

## 分科会 審議品目

### ① 食品添加物の指定等について

- ・ 乳酸カリウム（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・ 硫酸カリウム（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58

### ② 食品添加物の成分規格の改正について

- ・ 5-メチルキノキサリン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 121

#### 各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

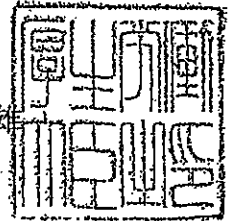
と2文書がございます。

厚生労働省発食安1127第1号

平成24年11月27日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 乳酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. 乳酸カリウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年1月25日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年11月27日付け厚生労働省発食安1127第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

#### 記

1. 乳酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. 乳酸カリウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## 乳酸カリウムの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

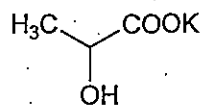
## 1. 品目名

乳酸カリウム

Potassium Lactate

〔CAS 番号：996-31-6〕

## 2. 分子式、分子量及び構造式

 $C_3H_5KO_3$  128.17

## 3. 用途

調味料、pH調整剤

## 4. 概要及び諸外国での使用状況

乳酸カリウムは、調味料、pH調整剤等として、欧米諸国等で食品添加物としての使用が認められている。

JECFA（第17回会合（1973年）及び第18回会合（1974年））において評価が行われ、食品の酸化防止補助剤として使用される場合、ADIを制限しないとされている。なお、その際に評価が行われた光学異性体であるD-体及びDL-体は3ヶ月未満の乳幼児には使用しないこととされている。

米国では、GRAS（Generally Recognized As Safe；一般に安全と認められる物質）であり、食品の風味増強剤、香味料（フレーバー及びフレーバー助剤）、保水剤、酸度調整剤として、GMP（Good Manufacturing Practice）の下で、必要量を食品に使用することが認められている。なお、乳児用食品及び乳児用調製乳は、使用される食品の対象から除かれている。

欧州連合（EU）では、一般食品に使用できる添加物のリストに掲載されており、一般の食品に必要量を加えることができる。また、乳幼児食品（4ヶ月齢以上対象）

のミネラル強化や離乳食のpH調整剤として必要量を使用することができる。

我が国では、類似する食品添加物として、乳酸、乳酸カルシウム、乳酸ナトリウム、乳酸鉄が指定されており、調味料、pH調整剤、強化剤等として、食品への使用が認められている。

#### 5. 食品添加物としての有効性

乳酸カリウムは、我が国で食品添加物として指定されている乳酸ナトリウムと化学的性質及び味覚的性質が類似しており、乳酸ナトリウムと同様に、調味料、保湿・湿润剤、pH調整剤として各種の食品に利用することができる。また、本品は、ナトリウムを含まないので、乳酸ナトリウムに置き換えて食塩代替品や減塩食品への利用にも有用であり、ナトリウムの摂取量削減に寄与することも可能である。

食品への利用例として、生麺の保湿効果や白菜漬の製造時の食塩の使用量を削減することができるかとされている。

#### 6. 食品安全委員会における評価状況

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、平成19年2月6日付け厚生労働省発食安第0328004号により食品安全委員会あて意見を求めた乳酸カリウムに係る食品健康影響評価については、平成20年6月17日、9月29日、平成24年8月21日、9月26日及び10月25日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価の結果が平成25年1月21日付け府食第40号により通知された。

##### 【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

乳酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類及びカリウム塩類と同様に、胃液中で乳酸とカリウムに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の評価において、乳酸（L-体、D-体及びDL-体を含む）、乳酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績及び知見全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、乳酸カリウム、乳酸、乳酸塩類及びカリウム塩類の試験成績を検討した結果、添加物「乳酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

反復投与毒性試験に関して、乳酸については、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと判断した。カリウムイオンについては、食品安全委員会による添加物「硫酸カリウム」の評価において安全性が確認されており、添加物「乳酸カリウム」からの推定一日摂取量（カリウムとして42.7 mg）は、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.9%と非常に少ないと考えられることから、添加物として適切に使用される場合、添加物「乳酸カリウム」に由来するカリウムイオンには安全性に懸念がないと判断した。

本委員会としては、体内動態及びヒトにおける知見を検討した結果、以下のよう

に判断した。

乳酸はL-体、D-体のいずれも生体内で合成され検出される物質であり、生体内において代謝分解することが可能である。しかし、乳幼児に乳酸を添加した調製粉乳を経口摂取させることにより、代謝性アシドーシスが認められ、尿中乳酸濃度が増加したという知見がある。これについて、乳幼児の乳酸の代謝能が特に低いために、代謝の限界量を超過した乳酸が代謝性アシドーシスを引き起こし、尿中に多量に出現したものと判断した。また、D-乳酸の尿中排泄量が1歳時に最も高く、4歳頃までに減少するという知見がある。これについて、D-乳酸の代謝能が乳児期に特に低いことを反映しているものと判断した。なお、乳幼児に代謝性アシドーシスが認められた知見の中には、乳酸のL-体、D-体の区別がないアシドーシスの報告がある。一方、健康なヒトにおいて、食品中に含まれる乳酸摂取による代謝性アシドーシスに関する報告はみられていない。

以上より、本委員会としては、乳幼児向け食品に添加物として乳酸(L-体、D-体又はDL-体)を使用することは、乳幼児期には乳酸の代謝能が低いことに加え、摂取する食事が多様性に欠けることから、乳酸の過剰摂取の原因となり、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があると考えた。

以上から、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の使用に関して安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響が認められなかったこと並びに乳酸及び乳酸塩類が添加物として食経験があることを勘案して、添加物「乳酸カリウム」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考え、添加物「乳酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。ただし、上述のとおり、乳幼児向け食品に添加物「乳酸カリウム」並びに乳酸及び乳酸塩類を主成分とする添加物を使用する場合、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があるため、適切な措置が講じられるべきである。

なお、乳酸を含む添加物のうち、既に食品安全委員会で評価を有しているものに添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」がある。乳幼児における添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」に由来する乳酸の摂取については、上述 (p. 28) のとおり、添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」の過剰摂取の懸念がないため、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の食品健康影響評価結果を受けて、添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」の食品健康影響評価結果を変更する必要はないと判断した。

## 7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

### 【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

添加物「乳酸カリウム」は、我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

「あなたが食べている食品添加物」（平成 13 年食品添加物研究会編）によれば、食品から摂取される乳酸類（乳酸、同ナトリウム塩、同カルシウム塩及び同鉄塩）の一人当たりの平均一日摂取量は、乳酸として、1998 年から 1999 年の調査において加工食品から 649 mg、未加工食品から 527 mg、合計 1,176 mg であるとされている。（参照 5 4）

年齢別に比較すると、2000 年のマーケットバスケット調査において 1～6 歳乳幼児における乳酸としての一人当たりの平均一日摂取量は 1,506 mg、7～14 歳では 2,049 mg、15～19 歳では 2,229 mg、20～64 歳では 2,593 mg、65 歳以上では 2,605 mg との報告がある。（参照 5 5、5 6）

カリウムの摂取量については、2010 年の 国民健康・栄養調査報告によれば、20 歳以上の男性で 2,350 mg/人/日、20 歳以上の女性で 2,182 mg/人/日、20 歳以上の男女で 2,260 mg/人/日、国民全体では 2,200 mg/人/日であるとされている。（参照 5 7）

評価要請者は、添加物「乳酸カリウム」の一日推定摂取量について、添加物「乳酸ナトリウム」及び「塩化カリウム」の代替品として以下のように推計している。

(1) 乳酸ナトリウムの代替品として

食品添加物の食品向け生産量を基に算出される乳酸類の一人当たりの平均の一日摂取量は、表1のとおりである(参照58、59)。乳酸カリウムの食品添加物としての用途は乳酸ナトリウムと類似していることから、乳酸ナトリウムの使用量(モル)の全量が乳酸カリウムにより代替されるとすると、その一日推定摂取量は30.5 mg ( $26.7 \times 128.17 / 112.06$ )となり、乳酸としての総摂取量は変わらず132.2 mgとなる。

表1 食品添加物の食品向け生産量を基に算出される乳酸及び乳酸塩類の一日摂取量(単位:mg/人/日)

添加物名	一人一日摂取量	
	2001年度	2007年度
乳酸	69.1	68.5
乳酸カルシウム	41.5	49.6
乳酸ナトリウム	16.4	26.7
乳酸鉄	0	0
ステアロイル乳酸カルシウム	—	1.3
合計値	127.0	146.1
合計値(乳酸換算量)	119.2	132.2

(2) 塩化カリウムの代替品として

乳酸カリウムは、食塩代替の調味料としての用途が考えられる。現在使用が認められている類似用途の食品添加物である塩化カリウムの摂取量等については、以下のとおりである。

食品添加物の食品向け生産量を基に算出される塩化カリウムの一人当たりの平均の一日摂取量は、2001年度では63.7 mg、2007年度では60.6 mgと推定される(参照58、59)。仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量(モル)の全量が、添加物「乳酸カリウム」により代替されるとすると、その一日推定摂取量は109.4 mg/人/日 ( $63.7 \times 128.17 / 74.6$ ) (乳酸として76.9 mg/人/日 ( $109.4 \times 90.08 / 128.17$ ))となる。

(1)、(2)より、乳酸カリウムが添加物として使用された場合の、食品添加物由来の乳酸の摂取量の増加量は76.9 mg/人/日であり、増加量を含めた一日総摂取量は209.1 mg/人/日 ( $132.2 + 76.9$ )と推定される。また、カリウムとしての一日総摂取量の増加分は42.7 mg/人/日 ( $(30.5 + 109.4) \times 39.09 / 128.17$ )と推定される。



## 8. 新規指定について

乳酸カリウムを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、以下のとおり成分規格を定めることが適当である。

### (1) 成分規格

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。)

### (2) 使用基準について

食品安全委員会における評価の結果では、添加物として適切に使用される場合、ADIを特定する必要はないと評価していること、米国においてはGRASであり、食品への使用が可能であること、EUにおいては一般食品に必要な量の使用が可能であること、我が国において使用が認められている乳酸、乳酸ナトリウム、塩化カリウム等には特段の使用基準は設定されていないことから、乳酸カリウムの使用基準は設定しないとするのが適当である。

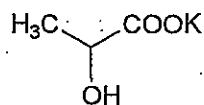
ただし、乳酸カリウム及び我が国において使用が認められている乳酸及び乳酸塩類については、食品安全委員会の評価書において、「乳幼児向け食品に添加物「乳酸カリウム」並びに乳酸及び乳酸塩類を主成分とする添加物を使用する場合、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があるため、適切な措置が講じられるべきである。」とされていることを踏まえ、乳幼児向け食品に添加物として使用することに関して、本懸念事項について関係業者等に周知すべきである。

なお、その他の食品に対する使用に当たっては、食品中で目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとするのを周知すべきである。

## 乳酸カリウム

Potassium Lactate

乳酸カリウム液

 $\text{C}_3\text{H}_5\text{KO}_3$ 

分子量 128.17

Monopotassium 2-hydroxypropanoate [996-31-6]

含 量 本品は、乳酸カリウム( $\text{C}_3\text{H}_5\text{KO}_3$ )50.0%以上で、その表示量の95~110%を含む。

性 状 本品は、無色澄明なやや粘性のある液体で、においがいいか又はわずかに特異なおいがある。

確認試験 本品は、カリウム塩の反応及び乳酸塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 遊離酸 本品の乳酸カリウム 0.60g に対応する量を正確に量り、新たに煮沸し冷却した水 20ml 及びフェノールフタレイン試液 3 滴を加え、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、0.2ml 以下である。

(2) 鉛 60%乳酸カリウムに対し、Pb として 2.0 $\mu\text{g/g}$  以下

本品の乳酸カリウム 3.0g に対応する量を量り、ろつぽに入れ、硫酸 2ml を少量ずつ加えて、徐々に加熱してできるだけ低温でほとんど炭化し、白煙が発生しなくなった後、電気炉に入れ、450~550 $^{\circ}\text{C}$  で灰化するまで強熱する。冷後、残留物に塩酸 (1→4) 10ml を加え、水浴上で蒸発乾固する。残留物に硝酸 (1→150) を加えて、超音波処理して溶かし、更に硝酸 (1→150) を加えて正確に 10ml とし、検液とする。別に鉛標準液 1ml を正確に量り、硝酸 (1→150) を加えて正確に 10ml とし、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(3) ヒ素  $\text{As}_2\text{O}_3$  として 4.0 $\mu\text{g/g}$  以下

本品の乳酸カリウム 0.60g に対応する量を量り、水を加えて 10ml とし、この液 5ml を量り、検液とする。装置 B を用いる。

(4) 還元性物質 本品 5 滴をフェーリング試液 10ml に加えて 5 分間煮沸するとき、赤色の沈殿を生じない。

定 量 法 本品の乳酸カリウム約 0.3g に対応する量を精密に量り、水浴上で蒸発乾固し、これに酢酸/無水酢酸混液 (5 : 1) 60ml を加えて完全に溶かした後、0.1mol/L 過塩素酸液で滴定する。終点の確認は、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 1ml)を用いる場合の終点は、液の紫色が青色を経て緑色になるときとする。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L 過塩素酸液 1ml = 12.82mg  $\text{C}_3\text{H}_5\text{KO}_3$

## 乳酸カリウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格（以下「JECFA」という。）、FCC規格（以下「FCC」という。）及びEUの食品添加物規格（以下「EU」という。）を参考とし、第8版食品添加物公定書（以下「公定書」という。）及び第16改正日本薬局方（16局）も参考に成分規格案を設定した。

## 化学式、分子量

JECFAでは化学式  $C_3H_5KO_3$ 、分子量 128.17 (anhydrous)、FCCでは化学式  $C_3H_5KO_3$ 、分子量 128.17、EUでは化学式  $C_3H_5O_3K$ 、分子量 128.17 (anhydrous)としていることから、本規格案では、化学式  $C_3H_5KO_3$ 、分子量 128.17とした。

## 含量

JECFAでは「表示量の95~110%；規格は60%水溶液に基づく。」、FCCでは「50%以上、その表示量の98.0~102.0%」、EUでは「57~66%」としている。JECFAでは、含量の下限値を定めていないが、60%溶液を基に規格を設定している。また、EUでは57~66%としていることから、海外では、60%溶液が主に流通しているものと考えられる。本規格案では、含量はFCC、許容範囲はJECFAに倣い、「本品は、乳酸カリウム ( $C_3H_5KO_3$ ) 50.0%以上で、その表示量の95~110%を含む。」とした。

## 性状

JECFA及びEUでは「やや粘性のある、ほとんどにおいのない澄明な液体；無臭又はかすかに独特のにおいがある」とし、FCCでは「澄明、無色又はほとんど無色の粘性のある液体で、においはないかかすかに不快でないにおいがある。」としている。JECFA、EU及びFCCの性状を踏まえ、本規格案では、「無色澄明なやや粘性のある液体で、においがなくまたはわずかに特異なにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA及びEUでは、カリウム塩、乳酸塩、カテコール/硫酸溶液による発色反応及び強熱物の反応を、FCCでは、カリウム塩及び乳酸塩の確認試験を規定している。本規格案では、JECFA、EU及びFCCで採用されているカリウム塩及び乳酸塩の確認試験を採用することとした。

## (1) カリウム塩の確認

JECFA、FCC及び公定書において、炎色反応及び酒石酸水素ナトリウムとの沈殿生成反応が採用されている。

乳酸カリウム(含量60%)について炎色反応を行ったところ、淡紫色は確認できなかったが、公定書一般試験法の定性反応試験法に規定されているコバルトガラスを用いて観察したところ、赤紫色を呈することが確認された。酒石酸水素ナトリウムとの沈殿生成反応では、JECFAは1%酒石酸水素ナトリウム溶液を用い、FCCは10%溶液、公定書は(1→10)溶液を用いることとなっている。しかし、試験を行ったところ、1%酒石酸水素ナトリウム

溶液ではほとんど沈殿が確認できず、10%溶液及び(1→10)溶液では問題なく白色沈殿が生じたことから、本規格案では公定書の一般試験法を採用することとした。

## (2) 乳酸塩の確認試験

JECFA、FCC及び公定書において、過マンガン酸カリウム溶液との反応が採用されているが、過マンガン酸カリウムの濃度が異なり、JECFAは1w/v%溶液、FCCは0.1N溶液(約1→300)、公定書は(1→50)溶液を用いることとなっている。JECFA及び公定書の過マンガン酸溶液を用いて試験を行ったところ、いずれも記載通りの結果が得られたので、本規格案では、公定書の一般試験法を採用することとした。

## 純度試験

原料の乳酸の製造方法には、微生物を用いた発酵法と化学的合成法とがあり、輸入製品のひとつが発酵法で製造されている。FCCの純度試験に設定されている規格のうち、塩化物、硫酸塩及びシアン化物、ナトリウム、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、リン酸、メタノール及びメチルエステルについては、我が国において、添加物の乳酸で規定されているものの、乳酸カリウムでの製造において、混入及び残留の恐れがないため、設定しないこととした。

## (1) 遊離酸

JECFA 及び EU では、遊離酸 (Acidity; 試料 1g を水 20ml に溶かし、フェノールフタレイン試液 3 滴を加え、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、0.2 ml 以下である) を設定している。一方、FCC では液性 pH 5.0~9.0 を設定している。

本規格案では JECFA 及び EU に倣い、また、JECFA 及び EU は、「規格は 60%水溶液に基づく。」と規定していることから「遊離酸 本品の乳酸カリウム 0.60g に対応する量を正確に量り、新たに煮沸し冷却した水 20ml 及びフェノールフタレイン試液 3 滴を加え、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、0.2ml 以下である。」とした。

## (2) 鉛

JECFA 及び EU は、「規格は 60%水溶液に基づく。」と規定した上で「2mg/kg 以下」とし、FCC は「2mg/kg 以下」としていることから、本規格案では、「60%乳酸ナトリウムに対し、Pb として 2.0µg/g 以下」とした。

公定書 一般試験法 鉛試験法 第一法により、添加回収試験を行ったところ、乳酸カリウムの灰化後、硝酸(1→150)10ml に溶解しなかった。そこで、塩酸(1→4)10ml を加えて溶かし、水浴上で蒸発乾固し、残留物に硝酸 (1→150) を加えて、超音波処理を行ったところ、溶解でき、回収率は 82.3% (n=4) であったことから、これらの操作を加えた。

## (3) ヒ素

JECFA 及び FCC では設定されていないが、EU では「規格は 60%水溶液に基づく。」と規定した上で、「As として 3mg/kg 以下」としている。公定書の乳酸ナトリウムでは、「60%乳酸ナトリウムに対し、As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0µg/g 以下」としていることから、本規格案ではこれらに準じて、「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 4.0µg/g 以下」とした。

#### (4) 還元性物質

JECFA では、「還元性物質(Vol. 4) フェーリング液を還元しない。」としている。Vol. 4 には還元性物質の項目に“Method I (Volumetric)”と“Method II (Gravimetric)”が記載されている。このうち、Method II はフェーリング反応を用いているが、生じた沈殿の重量を測定する方法であり、本試験には適用できない。一方、FCC では糖類の試験として、加熱したフェーリング試液 10ml に本品 5 滴を加えるとき、赤色の沈殿を生じないと規定している。一方、局方の乳酸ナトリウムの糖類の試験法は、「本品の表示量に従い L-乳酸ナトリウム( $C_3H_5NaO_3$ ) 1.0g に対応する量を取り、水 10ml 及びフェーリング試液 10ml を加えて 5 分間煮沸するとき、赤色の沈殿を生じない」と規定しており、日本薬局方技術情報 2011 に、糖類存在下でフェーリング液を煮沸させる必要があることが記載されている。沸騰させたフェーリング試液に試料を加えるのは操作上の危険を伴うことから、試験法は FCC を準ずるが、加熱操作は薬局方に倣い、本規格案では「本品 5 滴をフェーリング試液 10ml に加えて 5 分間煮沸するとき、赤色の沈殿を生じない。」とした。

#### 定量法

JECFA では、試料 0.6g を酢酸/無水酢酸溶液(5:1)に溶かして、指示薬(クリスタルバイオレット試液)を用い、FCC では、乳酸カリウム 500mg(0.5g)相当量を酢酸/無水酢酸溶液(5:1)に溶かして、電位差計を用い、いずれも 0.1N 過塩素酸液を滴定液として非水滴定を行うこととしている。試料採取量について、JECFA の 0.6g では滴定液量の理論値が含量 60%において 28.08ml、含量 50%において 23.40ml であるのに対し、FCC の乳酸カリウム 0.5g 相当量では 39.00ml となる。また、公定書「乳酸ナトリウム」では乳酸ナトリウム約 0.3g に対応する量とあり、滴定液量は約 23.40ml となる。以上のことから、本規格案では、公定書「乳酸ナトリウム」に倣い、試料採取量を「乳酸カリウム約 0.3g に対応する量」とし、溶媒として酢酸/無水酢酸溶液(5:1)を用い、終点の確認は、電位差計又は指示薬によるものとした。なお、指示薬クリスタルバイオレット・酢酸試液を用いた終点の判定は、乳酸ナトリウムには、「終点は、液が青色となったときとする。」と記載されているが、実際の終点は緑色であることから、「指示薬(クリスタルバイオレット・酢酸試液 1ml)を用いる場合の終点は、液の紫色が青色を経て緑色に変わるときとする。」とした。

#### 上記以外の JECFA、FCC 及び EU に設定され、本規格では採用しなかった項目

JECFA 及び EU では確認試験として「呈色反応(カテコールの硫酸溶液(1→100)5ml に試料 2ml を層積するとき、境界面は深い赤色を呈する)」及び「強熱物の反応(強熱して得られた灰はアルカリを呈し、酸を加えるとき泡立つ)」を設定しているが、FCC では設定していないこと、また、カリウム塩及び乳酸塩の確認試験を設定することから、両試験は設定しないこととした。また、JECFA 及び EU では確認試験に、FCC では性状に溶解性が採用されているが、確認試験として溶解性の項を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。

FCC では液性の規格を設定しているが、JECFA 及び EU にある遊離酸の規格を設けることにより、液性の規格と同じ目的を達することができると考えられるため、本規格では採

用しないこととした。

また、EUでは水銀の規格が設けられているが、混入の恐れが少ないこと、JECFA及びFCCの規格で採用されていないことから、採用しないこととした。

乳酸カリウム 対比表

	本規格(案)	JECFA	EU*	FCC
含量	50.0%以上 表示量に対し95~110%	表示量に対し95~110% 規格は60%水溶液に基づく	57~66%	50.0%以上 表示量に対し98.0~102.0%
性状	無色澄明なやや粘性のある液体で、においがいいか又はわずかに特異なにおいがある。	やや粘性のある、ほとんどにおいのない澄明な液体;無臭又はかすかに独特のにおいがある。	やや粘性のある、ほとんどにおいのない澄明な液体;無臭又はかすかに独特のにおいがある。	澄明、無色又はほとんど無色の粘性のある液体で、においはいいかかすかに不快でないにおいがある。
確認試験				
カリウム塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
乳酸塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
発色反応	設定しない。	陽性	陽性	—
強熱物の反応	設定しない。	陽性	陽性	—
純度試験				
遊離酸	本品の乳酸カリウム0.60gに対応する量、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液の消費量は0.2ml以下	本品1g、0.1N水酸化ナトリウム溶液の消費量は0.2ml以下	本品1g、0.1N水酸化ナトリウム溶液の消費量は0.2ml以下	—
鉛	60%乳酸カリウムに対し、2.0μg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下
ヒ素	60%乳酸カリウムに対し、As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として4.0μg/g以下	—	Asとして3mg/kg以下	—
還元性物質	本品5滴をフェーリング試液10mlに加えて5分間煮沸したとき、赤色の沈殿を生じない。	フェーリング液を還元しない。	フェーリング液を還元しない。	加熱したフェーリング試液10mlに本品5滴を加えたとき、赤色の沈殿を生じない。 (Sugars)
液性	設定しない。	—	—	pH 5.0~9.0
塩化物	設定しない。	—	—	0.05%以下
硫酸塩	設定しない。	—	—	0.005%以下
シアン化物	設定しない。	—	—	0.5mg/kg以下
ナトリウム	設定しない。	—	—	0.1%以下
クエン酸、シュウ酸、酒石酸、リン酸	設定しない。	—	—	規格有り。
メタノール及びメチルエステル	設定しない。	—	—	メタノールとして0.025%以下
水銀	設定しない。	—	1mg/kg以下	—
定量法	非水滴定 0.1mol/L過塩素酸液 1ml = 12.82mg C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> KO <sub>3</sub>	非水滴定 0.1N過塩素酸溶液 1ml = 12.82mg C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> KO <sub>3</sub>	—	非水滴定 0.1N過塩素酸溶液 1ml = 12.82mg C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> KO <sub>3</sub>

\*:この規格は60%水溶液に基づく

(参考)

これまでの経緯

平成19年	2月6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成20年	6月17日	第59回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年	9月29日	第62回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	8月21日	第109回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	9月26日	第110回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	10月25日	第111回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	11月26日	第455回食品安全委員会(報告)
平成24年	11月27日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成24年12月26日)
平成24年	11月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年	12月6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院 化学環境研究室教授

※部会長

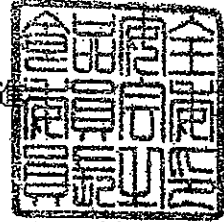




府 食 第 4 0 号  
平成 2 5 年 1 月 2 1 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 達



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月6日付け厚生労働省発食安第0206002号をもって貴省から当委員会に意見を求められた乳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のとおりです。

記

乳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考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

# 添加物評価書

## 乳酸カリウム

2013年1月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象品目の概要	8
1. 用途	8
2. 名称	8
3. 分子式	8
4. 分子量	8
5. 構造式	8
6. 性状等	8
7. 評価要請の経緯	9
8. 添加物指定の概要	10
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	10
(1) 乳酸及びその塩類	10
(2) カリウム塩類	15
2. 毒性	15
(1) 乳酸カリウム、乳酸及び乳酸塩類	15
① 遺伝毒性	15
② 急性毒性	18
③ 反復投与毒性	18
④ 発がん性	20
⑤ 生殖発生毒性	21
⑥ ヒトにおける知見	21
(2) カリウム塩類	24
III. 一日摂取量の推計等	24
1. 米国における摂取量	24
2. 欧州における摂取量	24
3. 我が国における摂取量	25
IV. 国際機関等における評価	26
1. JECFA における評価	26

2. 米国における評価 .....	27
3. 欧州における評価 .....	27
4. 我が国における評価 .....	27
V. 食品健康影響評価 .....	28
別紙 1 : 略称 .....	31
別紙 2 : 各種毒性試験成績 .....	32
参照 .....	35

<審議の経緯>

2007年 2月 6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（厚生労働省発食安第 0206002 号）、関係書類の接受
2007年 2月 8日	第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 6月 17日	第 59 回添加物専門調査会
2008年 9月 29日	第 62 回添加物専門調査会
2008年 10月 10日	補足資料の提出依頼
2012年 5月 18日	補足資料の接受
2012年 8月 21日	第 109 回添加物専門調査会
2012年 9月 26日	第 110 回添加物専門調査会
2012年 10月 25日	第 111 回添加物専門調査会
2012年 11月 26日	第 455 回食品安全委員会（報告）
2012年 11月 27日から 12月 26日まで	国民からの御意見・情報の募集
2013年 1月 16日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2013年 1月 21日	第 460 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>

(2009年 6月 30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

(2011年 1月 6日まで)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年 6月 30日まで)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
江馬 眞  
大野 泰雄  
久保田 紀久枝  
中島 恵美  
西川 秋佳  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
頭金 正博  
中江 大  
中島 恵美  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

<参考人>

森田 明美

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

<参考人>

石井 邦雄  
高橋 智

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

調味料、pH調整剤として使用される添加物「乳酸カリウム」（CAS登録番号：996-31-6）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、乳酸カリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

乳酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類及びカリウム塩類と同様に、胃液中で乳酸とカリウムに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の評価において、乳酸（L-体、D-体及びDL-体を含む。）、乳酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績及び知見全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、乳酸カリウム、乳酸、乳酸塩類及びカリウム塩類の試験成績を検討した結果、添加物「乳酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

反復投与毒性試験に関して、乳酸については、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと判断した。カリウム塩類については、食品安全委員会による添加物「硫酸カリウム」の評価において安全性が確認されており、添加物「乳酸カリウム」からの推定一日摂取量（カリウムとして42.7 mg）は、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約1.9%と非常に少ないと考えられることから、添加物として適切に使用される場合、添加物「乳酸カリウム」に由来するカリウムには安全性に懸念がないと判断した。

本委員会としては、体内動態及びヒトにおける知見を検討した結果、乳幼児向け食品に添加物として乳酸（L-体、D-体又はDL-体）を使用することは、乳幼児期には乳酸の代謝能が低いことに加え、摂取する食事が多様性に欠けることから、乳酸の過剰摂取の原因となり、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があると考えた。

以上から、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の使用に関して安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響が認められなかったこと並びに乳酸及び乳酸塩類が添加物として食経験があることを勘案して、添加物「乳酸カリウム」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考え、添加物「乳酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。ただし、上述のとおり、乳幼児向け食品



に添加物「乳酸カリウム」並びに乳酸及び乳酸塩類を主成分とする添加物を使用する場合、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があるため、適切な措置が講じられるべきである。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

調味料、pH調整剤（参照1、2、3）

### 2. 名称

和名：乳酸カリウム

別名：2-ヒドロキシプロピオン酸カリウム、2-ヒドロキシプロパン酸カリウム

英名：Potassium lactate

CAS登録番号：996-31-6（参照1、2、3、4、5）

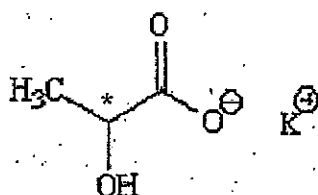
### 3. 分子式

$C_3H_5KO_3$ （参照1、2、3、4）

### 4. 分子量

128.17（無水物として）（参照1、2、3、4）

### 5. 構造式



注：L-(+)体、D-(-)体及びラセミ体（DL-体）がある<sup>(1)</sup>。（参照1、2、3、5）

### 6. 性状等

評価要請者による添加物「乳酸カリウム」の成分規格案では、含量として「本品は、乳酸カリウム( $C_3H_5KO_3$ )として50.0%以上でその表示量の98.0~102.0%を含む。」、性状として「本品は、無色又はほとんど無色のわずかに粘性のある液体で、においがなく又はわずかに不快でないにおいがある。」とされている。

評価要請者によれば、乳酸カリウムは、水、エタノールによく溶け、エーテルには不溶であるとされている。また、乳酸カリウムは無色透明な固体（結晶

<sup>1</sup> DL表記は化合物の立体配置の表記方法であり、+-表記は旋光性（右旋性：+、左旋性：-）を表す。以下、L-(+)、D-(-)及びラセミ体についてL、D又はDLと略して表記する。

性の粉末)として得ることもできるが、吸湿性、潮解性が強いいため通常は水溶液として流通されるとされている。純品は弱アルカリ性であるが、類縁の乳酸ナトリウムと同様に製造原料の乳酸が乳酸縮重合物を含むため(参照6)、製造後徐々に加水分解して中性から酸性を呈することがあるとされている。(参照1、2、3、4、5)

## 7. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、添加物「乳酸カリウム」は、食品の酸化防止補助剤、調味料、湿潤剤、pH調整剤として、広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物であるとされている。(参照1、7、8)

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)<sup>(2)</sup>(1974a)の報告によれば、L-乳酸は哺乳類の生体内で解糖時に産生される中間代謝物であるとされている。(参照9)

米国では、添加物「乳酸カリウム」は離乳食及び乳児向け調製粉乳(infant formula)への使用を除き、一般的に安全とみなされる(GRAS)物質であり、適正使用規範(GMP)の下で使用が認められている。(参照10)

欧州連合(EU)では、添加物「乳酸カリウム」は、一般食品に必要量の範囲内で使用することが認められている。ただし、D-体及びDL-体の乳児向け調製粉乳への使用及び3歳までの乳幼児向け食品(pH調整目的のみ)としての使用は認められていない。(参照6、8、11)

我が国では、添加物「乳酸カリウム」は未指定である。類似の添加物としては、1957年に乳酸、乳酸カルシウム及び乳酸鉄、1960年に乳酸ナトリウムが食品添加物に指定され、調味料、強化剤、pH調整剤として広く食品に使用されている。(参照12)

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「乳酸カリウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基

<sup>2</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

つき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

## 8. 添加物指定の概要

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「乳酸カリウム」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。（参照 1）

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）

添加物「乳酸カリウム」の体内動態に関する試験成績は確認できなかった。

評価要請者によれば、乳酸カリウムは、水溶液及び食品（生うどん）中において乳酸イオンとカリウムイオンに解離した状態にあるとされている。（参照 1、5）

弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類及びカリウム塩類と同様に、胃液中で乳酸とカリウムに解離すると推定される。このことから、添加物「乳酸カリウム」の体内動態については、乳酸（L-体、D-体及びDL-体を含む）並びに体内で乳酸又はカリウムイオンを生じると予測される乳酸塩類及びカリウム塩類に係る体内動態に関する知見を用いて総合的に評価を行うこととした。

#### (1) 乳酸及びその塩類

##### ① 吸収

##### a. 乳酸ナトリウム

Cori & Cori (1929) 及び Cori (1930) の報告によれば、24 時間絶食したラットにL-又はD-乳酸ナトリウム (1,700 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されており、その結果、乳酸のL-体及びD-体は腸からほぼ同じ速度で吸収されたとされている。（参照 13、14）

上述の Cori (1930) の報告によれば、雌雄のラット（各群各 6~9 匹）に DL-乳酸ナトリウム（約 213 mg/kg 体重）を強制経口投与する試験が実施されており、その結果、1、2、3 及び 4 時間以内の小腸からの吸収量は投与量のそれぞれ 25.8、43.5、61.8 及び 75.5% で、小腸に残存している乳酸量から求めた値に概ね一致したとされている。（参照 14）

## ② 分布

### a. L-乳酸

南山堂医学大辞典第 18 版 (1998) によれば、生体内に存在する L-乳酸は、ヨーグルト等から摂取されるもののほか、解糖系におけるグルコースの分解による内因性のもの、腸管内のバクテリアにより生産されるものがあるとされている。(参照 15)

上述の Cori & Cori (1929) の報告及びハーパー・生化学 21 版 (1998) によれば、組織及び血中に生じた又は摂取された L-乳酸は肝臓に運ばれ、糖新生経路を経てグリコーゲンとなり貯蔵されるか、グルコースに再生されて各臓器に運ばれ、二酸化炭素と水になるとされている(乳酸回路 / Cori 回路)。(参照 13、16)

Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒトの血清中 L-乳酸濃度は 1~2 mmol/L (89~178 mg/L) であるとされている。(参照 17)

### b. D-乳酸

上述の Ewaschuk ら (2005)、Thornalley (1993) のレビュー、上述の南山堂医学大辞典第 18 版 (1998) 及び Halperin & Kamel (1996) の報告によれば、生体内に存在する D-乳酸は、ヨーグルト等から摂取されるもののほか、解糖系におけるメチルグリオキサール経路による極微量の内因性のものと、腸管中のバクテリアにより生産されるものがあるとされている。(参照 15、17、18、19)

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒトの血清中 D-乳酸濃度は 11~70 nmol/L (0.98~6.24 µg/L) であるとされている。(参照 17)

上述の Thornalley (1993) のレビューによれば、血漿中 D-乳酸濃度は、運動後や食事後に 2~3 倍増加するとされている。(参照 18)

de Vrese & Barth (1991) の報告によれば、D-乳酸 (0.64、1.06 mmol/kg 体重; 57、94 mg/kg 体重) をヨーグルトとともにヒト (4~7 名) に摂取させる試験が実施されており、その結果、60 分以内に血漿中 D-乳酸濃度は 0.070±0.020 mmol/L から 0.086±0.030 mmol/L、0.20±0.010 mmol/L (6.24±1.78 mg/L から 7.67±2.68 mg/L、17.8±0.89 mg/L) に増加したとされている。ヨーグルトとして摂取した場合は水溶液 (1.11

mmol/kg 体重 ; 99 mg/kg 体重) として摂取した場合に比べ、AUC は同じであったがピーク濃度は半分で、吸収の遅延が認められたとされている。(参照 20)

c. 乳酸ナトリウム

JECFA (1974a) の報告においても引用されている上述の Cori & Cori (1929) の報告によれば、24 時間絶食したラットに L-及び D-乳酸ナトリウム (1,700 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されており、その結果、3 時間後には吸収された L-乳酸の 40~95% が肝グリコーゲンに変換され、D-乳酸ナトリウムを投与した場合、肝グリコーゲンはほとんど生成されなかったとされている。(参照 9、13)

③ 代謝及び排泄

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、哺乳類は L-及び D-乳酸両方の異性体を代謝分解することが可能であるとされている。(参照 17)

評価要請者によれば、哺乳類で L-体と D-体間でのラセミ化が起きるといふ報告はないとされている。(参照 1)

a. 乳酸

JECFA (1974a) の報告における引用によれば、Fürth & Engel (1930) はヒトに乳酸 (1~3,000 mg) を経口投与する試験を実施しており、その結果、14 時間以内に 20~30% が尿中に排泄されたとされている。(参照 9)

b. D-乳酸

上述の Thornalley (1993) 及び Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒト及びマウスには D-乳酸デヒドロゲナーゼが存在し、哺乳類の D-乳酸の代謝能は比較的高いとされている。また、子ウシ及びラット組織も *in vitro* の系で D-乳酸を利用できるとされている。(参照 17、18)

上述の Halperin & Kamel (1996) の報告によれば、ヒトは L-乳酸に比べて効率性に劣るものの、D-乳酸を代謝できるとされている。(参照 19)

上述の Cori & Cori (1929)、上述の Halperin & Kamel (1996)、

上述の Thornalley (1993) 及び上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒトにおいて、D-乳酸の代謝速度は 1.5~1.6 mmol/kg/hr (134~143 mg/kg/hr) で、L-乳酸に比べ 1/5~1/4 程度であるとされている。(参照 13、17、18、19)

JECFA (1974a) の報告によれば、3 か月までの乳児では、D-及び DL-乳酸の代謝能は L-乳酸に比べ劣るとされている。(参照 9)

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒトにおいて、通常、少量 (0.1  $\mu$ mol/hr ; 8.9  $\mu$ g/hr) の D-乳酸が尿中に排泄されており、尿中排泄量は 1 歳頃に最も高く、4 歳頃までに減少するとされている。(参照 17)

#### c. DL-乳酸

Goldman ら (1961) の報告によれば、10~57 日齢のヒト早産乳児 4 例に DL-乳酸を添加した半脱脂粉乳 (half-skimmed milk) を摂取させる試験が実施されており、その結果、摂取後 24 時間の尿中に排泄される乳酸が増加し、その量は摂取した乳酸の約 4%であったとされている。(参照 21)

Morotomi ら (1981) の報告によれば、F344 ラット (各群 5 匹) に DL-乳酸 (0、1.95 g/kg 体重 (通常ラット胃中に観測される量の 30 倍) ) 及び<sup>14</sup>C]DL-乳酸 (20  $\mu$ Ci) を経口投与する試験が実施されている。その結果、1.95 g/kg 体重投与群では著しい血中 pH の低下 ( $\Delta$ pH=0.14) 及び血中乳酸値の上昇 (2 倍) が認められたが、投与 24 時間後には認められなかったとされている。CO<sub>2</sub> への分解は 1.95 g/kg 体重投与群で投与量の 42%、対照群で 61%であったとされている。Morotomi らは、乳酸の投与量が増加するとエネルギーへの変換率は低下し、呼気中に排出される CO<sub>2</sub> の絶対量は増加するものの、対投与量比では減少すると考察している。また、乳酸の大部分はエネルギーとして使用され、1.95 g/kg 体重投与群での過剰の乳酸は CO<sub>2</sub> 以外にたん白質、脂質に変換され、変換量は対照群に比べ 1.95 g/kg 体重投与群で順に 3.8 倍、4.9 倍と増加したとされている。(参照 22)

#### d. 乳酸ナトリウム

上述の Cori & Cori (1929) の報告及び Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、24 時間絶食したラットに L-及び D-乳酸ナトリウム (1,700 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、L-

乳酸ナトリウムの投与により、L-乳酸の尿中への排泄はほとんど認められなかったとされている。一方、D-乳酸は、投与3時間で吸収量の約30%が尿中に排泄されたとされている。(参照13、17)

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューにおける引用によれば、ヒト (10 例) に DL-乳酸ナトリウム (1.0~1.3 mmol/kg/hr ; 112~146 mg/kg/hr) を静脈内投与する試験が実施されており、その結果、D-乳酸の90%が代謝され、10%が尿中に排泄されたとされている。また、投与速度を0.336~0.515 g/kg/hr (3.0~4.6 mmol/kg/hr) に増加させると総代謝量は75%にまで減少したとされている。また、同レビューにおける引用によれば、ヒト (例数不明) に D-乳酸ナトリウムを経口摂取 (6.4 mmol/kg ; 717 mg/kg) させる試験が実施されており、その結果、血中のD-乳酸の半減期は21分であったが、投与量を倍にすると40分に増加したことから、代謝の飽和が考えられたとされている。また、24時間以内にD-乳酸の2%が尿中に排泄されたとされている。(参照17)

Giesecke & Fabritius (1974) の報告によれば、ラット (250~300 g、各5匹) に DL-乳酸ナトリウム又はカルシウム (約490、629 mg/kg 体重) を混餌投与する試験が実施されており、その結果、24時間以内に1~2%が尿中に排泄されたとされている。(参照23)

#### ④ 乳酸代謝系の種差及び発達について

Schmukler & Barrows (1966) の報告によれば、雌 Wistar ラットにおいて、生後3か月における心臓及び骨格筋における乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性は、生後1か月時よりも有意に高値を示したとされている。(参照24)

Francesconi & Vilee (1969) の報告によれば、ヒト胎児及びラット胎児の臓器における LDH のアイソザイムの検索が実施されている。その結果、ヒト胎児の肝臓では LDH のアイソザイムのうち、LDH1~LDH4 の4種類が検出されたが、肺では LDH4 は検出されなかったとされている。ラット胎児では肝臓及び肺のいずれもヒト胎児とは異なるパターンでアイソザイムが検出されたとされている。(参照25)

Lee ら (2000) の報告によれば、SD ラットの新生児 (各群8匹) を0~7日齢時又は28~35日齢時に低酸素環境又は通常環境に置き、その後肝 LDH の活性を測定する試験が実施されている。その結果、0~7日齢時に低酸素環境に置かれた群で、通常環境に置かれた群と比べて肝 LDH 活性が約50%低下したが、28~35日齢時に低酸素環境に置かれた群において



は、肝 LDH 活性の低下はみられなかったとされている。(参照 26)

## (2) カリウム塩類

添加物「硫酸カリウム」の評価書(2013)によれば、カリウムイオンはヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つであり、経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によって排泄され、その恒常性が維持されているとされている。(参照 27)

## 2. 毒性

乳酸カリウムを被験物質とした毒性試験成績は、遺伝毒性の一部に関するもののみであったが、上述のとおり、乳酸カリウムは生体内で乳酸とカリウムイオンに容易に解離すると推定されることから、乳酸、乳酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績を用いて、総合的に添加物「乳酸カリウム」の毒性を評価することとした。

### (1) 乳酸カリウム、乳酸及び乳酸塩類

#### ① 遺伝毒性

乳酸カリウム並びに乳酸及びその塩類に関し、以下の報告がある。

#### a. 乳酸カリウム

##### (a) 遺伝子突然変異を指標とする試験

(DNA 損傷を指標とする試験)

石館ら(1988)の報告によれば、乳酸カリウムについての枯草菌(*Bacillus subtilis*, M45 (Rec<sup>-</sup>) 及び野生株 H17 (Rec<sup>+</sup>))を用いた Rec-assay (最高濃度 20 mg/disk) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 28)

##### (b) 染色体異常を指標とする試験

(ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)

上述の石館ら(1988)並びに林及び松岡(1999)の報告によれば、乳酸カリウムについてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験(最高濃度 3.0 mg/mL)が、代謝活性化系非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で実施されており、いずれも陰性であったとされている。(参照 28、29)

#### b. 乳酸

##### (a) 遺伝子突然変異を指標とする試験

(微生物を用いる復帰突然変異試験)

石館ら (1982)、Ishidateら (1984) 並びに能美及び松井 (1991) の報告によれば、乳酸についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 30、31、32)

FDA (1980) の報告によれば、乳酸についての細菌 (*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%) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれも陰性であったとされている。(参照 33)

Al-Ani & Al-Lami (1988) の報告によれば、乳酸についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA104) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 2.0 µl/plate ; 2.4 mg/plate 相当) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 34)

(b) 染色体異常を指標とする試験

(ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)

上述の石館ら (1982)、Ishidateら (1984) 並びに林及び松岡 (1999) の報告によれば、乳酸についての CHL を用いた染色体異常試験 (最高濃度 1,000 µg/mL) が、代謝活性化系非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で実施されており、いずれも陰性であったとされている。(参照 29、30、32)

Moritaら (1990) の報告によれば、乳酸についてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験 (24 時間連続処理) (濃度 0、8、10、12、14 mM) が実施されており、代謝活性化系存在下では 12 mM、非存在下では 14 mM で染色体異常誘発性が陽性であったとされている。これについて、Moritaらは、いずれも pH6.3 以下での結果であり、pH7.4 に中和することにより陰性となったことから、乳酸そのものの影響ではないと考察している。(参照 35)

c. 乳酸ナトリウム (50%水溶液)

(a) 遺伝子突然変異を指標とする試験

(微生物を用いる復帰突然変異試験)

石館ら (1983) 及び上述の Ishidate ら (1984) の報告によれば、乳酸ナトリウムについての細菌 (*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、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 32、36)

上述の能美及び松井 (1991) の報告によれば、乳酸ナトリウムについての細菌 (*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、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 31)

(b) 染色体異常を指標とする試験

(ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験)

上述の石館ら (1983)、Ishidate ら (1984) 並びに林及び松岡 (1999) の報告によれば、乳酸ナトリウムについての CHL を用いた染色体異常試験 (最高濃度 2,000 µg/mL) が、代謝活性化系非存在下で 24 時間及び 48 時間の連続処理法で実施されており、いずれも陰性であったとされている。(参照 29、32、36)

d. 乳酸カルシウム

(a) 遺伝子突然変異を指標とする試験

(微生物を用いる復帰突然変異試験)

藤田ら (1988) の報告によれば、乳酸カルシウムについての細菌 (*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、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であったとされている。(参照 37)

上述の FDA (1980) の報告によれば、乳酸カルシウムについての細菌 (*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、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれも陰性であったとされている。(参照 33)

e. 環状ラクチド

(a) 染色体異常を指標とする試験

(げっ歯類を用いる小核試験)

Corning Hazleton Inc. (1995) の報告によれば、環状ラクチドについての Crl:CD-1BR 系マウス (各群雌雄各 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）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 38）

#### f. 遺伝毒性のまとめ

乳酸カリウムについては、細菌を用いた Rec-assay 及び CHL を用いた染色体異常試験で陰性の結果が得られているのみであるが、類縁物質である乳酸については染色体異常試験で陽性の結果が得られている。これは高用量の酸による pH 低下に起因すると考えられ、乳酸ナトリウム及び乳酸カルシウムについての復帰突然変異試験等の結果はいずれも陰性であり、また、乳酸ダイマーが環状になった環状ラクチドについて、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。したがって、本委員会としては、乳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ものとする。

### ② 急性毒性

乳酸カリウムについての急性毒性の報告を確認することはできなかった。乳酸に関し、以下の報告がある。

#### a. 乳酸

JECFA (1974a) の報告における引用によれば、Smyth ら (1941) は、ラットに DL-乳酸（当該論文を引用した Merck Index 第 9 版 (1976) の記載により特定）を強制経口投与する試験を実施しており、その結果、LD<sub>50</sub> は 3,730 mg/kg 体重であったとされている。（参照 9、39）

現時点での最新版である Merck index 第 14 版 (2006) における引用によれば、Smyth ら (1941) は、ラットに DL-乳酸を経口投与する試験を実施しており、その結果、LD<sub>50</sub> は 3,730 mg/kg 体重であったとされている。（参照 40）

### ③ 反復投与毒性

乳酸カリウムについての反復投与毒性の試験成績を確認することはできなかった。乳酸塩類に関し、以下の報告がある。

#### a. 乳酸カルシウム

松島ら (1989) の報告によれば、6 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 5 匹）に乳酸カルシウム・5 水和物（0、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0% ; 0、

150、300、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日<sup>3)</sup> を 13 週間飲水投与する試験が実施されている。基礎飼料は、CRF1 固形飼料（オリエンタル酵母）を投与したとされている。その結果、体重について 1.25%以上の投与群の雄で軽度な増加抑制、摂水量について 2.5%以上の投与群の雌及び 5.0%の投与群の雄で減少が認められ、血液生化学的検査においては一部の検査値に軽度な増加が認められたが、用量依存性はほとんど認められなかったとされている。また、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査においては投与に関連する所見は認められなかったとされている。投与に関連した所見としては、5.0%投与群の雌雄各 2 匹で腺胃粘膜幽門部上皮の軽度の萎縮、雄 1 匹に幽門部の限局性壊死、雄 2 匹に軽微なびらんが認められたとされている。松島らは、これらは乳酸カルシウムが胃内で乳酸とカルシウムイオンに解離することにより高濃度のカルシウムイオンが胃粘膜を直接刺激したことに起因するものと考察している（参照 4 1）。本委員会としては、松島らの見解を支持し、認められた胃の病変は乳酸投与に起因した毒性変化ではないと考える。本試験における乳酸についての NOAEL を、雌雄共に本試験の最高用量である 5.0% (2,500 mg/kg 体重/日；乳酸として 1,440 mg/kg 体重/日) と考えた。

上述の松島ら（1989）の報告によれば、F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）に乳酸カルシウム・5 水和物（0、5.0、10、20、30%；0、2,500、5,000、10,000、15,000 mg/kg 体重/日<sup>3)</sup>）を 20 週間混餌投与する試験が実施されている。基礎飼料は、B 配合粉末飼料（オリエンタル酵母）を投与したとされている。その結果、体重について、20%以上の投与群の雄、30%投与群の雌で対照群のほぼ 60%の増加抑制が認められ、尿検査においては、尿量について、20%以上の投与群の雄で増加が認められ、尿中カルシウムについて、全投与群の雌雄で用量依存的な増加が認められたとされている。しかし、血液生化学的検査においては投与に関連した変化は認められず、病理組織学的検査においても全投与群の雌雄で腎尿細管上皮のカルシウム沈着について用量依存的な減少が認められた以外、投与に関連した変化は認められなかったとされている。さらに基礎飼料を B 配合粉末飼料から CRF1 固形飼料に変更した場合、この腎尿細管のカルシウム沈着は認められなくなったことから、松島らは腎尿細管のカルシウム沈着減少は乳酸カルシウム投与に関連した変化ではなく、基礎飼料の組成が関与した変化であると考察している（参照 4 1）。本

3. JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

委員会としては、本試験による用量設定が 5.0%以上であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

#### b. 乳酸鉄

竹川ら (1995) の報告によれば、5 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 5 匹) に乳酸鉄 (0, 2.0% ; 0, 1,000 mg/kg 体重/日<sup>(3)</sup>) を 26 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、血液学的検査及び血清生化学的検査においては、投与群の雄で貧血傾向が認められたとされている。体重について、投与群の雄で増加抑制が認められ、剖検において、投与群の雌雄で脾臓の相対重量、投与群の雌で腎の相対重量の増加が認められたとされている。また、投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の過酸化脂質の高値が認められたとされている。また、病理組織学的検査においては、投与群の雌雄の肝臓、腎臓、脾臓及び投与群の雌の腸管粘膜に褐色色素の沈着が認められたとされている。竹川らは、これらの変化は、いずれも胃内で乳酸鉄が乳酸と鉄イオンに解離して、その鉄イオンに誘発されたものと考察している (参照 4 2)。本委員会としては、竹川らの見解を支持し、2.0%投与群で認められた変化は乳酸投与に起因した毒性変化ではないと考える。また、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

#### ④ 発がん性

乳酸カリウムについての発がん性の試験成績を確認することはできなかった。乳酸塩類に関し、以下の報告がある。

#### a. 乳酸カルシウム

Maekawa ら (1991) の報告によれば、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<sup>(3)</sup>) を 24 か月間飲水投与し、その後 2 か月蒸留水を投与する試験が実施されている。その結果、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が、生存日数に有意な変化は認められなかったとされている。また、5.0%投与群の雌で腎臓重量の軽度な増加が認められたとともに、病理組織学的検査において、腎臓乳頭部カルシウム沈着のわずかな増加が認められたとされている。Maekawa らは、本試験について、乳酸カルシウムには特段の毒性及び発がん性は認められなかったと考察している (参照 4 3)。本委員会としては、Maekawa らの評価は妥当と考え、本試験において発がん性は認められないと判断した。

b. 乳酸鉄

Imai (2002) らの報告によれば、F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) に乳酸鉄 (0、1.0、2.0% ; 0、500、1,000 mg/kg 体重/日<sup>(3)</sup>) を 104 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重について、1.0 及び 2.0% 投与群の雄、2.0% 投与群の雌で増加抑制が認められたとされている。また、病理組織学的検査においては、2.0% 投与群の雄で膵腺房細胞の限局性過形成が認められ、膵腺房細胞に鉄の沈着はほとんど認められなかったとしている。また、2.0% 投与群の雌で子宮内膜腺の過形成の増加、子宮内膜の間質に顕著な鉄の沈着が認められたとされている。投与に起因した腫瘍の発生は認められなかったとされている。評価要請者によれば、背景データ等、いくつかの資料を検討したが、2.0% 投与群の雄に認められた膵腺房細胞及び 2.0% 投与群の雌に認められた子宮内膜腺における所見について、鉄イオンの関与の可能性は否定できないと考察している (参照 42、44、45、46)。本委員会としては、Imai らの評価は妥当と考え、本試験において発がん性は認められないと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

乳酸カリウムについての生殖毒性や発生毒性の報告を確認することはできなかった。乳酸に関し、以下の報告がある。

a. 乳酸

Colomina ら (1992) の報告によれば、CD-1 マウス (妊娠 6~15 日、12 匹) に乳酸 (570 mg/kg 体重/日) を 10 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、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とされている (参照 47)。本委員会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

⑥ ヒトにおける知見

乳酸カリウムについてヒトにおける知見を確認することはできなかった。乳酸及び乳酸カルシウムに関し、以下の報告がある。

a. 乳酸

Laschke (1932) の報告によれば、27 歳の女性が 33% 乳酸 (D-か L-か不明) (100 mL) を十二指腸内に誤投与された結果、12 時間以内に死亡したとされている。(参照 48、49)

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、D-乳酸が高濃度に現れる D-乳酸アシドーシス (血漿中 385 mg/L (3 mmol/L 以上)) は稀であるとされている。(参照 17)

Zhang ら (2003) の報告によれば、健康なヒトにおいて、食品に含まれる D-乳酸摂取による D-乳酸アシドーシスに関する報告例はないとされている。(参照 50)

上述の de Vrese & Barth (1991) の報告によれば、26~51 歳 (平均 34.3 歳) のヒト 7 例に D-乳酸 (1.11 mmol/kg 体重; 100 mg/kg 体重) を含む水溶液を摂取させる試験が実施されている。その結果、代謝性アシドーシスの兆候が認められたとされている。また、同報告において、D-乳酸 (0.64、1.06 mmol/kg 体重; 57.7、95.5 mg/kg 体重) をヨーグルトと混ぜて摂取させる試験が実施されており、その結果、代謝性アシドーシスの兆候は認められなかったとされている。(参照 20)

JECFA (1974a) の報告における引用によれば、Jacobs & Christian (1957) は、新生児 (出産予定日に生まれた 40 例) に DL-乳酸 (0.4%; 0.4 g/日<sup>4)</sup>) を含んだミルクを摂取させる試験を実施している。その結果、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されている。(参照 9)

JECFA (1974a) の報告における引用によれば、Droese & Stolley (1962) は、生後 3 か月までの健康な乳児に DL-乳酸 (0.4%~0.5%; 0.4~0.5 g/日<sup>4)</sup>) を添加した調製粉乳を 10 日間摂取させる試験を実施している。その結果、尿の pH のみが低下したとされている。また、尿中の酸性度について、DL-乳酸添加調製粉乳の濃度をより高く (80%) したものを摂取した乳児群で、より濃度を低く (濃度不明) したものを摂取した乳児群と比べて 2 倍高くなり、約 33% がアシドーシスとなったとされている。また、成長速度の低下、食欲減退がみられ、DL-乳酸添加調製粉乳を通常の調製粉乳に変更すると症状は速やかに回復したとされている。(参照 9)

JECFA (1974a) の報告における引用によれば、Droese & Stolley (1965) は、生後 10 日から 12 日の健康乳児に DL-乳酸 (0.35%; 0.35 g/日<sup>4)</sup>) を添加したミルクを摂取させる試験を実施している。その結果、

<sup>4</sup> 評価要請者によると、乳幼児における調製粉乳の一日平均摂取量は約 100 g とされている。



L-乳酸の尿中排泄量が通常の量の3倍に、D-乳酸の排泄量が12倍に増加したとされている。また、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とされている。これについて、Droese & Stolley は、試験に用いた乳酸は、L-乳酸 (80%) と D-乳酸 (20%) の混合物であったため、乳児ではD-乳酸を代謝することはL-乳酸よりも難しいことを理由として考察している。また、乳児には乳酸に耐容できない例が多く、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している。(参照9)

米国生物実験科学連合 (FASEB) (1978) は、早産乳児又は満期出産乳児 (3 か月齢まで) に、DL-乳酸 (7 試験、推定投与量 600~1,275 mg/kg 体重/日、投与期間 7~27 日間、被験者合計 94 例) 又は L-乳酸 (4 試験、推定投与量 600~880 mg/kg 体重/日、投与期間 2~28 日間、被験者合計 107 例) で酸味付けした調製粉乳を与えた臨床試験を、比較的信頼に値する報告とみなし、代謝性アシドーシス及び体重増加率低下の有無の観点からまとめている。それによれば、DL-乳酸添加調製粉乳投与群は、早産乳児のほとんどにおいて代謝性アシドーシス及び体重増加率低下が認められたとされている。満期出産乳児では代謝性アシドーシスが認められなかった報告があるが、代謝性アシドーシスが認められたが対照群のない報告が3報あり、解釈は難しいとされている。一方、L-乳酸添加調製粉乳投与群は、Ungari ら (1965) により報告されている一つの試験を除いて、早産乳児、満期出産乳児のいずれも代謝性アシドーシス及び体重増加率低下は認められなかったとされている。FASEB は、代謝性アシドーシスが認められた Ungari ら (1965) の報告について、添加された乳酸はL-乳酸と考えられるが、用いられた微生物が不明な発酵法で製造されたものであり、D-乳酸が混在している可能性があることを指摘している。(参照51)

FASEB (1978) の報告にも引用されている Goldman ら (1961) の報告によれば、生後 7~56 日齢の早産乳児 (各群 18 名) に、DL-乳酸を添加した無糖練乳 (evaporated milk) 又は乳酸無添加の半脱脂粉乳 (half-skimmed milk) を 7~10 日間摂取させる試験が実施されている。その結果、DL-乳酸を添加した無糖練乳を摂取した群において、体重増加抑制、血漿二酸化炭素濃度の低下、血液 pH の低下及び血中乳酸濃度の増加がみられ、代謝性アシドーシスが認められたとされている。また、同報告によれば、生後 2~34 日齢の早産乳児 (各群 6 名) に DL-乳酸を添加した半脱脂粉乳又は乳酸無添加の半脱脂粉乳を摂取させる試験が実

施されており、その結果、体重増加抑制及び血漿二酸化炭素濃度の低下が認められ、代謝性アシドーシスが認められたとされている。(参照 2 1、5 1)

#### b. 乳酸カルシウム

FASEB (1978) の報告における引用によれば、Lieberman (1930) は、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 ではそのような症状は現れなかったと報告している。(参照 5 1)

### (2) カリウム塩類

添加物「硫酸カリウム」の評価書 (2013) によれば、カリウム塩類等の試験成績の評価をもとに、添加物「硫酸カリウム」について、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないとされている。また、同評価書によれば、「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 を得ることができ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。」とされている。(参照 2 7)

### III. 一日摂取量の推計等

#### 1. 米国における摂取量

全米科学アカデミー (NAS) /米国研究評議会 (NRC) (1989) の報告によれば、乳酸カリウムの使用量の報告は確認できないが、乳酸、同カルシウム塩、同ナトリウム塩、それぞれについて、1987 年で 3,180,000 ポンド (1,442 トン)、339,000 ポンド (154 トン)、1,350,000 ポンド (612.4 トン) とされている<sup>5)</sup>。(参照 5 2)

#### 2. 欧州における摂取量

<sup>5)</sup> 人口を 241 百万人とすると (1986 年)、順に約 16.4 mg、1.75 mg、6.96 mg/人/日と推定される。

英国農水産食糧省（1993）の英国における食品添加物の摂取量調査によれば、乳酸、同カルシウム塩は1984～1986年でそれぞれ17.1 mg/人/日、0.5 mg/人/日であり、同ナトリウム塩及び同カリウム塩の使用頻度は少ないと報告されている。（参照53）

### 3. 我が国における摂取量

添加物「乳酸カリウム」は、我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。

「あなたが食べている食品添加物」（平成13年食品添加物研究会編）によれば、食品から摂取される乳酸類（乳酸、同ナトリウム塩、同カルシウム塩及び同鉄塩）の一人当たりの平均一日摂取量は、乳酸として、1998年から1999年の調査において加工食品から649 mg、未加工食品から527 mg、合計1,176 mgであるとされている。（参照54）

年齢別に比較すると、2000年のマーケットバスケット調査において1～6歳乳幼児における乳酸としての一人当たりの平均一日摂取量は1,506 mg、7～14歳では2,049 mg、15～19歳では2,229 mg、20～64歳では2,593 mg、65歳以上では2,605 mgとの報告がある。（参照55、56）

カリウムの摂取量については、2010年の国民健康・栄養調査報告によれば、20歳以上の男性で2,350 mg/人/日、20歳以上の女性で2,182 mg/人/日、20歳以上の男女で2,260 mg/人/日、国民全体では2,200 mg/人/日であるとされている。（参照57）

評価要請者は、添加物「乳酸カリウム」の一日推定摂取量について、添加物「乳酸ナトリウム」及び「塩化カリウム」の代替品として以下のように推計している。

#### (1) 乳酸ナトリウムの代替品として

食品添加物の食品向け生産量を基に算出される乳酸類の一人当たりの平均の一日摂取量は、表1のとおりである（参照58、59）。乳酸カリウムの食品添加物としての用途は乳酸ナトリウムと類似していることから、乳酸ナトリウムの使用量（モル）の全量が乳酸カリウムにより代替されるとすると、その一日推定摂取量は $30.5 \text{ mg} (26.7 \times 128.17 / 112.06)$  となり、乳酸としての総摂取量は変わらず132.2 mgとなる。

表1 食品添加物の食品向け生産量を基に算出される乳酸及び乳酸塩類の一日摂取量（単位：mg/人/日）

添加物名	一人一日摂取量	
	2001年度	2007年度
乳酸	69.1	68.5
乳酸カルシウム	41.5	49.6
乳酸ナトリウム	16.4	26.7
乳酸鉄	0	0
ステアロイル乳酸カルシウム	—	1.3
合計値	127.0	146.1
合計値（乳酸換算量）	119.2	132.2

## (2) 塩化カリウムの代替品として

乳酸カリウムは、食塩代替の調味料としての用途が考えられる。現在使用が認められている類似用途の食品添加物である塩化カリウムの摂取量等については、以下のとおりである。

食品添加物の食品向け生産量を基に算出される塩化カリウムの一人当たりの平均の一日摂取量は、2001年度では63.7 mg、2007年度では60.6 mgと推定される（参照58、59）。仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量（モル）の全量が、添加物「乳酸カリウム」により代替されるとすると、その一日推定摂取量は109.4 mg/人/日（ $63.7 \times 128.17 / 74.6$ ）（乳酸として76.9 mg/人/日（ $109.4 \times 90.08 / 128.17$ ））となる。

(1)、(2)より、乳酸カリウムが添加物として使用された場合の、食品添加物由来の乳酸の摂取量の増加量は76.9 mg/人/日であり、増加量を含めた一日総摂取量は209.1 mg/人/日（ $132.2 + 76.9$ ）と推定される。また、カリウムとしての一日総摂取量の増加量は42.7 mg/人/日（ $(30.5 + 109.4) \times 39.09 / 128.17$ ）と推定される。

## IV. 国際機関等における評価

### 1. JECFA における評価

1973年の第17回会合及び1974年の第18回会合において、JECFAは、乳酸が食品中の常在成分であり、ヒトにおける生理的な中間代謝物でもあることから、乳酸、同アンモニウム塩、同カルシウム塩、同カリウム塩及び同ナトリウム塩について、ADIを制限しない（ADI not limited）と評価している。ただし、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が、新生児ではD-乳酸を利用することが困難との知見があることから、生後3か月未満の乳児

向け食品には D-体及び DL-体を用いるべきでないとの見解を示し、更に乳幼児におけるそれらの代謝研究があると望ましいと述べている。(参照 9、60、6.1)

## 2. 米国における評価

1978年、FASEBは、乳酸及び乳酸カルシウムの食品成分としての評価書をまとめ、FDAに報告している。その評価書によれば、DL-乳酸添加調製粉乳は、特に未熟児において、摂取後代謝性アシドーシス及び成長抑制がみられるという報告が多いとされている。一方、L-乳酸添加調製粉乳については、代謝性アシドーシス発症は概ね認められていないことから、他の安全性試験結果と総合して、L-乳酸については年齢を問わず毒性がないが、DL-乳酸は満期出産乳児への影響は不明だが、未熟児では代謝性アシドーシス及び成長抑制をもたらす可能性があるという見解が示されている。結論として、L-乳酸及びそのカルシウム塩は安全性上特段の懸念はなく、D-乳酸及び DL-乳酸は乳幼児期以降については懸念はないが、調製粉乳への添加には問題ないとは言えない、とされている。(参照 51)

1984年、FDAは、上記の FASEB の報告及び FDA 自身の調査結果をもとに、FDA は、「乳児食及び調製粉乳への一般的な使用の情報や安全性を裏付ける情報は認められない」として、乳酸の乳児食、調製粉乳への使用は、L 体についても GRAS ではないと結論し、離乳食及び乳児向け調製粉乳への使用を除いて GRAS と認めている。(参照 62)

1987年、FDAは、乳酸ナトリウム及び乳酸カリウムを、①申請用途に使用された場合、健康に有害であることを示す証拠はないこと、②両物質が哺乳動物における代謝産物であること、③両物質は乳酸をそれぞれ水酸化ナトリウム、水酸化カリウムで中和することで得られ、有害物質の副生成は知られていないこと及び④両物質ともマーガリン、オレオマーガリン用酸味料として使用が認められていることを根拠に、乳酸及び乳酸カルシウムと同様に、乳児食及び乳児向け調製粉乳への使用を除いて、GRAS と認めている。(参照 10)

## 3. 欧州における評価

1990年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、乳酸カリウムを含む乳酸塩類について、JECFA が設定した「グループ ADI として特定しない」という見解を支持するが、乳幼児向け食品には L 体のみに限られる、と評価している。(参照 63)

## 4. 我が国における評価

2008年、食品安全委員会は乳酸を含む添加物として、添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」の食品健康影響評価を行っており、その結果、「ステアロイル乳酸ナトリウムのADIは、20 mg/kg 体重/日とした。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、以下の二点の理由から安全性に特段の問題はないと考えられる。①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、②我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%まで含まれる乳酸が全て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。」としている。(参照64)

また、2013年、食品安全委員会はカリウムを含む添加物として、添加物「硫酸カリウム」の食品健康影響評価を行っており、その結果、「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イオンは安全性に懸念がないと判断した。」としている。(参照27)

## V. 食品健康影響評価

乳酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の乳酸塩類及びカリウム塩類と同様に、胃液中で乳酸とカリウムに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の評価において、乳酸(L-体、D-体及びDL-体を含む。)、乳酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績及び知見全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、乳酸カリウム、乳酸、乳酸塩類及びカリウム塩類の試験成績を検討した結果、添加物「乳酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

反復投与毒性試験に関して、乳酸については、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと判断した。カリウムイオンについては、食品安全委員会による添加物「硫酸カリウム」の評価において安全性が確認されており、添加物「乳酸カリウム」からの推定一日摂取量(カリウムとして42.7 mg)は、現在のカリウムの一日摂取量(2,200 mg)の約1.9%と非常に少ないと考えられる

ことから、添加物として適切に使用される場合、添加物「乳酸カリウム」に由来するカリウムイオンには安全性に懸念がないと判断した。

本委員会としては、体内動態及びヒトにおける知見を検討した結果、以下のよう  
に判断した。

乳酸はL-体、D-体のいずれも生体内で合成され検出される物質であり、生体内において代謝分解することが可能である。しかし、乳幼児に乳酸を添加した調製粉乳を経口摂取させることにより、代謝性アシドーシスが認められ、尿中乳酸濃度が増加したという知見がある。これについて、乳幼児の乳酸の代謝能が特に低いために、代謝の限界量を超過した乳酸が代謝性アシドーシスを引き起こし、尿中に多量に出現したものと判断した。また、D-乳酸の尿中排泄量が1歳時に最も高く、4歳頃までに減少するという知見がある。これについて、D-乳酸の代謝能が乳児期に特に低いことを反映しているものと判断した。なお、乳幼児に代謝性アシドーシスが認められた知見の中には、乳酸のL-体、D-体の区別がないアシドーシスの報告がある。一方、健康なヒトにおいて、食品中に含まれる乳酸摂取による代謝性アシドーシスに関する報告はみられていない。

以上より、本委員会としては、乳幼児向け食品に添加物として乳酸(L-体、D-体又はDL-体)を使用することは、乳幼児期には乳酸の代謝能が低いことに加え、摂取する食事が多様性に欠けることから、乳酸の過剰摂取の原因となり、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があると考えた。

以上から、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の使用に関して安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響が認められなかったこと並びに乳酸及び乳酸塩類が添加物として食経験があることを勘案して、添加物「乳酸カリウム」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考え、添加物「乳酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。ただし、上述のとおり、乳幼児向け食品に添加物「乳酸カリウム」並びに乳酸及び乳酸塩類を主成分とする添加物を使用する場合、代謝性アシドーシスをもたらす懸念があるため、適切な措置が講じられるべきである。

なお、乳酸を含む添加物のうち、既に食品安全委員会で評価を有しているものに添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」がある。乳幼児における添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」に由来する乳酸の摂取については、上述(p:28)のとおり、添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」の過剰摂取の懸念がないため、本委員会としては、添加物「乳酸カリウム」の食品健康影響評価結果を受けて、添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」の食品健康影響評価結果を変更する必要は

ないと判断した。

30

47



<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO-K1	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
GRAS	Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	Lactate Dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
NAS	National Academy of Sciences : 全米科学アカデミー
NRC	National Research Council : 米国研究評議会
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> MA45 (Rec-), H17 (Rec+)		<i>in vitro</i>		乳酸カリウム	最高濃度 20 mg/disk	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1988) 参照 28
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	<i>in vitro</i>		乳酸カリウム	最高濃度 3.0 mg/mL	陰性であったとされている。	石館ら (1988) 参照 28 林及び松岡 (1999) 参照 29
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>		乳酸	最高濃度 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1982) 参照 30 Ishidate ら (1984) 参照 31 能美及び松井 (1991) 参照 32
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>S. cerevisiae</i>		<i>in vitro</i>		乳酸	最高濃度 0.18%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FDA (1980) 参照 33
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA104		<i>in vitro</i>		乳酸	最高濃度 2.0 µL/plate ; 2.4 mg/plate 相当	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Al-Ani & Al-Lami (1988) 参照 34
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	<i>in vitro</i>		乳酸	最高濃度 1,000 µg/mL	陰性であったとされている。	石館ら (1982) 参照 30 Ishidate ら (1984) 参照 31 林及び松岡 (1998) 参照 29

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1	24 時間連続処理	<i>in vitro</i>		乳酸	濃度 0、8、10、12、14 mM	代謝活性化系存在下では 12 mM、代謝活性化系非存在下では 14 mM で染色体異常誘発性が陽性であったとされているが、いずれも pH6.3 以下での結果であり、pH7.4 に中和することにより陰性となったとされている。	Morita ら (1990) 参照 3 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA94、 TA98、 TA100、 TA2637		<i>in vitro</i>		乳酸ナトリウム (50%水溶液)	最高濃度 100 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら (1983) 参照 3 6 Ishidate ら (1984) 参照 3 1
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA94、 TA98、 TA100		<i>in vitro</i>		乳酸ナトリウム (50%水溶液)	最高濃度 50,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	能美及び松井 (1991) 参照 3 2
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	<i>in vitro</i>		乳酸ナトリウム (50%水溶液)	最高濃度 2,000 µg/mL	陰性であったとされている。	石館ら (1983) 参照 3 6 Ishidate ら (1984) 参照 3 1 林及び松岡 (1998) 参照 2 9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97 TA102		<i>in vitro</i>		乳酸カルシウム	最高濃度 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	藤田ら (1988) 参照 3 7
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>S. cerevisiae</i>		<i>in vitro</i>		乳酸カルシウム	最高濃度 0.625%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FDA (1980) 参照 3 3
遺伝毒性	<i>In vivo</i> 骨髄小核試験	CrI:CD-1BR 系マウス	72 時間	単回強制経口投与	各群雌雄各 5 匹	環状ラクチド	最高用量 3,350 mg/kg 体重	陰性であったとされている。	Corning Hazleton Inc. (1995) 参照 3 8
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	強制経口投与	不明	DL-乳酸	不明	LD <sub>50</sub> =3,730 mg/kg 体重	JECFA (1974a) の報告における引用及び Merck index 第 14 版における引用 (Smyth ら (1941)) 参照 9、4 0

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13週間試験	F344 ラット	13週間	飲水投与	各群雌雄各 5匹	乳酸カルシ ウム・5水和 物	0、0.3、0.6、1.25、 2.5、5.0%；10、 150、300、625、 1,250、2,500 mg/kg 体重/日	5.0%投与群の腺胃粘膜において雌雄 各2例に幽門部上皮の軽度の萎縮、雄 1例に幽門部の限局性壊死、雄2例に 軽微な糜爛が観察されたが、筆者らは、 これらは乳酸カルシウムが胃内で乳酸 とカルシウムイオンに解離すること により高濃度のカルシウムイオンが胃粘 膜を直接刺激したことに起因するもの と考察している。本委員会としては、 筆者らの見解を支持し、認められた胃 の病変は乳酸投与に起因した毒性変化 ではないと考え、本試験における乳酸 についての NOAEL を、雌雄共に本試 験の最高用量である 5.0% (2,500 mg/kg 体重/日；乳酸として 1,440 mg/kg 体重/日) と考えた。	松島ら (1989) 参照 4 1
反復投与 毒性	20週間試験	F344 ラット	20週間	混餌投与	各群雌雄各 10匹	乳酸カルシ ウム・5水和 物	0、5.0、10、20、 30%；0、2,500、 5,000、10,000、 15,000 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験による用量 設定が 5.0%以上であることから、 NOAEL を得ることはできないと判断 した。	松島ら (1989) 参照 4 1
反復投与 毒性	26週間試験	F344 ラット	26週間	混餌投与	各群雌雄各 5匹	乳酸鉄	0、2.0%；0、1,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験は一用量の みの試験であることから、NOAEL を 得ることはできないと判断した。	竹川ら (1995) 参照 4 2
発がん性	24か月間試験	F344 ラット	24か月間	飲水投与	各群雌雄各 50匹	乳酸カルシ ウム	0、2.5、5.0%；0、 1,250、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験において発 がん性は認められないと判断した。	Maekawa ら (1991) 参照 4 2
発がん性	104週間試験	F344 ラット	104週間	混餌投与	各群雌雄各 50匹	乳酸鉄	0、1.0、2.0%；0、 500、1,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験において発 がん性は認められないと判断した。	Imai ら (2002) 参照 4 4
生殖発生 毒性	発生毒性試験	CD-1 マウス	妊娠 6-15 日	強制経口 投与	12匹	乳酸	570 mg/kg 体重/ 日	本委員会としては、本試験は一用量の みの試験であることから、NOAEL を 判断することはできないと判断した。	Colomina ら (1992) 参照 4 7

<参照>

- 1 財団法人日本食品化学研究振興財団, 乳酸カリウム 指定のための検討報告書, 2006年7月
- 2 Potassium lactate (solution); prepared at the 18th JECFA (1974). In FAO (ed.), Nutrition Meeting Report Series 54B; 1975 and in Food and Nutrition Paper 52; 1992.  
参考:  
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-341.pdf>
- 3 Potassium Lactate Solution. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex, 5th edition, National Academies Press, Washington, D.C., 2004; pp.364-6.
- 4 化学大辞典編集委員会編, 乳酸カリウム. 化学大辞典, 共立出版, 1993; 6: 810
- 5 株式会社武蔵野化学研究所, ピューラックジャパン株式会社. 乳酸カリウムの品質規格・試験法等に関する資料. 食品添加物の指定に関する資料, 資料-1. 2006. (未公表)
- 6 第7版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 1999; D-1020-9, 1033-4
- 7 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-07 edition), Chapter 1, Part 184, Subpart B, §184.1061 Lactic acid, §184.1207 Calcium lactate, §184.1311 Ferrous lactate, §184.1639 Potassium lactate and §184.1768 Sodium lactate; pp.489, 506-7, 521, 556, 566.
- 8 European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners, amended by Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996, Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998, Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001, Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003, Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council of 29 September 2003, Directive 2003/114/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003, Directive 2006/52/EC of the European Parliament and of the Council of 5 July 2006 and Commission Directive 2010/69/EU of 22 October 2010. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L61, 18.3.1995; 1
- 9 Lactic acid and its ammonium, calcium, potassium and sodium salts. In

---

WHO (ed.), Food Additive Series 5, Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva, 25 June - 4 July 1973, WHO, Geneva, 1974a.

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je86.htm>

- 10 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Potassium and sodium lactate; affirmation of GRAS status [Docket No. 79N-0371]. Federal Register April 6, 1987; 52(65): 10884-6
- 11 European Commission: Commission Directive of 14 May 1991 on infant formulae and follow-on formulae (91/321/EEC), amended by Commission Directive 96/4/EC of 16 February 1996, Commission Directive 1999/50/EC of 25 May 1999, Commission Directive 2003/14/EC of 10 February 2003, Act of Accession of Austria, Sweden and Finland (adapted by Council Decision 95/1/EC, Euratom, ECSC) and Act concerning the conditions of accession of the Czech Republic, the Republic of Estonia, the Republic of Cyprus, the Republic of Latvia, the Republic of Lithuania, the Republic of Hungary, the Republic of Malta, the Republic of Poland, the Republic of Slovenia and the Slovak Republic and the adjustments to the Treaties on which the European Union is founded. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L175, 4.7.1991; 35
- 12 乳酸, 乳酸カルシウム, 乳酸鉄, 乳酸ナトリウム. 谷村顕雄, 第8版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 2007; D-1255-70
- 13 Cori CF and Cori GT: Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. J Biol Chem 1929; 81(2): 389-403
- 14 Cori GT: Studies on intestinal absorption. I. The absorption of lactic acid. J Biol Chem 1930; 87(1): 13-8
- 15 乳酸. 南山堂医学大辞典第18版, 株式会社南山堂, 東京, 1998; 1560
- 16 上代淑人 (監訳). 脂質代謝/糖質代謝の調節 (乳酸回路). ハーパー・生化学原書 21 版, 1998; 155-6, 207
- 17 Ewaschuk JB, Naylor JM and Zello GA: D-lactate in human and ruminant metabolism. J Nutr 2005; 135(7): 1619-25
- 18 Thornalley PJ: The glyoxalase system in health and disease. Mol Aspects Med 1993; 14(4): 287-371
- 19 Halperin ML and Kamel KS: D-lactic acidosis: Turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. Kidney Int 1996; 49(1): 1-8

- 
- 20 de Vrese M and Barth CA: Postprandial plasma D-lactate concentrations after yogurt ingestion. *Z Ernährungswiss* 1991; 30(2): 131-7
- 21 Goldman HI, Karelitz S, Seifter E, Acs H and Schell NB: Acidosis in premature infants due to lactic acid. *Pediatrics* 1961; 27: 921-30
- 22 Morotomi M, Sakai K, Yazawa K, Suegara N, Kawai Y and Mutai M: Effect and fate of orally administered lactic acid in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1981; 27(2): 117-28
- 23 Giesecke D and Fabritius A: Oxidation and excretion of D-lactic acid by rats. *Experientia* 1974; 30(10): 1124-5
- 24 Schmukler M and Barrows CH Jr: Age differences in lactic and malic dehydrogenases in the rat. *J Gerontol* 1966; 21(1): 109-11
- 25 Francesconi RP and Villet CA: Lactate dehydrogenase isozymes in human and rat fetal liver and lung. *Life Sci* 1969; 8(2): 33-7
- 26 Lee PC, Jelinek B, Struve M, Bruder ED and Raff H: Effect of neonatal hypoxia on the development of hepatic lipase in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(4): R1341-7
- 27 食品安全委員会, 添加物評価書「硫酸カリウム」, 2013年1月
- 28 石館基, 滝澤行雄, 坂部美雄, 石崎睦雄, 渡辺重信, 館正知ら: I. 食品添加物の変異原性試験成績(その9) 昭和62年度厚生省試験研究費による. *トキシコロジーフォーラム* 1988; 11(6): 663-9
- 29 Lactic acid, Potassium lactate, Sodium lactate (50.8% aqueous solution). 林真, 松岡厚子編(祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂1998年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999; 300, 404, 459
- 30 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績(その3) -昭和56年度厚生省試験研究費による-. *変異原と毒性* 1982; 5(6): 579-87
- 31 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984; 22(8): 623-36
- 32 Lactic acid, Sodium lactate (50.8% aqueous solution). 能美健彦, 松井道子編(石館基監修), 微生物を用いる変異原性試験データ集, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1991; 334-5, 498
- 33 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: Lactic acid and calcium lactate: affirmation of GRAS status for lactic acid

- 
- and calcium lactate for direct human food ingredients [Docket No. 79N-0371]. Federal Register May 16, 1980; 45(97): 32324-8
- 34 Al-Ani FY and Al-Lami SK: Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test. *Mutat Res* 1988; 206(4): 467-70
- 35 Morita T, Takeda K and Okumura K: Evaluation of clastogenicity of formic acid, acetic acid and lactic acid on cultured mammalian cells. *Mutat Res* 1990; 240(3): 195-202
- 36 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: 食品添加物の変異原性試験成績 (その4) - 昭和57年度厚生省試験研究費による - . トキシコロジーフォーラム 1983; 6(6): 671-8
- 37 藤田博, 中野雅行, 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3報). 東京衛研年報 1988; 39: 343-50
- 38 Corning Hazleton Inc., Final report, Mutagenicity test on lactide in an in vivo mouse micronucleus assay - for Cargill Inc., 16878-0-455CO, September 20, 1995.
- 39 5185. DL-Lactic Acid. In Windholz M, Budavari S, Stroumstos LY and Fertig MN (ed.), *The Merck Index*, 9th ed., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, 1976; pp.700-1.
- 40 5336. DL-Lactic Acid. In O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch CB, Roman KJ, Kenny CM and D'Arecca MR (ed.), *The Merck Index*, 14th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2006; p.924.
- 41 松島裕子, 小野寺博志, 永岡隆晴, 外館あさひ, 渋谷淳, 前川昭彦, 他: 乳酸カルシウムの F344 ラットにおける亜慢性毒性試験. 衛試報, 1989; 107: 78-83
- 42 竹川潔, 安原加壽雄, 三森国敏, 小野寺博志, 下武男, 高橋道人: 乳酸鉄 26 週間混餌投与ラットにおける毒性. 衛試報, 1995; 113: 58-63
- 43 Maekawa A, Matsushima Y, Onodera H, Shibutani M, Yoshida J, Kodama Y et al.: Long-term toxicity/carcinogenicity study of calcium lactate in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 1991; 29(9): 589-94
- 44 Imai T, Yasuhara K, Matsui H, Maruyama S, Fujimoto N, Mitsumori K et al.: Iron lactate induction of pancreatic and endometrial proliferative lesions and a lack of increased tumors in a 104-week carcinogenicity study in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2002; 40(10): 1441-8
- 45 厚生労働省, 乳酸カリウム補足資料提出依頼に関する調査結果, 2012年5月



- 
- 46 Iwata H, Hirouchi Y, Koike Y, Yamakawa S, Kobayashi K, Yamamoto T et al.: Historical control data of non-neoplastic and neoplastic lesions in F344/DuCrj rats. *J Toxicol Pathol* 1991; 4(1): 1-24
- 47 Colómina MT, Gómez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J: Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992; 77(1): 95-106
- 48 Leschke E: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. *Münch Med Wochenschr* 1932; 79: 1481-2
- 49 Nazário G: Agents acidulantes utilizados em alimentos. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1951; 11: 141-58
- 50 Zhang DL, Jiang ZW, Jiang J, Cao B and Li JS: D-lactic acidosis secondary to short bowel syndrome. *Postgrad Med J* 2003; 79(928): 110-2
- 51 Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspects of Lactic Acid and Calcium Lactate as Food Ingredients, Contract No. FDA 223-75-2004, 1978.
- 52 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; pp.93, 318, 537.
- 53 Ministry of agriculture, fisheries and food (ed.), Dietary Intake of Food Additives in the UK: Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, HMSO, London, 1993
- 54 食品添加物研究会編, あなたが食べている食品添加物—食品添加物一日摂取量の実態と傾向—(本編版), 日本食品添加物協会, 東京, 2001: 34-7, 66
- 55 厚生省, マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査. 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書, 2000年12月
- 56 Ishiwata H, Yamada T, Yoshiike N, Nishijima M, Kawamoto A and Uyama Y: Daily intake of food additives in Japan in five age groups estimated by the market basket method. *Eur Food Res Technol* 2002; 215(5): 367-74
- 57 厚生労働省, 平成22年国民健康・栄養調査結果の概要, 平成24年1月; 19-21
- 58 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ(グループリーダー: 藤井正美(元神戸学院大学薬学部)): 生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定, その1指定添加物品目(第7回最終報告). 福江紀彦(研究業務委任委託), 平成16年度厚生労働科学研究費補助

---

金(食品の安全性高度化推進事業)「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究」分担研究「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」, 2005年3月: 1108, 1110-2, 1119-20, 1124-5

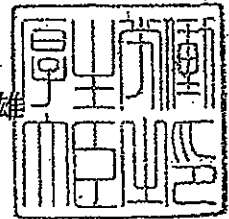
- 59 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ(グループリーダー 西島基弘(実践女子大学生生活科学部)): 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その1指定添加物品目(第9回最終報告). 西川秀美(研究業務委任受託), 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」分担研究「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」, 2011年: 269-71, 276-81, 318-22
- 60 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meetings Report Series No.53, Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications, seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June-4 July 1973, WHO, Geneva, 1974b; pp.23, 37-8.
- 61 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974c; pp.25, 35.
- 62 Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services: GRAS status of lactic acid and calcium lactate [Docket No. 79N-0371]. Federal Register September 7, 1984; 49(175): 35366-7
- 63 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food on a first series of food additives of various technological functions. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-fifth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1991; pp.1-25.
- 64 食品安全委員会, 添加物評価書「ステアロイル乳酸ナトリウム」(平成20年7月10日府食第766号食品安全委員会委員長通知「食品健康影響評価の結果の通知について」)  
参考:  
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20070206001&fileId=002>



厚生労働省発食安1127第2号  
平成24年11月27日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 硫酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. 硫酸カリウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年1月25日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年11月27日付け厚生労働省発食安1127第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

#### 記

1. 硫酸カリウムの添加物としての指定の可否について
2. 硫酸カリウムの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## 硫酸カリウムの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 品目名

硫酸カリウム

Potassium Sulfate

〔CAS 番号：7778-80-5〕

### 2. 分子式及び分子量

$K_2SO_4$  174.26

### 3. 用途

調味料

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

硫酸カリウムは、食品加工の食塩代替品として、欧米諸国等で食品添加物としての使用が認められている。

JECFA（第29回会合（1985年））において、イオン化しやすい塩類のADIは、当該塩の構成陽イオン、陰イオンそれぞれの評価に基づいて設定されるべきとされ、硫酸イオンについては食品の常在成分であって、動物体内における硫黄代謝物質であり、また、食品由来の通常の摂取での有害影響の報告はないことから、代替塩として使用される場合、ADIは特定しないとされている。

米国では、GRAS（Generally Recognized As Safe；一般に安全と認められる物質）であり、フレーバーもしくはその助剤として、GMP（Good Manufacturing Practice）の下で、食品に使用することが認められている。なお、ソフトドリンクにおける硫酸カリウムの最高濃度は0.015%とされている。

欧州連合（EU）では、特定の食品を除き一般の食品に必要量を加えることができる。また、担体又は担体溶剤としての使用が認められている。

我が国では、類似する食品添加物として、硫酸アンモニウム、硫酸カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウムが食品の製造加工等に、硫酸亜鉛、硫酸第一鉄、硫酸銅が栄養強化剤等に使用されている。また、塩化カリウムが調味料、炭酸カリウム

が膨張剤等として、食品への使用が認められている。

#### 5. 食品添加物としての有効性

硫酸カリウムは、食品中では硫酸イオン、カリウムイオンとして存在し、わずかな塩味と苦みがある。食品添加物としての用途としては、既に指定されている食品添加物である塩化カリウムと同様に、ナトリウムを含まないので、食塩やナトリウムの摂取を控える必要がある人向けの食塩代替製剤の成分として、調味料(代替塩)として、各種の食品に利用することができる。

#### 6. 食品安全委員会における評価状況

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、平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第7号により食品安全委員会あて意見を求めた硫酸カリウムに係る食品健康影響評価については、平成24年4月24日、9月26日、平成24年10月25日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価の結果が平成25年1月21日付け府食第39号により通知された。

##### 【食品健康影響評価(添加物評価書抜粋)】

硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム塩類と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」の評価において、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試験成績を検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの13週間反復経口投与試験の結果、雄の3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係るNOAELを1.5%(硫酸イオンとして650 mg/kg 体重/日)と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が41.0 mg と少ないことを考慮し、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」に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

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。

以上から、本委員会としては、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考えられ、添加物「硫酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。

## 7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

### 【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

評価要請者によれば、その特異な呈味性から添加物「硫酸カリウム」の過剰摂取の可能性は少ないとされている。（参照2）

添加物「硫酸カリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。また、硫酸イオンについての摂取量データはないが、食事由来のカリウムの摂取量等については以下のような報告がある。

2010年の国民健康・栄養調査報告によれば、カリウムの摂取量は20歳以上の男性で2,350 mg/人/日、20歳以上の女性で2,182 mg/人/日、20歳以上の男女で2,260 mg/人/日、国民全体では2,200 mg/人/日であるとされている。（参照5 6）

「日本人の食事摂取基準（2010年版）」によれば、アメリカ高血圧合同委員会第6次報告における高血圧予防の観点から望ましいカリウム摂取量（3,500 mg/人/日）と現在の日本人のカリウム摂取量（1,892～2,592 mg/人/日）の中間値を根拠として、18歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量が

2,700~3,000 mg/人/日と算定されている。また、腎機能が正常であれば、普段の食事からのカリウム摂取によって代謝異常（高カリウム血症）を起こすことはないことから、耐容上限量は設定しないとされている。（参照57）

また、我が国で現在使用が認められている類似用途（食塩代替の調味料）の食品添加物である塩化カリウムの摂取量等については、以下のとおりである。

生産量ベースでの摂取量調査報告によれば、添加物「塩化カリウム」の純食品向け出荷量は2004年度で3,664,230 kgと報告されており、また2007年度の純食品向け査定量<sup>(1)</sup>としては3,537,000 kgと報告されている（参照58）。これについて、126百万人及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定すると、人の摂取量はそれぞれ63.7 mg/人/日、60.6 mg/人/日と算出される。仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量（モル）の半量が、添加物「硫酸カリウム」により代替されるとすると、添加物「硫酸カリウム」の一日推定摂取量は74.4 mg/人/日（ $63.7 \times 174.25 / 74.6 \times 1/2$ ）（カリウムイオンとして33.4 mg/人/日相当、硫酸イオンとして41.0 mg/人/日相当）となる。

## 8. 新規指定について

硫酸カリウムを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、以下のとおり成分規格を定めることが適当である。

### (1) 成分規格

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

### (2) 使用基準について

食品安全委員会における評価の結果では、添加物として適切に使用される場合、ADIを特定する必要はないと評価していること、米国においてGRASであり、食品への使用が可能であること及びEUにおいて一般食品に必要な量の使用が可能であること、我が国において使用が認められている硫酸ナトリウム及び塩化カリウムには特段の使用基準は設定されていないことから、使用基準は設定しないことが適当である。



硫酸カリウム  
Potassium Sulfate

K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量 174.26

Potassium sulfate [7778-80-5]

含 量 本品は、硫酸カリウム(K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)99.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～白色の結晶又は結晶性の粉末である。

確認試験 本品は、カリウム塩の反応及び硫酸塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 液性 pH5.5～8.5(1.0g, 水 20ml)

(2) 鉛 Pbとして 2.0μg/g 以下

本品 5.0g を正確に量り、100ml のビーカーに入れ、塩酸(1→4)40ml を加えて溶かし、時計皿で覆い、5 分間沸騰させた後、冷後、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液(1→2)10ml を加え、チモールブルー試液を指示薬として、アンモニア水で弱アルカリ性とする。冷後、この液を 200ml の分液漏斗に移し、ビーカーを水で洗い、洗液を分液漏斗に合わせ、約 100ml とする。これに、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液(3→100)5ml を加えて 5 分間放置する。その後、酢酸ブチル 10ml を加えて 5 分間振り混ぜて静置した後、酢酸ブチル層をとり、これを検液とする。別に鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 10ml を正確に量り、試料液の場合と同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(3) セレン 30μg/g 以下

本品 0.20g を量り、ビーカーに入れ、塩酸試液(4mol/L)25ml を加えて振り混ぜた後、水 25ml を加えて、試料液とする。別にセレン標準液 3ml を正確に量り、水を加えて正確に 1,000ml とする。この液 2ml を正確に量り、ビーカーに入れ、塩酸試液(2mol/L)50ml を加えて比較原液とする。ドラフト中で、試料液及び比較原液に、注意しながらアンモニア水 5ml を加え、冷後、アンモニア水(1→2)を加えて pH1.8～2.2 に調整した後、水を加えて 60ml とする。これらをそれぞれ分液漏斗に移し、水 10ml を用いてビーカーを洗い、洗液を分液漏斗に合わせる。それぞれに塩化ヒドロキシルアンモニウム 0.2g を加え、静かに振り混ぜて溶かす。次に 2,3-ジアミノナフタレン試液 5ml を加え、振り混ぜた後、100 分間放置する。それぞれにシクロヘキサン 5.0ml を加えて 2 分間よく振り混ぜる。シクロヘキサン層をとり、毎分 3,000 回転で 10 分間遠心分離し、それぞれの上層を検液及び比較液とする。これらの液につき、別に塩酸試液(2mol/L)50ml を用いて試料液と同様に操作して得られた溶液を対照として波長 378nm 付近の極大吸収部における吸光度を測定するとき、検液の吸光度は比較液の吸光度よりも大きくない。

(4) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として 4.0μg/g 以下 (0.50g, 第 1 法 装置 B)

**定量法** 本品約 0.5g を精密に量り、水 200ml を加えて溶かし、更に塩酸 1ml を加えて沸騰させる。この液に塩化バリウム溶液(3→25)8ml をかき混ぜながら少量ずつ加えた後、水浴上で 1 時間加熱する。冷後、定量分析用ろ紙(5 種 C)を用いてろ過し、ろ紙上の残留物を洗液が塩化物の反応を呈さなくなるまで水洗する。ろ紙及び残留物をあらかじめ強熱し質量を測定したるつぼに入れ、残留物をろ紙とともに乾燥した後、恒量となるまで 500~600°C で強熱し、その質量を精密に量り、次式により含量を求める。

$$\text{硫酸カリウムの(K}_2\text{SO}_4\text{) 含量} = \frac{\text{残留物の質量(g)} \times 0.7466}{\text{試料の採取量(g)}} \times 100(\%)$$

### 試薬・試液

**亜セレン酸ナトリウム**  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  本品は、白色の結晶性の粉末で水にやや溶けやすい。

含量 97.0%以上

純度試験 (1) 溶状 澄明(2.0g, 水 20ml)

(2) セレン酸塩及び硫酸塩 (1)の検液 5ml を正確に量り、水 10ml を加えた後、塩酸(1→3)を加えて pH6.0 に調整し、塩酸(2→3)1ml を加え、更に水を加えて正確に 25ml とする。この液に塩化バリウム溶液(1→10)2ml を加えて 30 分間放置するとき、濁りを生じない。

**定量法** 本品約 1g を精密に量り、水を加えて正確に 200ml とする。この液 20ml を正確に量り、200ml のヨウ素瓶又は 200ml の共栓三角フラスコに入れ、水 80ml、ヨウ化カリウム 3g 及び塩酸(2→3)5ml を加え、直ちに密栓して暗所に 5 分間放置し、遊離したヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する(指示薬 デンプン試液 0.5ml)。ただし、デンプン試液は、終点近くで液の色がうすい黄色になったときに加える。終点は、液の青色が消えたときとする。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 1ml = 4.324mg  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$

**塩酸試液(2mol/L)** 塩酸 180ml を量り、水を加えて 1,000ml とする。

**塩酸試液(4mol/L)** 塩酸 360ml を量り、水を加えて 1,000ml とする。

**硝酸試液(0.1mol/L)** 濃度 69~70% の硝酸の場合は 6.4ml、濃度 65~66% の硝酸の場合は 6.9ml、濃度 60~61% の硝酸の場合は 7.6ml を量り、水を加えて 1,000ml とする。

### 標準液

**セレン標準液** 亜セレン酸ナトリウム 2.19g を量り、硝酸試液(0.1mol/L)を加えて溶かして正確に 1,000ml とする。この液 1ml はセレン(Se)1mg を含む。

## 硫酸カリウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格（以下「JECFA」という。）、FCC規格（以下「FCC」という。）及びEUの食品添加物規格（以下「EU」という。）を参考とし、第8版食品添加物公定書（以下「公定書」という。）及び第16改正日本薬局方（16局）も参考に成分規格案を設定した。

## 化学式、分子量

JECFA及びEUでは化学式  $K_2SO_4$ 、分子量 174.25、FCCでは化学式  $K_2SO_4$ 、分子量 174.26 としている。原子量表(2010)に基づいて分子量を計算すると、174.25920 となることから、本規格案では化学式は  $K_2SO_4$ 、分子量は 174.26 とした。

## 含量

JECFA及びEUでは99.0%以上とし、FCCでは99.0~100.5%としている。公定書では、含量について、上限値を記載しない場合は、上限値=100.5%を意味しており、国際整合性から、本規格案では、含量 99.0%以上とした。

## 性状

JECFA及びEUでは「無色若しくは白色の結晶又は結晶性の粉末」とし、FCCでは「無色若しくは白色の結晶又は結晶性の粉末。1gは約8.5mlの水に溶け、アルコールには溶けない。1:20水溶液はpH 5.5~8.5。」としている。本規格案では国際整合性からJECFAに倣い、「無~白色の結晶又は結晶性の粉末」とした。

## 確認試験

JECFA及びEUでは、カリウム塩の確認、硫酸塩の確認、溶解性及び液性(pH)を規定し、FCCでは、100mg/mlの試料液についてカリウム塩の確認を規定している。本規格案では、JECFA、FCC及びEUに採用されているカリウム塩の確認試験並びにJECFA及びEUで採用されている硫酸塩の確認試験を採用することとした。JECFA及びFCCのカリウム塩の確認試験並びにJECFAの硫酸塩の確認試験は、公定書の一般試験法 定性反応試験法のカリウム塩及び硫酸塩の試験法とほぼ同様であることから、本規格案では、公定書の一般試験法を採用することとした。

## 純度試験

## (1) 液性

JECFAとEUでは確認試験に、FCCでは性状に記載され、いずれもおよそ5%の水溶液について、pH5.5~8.5としている。本規格案では、公定書の液性の記載方法に倣い、「液性 pH 5.5~8.5 (1.0g, 水20ml)」とした。

## (2) 鉛

JECFA、FCC及びEUでは2mg/kg以下としている。本規格案では国際整合性からJECFAに倣い、同水準の規格値を採用することとしたが、他の添加物の規格値との整合

性を考慮して、小数第1位までを有効数字とし、「Pbとして2.0 $\mu$ g/g以下」とした。本品は硫酸塩であり、硫酸が鉛の測定の際に妨害となることから、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム(APDC)-酢酸ブチル抽出-原子吸光光度法により試験を行うこととした。

### (3) セレン

JECFA及びEUでは30mg/kg以下とし、FCCでは5mg/kg以下としている。本規格案では、JECFAと同水準の規格値とし、「Seとして30 $\mu$ g/g以下」とした。試験法は、FCCの方法（JECFAもほぼ同様）を準用した。なお、測定波長は「サッカリンカルシウム」に合わせ、378nm付近とした。

### (4) ヒ素

JECFA及びFCCでは設定されていないが、EUではAsとして3mg/kg以下としている。公定書の硫酸ナトリウム及び硫酸カルシウムでは「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として4.0 $\mu$ g/g以下」としているため、本規格案ではこれらに準じて、「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として4.0 $\mu$ g/g以下」とした。

### 定量法

JECFA及びFCCでは、塩化バリウムを用いて硫酸バリウムを生成させ、その重量を硫酸カリウムに換算する定量法が設定されていることから、本規格案でも、同定量法を採用することとした。なお、強熱条件については、JECFAには記載がなく、FCCでは800 $\pm$ 25 $^{\circ}$ C（恒量）と規定されているが、同様の試験法が採用されている16局の硫酸カリウムの定量法では500 $\sim$ 600 $^{\circ}$ C（恒量）と規定されていることから、500 $\sim$ 600 $^{\circ}$ Cとした。

### 上記以外の JECFA、FCC 及び EU に設定され、本規格では採用しなかった確認試験項目

JECFA及びEUでは確認試験に、FCCでは性状に溶解性を採用されているが、確認試験として溶解性の項を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。

また、EUでは水銀の規格が設けられているが、混入の恐れが少ないこと、JECFA及びFCCの規格で採用されていないことから、採用しないこととした。

硫酸カリウムの規格対比表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
含量	99.0%以上	99.0%以上	99.0~100.5%	99.0%以上
性状	無~白色の結晶又は結晶性の粉末。	無色若しくは白色の結晶又は結晶性粉末。	無色若しくは白色の結晶又は結晶性粉末。	無色若しくは白色の結晶又は結晶性粉末。
確認試験				
カリウム塩の反応	陽性	陽性	陽性(試料液100mg/ml)	陽性
硫酸塩の反応	陽性	陽性	—	陽性
溶解性	設定しない。	水に溶けやすい。 エタノールに溶けない。	1gは約8.5mlの水に溶け、 アルコールには溶けない。 (Description)	水に溶けやすい。 エタノールに溶けない。
純度試験				
液性	pH5.5~8.5 (1.0g, 水20ml)	本品の(1→20)水溶液は pH5.5~8.5 (Identification)	1:20水溶液はpH5.5~8.5 (Description)	5%水溶液はpH5.5~8.5 (Identification)
鉛	2.0μg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下
セレン	30μg/g以下	30mg/kg以下	5mg/kg以下	30mg/kg以下
ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として4.0μg/g以下	—	—	Asとして3mg/kg以下
水銀	設定しない。	—	—	1mg/kg以下
定量法	重量法 本品の溶液に塩化バリウム溶液を加え、硫酸バリウムとして質量を精密に量る。	重量法 本品の溶液に塩化バリウム溶液を加え、硫酸バリウムとして質量を精密に量る。	重量法 本品の溶液に塩化バリウム溶液を加え、硫酸バリウムとして質量を精密に量る。	—

(参考)

これまでの経緯

平成19年 2月 6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成20年 6月17日	第59回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年 9月29日	第62回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年 8月21日	第109回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年 9月26日	第110回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年10月25日	第111回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年11月26日	第455回食品安全委員会（報告）
平成24年11月27日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成24年12月26日）
平成24年11月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年12月 6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年 1月21日	第460回食品安全委員会（報告）
平成25年 1月21日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏 名	所 属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院 化学環境研究室教授

※部会長



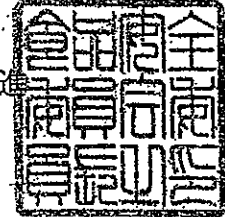
府 食 第 3 9 号  
平成 2 5 年 1 月 2 1 日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 3 年 4 月 1 9 日 付け 厚生労働省 発 食 安 0 4 1 9 第 7 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 硫 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号 ) 第 2 3 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 の と お り で す 。

記

硫 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 考 え ら れ 、 一 日 摂 取 許 容 量 を 特 定 す る 必 要 は な い 。

# 添加物評価書

## 硫酸カリウム

2013年1月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 主成分の名称.....	7
3. 分子式.....	7
4. 分子量.....	7
5. 性状等.....	7
6. 評価要請の経緯.....	8
7. 添加物指定の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 体内動態.....	9
(1) 吸収.....	10
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	15
(5) 体内動態のまとめ.....	17
2. 毒性.....	17
(1) 遺伝毒性.....	17
(2) 急性毒性.....	20
(3) 反復投与毒性.....	21
(4) 発がん性.....	26
(5) 生殖発生毒性試験.....	28
(6) ヒトにおける知見.....	30
III. 一日摂取量の推計等.....	31
1. 米国における摂取量.....	31
2. 欧州における摂取量.....	31
3. 我が国における摂取量.....	31
IV. 国際機関等における評価.....	32
1. JECFA における評価.....	32

2. 米国における評価.....	33
3. 欧州における評価.....	33
V. 食品健康影響評価.....	33
別紙1：略称.....	35
別紙2：各種毒性試験成績.....	36
参照.....	43

<審議の経緯>

2011年 4月19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（厚生労働省発食安0419第7号）

2011年 4月21日 第379回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 3月16日 関係書類の接受

2012年 4月24日 第105回添加物専門調査会

2012年 9月26日 第110回添加物専門調査会

2012年10月25日 第111回添加物専門調査会

2012年11月26日 第455回食品安全委員会（報告）

2012年11月27日から12月26日まで 国民からの御意見・情報の募集

2013年 1月16日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2013年 1月21日 第460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>

(2012年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

<参考人>

石井 邦雄  
高橋 智

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

調味料、フレーバー（助剤としての使用を含む。）として使用される添加物「硫酸カリウム」（CAS 登録番号：7778-80-5（硫酸カリウムとして））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、硫酸カリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム塩類と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」の評価において、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試験成績を検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの 13 週間反復経口投与試験の結果、雄の 3.0% 投与群で認められた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係る NOAEL を 1.5%（硫酸イオンとして 650 mg/kg 体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が 41.0 mg/人/日と少ないことを考慮し、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」に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

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 を得ることができない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。

以上から、本委員会としては、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考えられ、添加物「硫酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

調味料、フレーバー（助剤としての使用を含む。）（参照1、2）

### 2. 主成分の名称

和名：硫酸カリウム

英名：Potassium sulfate

CAS 登録番号：7778-80-5（参照1、2）

### 3. 分子式

$K_2SO_4$ （参照1、2）

### 4. 分子量

174.25（参照2）

### 5. 性状等

評価要請者による添加物「硫酸カリウム」の成分規格案では、含量として「本品は、硫酸カリウム ( $K_2SO_4$ ) 99.0%以上を含む。」とされ、性状として「本品は、無～白色の結晶又は結晶性の粉末である。」とされている。（参照2）

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) <sup>(1)</sup>の成分規格では、含量として「硫酸カリウム 99.0%以上を含む」こととされ、性状は「無色又は白色の結晶又は結晶性粉末」と定められており、用途は「食塩代替剤、酸度調整剤 (salt substitute, acidity regulator)」とされている。含量と性状については欧州連合 (EU) の成分規格も同様である。（参照2、3、4）

FDA の成分規格では Codex 規格に従うこととされ、Codex 規格においては含量として「硫酸カリウムを 99.0%より多く含む」こととされている。（参照2、5、6）

添加物「硫酸カリウム」は弱い塩味と苦みがあるとされている。（参照2、6）

無機硫酸塩類はほとんどの食品中に天然に存在し、動物の含硫物質代謝における通常の産物であるとされている。特に青野菜に多く含まれるが、正確な含量は決定されていないとされている。（参照7、8）

評価要請者によれば、添加物「硫酸カリウム」は、胃液中で容易にイオン化

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

するとされている。また、添加物「硫酸カリウム」は食品中で変化する可能性は少ないが、カルシウムイオン濃度が高いと、一般に難溶性の硫酸カルシウムが生成するとされている。(参照2)

## 6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、添加物「硫酸カリウム」は、食品加工の食塩代替品として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされている。(参照2)

米国では、添加物「硫酸カリウム」は、一般的に安全とみなされる (GRAS) 物質の一つとして指定されており、フレーバー及びその助剤 (adjuncts) として、適正使用規範 (GMP) の下で、食品に使用することが認められている。また、清涼飲料水<sup>(2)</sup>には最大使用量として0.015%の添加が認められている。(参照1、2、6)

EUでは、添加物「硫酸カリウム」(E515)は、特定の食品<sup>(3)</sup>を除き、食品全般に添加目的を達成するために必要な量をGMPに従って使用することが認められている。さらに、担体 (carrier) 又は担体溶剤 (carrier solvent) としても使用することが認められている。(参照1、2、9)

我が国においては、添加物「硫酸カリウム」は未指定である。硫酸カリウムの類縁化合物である硫酸塩及び無機カリウム塩の添加物としての指定状況及び用途を表1に示す。

<sup>2</sup> 連邦規則 (21CFR) § 170.3 によれば、スペシャルティー又はスパイスティー (only special or spiced teas)、ソフトドリンク、コーヒー代用品並びに果物及び野菜風味のゼリー状飲料といった飲料及び飲料ベースと定義されている。

<sup>3</sup> 未加工食品、はちみつ、動物又は植物由来の非乳化油脂類、バター、低温殺菌及び滅菌 (超高温殺菌を含む) 牛乳 (脱脂、全脂及び部分脱脂を含む) 並びに低温殺菌全脂クリーム、無着香活性発酵乳、ミネラルウォーター及びスプリングウォーター、コーヒー (着香インスタントコーヒーを除く) 及びコーヒー抽出物、無着香紅茶葉、砂糖、乾燥パスタ (グルテン無添加パスタ又は低たん白パスタを除く)、天然無着香バターミルク (滅菌されたものを除く)、病人向けのものを含む乳幼児用食品とされている。



表 1 我が国における主な硫酸塩及び無機カリウム塩の添加物としての指定状況

物質名	主な用途	指定年
硫酸アンモニウム	醸造用剤、イーストフード等	1957年
硫酸カルシウム	豆腐用凝固剤、栄養強化剤等	1957年
硫酸第一鉄（結晶物）	発色剤、栄養強化剤等	1957年
硫酸ナトリウム	希釈剤等	1957年
硫酸マグネシウム	豆腐用凝固剤等	1957年
硫酸第一鉄（乾燥物）	発色剤、栄養強化剤等	1964年
硫酸亜鉛	母乳代替食品の栄養強化剤	1983年
硫酸銅	母乳代替食品の栄養強化剤	1983年
炭酸カリウム	かんすい、イーストフード等	1957年
塩化カリウム	調味料（代替塩）、ゲル化剤等	1982年

(参照 2、10)

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「硫酸カリウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第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依頼がなされたものである。

## 7. 添加物指定の概要

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「硫酸カリウム」について、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。  
(参照 1、2)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

硫酸カリウムを被験物質とした体内動態に関する試験成績を確認することはできなかった。

評価要請者によれば、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、比較的水によく溶け、また水中ではよく解離し、水溶液中では硫酸イオン及びカリウムイオンとして存在するため、硫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測されるとされている。(参

照 2) このことから、添加物「硫酸カリウム」の体内動態については、経口投与された際に、体内で硫酸イオン又はカリウムイオンを生じると予測される硫酸塩類及びカリウム塩類に関する知見を用いて総合的に評価することとした。

## (1) 吸収

### ① 硫酸塩類 (硫酸イオンを含む)

世界保健機関 (WHO) (1984) の報告によれば、硫酸イオンはヒトの腸管ではあまり吸収されないとされている。また、硫酸イオンはほ乳類の細胞膜を緩やかに通過し、腎臓で速やかに排泄されるとされている。(参照 1 1)

Markovich (2001) のレビューによれば、大半の硫酸塩の吸収は小腸の後部 (回腸及び空腸) で行われるとされている。また、高たん白食等による硫酸イオンの経口摂取後、血漿中硫酸イオン濃度は通常の 2 倍の濃度まで増加し、12 時間以内に余剰分は速やかに排泄されるとされている。また、同レビューによれば、硫酸塩は 2 価の親水性のアニオンに高度に解離し、細胞膜のリン脂質二重層を自由に通過することができないため、生細胞間やミトコンドリア等の細胞内小器官の間での移動には輸送機構が必要であるとされている。ほ乳類でのこれらの輸送機構は、硫酸塩類の消化器官での吸収、腎尿細管での再吸収及び脳脊髄液からの排泄に必要であるとされている。(参照 1 2)

米国生物実験科学連合 (FASEB) (1975) の報告においても引用されている Dziewiatkowski (1949) の報告によれば、 $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウム 1 mg を成体ラットに腹腔内投与し、尿、糞便、心臓、肝臓、脳、血液、骨<sup>4</sup>及び骨髄中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、 $^{35}\text{S}$  は投与後 24 時間で約 67% が尿中に、120 時間で約 95% が尿又は糞便中 (それぞれ約 85%、約 10%) に排泄されたとされている。器官においては、肝臓と脳では投与後に  $^{35}\text{S}$  の数値が上昇したが、肝臓では投与 48 時間後、脳では投与 72 時間後に血液と同レベルになったとされている。また、骨では投与後 8 時間、骨髄では投与後 24 時間  $^{35}\text{S}$  が上昇し、その後血液、肝臓及び脳よりも緩やかな速度で減少したとされている。(参照 7、1 3)

FASEB (1975) の報告においても引用されている Weisberger & Suhrland (1955) の報告によれば、 $[^{35}\text{S}]$ 硫酸ナトリウムを血液学的に異常のないヒト 3 例に経口投与し、投与 1 時間後までは 10 分ごと、8 時間

<sup>4</sup> 上腕骨、大腿骨、脛骨とされている。

後までは1時間ごと、そして10日後までは1日ごとに血漿中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、投与後2時間にわたって血漿中の放射活性は上昇し、続く6時間は緩やかに低下したとされている。また、血漿中の放射活性は投与10日後でもわずかに検出されたとされている。(参照7、14)

Michels & Smith (1965) の報告によれば、食餌中の硫黄の含有量が一定になるように、硫酸カルシウム及びメチオニン (硫酸カルシウム : メチオニン (mg/餌 100 g) = 12.6 : 0 (A群)、3 : 350 (B群、C群)、0.006 : 600 (D群)) を成体 Wistar ラット (各群雌4匹) に最初7日間混餌投与した後、最後10日間はそれぞれの食餌中の硫酸カルシウム又はメチオニンを<sup>35</sup>Sで標識 (A群及びC群は硫酸カルシウム、B群及びD群はメチオニンを標識) し、その後糞便、血中及び軟骨ムコ多糖類の放射活性の投与量に対する割合を測定する試験が実施されている。その結果、軟骨ムコ多糖類について、A群 (0.78±0.043) はC群 (0.56±0.035) に比べ有意に高値であり、B群 (0.64±0.098) においてもD群 (0.39±0.042) に比べ有意に高値であったとされている。Michels & Smith は、ラットは無機及び有機含硫物質のいずれも軟骨ムコ多糖類の硫酸化に使用でき、食餌中の無機含硫物質量は有機含硫物質の要求量に影響を及ぼすのではないかと考察している。(参照15)

FASEB (1975) の報告においても引用されている Hwang (1966) の報告によれば、成体 SD ラットに [<sup>35</sup>S]硫酸ナトリウム (0.35~2.00 g/kg 体重) を経口投与し、投与後8、72時間の尿中の放射活性を測定する試験が実施されている。その結果、投与後8、72時間の尿中の放射活性は、それぞれ投与量の37.5~58.4% (平均47.8%)、56.9~74.4% (平均64.6%) であったとされている。また同報告によれば、成体 SD ラットに [<sup>35</sup>S]硫酸ナトリウム (1.40~2.80 g/kg 体重) を経口投与し、投与4、8時間後にと殺を行い、尿、糞便、消化管内容物及び体組織中の放射活性を調べる試験が実施されている。その結果、投与後4、8時間で検出された放射活性の各個体の総量の25.4~50.6% (平均36.6%)、39.8~47.8% (平均42.9%) が尿及び体組織中から回収されたとされている。以上から FASEB は、硫酸イオンは消化管において、速やかには吸収されないとしている。(参照7、16)

Cocchetto & Levy (1981) の報告によれば、25~36歳のヒト (男性5例) に硫酸ナトリウム十水和物 18.1 g (無水和物の8.0 g相当) を単回又

は4分割して1時間おきに計4回経口投与<sup>5)</sup>し、投与後72時間の尿中の遊離型硫酸イオンを測定する試験が実施されている。その結果、投与量に対して尿中から回収された遊離型硫酸イオンの割合の平均は、単回投与、分割投与でそれぞれ $53.4 \pm 15.8\%$ 、 $61.8 \pm 7.8\%$ であり、分割投与により増加傾向を示したとされている。また、単回投与では全例が激しい下痢を呈したのに対し、分割投与では緩やかな下痢を呈した又は全く下痢を発症しなかったとされている。(参照17)

JECFA (2000) の報告にも引用されている Morris & Levy (1983) の報告によれば、26~35歳(平均30歳)、体重45.5~97.7kg(平均75.3kg)のヒト(男性6例、女性2例)に、硫酸ナトリウム十水和物を試験開始時に4.5g、その1時間後に再度4.5g、計2回9.0g(無水和物の4.0g相当)を経口投与し、試験開始後1~3時間の尿及び試験開始2時間後の血液サンプル(投与サンプル群とする。)を採取し、無機硫酸イオンの尿中排泄量( $\text{mmol}/1.73 \text{ m}^2$ )、血清中濃度(mM)及び腎クリアランス( $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ )を測定し、その後少なくとも4日間を空けて、同じ被験者に対し同様のスケジュールで尿及び血液サンプル(対照サンプル群とする。)を採取する試験が実施されている。その結果、対照サンプル群と投与サンプル群において、それぞれ尿中排泄量は $1.55 \pm 0.46$ 、 $2.36 \pm 0.87$ 、血清中濃度は $0.410 \pm 0.043$ 、 $0.513 \pm 0.055$ であり、いずれも対照サンプル群に対し、投与サンプル群において有意に高値であったとされている。対して腎クリアランスは $31.7 \pm 10.1$ 、 $38.4 \pm 12.7$ であり、有意に高値ではなかったとされている。(参照18、19)

Neiberger (1991) の報告によれば、モルモット(各群9匹)にそれぞれ硫黄を含まない餌、0.13%硫酸イオン含有餌又は0.13%硫酸イオン含有餌に300mg/kg硫酸ナトリウムを加えた餌を6~10日間食べさせた後、頸静脈から硫酸イオンを注入して腎臓の分画硫酸イオン再吸収率を調べる試験が実施されている。その結果、硫黄を含まない餌を与えられた群の分画硫酸イオン再吸収率は86~91%であり、300mg/kg硫酸ナトリウムを加えた餌の群の分画硫酸イオン再吸収率55~70%に対し、有意に高値であったとされている。このことからNeibergerは、食餌から得られる硫酸イオンが少ない状態では、腎濾過を受けた硫酸イオンがより多く再吸収され、血漿硫酸イオン濃度を一定に保つ恒常性の維持機構が存在すると考察している。(参照20)

<sup>5)</sup> 同一例に対し、少なくとも1週間の間隔を空けて試験を行ったとされている。

## ② カリウム塩類 (カリウムイオンを含む)

Mahan & Escott-Stump (2006) によれば、カリウムは小腸から速やかに吸収されるとされている。(参照 2 1)

林田ら (1973) の報告によれば、雄の成体 Wistar ラット (匹数不詳) について、腹腔内麻酔下で腹部を正中切開し、空腸、回腸及び結腸を、腸間膜血管を傷つけないよう分離し、血清と等浸透圧で細胞外液とほぼ同じ電解質を含む溶液 (カリウムは  $^{42}\text{K}$  を含む塩化カリウム由来) をその腸管 (15 cm) 内に 30 分間留置する試験が実施されている。その結果、空腸、回腸及び結腸において、カリウム平衡濃度はそれぞれ  $5.96 \pm 0.1$  mEq/L、 $6.40 \pm 0.3$  mEq/L、 $7.20 \pm 0.3$  mEq/L であり、腸管各部位においてカリウムの平衡濃度がラット血清カリウム濃度 ( $4.8 \pm 0.3$  mEq/L) より高かったとされている。このことから、林田らは、カリウムが吸収されるにはこの平衡濃度以上である必要があるため、カリウム含有量の多いカリウム剤ほど吸収量は多いと考察している。また、 $^{42}\text{K}$  の外向き透過量 (efflux; 単位 mEq/cm<sup>2</sup>・min) の測定結果が空腸、回腸、結腸の順に高かったことから、林田らは、カリウムは空腸及び回腸で主に吸収されると考察している。(参照 2 2)

## (2) 分布

### ① 硫酸塩類 (硫酸イオンを含む)

FASEB (1975) の報告における引用によれば、無機硫酸塩 (硫酸ナトリウム) の体内での分布について、Boström & Åqvist (1952) はラットのムコ多糖類に組み込まれると報告しており、また Dohlman (1957) はウサギの角膜及び強膜のムコ多糖類並びに水晶体のメチオン及びシスチンに組み込まれると報告している。(参照 7)

Markovich (2001) のレビューによれば、ヒトの血漿中には硫酸イオンが  $270 \pm 20$   $\mu\text{M}$  存在するとされている。また、血漿中の硫酸イオンの濃度は 24 時間絶えず一定 ( $\pm 10\%$ ) に保たれるとされている。(参照 1 2)

FASEB (1975) の報告においても引用されている Singher & Marinelli (1945) の報告によれば、ラット (匹数不明) に [ $^{35}\text{S}$ ]硫酸ナトリウムを腹腔内投与し、14~16 時間後にと殺して各器官中の  $^{35}\text{S}$  を測定する試験が実施されている。その結果、骨髄の数値が他の器官と比して最も高く、続いて骨基質、腎臓、リンパ節、胸腺、体毛、脾臓、肝臓、脳の順に数値が減少したとされている。(参照 7、2 3)

## ② カリウム塩類 (カリウムイオンを含む)

上述の林田ら (1973) の報告によれば、カリウムは生体における総量の 98% が細胞内に存在 (細胞内カリウム濃度 120~150 mEq/L) し、細胞内陽イオンの大部分を占め、残りの 2% が細胞外液に存在 (細胞外カリウム濃度 3.5~5.5 mEq/L) しているとされている。また、同報告によれば、血清カリウム濃度が約 2.2~3.3 mEq/L に低下しているヒト 4 例 (心不全 2 例、甲状腺機能亢進症 2 例) に対し、1 錠当たりグルコン酸カリウム 5 mEq を含有する錠剤を 8 錠/日で 3 日間経口投与する試験が実施されている。その結果、3 日間で全例の血清カリウム濃度が約 3.8~4.4 mEq/L となり正常範囲になったが、尿中カリウム排泄量は不変であったとされている。このことから、林田らは、カリウムの不足状態において、吸収されたカリウムは血清カリウム濃度を正常状態に上昇させた後、細胞内に移行し体内に保持されると考察している。(参照 2 2)

## (3) 代謝

### ① 硫酸塩類 (硫酸イオンを含む)

FASEB (1975) の報告における引用によれば、Baldwin (1967) は、シスチン、システイン、メチオニン等のアミノ酸のように、食品中に存在する有機化合物中の硫黄は、通常硫酸イオンへ代謝されると報告している。その後、無機硫酸塩として、又は硫酸抱合によるフェノール類の解毒の結果生じる硫酸エステルとして排泄されると報告している。(参照 7)

上述の Markovich (2001) のレビューによれば、硫酸抱合は数多くの毒性物質 (フェノール、薬物、重金属等) を解毒する手段であるとされている。また、硫酸抱合は多くの生理活性物質 (ステロイド、神経伝達物質、胆汁酸を含む) の生体内変換にも関連しているとされている。また、硫酸イオンは、軟骨及び他の組織中の硫酸グルコサミノグリカン (硫酸化ムコ多糖類)、脳のミエリン膜の構成成分であるセレブロシド硫酸といった生体の構造的な構成成分に不可欠であるとされている。(参照 1 2)

Smith & Mitchell (1974) の報告によれば、試験 1 日目にチラミン塩酸塩 (125 mg) のみをヒト (男性 3 例 (27~50 歳)、女性 3 例 (23~60 歳)) に経口投与した後、試験 3 日目にチラミン塩酸塩 (125 mg) 及び硫酸ナトリウム (無水物 300 mg) を同一例に経口投与し、それぞれの尿中の *O*-硫酸チラミン (Tyramine *O*-sulphate) 量を測定する試験が実施されている。その結果、チラミン塩酸塩のみ投与した後に採取された尿に比べ、チラミン塩酸塩及び硫酸ナトリウムを投与した後に採取された尿の方が、全例において *O*-硫酸チラミンが多く (7~85%) 検出され、硫酸ナトリウム投与

後の尿において有意に増加したとされている。(参照 8)

Bakhtian ら (1993) の報告によれば、4~5 か月齢 (8 匹) 及び 22~23 か月齢 (7 匹) の雄 F344 ラットの各群において、硫酸抱合により血漿中硫酸イオン濃度を下げる目的でアセトアミノフェン 300 mg/kg 体重を静脈内に投与し、さらにその 2 時間後に硫酸ナトリウム 2 mmol/kg 体重を静脈内に投与して、アセトアミノフェン投与前 (基準時)、アセトアミノフェン投与後、硫酸ナトリウム投与後の硫酸イオンの血漿中濃度、排泄速度及び腎クリアランスを測定する試験が実施されている。その結果、基準時において、4~5 か月齢群は 22~23 か月齢群に比して、硫酸イオンの排泄速度は有意に高く ( $0.64 \pm 0.19 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ ,  $0.38 \pm 0.25 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ )、腎クリアランスが高い傾向 ( $0.71 \pm 0.51 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ ,  $0.42 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ ) であり、血漿中濃度はほぼ同値 ( $1.12 \pm 0.49 \text{ mM}$ ,  $1.06 \pm 0.37 \text{ mM}$ ) であったとされている。アセトアミノフェン投与後、血漿中硫酸イオン濃度が最低値を示した時点では、4~5 か月齢群の 8 匹中 7 匹の硫酸イオン排泄速度及び腎クリアランスは 0 になったのに対し、22~23 か月齢群の硫酸イオン排泄速度は、基準時の約 23% になったとされている。Bakhtian らは、この結果について、加齢による硫酸イオンの代謝の変化を反映したものであると考察している。(参照 2.4)

#### (4) 排泄

##### ① 硫酸塩類 (硫酸イオンを含む)

FASEB (1975) の報告においても引用されている Everett & Simmons (1952) の報告によれば、人為的に胆汁瘻を形成した SD ラットに [ $^{35}\text{S}$ ]硫酸ナトリウムを静脈内接種する試験が実施されている。その結果、24 時間以内に 75% が尿中に、10% が胆汁中に、そして 4% が胆汁には関与せず糞便中に排泄されたとされている。Everett & Simmons は、上述の Dziewiatkowski の試験における投与後 120 時間後の結果<sup>6)</sup>との差について、通常の動物においては、胆汁中に排出される硫酸イオンの一部が腸内で吸収されるからであろうと考察している。(参照 7、13、25)

Ittyerah (1969) の報告によれば、クワシオルコル (kwashiorkor : 低たん白栄養失調症) で入院している小児、同症状であったが快復し退院した小児、正常な小児 (それぞれ 20 例、20 例、15 例 ; いずれも 1~4 歳) における遊離型及び結合型硫酸イオンの尿中排泄量 (mg/日) を測定する試験が実施されている。その結果、入院している小児での遊離型及び結合

6. 尿中に約 85%、糞便中に約 10% が排泄されたとされている。(参照 13)

型硫酸イオンの排泄量（それぞれ平均 132.8 mg/日、23.4 mg/日）は、他の 2 群（退院群：それぞれ平均 360.2 mg/日、85.4 mg/日、正常群：それぞれ平均 331.2 mg/日、125.2 mg/日）に比べ有意に少なかったとされている。これについて Ittyerah は、クワシオルコルの患者は良質のたんぱく質の摂取が不足していることから遊離型硫酸イオンの排泄量が少なく、またリソソーム中のアリルスルファターゼにより結合型硫酸イオンが細胞内で加水分解されていること及び ATP-スルファリラーゼの活性が低下していることにより、結合型硫酸イオンの排泄量が少なくなったのではないかと推測している。（参照 2 6）

Neiberger (1992) の報告によれば、成長時期による腎臓における硫酸イオンの再吸収能の違いを調べるために、10~34 日齢 (7 匹)、35~80 日齢 (6 匹)、120 日齢以上 (8 匹) のモルモットの各群に、0.13%硫酸イオン含有の餌を 1 週間自由摂食させ、その後硫酸イオンを静脈内投与 (4.2~16.8  $\mu\text{mol}/\text{分}$ ) して、腎臓の硫酸イオン最大再吸収能 (硫酸イオンの再吸収量のピーク値 ( $\mu\text{mol}$ ) を糸球体濾過量 (mL) で除した値) を測定する試験が実施されている。その結果、10~34 日齢群と 35~80 日齢群の硫酸イオン最大再吸収能はそれぞれ  $2.2 \pm 0.26 \mu\text{mol}/\text{mL}$ 、 $1.80 \pm 0.27 \mu\text{mol}/\text{mL}$  となり、120 日齢以上群の  $0.94 \pm 0.08 \mu\text{mol}/\text{mL}$  に比して有意に高値であったとされている。また、血漿中硫酸イオン濃度が同レベルであれば、尿中分画硫酸イオン排泄率は加齢に比例して高くなったとされている。Neiberger は、硫酸プロテオグリカン類の生体内合成には、細胞外硫酸イオン濃度が重要であり、成長中の動物の腎臓において硫酸イオンの再吸収能が高いことは、若齢動物の血漿中硫酸イオン濃度を高めることに寄与しているのだろうと考察している。（参照 2 7）

## ② カリウム塩類 (カリウムイオンを含む)

Mahan & Escott-Stump (2006) によれば、摂取されたカリウムのうち、80~90%は尿中に排泄され、残りのカリウムは糞便に排泄されるとされている。また、カリウムは、腎臓により、ろ過、再吸収、排泄が行われており、アルドステロンの影響により、血中濃度が正常に保たれているとされている。また、カリウムイオンは尿細管の交換機構によりナトリウムイオンの代わりに排泄されるとされている。（参照 2 1）

上述の林田ら (1973) の報告によれば、血清カリウム濃度が正常なヒト 4 例に対し、1 錠あたりグルコン酸カリウム 5 mEq を含有する錠剤を 8 錠/日で 3 日間経口投与する試験が実施されている。その結果、血清カリウム濃度に変化はなく、尿中カリウム排泄量に増加傾向が認められた (投与前



約 40 mEq/日、投与 3 日目約 45 mEq/日) が有意差はなかったとされている。(参照 2 2)

#### (5) 体内動態のまとめ

硫酸イオンはヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質の一つである。経口投与された硫酸イオンは、消化管からその一部が吸収される。吸収された場合においても、腎臓からの排泄機構により、血漿中の硫酸イオン濃度の恒常性が維持されている。体内では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化、外来異物の硫酸抱合化等に利用されている。カリウムイオンもヒトの血中、尿中、細胞中及び細胞外液中において広く分布する物質の一つである。経口投与されたカリウムイオンの消化管における吸収は比較的高いが、腎臓の排泄機構によって排泄され、その恒常性が維持されている。

## 2. 毒性

硫酸カリウムを被験物質とした毒性試験成績は、急性毒性、生殖発生毒性の一部に関するもののみであったが、上述のとおり、硫酸カリウムは生体内で硫酸イオンとカリウムイオンに容易に解離すると推定されることから、硫酸塩類及びカリウム塩類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) 遺伝毒性

硫酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

#### ① 硫酸マグネシウム

##### a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

石館ら (1982)、Ishidate ら (1984) 並びに能美及び松井 (1991) の報告によれば、硫酸マグネシウム (純度 99.9%) についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 100 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、同報告によれば、硫酸マグネシウム (乾燥)<sup>7)</sup> についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535

<sup>7)</sup> 被験物質名は文献中の記載に準じた。なお、第 8 版食品添加物公定書 (2007) によれば、添加物「硫酸マグネシウム (乾燥)」は、硫酸マグネシウム三水和物を指すものとされている。

及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 40 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 28、29、30、31)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の石館ら (1982)、Ishidate ら (1984) 並びに林及び松岡 (1998) の報告によれば、硫酸マグネシウム (純度 99.9%) についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 4.0 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。また、同報告によれば、硫酸マグネシウム (乾燥) のについて CHL を用いた染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 4.0 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 28、29、31、32)

② 硫酸ナトリウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

上述の Ishidate ら (1984) の報告によれば、硫酸ナトリウム無水和物 (純度 95.0%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5.0 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 29)

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の Ishidate ら (1984) の報告によれば、硫酸ナトリウム無水和物 (純度 95.0%) についての CHL を用いた染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 0.5 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 29)

③ 塩化カリウム

a. DNA 損傷を指標とする試験

(a) 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験

Hasegawa ら (1984) の報告によれば、塩化カリウムについてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株 (V79) を用いた SCE 試験 (3 時間処理) (濃度 0、2、4、8、12 mg/mL; 0、27、54、107、161

mM 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 3 3)

Galloway ら (1987) の報告によれば、塩化カリウムについてのチャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株 (CHO) を用いた SCE 試験 (4 時間処理) (濃度 0、140、160、180 mM ; 0、10.4、11.9、13.4 mg/mL 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で 180 mM のみ SCE の増加が認められたとされている。なお、同報告によれば、塩化カリウムについて CHO を用いた 6 日間のコロニー形成試験 (4 時間処理) が実施されており、160 mM 以上の用量でコロニー形成が認められなくなるとされている。(参照 3 4)

(b) DNA 損傷を指標とするその他の試験

上述の Galloway ら (1987) の報告によれば、塩化カリウムについて CHO を用いた DNA 一本鎖切断試験 (4 時間処理) (濃度 0、180、200、220、240、260 mM ; 0、13.4、14.9、16.3、17.8、19.3 mg/mL 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で、220 mM 以上の用量で陽性であったとされている。(参照 3 4)

b. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

藤田ら (1992) の報告によれば、塩化カリウムについての細菌 (*S. typhimurium* TA97 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 5)

上述の林及び松岡 (1998) の報告によれば、塩化カリウムについての細菌を用いた復帰突然変異試験 (詳細不明) が実施されており、陰性であったとされている。(参照 3 2)

c. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

上述の林及び松岡 (1998) の報告によれば、塩化カリウムについての CHL を用いた染色体異常試験 (24 時間及び 48 時間連続処理) (最高濃度 4.0 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 3 2)

上述の Hasegawa ら (1984) の報告によれば、塩化カリウムについ

での V79 を用いた染色体異常試験 (3 時間処理) (濃度 0、2、8、12 mg/mL; 0、27、107、161 mM 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で染色体異常誘発性が 12 mg/mL のみ陽性であったとされている。これについて、Hasegawa らは、高浸透圧による影響が考えられるとしている。(参照 3 3)

上述の Galloway ら (1987) の報告によれば、塩化カリウムについての CHO を用いた染色体異常試験 (4 時間処理) (濃度 0、120、130、140、150、160 mM; 0、8.9、9.7、10.4、11.2、11.9 mg/mL 相当) が実施されており、代謝活性化系非存在下で 140 mM 以上で構造異常の増加が認められたとされている。上述の SCE 試験及び DNA 一本鎖切断試験も含めたこれらの結果について Galloway らは、高浸透圧性の培養液は、*in vitro* で染色体異常及び SCE を引き起こすことを示していると考察している。(参照 3 4)

#### ④ 遺伝毒性のまとめ

硫酸塩類を被験物質とした試験においては、いずれも陰性の結果が得られている。塩化カリウムを被験物質とした SCE 試験、DNA 一本鎖切断試験及び染色体異常試験において陽性の結果が認められたが、生物学的に意義のない非常な高用量による試験の結果である。ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験においては、微生物を用いた遺伝子突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれも陰性の結果が得られている。以上を総合的に判断すると、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

#### (2) 急性毒性

硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては表 2 のような報告がある。

表2 急性毒性に関する試験成績概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	参照
硫酸カリウム	皮下	モルモット	3,000 (最小致死量)	7
硫酸アンモニウム	経口	ラット	3,000~4,000	7
硫酸ナトリウム	経口	NA <sub>2</sub> 系マウス	6,300 (24時間後) 6,000 (7日後)	3 6
		マウス	3,300	7
塩化カリウム	経口	Wistar ラット	3,000±140	3 7
	不明	F344 ラット	4,500	3 8

### (3) 反復投与毒性

硫酸カリウムを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績を確認することはできなかった。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

#### ① 硫酸アンモニウムについての短期毒性試験

##### a. ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

高木ら(1999)の報告によれば、5週齢のF344ラット(各群雌雄各10匹)に硫酸アンモニウム(0、0.38、0.75、1.5、3.0%;雄0、220、440、890、1,790 mg/kg体重/日相当、雌0、240、480、960、1,980 mg/kg体重/日相当)を13週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、全例が生存したとされている。一般状態については、3.0%投与群の雄で継続的に下痢が認められたとされている。これについて高木らは、硫酸アンモニウム投与による毒性作用であると考察している。体重については、0.38%及び1.5%以上の投与群の雄で増加抑制が認められた一方、0.38%及び1.5%以上の投与群の雌には増加が認められたとされている。これについて高木らは、体重の変動に雌雄で同一性がないこと、また、雄の体重増加抑制は1.5%以上の投与群に比べ、0.38%の投与群の方が顕著であったことから、被験物質投与による影響ではないとしている。摂餌量については、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。血液学的検査においては、投与濃度に関連すると考えられる変化として、雄では白血球数の減少、雌では赤血球数、血色素、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び血小板数の減少並びに平均赤血球色素量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が認められたとされている。血液生化学的検査においては、投与濃度に関連すると考えられる変化として、雄ではリンの減少並びにナトリウム及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加、雌ではアルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、ALT、Cl及びアルブミン/グロブリン比(A/G比)の減少並びにリン及びアルカリホスファターゼの増加が認められたとされている。これらについて高木らは、背景データの変動の範囲内で

あり、かつ病理組織学的検査において造血器系に全く異常が認められなかったことから、被験物質投与による影響ではないと考察している。器官重量について、3.0%投与群の雄及び1.5%以上の投与群の雌で腎臓の絶対重量の増加並びに3.0%投与群の雌雄で相対重量の増加が認められたとされている。これについて高木らは、病理組織学的検査において腎障害を疑う所見が認められず、血液生化学的検査において腎臓に関連した異常な変化が認められないことから、毒性学的意義に乏しいと考察している。また、0.38%以上の投与群の雄の精巣の相対重量が増加したとされている。これについて高木らは、用量依存性、絶対重量の減少及び病理組織学的異常所見が認められないことから、偶発的な変動であると考察している。以上から、高木らは本試験におけるNOELを、雄については3.0%投与群で認められた下痢を考慮して1.5%、雌については本試験の最高用量である3.0%としている(参照39)。本委員会としては、3.0%投与群の雄で認められた下痢、及び3.0%投与群の雌雄で認められた腎臓の絶対重量と相対重量の増加を被験物質によるものとし、本試験におけるNOAELを雄については1.5% (890 mg/kg 体重/日)、雌についても1.5% (960 mg/kg 体重/日) と考えた。ただし、Lotspeich (1965) の報告によれば、塩化アンモニウムのラットへの投与により腎肥大が認められたとされており、またRabkinら(1993)の報告によれば、塩化アンモニウムの暴露により *in vitro* でオポッサム又はウサギ由来の腎細胞の肥大が認められたとされていることから、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考え、本委員会としては、本試験の硫酸イオンのNOAELを雄については3.0%投与群で観察された下痢を考慮して1.5% (890 mg/kg 体重/日; 硫酸イオンとして650 mg/kg 体重/日)、雌については本試験の最高用量の3.0% (1,980 mg/kg 体重/日; 硫酸イオンとして1,440 mg/kg 体重/日) と考えた。(参照4.0、4.1)

## ② 硫酸アンモニウムについての長期毒性試験

### a. ラットを用いた52週間及び104週間反復経口投与毒性試験

Otaら(2006)の報告によれば、6週齢のF344ラット(各群雌雄各10匹)に硫酸アンモニウム(0、0.1、0.6、3.0%; 雄0、42、256、1,527 mg/kg 体重/日相当、雌0、48、284、1,490 mg/kg 体重/日相当)を52週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、全例が生存したとされている。一般状態については、下痢も含め特に明確な所見は認められなかったとされている。体重及び摂餌量については、用量依存性の変化はなく、3.0%投与群の雄のみ摂餌量の増加傾向が認められたとされている。血液学的検査及び血液生化学的検査においては、白血球の数値に

変化が認められたとされている。これについて Ota らは、用量依存性が認められないことから、偶発的な変化であると考察している。器官重量については、3.0%投与群の雌雄の腎臓の絶対重量及び相対重量に増加が認められたとされている。また、3.0%投与群の雄の脾臓の絶対重量に減少が、肝臓の相対重量に増加が認められたとされている。病理組織学的検査については、対照群及び3.0%投与群の全ての器官及び組織に対し実施され、有意な変化は認められなかったとされている。また、同報告によれば、6週齢のF344ラット（各群雌雄各50匹）に硫酸アンモニウム（0、1.5、3.0%；雄0、564、1,288 mg/kg 体重/日相当、雌0、650、1,371 mg/kg 体重/日相当）を104週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率については、0、1.5、3.0%投与群の雄でそれぞれ88、78、76%が、また0、1.5、3.0%投与群の雌でそれぞれ76、80、80%が生存し、各群間に有意な差は認められなかったとされている。一般状態については、下痢を含め特に明確な所見は認められなかったとされている。体重及び摂餌量については、用量依存性の変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、全ての器官及び組織に対し実施され、1.5%投与群の雄で慢性腎障害の増加、3.0%投与群の雄で慢性腎障害の増加傾向が認められたとされている。これについて Ota らは、上述の52週間反復投与試験において3.0%投与群の雌雄に認められた腎臓の絶対重量及び相対重量の増加との関連性を無視することはできないと考察している。以上から Ota らは、52週間反復投与試験におけるNOAELを、雌雄ともに0.6%としている（参照42）。本委員会としては、Ota らの見解を是認し、上記 Ota らの52週間及び104週間試験におけるNOAELを雌雄ともに0.6%（雄256 mg/kg 体重/日、雌284 mg/kg 体重/日）と考えた。ただし、上述の高木ら（1999）の報告と同様に、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考え、本委員会としては、本試験の硫酸イオンのNOAELを雌雄共に本試験の最高用量の3.0%（雄1,288 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとして937 mg/kg 体重/日；雌1,371 mg/kg 体重/日；硫酸イオンとして997 mg/kg 体重/日）と考えた。

### ③ 塩化カリウムについての短期毒性試験

#### a. ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

Lina ら（1994）及び Lina & Kuijpers（2004）の報告によれば、塩化アンモニウムと炭酸水素カリウムの毒性試験において、塩化物イオンとカリウムイオンに対する対照群として、5週齢のWistarラット（各群雌雄各10匹）に塩化カリウム（0、3%；雄0、2,230 mg/kg 体重/日相当、雌0、2,620 mg/kg 体重/日相当）を13週間混餌投与する試験が行われ

ている。その結果、全動物が生存したとされている。一般状態、体重については、投与に関連した異常は認められなかったとされている。器官重量については、3.0%投与群の雌雄において腎臓の相対重量の増加傾向が認められたとされている。病理組織学的検査においては、各種所見が認められたが、被験動物の通常的背景データの範囲内であったとされている（参照43、44）。本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断した。

#### ④ 塩化カリウムについての長期毒性試験

##### a. ラットを用いた2年間反復経口投与毒性試験

経済協力開発機構 (OECD) スクリーニング情報データセット (SIDS) (2001) でも引用されている今井ら (1986) の報告によれば、5週齢のF344ラット (各群雄50匹) について、塩化カリウム、塩化ナトリウム又はその両方 (①群: 対照群、②群: 塩化カリウム0.25% (110 mg/kg 体重/日相当<sup>8</sup>)、③群: 塩化カリウム1% (451 mg/kg 体重/日相当)、④群: 塩化カリウム4% (1,820 mg/kg 体重/日相当)、⑤群: 塩化ナトリウム4% (1,890 mg/kg 体重/日相当)、⑥群: 塩化ナトリウム2%+塩化カリウム2% (いずれも960 mg/kg 体重/日相当)) を2年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、①~⑥群における生存率は、それぞれ48、64、58、84、60、52%であり、塩化カリウムの生存率への影響は認められなかったとされている。一般状態、体重及び摂餌量については、各群間に有意差は認められなかったとされている。尿検査においては、被験物質の影響による所見は認められなかったとされている。血圧については、④群で低値傾向、⑤群で高値傾向が認められたとされている。血液学的検査及び血液生化学的検査においては、Na、Cl、K値を含め各群間で大きな差は認められなかったとされている。器官重量については、各群間で大きな差は認められなかったが、⑤群で肝臓、腎臓及び精巣の絶対重量及び相対重量値の高値傾向、精囊の絶対重量及び相対重量値の著しい低値傾向が認められたとされている。病理組織学的検査においては、②~⑥群で、潰瘍、腺窩上皮の過形成、リンパ球浸潤及び浮腫を呈する前胃を中心とする慢性胃炎の発生率が高い傾向を示したとされている。これについて今井らは、粘膜下組織での浮腫が著しいことから、血管壁へのナトリウム、カリウム又はその両方の貯留による透過性の変化が原因の一つとして考えられると考察している。また、対照群を含むほぼ全動物でボーマン嚢肥厚、糸球体の半月体形成、硬化症、尿細管内の蛋白円柱、間質でのリンパ球浸潤及び線維化といった慢性腎障害

<sup>8</sup> 最終体重は不詳であったため、JECFA で用いられている換算値 (0.4 kg) を用いた。



が認められ、特に③群、⑤群及び⑥群は程度が有意に著しかったとされている。これについて今井らは、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによる腎不全と思われるとしているが、病理組織学的には対照群も含む全群で同じ病像を示していることから、塩化カリウム及び塩化ナトリウムによりどれだけの変化が加わったかは不明であると考察している。(参照38) なお、OECD SIDS (2001) においては、慢性胃炎は刺激性の作用による局所的なものであるとして、毒性として考慮されず、本試験のNOAELは最高用量である4.0%と評価されている(参照45)。本委員会としては、投与群における慢性胃炎の発生率は対照群に比して有意に高いと考えるが、胃炎に関する記載について前胃と腺胃の区別がなくその毒性について検討することは困難と考え、本試験から塩化カリウムについてのNOAELを得ることは適切でないと判断した。

#### b. ラットを用いた18か月間反復経口投与毒性試験

上述のLinaら(1994)及びLina & Kuijpers(2004)の報告によれば、5週齢のWistarラット(各群雌雄各15匹)に塩化カリウム(0、3.0%;雄0、1,550 mg/kg体重/日相当、雌0、1,840 mg/kg体重/日相当)を18か月間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率に有意差は認められなかったとされている。一般状態については、投与に関連した異常は認められなかったとされている。体重については、3.0%投与群の雄において、試験におけるほとんどの時点で減少が認められたとされている。器官重量については、3.0%投与群の雄で腎臓の相対重量の増加が認められたとされている。病理組織学的検査においては、3.0%投与群の雌の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化(oncocytic tubules)の増加が認められたとされている(参照43、44)。本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断した。

#### c. ラットを用いた30か月間反復経口投与毒性試験

上述のLinaら(1994)及びLina & Kuijpers(2004)の報告によれば、5週齢のWistarラット(各群雌雄各50匹)に塩化カリウム(0、3%;雄0、1,450 mg/kg体重/日相当、雌0、1,680 mg/kg体重/日相当)を30か月間<sup>9)</sup>混餌投与する試験が実施されている。その結果、死亡率については、0、3%投与群の雄でそれぞれ62、52%であり、0、3%投与群の雌でそれぞれ69、48%であったとされている。一般状態については、

<sup>9)</sup> 雄については、並行して毒性試験が行われた重炭酸カリウム投与群の死亡率が70%に達したため、投与後122週でと殺したとされている。

投与に関連した異常は認められなかったとされている。体重については、3.0%投与群の雌雄で、試験におけるほとんどの時点で、減少が認められたとされている。飲水量については、3.0%投与群の雄と雌で、それぞれ40及び25%の増加が認められたとされている。尿検査においては、3.0%投与群の雌雄で尿中カリウム排泄量が増加し、尿中ナトリウム排泄量が比較的高かったとされている。血液学的検査においては、3.0%投与群の雌雄で血漿カリウム濃度の試験を通した増加傾向が認められ、79週経過時点では雌雄ともに有意な増加が認められたとされている。器官重量については、有意な差は認められなかったとされている。剖検においては、3.0%投与群の数匹において認められた膀胱所見（不規則な漿膜表面、内腔の膨張、膀胱壁の肥厚又は硬化）を除き、特に大きな変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、各種所見が認められたが、被験動物種の通常的背景データの範囲内であったとされている。また、3.0%投与群の雌雄で副腎皮質の球状帯の肥大の増加が認められたとされている。これについて、Lina & Kuijpers は、血液中の高値のカリウムイオンにより、アルドステロンの分泌を促すため慢性的に球状帯が刺激されたことによるものであると考察している。また、対照群及び3.0%投与群の腎臓において、尿細管上皮の好酸性顆粒状化が認められたが、その発生率に有意差は認められなかったとされている。また、3.0%投与群の雄の膀胱においては、上皮の単純性過形成が有意に増加したとされている（参照43、44）。本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断した。

#### (4) 発がん性

硫酸カリウムを被験物質とした発がん性に関する試験成績を確認することはできなかった。また、国際機関等（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））による硫酸カリウムについての発がん性評価は行われていない。硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

##### ① 硫酸アンモニウム

###### a. ラットを用いた104週間反復経口投与試験（再掲）

上述のOtaら（2006）のラットを用いた104週間試験において、甲状腺、乳腺、脳下垂体、精巣間質細胞及び子宮内膜間質の腫瘍性病変が多く認められたとされている。Otaらは、これらの病変については、被験動物種に自然発生することが知られており、投与に起因する腫瘍性病変は認められなかったと考察している（参照42）。本委員会としては、

Ota らの見解を是認し、本試験条件下において硫酸アンモニウム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。

## ② 塩化カリウム

### a. ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験 (再掲)

上述の今井ら (1986) のラットを用いた 2 年間試験において、塩化カリウム投与群に精巣間質細胞腫、副腎髄質の褐色細胞腫、甲状腺腫及び下垂体腺腫が多く認められたとされている。今井らは、これらの病変について、対照群を含め各群間で大きな差がなく、被験動物種に自然発生する腫瘍と発生頻度及び型がほぼ一致すると考察している (参照 38)。本委員会としては、今井らの見解を是認し、本試験条件下において、塩化カリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

### b. ラットを用いた 32 週間反復経口投与試験

Lina & Woutersen (1989) の報告によれば、5 週齢の Wistar ラット (各群雄 20 匹) に、0.05% *N*-ブチル-*N* (4-ヒドロキシブチル) ニトロソアミンを 4 週間飲水投与する発がんイニシエーション段階の処置の後、塩化カリウム (0、2.98%) を 32 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、塩化カリウム 2.98% 投与群の膀胱において、単純性過形成の増加が認められ、乳頭状若しくは結節性過形成又は乳頭腫の増加傾向が認められたが、発がんは認められなかったとされている。この結果から、Lina & Woutersen は、塩化カリウム (カリウムイオン) には、膀胱における弱い発がんプロモーション作用があるのかもしれないと考察している (参照 46)。本委員会としては、単純性過形成に対する促進効果は認められたものの、前がん病変を含む腫瘍性病変への影響は認められなかったことから、塩化カリウムはラット膀胱に対して発がんプロモーション作用を有していないと判断した。

### c. ラットを用いた 30 か月間反復経口投与試験 (再掲)

上述の Lina ら (1994) 及び Lina & Kuijpers (2004) のラットを用いた 30 か月間試験において、3.0% 塩化カリウム投与群の雄の膀胱で、上皮の単純性過形成の増加が認められ、乳頭状又は結節性過形成が 2 例認められたとされている。この結果について、Lina & Kuijpers は、上述の Lina & Woutersen (1989) の報告を引用し、膀胱上皮における塩化カリウムの弱い発がんプロモーション作用によるものであると結論付けている。その他には、投与に関連した腫瘍性病変は認められなかったとされている (参照 43、44、46)。本委員会としては、塩化カリウム投与により生じた膀胱の病変は単純性過形成であり、前がん病変を

含む腫瘍性病変は有意な頻度で観察されなかったことから、塩化カリウムに発がん性はないと判断した。

#### (5) 生殖発生毒性試験

硫酸カリウム、硫酸塩類又はカリウム塩類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

##### ① 硫酸カリウム

###### a. 鶏卵を用いた発生毒性試験（参考）

Verretら（1980）の報告によれば、孵卵前（孵卵0時間）又は4日間孵卵後のSingle-Comb白色レグホンの有精卵の卵黄又は気室（各群20個以上）に硫酸カリウム（最高用量10.00 mg/卵）を単回注射する試験が実施されている。その結果、死亡率、異常（浮腫、出血、綿羽の色素沈着減少、成長遅延、悪液質、神経障害等の毒性影響を含む。）発生頻度、構造異常（頭部、四肢、内臓及び骨格）発生頻度の増加は認められなかったとされている。（参照47）

##### ② 硫酸ナトリウム

###### a. マウスを用いた発生毒性試験

JECFA（2000）の報告でも引用されているSeidenbergら（1986）の報告によれば、妊娠ICR/SIMマウス（各群雌28匹）に硫酸ナトリウム（0、2,800 mg/kg体重/日）を妊娠7日の体重に基づいて妊娠8日から12日まで強制経口投与（胃内挿管）し、自然分娩後3日まで観察する試験が実施されている。その結果、生存率について、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。体重について、児動物で生後1日（分娩日）に増加が認められたとされている（参照18、48）。本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断した。

##### ③ グルコン酸カリウム

###### a. ラットを用いた発生毒性試験

田村ら（1972）の報告によれば、妊娠Wistarラット（各群雌20匹）にグルコン酸カリウム（0（無処置対照）、0（溶媒対照）、1,000、3,000、5,200 mg/kg体重/日）を妊娠8日～14日まで強制経口投与（胃内挿管）し、妊娠20日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、着床率、体重、胎児の生存率並びに外表及び骨格異常の発生頻度には、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。また、同報告によれば、妊娠Wistarラット（各群雌5匹）にグルコン酸カリウム

(0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日) を妊娠 8 日～14 日まで強制経口投与 (胃内挿管) し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 7 週にと殺する試験が実施されている。その結果、着床率、児動物の生存率、体重並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度並びに器官重量 (心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳及び肺) に、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている (参照 4 9)。本委員会としては、本試験における発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 5,200 mg/kg 体重/日と考えた。

#### b. マウスを用いた発生毒性試験

田村ら (1972) の報告によれば、妊娠 ICR マウス (各群雌 20 匹) にグルコン酸カリウム (0 (無処置対照)、0 (溶媒対照)、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日) を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与 (胃内挿管) し、妊娠 18 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、着床率、母動物の体重、胎児の生存率、体重並びに外表及び骨格の異常の発生頻度に、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。また、同報告によれば、妊娠 ICR マウス (各群雌 5 匹) にグルコン酸カリウム (0、1,000、3,000、5,200 mg/kg 体重/日) を妊娠 8 日～13 日まで強制経口投与 (胃内挿管) し、自然分娩哺育させ、生後 3 週に離乳、生後 6 週にと殺する試験が実施されている。その結果、着床率、児動物の生存率、体重、器官重量 (心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳及び肺) 並びに外表、内臓及び骨格異常の発生頻度において、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている (参照 5 0)。本委員会としては、本試験における発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 5,200 mg/kg 体重/日と考えた。

### ④ 塩化カリウム

#### a. ラットを用いた発生毒性試験

OECD SIDS (2001) の引用によれば、Food and Drug Research Laboratories (1975) は Wistar ラット (各群 21～24 匹) の妊娠 6～15 日に塩化カリウム 3.1～310 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 20 日に胎児を検査する試験を実施している。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に投与の影響は認められなかったとされている。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている (参照 4 5)。本委員会としては、本試験における発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 310 mg/kg 体重/日と考えた。

#### b. マウスを用いた発生毒性試験

OECD SIDS (2001) の引用によれば、Food and Drug Research Laboratories (1975) は CD-1 マウス (各群 21~24 匹) の妊娠 6~15 日に塩化カリウム 2.35~235 mg/kg 体重/日を強制経口投与し、妊娠 17 日に胎児を検査する試験を実施している。その結果、母動物の生存、着床所見及び泌尿生殖器に投与の影響は観察されなかったとされている。また、胎児の生存、性比、体重及び外表・内臓・骨格異常の頻度にも投与の影響は認められなかったとされている (参照 4 5)。本委員会としては、本試験における発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 235 mg/kg 体重/日と考えた。

#### (6) ヒトにおける知見

硫酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見を確認することはできなかった。塩化カリウムを被験物質としたヒトにおける知見として以下のような報告がある。

OECD SIDS (2001) にも引用されている Barden ら (1986) の報告によれば、ボランティアの女性 43 例を 2 グループに分け、塩化カリウム (80 mmol/日 ; 85 mg/kg 体重/日相当) 又は同量のプラセボを 4 週間経口投与し、その後被験物質を入れ替えてさらに 4 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、明確な有害変化は認められなかったとされている。OECD SIDS (2001) では、本試験における塩化カリウムの NOAEL は 80 mmol/日 (85 mg/kg 体重/日 ; カリウムとして 45 mg/kg 体重/日) と評価されている (参照 4 5、5 1)。本委員会としては、本試験が一用量のみの試験であり、投与量も少量であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

OECD SIDS (2001) にも引用されている Matlou ら (1986) の報告によれば、ボランティアの女性 32 例を 2 グループに分け、塩化カリウム (65 mmol/日 ; 69 mg/kg 体重/日相当) 又は同量のプラセボを 6 週間経口投与し、その後投与物質を入れ替えてさらに 6 週間経口投与する試験が実施されている。その結果、拡張期血圧及び収縮期血圧の低下、血漿中及び尿中のカリウムの増加が認められたが、明確な有害変化は認められなかったとされている。OECD SIDS (2001) では、本試験における塩化カリウムの NOAEL は 65 mmol/日 (69 mg/kg 体重/日 ; カリウムとして 36 mg/kg 体重/日) と評価されている (参照 4 5、5 2)。本委員会としては、本試験が一用量のみの試験であり、投与量も少量であることから、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

#### 1. 米国における摂取量

米国学術研究会議 (NRC) (1989) の報告によれば、米国におけるフレーバー及びその助剤用途並びに醸造助剤 (malting/fermenting aids: 麦芽汁製造、微生物栄養素・補助剤補給等発酵工程管理に資する物質) 用途の添加物「硫酸カリウム」の生産量は、1982年で86,000ポンド(39,000 kg)、1987年で18,600ポンド(8,400 kg)と報告されている。これらについて、1982年、1987年の米国居住者人口232百万人、242百万人及び365日/年で除し、廃棄率を20%と仮定すると、1982年0.37 mg/人/日、1987年0.08 mg/人/日と算出される。(参照1、53)

FASEB (1975) の報告における引用によれば、NRCは1972年における年齢層別の硫酸カリウムの摂取量のトータルダイエツトスタディを実施している。その結果、過剰な見積もりではあるが、0~5か月齢、6~11か月齢、12~23か月齢、2~65歳でそれぞれ0.24 mg/人/日、2.24 mg/人/日、5.35 mg/人/日、10.26 mg/人/日であったとされている。(参照7)

#### 2. 欧州における摂取量

英国農水産食糧省(1993)による英国における食品添加物の摂取量調査によれば、添加物「硫酸カリウム」の使用は稀であると示唆されている。(参照54)

欧州委員会(2001)の添加物摂取量調査報告によれば、欧州食品科学委員会(SCF)が添加物「硫酸カリウム」(E515)のADIを「特定しない」としていることから、摂取量調査の優先性が低く、調査が実施されていないとされている。(参照55)

#### 3. 我が国における摂取量

評価要請者によれば、その特異な呈味性から添加物「硫酸カリウム」の過剰摂取の可能性は少ないとされている。(参照2)

添加物「硫酸カリウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。また、硫酸イオンについての摂取量データはないが、食事由来のカリウムの摂取量等については以下のような報告がある。

2010年の国民健康・栄養調査報告によれば、カリウムの摂取量は20歳以上の男性で2,350 mg/人/日、20歳以上の女性で2,182 mg/人/日、20歳以上の男女で2,260 mg/人/日、国民全体では2,200 mg/人/日であるとされている。(参

照 5 6)

「日本人の食事摂取基準 (2010 年版)」によれば、アメリカ高血圧合同委員会第 6 次報告における高血圧予防の観点からみた望ましいカリウム摂取量 (3,500 mg/人/日) と現在の日本人のカリウム摂取量 (1,892~2,592 mg/人/日) の中間値を根拠として、18 歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量が 2,700~3,000 mg/人/日と算定されている。また、腎機能が正常であれば、普段の食事からのカリウム摂取によって代謝異常 (高カリウム血症) を起こすことはないことから、耐容上限量は設定しないとされている。(参照 5 7)

また、我が国で現在使用が認められている類似用途 (食塩代替の調味料) の食品添加物である塩化カリウムの摂取量等については、以下のとおりである。

生産量ベースでの摂取量調査報告によれば、添加物「塩化カリウム」の純食品向け出荷量は 2004 年度で 3,664,230 kg と報告されており、また 2007 年度の純食品向け査定量<sup>10)</sup>としては 3,537,000 kg と報告されている (参照 5 8)。これについて、126 百万人及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20% と仮定すると、人の摂取量はそれぞれ 63.7 mg/人/日、60.6 mg/人/日と算出される。仮に、添加物「塩化カリウム」の使用量 (モル) の半量が、添加物「硫酸カリウム」により代替されるとすると、添加物「硫酸カリウム」の一日推定摂取量は 74.4 mg/人/日 ( $63.7 \times 174.25 / 74.6 \times 1/2$ ) (カリウムイオンとして 33.4 mg/人/日相当、硫酸イオンとして 41.0 mg/人/日相当) となる。

#### IV. 国際機関等における評価

##### 1. JECFA における評価

1985 年の第 29 回会合において、JECFA は添加物「硫酸カリウム」の評価を行っている。JECFA は、硫酸塩は含硫物質の最終代謝産物であり、食品中に天然に存在し、通常の食事による暴露量では毒性を示すいかなる情報もないとしており、またナトリウム塩の代替塩としてのカリウム塩の使用はいかなる新しい毒性的問題ももたらさないとしている。以上から、添加物「硫酸カリウム」について、ADI を「特定しない (not specified)」としている。モノグラフは作成されていない。

なお、同会合において JECFA は、イオン化する塩類 (ionizable salts) の ADI は、それを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評

<sup>10</sup> 2007 年度の純食品向け出荷量は 1,537,615 kg と減少しているが、これは大手メーカーが添加物製剤メーカーへの出荷分 2,000,000 kg を除外したことに起因するものであるとして、その出荷分を上乗せして査定したとされている。



価に基づいて設定すべきとしており、カリウムイオンを含む7種の陽イオン及び硫酸イオンを含む24種類の陰イオンの塩類について評価を行っている。カリウムイオンについては、1965年の第9回会合における議論に基づき、その使用を制限しないと評価している。硫酸イオンについては、硫酸塩が動物における含硫物質代謝の最終産物であること及び硫酸塩を食品添加物として使用したとき、通常の食事における暴露においてはいかなる毒性を示唆する情報もないことから、ADIを「特定しない」と評価している。(参照59)

## 2. 米国における評価

1975年、FASEBは、FDAの委託を受けて、GRAS物質の安全性についての一連の評価において、硫酸塩の食品成分としての評価書をまとめ、FDAに報告している。その評価書によれば、硫酸塩は食品中に自然に存在する成分であり、動物の含硫物質代謝の通常の産物であるとされている。また、硫酸塩の経口投与により毒性的な兆候がみられた知見は、ヒトが食事を通じて暴露される量の数倍の水準の投与量によるものだけであったとされている。以上から、同評価書においては、硫酸カリウムを含む数種の硫酸塩について、「現在利用されている水準又は将来において合理的に予想される水準で使用される場合、人に危害を及ぼすと考えられる合理的な根拠を示唆又は証明する情報を含む入手可能な証拠は存在しない。」と結論付けられている。(参照7)

## 3. 欧州における評価

SCF(1991)は、カリウムイオン、硫酸イオンのいずれもヒト、動物及び植物に天然に存在する成分であり、それゆえ食品中にも天然に存在するとしており、網羅的に毒性学的試験が行われたわけではないが、食品を通じて体内の電解質バランスの恒常性を妨げる安全性の問題が発生することはないであろうとしている。以上から、カリウムイオン及び硫酸イオンについて、グループADIは特定しないとしている。(参照60)

## V. 食品健康影響評価

硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム塩類と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」の評価において、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試験成績を

検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの13週間反復経口投与試験の結果、雄の3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係るNOAELを1.5%（硫酸イオンとして650 mg/kg体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が41.0 mgと少ないことを考慮し、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」に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

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常摂取量（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。

以上から、本委員会としては、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考えられ、添加物「硫酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。

<別紙1：略称>

略称	名称等
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
GMP	Good manufacturing practice：適正使用規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
NRC	National Research Council：米国学術研究会議
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
SCE	Sister Chromatid Exchange：姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SIDS	Screening Information Data Set：スクリーニング情報データセット
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<別紙2：各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535 TA1537		<i>in vitro</i>		硫酸マグネシウム(純度99.9%)	最高用量 100 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら(1982)参照 28 Ishidateら(1984) 参照29 能美及び松井(1991) 30
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535 TA1537		<i>in vitro</i>		硫酸マグネシウム(乾燥)	最高用量 40 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	石館ら(1982)参照 28 Ishidateら(1984) 参照29 能美及び松井(1991) 30
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での24時間及び48時間連続処理	<i>in vitro</i>		硫酸マグネシウム(純度99.9%)	最高濃度 4.0 mg/mL	陰性であったとされている。	石館ら(1982)参照 28 Ishidateら(1984) 参照29 林及び松岡(1998) 32
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での24時間及び48時間連続処理	<i>in vitro</i>		硫酸マグネシウム(乾燥)	最高濃度 4.0 mg/mL	陰性であったとされている。	石館ら(1982)参照 28 Ishidateら(1984) 参照29 林及び松岡(1998) 32
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535 TA1537		<i>in vitro</i>		硫酸ナトリウム無水合物(純度95.0%)	最高用量 5.0 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Ishidateら(1984) 参照29

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での24時間及び48時間連続処理	<i>in vitro</i>		硫酸ナトリウム無水合物(純度95.0%)	最高濃度 0.5 mg/mL	陰性であったとされている。	Ishidateら(1984) 参照29
遺伝毒性	SCE試験	V79	代謝活性化系非存在下での3時間処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	0、2、4、8、12 mg/mL (0、27、54、107、161 mM相当)	陰性であったとされている。	Hasegawaら(1984) 参照33
遺伝毒性	SCE試験	CHO	代謝活性化系非存在下での4時間処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	0、140、160、180 mM (0、10.4、11.9、13.4 mg/mL相当)	180 mMのみSCEの増加が認められたとされている。なお、CHOを用いた6日間のコロニー形成試験(4時間処理)では、160 mM以上の用量でコロニー形成が認められなくなったとされている。	Gallowayら(1987) 参照34
遺伝毒性	DNA一本鎖切断試験	CHO	代謝活性化系非存在下での4時間処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	0、180、200、220、240、260 mM (0、13.4、14.9、16.3、17.8、19.3 mg/mL相当)	220 mM以上の用量で陽性であったとされている。	Gallowayら(1987) 参照34
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA97 TA102		<i>in vitro</i>		塩化カリウム	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	藤田ら(1992) 参照35
遺伝毒性	復帰突然変異試験	不明		<i>in vitro</i>		塩化カリウム	不明	陰性であったとされている。	林及び松岡(1998) 参照32
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL	代謝活性化系非存在下での24時間及び48時間連続処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	最高濃度 4.0 mg/mL	陰性であったとされている。	林及び松岡(1998) 参照32

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	V79	代謝活性化系非存在下での3時間処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	0、2、8、12 mg/mL (0、27、107、161 mM 相当)	12 mg/mL のみ染色体異常誘発性が陽性であったとされている。	Hasegawa ら (1984) 参照 3 3
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO	代謝活性化系非存在下での4時間処理	<i>in vitro</i>		塩化カリウム	0、120、130、140、150、160 mM (0、8.9、9.7、10.4、11.2、11.9 mg/mL 相当)	140 mM 以上で構造異常の増加が認められたとされている。	Galloway ら (1987) 参照 3 4
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	皮下	不明	硫酸カリウム	不明	最小致死量=3,000 mg/kg 体重	FASEB (1975) における引用 (Kochman (1926)) 参照 7
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	不明	硫酸アンモニウム	不明	LD <sub>50</sub> =3,000-4,000 mg/kg 体重	FASEB (1975) における引用 (Frank (1948)) 参照 7
急性毒性	急性毒性試験	NA <sub>2</sub> 系マウス	単回	経口	不明	硫酸ナトリウム	不明	LD <sub>50</sub> =6,300 mg/kg 体重 (24時間後) LD <sub>50</sub> =6,000 mg/kg 体重 (7日後)	岡原ら (1963) 参照 3 6
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	腹腔内	不明	硫酸ナトリウム	不明	LD <sub>50</sub> =3,300 mg/kg 体重	FASEB (1975) における引用 (Norfe ら (1963)) 参照 7
急性毒性	急性毒性試験	Wistar ラット	単回	経口	不明	塩化カリウム	不明	LD <sub>50</sub> =3,000±140 mg/kg 体重	Boyd & Shanas (1961) 参照 3 7
急性毒性	急性毒性試験	F344 ラット	単回	不明	不明	塩化カリウム	不明	LD <sub>50</sub> =4,500 mg/kg 体重	今井ら (1986) 参照 3 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13週間試験	F344 ラット	13週間	混餌投与	各群雌雄 各10匹	硫酸アンモ ニウム	0、0.38、0.75、 1.5、3.0%；雄0、 220、440、890、 1,790 mg/kg 体 重/日、雌0、240、 480、960、1,980 mg/kg 体重/日相 当	本委員会としては、3.0%投与群の雄で認められた下痢、及び雌雄3.0%投与群で認められた腎臓の絶対重量と相対重量の増加を被験物質によるものとし、本試験における硫酸アンモニウムに係るNOAELを雄については1.5%、雌についても1.5%と考えた。ただし、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考え、本試験の硫酸イオンのNOAELを雄については3.0%投与群で観察された下痢を考慮して1.5%（硫酸イオンとして650 mg/kg 体重/日）、雌については本試験の最高用量の3.0%（硫酸イオンとして1,440 mg/kg 体重/日）と考えた。	高木ら（1999）参照 39
反復投与 毒性	52週間及び 104週間試験	F344 ラット	52週間及 び104週 間	混餌投与	各群雌雄 各10匹 （52週間 試験） 各群雌雄 各50匹 （104週間 試験）	硫酸アンモ ニウム	0、0.1、0.6、 3.0%；雄0、42、 256、1,527 mg/kg 体重/日、 雌0、48、284、 1,490 mg/kg 体 重/日相当（52週 間試験） 0、1.5、3.0%； 雄0、564、1,288 mg/kg 体重/日、 雌0、650、1,371 mg/kg 体重/日相 当（104週間試 験）	本委員会としては、104週間試験において1.5%投与群の雄で認められた慢性腎障害の増加、3.0%投与群の雄で認められた慢性腎障害の増加傾向と、52週間試験において3.0%投与群の雌雄で認められた腎臓の絶対重量及び相対重量の増加の関連性を無視できないとするOtaらの見解を是認し、本試験における硫酸アンモニウムのNOAELを雌雄ともに0.6%と考えた。ただし、本試験における腎臓への影響は硫酸イオンの影響ではなく、アンモニアによる影響であると考え、本試験の硫酸イオンのNOAELを雌雄共に本試験の最高用量の3.0%（雄硫酸イオンとして937 mg/kg 体重/日；雌硫酸イオンとして997 mg/kg 体重/日）と考えた。	Otaら（2006）参照 42

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13 週間試験	Wistar ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄 各 10 匹	塩化カリウ ム	0、3%；雄 0、 2,230 mg/kg 体 重/日、雌 0、2,620 mg/kg 体重/日相 当	本委員会としては、本試験が一用量の 試験であるため、NOAEL を得ること はできないと判断した。	Lina ら (1994) 参照 4 3 Lina & Kuijpers (2004) 参照 4 4
反復投与 毒性	2 年間試験	F344 ラット	2 年間	混餌投与	各群雄 50 匹	塩化カリウ ム、塩化ナト リウム又は その両方	0%、塩化カリウ ム 0.25%、塩化 カリウム 1%、塩 化カリウム 4%、 塩化ナトリウム 4%、塩化ナトリ ウム 2%+塩化 カリウム 2%	本委員会としては、投与群における慢 性胃炎の発生率は対照群に比して有意 に高いと考えるが、胃炎に関する記載 について前胃と腺胃の区別がなくその 毒性について評価することは困難と考 え、本試験から塩化カリウムについて の NOAEL を得ることは適切でない と判断した。	今井ら (1986) 参照 3 8
反復投与 毒性	18 か月間試験	Wistar ラット	18 か月間	混餌投与	各群雌雄 各 15 匹	塩化カリウ ム	0、3%；雄 0、 1,550 mg/kg 体 重/日、雌 0、1,840 mg/kg 体重/日相 当	本委員会としては、本試験が一用量の 試験であるため、NOAEL を得ること はできないと判断した。	Lina ら (1994) 参照 4 3 Lina & Kuijpers (2004) 参照 4 4
反復投与 毒性	30 か月間試験	Wistar ラット	30 か月間	混餌投与	各群雌雄 各 50 匹	塩化カリウ ム	0、3%；雄 0、 1,450 mg/kg 体 重/日、雌 0、1,680 mg/kg 体重/日相 当	本委員会としては、本試験が一用量の 試験であるため、NOAEL を得ること はできないと判断した。	Lina ら (1994) 参照 4 3 Lina & Kuijpers (2004) 参照 4 4
発がん性	104 週間試験	F344 ラット	104 週間	混餌投与	各群雌雄 各 50 匹	硫酸アンモ ニウム	0、1.5、3.0%； 雄 0、564、1,288 mg/kg 体重/日、 雌 0、650、1,371 mg/kg 体重/日相 当	本委員会としては、Ota らの見解を是 認し、本試験条件下において硫酸アン モニウム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。	Ota ら (2006) 参照 4 2



試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
発がん性	2年間試験	F344 ラット	2年間	混餌投与	各群雄 50 匹	塩化カリウム、塩化ナトリウム又はその両方	0%、塩化カリウム 0.25%、塩化カリウム 1%、塩化カリウム 4%、塩化ナトリウム 4%、塩化ナトリウム 2%+塩化カリウム 2%	本委員会としては、今井らの見解を是認し、本試験条件下において、塩化カリウム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。	今井ら (1986) 参照 3 8
発がん性	二段階膀胱発がん試験	5週齢の Wistar ラット	イニシエーション段階 4 週間、プロモーション段階 32 週間	イニシエーション段階 飲水投与、プロモーション段階 混餌投与	各群雄 20 匹	イニシエーション段階 $\Delta$ プロチル $\Delta$ (4-ヒドロキシプロチル) ニトロソアミン、プロモーション段階 塩化カリウム	イニシエーション段階 0、0.05%、プロモーション段階 0、2.98%	本委員会としては、単純性過形成に対する促進効果は認められたものの、前がん病変を含む腫瘍性病変への影響は認められなかったことから、塩化カリウムはラット膀胱に対して発がんプロモーション作用を有していないと判断した。	Lina & Woutersen (1989) 参照 4 6
発がん性	30 か月試験	Wistar ラット	30 か月間	混餌投与	各群雌雄各 50 匹	塩化カリウム	0、3%；雄 0、1,450 mg/kg 体重/日、雌 0、1,680 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、塩化カリウム投与により生じた膀胱の病変は単純性過形成であり、前がん病変を含む腫瘍性病変は有意な頻度で観察されなかったことから、塩化カリウムに発がん性はないと判断した。	Lina ら (1994) 参照 4 3 Lina & Woutersen (1989) 参照 4 4 Lina & Kuijpers (2004) 参照 4 6
生殖発生毒性	発生毒性試験 (参考)	Single-Comb 白色レグホンの有精卵	単回	卵黄又は気室注射	各群 20 個以上	硫酸カリウム	最高用量 10.00 mg/卵	死亡率、異常 (浮腫、出血、綿羽の色素沈着減少、成長遅延、悪液質、神経障害等の毒性影響を含む。) 発生頻度、構造異常 (頭部、四肢、内臓及び骨格) 発生頻度の増加は認められなかったとされている。	Verret ら (1980) 参照 4 7
生殖発生毒性	発生毒性試験	ICR/SIM マウス	妊娠 8-12 日	強制経口投与 (胃内挿管)	各群雌 28 匹	硫酸ナトリウム	0、2,800 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断した。	JECFA (2000) においても引用 参照 1 8 Seidenberg ら (1986) 参照 4 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生 毒性	発生毒性試験	Wistar ラット	妊娠 8・14 日に投与、 妊娠 20 日 に帝王切 開	強制経口 投与（胃内 挿管）	各群雌 20 匹	グルコン酸 カリウム	0（無処置対照）、 0（溶媒対照）、 1,000、3,000、 5,200 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における発 生毒性に係る NOAEL を本試験の最高 用量である 5,200 mg/kg 体重/日と考 えた。	田村ら（1972）参照 4 9
			妊娠 8・14 日に投与、 生後 3 週に 離乳、生後 7 週にと殺		各群雌 5 匹				
生殖発生 毒性	発生毒性試験	ICR マウス	妊娠 8・13 日に投与、 妊娠 18 日 に帝王切 開	強制経口 投与（胃内 挿管）	各群雌 20 匹	グルコン酸 カリウム	0（無処置対照）、 0（溶媒対照）、 1,000、3,000、 5,200 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における発 生毒性に係る NOAEL を本試験の最高 用量である 5,200 mg/kg 体重/日と考 えた。	田村ら（1972）参照 5 0
			妊娠 8・13 日に投与、 生後 3 週に 離乳、生後 6 週にと殺		各群雌 5 匹				
生殖発生 毒性	発生毒性試験	Wistar ラット	妊娠 6・15 日	強制経口 投与	各群雌 21・24 匹	塩化カリウ ム	3.1・310 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における発 生毒性に係る NOAEL を本試験の最高 用量である 310 mg/kg 体重/日と考 えた。	OECD SIDS（2001） における引用（Food and Drug Research Laboratories（1975）） 参照 4 5
生殖発生 毒性	発生毒性試験	CD-1 マウス	妊娠 6・15 日	強制経口 投与	各群雌 21・24 匹	塩化カリウ ム	2.35・235 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における発 生毒性に係る NOAEL を本試験の最高 用量である 235 mg/kg 体重/日と考 えた。	OECD SIDS（2001） における引用（Food and Drug Research Laboratories（1975）） 参照 4 5

<参照>

- 1 厚生労働省, 「硫酸カリウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第379回食品安全委員会 (平成23年4月21日)
- 2 厚生労働省, 硫酸カリウム指定のための検討報告書, 2012年3月
- 3 Potassium Sulfate, prepared at the 29<sup>th</sup> JECFA (1985). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 34; 1986 and in Food and Nutrition Paper 52; 1992.  
参考:  
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-350.pdf>
- 4 Commission of the European Communities: Commission Directive 2000/63/EC of 5 October 2000 amending Directive 96/77/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. Official Journal of the European Communities, 30.10.2000: L277/1-2, 24
- 5 Potassium Sulfate. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex, 5th edition, National Academies Press, Washington, D.C., 2004; p.371.
- 6 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs) (4-1-09 edition), Chapter 1, Part 170, Subpart A, §170.3 Definitions; pp.5-9 and Part 184, Subpart B, §184.1643 Potassium sulfate; p.559.
- 7 Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspects of Sulfuric Acid and Sulfates as Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004, 1975.
- 8 Smith IS and Mitchell PD: The effect of oral inorganic sulphate on the metabolism of 4-hydroxyphenethylamine (Tyramine) in Man: tyramine O-sulphate measurement in human urine. Biochem J 1974; 142(1): 189-91
- 9 European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners, amended by Directive 96/85/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December

---

1996, Directive 98/72/EC of the European Parliament and of the Council of 15 October 1998, Directive 2001/5/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2001, Directive 2003/52/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003, Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council of 29 September 2003, Directive 2003/114/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 and Directive 2006/52/EC of the European Parliament and of the Council of 5 July 2006. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L61, 18.3.1995: pp.1-15, 66-9.

- 10 塩化カリウム, 炭酸カリウム (無水), 硫酸亜鉛, 硫酸アルミニウムアンモニウム, 硫酸アンモニウム, 硫酸カルシウム, 硫酸第一鉄, 硫酸銅, 硫酸ナトリウム, 硫酸マグネシウム. 谷村顕雄, 第8版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 2007 ; D-262-5, 1078-80, 1731-5, 1741-59
- 11 12.SULFATE. In WHO (ed.), Guidelines for drinking-water quality. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 1984: pp.290-2.
- 12 Markovich D: Physiological roles and regulation of mammalian sulfate transporters. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 1499-533
- 13 Dzieviatkowski DD: Rate of excretion of radioactive sulfur and its concentration in some tissues of the rat after intraperitoneal administration of labeled sodium sulfate. *J Biol Chem* 1949; 178(1): 197-202
- 14 Weisberger AS and Suhrland LG: Comparative incorporation of S<sup>35</sup> l-cystine and S<sup>35</sup> sodium sulfate by normal and leukemic leukocytes. *Blood* 1955; 10(5): 458-66
- 15 Michels FG and Smith JT: A comparison of the utilization of organic and inorganic sulfur by the rat. *J Nutr* 1965; 87(2): 217-20
- 16 Hwang K: Mechanism of the laxative effect of sodium sulfate, sodium cyclamate and calcium cyclamate. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 163(2): 302-40

- 
- 17 Cocchetto DM and Levy G: Absorption of orally administered sodium sulfate in humans. *J Pharm Sci* 1981; 70(3): 331-3
- 18 Sodium sulfate. In WHO (ed.), *Food Additives Series 44, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 1-10 June 1999*, WHO, Geneva, 2000.  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec07.htm>
- 19 Morris ME and Levy G: Serum concentration and renal excretion by normal adults of inorganic sulfate after acetaminophen, ascorbic acid, or sodium sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 529-36
- 20 Neiberger RE: Adaptation of renal sulfate transport in response to dietary sulfate intake in guinea pigs. *Child Nephrol Urol* 1991; 11(2): 61-4
- 21 Mahan LK and Escott-Stump S : カリウム. 木村修一, 香川靖雄 (日本語版監修), *食品・栄養食事療法事典*, 産調出版, 東京, 2006 ; 172-4
- 22 林田洋一, 鈴木潤, 大島研三, 杉野信博 : Kalium Gluconate (K-GL) の基礎と臨床—ラット腸管からの K 吸収と K-GL 錠の使用経験—. *診療と新薬* 1973 ; 10(6) : 1239-45
- 23 Singher HO and Marinelli L: Distribution of radioactive sulfur in the rat. *Science* 1945; 101(2625): 414-5
- 24 Bakhtian S, Kimura RE and Galinsky RE: Age-related changes in homeostasis of inorganic sulfate in male F-344 rats. *Mech Ageing Dev* 1993; 66(3): 257-67
- 25 Everett NB and Simmons BS: The distribution and excretion of S<sup>35</sup> sodium sulfate in the albino rat. *Arch Biochem Biophys* 1952; 35(1): 152-6
- 26 Ittyerah TR: Urinary excretion of sulfate in kwashiorkor. *Clin Chim Acta* 1969; 25(3): 365-9

- 
- 27 Neiberger RE: Developmental changes in the renal capacity for sulfate reabsorption in the guinea pig. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(1): 65-7
- 28 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛: I. 食品添加物の変異原性試験成績 (その3) -昭和56年度厚生省試験研究費による- 変異原と毒性 1982; 5(6): 579-87
- 29 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984; 22(8): 623-36
- 30 Magnesium sulfate, Magnesium sulfate (exsiccated). 能美健彦, 松井道子編 (石館基監修), 微生物を用いる変異原性試験データ集, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1991; 346-9
- 31 硫酸マグネシウム. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 657
- 32 Magnesium sulfate, Magnesium sulfate (exsiccated), Potassium chloride. 林真, 松岡厚子編 (祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂1998年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999; 308, 402
- 33 Hasegawa MM, Nishi Y, Ohkawa Y and Inui N: Effects of sorbic acid and its salts on chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and gene mutations in cultured Chinese hamster cells. *Food Chem Toxicol* 1984; 22(7): 501-7
- 34 Galloway SM, Deasy DA, Bean CL, Kraynak AR, Armstrong MJ and Bradley MO: Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity. *Mutat Res* 1987; 189(1): 15-25
- 35 藤田博, 角千代, 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7報). 東京衛研年報 1992; 43: 219-27
- 36 岡原国男, 蔵行義雄, 井関元八, 谷口繁, 山田明男: ABSに関する薬理学的研究. 食衛誌 1963; 4(1): 15-31
- 37 Boyd EM and Shanas MN: The acute oral toxicity of potassium chloride.

- 38 今井俊介, 森本純司, 関谷直, 嶋緑倫, 清塚康彦, 中森一男, 他: 塩化カリウムと塩化ナトリウムの F344/Slc ラットにおける慢性毒性試験. 奈良医誌, 1986 ; 37 : 115-27
- 39 高木久宜, 小野寺博志, 劉雲, 安原加壽雄, 糺谷高敏, 三森国敏, 他: 硫酸アンモニウムの F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験. 国立衛研報, 1999 ; 117 : 108-14
- 40 Lotspeich WD.: Renal hypertrophy in metabolic acidosis and its relation to ammonia excretion. Am J Physiol 1965; 208: 1135-42
- 41 Rabkin R, Palathumpat M and Tsao T.: Ammonium chloride alters renal tubular cell growth and protein turnover. Lab Invest 1993; 68(4): 427-38
- 42 Ota Y, Hasumura M, Okamura M, Takahashi A, Ueda M, Onodera H et al.: Chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administered ammonium sulfate in F344 rats. Food Chem Toxicol 2006; 44(1): 17-27
- 43 Lina BA, Hollanders VM and Kuijpers MH: The role of alkalizing and neutral potassium salts in urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 1994; 15(3): 523-7
- 44 Lina BA and Kuijpers MH: Toxicity and carcinogenicity of acidogenic or alkalogenic diets in rats; effects of feeding NH<sub>4</sub>Cl, KHCO<sub>3</sub> or KCl. Food Chem Toxicol 2004; 42(1): 135-53
- 45 OECD (ed.), Potassium chloride, CAS No: 7447-40-7 (SIDS initial assessment report for 13th SIAM, Bern, Switzerland, 6-9 November 2001), UNEP Publications.
- 46 Lina BA and Woutersen RA: Effects of urinary potassium and sodium ion concentrations and pH on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 1989; 10(9): 1733-6
- 47 Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK and Thomas CA: Toxicity

- 
- and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 56(2): 265-73
- 48 Seidenberg JM, Anderson DG and Becker RA: Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986; 6(5): 361-74
- 49 田村俊吉, 堤璋二, 江楮良裕: KOK (Kalium Gluconate) のラット胎仔におよぼす影響について—ラット胎仔における催奇形試験—. *基礎と臨*, 1972; 6(5): 1066-84
- 50 田村俊吉, 堤璋二: KOK (Kalium Gluconate) のマウス胎仔におよぼす影響について—マウス胎仔における催奇形試験—. *基礎と臨*, 1972; 6(10): 2186-206
- 51 Barden AE, Vandongen R, Beilin LJ, Marqetts B and Rogers P: Potassium supplementation does not lower blood pressure in normotensive women. *J Hypertens* 1986; 4(3): 339-43
- 52 Matlou SM, Isles CG, Higgs A, Milne FJ, Murray GD, Schultz E et al.: Potassium supplementation in blacks with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1986; 4(1): 61-4
- 53 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; pp.491-2.
- 54 Ministry of agriculture, fisheries and food (ed.), Food chemical surveillance 1989 to 1992, The thirty-fifth report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance, Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993; pp.41-7.
- 55 Commission of the European Communities (ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union, 2001; pp.1-26.
- 56 厚生労働省, 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要, 平成 24 年 1 月; 19-21

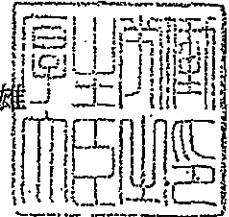


- 
- 57 6. 1. 2. カリウム (K). 厚生労働省編, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2009; 192-4, 204-12
- 58 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ (グループリーダー 西島基弘 (実践女子大学生生活科学部)) 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 1 指定添加物品目 (第 9 回最終報告). 西川秀美 (研究業務委任受託), 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業)「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」分担研究「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」, 2011 年; 318-21
- 59 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.733, Evaluation of certain food additives and contaminants, twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 3-12 June 1985, WHO, 1986; pp.11-7, 26, 47-55.
- 60 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food on a first series of food additives of various technological functions. In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-fifth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1991; pp.10-3, 19-20

厚生労働省発食安1107第1号  
平成24年11月7日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

5-メチルキノキサリンの添加物としての成分規格の一部改正について

平成25年1月25日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年11月7日付け厚生労働省発食安1107第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

5-メチルキノキサリンの添加物としての成分規格の一部改正について

## 5-メチルキノキサリンの成分規格の一部改正に関する部会報告書

今般の添加物としての成分規格の一部改正の検討については、事業者より要請がなされた当該一部改正について、食品安全委員会において食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められると通知されたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

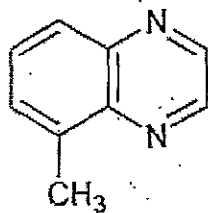
## 1. 品目名：5-メチルキノキサリン

5-Methylquinoxaline

〔CAS 番号：13708-12-8〕

## 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> 144.17

## 3. 用途

香料

## 4. 概要

5-メチルキノキサリンは焦げ臭、ロースト臭、コーヒー様、コーン様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在又は加熱により生成する。欧米では、アイスクリーム、肉製品、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

我が国では、国際汎用香料として食品安全委員会における食品健康影響評価（平成17年8月18日府食第805号）及び薬事・食品衛生審議会における5-メチルキノキサリンの添加物としての指定の可否について審議を経て、平成18年5月16日に添加物として指定されるとともに、成分規格が定められた。成分規格の「純度試験（2）比重」の項については、JECFA規格を参照し  $d_4^{20} = 1.102 \sim 1.128$  が設定された。

しかし、事業者において、添加物としての指定の後に比重について検討を行った結

果、比重以外の規格項目を満たすものであっても、含量が高いものは比重の項に設定された範囲に合致しないことが判明した。このことから、今般、事業者より「5-メチルキノキサリン」の成分規格中の比重について、以下のとおり上限値の変更を求める旨の要請書が提出された。

(現行規格)

純度試験 (2) 比重  $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.128$

(改正案)

純度試験 (2) 比重  $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.132$

#### 5. 5-メチルキノキサリンの比重測定試験

事業者における比重の範囲に関する検討については以下のとおりであり、比重の範囲としては 1.102~1.132 が適当であることを示している。

(方法)

5-メチルキノキサリンについて、国内外で香料として流通しているもののうち入手可能なもの及び試薬の 10 サンプルを、複数の施設において成分規格の測定を行い、それらの項目のうち含量、比重  $d_{25}^{25}$  及び屈折率を表 1 にまとめた。

(結果と考察)

表 1 成分規格の測定結果 (含量、比重、屈折率)

サンプル	含量 (98.0%以上)	比重		屈折率 ( $n_D^{20}=1.615\sim 1.625$ )
		現行( $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.128$ )	改正案( $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.132$ )	
A	99.9%	1.1297		1.6202
B	100.0%	1.1300		1.6199
C	100.0%	1.1299		1.6202
D	100.0%	1.1299		1.6201
E	99.9%	1.1297		1.6202
F	99.8%	1.1280		1.6190
G	98.5%	1.1170		1.6190
H	99.9%	1.1299		1.6203
I	99.5%	1.1297		1.6204
J	99.7%	1.1300		(1.618)*

\*  $n_D^{25}$

※( )内は規格値

※比重測定は振動密度計を使用

測定した 5-メチルキノキサリン 10 サンプルについては、今回の検討においては含量及び屈折率の項目については現行規格に適合していたが、比重  $d_{25}^{25}$  の値の範囲は 1.1170~1.1300 (平均値 1.1282) であり、特に含量が 99.9%以上の 6 サンプルの比重  $d_{25}^{25}$  の実測値は 1.1297~1.1300 (平均値 1.1299) であった。なお、含量が高いほど比重の値が大きくなる傾向が見られたことから、JECFA での安全性評価及び日本における成分規格設定の時期に比べ、高純度に精製された製品が海外の市場に流通するようになったと考えられる。

#### 6. 食品安全委員会への意見照会について

本改正案については、食品衛生法 11 条第 1 項に基づく規格の改正であることから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号に基づき、平成 24 年 10 月 16 日付け厚生労働省発食安 1016 第 2 号により食品安全委員会あて意見を求めた食品健康影響評価については、以下の回答が平成 24 年 10 月 22 日付けで通知 (府食第 930 号) されている。

回答：このことについては、平成 17 年 8 月 18 日付け府食第 805 号により評価結果を通知したところであり、その後、新たな科学的知見の存在は確認できないことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 11 条第 1 項第 2 号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

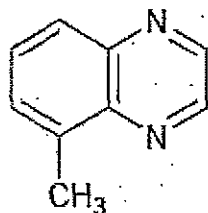
#### 7. 成分規格の一部改正について

5-メチルキノキサリンの食品衛生法 11 条第 1 項の規定に基づく成分規格については、「純度試験(2)比重」について、 $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.128$  から比重  $d_{25}^{25}=1.102\sim 1.132$  に改正することが適当である。(改正後の成分規格は別紙のとおり。)

別紙

5-メチルキノキサリン

5-Methylquinoxaline



$C_9H_8N_2$

分子量 144.17

5-Methylquinoxaline [13708-12-8]

含 量 本品は、5-メチルキノキサリン( $C_9H_8N_2$ ) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～だいたい色の液体又は結晶塊で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.615 \sim 1.625$

(2) 比重  $d_{25}^{25} = 1.102 \sim 1.128$  1.132

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件

(1)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

- 平成24年10月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について意見聴取
- 平成24年10月22日 第450回食品安全委員会  
食品安全委員会より人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められるとの回答
- 平成24年11月 7日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成24年12月 6日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成24年11月9日現在)

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院化学環境研究室教授

※部会長





府食第930号

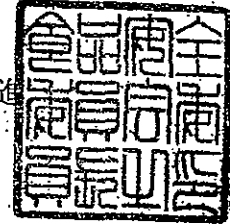
平成24年10月22日

厚生労働大臣

三井 辨雄 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について（回答）

平成24年10月16日付け厚生労働省発食安1016第2号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答します。

記

このことについては、平成17年8月18日付け府食第805号により評価結果を通知したところであり、その後、新たな科学的な知見の存在は確認できないことから、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。