



資料 3 - 3

府 食 第 6 2 2 号
令 和 2 年 9 月 1 5 日

厚生労働大臣

加藤 勝信 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年 10 月 9 日付け厚生労働省発生食 1009 第 3 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた DL-酒石酸カリウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、別添 2 のとおり、貴省に関する意見・情報が寄せられましたので添付します。

記

DL-酒石酸カリウムが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない

添加物評価書

DL-酒石酸カリウム

2020年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式及び構造式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	6
8. 起源又は発見の経緯.....	7
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	8
10. 我が国及び国際機関等における評価.....	9
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	11
II. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 体内動態.....	12
2. 毒性.....	21
III. 一日摂取量の推計等.....	30
1. 現在の摂取量.....	30
2. 使用基準策定後の摂取量.....	31
IV. 食品健康影響評価.....	35
<参照>.....	38

○審議の経緯

- 2019年10月9日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請(令和元年10月9日厚生労働省発生食1009第3号)、関係書類の接受
- 2019年10月15日 第761回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2020年2月27日 第174回添加物専門調査会
- 2020年3月18日 第175回添加物専門調査会
- 2020年5月25日 第176回添加物専門調査会
- 2020年6月22日 第177回添加物専門調査会
- 2020年8月4日 第786回食品安全委員会(報告)
- 2020年8月5日から2020年9月3日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年9月9日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年9月15日 第790回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

○食品安全委員会委員名簿

(2018年7月1日から)

- 佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

(2019年10月1日から)

- 梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
杉山 圭一
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
瀧本 秀美
多田 敦子
戸塚 ゆ加里

中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
横平 政直

<専門参考人>

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

要 約

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

評価に用いた試験成績は、DL-酒石酸、DL-酒石酸塩、酒石酸又は酒石酸塩を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

本委員会としては、添加物「DL-酒石酸カリウム」を経口投与された際に体内で生じると予測されるカリウムイオン及び酒石酸イオン(L体及びD体)について、検討を行った。

カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量(18歳以上の男女で2,600~3,000 mg/人/日以上)が定められていること並びに添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量(1.17 mg/人/日)が現在のカリウムの推定一日摂取量(2,362 mg)の0.050%と非常に少ないことを総合的に評価し、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

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

DL-酒石酸カリウムの体内動態については、ラットの腎臓において不溶性であるDL-酒石酸のカルシウム塩の蓄積が示唆されているが、動物間の種差が示唆されていること及び吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えられることから、評価に当たっては種差に留意すべきと考えた。

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

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

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、DL-酒石酸のNOAELを60 mg/kg 体重/日と判断した。

DL-酒石酸の摂取量推計等については、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積りとなる可能性はあるが、ぶどう酒中のカルシウム濃度を最大である 210 mg/L とし、これに対する推奨量に基づいた除去処理を想定し、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸は、46.7 mg/L と推計した。これに生産量統計調査に基づく摂取量を合わせて、DL-酒石酸摂取量は、0.0409 mg/kg 体重/日と推計した。

本委員会としては、添加物「DL-酒石酸カリウム」は、使用基準（案）の下、ぶどう酒中の過剰なカルシウムを DL-酒石酸カルシウムとして沈殿させ除去することを目的とし、添加した本品目の大半がろ過等で取り除かれることが論文で示されていることを踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来の DL-酒石酸の摂取量は少ないと考えた。加えて、添加物「DL-酒石酸カリウム」の摂取量に関しては、①DL-酒石酸、DL-酒石酸ナトリウム及び DL-酒石酸水素カリウムが指定添加物であって、食品添加物としての使用経験があるが、これまでに安全性に関して特段の問題が指摘されていないこと、②摂取量推計において、ぶどう酒中のカルシウム濃度が最大であると仮定していることから、前述の推定一日摂取量が過大な見積りとなっており、実際の摂取量はそれより少ないと考えられること、③ぶどう酒中で酒石酸の L 体から D 体が少量生成し、DL-酒石酸が本品目の添加前からぶどう酒中に存在し、従前より摂取されていることを考慮する必要があると考えた。

以上より、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来の DL-酒石酸の摂取量は少ないと考えられることから、本委員会としては、ばく露マージンを用いた評価を実施することとした。

添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用に係る DL-酒石酸の我が国における推定一日摂取量（0.0409 mg/kg 体重/日）を勘案すると、NOAEL である 60 mg/kg 体重/日（DL-酒石酸として）との間に十分なマージンが存在することから、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来する DL-酒石酸は安全性に懸念がないと判断した。

本委員会としては、上述のカリウムイオン及び酒石酸イオン（L 体及び D 体）に対する評価を踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1）

2. 主成分の名称

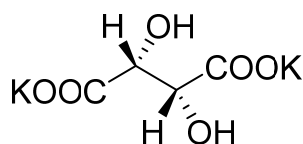
和名：DL-酒石酸カリウム

英名：Dipotassium DL-Tartrate

CAS 登録番号：なし（参照 1、2、3）

3. 分子式及び構造式

$C_4H_4O_6K_2$



及び鏡像異性体（参照 2、3、4）

L-酒石酸カリウム

4. 分子量

226.27（参照 2、3）

5. 性状等

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

なお、L体及びD体のような2種類の鏡像異性体が等量存在し、旋光性を示さない混合物をラセミ体という。すなわち、DL-酒石酸カリウムはラセミ体であり旋光性を示さない。

6. 製造方法

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

7. 安定性

指定等要請者は、「冷涼で換気の良い場所で直射日光を避け密封保管すれば安定

である」とし、水に易溶（100gの水（25℃）に103gが可溶¹⁾）としている。（参照2、4、6、7）

また、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩の水100gに対する溶解度は表1のとおりである。（参照5、8）

表1 DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩の水100gに対する溶解度

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

注) 化学大辞典（2006）の記載に基づき、水100gに対する溶解度に換算

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

8. 起源又は発見の経緯

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

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

¹⁾ 化学大辞典（2006）の記載に基づき、水100g当たりの溶解量に換算

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

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

シウムを除去できると説明している。(参照 2、4、10)

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国においては、DL-酒石酸カリウムは添加物として指定されていない。なお、DL-酒石酸カリウムに関連する物質として、DL-酒石酸、DL-酒石酸ナトリウム及び DL-酒石酸水素カリウムは添加物として指定されており、いずれも使用基準は設定されていない。(参照 2、11、12)

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

DL-酒石酸カリウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA⁴) のリストに記載されていない。(参照 1、2、13)

(参考)

L-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム及びL-酒石酸カリウムナトリウムは GSFA のリストに記載されている。これらの使用対象食品及びその使用上限について「リンゴ酒及びペリー」(食品分類 14.2.2) では、最大使用基準値として、2,000 mg/kg (酒石酸として)、「ワイン (ブドウ以外)」(食品分類 14.2.4) では、最大使用基準値として、4,000 mg/kg (酒石酸として) の使用等が認められている。ただし、「ブドウ酒」(食品分類 14.2.3) の記載はない。(参照 1、2、13)

② 米国における使用状況

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

(参考)

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は、GRAS 物質のリストに記載されている。(参照 14)

③ 欧州連合 (EU) における使用状況

ワイン⁵製造工程において、DL-酒石酸又は DL-酒石酸カリウムを過剰な

⁴ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁵ Council Regulation(EC) No 479/2008 の ANNEX IV CATEGORIES OF GRAPEVINE PRODUCTS によると、ワインは、粉碎されているか否かにかかわらず、新鮮なぶどう又はグレープマストを発酵させたものと定義されている。

カルシウムを沈殿させる目的で使用することが認められている⁶。なお、使用に当たっては、ワイン製造の専門家又は知識のある技術者の監督下で行うこと等が規定されている。(参照 2、15、16)

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、Australia New Zealand Food Standards Code において、酒石酸カリウム（旋光性は不明）は、「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）⁷については、適正製造規範（GMP）下での使用が認められている。（参照17）

10. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

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

添加物「DL-酒石酸カリウム」の構成イオンであるカリウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）において、以下のように評価をしている。（参照18）

「入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL を得られる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養素として摂取すべき目標量（18歳以上の男女で 2,700～3,000 mg/人/日）が定められていること及び添加物「硫酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。（引用終わり）」

また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」（2017）において、以下のように評価をしている。（参照19）

「硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価

⁶ EU では、ワイン類に使用可能な添加物は、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において、規定されるほか、Council Regulation(EC) No 606/2009 等においても、条件とともに規定されている。

⁷ Standard 1.1.2 Definitions used throughout the Code の 1.1.2—3 Definitions—particular foods において、ワインはぶどうを発酵させて得られたものであると定義されている。

書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（引用終わり）

（2）国際機関等における評価

① JECFA における評価

DL-酒石酸カリウムの安全性評価は確認できなかった。

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

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、1977年の第21回会合において、L-酒石酸水素ナトリウム及びDL-酒石酸水素ナトリウムを評価した結果、DL-酒石酸水素ナトリウムの十分な長期反復投与試験がないこと、DL-酒石酸水素ナトリウムの高用量投与では、L-酒石酸水素ナトリウムの投与で認められなかった腎臓への影響が認められたことから、DL-酒石酸水素ナトリウムのADIを設定できないとしている。（参照20、21）

JECFAは、1983年の第27回会合において、DL-酒石酸並びにそのアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩について評価を行い、DL-酒石酸のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩については食品添加物としての用途に関する情報が不明であったことから、さらなる情報を求めることされた。また、毒性に関するデータが準備されなかったことから、ADIを設定できないとされた。（参照22）

② 米国における評価

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

③ 欧州における評価

欧州食品科学委員会（SCF）は、1990年、第25回会合において、L-酒石酸及びDL-酒石酸並びにそれらのカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩について、それまでのJECFAの報告書等を基に評価を行った。その結果、L-酒石酸及びその塩については、JECFAの設定したグループADI 0～30 mg/kg 体重（L-酒石酸として）を是認した。他方、DL-酒石酸及びその塩については、その時点で確認されたデータはADIを設定するには不十分であると結論付けた。（参照2、23、24）

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、L-酒石酸並びにそのカリウム、ナトリウム、カリウ

ムナトリウム及びカルシウム塩の再評価結果を公表した。再評価の結果、ラットにL-酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果(Hunterら(1977))を引用し、NOAELは最高用量である3,100 mg/kg体重/日(L-酒石酸としておおよそ2,440 mg/kg体重/日)とした。また、酒石酸の体内動態において、ヒトの吸収率がラットに比べて小さいことを考慮すると、不確実係数として通常用いている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。(参照25)

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

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

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「DL-酒石酸カリウム」について、表2のとおり使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。(参照26)

表2 添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用基準案

添加物名	使用基準案
DL-酒石酸カリウム	DL-酒石酸カリウムは、果実酒(ぶどうを主原料として発酵させたものに限る)以外の食品に使用してはならない。

II. 安全性に係る知見の概要

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

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

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

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

また、カリウムイオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」（2017）では、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）の後、新たな知見は認められていないため、安全性に懸念のある知見はないとされている。さらに、その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照 18、19、28、29、30、31）

1. 体内動態

DL-酒石酸カリウムを被験物質とした体内動態試験成績は提出されず、酒石酸カリウムとしては、排泄（旋光性不明）に関するもののみであったが、上述のとおり、DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩を被験物質とした試験成績を用いて、総合的に検討を行うこととした。

（1）吸収

① 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 µCi 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が用いられた。

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、投与後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「未変化体」という。）として 12.0%、糞便中に 4.9%であった。

Chadwick ら（1978）は、D-キシロースと未変化体の尿中排泄の時間経過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%、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、摂取された酒石酸については、体内の組織又は腸内細菌で約 81%（それぞれ、約 4%又は約 77%）代謝されると計算している。（参照32）

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

ラット（系統・性別不明）3群に、20 µCi の DL-[1,4-¹⁴C]酒石酸ナトリウムを、3つの異なった投与経路（腹腔内投与、経口投与又は盲腸への直接投与）で摂取させ、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 L-酒石酸ナトリウム（18.8 mg/kg）を含有する水溶液が用いられた。

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、腹腔内投与時には、尿中に未変化体として 63.1%、呼気中に¹⁴C]二酸化炭素として 9.4%であった。経口投与時には、尿中に未変化体として 51.0%、呼気中に¹⁴C]二酸化炭素として 21.8%であった。盲腸への直接投与時には、尿中に 1.4%、呼気中に¹⁴C]二酸化炭素として 66.6%であった。

Chadwick ら（1978）は、これらの結果を受け、ラットにおいて、おそらく腸内細菌の働きにより、投与した酒石酸塩の一部は腸内で炭酸水素塩に代謝されたものと考察している。また、腸管からの吸収率は、約 81%と計算している。（参照 32）

（2）分布

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

SD系 CFY ラット（雄、各群 10 匹）に L-¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム又は DL-¹⁴C]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、各群 8 匹）に L-¹⁴C]酒石酸水素ナトリウム又は DL-¹⁴C]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 DL-¹⁴C]酒石酸水素ナトリウムに関する結果は以下のとおりである。

<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（皮質及び髄質）及び骨で放射活性が認められた。

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

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

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

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

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

<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、酸処理後の水溶性分画のみに放射活性を持つ物質が認められた。

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

(3) 代謝

① 参考資料 (ラット)

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

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

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

その結果、尿、糞便及び呼気への排泄率は、経口投与では投与 48 時間以内にそれぞれ 70.1、13.6 及び 15.6%であった。また同量を静脈内投与した結果ではそれぞれ 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（1977）は、ラットへの経口投与により相当量が吸収され、また、両投与方法ともに、組織中で一部が¹⁴C二酸化炭素に代謝されたと考察している。（参照34）

② 参考資料（ヒト腸内細菌）

以下の知見については、DL-酒石酸塩類ではなく、ヒト腸内細菌による代謝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（1）①）

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

その結果、L-酒石酸の半減期は約4時間であったとされている。（参照33）

（4）排泄

① 排泄（ヒト）（Charlesら（1957））

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

その結果、L-酒石酸、D-酒石酸及びDL-酒石酸の経口摂取及び筋肉内注射後の尿中排泄率は、表3のとおりであった。

表3 酒石酸投与後の尿中排泄率

		経口摂取				筋肉内注射			
DL-酒石酸 (経口摂取：4例)	投与量 (g)	2				/			
	尿量 (mL)	305	415	605	710				
	酒石酸としての排泄率 (%)	0.5	0.9	2.0	4.3				
L-酒石酸 (経口摂取：4例、筋肉内注射：4例)	投与量 (g) ^注	2				0.720	0.750	0.750	0.765
	尿量 (mL)	198	370	490	555	540	475	730	475
	酒石酸としての排泄率 (%)	0.4	6.0	7.4	12.2	11.7	6.35	16.5	12.4
D-酒石	投与量 (g) ^注	2				0.740		0.765	

酸 (経口摂取：1 例、筋肉 内注射： 2例)	尿量(mL)	485	860	1100
	酒石酸としての排泄率 (%)	ND	ND	1.86

ND：検出されず

注) 筋肉内注射においては、酒石酸に換算した量

Charles ら (1957) は、症例数は少ないものの、経口摂取時において、DL-酒石酸投与群はD-酒石酸投与群より多く尿中に酒石酸として排泄されるが、L-酒石酸投与群よりは少ないと指摘している。(参照35)

② 排泄 (ヒト) (Lord ら (2005) ; JECFA(2019) で引用)

酒石酸 (旋光性不明) を含有する食品を避けた食事をさせた被験者 (性別不明、23 名) において、24 時間尿を採取後、食事制限することなく 2.0 g/L の酒石酸を含有するぶどうジュース 280 mL (10 オンス)⁸を摂取させて 24 時間尿を採取し、それら尿中に含まれる酒石酸量を液体クロマトグラフィー質量分析法で測定する試験が実施されている。

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

Lord ら (2005) は、尿中酒石酸濃度には食事由来の酒石酸量が大きく影響を及ぼしており、腸内細菌や酵母により産出される量は微々たるものであると考察している。(参照36)

③ 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 4 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。

⁸ 当初、28mL (10 oz) とされていたが、The American Association for Clinical Chemistry では、Lord らにより、オンスから mL への換算に誤りがあったとして訂正されている。本評価書では訂正後の値を記載した。なお、JECFA(2019)では、酒石酸として 2g/L 含まれている、即ち、560mg が含有されていると記載しているが、原著では 590mg と記述されている。

表 4 クロスオーバー摂取の方法

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

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

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、200 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 群におけるワイン摂取の順序の違いは、結果に影響を及ぼさなかった。また、ワイン摂取量と尿中酒石酸量との間には強い相関性 (相関係数 $r_s=0.9220$) が認められた。(参照37)

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

地中海周辺地域における一般的な食習慣を有する健常成人 (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 5 のとおりとなった。

表 5 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 (1991) は、菜食主義者群において地中海周辺地域における一般的な食習慣を有する健常成人 (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 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。(参照38)

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

ラット (系統、雌雄不明、7 匹)、モルモット (雌雄不明、各群 2~5 匹)、ウサギ (系統、雌雄、匹数不明) 及びイヌ (雌雄、匹数不明) を 24 時間絶食後に、酒石酸をそれぞれ 400 mg/kg 体重、100~800 mg/kg 体重、26.5~265 mg/kg 体重及び 100~2,000 mg/kg 体重の用量で酒石酸カリウムナトリウム (ロッシェル塩⁹) (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 6 のとおりとなった。(参照39)

表 6 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		

⁹ 指定等要請者が引用している岩波 理化学事典 第5版によると、酒石酸ナトリウムカリウムの説明部分に、「四水和物が普通に得られ、ロッシェル塩 (Rochelle salt) という」との説明がある。

	1,500				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率を示す。

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

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

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

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

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

⑥ 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¹⁰（旋光性不明）47.9 g を含む混合餌又は基礎飼料を 21 日間摂食させる試験が実施されている。

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/24h であった。また、対照群と比較して、尿量が増加し、尿中のリン酸イオン及びクエン酸イオンの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の排泄量は有意に減少した。

なお、Sabboh ら（2007）は、尿中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。（参照40）

（5）体内動態のまとめ

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

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

Charles ら（1957）は、L-酒石酸、D-酒石酸又は DL-酒石酸を用いたヒトでの試験を実施し、DL-酒石酸投与群は、L-酒石酸投与群よりも、酒石酸と

¹⁰ 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。

しての尿中排泄が少ないことを指摘している。(参照 35)

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

2. 毒性

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

(1) 遺伝毒性

① DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩

DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩並びに酒石酸及び酒石酸塩を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は表7及び表8のとおりである。

表7 DL-酒石酸及びDL-酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA102)	DL-酒石酸	最高用量 10 mg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	藤田及び佐々木(1990)(参照41)
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	DL-酒石酸水素カリウム	最高用量 5,000 µg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	H22 厚生労働省委託試験(参照42)
染色体異常	染色体異常試験 (in vitro)	チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	DL-酒石酸	最高用量 1,400 µg/mL 24 及び 48 時間 連続処理	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	H23 厚生労働省委託試験(参照43)
		チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	DL-酒石酸水素カリウム	最高用量 2,000 µg/mL 24 及び 48 時間 連続処理	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	H22 厚生労働省委託試験(参照44)

表8 酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	染色体異常試験 (in vitro)	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	欧州化学物質庁 (ECHA) (1984) (参照45)

② 参考資料

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

表 9 酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績（参考資料）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参考文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸 (旋光性不明) 550℃で1 分間加熱	約 2.5 mg/plate	陰性(代謝活性化 系の有無にかかわ らず)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 46)
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100)	酒石酸アン モニウム (旋光性不明) 550℃で 1分間加熱	約 2.5 mg/plate	TA100: 陰性(代 謝活性化系の有 無にかかわらず) TA98: 陽性 ^{注)} (代謝活性化系 有の場合のみ)	Yoshida and Okamoto (1982) (参照 46)

注) Yoshida and Okamoto (1982) によると、酒石酸アンモニウムを含むいくつかのアンモニウム塩の熱分解産物を被験物質として一用量で実施された復帰突然変異試験において、酒石酸及び *S.typhimurium* TA100 株を用いた結果は陰性であったが、*S.typhimurium* TA98 株を用いた結果は、酒石酸アンモニウムを含むアンモニウム塩のほとんどが、約 2.5 mg/plate で陽性となったと報告されている。Yoshida and Okamoto (1982) はタンパク質、アミノ酸及び糖の熱分解物並びにアンモニウム塩との反応生成物を評価する目的で、550℃の熱を加えた上で試験が実施されていること、酒石酸ではなくアンモニウムの熱分解産物が被験物質であったと考えられること、同じ試験条件において被験物質を酒石酸とした場合には陰性だったこと及び他の報告（非加熱条件下での同じ復帰突然変異試験 (*in vitro*) や、*in vivo* の試験を含む。）において酒石酸・酒石酸塩で陰性であったことも踏まえると、本報告の結果は、酒石酸そのものの遺伝毒性を示唆したものではないと考えられるとしている。

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

(2) 急性毒性

① 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 10 のとおりである。

表 10 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD₅₀ 値

動物種（系統、性別）	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
ラット（系統不明、雄）	酒石酸（旋光性不明）	> 5,000	ECHA(1975) (参照47)
ラット（SD、雌）	酒石酸（旋光性不明）	> 2,000	ECHA(2010) (参照48)

ラット (SD、雌)	酒石酸カルシウム (旋光性不明)	> 2,000	ECHA (2011) (参照49)
------------	---------------------	---------	--------------------

② 参考資料

以下の知見では、LD₅₀ 値以外の知見となることから、参考資料としている。

表 11 酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における試験結果

動物種 (系統、性別)	被験物質	致死量等	参考文献
マウス (系統不明、雌雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	19 mM/kg (LD ₁₀) ^{注1)}	Locke ら (1942) ; JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照50)
ウサギ (ニュージールランドホワイト種、雄)	酒石酸ナトリウム (旋光性不明)	23 mM/kg (48 時間以内に 7 匹のうち 43%が死に至る量) ^{注2)}	Locke ら (1942) ; JECFA(1974,1977 及び 2019) で引用 (参照 50)
イヌ (性別不明)	L-酒石酸、DL-酒石酸 ^{注3)}	5,000 mg/kg 体重 (致死量)	Sourkes and Koppanyi (1950) ; JECFA (1974,1977 及び 2019) で引用 (参照51)

注1) 原著では、LD₁₀のみが記載されており、LD₅₀は記載されていない。JECFA (1974,1977 及び 2019) では、LD₁₀について、4,360 mg/kg bw と記載されている (参照 21、52、53)。なお、原著では酒石酸ナトリウムの分子量 230、投与量 19 mM/kg と記載されており、これらを掛け合わせると、4,370 mg/kg となる。

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

注3) 原著では、*d*- 及び *dl*-酒石酸と記載されている。

(3) 反復投与毒性

13 週間反復投与試験 (ラット) (Inoue ら (2015))

Fisher344 ラット (雌雄、各群 10 匹) に、DL-酒石酸水素カリウムを表 12 のとおり投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。(基礎飼料: CRF-1)

表 12 投与群の設定

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

注) それぞれ 0.125%の値から比例換算で算出

各投与群で認められた毒性所見は表 13 のとおりである。

表 13 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2.0% 投与群	<ul style="list-style-type: none"> 腎相対重量の増加 最終体重の減少 腎皮質又は髓質の一部又は複数箇所 に不規則な管腔を示す遠位尿細管 が存在 腎皮質又は髓質の一部に不規則な 形状物を貪食する異物巨細胞の出 現 腎皮質の一部に不規則な形状の貪 食物を有する異物巨細胞の出現と その周囲の炎症及び尿細管の再生 変化 	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対及び相対重量の増加
0.5% 以上の 投与群	<ul style="list-style-type: none"> 尿中の白血球値及び蛋白濃度の増 加傾向 尿中の酒石酸濃度の用量依存的な 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 尿中の白血球値及び蛋白濃度の増 加傾向

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

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

本委員会としては、DL-酒石酸水素カリウム0.5%投与群において、尿中の白血球値及び蛋白濃度の増加傾向が認められたこと並びに病理組織学的所見を踏まえ、腎臓への有害影響が生じていたと考えられたことから、本試験におけるDL-酒石酸水素カリウムのNOAELを0.125%投与群における雄で60 mg/kg 体重/日、雌で65 mg/kg 体重/日¹¹(DL-酒石酸として)と判断した。

(4) 発がん性

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

¹¹ 第9版食品添加物公定書(厚生労働省 消費者庁)を参照し、DL-酒石酸水素カリウムの分子量(188.18)と酒石酸の分子量(150.09)から算出した。

参考資料

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

2年間反復投与・発がん性併用試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA（1977¹²、1978¹²、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 14 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 14 投与群の設定（Hunter ら（1977）より）

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

注）混餌量から換算した対象被験物質の摂取量

その結果、各投与群において腫瘍が発生した程度は、CFY ラットで腫瘍が自然発生する程度と同等であった。（参照55）

JECFA（1977 及び 1978）は、Hunter ら（1977）の報告と同様の記載内容となるハンチントンリサーチセンター（HRC）の報告書（未公開資料）を引用し、発がん性の根拠を認めなかったとしている。（参照 20）

（5）生殖発生毒性

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

参考資料

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

① 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

¹² 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。

試験)と同様の試験法により実施された研究データ(1973、著者・タイトル不明)について、以下のとおり引用している。(参照56)

妊娠 CD-1 マウス(各群 20~23 匹)に、L-酒石酸を表 15 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 15 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並びに胎児の内臓所見及び骨格所見の発生頻度について対照群と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して母体毒性及び胎児毒性/催奇形性を有しないと報告している。マウスの胎児に対する発生毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体重/日と報告している。(参照 56)

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(参照 21)。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。また、NOAELは判断していない(参照 52)。

② 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(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。なお、本試験の位置づけは、GLP適合試験ではないものの、米国FDAによ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 16 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 16 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及び胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較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。以上のことから、L-酒石酸は、ラットに対して発生毒性を有しないと結論付けている。(参照57)

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(参照 21)。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。また、NOAEL は判断していない(参照 52)。

(6) ヒトにおける知見

① 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 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。(参照58)

② 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、喉及び胃の激しい熱感、嘔吐、下痢並びに腎臓の様々な障害であった。また、1 名では腎臓において急性炎症が認められ、2 名とも死亡が確認された。(参照59)

③ 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 時間までに下痢及び両側の腰椎痛が発症したが、放置したため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ものの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。(参照60)

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。(参照 21、52)

④ 参考資料

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

コホート研究 (レビュー) (ECHA)

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

酒石酸製造工場において、酒石酸 (旋光性不明) に職業上ばく露している勤務者 (酒石酸ばく露群、性別不明) 44 名¹³及びばく露していない勤務者 (対照群、性別不明) 30 名を対象にして、各種症状について調べるコホート研究が実施されている。

その結果、表 17 に示す症状が認められている。

表 17 酒石酸製造工場における勤務者で認められた症状

試験群	鼻咽頭	皮膚	眼	消化管	歯
酒石酸ばく露群	20 名 44.5%	34 名 77.3%	23 名 52.3%	21 名 47.7%	27 名 61.4%

¹³ ECHA によると 74 名だが、Moscato ら(1983) の報告では 44 名と記載されている。

対照群	2名	6名	8名	13名	11名
	6.7%	20.0%	26.7%	43.3%	36.7%

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

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

Moscato (1983) は、皮膚での刺激による異常の大部分が手で発症しており、粉状酒石酸に接触したことに起因しているとし、歯、胃及び気管支においては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかったと報告している。（参照61）

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

入手したヒトに係る知見からは、酒石酸 30 g 以上の一回摂取で死亡例が認められ、10 g 程度の一回摂取で吐き気、嘔吐、痙攣が認められた。しかし、これらの事例では DL-酒石酸カリウムが添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量であるため、本委員会としては、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。

(7) 毒性のまとめ

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

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

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

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。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

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

1. 現在の摂取量

(1) DL-酒石酸

① 生産量統計調査に基づく摂取量

食品の安全確保推進研究事業（平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金事業）「食品添加物の安全性確保のための研究」における「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」（第 11 回最終報告）（2017 年 3 月）によれば、指定添加物である DL-酒石酸、DL-酒石酸水素カリウム及び DL-酒石酸ナトリウムの食品向け出荷量は、それぞれ DL-酒石酸が 403 kg、DL-酒石酸水素カリウムが 0 kg、DL-酒石酸ナトリウムが 0 kg であり、出荷量のある DL-酒石酸の使用査定量は 400 kg と報告されている。この報告書において、廃棄等で経口的に摂取されない食品添加物の量を 20%と見積り、使用査定量の 80%を実際に摂取される量とみなして年間摂取量とし、2013 年度の総人口 12,700 万人から、1 人当たりの推定一日摂取量は 0.00692 mg/人/日と推定されている。（参照62）

② マーケットバスケット調査に基づく摂取量

伊藤（2007）によるマーケットバスケット調査において、加工食品及び生鮮食品に由来する酒石酸（食品添加物由来と天然由来の総量）の 1 人当たりの一日摂取量は、それぞれ加工食品に由来する酒石酸が 35.2 mg/人/日、生鮮食品に由来する酒石酸が 29.9 mg/人/日であり、合計 65.1 mg/人/日と報告されている。（参照63）

指定等要請者は、ぶどう酒の主要な有機酸である酒石酸には光学異性体が存在し、天然には、L体の状態で存在するがワインの貯蔵熟成中にわずかにD体に変化し、ラセミ体の結晶（DL-酒石酸カルシウム）が生成すると説明している。（参照 2）また、指定等要請者の引用する岩波理化学辞典（1971）によると、酒石酸塩について、天然に存在するのはL体のみとされている。（参照 8）

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

(2) カリウム

指定等要請者は、厚生労働省の「平成 29 年国民健康・栄養調査」を引用し、カリウムの摂取量として、20 歳以上の男性で 2,382 mg/人/日、20 歳以上の女性で 2,256 mg/人/日、20 歳以上の男女で 2,315 mg/人/日、国民全体では 2,250 mg/人/日と説明している。(参照 2、64) また、「平成 30 年国民健康・栄養調査」によれば、20 歳以上の男女で 2,362 mg/人/日である。(参照 65)

2. 使用基準策定後の摂取量

(1) 対象食品の摂取量

添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用は、表 2 の使用基準により、「果実酒(ぶどうを主原料として発酵させたものに限る)」に限られることから、添加物「DL-酒石酸カリウム」の対象食品の摂取量は、ぶどう酒の摂取量に基づき検討を行った。

「国税庁平成 30 年度分酒類販売(消費)数量等の状況表(都道府県別)」によれば、2018 年度果実酒及び甘味果実酒¹⁴の販売(消費)数量は、それぞれ 352,046 kL/年及び 9,955 kL/年であり、合計は 362,001 kL/年であるとされる。(参照 66)

指定等要請者は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるものの、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な見積りにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売(消費)数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。(参照 2)

指定等要請者の推計を踏まえると、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量(362,001 kL/年)を成人人口(104,013 千人)で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たりに換算すると、成人 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。(参照 66)

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、平成 30 年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者(週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者)の割合(19.8%)を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量は、48.2 mL/人/日と推計した。(参照 64)

このため、本委員会としては、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、飲酒習慣のある者から算出した 48.2 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量とする。

¹⁴ 第 761 回食品安全委員会資料(厚生労働省提出資料)によれば、使用基準(案)の果実酒には、酒税法における甘味果実酒が含まれるとしている。

(2) 製造用剤としての摂取量

① DL-酒石酸

指定等要請者は、Martini (1968) を引用し、1 mol/L のカルシウムイオンと 1 mol/L の DL-酒石酸カリウムが反応して、1 mol/L の DL-酒石酸カルシウム及び 2 mol/L のカリウムイオンが生成し、DL-酒石酸カルシウムは沈降すると説明している。(参照 2、67)

また、Ribéreau-Gayon ら (1982) を引用し、pH3.4~3.6 のワインにおいて、含有されるカルシウム 100 mg を 100%除去するために必要となる DL-酒石酸の理論添加量が 375 mg であり、カルシウム除去を最も効果的に行うために、カルシウム含有量の 3/4 程度のカルシウム量除去を目標とした処理が推奨されていると説明している。(参照 2、68)

指定等要請者は、DL-酒石酸カリウムがぶどう酒中で 2 価の陰イオンである酒石酸イオン (L 体及び D 体) とカリウムイオンに解離することを踏まえ、DL-酒石酸を添加した場合のカルシウムの除去効果から、DL-酒石酸カリウムを添加した場合のカルシウムの除去効果を推定しており、カルシウム 152 mg/L を含有するぶどう酒 1 L に DL-酒石酸を添加したときのカルシウム除去量の結果を表 18¹⁵⁾にまとめている。カルシウム除去効果は、添加量が少なくぶどう酒中カルシウムを部分的に除去する場合であるほど効果的であることや、これより少ないと沈殿が遅くなり、多いと沈殿しない状態の DL-酒石酸が残存する可能性があることに触れ、ぶどう酒中カルシウム含有量の 3/4 程度を目標とした処理が推奨できると説明している。

表 18 DL-酒石酸によるカルシウムの除去量

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

注) DL-酒石酸の添加量 570 mg を基準とした添加割合[%]

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

¹⁵⁾ 指定等要請者が作成した表から一部改変

これらを踏まえ、指定等要請者は、ぶどう酒中のカルシウム濃度が最大 210 mg/L であると報告されていることから、このカルシウムを上述の推奨量に基づき、除去する場合の DL-酒石酸の添加量は、590.6 mg/L であり、このうちぶどう酒に残存する DL-酒石酸量は、7.9%に相当する 46.7 mg/L となると説明している。(参照 2、69)

また、指定等要請者は、ワイン中のカルシウム濃度として、赤ワインでは 60 mg/L、白ワインでは 80 mg/L を超えると瓶詰ワインに酒石酸カルシウムの生成による酒石の沈殿が発生することが多いと説明し、日本のワインの場合、過剰カルシウムの除去前のカルシウム含量は、ベリーA 種ワインで 90 mg/L 程度であることから、その 3/4 量に相当する 68 mg/L のカルシウムを除去すべく、DL-酒石酸を 253 mg/L となるよう添加し、カルシウムを除去することで、ワイン中に残存するカルシウムは 30 mg/L 程度と、沈殿の問題が発生しない範囲（赤ワイン：60 mg/L 以下）になると説明している。(参照 2、68、70)

本委員会としては、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積りとなる可能性はあるが、ぶどう酒中のカルシウム濃度を最大である 210 mg/L とし、これに対する推奨量に基づいた除去処理を想定し、表 18 に基づきぶどう酒に残存する DL-酒石酸量が 7.9%である場合を仮定し推計した。その結果、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸は、46.7 mg/L¹⁶と推計した。

以上のことから、2. (1) で算出した 1 人当たりのぶどう酒推定一日摂取量 (48.2 mL/人/日) を踏まえ、ぶどう酒からの DL-酒石酸の推定一日摂取量は、0.0408 mg/kg 体重/日と推計した。

また、1. (1) ①生産量統計調査に基づく DL-酒石酸摂取量を合計すると、使用基準策定後の DL-酒石酸摂取量は、0.0409 mg/kg 体重/日¹⁷と推計した。

② カリウム

2. (2) ①に基づき、ぶどう酒に残存する DL-酒石酸量を 46.7 mg/L とした場合、分子量等で換算すると、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来のカリウムの推定一日摂取量は 0.0212 mg/kg 体重/日¹⁸(1.17 mg/人/日)と推計される。これは、1. (2) の 20 歳以上の男女のカリウム摂取量 (2,362 mg/人/日) に比べて、0.050%であった。

なお、「日本人の食事摂取基準(2020年版)」によれば、世界保健機関(WHO)のガイドラインにおける血圧、心血管疾患等の生活習慣病の予防のための推奨

¹⁶ 210 mg (1 L のぶどう酒中のカルシウム最大量) × 3/4 × 375 mg/100 mg × 0.079 = 46.66 mg

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

カリウム摂取量 (3,510 mg/日) と現在の日本人の成人 (18 歳以上) におけるカリウム摂取量の中央値 (2,168 mg/日) の中間値 (2,839 mg/日) を根拠に、18 歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量は 2,600~3,000 mg /日以上と算定されている。また、カリウムは多くの食品に含まれているが、腎機能が正常であり、特にカリウムのサプリメントなどを使用しない限りは、過剰摂取になるリスクは低いと考えられ、耐容上限量は設定しないとされている。(参照71)

IV. 食品健康影響評価

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

カリウムイオンについては、過去に評価が行われており、その後新たな知見が認められていないことから、体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18歳以上の男女で2,600～3,000 mg/人/日以上）が定められていること及び添加物「DL-酒石酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（1.17 mg/人/日）が現在のカリウムの推定一日摂取量（2,362 mg）の0.050%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

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

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

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

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

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、DL-酒石酸のNOAELは60 mg/kg 体重/日と判断した。

摂取量推計等については、指定等要請者の説明を踏まえ、過大な見積りとなる可能性はあるが、ぶどう酒中のカルシウム濃度を最大である210 mg/Lとし、これに対する推奨量に基づいた除去処理を想定し、表18に基づきぶどう酒に残存するDL-酒石酸量が7.9%である場合を仮定し、ぶどう酒に残存するDL-酒石酸は、46.7 mg/Lと推計した。これに生産量統計調査に基づくDL-酒石酸摂取量を合わせて、使用基準策定後のDL-酒石酸摂取量は、0.0409 mg/kg 体重/日と推計した。

本委員会としては、添加物「DL-酒石酸カリウム」は、使用基準（案）の下、ぶどう酒中の過剰なカルシウムを DL-酒石酸カルシウムとして沈殿させ除去することを目的とし、添加した本品目の大半がろ過等で取り除かれることが論文で示されていることを踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来の DL-酒石酸の摂取量は少ないと考えた。加えて、添加物「DL-酒石酸カリウム」の摂取量に関しては、①DL-酒石酸、DL-酒石酸ナトリウム及び DL-酒石酸水素カリウムが指定添加物であって、食品添加物としての使用経験があるが、これまでに安全性に関して特段の問題が指摘されていないこと、②摂取量推計において、ぶどう酒中のカルシウム濃度が最大であると仮定していることから、前述の推定一日摂取量が過大な見積りとなっており、実際の摂取量はそれより少ないと考えられること、③ぶどう酒中で酒石酸の L 体から D 体が少量生成し、DL-酒石酸が本品目の添加前からぶどう酒中に存在し、従前より摂取されていることを考慮する必要があると考えた。

以上より、添加物「DL-酒石酸カリウム」由来の DL-酒石酸の摂取量は少ないと考えられることから、本委員会としては、ばく露マージンを用いた評価を実施することとした。

添加物「DL-酒石酸カリウム」の使用に係る DL-酒石酸の我が国における推定一日摂取量（0.0409 mg/kg 体重/日）を勘案すると、NOAEL である 60 mg/kg 体重/日（DL-酒石酸として）との間に十分なマージンが存在することから、添加物として適切に使用される場合、添加物「DL-酒石酸カリウム」に由来する DL-酒石酸は安全性に懸念がないと判断した。

本委員会としては、上述のカリウムイオン及び酒石酸イオン（L 体及び D 体）に対する評価を踏まえ、添加物「DL-酒石酸カリウム」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
ECHA	The European Chemicals Agency：欧州化学物質庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAF パネル	The EFSA Panel on Food Additives and Flavourings：EFSA の食品添加物及び香料に関する科学パネル
FDRL	Food and Drug Research Labs, Inc.
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
HRC	Huntingdon Research Centre：ハンチントンリサーチセンター
ICaSF	Idiopathic calcium stone formers：特発性カルシウム結石症
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<参照>

- 1 厚生労働省：「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について、第761回食品安全委員会（2019年10月15日）
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウムの食品添加物新規指定のための概要書，2020年2月20日
- 3 厚生労働省：第9版食品添加物公定書，2018，790-801,1075
- 4 Derewenda ZS: On wine, chirality and crystallography. *Acta Cryst*, 2008; A64: 246-58
- 5 化学大辞典編集委員会：化学大辞典，2006
- 6 OIV: *International Oenological Codex Potassium D, L-tartrate*, 2000
- 7 Sigma-Aldrich: 安全データシート 25510, 2019
- 8 岩波書店：岩波理化学辞典 第3版，1971
- 9 Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, Nury FS: *Wine Analysis and Production*, 1995
- 10 朝倉書店：有機化学用語事典，2011
- 11 厚生労働省：食品衛生法施行規則，1948
- 12 公益財団法人日本食品化学研究振興財団：各添加物の使用基準及び保存基準，2017年改正
- 13 Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995 Adopted in 1995. Revision 1997~2018
- 14 FDA: Code of Federal Regulations Title 21 Part 184, 2018
- 15 EU: Commission regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. *Official Journal of the European Union*, 2011: 295, 1-177
- 16 EU: Commission regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. *Official Journal of the European Union*, 2009: 193, 1-59
- 17 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1 Food Additives
- 18 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸カリウム，2013年1月
- 19 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム，2017年12月
- 20 WHO: Technical report series 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1978
- 21 WHO: Food additive series 12, Summary of toxicological data of certain food additives, 1977
- 22 WHO: Technical report series 696, Evaluation of certain food additives, Twenty-seventh report of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1983
- 23 EFSA: Scientific opinion on the safety of the complexation product of sodium tartrate and iron(III) chloride as a food additive. *EFSA Journal*, 2015; 13(1): 3980
- 24 EC: Reports of the scientific committee for food (Twenty-fifth series), 1990
- 25 EFSA: Scientific opinion on the re-evaluation of L(+)-tartaric acid (E 334), sodium tartrates (E 335), potassium tartrates (E 336), potassium sodium tartrate

-
- (E 337) and calcium tartrate (E 354) as food additives. *EFSA Journal*, 2020; 18(3): 6030
- 26 厚生労働省：「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の使用基準（案）の修正について，2019年12月9日
- 27 Whiting SJ, Gorecki DK and Jones D: In vitro and in vivo assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet. *Biopharm Drug Dispos*, 1991; vol.12: 207-13
- 28 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム体内動態 (Pubmed) 2019
- 29 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム体内動態 (Toxnet) 2019
- 30 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム毒性試験 (Pubmed) 2019
- 31 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム毒性試験 (Toxnet) 2019
- 32 Chadwick VS, et al.: The metabolism of tartrate in man and the rat. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 1978; 54: 273-81
- 33 Down WH, Sacharin RM, Chasseaud LF, Kirkpatrick D, Franklin ER.: Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: comparison of L(+) and DL-Forms. *Toxicology*, 1977; 8: 333-46
- 34 Chasseaud LF, Down WH, Kirkpatrick D: Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. *Experientia*, 1977; 33: 998-99.
- 35 Charles W. Bauer and Robert Whiton Pearson: A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid. *JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION*, 1957; 46(10):575-78
- 36 R.S. Lord, C.K. Burdette, and J.A. Bralley: Significance of Urinary Tartaric Acid. *Clinical Chemistry*, 2005; 51(3): 672-73
- 37 Jorge Regueiro, et al.: Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 2014; 111: 1680-85
- 38 Michele Petrarulo, Martino Marangella, Omaha Blanco, and Franco Linari: Ion-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples. *Clin Chem*, 1991; 37(1): 90-3
- 39 Underhill.P.F, Lenard.C.S, Gross.G.E and Jaleski.C.T: Studies on the metabolism of tartrates The behavior of tartrate in the organism of the rabbit, dog, rat and guinea pig. *Pharmacology*, 1931; 359-80
- 40 Sabboh H, Coxam V, Horcajada MN, Rémésy C, Demigné C: Effects of plant food potassium salts (citrate, galacturonate or tartrate) on acid-base status and digestive fermentations in rats. *British Journal of Nutrition*, 2007; 98(1): 72-7
- 41 藤田博及び佐々木美枝子：Salmonella typhimurium TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験(第5報). 東京衛研年報, 1990: Ann.Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H. ; 41:315-322
- 42 株式会社SRD生物センター：平成22年度厚生労働省委託研究「指定添加物の安全性に関する試験」DL-酒石酸水素カリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験, 2011
- 43 株式会社ボゾリサーチセンター：平成23年度厚生労働省委託研究「指定添加物等の安全性に関する試験」DL-酒石酸のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験, 2012
- 44 株式会社ボゾリサーチセンター：平成22年度厚生労働省委託研究「指定添加物の安全性に関する試験」DL-酒石酸水素カリウムのほ乳類培養細胞を用いる染色体

異常試験, 2011

- 45 ECHA: Potassium sodium tartrate-Genetic toxicity: *in vitro*
- 46 Yoshida D and Okamoto H: Mutagenicity of the Pyrolysis Products of Ammonium Salts. *Agric Biol Chem*, 1982; 46(4): 1067-8
- 47 ECHA: Dipotassium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- 48 ECHA: (+)-tartaric acid, Acute Toxicity: oral.
- 49 ECHA: Calcium tartrate, Acute Toxicity: oral.
- 50 Locke A, Locke RB, Schlesinger H, and Carr H: The Comparative Toxicity and Cathartic Efficiency of Disodium Tartrate and Fumarate, and Magnesium Fumarate, for the Mouse and Rabbit. *J Am Pharm Assoc*, 1942; 31(1): 12-4.
- 51 Sourkes TL and Koppanyi T: Correlation between the acute toxicity and the rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. *J Am Pharm Assoc*, 1950; 39(5): 275-6
- 52 WHO: Food additive series 5, Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, 1974
- 53 WHO: Food additive series 75, Safety evaluation of certain food additives, 2019
- 54 Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Yoshida M, Ogawa K: Obstructive nephropathy induced with DL-potassium hydrogen tartrate in F344 rats. *J Toxicol Pathol*, 2015; 28: 89-97
- 55 Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE, and Prentice DE: Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. *Toxicology*, 1977; 8(2): 263-74
- 56 ECHA: (+)-tartaric acid, Developmental toxicity / teratogenicity.
- 57 ECHA: Potassium sodium tartrate, Developmental toxicity / teratogenicity.
- 58 Gold H and Zahm W: A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate. *J Am Pharm Assoc*, 1943; 32: 173-8
- 59 ECHA: Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.
- 60 Robertson B and Lönnell L: Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1968; 74: 305-10
- 61 ECHA: Dipotassium tartrate, Health surveillance data.
- 62 佐藤恭子: 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その1 指定添加物品目 (第11回最終報告), 2017
- 63 伊藤誉志男: 日本人の食品添加物の一日摂取量調査研究マーケットバスケット方式 (25年間のまとめ). *FFI JOURNAL*, 2007; Vol. 212, No.10
- 64 厚生労働省編: 栄養等摂取状況調査の結果, 平成 29 年国民健康・栄養調査報告, 2018 年 12 月; 58-63
- 65 厚生労働省: 平成 30 年国民健康・栄養調査報告, 2020
- 66 国税庁: 国税庁平成 30 年度分酒類販売 (消費) 数量等の状況表, 2020
- 67 Matini M.: Interpretazione del fenomeno di precipitazione del tartrate di calcio nei vini. *Rivista di viticoltura ed enologia*, Italia, 1968; 2: 77-89
- 68 Ribéreau-Gayon J, Peynaud E, Sudraud P, Ribéreau-Gayon P: *Traité d'oenologie. Science et Technique du Vin.*, 1982; 366-70
- 69 Amerine MA, Berg HW, Kunkee RE, Ough CS, Singleton VL, Webb AD.: *The*

technology of wine making (Fourth edition), 1979; 111-13

⁷⁰ 日本醸造協会：新版・醸造成分一覧表，1977

⁷¹ 厚生労働省：カリウム (K)，「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会報告書，2019; 273-77

DL-酒石酸カリウムに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年8月5日～令和2年9月3日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
1	<ul style="list-style-type: none"> ・DL-酒石酸カリウムは、果実酒（ぶどうを主原料として発酵させたものに限る）以外の食品に使用してはならないということだが、それに違反したかどうか、どのようにチェックするのでしょうか？ ・また、果実酒以外での使用を禁じているのは、添加物のリスクが高いからなのか、それとも何か理由があるのでしょうか？ 	<p>食品安全委員会では、リスク管理機関である厚生労働省から評価要請された使用基準案に基づいて、食品健康影響評価を行いました。</p> <p>使用制限の順守状況の確認や用途の制限等の使用基準に係るご質問については、リスク管理機関である厚生労働省にお問い合わせください。</p>

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。