

添加物評価書

(案)

L-酒石酸カリウム
メタ酒石酸

2020年3月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯..... 2
4	○食品安全委員会委員名簿..... 2
5	○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... 2
6	要 約..... 3
7	I. 評価対象品目の概要 欧州における評価を最新情報に更新 4
8	1. 用途..... 4
9	2. 主成分の名称..... 4
10	3. 分子式及び構造式..... 4
11	4. 分子量..... 5
12	5. 性状等..... 5
13	6. 製造方法..... 5
14	7. 安定性..... 6
15	8. 起源又は発見の経緯..... 8
16	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 8
17	10. 我が国及び国際機関等における評価..... 9
18	11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 13
19	II. 安全性に係る知見の概要..... 14
20	1. 体内動態 審議済 14
21	2. 毒性..... 23
22	III. 一日摂取量の推計等..... 46
23	1. 現在の摂取量..... 46
24	2. 使用基準策定後の摂取量..... 47
25	IV. 食品健康影響評価..... 52
26	<参照>..... 56

27

1 ○審議の経緯

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

2019年10月15日 第761回食品安全委員会(要請事項説明)

2019年12月11日 第172回添加物専門調査会

2020年1月29日 第173回添加物専門調査会

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

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 (2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本 茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 (2019年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 裕才

宇佐見 誠

杉山 圭一

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

瀧本 秀美

多田 敦子

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

横平 政直

<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

9

要 約

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

評価に用いた試験成績は、「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」のほか、酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。(以下、IV. 食品健康影響評価を踏まえ、追って作成します)

1 I. 評価対象品目の概要 **欧州における評価を最新情報に更新**

2

3 1. 用途

4 (1) L-酒石酸カリウム

5 製造用剤 (参照1) 【第 761 回食品安全委員会諮問資料】

6

7 (2) メタ酒石酸

8 製造用剤 (参照 1) 【第 761 回食品安全委員会諮問資料】

9

10 2. 主成分の名称

11 (1) L-酒石酸カリウム

12 和名：L-酒石酸カリウム

13 英名：Dipotassium L-Tartrate

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

16

17 (2) メタ酒石酸

18 和名：メタ酒石酸

19 英名：Metatartaric acid

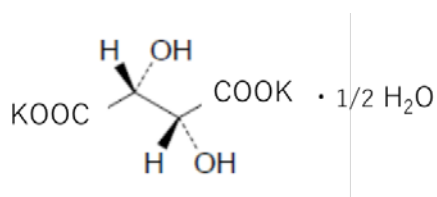
20 CAS 登録番号：56959-20-7/39469-81-3 (参照 1、4、5) 【第 761 回食品安全委員
21 会諮問資料、メタ酒石酸概要書、メタ 26】

22

23 3. 分子式及び構造式

24 (1) L-酒石酸カリウム

25 $C_4H_4O_6K_2 \cdot 1/2H_2O$



27

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

29

30 (2) メタ酒石酸

31 厚生労働省に「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の添加物としての指
32 定及び規格基準の設定を要請した者 (以下「指定等要請者」という。) によれば、
33 メタ酒石酸は、L-酒石酸のカルボキシル基と第 2 級ヒドロキシ基が脱水縮合し
34 てエステル結合を生じることにより生成される極めて複雑な高分子構造とされ
35 ている。また、指定等要請者からは、構造式を示すことは困難であるとしつつ、
36 参考のために 2 分子の L-酒石酸が同じ炭素側の 2 箇所でエステル結合した重
縮合物の構造式が提示されている (参照 1、4) 【第 761 回食品安全委員会諮問資

1 料、メタ酒石酸概要書】

2

3 4. 分子量

4 (1) L-酒石酸カリウム

5 235.28 (へミ水和物¹) (参照 2、3) 【酒石酸カリウム概要書、K13】

6

7 (2) メタ酒石酸

8 指定等要請者は、EU では規格がないことから、Sprenger ら (2015) (参照6)

9 【メタ 22】の報告をもとに、「分子量 0.4~41 kDa の幅広い分子量分布をもつ。
10 中央値は 2.2~8.9 kDa でおおよそ 15~60 分子のエステル化した酒石酸に相当す
11 る」としている。(参照 4) 【メタ酒石酸概要書】

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

15

16 5. 性状等

17 (1) L-酒石酸カリウム

18 指定等要請者による添加物「L-酒石酸カリウム」の成分規格案では、含量と
19 して「本品を乾燥したものは、L-酒石酸カリウム (C₄H₄K₂O₆・1/2 H₂O 分子
20 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
21 結晶性の粉末である。」とされている。(参照 2) 【酒石酸カリウム概要書】

22

23 (2) メタ酒石酸

24 指定等要請者による添加物「メタ酒石酸」の成分規格案では、含量として「本
25 品は、酒石酸 (C₄H₆O₆) として 99.5%以上を含む。」、性状として「本品は、白
26 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。」
27 とされている。(参照 4) 【メタ酒石酸概要書】

28

29 6. 製造方法

30 (1) L-酒石酸カリウム

31 指定等要請者は、添加物「L-酒石酸カリウム」の製造方法を、「ブドウを原料
32 としたワイン²等の製造中に発生する沈殿物 (オリ) 中より、酒石 (主成分は酒石
33 酸水素カリウム、酒石酸カルシウム) を分離し再結晶させ、水に溶かした後、酸
34 で分解し酒石酸を取り出す。これに水酸化カリウム又は炭酸カリウムで中和させ
35 て得られる」としている (参照 2、9) 【酒石酸カリウム概要書、K10】

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

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

(2) メタ酒石酸

指定等要請者は、添加物「メタ酒石酸」の製造方法を、「L-酒石酸を粉末にし、溶融点（大気圧下 170℃、真空下 150℃）で加熱することにより無色の液体とする。それを冷却すると脱水反応が起こり、発泡しながら酒石酸同士がエステル化し凝固する。凝固物を白色粉末になるまですりつぶす。」としている。（参照 4）【メタ酒石酸概要書】

7. 安定性

(1) L-酒石酸カリウム

指定等要請者は、「冷涼で換気の良い場所で直射日光を避け密封保管すれば安定である」とし、水に易溶（100g の水（15.6℃）に 152.7g が可溶³）であるとしている。（参照 9、10、11）【K10、K19、K60】

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

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 に対する溶解度（参照 9）【K10】

物質名	可容量 (g)	水温 (°C)
L-酒石酸カリウム	152.7 ³	15.6
L-酒石酸水素カリウム	0.90	30

また、指定等要請者は、ワイン⁴中では、L-酒石酸カリウム 1 分子はL-酒石酸イオン⁵1 分子とカリウムイオン 2 分子に解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いL-酒石酸水素カリウム 2 分子を生成し沈降するとしている（参照 2、12、13）【酒石酸カリウム概要書、K135、K137】。

Whiting ら（1991）によれば、酒石酸カリウムは、胃液条件下（pH1.2）中で 84.4±10.6%、腸管内条件下（pH7.3）中で 91.3±8.5%が溶解することが報告されている。（参照14）【K73】

(2) メタ酒石酸の安定性

指定等要請者は、Ribereau ら（2006）を引用し、メタ酒石酸は、温度が上昇するとメタ酒石酸のエステル基の加水分解が起こり、ワイン中に酒石酸が放出されるとともにワインの酸性度が上昇すると説明している。また、メタ酒石酸のエステル化率を指標とすると、メタ酒石酸水溶液中で、2%メタ酒石酸は 23℃で 3

³ 指定等要請者の引用する化学大辞典(2006)の記載（溶解度 15.6℃ 1g/0.655g）に基づき、水 100g 当たりの溶解量に換算。

⁴ 指定等要請者は、「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。

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

1 ヶ月、5℃では10 ヶ月で完全に加水分解すると説明している（参照4、15）【メ
2 タ酒石酸概要書、メタ20】

3 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℃
4 以下では効果が持続するが、12-18℃では1年後にワイン内沈殿が開始し、20℃
5 では3カ月で、25℃では1カ月で効果がなくなり、~~る~~ことを報告している。また、
6 メタ酒石酸の加水分解は、30℃では1週間以内に、35又は40℃では数時間以内
7 に、完全に加水分解する効果がなくなることを報告している。（参照16）【メタ6】

8 Morello（2012）は、Carafaら（1958）より、メタ酒石酸水溶液中において、
9 2g/Lのメタ酒石酸は、23℃で保存した場合は3ヶ月、5℃で保存した場合は10
10 カ月以内に完全に加水分解すること、ワインに10g/hLのメタ酒石酸を添加した
11 場合も同様の不安定性が観察されることを引用し、使用直前に溶解する必要がある
12 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
13 が増すと考察している。（参照17）【メタ33】。

14 JECFA（2019）は、Ribereau-Gayonら（2006）及びMorello（2012）の報告
15 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
16 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
17 照7）【K55（メタ5）】

18 第84回JECFAにおける評価のために準備された文書において、JECFA（2017）
19 は、上記Peynaudら（1961）の内容を引用記載している。（参照18）【メタ86】

20 また、JECFA（2017、2019）は、メタ酒石酸は、酒石酸分子の単位でエステ
21 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、胃腸管にお
22 いてカルボキシルエステラーゼの作用により、L-酒石酸に急速に加水分解され
23 吸収されると記載している。（参照7、8）【K55（メタ5）、追6】

24 カルボン酸エステルを加水分解するカルボキシルエステラーゼ（CES）には、
25 5種類のアイズォイムが存在し（参照19、20）【追1（メタ）、追3（メタ）】、ヒ
26 ト消化管ではh-CES2や一部h-CES1が発現している（参照19、21、20、22）
27 【追1（メタ）、追2（メタ）、追3（メタ）、追5（メタ）】。小腸ミクロソームの酵
28 素による加水分解反応の95%はh-CES2が担っており（参照20）【追3】、この
29 酵素の基質となる化合物にはアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルが多いこ
30 とが知られている。また、カルボキシルエステラーゼにより生成するアルコール
31 もカルボン酸も多岐にわたること（参照21、20）【追2、追3】から、基質特異性
32 は高くないと考えられる（参照22）【追5】。

33 本専門調査会としては、上記を踏まえると、メタ酒石酸はアシル基の嵩が少な
34 いカルボン酸エステルであるため、消化管のカルボキシルエステラーゼの作用に
35 より分解されるものとするが、それ以外に、ワインに添加された後、保存の段
36 階で加水分解する可能性、消化管管腔内で非酵素的にL-酒石酸に分解される可
37 能性も考えられる。以上より、メタ酒石酸は、腸管等で、L-酒石酸に分解され
38 吸収されるものと考えた。

1 8. 起源又は発見の経緯

2 (1) L-酒石酸カリウム

3 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
4 見された。天然には遊離の状態またはカルシウム塩、カリウム塩等の酒石酸塩と
5 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
6 いる。(参照 9、23)【K10、K20】

7
8 (2) メタ酒石酸

9 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
10 石酸塩の結晶化防止剤として見いだされ、使用が認められるようになった。(参
11 照 17)【メタ 33】

12

13 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

14 (1) 我が国における使用状況

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

17 なお、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を構成するL-酒石酸のほか、L-
18 酒石酸塩としてはL-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸水素カリウムは添加物
19 として指定されているが、いずれも使用基準は設定されていない。(参照 2、4、
20 24、25、26)【酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要書、メタ 9、K50、K113】

21

22 (2) 諸外国等における使用状況

23 ① コーデックス委員会

24 L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸は、いずれも食品添加物に関するコーデッ
25 クス一般規格(GSFA)のリストに記載されていない。(参照 1、2、4、27)【第
26 761回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要書、K34】

27

28 (参考)

29 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
30 GSFAのリストに記載されている。これらの使用対象食品及びその使用上限に
31 ついて「リンゴ酒及びペリー」(食品分類 14.2.2)については、最大使用基準値
32 として、2,000 mg/kg(酒石酸として)、「ワイン(ブドウ以外)」(食品分類 14.2.4)
33 では、最大使用基準値として、4,000 mg/kg(酒石酸として)の使用等が認め
34 られている。ただし、「ブドウ酒」(食品分類 14.2.3)の記載はない。(参照 1、
35 2、4、27)【第 761回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、メタ
36 酒石酸概要書、K34】

37

38 ② 米国における使用状況

39 米国では、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸はいずれも一般に安全とみなさ
40 れる(GRAS)物質のリストに記載されていないが、L-酒石酸、L-酒石酸ナ

1 トリウム、L-酒石酸水素カリウム及びL-酒石酸カリウムナトリウムは GRAS
2 物質のリストに記載されている。(参照28) 【K42】

3 4 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

5 EU では、L-酒石酸カリウムは、ワイン⁶に除酸目的で使用する場合、除酸量
6 が酒石酸として 1 g/L 又は 13.3 mEq/L を超えない範囲での使用が認められてい
7 る⁷。また、メタ酒石酸は、認可された食品添加物及びその使用条件を記載した
8 EU リスト⁸において、ワインに 100 mg/L までの使用が認められている。(参照
9 29、30、31) 【K40 (メタ 8)、K41、K17 (メタ 11)】

10 11 ④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

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

17 18 10. 我が国及び国際機関等における評価

19 (1) 我が国における評価

20 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」
21 の評価はなされていない。

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

25 (引用開始)

26 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
27 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
28 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、
29 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
30 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
31 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」
32

⁶ 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。

⁷ 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ほ
か、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もの及び条件が規定されている。

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

⁹ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2—3 Definitions—particular foods におい
て、ワインはぶどうを発酵させて得られたものであると定義されている。

1 からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウ
2 ムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、
3 添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウ
4 ムは安全性に懸念がないと判断した。

5 （引用終了）

6
7 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
8 酸アルミニウムカリウム」（2017）において、以下のように食品健康影響評価を
9 取りまとめている。（参照34）【硫酸アルミニウムカリウム評価書】

10
11 （引用開始）

12 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
13 （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
14 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
15 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
16 体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

17 （引用終了）

18 19 （2）国際機関等における評価

20 ① JECFA における評価

21 a. L-酒石酸カリウム

22 1973 年、第 17 回会合において、JECFA は、L-酒石酸並びに L-酒石酸の
23 カリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩について評価を行っている。ラ
24 ットを用いた長期試験の最高投与量で有害影響は認められず、酒石酸（塩）は古
25 くから医薬分野で利用されてきたとされ、評価は、実験データ、酒石酸（塩）は
26 代謝的不活性であること、及び食品に通常含まれる成分である事実に基づき行わ
27 れた。その結果、ヒトに対する ADI を 0-30 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）
28 と設定した。（参照35、36）【K51、K74】

29 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デ
30 ータを追加したものを公表し、ラットに L-酒石酸水素ナトリウムを投与した試
31 験結果¹⁰を引用し、NOEL は最高用量である 3,000mg/kg 体重/日（L-酒石酸と
32 して）とした上で、酒石酸塩のヒトに対する ADI が 0-30 mg/kg 体重/日（L-酒
33 石酸として）であることを再確認している（参照37、38）【K53（メタ 36）、K52
34 （メタ 16）】

35 2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、メタ酒石酸を評価する過程にお
36 いて、1977 年の第 21 回会合以降に公表された評価可能となったL-酒石酸及び
37 その塩類に関する試験成績を踏まえた再評価を行っている。評価の結果、L-酒
38 石酸並びに L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩に対し

10 評価時は非公表であったが、JECFA（2017）では Hunter ら（1977）として公表された旨の記載がある。

1 すで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
2 7、8)【K55、追6 (メタ)】

3
4 参考として、その他の L-酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下
5 のとおり。

6
7 1977 年、第 21 回会合において、JECFA は、L-酒石酸水素ナトリウムの毒
8 性評価を行っている。評価の結果、L-酒石酸水素ナトリウムの ADI を 0-30
9 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) とする評価の妥当性を再確認した。(参照38)
10 【K52】

11 1983 年、第 27 回会合において、JECFA は、L-酒石酸並びに L-酒石酸の
12 カリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグループ ADI に、L-酒石
13 酸のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩を追加することの検討を行っ
14 ているが、規格及び毒性データが無く、ADI を設定しないとしている。(参照39)
15 【K54】

16 17 b. メタ酒石酸

18 2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、ワイン製造に使用する添加物と
19 してのメタ酒石酸について、メタ酒石酸の急性毒性及び遺伝毒性並びに L-酒石
20 酸に関する前回評価 (1977 年) 以降に認められた L-酒石酸の反復投与毒性及
21 び遺伝毒性の試験成績に基づき評価を行っている。評価の結果、メタ酒石酸は、
22 全身へ吸収される前に酵素による加水分解を受け酒石酸となるため、これまでの
23 会合で検討された酒石酸に関する生化学及び毒性データは、メタ酒石酸の安全性
24 評価に関連するものであるとし、メタ酒石酸をワイン製造に用いる場合、L-酒
25 石酸並びに L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグル
26 ープ ADI 0-30 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) に含めるべきとした。また、
27 メタ酒石酸の一日摂取量の推計に当たっては、メタ酒石酸が加水分解を受けて酒
28 石酸濃度にほぼ等しくなると仮定し、成人のワイン消費者の 95 パーセンタイル
29 値 (1.3 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)) における摂取量を安全性評価に用
30 いている。その結果、成人のワイン消費者におけるメタ酒石酸の推定一日摂取量
31 は ADI 上限値の 4%であったとし、メタ酒石酸を最大使用量 100 mg/L 含むワイ
32 ンを日々摂取しても安全性上の懸念はないとしている。(参照 7、8)【K55(メタ
33 5)、追6 (メタ)】

34 35 ② 米国における評価

36 指定等要請者から、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」に関す
37 る資料は提出されていない。

38
39 参考として、その他の L-酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下

1 のとおり。

2
3 L-酒石酸、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸
4 カリウムナトリウムは、GRAS 物質とされており、1979 年、米国食品医薬品局
5 (FDA) と契約を結んだ FASEB (Federation of American Societies for
6 Experimental Biology ; 米国実験生物学会連合会) ライフサイエンスリサーチオ
7 フィスの専門家が評価を行い FDA に意見として取りまとめ提出している。酒石
8 酸塩は、いくつかの動物種で腎臓障害を誘発することが報告されているが、これ
9 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と、ウサギにL-
10 酒石酸ナトリウム 2.3 g/kg 体重/日 を 150 日間混餌投与した試験で病的症状は
11 観察されていないこと、ラットに酒石酸を最大 1.2 g/kg 体重/日を 2 年間給餌し
12 た試験で毒性は見られなかったこと、及び食品に添加される酒石酸塩類の一日摂
13 取量は、ヒトで毒性を引き起こすと推定される量より数桁低い量であることを踏
14 まえ、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸カリウム=ナトリウム、L-酒石酸ナ
15 トリウム、L-酒石酸については、現状の使用量又は適正量で使用される限り、
16 ヒトの危害要因となり得るとする明確な論拠はないとしている。(参照40)【K58】
17

18 ③ 欧州における評価

19 欧州食品科学委員会 (SCF) は、1990 年、第 25 回会合において、L-酒石酸
20 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ウム
21 塩並びにメタ酒石酸について、それまでの JECFA の報告書等を基に評価を行っ
22 た。評価の結果、~~L-酒石酸並びにL-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリ
23 ウムナトリウム塩については、~~JECFA の設定したグループ ADI 0-30 mg/kg 体
24 重 (L-酒石酸として) を是認した。(参照 2、41、42)【酒石酸カリウム概要書、
25 K56、K57 (メタ 17)】

26 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ネ
27 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、カ
28 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、ラ
29 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)) を引
30 用し、NOAEL は最高用量である 3,100mg/kg 体重/日 (L-酒石酸としておおよ
31 そ 2,440mg/kg 体重/日) とした。また、酒石酸の体内動態において、ヒトの吸収
32 率がラットに比べて小さいことも考慮すると、不確実係数として通常用いている
33 100 ではなく 10 とすることが適切と評価し、ADI を 240mg/kg 体重/日と設定し
34 た。(参照43)【追 5 (K)】

35
36 メタ酒石酸については、同会合 (1990 年) において、入手されたデータからは
37 ADI を設定することはできない¹¹ものの、ワインに対して 100 mg/L まで使用する
38 場合、健康上の問題は生じないと結論付けている。(参照 4、44)【酒石酸カリ

¹¹ 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。

1 ~~ウム概要書、K56、K57 (メタ17)、メタ酒石酸概要書、メタ18】~~

2 ~~2020年、EFSAのFAFパネルは、メタ酒石酸の再評価結果を公表し、メタ酒~~
3 ~~石酸は消化管上皮内層及び肝臓のカルボキシルエステラーゼにより完全に加水~~
4 ~~分解されると考えられること、従って、L-酒石酸として設定されたL-酒石酸~~
5 ~~塩のグループADI (240mg/kg 体重/日) に含めることが妥当であると評価した。~~
6 ~~(参照45)【追7 (メタ)】~~

7 ~~なお、指定等要請者は、本添加物が現在、欧州食品安全機関 (EFSA) での再~~
8 ~~評価リストに掲載されていること、再評価を実施中で、評価の期限は、L(+)-酒石~~
9 ~~酸と同じく2018年12月末となっていることを説明している。)【酒石酸カリウ~~
10 ~~ム概要書、K56、K57 (メタ17)、メタ酒石酸概要書】~~

11 事務局より：

EFSAより本年3月11日に公表された再評価の結果（採択は1月29日）を追記
しました。

多田専門委員：

事務局からご提案の修正案に同意します。

伊藤（裕才）専門委員：

多田先生同様、私からも意見はありません。

12 11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

13 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
14 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
15 れたことから、食品安全基本法（平成15年5月23日法律第48号）第24条第1項
16 第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなさ
17 れたものである。

18
19 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
20 加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」について、表2のように使用基準
21 を設定し、それぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討
22 するとしている。（参照46）【厚労省提出資料】

23
24
25 表2 添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の使用基準案

添加物名	使用基準案
L-酒石酸カリウム	L-酒石酸カリウムは、果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）以外の食品に使用してはならない。
メタ酒石酸	メタ酒石酸は、果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）以外の食品に使用してはならない。メタ酒石酸の使用量は、果実酒1kgにつき0.10g以下でなければならな

II. 安全性に係る知見の概要

L-酒石酸カリウムは、I. 7. 安定性の知見のとおり、水への溶解度が高いため、ワインに添加後、大部分が、構成イオンであるL-酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられる。なお、L-酒石酸カリウム1分子は、L-酒石酸イオン1分子とカリウムイオン2分子に解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いL-酒石酸水素カリウム2分子を生成し沈降することが知られている（参照2）【酒石酸カリウム概要書】。また、L-酒石酸カリウムは、胃内条件下（pH1.2）では、 $84.4 \pm 10.6\%$ 、腸管内条件下（pH7.3）で $91.3 \pm 8.5\%$ が溶解することが報告されている。

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

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

なお、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）及び「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）で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その後、新たな知見は認められていない。本評価書では、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）及び添加物評価書「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）におけるカリウムイオンの評価方針を妥当と考え、その後、新たな知見が認められていないことから、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照33、34、47、48、49、50）
【硫酸カリウム評価書、硫酸アルミニウムカリウム評価書、K129、K130、K131、K132】

1. 体内動態 審議済

(1) L-酒石酸カリウム

① 吸収・分布・代謝

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

② 排泄

1 排泄（ラット）（Sabboh ら（2007年））

2 Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎飼料餌 1kg 中に酒石酸カリウム（旋光性
3 不明¹²） 47.9g を含む混合餌 又または基礎飼料餌を 21 日間摂食させる試験が実施さ
4 れている。

5
6 その結果、15g/kg 餌（カリウムとして）を摂食させた酒石酸カリウム摂食群にお
7 いて、尿中への酒石酸イオン排出量は 2.20 mmol/24h であった。また、対照群と比
8 較して、尿量が増加し、尿中のリン酸イオン及びクエン酸イオン排出量は有意に増
9 加した。一方、尿中へのカルシウムイオン及びマグネシウムイオン排出量は有意に
10 減少した。

11 なお、Sabboh らは、尿中酒石酸イオン排出量について、摂取量の半分程度であ
12 るとの考えを本報告内に記載している。（参照51）【K78（メタ 45）】

13 14 (2) メタ酒石酸

15 メタ酒石酸の体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する知見は認められなか
16 つた提出されていない。

17 18 (3) L-酒石酸及びL-酒石酸塩

19 ① 吸収

20 吸収（ヒト）（Chadwick ら（1978）；Tobacco Documents Library（1996）及び
21 JECFA(2019)で引用）

22
23 健常成人（男性、28～45 歳、5 名）に、5 μ Ci の DL-[1,4-¹⁴C]酒石酸ナトリウ
24 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-[¹⁴C]酒石酸
25 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、担体として 2.5、5.0
26 又は 10.0g の L-酒石酸ナトリウムと 12.5g の D-キシロースを含有する水溶液を
27 用いている。

28 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の排
29 泄率は、呼気中に¹⁴C二酸化炭素として 46.2%、尿中に未変化の DL-[¹⁴C]酒石酸
30 （以下、未変化体）として 12.0%、糞便中で 4.9%であった。

31 Chadwick らは、D-キシロースと未変化の DL-[¹⁴C]酒石酸の尿中排泄の時間
32 経過が類似していることから、酒石酸は受動輸送により吸収されていると推察して
33 いる。また、経口摂取後の尿中に未変化体として 12.0%が、また静脈投与（性別不
34 明、1 名）後の尿中に未変化体として 63.8%が認められたことから、経口摂取時の
35 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は、約 18%と
36 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らく腸内細菌により
37 分解された後、炭酸水素イオンとなったものと考察している。一方、ラット（系統・

12 指定等要請者は、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
いて酒石酸カリウム概要書では、L-酒石酸カリウムと記載されている。

1 性別不明) を用いて同様の試験を行った結果にも言及しており、経口摂取後の尿中
2 未変化体として $51.0 \pm 4.5\%$ が認められたことから、腸からの吸収率は約 81% と計
3 算している。

4 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のの、
5 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しているた
6 め、上記の結果を、酒石酸塩の考察に用いている。(参照52) 【K76 (メタ 38)】

7 以上の知見は、L-酒石酸カリウムを被験物質とした実験から得られたものでは
8 ないが、Chadwick らの考察は妥当であることから、評価に用いることが可能と考
9 えた。但し、後述の Down ら (1977) では、DL-酒石酸塩と L-酒石酸塩の各臓
10 器に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す
11 ると考察されている (参照 53) 【K75 (メタ 37)】。これらを踏まえると、本知見の
12 結果よりも実際の L-酒石酸塩はより速やかに体内より消失する可能性があるこ
13 とに留意すべきと考えた。

14 ② 分布

15 a. 分布 (ラット) (Down ら (1977) ; JECFA (1977¹³、1978¹³ 及び 2019) で引
16 用)

17
18 SD系 CFY ラット (雄、各群-10 匹) に L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム (2.73g/kg
19 体重/日) を 7 日間強制経口投与する試験 (試験 1)、並びに SD系 CFY ラット (雄、
20 各群-8 匹) に L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム (2.57g/kg 体重/日) を 7 日間強制経
21 口投与する試験 (試験 2) が実施されている。

22 各試験の結果は以下のとおりである。

23 <試験 1>

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

28
29 全血及び血漿中の放射活性は最終投与の 1 時間後で最大となり、2 相性に減少し、
30 半減期は血漿中で 3 及び 53 時間後となった。

31 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。

32 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。

33 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た。

34 <試験 2>

35
36 最終投与の 6 時間後に摘出した腎臓に水を加えてホモジナイズし、遠心分離した
37 サンプルを作成し、分離後の水溶性分画、酸処理後の水溶性分画及び残滓の放射

¹³ JECFA (1977 及び 1978) では、Down ら (1977) の論文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。

1 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分画に認められ
2 た。

3 Down らは、かなりの量が可溶性の遊離酸として存在している可能性があると考え
4 ている。(参照53) 【K75 (メタ 37)】

5 6 ③ 代謝

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

8 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
9 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
10 する試験が実施されている。

11 その結果、尿、糞便及び呼気への排泄率は、経口投与では投与 48 時間以内にそ
12 れぞれ 70.1、13.6 及び 15.6%であった。また同量を静脈内投与した結果では、そ
13 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。

14 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
15 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
16 ている。(参照54) 【追 1 (K)】

17 18 b. 参考資料

19 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、
20 参考資料として記載する。

21 22 代謝 (ヒト腸内細菌) (Chadwick ら (1978)) (再掲 (3) ① a.)

23 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
24 15.4mmol/L の塩化ナトリウム溶液と混和した後、その液 50ml に 250 mmol/L の
25 L-酒石酸ナトリウム溶液を 30ml 加えて 37°Cの嫌氣的条件下で培養し、24 時間
26 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。

27
28 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 52)
29 【K76 (メタ 38)】

30 31 ④ 排泄

32 a. 排泄 (ヒト) (Charles ら (1957))

33 ヒト (性別、人数不明) に L-酒石酸 2g を経口摂取又は筋肉内注射し、12 時間
34 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。

35 その結果、L-酒石酸の経口摂取後の尿中排泄率は、表 4 のとおりであった。

36
37 表 4 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)	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
----------------	----------	-----------

Charles らは、L-酒石酸は尿中に主として未変化体として排出されるが、その率は、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 57) 【追 4】の結果とは異なったものであるが、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55) 【K80 (メタ 41)】

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

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・投与後の尿中水素イオン濃度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、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 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 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 4 日間の尿 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 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、L-酒石酸ナトリウム投与による尿中水素イオン排出量の減少から、L-酒石酸ナトリウムの代謝量を推定している。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ものと考察している。(参照 52) 【K76 (メタ 38)】

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 または 12 匹) に L-酒石酸を 1,000mg/kg 体重を、またデンマーク・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。

その結果、L-酒石酸の平均尿中排泄率は、表 7 のとおりとなった。(参照56) 【K79 (メタ 40)】

表 7 L-酒石酸の尿中排泄率

投与物質	平均尿中排泄率 (%)
------	-------------

	ラット	モルモット	ブタ
L-酒石酸	72.9± 15.7	3.6±3.1	26 (中間値)

※平均値±標準誤差

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

腎臓に疾患のない成人（男性、12名）を対象に、1g/カプセルのL-酒石酸¹⁴を2個経口摂取させて、尿中L-酒石酸量を測定し、排泄率を計算したところ、尿中排泄率は11.3～24.7%（平均17.4%）であった。便中にはL-酒石酸は存在しなかった。

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結果について、筋肉内注射による試験の結果では85～98.5%が尿中に排出されたこと、また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後に尿内に排泄されたと考察している。（参照57）【追4（メタ）】

e. 排泄（ヒト）（Lordら（2005）；JECFA(2019)で引用）

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（性別不明、23名）において、24時間尿を採取後、食事制限することなく2.0g/Lの酒石酸を含有するぶどうジュース280mL（10オンス¹⁵）を摂取させて24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質量分析法で測定する試験が実施されている。

その結果、クレアチニン補正した平均尿中酒石酸濃度は、酒石酸摂取前の7.4μg/mgクレアチニンから282μg/mgクレアチニンへと増加し、最小でも131μg/mgクレアチニンを示した。

Lordらは、尿中酒石酸濃度には食事由来の酒石酸量が大きく影響を及ぼしており、腸内細菌や酵母により産出される量は微々たるものであると考察している。（参照58、8）【K81（メタ42）、追6（メタ）】

f. 排泄（ヒト）（Rogueiroら（2014）；JECFA(2019)で引用）

健常成人（男性、白人、各群7名、平均年齢30.7歳（21～50歳））に、夕食時に表5に示すようなスケジュールで1,737mg/Lの酒石酸（旋光性不明）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る。なお、ワイン非摂取期間中は、被験者にはワインまたはぶどうを原料とする製品の摂取を回避させている。

¹⁴ 原著では、*d*-酒石酸と表記されている。

¹⁵ 当初、28mL（10oz）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2g/L含まれている、即ち、560mgが含有されていると記載しているが、原著では590mgと記述。

1
2

表 8 クロスオーバー摂取の方法

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

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

5
6 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 100mL、
7 200mL、300mL 摂取後には、非摂取期間後と比較して有意に増加したが、1~3 群
8 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かった。また、ワイン
9 摂取量と尿中酒石酸量との間には強い相関性 (相関係数 $r_s=0.9220$) が認められた。
10 (参照59) 【K82 (メタ 43)】

11
12 g. 排泄 (ヒト) (Petrarulo ら (1991) ; JECFA (2019) で引用)
13 地中海域の一般食を食する健常成人 (対照群 : 19 名 (男性 11 名、女性 8 名)、
14 平均年齢 37.5 歳)、特発性カルシウム結石症 (ICaSF) 患者 (ICaSF 患者群 : 33 名
15 (男性 19 名、女性 14 名)、平均年齢 40.2 歳) 及び菜食主義者 (菜食主義者群 : 26
16 名 (男性 13 名、女性 13 名)、平均年齢 35.1 歳) から採取した 24 時間尿について、
17 尿中の酒石酸濃度 (旋光性不明) をイオンクロマトグラフィー法で測定した試験が
18 実施されている。

19 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補正值
20 は、表 6 の通りとなった。

21
22 表 6 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

23

1 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く、男
2 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。

3 Petrarulo らは、菜食主義者群において地中海域の一般食を食する健常成人（対
4 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、尿中への酒石酸の
5 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。また、聞き取り調
6 査の結果によると、ワイン、ぶどう又はそのぶどう飲料を摂取した場合には、酒石
7 酸の排泄量は 1.0mmol/24 時間を超えている可能性が示された。一方、15%の被験
8 者で尿中の酒石酸濃度が検出限界未満であったことから、酒石酸の由来は専ら外因
9 性であることが示唆されると考察している。（参照60）【K83（メタ 44）】

11 h. 排泄（ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）（Underhill ら（1931）； JECFA
12（1977）で引用； JECFA（2019）で引用）

13 ラット（系統、雌雄不明、7 匹）、モルモット（雌雄不明、各群 2～5 匹）、ウサギ
14（系統、雌雄、匹数不明）及びイヌ（雌雄、匹数不明）を 24 時間絶食後に、酒石
15 酸をそれぞれ 400mg/kg 体重、100～800mg/kg 体重、26.5～265 mg/kg 体重及び
16 100～2,000mg/kg 体重の用量で酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩¹⁶）（旋
17 光性不明）として強制経口投与し、酒石酸の尿中排泄率を調べる試験が実施されて
18 いる。なお、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）については、24 時間絶食後に 50～
19 300 mg/kg 体重の酒石酸を強制経口投与した試験も実施されている。

20 その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 8 のとおりとなった。（参照61）【K89（メ
21 タ 53）】

23 表 8 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}		

¹⁶ 指定等要請者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。

酒石酸	50	/	/	90~99	/
	100			21~23	
	200			15~26	
	300			2~3	

- 1 * < >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。
- 2 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）
- 3 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）
- 4 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）、
- 5 下痢症状（1例）
- 6 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）
- 7 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）

8

9 (4) 体内動態のまとめ

10 本専門調査会としては、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸がL-酒石酸イオン
 11 として吸収されると考えられることから、L-酒石酸及びL-酒石酸塩を被験物質
 12 （一部、旋光性不明のもの、DL-酒石酸のデータを含む。）とした体内動態に関わ
 13 る知見も併せ、総合的に、添加物「L-酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」
 14 の体内動態に関する検討を行うこととした。なお、Downら（1977）は、ラットに
 15 において、各臓器におけるDL-酒石酸水素ナトリウムとL-酒石酸水素ナトリウム
 16 の貯留を比較し、後者の方が腎臓から速やかに消失すると考察している（参照53）
 17 【K75（メタ37）】。このことを受け、~~本専門調査会としては、~~旋光性不明のものや
 18 ラセミ体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
 19 ることに留意すべきと考えた。

20 Sabbohら（2007）は、ラットにおいて、酒石酸カリウム（旋光度不明）の経口
 21 摂取量の半分程度が尿中に排出されたと報告している（参照51）【K78（メタ45）】。
 22 Downら（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
 23 ろ、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
 24 ナトリウムはかなりの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
 25 照53）【K75（メタ37）】。Chasseaud(1977)は、ラットにL-[¹⁴C]酒石酸水素ナト
 26 リウムを投与したところ、¹⁴Cで標識された物質が尿、呼気、糞便の順で多く排泄さ
 27 れたと報告している（参照54）【追1（K）】。Gry and Larsen（1978）は、L-酒
 28 石酸をラット、モルモット、ブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なってい
 29 たと報告している（参照56）【K79（メタ40）】。

30 Chadwickら（1978）は、DL-酒石酸を用いた試験を実施し、ヒトとラットに
 31 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告して
 32 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分解される
 33 ため、酒石酸として吸収される量は少ないものと考察している（参照52）【K76（メ
 34 タ38）】。

35 上記の酒石酸塩類の報告を踏まえ、本専門調査会としては、経口摂取されたL-
 36 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解されるものの、一部は
 37 L-酒石酸イオンとして吸収された後、主として尿中に排泄されるものと考えた。

1 L-酒石酸塩の体内動態については、動物間の種差が示唆されていること、また、
 2 吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えられることから、評価にあたっては、種
 3 差に留意すべきと考えた。メタ酒石酸については、メタ酒石酸自身を被験物質とし
 4 た知見が認められなかったが、ワイン中での加水分解、及び消化管における非酵
 5 素的分解及び消化管のカルボキシエステラーゼの作用によりに加水分解された後、
 6 消化管における酵素的加水分解を経ることにより、L-酒石酸イオンに加水分解さ
 7 れてとなって吸収されると考えられるため、L-酒石酸カリウムと同様の体内動態
 8 を経るとの考察が可能と考えた。

9

10 **2. 毒性**

11 **(1) L-酒石酸カリウム**

12 **① 遺伝毒性**

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

15

16 表 10 L-酒石酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子 突然変 異	復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> ¹⁷⁻ TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、) ^{注)}	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62) 【K77 (メタ 39)】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、 TA1537、 TA1538) ^{注)}	<u>1.25、2.5</u> <u>又は 5%</u> 不明	陰性（代謝 活性化系の 有無にかか わらず）	Tobacco Documents Library (1996) ^{注)} (参照 62) 【K77 (メタ 39)】

17 注) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。また、同論文で *S. cerevisiae* についての記
 18 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。

19

事務局より：

表 10 2 番目の報告については、いただいたご意見を踏まえると、陰性の結果と
 なる濃度%の記載しか情報がなく、プレートあたり mg 数は不明と考えられます。

¹⁷⁻ 食品安全委員会では、Ames 試験の使用菌株について記載する場合は、OECD のテストガイドラ
 イン等の慣例に従い、血清型を示す *Typhimurium* を小文字イタリック体で表記している。

評価可能なデータが揃っている（後述のL-酒石酸・L-酒石酸塩）ことを踏まえると、掲載しないことではいかがでしょうか。

（いただいたご意見）

戸塚専門委員：

既に十分評価可能な資料が揃っていると思いますので、私としては掲載の有無に関して、特にこだわりはありません。杉山先生と事務局のご判断にお任せ致します。

杉山専門委員：

評価対象物質そのものであること、使用菌株から試験の種類が Ames 試験であると考えられること、また 3 菌株とはいえ 2 試験で再現性が確認できることから評価書に加えることを提案します。ただ、評価書としてのバランス、また他の評価書との整合性等勘案して削除とする考え方もあるとは思いますが。

（注釈記載に留めている酵母の試験（試験の詳細不明）と、掲載をご提案の Ames 試験の取り扱いの差異についてご質問したところ）両試験の伝毒性試験における重みは明らかに異なり、前者は既に OECD の TG から削除もされているため、並列で考える必要はない。

中江専門委員：

用量が%表示ですが、これは、プレート当たりだとどれくらいの量に相当するのでしょうか。

杉山専門委員：

プレートあたりの正確な用量は算出困難です。但し、Ames 試験実施時に調製する溶液中での濃度（%）であることは、推測可能です。

1
2 ② 急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性
3 L-酒石酸カリウムを被験物質とした急性毒性・反復投与毒性・発がん性・生殖発
4 生毒性に関する知見は提出されていない。

5
6 ③ ヒトにおける知見
7 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。

8
9 (2) メタ酒石酸 **専門調査会のご指摘対応済（担当専門委員ご確認済）**

10 ① 遺伝毒性
11 メタ酒石酸を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 11 の通りである。

12
13 表 11 メタ酒石酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、TA102、	メタ酒石酸	最高用量 5 mg/plate (プレート法及びプレ	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわ	Andres (2016) ; WHO JECFA(2019)

		TA1535)		-インキュ ベーション 法)	らず)	で引用 (参照 63) 【メタ 63】
--	--	---------	--	----------------------	-----	------------------------

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

② 急性毒性

メタ酒石酸を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

③ 反復投与毒性

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

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

表 12 投与群の設定 (18 週間投与試験 : 試験 1)

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

表 13 投与群の設定 (2 及び 6 週間投与試験 : 試験 2)

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

その結果、用量依存的で有意なものとして、試験 1 においては、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、0.1%以上の投与群で平均飲水量の減少 —(18 週間投与)—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が、雄において、体重の減少、脳・心臓・脾臓・胃・盲腸・精巣の相対重量の増加が認められた。また、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、3.0%の濃度では十分にラットの胃に刺激性があることから、ラットが不快に感じ忌避する¹⁸ようになり、その結果、用量依存的に飲水量が減少したと説明することができる。
- 飲水量の制限と摂餌量の減少の関係性は明らかになっており、0.5%以上の投与群で

¹⁸ Ingram ら (1982) では probably rendered metatartaric acid solutions unpalatable と表記されている。

1 認められた摂餌量の減少を説明することができる。
2 ・臓器相対重量の増加は、摂餌量の減少に伴う低体重によるものと考えられる。

3
4 以上の結果から、Ingram らは、メタ酒石酸の no-untoward-effect level¹⁹NOAEL
5 はを、飲水濃度で 0.1%であると結論付けて記載している。（参照64）【メタ 54】

6
7 JECFA（2017、2019）は、本試験についておける観察された用量依存的かつ有意
8 な摂餌量及び飲水量の減少と摂餌量の減少、観察された低体重の減少、尿量の減少及
9 び尿比重の増加のような所見等について、メタ酒石酸を含む水の不味さ（不快さ）忌
10 避に直接起因している²⁰と考え、本試験を~~は~~メタ酒石酸の安全性評価に使用すること
11 は適切ではない試験であると考察している。（参照65、8）【メタ 5（K55）、追 6（メ

12 タ）】
13
14 本専門調査会としては、液性が酸性であることによる忌避に起因した飲水量の減少
15 と、それに伴うものと考えられる各所見が認められたことから、観察された事象は被
16 験物質であるメタ酒石酸に特有とはいえ、被験物質の非特異的な作用を除外せずに
17 実施した試験条件は不適切であり、本試験をメタ酒石酸の安全性評価に用いることは
18 適切ではないと考える。したがって、Ingram らの記載する no-untoward-effect level¹⁹
19 は、メタ酒石酸の健康影響評価としては不適切であり、JECFA（2017）の判断を妥当
20 と考え、本試験の所見をメタ酒石酸の有害影響評価に用いることは適切ではないと判
21 断した。

事務局より：

前回調査会時でのご議論及び事前にいただいたご意見を踏まえ、記載の整備（英語原文の引用が必要な場合は、極力本文ではなく注釈に入れる等）を行いました。また、安全性評価に用いることは適切ではないとの説明を拡充しました。

（いただいたご意見）

中江専門委員：

「水の不味さ（不快さ）」部分は、公文書に適した表現にするべき（特に「不快さ」）。客観的な事実だけを述べる表現として、「水の忌避」に変更してはいかがでしょうか。また、「考察」は「記載」、「不十分」は「不適切」と修正が必要。

横平専門委員：

異論はございません。

高須専門委員：

原案に特段の異論はありません。

松井専門委員：

¹⁹ Ingram ら（1982）ではこのように表記されている。

²⁰ 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。

英語はなるべく使わない方が良く考えます。また、「ラットが不快に感じるようになり」は、原文の意識となっていると思われませんが、「不快を感じさせない水準」等に修正してはいかがでしょうか。

④ 発がん性・生殖発生毒性

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

⑤ ヒトにおける知見

メタ酒石酸を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(3) L-酒石酸・酒石酸塩

① 遺伝毒性 専門調査会のご指摘対応済 (担当専門委員ご確認済)

酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 14-1 及び表 14-25 の通りである。

a. 酒石酸・酒石酸塩

表 14-1 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66) 【K99 (メタ 64)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>Esherichia 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 67) 【K103 (メタ 68)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	L-酒石酸ナトリウム	最高用量 5mg/plate	陰性 (代謝 活性化 系の有 無にか かわら ず)	Ishidate ら (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 66) 【K99 (メタ 64)】

	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 ~ 1,000µg/mL	陰性	Tobacco Documents Library (1996) (注2) (参照 62) 【K77 (メタ 39)】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	L- ^(注1) 酒石酸	最高用量 1 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	Ishidate ら (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 66) 【K99 (メタ 64)】
		ヒト胚性肺細胞 (WI-38)	L-酒石酸	最高用量 100µg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library (1996) (参照 62) 【K77 (メタ 39)】
		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 66) 【K99 (メタ 64)】
小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 4~6 匹、大腿骨骨髓)	L-酒石酸ナトリウム	900、1,800、2,700、3,600mg/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 68) 【K100 (メタ 65)】	
			1,000mg/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。以下同

1 様。
 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

4 表 14-2 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・ハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞)	酒石酸水素カリウム (旋光性不明)	最高用量 2 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	The European Chemicals Agency (ECHA) (1984) (参照 69) 【K102(メタ 67)】

5

6 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る目的で
 7 実施されたものではないため、参考資料として記載する。

8

9 b. 参考資料

10 表 15 酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績 (参考資料)

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 70) 【K101 (メタ 66)】
		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 70) 【K101 (メタ 66)】

1 (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
2 塩の熱分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
3 *S.typhimurium* 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
4 いては、酒石酸アン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
5 告されている。Yoshida and Okamoto (1982) はタンパク質やアミノ酸、糖の熱分解物、アンモニウ
6 ム塩との反応生成物を評価する目的で、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
7 はなくアンモニウムの熱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
8 物質を酒石酸とした場合には陰性だったこと、他の報告(非加熱条件下での同じ復帰突然変異試験(in
9 vitro) や、in vivo の試験を含む。)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
10 告の結果は、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆したものではないと考えられる。

11 12 c. 遺伝毒性のまとめ

13 Ishidate ら (1984) によると、L-酒石酸ナトリウムを被験物質として実施された
14 染色体異常試験において、最高用量の 15mg/mL で陽性となったことについて、この
15 添加濃度では細胞内の浸透圧が上がり、それが直接的ではないにせよ試験結果に何ら
16 かの影響を及ぼした可能性があることを示唆していると考察し、~~本報告における in~~
17 ~~vitro 試験系は、あくまで一次スクリーニングであり、陽性の場合、二次スクリーニン~~
18 ~~グとして in vivo 試験系による評価を実施することが適切と結論付けられている。~~(参
19 照 66) 【K99 (メタ 64)】

20 Hayashi ら によるとは、Ishidate ら(1984)の二次スクリーニングとしての結果を受
21 け、L-酒石酸ナトリウムを被験物質としてた複数の用量で実施された小核試験にお
22 いてを実施した結果、全ての用量で陰性であったことを報告されしており、この結果
23 は妥当であると考察されている (1988) (参照 68) 【K100 (メタ 65)】。

24 JECFA(2019)は、Ishidate ら (1982) 及び Hayashi ら (1988) を引用し、染色体
25 異常試験 (in vitro) において、L-酒石酸ナトリウムが最高用量 (15mg/mL) で陽
26 性を示したことについて、細胞障害性の可能性を考慮せずに陽性としたことから、同
27 試験の結果には細胞障害性の影響が含まれていた可能性に言及し、最高用量で陽性と
28 した判断したことに疑問があると結論付けている。また、同被験物質を用いた復帰突
29 然変異試験では陰性、マウス in vivo 小核試験でも、単回腹腔内投与で 3,600mg/kg 体
30 重まで陰性であったこと、L-酒石酸 1 mg/mL において、染色体異常試験 (in vitro)
31 (Ishidate ら (1984)) でも陰性であったことにも言及している。JECFA は、これら
32 の結果も踏まえ、酒石酸塩類としてのグループ ADI に影響を与えるような知見はな
33 いものと結論付けている (参照 8) 【追 6 (メタ)】。

34 本専門調査会としては、Ishidate ら (1984) の染色体異常試験の最高用量で陽性結
35 果が認められているものの、この濃度における細胞障害性の有無の確認がされていな
36 いこと、Hayashi ら (1988) の小核試験で全ての濃度で陰性となっていること、その
37 他の復帰突然変異試験・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
38 考え、評価対象となった L-酒石酸・酒石酸塩の遺伝毒性は陰性であると判断し、生
39 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。

40
事務局より：

第 174 回専門調査会でのご議論及びご担当の専門委員へのご相談結果を踏まえて修

正しております。

(いただいたご意見)

戸塚専門委員：

修正確認いたしました。これでよろしいかと思えます。

杉山専門委員：

現状、特に異論はございません。

② 急性毒性 **専門調査会のご指摘対応済(担当専門委員ご確認済)**

L-酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

a. 酒石酸・酒石酸塩 (旋光性不明)

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成績は、表 16 の通りである。

表 16 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD₅₀ 値

動物種 (系統、性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (系統不明、雄)	酒石酸 (旋光性不明)	>5,000	ECHA (1975) (参照 71) 【K85 (メタ 49)】
ラット (SD、雌)	酒石酸 (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2010) (参照 72) 【K84(メタ 48)】
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2011) (参照 73) 【K88(メタ 52)】

以下の知見では、LD₅₀ 値以外の知見となることから、参考資料としている。

b. 参考資料

表 17 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における試験結果

動物種 (系統、性別)	被験物質	致死量等 -(mg/kg 体重)-	参考文献
マウス (系統不明、雌雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	19mM/kg (LD ₁₀) (注 1)	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び 2019) で引用 (参照 74) 【K87 (メ タ 35)】
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)	23mM/kg (48 時 間以内に 7 匹の うち 43%が死に	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び(2019) で引用

		至る量) ^(注2)	(参照 74) 【K87 (メタ 35)】
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL-酒石酸 ^(注3)	5,000mg/kg 体重 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950); WHO FAS5(1974)、12 (1977) 及び 75 (2019) で引用 (参照75) 【K86 (メタ 50)】

(注1) LD₁₀のみが記載されており、LD₅₀は記載されていない。

JECFA (1974,1977 及び 2019) では、LD₁₀について、360mg/kg bw と記載されている(参照 36、37、8) 【K74、K53 (メタ 36)、追6 (メタ)】。なお、原著では酒石酸ナトリウムの分子量 230、投与量 19mM/kg と記載されており、これらを掛け合わせると、4,370mg/kg となる。

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

(注3) 原著では、*d*- 及び *dl*-酒石酸と記載されている。

③ 反復投与毒性

a. 2年間反復投与・発がん性併用試験 (ラット) (Hunter ら (1977); JECFA (1977²¹、1978²¹、2017 及び 2019) にて引用)

専門調査会のご指摘対応済 (担当専門委員ご確認済)

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

表 18 投与群の設定 (Hunter ら (1977) より)

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

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

注) 摂餌量から換算した対象被験物質の摂取量

²¹ JECFA (1977) では、Hunter 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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

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増加（雌雄）、及び心臓及び腎臓の相対重量の有意な増加（雌のみ）であった。

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

Hunter らは、42,240ppm 以上の各投与群（42,240、60,160 及び 76,800ppm）では対照群の摂餌量に比べ低下傾向が認められたが、3 群の間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体重増加の減少については、病理組織学的変化が無かったことも踏まえ、高用量の L-酒石酸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果である可能性が示唆されると考察している。また、摂餌量がわずかに減少していたことについても言及し、42,240ppm 以上の投与群は対照群に比べて低いが、~~42,240、60,160、76800ppm~~の各投与群間では差がないと考察していると考察している。（参照76）【K95（メタ 59）】

JECFA(1977 及び 1978)は、Hunter ら (1977) と同様の記載内容となる Huntingdon Research Centre (HRC) の報告書 (未公開資料) を引用し、体重増加の減少を含め、最高用量においても毒性影響はないものと評価し、L-酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30mg/kg/日であることを再確認している（参照 37、38）【K53（メタ 36）、K52（メタ 16）】。

その後、JECFA (2017 及び 2019) は、Hunter ら (1977) について、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、~~非公表であった~~ 2 年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行っている。この評価にあたり、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ついて、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、以下表 19 のように L-酒石酸水素ナトリウムを用いて換算していると判断し、この換算に伴い、本試験における L-酒石酸としての NOAEL を、最高投与量となる 2,680mg/kg 体重/日と結論付け、L-酒石酸、そのナトリウム塩、ナトリウムカ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 (0-30mg/kg 体重/日) を変更しないものと結論づけている（参照 7、8）【K55（メタ 5）、追 6（メタ）】。

表 19 投与群の設定 (JECFA (2017、2019) より)

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

L-酒石酸 (換算)	用量 (ppm)	0 (対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
	摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄：0、770、1,400、1,900、2,680 雌：0、1,030、1,780、2,630、3,550

1 (参照 7、8) 【K55 (メタ 5)、追 6 (メタ)】

2
3 本専門調査会としては、JECFA (2017 及び 2019) による、酒石酸水素ナトリウム
4 投与量を酒石酸の分子量を用いて酒石酸量に換算した値は、妥当であると考えた²²。
5 から設定した NOAEL についての JECFA (2017 及び 2019) の見解を妥当と判断し
6 た。また、飼料添加濃度 5% を超える投与量でを最高用量 (雄：2,680 mg/kg 体重/日、
7 雌：3,550mg/kg 体重/日) 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
8 し、通常、当該投与量を超える投与量で実施する必要はないものの、一方で、毒性学
9 的には試験条件を満たしており、評価は可能と考えられること、最高用量においても
10 尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査の各所見、病理組織学的検査で所見が認
11 められず、最高投与量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったとの考
12 察が可能な判断しことから、本試験における L-酒石酸水素ナトリウムの L-酒石酸
13 イオンとしての NOAEL を、最高用量である 2,680mg/kg 体重/日と判断した。
14

事務局より：

前回専門調査会でのご議論及び事前にいただいたご意見を踏まえ、考察の記載を
拡充しました。

(いただいたご意見)

横平専門委員：

異論はございません。

高須専門委員：

特に異論はございません。

石塚専門委員：

記載及び内容に異論ありません。

15 b. ~~e.~~ 参考資料

16 以下の知見では、最高用量の設定根拠が不明であること、腎臓病変好発系のラット
17 を用いた試験であり、仮に陽性であった場合の結果の解釈が困難となり、一般的な毒
18 性評価には適さないことから、参考資料とした。

19
20
21 ~~(e)~~ 2 年間反復投与・発がん性併用試験 (ラット) (Fitzhugh and Nelson (1947) ;
22 JECFA(1974、1977)で引用)

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

²² 酒石酸水素ナトリウム (Monosodium tartrate(sodium bitartrate)) の分子量 172.08 (化学大辞
典 (2006))、酒石酸 (Tartaric acid) の分子量 150 (第 9 版食品添加物公定書) を用いて計算した結
果、Pub Chem に記載されている分子量 (それぞれ 172.07、150.09) を用いて計算した結果のいづ
れも、表 19 の数値に近似した結果となる。

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

表 22 投与群の設定

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

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

<u>酒石酸 (旋光性不明)</u>	<u>用量 (混餌濃度) (%)</u>	<u>0 (対照群)、0.1、0.5、0.8、1.2</u>
	<u>換算摂取量 (mg/kg 体重/日)</u> 23	<u>0、50、250、400、600</u>

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

また、Fitzhugh and Nelson は、肉眼所見及び病理組織学的検査所見について、対照群と比較して有意差は認められず、腫瘍及び老齢ラットで自然発生的にしばしば生じる疾病についても、対照群と比較して有意差は認められなかったと報告している。
(参照77) 【K94 (メタ 58)】

事務局より：

以下のご意見をいただいておりますが、参考資料として残しておくことについてご意見をお願いします。

なお、参考資料とする理由について、前回専門調査会でのご議論を踏まえて作成しましたので、ご確認をお願いします。

(いただいたご意見)

中江専門委員：

特殊な動物を用いた試験で、しかも当該動物の特徴として高感受性であると思われる腎にかかわるものを含め、すべてがネガティブデータであるにもかかわらず、わざわざ参考資料として載せるとするのは、やはり無理があるように思います。しかも、陽性所見があるならその解釈が問題になりますが、所見がないことの解釈が困難という表現にも違和感があります。

私としては、改めて、評価書からは削除し、議事録への議論経過の記載に留めることを提案します。

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

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

石塚専門委員：

Osborne-Mendel ラットは腎機能に加えて心血管にも障害が出やすいことが報告されていますので、いずれにしても、本来は一般的な毒性試験に用いることのできる系統ではないと認識している。

しかし、資料データが豊富にあるわけではないことも加味し、特殊な系の動物で毒性が出ていないという情報も参考になるため、可能な限り載せた方が良く考える。なお、前例で、ネガティブデータで掲載されているものもあると記憶する。例えば、ポリソルベート 60 については、「現在の発がん性試験の基準を満たした試験は少ない」との記載とともに、Osborne-Mendel ラットの陰性データが引用されている。

ただ、他にも削除する理由があることから、強くこだわるものではなく、最終的に掲載しないということになっても差し支えない。

④ 発がん性

a. 2 年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA（1977²⁴、1978²⁴、2017 及び 2019 にて引用）（再掲）

専門調査会のご指摘対応済（担当専門委員ご確認済）

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

表 18（再掲） 投与群の設定（Hunter ら（1977）より）

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

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

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 76) 【K95 (メタ 59)】

²⁴ JECFA (1977) では、Hunter 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。

²⁵ 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ついて、JECFA (2017 及び 2019) は、Hunter ら (1977) が換算に用いた分子量は誤りである旨を指摘し換算し直している (表 19)。

JECFA(1977及び1978)は、Hunterら(1977)と同様の記載内容となる Huntingdon Research Centre (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 38) 【K52 (メタ 16)】

本専門調査会としては、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。

松井専門委員：

先に示されているように、JECFA (2017 及び 2019) は Hunter ら (1977) の L-酒石酸 (換算) は間違っているとしています。少なくとも脚注にこの点を示した方が良いでしょう。

事務局より：

ご指摘を反映しました。

b. 参考資料

以下の知見では、最高用量の設定根拠が不明であること、腎臓病変好発系のラットを用いた試験であり、仮に陽性であった場合の結果の解釈が困難となり、一般的な毒性評価には適さないことから、参考資料とした。

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

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

表 22 (再掲) 投与群の設定

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

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

<u>酒石酸 (旋光性不明)</u>	<u>用量 (混餌濃度) (%)</u>	<u>0 (対照群)、0.1、0.5、0.8、1.2</u>
	<u>換算摂取量 (mg/kg 体重/日)</u>	<u>0、50、250、400、600</u>

²⁶ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240 Chapter 5 5-5 ページで引用する Annex 2: Dose conversion table) を用いて摂取量を推定。なお、摂餌量 (体重 kg 毎) を計算すると、上から 150、100、50 g/kg 体重/日

種	最終体重	摂餌量	1 kg 餌中 1mg の物質の摂取量
---	------	-----	---------------------

1
2 Fitzhugh and Nelson は、病理組織学的検査所見について、対照群と比較して、発
3 現した腫瘍の種類が同等で、有意差は認められなかったと報告している。(参照 77)
4 【K94 (メタ 58)】
5

事務局より：

(3) ③b と同じ取り扱いといたします。

6
7 ⑤ 生殖発生毒性 **専門調査会のご指摘対応済 (担当専門委員ご確認済)**

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

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

13
14 妊娠 CD-1 マウス (各群 20~23 匹) に L-酒石酸を表 23 のような投与群を設定し
15 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
16 実施されている。

17
18 表 23 投与群の設定

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

L-酒石酸	用量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)、2.74、12.7、59.1、274.0
-------	-----------------	------------------------------

20
21 著者は、本試験において、最高用量として ~~274 mg/kg 体重kg 体重~~/日までの用量を
22 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
23 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
24 なかったことを報告している。また、酒石酸は、最高用量においてもマウスに対して
25 母体毒性、胎児毒性/催奇形性を有さないものと報告している。マウスの胎児に対する
26 発生毒性の NOAEL は、約 ~~274 mg/kg 体重kg 体重~~/日と報告している。(参照78)【K96
27 (メタ 60)】

28
29 当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) はによると、Food and Drug
30 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
31 (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
32 び胎児の生存に対する影響は認められなかったこと をが報告されしている (参照 37)

	(kg)	(g/動物/日)	(mg/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	0.150
ラット (若)	0.10	10	0.100
ラット (老)	0.40	20	0.050

1 【K53(メタ 36)】。JECFA(2019)によるとは、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓
2 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れなかったと考
3 察している。NOAELは評価していない (参照 8) 【追 6 (メタ)】。

4
5 本専門調査会としては、原著が確認できず、本試験の用量設定の根拠を含め詳細を
6 確認できないこと、また、JECFA (1977 及び 2019) が NOAEL を評価していない
7 ことも考慮しず、NOAEL を判断できなかいと考えた。一方が、最高用量の 274 mg/
8 kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性がなかった
9 ことに留意すべきであると考えた。

11 b. 発生毒性試験 (ラット) (レビュー) (ECHA)

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

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

20
21 表 24 投与群の設定

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

22
23
24 ※この他、陽性対照として 250 mg/kg のアスピリンを妊娠雌 22 匹に投与。

25
26 その結果、L-酒石酸投与群の着床数、吸収胚数、生存母動物数、生存胎児数及び
27 死亡胎児数、並びに胎児の内臓所見及び骨格所見について、対照群と比較して差は認
28 められなかった。

29
30 著者は、本試験において、最高用量として 181 mg/kg ~~kg 体重~~kg 体重/日までの用量を
31 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
32 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
33 なかったことを報告している。また、ラットの母体毒性及び胎児に対する発生毒性の
34 NOAEL は、181 mg/kg ~~kg 体重~~kg 体重/日以上であることを報告している。以上より、
35 L-酒石酸は、ラットに対して発生毒性を有さないものと結論付けている。(参照 79)
36 【K97 (メタ 61)】

37
38 当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) によるとは、Food and Drug

1 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
 2 (旋光性不明)をラットに181 mg/kg/日、10日間投与し、着床への影響、母動物及
 3 び胎児の生存に対する影響は認められなかったこと~~を~~が報告~~され~~している(参照37)
 4 【K53(メタ36)】。JECFA(2019)~~によるとは~~、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓
 5 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れなかったと考
 6 察している。NOAELは評価していない(参照8)【追6(メタ)】。

7
 8 本専門調査会としては、原著が確認できず、本試験の用量設定の根拠を含め詳細
 9 を確認でき~~ず~~ないこと、また、JECFA(1977及び2019)がNOAELを評価してい
 10 ないことも考慮し、NOAELを判断できな~~かつ~~いと考えた。一方が、最高用量~~の~~
 11 ~~181 mg/kg 体重/日投与群~~においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性が
 12 なかったことに留意すべきであると考えた。

事務局より：
 前回専門調査会でのご議論及びご担当専門委員とのご相談結果を踏まえ、記載を拡
 充しております。

(いただいたご意見)
 石塚専門委員：
 前回専門調査会での議論が反映されていますので、修正案に異存ありません。

14
 15 **c. 参考資料**

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

18
 19 **(a) 発生毒性試験(ラット)(Petersen and Daston (1989))**

20 妊娠ラット(SD COBS CD系、各群21~22匹)に酒石酸コハク酸ナトリウム
 21 混合塩²⁷を表25のような投与群を設定して、妊娠6日から15日まで飲水投与を
 22 行い、妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている。(動物には基礎飼料とし
 23 てPurina Rodent Chow No.5002を与えた)

24
 25 表25 投与群の設定

<u>用量設定</u>		
<u>酒石酸コハク酸ナトリウムの有効成分として</u> <u>-(mg/kg 体重/日)-</u>		0(対照群)、250、500、 1,000
<u>酒石酸コハク酸ナトリウム</u> <u>混合塩(酒石酸モノコハク</u> <u>酸ナトリウム及び酒石酸ジ</u>	<u>用量(mg/kg 体重/日)</u>	<u>0(対照群)、250、500、1,000</u>

26
 27 組成：酒石酸モノコハク酸ナトリウム35%、酒石酸ジコハク酸ナトリウム9%、酒石酸ナトリウム4.5%、マレイン酸ナトリウム0.7%、リンゴ酸ナトリウム0.3%、フマル酸ナトリウム0.4%、その他由来のナトリウム10%、水39%。~~酒石酸コハク酸ナトリウム有効成分として約44%~~

<u>コハク酸ナトリウム量として)</u>		
-----------------------	--	--

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

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

~~—(b) 生殖発生毒性試験 (ラット) (Lynch ら (2013))—~~

~~—Wistar (Han) ラット (雌雄、雄 10 匹、雌 9～10 匹) に酒石酸ナトリウム混合物、水酸化ナトリウム及び塩化鉄 (III) から形成された錯体形成/反応生成物である FemTA²⁸溶液を表 26 のような投与群を設定して、交配前から試験終了まで (雄 : 90 または 91 日/交配前、交配中、および計画役の前日まで、雌 : 104～109 日/交配前、交配中、交尾後、妊娠中、および少なくとも哺育 4 日まで)、一日 1 回、週 7 日で強制経口投与を行う試験が実施されている。なお、被験物質を 14 日間投与した後に同じ用量群の雌雄を 1 対 1 で同居させ、交尾確認後は雌雄を別々に分けた。(動物には固型飼料と水道水を与えて自由に摂取させた)—~~

表 26 投与群の設定

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

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

²⁸組成：酒石酸ナトリウム混合物 (L-酒石酸ナトリウム、D-酒石酸ナトリウム、メソ酒石酸ナトリウム) 約 4%、メソ酒石酸約 10%、シュウ酸ナトリウム約 0.3%、その他由来のナトリウム約 7%、塩素約 7%、鉄約 4%、水約 65%

1 ~~mg/kg 体重/日と判断している。(参照81)【K93 (メタ 57)】~~

2

事務局より：

事前にいただいたご意見を踏まえ、再度確認すると、原著では、酒石酸ではなく鉄イオンの影響が評価されており、酒石酸以外のものの評価を目的とした知見と整理されます。ご意見を踏まえ、削除しております。

(いただいたご意見)

松井専門委員：

著者は、鉄(Ⅲ)(換算)を示し、大腸の炎症発生は鉄過剰が原因であると推察しています。この知見は削除してもよいのではないのでしょうか？もし記載するなら、著者は「鉄過剰の影響であると考察している」とすべきでしょう。

北條専門委員：

鉄(Ⅲ)の換算式が出ており、酒石酸としての評価を目的としていないと考えられること、混合物であり酒石酸の評価には適さないことの双方を踏まえると、こちらは削除で問題ないものと考えます。

3

4 ⑥ ヒトにおける知見(疫学研究)

5 専門調査会のご指摘対応済(担当専門委員ご確認済)

6 a. 介入研究(Chadwickら(1978); JECFA(2019)にて引用)(排泄(ヒト)
7 再掲(3)④b)

8 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
9 ム(1.5mmol/kg 体重/日)を3回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前・投与中・
10 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。

11 その結果、被験者Aについて、摂取前3日間の尿pHの平均は5.8であったが、
12 摂取2日間に尿中水素イオン濃度が減少して、pHが7.69まで増加した。摂取2日
13 間及び摂取後の3日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は390mmol(酒石
14 酸摂取量の76.6%に相当)となった。タンパク尿は観察されず、クレアチニンクリ
15 アランスは、酒石酸塩摂取前は115mL/min、摂取後は120mL/minであった。初
16 日には緩下作用が認められたが、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、尿中水素イオン排
18 泄量の平均は63mmol/日であった。摂取期間及び摂取後4日間で減少した尿中水
19 素イオン排泄量の合計は771mmol(摂取量の92.3%に相当)となり、pHはおよ
20 そ約8まで増加した。タンパク尿は観察されず、クレアチニンクリアランスは、酒
21 石酸塩摂取前は108mL/min、摂取後は104mL/minであった。

22 Chadwickらは、腸における炭酸水素イオンへの代謝が尿のpHの上昇に関与し
23 ていると考察しており、腎臓への有害事象を示唆するものではないと考察している
24 (参照52)【K76(メタ38)】

25 なお、JECFA(2019)では、クレアチニンクリアランスが正常でありタンパク

1 尿も認められなかったことから、腎毒性を示唆する根拠はないとしている。(参照
2 8)【追6 (メタ)】

3
4 **b. 介入研究報告** (Gold and Zahm (1943) ; JECFA (1974 及び 2019)で引用)

5
6 酒石酸ナトリウム (旋光性不明) について、酒石酸ナトリウム 10g/回で処方
7 されている患者 43 名 (性別不明) を対象にして、介入研究が実施されている。

8
9 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 回)
10 に対して、服用後 24 時間以内の排便が 308 回 (81.3%) 認められたと報告して
11 いる。

12 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 回の服用に対
13 して、望ましくない影響として、吐き気嘔吐 6 回 (1.6%)、痙攣 8 回(2.1%)が報
14 告されている。(参照82)【K111 (メタ 75)】

15
16 **c. 症例報告 (レビュー) (ECHA)**

17
18 ECHA は、Gonnio(1910)の報告について、以下の通り引用している。

19
20 50~60g の酒石酸 (旋光性不明) を摂取した成人 2 名 (性別不明) の死亡症例
21 の報告が行われている。

22 摂取後に認められた症状は、喉及び胃の激しい熱感、嘔吐、下痢、腎臓の様々
23 な障害であった。また 1 名では腎臓において急性炎症が認められ、2 名とも死亡
24 が確認された。(参照83)【K109 (メタ 73)】

25
26 **d-e. 症例報告** (Robertson and Lonnell (1968) ;JECFA(1977 及び 2019)で引用)

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

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

35 死亡 48 時間後に実施された剖検の所見では、主な病変は腎臓にて認められた。
36 病理組織学的検査の所見では、腎臓での障害は主に皮質に局在し、黄色い領域では
37 完全に壊死となり、この領域の中心部では細胞の反応性がなく、その他の領域では
38 リンパ球及び顆粒好中球の浸潤が著しかった。(参照84)【K110 (メタ 74)】

39
40 JECFA (1977 及び 2019) は、本報告について、30g の酒石酸を摂取した後で致

1 死性の管状神経原性疼痛が生じた症例として引用している（参照 37、8）【K53（メ
2 タ 36）、追 6（メタ）】。

4 e-f. 参考資料

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

8 コホート研究（レビュー）（ECHA）

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

11 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勤務者
12 （酒石酸ばく露群、[性別不明](#)）474 名²⁹及びばく露していない勤務者（対照群、[性
13 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研究が実施されて
14 いる。13 ページ 20 行目（Ⅱ．安全性に係る知見の概要）の
15 その結果、以下の症状が認められている。

17 表 30 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	鼻咽頭での発症	皮膚での発症	眼での発症	消化管での発症	歯での発症
酒石酸ばく露群	20 名 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%

18
19 鼻咽頭の症状及び皮膚の[症状疾患](#)について、酒石酸ばく露群では対象群と比較して
20 有意に増加していた。

21 また、ばく露群において高い頻度で発症した症状は以下のとおりとなった。

- 22 ・鼻咽頭の症状（鼻閉塞、かゆみ及びくしゃみ、臭覚障害、鼻血、喉の痛み、発声障
23 害）
- 24 ・皮膚症状

25 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り、粉上酒
26 石酸に接触したことに起因しているとし、歯、胃、気管支においては、ばく露群と非
27 ばく露群で差は認められなかったと報告している。（参照85）【K108（メタ 72）】

28 事務局より：

29 ご担当の専門委員からご提案いただいたヒトの知見の考察を以下の通り掲載して
おります。

²⁹ ECHA によると 74 名だが、[Moscato ら\(1983\)](#)では結果の表に記載された%と人数から算出すると、44 名となる記載されている。

1 入手したヒトに係る知見からは、酒石酸 30g 以上の一回摂取で死亡例が認められ、
2 10g 程度の一回摂取で吐気嘔吐・痙攣が認められた。しかし、これらの事例では「L
3 ー酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」が添加物として適切に使用された場合の摂取
4 量範囲よりも高用量であるため、本専門調査会としては、ヒトの知見に基づく
5 NOAEL を得ることはできないと判断した。

6 7 (4) 毒性のまとめ

事務局より：

前回専門調査会でのご議論及び事前にいただいたご意見を踏まえ、毒性のまとめとして以下のように記載しました。いかがでしょうか。

8 9 (原案)

10 本専門調査会としては、Lー酒石酸カリウム及びメタ酒石酸がLー酒石酸イオン
11 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（一部、旋光性不明の
12 もの、DLー酒石酸のデータを含む。）を被験物質とした試験成績全般を用いてグルー
13 プとして総合的に添加物「Lー酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」の評価を
14 行うことは可能であると判断した。

15 遺伝毒性について、Lー酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を用いた遺伝毒性試験が行
16 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でも復帰突然
17 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、総合的に陰性と
18 考えられる結果であった。よって、本専門調査会としては、添加物「Lー酒石酸カリ
19 ウム」及び添加物「メタ酒石酸」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない
20 と判断した。

21 Lー酒石酸塩の2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）について評価した結
22 果、Hunter ら（1977）でラットに最高用量（2,680mg/kg 体重/日（Lー酒石酸とし
23 て）の投与量で投与しても毒性及び発がん性は認められなかった（参照 76）【K95
24 （メタ 59）】。

25 Lー酒石酸を被験物質とした試験成績を評価した結果、ECHA の引用する発生毒
26 性試験（マウス及びラット）で、最高用量においても発生毒性は認められなかった（参
27 照 78、79）【K96（メタ 60）、K97（メタ 61）】。

28 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。

29 JECFA(2017 及び 2019)では、Hunter ら(1977)について、NOAEL は 2,680mg/kg
30 体重/日（Lー酒石酸として）であると結論付け、酒石酸塩類のグループ ADI（0-
31 30mg/kg 体重/日）を支持するものとして引用している（参照 36、37、7、8）【K53
32 （メタ 36）、K52（メタ 16）、K55（メタ 5）、追6（メタ）】。

33 本専門調査会としては、Hunter ら（1977）による2年間反復投与・発がん性併用
34 試験（ラット）について、最高用量（雄：2,680 mg/kg 体重/日、雌：3,550mg/kg 体
35 重/日）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

1 ら、JECFA (2017 及び 2019) の評価した NOAEL は妥当であると考えた。
2 以上より、NOAEL は 2,680mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) と評価した。

3 4 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

5 1. 現在の摂取量

6 (1) L-酒石酸

7
8 「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
9 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
10 品向け出荷量から推定した国民=~~一人~~1人当たりの推定一日摂取量は、表 31 の通り
11 と報告されている。(参照86)【メタ 83】

12
13 表 31 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	一人 <u>1人</u> 一日摂取量 (mg/人/日)
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)}

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

16
17 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
18 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
19 子量 188.18)は 2.75mg/人/日、L-酒石酸ナトリウム(2 水和物としての分子量
20 230.08)は 2.82mg/人/日となることから、指定添加物からの L-酒石酸の推定一
21 日摂取量としては、合計 19.4mg/人/日(0.352 mg/kg 体重/日³⁰)となる。

22
23 また、指定等要請者は、伊藤(2007)によるマーケットバスケット調査を引用し、
24 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)³¹の
25 1 人一日摂取量は、それぞれ 35.2 mg/人/日及び 29.9 mg/人/日であり、合計 65.1
26 mg/人/日(1.18mg/kg 体重/日)³⁰と推定している。(参照 8、87)【メタ酒石酸概要
27 書、メタ 82】

28 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

³⁰ 国民平均(1歳以上)の体重である 55.1kg を用いて算出。(「食品健康影響評価に用いる平均体重の変更につ
いて」(平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会決定))

³¹ 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 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
2 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
3 要請者は、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
4 態ではL体の状態で存在すると説明している（参照 2）【酒石酸カリウム概要書】。
5 指定等要請者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
6 然界に存在するのはL体のみであるとされている。（参照 23）【K20】

7 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
8 物摂取量の推計に関わる研究」（表 3231）のとおり、DL-酒石酸及びその塩の摂取
9 量は少量であることが示されている。

10 これらを踏まえると、伊藤（2007）らの報告における加工食品及び生鮮食品に由
11 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
12 あると考えた。

13 事務局より：

伊藤（2007）らでは、L-酒石酸とは異なる旋光性を示すものが一部含まれる可
能性がありますが、自然にはL体のみが存在すると報告されていること等を踏ま
え、L-酒石酸の摂取量推計を示していると考えてはいかがでしょう。

（いただいたご意見）

西専門委員：

問題ないと思います。

14
15 以上のことより、本専門調査会としては、現在のL-酒石酸としての1人一日
16 摂取量は、65.1 mg/人/日（1.18mg/kg 体重/日）³⁰であると考えた。

17 18 (2) カリウム

19 指定等要請者は、「平成 29 年国民健康・栄養調査」を引用し、カリウムの摂取
20 量として、20 歳以上の男性で 2,382 mg/人/日、20 歳以上の女性で 2,256 mg/人/
21 日、20 歳以上の男女のカリウムの推定一日摂取量は 2,315mg/人/日、国民全体で
22 は 2,250 mg/人/日であると説明している。（参照88）【K114】

23 24 2. 使用基準策定後の摂取量

25 (1). 対象食品の摂取量

26 添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の使用は、表 2 の使用基準に
27 より、「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
28 ら、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の対象食品の摂取量は、ぶ
29 どう酒の摂取量に基づき検討を行った。

30 事務局より：

以下、炭酸カルシウム評価書案でご議論いただいた内容をそのまま引用しております。(47～48 ページ)

~~—(炭酸カルシウム評価書案において、文案検討中)—~~

「国税庁平成 29 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、平成 29 年度果実酒及び甘味果実酒³²の販売（消費）数量は、それぞれ 363,936 kL/年及び 10,701 kL/年であり、合計は 374,637 kL/年であるとされる。(参照 89)

【追 3 (K)】

規格基準改正要請者は、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 2) 【酒石酸カリウム概要書】

我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量 (374,637 kL/年) を成人人口 (104,011 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推定一日摂取量は、9.87 mL/人/日と推計される。(参照 89) 【追 3 (K)】

さらに、ぶどう酒が特定の集団で好んで摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、平成 29 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 日あたり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合 (20.0%) を成人人口に掛けて計算した場合、当該対象者がすべての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一日摂取量は、49.3 mL/人/日と推計される。(参照 90) 【114 (メタ 80)】

本専門調査会としては、ぶどう酒が特定の集団で好んで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 49.3 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量とする。

~~—(炭酸カルシウム評価書案において、文案検討中)—~~

(2). 製造用剤としての摂取量

① L-酒石酸カリウム

指定等要請者は、Kushida and Maruyama(1959)、Kushida and Maruyama(1960)及び Ribereau-Gayon ら(1982)を引用し、無処理の場合と L-酒石酸カリウムを添加した場合の 8 カ月後の L-酒石酸量の比較を行い、両者の差が、L-酒石酸カリウム添加量により理論的に増加する L-酒石酸増加量よりも大きいことを根拠に、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としている。(参照 2) 【酒石酸カリウム概要書】

OIV³³においても、加工助剤（コーデックスの定義を引用）に該当するものとし

³² 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。

³³ 日本ワイナリー協会のウェブサイトには、国際ブドウ・ワイン機構との和称が記載されている。EU 一部国や

1 て整理しされて

2 他方、指定等要請者は、使用基準策定後の最大使用量を推計し、それらが対象
3 飲料中で全て残留する場合と仮定した上で、摂取量の推定を行っている。(参照 2)

4 【酒石酸カリウム概要書】

5 この考え方で推計を実施すると、以下の通り整理される。

6
7 a 使用基準策定後の最大使用量

8 Dictionnaire du Vin (1962) 及びその一部邦訳資料によれば、ワイン製造過程
9 で 1L 当たり 1g の酸 (硫酸量換算で 1g/L) を除酸 (減酸) するには、L-酒石酸
10 カリウム³⁴ (ヘミ水和物 (C₄H₄O₆K₂ · 1/2H₂O) として。以下「L-酒石酸カリウ
11 ムヘミ水和物) が 2.4 g 必要とされている。(参照 2、92、93) 【酒石酸カリウム
12 概要書、K23、参考 1 (K)】

13 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、上記の除酸量
14 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³⁵すると、1 g/L (酒石
15 酸として) の酸を除酸する場合に理論的に必要な L-酒石酸カリウムヘミ水和
16 物の添加量は 1.57 g/L になると考えられ、100L では 157 g の L-酒石酸カリウ
17 ムヘミ水和物が必要と考えられる。

18
事務局より：

換算式については、以下の通り考えております。いかがでしょうか。

硫酸量換算で 1g/L とは、酒石酸換算すると、 $1/98.08 \times 150.09 = 1.53g$
つまり、1.53g 酒石酸を除酸するために必要なヘミ水和物 (概要書には、一般的に
ヘミ水和物の形で流通していると記載されている) は 2.4g。
これを 1g あたりで割り返すと、1.57g。

(いただいたご意見)

西専門委員：

問題ないと思います。

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

21 94) ~~-(K65)-~~

22
23 以上の報告より、1g/L (酒石酸として) を除酸する場合に必要な L-酒石酸カリ
24 ムヘミ水和物は、最大値である 1.57g/L とすることが適当と考えられる。

オーストラリア、ニュージーランドがメンバーとなっており、ワインに関する化学技術的な研究等を行っている。

³⁴ 原著の邦訳文献では、中性酒石酸カリウム。また、原著では、100L のワインに 240g 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 240g を 100 で割った値を 1L の減酸に要する値として記載。

³⁵ 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) とし、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
2 指定等要請者は、ワイン製造の現場で行われる除酸は最大で 3.5 g/L 程度（酒石
3 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（2016）によれば、ワ
4 インには適量の酸が含まれているべきで、除酸が過度になりすぎると、リンゴ酸カ
5 ルシウムや乳酸カルシウムができ酒質を損なうため、表 32 を参考にして除酸を行
6 うとされている（参照95）【K5】。これを踏まえると、除酸は最大 3.5g/L 程度行わ
7 れていることと考えられる。

8
9 表 32 果汁を除酸する程度

果汁の総酸 ³⁶ (g/L)	pH	除酸 ¹⁰ (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

10
11 以上より、L-酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量を、1g/L(酒石酸として)
12 の酸を除酸する場合に論理的に必要なL-酒石酸カリウムヘミ水和物量(1.57g/L)
13 を用い、最大 3.5g/L (酒石酸として) の除酸を行った場合に必要な量を算出した値
14 である 5.5 g/L (L-酒石酸として 3.5g/L³⁵) と推計した。

15 事務局より：

酒石酸としての換算式については、以下の通り考えております。いかがでしょうか。

$$(5.49/235.28) \times 150.09$$

(いただいたご意見)

西専門委員：

問題ないと思います。

16
17 **b L-酒石酸カリウムの推定一日摂取量**

18 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 (L-
19 酒石酸として 3.5g/L) 及び2.(1)により推計した対象食品からの摂取量(炭酸
20 ~~カルシウム評価書案において、文案検討中~~: 49.3 mL/人/日)より、L-酒石酸カリ
21 ウムヘミ水和物がワイン中に全て残存することを仮定し、推定一日摂取量を
22 270mg/人/日 (4.9mg/kg 体重/日)と推計した。また、L-酒石酸としての摂取量
23 は、170mg/人/日 (3.1mg/kg 体重/日³⁰)、カリウムとしての摂取量は、90mg/人/日
24 (1.6mg/kg 体重/日³⁰)と推計した。

25 事務局より：

³⁶ 原著において、酸度は酒石酸換算で計算されている。

以下の通りの計算式にて推計をいたしました。ご確認の程よろしくお願ひいたします。

L-酒石酸カリウムの推定一日摂取量は、
(L-酒石酸カリウムへミ水和物の最大使用量) × 1000mg × (49.3/1000)L

酒石酸として換算するためには、
上記計算結果/235.28 × 150.09 (酒石酸として)

カリウムとして換算するためには、
上記計算結果 × (39.09 × 2) / 235.28 ≒ 89.9 mg/人/日 (カリウムとして)
※前提として、

L-酒石酸カリウムへミ水和物の分子量 235.28

カリウム分子量 39.09

へミ水和物中にカリウム原子が 2 個あるので、分子量換算。

(いただいたご意見)

西専門委員：

問題ないと思います。

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。) がワイン中に
4 全て残存することを仮定し、ワインの比重を 1 と仮定した場合、メタ酒石酸の推定
5 一日摂取量を 4.93 mg/人/日 (0.0895mg/kg 体重/日³⁰) と推計した。また、メタ酒
6 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、4.93mg/人/日
7 (0.0895mg/kg 体重/日³⁰) を、L-酒石酸換算量として推計した。

8

9 (参考)

10 JECFA(2019)は、評価に際し、メタ酒石酸がほぼ同量の L-酒石酸に加水分解さ
11 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量として用
12 いている。(参照 8) 【追加 6 (メタ)】

13

事務局より：

JECFA の考え方を参照し、上記の整理案を検討しました。いかがでしょうか。

(いただいたご意見)

西専門委員：

問題ないと思います。

14

15 (3) 使用基準策定後の摂取量

1
2
3
4
5
6
7
8
9

① L-酒石酸

1. (1) にて推計した値 (65.1 mg/人/日 (1.18mg/kg 体重/日³⁰)) 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 (170mg/人/日 (3.1mg/kg 体重/日³⁰)) 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 (4.93mg/人/日 (0.0895mg/kg 体重/日³⁰)) を足した結果である 240mg/人/日 (4.4 mg/kg 体重/日³⁰) 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。

事務局より：

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の食品健康影響評価を実施する上で、上記のとおり、

食品由来及び指定添加物由来の摂取量のL-酒石酸としての合計値 (伊藤ら (2007)) (1. (1) のとおり算出)

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の使用基準設定後の摂取量推計に基づくL-酒石酸としての摂取量推計の合計値 (2. (2) ①及び②のとおり算出)

を合算した値を算出したものを、原案として記載しております。

こちらの考え方や推計について、ご意見をいただけますようお願い申し上げます。

(いただいたご意見)

西専門委員：

問題ないと思います。

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

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 90mg/人/日であり、1. (2) の 20 歳以上の男女におけるカリウムの一日摂取量 (2,315mg/人/日) に比べて、約 4.0%であった。

なお、「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」によれば、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 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 mg/日) の中間値 (2,839 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が 2,400~3,000 mg/人/日と算定されている。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96) 【追4 (K)】

IV. 食品健康影響評価

事務局より：

前回専門調査会資料でのご議論及び事前にいただいたご意見を踏まえ、以下の通

りの案としております。ご確認をお願いいたします。

(ご参考)

以下、最後のパラグラフについて、修正履歴なしのものをご提示します。

本専門調査会としては、2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）より得られたNOAEL(2,680mg/kg体重/日)を根拠として安全係数100で除した値(26.8mg/kg体重/日)と、2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）において、雌雄ともに最高用量（雄：2,680 mg/kg 体重/日、雌：3,550mg/kg 体重/日）でも毒性所見が認められなかったこと、JECFAの酒石酸としてのグループADIは0-30mg/kg 体重/日³⁶であることも考慮し、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」のグループとしてのADIは、L-酒石酸として30mg/kg 体重/日と評価した。

1

2 (原案)

3 本専門調査会としては、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸がL-酒石酸イオン
4 として吸収されると考えられることから、~~本評価対象品目の安全性評価において、酒~~
5 ~~石酸及び酒石酸塩（一部、旋光性不明のもの、DL-酒石酸のデータを含む。）を被験~~
6 ~~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添加物「L-酒石酸カリウ
7 ム」及び添加物「メタ酒石酸」の評価を行うことは可能であると判断した。

8

9 遺伝毒性について、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

10 L-酒石酸塩の2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）について評価した結
11 果、ラットに最高用量（2,680mg/kg 体重/日（L-酒石酸として））の投与量で投与し
12 ても毒性及び発がん性は認められなかった。

13 発生毒性試験（マウス及びラット）で、最高用量においても発生毒性は認められな
14 かった。

15 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。

16

17 以上より、本専門調査会としては、Hunterら（1977）による2年間反復投与・発
18 がん性併用試験（ラット）より、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の、L-酒石酸
19 としてのNOAELを設定することが妥当であると考え、NOAELは2,680mg/kg 体重
20 /日（L-酒石酸として）と評価し考えた。

21

22 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認め
23 られていないことから、安全性新たな体内動態及び毒性に関する検討は実施しないも
24 のと判断し行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く
25 分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経
26 験があること、栄養素として摂取すべき目標量(18歳以上の男女で2,400~3,000 mg/
27 人/日)が定められていること及び添加物「L-酒石酸カリウム」からのカリウムの推
28 定一日摂取量(カリウムとして90mg)が、現在のカリウムの一日摂取量(2,315 mg)

1 の約 4%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、
2 添加物「L-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。

3
4 本専門調査会としては、我が国において使用が認められた場合の酒石酸類の推定摂
5 取量（酒石酸として 4.4mg/kg 体重/日）を勘案すると、添加物「L-酒石酸カリウム」
6 及び「メタ酒石酸」のグループとしての評価において、ADI を設定することが必要と
7 判断した。

8 ~~2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）において、最高用量でも毒性所見が~~
9 ~~認められなかった。このことから、本専門調査会としては、2年間反復投与・発がん~~
10 ~~性併用試験（ラット）同試験より得られたのNOAEL（2,680mg/kg 体重/日）を根拠~~
11 ~~として安全係数 100 で除した数値を踏まえ（26.8mg/kg 体重/日）と、2年間反復投~~
12 ~~与・発がん性併用試験（ラット）において、雌雄ともに最高用量（雄：2,680 mg/kg~~
13 ~~体重/日、雌：3,550mg/kg 体重/日）でも毒性所見が認められなかったこと、添加物「L-~~
14 ~~酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」において、JECFA においての評価されてい~~
15 ~~る酒石酸としてのグループ ADI³⁷はである0-30mg/kg 体重/日は、妥当と考えた。従~~
16 ~~って、であることも考慮し、30mg/kg 体重/日を、添加物「L-酒石酸カリウム」及び~~
17 ~~「メタ酒石酸」のグループとしての ADI は、L-（酒石酸として 30mg/kg 体重/日）~~
18 ~~と評価した。~~

19

20	ADI	30 mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）
21	（ADI 設定根拠資料）	2年間反復投与・発がん性併用試験
22	（動物種）	ラット
23	（投与方法）	混餌投与
24	（NOAEL 設定の根拠所見）	最大投与量においても所見なし最高用量
25	（NOAEL）	2,680mg/kg 体重/日（L-酒石酸として）
26	（安全係数）	100

27

28

29 <別紙 1：略称>

30

略称	名称等

31

事務局より：

³⁷ 「L-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」、「L-酒石酸」、「L-酒石酸ナトリウム」及び「L-酒石酸ナトリウムカリウム」におけるもの。

追って作成いたします。

1

2

1 <参照>

事務局より：

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

2

- 1 【第 761 回食品安全委員会諮問資料】厚生労働省：「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，令和元年 10 月 15 日
- 2 【酒石酸カリウム概要書】独立行政法人酒類総合研究所：L-酒石酸カリウム及び DL-酒石酸カリウムの食品添加物新規指定のための概要書，令和元年 10 月 4 日
- 3 【K13 (メタ 23)】.厚生労働省 第 9 版食品添加物公定書
- 4 【メタ酒石酸概要書】独立行政法人酒類総合研究所：メタ酒石酸の食品添加物新規指定のための概要書，令和元年 10 月 4 日
- 5 【メタ 26】Laffort メタ酒石酸安全データシート
- 6 【メタ 22】-Sprenger et al., (2015)
- 7 【K55 (メタ 5)】-JECFA WHO TRS 1007 (2017)
- 8 【追 6 (メタ)】-JECFA WHO Food Additive Series 75 (2019)
- 9 【K10】化学大辞典,化学大辞典編集委員会 2006
- 10 【K19】International Oenological Codex, Oeno422000 COEI-1-POTRAC,OIV
- 11 【K60】Sigma.安全データシート
- 12 【K135】醸造物の成分
- 13 【K137】Wine Analysis and Production Bruce W Zoecklein (1995)
- 14 【K73】Whiting et al.,(1991)
- 15 【メタ 20】Ribereau-Gayon et al (2006) 抜粋
- 16 【メタ 6】Peynaud and Guimberteau (1961) Industries Agricoles et Alimentaires
- 17 【メタ 33】Morello (2012)
- 18 【メタ 86】84th JECFA - Chemical and Technical Assessment (CTA), 2017
- 19 【追 1 (メタ)】Sato and Hosokawa (2010) Journal of Pesticide Science Vol.35, p1-11
- 20 【追 3 (メタ)】今井 (2007) Yakugaku Zasshi Vol.127, p611-9
- 21 【追 2 (メタ)】Imai ら (2006) Drug Metab. Pharmacokinet. Vol.21, p173-85
- 22 【追 5 (メタ)】Sato et al., (2002) Drug Metabolism and Disposition
- 23 【K20】.岩波理化学辞典 第 3 版 1971
- 24 【メタ 9】-財団使用基準一覧表 H30 年 7 月 3 日現在
- 25 【K50】.食品衛生法施行規則 1948
- 26 【K113】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」
- 27 【K34】GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 Adopted in 1995. Revision 1997~2018
- 28 【K42】.CFR Code of Federal Regulations Title 21(potassium acid tartrate,sodium potassium tartrate, sodium tartrate)
- 29 【K40 (メタ 8)】Commission regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions.,”

- 30 【K41】 Council Regulation (EC) No 479/2008 of 29 April 2008, on the common organisation of the market in wine, amending Regulations (EC) No 1493/1999, (EC) No 1782/2003, (EC) No 1290/2005, (EC) No 3/2008 and repealing Regulations (EEC) No 2392/86 and (EC) No 1493/1999; Annex V
- 31 【K17 (メタ 11)】 - Commission regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives.
- 32 【K43】 .Australia New Zealand Food Standards Code STANDARD 1.3.1 FOOD ADDITIVES
- 33 【硫酸カリウム評価書】 .添加物評価書 硫酸カリウム,食品安全委員会 2013
- 34 【硫酸アルミニウムカリウム評価書】 .添加物評価書 硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム,食品安全委員会 2017
- 35 【K51 (メタ 15)】 JECFA WHO TRS 539(1973)
- 36 【K74】 JECFA WHO Food Additive Series 5 (1974)
- 37 【K53 (メタ 36)】 -JECFA WHO Food Additive Series12 (1977)
- 38 【K52 (メタ 16)】 .JECFA WHO_TRS 617 (1978)
- 39 【K54】 .JECFA WHO_TRS_696 (1983)
- 40 【K58】 .FDA 223-75-2004 1979
- 41 【K56】 .EFSA Journal 2015
- 42 【K57 (メタ 17)】 .sci-com_scf_reports_25
- 43 【追 4 (K)】 EFSA_FAF(2020)” 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”
- 44 【メタ 18】 European Commission, “Summary table of permitted food additives and status of their re-evaluation by EFSA (status as of 10 October 2017)”
- 45 【追 7 (メタ)】 EFSA_FAF(2020)” Re-evaluation of metatartaric acid (E 353) as a food additive”
- 46 【厚労省提出資料】 「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の使用基準(案)の修正について、令和元年12月9日
- 47 【K129】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Pubmed)
- 48 【K130】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Toxnet)
- 49 【K131】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Pubmed)
- 50 【K132】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Toxnet)
- 51 【K78 (メタ 45)】 -Sabboh et al 2007
- 52 【K76 (メタ 38)】 Chadwick et al 1978
- 53 【K75 (メタ 37)】 Down et al 1977
- 54 【追 1 (K)】 Chasseaud LF, Down WH, Kirkpatrick D (1977). Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*. 33:998-9.
- 55 【K80 (メタ 41)】 Charles et al 1957
- 56 【K79 (メタ 40)】 Gry and Larsen 1978
- 57 【追 4 (メタ)】 Finkle 1933- -349-55 (J. Biol. Chem.-)
- 58 【K81 (メタ 42)】 Lord et al 2005
- 59 【K82 (メタ 43)】 Ragueiro et al 2014
- 60 【K83 (メタ 44)】 Petrarulo et al 1991
- 61 【K89 (メタ 53)】 Underhill and Jaleski 1931
- 62 【K77 (メタ 39)】 Tobacco Documents Library1996
- 63 【メタ 63】 Andres I (2016). Determination of the mutagenic potential of metatartaric acid with the bacterial reverse mutation test according to OECD

471 and EU B.13/14. Study no.:16011904G803.

⁶⁴ 【メタ 54】 Ingram AJ, Butterworth KR, Gaunt IF, Gangolli SD (1982). Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats. *Food Chem Toxicol.* 20:253–7.

⁶⁵ 【メタ 5 (K55)】 WHO TRS 1007(2017)

⁶⁶ 【K99 (メタ 64)】 Ishidate et al., (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 22(8):623–36.

⁶⁷ 【K103 (メタ 68)】 Prival et al., (1991) Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res.;*260(4):321-9

⁶⁸ 【K100 (メタ 65)】 Hayashi et al., (1988). Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol.* 26(6):487–500.

⁶⁹ 【K102 (メタ 67)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: in vitro

⁷⁰ 【K101 (メタ 66)】 Yoshida and Okamoto(1982) Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts,” *Agric. Biol. Chem.*, 46 (4), 1067-1068.

⁷¹ 【K85 (メタ 49)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Acute Toxicity: oral,

⁷² 【K84 (メタ 48)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Acute Toxicity: oral, (2010)

⁷³ 【K88 (メタ 52)】 ECHA; Calcium tartrate-Acute Toxicity: oral, (2011)

⁷⁴ 【K87 (メタ 35)】 Locke A, Locke RB, Schlesinger H, Carr H (1942). The comparative toxicity and cathartic efficiency of disodium tartrate and fumarate, and magnesium fumarate, for the mouse and rabbit. *J Am Pharm Assoc.* 31(1):12–4.

⁷⁵ 【K86 (メタ 50)】 Sourkes and Koppanyi (1950). Correlation between the acute toxicity and rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *Amer Pharm Ass Sci Ed.* 39(5):275–6.

[51]

⁷⁶ 【K95 (メタ 59)】 Hunter et al., (1977). Monosodium L (+) tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology.* 8(2):263–74.

⁷⁷ 【K94 (メタ 58)】 Fitzhugh and Nelson (1947) *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 36, 217

⁷⁸ 【K96 (メタ 60)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Developmental toxicity / teratogenicity

⁷⁹ 【K97 (メタ 61)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Developmental toxicity / teratogenicity

⁸⁰ 【K98 (メタ 62)】 Petersen et al., (1989) Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats.

⁸¹ 【K93 (メタ 57)】 Lynch et al., (2013) “Subchronic and reproductive/developmental (screening level) toxicity of complexation products of iron trichloride and sodium tartrate (FemTA).,” *J Food Sci.* 78(9):T1476-85. doi: 10.1111/1750-3841.12172

⁸² 【K111 (メタ 75)】 Gold and Zahm,(1943) A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate., *Amer Pharm Ass Sci Ed ;* 32: 173-178.,.

⁸³ 【K109 (メタ 73)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.

⁸⁴ 【K110 (メタ 74)】 Robertson and Lönnell (1968) Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case.,” *Act. path. microb. Scand.*,74, 305-310

⁸⁵ 【K108 (メタ 72)】 ECHA; Dipotassium tartrate:Health surveillance data

⁸⁶ 【メタ 83】 (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) (平成29年3月) 「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)

87 【メタ 82】 伊藤 2007 FFI-J 212(10)815-839

88 【K114】 厚生労働省 (2018) 平成 29 年国民健康・栄養調査結果報告

89 【追 3 (K)】 国税庁平成 29 年度分酒類販売 (消費) 数量等の状況表

90 【K_114 (メタ 80)】 平成 29 年度 国民健康・栄養調査

91 【K37】 O.I.V. Resolutiom OIV-Oeno 567A/2016,

92 【K23】 Dictionnaire du Vin196

93 【参考 (K)】 引用文献 邦訳資料

94 【K65】 櫛田,丸山, “本邦酸ブドウ酒の酸味調整にかんする研究 (第 1 報) 甲州種ブドウ果醪の除酸について,” 醗酵協會誌,17, 17-22., 1959.

95 【K5】 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, 山梨県ワイン酒造組合, 2016.

96 【追 4 (K)】 「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会報告書 (抜粋)