

添加物評価書  
(案)

DL-酒石酸カリウム

2020年6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..... 4
12	5. 性状等..... 4
13	6. 製造方法..... 5
14	7. 安定性..... 5
15	8. 起源又は発見の経緯..... 6
16	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 6
17	10. 我が国及び国際機関等における評価..... 8
18	11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 10
19	II. 安全性に係る知見の概要..... 11
20	1. 体内動態..... 11
21	2. 毒性..... 22
22	III. 一日摂取量の推計等..... 33
23	1. 現在の摂取量..... 33
24	2. 使用基準策定後の摂取量..... 34
25	IV. 食品健康影響評価..... 40
26	<参照>..... 43
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)

2020年2月27日 第174回添加物専門調査会

2020年3月18日 第175回添加物専門調査会

2020年5月25日 第176回添加物専門調査会

2020年6月22日 第177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

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

8

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6

製造用剤として使用される添加物「DL-酒石酸カリウム」(CAS登録番号：なし)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

本項目「要約」は、「IV. 食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 製造用剤（参照 1）【委員会資料】

4

5 2. 主成分の名称

6 和名：DL-酒石酸カリウム

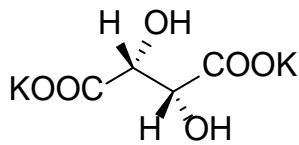
7 英名：Dipotassium DL-Tartrate

8 CAS 登録番号：なし（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、K13】

9

10 3. 分子式及び構造式

11  $C_4H_4O_6K_2$



12 及び鏡像異性体

13 L-酒石酸カリウム

14 （参照 2、3、4）【概要書、K13、DL 追 1】

15

【176 回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

代替案を提案させていただきます。

多田専門委員：

伊藤先生のご提案に、異論ありません。なお、確認ですが、L 体の方には L 体の名称を記載してください。

事務局より：

ご提案を踏まえ、修正させていただきました。

16

17 4. 分子量

18 226.27（参照 2、3）【概要書、K13】

19

20 5. 性状等

21 今般、厚生労働省に「DL-酒石酸カリウム」の添加物としての指定及び規格基準  
22 の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「DL-酒石酸  
23 カリウム」の成分規格案では、定義として「L-酒石酸カリウムとD-酒石酸カリ  
24 ウムの等量混合物」、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末であ  
25 る。」としている。（参照 2）【概要書】

26 なお、L 体及びD 体のような 2 種類の鏡像異性体が等量存在し、旋光性を示さな

1 くなりたい混合物をラセミ体という。すなわち DL-酒石酸カリウムはラセミ体で  
2 あり旋光性を示さない。

## 3 4 6. 製造方法

5 指定等要請者は、添加物「DL-酒石酸カリウム」の製造方法について、「フマル  
6 酸を過マンガン酸カリウムで酸化し DL-酒石酸を得て、水酸化カリウム又は炭酸  
7 カリウムで中和して得られる」としている（参照 2、5）【概要書、K10】

## 8 9 7. 安定性

10 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  
11 である」とし、水に易溶（100g の水（25℃）に 103g が可溶<sup>1</sup>）としている。（参照  
12 2、4、6、7）【概要書、K10、K19、K60】

13 また、DL-酒石酸及び DL-酒石酸塩の水 100 g に対する溶解度は、表 1 のと  
14 おりである。（参照 5、8）【K10、K20】

15  
16 表 1 DL-酒石酸及び DL-酒石酸塩の水 100 g に対する溶解度

物質名	可容量 (g)	水温 (°C)
DL-酒石酸カリウム	103 <sup>注1</sup>	25
DL-酒石酸	20.6	20
DL-酒石酸水素カリウム	0.423	15
DL-酒石酸カルシウム	0.0056 <del>g</del>	37.5

17 注 1) 化学大辞典（2006）の記載に基づき、水 100g に対する溶解度に換算

18  
19 指定等要請者は、DL-酒石酸カリウムはワイン<sup>2</sup>中で 2 価の陰イオンである酒石  
20 酸イオン（L 体及び D 体）とカリウムイオンに解離した後、酒石酸イオンはワイン  
21 中のカルシウムイオンとラセミ体の塩（DL-酒石酸カルシウム）を形成し、このカ  
22 ルシウム塩の溶解度が極めて低いため、結晶が速やかに形成されて沈降すると説明  
23 している。（参照 2、9）【概要書、K137】。

### 24 【176 回添加物調査会と同様の記載】

多田専門委員、伊藤裕才専門委員：

「5. 性状等」及び「7. 安定性」について、酒石酸イオンに関する修文案を提案させて  
いただきます。

事務局より：

<sup>1</sup> 化学大辞典（2006）の記載に基づき、水 100g 当たりの溶解量に換算

<sup>2</sup> 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。

本文に反映させていただきました。

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

## 8. 起源又は発見の経緯

酒石酸はブドウ果汁に含まれる主要な有機酸の一つである。酒石酸には、L体、D体、メソ体の3種類の光学異性体が存在するが、天然に存在する酒石酸は一般的にL体である。しかし、ワインの熟成中にL体からD体が少量生成することも知られている。(参照 2、8)【概要書、K20】

DL-酒石酸は、19世紀前半の酒石酸の構造解明の研究中に見出された。天然の酒石酸塩を強熱することで光学的に不活性な有機酸が得られるが、この光学的に不活性な有機酸は、L体及びD体の酒石酸が1：1で混合したラセミ体、つまりDL-酒石酸であることが判明した。ラセミ体は、L体又はD体それぞれ単独からなる結晶と比較して、溶解度などで異なる性質を持ち、瓶詰のワイン中に生成する酒石<sup>3</sup>には、カルシウム塩としてDL-酒石酸カルシウムが含まれることも知られている。なお、指定等要請者は、DL-酒石酸カリウムの特徴として、ワイン中の過剰なカルシウムを除去できると説明している。(参照 4、2、10)【DL 追 1、概要書、K21】

### 【176回添加物調査会と同様の記載】

伊藤裕才専門委員：

この書き方ではぶどう果実中にD体が常在すると誤解されます。まず、天然の酒石酸はL体です。添付した論文「On Wine chirality and crystallography 2008」のp246に書かれているように、D体は合成によって得られます。

概要書によれば、ワイン中にもD体は含まれるようですが、これは熟成の過程でキラル反転して少量生成するようです。また、1822年の発見とは、Paul Kestnerが酒石酸塩を強熱することで光学活性のない有機酸（ブドウ酸、ラセミ酸）を得た件かと思えます。この光学活性のない有機酸が実はDL-酒石酸であり、後にBerzeliusやパスツールらによって分割され、D体およびL体が1：1のラセミ体であることが証明されました。

概要や上記を踏まえて代替案を提案します。

多田専門委員：

伊藤先生の代替案とすることに異論ありません。

事務局より：

ご提案いただいた代替案を本文中に記載しました。

16  
17  
18  
19

## 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

### (1) 我が国における使用状況

我が国において、DL-酒石酸カリウムは添加物として指定されていない。

<sup>3</sup> 指定等要請者は、酒石について「難溶性の酒石酸水素カリウムや酒石酸カルシウム等からなる」と説明している。

1           なお、DL-酒石酸カリウムに関連する物質として、DL-酒石酸、DL-酒石酸ナ  
2           トリウム及び DL-酒石酸水素カリウムは添加物として指定されており、いずれ  
3           も使用基準は設定されていない。(参照 2、11、12)【概要書、K50、K113】

## 4 5           (2) 諸外国等における使用状況

### 6           ① コーデックス委員会

7           DL-酒石酸カリウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA)  
8           のリストに記載されていない。(参照 1、2、13)【委員会資料、概要書、K34】

9  
10           (参考)

11           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  
12           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  
13           ついて「リンゴ酒及びペリー」(食品分類 14.2.2) では、最大使用基準値とし  
14           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)  
15           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  
16           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、  
17           2、13)【委員会資料、概要書、K34】

#### 18           【175 回調査会と同様の記載】

多田専門委員：

概要書 p9 3.(1)にも記載がありますように、GSFA では、wines(other than grape)  
(14.2.4) についても、最大使用基準として、4,000 mg/kg (酒石酸として) である  
ことが示されており、この点も評価書案に追記するのがよいと思われませんが、いか  
がでしょうか。

事務局より：

ご指摘の通り追記させていただきました。

伊藤裕才専門委員：

修正案に異論ございません。

### 19 20           ② 米国における使用状況

21           DL-酒石酸カリウムは、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質のリストに  
22           記載されていない。(参照 14)【K42】

23  
24           (参考)

25           L-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸水素カリウム及びL-酒石  
26           酸カリウムナトリウムは、GRAS 物質のリストに記載されている。(参照 14)  
27           【K42】



1  
2 ③ 欧州連合（EU）における使用状況

3 ワイン<sup>4</sup>製造工程において、DL-酒石酸又はDL-酒石酸カリウムを過剰な  
4 カルシウムを沈殿させる目的で使用することが認められている<sup>5</sup>。なお、使用  
5 に当たっては、ワイン製造の専門家あるいは知識のある技術者の監督下で行う  
6 こと等が規定されている。（参照 2、15、16）【概要書、K17、K40】

7  
8 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

9 オーストラリア及びニュージーランドでは、Australia New Zealand Food  
10 Standards Code において、酒石酸カリウム（旋光性は不明）は、「ワイン、発  
11 泡ワイン及び強化ワイン(Wine, Sparkling wine and fortified wine)（食品分類  
12 14.2.2）<sup>6</sup>」については、適正製造規範（GMP）下での使用が認められている。  
13 （参照 17）【K43】

14  
15 10. 我が国及び国際機関等における評価

16 (1) 我が国における評価

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

19 添加物「DL-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  
20 は、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）において、以下  
21 のように食品健康影響評価を取りまとめている。（参照 18）【K48】

22  
23 （引用開始）

24 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  
25 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  
26 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、  
27 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  
28 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  
29 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」  
30 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  
31 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、  
32 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  
33 ムは安全性に懸念がないと判断した。

34 （引用終了）

---

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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 等においても、条件とともに規定されている。

<sup>6</sup> 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  
2 さらに、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、  
3 硫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  
4 をとりまとめている。(参照 19)【K49】

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 DL-酒石酸カリウムの安全性評価は確認できなかった。

16 DL-酒石酸カリウムに関連する物質として、DL-酒石酸のほか、DL-酒石  
17 酸塩に関する評価がなされており、次のように取りまとめられている。

18 JECFA は、1977 年の第 21 回会合において、L-酒石酸水素ナトリウム及  
19 び DL-酒石酸水素ナトリウムを評価した結果、DL-酒石酸水素ナトリウムの  
20 十分な長期反復投与試験がないこと、DL-酒石酸水素ナトリウムの高用量投  
21 与では、L-酒石酸水素ナトリウムの投与で認められなかった腎臓への影響が  
22 認められたことから、DL-酒石酸水素ナトリウムの ADI を設定できない  
23 (could not establish an ADI) としている。(参照 20、21)【K52、K53】

24 さらに、JECFA は、1983 年の第 27 回会合において、DL-酒石酸並びにそ  
25 のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩について評価を行い、DL-酒  
26 石酸のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩については食品添加物と  
27 しての用途に関する情報が不明であったことから、さらなる情報を求めること  
28 された。また、毒性に関するデータが準備されなかったことから、ADI を設定  
29 できない (No ADI allocated) とされた。(参照 22)【K54】

### 30 31 ② 米国における評価

32 指定等要請者から、添加物「DL-酒石酸カリウム」の米国における評価に関  
33 する資料は提出されていない。

### 34 35 ③ 欧州における評価

36 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  
37 酸及び DL-酒石酸並びにそれらのカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリ  
38 ウム塩について、それまでの JECFA の報告書等を基に評価を行った。評価の  
39 結果、L-酒石酸及びその塩については、JECFA の設定したグループ ADI 0-

1 30 mg/kg 体重（L-酒石酸として）を是認した。他方、DL-酒石酸及びその  
2 塩については、その時点で確認されたデータは ADI を設定するには不十分で  
3 あると結論付けた。（参照 2、23、24）【概要書、K56、K57】

4 2020 年、欧州食品安全機関（EFSA）の食品添加物及び香料に関する科学パ  
5 ネル（FAF パネル）は、L-酒石酸並びにL-酒石酸のカリウム、ナトリウム、  
6 カリウムナトリウム及びカルシウム塩の再評価結果を公表した。再評価の結果、  
7 ラットにL-酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果（Hunter ら（1977））  
8 を引用し、NOAEL は最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日（L-酒石酸とし  
9 ておおよそ 2,440 mg/kg 体重/日）とした。また、酒石酸の体内動態において、  
10 ヒトの吸収率がラットに比べて小さいことも考慮すると、不確実係数として通  
11 常用いている 100 ではなく 10 とすることが適切と評価し、ADI を 240mg/kg  
12 体重/日と設定した。（参照 25）【DL 追 7】

#### 14 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

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

19  
20 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  
21 加物「DL-酒石酸カリウム」について、表 2 のように使用基準を設定し、それぞ  
22 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している。

23 （参照 26）【厚労省提出資料】

24  
25 表 2 添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用基準案

添加物名	使用基準案
DL-酒石酸カリウム	DL-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。

26

27

1 **II. 安全性に係る知見の概要**

2 指定等要請者によれば、DL-酒石酸カリウムはワイン中で2価の陰イオンである  
3 酒石酸イオン（L体及びD体）とカリウムイオンに解離すると説明している。

4 さらに、酒石酸カリウムは胃内条件下（pH1.2）では84.4±10.6%、腸管内条件下  
5 （pH7.3）では91.3±8.5%まで解離が起こる。そのため、酒石酸カリウムを経口投与  
6 した際も胃又は腸内で同様に各イオンに解離し、別々に吸収されるものと予想される  
7 としている。（参照2、27）【概要書、73】

8  
9 このことから、添加物「DL-酒石酸カリウム」の体内動態及び毒性については、経  
10 口投与された際に体内で生じると予測されるカリウムイオン並びに酒石酸イオン（L  
11 体及びD体）について、検討を行うこととした。

12 酒石酸イオン（L体及びD体）については、酒石酸イオン（L体及びD体）を生じ  
13 ると予測される DL-酒石酸及び DL-酒石酸塩に関する知見を用いて総合的に評価  
14 することとした。

15 また、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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 び毒性の検討は行わないこととした。（参照18、19、28、29、30、31）【K48、K49、  
22 K129、K130、K131、K132】

23

**【176回添加物調査会と同様の記載】**

事務局より：

「酒石酸イオン」の文言修正に合わせて、本文を整理しました。ご確認をお願いいたし  
ます。

24

**【175回調査会と同様の記載】**

事務局より：

DL-酒石酸カリウムの評価書案においては、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価  
書案と同様に、旋光性不明の知見についても記載する方針とし、また、提出されたL-酒  
石酸やD-酒石酸に係る知見については、DL-酒石酸及び DL-酒石酸塩に係る知見がな  
い場合等を除き、記載しない方針としておりますがいかがでしょうか。

なお、引用した知見において、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案の記載か  
ら追記等した箇所は、グレーマーカーを記載しています。

25

26 **1. 体内動態**

27 DL-酒石酸カリウムを被験物質とした体内動態試験成績は提出されず、酒石酸

1 カリウムとしては、排泄（旋光性不明）に関するもののみであったが、上述のとおり、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩を被験物質とした試験成績を用いて、総合的に  
2 検討を行うこととした。  
3

#### 4 (1) 吸収

5 ① 吸収（ヒト）(Chadwick ら (1978) ; Tobacco Documents Library (1996) 及  
6 び JECFA (2019) で引用)  
7  
8

#### 【175回調査会と同様の記載】

事務局より：

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案と同様の文献を引用していますが、当該文献が DL-酒石酸に関する試験であることを踏まえ、ラットの知見を②として追記しています。（上述の通り、追記箇所はグレーマーカーです。）

9  
10 健康成人（男性、28～45歳、5名）に、5 µCi の DL-[1,4-<sup>14</sup>C]酒石酸ナトリウムを摂取させ、呼気中の<sup>14</sup>C二酸化炭素並びに尿中及び糞便中の DL-  
11 [14C]酒石酸由来の放射活性を測定する試験が実施されている。実験には、担体  
12 として 2.5、5.0 又は 10.0 g の L-酒石酸ナトリウムと 12.5 g の D-キシロース  
13 を含有する水溶液を用いている。  
14

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

19 Chadwick ら (1978) は、D-キシロースと未変化体の尿中排泄の時間経過  
20 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  
21 いる。また、経口摂取後の尿中に未変化体として 12.0%、静脈投与（性別不明、  
22 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  
23 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  
24 18%と計算し、摂取された酒石酸については、体内の組織又は腸内細菌で約  
25 81%（それぞれ、約 4%又は約 77%）代謝されると計算している。（参照 32）

#### 26 【K76】

27  
28 ② 吸収（ラット）(Chadwick ら (1978) ; Tobacco Documents Library (1996)  
29 及び JECFA (2019) で引用）（再掲（1）①）

30 ラット（系統・性別不明）3群に、20 µCi の DL-[1,4-<sup>14</sup>C]酒石酸ナトリウムを、3つの異なった投与経路（腹腔内投与、経口投与又は盲腸への直接投与）  
31 で摂取させ、呼気中の<sup>14</sup>C二酸化炭素並びに尿中及び糞便中の DL-[<sup>14</sup>C]酒石  
32 酸由来の放射活性を測定する試験が実施されている。実験には、担体として L-  
33 酒石酸ナトリウム（18.8 mg/kg）を含有する水溶液を用いている。  
34

1 その結果、DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸の放射活性を 100%としたときの各排泄経路へ  
2 の排泄率は、腹腔内投与時には、尿中に未変化体として 63.1%、呼気中に[<sup>14</sup>C]  
3 二酸化炭素として 9.4%であった。経口投与時には、尿中に未変化体として  
4 51.0%、呼気中に[<sup>14</sup>C]二酸化炭素として 21.8%であった。盲腸への直接投与時  
5 には、尿中に 1.4%、呼気中に[<sup>14</sup>C]二酸化炭素として 66.6%であった。

6 Chadwick ら (1978) は、これらの結果を受け、ラットにおいて、おそらく  
7 腸内細菌の働きにより、投与した酒石酸塩の一部は腸内で炭酸水素塩に代謝さ  
8 れたものと考察している。また、腸管からの吸収率は、約 81%と計算している。

9 (参照 32) 【K76】

## 10 (2) 分布

### 11 ① 分布 (ラット) (Down ら (1977) ; JECFA (1977、1978 及び 2019 で引用)

12 SD 系 CFY ラット (雄、各群 10 匹) に L-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウム又は  
13 DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウム (2.73 g/kg 体重/日) を 7 日間強制経口投与  
14 する試験 (試験 1)、並びに SD 系 CFY ラット (雄、各群 8 匹) に L-[<sup>14</sup>C]酒  
15 石酸水素ナトリウム又は DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウム (2.57 g/kg 体重/日)  
16 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。

17 各試験の DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウムに関する結果は以下のとおりであ  
18 る。

#### 19 <試験 1>

20 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、  
21 肝臓、腎臓 (皮質及び髄質) 及び骨で放射活性が認められた。

22 Down ら (1977) は、腎臓 (皮質及び髄質) で放射活性が認められたことは、  
23 腎臓における蓄積を示すものと考察している。腎臓への蓄積は少なくとも 192  
24 時間後まで局在していた。また、骨では、試験期間中を通して放射活性が認め  
25 られた。

26 全血中の放射活性は最終投与の 3 時間後で最大となった。また、血漿中の放  
27 射活性は最終投与の 3 時間後で最大となり、2 相性に減少し、半減期は血漿中  
28 で 15 及び 58 時間後となった。また、投与 24 時間の間では、全血及び血漿中  
29 の放射活性は、L-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウム投与群よりも DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸  
30 水素ナトリウムで高かった。

31 Down ら (1977) は、放射活性の第 1 相の変化は未変化体とその代謝物の速  
32 やかな組織への移行とクリアランスを示しているとしている。

33 骨中の放射活性は、最終投与の 12 時間後に最大となり、L-[<sup>14</sup>C]酒石酸水  
34 素ナトリウム投与群よりも速やかに低下した。

35 Down ら (1977) は、投与量の 0.8%が骨中に局在したと見積もっている。

1 <試験 2>

2 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  
3 したサンプルを作成し、分離後の水溶性分画、酸処理後の水溶性分画及び残滓  
4 の放射活性を測定したところ、酸処理後の水溶性分画のみに放射活性を持つ物  
5 質が認められた。

6 Down ら (1977) は、この結果について、可能性としてより不溶性である DL  
7 -酒石酸のカルシウム塩が存在していたものと考察している。(参照 33)【K75】

8  
9 (3) 代謝

10 ① 参考資料

11 以下の知見については、被験物質が DL-酒石酸塩類ではないことから、参  
12 考資料として記載する。

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

14 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  
15 明) に L-[<sup>14</sup>C]酒石酸水素ナトリウムを 400 mg/kg 体重で、強制経口投与及  
16 び静脈内投与する試験が実施されている。

17 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  
18 にそれぞれ 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  
19 では、それぞれ 81.8、0.9 及び 7.5%であった。雌雄の結果は類似したもので  
20 あった。

21 これらの結果から、Chasseaud ら (1977) は、ラットへの経口投与により  
22 相当量が吸収され、また、両投与方法ともに、組織中で一部が [<sup>14</sup>C]二酸化炭素  
23 に代謝されたと考察している。(参照 34)【DL 追 2 (追 1 (K))】

24  
25 ② 参考資料

26 以下の知見については、DL-酒石酸塩類ではなく、ヒト腸内細菌による代謝  
27 に関する知見となることから、参考資料として記載する。

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

29 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  
30 15.4 mmol/L の塩化ナトリウム溶液と混和した後、その液 50 ml に 250  
31 mmol/L の L-酒石酸ナトリウム溶液を 30 ml 加えて 37°C の嫌気的条件下で  
32 培養し、24 時間後までの L-酒石酸の残存濃度を調べる試験が実施されてい  
33 る。

34 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 33)

35 【K75】

36  
【175 回調査会と同様の記載】

松井専門委員：

他の多くの知見では、性を記述しているまたは「性別不明」と記述されています。これ

も性別不明とするべきではないでしょうか。これ以外の知見も同様です。確認してください。

事務局より：

他の知見も含めて、追記させていただきました。

#### (4) 排泄

##### ① 排泄（ヒト）（Charles ら（1957））

ヒト（15人、性別不明）にL-酒石酸、D-酒石酸若しくはDL-酒石酸を2g 経口摂取又はL-酒石酸ナトリウム若しくはD-酒石酸ナトリウム 750mg を筋肉内注射し、12時間後の尿から回収された酒石酸量を調べる試験が実施されている。

その結果、L-酒石酸、D-酒石酸及びDL-酒石酸の経口摂取及び筋肉内注射後の尿中排泄率は、表2のとおりであった。

表2 酒石酸投与後の尿中排泄率

		経口摂取	筋肉内注射
DL-酒石酸 ( <u>経口摂取：4例</u> )	投与量 (g)	2	/
	尿量(mL)	305、 <u>415、605</u> 〜710	
	酒石酸としての排泄率 (%)	0.5、 <u>0.9、2.0、</u> 〜4.3	
L-酒石酸 ( <u>経口摂取：4例、筋肉内注射：4例</u> )	投与量 (g) <sup>注</sup>	2	0.720~0.765
	尿量(mL)	198、 <u>370、490、</u> 〜555	475、 <u>475、540、</u> 〜730
	酒石酸としての排泄率 (%)	0.4、 <u>6.0、7.4、</u> 〜12.2	6.35、 <u>11.7、12.4</u> 〜16.5
D-酒石酸 ( <u>経口摂取：1例、筋肉内注射：2例</u> )	投与量 (g) <sup>注</sup>	2	0.740、0.765
	尿量(mL)	485	860、1100
	酒石酸としての排泄率 (%)	ND	ND、1.86

ND：検出されず

注) 筋肉内注射においては、酒石酸に換算した量

Charles ら（1957）は、症例数は少ないものの経口摂取時において、DL-酒石酸投与群はD-酒石酸投与群より若干多く尿中に酒石酸として排泄排出されるが、L-酒石酸投与群よりはかなり少ないと指摘している。(参照 35)【K80】

#### 【176回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

本知見においては、

➤ D-酒石酸はL-酒石酸より速やかに代謝されること



➤ 経口摂取時において、排出量はL-酒石酸>DL-酒石酸>D-酒石酸であることがそれぞれ示されております。この試験から、ヒトにおける酒石酸の光学活性の違いによる体内動態の相違について、どのような解釈ができますでしょうか。

松井専門委員：

(1) この知見のL-酒石酸経口投与・筋肉内投与の被験者数は各4、D-酒石酸の経口投与は1名、筋肉内投与は2名、DL-酒石酸経口投与は4名です。特にD-酒石酸経口投与の被験者数は少なく、その結果は明瞭であるとは言いかねます。一方、L-酒石酸経口投与群では、1名が異常低値となっていますが、他の3名の被験者は、DL-酒石酸経口投与群より著しく高いです。したがって、経口投与の場合の尿中排泄率はL-酒石酸>DL-酒石酸と言えなくもないでしょう。

(2) 筋肉内投与試験では、尿中排出量がL-酒石酸>>D-酒石酸であることから、著者は体内での異化がD-酒石酸>L-酒石酸と考えたのでしょう。(D-酒石酸の筋肉内投与は2名ですが)

(3) Chadwickら(1978)は経口投与した「DL-[<sup>14</sup>C]酒石酸の放射活性を100%としたときの各排泄経路への排泄率は、投与7時間までで、呼気中に[<sup>14</sup>C]二酸化炭素として46.2%、尿中に未変化のDL-[<sup>14</sup>C]酒石酸(以下「未変化体」という。)として12.0%、糞便中で4.9%であった。」としています。経口投与後の尿中排出量がL-酒石酸>DL-酒石酸の理由として、体内での異化がDL-酒石酸>L-酒石酸であったこと以外に、DL-酒石酸筋肉内投与群が設定されていないので、消化管内での異化がDL-酒石酸>L-酒石酸(その結果、吸収はL-酒石酸>DL-酒石酸)、または、吸収自体がL-酒石酸>DL-酒石酸であった可能性もあります。

したがって、この知見は、(2)はやめて、あくまでもDL-酒石酸群とL-酒石酸群の尿中排出の差とすることが良いと思います。

なお、「体内での異化がD-酒石酸>L-酒石酸」を生かし、DL-酒石酸はD-酒石酸とL-酒石酸になるので、体内での異化がDL-酒石酸>L-酒石酸とすることも、overspeculationになりますが可能な気はします。

頭金専門委員：

経口摂取と筋肉内投与のデータがしっかりしていれば、D体とL体の代謝の違いについて推定することは可能と思いますが、松井先生の指摘にもあるように症例数が少なく、代謝について推論をすることは難しいと思います。あくまでも尿中排泄の差という表現の方が良いと思います。

松井専門委員：

頭金先生の御意見に納得いたしました。

石井専門委員：

収集されたデータの信頼性が高いとは言えない(例数が少なく、ばらつきが大きい)こ

と、また吸収・分布・代謝に関する試験が実施されていないことから、「D-酒石酸はL-酒石酸よりも速やかに代謝されるため、尿中への排泄率が低い」と結論することには、無理があるように思います。ただ、尿中排泄についてのみ記述するのであれば、そのような差の傾向は認められますので、よろしいと思います。

② 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2.0 g/Lの酒石酸を含有するぶどうジュース280 mL（10オンス）<sup>7</sup>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7.4 µg/mgクレアチニンから282 µg/mgクレアチニンへと増加し、最小でも131 µg/mgクレアチニンを示した。

Lordら（2005）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36）【K81】

③ 排泄（ヒト）（Rogueiroら（2014）；JECFA(2019)で引用）

健康成人（男性、白人、各群7名、平均年齢30.7歳（21～50歳））に、夕食時に表3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、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、被験者にはワイン又はぶどうを原料とする製品の摂取を回避させている。

表3 クロスオーバー摂取の方法

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

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）

<sup>7</sup> 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と記述されている。

1           その結果、尿中クレアチニン量で補正した尿中酒石酸量は、ワインの 100 mL、  
2           200 mL、300 mL 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           ～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  
4           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  $r_s=0.9220$ )  
5           が認められた。(参照 37) 【K82】

6  
7           ④ 排泄 (ヒト) (Petrarulo ら (1991) ; JECFA(2019) で引用)

8           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)、  
9           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:  
10           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  
11           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  
12           時間尿について、尿中の酒石酸濃度 (旋光性不明) をイオンクロマトグラフィ  
13           ー法で測定した試験が実施されている。

14           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  
15           正值は、表 4 の通りとおりのようになった。

16  
17           表 4 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 ( $\mu\text{mol}$ 酒石酸/ $\text{mmol}$ クレアチニン)	酒石酸排泄量 ( $\mu\text{mol}/24$ 時間)	補正值 ( $\mu\text{mol}$ 酒石酸/ $\text{mmol}$ クレアチニン)	酒石酸排泄量 ( $\mu\text{mol}/24$ 時間)	補正值 ( $\mu\text{mol}$ 酒石酸/ $\text{mmol}$ 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

18  
19           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、  
20           男女全例の比較では菜食主義者群が対照群より有意に少なかった。

21           Petrarulo ら (1991) は、菜食主義者群において地中海域の一般食を食する  
22           健常成人 (対照群) と比較して、尿中酒石酸濃度が有意に低かったことから、  
23           尿中への酒石酸の排泄量は食事の構成成分に大きく依存していると考察して  
24           いる。また、聞き取り調査の結果によると、ワイン、ぶどう又はぶどう飲料を  
25           摂取した場合には、酒石酸の排泄量は 1.0 mmol/24 時間を超えている可能性が  
26           示された。一方、15%の被験者で尿中の酒石酸濃度が検出限界未満であったこ  
27           とから、酒石酸の由来は専ら外因性であることが示唆されると考察している。  
28           さらに、尿中酒石酸塩はカルシウム結石形成の阻害因子とされているが、食事  
29           によって対照群でも ICaSF 患者群でも尿中酒石酸排泄は大きく異なることか

1 ら、尿中酒石酸排泄量と ICaSF の発症には関連性はないと考えられる。(参照  
2 38) 【K83】  
3

【176 回添加物調査会と同様の記載】

松井専門委員：

食事によって対照群でも ICaSF 患者群でも尿中酒石酸排泄は大きく異なることから、尿中酒石酸排泄が示すカルシウムとの複合体形成（抑制）と ICaSF の関連はないと考えられる。といった記述が良いかもしれません。

他のご担当の委員の先生方にこの解釈が正しいかご確認後に、これを追加してもよいかもしれません。

頭金専門委員：

「さらに、尿中酒石酸塩はカルシウム結石形成の阻害因子とされているが、食事によって対照群でも ICaSF 患者群でも尿中酒石酸排泄は大きく異なることから、尿中酒石酸排泄量と ICaSF の発症には関連性はないと考えられる。」ではいかがでしょうか。

松井専門委員：

頭金先生の御意見に納得いたしました。

石井専門委員：

頭金先生の書きぶりに賛同いたします。

事務局より：

頭金専門委員の文章を追記いたしました。

4  
5 ⑤ 排泄（ラット、モルモット、ウサギ、イヌ）（Underhill ら（1931）； JECFA  
6 （1977）で引用； JECFA（2019）で引用）

7 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  
8 サギ（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  
9 に、酒石酸をそれぞれ 400 mg/kg 体重、100～800 mg/kg 体重、26.5～265  
10 mg/kg 体重及び 100～2,000 mg/kg 体重の用量で酒石酸カリウムナトリウム  
11 （ロッシェル塩<sup>8</sup>）（旋光性不明）として強制経口投与し、酒石酸の尿中排泄率  
12 を調べる試験が実施されている。なお、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）につ  
13 いては、24 時間絶食後に 50～300 mg/kg 体重の酒石酸を強制経口投与した試  
14 験も実施されている。

15 その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 5 のとおりとなった。(参照 39) 【K89】

<sup>8</sup> 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。

1  
2

表 5 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 <sup>注1</sup>
	600			/		13	42~100 <sup>注2</sup>
	800					13~14	
	1,000						53~71 <sup>注3</sup>
	1,500						49~67 <sup>注4</sup>
	2,000						37 <sup>注5</sup>
酒石酸	50	/	/	90~99	/		
	100			21~23			
	200			15~26			
	300			2~3			

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

\* < >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。

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

注2：60 mg 酒石酸/kg 体重投与群でわずかな腎臓の変化（3例）、わずかな腎臓の変化及び下痢症状（1例）

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

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

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

10  
11

⑥ 排泄（ラット）（Sabbohら（2007））

12  
13  
14

Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎飼料 1 kg 中に酒石酸カリウム<sup>9</sup>（旋光性不明）47.9 g を含む混合餌又は基礎飼料を 21 日間摂食させる試験が実施されている。

15  
16  
17  
18  
19

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

20  
21

なお、Sabbohら（2007）は、尿中酒石酸イオン排泄排出量について、摂取量の半分程度であるとの考えを本報告内に記載している。（参照 40）【K78】

22

<sup>9</sup> 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、L-酒石酸カリウムと記載している。

1 (5) 体内動態のまとめ

2

【176回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

「体内動態のまとめ」は、今後の毒性の検討等を踏まえ、作成の可否を検討することになっていました。DL-酒石酸水素カリウムに関する13週間混餌投与試験の検討等のため、「体内動態のまとめ」を作成することでいかがでしょうか。

頭金専門委員：

「体内動態のまとめ」のたたき台について一部修正しました。

松井専門委員：

「体内動態のまとめ」のたたき台について確認しました。

3

4 Chadwick ら (1978) は、DL-酒石酸ナトリウムを用いた試験を実施し、経口摂取  
5 した場合のヒトとラット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  
6 差異があることを報告している。また、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の吸収  
7 率が低いこと及び経口摂取した酒石酸塩の多くが腸において分解されることから、未  
8 変化体 (酒石酸) として吸収される量は少ないと考察している。(参照 32) 【K76】

9 Down ら (1977) は、ラットに DL-酒石酸水素ナトリウムを経口投与した場合、  
10 腎臓において不溶性である DL-酒石酸のカルシウム塩が存在した可能性を指摘して  
11 いる。(参照 33) 【K75】

12 Charles ら (1957) は、L-酒石酸、D-酒石酸又は DL-酒石酸を用いたヒトで  
13 の試験を実施し、DL-酒石酸投与群は、L-酒石酸投与群よりも、酒石酸としての尿  
14 中排出排泄が少ないことを指摘している。(参照 35) 【K80】

15

16 上記の報告を踏まえ、本専門調査会としては、DL-酒石酸カリウムの体内動態に  
17 ついては、ラットの腎臓において不溶性である DL-酒石酸のカルシウム塩の蓄積が  
18 示唆されているが、動物間の種差が示唆されていること、吸収率はラットよりヒトの  
19 方が低いと考えられることから、評価に当たっては、種差に留意すべきと考えた。

20

21

1 2. 毒性

2

【176回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

体内動態と同様に、引用した知見において、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案の記載から追記等した箇所は、グレーマーカーを記載しています。

3

4 DL-酒石酸カリウムを被験物質とした毒性試験成績は提出されなかったが、上  
5 述（Ⅱ. 安全性に係る知見の概要）のとおり、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩を被  
6 験物質とした試験成績を用いて、総合的に検討を行うこととした。なお、必要に応  
7 じて、酒石酸及び酒石酸塩を被験物質とした試験成績も参照した。

8

9 (1) 遺伝毒性

10 ① DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩

11 DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩並びに酒石酸及び酒石酸塩を被験物質とし  
12 た遺伝毒性の試験成績は表6及び表7のとおりである。

13

14 表6 DL-酒石酸及びDL-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>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA102)	DL-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）	藤田及び佐々木（1990） （参照41） 【K142】
		細菌 ( <i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	DL-酒石酸水素カリウム	最高用量 5,000 µg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	H22厚生労働省委託試験 （参照42） 【K140】
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU細胞)	DL-酒石酸	最高用量 1,400 µg/mL 24及び48時間連続処理	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	H23厚生労働省委託試験 （参照43） 【K139】
		チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU細胞)	DL-酒石酸水素カリウム	最高用量 2,000 µg/mL 24及び48	陰性（代謝活性化系の有無にかかわ	H22厚生労働省委託試験 （参照44） 【K141】

		胞)		時間連続処理	らず)	
--	--	----	--	--------	-----	--

1  
2

表 7 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 45) 【K102】

3  
4  
5  
6  
7  
8

② 参考資料

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実施されたものではないため、参考資料として記載する。

表 8 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℃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 46) 【K101】
		細菌 ( <i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アンモニウム (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 <sup>注)</sup> (代謝活性化系有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 46) 【K101】

9  
10  
11

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 株を用いた結果は、酒石酸アンモニウムを含むアンモ



1 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  
 2 タンパク質、アミノ酸及び糖の熱分解物並びにアンモニウム塩との反応生成物を評価する目的で、550℃の熱  
 3 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  
 4 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及び他の報告（非加熱  
 5 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  
 6 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  
 7 としている。

8  
 9 本専門調査会としては、*in vitro*の復帰突然変異及び染色体異常試験の結果がい  
 10 ずれも陰性であったことから、DL-酒石酸カリウムには生体にとって特段問題と  
 11 なるような遺伝毒性はないと判断した。

12  
 13 (2) 急性毒性

14 ① 酒石酸・酒石酸塩（旋光性不明）

15 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  
 16 績は表 9 のとおりである。

17  
 18 表 9 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD<sub>50</sub> 値

動物種 (系統、性別)	被験物質	LD <sub>50</sub> (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 47) 【K85】
ラット (SD、雌)	酒石酸 (旋光性不明)	> 2,000	ECHA (2010) (参照 48) 【K84】
ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	> 2,000	ECHA (2011) (参照 49) 【K88】

19  
 20 ② 参考資料

21 以下の知見では、LD<sub>50</sub> 値以外の知見となることから、参考資料としている。

22  
 23 表 10 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における試験結果

動物種 (系統、性別)	被験物質	致死量等	参照文献
マウス (系統不明、 雌雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	19 mM/kg (LD <sub>10</sub> ) <sup>注1)</sup>	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び 2019) で引用 (参照 50) 【K87】
ウサギ (ニュージ ーランドホワイト 種、雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	23 mM/kg (48 時 間以内に 7 匹の うち 43%が死に	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び (2019) で引用

		至る量) <sup>注2)</sup>	(参照 50) 【K87】
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL-酒石酸 <sup>注3)</sup>	5,000 mg/kg 体重 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950); JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照 51) 【K86】

注1) 原著では、LD<sub>10</sub>のみが記載されており、LD<sub>50</sub>は記載されていない。JECFA (1974,1977 及び 2019) では、LD<sub>10</sub>について、4,360 mg/kg bw と記載されている (参照 21、52、53) 【K53、K74、DL 追 8】。なお、原著では酒石酸ナトリウムの分子量 230、投与量 19 mM/kg と記載されており、これらを掛け合わせると、4,370 mg/kg となる。

注2) JECFA (1974,1977 及び 2019) では、5,290 mg/kg bw を経口投与すると、7 匹中 3 匹が死に至ったと記載されている (参照 21、52、53) 【K53、K74、DL 追 8】。

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

#### 13 週間反復投与試験 (ラット) (Inoue ら (2015))

Fisher344 ラット (雌雄、各群 10 匹) に、DL-酒石酸水素カリウムを表 11 のとおり投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。(基礎飼料: CRF-1)

表 11 投与群の設定

用量設定 (%)		0 (対照群)	0.125	0.5	2.0
g/kg 体重/日 (DL-酒石酸水素カリウムとして)	雄	0	0.075	0.300 <sup>注)</sup>	1.200 <sup>注)</sup>
	雌	0	0.082	0.328 <sup>注)</sup>	1.312 <sup>注)</sup>

注) それぞれ 0.125% の値から比例換算で算出

各投与群で認められた毒性所見は表 12 のとおりである。

表 12 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2.0% 投与群	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎相対重量の増加</li> <li>最終体重の減少</li> <li>腎皮質又は髓質の一部又は複数箇所不規則な管腔を示す遠位尿細管が存在</li> <li>腎皮質又は髓質の一部に不規則な形状物を貪食する異物巨細胞の出現</li> <li>腎皮質の一部に不規則な形状の貪食物を有する異物巨細胞の出現とその周囲の炎症及び尿細管の再生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎絶対・相対重量の増加</li> </ul>

	変化	
0.5%以上の投与群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向</li> <li>・尿中の酒石酸濃度の用量依存的な増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向</li> </ul>

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

また、有意でないものの、0.5%投与群の雄雌各1例で、腎皮質及び髓質の一部に不規則な管腔を示す遠位尿細管が存在し、0.5%投与群の雄1例で、腎皮質及び髓質の一部に不規則な形状物を貪食する異物巨細胞の出現が見られた。

以上の結果から、Inoueら(2015)は、本試験におけるDL-酒石酸水素カリウムのNOAELを0.125%とし、雄で0.075 g/kg 体重/日、雌で0.082 g/kg 体重/日になると結論付けている。(参照 54)【K92】

本専門調査会としては、DL-酒石酸水素カリウム0.5%投与群において、尿中の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向が認められたこと、さらに病理組織学的所見を踏まえ、腎臓への有害影響が生じていたと考え、本試験におけるDL-酒石酸水素カリウムのNOAELを0.125% (雄で60 mg/kg 体重/日、雌で65 mg/kg 体重/日<sup>10</sup> (DL-酒石酸として))と判断した。

【176回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

本文献においては、NOAELを0.125%と結論付けております。本専門調査会としては、0.5%投与群で確認された病理学的毒性知見等について、2.0%投与群と0.5%投与群を比較した場合、0.5%投与群は発生頻度が少ないこと等を考慮しても、文献の結論通り、NOAELを0.125%とすることでよろしいでしょうか。

横平専門委員：

NOAELを0.125%とすることに異論はございません。その場合の「案」についても記載の通りで賛同いたします。

中江専門委員：

専門調査会の判断として、「病理組織学的所見を踏まえ」を記載するのであれば、表12には記載されていない0.5%投与群における病理組織学的所見の結果を本文に記載すべきです。

また、現時点でNOAELは0.125%で構わないと思いますが、0.5%投与群で見られた1例ずつの病理組織学的所見の結果をどのように取り扱うべきかは、調査会の専門委員の議論を確認したいと思います。

横平専門委員：

<sup>10</sup> 第9版食品添加物公定書(厚生労働省 消費者庁)を参照し、DL-酒石酸水素カリウムの分子量(188.18)と酒石酸の分子量(150.09)から算出した。

NOAELを0.125%とすることに異論はございません。その場合の「案」についても記載の通りで賛同いたします。

事務局より：

中江専門委員にご指摘いただいた、0.5%投与群における病理組織学的所見の結果を本文に追記しました。

#### (4) 発がん性

本専門調査会としては、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩の投与による発がん性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

#### 参考資料

以下の知見では、L-酒石酸水素ナトリウムを被験物質としていることから、参考資料とした。

2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）（Hunterら（1977）；JECFA（1977<sup>11</sup>、1978<sup>11</sup>、2017及び2019にて引用）

CFYラット（雌雄、各群35匹）に、L-酒石酸水素ナトリウムを表13のとおり投与群を設定して、2年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎飼料：不明）

表13 投与群の設定（Hunterら（1977）より）

L-酒石酸水素ナトリウム	用量（混餌濃度（ppm））	0（対照群）	25,600	42,240	60,160	76,800	
	摂取量（g/kg体重/日） <sup>注）</sup>	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） <sup>注）</sup>	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

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55）【K95】

JECFA（1977及び1978）は、Hunterら（1977）の報告と同様の記載内容となるHRCの報告書（未公開資料）を引用し、発がん性の根拠を認めなかったとしている。（参照20）【K52】

<sup>11</sup> JECFA（1977）では、Hunterら（1977）の報告としては引用されておらず、HRCの非公表の報告書として引用して評価している。

1 (5) 生殖発生毒性

2 本専門調査会としては、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩の投与による生殖発生  
3 毒性については、試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できな  
4 いと判断した。

5 参考資料

6 以下の知見は、L-酒石酸を被験物質として用いて実施している試験である  
7 ことから、参考資料とした。

8  
9 ① 発生毒性試験（マウス）（レビュー）（ECHA）

10 ECHA は、経済協力開発機構（OECD） テストガイドライン 414（発生毒  
11 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  
12 不明）について、以下のとおり引用している。（参照 56）【K96】

13 妊娠 CD-1 マウス（各群 20～23 匹）に、L-酒石酸を表 14 のとおり投与  
14 群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与を行い、妊娠 17 日に帝  
15 王切開する試験が実施されている。

16  
17 表 14 投与群の設定

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

18  
19 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  
20 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  
21 かったこと並びに胎児の内臓所見及び骨格所見の発生頻度について対照群と  
22 比較して差は認められなかったことを報告している。また、酒石酸は、最高用  
23 量においてもマウスに対して母体毒性及び胎児毒性/催奇形性を有しないと報  
24 告している。マウスの胎児に対する発生毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体  
25 重/日と報告している。（参照 56）【K96】

26 当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）は、Food and Drug  
27 Research Labs, Inc. (FDRL) が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、  
28 酒石酸（旋光性不明）をマウスに 274 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影  
29 響、母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことを報告してい  
30 る（参照 21）【K53】。JECFA（2019）は、この結果を受け、酒石酸は胎児の  
31 内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性は認められな  
32 かったと考察している。また、NOAEL は評価していない（参照 52）【DL 追  
33 8】。

34  
35 ② 発生毒性試験（ラット）（レビュー）（ECHA）

36 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  
37 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  
38 のとおり引用している。なお、本試験の位置づけは、GLP 適合試験ではないも

1 のの、米国 FDA による評価を受けたこと及び GRAS 物質としての酒石酸評価  
2 時の主要な発生毒性試験であることが記載されている。

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

7 表 15 投与群の設定

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

8 注) このほか、陽性対照として 250 mg/kg のアスピリンを妊娠雌 22 匹に投与。

9  
10 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  
11 数及び死亡胎児数並びに胎児の内臓所見及び骨格所見について、対照群と比較  
12 して差は認められなかった。

13 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  
14 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  
15 かったこと及び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  
16 して差は認められなかったことを報告している。また、ラットの母体毒性及び  
17 胎児に対する発生毒性の NOAEL は、181 mg/kg 体重/日以上であることを報  
18 告している。以上のことからより、L-酒石酸は、ラットに対して発生毒性を  
19 有さないと結論付けている。(参照 57) 【K97】

20 当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) は、FDRL が 1973 年に  
21 取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸(旋光性不明)をラットに 181 mg/kg/  
22 日、10 日間投与し、着床への影響並びに母動物及び胎児の生存に対する影響は  
23 認められなかったことを報告している(参照 21) 【K53】。JECFA (2019) は、  
24 この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高  
25 用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。また、NOAEL は評価  
26 していない(参照 52) 【DL 追 8】。

## 28 (6) ヒトにおける知見

### 29 ① 介入研究 (Gold and Zahm (1943) ; JECFA (1974 及び 2019) で引用)

30 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 10 g/回で処  
31 方されている患者 43 名 (性別不明) を対象にして、介入研究が実施されてい  
32 る。

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  
34 回) に対して、服用後 24 時間以内の排便が 308 回 (81.3%) 認められたと報  
35 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  
37 対して、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%)  
38 が報告されている。(参照 58) 【K111】



1  
2 ② 症例報告（レビュー）（ECHA）

3 ECHA は、Gonnio(1910)について、以下の通りとおりに引用している。

4 50～60 g の酒石酸（旋光性不明）を摂取した成人 2 名（性別不明）の死亡症  
5 例の報告が行われている。

6 摂取後に認められた症状は、喉及び胃の激しい熱感、嘔吐、下痢並びに腎臓  
7 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  
8 とも死亡が確認された。（参照 59）【K109】

9  
10 ③ 症例報告（Robertson and Lönnell（1968）；JECFA(1977 及び 2019)で引用）

11 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  
12 （旋光性不明）を約 50%含有する水溶液（酒石酸として約 30 g と表記されて  
13 おり詳細不明）を誤飲し、摂取後 24 時間、下痢及び両側の腰痛の症状があ  
14 りながらも 24 時間放置して徐々に悪化し、来院時には乏尿性の瀕死の状態と  
15 なり、腹膜透析を実施した数時間以内に死亡した症例の報告が行われている。

16 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  
17 シドーシス及び 7.2 mEq/L の高カリウム血症が認められ、血清クレアチニン  
18 量は 20.5 mg/dL に増加し、赤血球沈降速度は 77 mm/時であった。

19 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  
20 た。

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

23 （参照 60）【K110】

24 JECFA（1977 及び 2019）は、本報告について、30 g の酒石酸を摂取した後  
25 で致死性の管状神経原性疼痛が生じた症例として引用している。（参照 21、52）

26 【K53、DL 追 8】  
27

【176 回添加物調査会と同様の記載】

横平専門委員：

（ヒトにおける知見は担当外ですが、病理医として指摘させていただきます。）

この箇所に記載されている病理組織所見ですが、ここに記載すべき内容は以下がより適切  
かと思います（文献の 309 ページ SUMMARY より抜粋）。

「腎病変は主に皮質に局在し、フィブリノイド壊死を示す梗塞性変化、腎内小動脈内の血  
栓、および尿細管の変性が認められた。」

事務局より：

ご指摘を踏まえ、本文を修正しました。

#### ④ 参考資料

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

#### コホート研究（レビュー）（ECHA）

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

酒石酸製造工場において、酒石酸（旋光性不明）に職業上ばく露している勤務者（酒石酸ばく露群、性別不明）44名<sup>12</sup>及びばく露していない勤務者（対照群、性別不明）30名を対象にして、各種症状について調べるコホート研究が実施されている。

その結果、以下の症状が認められている。

表 16 酒石酸製造工場における勤務者で認められた症状

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

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

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

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、粉状酒石酸に接触したことに起因しているとし、歯、胃及び気管支においては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかったと報告している。（参照 61）【K108】

#### ⑤ ヒトにおける知見のまとめ

入手したヒトに係る知見からは、酒石酸 30 g 以上の一回摂取で死亡例が認められ、10 g 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 DL-酒石酸カリウムが添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量であるため、本専門調査会としては、ヒトの知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

#### （7）毒性のまとめ

本専門調査会としては、*in vitro* の復帰突然変異及び染色体異常試験の結果が

<sup>12</sup> ECHA によると 74 名だが、Moscato ら（1983）の報告では 44 名と記載されている。



1 いずれも陰性であったことから、DL-酒石酸カリウムには生体にとって特段問  
2 題となるような遺伝毒性はないと判断した。

3 DL-酒石酸水素カリウムの13週間反復投与試験(ラット)について評価した  
4 結果、Inoueら(2015)の報告では、DL-酒石酸水素カリウム0.5%投与群にお  
5 いて、尿中の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向が認められたこと、さらに病理組  
6 織学的所見を踏まえ、腎臓への有害影響が生じていたと考えられた。NOAELは  
7 この報告の0.125%投与群から算出した60 mg/kg 体重/日(DL-酒石酸として)  
8 と判断した。

9 発がん性及び生殖発生毒性については、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩の投与  
10 による試験が行われたとの報告が認められないことから、評価できないと判断し  
11 た。

12 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。

1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

2 Ⅱ. 安全性に係る知見の概要から、添加物「DL-酒石酸カリウム」の一日摂取量  
3 の推計等を検討するに当たっては、DL-酒石酸及びカリウムについて検討を行っ  
4 た。

5

6 1. 現在の摂取量

7 (1) DL-酒石酸

8

【175回調査会と同様の記載】

事務局より：

指定等要請者は、メタ酒石酸の概要書において、酒石酸類の摂取量として「マーケット  
バスケット調査」及び「食品添加物の生産量調査」を報告しており、L-酒石酸カリウム  
及びメタ酒石酸の評価書案でも引用していることから、本評価書案においても引用して記  
載しております。

9

10 ① 生産量統計調査に基づく摂取量

11 食品の安全確保推進研究事業（平成 28 年度厚生労働化学科学研究費補助金  
12 事業）「食品添加物の安全性確保のための研究」における「生産量統計調査を基  
13 にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」（第 11 回最終報告）（平成 29 年  
14 3 月）によれば、指定添加物である DL-酒石酸、DL-酒石酸水素カリウム及  
15 び DL-酒石酸ナトリウムの食品向け出荷量は、それぞれ 403 kg、0 kg 及び 0  
16 kg であり、出荷量のある DL-酒石酸の使用查定量は 400 kg と報告されてい  
17 る。この報告書において、廃棄等で経口的に摂取されない食品添加物の量を  
18 20%と見積もり、使用查定量の 80%を実際に摂取される量とみなして年間摂取  
19 量とし、平成 25 年度の総人口 12,700 万人から、1 人当たりの推定一日摂取量  
20 は 0.00692 mg/人/日と推定されている。（参照 62）【DL 追 3（メタ 83）】

21

22 ② マーケットバスケット調査に基づく摂取量

23 伊藤（2007）によるマーケットバスケット調査において、加工食品及び生鮮  
24 食品に由来する酒石酸（食品添加物由来と天然由来の総量）の 1 人当たりの  
25 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/日と報告されている。（参照 63）【DL 追 4（メタ 82）】

27 指定等要請者は、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  
28 在し、自然状態ではL体の状態で存在するがワインの貯蔵熟成中にわずかにD  
29 体に変化し、ラセミ体の結晶（DL-酒石酸カルシウム）が生成すると説明して  
30 いる（参照 2）【概要書】。さらに、指定等要請者の引用する岩波理化学辞典（1971）  
31 によると、酒石酸塩について、自然界に存在するのはL体のみとされている。  
32 （参照 8）【K20】

33

1 本専門調査会としては、①及び②を踏まえ、伊藤（2007）らの報告における  
2 酒石酸の摂取量は、L-酒石酸が主体であると考えられること、マーケットバ  
3 スケット調査における DL-酒石酸の摂取量は不明であることから、生産量統  
4 計調査に基づく摂取量を現在の DL-酒石酸の摂取量とする。  
5

**【175回調査会と同様の記載】**

事務局より：

L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案では、現在の生産量等に基づく摂取量において、①「ぶどう酒の主要な有機酸である酒石酸には光学異性体が存在し、自然状態ではL体の状態で存在すること」②「酒石酸塩について、自然界に存在するのはL体のみであること」等の理由で、マーケットバスケット調査において、報告された酒石酸量をL-酒石酸とみなしていることから、DL-酒石酸の評価書案では、現在の DL-酒石酸の摂取量をより正確に推計するために、マーケットバスケット調査ではなく、生産量調査に基づく摂取量を採用しておりますがいかがでしょうか。

西専門委員：

「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸の評価書案」と「DL-酒石酸の評価書案」で採用するデータが異なることは、それぞれ利用可能な最善のデータを用いているということだと思いますので、問題ないと思います。

6

7 **(2) カリウム**

8 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  
9 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/  
10 日、20 歳以上の男女で 2,315 mg/人/日、国民全体では 2,250 mg/人/日と説明し  
11 ている。(参照 2、64) **【概要書、K114】**

12

13 **2. 使用基準策定後の摂取量**

14 **(1) 対象食品の摂取量**

15 添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用は、表 1 の使用基準により、「果実酒（ぶ  
16 どうを主原料として発酵させたものに限る）」に限られることから、添加物「DL  
17 -酒石酸カリウム」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行  
18 った。

19

20 「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  
21 れば、2017 年度果実酒及び甘味果実酒<sup>13</sup>の販売（消費）数量は、それぞれ 363,936  
22 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 65)

23 **【DL 追 5（追 3（K））】**

<sup>13</sup> 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 指定等要請者は、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ものの、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積もり  
2 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  
3 酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 2）【概要書】

4  
5 指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量  
6 (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  
7 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  
8 う酒推定一日摂取量は、9.87 mL/人/日と推計した。（参照 65）【DL 追 5 (追 3  
9 (K))】

10 さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可  
11 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  
12 に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割  
13 合 (20.0%) を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂  
14 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  
15 計した。（参照 64）【K114】

16  
17 このため、本専門調査会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取さ  
18 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  
19 りのぶどう酒推定一日摂取量とする。

20  
21 **【175 回調査会と同様の記載】**

事務局より：

グレーマーカー部は、炭酸カルシウム評価書案の記載に合わせています。

22 **(2) 製造用剤としての摂取量**

23 **① DL-酒石酸**

24 指定等要請者は、Martini (1968) を引用し、1 mol/L のカルシウムイオン  
25 と 1 mol/L の DL-酒石酸カリウムが反応して、1 mol/L の DL-酒石酸カルシ  
26 ウム及び 2 mol/L のカリウムイオンが生成し、DL-酒石酸カルシウムは沈降  
27 すると説明している。（参照 2、66）【概要書、K29】

28 また、Ribereau-Gayon ら (1982) を引用し、pH3.4~3.6 のワインにおい  
29 て、含有されるカルシウム 100 mg を 100%除去するために必要となる DL-  
30 酒石酸の理論添加量が 375 mg であり、カルシウム除去を最も効果的に行うた  
31 めに、カルシウム含有量の 3/4 程度のカルシウム量除去を目標とした処理が推  
32 奨されていると説明している。（参照 2、67）【概要書、K22】

33  
34 指定等要請者は、DL-酒石酸カリウムがぶどう酒中で 2 価の陰イオンであ  
35 る酒石酸イオン (L 体及び D 体) とカリウムイオンに解離することを踏まえ、  
36 DL-酒石酸を添加した場合のカルシウムの除去効果から、DL-酒石酸カリウ

1 ムを添加した場合のカルシウムの除去効果を推定しており、カルシウム 152  
 2 mg/L を含有するぶどう酒 1 L に DL-酒石酸を添加したときのカルシウム除  
 3 去量の結果を表 17 にまとめ<sup>14</sup>にまとめている。カルシウム除去効果は、添  
 4 加量が少なくぶどう酒中カルシウムを部分的に除去する場合であるほど効果  
 5 的であることやこれより少ないと沈殿が遅くなり、多いと沈殿しない状態の  
 6 DL-酒石酸が残存する可能性があることに触れから、ぶどう酒中カルシウム  
 7 含有量の 3/4 程度を目標とした処理が推奨できると説明している。  
 8

事務局より：

176 回添加物調査会の議論を踏まえ、概要書から表 17 に関する説明を追  
 記しました。

【176 回添加物調査会と同様の記載】

中江専門委員：

評価対象物質は、「DL-酒石酸カリウム」ですが、表 18 は DL-酒石酸でまとめ  
 られています。その関係性が不明なため、わかりやすくするよう追記等してはいか  
 がでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、指定等要請者の記載に追記しました。

表 17 DL-酒石酸によるカルシウムの除去量

DL-酒石酸の添加量[mg] (添加割合[%] <sup>注</sup> )	142 (25%)	285 (50%)	428 (75%)	570 (100%)	855 (150%)	1,140 (200%)
除カルシウム量の理論値[mg]	38	76	114	152	152	152
カルシウム除去量[mg]	37	67	105	116	120	125
理論値に対する カルシウム除去量の割合[%]	97.4	88.2	92.1	76.3		

注) DL-酒石酸の添加量 570 mg を基準とした添加割合[%]

さらに、DL-酒石酸の添加割合 75%の理論値に対するカルシウム除去量の  
 割合が 92.1%とされていることから、残り 7.9%に相当する DL-酒石酸につい  
 ては、カルシウムと会合せず、遊離の状態ワイン中に残存していると推測し  
 ている。(参照 2) 【概要書】

これらを踏まえ、指定等要請者は、ぶどう酒中のカルシウム濃度は最大  
 210 mg/L であり、このカルシウムを上述の推奨量に基づき、除去する場合の

<sup>14</sup> 指定等要請者が作成した表から一部改変

1 DL-酒石酸の添加量は、590.6 mg/L であり、このうちぶどう酒に残存する DL  
2 -酒石酸量は、7.9%に相当する 46.7 mg/L となると説明している。(参照 2、  
3 68) 【概要書、K6】

4 また、指定等要請者は、ワイン中のカルシウム濃度として、赤ワインでは 60  
5 mg/L、白ワインでは 80 mg/L を超えると瓶詰ワインに酒石酸カルシウムの生  
6 成による酒石の沈殿が発生することが多いと説明し、~~例えば~~日本のワイン  
7 の場合、過剰カルシウムの除去前のカルシウム含量は、ベリーA 種ワインで 90  
8 mg/L 程度であることから、その 3/4 量に相当する 68 mg/L のカルシウムを  
9 除去すべく、DL-酒石酸を 253 mg/L となるよう添加し、カルシウムを除去す  
10 ることで、ワイン酒中に残存するカルシウムは 30 mg/L 程度と、沈殿の問題  
11 が発生しない範囲 (赤ワイン：60 mg/L 以下) あるになると説明している。(参  
12 照 2、67、69) 【概要書、K22、K7】  
13

【176 回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

指定等要請者は、摂取量推計において、

- ① カルシウム除去に関する推奨量に基づき、ぶどう酒に添加したすべての DL-酒石酸が  
残存する場合を仮定した数値 (590.6 mg/L)
- ② 表 18 に基づき、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸量が 7.9%である場合を仮定した数  
値 (46.7 mg/L)

という 2つの数値を提示しております。

原案は、①で作成しておりますが、指定等要請者の説明や Ribereau-Gayon ら (1982)

【K22】の結果を踏まえ、要請者の説明を妥当とし、過大な推計となりすぎないように②を基  
本とした、評価書案にする方針はいかがでしょうか。なお、②であっても、ぶどう酒中の  
カルシウム量を最大とし、残存量を過大に見積もっています。

瀧本専門委員

ご提案のとおりで問題ないと存じます。

西専門委員：

問題ないと思います。

事務局より：

第 176 回調査会の議論を踏まえ、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸量が 7.9%で  
ある場合を仮定して摂取量推計を記載しましたので、ご確認ください。

西専門委員：

特に追加や修正はありません。

14

1  
2 本専門調査会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積もりとな  
3 る可能性はあるが、ぶどう酒中のカルシウム量濃度を最大である 210 mg/L と  
4 し、これに対して、する推奨量に基づいた除去処理を想定し、表 17 に基づき  
5 ぶどう酒に残存する DL-酒石酸量が 7.9%である場合を仮定ぶどう酒に添加  
6 したすべての DL-酒石酸が残存する場合を仮定し推計した。その結果、ぶど  
7 う酒に残存する DL-酒石酸は、591-46.7 mg/L<sup>15</sup>と推計されたした。

8  
9 以上よりのことから、2. (1) で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日  
10 摂取量 (49.3 mL/人/日) を踏まえ、ぶどう酒からの DL-酒石酸の推定一日摂  
11 取量は、0.0418529 mg/ kg 体重/日<sup>16</sup>と推計した。

12 さらに、1. (1) ①生産量統計調査に基づく DL-酒石酸摂取量を合計する  
13 と、使用基準策定後の DL-酒石酸摂取量は、0.0419529 mg/kg 体重/日<sup>16</sup>と推  
14 計されるした。

## 15 16 ② カリウム

17 2. (2) ①に基づき、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸の添加量量を 46.7591  
18 mg/Lとした場合、分子量等で換算すると、添加物「DL-酒石酸カリウム」由  
19 来のカリウムの推定一日摂取量は 0.188-0218 mg/kg 体重/日<sup>17</sup>(10-11.20 mg/  
20 人/日)と推計される。これは、1. (2) の 20 歳以上の男女のカリウム摂取量  
21 (2,315 mg/人/日) に比べて、0.435052%であった。

22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 男女におけるカリウム摂取の目標量がは 2,400-600~3,000 mg /日 以上と算定  
27 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  
28 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  
29 リスクは低いと考えられ、耐容上限量は設定しないとされている。(参照 70)

30 【DL 追 6 (追 4 (K))】

### 31 【175 回調査会と同様の記載】

事務局より：

指定等要請者から、「日本人の食事摂取基準 (2020 年版) (案)」が提出され、概要書で引用されていましたが、「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」が公表されましたので、こ

<sup>15</sup> 210 mg (1 L のぶどう酒中のカルシウム最大量) × 3/4 × 375 mg/100 mg × 0.079 = 59046.625-66 mg

<sup>16</sup> 国民平均の体重は 55.1 kg として算出。(「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))

<sup>17</sup> 第 9 版食品添加物公定書 (厚生労働省 消費者庁) を参照し、酒石酸の分子量 (150.09)、カリウムの原子量 (39.0983) から算出した。

ちらの資料に基づいた記載としております。

1



1 IV. 食品健康影響評価

2

【176回添加物調査会と同様の記載】

事務局より：

DL-酒石酸については、最終食品中に残ることを前提に使用していないことから、ばく露量が低用量である等の特徴を踏まえると、ADIを設定するものではないと考えられます。そこで、殺菌料及び抽出溶媒ではないものの、その特徴に加え、以下の点を考慮し、本品目の食品健康影響評価は、添加物評価指針の附則「加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方」に準じて、ばく露マージンの評価を行うこととしてはいかがでしょうか。

- ▶ DL-酒石酸、DL-酒石酸ナトリウム及びDL-酒石酸水素カリウムは指定添加物であって、食品添加物としての使用経験があるが、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていないこと
- ▶ 摂取量推計において、ぶどう酒中のCa量が最大であると仮定していることから、推定一日摂取量は過大な見積りとなっており、実際の摂取量はより少なくなると考えられること

頭金専門委員：

本品目は、殺菌料等ではないものの、使用方法が似ており、大半が除去され低用量ばく露が想定されるため、評価指針の附則に準じた、ばく露マージンの評価とすることに異論ございません。

3

4 添加物「DL-酒石酸カリウム」の体内動態及び毒性については、経口投与された際  
5 に体内で生じると予測されるカリウムイオン並びに酒石酸イオン（L体及びD体）に  
6 ついて、検討を行うこととした。

7 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  
8 られていないことから、体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウム  
9 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、栄養素として  
10 摂取すべき目標量（18歳以上の男女で2,600~3,000 mg/人/日以上）が定められて  
11 いること及び添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（1.20  
12 mg/人/日）が現在のカリウムの推定一日摂取量（2,315 mg）の0.052%と非常に少な  
13 いことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸  
14 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。

15 酒石酸イオン（L体及びD体）については、酒石酸イオン（L体及びD体）を生じ  
16 ると予測されるDL-酒石酸及びDL-酒石酸塩に関する知見を用いて総合的に評価  
17 することとした。

18 DL-酒石酸カリウムの体内動態については、ラットの腎臓において不溶性である  
19 DL-酒石酸のカルシウム塩の蓄積が示唆されているが、動物間の種差が示唆されて  
20 いること、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、評価に当たっ

1 ては、種差に留意すべきと考えた。

2 遺伝毒性については、*in vitro*の復帰突然変異及び染色体異常試験の結果がいずれ  
3 も陰性であったことから、DL-酒石酸カリウムには生体にとって特段問題となるよ  
4 うな遺伝毒性はないと判断した。

5 DL-酒石酸水素カリウムの13週間反復投与試験(ラット)について評価した結果、  
6 Inoueら(2015)の報告では、DL-酒石酸水素カリウム0.5%投与群において、尿中  
7 の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向が認められたこと、さらに病理組織学的所見を踏  
8 まえ、腎臓への有害影響が生じていたと考えられた。NOAELはこの報告の0.125%  
9 投与群から算出した60 mg/kg 体重/日(DL-酒石酸として)と判断した。

10 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。

11 以上のことから、本専門調査会としては、DL-酒石酸のNOAELは60 mg/kg 体  
12 重/日と判断した。

13 摂取量推計等については、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積もりとなる可  
14 能性はあるが、ぶどう酒中のカルシウム濃度を最大である210 mg/Lとし、これに対  
15 する推奨量に基づいた除去処理を想定し、表17に基づきぶどう酒に残存するDL-  
16 酒石酸量が7.9%である場合を仮定し、ぶどう酒に残存するDL-酒石酸は、46.7 mg/L  
17 と推計した。これに、生産量統計調査に基づくDL-酒石酸摂取量を合わせ、使用基  
18 準策定後のDL-酒石酸摂取量は、0.0419 mg/kg 体重/日と推計した。

19

20 本専門調査会としては、添加物「DL-酒石酸カリウム」は、表2の使用基準(案)  
21 の下、ぶどう酒中の過剰なカルシウムをDL-酒石酸カルシウムとして沈殿させ除去  
22 することを目的とし、添加した本品目の大半がろ過等で取り除かれることが論文で示  
23 されていることを踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来のDL-酒石酸の摂取  
24 量は少ないと考えた。また、①DL-酒石酸、DL-酒石酸ナトリウム及びDL-酒石  
25 酸水素カリウムは指定添加物であって、食品添加物としての使用経験があるが、これ  
26 までの安全性に関して特段の問題は指摘されていないこと、②摂取量推計において、  
27 ぶどう酒中のカルシウム濃度が最大であると仮定していることから、推定一日摂取量  
28 は過大な見積りとなっており、実際の摂取量はより少なくなると考えられること、③  
29 ぶどう酒中で酒石酸のL体からD体が少量生成することで、DL-酒石酸は本品目の  
30 添加前からぶどう酒中に存在することを考慮して、ばく露マージンの評価を実施する  
31 こととした。

32 添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用に係るDL-酒石酸の我が国における推定一  
33 日摂取量(0.0419 mg/kg 体重/日)を勘案すると、NOAEL 60 mg/kg 体重/日(DL-  
34 酒石酸として)との間に十分なマージンが存在することから、添加物として適切に使用  
35 される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するDL-酒石酸は安全性に懸  
36 念がないと判断した。

37 本専門調査会としては、上述のカリウムイオン並びに酒石酸イオン(L体及びD体)  
38 に対する評価を踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」が添加物として適切に使用さ  
39 れる場合、安全性に懸念がないと判断した。

1 <別紙1：略称>

2

略称	名称等

3

事務局より： 追って作成いたします。
-----------------------

4

5

1 <参照>

事務局より：

国際機関の評価書等の記載は、追って修正させていただきます。

2

- 1 【委員会資料】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、第761回食品安全委員会（令和元年10月15日）
- 2 【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2年2月20日
- 3 【K13】厚生労働省：第9版食品添加物公定書，2018,790-801,1075
- 4 【DL追1】Zygmunt S. Derewenda: On wine, chirality and crystallography. Acta Cryst, 2008; A64: 246-58
- 5 【K10】化学大辞典：化学大辞典編集委員会，2006
- 6 【K19】International Oenological Codex, Oeno422000 COEI-1-POTRAC,OIV
- 7 【K60】Sigma.安全データシート
- 8 【K20】岩波理化学辞典 第3版 1971
- 9 【K137】Wine Analysis and Production Bruce W Zoecklein, 1995
- 10 【K21】
- 11 【K50】食品衛生法施行規則 1948
- 12 【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
- 13 【K34】GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 Adopted in 1995. Revision 1997~2018
- 14 【K42】CFR Code of Federal Regulations Title 21(potassium acid tartrate,sodium potassium tartrate, sodium tartrate)
- 15 【K17】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.
- 16 【K40】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.,”
- 17 【K43】Australia New Zealand Food Standards Code STANDARD 1.3.1 FOOD ADDITIVES
- 18 【K48】食品安全委員会：添加物評価書 硫酸カリウム, 2013年1月
- 19 【K49】食品安全委員会：添加物評価書 硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム, 2017年12月
- 20 【K52】JECFA WHO\_TRS 617, 1978
- 21 【K53】JECFA WHO Food Additive Series12, 1977
- 22 【K54】JECFA WHO\_TRS 696, 1983
- 23 【K56】EFSA Journal, 2015
- 24 【K57】sci-com\_scf\_reports\_25
- 25 【DL追7】European Food Safety Authority: Scientific opinion on the re-evaluation of L(+)-tartaric acid (E 334), sodium tartrates (E 335), potassium tartrates (E 336), potassium sodiumtartrate (E 337) and calcium tartrate (E 354) as food additives. EFSA Journal 2020; 18(3):6030
- 26 【厚労省提出資料】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」の使用基準（案）の修正について、  
令和元年12月9日

- 27 【K73】 Whiting SJ, Gorecki DK and Jones D.: In vitro and in vivo assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet. *Biopharm Drug Dispos*, 1991; vol.12: 207-13
- 28 【K129】 カリウム体内動態検索結果一覧 (PubMed)
- 29 【K130】 カリウム体内動態検索結果一覧 (TOXNET)
- 30 【K131】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (PubMed)
- 31 【K132】 カリウム毒性試験検索結果一覧 (TOXNET)
- 32 【K76】 Chadwick VS, et al.: The metabolism of tartrate in man and the rat. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 1978; 54: 273-81
- 33 【K75】 Down WH, Sacharin RM, Chasseaud LF, Kirkpatrick D, Franklin ER.: Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: comparison of L(+) and DL-Forms. *Toxicology*, 1977; 8: 333-46
- 34 【DL 追 2】 Chasseaud LF, Down WH, Kirkpatrick D: Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*, 1977; 33: 998-99.
- 35 【K80】 Charles W. Bauer and Robert Whiton Pearson: A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid. *JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION*, 1957; 46(10):575-78
- 36 【K81】 R.S. Lord, C.K. Burdette, and J.A. Bralley: Significance of Urinary Tartaric Acid. *Clinical Chemistry*, 2005; 51(3): 672-73
- 37 【K82】 Jorge Regueiro, et al.: Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 2014; 111: 1680-85
- 38 【K83】 Michele Petrarulo, Martino Marangella, Omaha Blanco, and Franco Linarl: Ion-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples. *Clin Chem*, 1991; 37(1): 90-3
- 39 【K89】 Underhill.P.F, Lenard.C.S, Gross.G.E and Jaleski.C.T: Studies on the metabolism of tartrates The behavior of tartrate in the organism of the rabbit, dog, rat and guinea pig. *Pharmacology*, 1931; 359-80
- 40 【K78】 Sabboh H, Coxam V, Horcajada MN, Rémésy C, Demigné C: Effects of plant food potassium salts (citrate, galacturonate or tartrate) on acid-base status and digestive fermentations in rats. *British Journal of Nutrition*, 2007; 98(1): 72-7
- 41 【K142】 藤田博及び佐々木美枝子 (1990) *Salmonella typhimurium* TA97, TA 102 を用いた食品添加物の変異原性試験(第 5 報)東京衛研年報 *Ann.Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.* 41:315-322
- 42 【K140】 平成 22 年度厚生労働省委託研究「指定添加物の安全性に関する試験」DL-酒石酸水素カリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験
- 43 【K139】 平成 23 年度厚生労働省委託研究「指定添加物等の安全性に関する試験」DL-酒石酸のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
- 44 【K141】 平成 22 年度厚生労働省委託研究「指定添加物の安全性に関する試験」DL-酒石酸水素カリウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
- 45 【K102】 ECHA; Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: *in vitro*
- 46 【K101】 Yoshida D and Okamoto H: Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts. *Agric Biol Chem*, 1982; 46(4): 1067-8
- 47 【K85】 ECHA: Dipotassium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- 48 【K84】 ECHA: (+)-tartaric acid, Acute Toxicity: oral.

- 
- 49 【K88】 ECHA: Calcium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- 50 【K87】 Locke A, Locke RB, Schlesinger H, and Carr H: The Comparative Toxicity and Cathartic Efficiency of Disodium Tartrate and Fumarate, and Magnesium Fumarate, for the Mouse and Rabbit. *J Am Pharm Assoc*, 1942; 31(1): 12-4.
- 51 【K86】 Sourkes TL and Koppanyi T: Correlation between the acute toxicity and the rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *J Am Pharm Assoc*, 1950; 39(5): 275-6
- 52 【K74】 JECFA WHO Food Additive Series 5 (1974)
- 53 【DL 追 8】 JECFA WHO Food Additive Series 75 (2019)
- 54 【K92】 Inoue et al: Obstructive nephropathy induced with DL-potassium hydrogen tartrate in F344 rats. *J Toxicol Pathol*, 2015; 28: 89-97
- 55 【K95】 Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE, and Prentice DE: Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology*, 1977; 8(2): 263-74
- 56 【K96】 ECHA: (+)-tartaric acid, Developmental toxicity / teratogenicity.
- 57 【K97】 ECHA: Potassium sodium tartrate, Developmental toxicity / teratogenicity.
- 58 【K111】 Gold H and Zahm W: A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate. *J Am Pharm Assoc*, 1943; 32: 173-8
- 59 【K109】 ECHA: Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.
- 60 【K110】 Robertson B and Lönnell L: Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1968; 74: 305-10
- 61 【K108】 ECHA: Dipotassium tartrate, Health surveillance data.
- 62 【DL 追 3】 佐藤恭子：生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関する研究 その1 指定添加物品目（第11回最終報告），2017
- 63 【DL 追 4】 伊藤誉志男：日本人の食品添加物の一日摂取量調査研究マーケットバスケット方式（25年間のまとめ）。*FFI JOURNAL*, 2007; Vol. 212, No.10
- 64 【K114】 厚生労働省編：栄養等摂取状況調査の結果，平成 29 年国民健康・栄養調査報告，平成 30 年 12 月；58-63
- 65 【DL 追 5】 国税庁：国税庁平成 29 年度分酒類販売（消費）数量等の状況表，2019
- 66 【K29】 MARTINI M.: Interpretazione del fenomeno di precipitazione del tartrate di calcio nei vini. *Rivista di viticoltura ed enologia*, Italia., 1968; 2: 77-89
- 67 【K22】 J. Ribéreau-Gayon, E. Peynaud, P. Sudraud, P. Ribéreau-Gayon: *Traité d'oenologie. Science et Technique du Vin.*, 1982; 366-70
- 68 【K6】 M. A. Amerine, H.W. Berg et al.: *The technology of wine making* (4-Edition), 1979; 111-13
- 69 【K7】 日本醸造協会：新版・醸造成分一覧表，1977
- 70 【DL 追 6】 厚生労働省：カリウム（K），「日本人の食事摂取基準（2020年版）」策定検討会報告書，2019; 273-77