。これらを踏まえると、実際のL-酒石酸
2 塩は、本知見の結果よりもより速やかに体内より消失する可能性があること
3 に留意すべきと考えた。

4 5 ② 分布

6 a. 分布（ラット）（Downら（1977）；JECFA（1977²⁶、1978²⁶及び2019）
7 で引用）

8 SD系CFYラット（雄、10匹）にL-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム（2.73
9 g/kg体重/日）を7日間強制経口投与する試験（試験1）及びSD系CFYラ
10 ット（雄、8匹）にL-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム（2.57 g/kg体重/日）を7
11 日間強制経口投与する試験（試験2）が実施されている。

12 各試験の結果は以下のとおりである。

13 14 <試験1>

15 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、
16 肝臓、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
17 時間後には、放射活性は骨のみに認められ、少なくとも192時間後まで局在
18 していた。

19 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
20 減少し、半減期は血漿中で3及び53時間後となった。

21 骨中の放射活性は、最終投与の1時間後に最大となり、徐々に低下した。

22 Downらは、投与量の0.4%が骨中に局在したと見積もっている。

23 同様に測定した腎臓中の放射活性のピークは、全血及び血漿と同様であっ
24 た。

25 26 <試験2>

27 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
28 離したサンプルを作成し、分離後の水溶性分画、酸処理後の水溶性分画及び
29 残滓の放射活性を測定したところ、腎臓においては、放射活性は主に水溶性
30 分画に認められた。

31 Downらは、相当量が可溶性の遊離酸として存在している可能性がある
32 と考えている。（参照85）

33

²⁶ JECFA（1977及び1978）では、Downら（1977）の報告としては引用されておらず、Huntingdon
Research Centre（HRC）の非公表の報告書として引用して評価している。

③ 代謝

a. 代謝（ラット）（Chasseaud ら（1977）；JECFA（2019）で引用）

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

その結果、経口投与での投与48時間以内の排泄率は、尿で70.1%、糞便で13.6%及び呼気で15.6%であった。また同量を静脈内投与した結果では、それぞれ81.8、0.9及び7.5%であった。雌雄の結果は類似したものであった。

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れ、また、両投与方法ともに、組織中で一部が¹⁴C二酸化炭素に代謝されたと考察している。（参照86）

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。

代謝（ヒト腸内細菌）（Chadwick ら（1978））（再掲（4-3）①）

健常成人（性別不明、5名、22～61歳）より新鮮便を採取し、1.5倍量の15.4 mmol/Lの塩化ナトリウム溶液と混和した後、その液50 mlに250 mmol/LのL-酒石酸ナトリウム溶液を30 ml加えて37℃の嫌気的条件下で培養し、24時間後までのL-酒石酸の残存濃度を調べる試験が実施されている。

その結果、L-酒石酸の半減期は約4時間であったとされている。（参照84）

④ 排泄

a. 排泄（ヒト）（Charles ら（1957））

ヒト（8人、性別不明）にL-酒石酸2 gを経口摂取させ、又は筋肉内注射し、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6のとおりであった。

表6 L-酒石酸投与後の尿中排泄率

	経口摂取	筋肉内注射
投与量 (g) ^{注)}	2	0.720～0.765
尿量 (mL)	198～555	475～730

酒石酸としての排泄率 (%)	0.4~12.2	6.35~16.5
----------------	----------	-----------

注) 筋肉内注射においては、酒石酸に換算した量

Charles らは、L-酒石酸は尿中に主として未変化体として排泄されるが、その排泄率は、投与経路によらず少ないと考察している。また、本試験の結果は、Finkle (1933) (参照 89) の結果とは異なるものであるが、その原因は酒石酸の分析方法の違いにあるのではないかと考察している。(参照87)

b. 排泄 (ヒト) (Chadwick ら (1978)) (再掲 (4-3) ①)

健康成人 (性別不明、2名 (被験者 A 及び被験者 B)) に、L-酒石酸ナトリウム (1.5 mmol/kg 体重/日) を3回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前、投与中及び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2日間、被験者 B には4日間、それぞれL-酒石酸ナトリウムの投与を行っている。

その結果、被験者 A では、摂取前3日間の尿の pH の平均値は 5.8 であったが、摂取期間2日間に尿中水素イオン濃度が低下して、pH は 7.69 まで上昇した。摂取期間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 390 mmol (L-酒石酸ナトリウム摂取量の 76.6%に相当) であった。

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値は 63 mmol/日であった。摂取期間4日間及び摂取後4日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 771 mmol (L-酒石酸ナトリウム摂取量の 92.3%に相当) であった。

Chadwick らは、1 mmol の酒石酸ナトリウムが完全に代謝されると、2 mmol の炭酸水素イオンが生成され、結果として尿中水素イオンが 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オン排泄量の減少から、L-酒石酸ナトリウムの代謝量を推定している。また、これらの結果より、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが吸収されず、腸内において炭酸水素イオンに分解されると考察している。(参照 84)

c. 排泄 (ラット、モルモット、ブタ) (Gry 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 又は 12 匹) にL-酒石酸を 1,000 mg/kg 体重を、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 体重を、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。

1 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
2 照88)

4 表 7 L-酒石酸の平均尿中排泄率

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 (中間値)

5 ※平均値±標準誤差

7 d. 排泄 (ヒト) (Finkle (1933) ; JECFA (1977) で引用)

8 腎臓に疾患のない成人 (男性、12 名) を対象に、1 g/カプセルのL-酒石
9 酸²⁷を 2 カプセル経口摂取させ、尿中L-酒石酸量を測定し、排泄率を計算
10 したところ、尿中排泄率は 11.3~24.7% (平均 17.4%) であった。便中には
11 L-酒石酸は存在しなかった。

12 Finkle は、経口摂取された酒石酸の一部のみが尿内に排泄されたという本
13 結果について、筋肉内注射による試験の結果では 85~98.5%が尿中に排泄さ
14 れたこと及び細菌を用いた実験系による過去の報告を踏まえて、酒石酸の 8
15 割が吸収前に腸内細菌の作用により分解され、残りの 2 割程度が吸収された
16 後に尿内に排泄されたと考察している。(参照89)

18 e. 排泄 (ヒト) (Lord ら (2005) ; JECFA (2019) で引用)

19 酒石酸 (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 (性別
20 不明、23 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
21 の酒石酸を含有するぶどうジュース 280 mL (10 オンス) ²⁸を摂取させて 24
22 時間尿を採取し、それら尿中に含まれる酒石酸量を液体クロマトグラフィー
23 質量分析法で測定する試験が実施されている。

24 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
25 7.4 µg/mg クレアチニンから 282 µg/mg クレアチニンへと増加し、最小でも
26 131 µg/mg クレアチニンを示した。

27 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
28 しており、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
29 している。(参照90、14)

27 原著では、*d*-酒石酸と表記されている。

28 当初、28 mL (10 oz) とされていたが、The American Association for Clinical Chemistry では、Lord らに
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。
なお、JECFA(2019)では、酒石酸として 2 g/L 含まれている、即ち、560 mg が含有されていると記載してい
るが、原著では 590 mg と記述。

1 **f. 排泄（ヒト）（Regueiro ら（2014）； JECFA（2019）で引用）**

2 健康成人（男性、白人、各群7名、平均年齢30.7歳（21～50歳））に、夕
3 食時に表8に示すようなスケジュールで1,737 mg/Lの酒石酸（旋光性不明）
4 を含有する赤ワインを摂取させ、翌朝、尿中の酒石酸量を液体クロマトグラ
5 フィー質量分析法で測定する無作為割付クロスオーバー試験が実施されてい
6 る。なお、ワイン非摂取期間中は、被験者にはワイン又はぶどうを原料とす
7 る製品の摂取を回避させている。

8
9 **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300 mL→非摂取7日→ワイン200 mL→非摂取7日→ワイ ン100 mL
2群	非摂取7日→ワイン200 mL→非摂取7日→ワイン100 mL→非摂取7日→ワイ ン300 mL
3群	非摂取7日→ワイン100 mL→非摂取7日→ワイン300 mL→非摂取7日→ワイ ン100 mL

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

12
13 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、ワインの100
14 mL、200 mL又は300 mL摂取後には、非摂取期間後と比較して有意に増加
15 したが、1～3群におけるワイン摂取の順序の違いは、結果に影響を及ぼさな
16 かった。また、ワイン摂取量と尿中酒石酸量との間には強い相関性（相関係
17 数 $r_s=0.9220$ ）が認められた。（参照91）

18
19 **g. 排泄（ヒト）（Petrarulo ら（1991）； JECFA（2019）で引用）**

20 瀧本専門委員：

3群それぞれの普段の食事内容が不明なので、あまり参考になる論文ではないと
思います。

松井専門委員：

この知見は、対クレアチニン比だけではなく1日当たりの酒石酸排泄量が示さ
れているという特徴があります。食事内容（特に、どの程度の菜食主義なのか）
が不明なのは確かですが、「地中海域の一般食を食する健康成人」（対照群）の尿
中酒石酸排泄量のデータと、対照群と比べ菜食主義者群では酒石酸排泄が大きく
減少しているデータがあります。この知見を掲載しても悪くはないと思います。

1 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
2 名）、平均年齢37.5歳）、特発性カルシウム結石症（ICaSF）患者（ICaSF
3 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
4 （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
5 取した24時間尿について、尿中の酒石酸濃度（旋光性不明）をイオンクロ
6 マトグラフィー法で測定した試験が実施されている。

7 その結果、各群の24時間尿中の平均酒石酸排泄量及びそのクレアチニン
8 補正值は、表9のとおりとなった。

9
10 表9 24時間尿中の酒石酸排泄量の平均値及びそのクレアチニン補正值

	対照群		ICaSF患者群		菜食主義者群	
	酒石酸排泄量 ($\mu\text{mol}/24$ 時間)	補正值 (μmol 酒石酸 /mmol クレアチ ニン)	酒石酸排泄量 ($\mu\text{mol}/24$ 時間)	補正值 (μmol 酒石酸 /mmol クレア チニン)	酒石酸排泄量 ($\mu\text{mol}/24$ 時間)	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
全例	956	83.9	581	45.0	266	27.4

11
12 なお、酒石酸排泄量の平均値は、ICaSF患者間で男性が女性より有意に多
13 く、男女全例の比較では、菜食主義者群が対照群より有意に少なかった。

14 Petrarulo らは、菜食主義者群は、地中海域の一般食を食する健常成人
15 （対照群）と比較して、尿中酒石酸濃度が有意に低かったことから、尿中へ
16 の酒石酸の排泄量は食事の構成成分に大きく依存していると考察している。
17 また、聞き取り調査の結果によると、ワイン、ぶどう又はぶどう飲料を摂取し
18 た場合には、酒石酸の排泄量は1.0 mmol/24時間を超えている可能性が示さ
19 れた。一方、15%の被験者で尿中の酒石酸濃度が検出限界未満であったこと
20 から、酒石酸の由来は専ら外因性であることが示唆されると考察している。
21 さらに、尿中酒石酸塩はカルシウム結石形成の阻害因子とされているが、食
22 事によって対照群でもICaSF患者群でも尿中酒石酸排泄は大きく異なること
23 から、尿中酒石酸排泄量とICaSFの発症には関連性はないと考えられる。
24 （参照92）

25
26 h. 排泄（ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）（Underhill ら（1931）；
27 JECFA（1977及び2019）で引用）

28 ラット（系統、雌雄不明、7匹）に400 mg/kg 体重、モルモット（雌雄不
29 明、各群2～5匹）に100～800 mg/kg 体重、ウサギ（系統、雌雄、匹数不
30 明）に26.5～265 mg/kg 体重及びイヌ（雌雄、匹数不明）に100～2,000

1 mg/kg 体重の用量でそれぞれ24時間絶食後に酒石酸を 酒石酸カリウムナト
 2 リウム (ロッシェル塩²⁹) (旋光性不明) として強制経口投与し、酒石酸の尿
 3 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
 4 不明) については、24 時間絶食後に 50~300 mg/kg 体重の酒石酸を強制経
 5 口投与した試験も実施されている。

6 その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 10 のとおりとなった。(参照93)

8 表 10 酒石酸の尿中排泄率

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		<10~13>*	83~100
	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	/	/	90~99	/		
	100			21~23			
	200			15~26			
	300			2~3			

9 * < >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。

10 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)

11 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)

12 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)、
 13 下痢症状 (1例)

14 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)

15 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)

17 (5.4) 体内動態のまとめ

事務局より：

L-酒石酸カルシウムに関する記載を追記しました。

29 指定等要請者 (2019) が引用している岩波 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、「四水和物が普通に得られ、ロッシェル塩 (Rochelle salt) という」との説明がある。

伊藤専門参考人：

最終文に「L-酒石酸カルシウムについては、・・・L-酒石酸カリウムと同様の体内動態を経る」とありますが、同様なのはL-酒石酸イオンかと思ひますので、少し言葉を補った方がよいかと思ひました。

たとえば「L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離すると考えられ、解離したL-酒石酸イオンはL-酒石酸カリウムから生じたL-酒石酸イオンと同様の体内動態を経る」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。また、メタ酒石酸に関する記載（ご指摘か所の直前の文章）についても同様に修正しました。

1
2 本ワーキンググループ委員会としては、L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石
3 酸及びL-酒石酸カルシウムがL-酒石酸イオンとして吸収されると考えられ
4 ることから、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
5 及びDL-酒石酸のデータを含む。）とした体内動態に関する知見も併せ、総合
6 的に添加物「L-酒石酸カリウム」、及び添加物「メタ酒石酸」及び「L-酒石
7 酸カルシウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。なお、Downら
8 (1977)は、ラットにおいて、各臓器におけるDL-酒石酸水素ナトリウムと
9 L-酒石酸水素ナトリウムの貯留を比較し、後者の方が腎臓から速やかに消失
10 すると考察している（参照85）。このことを受け、旋光性不明のものやラセミ体
11 の知見を評価する場合は、L-体の方がより体内から消失する可能性があるこ
12 とに留意すべきと考えた。

13 Sabbohら（2007）は、ラットにおいて、酒石酸カリウム（旋光度不明）の経
14 口摂取量の半分程度が尿中に排泄されたと報告している（参照83）。Downら
15 (1977)は、ラットにL-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、
16 腎臓では水溶性分画に多く認められたことから、腎臓においてL-酒石酸水素
17 ナトリウムは相当量が可溶性の遊離酸として存在していると考察している（参
18 照85）。Chasseaud（1977）は、ラットにL-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムを投
19 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れたと
20 報告している（参照86）。Gry and Larsen（1978）は、L-酒石酸をラット、
21 モルモット及びブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なっていたと報告
22 している（参照88）。

23 Chadwickら（1978）は、DL-酒石酸を用いた試験を実施し、ヒトとラット
24 における酒石酸としての吸収率及び尿中未変化体排泄率に差異があることを報
25 告している。また、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが腸において
26 分解されるため、酒石酸として吸収される量は少ないと考察している（参照84）。

1 上記の酒石酸塩類の報告を踏まえ、本ワーキンググループ委員会としては、
2 経口摂取されたL-酒石酸カリウムについて、その多くは腸内細菌によって分
3 解されるものの、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
4 に排泄されるものと考えた。L-酒石酸塩の体内動態については、動物間の種
5 差が示唆されていること、また、吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えら
6 れることから、評価にあたっては、種差に留意すべきと考えた。メタ酒石酸に
7 ついては、メタ酒石酸自身を被験物質とした知見は認められなかったが、ぶど
8 う酒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CESの
9 作用により、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ため、
10 L-酒石酸カリウムから生じたL-酒石酸イオンと同様の体内動態を経るとの
11 考察が可能と考えた。L-酒石酸カルシウムについては、L-酒石酸カルシウ
12 ム自身を被験物質とした知見は認められなかったが、溶解度は低いものの、溶
13 解したL-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中及び胃内でL-酒石酸イオン及び
14 カルシウムイオンに解離すると考えられるため、解離したL-酒石酸イオンは
15 L-酒石酸カリウムから生じたL-酒石酸イオンと同様の体内動態を経るとの
16 考察が可能と考えた。

17
18
19

2. 毒性

事務局より：

毒性の個別知見については、第1版から内容の変更はありません。「(3) L-酒石酸カルシウム」の項目への移動等を行ったのみです。

(1) L-酒石酸カリウム

① 遺伝毒性

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11のとおりである。

表 11 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	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>) TA1535、TA1537、 TA1538)	1.25、2.5 及び 5%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Tobacco Documents Library (1996) 注) (参照 98)

注) *Saccharomyces cerevisiae* についての記載もなされているが、試験の種類の記事がなく詳細は不明。

② 急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性

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、発がん性及び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12のとおりである。

表 12 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	参照文献
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) ; JECFA (2019) で引用 (参照)

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、表 13 のとおり投与群を設定して、メタ酒石酸を 18 週間飲水摂取させる試験（試験 1）及び Wistar ラット（雌雄、各群 5 匹）に、表 14 のとおり投与群を設定して、メタ酒石酸を 2 及び 6 週間飲水摂取させる試験（試験 2）が、それぞれ実施されている。

表 13 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 14 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 においては、0.5%以上の投与群で平均摂食量の減少、雌において尿量の減少及び 0.1%以上の投与群で平均飲水量の減少が認められた。また、3%の投与群では、腎臓の相対重量の増加、尿量の減少及び尿比重の増加並びに雄において体重の減少及び脳・心臓・脾臓・胃・盲腸・精巣の相対重量の増加が認められた。

試験 2 においては、0.5%以上の投与群で、雄において脳相対重量の増加（2 週間投与）が、雌において盲腸の相対重量の増加（6 週間投与）が認められた。また、3%の投与群では、盲腸の相対重量の増加（6 週間投与）、尿量の減少及び尿比重の増加（6 週間投与）が、雌において腎臓の相対重量の増加（6 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。

- ・メタ酒石酸を含む水は酸性溶液であり、3%の濃度ではラットの胃に刺激性があることから、ラットが忌避する³⁰ようになり、その結果、用量依存

³⁰ Ingram ら（1982）の報告では probably rendered metatartaric acid solutions unpalatable と表記されている。

1 的に飲水量が減少したと説明することができる。

2 ・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
3 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。

4 ・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
5 る。

6 以上の結果から、Ingram らは、メタ酒石酸の no-untoward-effect level³¹
7 は、飲水濃度で 0.1%であると記載している。(参照95)

8 JECFA (2017、2019) は、本試験における用量依存的かつ有意な飲水量
9 の減少と摂餌量の減少、観察された体重の減少、尿量の減少及び尿比重の
10 増加のような所見について、メタ酒石酸を含む水の忌避に直接起因している
11 ³²と考へ、本試験をメタ酒石酸の安全性評価に使用することは適切ではない
12 と考察している。(参照 13、14))

13 本ワーキンググループ委員会としては、液性が酸性であることによる忌避
14 に起因した飲水量の減少と、それに伴うものと考えられる各所見が認められ
15 たことから、本試験からメタ酒石酸の NOAEL を評価することはできないと
16 判断した。

17 18 ④ 発がん性及び生殖発生毒性

19 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
20 出されていない。

21 22 ⑤ ヒトにおける知見

23 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。

24 25 (3) L-酒石酸カルシウム

26 ① 遺伝毒性

27 L-酒石酸カルシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する知見は提出され
28 ていない。

29 30 ② 急性毒性

31 L-酒石酸カルシウムを被験物質とした急性毒性に関する知見は提出され
32 ていない。

33 旋光性が不明な酒石酸カリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成
34 績は、表 15 のとおりである。

35
³¹ Ingram ら (1982) の報告ではこのように表記されている。

³² JECFA (2017 及び 2019) では directly attributable to the unpalatability of metatartaric acid in drinking water と表記されている。

1 表 15 L-酒石酸カルシウム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)	参照文献
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000 注	ECHA (2011) (参照96)

2 注) 毒性所見は認められなかった

3
4 ③ 反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性

5 L-酒石酸カルシウムを被験物質とした反復投与毒性、発がん性及び生殖
6 発生毒性に関する知見は提出されていない。

7
8 ④ ヒトにおける知見

9 L-酒石酸カルシ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
10 ない。

11
12 (4-3) 酒石酸・酒石酸塩

13 ① 遺伝毒性

14 a. 酒石酸・酒石酸塩

15 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 16 及び表
16 17 のとおりである。

17
18 表 16 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) ; JECFA (2019) で引用 (参照97)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)	L-酒石 酸	最高用量 1 mg/plate	陰性 (代 謝活性化 系の有無 にかかわ らず)	Tobacco Documents Library (1996) (参照98)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538、 <i>Esherichia</i> <i>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99)

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
		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 5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 97)
	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代培養肝細胞	L-酒石酸	25~1,000 µg/mL	陰性	Tobacco Documents Library (1996) 注 2) (参照 98)
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	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-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 (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 97)
		ヒト胚性肺細胞 (WI-38)	L-酒石酸	最高用量 100 µg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library (1996) (参照 98)
		チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	L-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) ; JECFA (2019) で引用 (参照 97)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 4~6 匹、大腿骨髄)	L-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 (1988) ; JECFA (2019) で引用 (参照 100)
				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-と同義であるため、本評価書では L-に統一した。以下同じ。

2 注 2) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。

3

1 表 17 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
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスタ一肺線維芽細胞 (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101)

2
3 b. 参考資料

4 以下の知見については、酒石酸又は酒石酸塩そのものの遺伝毒性を評価す
5 る目的で実施されたものではないため、参考資料として記載する。
6

7 表 18 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 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸 (旋光性不明) 550°C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102)
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アンモニウム (旋光性不明) 550°C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 ^{注)} (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 102)

8 注) Yoshida and Okamoto (1982) によると、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
9 解産物を被験物質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 *S.typhimurium*
10 TA100 株を用いた結果は陰性であったが、*S.typhimurium* TA98 株を用いた結果については、酒石酸アン
11 モニウムを含むアンモニウム塩のほとんどが、約 2.5 mg/plate で陽性となったと報告されている。Yoshida
12 and Okamoto (1982) はタンパク質、アミノ酸及び糖の熱分解物並びにアンモニウム塩との反応生成物を
13 評価する目的で、550°Cの熱を加えた上で試験が実施されていること、酒石酸ではなくアンモニウムの熱
14 分解産物が被験物質であったと考えられること、同じ試験条件において被験物質を酒石酸とした場合には
15 陰性だったこと及び他の報告 (非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
16 む。) において酒石酸・酒石酸塩で陰性であったことも踏まえると、本報告の結果は、酒石酸そのものの遺
17 伝毒性を示唆したものではないと考えられる。
18

1 c. 遺伝毒性のまとめ

2 Ishidate ら (1984) は、L-酒石酸ナトリウムを被験物質として実施され
3 た染色体異常試験において、最高用量の 15 mg/mL で陽性となったことにつ
4 いて、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
5 せよ試験結果に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
6 と考察し、*in vitro* 試験系で陽性の場合、*in vivo* 試験系による評価を実施する
7 ことが適切と結論付けている。(参照 97)

8 Hayashi らは、Ishidate ら (1984) の報告を受け、L-酒石酸ナトリウム
9 を被験物質とした複数の用量で小核試験を実施した結果、全ての用量で陰性
10 であったことを報告している (1988) (参照 100)。

11 JECFA (2019) は、Ishidate ら (1982) の報告及び Hayashi ら (1988)
12 の報告を引用し、染色体異常試験 (*in vitro*) において、L-酒石酸ナトリ
13 ウムが最高用量 (15 mg/mL) で陽性を示したことについて、細胞障害性の
14 可能性を考慮せずに陽性としたことから、同試験の結果には細胞障害性の影
15 響が含まれていた可能性に言及し、最高用量で陽性と判断したことに疑問が
16 あると結論付けている。また、同被験物質を用いた復帰突然変異試験では陰
17 性であったこと、マウス *in vivo* 小核試験でも単回腹腔内投与で 3,600 mg/kg
18 体重まで陰性であったこと及び L-酒石酸 1 mg/mL において染色体異常試
19 験 (*in vitro*) (Ishidate ら (1984)) でも陰性であったことにも言及してい
20 る。JECFA (2019) は、これらの結果も踏まえ、酒石酸塩類としてのグル
21 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 14)。

22 本ワーキンググループ委員会としては、Ishidate ら (1984) の報告の染色
23 体異常試験の最高用量で陽性結果が認められているものの、この濃度におけ
24 る細胞障害性の有無の確認がされていないこと、Hayashi ら (1988) の報告
25 の小核試験で全ての濃度で陰性となっていること及びその他の復帰突然変異
26 試験・染色体異常試験等でも陰性となっていることから、総合的に考え、評
27 価対象となった L-酒石酸・酒石酸塩の遺伝毒性は陰性であると判断し、生
28 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。

29 ② 急性毒性

30 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
31 ていない。

32 a. 酒石酸・酒石酸塩 (旋光性不明)

33
34 旋光性が不明な酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした急性毒性に関する試験
35 成績は、表 19 のとおりである。
36
37

1 表 19 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)	参照文献
ラット (系統不明、雄)	酒石酸 (旋光性不明)	>5,000	ECHA (1975) (参照103)
ラット (SD、雌)	酒石酸 (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2010) (参照104)
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2011) (参照59) <u>[→ (3) ②へ移動]</u>

2
3 b. 参考資料

4 以下の知見については、LD₅₀ 値以外の知見となることから、参考資料として記載する。
5
6

7 表 20 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	参照文献
マウス (系統不明、雌雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	19 mM/kg (LD ₁₀) ^{注1)}	Locke ら (1942) ; JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照105)
ウサギ (ニュージーランド ホワイト種、雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	23 mM/kg (48 時間以内に 7 匹のうち 43%が死に至る量) ^{注2)}	Locke ら (1942) ; JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照105)
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL-酒石酸 ^{注3)}	5,000 mg/kg 体重 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950) ; JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照106)

8 注1) 原著では、LD₁₀のみが記載されており、LD₅₀は記載されていない。

9 JECFA (1974,1977 及び 2019) では、LD₁₀について、4,360 mg/kg bw と記載されている (参照107、108、
10 14)。なお、原著では酒石酸ナトリウムの分子量 230、投与量 19 mM/kg と記載されており、これらを掛け
11 合わせると、4,370 mg/kg となる。

12 注2) JECFA (1974,1977 及び 2019) では、5,290 mg/kg bw を経口投与すると、7 匹中 3 匹が死に至ったと
13 記載されている (参照 107、108、14)。

14 注3) 原著では、*d*- 及び *dl*-酒石酸と記載されている。
15

16 ③ 反復投与毒性

17 ~~a.~~ 2 年間反復投与・発がん性併合試験 (ラット) (Hunter ら (1977) ;

1 JECFA (1977³³、1978³³、2017 及び 2019) にて引用)
 2 CFY ラット (雌雄、各群 35 匹) に L-酒石酸水素ナトリウムを表 21 の
 3 とおり投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。(基
 4 礎飼料：不明)

6 表 21 投与群の設定 (Hunter ら (1977) より)

L-酒石酸水 素ナトリウム	用量 (混餌濃度 (ppm))	0 (対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
	摂取量 (g/kg 体重/ 日) 注)	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
L-酒石酸 (換算)	用量 (ppm)	0、20,000、33,000、47,000、60,000
	摂取量 (g/kg 体重/ 日) 注)	雄：0、0.71、1.22、1.84、2.46 雌：0、0.93、1.60、2.36、3.20

7 注) 摂餌量から換算した対象被験物質の摂取量

8
 9 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 以上の投
 10 与群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
 11 増加 (雌雄) 並びに心臓及び腎臓の相対重量の有意な増加 (雌のみ) であっ
 12 た。

13 Hunter らは、各投与群において投与期間中に実施された尿検査、血液学
 14 的検査及び血液生化学的検査の各所見並びに投与終了後に実施された肉眼所
 15 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
 16 れる証拠は認められなかったと結論づけている。

17 Hunter らは、42,240ppm 以上の各投与群 (42,240、60,160 及び
 18 76,800ppm) では対照群に比べ摂餌量の低下傾向が認められたが、3 群の間
 19 には差がないことに言及している。また、42,240ppm 以上の投与群で生じた
 20 体重増加の減少については、病理組織学的変化がなかったことも踏まえ、高
 21 用量の L-酒石酸水素ナトリウムの摂取により栄養バランスが損なわれた結
 22 果であると考察している。(参照109)

23 JECFA (1977 及び 1978) は、Hunter ら (1977) の報告と同様の記載内
 24 容となる [ハンチントンリサーチセンター-Huntingdon Research Centre](#)
 25 (HRC) の報告書 (未公開資料) を引用し、体重増加の減少を含め、最高用
 26 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
 27 ADI は 0-30 mg/kg/日であることを再確認している (参照 107、110)。

28 その後、JECFA (2017 及び 2019) は、Hunter ら (1977) の報告につい
 29 て、1977 年評価時は非公表であった、L-酒石酸塩の ADI を支持する 2 年

³³ JECFA (1977) では、Hunter ら (1977) の報告としては引用されておらず、HRC の非公表の報告書とし
 て引用して評価している。

1 間ラット反復投与試験であるとの説明とともに引用し、メタ酒石酸の評価を
 2 行っている。この評価に当たり、JECFA は、本試験における最高用量を
 3 NOAEL³⁴と結論付け、L-酒石酸並びにそのナトリウム塩、ナトリウムカ
 4 リウム塩及びカリウム塩に対してL-酒石酸として設定したグループ ADI
 5 (0-30 mg/kg 体重/日) を変更しないとしている (参照 13、14)。

6 本ワーキンググループ委員会としては、飼料添加濃度 5%を超える投与量
 7 を最高用量として本試験が実施されていること、栄養学的見地に配慮し、通
 8 常、当該投与量を超える投与量で実施する必要はない一方で、毒性学的には
 9 試験条件を満たしており、評価は可能と考えられること並びに最高用量にお
 10 いても尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査の各所見並びに病理組織
 11 学的検査で所見が認められず、最高投与量に至るまで被験物質に起因した影
 12 響は認められなかったとの考察が可能なことから、本試験における NOAEL
 13 を、最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日と判断した。また、本ワーキング
 14 グループ委員会としては、Hunter ら (1977) の投与用量の換算値から、投
 15 与されたL-酒石酸水素ナトリウムは一水和物と考えることが適当と判断し、
 16 NOAEL をL-酒石酸として 2,440 mg/kg 体重/日³⁵と判断した。

④ 発がん性

19 a-2 年間反復投与・発がん性併合試験 (ラット) (Hunter ら (1977) ;
 20 JECFA (1977³⁶、1978³⁶、2017 及び 2019 にて引用) (再掲③)

21 CFY ラット (雌雄、各群 35 匹) にL-酒石酸水素ナトリウムを表 21 の
 22 とおり投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。(基礎
 23 飼料：不明)

25 表 21 (再掲) 投与群の設定 (Hunter ら (1977) より)

L-酒石酸水 素ナトリウム	用量 (混餌濃度 (ppm))	0 (対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
	摂取量 (g/kg 体重/ 日) 注)	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
L-酒石酸	用量 (ppm)	0、20,000、33,000、47,000、60,000
	摂取量 (g/kg 体重/	雄：0、0.71、1.22、1.84、2.46

³⁴ L-酒石酸水素ナトリウム投与量のL-酒石酸量への換算にあたり、Hunter ら (1977) は酒石酸水素ナト
 リウムではなく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、JECFA は NOAEL をL-酒石
 酸として 2,680 mg/kg 体重/日としている。

³⁵ L-酒石酸水素ナトリウム 3,100 mg/kg 体重/日をL-酒石酸としての値に換算した結果について、Hunter
 ら (1977) は 2.46 g/kg 体重/日、JECFA (2019) は 2,680 mg/kg 体重/日、EFSA (2020) は 2,440 mg/kg
 体重/日としている。本ワーキンググループ委員会としては、L-酒石酸水素ナトリウム一水和物の分子量
 190.08 (第9版食品添加物公定書 D 成分規格・保存基準各条及び付録「原子量表」より算出) 及びL-酒石
 酸の分子量 150.09 (第9版食品添加物公定書) から、有効数字 3 桁として切り捨てにより算出した。

³⁶ JECFA (1977) では、Hunter ら (1977) の報告としては引用されておらず、HRC の非公表の報告書とし
 て引用して評価している。

(換算) ³⁷	日) ^{注)}	雌：0、0.93、1.60、2.36、3.20
--------------------	------------------	-------------------------

注) 摂餌量から換算した対象被験物質の摂取量

その結果、各投与群において発生した腫瘍は CFY ラットで自然発生する腫瘍と同等であった。(参照 109)

JECFA (1977 及び 1978) は、Hunter ら (1977) の報告と同様の記載内容となる HRC の報告書 (未公開資料) を引用し、発がん性の根拠を認めなかったとしている (参照 110)

本ワーキンググループ委員会としては、Hunter らの見解を妥当と考え、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。

⑤ 生殖発生毒性

a. 発生毒性試験 (マウス) (レビュー) (ECHA)

ECHA は、経済協力開発機構 (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、以下のとおり引用している。(参照 111)

妊娠 CD-1 マウス (各群 20~23 匹) に、L-酒石酸を表 22 のとおり投与群を設定して、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 22 投与群の設定

L-酒石酸	用量 (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する母体毒性及び胎児毒性/催奇形性を有し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 111)

当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) は、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を報

³⁷ II. 2. (3) ③a. に記載のとおり、本ワーキンググループ委員会としては、最高用量は 2,440 mg/kg 体重/日と判断した。

1 告している（参照 108）。JECFA（2019）は、この結果を受け、酒石酸は胎
2 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は認めら
3 れなかったと考察している。NOAEL は評価していない（参照 14）。

4 本ワーキンググループ委員会としては、原著が確認できず、本試験の用量
5 設定の根拠を含め詳細を確認できないこと及び JECFA（1977 及び 2019）
6 が NOAEL を評価していないことも考慮し、NOAEL を判断できないと考え
7 た。一方、最高用量においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性
8 がなかったことに留意すべきであると考えた。

10 b. 発生毒性試験（ラット）（レビュー）（ECHA）

11 ECHA は、OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）と同様の試
12 験法により実施された研究データ（著者・タイトル不明（1973））について、
13 以下のとおり引用している。なお、本試験の位置づけは、GLP 適合試験では
14 ないものの、FDA による評価を受けたこと及び GRAS 物質としての酒石酸
15 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。

16 妊娠 Wistar ラット（各群 19～24 匹）に L-酒石酸を表 23 のとおり投与
17 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
18 王切開する試験が実施されている。

19
20 表 23 投与群の設定

L-酒石酸	用量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、1.81、8.41、39.1、181.0
-------	-----------------	------------------------------

21 注) このほか、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。

22
23 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
24 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
25 と比較して差は認められなかった。

26 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
27 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
28 れなかったこと並びに胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群
29 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
30 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
31 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
32 有さないものと結論付けている。（参照112）

33 当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）は、FDRL が 1973 年
34 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
35 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響並びに母動物及び胎児の生存に対
36 する影響は認められなかったことを報告している（参照 108）。JECFA

1 (2019) 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
2 ても試験の最高用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。
3 NOAEL は評価していない (参照 14)。

4 本ワーキンググループ委員会としては、原著が確認できず、本試験の用量
5 設定の根拠を含め詳細を確認できないこと及び JECFA (1977 及び 2019) が
6 NOAEL を評価していないことも考慮し、NOAEL を判断できないと考えた。
7 一方、最高用量においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性がな
8 かったことに留意すべきであると考えた。

9 10 c. 参考資料

11 以下の知見について、混合物を被験物質として用いて実施している試験で
12 あることから、参考資料として記載する。

13 14 発生毒性試験 (ラット) (Petersen and Daston (1989))

15 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
16 ウム混合塩³⁸を表 24 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで飲
17 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
18 基礎飼料として Purina Rodent Chow No.5002 を与えた)

19
20 表 24 投与群の設定

酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩 (酒石酸モノコハク酸ナトリウム 及び酒石酸ジコハク酸ナトリウム 量として)	用量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、250、500、1,000
--	-----------------	-----------------------

21
22 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
23 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
24 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
25 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
26 に起因する影響とは考えないと考察している。

27 Petersen and Daston は、最高用量の投与群において、被験物質に起因す
28 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
29 NOEL は、少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日 (酒石酸モノコハク酸ナトリウ
30 ム及び酒石酸ジコハク酸ナトリウム量として) になると結論付けている。
31 (参照113)

³⁸ 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%

1
2 ⑥ ヒトにおける知見（疫学研究）

3 a. 介入研究（Chadwick ら（1978）；JECFA（2019）にて引用）（再掲 1.
4 （4.3）④b①）

5 健常成人（性別不明、2名（被験者 A 及び被験者 B））に、L-酒石酸ナト
6 リウム（1.5 mmol/kg 体重/日）を 3 回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前、
7 投与中及び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
8 いる。なお、被験者 A には 2 日間、被験者 B には 4 日間、それぞれ L-酒石
9 酸ナトリウムの投与を行っている。

10 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
11 たが、摂取期間 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
12 加した。摂取期間 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
13 量の合計は 390 mmol（酒石酸摂取量の 76.6%に相当）となった。タンパク
14 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 115
15 mL/min、摂取後は 120 mL/min であった。初日には緩下作用が認められた
16 が、2 日目には消失した。

17 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
18 イオン排泄量の平均は 63 mmol/日であった。摂取期間及び摂取後 4 日間で
19 減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 771 mmol（摂取量の 92.3%に相当）
20 となり、pH は約 8 まで増加した。タンパク尿は観察されず、クレアチニン
21 クリアランスは、酒石酸塩摂取前は 108 mL/min、摂取後は 104 mL/min で
22 あった。

23 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
24 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
25 考察している（参照 84）

26 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
27 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
28 いる。（参照 14）

29
30 b. 介入研究（Gold and Zahm（1943）；JECFA（1974 及び 2019）で引用）

31 酒石酸ナトリウム（旋光性不明）について、酒石酸ナトリウムを 10 g/回
32 で処方されている患者 43 名（性別不明）を対象にして、介入研究が実施さ
33 れている。

34 その結果、酒石酸ナトリウム処置群における 379 回の服用（1 人平均 8.81
35 回）に対して、服用後 24 時間以内の排便が 308 回（81.3%）認められたと
36 報告している。

37 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 379 回の服用

1 に対して、望ましくない影響として、吐き気又は嘔吐 6 回 (1.6%)、痙攣 8
2 回 (2.1%) が報告されている。(参照114)

3 4 c. 症例報告 (レビュー) (ECHA)

5 ECHA は、Gonnio (1910) について、以下のとおり引用している。

6 50~60 g の酒石酸 (旋光性不明) を摂取した成人 2 名 (性別不明) の死亡
7 症例の報告が行われている。

8 摂取後に認められた症状は、喉並びに胃の激しい熱感、嘔吐、下痢及び腎
9 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
10 た。(参照115)

11 12 d. 症例報告 (Robertson and Lönnell (1968) ;JECFA (1977 及び 2019) で 13 引用)

14 胃潰瘍の治療が 12 年前に終了している 51 歳の男性 (菓子職人) が、酒石
15 酸 (旋光性不明) を約 50%含有する水溶液 (酒石酸として約 30 g と表記さ
16 れており詳細不明) を誤飲し、摂取後 24 時間、下痢及び両側の腰椎痛の症
17 状がありながらも 24 時間放置して徐々に症状が悪化し、来院時には乏尿性
18 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
19 が行われている。

20 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、
21 アシドーシス及び 7.2 mEq/L の高カリウム血症が認められ、血清クレアチニ
22 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。

23 死亡 48 時間後に実施された剖検の所見では、主な病変は腎臓において認
24 められた。

25 病理組織学的検査の所見では、腎病変は主に皮質に局在し、フィブリノイ
26 ド壊死を示す梗塞性変化、腎内小動脈内の血栓及び尿細管の変性が認めら
27 れた。(参照116)

28 JECFA (1977 及び 2019) は、本報告について、30 g の酒石酸を摂取した
29 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 108、
30 14)。

31 32 e. 参考資料

33 以下の知見については、被験物質の組成やばく露経路の詳細が明確でない
34 ことから、参考資料として記載する。

35 36 コホート研究 (レビュー) (ECHA)

37 ECHA は、Moscatto ら (1983) について、以下のとおり引用している。

1 酒石酸製造工場（旋光性不明）において、酒石酸に職業上ばく露している
2 勤務者（酒石酸ばく露群、性別不明）44名³⁹及びばく露していない勤務者
3 （対照群、性別不明）30名を対象にして、各種症状について調べるコホート
4 研究が実施されている。

5 その結果、表 25 に示す症状が認められている。

7 表 25 酒石酸製造工場における勤務者で認められた症状

試験群	鼻咽頭	皮膚	眼	消化管	歯
酒石酸ばく露群	20名 44.5%	34名 77.3%	23名 52.3%	21名 47.7%	27名 61.4%
対照群	2名 6.7%	6名 20.0%	8名 26.7%	13名 43.3%	11名 36.7%

8
9 鼻咽頭及び皮膚の症状について、酒石酸ばく露群では対象群と比較して有
10 意に増加していた。

11 また、ばく露群において高い頻度で発症した症状は、鼻咽頭の症状（鼻閉
12 塞、かゆみ、くしゃみ、嗅覚障害、鼻血、喉の痛み、発声障害）及び皮膚症
13 状であった。

14 Moscato（1983）は、皮膚での刺激による異常の大部分が手で発症してお
15 り、粉状酒石酸に接触したことに起因しているとし、歯、胃及び気管支にお
16 いては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかったと報告している。

17 （参照117）

18 f. ヒトにおける知見のまとめ

19 入手したヒトに係る知見からは、酒石酸 30 g 以上の一回摂取で死亡例が認
20 められ、10 g 程度の一回摂取で吐き気、嘔吐及び痙攣が認められた。しかし、
21 これらの事例では、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸が添加物として適切
22 に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量であるため、本ワーキンググル
23 ープ委員会としては、ヒトの知見に基づく NOAEL を得ることはできないと
24 判断した。

25
26 瀧本専門委員：
このまとめで結構です。

27 (5.4) 毒性のまとめ

28 本ワーキンググループ委員会としては、L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石
29

³⁹ ECHA によると 74 名だが、Moscato ら(1983) の報告では 44 名と記載されている。

1 酸及びL-酒石酸カルシウムがL-酒石酸イオンとして吸収されると考えられ
2 ることから、酒石酸及び酒石酸塩（一部、旋光性不明のもの、DL-酒石酸のデ
3 ータを含む。）を被験物質とした試験成績全般を用いて、グループとして総合的
4 に添加物「L-酒石酸カリウム」、及び添加物「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸
5 カルシウム」の評価を行うことは可能であると判断した。

6 遺伝毒性について、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を用いた遺伝毒性試
7 験が行われており、いずれも陰性の結果であった。また、酒石酸及び酒石酸塩
8 でも復帰突然変異試験、染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験等が行われており、
9 総合的に陰性と考えられる結果であった。よって、L-酒石酸カルシウムを用
10 いた遺伝毒性試験は提出されていないものの、本ワーキンググループ委員会と
11 しては、添加物「L-酒石酸カリウム」、及び添加物「メタ酒石酸」及び「L-
12 酒石酸カルシウム」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断
13 した。

事務局より：遺伝毒性について

L-酒石酸カルシウムを用いた遺伝毒性試験は提出されていませんが、酒石酸
及び酒石酸塩類の試験結果を踏まえ、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はな
いと判断できるでしょうか。L-酒石酸カルシウムの遺伝毒性について追記しま
したので、ご確認ください。

杉山専門委員：

現状のデータからは、特段問題はないと考えます。（L-酒石酸カルシウムにつ
いてもL-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸と同様にL-酒石酸イオンとして吸収
されることから、これを同グループに加えて総合的に評価を行う方針に異論
はございません。）

戸塚専門委員：

上記の杉山先生のご意見に異論ございません。

15
16 L-酒石酸塩の2年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について評価
17 した結果、Hunterら（1977）の報告では、ラットに最高用量（2,440 mg/kg 体
18 重/日（L-酒石酸として））の投与量で投与しても毒性及び発がん性は認められ
19 なかった（参照109）。

事務局より：反復投与毒性等について

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価（2000）以降の新たな知見は提出さ

れておらず、既存の記載を変更しておりません。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

L-酒石酸を被験物質とした発生毒性試験（マウス及びラット）の試験成績を評価した結果、毒性は認められなかった（参照 111、112）。

入手したヒトにおける知見からは NOAEL を得ることはできないと判断した。本ワーキンググループ委員会としては、Hunter ら（1977）の報告による 2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について、最高用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考えられることから、NOAEL は本試験の最高用量である 2,440 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）と評価した。

1 **IV-10. 我が国及び国際機関等における評価**

2 **-(1)- 我が国における評価**

3

松井専門委員：

「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が、」との記述があります。「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の食品健康影響評価は終了しています。

今回第2版として、「L-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」、「L-酒石酸カルシウム」をまとめて評価するというので、「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の添加物評価書は削除となるため、事実とは異なる気がしますが、このような表現になったのですか？

なお、添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」では、「食品安全委員会においては、添加物「炭酸カルシウム」の評価を行い、2016年9月、食品健康影響評価を取りまとめ、…」と第1版に言及しています。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正しました。第2版が作成された過去の評価書を確認したところ、「我が国における評価」を更新して第1版に言及していましたので、本品目でもそのように修正しました。

4

5 食品安全委員会においては、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」
6 の評価を行い、2020年8月、食品健康影響評価を取りまとめ、その結果、「L-
7 酒石酸カリウム及びメタ酒石酸のグループの許容一日摂取量をL-酒石酸として
8 24 mg/kg 体重/日と設定する」としている。はなされていないが、添加物「L-
9 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
10 会は、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）において、以下のように評価して
11 いる。（参照 76）

12 「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
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウムは安
21 全性に懸念がないと判断した。」

1 また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫
2 酸アルミニウムカリウム」（2017）において、以下のように評価している。（参
3 照 77）

4 「硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書
5 （2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態及び毒性に係る知
6 見が検討されており、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
7 れていない。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
8 体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。」

9 添加物「L-酒石酸カルシウム」の構成イオンであるカルシウムイオンについ
10 ては、食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」（2020）
11 において、以下のように評価している。（参照）【78】

12 「本委員会としては、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討することが
13 適当と考えた。その結果、Gordon ら（2005）の症例は妊婦の報告ではあるが病
14 歴はなく、食事以外に約 3,000 mg/人/日のカルシウムを1か月間摂取した結果ミ
15 ルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根
16 拠とすることが適当と判断した。

17 また、本委員会は、上西ら（2003）及び Bailey ら（2008）の知見のとおり、
18 妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリ
19 スクが高まるとされており、また、この Gordon ら（2005）の報告は食事由来の
20 カルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団に
21 おける LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日と
22 した。

23 さらに、添加物「炭酸カルシウム」（規格：L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシ
24 ウム複塩含有炭酸カルシウムの追加）について、主成分である炭酸カルシウムは、
25 2016 年の食品安全委員会による食品健康影響評価に用いられた知見以外に安全性
26 に係る新たな知見として提出された資料についても、当該食品健康影響評価の評
27 価結果に影響がないと判断した。

28 以上のことから、本委員会としては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取
29 量の上限值として、UF 1.5 を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適
30 当と判断した。」

31 32 ~~(2).~~ 国際機関等における評価

33 ~~(1)~~ ④ JECFA における評価

34 ① ~~a.~~ L-酒石酸カリウム及びL-酒石酸カルシウム

35 1973 年、第 17 回会合において、JECFA は、L-酒石酸並びにL-酒石酸
36 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評価を行ってい
37 る。ラ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

1 及び酒石酸塩は古くから医薬分野で利用されてきたとされ、評価は、実験デ
2 ータ、酒石酸（塩）は代謝的不活性であること及び食品に通常含まれる成分
3 である事実に基づき行われた。その結果、ヒトに対する ADI を 0-30 mg/kg
4 体重/日（L-酒石酸として）と設定した。（参照118、107）

5 1977年、第21回会合において、JECFAは、上記で議論された結果に更に
6 データを追加した報告書を公表し、また、ラットにL-酒石酸水素ナトリウ
7 ムを投与した試験結果⁴⁰を引用し、NOELは最高用量である3,000 mg/kg 体
8 重/日（L-酒石酸として）とした上で、酒石酸塩のヒトに対するADIが0-30
9 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）であることを再確認している。（参照
10 108、110）

11 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で、
12 1977年の第21回会合以降に公表されたL-酒石酸及びその塩類に関する試
13 験成績を踏まえた再評価を行っている。その結果、NOAELは最高用量であ
14 る2,680 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）³⁴とした上で、L-酒石酸並び
15 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
16 に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
17 13、14）

18 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
19 以下のとおり。

20 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
21 毒性評価を行っている。その結果、L-酒石酸水素ナトリウムのADIを0-30
22 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
23 照110）

24 1983年、第27回会合において、JECFAは、L-酒石酸並びにL-酒石酸
25 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に、L-
26 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
27 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
28 る。（参照119）

30 ② ~~h~~—メタ酒石酸

31 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
32 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-
33 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
34 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。当該評価におい
35 ては、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て酒

⁴⁰ 1977年のJECFAにおける評価時は非公表であったが、JECFA（2017）ではHunterら（1977）の報告として公表された旨の記載がある。

1 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
2 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
3 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
4 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
5 (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
6 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
7 しくなると仮定し、成人のワイン消費者の摂取量の95パーセンタイル値(1.3
8 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)) を安全性評価に用いている。その結果、
9 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
10 4%であったとし、メタ酒石酸を最大使用量の100 mg/L 含むワインを毎日摂
11 取しても安全性上の懸念はないとしている。(参照13、14)

12 13 (2) ②—米国における評価

14 指定等要請者(2019及び2021)から、米国における添加物「L-酒石酸カリ
15 ウム」、及び「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸カルシウム」に関する資料は提
16 出されていない。

17 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
18 下のとおり。

19 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
20 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~~
21 ~~局(FDA)~~と契約を結んだ ~~FASEB (Federation of American Societies for~~
22 ~~Experimental Biology~~; 米国実験生物学会連合会 (FASEB) ライフサイエンス
23 リサーチオフィスの専門家が評価を行い、意見として取りまとめ FDA に提出し
24 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
25 ているが、これらは大用量を非経口投与により投与した場合に限られているこ
26 と、ウサギにL-酒石酸ナトリウム 2.3 g/kg 体重/日 を150日間混餌投与した
27 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/
28 日の用量で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
29 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
30 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
31 ムナトリウム、L-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸については、現状の使用
32 量又は適正量で使用される限り、ヒトの危害要因となり得るとする明確な論拠
33 はないとしている。(参照120)

34 35 (3) ③—欧州における評価

36 1990年、欧州食品科学委員会(SCF)は、第25回会合において、L-酒石
37 酸並びにL-酒石酸のカリウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムナトリ

1 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
2 行った。その結果、JECFA の設定したグループ ADI (0-30 mg/kg 体重 (L-
3 酒石酸として)) を是認した。(参照 3、121、122)

4 2020 年、欧州食品安全機関 (EFSA) の食品添加物及び香料に関する科学パ
5 ネル (FAF パネル) は、L-酒石酸並びに L-酒石酸のカリウム、ナトリウム、
6 カリウムナトリウム及びカルシウム塩の再評価結果を公表した。再評価の結果、
7 ラットに L-酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果 (Hunter ら (1977))
8 を引用し、NOAEL は最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として
9 おおよそ 2,440 mg/kg 体重/日) とした。また、酒石酸の体内動態において、ヒ
10 トの吸収率がラットに比べて小さいことも考慮すると、不確実係数としては、
11 通常用いている 100 ではなく 10 とすることが適切と評価し、ADI を 240 mg/kg
12 体重/日と設定した。(参照123)

13 メタ酒石酸については、SCF の第 25 回会合 (1990 年) において、入手され
14 たデータからは ADI を設定することはできない⁴¹ものの、ワインに対して 100
15 mg/L まで使用する場合、健康上の問題は生じないと結論付けている。(参照 5、
16 122)

17 2020 年、FAF パネルは、メタ酒石酸の再評価結果を公表した。再評価の結果、
18 メタ酒石酸は消化管上皮内層及び肝臓の CES により完全に加水分解されると考
19 えられ、したがって、L-酒石酸として設定された L-酒石酸塩のグループ
20 ADI (240 mg/kg 体重/日) に含めることが妥当であるとした。(参照124)

⁴¹ 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。

V. 食品健康影響評価

事務局より：

現時点での I ～IVに基づき、本項目の記載を更新・作成しました。

指定等要請者は、ぶどう酒中における評価対象品目について次のように説明している。

・ L-酒石酸カリウムは、L-酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離し、L-酒石酸水素カリウムを生成し大部分は沈降する。

・ メタ酒石酸は、経時的に加水分解し、L-酒石酸イオンを生成する。

・ L-酒石酸カルシウムは、L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離し、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進し、沈殿したL-酒石酸カルシウムは全ており引きやろ過により除去される。

本ワーキンググループは、上記を踏まえつつ、L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウムは、生体内ではL-酒石酸イオン、カリウムイオン及びカルシウムイオンとして吸収されることが考えられることから、評価対象品目につき、L-酒石酸、カリウムイオン及びカルシウムイオンについて食品健康影響評価を行うこととした。

まず、使用対象食品であるぶどう酒の摂取量については、飲酒習慣のある者から算出した 46.5 mL/人/日と推計した。添加物「L-酒石酸カリウム」の摂取量については、最大 3.5 g/L (酒石酸として) の除酸を行った場合に必要な量を 3.5 g/L (L-酒石酸として) と考え、一日摂取量を 4.6 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「メタ酒石酸」については、使用基準における最大使用量 (0.10 g/kg) が全て残存した場合を仮定し、一日摂取量を 0.0874 mg/kg 体重/日と推計した。

1. L-酒石酸

摂取量推計等について、評価対象品目、添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL-酒石酸カリウム」以外からのL-酒石酸の一日摂取量を 1.18 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「L-酒石酸カリウム」からの一日摂取量を 3.0 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「メタ酒石酸」からの一日摂取量を 0.084 mg/kg 体重/日と推計したが、添加物「L-酒石酸カリウム」と「メタ酒石酸」の併用は想定されないと考えた。添加物「L-酒石酸カルシウム」については、ぶどう酒に添加することにより、添加した量以上の酒石酸を減少させることから、実質的にL-酒石酸の摂取量は増えないと考えた。よって、使用基準策定後の推定一日摂取量を 4.2 mg/kg 体重/日と推計した。

本委員会としては、L-酒石酸カリウム、及びメタ酒石酸及びL-酒石酸カルシウムがL-酒石酸イオンとして吸収されることが考えられることから、酒石酸及び酒石酸塩 (一部、旋光性不明のもの及び DL-酒石酸のデータを含む。) を被験物

1 質とした試験成績全般を用いてグループとして総合的に添加物「L-酒石酸カリ
2 ウム」及び添加物「メタ酒石酸」及び添加物「L-酒石酸カルシウム」評価対象
3 品目の毒性評価を行うことは可能であると判断した。

4 またL-酒石酸は、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。

5 L-酒石酸塩の2年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について評価し
6 た結果、ラットに最高用量（2,440 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として））を投与
7 しても毒性及び発がん性は認められなかった。

8 発生毒性試験（マウス及びラット）では、毒性は認められなかった。

9 入手したヒトにおける知見からは、添加物として適切に使用された場合の摂取
10 量範囲よりも高用量では影響が認められたものの、NOAEL を得ることはできな
11 いと判断した。

12 以上のことから、本委員会としては、L-酒石酸の NOAEL はL-酒石酸とし
13 て2,440 mg/kg 体重/日と評価した。

14 本ワーキンググループ委員会としては、L-酒石酸としての我が国における推
15 定一日摂取量（4.2 mg/kg 体重/日）とNOAEL（2,440 mg/kg 体重/日）を比較し、
16 さらに、2年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について評価した結果の最
17 高用量で毒性が認められなかった一方で、ヒトにおける知見で添加物として適切
18 に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたことを勘案す
19 ると、添加物「L-酒石酸カリウム」、及び「メタ酒石酸」及び「L-酒石酸カル
20 シウム」のグループとしての評価として、ADI（L-酒石酸として）を設定する
21 ことが適当必要と判断した。

23 2. カリウムイオン

24 カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が
25 認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかつ
26 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
27 ること、栄養素として摂取すべき目標量（18歳以上の男女で2,600～3,000 mg/日
28 以上）が定められていること並びに添加物「L-酒石酸カリウム」からのカリウ
29 ムの推定一日摂取量（カリウムとして8885 mg）が現在のカリウムの推定一日摂
30 取量（2,3622,299 mg）の約4%と非常に少ないことを総合的に評価し、本ワーキ
31 ンググループ委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「L
32 -酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

34 3. カルシウムイオン

35 カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、ULS として2,000 mg/人/
36 日とすることが適当と判断されており、その後新たな知見が認められていないこ
37 とから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかつたが、添加物「L-

1 酒石酸カルシウム」を含む添加物由来のカルシウムの一摂取量（712731 mg/人/
2 日）が ULS の 3637%であること及び添加物「L-酒石酸カルシウム」由来のカル
3 シウムの一摂取量（0.7429 mg/人/日）が現在のカルシウムの一摂取量（499
4 mg/人/日）に比べて約 0.154%と非常に少ないことを総合的に評価し、本ワーキン
5 ググループとしては、添加物として適切に使用される場合、添加物「L-酒石酸
6 カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。

7 事務局より：

カルシウムの評価について、次の2点を記載しましたが、どちらか一方に絞った方がよろしいでしょうか。

- ①添加物由来のカルシウムの一摂取量（712731 mg/人/日）が ULS の 3637%であること
- ②添加物「L-酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの一摂取量（0.7429 mg/人/日）が現在摂取量（499 mg/人/日）に比べて約 0.154%と非常に少ないこと

松井専門委員：

「(ぶどう酒に用いる) 製造用剤として使用される添加物「炭酸カルシウム」(第2版)」では ULS を採用しています。従いまして ULS との比較は必要だと思います。

8
9
10 上記1. ～3. を踏まえ、本ワーキンググループ委員会としては、2年間反復
11 投与・発がん性併合試験（ラット）から得られた NOAEL（2,440 mg/kg 体重/日
12 （L-酒石酸として）を根拠として、安全係数 100 で除した 24 mg/kg 体重/日
13 （L-酒石酸として）を添加物「L-酒石酸カリウム」、及び「メタ酒石酸」及び
14 「L-酒石酸カルシウム」のグループとしての ADI と設定した。

16	ADI	24 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）
17	（ADI 設定根拠資料）	2年間反復投与・発がん性併合試験
18	（動物種）	ラット
19	（投与方法）	混餌投与
20	（NOAEL の根拠所見）	最高用量
21	（NOAEL）	2,440 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）
22	（安全係数）	100

23
24

1 <別紙：略称>

略称	名称等
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
hCE1	A human CES1 family isozyme：ヒト CES1 酵素
hCE2	A human CES2 family isozyme：ヒト CES2 酵素
ECHA	The European Chemicals Agency：欧州化学物質庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAF パネル	The EFSA Panel on Food Additives and Flavourings：EFSA の食品添加物及び香料に関する科学パネル
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FDRL	Food and Drug Research Labs, Inc.
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
HRC	Huntingdon Research Centre：ハンチントンリサーチセンター
ICaSF	Idiopathic calcium stone formers：特発性カルシウム結石症
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量
ULS	Upper Level for Supplements
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2

1 <参照>

- 1 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，第761回食品安全委員会，令和元年10月15日
- 2 厚生労働省：「L-酒石酸カルシウム」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，第827回食品安全委員会，令和元年10月15日
- 3 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
- 4 厚生労働省 消費者庁：DL-酒石酸、L-酒石酸、DL-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸水素カリウム、DL-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸ナトリウム. 第9版 食品添加物公定書，2018；9：665-9
- 5 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
- 6 Laffort: Polytartryl®. Safety Data Sheet according to Regulation (EU) 2015/830, 2018
- 7 独立行政法人酒類総合研究所：L-酒石酸カルシウムの食品添加物新規指定のための概要書，令和3年7月20日
- 8 【15】 中原勝儼 編：無機化合物・錯体辞典，1997；376-7
- 9 【16】 EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union 2012; L 83/1
- 10 【18】 Shanghai Hao Zhun Biological Technology Co.: Calcium L-tartrate tetrahydrate. Chemical Book
https://m.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB4506171.htm (アクセス日：2021/4/14)
- 11 【11】 OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): Calcium Tartrate. INTERNATIONAL OENOLOGICAL CODEX, 2000
<http://www.oiv.int/public/medias/4058/e-coei-1-caltar.pdf> (アクセス日：2021/1/5)
- 12 Sprenger S, Hirn S, Dietrich H and Will F: Metatartaric acid: physicochemical characterization and analytical detection in wines and grape juices. Eur Food Res Technol, 2015; 241: 785-91
- 13 Eighty-fourth report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series (TRS) 1007. 2017
- 14 Prepared by the eighty-fourth meeting of the the JECFA. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series (FAS) 75. 2019
- 15 化学大辞典編集委員会編：化学大辞典 1. 共立出版株式会社，2006
- 16 【58】 IOC(Institut Oenologique de Champagne): Flowchart Manufacturing Process Tartrate de Calcium Micronise, 2020
- 17 International Organisation of Vine and Wine: Pottasium D,L-Tartrate Potassium D,L-2,3-dihydroxybutanedioate Potassium racemate COOK-CHOH-CHOH-COOK = 226.3 (Oeno42/2000). International Oenological Codex, 2000; COEI-1-POTRAC
- 18 Sigma-Aldrich: Potassium tartrate dibasic hemihydrate. 安全データシート，2019；6

- ~~19 財団法人 日本醸造協会: 醸造物の成分, 1999: 292~~
- ~~20 Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, Nury FS: Tartrates and instabilities. Wine Analysis and Production, 1995; 228-31~~
- ~~21 Whiting SJ, Gorecki DK, Jones D: In vitro and in vivo assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet. Biopharm Drug Dispos, 1991; 12: 207-13~~
- 22 Ribéreau Gayon P, Maujean A, Dubourdieu D: Organic acids in wine. Handbook of Enology Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, 2006; 2: 21-49
- ~~23 Peynaud E and Guimberteau G: Research on the constitution and anticrystallising effectiveness of metatartaric acid. Industries Agricoles et Alimentaires, 1961; 131-5, 413-8~~
- ~~24 Morello 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, 2012; 1-82~~
- ~~25 Jager L and Rao MV. Metatartaric acid. 84th JECFA Chemical and Technical Assessment (CTA), 2017;—~~
- ~~26 Satoh T and Hosokawa M: Carboxylesterases: Structure, function and polymorphism. Journal of Pesticide Science, 2010; 35—: 1-11~~
- ~~27 今井輝子: 吸収性改善を目的としたエステル誘導体の体内動態と加水分解. 薬学雑誌, 2007; 127(4): 611-9~~
- ~~28 Imai T: Human carboxylesterase isozymes: Catalytic Properties and rational drug design. Drug Metab Pharmacokinet, 2006; 21(3): 173-85~~
- ~~29 Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M and Ladu BN: Current progress on esterases: from molecular structure to function. Drug Metabolism and Disposition, 2002; 30: 488-493~~
- 30 【60】 Polat S, Aytan-Goze E and Sayan P: Effects of Amino Acids on the Crystallization of Calcium Tartrate Tetrahydrate. Acta Chimica Slovenica, 2020; 67(3): 842-52
- 31 【61】 一般財団法人 日本食品分析センター: L-酒石酸カルシウムの規格案の検証, 2021
- 32 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢洋, 岩村秀, 佐藤文隆, 久保亮五編, 岩波 理化学辞典 第5版, 株式会社岩波書店, 東京, 1988; 633-634
- 33 【8】 Cheng Y J: The effect of acidity on composition and quality of dry white wine, 1992; 1-15, 68, 96-9
- 34 【21】 EU(European Union): COUNCIL REGULATION (EEC) No 3307 / 85 of 18 November 1985 amending Regulation (EEC) No 337 / 79 on the common organization of the market in wine. Official Journal of the European Communities, 1985; 320: 1-6
- 35 【13】 Clark J P, Fugelsang K C and Gump B H: Factors Affecting Induced Calcium Tartrate Precipitation from Wine. American Journal of Enology and Viticulture, 1988; 39(2): 155-61
- 36 財団法人 日本醸造協会: 醸造物の成分, 1999: 292
- 37 Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, Nury FS: Tartrates and instabilities. Wine Analysis and Production, 1995; 228-31
- 38 Peynaud E and Guimberteau G: Research on the constitution and anticrystallising effectiveness of metatartaric acid. Industries Agricoles et

-
- Alimentaires, 1961; 131-5, 413-8
- ³⁹ Morello 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, 2012; 1-82
- ⁴⁰ Jager L and Rao MV. Metatartaric acid. 84th JECFA Chemical and Technical Assessment (CTA), 2017;
- ⁴¹ 【12】 Berg H W and Keefer R M: Analytical determination of tartrate stability in wine. II. Calcium tartrate. American Journal of Enology and Viticulture, 1959; 10(3): 105-9
- ⁴² 【13】 Clark J P, Fugelsang K C and Gump B H: Factors Affecting Induced Calcium Tartrate Precipitation from Wine. American Journal of Enology and Viticulture, 1988; 39(2): 155-61
- ⁴³ 【19】 National Library of Medicine: Butanedioic acid, 2,3-dihydroxy-(2R,3R)-, calcium salt (1:1)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9815471#section=Structures> (アクセス日: 2021/3/8)
- ⁴⁴ 【14】 Mínguez S and Hernández P: Tartaric Stabilization of Red, Rosé, and White Wines With L(+)-Calcium Tartrate Crystal Seeding, American Journal of Enology and Viticulture, 1998; 49(1): 177-82
- ⁴⁵ 【1】 山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会 : 山梨県ワイン製造マニュアル (2020年版), 2021 ; 47, 101-108, 172
- ⁴⁶ 【7】 Enartis: Tartrato di Calcio
https://www.enartis.com/wp-content/uploads/2019/05/FA_Enartis_poster_Enoforum_A0_nobleed.pdf (アクセス日: 2021/3/17)
- ⁴⁷ 【追1】 Abguéguen & Boulton: The Crystallization Kinetics of Calcium Tartrate From Model Solutions and Wines. American Journal of Enology and Viticulture, 1993; 44 (1)
- ⁴⁸ 公益財団法人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 (平成30年7月3日改正まで記載) (厚生省告示第370号 食品、添加物等の規格基準より抜粋) . 財団使用基準一覧表, 2018
- ⁴⁹ 食品衛生法施行規則, 昭和二十三年七月十三日厚生省令第二十三号
- ⁵⁰ Codex Alimentarius Commission: General standard for food additives. CODEX STAN192-1995, Adopted in 1995, Revision 1997~2018
- ⁵¹ Food and Drug Administration (FDA) :Sec. 184.1077 Potassium acid tartrate, Sec. 184.1804 Sodium potassium tartrate, Sec. 184.1801 Sodium tartrate. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs) Part 184, Subpart B, 2018
- ⁵² 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, 193: 1-59
- ⁵³ 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. Official Journal of the European Union, 148: 1-61

- 54 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, 295: 1-177
- 55 Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 1.3.1 Food Additives
- 56 【35】FSANZ(Food Standards Australia New Zealand) : Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia Only)
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202> (アクセス日:不明)
- 57 厚生労働省—医薬・生活衛生局—食品基準審査課：食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（令和2年厚生労働省告示第381号）。2020年12月—「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）—
- 58 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）「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29年3月
- 59 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 J Jpn, 2007; 212(10): 815-39
- 60 【78】食品安全委員会：添加物評価書「炭酸カルシウム（第2版）」。2020年6月
- 61 【DL-酒石酸カリウム評価書】食品安全委員会：添加物評価書「DL-酒石酸カリウム評価書」。2020年9月
- 62 厚生労働省：平成30年国民健康・栄養調査報告，2020
- 63 【121】厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2021
- 64 国税庁：第6表 酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）。平成30年度分 酒税課税関係等状況表，2018
- 65 OIV: Resolutiom OIV-Oeno 567A-2016, 2016
- 66 Renouil Y: Dictionnaire du Vin, 1962
- 67 引用文献 邦訳資料
- 68 榎田忠衛，丸山智章：本邦酸ブドウ酒の酸味調整に関する研究（第1報）甲州種ブドウ果醪の除酸について。醸酵協會誌，1959; 17: 17-22
- 69 山梨県ワイン酒造組合：山梨県ワイン製造マニュアル 2016年版。2016
- 70 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，令和元年12月
- 71 Whiting SJ, Gorecki DK, Jones D: *In vitro* and *in vivo* assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet. Biopharm Drug Dispos, 1991; 12: 207-13
- 72 Satoh T and Hosokawa M: Carboxylesterases: Structure, function and polymorphism. Journal of Pesticide Science, 2010; 35 : 1-11
- 73 今井輝子：吸収性改善を目的としたエステル誘導体の体内動態と加水分解。薬学雑誌，2007； 127(4)： 611-9
- 74 Imai T: Human carboxylesterase isozymes: Catalytic Properties and rational drug design. Drug Metab Pharmacokinet, 2006; 21(3): 173-85
- 75 Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M and Ladu BN: Current progress on esterases: from molecular structure to function. Drug

Metabolism and Disposition, 2002; 30: 488-493

- 76 食品安全委員会: 添加物評価書「硫酸カリウム」. 2013年1月
- 77 食品安全委員会: 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」. 2017年12月
- 78 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果 カリウム体内動態 (Pubmed) 2019
- 79 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果 カリウム体内動態 (Toxnet) 2019
- 80 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果 カリウム毒性試験 (Pubmed) 2019
- 81 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果 カリウム毒性試験 (Toxnet) 2019
- 82 **【112】** 独立行政法人酒類総合研究所: 文献検索結果 カルシウム塩類 (PubMed), 2021
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/> (アクセス日: 2021/6/25)
- 83 Sabboh H, Coxam V, Horcajada MN, and 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*, 2007; 98(1): 72-7
- 84 Chadwick VS, Vince A, Killingley, and Wrong OM: The metabolism of tartrate in man and the rat. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 1978; 54: 273-81
- 85 Down WH, Sacharin RM, Chasseaud LF, Kirkpatrick D, and Franklin ER: Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: comparison of L(+) and DL-Forms. *Toxicology*, 1977; 8: 333-46
- 86 Chasseaud LF, Down WH, and Kirkpatrick D: Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*. 1977; 33: 998-9
- 87 Bauer CW and Pearson RW: A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc*, 1957; 46(10): 575-8
- 88 Gry J and Larsen JC: Metabolism of L(+)-and D(-)-tartaric acids in different animal species. *Arch Toxicol*, 1978; 1: 351-3
- 89 Finkle P: The fate of tartaric acid in the human body. *J Biol Chem*, 1933; 100: 349-55
- 90 Lord RS, Burdette CK, and Bralley JA: Significance of urinary tartaric acid. *Clinical Chemistry*, 2005; 51(3): 672-3
- 91 Regueiro J, Vallverdu´-Queralt A, Simal-Ga´ndara J, Estruch R, and Lamuela-Ravento´s RM: Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*, 2014; 111: 1680-5
- 92 Petrarulo M, Marangella M, Blanco O, and Llnarl F: Ion-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples. *Clin Chem*, 1991; 37(1): 90-93
- 93 Underhill FP, Leonard CS, Gross.EG, and Jaleski TC: Studies on the metabolism of tartrates II The behavior of tartrate in the organism of the Rabbit, Dog, Rat and guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther*, 1931; 43(2): 359-80
- 94 LAUS GmbH: 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). 2016
- 95 Ingram AJ, Butterworth KR, Gaunt IF, and Gangolli SD: Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats. *Food Chem Toxicol*, 1982; 20: 253-7
- 96 ECHA: Calcium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- 97 Ishidate M Jr., Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.,: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan.

-
- Food Chem Toxicol, 1984; 22(8): 623–36
- ⁹⁸ Truth Tobacco Industry Documents: Safety assessment for tartaric acid, CAS NUMBER 82-69-4. 1996
- ⁹⁹ Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res*, 1991; 260(4): 321-9
- ¹⁰⁰ Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, and Ishidate M Jr., Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol*, 1988; 26(6): 487–500
- ¹⁰¹ European Chemicals Agency (ECHA): Potassium sodium tartrate, Genetic toxicity: *in vitro*.
- ¹⁰² Yoshida D and Okamoto H: Mutagenicity of the Pyrolysis Products of Ammonium Salts. *Agric Biol Chem*, 1982; 46(4): 1067-8
- ¹⁰³ ECHA: Dipotassium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- ¹⁰⁴ ECHA: (+)-tartaric acid, Acute Toxicity: oral.
- ¹⁰⁵ Locke A, Locke RB, 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 Am Pharm Assoc*, 1942; 31(1): 12–4.
- ¹⁰⁶ Sourkes TL and Koppanyi T: Correlation between the acute toxicity and the rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *J Am Pharm Assoc*, 1950; 39(5): 275–6
- ¹⁰⁷ Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additive Series (FAS) 5. 1974
- ¹⁰⁸ Prepared by the eighty-fourth meeting of the the JECFA. Summary of toxicological data of certain food additives. WHO Food Additive Series (FAS) 12. 1977
- ¹⁰⁹ Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE, and Prentice DE: Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology*, 1977; 8(2): 263–74
- ¹¹⁰ Twenty-first report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series (TRS) 617. 1978
- ¹¹¹ ECHA: (+)-tartaric acid, Developmental toxicity / teratogenicity.
- ¹¹² ECHA: Potassium sodium tartrate, Developmental toxicity / teratogenicity.
- ¹¹³ Petersen DW and Daston GP: Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats. *Food Chem Toxicol*, 1989; 4: 249-53
- ¹¹⁴ Gold H and Zahm 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. *J Am Pharm Assoc*, 1943; 32: 173-8
- ¹¹⁵ ECHA: Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.
- ¹¹⁶ Robertson B and Lönnell L: Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1968; 74: 305-10
- ¹¹⁷ ECHA: Dipotassium tartrate, Health surveillance data.
- ¹¹⁸ Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. WHO Technical Report Series (TRS) 539. 1973
- ¹¹⁹ Twenty-seventh report of the JECFA. Evaluation of certain food additives.

WHO Technical Report Series (TRS) 696. 1983

- ¹²⁰ Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspect of Potassium acid tartrate, Sodium potassium tartrate, Sodium tartrate and Tartaric acid as food ingredients. Prepared for Bureau of Foods Food and Drug Administration (FDA) , 1979; 223-75-2004
- ¹²¹ European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on the safety of the complexation product of sodium tartrate and iron(III) chloride as a food additive. EFSA Journal, 2015; 13(1), 3980: 1-30
- ¹²² Commission of the European Communities: Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions, 1990
- ¹²³ EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF): Re-evaluation of L(+)-tartaric acid (E 334), sodium tartrates(E 335), potassium tartrates (E 336), potassium sodium tartrate (E 337) and calcium tartrate (E 354) as food additives. Scientific Opinion, 2020; 18(3), 6030: 1-58
- ¹²⁴ EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF) : Re-evaluation of metatartaric acid (E 353) as a food additive. 2020; 18(3), 6031: 1-20