

(案)

添加物評価書

乳酸カリウム

2012年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

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	7
1. 用途.....	7
2. 名称.....	7
3. 分子式	7
4. 分子量	7
5. 構造式	7
6. 性状等	7
7. 評価要請の経緯	8
8. 添加物指定の概要	8
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	9
（1）吸収	9
（2）分布	9
（3）代謝及び排泄	11
2. 毒性.....	14
（1）遺伝毒性	14
（2）急性毒性	17
（3）反復投与毒性	17
（4）発がん性	19
（5）生殖発生毒性	20
（6）ヒトにおける知見	20
III. 一日摂取量の推計等	23
1. 米国における摂取量	23
2. 欧州における摂取量	23
3. 我が国における摂取量	23
IV. 国際機関等における評価	25
1. JECFA における評価	25
2. 米国における評価	25
3. EU における評価	26
V. 食品健康影響評価	26
＜別紙 1：略称＞	27
＜別紙 2：各種毒性試験成績＞	28

< 参照 >	29
--------------	----

1 <審議の経緯>

2 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
3 ついて要請（厚生労働省発食安第 0206002 号）、関係書類
4 の接受

5 2007 年 2 月 8 日 第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2008 年 6 月 17 日 第 59 回添加物専門調査会

7 2008 年 9 月 29 日 第 62 回添加物専門調査会

8 2008 年 10 月 10 日 補足資料の提出依頼

9 2012 年 5 月 18 日 補足資料の接受

10 2012 年 8 月 21 日 第 109 回添加物専門調査会

11 2012 年 9 月 26 日 第 110 回添加物専門調査会

12 2012 年 10 月 25 日 第 111 回添加物専門調査会

14 <食品安全委員会委員名簿>

(2007 年 3 月 31 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
本間 清一

(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

15

16

1 <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

<専門参考人>

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 ~~97~~月 ~~304~~日 までから)

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

<専門参考人>

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 調整剤に使用される添加物「乳酸カリウム」（CAS 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。

評価に供した試験成績は、乳酸カリウム並びに乳酸及びその塩類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。

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）【本体、当初文献 5、7】

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）【本体、当初文献 5、7、21、52】

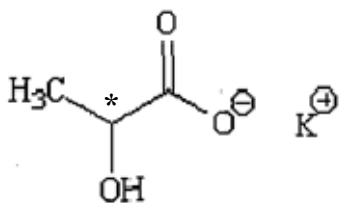
3. 分子式

$C_3H_5KO_3$ （参照 1、2、3、4）【本体、当初文献 5、7、21】

4. 分子量

128.17（無水物として）（参照 1、2、3、4）【本体、当初文献 5、7、21】

5. 構造式



注：L-(+)体、D-(-)体及びラセミ体（DL-体）
がある⁽¹⁾。（参照 1、2、3、5）
【本体、当初文献 5、7、52】

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「無色又はほとんど無色のわずかに粘性のある液体で、においがいいか又はわずかに不快でない匂いがある。」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

¹ 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。

液として流通するとされている。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）【当初文献 48】、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）【本体、当初文献 5、7、21、52】

7. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、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）【本体、当初文献 6、補足文献 45】

JECFA⁽²⁾（1974a）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）【当初文献 4】

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、GRAS 物質であり、GMP の下で使用が認められている。（参照 10）【補足文献 17】

EU では、添加物「乳酸カリウム」について一般食品に必要な量の範囲内での使用が認められている。ただし、D-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）への使用は認められていない。（参照 6、8、11）【当初文献 48、補足文献 45、当初文献 9】

我が国では、添加物「乳酸カリウム」は未指定である。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。

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。

8. 添加物指定の概要

² 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。

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。

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、水溶液のみならず食品（生うどん）中でも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）【本体、当初文献 52】

弱酸と強塩基との塩である乳酸カリウムは、他の塩類と同様に胃液中で乳酸になると予測されることから、乳酸カリウムの体内動態は、乳酸及びその塩類と同様に扱うことが可能と考えられる。よって本専門調査会としては、乳酸及びその塩類（L-、D-及び DL-体を含む）の体内動態に関する知見を取りまとめ、総合的に添加物「乳酸カリウム」の体内動態に関する評価を行うこととした。

（1）吸収

① 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-あるいは 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-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 1 2、1 3）【当初文献 12、11】

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 1 3）【当初文献 11】

（2）分布

① 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に

由来するとされている。（参照 1 4）【追加文献 1】

上述の Cori & Cori (1929) 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 1 2、1 5）【当初文献 12、追加文献 2】

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 1 6）【当初文献 22】

② D-乳酸

上述の Ewaschuk ら (2005) 及び Thornalley (1993) のレビュー並びに 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ル経路による極微量の内因性のもの（参照 1 6、1 7、1 8）【当初文献 22、24、30】と、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、腸管中のバクテリアにより生産されるもの（参照 1 4、1 8）【当初文献 30、追加文献 1】に由来するとされている。

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 1 6）【当初文献 22】

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 1 7）【当初文献 24】

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、吸収が遅延したとされている。（参照 1 9）【当初

文献 25】

③ 乳酸ナトリウム

JECFA (1974a) 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、12) 【当初文献 4、12】

(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 16) 【当初文献 22】なお、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う報告はないとされている。(参照 1) 【本体】

① 乳酸

JECFA (1974a) における引用によれば、Fürth & Engel (1930) はヒトに乳酸 (1～3,000 mg) を経口投与すると、14 時間以内に 20～30%が尿中に排泄されたと報告している。(参照 9) 【当初文献 4】

~~Goldman ら (1961) の報告によれば、4 名の早産乳児 (10～57 日齢) に DL-乳酸を添加した半脱脂粉乳 (half-skimmed milk) を摂取させたところ、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 20) 【補足文献 24】~~

② 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。(参照 16、17) 【当初文献 22、24】また、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 18) 【当初文献 30】

また、上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、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 16) 【当初文献 22】

1 上述の Cori & Cori (1929) 及び Halperin & Kamel (1996) 並びに
2 Thornalley (1993) 及び Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒ
3 トにおいて、D-乳酸の代謝速度は 1.5～1.6 mmol/kg/hr (134～143
4 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 1
5 2、16、17、18) 【当初文献 12、22、24、30】

6
7 JECFA (1974a) によれば、3 か月までの乳児では、D-及び DL-乳酸の代
8 謝能は L-乳酸に比べ劣るとされている。(参照 9) 【当初文献 4】

9
10 上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒトにおいて、通常、
11 少量 (0.1 μ mol/hr ; 8.9 μ g/hr) の D-乳酸が尿中に排泄されており、尿中排
12 泄量速度は 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
13 照 16) 【当初文献 22】

14 15 ③ DL-乳酸

16 Goldman ら (1961) の報告によれば、4 名の早産乳児 (10～57 日齢)
17 に DL-乳酸を添加した半脱脂粉乳 (half-skimmed milk) を摂取させたところ、
18 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
19 酸の約 4%であったとされている。(参照 20) 【補足文献 24】

20
21 Morotomi ら (1981) の報告によれば、大量の DL-乳酸をラットに経口投
22 与した時の影響と最終代謝物について検討されている。1.95 g/kg 体重 (通
23 常ラット胃中に観測される量の 30 倍) と [14 C]DL-乳酸 (20 μ Ci) を経口投
24 与した F344 ラット (各群 5 匹) を実験群とし、同量の [14 C]DL-乳酸のみを
25 水とともに投与したラットをコントロール群とした結果、実験群では著し
26 い血中 pH の低下 (Δ -pH=0.14) 及び血中乳酸値の上昇 (2 倍) が観測され
27 たが、投与 24 時間後には観察されなかったとされている。CO₂ への分解は
28 実験群で投与量の 42%、コントロール群で 61%であったとされている。
29 Morotomi らは、このことは、乳酸の投与量が増加するとエネルギーへの
30 変換率は低下し、呼気中に排出される CO₂ の絶対量は増加するものの、対
31 投与量比では減少することを示していると考察している。また、乳酸の大
32 部分はエネルギーとして使用され、実験群での過剰の乳酸は CO₂ 以外にた
33 ん白質、脂質に変換され、変換量はコントロール群に比べ実験群で順に 3.8
34 倍、4.9 倍と増加したとされている。(参照 21) 【当初文献 14】

35 36 ④ 乳酸ナトリウム

37 上述の Cori & Cori (1929) の報告及び Ewaschuk ら (2005) のレビュー
38 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見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 12、16) 【当初文献 12、22】

上述の Ewaschuk ら (2005) のレビューによれば、ヒト (10 名) 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、同レビューによれば、ヒト (人数不明) に D-乳酸ナトリウムを経口投与 (6.4 mmol/kg ; 717 mg/kg) す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 16) 【当初文献 22】

⑤ 乳酸ナトリウム又はカルシウム

Giesecke & Fabritius (1974) の報告によれば、ラット (250~300 g、各 5 匹) に DL-乳酸ナトリウムまたはカルシウム (約 490、629 mg/kg 体重) を混餌投与したところ、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 22) 【当初文献 18】

(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 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 23) 【補足文献 33】

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 のアイソザイムが検索されている。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 24) 【補足文献 34】

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においては、通常環境に置かれた群と比して肝 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 2 5）【補足文献 32】

2. 毒性

添加物「乳酸カリウム」について、反復投与毒性、発がん性試験のデータは認められない。ここでは、体内動態の項と同様に、乳酸又はその塩類に関する知見を併せ、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) 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。

① 乳酸カリウム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) DNA 損傷を指標とする試験及び微生物を用いる復帰突然変異試験

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⁻）及び野生株 H17（Rec⁺））を用いた Rec-assay 及び復帰突然変異試験（いずれも最高濃度 20 mg/disk）が行われており、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 2 6）【当初文献 39】

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（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行われており、いずれも陰性であったとされている。（参照 2 6、2 7）【当初文献 39、40】

② 乳酸

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）では、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）【当初文献 37、41、42】

FDA（1980）における引用によれば、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%）では、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 31）【当初文献 46】

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）では、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）【補足文献 43】

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（1999）の報告によれば、乳酸についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHL）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1,000 µg/mL）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行われており、いずれも陰性であったとされている。（参照 27、28、30）【当初文献 37、40、42】

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 33）【補足文献 44】

③ 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

（a）微生物を用いる復帰突然変異試験

石館ら（1983）及び 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 30、34) 【当初文献 38、42】

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 29) 【当初文献 41】

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 (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チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 2,000 µg/mL) 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行われており、いずれも陰性であったとされている。(参照 27、30、34) 【当初文献 38、40、42】

④ 乳酸カルシウム

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

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 35) 【当初文献 43】

FDA (1980) における引用によれば、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 31) 【当初文献 46】

⑤ 環状ラクチド

a. 染色体異常を指標とする試験

(a) 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) を用いた骨髓小核試験 (最高

用量 3,350 mg/kg 体重の単回強制経口投与) では、陰性であったとされている。(参照 3 6) 【追加文献 4】

乳酸カリウムについては、細菌を用いた Rec-assay 及び復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験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同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、本専門調査会としては、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は認められなかった。乳酸に関し、以下の報告がある。

① 乳酸

JECFA (1974a) 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) ~~及び同第 14 版 (2006)~~ 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、LD₅₀ は 3,730 mg/kg 体重であったとされている。(参照 9、3 7、3 8) 【当初文献 4】 【追加関連論文】

~~Morotomi ら (1981) の報告によれば、前述の Smyth ら (1941) の報告を引用した Merck Index 第 9 版 (1976) の記載を再引用して、DL-乳酸の強制経口投与による LD₅₀ が 750 mg/200g 体重/日 (逆換算すると 3,750 mg/kg 体重/日になるが、引用元によれば 3,730 mg/kg 体重/日) であったとされている。(参照 2 1、3 7) 【当初文献 14】 【追加関連論文】~~

現行版である 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、LD₅₀ は 3,730 mg/kg 体重であったとされている。(参照 3 8) 【追加関連論文】

(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。

① 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%；10、150、300、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日³）を 13 週間飲水投与する反復投与試験が行われている。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、1.25%以上の投与群の雄で軽度な体重増加抑制、2.5%以上の投与群の雌及び 5.0%の投与群の雄で摂水量減少、血液生化学的検査では一部の検査値に軽度な増加がみられたが、用量相関性はほとんどみ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で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、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 39）【当初文献 15】

本専門調査会としては、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) と評価した。

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（0、5.0、10、20、30%；0、2,500、5,000、10,000、15,000 mg/kg 体重/日³）を 20 週間、混餌投与する反復投与毒性試験が行われている。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、20%以上の投与群の雄、30%投与群の雌で対照群のほぼ 60%の体重増加抑制が認められ、尿検査では 20%以上の投与群の雄で尿量の増加が認められ、尿中カルシウムが全投与群の雌雄で用量相関性の増加を示したとされている。しかし血液生化学的検査では投与に関連した変化はなく、病理組織学的検査においても全投与群雌雄で腎尿細管上皮のカルシウム沈着が用量に依存して減少した以外、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

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

1 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
2 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
3 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
4 であると考察している。（参照 3 9）【当初文献 15】

5 本専門調査会としては、本試験による用量設定が 5.0%以上であることから、
6 NOAEL について評価できないと判断した。

8 ② 乳酸鉄

9 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
10 匹）に乳酸鉄（0、2.0%；0、1,000 mg/kg 体重/日⁽³⁾）を 26 週間混餌投与
11 した試験が実施されている。その結果、血液学的及び血清生化学的検査で
12 は、雄の投与群に貧血傾向が認められたとされている。雄の投与群で体重
13 は有意に低値を示し、雌雄の投与群で脾臓比重量が、雌の投与群で腎比重量
14 が有意に高値を示したとされている。雌雄の投与群で肝臓及び腎臓の過
15 酸化脂質の高値がみられたとされている。また、病理組織学的検査では、
16 雌雄の投与群の肝臓、腎臓及び脾臓、並びに雌の投与群の腸管粘膜に褐色
17 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
18 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
19 たものと考察している。（参照 4 0）【補足文献 20】

20 本専門調査会としては、竹川らの見解を支持し、2.0%投与群で認められ
21 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。本専門調査会と
22 しては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価する
23 ことはできないと判断した。

25 （4）発がん性

26 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つ
27 た。乳酸塩類に関し、以下の報告がある。

29 ① 乳酸カルシウム

30 Maekawa ら（1991）の報告によれば、6 週齢の F344 ラット（各群雌雄
31 各 50 匹）に乳酸カルシウム（0、2.5、5.0%；0、1,250、2,500 mg/kg 体
32 重/日⁽³⁾）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
33 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、
34 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
35 変化は認められなかったとされている。また、5.0%投与群の雌において腎
36 臓重量が軽度増加するとともに、病理学的に腎臓乳頭部カルシウム沈着
37 のわずかな増加を認めたとされている。Maekawa らは、本試験について、
38 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 1）【当初文献 17】

本専門調査会としては、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評価した。

② 乳酸鉄

Imai (2002) らによれば、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⁽³⁾）を 104 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、1.0 及び 2.0%投与群の雄、2.0%投与群の雌で体重が低値を示したとされている。また、病理組織学的検査では、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%投与群の雌では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。被験物質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乳腺房細胞及び 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 4 0、4 2、4 3、4 4）【補足文献 20】【当初文献 60】【補足資料本体、補足文献 2】

本専門調査会としては、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評価した。

（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は認められなかった。乳酸に関し、以下の報告がある。

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 4 5）【追加文献 3】

本専門調査会としては、本試験は一用量のみの試験であることから、NOAEL を評価す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。

① 乳酸

Laschke (1932) の報告によれば、ヒト (27 歳女性) 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 4 6、4 7) 【追加文献 7、8】

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 1 6) 【当初文献 22】

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 4 8) 【当初文献 32】

上述の de Vrese & Barth (1991) の報告によれば、ヒト (26~51 歳、
平均 34.3 歳、7 名) に水溶液として D-乳酸 (1.11 mmol/kg 体重; 100 mg/kg
体重) を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
スの兆候が認められたとされているが、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においては、
その兆候は認められなかったとされている。(参照 1 9) 【当初文献 25】

JECFA (1974a) 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 名) に DL-乳酸 (0.4%; 0.4 g/日⁽⁴⁾)
を含んだミルクを摂取させる試験を実施しており、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報告している。(参照 9)
【当初文献 4】

JECFA (1974a) 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⁽⁴⁾) を
添加した 調製粉乳ミルタ 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、DL-乳酸添加調製粉乳の
濃度をより高く (80%) したものの高濃度 (80%) のミルタ を摂取した乳児
は、より 低濃度を低く (濃度不明) したもののミルタ (濃度不明) を摂取
した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33%がアシドーシスとな
った。成長速度の低下、食欲減退がみられ、DL-乳酸添加調製粉乳酸性ミル
タ を通常の 調製粉乳ミルタ 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) 【当初文献 4】

⁴ 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。

JECFA (1974a) 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⁽⁴⁾) 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、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、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が理由として考察されている。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されている。(参照 9) 【当初文献 4】

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 人) 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 人) で酸味付けした調製粉乳を与えた臨床試験について、比較的信頼に値する報告として、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み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の 1 例を除いて、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みられた 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 4 9) 【当初文献 20】

FASEB (1978) 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~~(D-かL-か不明)~~ 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。

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同様の試験においても、体重増加抑制及び血漿二酸化炭素濃度の低下がみられ、代謝性アシドーシスが認められたとされている。（参照 20）【補足文献 24】

② 乳酸カルシウム

FASEB（1978）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 にするとそのような症状は現れなかったと報告している。（参照 49）【当初文献 20】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における 1987 年の NAS/NRC 調査報告書によると、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、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）と報告されている⁵⁾。（参照 50）【当初文献 19】

2. 欧州における摂取量

英国における 1984～1986 年の食品添加物の摂取量調査において（英国政府農林水産省食糧省）、乳酸、同カルシウム塩はそれぞれ 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 51）【当初文献 55】

3. 我が国における摂取量

添加物「乳酸カリウム」は、我が国わが国では未指定であるため、我が国わ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）によると、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）の一人あ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。（参照 52）【当初文献 57】

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あたりの平均一日摂取量は 1,506 mg、7～14

⁵⁾ 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。

1 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
2 上では 2,605 mg との報告がある。(参照 5 3、5 4)【当初文献 13、58】

3
4 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
5 「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
6 ている。

7 8 (1) 乳酸ナトリウムの代替品として

9 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あたりの平均
10 の一日摂取量は、表 1 のとおりである。(参照 5 5、5 6)【当初文献 59、補
11 足文献 47】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
12 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
13 により代替されたとすると、その一日推定摂取量は 30.5 mg ($26.7 \times 128.17 /$
14 112.06) となり、乳酸としての総摂取量は変わらず 132.2 mg となる。

15
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 酸 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

16 17 (2) 塩化カリウムの代替品として

18 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
19 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
20 いては、以下のとおりである。

21 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あたり
22 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
23 推定される。(参照 5 5、5 6)【当初文献 59、補足文献 47】

24 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
25 カリウム」により代替されたとすると、その一日推定摂取量は 109.4 mg/人/
26 日 ($63.7 \times 128.17 / 74.6$) (乳酸として 76.9 mg/人/日 ($109.4 \times 90.08 / 128.17$))
27 となる。

1 以上から、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
2 の乳酸としての一日総摂取量は 209.1 mg/人/日 (132.2+76.9) と推定される。

3 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+
4 109.4)×39.09 / 128.17) と推定される。

6 IV. 国際機関等における評価

7 1. JECFA における評価

8 1973 年の第 17 回会議及び 1974 年の第 18 回会議において、JECFA は、乳
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 向け食品には D-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
15 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、57、58)

16 【当初文献 4、2、3】

18 2. 米国における評価

19 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
20 まとめ、FDA に報告している。その評価書では、DL-乳酸添加調製粉乳は、特
21 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
22 報告が多いと指摘されている。一方、L-乳酸添加調製粉乳については、代謝性
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 いる。(参照 49) 【当初文献 20】

31 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、
32 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
33 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
34 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
35 GRAS と認めている。(参照 59) 【補足文献 16】

37 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
38 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 1 0)【補足文献 17】

3. EU における評価

1990 年、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 6 0)【補足文献 18】

V. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
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 Dehydrogegenase : 乳酸脱水素酵素
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会

2

- 1 <別紙 2 : 各種毒性試験成績>
- 2 【略】
- 3

1 <参照>

2

-
- 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 【本体】
 - 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. 【当初文献 5】
 - 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.364-366. 【当初文献 7】
 - 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 : p.810. 【当初文献 21】
 - 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) 【当初文献 52】
 - 6 第 7 版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, 1999 ; pp-D-1020-1029, 1033-1034. 【当初文献 48】
 - 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, 506-507, 521, 556, 566. 【当初文献 6】
 - 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; p.1
【補足文献 45】
 - 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>

【当初文献 4】

- 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): 10884-10886

【補足文献 17】

- 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; p.35

【当初文献 9】

- ¹² Cori CF and Cori GT: Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid. J Biol Chem 1929; 81(2): 389-403 【当初文献 12】

- ¹³ Cori GT: Studies on intestinal absorption. I. The absorption of lactic acid. J Biol Chem 1930; 87(1): 13-18 【当初文献 11】

- ¹⁴ 乳酸. 南山堂医学大辞典第 18 版, 株式会社南山堂, 東京, 1998 ; p.1560.

【追加文献 1】

- ¹⁵ 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 : pp155-156, 207. 【追加文献 2】

- ¹⁶ Ewaschuk JB, Naylor JM and Zello GA: D-lactate in human and ruminant metabolism. J Nutr 2005; 135(7): 1619-1625 【当初文献 22】

- ¹⁷ Thornalley PJ: The glyoxalase system in health and disease. Mol Aspects Med 1993; 14(4): 287-371 【当初文献 24】

- ¹⁸ Halperin ML and Kamel KS: D-lactic acidosis: Turning sugar into acids in

-
- the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49(1): 1-8 【当初文献 30】
- ^{1 9} de Vrese M and Barth CA: Postprandial plasma D-lactate concentrations after yogurt ingestion. *Z Ernährungswiss* 1991; 30(2): 131-137
【当初文献 25】
- ^{2 0} Goldman HI, Karelitz S, Seifter E, Acs H and Schell NB: Acidosis in premature infants due to lactic acid. *Pediatrics* 1961; 27: 921-930
【補足文献 24】
- ^{2 1} 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): 117-128 【当初文献 14】
- ^{2 2} Giesecke D and Fabritius A: Oxidation and excretion of D-lactic acid by rats. *Experientia* 1974; 30(10): 1124-1125 【当初文献 18】
- ^{2 3} Schmukler M and Barrows CH Jr: Age differences in lactic and malic dehydrogenases in the rat. *J Gerontol* 1966; 21(1): 109-111
【補足文献 33】
- ^{2 4} Francesconi RP and Viltee CA: Lactate dehydrogenase isozymes in human and rat fetal liver and lung. *Life Sci* 1969; 8(2): 33-37
【補足文献 34】
- ^{2 5} 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): R1341-1347
【補足文献 32】
- ^{2 6} 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) : 663-669 【当初文献 39】
- ^{2 7} 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 ; pp.300, 404, 459.
【当初文献 40】
- ^{2 8} 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) : 579-587
【当初文献 37】
- ^{2 9} 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；pp.334-335, 498. 【当初文献 41】
- ^{3 0} 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): 623-636 【当初文献 42】
- ^{3 1} 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): 32324-32328
【当初文献 46】
- ^{3 2} 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): 467-470
【補足文献 43】
- ^{3 3} 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
【補足文献 44】
- ^{3 4} 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)：671-678 【当初文献 38】
- ^{3 5} 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；39：343-350
【当初文献 43】
- ^{3 6} 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. 【追加文献 4】
- ^{3 7} 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.700-701. 【追加関連論文 2-1】
- ^{3 8} 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. 【追加関連論文 2-2】
- ^{3 9} 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
【当初文献 15】

-
- 4 0 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
【補足文献 20】
- 4 1 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): 589-594 【当初文献 17】
- 4 2 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): 1441-1448
【当初文献 60】
- 4 3 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
【補足資料本体】
- 4 4 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
【補足文献 2】
- 4 5 Colomina 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
【追加文献 3】
- 4 6 Leschke E: Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. Münch Med Wochenschr 1932; 79: 1481-1482
【追加文献 7】
- 4 7 Nazário G: Agents acidulantes utilizados em alimentos. Rev Inst Adolfo Lutz 1951; 11: 141-158 【追加文献 8】
- 4 8 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): 110-112
【当初文献 32】
- 4 9 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.
【当初文献 20】
- 5 0 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 and 537. 【当初文献 19】

-
- ^{5 1} 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 【当初文献 55】
- ^{5 2} 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 : pp.34-37 and 66. 【当初文献 57】
- ^{5 3} 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
- ^{5 4} 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): 367-374 【当初文献 58】
- ^{5 5} 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, 1110-1112, 1119-1120, 1124-1125 【当初文献 59】
- ^{5 6} 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 : 269-271, 276-281, 318-322 【補足文献 47】
- ^{5 7} 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 and 37-38. 【当初文献 2】
- ^{5 8} 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 and 35.
【当初文献 3】

- ^{5 9} 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): 35366-35367
【補足文献 16】

- ^{6 0} 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. 【補足文献 18】