

(案)

添加物評価書

ステアロイル乳酸ナトリウム

2008年5月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	2
○要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 化学名	4
3. 分子式、分子量、構造式	4
4. 性状等	4
5. 評価要請の経緯	5
6. 添加物指定の概要	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	5
(1) 吸収及び代謝	5
(2) 分布及び排泄	7
2. 毒性	9
(1) 急性毒性	10
(2) 反復投与毒性	10
(3) 発がん性	13
(4) 生殖発生毒性	13
(5) 遺伝毒性	13
(6) 抗原性	17
(7) 局所刺激性	17
3. ヒトにおける知見	17
4. 一日摂取量の推計等	19
(1) EUにおける評価	19
(2) 米国における評価	19
(3) わが国における評価	19
III. 国際機関等における評価	19
1. JECFA における評価	19
2. FDA における評価	21
3. EU における評価	21
4. わが国における評価	21
IV. 食品健康影響評価	22
＜別紙：ステアロイル乳酸ナトリウム 安全性試験結果＞	24
＜参照＞	29

＜審議の経緯＞

2007年2月6日 厚生労働大臣より添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0206001号）、関係書類の接受
2007年2月8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年3月24日 第56回添加物専門調査会
2008年4月15日 第57回添加物専門調査会

＜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

（2007年4月1日から）

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

＜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

（2007年10月1日から）

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

要 約

乳化剤として使用される添加物「ステアロイル乳酸ナトリウム」(CAS 番号：25383-99-7) 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、ステアロイル乳酸ナトリウム、他のステアロイル乳酸塩類等を被験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等である。

ステアロイル乳酸ナトリウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアリン酸類及び乳酸類の毒性試験成績のデータも参考に総合的に評価することは可能と判断した。

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

ステアロイル乳酸ナトリウムの無毒性量(NOEL)の最小値は、ラット1ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と考えられることから、安全係数を100とし、ステアロイル乳酸ナトリウムの日摂取許容量(ADI)を20 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途 (参照 1、2)

乳化剤

2. 化学名 (参照 1、2)

和名：ステアロイル乳酸ナトリウム

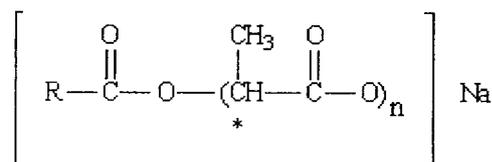
英名：Sodium stearoyl lactylate, Sodium stearoyl-2-lactylate

CAS 番号：25383-99-7

3. 分子式、分子量、構造式 (参照 1、2)

ステアロイル乳酸類のナトリウム塩を主成分とし、これとその関連酸類、及びそれらのナトリウム塩との混合物である。

本物質はステアリン酸を 2 分子の乳酸と加熱反応させエステルとした後、水酸化ナトリウムで中和して得られるものであるが、単一物質ではなく、ステアリン酸もしくはパルミチン酸と、1 分子の乳酸または 2 分子のラクトイル乳酸（直鎖ラクチド）とのエステルのナトリウム塩である。ほか製品中には、未中和エステル、遊離脂肪酸、乳酸などを含む。



注：乳酸には、D 体またはラセミ体が混入しうる。

分子式	R-CO (構造式)	n (乳酸の数) ¹	分子量 (式量)
C ₂₁ H ₃₉ O ₄ Na	ステアロイル基 (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO)	1	378.53
C ₁₉ H ₃₅ O ₄ Na	パルミトイル基 (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO)	1	350.47
C ₂₄ H ₄₃ O ₆ Na	ステアロイル基	2	450.59

4. 性状等 (参照 1、3)

白～微黄色の粉末又はもろい固体である。特異なおい（カラメル様）がある。物質によっては吸湿性がある。水に不溶性であるが、温水に分散する。またエチルアルコール、温めた油脂（36～47℃以上）に溶解する。

¹ JECFA によると、通常は 2 とされている。

5. 評価要請の経緯

ステアロイル乳酸ナトリウムは、食品の製造加工における乳化剤や安定剤など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。(参照 4、5)

わが国においては、1964年に「ステアロイル乳酸カルシウム」が乳化剤として指定され、パン類、菓子類、めん類等の食品に広く使用されている。また、類縁物質としては、2004年に「ステアリン酸マグネシウム」及び「ステアリン酸カルシウム」が製造用剤または強化剤として指定されている。

厚生労働省では、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、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)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46品目については、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い、ステアロイル乳酸ナトリウムについて評価資料がまとまったことから、食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。

6. 添加物指定の概要

ステアロイル乳酸ナトリウムについてパン類、菓子類、めん類等への使用に関する基準を定め、JECFA等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものである。

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)

ステアロイル乳酸ナトリウムは、ステアロイル乳酸カルシウムと同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分に遊離した後に吸収されると予測されることから、体内動態についてはステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、ステアロイル乳酸ナトリウムの挙動を検討することとした。

パルミチン酸は、ステアリン酸と炭素数にして2しか変わらず、ステアリン酸と同様に食品成分であり、一般的な脂肪酸代謝を経て分解される。また、要請者は、製造工程のマイナー成分であることから体内動態成績は不要として整理しており、本評価書においても同様に整理した。

(1) 吸収及び代謝

in vitro 試験において、ステアロイル乳酸カルシウムは、リパーゼによる加水分解により容易にステアリン酸と乳酸を生成したとされている。また、ラット

において、糞便中への乳酸の排泄は微量であり、ステアリン酸及びカルシウムを効率良く利用したとされている。(参照 6)

ポリ乳酸について、生体内では、高分子ポリエステル鎖は非酵素的に、低分子オリゴマーになると酵素的に加水分解され、2段階で代謝が進行する。最終的には乳酸となり、多くの臓器で二酸化炭素と水に代謝される。(参照 7、8、9、10)

このことを踏まえ、ステアロイル乳酸ナトリウムの分解機構を推察し、図に示した。

①乳酸の数が 1 個の場合

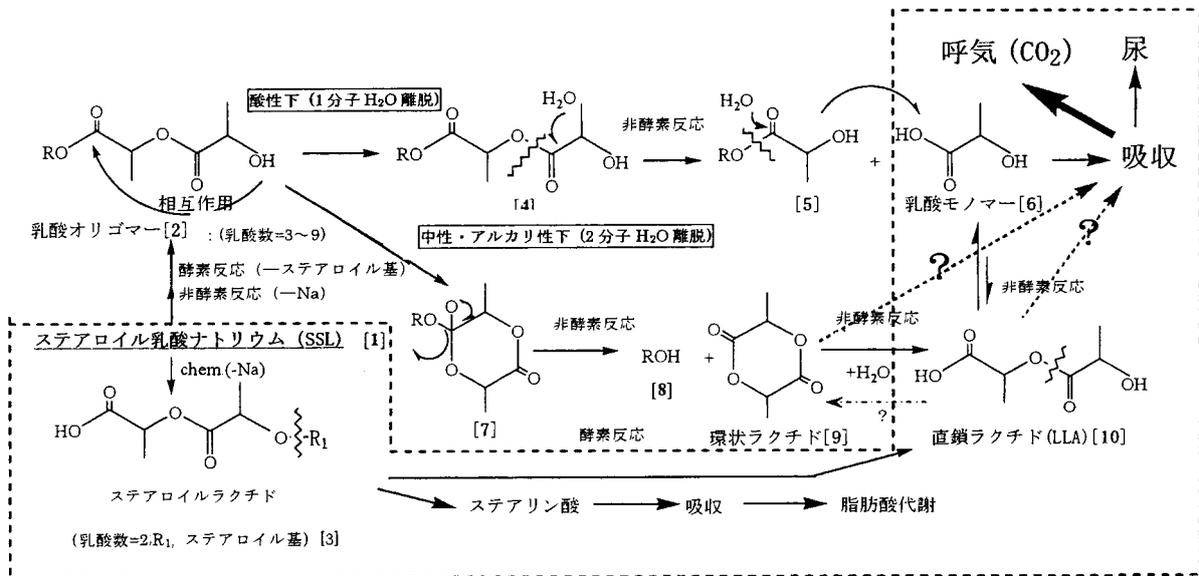
生体に入ったステアロイル乳酸ナトリウム[1]は、カルシウム塩と同様に胃液と反応してステアロイル乳酸になった後、乳酸モノマーが遊離し、腸管において吸収されると考えられる。

②乳酸の数が 2 個の場合

生体に入ったステアロイル乳酸ナトリウム[1]は、カルシウム塩と同様に胃液と反応し、乳酸 2 分子が結合したステアロイルラクチド[3]になる。[3]はリパーゼにより容易に直鎖ラクチド[10]を生成する。乳酸モノマー[6]と直鎖ラクチド[10]との間に平衡関係が成立していることが知られていることから(参照 11)、ステアロイルラクチド[3]から生成した直鎖ラクチド[10]は平衡に沿って乳酸モノマー[6]を生成し、腸管において吸収されると考えられる。

なお、乳酸の数が 3~9 の場合には次のような分解機構が推察される。乳酸オリゴマー[2]をモデル化合物とした実験結果から、酸性下では水酸基末端の乳酸から切断され、[4]を経て[5]と乳酸モノマー[6]を生成する。次いで、生成した[5]は同様の反応を繰り返し再び[6]を生ずる。一方、中性及びアルカリ性下では、末端水酸基とエステルケトンとの相互作用により乳酸 2 分子単位で切断され、中間体[7]を経て、環状ラクチド[9]として離脱する(参照 12)。環状ラクチド[9]は、酸性下で迅速に開環し、直鎖ラクチド [10]、次いで乳酸モノマー[6]にまで分解されて吸収されるものと予測される。(参照 12、13、14)

いずれの場合も、吸収された乳酸の大部分は肝臓においてグルコースとなり、各臓器に運ばれ二酸化炭素と水に代謝される(乳酸回路/Cori 回路)。また、ステアリン酸等の脂肪酸は腸管から吸収されて脂肪酸代謝経路に入ると考えられる。(参照 15、16)



注) ステアロイルラクチル乳酸、ラクチル乳酸のことを、便宜上、ステアロイルラクチド、直鎖ラクチドとして整理している。

図 ステアロイル乳酸ナトリウムの生体中 (腸管及び肝臓) 予想分解経路

(要請者提出資料より)

(ステアロイル乳酸カルシウム)

雄の Wistar albino ラット、Tuck To マウス、Dunkin-Hartley モルモット及びヒトの組織ホモジネート (肝臓、腸管粘膜 (ヒトでは十二指腸粘膜)、全血) を用いて、*in vitro* で 37°C において ¹⁴C 標識ステアロイル乳酸カルシウム (4 mg/0.1 mL ; 5 × 10⁶ dpm) と共にインキュベーションして加水分解率及び初期速度を比較した。マウス、ラット、モルモット及びヒトの腸管粘膜と 1 時間インキュベーションした場合、分解は迅速で、動物では 30~40%、ヒト十二指腸では 20%が加水分解された。マウス、ラット及びモルモットの肝臓では、40~60%が加水分解された。分解の初期速度はマウスで 7.5 μmol/g 肝臓/hr、モルモットで 24.7 μmol/g 肝臓/hr であった。一方、全血を用いた場合、マウス及びラットでは約 10%が加水分解され、ヒトではほとんど分解されなかった。分解の初期速度はマウスで 0.27 μmol/g 全血/hr、ラットで 0.8 μmol/g 全血/hr であった。以上から、ステアロイル乳酸カルシウムは、腸管及び肝臓で迅速にステアリン酸と乳酸に分解されると考えられた。(参照 13)

(2) 分布及び排泄

ステアロイル乳酸ナトリウムについての分布及び排泄の記述を確認することはできなかった。ステアロイル乳酸カルシウムに関し、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸カルシウム、乳酸類)

① マウス、モルモット

雄の Tuck To マウス (各群 3~4 匹) 及び雄の Dunkin-Hartley モルモット (各群 3~4 匹) にステアロイル ¹⁴C 標識乳酸カルシウム (¹⁴C 標識乳酸から合成)

900 mg/kg 体重、水懸濁液) と代謝産物と予測される ^{14}C 標識 DL-乳酸 (325 mg/kg 体重、ステアロイル乳酸カルシウム 900 mg/kg 体重と当用量の水溶液) をそれぞれ強制経口投与し、24 時間後及び 48 時間後に回収し、放射活性の分布及び排泄を呼気、尿、糞、腸管、肝臓、腎臓、精巣、心臓、肺及び脾臓についてそれぞれ比較した。臓器への分布についてマウス及びモルモットいずれにおいても、肝臓以外では同様な結果が得られた。(参照 13、表 1)

表 1. ^{14}C 標識したステアロイル乳酸カルシウム及び DL-乳酸モノマーの投与 48 時間後における放射活性の分布 (%)

	マウス					モルモット				
	腸管	肝臓	腎臓	その他の臓器	合計	腸管	肝臓	腎臓	その他の臓器	合計
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	0.79	0.91	0.26	0.04 以下	2.07	2.01	4.11	0.24	0.16 以下	6.66
^{14}C DL-乳酸モノマー	0.84	0.98	0.21	0.04 以下	2.14	1.87	7.87	0.18	0.10 以下	10.17

放射活性の大部分は $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、糞への排泄に関してもステアロイル乳酸カルシウム及び乳酸モノマーの投与において大きな差はみられないことから、マウスにおける DL-乳酸とステアロイル乳酸カルシウムの代謝は当量の遊離 DL-乳酸の代謝と類似していると推察される。しかし、厳密には呼気中への排泄はステアロイル乳酸カルシウム投与の方が乳酸投与の場合よりも少なく (92.2% に対し 82.6%)、一方で尿中への排泄はステアロイル乳酸カルシウム投与の方が乳酸投与の場合よりも多かった (4.0% に対し 16.2%)。モルモットでも同様の結果が得られた。(参照 13、表 2)

表 2. ^{14}C 標識ステアロイル乳酸カルシウム及び ^{14}C 標識 DL-乳酸モノマーの投与 48 時間後の排泄率 (%)

	CO_2	尿	糞	合計
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	82.6	16.2	2.1	98.4
^{14}C DL-乳酸モノマー	92.2	4.0	1.1	97.3

② ラット

ラットにおいて、ステアリン酸と ^{14}C 標識乳酸モノマーの物理的混合物の代謝を、ステアロイル ^{14}C 標識乳酸カルシウムと比較した実験では、24 時間以内に CO_2 としての ^{14}C の排泄は物理的混合物では 58%、ステアロイル乳酸カルシウムでは 60% とほぼ同一であった。また、2 つのグループ間で、 ^{14}C の分布と排泄にも差はなかった。従って、ステアロイル乳酸カルシウムはステアリン酸と乳酸に加水分解された後、各々の通常の代謝経路に沿って分解されると考え

られた。(参照 6、表 3)

表 3. ステアリン酸と ^{14}C 標識乳酸モノマーの物理的混合物、ステアロイル ^{14}C 標識乳酸カルシウムの投与 48 時間後の CO_2 排泄率 (%)

	CO_2 排泄率 (%)
ステアリン酸 + ^{14}C 乳酸モノマー	58
ステアロイル ^{14}C 乳酸カルシウム	60

以上のことを考慮すると、ステアロイル乳酸ナトリウムの大部分はステアリン酸等の遊離脂肪酸と乳酸部分（乳酸モノマーまたは直鎖ラクチド）に加水分解され、乳酸部分は大部分がモノマーに分解された後吸収される。マウス及びモルモットの実験において、一部（約 10～12%）は腸管及び肝臓で乳酸モノマーにまで分解されず、乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収された後尿中に排泄される可能性が示唆されているが、最終的には炭酸ガスにまで分解された後に呼気として排泄されると考えられた。(参照 13、14)

2. 毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについては、反復投与毒性試験のデータ（短期）があるのみである。しかしながら、上述の通り、カルシウム塩と同様に胃液中で容易にステアロイル乳酸になり、さらにステアリン酸等の脂肪酸部分と乳酸部分が遊離した後に吸収されること、乳酸部分はモノマーまたは一部分解される前段階の乳酸ダイマー（直鎖ラクチド）として吸収されることが示唆されていることから、ステアロイル乳酸ナトリウムの毒性については、ステアロイル乳酸カルシウムのデータを基に、乳酸類及びステアリン酸類の毒性試験成績のデータも参考に検討した。ステアロイル乳酸ナトリウムの評価にあたり、JECFA では乳酸類である環状ラクチドのデータを考慮していないが、開環した直鎖ラクチドがステアロイル乳酸ナトリウムの代謝により 10%程度生じる可能性が示唆されていることから、環状ラクチドについて得られたデータも整理して記載することとした。

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

パルミチン酸は、ステアリン酸と炭素数にして 2 しか違わず、ステアリン酸と

同様に食品成分であり、一般的な脂肪酸代謝を経て分解される。また、要請者は、製造工程のマイナー成分であることから毒性試験成績は不要として整理しており、本評価書においても同様に整理した。

(1) 急性毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての急性毒性試験の報告はなかった。ステアロイル乳酸及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸)

ラットにステアロイル乳酸 (20、25、30 g/kg 体重) を単回経口投与したところ、30 g/kg 体重投与群では8匹中4匹が死亡したが、20 または 25 g/kg 体重を投与した各群では8匹全例が生存した。本試験においては、死亡したラットの胃内に大量の吸収されなかった投与物質が検出されたことから、LD₅₀ の設定が不可能であった。(参照 17)

(環状ラクチド)

CrI:CDBR系ラット (各群雌雄5匹) に、環状ラクチド (5,000 mg/kg 体重) を強制経口投与した試験では、LD₅₀ > 5,000 mg/kg 体重であった。(参照18)

(2) 反復投与毒性

雄のラット (各群 20 匹) にステアロイル乳酸ナトリウム (0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日²) を 28 日間混餌投与した後、基礎飼料に戻して3ヶ月間飼育し、各群 5 匹を 32、60、90 及び 140 日後に屠殺した試験では、90 日後に屠殺した群を除く被験物質投与群において、肝比重量の軽度な増加が認められた。(参照 17)

イヌ 1 匹にステアロイル乳酸ナトリウム (7.5% ; 1,875 mg/kg 体重/日²) 投与後、12.5% (3,125 mg/kg 体重/日²) に増加させて2週間投与し、さらに 15% (3,750 mg/kg 体重/日²) に増加させて1ヶ月間投与した試験では、血液、臓器重量及び病理組織学的検査において異常が認められなかった。(参照 6、17、19)

² JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定 (参照 69)

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット(老)	0.4	20	50
ラット(若)	0.1	10	100
イヌ	10	250	25
ヒト	60	1500	25

ステアロイル乳酸カルシウムに関し、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸カルシウム)

雄のラット (各群 5 匹) にステアロイル乳酸カルシウム (0、0.5、2.0、12.5% ; 0、250、1,000、6,250 mg/kg 体重/日²⁾) を 43 日間混餌投与した試験では、2.0% 及び 12.5% 投与群に体重増加の抑制、2.0% 投与群に肝比重量の増加がみられた³⁾。なお、1969 年当時の評価資料 (参照 17) では、認められた所見は 2.0% 及び 12.5% 投与群での肝比重量の増加のみとされていた。(参照 6、17、19)

本調査会としては、NOAEL は 2.0~12.5% にあると考えられるが用量の公比が不均一であり正確な評価は不可能であること、また、現行ガイドラインでは 12.5% という高用量の投与は適切でないとされていることから、本試験結果を ADI の設定に用いないこととした。

ラット (各群雌雄各 10 匹) にステアロイル乳酸カルシウム (0、0.5、5.0、12.5% ; 0、250、2,500、6,250 mg/kg 体重/日²⁾) を 98 日間混餌投与した試験では、12.5% 投与群で体重増加の抑制と、肝・胃・心臓・脾・脳の比重量の増加のほかに、脂肪組織における脂肪肉芽腫の発生が認められた。(参照 6、17、19)

雄のラット (各群 25 匹) にステアロイル乳酸カルシウム (0、0.1、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.5% ; 0、50、500、1,000、1,500、2,000、2,500、3,750 mg/kg 体重/日²⁾) を 1 ヶ月間混餌投与した試験では、5.0% 以上の投与群で体重増加の抑制及び肝比重量の増加が認められた。(参照 6、17、19)

本調査会としては、NOAEL を 4.0% 投与群 (2,000 mg/kg 体重/日) と評価した。

ビーグル犬 (各群雄 1 匹、雌 3 匹) にステアロイル乳酸カルシウム (0、7.5% ; 0、1,875 mg/kg 体重/日²⁾) を 2 年間混餌投与した試験では、異常が認められなかった。(参照 6、17、19)

本調査会としては、被験動物数が少なく、単一投与群での試験であることから、本試験結果を ADI の設定に用いないこととした。

その他、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

①ステアリン酸類

³⁾ 1969 年当時、JECFA において ADI の設定根拠とされた試験成績である。NOAEL は 0.5% (250 mg/kg 体重/日) とされていたが、その後 1973 年に、ラット反復投与試験の結果に一貫性がないうことなどから、2.0% (1,000 mg/kg 体重/日) に変更されている。

(ステアリン酸マグネシウム)

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

②乳酸類

(環状ラクチド)

ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に環状ラクチド (0、10、100、400、1,000、2,500 mg/kg 体重/日、D-乳酸含量 : 約 5%) を 2 週間経口投与した試験では、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐、雌で下痢、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐、100 mg/kg 体重投与群の雄 1 例で下痢が認められた。体重については、2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄、1,000 mg/kg 体重投与群の雄で、投与初日と比較して平均体重が減少していた。臓器重量については、1,000 mg/kg 体重以上の投与群で胸腺と、脾の比重量が減少していた。剖検では、400 及び 2,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で、炎症による重度の消化管障害 (食道・胃・小腸の暗色化と胃潰瘍)、胸腺・脾の萎縮、膵臓の暗色化が認められた。病理組織学的には、2,500 mg/kg 体重投与群において、雌雄の胃潰瘍・胃粘膜出血・小腸うっ血・尿細管変性・胸腺及び脾萎縮、雄の胃びらん、雌の食道びらん・肝細胞グリコーゲン枯渇・膵腺房細胞チモーゲン顆粒枯渇が認められた。さらに、1,000 mg/kg 体重投与群の雄では胸腺・脾萎縮が、雌では食道潰瘍が、400 mg/kg 体重投与群の雌雄では胃粘膜からの出血が、雄では小腸うっ血が、それぞれ認められた。(参照 23)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に環状ラクチド (0、4、20、100 mg/kg 体重/日、D-乳酸含量 : 約 5%) を 13 週間経口投与した試験では、剖検において 100 mg/kg 体重投与群の雌雄の胃に出血・炎症・潰瘍に由来すると想定される巣状

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

病変が認められ、病理組織学的に、100 mg/kg体重投与群で胃潰瘍が認められた。(参照23、24)

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

(3) 発がん性

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

(乳酸カルシウム)

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

(4) 生殖発生毒性

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

(乳酸)

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

(5) 遺伝毒性

ステアロイル乳酸ナトリウムについての遺伝毒性の試験成績を確認すること

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

はできなかつた。ステアロイル乳酸カルシウムについて、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸カルシウム)

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

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

以下、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

① ステアリン酸類

a. 復帰突然変異試験

(ステアリン酸)

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

(ステアリン酸マグネシウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA 1535、TA1537、*E. coli* WP2uvrA 等) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 5,000 µg/plate) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 23、24、32)

b. 有糸分裂異数性及び交差試験

(ステアリン酸)

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

c. 染色体異常試験

(ステアリン酸マグネシウム)

チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験 (短時間処理法の S9 mix 非存在下 : 最高濃度 50 µg/mL、S9 mix 存在下 : 最高濃度 1,000 µg/mL、24 時間の連続処理法で最高濃度 10 µg/mL、48 時間の連続処理法で最高濃度 5 µg/mL) を行ったところ、S9mix の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかつた。(参照 23、24、34)

d. 骨髄小核試験

(ステアリン酸マグネシウム)

Crj:CD-1(ICR)系雄マウスを用いた骨髄小核試験 (最高用量 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間後に実施) では、赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。(参照 23、24、35)

② 乳酸類

a. 復帰突然変異試験

(乳酸)

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

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

(乳酸ナトリウム (50%水溶液))

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

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

(乳酸カルシウム)

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

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

(環状ラクチド)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高濃度 5,000 µg/plate) では、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。(参照 41)

b. Rec-assay

(乳酸カリウム)

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

c. 前進突然変異試験

(環状ラクチド)

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

d. 染色体異常試験

(乳酸)

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

(乳酸ナトリウム (50%水溶液))

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

(乳酸カリウム)

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

e. 骨髄小核試験

(環状ラクチド)

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

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムそのものを用いた遺伝毒性試験は行われていないが、ステアロイル乳酸カルシウムのほか、類縁物質であるステアリン酸類及び乳酸類について、復帰突然変異試験、染色体異常試験等が行われており、いずれにおいても陰性の結果が報告されている。また、ステアリン酸マグネシウム及び環状ラクチドについては、マウスを用いた骨髄小核試験にお

いて陰性の結果が得られている。以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

(6) 抗原性

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

(環状ラクチド)

雄の CrI: (HA) BR 系モルモット (10 匹) を用いた皮膚感作性試験 (閉塞パッチ法: 感作、惹起時に 0.2 g を貼付) で、週 1 回 6 時間閉塞貼付による感作を 3 回行い、最終感作の 2 週間後に 6 時間閉塞貼付により惹起させた試験では、Buehler の評点法に準じて感作、惹起を評価したところ、感作及び惹起を通じて皮膚反応が観察されなかった。(参照 45)

(7) 局所刺激性

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

(環状ラクチド)

① 眼一次刺激性試験

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

② 皮膚一次刺激性試験

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

3. ヒトにおける知見

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

(乳酸)

ヒト (27 歳女性) に、33%乳酸 (100 mL) を十二指腸内に誤投与した症例