（案）

添加物評価書

Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸、Ｌ－酒石酸カルシウム

（第２版）

令和３年（２０２１年）●月

食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

頁
〇審議の経緯 2
〇食品安全委員会委員名簿 3
〇食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 3
１．Ｌ－酒石酸 5
２．カリウムイオン 6
３．カルシウムイオン 6
Ⅰ．評価対象品目の概要 7
１．用途 7
２．名称等 7
３．化学式 7
４．分子量又は式量 8
５．性状 8
６．製造方法 9
７．安定性 9
８．起源又は発見の経緯 10
９．ぶどう酒の製造における本品目の特徴 11
１０．我が国及び諸外国等における使用状況 12
１１．評価要請の経緯及び添加物指定の概要 13
Ⅱ．一日摂取量の推計等 15
１．評価対象品目以外からの摂取量 15
２．評価対象品目由来の摂取量 17
３．摂取量推計のまとめ 20
Ⅲ．安全性に係る知見の概要 22
１．体内動態 23
２．毒性 32
Ⅳ．我が国及び国際機関等における評価 47
１．我が国における評価 47
２．国際機関等における評価 47
Ⅴ．食品健康影響評価 51
１．Ｌ－酒石酸 51
２．カリウムイオン 52
３．カルシウムイオン 52
＜別紙：略称＞ 53
＜参照＞ 54

〇審議の経緯

第１版（添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

2019 年 10 月 9 日　厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和元年 10 月 9 日厚生労働省発生食 1009 第 3 号）、関係書類の接受
2019 年 10 月 15 日　第 761 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年 12 月 11 日　第 172 回添加物専門調査会
2019 年 12 月 19 日　補足資料の提出依頼
2020 年 1 月 14 日　補足資料の接受
2020 年 1 月 29 日　第 173 回添加物専門調査会
2020 年 2 月 27 日　第 174 回添加物専門調査会
2020 年 3 月 18 日　第 175 回添加物専門調査会
2020 年 7 月 7 日　第 783 回食品安全委員会（報告）
2020 年 7 月 8 日から 2020 年 8 月 6 日まで　国民からの意見・情報の募集
2020 年 8 月 12 日　添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2020 年 8 月 18 日　第 787 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第２版（添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

2021 年 7 月 27 日　厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和 3 年 7 月 27 日厚生労働省発生食 0727 第 1 号）、関係書類の接受
2021 年 8 月 3 日　第 827 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年 8 月 27 日　第 3 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021 年 9 月 15 日　第 4 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
2021 年 11 月 16 日　第 839 回食品安全委員会（報告）

〇食品安全委員会委員名簿

（2021年6月30日まで）
佐藤　洋　（委員長）
山本　茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西　みどり
堀口　逸子
吉田　充

（2021年7月1日から）
山本　茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西　みどり
松永　和紀
吉田　充

〇食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

（2019 年 10 月 1 日から）
梅村　隆志（座長）
頭金　正博（座長代理）
石井　邦雄
石塚　真由美
伊藤　裕才
宇佐見　誠
杉山　圭一
祖父江　友孝
髙須　伸二
髙橋　智
瀧本　秀美
多田　敦子
戸塚　ゆ加里
中江　大
西　信雄
北條　仁
松井　徹
横平　政直

＜専門参考人＞
伊藤　清美（武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授）

○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門委員名簿

（2021 年 9 月 30 日まで）

梅村　隆志（座長）
石塚　真由美（座長代理）
杉山　圭一
髙須　伸二
瀧本　秀美
多田　敦子
戸塚　ゆ加里
松井　徹

＜専門参考人＞
伊藤　清美（武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授）
奥田　徹（山梨大学大学院総合研究部附属　ワイン科学研究センター長）

要　約

製造用剤として使用される添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」（以下、併せて「評価対象品目」ともいう。）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、「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」のほか、酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

本ワーキンググループは、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムは、生体内ではＬ－酒石酸イオン、カリウムイオン及びカルシウムイオンとして吸収されると考えられることから、評価対象品目については、Ｌ－酒石酸、カリウムイオン及びカルシウムイオンの食品健康影響評価を行うこととした。

まず、使用対象食品であるぶどう酒の摂取量については、飲酒習慣のある者から算出して 46.5 mL/人/日と推計した。添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」については、最大 3.5 g/L（酒石酸として）の除酸を行う場合に必要な量を 3.5 g/L（Ｌ－酒石酸として）と考え、一日摂取量を 4.6 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「メタ酒石酸」及び添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」については、使用基準における各最大使用量（0.10 g/kg 及び 2.0 g/L）が全て残存した場合を仮定し、各一日摂取量を 0.084 mg/kg 体重/日及び 1.7 mg/kg 体重/日と推計した。

１．Ｌ－酒石酸

摂取量推計等について、評価対象品目以外からのＬ－酒石酸の一日摂取量を 1.22 mg/kg 体重/日と推計した。評価対象品目のうち、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」からの一日摂取量を 3.0 mg/kg 体重/日、添加物「メタ酒石酸」からの一日摂取量を 0.084 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」については、ぶどう酒に添加すると、ぶどう酒中の酒石酸は添加前よりも減少すると考えられ、実質的にＬ－酒石酸の摂取量は増えないと考えた。以上のことから、使用基準策定後の推定一日摂取量を 4.3 mg/kg 体重/日と推計した。

Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムがＬ－酒石酸イオンとして吸収されると考えられることから、酒石酸及び酒石酸塩（一部、旋光性不明のもの及び DL－酒石酸のデータを含む。）を被験物質とした試験成績全般を用いてグループとして総合的に評価対象品目の毒性評価を行うことは可能であると判断した。

Ｌ－酒石酸は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

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

発生毒性試験（マウス及びラット）では、毒性は認められなかった。

入手したヒトにおける知見からは、添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたものの、NOAEL を得ることはできないと判断した。

以上のことから、Ｌ－酒石酸の NOAEL は 2,440 mg/kg 体重/日と評価した。

本ワーキンググループは、Ｌ－酒石酸としての我が国における推定一日摂取量と NOAEL から想定される ADI を比較し、さらに、2 年間反復投与・発がん性併

合試験（ラット）について評価した結果の最高用量で毒性が認められなかった一方で、ヒトにおける知見で添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたことを勘案すると、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」のグループとしての評価として、ADI（Ｌ－酒石酸として）を設定することが適当と判断した。

２．カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600～3,000 mg/日以上）が定められていること並びに添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」からのカリウムの一日摂取量（カリウムとして 85 mg）が現在のカリウムの一日摂取量（2,299 mg）の約４％と非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

３．カルシウムイオン

カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、Upper Level for Supplements（ULS）として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」を含む添加物由来のカルシウムの一日摂取量（719 mg/人/日）が ULS の 36%であること及び添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの一日摂取量（7.4 mg/人/日）が現在のカルシウムの一日摂取量（499 mg/人/日）に比べて約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。

上記１．～３．を踏まえ、本ワーキンググループは、２年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）の最高用量である NOAEL（2,440 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として））を根拠として、安全係数 100 で除した 24 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）を添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」のグループとしての ADI と設定した。なお、使用基準策定後のＬ－酒石酸としての推定一日摂取量は 4.3 mg/kg 体重/日である。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

製造用剤（参照1）

（２）メタ酒石酸

製造用剤（参照 1）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

製造用剤（参照2）

２．名称等

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

和名：Ｌ－酒石酸カリウム[1]

英名：Dipotassium L-Tartrate（参照 1、3、4）

（２）メタ酒石酸

和名：メタ酒石酸[2]

英名：Metatartaric acid（参照 1、5、6）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

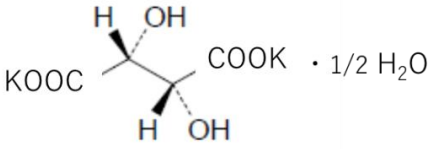
和名：Ｌ－酒石酸カルシウム

英名：Calcium L-Tartrate（参照 2、7、8、9、10）

３．化学式

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

$C_4H_4O_6K_2 \cdot 1/2H_2O$



（参照 1、3）

（２）メタ酒石酸

厚生労働省に「Ｌ－酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者（2019）」という。）によれば、メタ酒石酸は、Ｌ－酒石酸のカルボキシル基と第 2 級ヒドロキシ基が脱水縮合してエステル結合を生じることにより生成される極めて複雑な高分子構造とされている。また、指定等要請者（2019）からは、構造式を示すことは困難であるとしつつ、参考のために 2 分子のＬ－酒石酸が同じ炭素側の 2 箇所でエステル結合した重縮合物の構造式が提示されている。（参照 1、5）

---

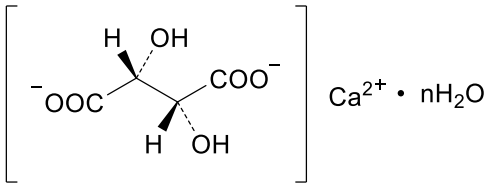
[1] CAS 登録番号：6100-19-2（ヘミ水和物として）（参照 3、4）

[2] CAS 登録番号：56959-20-7/39469-81-3（参照 5、6）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

$C_4H_4CaO_6 \cdot 2H_2O$（二水和物）

$C_4H_4CaO_6 \cdot 4H_2O$（四水和物）[3]



n = 2 又は 4（参照 2、7、11、9）

４．分子量又は式量

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

235.28（ヘミ水和物[4]）（参照 3、4）

（２）メタ酒石酸

指定等要請者（2019）は、欧州連合（EU）[5]では規格がないことから、Sprenger ら（2015）の報告（参照12）を基に、「分子量 0.4～41 kDa の幅広い分子量分布をもつ。中央値は 2.2～8.9 kDa でおよそ 15～60 分子のエステル化した酒石酸に相当する」としている。（参照 5）

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、同報告を基に、流通しているものの分子量範囲は 2,200～8,900 であること及び分子量分散値は最大 50 であることを引用している。（参照 12、13、14）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

224.18（二水和物）

260.21（四水和物）（参照 2、7、11、9）

５．性状

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

指定等要請者（2019）による添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」の成分規格案では、含量として「本品を乾燥したものは、Ｌ－酒石酸カリウム（$C_4H_4K_2O_6 \cdot 1/2\ H_2O$　分子量 235.28）を 99.0%以上含む。」、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。」とされている。（参照 3）

（２）メタ酒石酸

指定等要請者（2019）による添加物「メタ酒石酸」の成分規格案では、含量として「本品は、酒石酸（$C_4H_6O_6$）として 99.5%以上を含む。」、性状として「本品は、白色から帯黄白色の結晶または粉末であり、わずかなカラメル様のにおいがある。」とされている。（参照 5）

---

[3] CAS 登録番号：5892-21-7（四水和物として）（参照 7、10）

[4] 指定等要請者（2019）は、Chemical book（https://www.chemicalbook.com/）を引用し、一般に流通しているものはヘミ水和物であると説明している。

[5] 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

厚生労働省に「Ｌ－酒石酸カルシウム」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者（2021）」という。）の成分規格案では、含量として「本品を乾燥したものは、Ｌ－酒石酸カルシウム（$C_4H_4CaO_6$）として 97%以上を含む。」、性状として「本品は、白～灰白色の結晶性の粉末である。」とされている。（参照 7）

６．製造方法

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

指定等要請者（2019）は、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」の製造方法を、「ブドウを原料としたワイン[6]等の製造中に発生する沈殿物（オリ）中から、酒石（主成分は酒石酸水素カリウム、酒石酸カルシウム）を分離し再結晶させ、水に溶かした後、酸で分解し酒石酸を取り出す。これに水酸化カリウム又は炭酸カリウムで中和させて得られる。」としている。（参照 3、15）

（２）メタ酒石酸

指定等要請者（2019）は、添加物「メタ酒石酸」の製造方法を、「Ｌ－酒石酸を粉末にし、溶融点（大気圧下 170℃、真空下 150℃）で加熱することにより無色の液体とする。それを冷却すると脱水反応が起こり、発泡しながら酒石酸同士がエステル化し凝固する。凝固物を白色粉末になるまですりつぶす。」としている。（参照 5）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

指定等要請者（2021）は、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」の製造方法を、「塩化カルシウムと水を攪拌し、酒石酸と苛性ソーダで中和反応を行った溶液を添加し反応させることにより、Ｌ－酒石酸カルシウムを製造する。不純物を取り除くため、すすぎを伴う遠心分離を行い、乾燥、微粉化、梱包を行う。」としている。（参照 7、16）

７．安定性

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

指定等要請者（2019）は、「冷涼で換気のよい場所で直射日光を避け密封保管すれば安定である。」とし（参照15、17）、水に易溶（100 gの水（15.6℃）に152.7 gが可溶[7]）であるとしている。（参照18）

Ｌ－酒石酸カリウム及びＬ－酒石酸水素カリウムの水100 gに対する溶解度をまとめると表 1のとおりとなる。

---

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

[7] 指定等要請者（2019）の引用する化学大辞典(2006)の記載（溶解度　15.6℃　1 g/0.655 g）に基づき、水 100 g 当たりの溶解量に換算。

表 1　Ｌ－酒石酸カリウム及びＬ－酒石酸水素カリウムの水 100 g に対する溶解度（参照 15）

物質名	可溶量（g）	水温（℃）
Ｌ－酒石酸カリウム	152.7[7]	15.6
Ｌ－酒石酸水素カリウム	0.90	30

（２）メタ酒石酸

指定等要請者（2019）は、Ribereau ら（2006）の報告を引用し、メタ酒石酸は、温度が上昇するとエステル基の加水分解が起こり、ワイン中に酒石酸が放出されるとともにワインの酸性度が上昇すると説明している。また、メタ酒石酸のエステル化率を指標とすると、２％メタ酒石酸水溶液中で、メタ酒石酸は 23℃では３か月、5℃では 10 か月で完全に加水分解すると説明している。（参照 5、19）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

指定等要請者（2021）は、「四水和物結晶の熱重量分析の結果、137℃から水和水の減少がおこり、260℃以上で熱分解する」こと及び「ナノ粒子状の酒石酸カルシウムが 120℃まで二水和物として安定している」ことから、「Ｌ－酒石酸カルシウムは室温で安定して存在する」としている。（参照 7、20、21）

８．起源又は発見の経緯

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

Ｌ－酒石酸カリウムの原料であるＬ－酒石酸は、1769 年にぶどう酒の中から発見された。天然には遊離の状態又はカルシウム塩若しくはカリウム塩等の酒石酸塩として果実など広く植物界に存在し、酒石酸塩は、植物界ではＬ体として存在している。（参照 15、22）

（２）メタ酒石酸

メタ酒石酸は、1950 年代半ば、EU において、飲用に供するワインに対する酒石酸塩の結晶化防止剤として見出され、使用が認められるようになった。（参照 23）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

Ｌ－酒石酸カルシウムの原料であるＬ－酒石酸の発見の経緯及びＬ－酒石酸カルシウムの天然における存在については（１）に記載のとおりである（参照 15、22）。OIV 規格に記載されているように、ワインで生じる酒石酸カルシウムの沈殿は、一般的にＬ体であるとされている（参照 11）。ぶどう酒における種晶としての効果が見いだされ、EU では 1985 年に、除酸の目的で、酒石酸カルシウムの使用が認められるようになった（参照24）。Clark ら（1988）の報告では、Ｌ－酒石酸を用いて調製した酒石酸カルシウムをぶどう酒に加えることにより、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進するとされている（参照25）。

９．ぶどう酒の製造における本品目の特徴

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

指定等要請者（2019）は、ワイン[8]中では、Ｌ－酒石酸カリウムはＬ－酒石酸イオン[9]とカリウムイオンに解離し、ワイン中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いＬ－酒石酸水素カリウムを生成し大部分は沈降するとしている。（参照 3、26、27）

（２）メタ酒石酸

Peynaud ら（1961）は、ワイン中のメタ酒石酸の酒石防止効果を検証し、0℃以下では効果が持続するが、12～18℃では添加して１年後にワイン内沈殿が開始し、20℃では３か月で、25℃では１か月で効果がなくなることを報告している。また、メタ酒石酸が、30℃では１週間以内に、35 又は 40℃では数時間以内に、完全に加水分解することを報告している。（参照28）

Morello（2012）は、Carafa ら（1958）の報告を引用し、メタ酒石酸水溶液中において、2 g/L のメタ酒石酸は、23℃で保存した場合は、添加してから３か月、５℃で保存した場合は、10 か月以内に完全に加水分解すること及びぶどう酒に 10 g/hL のメタ酒石酸を添加した場合も同様の不安定性が観察されることから、使用直前に溶解する必要があると考察している。また、同報告では、pH が高くなればメタ酒石酸の不安定性が増すと考察している。（参照 23）。

JECFA（2017）は、上記の Peynaud ら（1961）の報告の内容を引用記載している。（参照 23）

JECFA（2019）は、Ribereau-Gayon ら（2006）の報告及び Morello（2012）の報告を引用し、ワイン中での安定性試験の結果を踏まえると、メタ酒石酸は、溶液中で経時的に加水分解し、その程度は pH と温度に依存すると考察している。（参照 13）

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

指定等要請者（2021）は、11～13%アルコール溶液における酒石酸カルシウムの溶解度は、0.095～0.113 g/L（20℃）であるが、ぶどう酒中では他の成分の影響を受け、アルコール溶液における溶解度から予測されるよりも多くの酒石酸カルシウムが溶存すると説明している。（参照 7、29）

指定等要請者（2021）は、Ｌ－酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中で種晶として、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進すると説明している（参照 7、30、31、32）。沈殿したＬ－酒石酸カルシウムは、おり引きやろ過により除去されるとしている（参照 7、33）。また、Enartis（2019）の報告を引用し、Ｌ－酒石酸カルシウムをぶどう酒に添加することにより、ぶどう酒中の酒石酸を減少させると説明しており、酒石酸カルシウム 2 g/L を添加した場合に約 22 日間で約 40ppm のカルシウムが減少していることから、酒石酸とカルシウムイオンが１：１で沈殿形成することを踏まえ、この時カルシウムとともに減少している酒石酸の量は約 150.09 mg/L[10]であると推計している。（参照 7、34）

また、Abguéguen & Boulton（1993）の報告によると、Ｌ－酒石酸カルシウ

---

[8] 指定等要請者（2019）は、「醸造物の成分」（1999）を引用し、通常のワインの pH を 3-4 としている。

[9] Bruce W Zoeckein ら（1995）の報告によれば、pH3-4 では、L－酒石酸水素イオンとして存在することが多い。

[10] カルシウムの原子量を 40.078、酒石酸の分子量を 150.09 として計算している。

ム 5 g/L をぶどう酒に添加したとき、カルシウム濃度は、添加直後の約 0.16 g/L から経時的に減少しており、大部分は溶解せずに沈殿することが示唆されている。（参照35）

１０．我が国及び諸外国等における使用状況

（１）我が国における使用状況

我が国において、Ｌ－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸は添加物として指定されている。Ｌ－酒石酸カルシウムは添加物として指定されていない。

なお、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムを構成するＬ－酒石酸のほか、Ｌ－酒石酸塩としてＬ－酒石酸ナトリウム及びＬ－酒石酸水素カリウムが添加物として指定されているが、いずれも使用基準は設定されていない。（参照 3、5、36、37）

（２）諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムは、いずれも食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）のリストに収載されていない。（参照 1、3、5、38）

（参考）

Ｌ－酒石酸、Ｌ－酒石酸ナトリウム及びＬ－酒石酸カリウムナトリウムは GSFA のリストに収載されている。これらの使用対象食品及びその使用上限について、「リンゴ酒及びペリー」（食品分類 14.2.2）では、最大使用基準値として、2,000 mg/kg（酒石酸として）、「ワイン（ブドウ以外）」（食品分類 14.2.4）では、最大使用基準値として、4,000 mg/kg（酒石酸として）の使用等が認められている。ただし、「ブドウ酒」（食品分類 14.2.3）についての記載はない。（参照 1、3、5、38）

② 米国における使用状況

米国では、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムはいずれも一般に安全とみなされる（GRAS）物質のリストに収載されていないが、Ｌ－酒石酸、Ｌ－酒石酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸水素カリウム及びＬ－酒石酸カリウムナトリウムは GRAS 物質のリストに収載されている。（参照39）

③ EU における使用状況

EU では、Ｌ－酒石酸カリウム及びＬ－酒石酸カルシウムは、ワイン[11]に除酸目的で使用する場合、除酸量が酒石酸として 1 g/L 又は 13.3 mEq/L を超えない範囲で使用できることが規定されている[12]。また、Ｌ－酒石酸カリウムで

---

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

[12] EU では、ワイン類に使用可能な添加物は、Council Regulation (EU) No 1129/2011 において規定される。また、Council Regulation(EC) No 606/2009 の附則ＩA、Council Regulation(EC) No 479/2008 等においても、ワイン醸造に使用される添加物及び条件が規定されている。

除酸した後のワインが少なくとも 1 g/L の酒石酸を含むこと、Ｌ－酒石酸カルシウムをワインの除酸に使用する場合、2 g/L を超えない範囲で使用できることが規定されている。さらに、酒石酸カルシウムは、乳児向けビスケット及びラスクに対して 5,000 mg/kg までの使用が認められている。メタ酒石酸は、認可された食品添加物及びその使用条件を記載した EU リスト[13]において、ワインに 100 mg/L までの使用が認められている。（参照40、41、42）

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドで共通する添加物に関する規則において、酒石酸カリウム（旋光性は不明）及びメタ酒石酸は、「ワイン、発泡ワイン及び強化ワイン（食品分類 14.2.2）[14]」について、適正製造規範（GMP）下での使用が認められている（参照43）。また、オーストラリアでは、酒石酸カルシウム（旋光性は不明）は、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として使用することが認められている。（参照44）

１１．評価要請の経緯及び添加物指定の概要

添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、2019 年 10 月、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされ、2020 年 8 月、食品健康影響評価が通知された。

同年 12 月、厚生労働省は、添加物としての指定を行うと共に、表 2 のとおり、使用基準の設定を行った。（参照45）

表 2　添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の使用基準

添加物名	使用基準
Ｌ－酒石酸カリウム	Ｌ－酒石酸カリウムは、ぶどう酒の製造に用いるぶどう果汁及びぶどう酒以外の食品に使用してはならない。
メタ酒石酸	メタ酒石酸は、ぶどう酒以外の食品に使用してはならない。メタ酒石酸の使用量は、ぶどう酒 1 kg につき 0.10 g 以下でなければならない。

今般、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 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。

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「Ｌ－酒石酸カルシウム」について、表 3 のとおり使用基準を設定し、添加物の指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。（参照 2）

---

[13] Regulation (EC) No 1333/2008 の附属書 II として策定された Council Regulation (EU) No 1129/2011 が該当する。

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

表 3　添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」の使用基準案

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

Ⅱ．一日摂取量の推計等

評価対象品目に由来するもののほか、Ｌ－酒石酸としては、添加物評価書「Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸」（2020 年８月食品安全委員会決定）以前の摂取量（下記１．（１）①）及びその後指定等された添加物「炭酸カルシウムⅡ」[15]及び「DL－酒石酸カリウム」に由来するもの（下記１．（１）②）を推計し、また、カリウム及びカルシウムとしては、評価対象品目以外に由来するもの（下記１．（２）及び（３））を推計した。

１．評価対象品目以外からの摂取量

（１）Ｌ－酒石酸

①　添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL－酒石酸カリウム」以外からの摂取量

添加物評価書「Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸」では、その時点でのＬ－酒石酸の摂取量を次のとおり推計している。

「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」（第 11 回最終報告）（平成 29 年 3 月）によれば、指定添加物である酒石酸及び酒石酸塩の食品向け出荷量から推定した国民 1 人当たりの一日摂取量は、表 4 のとおりと報告されている。(参照46)

表 4　指定添加物である酒石酸及び酒石酸塩の一日摂取量

品名	1 人一日摂取量（mg/人/日）
Ｌ－酒石酸	13.8
Ｌ－酒石酸水素カリウム	3.45
Ｌ－酒石酸ナトリウム	4.32
DL－酒石酸	0.00692
DL－酒石酸水素カリウム	記載なし[注)]
DL－酒石酸ナトリウム	記載なし[注)]

注）アンケートで申告された食品向け出荷量を基に実際に製造に使用され人の口に入る量を推定した値である「使用査定量」には 0 と表記。

第 9 版食品添加物公定書に記載のある分子量を用いてＬ－酒石酸量に換算すると、Ｌ－酒石酸（分子量 150.09）は 13.8 mg/人/日、Ｌ－酒石酸水素カリウム（分子量 188.18）は 2.75 mg/人/日、Ｌ－酒石酸ナトリウム（2 水和物としての分子量 230.08）は 2.82 mg/人/日となることから、これら指定添加物からのＬ－酒石酸の一日摂取量は、合計 19.4 mg/人/日（0.352 mg/kg 体重/日）となる。

指定等要請者（2019）は、伊藤（2007）によるマーケットバスケット調査を引用し、加工食品及び生鮮食品に由来する酒石酸（食品添加物由来と天然由来の総数）[16]の一日摂取量は、それぞれ 35.2 mg/人/日及び 29.9 mg/人/日で

---

[15] 2020 年の規格基準改正により、既に添加物として指定され、規格基準が設定されていた炭酸カルシウムの名称は「炭酸カルシウムⅠ」と改められ、新たに「炭酸カルシウムⅡ」としてＬ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの規格基準が設定された。

[16] 伊藤（2007）は、Ｌ－酒石酸等の天然にも存在するものについては、加工食品群から検出されたものは、その原料由来と食品添加物由来の合計値であると説明している。また、生鮮食品群については、食品添加物を使用することが極めて少ないことからも、検出されたものは天然由来といえると説明している。

あり、合計 65.1 mg/人/日（1.18 mg/kg 体重/日）と推定している。（参照 5、47）

なお、伊藤（2007）によると、本推計値は「Ｌ－酒石酸」の値であると表記されているものの、一部の表では、「酒石酸」との表記もある（参照 47）。このことから、Ｌ－酒石酸とは異なる旋光性を示す酒石酸も一部含まれている可能性がある。他方、指定等要請者（2019）は、ぶどう酒の主要な有機酸である酒石酸には光学異性体が存在し、自然状態ではＬ体の状態で存在すると説明している（参照 3）。指定等要請者（2019）の引用する岩波理化学辞典（1971）によると、酒石酸塩について、自然界に存在するのはＬ体のみであるとされている。（参照 22）

また、指定添加物由来の摂取については、「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推計に関わる研究」（表 4）のとおり、DL－酒石酸及びその塩の摂取量は少量であることが示されている。

本ワーキンググループは、これらを踏まえると、伊藤（2007）の報告における加工食品及び生鮮食品に由来する酒石酸の摂取量は、Ｌ－酒石酸の摂取量を示しているとみなすことは可能であり、Ｌ－酒石酸としての一日摂取量は、65.1 mg/人/日（1.18 mg/kg 体重/日）であると考えた。

② 添加物「炭酸カルシウムⅡ」及び「DL－酒石酸カリウム」からの摂取量

ア 添加物評価書「炭酸カルシウム」（第２版）（2020 年 6 月食品安全委員会決定）では、添加物「炭酸カルシウムⅡ」に含まれ得るＬ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩由来のＬ－酒石酸の一日摂取量は、0.981 mg/人/日[17]（0.0178 mg/kg 体重/日）と推計している。（参照48）

イ 添加物評価書「DL－酒石酸カリウム」（2020 年 9 月食品安全委員会決定）では、DL－酒石酸カリウム由来の DL－酒石酸の一日摂取量は、2.25 mg/人/日[17]（0.0408 mg/kg 体重/日）と推計している（参照49）。本ワーキンググループは、このうちの半量が Ｌ－酒石酸として存在していると考え、DL－酒石酸カリウム由来の Ｌ－酒石酸の摂取量を 1.12 mg/人/日（0.0204 mg/kg 体重/日）と推計した。

③ Ｌ－酒石酸の摂取量

本ワーキンググループは、上記①及び②を合計し、評価対象品目以外からのＬ－酒石酸の一日摂取量を 67.2 mg/人/日（1.22 mg/kg 体重/日）と推計した。

（２）カリウム

指定等要請者（2019）は、「平成 29 年国民健康・栄養調査」を引用し、カリウムの一日摂取量として、20 歳以上の男性で 2,382 mg/人/日、20 歳以上の女性で 2,256 mg/人/日、20 歳以上の男女で 2,315 mg/人/日、国民全体では 2,250 mg/人/日であると説明しており（参照 2）、「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、20 歳以上の男女で 2,299 mg/人/日である。（参照50）

[17] 一日摂取量（mg/kg 体重/日）から、体重を 55.1 kg として計算した。

（３）カルシウム

指定等要請者（2021）は、「令和元年国民健康・栄養調査」を引用し、カルシウムの一日摂取量は 20 歳以上の男女で 498 mg/人/日であり、この摂取量には添加物由来のカルシウムも含まれるが、2020 年に添加物「炭酸カルシウム」の成分規格が改正され、Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩を含み得る「炭酸カルシウムⅡ」が追加設定されたことを考慮し、Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩由来のカルシウムの一日摂取量（0.52 mg/人/日）を合計し、現在のカルシウムの一日摂取量を 499 mg/人/日と推計している。（参照 7、50、48）

また、指定等要請者（2021）は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」を引用し、現在の添加物由来のカルシウムの一日摂取量が 711.37 mg/人/日であると説明している。（参照 7、48）

本ワーキンググループは、指定等要請者（2021）の説明を踏まえ、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」以外の添加物からのカルシウムの一日摂取量を 711.37 mg/人/日（12.911 mg/kg 体重/日）と推計した。

２．評価対象品目由来の摂取量

（１）ぶどう酒の摂取量

評価対象品目が使用され流通する食品としては、表２の使用基準及び表 3 の使用基準案により、ぶどう酒に限られることから、ぶどう酒の摂取量について検討した。

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年である。（参照51）

指定等要請者（2019）は、果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、ブドウを原料としたものが主であるとし、過大な推計にはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。（参照 3）

指定等要請者（2019）の推計を踏まえ、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、１日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計した。（参照 51）

さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査において、飲酒習慣のある者（週に３日以上、飲酒日１日当たり清酒換算で１合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、当該対象者全てがぶどう酒を摂取したと仮定した 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計した。（参照 50）

このため、本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、46.5 mL/人/日をぶどう酒の一日摂取量とした。

（２）製造用剤としての摂取量

①　Ｌ－酒石酸カリウム

指定等要請者（2019）は、櫛田及び丸山（1959）、櫛田及び丸山（1960）

及び Ribereau-Gayon ら（1982）の報告を引用し、無処理の場合とＬ－酒石酸カリウムを添加した場合の 8 か月後のＬ－酒石酸量を比較した結果、ワイン中のＬ－酒石酸は、Ｌ－酒石酸カリウムを添加した場合、理論的には増加すると考えられるものの、実際には無処理の場合よりも低下していることを根拠に、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」を添加しても、酒石酸部分はほぼ除去されるとしている。（参照 3）

国際ブドウ・ワイン機構（OIV）においても、加工助剤（コーデックスの定義を引用）に該当するものとして整理されている。（参照52）

他方、指定等要請者（2019）は、使用基準策定後の最大使用量を推計し、それらが対象飲料中で全て残留すると仮定した上で、摂取量の推定を行っている。（参照 3）

この考え方で推計を実施すると、以下のとおり整理される。

ａ．使用基準策定後の最大使用量

Dictionnaire du Vin（1962）及びその一部邦訳資料によれば、ワイン製造過程で１Ｌ当たり１ｇの酸（硫酸量換算で１ g/L）を除酸（減酸）するには、Ｌ－酒石酸カリウム[18]（ヘミ水和物（$C_4H_4O_6K_2$・1/2H_2O）として。以下「Ｌ－酒石酸カリウムヘミ水和物」という。）が 2.4 g 必要とされている。（参照 3、53、54）

有機酸の総酸量は一般的に酒石酸量で換算されていることから、上記の除酸量の硫酸換算値を酒石酸換算値にそれぞれの分子量から換算[19]すると、１g/L（酒石酸として）の酸を除酸する場合、理論的に必要なＬ－酒石酸カリウムヘミ水和物の添加量は 1.57 g/L になると考えられ、100 L では 157 g のＬ－酒石酸カリウムヘミ水和物が必要と考えられる。

また、櫛田及び丸山（1959）の報告によれば、遊離酒石酸を平均１g/L とした場合、果汁 100 L を除酸するにはＬ－酒石酸カリウム 150 g 位が適当とされている。（参照55）

以上の報告から、1 g/L（酒石酸として）を除酸する場合に必要なＬ－酒石酸カリウムヘミ水和物は、最大値である 1.57 g/L とすることが適当と考えられる。

指定等要請者（2019）は、ワイン製造の現場で行われる除酸は最大で 3.5 g/L 程度（酒石酸として）であるとしている。山梨県ワイン製造マニュアル（2016）によれば、ワインには適量の酸が含まれているべきで、除酸が過度になりすぎると、リンゴ酸カルシウムや乳酸カルシウムができ酒質を損なうため、表 5 を参考にして除酸を行うとされている（参照56）。これを踏まえると、除酸は最大 3.5 g/L 程度行われていると考えられる。

---

[18] 原著の邦訳文献では、中性酒石酸カリウム。また、原著では、100 L のワインに 240 g と記載があるが、本評価書においては単位を統一するため 240 g を 100 で割った値を１ L の減酸に要する値として記載。

[19] 分子量から換算する場合、硫酸の分子量は 98.08（第 9 版食品添加物公定書）、カリウムの原子量は 39.09（第 9 版食品添加物公定書　付録）、酒石酸の分子量は 150.09（第 9 版食品添加物公定書）、Ｌ―酒石酸カリウムヘミ水和物の分子量は 235.28、Ｌ－酒石酸カリウムの分子量は DL-酒石酸カリウムと同じ 226.27（第 761 回食品安全委員会諮問資料）として計算した。

表 5　果汁を除酸する程度

果汁の総酸[20]（g/L）	pH	除酸（g/L）
10 以下	3.3 以上	0
10-12	3.2-3.3	1.0-1.5
12-14	3.1-3.2	1.5-2.5
14 以上	3.1 以下	2.5-3.5

以上のことから、Ｌ－酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量を、1 g/L（酒石酸として）の酸を除酸する場合に論理的に必要なＬ－酒石酸カリウムヘミ水和物量（1.57 g/L）を用い、最大 3.5 g/L（酒石酸として）の除酸を行った場合に必要な量を算出した値である 5.5 g/L（Ｌ－酒石酸として 3.5 g/L[19]）と推計した。

ｂ．Ｌ－酒石酸カリウムの推定一日摂取量

ａ．により推計したＬ－酒石酸カリウムヘミ水和物の最大使用量 5.5 g/L（Ｌ－酒石酸として 3.5 g/L）及び２．（１）により推計したぶどう酒の摂取量（46.5 mL/人/日）から、Ｌ－酒石酸カリウムヘミ水和物がぶどう酒中に全て残存することを仮定し、一日摂取量を 260 mg/人/日（4.6 mg/kg 体重/日）と推計した。また、Ｌ－酒石酸としての摂取量は、160 mg/人/日（3.0 mg/kg 体重/日）、カリウムとしての摂取量は、85 mg/人/日（1.5 mg/kg 体重/日）と推計した。

② メタ酒石酸

使用基準における最大使用量（0.10 g/kg）がぶどう酒中に全て残存することを仮定し、ぶどう酒の比重を 1 と仮定した場合、メタ酒石酸の一日摂取量を 4.7 mg/人/日（0.084 mg/kg 体重/日）と推計した。また、メタ酒石酸の全量がＬ－酒石酸に加水分解される場合の最大量として、4.7 mg/人/日（0.084 mg/kg 体重/日）を、Ｌ－酒石酸換算量として推計した。

（参考）

JECFA（2019）は、評価に際し、メタ酒石酸がほぼ同量のＬ－酒石酸に加水分解されると推測し、メタ酒石酸の摂取量推計をそのまま酒石酸としての摂取量として用いている。（参照 14）

③ Ｌ－酒石酸カルシウム

ａ．Ｌ－酒石酸カルシウム

表 3 の使用基準案における最大使用量（2.0 g/L）が使用され、ぶどう酒中にその全てが残存すると仮定すると、Ｌ－酒石酸カルシウムの一日摂取量は 93 mg/人/日（1.7 mg/kg 体重/日）と推計される。

ｂ．Ｌ－酒石酸

上記ａ．の推計によれば、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のＬ－酒石酸の摂取量は、74 mg/人/日（1.4 mg/kg 体重/日）と推計される。しかしながら、Ⅰ．９．（３）のとおり、Ｌ－酒石酸カルシウムをぶどう酒に添加

[20] 原著において、酸度は酒石酸換算で計算されている。

すると、ぶどう酒中の酒石酸は添加前よりも減少すると考えられることから、実質的にＬ－酒石酸の摂取量は増えないと考えた。

ｃ．カルシウム

上記ａ．の推計によれば、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量は、20 mg/人/日（0.36 mg/kg 体重/日）と推計される。しかしながら、Ⅰ．９．（３）のとおり、Ｌ－酒石酸カルシウム 5 g/L をワインに添加した直後のカルシウム濃度は約 0.16 g/L であり、大部分は溶解せずに沈殿することを踏まえ、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの摂取量を 7.4 mg/人/日[21]（0. 14 mg/kg 体重/日）と推計した。

３．摂取量推計のまとめ

（１）Ｌ－酒石酸

２．（２）③ｂ．のとおり、Ｌ－酒石酸カルシウムについては、ぶどう酒に添加すると、ぶどう酒中の酒石酸は添加前よりも減少すると考えられ、実質的にＬ－酒石酸の摂取量は増えないと考えた。よって、１．（１）において推計した評価対象品目以外からの摂取量（67.2 mg/人/日（1.22 mg/kg 体重/日））に、２．（２）①及び②で算出したＬ－酒石酸カリウムのＬ－酒石酸としての一日摂取量（160 mg/人/日（3.0 mg/kg 体重/日））及びメタ酒石酸のＬ－酒石酸としての一日摂取量（4.7 mg/人/日（0.084 mg/kg 体重/日））を合算した結果である 240 mg/人/日（4.3 mg/kg 体重/日）を、使用基準策定後のＬ－酒石酸としての推定一日摂取量として推計した。

（２）カリウム

２．（２）①によると、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」由来のカリウムの一日摂取量は 85 mg/人/日であり、１．（２）の 20 歳以上の男女におけるカリウムの一日摂取量（2,299 mg/人/日）に比べて、3.7%であった。

なお、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」によれば、世界保健機関（WHO） のガイドラインにおける血圧、心血管疾患等の生活習慣病の予防のための推奨カリウム摂取量（3,510 mg/日）と現在の日本人の成人（18 歳以上）におけるカリウム摂取量の中央値（2,168 mg/日）の中間値（2,839 mg/日）を根拠に、18 歳以上の男女におけるカリウム摂取の目標量は 2,600～3,000 mg/日以上と算定されている。また、カリウムは多くの食品に含まれているが、腎機能が正常であり、特にカリウムのサプリメントなどを使用しない限りは、過剰摂取になるリスクは低いと考えられ、耐容上限量は設定しないとされている。（参照57）

（３）カルシウム

１．（３）において推計した評価対象品目以外の添加物からのカルシウム摂取量（711.37 mg/人/日（12.911 mg/kg 体重/日））に２．（２）③ｃ．で算出した添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来の一日摂取量（7.4 mg/人/日（0.14 mg/kg 体重/日））を合算した結果である 719 mg/人/日（13 mg/kg 体重/日）を使用基準策定後の添加物由来のカルシウムの推定一日摂取量として推計した。

---

[21] ぶどう酒中のカルシウム濃度（0.16 g/L）×ぶどう酒の一日摂取量（46.5 mL/人/日）

なお、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの一日摂取量である 7.4 mg/人/日は、１．（３）の現在のカルシウムの一日摂取量である 499 mg/人/日の 1.5%である。

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

ぶどう酒の製造に用いられるＬ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムは、生体内ではＬ－酒石酸イオン、カリウムイオン及びカルシウムイオンとして吸収されると考えられる。

ア　Ｌ－酒石酸については、以下のことから、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムのほか、胃又は腸管内で酒石酸イオンが生じると考えられるＬ－酒石酸及びＬ－酒石酸塩に関する知見も併せ、総合的に安全性に関する評価を行うこととした。

（ア）Ｌ－酒石酸カリウムは、Ⅰ．7. のとおり、水への溶解度が高いため、ぶどう酒に添加後、大部分が、構成イオンであるＬ－酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離すると考えられる。解離したＬ－酒石酸イオンは、ぶどう酒中の常在成分である酒石酸とともに、溶解度の低いＬ－酒石酸水素カリウムを生成し沈降することが知られている（参照 3)。また、Whiting ら（1991）は、酒石酸カリウムは、胃液条件下（pH1.2）で 84.4±10.6%、腸管内条件下（pH7.3）で 91.3±8.5%が溶解することを報告している。(参照58)

（イ）メタ酒石酸については、JECFA（2017、2019）は、メタ酒石酸は、酒石酸分子の単位でエステル結合により相互に結合している分子量が一定でない高分子であり、胃腸管においてカルボキシルエステラーゼ（CES）の作用により、Ｌ－酒石酸に急速に加水分解され吸収されると記載している。（参照 13、14）

カルボン酸エステルを加水分解する CES には、5 種類のアイソザイムが存在し（参照59、60）、ヒト消化管ではヒトCES2酵素（hCE2）や一部ヒト CES1 酵素（hCE1）が発現している（参照61、62、63、64）。小腸ミクロソームの酵素による加水分解反応の 95%は hCE2 が担っており（参照 63）、この酵素の基質となる化合物にはアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルが多いことが知られている。また、CES により生成するアルコールもカルボン酸も多岐にわたること（参照65、63）から、基質特異性は高くないと考えられる（参照66）。

本ワーキンググループは、上記を踏まえると、メタ酒石酸はアシル基の嵩が少ないカルボン酸エステルであるため、消化管の CES の作用により分解されるものと考えるが、それ以外に、ぶどう酒に添加された後、保存の段階で加水分解する可能性及び消化管管腔内で非酵素的にＬ－酒石酸に分解される可能性も考えられる。以上のことから、メタ酒石酸は、腸管等で、Ｌ－酒石酸に分解され吸収されるものと考えた。

なお、JECFA は、メタ酒石酸が加水分解されやすいこと及び胃腸管で酵素により分解されることを踏まえた検討を行っており、結論として、過去に評価した酒石酸の安全性データを用い、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグループ ADI に含めることを妥当と評価している。

（ウ）Ｌ－酒石酸カルシウムについては、Ⅰ．7. のとおり、溶解度は低いが、溶解したＬ－酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中及び胃内でＬ－酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離すると考えられる。

イ　カリウムイオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013 年 1

月食品安全委員会決定）で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」（2017 年 12 月食品安全委員会決定）では、添加物評価書「硫酸カリウム」の後、新たな知見が認められていないため、安全性に懸念を生じさせる知見はないとされている。さらに、その後も、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照67、68、69、70、71、72）

ウ　カルシウムイオンについては、添加物評価書「炭酸カルシウム」（第２版）において、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、不確実係数（UF）1.5 を用い、ULS[22]として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。（参照 48、73）

１．体内動態

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

①　吸収・分布・代謝

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

②　排泄

排泄（ラット）（Sabboh ら（2007））

Wistar ラット（雄、各群 8 匹）に基礎飼料 1 kg 中に酒石酸カリウム（旋光性不明[23]）47.9 g を含む混合餌又は基礎飼料を 21 日間摂食させる試験が実施されている。

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

なお、Sabboh らは、尿中の酒石酸イオン排泄量について、摂取量の半分程度であるとの考えを本報告内に記載している。（参照74））

（２）メタ酒石酸

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

（３）Ｌ－酒石酸カルシウム

Ｌ－酒石酸カルシウムの体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）に関する知見は提出されていない。

22　通常の食事以外からの摂取量の上限値。

23　指定等要請者（2019）は、L－酒石酸カリウム及び DL－酒石酸カリウムの食品添加物新規指定のための概要書において、L-酒石酸カリウムと記載している。

（４）Ｌ－酒石酸及びＬ－酒石酸塩

① 吸収

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

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

その結果、DL－[^{14}C]酒石酸の放射活性を 100%としたときの各排泄経路への排泄率は、投与 7 時間までで、呼気中に[^{14}C]二酸化炭素として 46.2%、尿中に未変化の DL－[^{14}C]酒石酸（以下①において「未変化体」という。）として 12.0%、糞便中に 4.9%であった。

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

なお、Chadwick らは、これらの知見はＬ－酒石酸塩を使用していないものの、Ｌ－酒石酸塩の代謝率について検討した結果と今回の結果がほぼ一致しているため、上記の結果を酒石酸塩の考察に用いている。（参照75）

本ワーキンググループは、以上の知見はＬ－酒石酸カリウムを被験物質とした実験から得られたものではないが、Chadwick らの考察は妥当であることから、評価に用いることが可能と考えた。ただし、後述の Down ら（1977）の報告では、DL－酒石酸塩及びＬ－酒石酸塩の各臓器における貯留を比較した結果に基づき、後者の方が腎臓からより速やかに消失すると考察されている（参照 76）。これらを踏まえると、実際のＬ－酒石酸塩は、本知見の結果よりもより速やかに体内より消失する可能性があることに留意すべきと考えた。

② 分布

分布（ラット）（Down ら（1977）; JECFA（1977[24]、1978[24] 及び 2019）で引用）

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

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

各試験の結果は以下のとおりである。

＜試験 1＞

最終投与の 3 時間後の全身オートラジオグラフィーにおいて、主に胃腸管、肝臓、腎臓（主に皮質全般）及び骨で放射活性が認められた。最終投与の 24 時間後には、放射活性は骨のみに認められ、少なくとも 192 時間後まで局在していた。

全血及び血漿中の放射活性は最終投与の 1 時間後で最大となり、2 相性に減少し、半減期は血漿中で 3 及び 53 時間後となった。

骨中の放射活性は、最終投与の 1 時間後に最大となり、徐々に低下した。

Down らは、投与量の 0.4%が骨中に局在したと見積もっている。

同様に測定した腎臓中の放射活性のピークは、全血及び血漿と同様であった。

＜試験 2＞

最終投与の 6 時間後に摘出した腎臓に水を加えてホモジナイズし、遠心分離したサンプルを作成し、分離後の水溶性分画、酸処理後の水溶性分画及び残渣の放射活性を測定したところ、腎臓においては、放射活性は主に水溶性分画に認められた。

Down らは、相当量が可溶性の遊離酸として存在している可能性があると考えている。（参照76）

③ 代謝

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

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

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

これらの結果から、Chasseaud らは、ラットへの経口投与により相当量が吸収され、また、両投与法ともに、組織中で一部が[^{14}C]二酸化炭素に代謝されたと考察している。（参照77）

b．参考資料

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

代謝（ヒト腸内細菌）（Chadwick ら（1978））（再掲（４）①）

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

その結果、Ｌ－酒石酸の半減期は約 4 時間であったとされている。（参照 75）

④ 排泄

ａ．排泄（ヒト）（Charles ら（1957））

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

その結果、Ｌ－酒石酸の経口摂取後の尿中排泄率は、表３のとおりであった。

表 6　Ｌ－酒石酸投与後の尿中排泄率

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

注） 筋肉内注射においては、酒石酸に換算した量

Charles らは、Ｌ－酒石酸は尿中に主として未変化体として排泄されるが、その排泄率は、投与経路によらず少ないと考察している。また、本試験の結果は、Finkle（1933）（参照 80）の結果とは異なるものであるが、その原因は酒石酸の分析方法の違いにあるのではないかと考察している。（参照 78）

ｂ．排泄（ヒト）（Chadwick ら（1978））（再掲（４）①）

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

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

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

Chadwick らは、1 mmol の酒石酸ナトリウムが完全に代謝されると、2 mmol の炭酸水素イオンが生成され、結果として尿中水素イオンが 2 mmol 減少するとして、Ｌ－酒石酸ナトリウム投与による尿中水素イオン排泄量の減少から、Ｌ－酒石酸ナトリウムの代謝量を推定している。また、これらの結果より、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが吸収されず、腸内において炭酸水素イオンに分解されると考察している。（参照 75）

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

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

その結果、Ｌ－酒石酸の平均尿中排泄率は、表 7 のとおりとなった。（参照79）

表 7　Ｌ－酒石酸の平均尿中排泄率

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

※平均値±標準誤差

ｄ．排泄（ヒト）（Finkle（1933）；JECFA（1977）で引用）

腎臓に疾患のない成人（男性、12 名）を対象に、1 g/カプセルのＬ－酒石酸[25]を 2 カプセル経口摂取させ、尿中Ｌ－酒石酸量を測定し、排泄率を計算したところ、尿中排泄率は 11.3～24.7%（平均 17.4%）であった。便中にはＬ－酒石酸は存在しなかった。

Finkle は、経口摂取された酒石酸の一部のみが尿内に排泄されたという本結果について、筋肉内注射による試験の結果では 85～98.5%が尿中に排泄されたこと及び細菌を用いた実験系による過去の報告を踏まえて、酒石酸の 8 割が吸収前に腸内細菌の作用により分解され、残りの 2 割程度が吸収された後に尿内に排泄されたと考察している。（参照80）

ｅ．排泄（ヒト）（Lord ら（2005）；JECFA（2019）で引用）

酒石酸（旋光性不明）を含有する食品を避けた食事をさせた被験者（性別不明、23 名）について、24 時間尿を採取後、食事制限することなく 2.0 g/L の酒石酸を含有するぶどうジュース 280 mL（10 オンス）[26]を摂取させて 24 時間尿を採取し、それら尿中に含まれる酒石酸量を液体クロマトグラフィー質量分析法で測定する試験が実施されている。

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

Lord らは、尿中酒石酸濃度には食事由来の酒石酸量が大きく影響を及ぼしており、腸内細菌や酵母により産出される量は微々たるものであると考察している。（参照81、14）

[25] 原著では、*d*-酒石酸と表記されている。

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

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

健常成人（男性、白人、各群 7 名、平均年齢 30.7 歳（21～50 歳））に、夕食時に表 8 に示すようなスケジュールで 1,737 mg/L の酒石酸（旋光性不明）を含有する赤ぶどう酒を摂取させ、翌朝、尿中の酒石酸量を液体クロマトグラフィー質量分析法で測定する無作為割付クロスオーバー試験が実施されている。なお、ぶどう酒非摂取期間中は、被験者にはワイン又はぶどうを原料とする製品の摂取を回避させている。

表 8　クロスオーバー摂取の方法

試験群	
1 群	非摂取 7 日→ぶどう酒 300 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 200 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 100 mL
2 群	非摂取 7 日→ぶどう酒 200 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 100 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 300 mL
3 群	非摂取 7 日→ぶどう酒 100 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 300 mL→非摂取 7 日→ぶどう酒 100 mL

注）各ぶどう酒摂取量からの酒石酸の推定摂取量：ぶどう酒 100 mL（酒石酸 174 ㎎）、ぶどう酒 200 mL（酒石酸 347 ㎎）、ぶどう酒 300 mL（酒石酸 521 ㎎）

その結果、尿中クレアチニン量で補正した尿中酒石酸量は、ぶどう酒の 100 mL、200 mL 又は 300 mL 摂取後には、非摂取期間後と比較して有意に増加したが、1～3 群におけるぶどう酒摂取の順序の違いは、結果に影響を及ぼさなかった。また、ぶどう酒摂取量と尿中酒石酸量との間には強い相関性（相関係数 r_s＝0.9220）が認められた。（参照82）

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

地中海域の一般食を食する健常成人（対照群：19 名（男性 11 名、女性 8 名）、平均年齢 37.5 歳）、特発性カルシウム結石症（ICaSF）患者（ICaSF 患者群：33 名（男性 19 名、女性 14 名）、平均年齢 40.2 歳）及び菜食主義者（菜食主義者群：26 名（男性 13 名、女性 13 名）、平均年齢 35.1 歳）から採取した 24 時間尿について、尿中の酒石酸濃度（旋光性不明）をイオンクロマトグラフィー法で測定した試験が実施されている。

その結果、各群の 24 時間尿中の平均酒石酸排泄量及びそのクレアチニン補正値は、表 9 のとおりとなった。

表 9　24 時間尿中の酒石酸排泄量の平均値及びそのクレアチニン補正値

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

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

Petrarulo らは、菜食主義者群は、地中海域の一般食を食する健常成人（対照群）と比較して、尿中酒石酸濃度が有意に低かったことから、尿中への酒石酸の排泄量は食事の構成成分に大きく依存していると考察している。また、聞取り調査の結果によると、ワイン、ぶどう又はぶどう飲料を摂取した場合には、酒石酸の排泄量は 1.0 mmol/24 時間を超えている可能性が示された。一方、15%の被験者で尿中の酒石酸濃度が検出限界未満であったことから、酒石酸の由来は専ら外因性であることが示唆されると考察している。さらに、尿中酒石酸塩はカルシウム結石形成の阻害因子とされているが、食事によって対照群でも ICaSF 患者群でも尿中酒石酸排泄は大きく異なることから、尿中酒石酸排泄量と ICaSF の発症には関連性はないと考えられる。（参照83）

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

ラット（系統、雌雄不明、7 匹）に 400 mg/kg 体重、モルモット（雌雄不明、各群 2～5 匹）に 100～800 mg/kg 体重、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）に 26.5～265 mg/kg 体重及びイヌ（雌雄、匹数不明）に 100～2,000 mg/kg 体重の用量でそれぞれ 24 時間絶食後に酒石酸を 酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩[27]）（旋光性不明）として強制経口投与し、酒石酸の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。なお、ウサギ（系統、雌雄、匹数不明）については、24 時間絶食後に 50～300 mg/kg 体重の酒石酸を強制経口投与した試験も実施されている。

その結果、酒石酸の尿中排泄率は、表 10 のとおりとなった。（参照84）

表 10　酒石酸の尿中排泄率

被験物質	投与量（mg 酒石酸/kg 体重）	尿中排泄率（%）			
		ラット	モルモット	ウサギ	イヌ
酒石酸カリウムナトリウム	26.5			27～100	
	53			21～32	
	100＜106＞*		9～27	＜10～13＞*	83～100
	200＜212＞*		14～18	＜8～20＞*	86～100
	400	61～85（平均 68）	11～18		92～99 注1
	600		13		42～100 注2
	800		13～14		
	1,000				53～71 注3
	1,500				49～67 注4
	2,000				37 注5

[27] 指定等要請者（2019）が引用している岩波　理化学事典　第５版によると、酒石酸ナトリウムカリウムの説明部分に、「四水和物が普通に得られ、ロッシェル塩（Rochelle salt）という」との説明がある。

酒石酸	50			90～99	
	100			21～23	
	200			15～26	
	300			2～3	

＊＜　＞内は、ウサギにおける投与量及び尿中排泄率を示す。

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

注 2：600 ㎎酒石酸/㎏体重投与群でわずかな腎臓の変化（3 例）、わずかな腎臓の変化及び下痢症状（1 例）

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

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

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

（５）体内動態のまとめ

本ワーキンググループは、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムがＬ－酒石酸イオンとして吸収されると考えられることから、L―酒石酸及びＬ－酒石酸塩を被験物質（一部、旋光性不明のもの及び DL－酒石酸のデータを含む。）とした体内動態に関する知見も併せ、総合的に添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。なお、Down ら（1977）は、ラットにおいて、各臓器における DL－酒石酸水素ナトリウムとＬ－酒石酸水素ナトリウムの貯留を比較し、後者の方が腎臓から速やかに消失すると考察している（参照 76）。このことを受け、旋光性不明のものやラセミ体の知見を評価する場合は、Ｌ－体の方がより体内から消失する可能性があることに留意すべきと考えた。

Sabboh ら（2007）は、ラットにおいて、酒石酸カリウム（旋光度不明）の経口摂取量の半分程度が尿中に排泄されたと報告している（参照 74）。Down ら（1977）は、ラットにＬ－[^{14}C]酒石酸水素ナトリウムを経口投与したところ、腎臓では水溶性分画に多く認められたことから、腎臓においてＬ－酒石酸水素ナトリウムは相当量が可溶性の遊離酸として存在していると考察している（参照 76）。Chasseaud（1977）は、ラットにＬ－[^{14}C]酒石酸水素ナトリウムを投与したところ、^{14}C で標識された物質が尿、呼気、糞便の順で多く排泄されたと報告している（参照 77）。Gry and Larsen（1978）は、Ｌ－酒石酸をラット、モルモット及びブタに投与した際の尿中排泄率は種により異なっていたと報告している（参照 79）。

Chadwick ら（1978）は、DL－酒石酸を用いた試験を実施し、ヒトとラットにおける酒石酸としての吸収率及び尿中未変化体排泄率に差異があることを報告している。また、ヒトにおいては、摂取された酒石酸塩の多くが腸において分解されるため、酒石酸として吸収される量は少ないと考察している（参照 75）。

上記の酒石酸塩類の報告を踏まえ、本ワーキンググループは、経口摂取されたＬ－酒石酸カリウムについて、その多くは腸内細菌によって分解されるものの、一部はＬ－酒石酸イオンとして吸収された後、主として尿中に排泄されるものと考えた。Ｌ－酒石酸塩の体内動態については、動物間の種差が示唆されていること、また、吸収率はラットよりヒトの方が低いと考えられることから、評価にあたっては、種差に留意すべきと考えた。メタ酒石酸については、メタ酒石酸自身を被験物質とした知見は認められなかったが、ぶどう酒中での加水

分解、消化管における非酵素的分解及び消化管の CES の作用により、Ｌ－酒石酸イオンに加水分解されて吸収されると考えられるため、Ｌ－酒石酸カリウムから生じたＬ－酒石酸イオンと同様の体内動態を経るとの考察が可能と考えた。Ｌ－酒石酸カルシウムについては、Ｌ－酒石酸カルシウム自身を被験物質とした知見は認められなかったが、溶解度は低いものの、溶解したＬ－酒石酸カルシウムは、ぶどう酒中及び胃内でＬ－酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離すると考えられ、解離したＬ－酒石酸イオンはＬ－酒石酸カリウムから生じたＬ－酒石酸イオンと同様の体内動態を経るとの考察が可能と考えた。

２．毒性

（１）Ｌ－酒石酸カリウム

①　遺伝毒性

Ｌ－酒石酸カリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験の成績は、表 11 のとおりである。

表 11　Ｌ－酒石酸カリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538）	1.25、2.5 及び 5%	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Tobacco Documents Library（1996）[注]（参照 89）

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

②　急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性

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

③　ヒトにおける知見

Ｌ－酒石酸カリウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

（２）メタ酒石酸

①　遺伝毒性

メタ酒石酸を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 12 のとおりである。

表 12　メタ酒石酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S.typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535）	最高用量 5 mg/plate（プレート法及びプレ-インキュベーション法）	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Andres（2016）；JECFA（2019）で引用（参照85）

②　急性毒性

メタ酒石酸を被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

③　反復投与毒性

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

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

表 13　投与群の設定（18 週間投与試験：試験 1）

用量設定（%）	0（対照群）、0.1、0.5、3.0
g/kg 体重/日換算	雄：0、0.08、0.33、1.81 雌：0、0.13、0.52、2.52

表 14　投与群の設定（2 及び 6 週間投与試験：試験 2）

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

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

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

Ingram らは、得られた所見について、以下のように考察している。

・メタ酒石酸を含む水は酸性溶液であり、３%の濃度ではラットの胃に刺激性があることから、ラットが忌避する[28]ようになり、その結果、用量依存的に飲水量が減少したと説明することできる。
・飲水量の制限と摂餌量の減少の関係性は明らかになっており、0.5%以上の投与群で認められた摂餌量の減少を説明することができる。
・臓器相対重量の増加は、摂餌量の減少に伴う低体重によるものと考えられる。

以上の結果から、Ingram らは、メタ酒石酸の no-untoward-effect level[29]は、飲水濃度で 0.1%であると記載している。（参照86）

JECFA（2017、2019）は、本試験における用量依存的かつ有意な飲水量の減少と摂餌量の減少、観察された体重の減少、尿量の減少及び尿比重の増加のような所見について、メタ酒石酸を含む水の忌避に直接起因している[30]と考え、本試験をメタ酒石酸の安全性評価に使用することは適切ではないと考察している。（参照 13、14））

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

---

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

[29] Ingram ら（1982）の報告ではこのように表記されている。

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

④ 発がん性及び生殖発生毒性

メタ酒石酸を被験物質とした発がん性及び生殖発生毒性に関する知見は提出されていない。

⑤ ヒトにおける知見

メタ酒石酸を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

（3）Ｌ－酒石酸カルシウム

① 遺伝毒性

Ｌ－酒石酸カルシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する知見は提出されていない。

② 急性毒性

Ｌ－酒石酸カルシウムを被験物質とした急性毒性に関する知見は提出されていない。

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

表 15　Ｌ－酒石酸カルシウムに関する単回経口投与試験における LD_{50} 値

動物種 （系統、性別）	被験物質	LD_{50} （mg/kg 体重）	参照文献
ラット （SD、雌）	酒石酸カルシウム （旋光性不明）	＞2,000 注	ECHA（2011）（参照87）

注）毒性所見は認められなかった

③ 反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性

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

④ ヒトにおける知見

Ｌ－酒石酸カルシウムを被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

（4）酒石酸・酒石酸塩

① 遺伝毒性

ａ．酒石酸・酒石酸塩

酒石酸・酒石酸塩を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は、表 12 及び表 13 のとおりである。

表 16　Ｌ－酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）	Ｌ－[注1)]酒石酸	最高用量 10 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Ishidate ら（1984）；JECFA（2019）で引用（参照88）
		細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）	Ｌ－酒石酸	最高用量 1 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Tobacco Documents Library（1996）（参照89）
		細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、*Esherichia coli* WP2）	Ｌ－酒石酸ナトリウムカリウム	最高用量 10 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Prival ら（1991）（参照90）
		細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）	Ｌ－酒石酸ナトリウム	最高用量 5 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Ishidate ら（1984）；JECFA（2019）で引用（参照 88）
	不定期 DNA 合成試験（*in vitro*）	ラット初代培養肝細胞	Ｌ－酒石酸	25～1,000 μg/mL	陰性	Tobacco Documents Library（1996）[注2)]（参照 89）
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞（CHL 細胞）	Ｌ－酒石酸	最高用量 1 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	Ishidate ら（1984）；JECFA（2019）で引用（参照 88）
		ヒト胚性肺細胞（WI-38）	Ｌ－酒石酸	最高用量 100 μg/mL、24 時間連続処理	陰性	Tobacco Documents Library（1996）（参照 89）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞（CHL 細胞）	Ｌ－酒石酸ナトリウム	3 用量（最高用量 15 mg/mL・他用量不明 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陽性（最高用量 15 mg/mL）	Ishidate ら（1984）;JECFA（2019）で引用（参照 88）
	小核試験（*in vivo*）	マウス（ddY、雄、各群 4～6 匹、大腿骨骨髄）	Ｌ－酒石酸ナトリウム	900、1,800、2,700、3,600 mg/kg 体重/日、単回腹腔内投与 26 時間後	陰性	Hayashi ら（1988）；JECFA（2019）で引用（参照91）
				1,000 mg/kg 体重/日、4 日間連続 24 時間毎腹腔内投与 26 時間後	陰性	

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

注２）当該論文が引用している原著文献に関する記載なし。

表 17　酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞（V79 細胞）	酒石酸水素カリウム（旋光性不明）	最高用量 2 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性	The European Chemicals Agency（ECHA）（1984）（参照92）

b．参考資料

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

表 18　酒石酸・酒石酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照文献
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S.typhimurium* TA98、TA100）	酒石酸（旋光性不明）550℃で1分間加熱	約 2.5 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Yoshida and Okamoto（1982）（参照93）
		細菌（*S.typhimurium* TA98、TA100）	酒石酸アンモニウム（旋光性不明）550℃で1分間加熱	約 2.5 mg/plate	TA100：陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず） TA98：陽性[注)]（代謝活性化系有の場合のみ）	Yoshida and Okamoto（1982）（参照 93）

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

c．遺伝毒性のまとめ

Ishidate ら（1984）は、Ｌ－酒石酸ナトリウムを被験物質として実施された染色体異常試験において、最高用量の 15 mg/mL で陽性となったことについて、この添加濃度では細胞内の浸透圧が上がり、それが直接的ではないにせよ試験結果に何らかの影響を及ぼした可能性があることを示唆していると考察し、*in vitro* 試験系で陽性の場合、*in vivo* 試験系による評価を実施することが適切と結論付けている。（参照 88）

Hayashi ら（1988）は、Ishidate ら（1984）の報告を受け、Ｌ－酒石酸ナトリウムを被験物質とした複数の用量で小核試験を実施した結果、全ての用量で陰性であったことを報告している（参照 91）。

JECFA（2019）は、Ishidate ら（1982）の報告及び Hayashi ら（1988）の報告を引用し、染色体異常試験（*in vitro*）において、Ｌ－酒石酸ナトリウムが最高用量（15 mg/mL）で陽性を示したことについて、細胞障害性の可能性を考慮せずに陽性としたことから、同試験の結果には細胞障害性の影響が含まれていた可能性に言及し、最高用量で陽性と判断したことに疑問があると結論付けている。また、同被験物質を用いた復帰突然変異試験では陰性であったこと、マウス *in vivo* 小核試験でも単回腹腔内投与で 3,600 mg/kg 体重まで陰性であったこと及びＬ－酒石酸 1 mg/mL において染色体異常試

験（*in vitro*）（Ishidate ら（1984））でも陰性であったことにも言及している。JECFA（2019）は、これらの結果も踏まえ、酒石酸塩類としてのグループ ADI に影響を与えるような知見はないものと結論付けている（参照 14）。

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

② 急性毒性

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

ａ．酒石酸・酒石酸塩（旋光性不明）

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

表 19　酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における LD_{50} 値

動物種 （系統、性別）	被験物質	LD_{50} （mg/kg 体重）	参照文献
ラット （系統不明、雄）	酒石酸（旋光性不明）	＞5,000	ECHA（1975）（参照94）
ラット （SD、雌）	酒石酸（旋光性不明）	＞2,000	ECHA（2010）（参照95）

ｂ．参考資料

以下の知見については、LD_{50}値以外の知見となることから、参考資料として記載する。

表 20　酒石酸・酒石酸塩に関する単回経口投与試験における試験結果

動物種 （系統、性別）	被験物質	致死量等	参照文献
マウス （系統不明、雌雄）	酒石酸ナトリウム （旋光性不明）	19 mM/kg（LD_{10}）[注1)]	Locke ら（1942）；JECFA（1974,1977 及び 2019）で引用（参照96）
ウサギ （ニュージーランドホワイト種、雄）	酒石酸ナトリウム （旋光性不明）	23 mM/kg（48 時間以内に 7 匹のうち 43%が死に至る量）[注2)]	Locke ら（1942）；JECFA（1974,1977 及び 2019）で引用（参照 96）
イヌ （性別不明）	Ｌ－酒石酸、DL－酒石酸[注3)]	5,000 mg/kg 体重（致死量）	Sourkes and Koppanyi（1950）；JECFA（1974,1977 及び 2019）で引用（参照97）

注１）原著では、LD_{10}のみが記載されており、LD_{50}は記載されていない。

JECFA（1974,1977 及び 2019）では、LD_{10}について、4,360 mg/kg bw と記載されている（参照98、99、14）。なお、原著では酒石酸ナトリウムの分子量 230、投与量 19 mM/kg と記載されており、これらを掛け合わせると、4,370 mg/kg となる。

注２）JECFA（1974,1977 及び 2019）では、5,290 mg/kg bw を経口投与すると、7 匹中 3 匹が死に至ったと記載されている（参照 98、99、14）。

注３）原著では、*d-* 及び *dl-*酒石酸と記載されている。

③ 反復投与毒性

2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA（1977[31]、1978[31]、2017 及び 2019）にて引用）

CFY ラット（雌雄、各群 35 匹）にＬ－酒石酸水素ナトリウムを表 17 のとおり投与群を設定して、２年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎飼料：不明）

表 21　投与群の設定（Hunter ら（1977）の報告より）

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

注）摂餌量から換算した対象被験物質の摂取量

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

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

Hunter らは、42,240ppm 以上の各投与群（42,240、60,160 及び 76,800ppm）では対照群に比べ摂餌量の低下傾向が認められたが、３群の間には差がないことに言及している。また、42,240ppm 以上の投与群で生じた体重増加の減少については、病理組織学的変化がなかったことも踏まえ、高用量のＬ－酒石酸水素ナトリウムの摂取により栄養バランスが損なわれた結果であると考察している。（参照100）

JECFA（1977 及び 1978）は、Hunter ら（1977）の報告と同様の記載内容となるハンチントンリサーチセンター（HRC）の報告書（未公開資料）を引用し、体重増加の減少を含め、最高用量においても毒性影響はないものと評価し、Ｌ－酒石酸塩のヒトにおける ADI は 0-30 mg/kg/日であること

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

を再確認している（参照 98、101）。

その後、JECFA（2017 及び 2019）は、1977 年評価時は非公表であった、Ｌ－酒石酸塩の ADI を支持する２年間ラット反復投与試験であるとの説明とともに Hunter ら（1977）の報告を引用し、メタ酒石酸の評価を行っている。この評価に当たり、JECFA は、本試験における最高用量を NOAEL[32]と結論付け、Ｌ－酒石酸並びにそのナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩及びカリウム塩に対してＬ－酒石酸として設定したグループ ADI（0-30 mg/kg 体重/日）を変更しないとしている（参照 13、14）。

本ワーキンググループは、飼料添加濃度 5%を超える投与量を最高用量として本試験が実施されていること、栄養学的見地に配慮し、通常、当該投与量を超える投与量で実施する必要はない一方で、毒性学的には試験条件を満たしており、評価は可能と考えられること並びに最高用量においても尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査の各所見並びに病理組織学的検査で所見が認められず、最高投与量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったとの考察が可能なことから、本試験における NOAEL を、最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日と判断した。また、本ワーキンググループは、Hunter ら（1977）の報告の投与用量の換算値から、投与されたＬ－酒石酸水素ナトリウムは一水和物と考えることが適当と判断し、NOAEL をＬ－酒石酸として 2,440 mg/kg 体重/日[33]と判断した。

④ 発がん性

2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）（Hunter ら（1977）；JECFA（1977[34]、1978[34]、2017 及び 2019 にて引用）**（再掲③）**

CFY ラット（雌雄、各群 35 匹）にＬ－酒石酸水素ナトリウムを表 21 のとおり投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。（基礎飼料：不明）

表 21（再掲） 投与群の設定（Hunter ら（1977）の報告より）

Ｌ－酒石酸水素ナトリウム	用量（混餌濃度（ppm））	0（対照群）、25,600、42,240、60,160、76,800
	摂取量（g/kg 体重/日）注)	雄：0、0.89、1.62、2.20、3.10 雌：0、1.19、2.05、3.03、4.10
Ｌ－酒石酸（換算）[35]	用量 （ppm）	0、20,000、33,000、47,000、60,000
	摂取量（g/kg 体重/日）注)	雄：0、0.71、1.22、1.84、2.46 雌：0、0.93、1.60、2.36、3.20

[32] Ｌ－酒石酸水素ナトリウム投与量のＬ－酒石酸量への換算にあたり、Hunter ら（1977）は酒石酸水素ナトリウムではなく酒石酸ナトリウムの分子量を使用して換算していると判断し、JECFA は NOAEL をＬ－酒石酸として 2,680 mg/kg 体重/日としている。

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

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

[35] Ⅱ．２．（３）③a. に記載のとおり、本ワーキンググループは、最高用量は 2,440 mg/kg 体重/日と判断した。

注）摂餌量から換算した対象被験物質の摂取量

その結果、各投与群において発生した腫瘍は CFY ラットで自然発生する腫瘍と同等であった。（参照 100）

JECFA（1977 及び 1978）は、Hunter ら（1977）の報告と同様の記載内容となる HRC の報告書（未公開資料）を引用し、発がん性の根拠を認めなかったとしている（参照 101）

本ワーキンググループは、Hunter らの見解を妥当と考え、本試験条件下においてＬ－酒石酸の投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

ａ．発生毒性試験（マウス）（レビュー）（ECHA）

ECHA は、経済協力開発機構（OECD） テストガイドライン 414（発生毒性試験）と同様の試験法により実施された研究データ（1973。著者・タイトル不明）について、以下のとおり引用している。（参照102）

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

表 22　投与群の設定

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

著者は、本試験において、最高用量として 274 mg/kg 体重/日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと、胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、酒石酸は、最高用量においてもマウスに対する母体毒性及び胎児毒性/催奇形性を有しないものと報告している。マウスの胎児に対する発生毒性の NOAEL は、約 274 mg/kg 体重/日と報告している。（参照 102）

当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）は、Food and Drug Research Labs, Inc.（FDRL）が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸（旋光性不明）をマウスに 274 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響、母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことを報告している（参照 99）。JECFA（2019）は、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。NOAEL は評価していない（参照 14）。

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

ｂ．発生毒性試験（ラット）（レビュー）（ECHA）

ECHA は、OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）と同様の試

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

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

表 23　投与群の設定

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

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

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

著者は、本試験において、最高用量として 181 mg/kg 体重/日までの用量を投与した結果、着床や母動物及び胎児の生存に対する明確な影響が認められなかったこと並びに胎児の内臓所見や骨格所見の発生頻度について対照群と比較して差は認められなかったことを報告している。また、ラットの母体毒性及び胎児に対する発生毒性の NOAEL は 181 mg/kg 体重/日以上であることを報告している。以上より、Ｌ－酒石酸は、ラットに対して発生毒性を有さないものと結論付けている。（参照103）

当該試験と考えられるものとして、JECFA（1977）は、FDRL が 1973 年に取りまとめた非公開の研究があり、酒石酸（旋光性不明）をラットに 181 mg/kg/日、10 日間投与し、着床への影響並びに母動物及び胎児の生存に対する影響は認められなかったことを報告している（参照 99）。JECFA（2019）は、この結果を受け、酒石酸は胎児の内臓及び骨格のいずれにおいても試験の最高用量でも催奇形性は認められなかったと考察している。NOAEL は評価していない（参照 14）。

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

c．参考資料

以下の知見について、混合物を被験物質として用いて実施している試験であることから、参考資料として記載する。

発生毒性試験（ラット）（Petersen and Daston（1989））

妊娠ラット（SD COBS CD 系、各群 21～22 匹）に酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩[36]を表 20 のとおり投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで

[36] 組成：酒石酸モノコハク酸ナトリウム 35%、酒石酸ジコハク酸ナトリウム 9%、酒石酸ナトリウム 4.5%、マレイン酸ナトリウム 0.7%、リンゴ酸ナトリウム 0.3%、フマル酸ナトリウム 0.4%、その他由来のナトリウ

飲水投与を行い、妊娠 20 日に帝王切開する試験が実施されている。（動物には基礎飼料として Purina Rodent Chow No.5002 を与えた）

表 24　投与群の設定

酒石酸コハク酸ナトリウム混合塩（酒石酸モノコハク酸ナトリウム及び酒石酸ジコハク酸ナトリウム量として）	用量（mg/kg 体重/日）	0（対照群）、250、500、1,000

その結果、投与群の母動物において、投与用量に依存性のない散発的な摂餌量の有意な増加及び妊娠 6～15 日の平均摂水量の投与用量に依存性のないわずかな増加が認められた。Petersen and Daston は、摂餌量の有意な増加について、投与用量に依存性のない散発的な変化であることから、被験物質に起因する影響とは考えないと考察している。

Petersen and Daston は、最高用量の投与群において、被験物質に起因する有害影響が認められなかったことから、本試験の胎児の発生毒性に係る NOEL は、少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日（酒石酸モノコハク酸ナトリウム及び酒石酸ジコハク酸ナトリウム量として）になると結論付けている。（参照104）

⑥　ヒトにおける知見（疫学研究）

ａ．介入研究（Chadwick ら（1978）; JECFA（2019）にて引用）（再掲１．（４）①）

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

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

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

Chadwick らは、腸における炭酸水素イオンへの代謝が尿の pH の上昇に関与していると考察しており、腎臓への有害事象を示唆するものではないと考察している（参照 75）

ム 10%、水 39%

なお、JECFA（2019）では、クレアチニンクリアランスが正常でありタンパク尿も認められなかったことから、腎毒性を示唆する根拠はないとしている。（参照 14）

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

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

その結果、酒石酸ナトリウム処置群における 379 回の服用（1 人平均 8.81 回）に対して、服用後 24 時間以内の排便が 308 回（81.3%）認められたと報告している。

また、同報告内において、酒石酸ナトリウム処置群における 379 回の服用に対して、望ましくない影響として、吐き気又は嘔吐 6 回（1.6%）、痙攣 8 回（2.1%）が報告されている。（参照105）

c．症例報告（レビュー）（ECHA）

ECHA は、Gonnio（1910）について、以下のとおり引用している。

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

摂取後に認められた症状は、喉並びに胃の激しい熱感、嘔吐、下痢及び腎臓の様々な障害であった。また、1 名では腎臓において急性炎症が認められた。（参照106）

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

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

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

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

病理組織学的検査の所見では、腎病変は主に皮質に局在し、フィブリノイド 壊死を示す梗塞性変化、腎内小動脈内の血栓及び尿細管の変性が認められた。（参照107）

JECFA（1977 及び 2019）は、本報告について、30 g の酒石酸を摂取した後で致死性の管状神経原性疼痛が生じた症例として引用している（参照 99、14）。

e．参考資料

以下の知見については、被験物質の組成やばく露経路の詳細が明確でな

いことから、参考資料として記載する。

コホート研究（レビュー）（ECHA）

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

酒石酸製造工場（旋光性不明）において、酒石酸に職業上ばく露している勤務者（酒石酸ばく露群、性別不明）44 名[37]及びばく露していない勤務者（対照群、性別不明）30 名を対象にして、各種症状について調べるコホート研究が実施されている。

その結果、表 21 に示す症状が認められている。

表 25　酒石酸製造工場における勤務者で認められた症状

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

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

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

Moscato（1983）は、皮膚での刺激による異常の大部分が手で発症しており、粉状酒石酸に接触したことに起因しているとし、歯、胃及び気管支においては、ばく露群と非ばく露群で差は認められなかったと報告している。（参照108）

ｆ．ヒトにおける知見のまとめ

入手したヒトに係る知見からは、酒石酸 30 g 以上の一回摂取で死亡例が認められ、10 g 程度の一回摂取で吐き気、嘔吐及び痙攣が認められた。しかし、これらの事例では、Ｌ－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸が添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量であるため、本ワーキンググループは、ヒトの知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

（５）毒性のまとめ

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

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

遺伝毒性について、Ｌ－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸を用いた遺伝毒性試験が行われており、いずれも陰性の結果であった。また、酒石酸及び酒石酸塩でも復帰突然変異試験、染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験等が行われており、総合的に陰性と考えられる結果であった。よって、Ｌ－酒石酸カルシウムを用いた遺伝毒性試験は提出されていないものの、本ワーキンググループは、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

Ｌ－酒石酸塩の 2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について評価した結果、Hunterら（1977）の報告では、ラットに最高用量（2,440 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として））の投与量で投与しても毒性及び発がん性は認められなかった（参照 100）。

Ｌ－酒石酸を被験物質とした発生毒性試験（マウス及びラット）の試験成績を評価した結果、毒性は認められなかった（参照 102、103）。

入手したヒトにおける知見からは、添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたものの、NOAEL を得ることはできないと判断した。

本ワーキンググループは、Hunterら（1977）の報告による 2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について、最高用量に至るまで被験物質に起因した影響は認められなかったと考えられることから、NOAEL は本試験の最高用量である 2,440 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）と評価した。

Ⅳ．我が国及び国際機関等における評価

１．我が国における評価

食品安全委員会においては、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」の評価を行い、2020 年 8 月、食品健康影響評価を取りまとめ、その結果、「Ｌ－酒石酸カリウム及びメタ酒石酸のグループの許容一日摂取量をＬ－酒石酸として 24 mg/kg 体重/日と設定する」としている。添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」の構成イオンであるカリウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」において、以下のように評価している。（参照 67）

「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。」

また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」において、以下のように評価している。（参照 68）

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

添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」の構成イオンであるカルシウムイオンについては、食品安全委員会は、添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版）」において、以下のように評価している。（参照）

「本委員会としては、炭酸カルシウム及びそれに含まれるＬ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩それぞれの検討を踏まえ、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5 を用い、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。また、添加物「炭酸カルシウム」（規格：Ｌ－酒石酸・Ｌ－リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウムの追加）が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。」

２．国際機関等における評価

（１） JECFA における評価

① Ｌ－酒石酸カリウム及びＬ－酒石酸カルシウム

1973 年、第 17 回会合において、JECFA は、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩について評価を行っている。ラットを用いた長期試験の最高投与量で有害影響は認められず、酒石酸及び酒石酸塩は古くから医薬分野で利用されてきたとされ、評価は、実験データ、酒石酸（塩）は代謝的不活性であること及び食品に通常含まれる成分である事実に基づき行われた。その結果、ヒトに対する ADI を 0-30 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）と設定した。（参照109、98）

1977 年、第 21 回会合において、JECFA は、上記で議論された結果に更にデータを追加した報告書を公表し、また、ラットにＬ－酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果[38]を引用し、NOEL は最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）とした上で、酒石酸塩のヒトに対する ADI が 0-30 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）であることを再確認している。（参照 99、101）

2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、メタ酒石酸を評価する過程で、1977 年の第 21 回会合以降に公表されたＬ－酒石酸及びその塩類に関する試験成績を踏まえた再評価を行っている。その結果、NOAEL は最高用量である 2,680 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）[32] とした上で、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩に対して既に設定されているグループ ADI を変更させる知見は無いとしている。（参照 13、14）

参考として、その他のＬ－酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下のとおり。

1977 年、第 21 回会合において、JECFA は、Ｌ－酒石酸水素ナトリウムの毒性評価を行っている。その結果、Ｌ－酒石酸水素ナトリウムの ADI を 0-30 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）とする評価の妥当性を再確認した。（参照 101）

1983 年、第 27 回会合において、JECFA は、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグループ ADI に、Ｌ－酒石酸のアンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩を追加することの検討を行っているが、規格及び毒性データが無く、ADI を設定しないとしている。（参照110）

② メタ酒石酸

2017 年、第 84 回会合において、JECFA は、ワイン製造に使用する添加物としてのメタ酒石酸について、メタ酒石酸の急性毒性及び遺伝毒性並びにＬ－酒石酸に関する前回評価（1977 年）以降に認められたＬ－酒石酸の反復投与毒性及び遺伝毒性の試験成績に基づき評価を行っている。当該評価においては、メタ酒石酸は、全身へ吸収される前に酵素による加水分解を受けて酒石酸となるため、これまでの会合で検討された酒石酸に関する生化学及び毒性データは、メタ酒石酸の安全性評価に関連するものであるとし、メタ酒石酸をワイン製造に用いる場合、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム及びカリウムナトリウム塩のグループ ADI（0-30 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として））に含めるべきとした。また、メタ酒石酸の一日摂取量の推計に当たっては、メタ酒石酸が加水分解を受けて酒石酸濃度にほぼ等しくなると仮定し、成人のワイン消費者の摂取量の 95 パーセンタイル値（1.3 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として））を安全性評価に用いている。その結果、成人のワイン消費者におけるメタ酒石酸の推定一日摂取量は ADI 上限値の４％であったとし、メタ酒石酸を最大使用量の 100 mg/L 含むワインを毎日摂取しても安全性上の懸念はないとしている。（参照 13、14）

[38] 1977 年の JECFA における評価時は非公表であったが、JECFA（2017）では Hunter ら（1977）の報告として公表された旨の記載がある。

（２）米国における評価

指定等要請者（2019及び2021）から、米国における添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」に関する資料は提出されていない。

参考として、その他のＬ－酒石酸塩に関する評価として提出されたものは以下のとおり。

Ｌ－酒石酸、Ｌ－酒石酸水素カリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム及びＬ－酒石酸カリウムナトリウムは、GRAS物質とされており、1979年、FDAと契約を結んだ米国実験生物学会連合会（FASEB）ライフサイエンスリサーチオフィスの専門家が評価を行い、意見として取りまとめFDAに提出している。酒石酸塩は、いくつかの動物種で腎臓障害を誘発することが報告されているが、これらは大用量を非経口投与により投与した場合に限られていること、ウサギにＬ－酒石酸ナトリウム 2.3 g/kg 体重/日 を 150 日間混餌投与した試験で病的症状は観察されていないこと、ラットに酒石酸を最大 1.2 g/kg 体重/日の用量で２年間給餌した試験で毒性は見られなかったこと及び食品に添加される酒石酸塩類の一日摂取量は、ヒトで毒性を引き起こすと推定される量より数桁低い量であることを踏まえ、Ｌ－酒石酸水素カリウム、Ｌ－酒石酸カリウムナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム及びＬ－酒石酸については、現状の使用量又は適正量で使用される限り、ヒトの危害要因となり得るとする明確な論拠はないとしている。（参照111）

（３）欧州における評価

1990 年、欧州食品科学委員会（SCF）は、第 25 回会合において、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムナトリウム塩並びにメタ酒石酸について、それまでのJECFAの報告書等を基に評価を行った。その結果、JECFA の設定したグループ ADI（0-30 mg/kg 体重（Ｌ－酒石酸として））を是認した。（参照 3、112、113）

2020 年、欧州食品安全機関（EFSA）の食品添加物及び香料に関する科学パネル（FAF パネル）は、Ｌ－酒石酸並びにＬ－酒石酸のカリウム、ナトリウム、カリウムナトリウム及びカルシウム塩の再評価結果を公表した。再評価の結果、ラットにＬ－酒石酸水素ナトリウムを投与した試験結果（Hunterら（1977）の報告）を引用し、NOAELは最高用量である 3,100 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸としておおよそ 2,440 mg/kg 体重/日）とした。また、酒石酸の体内動態において、ヒトの吸収率がラットに比べて小さいことも考慮すると、不確実係数としては、通常用いている 100 ではなく 10 とすることが適切と評価し、ADIを240 mg/kg 体重/日と設定した。（参照114）

メタ酒石酸については、SCF の第 25 回会合（1990 年）において、入手されたデータからは ADI を設定することはできない[39]ものの、ワインに対して 100 mg/L まで使用する場合、健康上の問題は生じないと結論付けている。（参照 5、113）

2020年、FAFパネルは、メタ酒石酸の再評価結果を公表した。再評価の結果、

[39] SCFによる評価が実施された1990年当初は、JECFAにおいてメタ酒石酸の評価は行われておらず、2017年、第84回会合において、JECFAの評価が初めて実施された。

メタ酒石酸は消化管上皮内層及び肝臓の CES により完全に加水分解されると考えられ、したがって、Ｌ－酒石酸として設定されたＬ－酒石酸塩のグループ ADI（240 mg/kg 体重/日）に含めることが妥当であるとした。（参照115）

Ⅴ．食品健康影響評価

指定等要請者は、ぶどう酒中における評価対象品目について次のように説明している。

・Ｌ－酒石酸カリウムは、Ｌ－酒石酸イオン及びカリウムイオンに解離し、Ｌ－酒石酸水素カリウムを生成し大部分は沈降する。
・メタ酒石酸は、経時的に加水分解し、Ｌ－酒石酸イオンを生成する。
・Ｌ－酒石酸カルシウムは、Ｌ－酒石酸イオン及びカルシウムイオンに解離し、酒石酸及びカルシウムの結晶生成を促進し、沈殿したＬ－酒石酸カルシウムはおり引きやろ過により除去される。

本ワーキンググループは、上記を踏まえつつ、Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムは、生体内ではＬ－酒石酸イオン、カリウムイオン及びカルシウムイオンとして吸収されると考えられることから、評価対象品目については、Ｌ－酒石酸、カリウムイオン及びカルシウムイオンの食品健康影響評価を行うこととした。

まず、使用対象食品であるぶどう酒の摂取量については、飲酒習慣のある者から算出して 46.5 mL/人/日と推計した。添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」については、最大 3.5 g/L（酒石酸として）の除酸を行う場合に必要な量を 3.5 g/L（Ｌ－酒石酸として）と考え、一日摂取量を 4.6 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「メタ酒石酸」及び添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」については、使用基準における各最大使用量（0.10 g/kg 及び 2.0 g/L）が全て残存した場合を仮定し、各一日摂取量を 0.084 mg/kg 体重/日及び 1.7 mg/kg 体重/日と推計した。

１．Ｌ－酒石酸

摂取量推計等について、評価対象品目以外からのＬ－酒石酸の一日摂取量を 1.22 mg/kg 体重/日と推計した。評価対象品目のうち、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」からの一日摂取量を 3.0 mg/kg 体重/日、添加物「メタ酒石酸」からの一日摂取量を 0.084 mg/kg 体重/日と推計した。添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」については、ぶどう酒に添加すると、ぶどう酒中の酒石酸は添加前よりも減少すると考えられ、実質的にＬ－酒石酸の摂取量は増えないと考えた。以上のことから、使用基準策定後の推定一日摂取量を 4.3 mg/kg 体重/日と推計した。

Ｌ－酒石酸カリウム、メタ酒石酸及びＬ－酒石酸カルシウムがＬ－酒石酸イオンとして吸収されると考えられることから、酒石酸及び酒石酸塩（一部、旋光性不明のもの及び DL－酒石酸のデータを含む。）を被験物質とした試験成績全般を用いてグループとして総合的に評価対象品目の毒性評価を行うことは可能であると判断した。

Ｌ－酒石酸は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

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

発生毒性試験（マウス及びラット）では、毒性は認められなかった。

入手したヒトにおける知見からは、添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたものの、NOAEL を得ることはできないと判断した。

以上のことから、Ｌ－酒石酸の NOAEL は 2,440 mg/kg 体重/日と評価した。

本ワーキンググループは、Ｌ－酒石酸としての我が国における推定一日摂取量と NOAEL から想定される ADI を比較し、さらに、2 年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）について評価した結果の最高用量で毒性が認められなかった一方で、ヒトにおける知見で添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量では影響が認められたことを勘案すると、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」のグループとしての評価として、ADI（Ｌ－酒石酸として）を設定することが適当と判断した。

２．カリウムイオン

カリウムイオンについては、過去に評価が行われている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、栄養素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,600～3,000 mg/日以上）が定められていること並びに添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」からのカリウムの一日摂取量（カリウムとして 85 mg）が現在のカリウムの一日摂取量（2,299 mg）の約４％と非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

３．カルシウムイオン

カルシウムイオンについては、過去に評価が行われ、ULS として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断されている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」を含む添加物由来のカルシウムの一日摂取量（719 mg/人/日）が ULS の 36%であること及び添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」由来のカルシウムの一日摂取量（7.4 mg/人/日）が現在のカルシウムの一日摂取量（499 mg/人/日）に比べて約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価した。その結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、添加物「Ｌ－酒石酸カルシウム」に由来するカルシウムは安全性に懸念がないと判断した。

上記１．～３．を踏まえ、本ワーキンググループは、２年間反復投与・発がん性併合試験（ラット）の最高用量である NOAEL（2,440 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として））を根拠として、安全係数 100 で除した 24 mg/kg 体重/日（Ｌ－酒石酸として）を添加物「Ｌ－酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「Ｌ－酒石酸カルシウム」のグループとしての ADI と設定した。なお、使用基準策定後のＬ－酒石酸としての推定一日摂取量は 4.3 mg/kg 体重/日である。

＜別紙：略称＞

略称	名称等
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
hCE1	A human CES1 family isozome：ヒト CES1 酵素
hCE2	A human CES2 family isozome：ヒト CES2 酵素
ECHA	The European Chemicals Agency：欧州化学物質庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAF パネル	The EFSA Panel on Food Additives and Flavourings：EFSA の食品添加物及び香料に関する科学パネル
FDRL	Food and Drug Research Labs, Inc.
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
HRC	Huntingdon Research Centre：ハンチントンリサーチセンター
ICaSF	Idiopathic calcium stone formers：特発性カルシウム結石症
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
OIV	Organisation internationale de la vigne et du vin：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量
ULS	Upper Level for Supplements
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜参照＞

[1] 厚生労働省：「L-酒石酸カリウム」、「DL-酒石酸カリウム」、「メタ酒石酸」及び「炭酸カルシウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 761 回食品安全委員会,令和元年 10 月 15 日

[2] 厚生労働省：「L-酒石酸カルシウム」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 827 回食品安全委員会,令和元年 10 月 15 日

[3] 独立行政法人酒類総合研究所：L－酒石酸カリウム及び DL－酒石酸カリウムの食品添加物新規指定のための概要書，令和元年 10 月 4 日

[4] 厚生労働省 消費者庁: ＤＬ－酒石酸、Ｌ－酒石酸、ＤＬ－酒石酸水素カリウム、Ｌ－酒石酸水素カリウム、ＤＬ－酒石酸ナトリウム、Ｌ－酒石酸ナトリウム. 第 9 版 食品添加物公定書, 2018; 9: 665-9

[5] 独立行政法人酒類総合研究所：メタ酒石酸の食品添加物新規指定のための概要書，令和元年 10 月 4 日

[6] Laffort: Polytartryl®. Safety Data Sheet according to Regulation (EU) 2015/830, 2018

[7] 独立行政法人酒類総合研究所：L－酒石酸カルシウムの食品添加物新規指定のための概要書，令和３年７月 20 日

[8] 中原勝儼　編：無機化合物・錯体辞典，1997；376-7

[9] EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union 2012; L 83/1

[10] Shanghai Hao Zhun Biological Technology Co.: Calcium L-tartrate tetrahydrate. Chemical Book
https://m.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB4506171.htm（アクセス日: 2021/4/14)

[11] OIV(Organisation Internationale de la vigne et du vin): Calcium Tartrate. INTERNATIONAL ŒNOLOGICAL CODEX, 2000
http://www.oiv.int/public/medias/4058/e-coei-1-caltar.pdf（アクセス日: 2021/1/5）

[12] Sprenger S, Hirn S, Dietrich H and Will F: Metatartaric acid: physicochemical characterization and analytical detection in wines and grape juices. Eur Food Res Technol, 2015; 241: 785-91

[13] Eighty-fourth report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series (TRS) 1007. 2017

[14] Prepared by the eighty-fourth meeting of the the JECFA. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additive Series (FAS) 75. 2019

[15] 化学大辞典編集委員会編: 化学大辞典 1. 共立出版株式会社, 2006

[16] IOC(Institut Œnologique de Champagne): Flowchart Manufacturing Process Tartrate de Calcium Micronise, 2020

[17] International Organisation of Vine and Wine: Pottasium D,L-Tartrate Potassium D,L-2,3-dihydroxybutanedioate Potassium racemate COOK-CHOH-CHOH-COOK = 226.3 (Oeno42/2000). International Oenological Codex, 2000; COEI-1-POTRAC

[18] Sigma-Aldrich: Potassium tartrate dibasic hemihydrate. 安全データシート, 2019; 6

[19] Ribéreau -Gayon P, Maujean A, Dubourdieu D: Organic acids in wine. Handbook of Enology Volume 2 The Chemistry of Wine Stabilization and Treatments 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, 2006; 2: 21-49

[20] Polat S, Aytan-Goze E and Sayan P: Effects of Amino Acids on the Crystallization of Calcium Tartrate Tetrahydrate. Acta Chimica Slovenica, 2020; 67(3): 842-52

[21] 一般財団法人　日本食品分析センター：L-酒石酸カルシウムの規格案の検証, 2021

[22] 長倉三郎，井口洋夫，江沢洋，岩村秀，佐藤文隆，久保亮五編，岩波 理化学辞典 第 5 版，株式会社岩波書店，東京，1988; 633-634

[23] Morello A: Influence of pH and Temperature on Metatartaric Acid Efficiency in White Wine Tartaric Stabilization. Instituto Superior de Agronomia

[24] EU(European Union): COUNCIL REGULATION（EEC）No 3307 / 85 of 18 November 1985 amending Regulation (EEC) No 337 / 79 on the common organization of the market in wine. Official Journal of the European Communities, 1985; 320: 1-6

[25] Clark J P, Fugelsang K C and Gump B H: Factors Affecting Induced Calcium Tartrate Precipitation from Wine. American Journal of Enology and Viticulture, 1988; 39(2): 155-61

[26] 財団法人 日本醸造協会: 醸造物の成分, 1999: 292

[27] Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, Nury FS: Tartrates and instabilities. Wine Analysis and Production,1995; 228-31

[28] Peynaud E and Guimberteau G: Research on the constitution and anticrystallising effectiveness of metatartaric acid. Industries Agricoles et Alimentaires, 1961; 131-5, 413-8

[29] Berg H W and Keefer R M: Analytical determination of tartrate stability in wine. II. Calcium tatrate. American Journal of Enology and Viticulture, 1959; 10(3): 105-9

[30] Clark J P, Fugelsang K C and Gump B H: Factors Affecting Induced Calcium Tartrate Precipitation from Wine. American Journal of Enology and Viticulture, 1988; 39(2): 155-61

[31] National Library of Medicine: Butanedioic acid, 2,3-dihydroxy-(2R,3R)-,calcium salt (1:1)
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9815471#section=Structures （アクセス日: 2021/3/8）

[32] Mínguez S and Hernández P: Tartaric Stabilization of Red, Rosé, and White Wines With L(+)-Calcium Tartrate Crystal Seeding, American Journal of Enology and Viticulture, 1998; 49(1): 177-82

[33] 山梨県ワイン製造マニュアル編集委員会：山梨県ワイン製造マニュアル（2020 年版），2021；47，101-108，172

[34] Enartis: Tartrato di Calcio
https://www.enartis.com/wp-content/uploads/2019/05/FA_Enartis_poster_Enoforum_A0_nobleed.pdf （アクセス日: 2021/3/17）

[35] Abguéguen & Boulton: The Crystallization Kinetics of Calcium Tartrate From Model Solutions and Wines. American Journal of Enology and Viticulture, 1993; 44 (1)

[36] 公益財団法人日本食品化学研究振興財団,各添加物の使用基準及び保存基準（平成 30 年 7 月 3 日改正まで記載）（厚生省告示第 370 号　食品、添加物等の規格基準より抜粋）. 財団使用基準一覧表, 2018

[37] 食品衛生法施行規則, 昭和二十三年七月十三日厚生省令第二十三号

[38] Codex Alimentarius Commission: General standard for food additives. CODEX STAN192-1995, Adopted in 1995,Revision 1997～2018

[39] Food and Drug Administration (FDA) :Sec. 184.1077 Potassium acid tartrate, Sec. 184.1804 Sodium potassium tartrate, Sec. 184.1801 Sodium tartrate. The Code of Federal Regulations Title 21 (food and drugs) Part 184, Subpart B, 2018

[40] Commission regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. Official Journal of the European Union, 193: 1-59

[41] Council Regulation (EC) No 479/2008 of 29 April 2008, on the common organisation of the market in wine, amending Regulations (EC) No 1493/1999, (EC) No 1782/2003, (EC) No 1290/2005, (EC) No 3/2008 and repealing Regulations (EEC) No 2392/86 and (EC) No 1493/1999. Official Journal of the European Union, 148: 1-61

[42] Commission regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. Official Journal of the European Union, 295: 1-177

[43] Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 1.3.1 Food Additives

[44] FSANZ(Food Standards Australia New Zealand) : Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia Only) https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202（アクセス日:不明）

[45] 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（令和２年厚生労働省告示第 381 号）. 2020 年 12 月

[46] 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究」グループ: 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目 第 11 回最終報告, 平成 29 年 3 月

[47] 伊藤誉志男：日本人の食品添加物の一日摂取量調査研究　マーケットバスケット方式（25 年間のまとめ）. Foods Food Ingredients J Jpn, 2007; 212(10): 815-39

[48] 食品安全委員会：添加物評価書「炭酸カルシウム（第２版)」. 2020 年 6 月

[49] 食品安全委員会：添加物評価書「DL－酒石酸カリウム評価書」. 2020 年 9 月

[50] 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告, 2021

[51] 国税庁：第６表　酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）. 令和元 0 年度分　酒税課税関係等状況表, 2019

[52] OIV: Resolutiom OIV-Oeno 567A-2016, 2016

[53] Renouil Y: Dictionnaire du Vin, 1962

[54] 引用文献 邦訳資料

[55] 櫛田忠衛, 丸山智章: 本邦酸ブドウ酒の酸味調整に関する研究（第 1 報）甲州種ブドウ果醪の除酸について. 醗酵協會誌, 1959; 17: 17-22

[56] 山梨県ワイン酒造組合： 山梨県ワイン製造マニュアル 2016 年版. 2016

[57] 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）

「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 令和元年 12 月

[58] Whiting SJ, Gorecki DK, Jones D: *In vitro* and *in vivo* assessment of the bioavailability of potassium from a potassium tartrate tablet. Biopharm Drug Dispos, 1991; 12: 207-13

[59] Satoh T and Hosokawa M: Carboxylesterases: Structure, function and polymorphism. Journal of Pesticide Science, 2010; 35 : 1-11

[60] 今井輝子： 吸収性改善を目的としたエステル誘導体の体内動態と加水分解. 薬学雑誌, 2007； 127(4)： 611-9

[61] Satoh T and Hosokawa M: Carboxylesterases: Structure, function and polymorphism. Journal of Pesticide Science, 2010; 35 : 1-11

[62] Imai T: Human carboxylesterase isozymes: Catalytic Properties and rational drug design. Drug Metab Pharmacokinet, 2006; 21(3): 173-85

[63] 今井輝子： 吸収性改善を目的としたエステル誘導体の体内動態と加水分解. 薬学雑誌, 2007； 127(4)： 611-9

[64] Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M and Ladu BN: Current progress on esterases: from molecular structure to function. Drug Metabolism and Disposition, 2002; 30: 488-493

[65] Imai T: Human carboxylesterase isozymes: Catalytic Properties and rational drug design. Drug Metab Pharmacokinet, 2006; 21(3): 173-85

[66] Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M and Ladu BN: Current progress on esterases: from molecular structure to function. Drug Metabolism and Disposition, 2002; 30: 488-493

[67] 食品安全委員会: 添加物評価書「硫酸カリウム」. 2013 年 1 月

[68] 食品安全委員会: 添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」. 2017 年 12 月

[69] 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム体内動態（Pubmed）2019

[70] 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム体内動態（Toxnet）2019

[71] 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム毒性試験（Pubmed）2019

[72] 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カリウム毒性試験（Toxnet）2019

[73] 独立行政法人酒類総合研究所：文献検索結果 カルシウム塩類（PubMed），2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/（アクセス日: 2021/6/25）

[74] Sabboh H, Coxam V, Horcajada MN, and Rémésy C, Demigné C: Effects of plant food potassium salts (citrate, galacturonate or tartrate) on acid-base status and digestive fermentations in rats. Br J Nutr, 2007; 98(1): 72-7

[75] Chadwick VS, Vince A, Killingley, and Wrong OM: The metabolism of tartrate in man and the rat. Clinical Science and Molecular Medicine, 1978; 54: 273-81

[76] Down WH, Sacharin RM, Chasseaud LF, Kirkpatrick D, and Franklin ER: Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: comparison of L(+) and DL-Forms. Toxicology, 1977; 8: 333-46

[77] Chasseaud LF, Down WH, and Kirkpatrick D: Absorption and biotransformation of L (+)-tartaric acid in rats. Experientia. 1977; 33: 998–9

[78] Bauer CW and Pearson RW: A Comparative Study of the Metabolism in the Human Body of Some Isomers of Tartaric Acid. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc, 1957; 46(10): 575-8

[79] Gry J and Larsen JC: Metabolism of L(+)-and D(-)-tartaric acids in different animal species. Arch Toxicol, 1978; 1: 351-3

[80] Finkle P: The fate of tartaric acid in the human body. J Biol Chem, 1933; 100:

349-55
[81] Lord RS, Burdette CK, and Bralley JA: Significance of urinary tartaric acid. Clinical Chemistry, 2005; 51(3): 672-3
[82] Regueiro J, Vallverdu´-Queralt A, Simal-Ga´ndara J, Estruch R, and Lamuela-Ravento´s RM: Urinary tartaric acid as a potential biomarker for the dietary assessment of moderate wine consumption: a randomised controlled trial. Br J Nutr, 2014; 111: 1680-5
[83] Petrarulo M, Marangella M, Blanco O, and Llnarl F: lon-Chromatographic Determination of L-Tartrate in Urine Samples. Clin Chem, 1991; 37(1): 90-93
[84] Underhill FP, Leonard CS, Gross.EG, and Jaleski TC: Studies on the metabolism of tartrates Ⅱ The behayior of tartrate in the organism of the Rabbit, Dog, Rat and guinea pig. J Pharmacol Exp Ther, 1931; 43(2): 359-80
[85] LAUS GmbH: Determination of the mutagenic potential of metatartaric acid with the bacterial reverse mutation test according to OECD 471 and EU B.13/14(Study no. 16011904G803). 2016
[86] Ingram AJ, Butterworth KR, Gaunt IF, and Gangolli SD: Short-term toxicity study of metatartaric acid in rats. Food Chem Toxicol, 1982; 20: 253–7
[87] ECHA: Calcium tartrate, Acute Toxicity: oral.
[88] 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
[89] Truth Tobacco Industry Documents: Safety assessment for tartaric acid, CAS NUMBER 82-69-4. 1996
[90] Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat Res, 1991; 260(4): 321-9
[91] Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, and Ishidate M Jr., Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. Food Chem Toxicol, 1988; 26(6): 487–500
[92] European Chemicals Agency (ECHA): Potassium sodium tartrate, Genetic toxicity: *in vitro*.
[93] Yoshida D and Okamoto H: Mutagenicity of the Pyrolysis Products of AmmoniumSalts. Agric Biol Chem, 1982; 46(4): 1067-8
[94] ECHA: Dipotassium tartrate, Acute Toxicity: oral.
[95] ECHA: (+)-tartaric acid, Acute Toxicity: oral.
[96] Locke A, Locke RB, Schlesinger H, and Carr H: The Comparative Toxicity and Cathartic Efficiency of Disodium Tartrate and Fumarate, and Magnesium Fumarate, for the Mouse and Rabbit. J Am Pharm Assoc, 1942; 31(1): 12–4.
[97] Sourkes TL and Koppanyi T: Correlation between the acute toxicity and the rate of elimination of tartaric acid and certain of its esters. J Am Pharm Assoc, 1950; 39(5): 275–6
[98] Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additive Series (FAS) 5. 1974
[99] Prepared by the eighty-fourth meeting of the the JECFA. Summary of toxicological data of certain food additives. WHO Food Additive Series (FAS) 12. 1977
[100] Hunter B, Batham P, Heywood R, Street AE, and Prentice DE: Monosodium L(+)-tartrate toxicity in two year dietary feeding to rats. Toxicology, 1977; 8(2):

263–74

[101] Twenty-first report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series (TRS) 617. 1978

[102] ECHA: (+)-tartaric acid, Developmental toxicity / teratogenicity.

[103] ECHA: Potassium sodium tartrate, Developmental toxicity / teratogenicity.

[104] Petersen DW and Daston GP: Evaluation of the developmental toxicity of succinate tartrates in rats. Food Chem Toxicol, 1989; 4: 249-53

[105] Gold H and Zahm W: A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, Sodium Tartrate and Magnesium Acid Citrate. J Am Pharm Assoc, 1943; 32: 173-8

[106] ECHA: Dipotassium tartrate-Direct observations: clinical cases, poisoning incidents and other.

[107] Robertson B and Lönnell L: Human tartrate nephropathy. Report of a fatal case. Acta Pathol Microbiol Scand, 1968; 74: 305-10

[108] ECHA: Dipotassium tartrate, Health surveillance data.

[109] Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluatiom of certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. WHO Technical Report Series (TRS) 539. 1973

[110] Twenty-seventh report of the JECFA. Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series (TRS) 696. 1983

[111] Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of the Health Aspect of Potassium acid tartrate, Sodium potassium tartrate, Sodium tartrate and Tartaric acid as food ingredients. Prepared for Bureau of Foods Food and Drug Administration (FDA) , 1979; 223-75-2004

[112] European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on the safety of the complexation product of sodium tartrate and iron(Ⅲ) chloride as a food additive. EFSA Journal, 2015; 13(1), 3980: 1-30

[113] Commission of the European Communities: Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions, 1990

[114] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF): Re-evaluation of L(+)-tartaric acid (E 334), sodium tartrates(E 335), potassium tartrates (E 336), potassium sodium tartrate (E 337) and calcium tartrate (E 354) as food additives. Scientific Opinion, 2020; 18(3), 6030: 1-58

[115] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF) : Re-evaluation of metatartaric acid (E 353) as a food additive. 2020; 18(3), 6031: 1-20