

2021 年 7 月 20 日 版

L－酒石酸カルシウムの食品添加物新規指定のための概要書

令和 3 年 7 月 20 日
独立行政法人酒類総合研究所

目次

目次.....	2
用語の定義.....	3
序 L-酒石酸カルシウムの食品添加物指定の必要性.....	5
I. 添加物の概要.....	5
1. 名称及び用途.....	5
2. 起源または発見の経緯.....	6
3. 諸外国における使用状況.....	6
4. 国際機関等における安全性評価.....	10
5. 物理化学的性質.....	13
(1) 構造式等.....	13
(2) 製造方法.....	14
(3) 成分規格.....	14
(4) 食品添加物の安定性.....	33
(5) 食品中の食品添加物の分析法.....	33
6. 使用基準案.....	34
II. 有効性に関する知見.....	35
1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較.....	35
2. 食品中での安定性.....	38
3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響.....	39
III. 安全性に係る知見.....	40
1. 体内動態試験.....	40
2. 毒性試験.....	50
(1) L-酒石酸カルシウム.....	50
(2) 酒石酸塩類（酒石酸イオンを含む）.....	51
(3) カルシウム塩類.....	62
(4) 毒性試験のまとめ.....	63
3. ヒトにおける知見.....	64
4. 一日摂取量の推計等.....	69
IV. 海外添加物取り扱い社.....	73
V. 引用文献一覧.....	74

用語の定義

この概要書で用いる用語の定義は、次による。

用 語	定 義
酒税法	昭和 28 年法律第 6 号
ぶどう酒	酒税法第 3 条第 13 号に掲げる果実酒及び同条第 14 号に掲げる甘味果実酒のうちぶどうを主原料としたもの。
酸度	対象となる物品における酸の含有量。一般的には、酒石酸や硫酸の量に換算した値で表示される。
除酸	対象となる物品の酸度を減じる行為。「減酸」と表記する場合もあるが、この概要書では「除酸」で統一する。
醸造規則	ワイン製造に関して許される操作、使用する物品（原料、添加物、加工助剤）の種類、使用制限等を定めたもの。
ADI	Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量
CAS	Chemical Abstracts Service：ケミカル・アブストラクト・サービス
CFR	Code of Federal Regulations：米国連邦規則集
ECHA	European Chemicals Agency：欧州化学品庁
EEC	European Economic Community：欧州経済共同体
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations ：国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies For Experimental Biology：米国実験生物学会連合会
FCC	Food Chemicals Codex：米国食品用公定化学品集
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand ：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般に安全とみなされている
GSFA	General Standard for Food Additives：食品添加物の一般規格
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	Lethal Dose, 50%：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level：無影響量

OIV	Organisation Internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
TRS	World Health Organization Technical Report Series
WHO	World Health Organization：世界保健機関

序 L-酒石酸カルシウムの食品添加物指定の必要性

ぶどう酒は、ぶどうを主原料とし、破碎あるいは破碎・圧搾して、アルコール発酵した飲料である。比較的シンプルな工程により造られるため、その品質は原料であるぶどうに大きく影響される。

ぶどう酒中では、主として酒石酸がカリウムやカルシウムと反応し、酒石酸水素カリウムや酒石酸カルシウムを形成し沈殿することで、酒石混濁が発生する場合がある [1]。この酒石混濁は、消費者からは異物の混入と思われることが多いため、これを防ぐために適切な酒質の安定化処理（酒石の発生を予防する処理）が必要とされている [1]。

また、ぶどうとぶどう酒に含まれる主な酸は、酒石酸とリンゴ酸であり、これらの有機酸の含有量は、ぶどうに含まれる総酸の 90% 以上を占めていることから [2]、ぶどう酒の味を構成する重要な要素である酸味の強さに影響する。したがって、過剰な有機酸を含んだぶどうからぶどう酒を製造する場合には、ぶどう果汁又はぶどう酒に対して酸度調整が行われている [3] [4]。特に、日本の様にぶどう生育期間中の日照時間が少なく降雨量が多い地域では、ぶどうの成熟が十分に進まないために [3]、ぶどうの成熟に伴い減少することが知られている酸度 [5] が高くなる傾向がある [6]。そのため、指定等要請者は、ぶどう酒の有機酸量を整える操作が欧米以上に必要と考えた。

この概要書により指定要請する L-酒石酸カルシウムは、上記の課題を解決するため、ぶどう酒の酒質安定化 [7] [8] [9] 及び酸度調整剤として使用される添加物である [10] [11]。L-酒石酸カルシウムは、アルコール溶液中でほとんど溶解せず [12]、種晶としてぶどう酒中の酒石の形成を促進することを利用し、ぶどう酒中の余剰な酒石酸 [13] とカルシウムを除去する。酒石酸カルシウムは、それ自体がぶどう酒中で自然に生じる酒石の主な成分の 1 つであるため [1]、ぶどう酒成分への影響の少ない添加物である。また、他の既存の食品添加物よりも短期間で多量のぶどう酒中のカルシウムを除去できるという特徴を有する [9] [14]。以上のことから、L-酒石酸カルシウムは、我が国のぶどう酒業界にとって極めて有益な添加物の 1 つとなりうるものである。また、ぶどう酒の酒質の安定・向上は消費者利益に資することからも、食品添加物として指定されることが期待される。

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

名称：	(和名) L-酒石酸カルシウム	[15]
	(英名) Calcium L-Tartrate	[16] [17]
CAS 登録番号：	[5892-21-7、4 水和物]	[18]
IUPAC Name：	calcium(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxybutanedioate	[19]
EU 食品添加物番号：	E354	[10] [11] [16]
用途：	製造用剤（酒質安定、酸度調整剤）	[10] [11]

2. 起源または発見の経緯

1992 年の Cheng らの報告によると [8]、ぶどう酒に関係する酒石酸カルシウムの報告は、次のとおり。1947 年に Cambitzi は（原著論文入手不可）、古いぶどう酒中で光学的に不活性なラセミ酒石酸カルシウムを発見した。1950 年頃まではぶどう酒のカルシウム含量を 100 mg/L 未満に保つことによって、酒石酸カルシウムの析出が抑えられると考えられていた。しかし、その後カルシウム含有量が低い場合でも酒石酸カルシウムの沈殿物が生成された報告や、カルシウム含有量が高いぶどう酒でも沈殿物が見られない場合があるという報告がなされた。また、1955 年の De Soto と Warkentin の報告によると [20]、炭酸カルシウムで除酸処理をしたぶどう酒でも酒石酸カルシウムの沈殿が確認されている。

上記のような酒石酸カルシウムの沈殿は酒石酸水素カリウム結晶と共に酒石と呼ばれ、消費者から異物混入と思われることが多く、混濁防止のための酒質の安定化処理が必要と考えられている [1]。

1992 年の Cheng らの報告 [8]で引用されている Casqueiro (1981) の報告（原著論文入手不可）では、種晶として酒石酸カルシウムを含む炭酸カルシウムとの混合物を激しく攪拌しながら添加することで、低温における酒石酸カルシウムの安定化を実現したと報告されている。

EU 規則において、除酸の目的で使用できる品目として酒石酸カルシウムの添加が認められたのは、1985 年の EEC 規則 No 3307 / 85 による EEC 規則 No.337/79 の改正によってである [21]。現在、欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 [16]及び OIV 規格 [11]では、いずれも酒石酸カルシウムとして L-体が記載されている。

3. 諸外国における使用状況

ワイン¹に関する国際機関である OIV や EU はじめ多くの国・地域・機関では、ワイン製造における操作や使用可能な物品等をポジティブリストとしてまとめている。これは、醸造規則と呼ばれ、一般的には食品添加物 (Additives) 及び加工助剤 (Processing aids) の両者を含んだリストとして定められている。各国・地域が定めている醸造規則については、国・地域・機関により異なるが、ワインが国際性の高い商品であることから、相互に承認する協定（一方の国・地域・機関でその醸造規則に従い製造されたワインは、他方の国・地域・機関で市場流通させることができる）が締結されている例もある。

(1) CODEX

CODEX の GSFA には L-酒石酸カルシウムに関する記載がない。

その他の酒石酸塩類については、文献 21 の Table 1（特定の食品カテゴリーまたは個々の食品で特定の条件下での使用が許可されている添加物）に、酒石酸塩として L-酒石酸 (INS 334)、L-酒石酸ナトリウム (INS 335 ii)、L-酒石酸カリウム・ナトリウム (INS 337) が登録されている [22]。これらの使用対象食品として「ブドウ酒」(食品分類 14.2.3) の記載はなく、

¹ 他国及び国際機関の規則等に記述のある "Wine" に関しては、ぶどう酒ではなくワインと訳す。

「リンゴ酒及びペリー」（食品分類 14.2.2）及び「ワイン（ブドウ以外）」（食品分類 14.2.4）が記載されている [22]。

（２）OIV

日本は未加盟であるが、OIV の定めるワインに関する各種の定義やルール、特に製造方法に関する醸造規則は EU をはじめとする多くの国で標準として扱われている [23]。

OIV では酒石酸カルシウムを加工助剤の酸度調整剤に分類している [24]。その使用対象と目的については、International Code of Oenological Practices の File3.3.12 に記載されており、酒石酸カルシウムの使用対象はワイン、使用目的は酒石酸水素カリウムと酒石酸カルシウムの含有量を減らすことにより、酒石を安定化させることとしている [25]。また、ワインに対して使用上限量を 200 g/hL^2 と定めている [24] [25]。

（３）EU

EU 域内で使用が認められている食品添加物とその使用基準は、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 [26] [27] で定められている。L-酒石酸カルシウムは、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 の Annex II の PART E の 13.1.3 Processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children as defined by Directive 2006/125/EC の項目で、「乳幼児向け穀物加工食品としてのビスケット及びラスク」のみに使用が可能であり、使用上限量は 5000 mg/kg と記載がある。また、食品添加物としての規格については、欧州委員会規則 (EU) No 231/2012 で定められている [16]。

ワインに使用できる食品添加物と加工助剤については、欧州委員会委任規則 (EU) 2019/934 [10] の Annex I Part A に記述があり、この中の Table 2 に、承認されている醸造資材及びその使用条件が記載されている。L-酒石酸カルシウムは、Table 2 の paragraph 1 「酸度調整」及び paragraph 6 「安定化」の項目に記載されており、E 番号として E354 が、参照すべき OIV Codex file として COEI-1-CALTAR が規定されている。使用条件については、Table 2 のカラム 7 に追加の条件および使用制限の記載がない場合、カラム 3 の OIV Code of Oenological Practices に従うとされているため、L-酒石酸カルシウムの使用上限量については、OIV が定める 200 g/hL が適用される [24] [25]。

なお、除酸を行うことのできるブドウ産品やその条件等については、欧州委員会規則 (EU) No 1308/2013 [23] の Annex VIII の Points C においてブドウ栽培区域が定められており、ワインに対する除酸処理の上限値については、ブドウ収穫地域等の条件にもよるが、総酸の減少分として 1 g/L （酒石酸換算）まで認められている。

EU 域内での食品添加物に係る規則及び L-酒石酸カルシウムの規定は以下の表 1 のとおりである。

なお、関連する物質として、L-酒石酸カリウムはワインに除酸目的で使用する場合、除酸

² List では 200 g/L と記載されているが [24]、付属の詳しい使用方法のファイル [25] では 200 g/hL のため 200 g/hL とした。

後のワインに少なくとも 1 g/L の酒石酸を含む範囲での使用が認められ [10] [24] [28]、メタ酒石酸はワインに 100 mg/L までの使用が認められている [26]。

表 1. EU 域内での食品添加物に係る規則及び L-酒石酸カルシウムの規定

規則名	
規則の内容	L-酒石酸カルシウムの規定
欧州議会・閣僚理事会規則(EC) No 1333/2008 [26]※	
● 食品への使用が承認された食品添加物名とその使用基準 (Annex II) ● 食品添加物、食品酵素、食品香料、栄養素への使用が承認された、キャリアを含む食品添加物名とその使用条件 (Annex III)	● L-酒石酸カルシウムは添加物として乳幼児向けの穀物加工食品としてのビスケット及びラスクの上に、上限 5000 mg/kg 使用可能である (Annex II)。
欧州委員会規則(EU) No 231/2012 [16]	
● 食品添加物としての規格 (Annex)	● L-酒石酸カルシウムは E 番号 E354 の食品添加物として規格設定されている (Annex)。
欧州委員会委任規則(EU)2019/934 [10]	
● 承認された醸造規則 (Annex I PART A) ● 添加物の規格参照先 (Article 9, point1)	● L-酒石酸カルシウムの規格に関しては、Table 2 において E 番号として E354 が、OIV Codex file として COEI-1-CALTAR が規定されている。 ● 使用上限量は 200 g/hL とされている。

※欧州委員会規則 (EU) No 1129/2011 [27]において、欧州議会・閣僚理事会規則 (EC) No 1333/2008 の Annex II が改正されている。

(4) 米国

米国で食品に使用できる物質などについて、FDA が発表しているものは CFR の Title 21 「食品及び医薬品」の中にまとめられている [29]。それらは複数の Part から構成され、Part172 (直接食品添加物)、Part173 (二次的 direct 食品添加物)、Part175～178 (間接食品添加物)、Part180 (条件付き食品添加物)、Part182 (GRAS 物質)、Part184 (直接食品利用 GRAS 物質)、Part186 (間接食品利用 GRAS 物質) となっている。これらの規則の中には、L-酒石酸カルシウムの記載がない [30]。

一方、ワインなど酒類タバコ税貿易管理局 (Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau : TTB) によって所管される分野は、CFR Title 27 「アルコール及びタバコ製品、火器」にまとめられているが [31]、L-酒石酸カルシウムに関連する記載はない。

その他の酒石酸塩類については、L-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム、L-酒石酸水素カリ

ウム及び L-酒石酸カリウムナトリウムが、CFR Title 21 の GRAS 物質リストに記載されており [32]、そのうち L-酒石酸及び L-酒石酸水素カリウムは、ワインの製造に使用できる物質として CFR Title 27 の Part24 (ワイン) の中の § 24.246 (ワインとブドウ果汁の処理に許可された材料のリスト) に記載されている [31]。

なお、2005 年より EU と米国の間で、自国の醸造規則を満たしたワインの流通を相手国が認めるとする 2 国間協定が結ばれている。そのため、EU の醸造規則を遵守し L-酒石酸カルシウムを用いて製造したワインであれば、EU 域内から輸入されたワインも米国内に流通できることとなっている³ [33]。

(5) オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリアにおいて、食品添加物と加工助剤は、ポジティブリスト制となっており、それぞれ別の法律にまとめられている。オーストラリアとニュージーランドに共通する加工助剤については、Australia New Zealand Food Standards Code の schedule 18 [34] にまとめられているが、このリストに L-酒石酸カルシウムは記載されていない。オーストラリアにのみ適用されるワイン製造に使用可能な資材は、一般食品に関する規則とは別の規則 Standard 4.5.1 [35] に記載されており、第 4 節の加工助剤についての項目で酒石酸カルシウムを使用できると記載されている。

関連する物質としては、酒石酸 (旋光性不明)、酒石酸カリウム (旋光性不明) 及びメタ酒石酸が、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン (Wine, Sparkling wine and fortified wine) (食品分類 14.2.2)」に対して GMP での使用が認められている [36]。

(6) チリ

チリにおいては、食品添加物が食品衛生法に基づく省令第 977 号「食品衛生施行規則の承認」(DECTRO No 977/96) [37] の「第 III 編 食品添加物について」中に定められているが、この中に L-酒石酸カルシウムの食品添加物としての記載はない。また、加工助剤については、同「第 III 編 第 2 章 添加物の使用について」の第 158 条に、「加工助剤は、CODEX 国際食品規格を満たし、濃度が適正製造基準に基づいている場合に限り、その使用を認める」と記載されているが、具体的な加工助剤のリストは記載されていない。

ワインに関する規制は、1985 年に「エチルアルコール・アルコール飲料・酢の生産・加工・流通基準を定める法律第 18,455 号 (LEY No 18,455)」が公布され、これに基づく施行規則として農業省令第 78 号 (DECRETO de Agricultura No 78) が 1986 年に制定された [38]。この第 3 編「発酵アルコール飲料」の第 22 条第 4 項ではワイン醸造 (vinification) 工程において、除酸の目的のために酒石酸カルシウムを添加することを認めると規定されているが、使用

³ 当該 2 国間協定は欧州委員会決定 2011/751 において欧州委員会規則 606/2009 に記載されている添加物を対象に含めるよう変更されている。なお、当該規則は 2019 年 12 月 7 日に廃止され、欧州委員会規則 2019/934 に切り替わっており、当該 2 国間協定に反映されていないが、いずれの欧州委員会規則においても L-酒石酸カルシウムの記載が存在する。

条件等の記載はない。

チリは、2002 年に EU との間に連合協定 (Association Agreement) を締結しており、その中に自由貿易協定 (Free Trade Agreement : FTA) が含まれている [39]。FTA の Annex V「ワインの取引に関する合意」において、醸造規則及び工程について相互承認しており、その内容が Appendix V に通知されている。酒石酸カルシウムについては、チリで製造されたワインに関し、除酸させる物質として使用されることが記載されている。また、EU で製造されたワインには除酸させる物質として、また酒石の沈殿を促進させる物質として使用されることが記載されている [40]。

(7) 日本

我が国において、L-酒石酸カルシウムは、食品衛生法第 12 条に基づく食品衛生法施行規則別表第 1 には収載されておらず、添加物としての使用等は認められていない [41]。

なお、類似物質として、酒石酸、酒石酸水素カリウム及び酒石酸ナトリウム（いずれも L 型及び D L 型の双方）が食品衛生法施行規則別表第 1 に収載されている [41]。酒税法においては、酒石酸水素カリウムを発酵後のワインに添加することが認められており [42] [43]、L 型、D L 型ともに酒石の生成を促すための種晶として用いられている。

(8) その他

カナダでは、食品添加物の規格が食品医薬品規則「Part B 食品」の中の B.01.045 で定められている [44]。それによると、同項に定めがある場合はそれに従うこと、同項に定めがない場合は、アメリカの食品用公定化学品集 (FCC 第 10 版) あるいは JECFA の食品添加物規格に従うこととされている。食品医薬品規則の「DIVISION 16」の B.16.100 には、カナダで認められている食品添加物のリストが示されている。酒石酸カルシウムについては Table IV (乳化剤、ゲル化剤、安定化剤、増粘剤として利用可能な食品添加物) の中に記載があり、規格の定めのない食品に対しては、GMP の下で使用する事が認められている [44] [45]。

各食品に関する規定では、利用可能な食品添加物が個別に定められている。ワインに関する規定は、食品医薬品規則の「Part B 食品」中の B.02.100 [S] Wine に示されているものの、この中に L-酒石酸カルシウムの記載はない [44]。

4. 国際機関等における安全性評価

(1) JECFA

1) L-酒石酸カルシウム

1983 年の第 27 回会合 (TRS(World Health Organization Technical Report Series) No.696) において、L-及び D L-酒石酸並びにこれらのアンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩の安全性が評価された [46]。この中で L-酒石酸カルシウムについては、1977 年の第 21 回会合の L-酒石酸及び L-酒石酸のカリウム、ナトリウム、カリウム-ナトリウム塩の安全性評価や毒性についての報告 (TRS No.617) に準じるが、毒物学的モノグラフが作

成されていないので ADI を設定しないと記されている。なお、DL-酒石酸カルシウムに関しても、毒物学的モノグラフが作成されていないので ADI を設定しないと記されている [46]。

2) 酒石酸及びその他の酒石酸塩

1973 年第 17 回会合で、L-酒石酸並びにそのカリウム、ナトリウム、カリウム-ナトリウム塩の安全性評価や毒性について報告 (NMRS 53/TRS No.539) されている [47]。ラットを用いた長期試験でも問題は認められず、また酒石酸及び酒石酸塩は古くから医薬分野で利用されてきたとされ、評価は、実験データ、酒石酸が代謝的不活性であること及び食品の常在成分であるという事実に基づき行われた。その結果、ヒトに対する ADI を 0-30 mg/kg 体重 (L-酒石酸として) と推計している [47]。

1977 年の第 21 回会合の JECFA の報告 TRS617 によると [48]、L-酒石酸水素ナトリウム及びDL-酒石酸水素ナトリウムの代謝に関する知見と、両添加物の毒性に関するデータ、1977 年の Hunter らの L-酒石酸水素ナトリウムのラットでの長期毒性研究結果 [49] が示されている。ラットへの L-酒石酸水素ナトリウムの混餌投与の結果、高濃度投与 (7.68%) でも有害性は認められなかった。7.68% の摂取は 3,000 mg/kg/day (酒石酸として) に相当する。ヒトに対する L-酒石酸ナトリウムの ADI は 0-30 mg/kg 体重 (酒石酸として) を妥当とすると報告されている。

また、1983 年の第 27 回会合では [46]、特定の食品添加物と汚染物質に関する安全性評価を行っており、その中に L-及びDL-酒石酸並びにこれらのアンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩に関する記載がある。L(+)-酒石酸とそのアンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩を評価するにあたり、1977 年の第 21 回会合 (TRS No.617 [48]) の L-酒石酸及びL-酒石酸のカリウム、ナトリウム、カリウム-ナトリウム塩の安全性評価を参照しており、追加の塩に関する仕様が作成されていないことから ADI を特定できないとし、毒物学的モノグラフは作成されなかったとしている。

更に、JECFA は、2017 年の第 84 回の会合において、メタ酒石酸の評価を行った (TRS No. 1007) [50]。この中で酒石酸およびそのカリウム塩、ナトリウム塩、カリウム-ナトリウム塩の評価も検討された。第 17 回専門家委員会及び第 21 回専門家委員会の評価を追認し、L-酒石酸およびその塩類のグループ ADI 0~30 mg/kg 体重 (L-酒石酸として) は妥当性があると再確認し、メタ酒石酸をワイン製造に用いる場合にもこれに適用すると報告している。当該評価において、メタ酒石酸は、全身に吸収される前に酵素による加水分解を受けて酒石酸になるため、これまでの会合で検討された酒石酸に関する生化学及び毒性データは、メタ酒石酸の安全評価に関連するものであるとしている。また、酒石酸の一日摂取量の推計に当たっては、メタ酒石酸が加水分解を受けて酒石酸濃度にほぼ等しくなると仮定し、成人のワイン消費者の摂取量の 95 パーセンタイル値 (1.3 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として)) を安全性評価に用いている。その結果、成人のワイン消費量にお

けるメタ酒石酸の推定一日摂取量は ADI 上限値の 4%であるとして、メタ酒石酸を最大使用量の 100 mg/L 含むワインを毎日摂取しても安全性上の懸念はないとしている。

(2) EFSA 及び SCF における安全性評価

1) L-酒石酸カルシウム

1990 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、第 25 回会合において [51]、L-酒石酸並びにそのカリウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムナトリウム塩並びにメタ酒石酸について、それまでの JECFA の報告書等を基に評価を行った。その結果、JECFA の設定したグループ ADI (0-30 mg/kg 体重 (L-酒石酸として)) を是認した。

2020 年、欧州食品安全機関 (EFSA) の食品添加物及び香料に関する科学パネル (FAF パネル) は [52]、L-酒石酸並びに L-酒石酸のカリウム、ナトリウム、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、1977 年の Hunter らのラットに L-酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果を引用し [49]、NOAEL は最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸としておおよそ 2,440 mg/kg 体重/日) とした。また、酒石酸の体内動態等も考慮し、不確実係数としては、通常用いている 100 ではなく 10 とすることが適切と評価し、ADI を 240 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) FDA の安全性評価

1) L-酒石酸カルシウム

L-酒石酸カルシウムの安全性評価は確認できない [53]。

2) 酒石酸及びその他の酒石酸塩

類縁物質である L-酒石酸については、FDA と契約を結び米国実験生物学会連合会 (FASEB) が作成したレポートに以下の記載がある [54]。

酒石酸塩類は、多くの果実中に含有されワイン中では高濃度で存在する。消費者への暴露データでは、酒石酸と食品添加物として使用された酒石酸水素カリウムは、それぞれ 6 mg 程度が日常的に摂取されている (これは成人で約 0.2 mg/kg bw に相当)。また文献には、食品に添加された酒石酸塩類には生物学側面では差がなく、毒性は摂取量に関係することが示されている。酒石酸塩は、いくつかの動物種で腎臓障害を誘発することが報告されているが、これらは高用量を非経口投与により投与した場合に限られている。1963 年の E.W.Packman らの研究 [55] でウサギに L-酒石酸ナトリウム 2.3 g/kg 体重/日 を 150 日間混餌投与した試験で病的症状は観察されていない。また、酒石酸をラットに 1.2 g/kg bw を 2 年間混餌投与として与えた例でも、毒性は観察されていない。食品に添加される酒石酸塩類は、毒性を誘発する量と比べ極めて少ないため、人に対して毒性を有するとは考えられない [54]。

以上のことから、科学者委員会 (Select Committee on GRAS Substance : SCOGS) は、次のように結論づけている。L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸カリウム-ナトリウム、

L－酒石酸ナトリウム及びL－酒石酸については、現状の使用量や今後も適正な使用量を維持する限り、公衆の危害を誘発する明確な論拠はない。

(4) FSANZ の評価

L－酒石酸カルシウム、酒石酸及びその他の酒石酸塩の安全性評価は、確認できない [56]。

(5) 食品安全委員会

1) L－酒石酸カルシウム

L－酒石酸カルシウムに対する安全性評価は、行われていない。

2) 酒石酸及びその他の酒石酸塩

類縁物質である L－酒石酸塩類に関する報告については、添加物評価書「L－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)において、以下のとおりまとめられている [57]。

(引用開始)

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

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

発生毒性試験（マウス及びラット）では、毒性は認められなかった。

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。

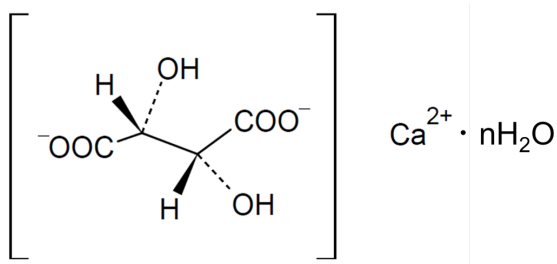
以上のことから、本委員会としては、NOAEL はL－酒石酸として 2,440 mg/kg 体重/日と評価した。』

(引用終わり)

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

構造式：



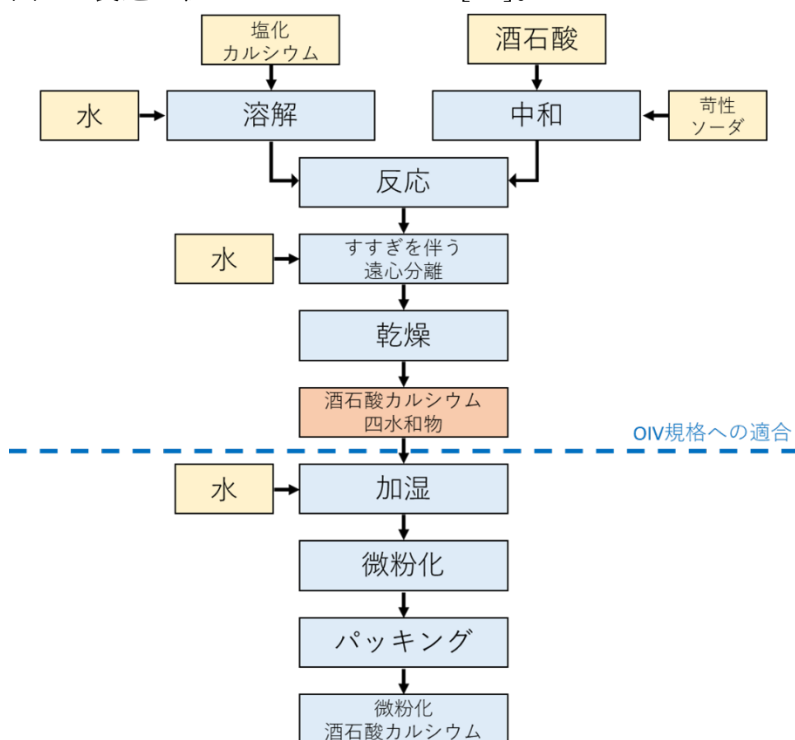
* $n = 2$ 又は 4

分子式： 2水和物 = $C_4H_4CaO_6 \cdot 2H_2O$ [16]
 4水和物 = $C_4H_4CaO_6 \cdot 4H_2O$ [11]
 分子量： 2水和物 = 224.18 [16]
 4水和物 = 260.21⁴ [11] [17]

(2) 製造方法

EU でぶどう酒の加工助剤として使用されている IOC 社の「TARTRATE DE CALCIUM」の製造工程のフローチャートを図 1 に示す [58]。IOC 社の L-酒石酸カルシウムは、塩化カルシウムと水を攪拌し、酒石酸と苛性ソーダで中和反応を行った溶液を添加し反応させることにより、L-酒石酸カルシウムを製造する。不純物を取り除くため、すすぎを伴う遠心分離を行い、乾燥、微粉化、梱包を行う。更に、一般的には水酸化カルシウム又は炭酸カルシウムを酒石酸水溶液に溶かす方法のほか、工業的には酒石と硫酸カルシウムから大量に得る方法もある [59]。

図 1. 製造工程のフローチャート [58]。



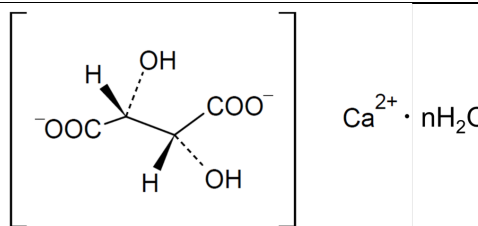
(3) 成分規格

① 成分規格案

項目	成分規格案	参照規格
① 名称	L-酒石酸カルシウム	1
② 英名	Calcium L-Tartrate ⁵	2,3

⁴ OIV では 260.13 と記載されているが [11]、公定書付録の原子量表から算出 [17]。

⁵ EU においては、「Calcium tartrate」という名称で収載されている [10]。

英名別名	—	—
③ 日本名別名	<i>d</i> -酒石酸カルシウム	—
④ 構造式又は示性式	 $n = 2$ 又は 4	3,4,5
⑤ 分子式	$C_4H_4CaO_6 \cdot nH_2O$ ($n = 2$ 又は 4)	3,5
分子量	2 水和物 224.18 4 水和物 260.21	3,5
⑥ 化学名	Calcium(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxybutanedioate dihydrate Calcium(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihydroxybutanedioate tetrahydrate	4
⑦ CAS 登録番号	[5892—21—7、4 水和物]	6
⑧ 定義	—	—
⑨ 含量	本品を乾燥したものは、L-酒石酸カルシウム ($C_4H_4CaO_6$) として 97%以上を含む。	3,5
⑩ 性状	本品は、白～灰白色の結晶性の粉末である。	3,5
⑪ 確認試験	(1) 本品 1.0 g に塩酸試液 (1 mol/L) 50mL を加え、混和した液は、右旋性である。	3,5
	(2) 本品は、カルシウム塩 (1) の反応を呈する。	2
	(3) 本品の硫酸溶液 (1→20) は、酒石酸塩(3)の反応を呈する。	2
⑫ 比旋光度	—	—
pH	6.0～9.5 (本品 5.0 g を量り、水 100mL を加え、1 時間振とうする。15 分間静置した後、上澄液について測定する。)	4,5
⑬ 純度試験	(1) 鉛：Pb として 5 µg/g 以下 (0.8 g、第 3 法、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレイム方式)	5,2
	(2) ヒ素：As として 3 µg/g 以下 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0mL、装置 B) 本品に塩酸 (1→4) 5 mL を加えて溶かし、検液とする。	2,3,4
	(3) 硫酸塩：SO ₄ として 0.1%以下 本品 1.2 g を量り、塩酸試液 (1 mol/L) 30mL を加えて溶かし、更に塩酸試液 (1 mol/L) を加えて 50mL とし、検液とする。 比較液は、0.005mol/L 硫酸 2.5mL に塩酸試液 (1 mol/L) を加えて 50mL とする。	2,3,4

	(4) 塩基性残渣：炭酸カルシウムとして3%以下 本品 0.5 g を精密に量り、塩酸試液 (1 mol/L) 25 mL に溶かし、還流冷却器をつけて沸騰の継続が確認できるまで加熱する。冷後、検液とする。メチルレッド試液を数滴加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。次式によって炭酸カルシウムとしての塩基性残渣の量を求める。 $\text{塩基性残渣 (\%)} = \frac{(a-b) \times 5.004}{0.5}$ ただし、a：空試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL) b：本試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)	5
⑭ 乾燥減量	30%以下 (200℃、6 時間)	2
⑮ 強熱残分	—	—
⑯ 微生物限度	—	—
⑰ 定量法	本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、塩酸 (2 → 3) 3 mL 及び水 50 mL を加え、加温して溶かす。冷後、水を加えて 200 mL とし、検液とする。カルシウム塩定量法の第 1 法により定量する。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液 = 9.407 mg C₄H₄CaO₆	2
⑱ 保存基準	—	—
参考規格 1：中原勝儼, 1997, 無機化合物・錯体辞典、講談社サイエンティフィック [15] 2：厚生労働省, 第 9 版食品添加物公定書 [17] 3：Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 [16] 4：Pub Chem. Calcium tartrate [19] 5：OIV.INTERNATIONAL CENOLOGICAL CODEX Calcium Tartrate [11] 6：Chemical Book⁶. Calcium L-tartrate tetrahydrate [18]		

② 成分規格案と既存の規格の対照表

表 2 に既存の国際機関及び EU の規格、並びに類似の指定添加物に係る食品添加物公定書（以下、「公定書」という）における規格を示す。

⁶化学品の取引に関する Web サイト

表 2. 成分規格案と既存の規格の対照表

	本規格案	OIV 規格 (4 水和物) [11]	E U 規格 (2 水和物) [16]	公定書 [17]			
名称	和名：L－酒石酸 カルシウム 英名：Calcium L- Tartrate 別名：d－酒石酸 カルシウム	Calcium Tartrate	CALCIUM TARTRATE	和名：L－酒石酸 英名：L-Tartaric Acid 別名：d－酒石酸	和名：DL－酒石 酸 英名：DL-Tartaric Acid 別名：d l－酒石 酸	和名：L－酒石酸 水素カリウム 英名：Potassium L-Bitartrate 別名：d－酒石酸 水素カリウム L－重酒石酸カリ ウム	和名：L－酒石酸 ナトリウム 英名：Disodium L- Tartrate 別名：d－酒石酸 ナトリウム
分子式	$C_4H_4CaO_6 \cdot nH_2O$ (n = 2 又は 4)	$C_4H_{12}CaO_{10}$ ⁷	$C_4H_4CaO_6 \cdot 2H_2O$	$C_4H_6O_6$	$C_4H_6O_6$	$C_4H_5KO_6$	$C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$
分子量	2 水和物 224.18 4 水和物 260.21	260.13 ⁸	224.18	150.09	150.09	188.18	203.08
CAS 番号	[5892－21－7、 4 水和物]	—	—	[87－69－4]	[133－37－9]	[868－14－4]	[6106－24－7]
含量	本品を乾燥したも のは、L－酒石酸 カルシウム ($C_4H_4CaO_6$) として 97%以上を含む。	— (塩基性残渣定量 試験 3 %以下)	98.0 %以上	本品を乾燥したも のは、L－酒石酸 ($C_4H_6O_6$) 99.5 %以上を含 む。	本品を乾燥したも のは、DL－酒石 酸 ($C_4H_6O_6$) 99.5 %以上を含 む。	本品を乾燥したも のは、L－酒石酸 水素カリウム ($C_4H_5KO_6$) 99.0 % 以上を含む。	本品を乾燥したも のは、L－酒石酸 ナトリウム ($C_4H_4Na_2O_6 =$ 194.05) 98.5 %以 上を含む。

⁷ OIV規格には [11] 「 $C_4H_{12}CaO_{10}$ 」と記載してあるが、その他の記載 {(OOC-CHOH-CHOH-COO) Ca, 4H₂O} から「 $C_4H_{12}CaO_{10}$ 」と記載した。

⁸公定書付録の原子量表から算出すると 260.21 であるが [17]、OIV では 260.13 と記載されている [11]。

性状	本品は、白～灰白色の結晶性の粉末である。	白色又は灰白色の微細結晶状粉末。無味。融点 270℃	白色又は灰白色の微細結晶状粉末	本品は、無色の結晶又は白色の微細な結晶性の粉末であり、においがなく、酸味がある。	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末であり、においがなく、酸味がある	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、清涼な酸味がある	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末
確認試験							
旋光性	(1) 本品 1.0 g に塩酸試液 (1 mol/L) 50mL を加え、混和した液は、右旋性である。	—	—	水溶液 (1→10) は、右旋性である	水溶液 (1→10) は、旋光性がない	アンモニア試液溶液 (1→10) は、右旋性である	水溶液 (1→10) は、右旋性である
定性試験	(2) 本品は、カルシウム塩 (1) の反応を呈する。 (3) 本品の硫酸溶液 (1→20) は、酒石酸塩(3)の反応を呈する。	—	—	(2) 本品の水溶液 (1→10) は、酸性である。 (3) 本品は、酒石酸塩の反応を呈する。	(2) 本品の水溶液 (1→10) は、酸性である。 (3) 本品は、酒石酸塩の反応を呈する。	(2) 本品 0.5 g を徐々に加熱すると、ショ糖を焼くようなにおいを発して炭化する。この残留物に水 5 mL を加えてよくかき混ぜた液は、アルカリ性である。この液に塩酸 (1→4) を加えて中和した後、ろ過した液は、カリウム塩の反応を呈する。 (3) 本品は、酒石酸塩の反応を呈する。	(2) 本品は、ナトリウム塩の反応及び酒石酸塩の反応を呈する。

比旋光度	—	$[\alpha]_{D^{20}} = +7.2 \pm 0.2^\circ$ 0.1 g / L 1 M-HCl	$[\alpha]_{D^{20}} = +7.0 \sim 7.4^\circ$ 0.1% 1 N-HCl	$[\alpha]_{D^{20}} = +11.5 \sim +13.5^\circ$ (乾燥後、10 g、水、50mL)	—	$[\alpha]_{D^{20}} = +32.5 \sim +35.5^\circ$ (乾燥後、5g、アンモニア試液 10mL 及び水を加えて溶かして正確に 50mL とする)	$[\alpha]_{D^{20}} = +25.0 \sim +20.27.5^\circ$ (5 g、水、50mL)
pH	6.0～9.5 (本品 5.0 g を量り、水 100mL を加え、1 時間振とうする。15 分間静置した後、上澄液について測定する。)	本品 1 g を蒸留水 100 mL に加え、1 時間振とう後に沈殿物を再沈殿 (15 分間) させた後、1.5 から 2.5 pH 単位のパH の上昇が観察される。	6.0～9.0 (5 % slurry)	—	—	—	7.0～9.0 (1.0 g、水 20 mL)
純度試験							
溶状	—	水 0.525 g / L (20°C)、アルコール (95 体積%) 0.15 g / L、エーテル 0.01 g / L	20 度の水にわずかに溶解する (0.01g / 100 mL)。エタノールに難溶、ジエチルエーテルに微溶。酸に可溶	—	—	無色、ほとんど透明 (0.50 g、アンモニア試液 3.0 mL)	ほとんど透明 (1.0 g、水 20 mL)
鉛	Pb として 5 µg / g 以下 (0.8 g、第 3 法、比較液 鉛標準液 4.0mL、フレイム方式)	5 mg / kg 未満	2 mg / kg 以下	2 µg / g 以下 (Pb として)	2 µg / g 以下 (Pb として)	2 µg / g 以下 (Pb として)	2 µg / g 以下 (Pb として)
ヒ素	As として 3 µg / g 以下	3 mg / kg 未満	3 mg / kg 以下	3 µg / g 以下 (As として)	3 µg / g 以下 (As として)	3 µg / g 以下 (As として)	3 µg / g 以下 (As として)

	(0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) 本品に塩酸 (1 → 4) 5 mL を加え て溶かし、検液と する。						
硫酸塩	SO ₄ として 0.1% 以下 本品 1.2 g を量 り、塩酸試液 (1 mol/L) 30mL を 加えて溶かし、更 に塩酸試液 (1 mol/L) を加え て 50mL とし、検 液とする。比較液 は、0.005mol/L 硫酸 2.5mL に塩酸 試液 (1 mol/L) を加えて 50mL とする。	硫酸として 1 g/kg 未満	硫酸として 1 g/kg 以下	SO ₄ として 0.048 %以下	SO ₄ として 0.048 %以下	SO ₄ として 0.019 %以下	SO ₄ として 0.019 %以下
塩基性残渣	炭酸カルシウムと して 3 %以下。 本品 0.5 g を精密 に量り、塩酸試液 (1 mol/L) 25 mL に溶かし、還 流冷却器をつけて 沸騰の継続が確認 できるまで加熱す	含有率 3 %以下 計算方法： 本品約 0.5 g を精 密に量り (その重 さを p とする)、1 M塩酸 25 mL に溶 かし、還流下で沸 騰させ、冷まし、 メチルレッドの存	—	—	—	—	—

	る。冷後、検液とする。メチルレッド試液を数滴加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。次式によって炭酸カルシウムとしての塩基性残渣の量を求める。塩基性残渣 (%) $= \frac{(a - b) \times 5.004}{0.5}$ ただし、a：空試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL) b：本試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)	在下で 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で過剰な酸を滴定する。 滴定に用いた 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の量を n とした場合、炭酸カルシウム含有率 (%) は以下の式で導出される。 $(25 - n) \times 5.005 / p$					
水銀	—	1 mg/kg 未満	1 mg/kg 以下	—	—	—	—
易酸化物	—	—	—	—	本品 1.0 g を量り、水 25mL 及び硫酸 (1 → 20) 25mL を加えて溶かす。この液を 20℃ に保ちながら 0.02mol/L 過マンガン酸	—	—

					カリウム溶液 4.0 mL を加えると き、液の赤色は、 3 分以内に消えない。		
アンモニウム 塩	—	—	—	—	—	陰性	—
シュウ酸塩	—	—	—	陰性（塩化カルシ ウム試験）	—	—	陰性（塩化カルシ ウム試験）
乾燥減量	30%以下 (200°C、6 時間)	100～105°Cの温度 で 2.5%以下（恒 量）	—	0.5%以下 (3 時間)	0.5%以下 (3 時間)	0.5% 以下 (105°C、3 時間)	14.0 %～17.0 % (150°C、3 時間)
強熱残分	—	—	—	0.1 %以下 (2 g)	0.1%以下 (2 g)	—	—
微生物限度	—	—	—	—	—	—	—
定量法	本品を乾燥し、そ の約 0.5 g を精密 に量り、塩酸（2 →3）3 mL 及び 水 50mL を加え、 加温して溶かす。 冷後、水を加えて 200mL とし、検液 とする。カルシウ ム塩定量法の第 1 法により定量す る。 0.05mol/L エチ レンジアミン四酢 酸二水素二ナトリ ウム溶液＝	—	—	「DL－酒石酸」 の定量法を準用す る。 0.1mol/L 水酸化 ナトリウム溶液 1 mL＝7.504mg $C_4H_6O_6$	本品を乾燥し、そ の約 1.5 g を精密に 量り、水を加えて 溶かして正確に 250mL とし、この 液 25mL を正確に 量り、0.1mol/L 水酸化ナトリウム 溶液で滴定する （指示薬フェノール フタレイン試液 2～3 滴）。 0.1mol/L 水酸化 ナトリウム溶液 1	本品を乾燥し、そ の約 0.4 g を精密に 量り、熱湯 20mL を 加えて溶かし、熱 時、0.1mol/L 水 酸化ナトリウム溶 液で滴定する（指 示薬フェノールフ タレイン試液 2～3 滴）。 0.1mol/L 水酸化 ナトリウム溶液 1 mL＝18.82mg $C_4H_5KO_6$	本品を乾燥し、そ の約 0.2 g を精密に 量り、ギ酸 3 mL を 加え、加温して溶 かし、非水滴定用 酢酸 50mL を加えた 後、0.1mol/L 過 塩素酸で滴定す る。終点の確認に は、通例、電位差 計を用いる。指示 薬（クリスタルバ イオレット・酢酸 試液 1 mL）を用い る場合の終点は、 液の紫色が青色を

	9.407mg C ₄ H ₄ CaO ₆				mL=7.504 mg C ₄ H ₆ O ₆		経て緑色に変わる ときとする。別に 空試験を行い、補 正する。 0.1mol/L 過塩素 酸 1 mL=9.703 mg C₄H₄Na₂O₆
保存基準	—	湿気をさけ気密容 器で保存	—	—	—	—	—

③成分規格案の設定根拠

本指定要請の背景として、EU 域内で製造・流通している L-酒石酸カルシウムを我が国においてもぶどう酒製造に利用できるようにすることを想定していることから、成分規格案の設定に当たっては、EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]を参考とした。また、既に我が国において食品添加物として指定され、その利用、更には食品からの摂取の実績のある類似の酒石酸（塩）における規格も併せて参考とした。

EU 域内の L-酒石酸カルシウムは、EU 規格 [16]において 2 水和物、OIV 規格 [11]において 4 水和物が規定されていることから、本規格案においてはそれら両方が含まれるよう設定した。また、確認試験及び純度試験については、公定書 [17]に定めのある分析法を可能な限り採用することとした。

(イ) 含量

EU 規格 [16]では、98.0%以上と規定されている。OIV 規格 [11]では、含量としての規格はないものの、塩基性残渣（炭酸カルシウムとして 3 %以下）の規定がある。

本規格案では、EU 規格及び OIV 規格の両方が含まれるように設定するため、水和水を除いた L-酒石酸カルシウム ($C_4H_4CaO_6$) の含量として設定することとし、試験成績を踏まえて、「本品を乾燥したものは、L-酒石酸カルシウム ($C_4H_4CaO_6$) として 97%以上を含む。」とした。

(ロ) 性状

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]においては、「白色又は灰白色の微細結晶状粉末」とされている。本規格案では、試験成績を踏まえて、「本品は、白～灰白色の結晶性の粉末である。」とした。

(ハ) 確認試験

① 旋光性

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]の両規格が含まれる「本品 1.0 g に塩酸試液 (1 mol/L) 50mL を加え、混和した液は、右旋性である。」とした。

② 定性

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]には定性試験の規格はない。本規格案では、本品がカルシウム塩及び酒石酸塩を含む物質であることを確認するため、公定書の類似物質を参考として、カルシウム塩及び酒石酸塩の定性試験を設定することとした。酒石酸カルシウムは難溶性であることから、カルシウム塩については公定書 [17]に定めのある定性試験法のうちカルシウム塩 (1) を設定することとした。また、酒石酸塩については、L-酒石酸カルシウムが水に難溶であることも考慮して、酒石酸塩 (3) を「本品の水溶液 (1→20)」から「本品の

硫酸溶液（1→20）」に変更して設定することとし、「本品の硫酸溶液（1→20）は、酒石酸塩(3)の反応を呈する。」とした。

（ニ）比旋光度

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]では、比旋光度の規定が存在する。しかしながら、確認試験により右旋性であることを示すことにより、本品に含有されている酒石酸カルシウムが L-体であることを確認できるため、本規格案では、比旋光度を設定しないこととした。

（ホ） pH

EU 規格 [16]では「6.0～9.0（5% slurry）」、OIV 規格 [11]では「本品 1 g を蒸留水 100 mL に加え、1 時間振とう後に沈殿物を再沈殿（15 分間）させた後、1.5 から 2.5 pH 単位の pH の上昇が観察される。」と規定されている。蒸留水の pH が理論上 7.0 であることを鑑みると、OIV 規格 [11]は「pH 8.5～9.5」と同義であると指定等要請者は考え、EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]の両方が含まれるよう「pH 6.0～9.5」と設定した。

また、試験方法については、EU 規格 [16]における条件及び OIV 規格 [11]における操作方法を参考とし、「本品 5.0 g を量り、水 100 mL を加え、1 時間振とうする。15 分間静置した後、上澄液について測定する。」とした。

（ヘ）純度試験

① 溶状

EU 規格 [16]では、「20 度の水にわずかに溶解する(0.01 g/100 mL)。エタノールに難溶、ジエチルエーテルに微溶。酸に可溶」、また、OIV 規格 [11]では、「水 0.525 g/L、アルコール 0.15 g/L、ジエチルエーテル 0.01 g/L」と規定されている。

指定等要請者は、酒石酸塩及びカルシウム塩の確認試験を実施することにより、本品に含有されている主成分が L-酒石酸カルシウムであることを確認できると考えている。また、本品に含有されている L-酒石酸カルシウムの純度に関しては、含量やその他の純度に係る規格によって担保することが可能であるため、EU 規格 [16]においてはエタノール等への溶解性にかかる規定が確認試験として定められているものの、本規格案としては必須の規定ではないと考え、本規格を設定しないこととした。

② 鉛

EU 規格 [16]、OIV 規格 [11]及び公定書の類似物質の規格 [17]では、異なる規格値が設定されているが、EU 域内で製造・流通している L-酒石酸カルシウムを我が国においてもぶどう酒製造に利用できるようにするため、OIV 規格に設定されている「5 µg/g 以下」を本規格案では採用した。

試験法については、OIV 規格 [11]と公定書の類似物質の規格 [17]で同じ方法が記載されている。したがって、本規格案では、公定書における類似の酒石酸（塩）に適用されている試験法を準用する。

③ ヒ素

EU 規格 [16]では「3mg/kg 以下」、OIV 規格 [11]では「3 mg/kg 未満」と設定されている。また、公定書の類似の酒石酸（塩）の規格 [17] は「3μg /g 以下 (As として)」となっている。以上を踏まえ、EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]と規格値をそろえ、公定書における規格 [17]とも平仄を合わせるため、本規格案では「As として 3 μg / g 以下」とした。

試験法については、OIV 規格 [11]が公定書規格 [17]に定める方法(装置 C を用いる方法)に相当する方法を採用しているが、我が国においてほとんどの指定添加物において採用されている公定書に定める試験方法（装置 B を用いる方法）を本規格案で準用することとした。

なお、検液の調製については、L－酒石酸カルシウムは水に難溶であることから、試験成績を踏まえて、「本品に塩酸（1→4）5 mL を加えて溶かし、検液とする。」とした。

④ 硫酸塩

L－酒石酸カルシウムについて、EU 規格 [16]では「硫酸として 1g/kg 以下」、OIV 規格 [11]では「硫酸として 1 g/kg 未満」の成分規格が設定されているため、この成分規格を参考とした上で公定書の記載と合わせ、本規格案では「SO₄として 0.1%以下」とした。

なお、OIV 規格 [11]と公定書の類似の酒石酸（塩）の規格 [17]とで同等の試験法であると考えられるため、本規格案では、公定書における類似の酒石酸（塩）の試験法を参考とし、L－酒石酸カルシウムが水に難溶であることも考慮して、「本品 1.2 g を量り、塩酸試液（1 mol/L）30mL を加えて溶かし、更に塩酸試液（1 mol/L）を加えて 50mL とし、検液とする。比較液は、0.005mol/L 硫酸 2.5mL に塩酸試液（1 mol/L）を加えて 50mL とする。」とした。

⑤ 塩基性残渣

OIV 規格 [11]では「炭酸カルシウムとして最大 3%含有」と規定されているが、EU 規格 [16]において該当する項目は存在しない。

指定等要請者は、炭酸カルシウムは原料由来の不純物として含まれ得ると考えたことから、塩基性残渣の規格を設定することとし、規格を次のとおりとした。「炭酸カルシウムとして 3 %以下。本品 0.5 g を精密に量り、塩酸試液（1 mol/L）25 mL に溶かし、還流冷却器をつけて沸騰の継続が確認できるまで加熱する。冷後、検液とする。メチルレッド試液を数滴加え、1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。次式により炭酸カルシウムとしての塩基性残渣の量を求める。

$$\text{塩基性残渣 (\%)} = \frac{(a-b) \times 5.004}{0.5}$$

ただし、a：空試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)

b：本試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)」

⑥ 水銀

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]において成分規格が設定されており、安全性に影響を与える項目ではあるものの、類似の酒石酸（塩）の公定書規格 [17]では特段の規格が設定されていない。水銀は、L-酒石酸カルシウムの製造工程 [58]（図 1 参照）において使用されておらず、混入のリスクがないことから、本規格案では設定しないこととした。

⑦ 易酸化物

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]において該当する項目は存在しない。公定書の類似の酒石酸（塩）において、DL 型のみ成分規格が設定されている [17]。

本規格案では、国際規格と平仄を合わせるために、本項目は設定しないこととした。

⑧ アンモニウム塩

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]において該当する項目は存在しない。本規格案では、国際規格と平仄を合わせるために、本項目は設定しないこととした。

⑨ シュウ酸塩

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]において該当する項目は存在しない。本規格案では、国際規格と平仄を合わせるために、本項目は設定しないこととした。

(ト) 乾燥減量

EU 規格 [16]において該当する項目は存在しないが、OIV 規格 [11]においては「100～105℃の温度で 2.5 %以下」とされている。L-酒石酸カルシウム 4 水和物結晶の熱重量分析の結果、137℃から水和水の減少がおこるとの報告 [60]があることから、105℃の条件では水和水を完全に失わないものと考えられる。また、L-酒石酸カルシウム 4 水和物結晶の熱重量分析の結果、無水物になる温度は 191℃で報告されている [60]。本規格案では、現物試験の結果と L-酒石酸カルシウム 4 水和物結晶の熱重量分析の結果を考慮し、水和水を完全に失う条件として「200℃、6 時間」と設定することとした。

L-酒石酸カルシウム 2 水和物及び 4 水和物について、それぞれの水和水の重量割合は、16.07%及び 27.69%である。EU 規格で含量が 98.0%であり 2.0%が水分又は乾燥により減量されることを考えると、2 水和物の場合、水和水を含めた水分の量は最大で 17.75⁹%となる。また、4 水和物の場合、水和水を含めた水分の量は最大で 29.14%¹⁰となる。

以上を踏まえ、本規格案ではこれら両方が含まれる規格として、「30%以下（200℃、6 時間）」と設定することとした。

⁹ 水和水以外の水分等 2.0%+L-酒石酸カルシウム 2 水和物の含量 (100%-2.0%) × 水和水の重量 16.07% =17.75%

¹⁰ 水和水以外の水分等 2.0%+L-酒石酸カルシウム 4 水和物の含量 (100%-2.0%) × 水和水の重量 27.69% =29.14%

(チ) 定量法

EU 規格 [16]及び OIV 規格 [11]では試験方法が設定されていない。本規格案では、公定書 [17]におけるカルシウム塩定量法の第 1 法を適用することとし、「本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、塩酸（2→3）3 mL 及び水 50mL を加え、加温して溶かす。冷後、水を加えて 200 mL とし、検液とする。カルシウム塩定量法の第 1 法により定量する。0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液=9.407mg $C_4H_4CaO_6$ 」とすることとした。

(リ) 保存基準

EU 規格 [16]及び公定書規格 [17]の類似の酒石酸（塩）では、保存基準が設定されていない。一方、OIV 規格 [11]では、「湿気を避け気密容器で保存」と設定されている。

L-酒石酸カルシウムは、水に難溶 [15]、260℃以上で熱分解することから [60]、指定等要請者は、L-酒石酸カルシウムが室内保存条件下で安定していると考え、保存基準を設ける必要はないと判断した。

④ 試験法の検証データ及び試験成績

(イ) 試験法の検証データ

本規格案において採用した試験法は、L-酒石酸カルシウムの類似物質で、既に指定されている添加物において採用されているものであることから、記述は省略する。添加回収率は(ロ)試験成績に記載した。

(ロ) 試験成績

EU でぶどう酒製造用に販売されている IOC 社 (仏) の L-酒石酸カルシウム 1 ロット (以下「Lot:U194」という。)と Enartis 社 (伊) の L-酒石酸カルシウム 2 ロット (以下「Lot:L45014、Lot:L45015」という。)をそれぞれ本規格案において採用した試験法で試験した成績を記載する。Lot:U194、Lot:L45014、Lot:L45015 全てにおいて、本規格案に適合することを確認した [61]。

1) 含量

本規格案において定量法として設定している方法を使用して、含量規格に適合することを確認した。試験結果を表 3 に示す。平均値及び相対標準偏差は実測値を用いて求めた。

表 3. 含量試験結果

	実測値(%)			平均値(%)	相対標準偏差(%)
	1 回目	2 回目	3 回目		
Lot:U194	98.7	99.1	98.6	98.8	0.3

Lot:L45014	98.3	98.3	98.4	98.3	0.0
Lot:L45015	99.4	98.1	98.8	98.8	0.6

2) 性状

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、光学顕微鏡を用いて確認した結果、白色の結晶性の粉末であった。

3) 確認試験

a. 旋光性

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、検体の塩酸試液（1 mol/L）（1→50）で右旋性であることが確認できた。

表 4. 旋光性試験結果

検体	試験回数	報告値	平均値	相対標準偏差 (%)
LOT:U194	1 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$	0.4
	2 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	3 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	4 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	5 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
Lot:L45014	1 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.4^{\circ}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.4^{\circ}$	0.9
	2 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.4^{\circ}$		
	3 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.4^{\circ}$		
	4 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	5 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
Lot:L45015	1 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.4^{\circ}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$	0.6
	2 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	3 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	4 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		
	5 回目	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+6.5^{\circ}$		

b. 酒石酸塩（3）

公定書 [17]にある酒石酸塩（3）を L-酒石酸カルシウムが難溶性であることを踏まえて、表 5 の下線部に変更して試験した。試験の結果、LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、液は濃青色を呈した。また、これを冷却した後、過量の水中に注ぐとき、液は赤色を呈した。

表 5. 酒石酸塩（3）試験方法

公定書 [17]	本試験
酒石酸塩の溶液（1→20）2～3 滴に、あらかじめ硫酸 5 mL にレソルシノール溶液（1→50）2～3 滴及び臭化カリウム溶液（1→10）2～3 滴を加えた液を加え、水浴上で 5～10 分間加熱するとき、液は濃青色を呈する。これを冷却した後、過量の水中に注ぐとき、液は赤色を呈する。	酒石酸塩の硫酸溶液（1→20）2～3 滴に、あらかじめ硫酸 5 mL にレソルシノール溶液（1→50）2～3 滴及び臭化カリウム溶液（1→10）2～3 滴を加えた液を加え、水浴上で 5～10 分間加熱するとき、液は濃青色を呈する。これを冷却した後、過量の水中に注ぐとき、液は赤色を呈する。

c. カルシウム塩（1）

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、炎色反応の試験を行うとき、カルシウム塩の炎色反応である黄赤色を呈した。

4) pH

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、pH の規格に適合することを確認した。測定機器は pH 計 F-72(堀場製作所)、電極はスタンダード ToupH 電極 9615S—10D を用いた。試験成績を表 6 に記載する。

表 6. pH 試験結果

検体	試験回数	実測値	報告値	平均値	相対標準偏差 (%)
LOT:U194	1 回目	6.966	7.0	7.1	1.3
	2 回目	7.085	7.1		
	3 回目	7.154	7.2		
Lot:L45014	1 回目	9.454	9.5	9.5	0.4
	2 回目	9.512	9.5		
	3 回目	9.526	9.5		
Lot:L45015	1 回目	9.334	9.3	9.3	0.0
	2 回目	9.340	9.3		
	3 回目	9.338	9.3		

5) 純度試験

a. 鉛

本規格案に記載の試験法（0.8 g、第 3 法、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレイム方式）を用いて、本規格案に適合することを確認した。試薬は鉛標準液（メーカー：関東化学株式会社、グレード：化学分析用）を、測定機器は原子吸光光度計 ZA-3300（日立ハイテクサイエンス）を使用した。試験結果を表 7 に示す。添加回収率も同表に記載する。

表 7. 鉛試験結果

		報告値	添加回収率(%)
Lot:U194	1 回目	5 µg/g 以下 (0.3 µg/g)	103
	2 回目	5 µg/g 以下 (0.3 µg/g)	100
	3 回目	5 µg/g 以下 (0.3 µg/g)	101
Lot:L45014	1 回目	5 µg/g 以下 (0.7 µg/g)	103
	2 回目	5 µg/g 以下 (0.7 µg/g)	100
	3 回目	5 µg/g 以下 (0.6 µg/g)	106
Lot:L45015	1 回目	5 µg/g 以下 (0.4 µg/g)	—
	2 回目	5 µg/g 以下 (0.4 µg/g)	—
	3 回目	5 µg/g 以下 (0.4 µg/g)	—

b. ヒ素

本規格案に記載の試験法 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) を用いて、本規格案に適合することを確認した。試料に水 3 mL 及び塩酸 2 mL を加えて溶かしたものを検液とした。試薬はヒ素標準液 (メーカー: 関東化学株式会社、グレード: 化学分析用)、*N,N*-ジエチルジチオカルバミド酸銀 (メーカー: 同仁化学研究所、グレード: 試験研究用) を、測定機器は分光光度計 V-730 (日本分光株式会社) を使用した。試験結果を表 8 に示した。添加回収率も同表に記載する。

表 8. ヒ素試験結果

		報告値	添加回収率(%)
Lot:U194	1 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	85
	2 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	88
	3 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	88
Lot:L45014	1 回目	3µg/g 以下 (0.0 µg/g)	95
	2 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	87
	3 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	97
Lot:L45015	1 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	—
	2 回目	3µg/g 以下 (0.0 µg/g)	—
	3 回目	3µg/g 以下 (0 µg/g)	—

c. 硫酸塩

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、本規格案に記載の試験法を用いた結果、検液の呈する濁度は比較液の呈する濁度より濃くなかったことから、本規格案に適合することを確認した。

d. 塩基性残渣

LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、本規格案に記載の試験法を用いた結果、規格値の範囲内であった。空試験の結果は、1 回目 25.04 mL、2 回目 25.06 mL、3 回目 25.07 mL、平均して 25.06 mL であり、この値を a として塩基性残渣を算出した。試験結果を表 9 に示す。なお、算出には 1 mol/L 水酸化ナトリウム液のファクターとして 1.000 を用いた。

表 9.塩基性残渣試験結果

		b：本試験における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 (mL)	滴定量から算出された値	報告値
Lot:U194	1 回目	24.98	0.8%	3 %以下
	2 回目	25.00	0.6%	3 %以下
	3 回目	24.98	0.8%	3 %以下
Lot:L45014	1 回目	25.00	0.6%	3 %以下
	2 回目	24.96	1.0%	3 %以下
	3 回目	24.96	1.0%	3 %以下
Lot:L45015	1 回目	24.98	0.8%	3 %以下
	2 回目	24.96	1.0%	3 %以下
	3 回目	24.98	0.8%	3 %以下

6) 乾燥減量

本規格案に記載の試験法 (200℃、6 時間) を用いて、本規格案に適合することを確認した。測定器は、恒温乾燥機 DNE40 (ヤマト科学株式会社) を使用した。LOT:U194～Lot:L45015 全てにおいて、6 時間乾燥で恒量を確認する事ができた。試験結果を表 10 に示した。平均値および相対標準偏差は計算値を用いて求めた。

表 10. 乾燥減量試験結果

		実測値(%)	報告値(%)	平均値(%)	相対標準偏差(%)
Lot:U194	1 回目	26.78	26.8	26.8	0.2
	2 回目	26.87	26.9		
	3 回目	26.83	26.8		
Lot:L45014	1 回目	27.04	27.0	27.1	0.1
	2 回目	27.09	27.1		
	3 回目	27.08	27.1		
Lot:L45015	1 回目	26.81	26.8	26.8	0.1
	2 回目	26.82	26.8		

	3 回目	26.84	26.8		
--	------	-------	------	--	--

(4) 食品添加物の安定性

L-酒石酸カルシウムは、4 水和物結晶の熱重量分析の結果、137℃から水和水の減少が起こり、260℃以上で熱分解することが確認された [60]。2 水和物結晶の物理化学的性質を示す報告としては、ナノ粒子状の酒石酸カルシウムが 120℃まで 2 水和物として安定しているという報告がある [62]。以上のことから、指定等要請者は、L-酒石酸カルシウムは室温で安定して存在すると考えた。

(5) 食品中の食品添加物の分析法

L-酒石酸カルシウムは、対象食品中にも常在成分として存在しており [5]、基本的には難溶性の酒石酸カルシウム結晶として沈殿するが [1]、一部の L-酒石酸カルシウムは、アルコール溶液中で酒石酸イオンとカルシウムイオンに解離して溶解する [12]。

① L-酒石酸カルシウム

ぶどう酒中の L-酒石酸カルシウムの分析法については、国税庁所定分析法には定められておらず [63]、また、OIV においても定められていない。ぶどう酒中の析出物の分析法としては、赤外分光装置を用いた定性分析法があり、これにより析出物が酒石酸カルシウムであることを同定できた例が報告されている [64]。ただし、L-酒石酸カルシウムはぶどう酒中にも常在成分として存在しているため [5]、添加した L-酒石酸カルシウムを区別して分析することは極めて困難である。

② L-酒石酸イオン

ぶどう酒中の L-酒石酸イオンの分析法については、国税庁所定分析法には定められていない [63]。OIV ではぶどう酒中の酒石酸イオンを測定する方法として [65]、ぶどう酒に酒石酸アンモニウム、炭酸カルシウムを含む試薬を加えることで酒石酸カルシウム 4 水和物結晶を沈殿させ、その重量からぶどう酒中の酒石酸を分析している。また、2014 年の小玉らの報告 [66]においては、キラル配位子交換キャピラリー電気泳動法を用いることにより、ぶどう果汁やぶどう酒中の酒石酸を、光学異性体分離して分析することができるとされている。ただし、酒石酸イオンは、ぶどう酒中の常在成分としても存在しており [2]、添加した L-酒石酸カルシウム由来の L-酒石酸イオンを区別して分析することは極めて困難である。

③ カルシウムイオン

ぶどう酒中のカルシウムイオンの分析法については、国税庁所定分析法には定められていない [63]。OIV では、ぶどう酒中のカルシウムイオンの測定として [67]、ぶどう酒にイオン化抑制剤として塩化ランタンを添加し、原子吸光光度法で測定する手法を定めている。

ただし、カルシウムイオンは、ぶどう酒中の常在成分としても存在しており [68]、添加物「L-酒石酸カルシウム」由来のカルシウムイオンを区別して分析することは極めて困難である。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

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

(2) 使用基準案の設定根拠

本概要書では、諸外国での使用状況を踏まえ、使用対象をぶどう酒としている。OIV では、ワイン製造における L-酒石酸カルシウムの使用上限は 200 g/hL と定められている [24]。欧州委員会委任規則(EU)2019/934 [10]では、ワイン製造における L-酒石酸カルシウムの使用条件については、Table 2 のカラム 7 に追加の条件および使用制限の記載がない場合、カラム 3 の OIV Code of Oenological Practices に従うとされているため、L-酒石酸カルシウムの使用上限量については、OIV が定める 200 g/hL が適用される [24] [25]。

以上を踏まえ、指定等要請者は使用基準案を「L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒以外の食品に使用してはならない。L-酒石酸カルシウムの使用量は、L-酒石酸カルシウムとしてぶどう酒 1 Lにつき、2.0 g 以下でなければならない。」と設定した。

II. 有効性に関する知見

1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 食品添加物としての有効性

ぶどう酒の酒石は、ぶどう酒中で酒石酸イオンあるいは酒石酸水素イオンがカルシウムイオンやカリウムイオンと反応し、それぞれ酒石酸カルシウムや酒石酸水素カリウムとなって沈殿することで発生するものであり [69]、場合によっては消費者がガラス片等の異物と誤認してクレーム等の事態につながることもある [70] [71]。また、ぶどう酒中の過剰な酒石酸は、強い酸味によって香味のバランスを崩すこととなり、商品としての品質価値を著しく低下させる。

一般に、酒石発生の防止は、瓶詰前にぶどう酒を冷却（-2~-5℃、5~10日間程度）し、酒石酸塩を不溶化（＝強制的に酒石を形成）させた上、ろ過等で事前に除去しておく方法をとることが多い。

酒石の主要成分のうち、酒石酸水素カリウムは、結晶形成が低温で比較的早く起こるため、一定の冷却期間で結晶成長し不溶化できる [9]。

一方、酒石の主要成分のうち、酒石酸カルシウムについては、冷却処理では十分に除去されず、特にカルシウムの含有量が多い場合に、瓶詰後に酒石が発生することが多い [9] [72]。したがって、酒石酸カルシウムの生成による酒石発生を防止するためには、酒石酸イオンの含有量を減少させた上で、ぶどう酒中のカルシウムイオン濃度を低く保持することが一つの方法となっている [8] [72]。

本概要書により指定要請する添加物「L-酒石酸カルシウム」は、種晶としてぶどう酒に使用することにより、ぶどう酒中での酒石酸カルシウムの生成を促し、カルシウムイオンを減少させることによる酒質安定化及び酒石酸イオンを減少させることによる酸度調整を行うことができる [9] [13] [14]。

実際にぶどう酒に L-酒石酸カルシウムを添加したとき、カルシウムイオン濃度がしだいに減少することが示されている（図2） [7] [73]。

また、ぶどう酒に 2.5 g/L -L-酒石酸カルシウム 2 水和物（無水物 2.1 g/L に相当¹¹）を種晶として加え、低温に置いた状態でのカルシウムイオン濃度を測定した結果、図3に示したとおり、L-酒石酸カルシウムの添加により、ぶどう酒中のカルシウムイオン濃度が短時間で大幅に減少することが明らかとなっている [14]。

¹¹ L-酒石酸カルシウム 2 水和物の分子量が 224.18、化学大辞典より L-酒石酸カルシウム無水物の分子量が 188.16 [59]であることから導出。 $2.5 \text{ g/L} \times (188.16 \div 224.18) \approx 2.1 \text{ g/L}$

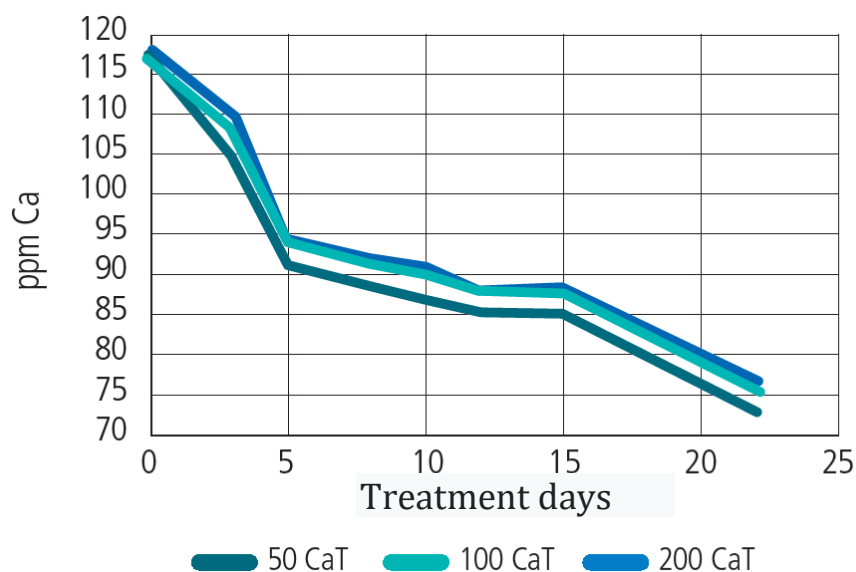


図 2. L-酒石酸カルシウム (CaT) 添加後の経過日数とぶどう酒のカルシウムイオン濃度 [7]

*50 CaT=酒石酸カルシウム 50 g/hL (0.5 g/L)

*100 CaT=酒石酸カルシウム 100 g/hL (1.0 g/L)

*200 CaT=酒石酸カルシウム 200 g/hL (2.0 g/L)

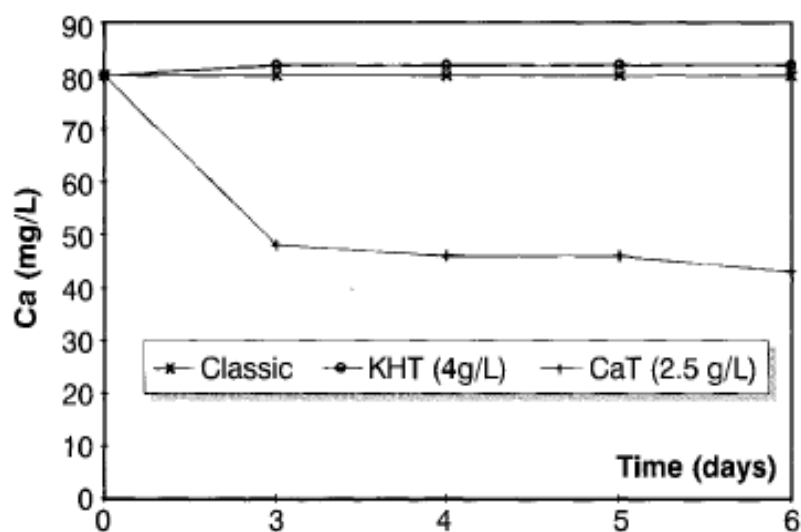


図 3. L-酒石酸カルシウム 2 水和物 (CaT) 又は L-酒石酸水素カリウム (KHT) の種晶添加によるカルシウムイオン濃度の変化 [14]

*Classic=ぶどう酒に攪拌や種晶の添加を行わず試験した場合

*縦軸はぶどう酒中のカルシウムイオン濃度、横軸は処理後の経過日数を示す。

1988 年、CLARK らは [13]、酒石酸カルシウム沈殿形成の化学量論を求めるため、ぶどう酒に炭酸カルシウム（炭酸カルシウムと酒石酸カルシウムが含まれた製剤）をカルシウム源として、また、酒石酸カルシウムを種晶として添加する実験を行った。その結果、ぶどう酒中の酒石酸濃度が減少し、その減少量は、ぶどう酒中のカルシウムイオン濃度の減少量とほぼ一致するこ

とが示された（表 11） [13]。このことから、酒石酸とカルシウムイオンは 1 : 1 の割合で結合し、沈降して除去されるものと考えられる。

表 11. 酒石酸カルシウム沈殿の化学量論 [13]

ブドウ 品種	酒石酸			カルシウム				減少量 比率
	処理前 mg/L	処理後 mg/L	減少量 mM	処理前 mg/L	添加量 mg/L	処理後 mg/L	減少量 mM	
Emerald Riesling	2326~ 2364	1047~ 1085	8.642	33~35	375~ 390	39~42	9.177~ 9.576	0.902~ 0.942
Merlot	1730~ 1736	1036~ 1154	3.892~ 4.730	134~ 139	312~ 390	292~ 312	3.965~ 5.287	0.895~ 0.982
Sauvigno n blanc	3012~ 3296	880~ 2117	7.588~ 15.436	57~69	312~ 625	47~81	7.781~ 14.426	0.932~ 1.017

* 酒石酸カルシウム（6g/L）を種晶として添加、24 時間処理

* 減少量比率 = 酒石酸減少量 ÷ カルシウム減少量

酒石酸とカルシウムイオンが 1 : 1 で沈殿形成することから、酒石酸カルシウムの添加によってぶどう酒中のカルシウムが減少する時には、同量の酒石酸が減少する¹²ものと指定等要請者は考えている。

以上のことから、L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒に添加することにより、ぶどう酒中のカルシウム及び酒石酸の結晶生成を促進し、これを除去することによってぶどう酒の酒石の発生を抑制し、酒質を安定化させるとともに、ぶどう酒中の酒石酸を減少させる酸度調整効果を有すると考えられる。

(2)他の同種の添加物との効果の比較

L-酒石酸カルシウムと同様、ぶどう酒に種晶として使用することで、酒石の発生を防ぐ効果があるとされている L-酒石酸水素カリウムと L-酒石酸カルシウムを比較した結果は、上記の図 3 と図 4 のとおりである [14]。

ぶどう酒に 4 g/L の L-酒石酸水素カリウム又は 2.5 g/L の L-酒石酸カルシウム 2 水和物（無水物 2.1 g/L に相当¹³）を種晶として加え、低温に置いた状態でのカルシウムイオンとカリウムイオンの濃度を測定した結果 [14]、L-酒石酸水素カリウムが主にカリウムイオンを

¹² 酒石酸カルシウム 2 g/L を添加した場合に約 22 日で約 40 ppm のカルシウムが減少していることから [7]、この時カルシウムとともに減少している酒石酸の量は約 150.09 mg/L（約 40 ppm ÷ カルシウムの原子量 40.078 g/mol × 酒石酸の分子量 150.09 g/mol）であると考えられる。

¹³ L-酒石酸カルシウム 2 水和物の分子量が 224.18、化学大辞典より L-酒石酸カルシウム無水物の分子量が 188.16 [59]であることから導出。2.5 g/L × (188.16 ÷ 224.18) ≒ 2.1 g/L

減少させるのに対し、L-酒石酸カルシウムは主にカルシウムイオンを減少させることが明らかとなった [14]。

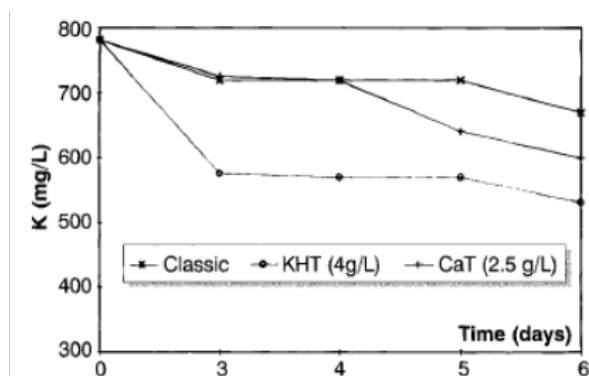


図4. L-酒石酸カルシウム 2 水和物 (CaT) 又は L-酒石酸水素カリウム (KHT) の種晶添加によるカリウムイオン濃度の変化 [14]

* Classic=ぶどう酒に攪拌や種晶の添加を行わず試験した場合

* 縦軸はぶどう酒中のカリウムイオン濃度、横軸は処理後の経過日数を示す。

酒石のうち酒石酸カルシウムは、冷却によって結晶化が起こりにくいため、酒石酸水素カリウムを主成分とする酒石に比べて安定化が難しいとされている [9]。また、酒石酸カルシウムは安定化するまでに何か月もの期間を要するとされている [9]。L-酒石酸カルシウムは、種晶として添加することにより酒石の発生を予防するもののうち、ぶどう酒中からカルシウムを除去できるという大きな特徴を有している。また、L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒の常在成分であるとともに、溶解度が極めて低く、ぶどう酒中の成分に与える影響が少ないという利点も有している。

2. 食品中での安定性

対象食品であるぶどう酒のアルコール分は、大部分が 11～13 %の範囲にある [74]。表 12 より 11～13 %アルコール溶液における酒石酸カルシウムの溶解度は、0.095～0.113 g/L (20 °C) である [12]。酒石酸カルシウムのアルコール溶液においては、カルシウムはカルシウムイオンとして、酒石酸は酒石酸イオンとして存在しているとされている [12]。指定等要請者は、ぶどう酒中における溶解についてもアルコール溶液における溶解と同様であると考え、ぶどう酒中では理論値として最大 0.113 g/L (20 °C) の酒石酸カルシウムが酒石酸イオンとカルシウムイオンとして溶存するとともに、溶存しない酒石酸カルシウムは全て結晶として沈殿すると考えた。

なお、酒石酸カルシウムの溶解度はぶどう酒中の他の成分の影響を受けて増加し、実際、ぶどう酒中にはアルコール溶液における溶解度から予測されるよりも多くの酒石酸カルシウムが溶存することが知られている [12]。Berg と Keefer (1959) の報告 [12]では、ぶどう酒中に溶存

するカルシウムイオンの理論値と実測値の差は最大で72 ppm¹⁴(理論値20 ppm、実測値92 ppm)であったが、酒石酸カルシウムの溶解度の増加は共存する他の成分の影響によるとされていることから [12]、指定等要請者は、酒石酸カルシウムの実際の溶解度を正確に見積もることは難しいと考えた。

ぶどう酒中で沈降する物質は、製品ワインに残存すると商品としての価値を損なうことから、滓引きやろ過等の工程により除去される。ぶどう酒のろ過工程は、デプスシート（6～15 μm 程度のデプスシートを用いた後、更に1～7 μm 程度のデプスシートを用いる。）でろ過し、瓶詰め前にも除菌フィルター等でろ過をする [1]。OECD ガイドライン 110 に従って、酒石酸カルシウムの粒子径を測定した結果、大部分が100 μm～1 mm である [75]ことを踏まえると、沈殿した酒石酸カルシウムは全て除去されると指定等要請者は考えた。

表 12. 酒石酸カルシウムのアルコール溶液への溶解度 [12]

°C	Percent alcohol by volume										
	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21
-4	0.057	0.052	0.048	0.044	0.040	0.034	0.031	0.028	0.026	0.024	0.022
0	0.065	0.059	0.054	0.050	0.046	0.039	0.035	0.032	0.030	0.027	0.025
5	0.076	0.070	0.064	0.059	0.054	0.045	0.041	0.038	0.035	0.032	0.029
10	0.089	0.082	0.075	0.069	0.063	0.053	0.049	0.045	0.041	0.038	0.035
15	0.105	0.096	0.088	0.081	0.075	0.063	0.058	0.053	0.049	0.045	0.041
20	0.124	0.113	0.104	0.095	0.088	0.074	0.068	0.063	0.058	0.053	0.049

¹Expressed as grams per liter.

3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

L-酒石酸カルシウムの使用によりぶどう酒中の酒石酸イオンとカルシウムイオンが減少するが、これは過剰な酒石酸イオンとカルシウムイオンを減少させることを目的とするため、ぶどう酒中の栄養成分に及ぼす影響は無視できると指定等要請者は考えた。

なお、沈殿した酒石酸カルシウムは、滓引き、ろ過等の工程 [1]を経て対象食品から除去される。

¹⁴ カルシウムイオンの増加分が全て酒石酸カルシウムの溶解によるものと考えたと、理論値を超えてぶどう酒中に溶存する酒石酸カルシウムの量は最大でも 0.34 g/L (72 ppm÷カルシウムの原子量 40.078×酒石酸カルシウムの分子量 188.15) 程度と考えられる。

III. 安全性に係る知見

添加物「L-酒石酸カルシウム」は、II 2「食品中での安定性」に記載したとおり、基本的にぶどう酒中ではほとんど溶解せず、ろ過工程で全て取り除かれる。ぶどう酒中に溶解する微量の L-酒石酸カルシウムは、L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離する [12]。そのため、ぶどう酒製造に用いた L-酒石酸カルシウムがそのまま経口摂取されることは想定されないが、仮にぶどう酒中に L-酒石酸カルシウムが残存したとしても、胃液中において L-酒石酸イオンとカルシウムイオンに解離することが知られている [76]。食品安全委員会は、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) [57]において L-酒石酸イオンを既に評価しており、評価に当たっては、酒石酸及び酒石酸塩（一部、旋光性不明のもの及び DL-酒石酸のデータを含む。）を被験物質とした試験成績全般を用いてグループとして総合的に評価している。L-酒石酸カリウムと L-酒石酸カルシウムは溶解度が異なるものの、いずれも胃液中で L-酒石酸イオン及びカリウムイオン又はカルシウムイオンに解離することから [77]、L-酒石酸カルシウムについても、L-酒石酸カリウム等の知見から総合的に安全性の検討を行うことが出来ると考えた。また、食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム」(第2版) (2020) [78]においてカルシウムイオンを既に評価している。

以上のことから、指定等要請者は、L-酒石酸カルシウムの知見のほかに、これら指定添加物の評価書を参照した上で、L-酒石酸イオンを生じる L-酒石酸塩類（一部、旋光性不明のもの及び DL-酒石酸のデータを含む。）及びカルシウムイオンを生じるカルシウム塩類の知見も含めて、総合的に L-酒石酸カルシウムの安全性を検討した。

1. 体内動態試験

(1) L-酒石酸カルシウム

L-酒石酸カルシウムを被験物質とした体内動態に関する試験成績は、確認することができなかった [79]。

(2) L-酒石酸塩類

L-酒石酸塩類については、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)において [57]、以下のとおりまとめられている。

引用開始（表、脚注も引用文献の記載のまま使用）

『1. 体内動態

(1) L-酒石酸カリウム

① 吸収・分布・代謝

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

② 排泄

排泄（ラット）(Sabboh ら (2007))

Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎飼料 1 kg 中に酒石酸カリウム（旋光性不明¹³）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。

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量は 2.20 mmol/24 h 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量は有意に減少した。

なお、Sabbah らは、尿中の酒石酸イオン排泄量について、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 [80]。

（2）メタ酒石酸

メタ酒石酸の体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する知見は提出されていない。

（3）L-酒石酸及びL-酒石酸塩

① 吸収

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

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

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泄率は、投与 7 時間までで、呼気中に [¹⁴C]二酸化炭素として 46.2%、尿中に未変化の DL-[¹⁴C]酒石酸（以下①において「未変化体」という。）として 12.0%、糞便中に 4.9%であった。

Chadwick らは、D-キシロースと未変化体の尿中排泄の時間経過が類似していることから、酒石酸は受動輸送により吸収されていると推察している。また、経口摂取後の尿中に未変化体として 12.0%が、また静脈投与（性別不明、1 名）後の尿中に未変化体として 63.8%が認められたことから、経口摂取時の酒石酸としての吸収率は低く、経口摂取をした場合の腸からの吸収率は、約 18%と計算している。また、吸収されなかった酒石酸塩の大半がおそらく腸内細菌により分解された後、炭酸水素イオンとなったと考察している。一方、ラット（系統・性別不明）を用いて同様の試験を行った結果にも言及しており、経口摂取後に尿中未変化体として 51.0%が認められたことから、腸からの吸収率は約 81%と計算している。

なお、Chadwick らは、これらの知見は L-酒石酸塩を使用していないものの、L-酒石酸塩の代謝率について検討した結果と今回の結果がほぼ一致しているため、上記の結果を酒石酸塩の考察に用いている [81]。

¹³ 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。

本委員会としては、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えた。ただし、後述の Down ら（1977）の報告では、DL-酒石酸塩及びL-酒石酸塩の各臓器における貯留を比較した結果に基づき、後者の方が腎臓からより速やかに消失すると考察されている [82]。これらを踏まえると、実際のL-酒石酸塩は、本知見の結果よりもより速やかに体内より消失する可能性があることに留意すべきと考えた。

② 分布

a. 分布（ラット）（Down ら（1977）；JECFA（1977¹⁴、1978¹⁴及び2019）で引用）

SD 系CFY ラット（雄、10 匹）にL-^{[14]C}酒石酸水素ナトリウム（2.73 g/kg 体重/日）を7 日間強制経口投与する試験（試験1）及びSD 系CFY ラット（雄、8 匹）にL-^{[14]C}酒石酸水素ナトリウム（2.57 g/kg 体重/日）を7 日間強制経口投与する試験（試験2）が実施されている。各試験の結果は以下のとおりである。

<試験1>

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、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、放射活性は骨のみに認められ、少なくとも192 時間後まで局在していた。

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、半減期は血漿中で3 及び53 時間後となった。

骨中の放射活性は、最終投与の1 時間後に最大となり、徐々に低下した。

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。

同様に測定した腎臓中の放射活性のピークは、全血及び血漿と同様であった。

<試験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の放射活性を測定したところ、腎臓においては、放射活性は主に水溶性分画に認められた。

Down らは、相当量が可溶性の遊離酸として存在している可能性があると考えている [82]。

③ 代謝

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

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

¹⁴ JECFA（1977 及び 1978）では、Down ら（1977）の報告としては引用されておらず、Huntingdon Research Centre（HRC）の非公表の報告書として引用して評価している。

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

これらの結果から、Chasseaud らは、ラットへの経口投与により相当量が吸収され、また、両投与法ともに、組織中で一部が $[^{14}\text{C}]$ 二酸化炭素に代謝されたと考察している [83]。

b. 参考資料

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

代謝（ヒト腸内細菌）（Chadwick ら（1978））（再掲（3）①）

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

その結果、L-酒石酸の半減期は約 4 時間であったとされている [81]。

④ 排泄

a. 排泄（ヒト）（Charles ら（1957））

ヒト（8 人、性別不明）に L-酒石酸 2 g を経口摂取させ、又は筋肉内注射し、12 時間後の尿から回収された L-酒石酸量を調べる試験が実施されている。

その結果、L-酒石酸の経口摂取後の尿中排泄率は、表 3 のとおりであった。

表 3. L-酒石酸投与後の尿中排泄率

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

注) 筋肉内注射においては、酒石酸に換算した量

Charles らは、L-酒石酸は尿中に主として未変化体として排泄されるが、その排泄率は、投与経路によらず少ないと考察している。また、本試験の結果は、Finkle (1933) [84]の結果とは異なるものであるが、その原因は酒石酸の分析方法の違いにあるのではないかと考察している [85]。

b. 排泄（ヒト）（Chadwick ら（1978））（再掲（3）①）

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

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

また、被験者 B について、摂取前2-4日の尿 pH は 6.2～6.6、尿中水素イオン排泄量の平均値は 63 mmol/日であった。摂取期間4日間及び摂取後4日間で減少した尿中水素イオン排泄量の合計は 771 mmol（L-酒石酸ナトリウム摂取量の 92.3%に相当）であった。

Chadwick らは、1 mmol の酒石酸ナトリウムが完全に代謝されると、2 mmol の炭酸水素イオンが生成され、結果として尿中水素イオンが 2 mmol 減少するとして、L-酒石酸ナトリウム投与による尿中水素イオン排泄量の減少から、L-酒石酸ナトリウムの代謝量を推定している。また、これらの結果より、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが吸収されず、腸内において炭酸水素イオンに分解されると考察している [81]。

c. 排泄（ラット、モルモット、ブタ）（Gry and Larsen (1978) ; JECFA (2019) で引用）

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

その結果、L-酒石酸の平均尿中排泄率は、表4のとおりとなった [86]。

表4. L-酒石酸の平均尿中排泄率

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

※平均値±標準誤差

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

腎臓に疾患のない成人（男性、12名）を対象に、1 g/カプセルのL-酒石酸¹⁵を2カプセル経口摂取させ、尿中L-酒石酸量を測定し、排泄率を計算したところ、尿中排泄率は11.3～24.7%（平均17.4%）であった。便中にはL-酒石酸は存在しなかった。

¹⁵ 原著では、*d*-酒石酸と表記されている。

Finkle は、経口摂取された酒石酸の一部のみが尿内に排泄されたという本結果について、筋肉内注射による試験の結果では 85～98.5%が尿中に排泄されたこと及び細菌を用いた実験系による過去の報告を踏まえて、酒石酸の 8 割が吸収前に腸内細菌の作用により分解され、残りの 2 割程度が吸収された後に尿内に排泄されたと考察している [84]。

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

酒石酸（旋光性不明）を含有する食品を避けた食事をさせた被験者（性別不明、23 名）について、24 時間尿を採取後、食事制限することなく 2.0 g/L の酒石酸を含有するぶどうジュース 280 mL（10 オンス）¹⁶ 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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンから 282 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンへと増加し、最小でも 131 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンを示した。

Lord らは、尿中酒石酸濃度には食事由来の酒石酸量が大きく影響を及ぼしており、腸内細菌や酵母により産出される量は微々たるものであると考察している [87] [88]。

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

健常成人（男性、白人、各群 7 名、平均年齢 30.7 歳（21～50 歳））に、夕食時に表 5 に示すようなスケジュールで 1,737 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 5. 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 100mL
注) 各ワイン摂取量からの酒石酸の推定摂取量：ワイン 100 mL（酒石酸 174 mg）、ワイン 200 mL（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、ワインの 100 mL、200 mL 又は 300 mL 摂取後には、非摂取期間後と比較して有意に増加したが、1～3 群におけるワイ

¹⁶ 当初、28 mL（10 oz）とされていたが、The American Association for Clinical Chemistry では、Lord らにより、オンスから mL への換算に誤りがあったとして訂正されている。本評価書では訂正後の値を記載した。なお、JECFA(2019)では、酒石酸として 2 g/L 含まれている、即ち、560 mg が含有されていると記載しているが、原著では 590 mg と記述。

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 [89]。

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常成人（対照群：19 名（男性 11 名、女性 8 名）、平均年齢 37.5 歳）、特発性カルシウム結石症（ICaSF）患者（ICaSF 患者群：33 名（男性 19 名、女性 14 名）、平均年齢 40.2 歳）及び菜食主義者（菜食主義者群：26 名（男性 13 名、女性 13 名）、平均年齢 35.1 歳）から採取した 24 時間尿について、尿中の酒石酸濃度（旋光性不明）をイオンクロマトグラフィー法で測定した試験が実施されている。

その結果、各群の 24 時間尿中の平均酒石酸排泄量及びそのクレアチニン補正值は、表 6 のとおりとなった。

表 6. 24 時間尿中の酒石酸排泄量の平均値及びそのクレアチニン補正值

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

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

Petrarulo らは、菜食主義者群は、地中海域の一般食を食する健常成人（対照群）と比較して、尿中酒石酸濃度が有意に低かったことから、尿中への酒石酸の排泄量は食事の構成成分に大きく依存していると考察している。また、聞き取り調査の結果によると、ワイン、ぶどう又はぶどう飲料を摂取した場合には、酒石酸の排泄量は $1.0 \text{ mmol}/24$ 時間を超えている可能性が示された。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。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 [90]。

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

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

その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 7 のとおりとなった [91]。

表 7. 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	

*< >内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄量を示す。

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

注 2：600 mg 酒石酸/kg 体重投与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）

¹⁷ 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。

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

（4）体内動態のまとめ

本委員会としては、L－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸がL－酒石酸イオンとして吸収され则认为られることから、L－酒石酸及びL－酒石酸塩を被験物質（一部、旋光性不明のもの及び DL－酒石酸のデータを含む。）とした体内動態に関する知見も併せ、総合的に添加物「L－酒石酸カリウム」及び添加物「メタ酒石酸」の体内動態に関する検討を行うこととした。なお、Down ら（1977）は、ラットにおいて、各臓器における DL－酒石酸水素ナトリウムとL－酒石酸水素ナトリウムの貯留を比較し、後者の方が腎臓から速やかに消失すると考察している [82]。このことを受け、旋光性不明のものやラセミ体の知見を評価する場合は、L－体の方がより体内から消失する可能性があることに留意すべきと考えた。

Sabbah ら（2007）は、ラットにおいて、酒石酸カリウム（旋光度不明）の経口摂取量の半分程度が尿中に排泄されたと報告している [80]。Down ら（1977）は、ラットにL－[¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、腎臓では水溶性分画に多く認められたことから、腎臓においてL－酒石酸水素ナトリウムは相当量が可溶性の遊離酸として存在していると考察している [82]。Chasseaud（1977）は、ラットにL－[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、糞便の順で多く排泄されたと報告している [83]。Gry and Larsen（1978）は、L－酒石酸をラット、モルモット及びブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なっていたと報告している [86]。

Chadwick ら（1978）は、DL－酒石酸を用いた試験を実施し、ヒトとラットにおける酒石酸としての吸収率及び尿中未変化体排泄率に差異があることを報告している。また、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが腸において分解されるため、酒石酸として吸収される量は少ないと考察している [81]。

上記の酒石酸塩類の報告を踏まえ、本委員会としては、経口摂取されたL－酒石酸カリウムについて、その多くは腸内細菌によって分解されるものの、一部はL－酒石酸イオンとして吸収された後、主として尿中に排泄されるものと考えた。L－酒石酸塩の体内動態については、動物間の種差が示唆されていること、また、吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えられることから、評価にあたっては、種差に留意すべきと考えた。メタ酒石酸については、メタ酒石酸自身を被験物質とした知見は認められなかったが、ワイン中での加水分解、消化管における非酵素的分解及び消化管の CES の作用により、L－酒石酸イオンに加水分解されて吸収されると考えられるため、L－酒石酸カリウムと同様の体内動態を経るとの考察が可能と考えた。』

（引用終わり）

また、2020 年に添加物評価書「L－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」（2020） [57]が公表されて以降、L－酒石酸塩類の体内動態に関する報告は確認できなかった [92]。

(3) カルシウム塩類

添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020)によると [78]、以下のとおりまとめられている。

引用開始 (表、脚注も引用文献の記載のまま使用)

『(4) 体内動態のまとめ

炭酸カルシウムは、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられる。カルシウムの過不足に応じて分泌が調節される PTH、CT、カルシトリオール等のカルシウム代謝調節ホルモンにより、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収 (尿中カルシウム排泄) 及び骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウム濃度は狭い生理学的範囲に維持される。カルシウムの見かけの吸収率と摂取量は反比例し、炭酸カルシウムとして摂取したカルシウムの吸収率もその摂取量の増加に伴い減少する。また、カルシウムの経皮的損失量は、尿中排泄量の 50% 程度となる場合もあり、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってカルシウムの経皮的損失量は増加する。本委員会は、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。』

(引用終わり)

また、2020 年に添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020) が公表されて以降、カルシウムイオンの体内動態の評価に影響を与える知見は確認できなかった [93]。

(4) 体内動態まとめ

L-酒石酸カルシウムを被験物質とした体内動態試験の報告は確認できなかった [79] が、L-酒石酸カルシウムは胃液中において L-酒石酸イオンとカルシウムイオンに解離することから、指定等要請者は、L-酒石酸カルシウムのほか、L-酒石酸イオンを生じる L-酒石酸塩類及びカルシウムイオンを生じるカルシウム塩類についての検討を行うことで、総合的に添加物「L-酒石酸カルシウム」の体内動態に関する検討が可能と考えた。L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンについては、食品安全委員会において既に安全性が評価されており (2020) [57] [78]、またその後新たな知見が見出されていない。L-酒石酸イオンに関しては添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) のまとめで、L-酒石酸及び L-酒石酸塩を被験物質 (一部、旋光性不明のもの及び DL-酒石酸のデータを含む。) とした体内動態に関する知見も併せ、総合的に体内動態に関する検討を行っている [57]。指定等要請者は L-酒石酸イオンの評価を適切に行うために、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) 同様に旋光性不明のもの及び DL-酒石酸のデータを含めて検討することにした。

Sabboh ら (2007) は、ラットにおいて、酒石酸カリウム (旋光度不明) の経口摂取量の半程度が尿中に排泄されたと報告している [80]。Down ら (1977) は、ラットに L-[¹⁴C]酒

石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、腎臓では水溶性分画に多く認められたことから、腎臓においてL-酒石酸水素ナトリウムは相当量が可溶性の遊離酸として存在していると考えられている [82]。Chasseaud (1977) は、ラットにL-[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、糞便の順で多く排泄されたと報告している [83]。Gry and Larsen (1978) は、L-酒石酸をラット、モルモット及びブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なっていたと報告している [86]。Chadwick ら (1978) は、DL-酒石酸を用いた試験を実施し、ヒトとラットにおける酒石酸としての吸収率及び尿中未変化体排泄率に差異があることを報告している。また、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが腸において分解されるため、酒石酸として吸収される量は少ないと考察している [81]。上記の酒石酸塩類の報告を踏まえ、指定等要請者は、経口摂取されたL-酒石酸カルシウムについて、その多くは腸内細菌によって分解されるものの、一部はL-酒石酸イオンとして吸収された後、主として尿中に排泄されるものと考えた。L-酒石酸塩の体内動態については、食品安全委員会と同様に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。カルシウムイオンに関して、指定等要請者は炭酸カルシウムと同様に胃内において解離したカルシウムイオンはカルシウムの過不足に応じて分泌が調節されるPTH、CT、カルシトリオール等のカルシウム代謝調節ホルモンにより、腸管におけるカルシウム吸収、腎臓におけるカルシウム再吸収（尿中カルシウム排泄）及び骨におけるカルシウム出納が調節され、その結果、血清中カルシウムイオン濃度は狭い生理学的範囲に維持されると考えた。また、L-酒石酸カルシウムにおいても炭酸カルシウムと同様にカルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた [78]。

2. 毒性試験

(1) L-酒石酸カルシウム

① 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

1-1 急性毒性試験

a. 急性毒性試験（ラット）（原著論文不明； ECHA (2011)にて引用） [94]

OECD ガイドライン 423 に基づき、Sprague-Dawley ラット（雌、約 8 週齢、平均体重 209±5 g）3 匹に酒石酸カルシウム（旋光性不明）を強制経口投与した場合の LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重よりも大きい値だった。

1-2 反復投与毒性試験

酒石酸カルシウムを被験物質とした反復投与毒性に関する報告は確認できなかった [95]。

② 発がん性試験

酒石酸カルシウムを被験物質とした発がん性に関する報告は確認できなかった [95]。

③生殖発生毒性

酒石酸カルシウムを被験物質とした生殖前発生毒性に関する報告は確認できなかった [95]。

④出生前発生毒性

酒石酸カルシウムを被験物質とした出生前発生毒性に関する報告は確認できなかった [95]。

⑤遺伝毒性

酒石酸カルシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する報告は確認できなかった [95]。

⑥アレルギー性試験

a.局所リンパ節アッセイによる抗原試験(マウス) (原著論文不明；ECHA (2011)にて引用) [96]

OECD ガイドライン 429 [97]に従い、未妊娠の雌 CBA マウス（各群 4 匹、9 週齢、平均体重 20.0 ± 1.3 g）の各耳の背側表面全体に、表 13 に示した濃度の酒石酸カルシウムプロピレングリコール溶液（旋光性不明）を 3 日間塗布した。投与期間終了後 2 日間休止させ、6 日目に適用部位から排出されるリンパ球の増加量を測定し、SI（Stimulation index：刺激指数）を計算した（計算方法の記載なし）。その結果、全ての濃度において皮膚感作性陰性であった。

表 13. ECHA 毒性データベース記載の 2011 年の報告 試験物質濃度

酒石酸カルシウムプロピレングリコール溶液濃度	25 μ L 中の酒石酸カルシウム重量
0 %	0 μ g／匹／日
0.5 %	0.125 μ g／匹／日
1 %	0.25 μ g／匹／日
2.5 %	0.625 μ g／匹／日
5 %	1.25 μ g／匹／日
10 %	2.5 μ g／匹／日

⑦一般薬理試験

酒石酸カルシウムを被験物質とした一般薬理試験に関する報告は確認できなかった [95]。

(2) 酒石酸塩類（酒石酸イオンを含む）

L-酒石酸塩類の毒性知見については、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)において [57]、以下のとおりまとめられている。

引用開始（表、脚注も引用文献の記載のまま使用）

『2. 毒性

（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８のとおりである。

表８ Ｌ－酒石酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)	1.25、2.5 及び 5 %	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Tobacco Documents Library (1996) 注) [98]

注) *S.cerevisiae* についての掲載もなされているが、試験の種類の記述がなく詳細は不明

② 急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性

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

③ ヒトにおける知見

Ｌ－酒石酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

（２）メタ酒石酸

① 遺伝毒性

メタ酒石酸を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表９のとおりである。

表９ 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	試験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、	メタ酒石酸	最高用量 5 mg/plate (プレート法 及び インキュベ	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Andres (2016) ; JECFA (2019) で引用

		TA102、 TA1535)		ション法)		[99]
--	--	-------------------	--	-------	--	------

② 急性毒性

メタ酒石酸を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

③ 反復投与毒性

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

Wistar ラット（雌雄、各群 15 匹）に、表 10 のとおり投与群を設定して、メタ酒石酸を 18 週間飲水摂取させる試験（試験 1）及び Wistar ラット（雌雄、各群 5 匹）に、表 11 のとおり投与群を設定して、メタ酒石酸を 2 及び 6 週間飲水摂取させる試験（試験 2）が、それぞれ実施されている。

表 10 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 11 投与群の設定（2 及び 6 週間投与試験：試験 2）

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

その結果、用量依存的で有意なものとして、試験 1 においては、0.5%以上の投与群で平均摂食量の減少、雌において尿量の減少及び 0.1%以上の投与群で平均飲水量の減少が認められた。また、3 %の投与群では、腎臓の相対重量の増加、尿量の減少及び尿比重の増加並びに雄において体重の減少及び脳・心臓・脾臓・胃・盲腸・精巣の相対重量の増加が認められた。

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

Ingram らは、得られた所見について、以下のように考察している。

- ・メタ酒石酸を含む水は酸性溶液であり、3 %の濃度ではラットの胃に刺激性があることから、ラットが忌避する¹⁸ ようになり、その結果、用量依存的に飲水量が減少したと説明することができる。
- ・飲水量の制限と摂餌量の減少の関係性は明らかになっており、0.5%以上の投与群で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 no-untoward-effect level¹⁹ は、飲水濃度で 0.1%であると記載している。[100]

JECFA (2017、2019) は、本試験における用量依存的かつ有意な飲水量の減少と摂餌量の減少、観察された体重の減少、尿量の減少及び尿比重の増加のような所見について、メタ酒石酸を含む水の忌避に直接起因している²⁰ と考え、本試験をメタ酒石酸の安全性評価に使用することは適切ではないと考察している。[50] [88]

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

④ 発がん性及び生殖発生毒性

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) 酒石酸・酒石酸塩

① 遺伝毒性

a. 酒石酸・酒石酸塩

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 12 及び表 13 のとおりである。

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

¹⁹ Ingram ら (1982) の報告ではこのように表記されている。

²⁰ JECFA (2017 及び 2019) では directly attributable to the unpalatability of metatartaric acid in drinking water と表記されている。

表 12 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	試験物質	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> 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関わらず）	Ishidate ら（1984）：JECFA（2019）で引用 [101]
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	L－酒石酸	最高用量 1 mg／plate	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Tobacco Documents Library（1996）[98]
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	L－酒石酸ナトリウムカリウム	最高用量 10 mg／plate	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Prival ら（1991）[102]
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	L－酒石酸ナトリウム	最高用量 5 mg／plate	陰性（代謝活性化系の有無に関わらず）	Ishidate ら（1984）；JECFA（2019）で引用 [101]

	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代培養肝細胞	L-酒石酸	25~1,000 µg/mL	陰性	Tobacco Documents Library (1996) 注 2) [98]
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	L-酒石酸	最高用量 1 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	Ishidate ら (1984) ; JECFA (2019) で引用 [101]
		ヒト胚性肺細胞 (WI-38)	L-酒石酸	最高用量 100 µg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library (1996) [98]
		チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞 (CHL 細胞)	L-酒石酸ナトリウム	3 用量 (最高用量 15 mg/mL・他用量不明 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理)	陽性 (最高用量 15 mg/mL)	Ishidate ら (1984) ; JECFA (2019) で引用 [101]
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ddY、雄、各群 4~6 匹、大腿骨骨髓)	L-酒石酸ナトリウム	900、1,800、2,700、3,600 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	陰性 陰性	Hayashi ら (1988) ; JECFA (2019) で引用 [103]

				間連続 24 時間毎腹腔 内投与 26 時間後		
--	--	--	--	----------------------------------	--	--

注 1) 原著では *d*-と表記されているが、L-と同義であるため、本評価書ではL-に統一した。以下同じ。

注 2) 当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。

表 13 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 vivo</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) [104]

(中略)

c. 遺伝毒性のまとめ

Ishidate ら (1984) は、L-酒石酸ナトリウムを被験物質として実施された染色体異常試験において、最高用量の 15 mg/mL で陽性となったことについて、この添加濃度では細胞内の浸透圧が上がり、それが直接的ではないに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、*invitro* 試験系で陽性の場合、*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ている。[101]

Hayashi らは、Ishidate ら (1984)の報告を受け、L-酒石酸ナトリウムを被験物質とした複数の用量で小核試験を実施した結果、全ての用量で陰性であったことを報告している (1988) [103]。

JECFA (2019) は、Ishidate ら (1982) の報告及び Hayashi ら (1988) の報告を引用し、染色体異常試験 (*in vitro*) において、L-酒石酸ナトリウムが最高用量 (15 mg/mL) で陽性を示したことについて、細胞障害性の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た可能性に言及し、最高用量で陽性と判断したこと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であったこと、マウス *in vivo* 小核試験でも単回腹腔内投与で 3,600 mg/kg 体重まで陰性であったこと及びL-酒石酸 1 mg/mL において染色体異常試験 (*in vitro*) (Ishidate ら (1984)) でも

陰性であったことにも言及している。JECFA (2019) は、これらの結果も踏まえ、酒石酸塩類としてのグループ ADI に影響を与えるような知見はないものと結論付けている [88]。

本委員会としては、Ishidate ら (1984) の報告の染色体異常試験の最高用量で陽性結果が認められているものの、この濃度における細胞障害性の有無の確認がされていないこと、Hayashi ら (1988) の報告の小核試験で全ての濃度で陰性となっていること及びその他の復帰突然変異試験・染色体異常試験等でも陰性となっていることから、総合的に考え、評価対象となった L-酒石酸・酒石酸塩の遺伝毒性は陰性であると判断し、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

② 急性毒性

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

a. 酒石酸・酒石酸塩（旋光性不明）

旋光性が不明な酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 15 のとおりである。

表 15 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD₅₀ 値

動物種 (系統、性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット (系統不明、雄)	酒石酸 (旋光性不明)	>5,000	ECHA (1975) [105]
ラット (SD、雄)	酒石酸 (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2010) [106]
ラット (SD、雄)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	>2,000	ECHA (2011) [94]

(中略)

③ 反復投与毒性

a. 2 年間反復投与・発がん性併合試験 (ラット) (Hunter ら (1977); JECFA (1977²¹、1978²³、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 17 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)

²¹ 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。

表 17 投与群の設定 (Hunter ら (1977) より)

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

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

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

Hunter らは、42,240 ppm 以上の各投与群（42,240、60,160 及び 76,800 ppm）では対照群に比べ摂餌量の低下傾向が認められたが、3 群の間には差がないことに言及している。また、42,240 ppm 以上の投与群で生じた体重増加の減少については、病理組織学的変化がなかったことも踏まえ、高用量の L-酒石酸水素ナトリウムの摂取により栄養バランスが損なわれた結果であると考察している [49]。

JECFA(1977 及び 1978)は、Hunter ら (1977) の報告と同様の記載内容となる Huntingdon Research Centre (HRC) の報告書（未公開資料）を引用し、体重増加の減少を含め、最高用量においても毒性影響はないものと評価し、L-酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30 mg/kg/日であることを再確認している [48] [107]。

その後、JECFA (2017 及び 2019) は、Hunter ら (1977) の報告について、1977 年評価時は非公表であった、L-酒石酸塩の ADI を支持する 2 年間ラット反復投与試験であるとの説明とともに引用し、メタ酒石酸の評価を行っている。この評価に当たり、JECFA は、本試験における最高用量を NOAEL と結論付け、L-酒石酸並びにそのナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩及びカリウム塩に対して L-酒石酸として設定したグループ ADI (0-30 mg/kg 体重/日) を変更しないとしている [50] [88]。

本委員会としては、飼料添加濃度 5 %を超える投与量を最高用量として本試験が実施されていること、栄養学的見地に配慮し、通常、当該投与量を超える投与量で実施する必要はない一方で、毒性学的には試験条件を満たしており、評価は可能と考えられること並びに最高用量においても尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査の各所見並びに病理組織学的検査で所見が認められず、最高投与量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったとの考察が可能なことから、本試験における NOAEL を、最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日と判断した。また、本委員会としては、Hunter ら (1977) の投与用量の換算値から、投与さ

れたL－酒石酸水素ナトリウムは一水和物と考えることが適当と判断し、NOAEL をL－酒石酸として2,440 mg/kg 体重/日²²と判断した。

④ 発がん性

a. 2年間反復投与・発がん性併合試験(ラット)(Hunter ら(1977);JECFA(1977²³、1978²³、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17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17(再掲) 投与群の設定(Hunter ら(1977)より)

L－酒石酸水素ナトリウム	用量(混餌濃度(ppm))	0(対照群)、25,600、42,240、60,160、76,800
	摂取量 (g/kg 体重/日)注)	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
L－酒石酸 (換算) ²⁴	用量(ppm)	0、20,000、33,000、47,000、60,000
	摂取量 (g/kg 体重/日)	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照被験物質の摂取量

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[49]。

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[48]

本委員会としては、Hunter らの見解を妥当と考え、本試験条件下においてL－酒石酸の投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

a. 発生毒性試験(マウス)(レビュー)(ECHA)

ECHAは、経済協力開発機構(OECD)テストガイドライン414(発生毒性試験)と同様の試験法により実施された研究データ(1973. 著者・タイトル不明)について、以下のとおり引用している。[108]

²² L－酒石酸水素ナトリウム3,100 mg/kg 体重/日をL－酒石酸としての値に換算した結果について、Hunter ら(1977)は2.46 g/kg 体重/日、JECFA(2019)は2,680 mg/kg 体重/日、EFSA(2020)は2,440 mg/kg 体重/日としている。本委員会としては、L－酒石酸水素ナトリウム一水和物の分子量190.08(第9版食品添加物公定書D成分規格・保存基準各条及び付録「原子量表」より算出)及びL－酒石酸の分子量150.09(第9版食品添加物公定書)から、有効数字3桁として切り捨てにより算出した。

²³ 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。

²⁴ II. 2. (3) ③a. に記載のとおり、本委員会としては、最高用量は2,440 mg/kg 体重/日と判断した。

妊娠 CD-1 マウス（各群 20～23 匹）に、L－酒石酸を表 18 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与を行い、妊娠 17 日に帝王切開する試験が実施されている。

表 18 投与群の設定

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

著者は、本試験において、最高用量として 274 mg/kg 体重／日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと、胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、酒石酸は、最高用量においてもマウスに対する母体毒性及び胎児毒性／催奇形性を有しないものと報告している。マウスの胎児に対する発生毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体重／日と報告している。[108]

当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）は、Food and Drug Research Labs, Inc.（FDRL）が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸（旋光性不明）をマウスに 274 mg/kg／日、10 日間投与し、着床への影響、母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことを報告している [107]。JECFA（2019）は、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。NOAEL は評価していない [88]。

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

b. 発生毒性試験（ラット）（レビュー）（ECHA）

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

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

表 19 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
-------	----------------	-----------------------------

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。

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

著者は、本試験において、最高用量として 181 mg/kg 体重/日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと並びに胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、ラットの母体毒性及び胎児に対する発生毒性の NOAEL は 181 mg/kg 体重/日以上であることを報告している。以上より、L-酒石酸は、ラットに対して発生毒性を有さないものと結論付けている。 [109]

当該試験と考えられるものとして、JECFA (1977) は、FDRL が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸（旋光性不明）をラットに 181 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響並びに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る [107]。JECFA (2019) は、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。NOAEL は評価していない [88]。

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

(引用終わり)

また、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) [57]が公表されて以降、酒石酸塩類の毒性評価に影響を与えるような新たな知見は確認できなかった [110]。

(3) カルシウム塩類

カルシウム塩類の毒性に関しては、2013 年の添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」 [111]や 2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム」に [78]まとめられている。2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム」において、カルシウム塩類の毒性知見について、以下のとおりまとめている。

引用開始（表、脚注も引用文献の記載のまま使用）

『 本委員会は、添加物「炭酸カルシウム」は、胃内において炭酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられることから、炭酸カルシウムに加え、その他のカルシウム塩に関する知見も併せ、総合的に添加物「炭酸カルシウム」の安全性に関する評価を行うこととした。さらに、評価に当たっては添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013)を参照することとした。

炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、本委員会は、炭酸カルシウムの食品健康影響評価を行うに当たり、カルシウムの高いホメオスタシスに着目する必要があると考えた。

本委員会としては、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩について遺伝毒性、急性毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断した。

また、反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。しかし、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行うことができないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは、生体に対して体重、摂餌、ミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。』

(引用終了)

また、2020 年に添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020) が公表されて以降、カルシウム塩類の毒性を示す新たな知見は確認できなかった [112]。

(4) 毒性試験のまとめ

L-酒石酸カルシウムは、胃液中で L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離する。L-酒石酸イオンについては、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) [57] として、また、カルシウムイオンについては、添加物評価書「炭酸カルシウム (第2版)」(2020) [79]として既に評価され、L-酒石酸イオン及びカルシウムイオンとも L-酒石酸カリウム及び炭酸カルシウムⅡの体内動態と同様になることから、添加物「L-酒石酸カルシウム」は L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸と同様に評価できると考えられる。

L-酒石酸カルシウムを被験物質とした遺伝毒性試験の報告は確認できなかった [79]が、酒石酸及び酒石酸塩で復帰突然変異試験、染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験等が行われており、これらの試験からは遺伝毒性を示す結果は見出されなかった [57]。また、2020 年に添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) が公表されて以降、L-酒石酸カルシウム並びに L-酒石酸、L-酒石酸塩類について、生体にとって特段問題となる新たな遺伝毒性に関する知見は見出されていない。更に、炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩についても、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020) において、遺伝毒性の試験成績を検討した結果、特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと報告されており [78]、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020) が公表されて以降、カルシウム塩類について、生体にとって特段問題となる新たな遺伝毒性に関する知見は見出されていない。したがって、指定等要請者は、L-酒石酸、L-酒石酸塩類及びカルシウム塩類の毒性について、これまでの食品安全委員会の結論を支持し、添加物「L-酒石酸カルシウム」が生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

その他、L-酒石酸カルシウムを被験物質とした毒性試験成績は急性毒性試験とアレルギー性試験に限られており、指定等要請者はL-酒石酸カルシウムの NOAEL については L-酒石酸イオンを生じる L-酒石酸塩類及びカルシウムイオンを生じるカルシウム塩類の試験成績を踏まえて、決定することにした。炭酸カルシウム及びその他のカルシウム塩については添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020)にて、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められなかった [78]。L-酒石酸塩に関しては 2 年間反復投与・発がん性併合試験(ラット)について評価した結果、Hunter ら (1977) の報告では [49]、ラットに最高用量 (2,440 mg/kg 体重/日²⁷ (L-酒石酸として)) の投与量で投与しても毒性及び発がん性は認められなかった。L-酒石酸塩の L-酒石酸を被験物質とした発生毒性試験(マウス及びラット)の試験成績を評価した結果、毒性は認められなかった [108] [109]。Hunter ら (1977) の報告 [49]による 2 年間反復投与・発がん性併合試験(ラット)について、最高用量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったと考えられることから、L-酒石酸塩の NOAEL は本試験の最高用量である 2,440 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) と「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)にて評価されている [57]。

以上のことから、L-酒石酸カルシウムの NOAEL については、添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)における酒石酸及び酒石酸塩の NOAEL である 2,440 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) を引用し [57]、酒石酸のグループ ADI として 24 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) とした。

また、必要量を大きく上回るカルシウム塩は、生体に対してミネラルの恒常性等に影響を与えることに留意する必要があると考えられる [78]。

3. ヒトにおける知見

(1) 酒石酸カルシウム

Kleinguetl ら (2017) の報告 [113]では、腎結石症の典型的な症状を呈した 34 歳の男性の結石を摘出し、その組成を調べている。X 線解析の結果、腎臓結石の多くの成分が酒石酸カルシウム四水和物として同定された。

しかし、この報告では結石の成分である酒石酸カルシウム四水和物が何に由来するかは不明である。男性は定期的にビタミンとアミノ酸のサプリメントを経口摂取しておりこれには酒石酸塩が含まれていたが、結石の酒石酸カルシウム四水和物がこのサプリメントに由来しているかどうかは調べられていない。

(2) 酒石酸塩類

2020 年の添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」において、ヒトにおける酒石酸塩類の知見について、以下のとおりまとめている。

²⁷ 指定等要請者は添加物評価書「L-酒石酸カリウム・メタ酒石酸」(2020) [57]の表 17 と脚注 22 を元に L-酒石酸換算での最高用量を 2,440 mg/kg 体重/日とした。

引用開始（表、脚注も引用文献の記載のまま使用）

『⑥ ヒトにおける知見（疫学研究）

a. 介入研究（Chadwick ら（1978）；JECFA（2019）にて引用）（再掲 1.（3）④ b）
健康成人（性別不明、2 名（被験者 A 及び被験者 B））に、L-酒石酸ナトリウム（1.5 mmol/kg 体重/日）を 3 回に分けて経口摂取させ、毎日、投与前、投与中及び投与後の尿中水素イオン濃度と pH を測定する試験が実施されている。なお、被験者 A には 2 日間、被験者 B には 4 日間、それぞれ L-酒石酸ナトリウムの投与を行っている。

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

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

Chadwick らは、腸における炭酸水素イオンへの代謝が尿の pH の上昇に関与していると考察しており、腎臓への有害事象を示唆するものではないと考察している [81]

なお、JECFA（2019）では、クレアチニンクリアランスが正常でありタンパク尿も認められなかったことから、腎毒性を示唆する根拠はないとしている。 [88]

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

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

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

また、同報告内において、酒石酸ナトリウム処置群における 379 回の服用に対して、望ましくない影響として、吐き気又は嘔吐 6 回（1.6%）、痙攣 8 回（2.1%）が報告されている。 [114]

c. 症例報告（レビュー）（ECHA）

ECHA は、Gonnio(1910)について、以下のとおり引用している。

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）の死亡症例の報告が行われている。

摂取後に認められた症状は、喉並びに胃の激しい熱感、嘔吐、下痢及び腎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た。 [115]

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

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

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

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

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。 [116]

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 [88] [107]。

(中略)

f. 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き気、嘔吐及び痙攣が認められた。しかし、これらの事例では、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸が添加物として適切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、本委員会としては、ヒトの知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。』

(引用終わり)

また、2020 年に添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020) が公表されて以降、ヒトにおける L-酒石酸塩類の評価に影響を与えるような知見は見つかっていない [117]。

(3) カルシウム塩類

ヒトにおけるカルシウム塩類の知見に関しては、2013 年の添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」 [111]や 2020 年の添加物評価書「炭酸カルシウム」(第 2 版) [78]にまとめられている。

特に、添加物評価書「炭酸カルシウム」(第 2 版) では、ヒトにおけるカルシウム塩の知見について、以下のとおりまとめている。

引用開始（表、脚注も引用文献の記載のまま使用）

『 食品安全委員会は、添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」(2013) において、以下のとおり評価している。

「カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAEL を得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。

以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。(引用終わり)」 [111]

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書は、ミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/日以上以上の摂取で血清カルシウムが高値を示していたことから、最低健康障害発現量を 3,000 mg/日としている。また、Bolland ら (2008、2010) による、カルシウムサプリメントの使用により心血管疾患のリスクが上昇するとする報告に対して、Spence & Weaver (2013) を引用し、様々な議論があるとしている。 [118]

本委員会としては、次のように考えた。

カルシウムの過剰摂取との関連が報告されている疾患として、ミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患が挙げられる。

カルシウム摂取と前立腺癌又は循環器疾患の関係については、一貫性、関連の大きさ、生物学的メカニズム、時間関係などから考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断した。一方、カルシウム摂取とミルクアルカリ症候群については因果関係があるものと判断し、またカルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら (1994) 及び Jackson ら (2006) の2つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら (1994) は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら (2006) は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。

ミルクアルカリ症候群については、1997 年の IOM では、LOAEL を 5,000mg/人/日、UF を 2 とし、UL を 2,500 mg/人/日と設定している。2011 年の IOM も一部の年齢層を除き、この値を採用しているが、近年発表されたミルクアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/人/日のカルシウム摂取で高カルシウム血症がみられている。「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書は、この値を LOAEL として採用、UF を 1.2 とし、UL を 2,500 mg/人/日としている。

以上から、ミルクアルカリ症候群の症例報告について検討し、その結果、表 36 において、比較的カルシウムの摂取量が少ないとされている症例報告のうち、Nabhan ら (2004) や Caruso ら (2007) の症例ではビタミン D を併用している期間があること、Kaklamanos &

Perros (2007) の症例では患者が胃粘膜びらんによる消化不良の病歴があること、Irtiza-Ali ら (2008) の症例 2 では腎疾患の病歴があること、AlMusawi ら (2012) の症例では胃食道逆流症、甲状腺機能低下等の病歴があること、Kashouty ら (2011) の症例では胃酸逆流といった病歴があること、Stoney & Bagchi (2017) では患者が消化不良の病歴があり、チアジド系薬剤を摂取していることから、これらを LOAEL の根拠とすることは不適切と判断した。一方、Gordon ら (2005) の症例は妊婦の報告ではあるが病歴はなく、食事以外に約 3,000 mg/人/日のカルシウムを 1 か月間摂取した結果ミルクアルカリ症候群と診断されたものであり、これを妊婦における LOAEL の根拠とすることが適当と判断した。また、本委員会は、上西ら (2003) 及び Bailey ら (2008) の知見のとおり、妊娠中にはカルシウム吸収が高まっているため、ミルクアルカリ症候群発症のリスクが高まるとされており、また、この Gordon ら (2005) の報告は食事由来のカルシウムの摂取量が異なる豪州での症例であるものの、同症例を一般の集団における LOAEL の根拠とすることも可能と判断し、LOAEL を 3,000 mg/人/日とした。』

(引用終わり)

また、2020 年に添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020) が公表されて以降、ヒトにおけるカルシウム塩類の評価に影響を与えるような知見は見つかっていない [119]。

(4) ヒトにおける知見のまとめ

指定要請者は、ヒトにおける知見において酒石酸カルシウムに関する知見は得られたものの、毒性試験から得られた ADI を引き下げるような知見ではないため、L-酒石酸カルシウムの NOAEL については、上記 2 (4)「毒性試験のまとめ」に記載したとおり、酒石酸のグループ ADI として 24 mg/kg 体重/日 (L-酒石酸として) とした。

4. 一日摂取量の推計等

(1) 現在の摂取量推計

イ. L-酒石酸カルシウム

添加物「L-酒石酸カルシウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量のデータはない。

ロ. L-酒石酸

添加物評価書「L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸」(2020)によると[57]、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合の1人当たりぶどう酒推定一日摂取量を48.2 mL/人/日とし、L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸からの摂取量を酒石酸として169 mg/kg 体重/日及び4.82 mg/kg 体重/日と推計し、これらの使用基準策定前における酒石酸の摂取量(65.1 mg/kg 体重/日)と合わせ同使用基準策定後におけるL-酒石酸の推定一日摂取量を239 mg/人/日としている。また、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020)によると[78]、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のL-酒石酸は0.0178 mg/kg 体重/日としている。この値に食品安全委員会が定める食品健康影響評価に用いる平均体重である55.1 kgを乗ずると[120]、0.98 mg/人/日となる。

以上を合計し、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合の現在のL-酒石酸の一日摂取量は240 mg/人/日と考えられる。

ハ. カルシウム

令和元年国民健康・栄養調査によると[121]、カルシウムの一日摂取量平均値は、20歳以上では498 mg/人/日であるとされている。この値は4,927人を対象にした調査の1人1日当たり平均値であり、添加物由来のカルシウムも含めた値である[121]。

添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020)によると[78]、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合のL-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの推定一日摂取量は0.00951 mg/kg 体重/日と推計している。この値に食品安全委員会が定める食品健康影響評価に用いる平均体重である55.1 kgを乗ずると[120]、0.52 mg/人/日となる。

以上を合計し、飲酒習慣のある者が果実酒及び甘味果実酒の全てをぶどう酒として摂取したと仮定した場合の現在のカルシウム摂取量499 mg/人/日と考えられる。

なお、添加物評価書「炭酸カルシウム」(2020)によると[78]、我が国における添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量は、栄養強化剤として最大72.10 mg/人/日、製造用剤として最大639.27 mg/人/日であることから、合計で最大711.37 mg/人/日と推計している。

(2) 添加物指定後のぶどう酒由来の L-酒石酸カルシウムの摂取量推計

イ. L-酒石酸カルシウムのぶどう酒中の残存量

本概要書で提案する使用基準案では、L-酒石酸カルシウムの使用量を「L-酒石酸カルシウムとしてぶどう酒 1 Lにつき、2.0 g 以下でなければならない。」としている。Ⅱの 2.「食品中での安定性」でも記載したとおり、ぶどう酒中で沈殿する物質は全て除去されることを踏まえると、添加した L-酒石酸カルシウムはぶどう酒中に溶解する極少量を除いて全て除去される。多くのぶどう酒のアルコール分は 11~13 %の範囲にあるが、11~13 %アルコール溶液における酒石酸カルシウムの溶解度は、0.095~0.113 g/L (20℃) である [12]。したがって、L-酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中でも 0.113 g/L (20℃) 程度しか溶存せず、残りは沈殿すると考えられる。ただし、指定等要請者は、酒石酸イオンとカルシウムイオンは、ぶどう酒の常在成分としても存在しているので、添加した L-酒石酸カルシウムのうち実際に溶存する量は更に少ないものと考えている。

一方、酒石酸カルシウムの溶解度はぶどう酒中の他の成分の影響を受けて増加することが知られていることから [12]、実際の L-酒石酸カルシウムのぶどう酒残存量は、上記の推定値 (最大 0.113 g/L) よりもやや大きくなる可能性が考えられるが、Ⅱの 2.「食品中での安定性」でも記載したとおり、その増加量については正確に見積もることができない。

以上のように、残存量の推計に当たっては不確実な要素もあることから、指定等要請者は、L-酒石酸カルシウムのぶどう酒残存量を理論値の 0.113 g/L として検討を進めるとともに、念のため最大限安全性に配慮する観点から、使用基準の上限値である 2.0 g/L がぶどう酒中に全て残存すると仮定した場合についても検討を行うこととした。

ロ. 我が国におけるぶどう酒摂取量

国税庁より発行されている令和元年の酒類販売 (消費) 数量によると [122]、我が国において 1 年間で果実酒 352,549 kL、甘味果実酒 9,723 kL、合計 362,272 kL が販売、消費されている。ここでは、果実酒及び甘味果実酒が全てぶどうを主原料として作られているものと仮定し、362,272 kL をぶどう酒の消費量として考える。

令和元年国民健康・栄養調査によると [121]、飲酒習慣のある者 (週に 3 度以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上すると回答した者) の割合は、成人人口の 20.5 %である。国税庁より発行されている令和元年の酒類販売 (消費) 数量によると、成人人口は、104,013 千人と記載されている [122]。ぶどう酒が特定の集団で好んで摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、飲酒習慣のある者が全てのぶどう酒を摂取したと仮定した場合、1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は 46.5 mL/人/日 ($362,272 \text{ kL} \div (104,013 \text{ 千人} \times 20.5 \%) \div 365 \text{ 日} \approx 46.5 \text{ mL/人/日}$) と推計される。

ハ. 添加物指定後の L-酒石酸カルシウムの摂取量推計

最大溶存量として 0.113 g/L の L-酒石酸カルシウムがぶどう酒に残存していると仮定した場合、ぶどう酒由来の L-酒石酸カルシウムの推定一日摂取量は 5.25 mg/人/日 (0.113 g

／L × 46.5 mL／人／日)、使用上限量 (2.0 g/L) が全て残存すると仮定した場合は 93 mg／人／日と推計される。

(3) 添加物指定後の摂取量推計

イ. L－酒石酸カルシウム

要請者の申請どおり使用基準が設定された場合、添加物「L－酒石酸カルシウム」はぶどう酒以外に使用が認められていないため、(2) のハに記載の通り、推定一日摂取量は 5.25 mg／人／日、使用上限量 (2.0 g/L) が全て残存した場合は 93 mg／人／日である。

ロ. L－酒石酸

上記 (1) ロ「L－酒石酸」に記載のとおり、現在の L－酒石酸の推定一日摂取量は、240 mg／人／日である [57]。一方、最大溶存量として 0.113 g/L の L－酒石酸カルシウムがぶどう酒に残存していると仮定した場合、L－酒石酸カルシウム由来の L－酒石酸の推定一日摂取量は、L－酒石酸として 4.19 mg／人／日²⁸ (5.25 mg／人／日 ÷ 188.15 × 150.09) と推計される。

したがって、添加物指定後の L－酒石酸の推定一日摂取量は、現在の L－酒石酸の推定一日摂取量に、L－酒石酸カルシウム由来の L－酒石酸推定一日摂取量を加え、L－酒石酸として 244 mg／人／日 (240 mg／人／日 + 4.19 mg／人／日) となる。この値を食品安全委員会が定める食品健康影響評価に用いる平均体重 55.1 kg で割ると [120]、4.43 mg/kg 体重／日となる。この値は L－酒石酸類に対するグループ ADI の 24 mg/kg 体重／日 (L－酒石酸として) の 5 分の 1 以下である。

また、使用上限量 (2.0 g/L) が全て残存すると仮定した場合は、L－酒石酸として 5.70 mg/kg 体重／日 [(240 mg／人／日 + 74.19²⁹ mg／人／日) ÷ 55.1] となり、これはグループ ADI の 4 分の 1 以下である。

なお、(2) ハにおける L－酒石酸カルシウムの推定一日摂取量の計算においては、(1) ロに計上されているぶどう酒の常在成分由来の L－酒石酸も含めて最大溶存量を算出しているため、上記の推計は一部重複したものとなっており、やや安全側に立った推計となっていることに留意する必要がある。

更に、Ⅱの 1. の (1)「食品添加物としての有効性」において述べたとおり、ぶどう酒に添加物「L－酒石酸カルシウム」を添加することによってカルシウムとともに酒石酸量が減少すると考えられることから、実際はこれらの推計値よりも更に少ない摂取量になると考えられる。

以上のことから、指定等要請者は、添加物「L－酒石酸カルシウム」の指定による L－酒石酸摂取量の安全性に懸念はないと考えた。

²⁸ L－酒石酸の式量 (150.09)、カルシウムの原子量 (40.078)、水素の原子量 (1.00794) を用い、L－酒石酸カルシウム無水物の分子量を 188.15 として算出 [17]。

²⁹ 93 mg／人／日 ÷ 188.15 × 150.09 = 74.19 mg／人／日

ハ、カルシウム

上記（１）ハ「カルシウム」に記載のとおり、現在のカルシウムの推定一日摂取量は、499 mg／人／日である [121]。一方、L-酒石酸カルシウム由来のカルシウムの推定一日摂取量は、カルシウムとして $1.12 \text{ mg／人／日}^{\circ}(5.25 \text{ mg／人／日} \div 188.15 \times 40.078)$ となる。したがって、添加物指定後のカルシウムの推定一日摂取量は、現在のカルシウムの推定一日摂取量に、添加物「L-酒石酸カルシウム」由来のカルシウム推定一日摂取量を加え、カルシウムとして 500 mg／人／日 ($499 \text{ mg／人／日} + 1.12 \text{ mg／人／日}$) となる。この値は、2020 年の日本人の食事摂取量基準に記載された [123]、成人・高齢者におけるカルシウムの耐容上限量 2,500 mg／人／日の 5 分の 1 である。また、使用上限量 (2.0 g/L) が全て残存すると仮定した場合、カルシウムの推定一日摂取量は 519 mg／人／日 ($499 \text{ mg／人／日} + 19.81^{30} \text{ mg／人／日}$) となり、これは成人・高齢者におけるカルシウムの耐容上限量の 4 分の 1 以下である。

なお、添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量として最大 711.37 mg／人／日を加算した場合、添加物指定後のカルシウムの推定一日摂取量は、1,211 mg／人／日 ($499 \text{ mg／人／日} + 711.37 \text{ mg／人／日} + 1.12 \text{ mg／人／日}$) となり、カルシウムの耐容上限量 2,500 mg／人／日の半分以上となる。また、使用上限量 (2.0 g/L) が全て残存すると仮定した場合については、カルシウムの推定一日摂取量が 1,230 mg／人／日 ($499 \text{ mg／人／日} + 711.37 \text{ mg／人／日} + 19.81 \text{ mg／人／日}$) となり、これも成人・高齢者におけるカルシウムの耐容上限量の半分以上となる。

おって、有効性に関する知見で述べたとおり、ぶどう酒に L-酒石酸カルシウムを添加することによりカルシウムが減少することから [13]、実際はこれらの推計よりも少ない摂取量になると考えられる。

以上のことから、指定等要請者は、添加物「L-酒石酸カルシウム」の指定によるカルシウムの摂取量の安全性に懸念はないと考えた。

³⁰ $93 \text{ mg／人／日} \div 188.15 \times 40.078 = 19.81 \text{ mg／人／日}$

IV. 海外添加物取り扱い社

1. Enocrystal Ca, Esseco Srl. Via San Cassiano 99 28069 San Martino, Trecate NO, Italia [73]
2. PURIFIED CALCIUM TARTRATE, TETRAHYDRATED. Institut Oenologique de Champagne.
1-5 Rue du Pré Bréda, 51530 Mardeuil, France [124]

V. 引用文献一覧

[1]	山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会：山梨県ワイン製造マニュアル. 山梨県ワイン酒造組合, 2016 ; 101-108
[2]	Murli R. Dharmqadhikar : Chemical deacidification of musts and wines, <i>Horticulture and Crop Science Department Series</i> , 2001.6; 712
[3]	ワイン学編集委員会：ワイン学. 産調出版, 1991 ; 86-87
[4]	Robinson, J: Deacidification, <i>The Oxford Companion to WINE</i> . 初版. OXFORD University Press. 1993; 315
[5]	日本醸造協会：醸造物の成分 第IX章：有機酸. 新日本印刷株式会社, 1999; 344-345
[6]	日本醸造協会：新版・醸造成分一覧 第5章 有機酸. 1977 ; 298-30
[7]	Enartis: TARTRATO DI CALCIO, Enartis, https://www.enartis.com/wp-content/uploads/2019/05/FA_Enartis_poster_Enoforum_A0_nobleed.pdf [アクセス日: 2021.3.17]
[8]	B. M. YEERU JENNIFER CHENG: THE EFFECT OF ACIDITY ON COMPOSITION AND QUALITY OF DRY WHITE WINE, DOCTOR OF PHILOSOPHY, 1992; 1-15,68
[9]	Ronald S. Jackspon: Wine Science Principal and Application - section 8 Postfermentation Treatments and Related Topics, 3 編. Academic Press, 2014; 418-430
[10]	EU(European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EC) 2019/934, <i>Official Journal of the European Union</i> , 2019.6.7 ; 149: 1-52
[11]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): INTERNATIONAL CENOLOGICAL CODEX Calcium Tartrate, 2000. http://www.oiv.int/public/medias/4058/e-coei-1-caltar.pdf [アクセス日: 2021.1.5]
[12]	Berg, H.W. e Keefer, R.M: Analytical determination of tartrate stability in wine. II. Calcium tartrate., <i>American Journal Of Enology and Viticulture</i> , 1959; 10: 105-109
[13]	John P. Clark, Kenneth C. Fugelsang, Barry H. Gump: Factors Affecting Induced Calcium Tartrate Precipitation from Wine, 1988; 39: 155-161
[14]	S. MiNGUEZ and P. HERNANDEZ: Tartaric Stabilization of Red, Rosé, and White Wines With L(+)-Calcium Tartrate Crystal Seeding, <i>American Journal of Enology and Viticulture</i> , 1998.1; 49: 177-182
[15]	中原勝儼：無機化合物・錯体辞典, 講談社サイエンティフィック, 1997: 376-377
[16]	EU(European Union): Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance), <i>Official Journal of the European Union</i> , 2012.3.22; 83: 1-295
[17]	厚生労働省：第9版食品添加物公定書. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/kouteisho9e.html [アクセス日: 2021.3.10]

[18]	Shanghai Hao Zhun Biological Technology Co: ChemService Inc,Service Chemical Inc, Calcium L-tartrate tetrahydrate, https://m.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB4506171.htm [アクセス日: 2021.4.14]
[19]	National Library of Medicine: calcium;(2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9815471#section=Structures [アクセス日: 2021.3.8]
[20]	H. W. Raul De Soto: Influence of ph and Total Acidity on Calcium Tolerance of Sherry Wine, <i>American Journal of Enology and Viticulture</i> , 1956; 7: 91-97
[21]	EU(European Union): COUNCIL REGULATION (EEC) No 3307 / 85, <i>Official Journal of the European Communities</i> , 1985; 320: 1-6
[22]	CODEX: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 Adopted in 1995. Revision 1997, 1999, 2001, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2018. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCODEX%2Bstan%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf
[23]	EU(European Union): REGULATION (EU) No 1308/2013 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, <i>Official Journal of the European Union</i> , 2013.12.20; 347: 671-854
[24]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): List of OIV admitted compounds and their status as additives or processing aids and the use levels or residual limits, 2017. http://www.oiv.int/public/medias/5523/list-of-oiv-admitted-compounds.pdf [アクセス日: 2021.01]
[25]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): International Code of Oenological Practices 3.3.12, 2015.1. http://www.oiv.int/public/medias/3514/e-code-ii-3312.pdf
[26]	EU (European Union): Regulation (EC)No. 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food Additives., <i>Official Journal of the European Union</i> , 2008.12.31; 354: 16-33
[27]	EU (European Union): 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, <i>Official Journal of the European Union</i> , 2011.11.12; 295: 1-177
[28]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): International code of oenological practices 3.1.2.2 CHEMICAL DE-ACIDIFICATION (6/79), 2021.1. https://www.oiv.int/public/medias/3455/e-code-ii-3122.pdf [アクセス日: 2021.5.27]
[29]	FDA(US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations TITLE 21) Food and Drugs, 2021.6.24. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-

	idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604ab&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl [アクセス日: 2021.6.28]
[30]	独立行政法人酒類総合研究所: e-CFR 検索結果 L-酒石酸カルシウム, 独立行政法人酒類総合研究所, 2021.06.24. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/searchECFR?ob=r&idno=&q1=Calcium+tartrate&r=&SID=b46674a06e4de4f9068cd09ba33a7715&mc=true [アクセス日: 2021.06.28]
[31]	TTB(US Alcohol and Tabaco Tax and Trade Bureau): 27CFR (Code of Federal Regulations TITLE 27) Alcohol, Tobacco Products and Firearms Part 24—Wine, 2021.6.24. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr;sid=33fc0c0194b58b6fe95208945b5c637a;rgn=div5;view=text;node=27%3A1.0.1.1.19;idno=27;cc=ecfr#se27.1.24_1250 [アクセス日: 2021.6.28]
[32]	FDA(US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations TITLE 21) Part184, https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=31ba73788b297eb9a4b0953611b0cb91&mc=true&node=pt21.3.184&rgn=div5 [アクセス日: 2021.5.27]
[33]	EU (European Union) : AGREEMENT between the European Community and the United States of America on trade in wine, <i>Official Journal of the European Union</i> , 2006.3.24; 87: 1-74
[34]	FSANZ(Food Standards Australia New Zealand) : Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 18 – Processing aids, 2017.10.26. https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00889 [アクセス日: 2021.6.28]
[35]	FSANZ(Food Standards Australia New Zealand) : Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 4.5.1 - Wine Production Requirements (Australia Only), 2019.12.07. https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202
[36]	FSANZ(Food Standards Australia New Zealand) : Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 15 – Substances that may be used as food additives, 2021.4.22. https://www.legislation.gov.au/Details/F2019C00127 [アクセス日: 2021.5.28]
[37]	MINISTERIO DE SALUD: DECRETO 977 APRUEBA REGLAMENTO SANITARIO DE LOS ALIMENTOS, https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=71271 [アクセス日: 2020.10.15]
[38]	SAG (Servicio Agrícola y Ganadero): Resumen Ley N° 18.455, Decretos N° 78, 464 y 521 (edición septiembre 2015), 2015. http://www.sag.cl/sites/default/files/ley_y_dec_78_dec_464_y_dec_521.pdf [アクセス日: 2020.10.8]
[39]	EU (European Union): Chile - Trade - European Commission, https://ec.europa.eu/trade/policy/countries-and-regions/countries/chile/ [アクセス日: 2020.10.15]
[40]	EU (European Union): AGREEMENT establishing an association between the European Community and its Member States, of the one part, and the Republic of Chile, of the other

	part, 2017. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02002A1230(01)-20170607&from=EN [アクセス日: 2020.10.8]
[41]	公益財団法人 日本食品化学研究振興財団：食品衛生法 12 条に基づく食品衛生法施行規則別表第 1, 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団, 2021.1.15. https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-11.html [アクセス日: 2021.3.8]
[42]	国税庁：長官指定告示物品の使用目的の細目と定義, https://www.nta.go.jp/law/tsutatsu/kobetsu/kansetsu/970423-2/01.pdf [アクセス日: 2020.11.25]
[43]	国税庁：「酒類保存のため酒類に混和することができる物品」の取扱いについて（法令解釈通達）, https://www.nta.go.jp/law/tsutatsu/kobetsu/kansetsu/970423-2/01.htm [アクセス日: 2020.11.25]
[44]	Government of Canada: Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870), https://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,_c._870.pdf [アクセス日: 2020.10.13]
[45]	Government of Canada: Standards of identity for food, Government of Canada, 2019.01.15. https://inspection.canada.ca/food-label-requirements/labelling/industry/standards-of-identity-for-food/eng/1468511768544/1468511932838 [アクセス日: 2021.04.16]
[46]	JECFA (FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants World Health Organization Technical Report Series 696, 1983. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39165/WHO_TRS_696.pdf?sequence=1&isAllowed=y [アクセス日: 2021.6.28]
[47]	JECFA (FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Toxicological Evaluation of certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications - 17th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, NMRS 53/TRS 539, 1973
[48]	JECFA (FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives - 21-th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, TRS 617, JECFA 21/13, FAO and WHO, 1978
[49]	Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE, and Prentice DE: Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats, <i>Toxicology</i> , 1977.10; 8: 263-274
[50]	JECFA (FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): 84-th Report Evaluation of certain food additives. TRS 1007, 2017.6. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259483/1/9789241210164-eng.pdf#page=55 [アクセス日: 2021.6.28]
[51]	SCF(Scientific Committee for Food): Report of the Scientific Committee for Food 25th series, 1991

[52]	EFSA(European Food Safety Authority): Re-evaluation of L(+)-tartaric acid (E334), sodium tartrates (E335), potassium tartrates (E336), potassium sodium tartrate (E337), and calcium tartrate (E354) as food additives, <i>EFSA Journal</i> , 2020.3.11; 18 (3): 58
[53]	独立行政法人酒類総合研究所：FDA 安全性評価検索結果 L-酒石酸カルシウム, https://search.usa.gov/search?query=%22calcium+tartrate%22&affiliate=fda1 [アクセス日: 2021.01.18]
[54]	FDA(Food and Drug Administration): Evaluation of the Health Aspect of Potassium acid tartrate, Sodium potassium tartrate, Sodium tartrate and Tartaric acid as food ingredients, 1979
[55]	E. Packman: Comparative subacute toxicity for rabbits of citric,, <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> , 1963.3; 5(2) : 163-167
[56]	独立行政法人酒類総合研究所：FSANZ 安全性評価検索結果検索結果 L-酒石酸カルシウム、酒石酸及びその他の酒石酸塩, 独立行政法人酒類総合研究所, https://www.foodstandards.gov.au/Search/Pages/results.aspx?k=%22calcium%20tartrate%22#k=%22calcium%20tartrate%22%20Risk%20report#l=1033 [アクセス日: 2021.02.01]
[57]	食品安全委員会：添加物評価書 L-酒石酸カリウム メタ酒石酸, 2020
[58]	IOC: FLOWCHART MANUFACTURING PROCESS, IOC, 2020
[59]	化学大辞典編集委員会：化学大辞典, 共立出版, 2006: 692-701
[60]	Sevgi Polat : Elif Aytan-Goze and Perviz Sayan, Effects of Amino Acids on the Crystallization of Calcium Tartrate Tetrahydrate, 2020; 67(3): 842-852
[61]	一般財団法人 日本食品分析センター：L-酒石酸カルシウムの規格案の検証, 2021
[62]	Urvisha Tarpara : Poorvesh Vyas and Mihir J. Joshi, Synthesis and Characterization of Calcium Tartrate Dihydrate Nanoparticles, <i>International Journal of Nanoscience</i> , 2015; 14(3)
[63]	国税庁：国税庁所定分析法, 2007: 1-2, 27-35
[64]	サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社：ワインの分析 (5) FT-IR ATR を用いた白色析出物の分析, 2020. https://files.yamato-net.co.jp/product/ft-ir/ftir_app53.pdf [アクセス日: 2021.02.01]
[65]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin) : Method OIV-MA-AS313-05A Tartaric acid, 2009. http://www.oiv.int/public/medias/2502/oiv-ma-as313-05a.pdf [アクセス日: 2021.01]
[66]	小玉 修嗣、赤羽 麻美、曾澤 宣一、多賀 敦、早川 和一：新規な配位子交換ーキャピラリー電気泳動法による有機酸及び単糖の光学性体分析, <i>分析化学</i> , 2014; 63(5): 371-382
[67]	OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin) : Method OIV-MA-AS322-04 Calcium, 2009. http://www.oiv.int/public/medias/2566/oiv-ma-as322-04.pdf [アクセス日: 2021.01]
[68]	日本醸造協会：醸造物の成分 ワイン編第Ⅱ章 無機成分, 1999: 294-297
[69]	D. Ribéreau-Gayon.P: Handbook of Enology Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd, 2016

[70]	横浜市衛生研究所：ワインの中の白い結晶, 2019.3.6. http://www.city.yokohama.lg.jp/kenko/eiken/food-inf/jirei/jirei-wine.html [アクセス日: 2019.11.11]
[71]	横浜市健康福祉局衛生研究所理化学検査研究課：苦情事例集 ワイン中の異物, 2019.3.4. https://www.city.yokohama.lg.jp/kurashi/kenko-iryo/eiken/eiseijoho/kujo/ibutsu/wine-ishi.html [アクセス日: 2020.10.23]
[72]	J. Ribéreau-Gayon, E. Peynaud, P. Sudraud, P. Ribéreau-Gayon: Traité d'œnologie, Science et Technique du Vin. Tom 4, DUNOD, 1982
[73]	Enartis: Enocrystal Ca, Esseco Srl - Enology Division, https://www.enartis.com/en/products/wine/stabilizing-agents/refrigeration-agents/enocrystal-ca/ [アクセス日: 2019.12.17]
[74]	財団法人日本醸造協会：醸造物の成分 ワイン編第IV章 アルコール, 1999
[75]	ECHA(European Chemicals Agency)：Calcium tartrate-Particle size distribution (Granulometry), 2010.12. https://newsletter.echa.europa.eu/da/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/19371/4/6 [アクセス日: 2020.10.27]
[76]	Lai J.W, Venkatesh.G,Qian K.K: Taste-masked pharmaceutical compositions with gastrosoluble pore-formers, 2006.5.18. https://patents.google.com/patent/US20060105039A1/en [アクセス日: 2021.6.28]
[77]	Whiting SJ, Gorecki DK, Jones D: In vitro and in vivo assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet., Biopharm Drug Dispos., 1991 Apr; 12(12): 207-213
[78]	食品安全委員会：添加物評価書、炭酸カルシウム, 2020. http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20160304520 [アクセス日: 2020.12]
[79]	独立行政法人酒類総合研究所：体内動態試験検索結果 L-酒石酸カルシウム (PubMed), 独立行政法人酒類総合研究所, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ [アクセス日: 2021.6.23]
[80]	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., <i>British Journal of Nutrition</i> , 2007; 98(1): 72-77
[81]	V S Chadwick, A Vince, M Killingley, O M Wrong: The metabolism of tartrate in man and the rat, <i>Clinical science and Molecular Medicine</i> , 1978; 54(3): 273-281
[82]	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. <i>Toxicology</i> , 1977; 8(3)
[83]	L. F. Chasseaud, W. H. Down and D. Kirkpatrick: Absorption and biotransformation of L(+)-tartaric acid in rats, <i>Experientia</i> , 1977; 33: 998-999
[84]	Finkle P: The fate of tartaric acid in the human body, <i>the journal of biological chemistry</i> , 1933; 100(1): 349-355

[85]	Charles W. Bauer, Robert Whiton Pearson: A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid, <i>Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific edition)</i> , 1957.10; 46(10): 575-578
[86]	Gry J, Larsen JC: Metabolism of L(+)-and D(-)-tartaric acids in different animal species. <i>Archives of Toxicology</i> .1978; Supplement 1: 351-353
[87]	Lord RS, Burdette CK, Bralley JA: Significance of urinary tartaric acid. <i>Clinical Chemistry</i> 2005; 51(3): 672-673
[88]	JECFA (FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): WHO Food Additives Series 75 - Safety evaluation of certain food additives : Metatartaric acid, 2019.
[89]	Regueiro J, Vallverdú-Queralt A, Simal-Gándara J, Estruch R, Lamuela-Raventós RM: Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomised controlled trial. <i>British Journal of Nutrition</i> 111, 2014
[90]	Petrarulo M, Marangella M, Bianco O, Linari F: Ion-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples. <i>Clin Chem</i> , 1991; 37(1): 90-93
[91]	Underhill.P.F, Lenard.C.S,Gross.G.E, Jaleski.C.T: Studies on the metabolism of tartrates II The behavior of tartrate in the organism of the Rabbit, Dog, Rat and guinea pig, 1931
[92]	独立行政法人酒類総合研究所：L－酒石酸塩類体内動態検索結果（PubMed）， https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ [アクセス日: 2021.06.25]
[93]	独立行政法人酒類総合研究所：カルシウムイオン体内動態検索結果（Pubmed）， https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ [アクセス日: 2021.06.25]
[94]	ECHA(European Chemicals Agency)：Calcium tartrate-Acute Toxicity: oral, 2011. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/19371/7/3/2 [アクセス日: 2020.1.13]
[95]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 酒石酸カルシウム（PubMed）， https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/# [アクセス日: 2021.6.25]
[96]	ECHA(European Chemicals Agency)：Calcium tartrate-Skin sensitisation, https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/19371/7/5/2 [アクセス日: 2020.12.10]
[97]	OECD(Organisation for Economic Co-operation and Development)：OECD Guideline for the Testing of Chemicals 429 - Skin Sensitization, 2010
[98]	Tobacco Documents Library: SAFETY ASSESSMENT FOR TARTARIC ACID, CAS NUMBER 82-69-4, 1996. https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/ftcv0071 [アクセス日: 2021.6.28]
[99]	Andres I: Determination of the mutagenic potential of metatartaric acid with the bacterial reverse mutation test according to OECD 471 and EU B.13/14. Study No. 16011904G803, 2016
[100]	A. J. INGRAM, K. R. BUTTERWORTH, I. F. GAUNT and S. D. GANGOLLI: Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats, 1982

[101]	M. ISHIDATE, JR, T. SOFUNI, K. YOSHIKAWA, M. HAYASHI, T. NOHMI, M. SAWADA and A. MATSUOKA: PRIMARY MUTAGENICITY SCREENING OF FOOD ADDITIVES CURRENTLY USED IN JAPAN, 1984
[102]	Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. <i>Mutat Res</i> , 1991; 260(4):321-9
[103]	Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr: Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals, 1988
[104]	ECHA(European Chemicals Agency): Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: in vitro, 1984. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14183/7/7/2 [アクセス日: 2020.1.13]
[105]	ECHA(European Chemicals Agency): Dipotassium tartrate-Acute Toxicity: oral, 1975. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/3/2 [アクセス日: 2020.11.30]
[106]	ECHA(European Chemicals Agency): (+)-tartaric acid-Acute Toxicity: oral, 2010. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15126/7/3/2 [アクセス日: 2020.11.30]
[107]	JECFA(FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Twenty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1977, WHO Technical Report Series No. 617, 1977.4. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je03.htm [アクセス日: 2021.6.28]
[108]	ECHA(European Chemicals Agency): (+)-tartaric acid-Developmental toxicity / teratogenicity, 1973. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15126/7/9/3 [アクセス日: 2020.12.10]
[109]	ECHA(European Chemicals Agency): Potassium sodium tartrate-Developmental toxicity / teratogenicity, 1973. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14183/7/9/3 [アクセス日: 2021.07.01]
[110]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 酒石酸塩類 (Pubmed) , NCI, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/# [アクセス日: 2021.6.25]
[111]	食品安全委員会：添加物評価書、酢酸カルシウム及び酸化カルシウム, 2013. http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20110426022
[112]	独立行政法人酒類総合研究所：毒性知見検索結果 カルシウム塩類 (PubMed) , https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2021.6.25]
[113]	Kleinguetl C, Williams JC Jr, Ibrahim SA, Daudon M, Bird ET, El Tayeb MM: Calcium Tartrate Tetrahydrate, Case Report of a Novel Human Kidney Stone., <i>J Endourol Case Rep.</i> , 2017
[114]	Hary Gold, William Zahm: 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, 1943

[115]	ECHA(European Chemicals Agency): Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other, https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/25733/7/11/4 [アクセス日: 2020.1.13]
[116]	Robertson B, Lönnell L: Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case, Act. path. microb. Scand. 1968; 74: 305-310
[117]	独立行政法人酒類総合研究所：ヒト知見検索結果 酒石酸塩類 (PubMed) , https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/# [アクセス日: 2021.6.25]
[118]	厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015 年版）, 2014. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html [アクセス日: 2020.1.13]
[119]	独立行政法人酒類総合研究所：ヒト知見検索結果 カルシウム塩類 (PubMed) , 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/ [アクセス日: 2021.6.25]
[120]	食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について, 2014.3.31. https://www.fsc.go.jp/iinkai/heikintaijyu_260331.pdf [アクセス日: 2021.6.28]
[121]	厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告, 厚生労働省, 2021
[122]	国税庁：酒税・酒類行政資料集, 国税庁, 令和 3 年 3 月: 112,113
[123]	「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）, 2020
[124]	WESTERN AUSTRALIA：PURIFIED CALCIUM TARTRATE, TETRAHYDRATED. IOC. WESTERN AUSTRALIA., https://winequip.com.au/products/yeast-chemicals-tannis/stabilisation/calcium-tartrate/ [アクセス日: 2019.12.17]