

①ステアリン酸類

(ステアリン酸マグネシウム)

Wistar ラット (各群雌雄各 20 匹) に、ステアリン酸マグネシウム (0、5.0、10、20% ; 0、2.5、5.0、10 g/kg 体重/日²⁾) を 90 日間混餌投与した試験では、20%投与群の雄の体重が 8 週間で顕著に減少し、行動は緩慢となり、1 匹に尿失禁がみられた。20%投与群の雄 4 匹は 2 ヶ月以内に死亡し、全例とも尿路結石が死因と考えられた。臓器重量については、全投与群の雌で腎比重量が減少し、10 及び 20%投与群の雄で肝比重量が減少した。病理組織学的に、対照群の雌では全例に尿路の石灰沈着を認め、うち 13 匹で重度であったのに対し、20%投与群の雌では尿路の石灰沈着が軽度あるいは中等度であった。この尿路石灰沈着の軽減は、飼料中のマグネシウム含量増加に起因し、腎比重量の減少に寄与したものと考察されている。著者らは、肝比重量の減少を毒性と考え、ステアリン酸マグネシウムの NOAEL を 5.0%投与群の 2,500 mg/kg 体重/日と判断している⁴⁾。(参照 20、21、22)

②乳酸類

(環状ラクチド)

ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に環状ラクチド (0、10、100、400、1,000、2,500 mg/kg 体重/日、D-乳酸含量 : 約 5%) を 2 週間経口投与した試験では、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐、雌で下痢、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐、100 mg/kg 体重投与群の雄 1 例で下痢が認められた。体重については、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄、1,000 mg/kg 体重投与群の雄で、投与初日と比較して平均体重が減少していた。臓器重量については、1,000 mg/kg 体重以上の投与群で胸腺と、脾の比重量が減少していた。剖検では、400 及び 2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で、炎症による重度の消化管障害 (食道・胃・小腸の暗色化と胃潰瘍)、胸腺・脾の萎縮、膵臓の暗色化が認められた。病理組織学的には、2,500 mg/kg 体重投与群において、雌雄の胃潰瘍・胃粘膜出血・小腸うっ血・尿細管変性・胸腺及び脾萎縮、雄の胃びらん、雌の食道びらん・肝細胞グリコーゲン枯渇・膵腺房細胞チモーゲン顆粒枯渇が認められた。さらに、1,000 mg/kg 体重投与群の雄では胸腺・脾萎縮が、雌では食道潰瘍が、400 mg/kg 体重投与群の雌雄では胃粘膜からの出血が、雄では小腸うっ血が、それぞれ認められた。

(参照 23)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に環状ラクチド (0、4、20、100 mg/kg 体重/日、D-乳酸含量 : 約 5%) を 13 週間経口投与した試験では、剖検において 100

⁴⁾ ステアリン酸マグネシウムの食品添加物としての評価時に使用された試験成績であるが、後述「4.わが国における評価」に記載のとおり、ADI の設定根拠とはされなかった。

mg/kg体重投与群の雌雄の胃に出血・炎症・潰瘍に由来すると想定される巣状病変が認められ、病理組織学的に、100 mg/kg体重投与群で胃潰瘍が認められた。(参照23、24)

本試験結果に基づく NOAEL について、1996 年の報告では 100 mg/kg 体重投与群の雌雄各 1 匹にみられた胃潰瘍を毒性所見とみなして 20 mg/kg 体重/日と判断したが(参照 24)、1999 年に Food and Chemical Toxicology に掲載された際にはそれを毒性所見とみなさずに 100 mg/kg 体重投与群に変更した⁵(参照 23)。この変更の理由に関して、著者らは、100 mg/kg 体重投与群で唯一明らかに認められた所見である胃粘膜の炎症が、雌雄ともに局所的変化で、雌雄各 1 匹と少ないことから、環状ラクチドそのものによる特異的な毒性というより、酸性物質の経口投与時にみられる非特異的な変化であると考察している。(参照 23)

(3) 発がん性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての発がん性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

(乳酸カルシウム)

6 週齢の F344 ラット(各群雌雄各 50 匹)に乳酸カルシウム (0、2.5、5.0% ; 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日²) を 2 年間飲水投与し、その後 2 ヶ月間蒸留水を投与する試験では、2.5%以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が、5.0%投与群の雌で軽度な生存率の低下が認められたほか、5%投与群の雌において腎臓重量が軽度増加すると共に、病理組織学的に腎臓乳頭部カルシウム沈着の軽度増加を認めたが、特段の毒性、発がん性を有しないと考察された。(参照 25)

(4) 生殖発生毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての生殖発生毒性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

(乳酸)

CD-1 マウス (妊娠期 6~15 日、12 匹) を用いて乳酸 (570 mg/kg 体重/日) を 10 日間強制経口投与した結果、母動物の摂餌量減少及び肝比重量低下がみられ、胎児で頭頂骨骨化遅延の増加が認められた。(参照 26)

⁵ ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の規格基準設定における環状ラクチドの ADI の設定根拠とされた試験成績である。

(5) 遺伝毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての遺伝毒性の試験成績を確認することはできなかった。ステアロイル乳酸カルシウムについて、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸カルシウム)

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 300 µg/plate (参照 27、28)、最高濃度 1,000 µg/plate (参照 29)) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 62.5 µg/mL) が、S9mix 非存在下で 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。(参照 27、28、30)

以下、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

① ステアリン酸類

a. 復帰突然変異試験

(ステアリン酸)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (50 µg/plate) が、スポットテストで行われており、S9 mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 31)

(ステアリン酸マグネシウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA 1535、TA1537、*E. coli* WP2 *uvrA* 等) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 5,000 µg/plate) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 21、22、32)

b. 有糸分裂異数性及び交差試験

(ステアリン酸)

酵母 (*S. cerevisiae* D6) を用いた有糸分裂異数性 (最高濃度 500 µg/mL) 及び交差試験 (最高濃度 500 µg/mL) では、いずれも陰性であった。(参照 33)

c. 染色体異常試験

(ステアリン酸マグネシウム)

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験 (短時間処理法の S9 mix 非存在下：最高濃度 50 µg/mL、S9 mix 存在下：最高濃度 1,000 µg/mL、24 時間の連続処理法で最高濃度 10 µg/mL、48 時間の連続処理法で最高濃度 5 µg/mL) を行ったところ、S9mix の有無及び処

理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。(参照 21、22、34)

d. 骨髄小核試験

(ステアリン酸マグネシウム)

Crj:CD-1(ICR)系雄マウスを用いた骨髄小核試験(最高用量 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間後に実施)では、赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。(参照 21、22、35)

② 乳酸類

a. 復帰突然変異試験

(乳酸)

細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 10 mg/plate)では、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照 27、28)

細菌 (*S. typhimurium*) 及び酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 0.18%)では、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照 37)

(乳酸ナトリウム (50%水溶液))

細菌 (*S. typhimurium* TA94、TA98、TA100、TA2637) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 100 mg/plate)が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照 28、38)

細菌 (*S. typhimurium* TA94、TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 50,000 µg/plate)が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照 39)

(乳酸カルシウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA102) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 10 mg/plate)が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照 40)

細菌 (*S. typhimurium*) 及び酵母 (*S. cerevisiae*) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 0.625%)が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、いずれも陰性であった。(参照 37)

(環状ラクチド)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験(最高濃度 5,000 µg/plate)では、

S9mixの有無にかかわらず、陰性であった。(参照41)

b. Rec-assay

(乳酸カリウム)

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec⁻) 及び野生株 H17 (Rec⁺) を用いた Rec-assay (最高濃度 20 mg/disk) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 42)

c. 前進突然変異試験

(環状ラクチド)

L5178Y TK⁺/マウスリンパ腫を用いた前進突然変異試験 (1回目: 最高濃度 4,000 µg/mL、2回目: 最高濃度 3,000 µg/mL) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 43)

d. 染色体異常試験

(乳酸)

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 1,000 µg/mL) では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。(参照 27、28、44)

(乳酸ナトリウム (50%水溶液))

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 2,000 µg/mL) では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。(参照 28、38、44)

(乳酸カリウム)

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 3.0 mg/mL) では、S9mix 非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で行われており、いずれも陰性であった。(参照 42、44)

e. 骨髄小核試験

(環状ラクチド)

CrI:CD-1BR 系マウス (各群雌雄 5 匹) を用いた骨髄小核試験 (最高用量 3,350 mg/kg 体重の単回強制経口投与) では、陰性であった。(参照 45)

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムそのものを用いた遺伝毒性試験は行われていないが、ステアロイル乳酸カルシウムのほか、類縁物質であるステアリン酸類及び乳酸類について、復帰突然変異試験、染色体異常試験等が行われ

ており、いずれにおいても陰性の結果が報告されている。また、ステアリン酸マグネシウム及び環状ラクチドについては、マウスを用いた骨髄小核試験において陰性の結果が得られている。以上より、ステアロイル乳酸ナト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ものと考えられた。

(6) 抗原性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての抗原性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

(環状ラクチド)

雄の Crl: (HA) BR 系モルモット (10 匹) を用いた皮膚感作性試験 (閉塞パッチ法: 感作、惹起時に 0.2 g を貼付) で、週 1 回 6 時間閉塞貼付による感作を 3 回行い、最終感作の 2 週間後に 6 時間閉塞貼付により惹起させた試験では、Buehler の評点法に準じて感作、惹起を評価したところ、感作及び惹起を通じて皮膚反応が観察されなかった。(参照 36)

(7) 局所刺激性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての局所刺激性試験の報告はなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

(環状ラクチド)

① 眼一次刺激性試験

Hra:SPF系ウサギ (雄1匹) を用いた眼刺激性試験 (0.05 g適用、非洗眼) において、Draize法に準じて評価した眼障害として、角膜及び虹彩障害並びに強度の結膜刺激性を認めたが、いずれも72時間後に回復していた。(参照 46)

② 皮膚一次刺激性試験

Hra:SPF系ウサギ (各群雌雄各3匹) を用いた皮膚刺激性試験 (0.5 g、4時間接触) において、Draize法に準じて評価した皮膚刺激性として、高度の紅斑と中程度の浮腫反応を認め、さらに、皮下出血・白色化・落屑・剥離のほか、壊死や癒痕の疑いも観察されたが、いずれも48時間後に消失していた。(参照 47)

3. ヒトにおける知見

ステアロイル乳酸ナトリウムについてのヒトにおける知見を確認することはできなかった。乳酸類に関し、以下の報告がある。

(乳酸)

ヒト (27 歳女性) に、33%乳酸 (100 mL) を十二指腸内に誤投与した症例で、12 時間以内に死亡したとの報告がある。また、成人の最大耐量は 1,530 mg/kg 体重とする報告がある。(参照 48、49)

ヒト (26~51 歳 平均 34.3 歳、7 名) に D-乳酸 (57.7、95.5 mg/kg 体重) をヨーグルトと混ぜて摂取させたとき、副作用は認められなかった。(参照 50)

ラットに大量の乳酸を与えた実験において、特段の影響が認められなかったことから、健康成人の経口摂取では何ら毒性があらわれないであろうとの報告もある。しかしながら、乳幼児及び高齢者における乳酸の影響は別途詳細に調べられるべきとしている。(参照 51)

新生児 (出産予定日に生まれた 40 名) に DL-乳酸 (0.4% ; 0.4 g/日⁶) を含んだ粉ミルクを摂取させたが、生後 2~4 週間の検査で体重増加に影響はみられなかったと報告されている。(参照 52)

生後 10 日から 12 日の健康乳児に DL-乳酸 (0.35% ; 0.35 g/日⁶) を添加したミルクを摂取させたところ、L-乳酸の尿中排泄量が通常量の 3 倍に、D-乳酸の排泄量が 12 倍に増加した。乳酸添加ミルクの中止により乳酸の尿中排泄量は元に戻った。このことは試験に用いた乳酸が、L-乳酸 (80%) と D-乳酸 (20%) の混合物であったことから、乳児では D-乳酸を代謝することが乳酸よりも難しいからではないかと考えられた。また、乳児には乳酸に耐受できない例が多く、乳酸を与えると体重が減少し、下痢、血中重炭酸塩 (Plasma bicarbonate) の減少、有機酸の尿中排泄の増加がみられ、食品から乳酸を除くと回復するとされている。(参照 52)

一方、生後 3 ヶ月までの健康な乳児に DL-乳酸 (0.4%~0.5% ; 0.4~0.5 g/日⁶) を添加し酸性にしたミルクを 10 日間摂取させたところ、尿の pH のみが低下した。高濃度の牛乳を含む酸性乳 (牛乳 80%) を摂取した乳児は、牛乳を少量含むミルクを摂取した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33% がアシドーシスとなった。成長速度の低下、食欲減退がみられ、酸性ミルクを通常のミルクに変更すると病状は速やかに回復したとされている。(参照 52)

(乳酸カルシウム)

ヒト (男性 3 名) に乳酸カルシウム (10 g) を 250 mL の水と共に摂取させたところ、激しい腹痛、嘔吐、下痢を引き起こしたが、5 g にするとそのような症状は現れなかった。(参照 53)

⁶ 要請者によると、乳幼児における調整粉乳の一日平均摂取量は約 100 g とされている。

4. 一日摂取量の推計等

(1) EUにおける評価

英国における食品添加物の摂取量調査（英国政府農林水産省食糧省、1984～1986年調査）において、一人あたりの一日平均摂取量はステアロイル乳酸ナトリウムで14.7 mg、ステアロイル乳酸カルシウムで0.2 mgと報告されている。（参照 54）

近年 EU では、各種食品添加物を対象として、SCF が設定した ADI とヒトでの摂取量とを比較するための調査が進められている。使用対象食品を最大限に拡げ、これらに許容最高濃度が使われているという仮定で摂取量が算定されているため、ADI (20 mg/kg 体重) の算定摂取量に対する割合が成人で2～114%、幼児で136～268%という推計値が表示されている。過剰な算定値を補正するために、現在、実際の使用量に基づく摂取量の調査が進行中とされている。（参照 55）

(2) 米国における評価

米国における1989年のNAS/NRC調査報告書によると、ステアロイル乳酸ナトリウムの年間使用量は1970年244,000ポンド（110.7トン）、1976年1,730,000ポンド（784.7トン）、1982年793,000ポンド（359.7トン）、1987年5,660,000ポンド（2,567トン）であった。

また、ステアロイル乳酸カルシウムの年間使用量は1970年338,000ポンド（153.3トン）、1975年60,000ポンド（27.2トン）、1976年1,070,000ポンド（485.4トン）、1982年193,000ポンド（87.5トン）、1987年330,000ポンド（149.7トン）であった。（参照 56）

(3) わが国における評価

平成16年度厚生労働科学研究によれば、2001年度における食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるステアロイル乳酸カルシウムの一人あたりの平均一日摂取量は、3.9 mgと推定されている。（参照 57）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

(1) ステアロイル乳酸類

JECFA は、1969年第13回会議において、ステアロイル乳酸のナトリウム塩及びカルシウム塩の安全性を評価し、ラット（各群5匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.5、2.0、12.5%）を43日間投与した反復投与毒性試験で2.0%及び12.5%投与群に体重増加の抑制または肝比重量の増加がみられ、0.5%

投与群（250 mg/kg 体重/日に相当）には毒性影響がなかったことから（Hodge,1953年）、安全係数を100として、暫定ADIを0~2.5 mg/kg 体重/日に設定している。（参照6、17、19）

その後、JECFAは、1971年の第15回会議及び1973年の第17回会議において、ラット反復投与毒性試験の結果に一貫性がないことに言及した上で、より信頼度の高いラット1ヵ月間反復投与毒性試験（各群25匹）において5.0%未満の投与群で毒性影響が見られていないことを加味し、NOELを2.0%投与群（1,000 mg/kg 体重/日に相当）とすることが妥当とされた。その際、乳酸の代謝が、ステアロイル乳酸エステルとして存在している場合と、等量のステアリン酸が混在している場合で同等であるとしている。また、摂取したステアロイル乳酸エステルに由来する乳酸が、体内ですべて代謝プールに入るという考えに基づき、ステアロイル乳酸塩の安全性評価には、通常の長期毒性試験データは不要とされた。最終的に、ステアロイル乳酸塩に対する感受性がイヌでより低いというデータが得られていることから、安全係数を50として、ADIを0~20 mg/kg 体重/日に変更している。ただし、ヒトの代謝経路が他の動物種と同様であることを確認することが望ましいとされた。（参照6、17、19、58、59、60）

なお、ステアロイル乳酸、同カルシウム塩及び同ナトリウム塩については、第15回の報告書において、ADIがより高い値に変更されることになった背景に関して、次のように補足されている。すなわち、かつては毒性所見に関して懸念があったが、現時点ではステアロイル乳酸類が等量のステアリン酸と乳酸を摂取した場合と同様の挙動をとることが確認され、また、動物にステアロイル乳酸類を高用量投与した際に認められる脂肪肉芽腫の発生は飼料の組成に左右されることからステアリン酸等の摂取バランスの不均衡に起因すると考えられるなどの知見が得られたため、評価にあたってはステアリン酸の食事由来も含めた摂取量を考慮する必要性が示唆されたとしている。（参照60）

（2）乳酸類

乳酸類についてJECFAは、ステアロイル乳酸カルシウムの評価に付随して1969年の第13回及び1973年の第17回会議において検討している。1969年には、当時D-乳酸に対して設定されていた暫定ADIを、成人においてD体の代謝能があるという証拠が得られたことから撤廃したが、乳幼児では引き続き使用制限が必要としている（参照61）。1973年には、評価にあたりヒトでの通常の摂取時の代謝経路を重視すべきであるが、ヒトでの乳酸類の耐容量に関する試験結果は入手できないことに言及した上で、3ヶ月までの乳児がDL体及びD体を利用できないとする証拠があることから、それらを乳児向け食品に使用すべきでないことを再度確認している（参照52）。なお、このことは、ステアロイル乳酸類の評価において言及されていない。（参照6、19、58、59、60）

2. FDAにおける評価

米国においては、ステアロイル乳酸のナトリウム塩及びカルシウム塩が食品添加物として認可されており、ベーカリー製品等における強化剤や乳化剤、加工助剤等として一定の上限量の範囲内で使用が認められている。(参照 5)

3. EUにおける評価

ステアロイル乳酸のナトリウム塩とカルシウム塩については、欧州食品科学委員会(SCF)での評価により、グループ ADI 20 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 4、62)

EUでは、ステアロイル乳酸ナトリウム(E481)に対して、ステアロイル乳酸カルシウム(E482)と同じ一定の上限量(2~10 g/kg)を定め、ベーカリー製品、菓子類、飲料等への使用が認められている。(参照 4、63)

4. わが国における評価

(ステアリン酸マグネシウム：添加物)

ステアリン酸マグネシウムについては、ラット 90 日間反復投与毒性試験(参照 22)において、10%以上の用量で肝への影響がみられている。しかしながら、毒性試験ガイドライン上は栄養障害のおそれがあることから通常 5%以上の混餌投与を実施する必要がないとされており、ステアリン酸マグネシウムについては ADI を特定する必要はないと評価されている。(参照 21、22)

(ステアリン酸カルシウム：添加物)

ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムの毒性試験成績(参照 22、41、43、44、64、65、66、67、68)にも特段の毒性影響は認められておらず、ステアリン酸カルシウムに関する反復投与毒性の結果(参照 64)から得られた NOAEL と海外における使用量との乖離も比較的大きいことから、ステアリン酸カルシウムについては、添加物として適切に使用される場合の安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価されている。(参照 69)

(ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装)

環状ラクチドについて、ヒトが器具又は容器包装から食品を介して摂取する可能性があることから評価が行われ、イヌの 13 週間反復投与毒性試験(参照 20、21)の NOAEL 100 mg/kg 体重/日を基に、安全係数を 1,000 とし、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と設定されている。

また、容器包装からの D-乳酸の溶出による乳児への健康影響は極めて小さいものと考えられることから、「乳酸の ADI は設定する必要はないが、乳児用の食品に D-乳酸、DL-乳酸を使用することについては、考慮が必要と考えられる。」とし

ている。(参照 8)

IV. 食品健康影響評価

本物質そのものの体内動態に関する試験はないが、ステアロイル乳酸ナトリウムは、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されると予測された。また、乳酸部分はモノマーまたは一部分解される前段階の乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収されることが示唆された。

よって、ステアロイル乳酸ナトリウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアリン酸類及び乳酸類の毒性試験成績のデータも参考に総合的に評価することは可能と判断した。なお、JECFA では環状ラクチドのデータを考慮していないが、開環した直鎖ラクチドがステアロイル乳酸ナトリウムの代謝により 10%程度生じる可能性が示唆されていることから、環状ラクチドについて得られたデータも評価の参考に用いた。

評価に用いたステアロイル乳酸類の動物試験の多くは JECFA における評価に用いられたものであるが、その原著は古く、かつ、非公表とされており、現時点で入手は困難であることから、動物試験の詳細については確認できなかった。しかしながら、ステアロイル乳酸ナトリウムは、体内で食品成分であるステアリン酸と乳酸に分解され、それらのデータが存在すること、長年にわたり欧米諸国等で広く使用されており、その間安全性に関する特段の問題は指摘されていないことを踏まえ、本物質の評価にあたっては、JECFA の同添加物に対する評価を可能な限り考慮した。

ステアロイル乳酸ナトリウムのほか、ステアロイル乳酸カルシウム、参考としてステアリン酸類及び乳酸類の安全性試験成績（別紙）を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられた。

JECFA が評価の根拠としたステアロイル乳酸カルシウムのラット 43 日間反復投与毒性試験について、肝の実重量が増加しているのか確認できないため肝比重量の増加が毒性であるのか判断できないこと、用量の公比が不均一であるために NOAEL の正確な評価が不可能であること、また、現行ガイドラインでは 12.5% という高用量の投与が適切でないとされていることから、本試験結果を ADI の設定に用いないこととした。そこで、投与期間は短期であるが、投与群が細かく設定されており、かつ、被験動物数をより多く用いたラット 1 ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、本物質の NOAEL は 4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と評価した。

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムのNOAELの最小値は4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と考えられる。安全係数については、ステアロイル乳酸ナトリウムには海外における長年の食経験があること、食品成分に分解されしかも蓄積性がないと考えられること、更に、参考としてイヌの2年間の反復投与毒性試験結果もあることから、通常の100を適用することとした。

上記を踏まえ、ステアロイル乳酸ナトリウムのADIは、20 mg/kg 体重/日と評価した。

ADI	20 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1ヶ月間反復投与毒性試験 (ステアロイル乳酸カルシウム)
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	体重増加の抑制及び肝比重量の増加 (JECFA 報告書に基づく)
(安全係数)	100

なお、乳幼児におけるステアロイル乳酸ナトリウムの摂取に由来するD-乳酸の摂取については、以下の理由から安全性に特段の問題はないと考えられる。

- ・ステアロイル乳酸ナトリウムには、海外における長年の食経験があり、乳幼児食品への使用制限はとられていない。
- ・わが国におけるステアロイル乳酸ナトリウムの推定摂取量 (3.9 mg/人/日) に規格案上40%まで含まれうる乳酸がすべてD体であると仮定して、乳幼児でのD-乳酸摂取量を見積もった。推定摂取量を体重50 kgで除した値から、影響がみられた乳幼児 (体重を5 kgと仮定) でのD-乳酸摂取量は約0.16 mg/日と算出された。この値は、乳幼児で影響がみられたときのD-乳酸摂取量 (約0.4~0.5 g/日) より十分少ないと推定される。

<別紙：ステアロイル乳酸ナトリウム 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
急性毒性	ラット	単回投与	経口	各群8	ステアロイル乳酸	20、25、30 g/kg 体重	30 g/kg 体重投与群では8匹中4匹が死亡した。20 または 25 g/kg 体重を投与した各群では8匹全例が生じた。死亡したラットの胃内に大量の吸収されなかった投与物質が検出されたことから、LD ₅₀ の設定が不可能であった。	17
	ラット	単回投与	経口	雌雄各5	環状ラクチド	5,000 mg/kg 体重	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重。	18
反復投与毒性	ラット	28日間	混餌	雄各20	ステアロイル乳酸ナトリウム	0、0.5%(0、2,500 mg/kg 体重/日 ²)	90日後の検査を除き各投与群において相対肝重量の軽度な増加が認められた。	17
	イヌ	7.5%投与後、12.5%を2週間、さらに15%を1ヶ月間	混餌	1		7.5% (1,875 mg/kg 体重/日 ²)、12.5% (3,125 mg/kg 体重/日 ²)、15% (3,750 mg/kg 体重/日 ²)	血液、臓器重量及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。	6 17 19
	ラット	43日間	混餌	雄各5	ステアロイル乳酸カルシウム	0、0.5、2.0、12.5% (0、250、1,000、6,250 mg/kg 体重/日 ²)	2.0%及び12.5%投与群で体重増加の抑制、2.0%投与群に相対肝重量の増加が認められた。なお、1969年当時の評価では、認められた所見は2.0%及び12.5%投与群での肝比重量の増加のみとされていた。 <NOAEL: 2.0% (1,000 mg/kg 体重/日) (JECFAによる)>	6 17 19
	ラット	98日間	混餌	雌雄各10		0、0.5、5.0、12.5% (0、250、2,500、6,250 mg/kg 体重/日 ²)	12.5%投与群で体重増加の抑制と、肝・胃・心臓・脾・脳の比重量の増加のほかに、脂肪組織における脂肪肉芽腫の発生が認められた。	6 17 19
	ラット	1ヶ月	混餌	雄各25		0、0.1、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.5% (0.50、500、1,000、1,500、2,000、2,500、3,750 mg/kg 体重/日 ²)	5.0%以上の投与群で体重増加の抑制及び肝比重量の増加が認められた。 <NOAEL: 4.0% (2,000 mg/kg 体重/日)>	6 17 19
	ビーグル犬	2年間	混餌	雄1、雌3		0、7.5% (0、1,875 mg/kg 体重/日 ²)	異常は認められなかった。	6 17 19