

添加物評価書 (案)

L-酒石酸カリウム メタ酒石酸

事務局より：

前回専門調査会からの変更点の要点は、以下の通りです。

- ・～23 ページ（Ⅰ．評価対象品目の概要～Ⅱ．安全性に係る知見の概要 1．体内動態（3）まで）は、主に修辭的修正
- ・23～25 ページ（Ⅱ． 1．体内動態（4）体内動態のまとめ）は、前回専門調査会でのご議論を踏まえた追記、修辭的修正
- ・25～54 ページ（～Ⅱ． 2．毒性）は、ご議論いただきたい事項の整理を主に実施し、一部、修辭的修正
- ・54 ページ以降（Ⅲ． 一日摂取量の推計等、Ⅳ． 食品健康影響評価）を新たに記載

2020年2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..... 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..... 10
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..... 15
21	2. 毒性..... 25
22	III. 一日摂取量の推計等..... 54
23	1. 現在の摂取量..... 54
24	2. 使用基準策定後の摂取量..... 56
25	IV. 食品健康影響評価..... 61
26	<参照>..... 64
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

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 (2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山本 茂貴 (委員長代理)

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 (2019年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 裕才

宇佐見 誠

杉山 圭一

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

瀧本 秀美

多田 敦子

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

横平 政直

8

9

10

要 約

1
2
3
4
5
6
7

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

評価に用いた試験成績は、(以下、追って作成します)

1 I. 評価対象品目の概要

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】

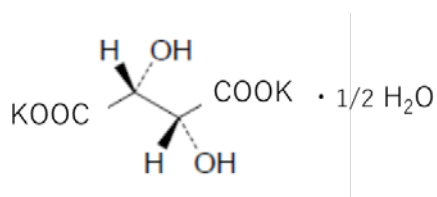
22

23 3. 分子式及び構造式

24

(1) L-酒石酸カリウム

25



27

(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】

28

29

(2) メタ酒石酸

30

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

36

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 ($C_4H_4K_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ 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 ($C_4H_6O_6$) 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。

(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

指定等要請者によればは、「冷涼で換気のよい場所で直射日光を避け密封保管すれば安定である」りとし、水に易溶（100g の水（15.6℃）に 152.6g7g が可溶³⁾）であるとしている。（参照 9、10、11）【K10、~~K12~~—K19、K60】

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

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

~~すなわちまた~~、指定等要請者によるとは、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⁵⁾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としているものと考えられる（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

³⁾ 指定等要請者の引用する化学大辞典(2006)の記載では、(溶解度 15.6℃ 1g/0.655g) に基づきと表記、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 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
2 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
3 タ酒石酸概要書、メタ 20】

4 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℃
5 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℃
6 では 3 カ月で、25℃では 1 カ月で効果がなくなり、メタ酒石酸の加水分解は、
7 30℃では 1 週間以内に、35 又は 40℃では数時間以内に、効果がなくなることを
8 報告している。（参照16）【メタ 6】

9 Morello（2012）は、Carafa ら（1958）より、メタ酒石酸水溶液中において、
10 2 g/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
11 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
12 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
13 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
14 が増すと考察している。（参照17）【メタ 33】。

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

19 第 84 回 JECFA における評価のために準備された文書-JECFA（2017）には、
20 上記 Peynaud ら（1961）の内容が引用記載されしている。（参照18）【メタ 86】

21 また、JECFA (2017、2019) は、メタ酒石酸は、酒石酸分子の単位でエステ
22 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
23 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
24 吸収されると記載している。（参照 7、8）【K55(メタ 5)、追 6】

25 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、
26 5 種類のアイズイムが存在し（参照19、20）【追 1（メタ）、追 3（メタ）】、ヒ
27 ト消化管では h-CES 2 や一部 h-CES 1 が発現している（参照 19、21、20、22）
28 【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
29 素による加水分解反応の 95%は h-CES 2 が担っており（参照 20）【追 3】、この
30 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
31 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
32 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
33 は高くないと考えられる（参照 22）【追 5】。

34 ~~メタ酒石酸はアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルであるため、h-CES 2~~
35 ~~の基質となると考えられる。また、本専門調査会としては、上記を踏まえると、~~
36 ~~メタ酒石酸はアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルであるため、消化管のカ~~
37 ~~ルボキシルエステラーゼの作用により分解されるものと考えるが、それ以外に、~~
38 ~~ワインに添加された後、保存の段階で加水分解する可能性、消化管管腔内で非酵~~
39 ~~素的に L-酒石酸に分解される可能性も考えられる。また、消化管管腔内に存在~~
40 ~~する腸内細菌の加水分解酵素等によって L-酒石酸に分解される可能性も否定で~~

1 ~~きない。これらを踏まえると以上より、本専門調査会としても、~~メタ酒石酸は、
2 腸管等~~で、~~L-酒石酸に分解され~~、~~吸収されるものと考え~~るた。~~
3

事務局より：

7 ページ 34 行目～8 ページ 2 行目について、第 173 回添加物専門調査会でのご議論を受け修正しました。こちらではいかがでしょうか。

松井専門委員：

○該当箇所を確認いたしました。これで、問題はないと思います。

○2～18 行目の記載は、一部は水溶液中の知見であることが分かるよう書き分けるべき。

頭金専門委員：

こちらで結構です。体内動態の他の先生方への確認含め、進めて下さい。

事務局より：

修正しましたため、ご確認下さい。

頭金専門委員：

確認し、追加コメントはありません。

4

5 8. 起源又は発見の経緯

6 (1) L-酒石酸カリウム

7 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
8 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
9 して果実など広く植物界に存在し、酒石酸カリウム塩は、植物界ではL体として
10 存在している。(参照 9、23)【K10、K20】

11

12 (2) メタ酒石酸

13 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
14 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
15 照 17)【メタ 33】

16

17 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

18 (1) 我が国における使用状況

19 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
20 指定されていない。

21 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-
22 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
23 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、

1 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】

2
3 (2) 諸外国等における使用状況

4 ① コーデックス委員会

5 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
6 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
7 761 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】

8
9 (参考)

10 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
11 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
12 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
13 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)
14 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
15 られている。ただし、「通常のぶどうを原料とするワイン(Grape wines)ブドウ
16 酒」(食品分類 14.2.3) についての使用基準の記載はない。(参照 1、2、4、27)

17 【第 761 回食品安全委員会諮問資料、酒石酸カリウム概要書、メタ酒石酸概要
18 書、K34】

19
20 事務局より：

DL-酒石酸カリウムへの専門委員からのご指摘を踏まえ、追記させてい
ただきました。

21 ② 米国における使用状況

22 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
23 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
24 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
25 物質のリストに記載されている。(参照28)【K42】

26
27 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

28 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
29 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
30 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

⁶ Council Regulation(EC) No 479/2008 の ANNEX IV CATEGORIES OF GRAPEVINE PRODUCTS による
と、ワインは、粉碎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については、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において、当該
添加物が使用可能な食品分類 (14.2.4) として規定されるほか、Council Regulation(EC) No 606/2009 の附則 I
A 及び、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。

1 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
2 29、30、31) 【K40 (メタ 8)、K41、K17 (メタ 11)】

3 4 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

5 オーストラリア及びニュージーランドでは、Australia New Zealand Food
6 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、
7 「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine)
8 (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
9 れている。(参照32) 【K43】

10 11 10. 我が国及び国際機関等における評価

12 (1) 我が国における評価

13 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」
14 の評価はなされていない。

15 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、
16 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
17 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】

18 (引用開始)

19
20 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
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 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」
26 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
27 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、
28 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
29 ムは安全性に懸念がないと判断した。

30 (引用終了)

31
32 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
33 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
34 取りまとめている。~~の食品健康影響評価において、カリウムイオンについては、~~
35 ~~添加物評価書「硫酸カリウム」(2013) で「体内動態及び毒性に係る知見が検討~~
36 ~~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れていな~~

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 由来のを発酵させて得られたものである ことが規定と定義されている。

1 ~~い。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態~~
2 ~~及び毒性の検討は行わないこととした」としている。~~ (参照34)【硫酸アルミニウ
3 ムカリウム評価書】

4
5 (引用開始)

6 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
7 (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
8 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
9 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
10 体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

11 (引用終了)

12 13 (2) 国際機関等における評価

14 ① JECFA における評価

15 a. L-酒石酸カリウム

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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)
22 と設定した。(参照35、36)【K51、K74】

23 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
24 ータを追加したものを公表し、酒石酸塩のヒトに対するADIが0-30 mg/kg 体重
25 /日(L-酒石酸として)であることを再確認している(参照37、38)【K53(メ
26 タ36)、K52(メタ16)】

27 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
28 いて、1977年の第21回会合以降に評価可能となったL-酒石酸及びその塩類に
29 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-酒石酸並びに
30 L-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウム=ナトリウム塩に対して既に設
31 定されているグループADIを変更させる知見は無いとしている。(参照7、8)
32 【K55、追6(メタ)】

33
34 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
35 のとおり。

36
37 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
38 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
39 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)
40 【K52】

1 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
2 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
3 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
4 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)
5 【K54】

6 7 b. メタ酒石酸

8 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
9 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
10 石酸に関する前回評価(1977年)以降に認められたL-酒石酸の反復投与毒性
11 及び遺伝毒性の試験成績に基づき評価を行っている。評価の結果、メタ酒石酸は、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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、
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 5)、追6(メタ)】

24 25 ② 米国における評価

26 指定等要請者から、添加物「米国においては、L-酒石酸カリウム」及び「メ

27 タ酒石酸」に関する資料報告は提出されていない。

28
29 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
30 のとおり。

31
32 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
33 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
34 (FDA)と契約を結んだFASEB(Federation of American Societies for
35 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
36 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
37 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
38 らは大用量を注射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
39 L-酒石酸ナトリウム2.3 g/kg 体重/日を150日間給餌混餌投与した試験で病的
40 的症状は観察されていないこと、ラットに酒石酸を最大1.2 g/kg 体重/日を2年

1 間給餌した試験で毒性は見られなかったこと、及び食品に添加される酒石酸塩類
2 の一日摂取量は、ヒトで毒性を引き起こすと推定される量より数桁低い量である
3 ことを踏まえ、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸カリウム-ナトリウム、L-
4 酒石酸ナトリウム、L-酒石酸については、現状の使用量又は適正量で使用され
5 る限り、公衆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
6 照40)【K58】

7 8 ③ 欧州における評価

9 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、
10 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並びにメタ
11 酒石酸について、それまでの JECFA の報告書等を基に評価を行った。評価の結
12 果、L-酒石酸並びにL-酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウ
13 ム塩については、JECFA の設定したグループ ADI 0-30 mg/kg 体重 (L-酒石
14 酸として) を是認した。

15 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
16 ADI を設定することはできない¹⁰ものの、ワインに対して 100 mg/L まで使用す
17 る場合、健康上の問題は生じないとした結論付けている。

18 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
19 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
20 酸と同じく 2018 年 12 月末となっていることを説明している。(参照 2、41、42、
21 4、43)【酒石酸カリウム概要書、K56、K57 (メタ 17)、メタ酒石酸概要書、メ
22 タ 18】

23 24 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

25 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
26 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
27 たことから、食品安全基本法 (平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第
28 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされた
29 ものである。

30
31 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
32 物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」について、表 2 のように使用基準を設
33 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すると
34 している。(参照44)【厚労省提出資料】

35
36 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
------	-------

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

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 1 kg につき 0.10 g 以下でなければならない。

1

2 II. 安全性に係る知見の概要

3 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
 4 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
 5 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
 6 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
 7 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
 8 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
 9 内条件下（pH1.2）では、84.4%、腸管内条件下（pH7.3）で91.3%が解離溶解す
 10 ることが報告されている。

11

12 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
 13 び消化管のカルボキシルエステラーゼの作用により、L-酒石酸イオンに加水分解
 14 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
 15 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
 16 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
 17 ことを妥当と評価している。

18 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
 19 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
 20 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、
 21 安全性に関する評価を行うこととした。

22

23 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
 24 「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
 25 態及び毒性に係る知見が検討されており、における評価その後、評価に係る新たな
 26 知見は認められなかった。そこで本評価書では、添加物評価書「硫酸カリ
 27 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
 28 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、
 29 新たな知見が認められていないことから、本評価書では体内動態及び毒性の検討は
 30 行わないこととした。（参照 34、45、46、47、48）【硫酸アルミニウムカリウム評
 31 価書、K129、K130、K131、K132】

32

事務局より：

第 172 回添加物専門調査会におけるご意見を踏まえた本文の修正を行いました。
ご確認をお願いします。

<いただいたご意見>

(再掲)

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

1

2 1. 体内動態

3 (1) L-酒石酸カリウム

4 ① 吸収・分布・代謝

5 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
6 なかった。

7

8 ② 排泄

9 排泄（ラット）（Sabboh ら（2007 年））

10 Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎餌 1kg 中に酒石酸カリウム¹¹（旋光性不
11 明）47.9 g を含む混合餌または基礎餌を 21 日間摂食させる試験が実施されている。

12

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

18 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
19 るとの考えを本報告内に記載している。（参照49）【K78（メタ 45）】

20

松井専門委員：

「カリウム当たりで 15g カリウム/kg 餌」は、他箇所も踏まえての修文が必要。

事務局より：

毒性試験の記載ぶり等踏まえて修正しました。

21

22 (2) メタ酒石酸

23 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
24 った。

25

¹¹ 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 (3) L-酒石酸及びL-酒石酸塩

2 ① 吸収

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

5
6 健康成人(男性、28~45歳、5名)に、5 µCi の DL-[1,4-¹⁴C]酒石酸ナトリウ
7 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
8 塩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、
9 5.0 又は及び10.0g の L-酒石酸ナトリウム と及び12.5g の D-キシロースを含有
10 する水溶液を用いている。

11 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
12 泄割合率は、呼気中でに[¹⁴C]二酸化炭素として 46.2%、尿中にで未変化の DL-
13 [¹⁴C]酒石酸(以下、未変化体)として 12.0%、糞便中で 4.9%であった。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 酒石酸としての吸収率は低く量は少なく、経口摂取をした場合の腸からの吸収率は、
19 約 18%と計算している。また、吸収されなかった DL-酒石酸塩の大半がおそらく
20 腸内細菌による代謝を受けり分解された後、で炭酸水素イオン塩となったものと考
21 察している。一方、ラット(系統・性別不明) を用いてについて同様の試験を行っ
22 た結果にも言及しており、経口摂取後の尿中未変化体として 51.0±4.5%が認めら
23 れたことから、また、腸からの吸収率は約 81%であったと計算している。

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

28 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
29 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
30 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
31 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減
32 少すると考察されている(参照 51)【K75 (メタ 37)】。これらを踏まえると、本知
33 見の結果よりも実際の L-酒石酸塩はより速やかに代謝され体内より消失する可
34 能性があることに留意すべきと考えた。

35
事務局より：

第 173 回食品添加物専門調査会での議論を受け、最後のパラグラフ(原案を提示
し前回専門調査会にてご了承済み)を追記しました。

伊藤清美専門参考人：

腎臓からの減少を「減少」や「代謝」と表現することについては、例えば消失としてはいかがか。

事務局より：

対応いたしました。

(参考) 前回専門調査会時の主なご意見

松井専門委員：

(事務局案のような) 追記が必要

頭金専門委員：

重要な情報のため評価に用いることに異存なし。事務局案のような説明を追記すべき。

1

2 ② 分布

3 a. 分布(ラット)(Down ら(1977); JECFA (1977¹², 1978¹² 及び ~~JECFA (2019)~~
4 で引用)

5 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
6 体重/日)を7日間強制経口投与する試験(試験1)、並びにが実施されている。
7 SD系CFYラット(雄、各群8匹)にL-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム(2.57g/kg体
8 重/日)を7日間強制経口投与する試験(試験2)が実施されている。

9 各試験の結果は以下のとおりである。

10

11 <試験1>

12 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、
13 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
14 認められた放射活性は骨にのみ認められとなり、少なくとも192時間後まで局在
15 していた。

16

17 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、
18 半減期は血漿中で3及び53時間後となった。

19 骨中の放射活性は、最終投与の1時間後に最大となり、徐々に低下低減した。

20 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。

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

22

23 <試験2>

24 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

¹² JECFA (1977 及び 1978) でこの時は、Down ら(1977)の論文報告としては公表引用されておらず、JECFA は-Huntingdon Research Centre (HRC) の非公表の報告書としてを引用して評価参照元としている。

1 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
2 活性をそれぞれ測定したところ結果、腎臓においては、~~で認められた放射活性は~~
3 ~~を持つ物質が、~~主に水溶性分画に認められた。

4 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
5 ている。(参照51)【K75 (メタ 37)】

6 7 ③ 代謝

8 a. 代謝 (ラット) ~~-(要旨)~~ (Chasseaud ら (1977) ; JECFA(2019)で引用)

9 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
10 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
11 する試験が実施されている。

12 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
13 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
14 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。

15 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
16 れ、また、両投与法ともに、組織中で一部が [¹⁴C]二酸化炭素 ¹⁴CO₂ に代謝されたと
17 考察している。(参照52)【追1 (K)】

18 事務局より：

指定等要請者から追加で提出された資料【追1 (K)】により「経口投与では投
与 48 時間以内にそれぞれ 70.1、13.6 及び 15.6%であった。」(第 172 回専門調査
会時は下線部を「1」と表記)に基づき本文を修正し、現時点までに特段ご異論
のコメントはいただいておりません。

19 20 b. 参考資料

21 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、
22 参考資料として記載する。

23 24 代謝 (ヒト腸内細菌) (Chadwick ら (1978)) (再掲 (3) ① a.)

25 ~~健康成人 (5名、22~61歳) 5名の健康な被験者 (22~61歳)~~より新鮮便を採
26 取し、1.5 倍量の 15.4mmol/L の塩化ナトリウム溶液と混和した後、その液 50ml
27 に 250 mmol/L の L-酒石酸ナトリウム溶液を 30ml 加えて 37℃の嫌氣的条件下
28 で培養し、24 時間後までの L-酒石酸塩の残存量濃度を調べる試験が実施されて
29 いる。

30
31 その結果、~~培養時間に対する L-酒石酸濃度の対数値をとると、~~L-酒石酸の半
32 ~~減期 50%が消失する時間~~は約 4 時間であったとされている。(参照 50)【K76 (メ
33 タ 38)】

34 35 ④ 排泄

1 a. 排泄（ヒト）（Charles ら（1957））

2 ヒト（性別、人数不明）にL-酒石酸を2g を経口摂取又はL-酒石酸ナトリウ
3 ムを筋肉内注射し、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
4 施されている。

5 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。

6
7 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

8
9
10 Charles らは、L-酒石酸は主として尿中に主として未変化体として排出される
11 が、その排出率は、投与経路によらず、少ないと考察したている。この結果また、
12 本試験の結果は、Finkle ら(1933)（参照55）【追4】における結果とは異なった
13 ものであるがことから、その原因は酒石酸の分析方法の違いにあるのが原因ではな
14 いかと考察し考えている。（参照53）【K80（メタ41）】

15 石井専門委員：

表4は、「経口摂取」と「筋肉内注射」の下に「投与量 (g)」及び「尿量(mL)」
と並べて記述してはいかがでしょうか。

表4（現案）

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

事務局より：

対応させていただきました。

16
17 b. 排泄（ヒト）（Chadwick ら（1978））（再掲（3）①a.）

18 健康成人（2名（被験者A及び被験者B））に、L-酒石酸ナトリウム（1.5mmol/
19 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
20 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42日間、被
21 験者Bには24日間、L-酒石酸ナトリウムの投与を行っている。

22 その結果、被験者Aではについて、摂取前3日間の尿のpHの平均値は5.8であ
23 ったが、摂取2日間に尿中水素イオン濃度が低下減少して、pHはが7.69まで上
24 昇増加した。摂取2日間及び摂取後の3日間で減少した尿中水素イオン排泄量の
25 合計は390mmol（L-酒石酸ナトリウム摂取量の76.6%に相当）であとなった

26 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
27 排泄量の平均値は63mmol/日であった。摂取4日間期間及び摂取後4日間で減少

1 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
2 92.3%に相当) であとなった。

3 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
4 炭酸水素塩イオンが生成産生され、結果として尿中水素イオンが 2 mmol 減少する
5 として、L-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
6 -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
7 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塩イオ
8 ンに代謝分解されるものと考察している。(参照 50) 【K76 (メタ 38)】

9
10 c. 排泄 (ラット、モルモット、ブタ) (Gry and Larsen (1978) JECFA(2019)で
11 引用)

12 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
13 は 12 匹) に L-酒石酸を 1,000mg/kg 体重をで、またデンマーク・ランドレース
14 種ブタ (雌、各群 3 匹) に L-酒石酸を 500 mg/kg 体重をで、それぞれ絶食 16 時
15 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
16 実施されている。

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

19
20 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 <u>(中間値)</u> <u>(Mean range 17-43)</u>

21 ※平均値±標準誤差

22
23 d. 排泄 (ヒト) (Finkle (1933) ; JECFA (1977) で引用)

24 腎臓に疾患のない 12名の成人 (男性、12名) を対象に、1g/カプセルの L-酒
25 石酸¹³1g/カプセルを 2個経口カプセル摂取させて、尿中 L-酒石酸量を測定し、排
26 泄率を計算したところ、尿中排泄率は 11.3~24.7% (平均 17.4%) であつた。り、
27 便中には L-酒石酸は存在しなかった。

28 Finkle は、経口摂取された酒石酸のは一部のみが尿内に排泄されたという本結
29 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
30 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
31 に腸内細菌の作用により 破壊分解され、残りの 2 割程度が 吸収された後に尿内に排
32 泄されたと考察している。(参照55) 【追 4 (メタ)】

33
34 e. 排泄 (ヒト) (Lord ら (2005) ; JECFA(2019)で引用)

35 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 (23 名) に
36 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
37 どうジュース 280mL (10 オンス。 JECFA は酒石酸として 2g/L 含まれており、し
38 たがって、560mg が含有されていると記載しているが、原著では 590mg と記述。)

13 原著では、*d*酒石酸と表記されている。

14を摂取させて、24時間尿を採取し、それら尿中に含まれる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となった。

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56、8)【K81 (メタ42)、追6 (メタ)】

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

健康白人常成人 (男性、白人、各群7名、平均年齢30.7歳 (2021~50歳)) に、夕食時に表5に示すようなスケジュールで1737 mg/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、摂取方法を設定し尿中での酒石酸 (旋光性不明) 1737 mg/Lを含有する赤ワインを夕食時に摂取させ、翌朝回収した尿に含まれる酒石酸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摂取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、ワイン非摂取期間では、ワインまたはぶどうを原料とする製品の摂取を回避させている。

表8 クロスオーバー摂取の方法

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

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

その結果、尿中クレアチニン量で補正した尿中酒石酸量は、非摂取期間後と比較し、ワイン摂取後では、ワインの100mL、ワイン200mL、ワイン300mLの摂取後にでは、非摂取期間後と比較してそれぞれ有意に増加したが、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 (相関係数 $r_s=0.9220$) が認められた。(参照57)【K82 (メタ43)】

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

地中海域の一般食を食する健康成人 (対照群: 19名 (男性11名、女性8名)、平均年齢37.5歳)、特発性カルシウム結石症 (ICaSF) 患者 (ICaSF患者群: 33名 (男性19名、女性14名)、平均年齢40.2歳) 及び菜食主義者 (菜食主義者群: 26名 (男性13名、女性13名)、平均年齢35.1歳) から採取した24時間尿について、

14 当初、28mL (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 尿中の酒石酸量濃度（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
 2 が実施されている。

3 その結果、各群の 24 時間尿中の平均酒石酸排泄量濃度及びそのクレアチニン補
 4 正值は、表 6 の通りとなった。

6 表 6 24 時間尿中の酒石酸排泄量濃度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 <u>排泄量濃度</u> 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒石酸 /mmol クレアチニン)	酒石酸 <u>排泄量濃度</u> 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒石酸 /mmol クレアチニン)	酒石酸 <u>排泄量濃度</u> 平均値 ($\mu\text{mol}/24$ 時間尿)	補正值 (μmol 酒石酸 /mmol クレアチニン)
男性	1,279	109.8	830	59.6	244	24.4
女性	511	51.5	242	27.4	287	30.5
<u>全例合計</u>	956	83.9	581	45.0	266	27.4

7
 8 なお、酒石酸排泄量濃度の平均値は、ICaSF 患者間で男性が女性より有意に高多
 9 く、男女全例の比較合計では菜食主義者群が対照群より有意に少な低かった。

10 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
 11 照群）と比較して、尿中酒石酸量濃度が有意に低かったことから、尿中への酒石酸
 12 の排泄量は食事の構成成分に大きく依存していると考えしている。また、聞き
 13 取り調査の結果によるとから、ワイン、及びぶどう又はそのぶどう飲料を摂取した
 14 場合には、酒石酸の排泄量は 1.0mmol/24 時間尿を超えて酒石酸の排泄が増加して
 15 いる可能性が示された。一方、15%の被験者の 15%で尿中に酒石酸濃度が検出
 16 限界未満であったことから、検出されなかった酒石酸の由来は専ら外因性であるこ
 17 とが示唆されると考察している。（参照58）【K83（メタ 44）】

18
 19 h. 排泄（ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）（Underhill ら（1931）； JECFA
 20 （1977）で引用； JECFA（2019）で引用）

21 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
 22 （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
 23 酸をそれぞれ 400mg/kg 体重、100~800mg/kg 体重、26.5~265 mg/kg 体重及び
 24 100~2,000mg/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¹⁵）（旋
 25 光性不明）としてを、それぞれ 400 mg 酒石酸/kg 体重、100~800 mg 酒石酸/kg 体重、
 26 26.5~265 mg 酒石酸/kg 体重及び 100~2,000 mg 酒石酸/kg 体重で、24 時間絶食後に
 27 それぞれ強制経口投与し、酒石酸の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。な
 28 お、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）については、24 時間絶食後に酒石酸を 50~
 29 300 mg/kg 体重 mg 酒石酸/kg 体重の酒石酸を、24 時間絶食後に強制経口投与した

¹⁵ 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。

1 試験も実施されている。
 2 その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 8 のとおりとなった。(参照59)【K89 (メ
 3 タ 53)】

5 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}		
酒石酸	50	/	/	90~99	/		
	100	/	/	21~23	/		
	200	/	/	15~26	/		
	300	/	/	2~3	/		

6 * < >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。

7 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)

8 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)

9 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)、
 10 下痢症状 (1例)

11 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)

12 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)

13

14 (4) 体内動態のまとめ

15

事務局より：

体内動態の知見を踏まえ、以下の通りの案を作成しております。また、前回専門調査会での議論を受けた記載の追加や、分かりやすさを考慮した記載整備をいたしました (修正履歴部分)。ご確認をお願いいたします。

頭金専門委員：

確認し、追加コメントはありません。

松井専門委員：

確認しました。

Down ら (1977) (24 ページ 16 行目～中、19 行目) の「可溶性の遊離酸として」は、他の箇所に合わせた記載にする必要があります。(腸内細菌による代謝とするか分解にするかについては) 後者が適当と考えます。それ以外はコメントありません。

石井専門委員：

体内動態の記述全般に目を通し、必要と考えられる修文をいたしました。議論の経過を十分理解していないため、本文中への試験結果の採否については明確な意見を申し上げられませんが、概ねよろしいのではないかと考えております。

「まとめ」につきましては、このような書きぶりによろしいと思います。言い回し程度の細かい修正を加えておりますので、ご検討をお願いいたします。

伊藤専門参考人：

ヒトとラット、いずれの知見であるのか明記したほうが良い。

事務局より：

石井専門委員のご指摘 (1. 体内動態 全体) を反映しました。また、松井専門委員のご指摘について、「可溶性の遊離酸として」は 18 ページ 4 行目に合わせた記載とし (24 ページ 19 行目)、「代謝」は分解へ変更 (25 ページ 23 行目) しました。

1

2 (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-酒石酸イオンと
4 して吸収されると考えられることを踏まえから、L-酒石酸及びL-酒石酸塩を被験
5 物質 (一部、旋光性不明のもの、DL-酒石酸体のデータを含む。) とした体内動態に
6 関わる知見も併せ、総合的に、添加物「L-酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石
7 酸」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
8 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
9 の貯留を比較し、後者の方が腎臓から速やかに減少消失すると考察している (参照 51)
10 【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ラ
11 セミ体の知見を評価する場合は、L-体の方がより代謝されやすい体内から消失する
12 可能性があるこ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) の経口摂
14 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 49) 【K78 (メタ 45)】。L-
15 酒石酸カリウムを被験物質とした知見について、評価に用いることのできる知見は
16 存在しなかった。Down ら (1977) の報告によるとは、ラットに L-酒石酸塩である
17 L-[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、血中からは、3 時間後をピー
18 ヲに 2 相性に減少した腎臓では水溶性分画に多く認められたることから、腎臓におい
19 て L-酒石酸水素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

1 考察されしている（参照 51）【K75（メタ 37）】。Chasseaud(1977)は、ラットにL-
2 [14C]酒石酸水素ナト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
3 便の順で多く排泄されたと報告している（参照 52）【追 1（K）】。~~これらのことから、~~
4 ~~L-酒石酸塩類は、なんらかの形で吸収された後、主として尿中に排泄されると考え~~
5 ~~られる。~~

6 Gry and Larsen（1978）~~及び Underhillら（1931）らの報告はによると、~~L-酒
7 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た
8 と報告している（参照 54）【K79（メタ 40）、~~K89(メタ 53)~~】。

9 ~~また Chadwickら（1978）は、DL-酒石酸を用いた検討試験を実施し、ヒトとラ~~
10 ~~ットにおける酒石酸としての吸収率（それぞれ 18%及び 81%）及び尿中未変化体排~~
11 ~~泄率（それぞれ 12.0±1.2%及び 51.0±4.5%）に差異があることを報告している（参照~~
12 ~~50）【K76（メタ 38）】。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~~
13 ~~いて分解されるため、酒石酸として吸収される量は少ないものと考察している（参照~~
14 ~~50）【K76（メタ 38）】。また、Finkle（1933）によると、ヒトにおけるL-酒石酸の~~
15 ~~経口摂取時の尿中排泄率は最大 12.2%であった（参照 55）【K80（メタ 41）】。これら~~
16 ~~のことから~~

17 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、L-酒石酸塩の体内動
18 態を評価するにあたっては、種差に留意すべきと考えられる。~~Chadwickら（1978）~~
19 ~~は、これらの結果より酒石酸塩全般の考察が可能としており、ヒトにおいては、摂取~~
20 ~~された酒石酸塩の大半が腸において代謝されるため、酒石酸として吸収される量は少~~
21 ~~ないものと考察している（参照 50）【K76（メタ 38）】。~~

22 以上より、経口摂取されたL-酒石酸カリウムについて、その多くは腸内細菌によ
23 って代謝を受け分解されるものの、一部はL-酒石酸イオンとして吸収された後、主
24 として尿中に排泄されるものと考えられた。L-酒石酸塩の体内動態についてはまた、
25 動物間の種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
26 考えられることから、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
27 関しついで、メタ酒石酸自身を被験物質とした知見が存在し認められなかったが、
28 ワイン中及び消化管で非酵素的に加水分解され、その後、消化管における酵素的加
29 水分解を経ることにより、L-酒石酸イオンとなり、吸収されると考察される
30 ため、L-酒石酸塩類の知見等も踏まえると、L-酒石酸カリウムと同様の体内動態
31 を経る、尿中に主に排泄されるものとの考察が可能と考えられる。

2. 毒性

事務局より：

前回専門調査会でのご議論では、旋光性が不明な報告については、旋光性が明確なものと分けて記載した上で評価に用いるとの方向性となりました。

<前回の専門調査会の前にいただいたご意見>

(再掲)

高須専門委員：

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

1
2
3
4
5
6
7

(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 10 のとおりである。

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 (in vitro)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> ¹⁶ TA1535、 TA1537、 TA1538、 <u>TA98、TA100</u>) 注)	<u>最高用量</u> <u>1 mg/plate</u> <u>最高用量</u> <u>5%</u>	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Tobacco Documents Library (1996) (参照60)【K77 (メタ 39)】
		<u>細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538) 注)</u>	不明	<u>陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)</u>	<u>Tobacco Documents Library (1996) (参照 60)【K77 (メタ 39)】</u>

8 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*/*S. cerevisiae* に
9 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。
10

事務局より：

杉山専門委員のご意見を反映した本文への情報の追記及び注釈の追加を行っております。ご確認の程お願いいたします。

(専門調査会後のご意見)

杉山専門委員：

○評価対象そのものとなるL-酒石酸カリウムの項目ですので、抽出可能な情報は極力記載するようにしたほうが良いです。

○*Salmonella typhimurium* は、*Salmonella Typhimurium* とも表記されます。これまでの他の評価書からの記載ぶりですら統一されてもよろしいかと思えます。参考まで、デオキシニバレノールの評価書 (2019年12月) 内 P48 には、以下の但し書きがあります。

¹⁶ 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。

Salmonella typhimurium[1]を用いたエームス試験では、・・・
 [1] 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。

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

② 急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性

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

③ ヒトにおける知見

L-酒石酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(2) メタ酒石酸

① 遺伝毒性

メタ酒石酸を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 11 の通りである。

表 11 メタ酒石酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
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、TA1535)	メタ酒石酸	最高用量 5 mg/plate (プレート法及びプレートインキュベーション法)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Andres (2016) ; WHO JECFA(2019) で引用 (参照 61) 【メタ 63】

② 急性毒性

メタ酒石酸を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

③ 反復投与毒性

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

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

表 12 投与群の設定 (18 週間投与試験 : 試験 1)

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

表 13 投与群の設定 (2 及び 6 週間投与試験 : 試験 2)

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

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

Ingram らは、得られた所見について、以下のように考察している。

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

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

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

本専門調査会としては、JECFA (2017) の判断を 是認し妥当と考え、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断した。

事務局より：

「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」旨の考察について、ご確認をお願いします。

<いただいたご意見>

(以下、再掲)

横平専門委員：

水の不味さによる影響という見解に同意します。

高須専門委員：

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

④ 発がん性・生殖発生毒性

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

⑤ ヒトにおける知見

メタ酒石酸を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(3) L-酒石酸・酒石酸塩

① 遺伝毒性

酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 14-1 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	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	L- ^(注1) 酒石酸	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ^{-(注2)-} ; JECFA (2019) で引用 (参照64) 【K99 (メタ 64)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <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 65) 【K103 (メタ 68)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	L-酒石酸ナトリウム	最高用量 5mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら ^{-(注2)-} (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
不定期DNA合成試験 (in vitro)	ラット初代肝細胞	L-酒石酸	25 ~ 1,000µg/mL	陰性	Tobacco Documents Library (1996) ^{-(注3) (注2)-} (参照 60) 【K77	

染色体異常試験 (in vitro)	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	(メタ 39)】 Ishidate ら ^{-(注2)-} (1984) ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
	ヒト胚性肺細胞 (WI-38)	L-酒石酸	最高用量 100µg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library (1996) (参照 60) 【K77 (メタ 39)】
	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	L-酒石酸ナトリウム	3 用量 (最高用量 15 mg/mL・他用量不明 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陽性 (最高用量 15 mg/mL)	Ishidate ら (1984) ^{-(注2)-} ; JECFA (2019) で引用 (参照 64) 【K99 (メタ 64)】
	小核試験 (in vivo)	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、3,600 mg/kg 体重/日、単回腹腔内投与 26 時間後 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 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
2 様。

3 ~~-(注2) JECFA(2019)において、Ishidateら(1982)及びHayashiら(1988)を引用している。うち染色体異常試験(in vitro)において、L-酒石酸ナトリウムが最高用量(15mg/mL)で陽性を示した~~
4 ~~ことについて、細胞障害性の可能性について試験がなされていなかったこと、従って、それによる影~~
5 ~~響が同試験でデータにカウントされていることに言及し、これら要因を踏まえると、同試験の信頼性~~
6

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

6 (注 3.2) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。

8 表 1514-12 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 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸 ^(注3) (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) 【K101 (メタ 66)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アインモニウム ^(注3) (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 (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照) 【K101 (メタ 66)】
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 67) 【K102 (メタ 67)】

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

12 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
 13 実施されたものではないため、参考資料として記載する。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

b. 参考資料

表 15-2 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 (in vitro)	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 68) 【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2) (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 68) 【K101 (メタ66)】

—(注1) 日本においては、旋光性が表記していない場合、L-体を指すことが多いが、断定はできないため、旋光性不明としている。

(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* 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 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 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。

事務局より①：

以下 Yoshida and Okamoto(1982) (本文 表 15) は、加熱条件下で実施しているアンモニウム塩の熱分解産物についての評価であり、酒石酸の遺伝毒性を目的と

していないと考えられますため、本文 31 ページ 12～13 行目の記載を付した上で参考資料としてはいかがでしょう。若しくは掲載しないこととしてはいかがでしょう。

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 (注1) (旋光性不明) 550℃で 1 分間 加熱	約 2.5 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 68) 【K101(メタ66)】
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸 アンモニウム (注1) (旋光性不明) 550℃で 1 分間 加熱	約 2.5 mg/plate	TA100 : 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) TA98: 陽性 (注2) (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 68) 【K101(メタ66)】

また、記載する場合は、一部陽性となった結果についての考察が必要と考えられますため、事前にいただいたご意見をもとに、注釈のとおり記載案を作成いたしました。ご意見いただけますようよろしくお願い申し上げます。

杉山専門委員：

この2剤については、表を分けて欄外に考察を注釈で付記する原案に異論はありません。

戸塚専門委員：

杉山専門委員のご意見に賛成致します。

<前回の専門調査会前にいただいたご意見>

(再掲)

戸塚専門委員：

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

また、加熱条件下でのアンモニアとグルコースの反応性に関し、イミダゾール化合物が生成されるとの報告がありますが、これはヘテロサイクリックアミンとも類縁であり、アンモニウム塩を加熱することで変異原物質ができていく可能性が考え

られます。ヘテロサイクリックアミンは代謝活性化系存在下でフレームシフトタイプ (TA98) に強い変異原性を示し塩基置換型 (TA100) に対する変異原性は弱いことが知られており、Yoshida&Okamoto の論文中で観察されている傾向と類似しています。

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

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

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

(再掲)

杉山専門委員：

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

1
2

事務局より②：

以下 Yoshida and Okamoto(1982) (本文には掲載せず) は、グルコースを加えて加熱処理した後のものを評価しており、酒石酸を対象としていないと考えられます。掲載の必要性は低いとご意見をいただいておりますため、掲載しないこととしてはいかがでしょうか。

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アンモニウム (注-3) + グルコース (旋光性不明) 550℃で1分間加熱	約 2.5 mg/plate	陽性 (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 68) 【 K101 (メタ 66)】

杉山専門委員：

記載する必要性は低いとは思いますが、活用するとしても参考資料に留まるものと考えます。

戸塚専門委員：

杉山専門委員のご意見に賛成致します。

<前回の専門調査会前にいただいたご意見>

(再掲)

杉山専門委員：

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

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

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

1

事務局より③：

ご意見を踏まえ、以下の通り酒石酸・酒石酸塩の遺伝毒性への考察案（前回専門調査会の資料から修正履歴付きにて一部記載整備）を作成いたしました。ご確認をお願いします。

戸塚専門委員：

「細胞障害性の影響が含まれていることに言及し」には「可能性」を追記ください。

「Ishidate ら（1984）の染色体異常試験の報告最高用量で陽性結果」は、陽性結果と修正ください。

その他、特に修正をお願いする部分はございません。

2

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

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

Ishidate ら（1984）ぞによると、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、~~Ishidate らは~~この添加濃度では細胞内の浸透圧が上がり、それが直接的ではないにせよ試験結果に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と考察し。~~また~~、本報告における in vitro 試験系は、あくまで一次スクリーニングであり、陽性の場合、二次スクリーニングとして in vivo 試験系による評価を実施することが適切と結論付けられている。（参照 64）【K99（メタ 64）】

~~Ishidate らが実施した in vivo 試験系を報告した Hayashi らによると、Ishidate ら（1984）の二次スクリーニングとして、L-酒石酸ナトリウムを被験物質として実施されたの小核試験ではにおいて、同物質の添加では全ての用量で陰性となつてであったと報告されている。同報告においており、この結果は複数用量にて実施し陰性の結果が出たものであり、妥当であると考察しされている（1988）（参照 66）【K100（メタ 65）】。~~

JECFA（2019）は、Ishidate ら（1982）及び Hayashi ら（1988）を引用し、染色体異常試験（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、同試験の結果には細胞障害性の影響が含まれているた可能性に言及し、最高用量で陽性と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）

1 (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
2 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
3 いものと結論付けている (参照 8) 【追 6 (メタ)】。

4
5 本専門調査会としては、Ishidate ら (1984) の染色体異常試験の報告最高用量で陽
6 性結果所見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
7 れていないこと、Hayashi ら (1988) の小核試験で全ての濃度で陰性となっているこ
8 と、その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、
9 総合的に考え、評価対象となった L-酒石酸・酒石酸塩 L-酒石酸ナトリウムの遺伝
10 毒性は陰性であると判断した。

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

17 本調査会としては、本報告はたんぱく質やアミノ酸、糖の熱分解物、アンモニウム
18 塩との反応生成物を評価する目的で実施されており、550°C の熱を加えた上で試験が
19 実施されている。こと、酒石酸ではなくアンモニウム塩の熱分解産物が被験物質であ
20 ったと考えられること、同じ試験条件において酒石酸そのものでは陰性だったこと、
21 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
22 含む。) において L-酒石酸塩で陰性であったことも踏まえ、本報告の結果は、酒石酸
23 そのものの遺伝毒性を示唆したものではないと判断した。

24
25 ~~—以上、L-酒石酸ナトリウムを被験物質とした染色体異常試験 (in vitro) 試験及び~~
26 ~~酒石酸アンモニウム (旋光性不明) を被験物質とした復帰突然変異試験 (in vitro) に~~
27 ~~おいては、それぞれ陽性の結果が認められたが、復帰突然変異試験では原因物質が異~~
28 ~~なると考えられること、L-酒石酸ナトリウムを被験物質とした小核試験では陰性の~~
29 ~~結果が得られていることを踏まえ、本専門調査会は、これらの L-酒石酸塩類におい~~
30 ~~て、生体に問題となる遺伝毒性はないと考えた。~~

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

33 34 ② 急性毒性

35 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
36 が、旋光性が不明なものの試験成績は、表 16 の通りである。

37 38 a. 酒石酸・酒石酸塩 (旋光性不明)

39 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、
40 表 16 の通りである。

41
42 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 69) 【K85 (メタ

ラット (SD、雌)	酒石酸 (旋光性不明)	>2,000	49)】 ECHA (2010) (参照 70) 【K84(メタ 48)】
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2011) (参照 71) 【K88(メタ 52)】

以下の知見では、LD₅₀ 値以外の知見となることから、参考資料としている。

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)	19mM/kg (LD ₁₀) (注1)	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び 2019) で引用 (参照72)【K87 (メ タ 35)】
ウサギ (ニュージ ーランドホワイト 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 至る量) (注2)	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び(2019)で引用 (参照 72)【K87 (メタ 35)】
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL- 酒石酸 (注3)	5,000 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950) ; WHO FAS5(1974) 、 12 (1977) 及び 75 (2019)で引用(参 照73)【K86 (メタ 50)】

(注1) LD₁₀のみが記載されており、LD₅₀は記載されていない。

JECFA (1974,1977 及び 2019) では、LD₁₀について、4360mg/kg bw と表記記載されしている(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 と記載されておりあるが、これらを掛け合わせると、4,370mg/kg となる。

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

(注3) 原著では、*d*- 及び *dl*-酒石酸と表記記載されている

1 ③ 反復投与毒性

2 a. 2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA
3（1977¹⁷、1978¹⁷、2017 及び 2019）にて引用）

4 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
5 投与群を設定して、2年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎餌：不明）

6
7 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	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

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 以上の投与群で
10 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
11 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。

12 Hunter らはまた、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
13 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
14 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つ
15 たと Hunter らは結論づけている。

16
17 Hunter らは、42,240ppm 以上の投与群ラットで生じた体重増加の減少については、
18 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塩の
19 摂取により栄養バランスが損なわれた可能性が示唆されると考察している。また、摂
20 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
21 照群に比べて低い、42,240、60,160、76800ppm の各投与群間では差がないと考察
22 していると考察している。（参照74）【K95（メタ 59）】

23
24 JECFA(1977 及び 1978)は、Hunter ら（1977）本報告と同様の記載内容となる考
25 えられるものを Huntingdon Research Centre (HRC) の報告書（未公開資料）をよ
26 り引用し、体重増加の減少を含め、最高用量においても毒性影響はないものと評価し、
27 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
28 照 37、38）【K53（メタ 36）、K52（メタ 16）】。

29 その後、JECFA（2017 及び 2019）は、Hunter ら（1977）本報告について、L-
30 酒石酸塩の ADI を支持する、以前は非公表であった 2年間ラット反復投与試験であ
31 ると、との説明とともに、本知見を引用し、メタ酒石酸の評価を行っている。この時
32 には、この評価にあたり、分子量を使用した L-酒石酸水素ナトリウム投与量のから
33 L-酒石酸量への投与量の換算について、酒石酸水素ナトリウムではなく酒石酸ナト
34 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
35 素ナトリウムを用いて換算している¹⁸。この換算に伴い、本試験における L-酒

17 JECFA（1977）では、この時は、Hunter ら（1977）の報告としては引用公表されておらず、JECFA は
Huntingdon Research Centre (HRC) の非公表の報告書として引用をして評価参照元としている。

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

1 石酸としての NOAEL を、最高投与量となる 2,680 mg/kg体重/日と結論付け、~~これも~~
2 ~~踏まえ、過去に~~L-酒石酸、そのナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩及び~~ナトリウ~~
3 ~~ムカリウム~~塩に対してL-酒石酸量として設定したグループ ADI (0-30mg/kg 体重/
4 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)】。

5
6 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

7 (参照 7、8) 【K55 (メタ 5)、追 6 (メタ)】

8

事務局より①：考察について

体重増加量の減少を含め、最高用量まで毒性所見を認めなかったという考察について、ご確認をお願いいたします。

<いただいたご意見>

(再掲)

横平専門委員：

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

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

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

(再掲)

高須専門委員：

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

9

10

事務局より②：投与量の換算

投与量の換算 (酒石酸水素ナトリウムを酒石酸換算) について、Hunter らの換算結果 (表 18) ではなく JECFA (2017、2019) の換算結果 (表 19) を妥当とすることではいかがでしょうか。なお、ご意見を踏まえ、注釈 18 を記載しております。

(以下、前回専門調査会資料より再掲)

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

<分子量>

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

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

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

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

(参考)

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

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Disodium-tartrate-dihydrate>

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

Male $3.10/172.08 \times 150 = 2.700$

$2.20/172.08 \times 150 = 1.920$

$1.62/172.08 \times 150 = 1.410$

$0.89/172.08 \times 150 = 0.780$

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

Female $4.10/172.08 \times 150 = 3.570$

$3.03/172.08 \times 150 = 2.640$

$2.05/172.08 \times 150 = 1.790$

$1.19/172.08 \times 150 = 1.040$

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

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

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

<いただいたご意見>

(再掲)

石塚専門委員 :

異論ありませんが、脚注に簡単な説明を入れた方が良くもありません。

1

事務局より③

以下の通りの考察案について、ご確認をお願いいたします。

<いただいたご意見>

(再掲)

横平専門委員 :

JECFA が、最高用量である 2680mg/kg をラットの NOAEL として考察してい

る根拠は妥当と考えられます。この 2680mg/kg から算出されたと推測される「0-30mg/kg ADI」についても妥当と考えます。

1
2 本専門調査会としては、分子量を用いた酒石酸水素ナトリウム投与量からを酒石酸
3 の分子量を用い酒石酸への換算した値から設定したとNOAEL の設定についての
4 JECFA (2017 及び 2019) における見解を妥当と判断した。また、飼料添加濃度
5 5%を超える投与量で本試験が実施されていることも考慮し、最高投与量に至るまで
6 被験物質に起因した影響は認められなかったと判断し、本試験におけるL(+)~~—~~酒
7 石酸水素ナトリウムのL—酒石酸イオンとしてのNOAELを、最高用量である2,680
8 mg/kg体重/日と判断した。

9
10 b. 114 日間反復投与試験 (イヌ) (Krop and Gold (1945)~~、~~ JECFA(1974、1977
11 及び 2019)で引用)

12
13 イヌ (性別不明、4 匹) にL—酒石酸¹⁹を表 20 のような投与群を設定して、114 日
14 間カプセルで投与する試験が実施されている。

15
16 表 20 投与群の設定

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

17
18 その結果、血液中の非タンパク性窒素化合物比が高く高窒素血症となった 1 匹が、
19 投与 90 日後死亡し、尿中にタンパク質並びに硝子円柱及び顆粒円柱が検出された。

20
21 Krop and Gold は、この死亡個体の病理組織学的所見では、腎糸球体の比較的軽度
22 の変性が認められたとし、酒石酸を 990 mg/kg で投与すると腎毒性が生じる可能性が
23 あると考察している。(参照75) 【K90 (メタ 55)】

24
25 本専門調査会としては、本試験で対照群が設定されておらず単用量で実施された試
26 験であったことから、NOAEL を定めることはできないと判断した。

27
事務局より：

「本専門調査会としては、本試験で対照群が設定されておらず単用量で実施され
た試験であったことから、NOAEL を定めることはできないと判断した。」との考
察について、ご確認をお願いいたします。

<いただいたご意見>

(再掲)

高須専門委員：

特に異論はありません。

28
29 c. 150 日間反復投与試験 (ウサギ) (Packman ら (1963) ; JECFA (1977 及び
30 2019) で引用)

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

1 ウサギ（ニュージーランド種、雄、各群 15 匹）に酒石酸ナトリウム（旋光性不
2 明）を表 21 のような投与群を設定して、150 日間混餌投与する試験が実施されてい
3 る。（基礎飼：ロックランド社ウサギ飼料）
4

5 表 21 投与群の設定

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

6 (注) 原著にはなく、JECFA (2019) にて換算された数値 (参照 8) 【追 6 (メタ)】
7

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

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

14

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

- 17 ・投与期間中に 4 匹の死亡が認められたが、対照群と比較して有意差は認められず、
18 被験物質に起因した影響とは考えられない。
- 19 ・ウサギでしばしば認められるコクシジウム症並びに限局性無気肺及び多発性腎梗塞
20 症が全ての群において認められ、また酒石酸ナトリウム投与群 3 匹で小さな精巢
21 が陰囊部よりも鼠径部で認められたが、発現する場所と大きさの多様性がウサギ
22 では頻繁に認められることが知られていることから、被験物質に起因した影響と
23 は考えられない。(参照 76) 【K91 (メタ 56) ; ~~JECFA (1977 及び 2019) で引用~~】
24

25

26 本専門調査会としては、単一用量で実施された試験であったことから、NOAEL を
27 定めることはできないと判断した。

事務局より：

「本専門調査会としては、単用量で実施された試験であったことから、NOAEL
を定めることはできないと判断した。」との考察について、ご確認をお願いいたし
ます。

<いただいたご意見>

(再掲)

高須専門委員：

特に異論はありません。

28

29 d. 反復投与試験 (ウサギ) (Locke ら (1942) ; JECFA(1974 及び 1977)で引用)
30 (再掲 2. (3) ②)

31 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雄) に酒石酸ナトリウム (旋光性不明) を
32 平均 3,680mg、6～19 日間連続で摂餌投与することにより、6 匹中 3 匹の死亡が観
33 察された。平均 1150mg を 17 日間連続で摂餌投与することにより、3 匹全てが生
34 存した。(参照 72) 【K87 (メタ 35) ; JECFA(1974 及び 1977)で引用】

35 ~~指定等要請者は、本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできな~~

- 1 ~~いと考察している。~~
 2 本専門調査会としては、単用量で実施された試験であったことから、NOAEL を定
 3 めることはできないと判断した。
 4

事務局より：
 「本専門調査会としては、単用量で実施された試験であったことから、NOAEL を定めることはできないと判断した。」との考察について、ご確認をお願いいたします。

<いただいたご意見>
 (再掲)
 高須専門委員：
 特に異論はありません。

5
 6 e. 参考資料
 7

事務局より：
 Fitzhugh and Nelson (1947) について、最高用量の設定根拠が不明であること等も踏まえ、評価に用いることは適切ではないとのご意見をいただいております。

Fitzhugh and Nelson (1947) は掲載しないこととしてはいかがでしょうか。

(ご参考)
 本文献は、JECFA (WHO FAS5 (1974)) で引用されていますが、動物の系統の特殊性には言及がありません (評価は、投与された量では毒性が無かったことと結論づけられているのみ)。JECFA (2017、2019) のメタ酒石酸評価では引用されていません。

(以下、前回専門調査会資料より再掲)

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

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

表 22 投与群の設定

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

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

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

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

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

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

横平専門委員：

削除しても良いと考えます。

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

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

高須専門委員：

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

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

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

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

中江専門委員：

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

石塚専門委員：

評価に用いないことに異論ありません。ただ、理由記載の上、参考として残しても

良いかと思えます。

④ 発がん性

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

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

表 18（再掲） 投与群の設定（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

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

（参照 74）【K95（メタ 59）】

JECFA(1977 及び 1978)は、Hunter ら（1977）本報告と考えられるものと同様の記載内容となるを 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こと、L-酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30mg/kg/日であることを再確認としている（参照 38）【K52（メタ 16）】

事務局より：

Hunter らの考察を踏まえ、以下のような考察をまとめました。ご確認の程お願いいたします。

<いただいたご意見>

（再掲）

高須専門委員：

同意します。

（再掲）

石塚専門委員：

異論ありません。

本専門調査会としては、Hunter らの見解を是認し妥当と考え、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。

b. 参考資料

²¹ JECFA（1977）では、この時は、Hunter ら（1977）の報告としては引用公表されておらず、JECFA は Huntingdon Research Centre（HRC）の非公表の報告書として引用をして評価参照元としている。

事務局より：

43 ページ 7 行目「事務局より」と同様、Fitzhugh and Nelson (1947) は掲載しないこととしてはいかがでしょうか。

(以下、前回専門調査会資料より再掲)

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

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

表 22 (再掲) 投与群の設定

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

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

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

<いただいたご意見>

(再掲)

石塚専門委員：

前述の文献と同様の取り扱いであればよいと思います。

2

⑤ 生殖発生毒性

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

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

9

10 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
11 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

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

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

1 実施されている。

2

3 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
-------------------	------------------------------

4

5 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
6 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、
7 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
8 かったことを報告している。また、酒石酸は、最高用量においてもマウスに対して母体
9 毒性、胎児毒性/催奇形性を有さないものと報告している。マウスの胎児に対する発生
10 毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体重/日と報告している。(参照78)【K96(メタ 60)】

11

12 当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) によると、Food and Drug
13 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
14 (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
15 び胎児の生存に対する影響は認められなかったことが報告されている (参照 37)
16 【K53(メタ 36)】。

17 JECFA(2019)ではによると、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のい
18 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察記載してい
19 る (参照 8) 【追 6 (メタ)】。

20

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

24

25 b. 発生毒性試験 (ラット) (レビュー) (ECHA)

26 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
27 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
28 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
29 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
30 ことが記載されている。

31 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
32 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
33 が実施されている。

34

35 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
-------------------	------------------------------

36 ※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。

37

38 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
39 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
40 められなかった。

41

42 著者は、本試験において、最高用量として 181 mg/kg 体重/日までの用量を投与し
43 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、
44 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
45 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

1 NOAEL は、181 mg/kg 体重/日以上であることを報告している。以上より、L-酒石
2 酸は、ラットに対して発生毒性を有さないものと結論し付けている。(参照79)【K97
3 (メタ 61)】

4
5 当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) によると、Food and Drug
6 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
7 (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
8 び胎児の生存に対する影響は認められなかったことが報告されている (参照 37)
9 【K53(メタ 36)】。JECFA(2019)ではによると、この結果を受け、酒石酸は胎児の内
10 臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性が認められなかつた
11 と記載考察している (参照 8)【追 6 (メタ)】。

12
13 本専門調査会としては、本試験の詳細を確認できず、NOAEL を判断できなかった
14 が、最高用量の 181 mg/kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を
15 含む発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。

16
事務局より：

a. b. の考察等について、いただいたご意見を反映いたしました。ご確認をお願いいたします。

<いただいたご意見>

(再掲)

北條専門委員：

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

(再掲)

宇佐見専門委員：

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

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

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

ただし、試験が OECD TG414 に基づき実施されたような記載がありますが、これについて確認した方がよいかもしれません。

TG414 のオリジナルは 1981 年に出たことになっていて、試験結果が提出された 1973 年より後のようです。

<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070820-en.pdf?expires=1578979933&id=id&accname=guest&checksum=153EF7BF4886821BAE665F3A67CD12F3>

「TG414 と同様の試験法により」という記載にした方が良いと思います。

c. 参考資料

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

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

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

表 25 投与群の設定

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

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

Petersen and Daston は以上の結果、最高用量の投与群において、被験物質に起因する有害影響が認められなかったことから、本試験の胎児の発生毒性に係る NOEL を、酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩の有効成分として、少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日になると結論づ付けている。（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（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）、水酸化ナトリウム及び塩化鉄（Ⅲ）から形成された錯体形成/反応生成物である FemTA²⁴溶液を表 26 のような投与群を設定して、交配前から試験終了まで（雄：90 または 91 日/交配前、交配中、および計画殺の前日まで、雌：104～109 日/交配前、交配中、交尾後、妊娠中、および少なくとも哺育 4 日まで）、一日 1 回、週 7 日で強制経口投与を行う試験が実施されている。なお、被験物質を 14 日間投与した後に同じ用量群の雌雄を 1 対 1 で同居させ、交尾確認後は雌雄を別々に分けた。（動物には固型飼料と水道水を与えて自由に摂取させた）

表 26 投与群の設定

用量設定	
------	--

²³ 組成：酒石酸モノコハク酸ナトリウム 35%、酒石酸ジコハク酸ナトリウム 9%、酒石酸ナトリウム 4.5%、マレイン酸ナトリウム 0.7%、リンゴ酸ナトリウム 0.3%、フマル酸ナトリウム 0.4%、その他由来のナトリウム 10%、水 39%/酒石酸コハク酸ナトリウム有効成分として約 44%

²⁴ 組成：酒石酸ナトリウム混合物（L(+)-酒石酸ナトリウム、D-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%

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

その結果、1,000 mg/kg 体重/日以上~~の投与群の親動物において大腸の炎症が認められたことから、~~Lynchらは、大腸の炎症発生の結果から、本試験における FemTA の一般毒性についての NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断し、ヒトの摂取量と比較して 7,500 倍以上の安全域があると結論づけている。また、哺育 1～4 日の哺育児の死亡数及び生存数、並びに哺育児の出生後の死亡率、生存率及び体重について対照群との間で有意差はなかったこと、哺育児の臨床所見及び肉眼的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 mg/kg 体重/日と判断している。(参照81)

【K93 (メタ 57)】

⑥ その他の試験

~~以下の知見は、経口投与以外の知見であることから、参考資料としている。~~

事務局より：

以下3知見の取り扱いについて、ご議論をお願いいたします。

なお、記載する場合、以下のように表形式にし簡潔にご提示することとしてはいかがでしょうか。

酒石酸・酒石酸塩を被験物質としたアレルギー性に関する試験の成績は、表○の通りである。

表○ 酒石酸・酒石酸塩に関するアレルギー性の試験成績

指標	試験種類	動物種 (系統、性別)・試験対象	被験物質	用量・試験手法等	試験結果	参考文献
皮膚接触感作性	局所リンパ節アッセイ (LLNA)	マウス (CBA、雌 ^(注1) 、各群 5 匹)、 耳介リンパ節リンパ球	L-酒石酸	最高用量 25%、 耳介塗布感作後、 ^[3H] メチルチミジン尾静脈投与	陰性	ECHA (参照 82) 【K104】
	LLNA	マウス (CBA、雌 ^(注1) 、各群 4 匹)、 耳介リンパ節リンパ球	酒石酸カルシウム	最高用量 10%、 耳介塗布感作 ^(注2)	陰性	ECHA (参照 83) 【K106】
	LLNA	マウス (CBA/Ca、雌 ^(注1) 、各群 5 匹)、 耳介リンパ節リンパ球	酒石酸アンモニウム	最高用量 25%、 耳介塗布感作後、 ^[3H] メチルチミジン尾静脈投与	陰性	ECHA (参照 84) 【K105】

注 1) 未経産・非妊娠の雌

注 2) 感作後の記載は無し

1
2 ⑦ ヒトにおける知見（疫学研究）

3 a. 介入研究尿中排泄（ヒト）（Chadwick ら（1978）；JECFA（2019）にて引用）
4 （排泄（ヒト）再掲（3）④b）—（JECFA（2019）にて引用）—

5 健康成人（2名（被験者A及び被験者B））に、L-酒石酸ナトリウム（1.5mmol/
6 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
7 素イオン濃度とpHを測定する試験が実施されている。

8 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、
9 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
10 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
11 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
12 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
13 日には緩下作用が認められたが、2日目には消失した。

14 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
15 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
16 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
17 そ8まで増加した。タンパク尿は観察されず、クレアチニンクリアランスは、酒石
18 酸塩摂取前は108mL/min、摂取後は104mL/minであった。

19 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
20 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
21 （参照50）【K76（メタ38）】

22 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
23 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
24 8）【追6（メタ）】

25
26 b. 症例集積研究介入症例報告（Gold and Zahm（1943）；JECFA（1974及び2019）
27 で引用）

28
29 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
30 方されている患者43名及び追加の26名を対象にして、介入症例集積研究が実施
31 されている。

32
33 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）
34 に対して、服用後24時間以内の排便が308回（81.365.6%）で緩下作用が認め
35 られたと報告している。

36 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
37 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
38 告されている。（参照85）【K111（メタ75）】

39
40 e. 症例報告（Robertson and Lonnell（1968）；JECFA（1977及び2019）で引用）

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

46 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
47 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20.5mg

1 /dLに増加し、赤血球沈降速度は77 mm/時であった。
2 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。
3 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
4 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
5 リンパ球及び顆粒好中球の浸潤が著しかった。(参照86)【K110 (メタ74)】
6
7 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
8 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
9 タ 36)、追 6 (メタ)】。
10

事務局より：

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

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

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

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

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

瀧本専門委員：

ご提案の通りで結構です。

祖父江専門委員：

「ドラム」の重量が不明なので、記載しないことで差し支えない。

d. 中毒症例報告 (レビュー) (ECHA)

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

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

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

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

瀧本専門委員：
ご提案の通りで結構です。
祖父江専門委員：
こちらは摂取量が判明しているため、記載しても良い。

1
2 **f. 参考資料**

3 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
4 考資料としている。

5
6 ~~-(a)-~~ **コホート研究（レビュー）（ECHA）**

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

8
9 酒石酸製造工場において、酒石酸に職業上ばく露している勤務者（酒石酸ばく露
10 群）74名²⁶及びばく露していない勤務者（対照群）30名を対象にして、各種症状
11 について調べるコホート研究が実施されている。

12
13 その結果、以下の症状が認められている。

14
15 表 30 酒石酸製造工場における勤務者で認められた**発症症状**

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	34名	23名	21名	27名
	44.5%	77.3%	52.3%	47.7%	61.4%
対照群	2名	6名	8名	13名	11名
	6.7%	20.0%	26.7%	43.3%	36.7%

16
17 鼻咽頭の症状及び皮膚疾患について、酒石酸ばく露群では対象群と比較して有意に
18 増加していた。

19
20 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。

21 ・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
22 害）

23 ・皮膚の症状 ~~（皮膚での刺激性、潰瘍）~~

24 Moscato(1983)は、皮膚での刺激による異常性の大部分が手で発症して起きており、
25 粉上酒石酸に接触したことに起因していると報告している。

26 一方、歯、胃、気管支においては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかった
27 と報告している。（参照89）【K108（メタ 72）】

28
事務局より：
以上の知見より、以下のような考察をまとめましたが、いかがでしょうか。

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

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

祖父江専門委員：
特に修正追加等のコメントはありません。

1
2

~~（４）毒性のまとめ／安全性についてのまとめ~~

事務局より：

前回専門調査会でご提示しておりました素案については、過去の評価書との平仄をとるために、食品健康影響評価中に記載場所を移しました。

3
4

~~（素案）~~

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

~~本専門調査会としては、添加物「酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」には、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。~~

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

~~ヒト知見で、安全性への懸念を示唆するような情報はなかった。~~

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

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

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

25
26
27

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

事務局より：

2.（1）は、炭酸カルシウム評価書案と同じ内容となりますため、参考として転記しつつ、当日はご議論をいただかない予定です。

28
29
30

1. 現在の摂取量

（1）L-酒石酸

1
2 「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
3 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
4 品向け出荷量から推定した国民一人当たりの推定一日摂取量は、表 31 の通りと報
5 告されている。(参照90)【メタ 83】

6
7 表 31 指定添加物である酒石酸の推定一日摂取量

品名	一人一日摂取量 (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)}

8 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
9 た値である「使用査定量」には 0 と表記。

10
11 第 9 版食品添加物公定書に記載のある分子量を用いて換算すると、L-酒石酸
12 (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
13 2.75mg/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 2.82mg/
14 人/日となることから、指定添加物からの L-酒石酸の推定一日摂取量としては、
15 合計 19.4mg/人/日 (0.352 mg/kg 体重/日)²⁷となる。

16
17 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、
18 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)²⁸の
19 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
20 mg/人/日 (1.18mg/kg 体重/日)²⁷と推定している。(参照 8、91)【メタ酒石酸概要
21 書、メタ 82】

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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】。
27 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

²⁷ 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))

²⁸ 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 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 23) 【K20】

2 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
3 摂取量の推計に関わる研究(表 32)のとおり、DL-酒石酸及びその塩の摂取量は
4 少量であることが示されている。

5 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
6 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
7 あると考えた。

8

事務局より：

伊藤(2007)らの表の一部が「酒石酸」と表記されているため、L-酒石酸以
外の旋光性のもも含まれたデータとなっている可能性があります。

他方、生産量統計調査等を踏まえると、その数量はわずかと考えられるため、
過剰な推計となったとしても、伊藤ら(2007)をL-酒石酸の摂取量推計として用
いることは可能と考えました。

いかがでしょうか。

西専門委員：

問題ないと思います。

9

10 以上のことより、現在のL-酒石酸としての1人一日摂取量は、65.1 mg/人/日
11 (1.18mg/kg 体重/日)²⁷であると考えた。

12

13 (2) カリウム

14 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
15 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/
16 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
17 は 2,250 mg/人/日であると説明している。(参照92) 【K114】

18

19 2. 使用基準策定後の摂取量

20 (1). 対象食品の摂取量

21 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
22 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
23 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
24 どう酒の摂取量に基づき検討を行った。

25 (炭酸カルシウム評価書案において、文案検討中)

26 「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
27 ば、平成 29 年度果実酒及び甘味果実酒²⁹の販売(消費)数量は、それぞれ 363,936

²⁹ 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。

1 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93)

2 【追3 (K)】

3 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
4 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
5 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
6 飲酒量とみなしている。(参照2)【酒石酸カリウム概要書】

7 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
8 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日あたりに
9 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
10 れる。(参照93)【追3 (K)】

11 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
12 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
13 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

14 (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
15 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
16 る。(参照94)【114 (メタ80)】

17

18 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
19 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
20 摂取量とする。

21 (炭酸カルシウム評価書案において、文案検討中)

22

23 (2). 製造用剤としての摂取量

24 ① L-酒石酸カリウム

25 指定等要請者は、Kushida and Maruyama(1959)、Kushida and
26 Maruyama(1960)及びRibereau-Gayonら(1982)を引用し、無処理の場合とL-
27 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
28 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
29 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
30 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】

31 OIV³⁰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 て整理している。(参照95)【K37】

33 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
34 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)

35 【酒石酸カリウム概要書】

36 この考え方で推計を実施すると、以下の通り整理される。

³⁰ 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。

1
2 **a 使用基準策定後の最大使用量**

3 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
4 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
5 カリウム³¹ (ヘミ水和物 ($C_4H_4O_6K_2 \cdot 1/2H_2O$) として。以下「L-酒石酸カリウ
6 ムヘミ水和物) が 2.4 g 必要とされている。(参照 2、96、97) 【酒石酸カリウム
7 概要書、K23、参考 1 (K)】

8 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
9 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³²すると、1 g/L (酒石
10 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物
11 の添加量は 1.57 g/L になると考えられ、100L では 157 g の L-酒石酸カリウム
12 ヘミ水和物が必要と考えられる。

13 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。

西専門委員：

問題ないと思います。

14 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
15 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
16 98) (K65)

17 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
18 リウムヘミ水和物は、最大値である 1.57g/L とすることが適当と考えられる。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 うとされている (参照 99) 【K5】。これを踏まえると、除酸は最大 3.5g/L 程度行わ
25 れていることと考えられる。
26

³¹ 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。

³² 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 表 32 果汁を除酸する程度

果汁の総酸 ³³ (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

3

4 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)
 5 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)
 6 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
 7 である 5.5 g/L (L-酒石酸として 3.5g/L³²) と推計した。

8

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。
 $(5.49/235.28) \times 150.09$

西専門委員：
 問題ないと思います。

9

10 **b L-酒石酸カリウムの推定一日摂取量**

11 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-
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 は、170mg/人/日(3.1mg/kg 体重/日²⁷)、カリウムとしての摂取量は、90mg/人/日
 17 (1.6mg/kg 体重/日²⁷)と推計した。

18

事務局より：
 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、
 $(L-酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量) \times 1000mg \times (49.3/1000)L$

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)

³³ 原著において、酸度は酒石酸換算で計算されている。

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-酒石酸カリウムヘミ水和物の分子量 235.28
カリウム分子量 39.09
ヘミ水和物中にカリウム原子が 2 個あるので、分子量換算。

西専門委員：
問題ないと思います。

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

② メタ酒石酸

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
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
一日摂取量を 4.93 mg/人/日 (0.0895mg/kg 体重/日¹²⁾) と推計した。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、4.93mg/人/日
(0.0895mg/kg 体重/日) を、L-酒石酸換算量として推計した。

(参考)

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
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
いている。(参照 8) 【追加 6 (メタ)】

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。

西専門委員：
問題ないと思います。

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

(3) 使用基準策定後の摂取量

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)) 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)) 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)) を足した結果である 240mg/
人/日 (4.4 mg/kg 体重/日²⁷⁾) 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。

西専門委員：

問題ないと思います。

1

2 ② カリウム

3 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
4 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
5 取量（2,315mg/人/日）に比べて、約4.0%であった。

6 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
7 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

8 （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
9 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
10 カリウム摂取の目標量が2,400～3,000 mg/人と算定されている。また、カリウム
11 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
12 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
13 は設定しないとされている。（参照100）【追4（K）】

14

15

16 IV. 食品健康影響評価

17

事務局より：

前回専門調査会資料でお示したII 4. 毒性のまとめ／安全性のまとめ をベー
スに修正し、以下の通り原案を作成いたしました。ご意見をいただけますようお願い
いたします。

<いただいたご意見>

戸塚専門委員：

「酒石酸及び酒石酸塩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、総合的に陰性と考えられる結果であった。」の下線部分を追
記して下さい。

事務局より：

修正いたしました。

18

1 (原案)

2 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
3 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
4 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
5 物質とした試験成績全般を用いて総合的に添加物「L-酒石酸カリウム」及び添加物
6 「メタ酒石酸」の評価を行うことは可能であると判断した。

7 L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸を用いた発がん性試験は提出されていないが、酒
8 石酸及び酒石酸塩を被験物質とした試験成績を評価した結果、発がん性は認められな
9 かった。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
10 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でも復
11 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、総合的に
12 陰性と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-酒石
13 酸カリウム」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
14 はないと判断した。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
15 て評価した結果、Hunterら（1977）の報告でラットに2680mg/kg 体重/日までの投
16 与量で投与しても毒性は認められなかった。ヒト知見で、安全性への懸念を示す根拠
17 はなかったと判断した。

18 JECFA（2017及び2019）では、Hunterら（1977）の報告について、酒石酸塩類
19 のグループADI（0-30mg/kg 体重/日）を支持する知見として引用している（参照7、
20 8）【K55（メタ5）、追6（メタ）】。本専門調査会としては、Hunterら（1977）によ
21 る2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）より、L-酒石酸カリウム及びメタ
22 酒石酸の、L-酒石酸としてのNOAELを設定することが妥当であると考え、NOAEL
23 は2,680mg/kg 体重/日と考えた。

24
25 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
26 られていないことから、安全性に関する検討は実施しないものと判断したが、カリウ
27 ムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカ
28 リウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、栄養素として摂取す
29 べき目標量（18歳以上の男女で2,400～3,000 mg/人/日）が定められていること及び
30 添加物「L-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして
31 90mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,315 mg）の約4%と非常に少ないことを
32 総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「L-酒石酸カリウム」
33 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
35 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
36 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」
37 及び「メタ酒石酸」のグループとしてADIを設定することが必要と判断した。

38 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
39 認められなかった。このことから、本専門調査会としては、同試験の
40 NOAEL2,680mg/kg 体重/日を根拠として安全係数100で除した数値を踏まえ、添加

1 物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」において、JECFA において評価されて
 2 いる酒石酸としてのグループ ADI³⁴である 30mg/kg 体重/日は、妥当と考えた。従っ
 3 て、30mg/kg 体重/日を、添加物「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」のグルー
 4 プ ADI（酒石酸として）とした。

5

6	ADI	30 mg/kg 体重/日（酒石酸として）
7	（ADI 設定根拠資料）	2 年間反復投与・発がん性併用試験
8	（動物種）	ラット
9	（投与方法）	混餌投与
10	（NOAEL 設定根拠所見）	最大投与量においても所見なし
11	（NOAEL）	2,680mg/kg 体重/日（酒石酸として）
12	（安全係数）	100

13

14

15 <別紙 1：略称>

16

略称	名称等

17

事務局より： 追って作成いたします。

18

19

³⁴ 「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。

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 【メタ 18】 European Commission, “Summary table of permitted food additives and status of their re-evaluation by EFSA (status as of 10 October 2017)”
- 44 【厚労省提出資料】 「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の使用基準(案)の修正について,令和元年12月9日
- 45 【K129】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Pubmed)
- 46 【K130】 カリウム体内動態検索結果一覧 (Toxnet)
- 47 【K131】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Pubmed)
- 48 【K132】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (Toxnet)
- 49 【K78 (メタ 45)】 -Sabboh et al 2007
- 50 【K76 (メタ 38)】 Chadwick et al 1978
- 51 【K75 (メタ 37)】 Down et al 1977
- 52 【追 1 (K)】 Chasseaud LF, Down WH, Kirkpatrick D (1977). Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*. 33:998-9.
- 53 【K80 (メタ 41)】 Charles et al 1957
- 54 【K79 (メタ 40)】 Gry and Larsen 1978
- 55 【追 4 (メタ)】 Finkle 1933- -349-55 (*J. Biol. Chem.*-)
- 56 【K81 (メタ 42)】 Lord et al 2005
- 57 【K82 (メタ 43)】 Ragueiro et al 2014
- 58 【K83 (メタ 44)】 Petrarulo et al 1991
- 59 【K89 (メタ 53)】 Underhill and Jaleski 1931
- 60 【K77 (メタ 39)】 Tobacco Documents Library1996
- 61 【メタ 63】 Andres I (2016). Determination of the mutagenic potential of metatartaric acid with the bacterial reverse mutation test according to OECD 471 and EU B.13/14. Study no.:16011904G803.
- 62 【メタ 54】 Ingram AJ, Butterworth KR, Gaunt IF, Gangolli SD (1982). Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats. *Food Chem Toxicol*. 20:253-7.
- 63 【メタ 5 (K55)】 WHO TRS 1007(2017)
- 64 【K99 (メタ 64)】 Ishidate et al., (1984). Primary mutagenicity screening of

-
- food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 22(8):623–36.
- ⁶⁵ 【K103 (メタ 68)】 Prival et al., (1991) Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res.*;260(4):321-9
- ⁶⁶ 【K100 (メタ 65)】 Hayashi et al., (1988). Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol.* 26(6):487–500.
- ⁶⁷ 【K102 (メタ 67)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: in vitro
- ⁶⁸ 【K101 (メタ 66)】 Yoshida and Okamoto(1982) Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts,” *Agric. Biol. Chem.*, 46 (4), 1067-1068.
- ⁶⁹ 【K85 (メタ 49)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Acute Toxicity: oral,
- ⁷⁰ 【K84 (メタ 48)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Acute Toxicity: oral, (2010)
- ⁷¹ 【K88 (メタ 52)】 ECHA; Calcium tartrate-Acute Toxicity: oral, (2011)
- ⁷² 【K87 (メタ 35)】 Locke A, Locke RB, Schlesinger H, Carr H (1942). The comparative toxicity and cathartic efficiency of disodium tartrate and fumarate, and magnesium fumarate, for the mouse and rabbit. *J Am Pharm Assoc.* 31(1):12–4.
- ⁷³ 【K86 (メタ 50)】 Sourkes and Koppanyi (1950). Correlation between the acute toxicity and rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *Amer Pharm Ass Sci Ed.* 39(5):275–6.
[51]
- ⁷⁴ 【K95 (メタ 59)】 Hunter et al., (1977). Monosodium L (+) tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology.* 8(2):263–74.
- ⁷⁵ 【K90 (メタ 55)】 Krop and Gold (1945). On the toxicity of hydroxyacetic acid after prolonged administration: Comparison with its sodium salt and citric and tartaric acids. *J Am Pharm Assoc.* 34(3):86–9 g/mol
- ⁷⁶ 【K91 (メタ 63)】 Packman et al., (1963). Comparative subacute toxicity for rabbits of citric, fumaric, and tartaric acids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 5:163–7.
- ⁷⁷ 【K94 (メタ 58)】 Fitzhugh and Nelson (1947) *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 36, 217
- ⁷⁸ 【K96 (メタ 60)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Developmental toxicity / teratogenicity
- ⁷⁹ 【K97 (メタ 61)】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Developmental toxicity / teratogenicity
- ⁸⁰ 【K98 (メタ 62)】 Petersen et al., (1989) Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats.
- ⁸¹ 【K93 (メタ 57)】 Lynch et al., (2013) “Subchronic and reproductive/developmental (screening level) toxicity of complexation products of iron trichloride and sodium tartrate (FemTA).” *J Food Sci.* 78(9):T1476-85. doi: 10.1111/1750-3841.12172
- ⁸² 【K104 (メタ 69)】 ECHA; (+)-tartaric acid-Skin sensitization.
- ⁸³ 【K106 (メタ 71)】 ECHA; Calcium tartrate-Skin sensitization.
- ⁸⁴ 【K105 (メタ 70)】 ECHA; Diammonium tartrate-Skin sensitization.
- ⁸⁵ 【K111 (メタ 75)】 Gold and Zahm,(1943) A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate., *Amer Pharm Ass Sci Ed* ; 32: 173-178.,.
- ⁸⁶ 【K110 (メタ 74)】 Robertson and Lönnell (1968) Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case.” *Act. path. microb. Scand.*,74, 305-310
- ⁸⁷ 【K112 (メタ 76)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Exposure related

-
- observations in humans 及び WE.Post (1914) The effect of tartrates on the human kidney. Journal of the American Medical Association., 62,(8):592-593
- 88 【K109 (メタ 73)】 ECHA; Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.
- 89 【K108 (メタ 72)】 ECHA; Dipotassium tartrate:Health surveillance data
- 90 【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)
- 91 【メタ 82】 伊藤 2007 FFI-J 212(10)815-839
- 92 【K114】 厚生労働省 (2018) 平成 29 年国民健康・栄養調査結果報告
- 93 【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
- 94 【K_114 (メタ 80)】 平成 29 年度 国民健康・栄養調査
- 95 【K37】 O.I.V. Resoluiom OIV-Oeno 567A/2016,
- 96 【K23】 Dictionnaire du Vin196
- 97 【参考 (K)】 引用文献 邦訳資料
- 98 【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.
- 99 【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.
- 100 【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)