

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 添加物部会

日時 平成20年7月4日(金)
15時00分～17時00分まで
場所 航空会館 401会議室

議事次第

1 議題

- (1) ステアロイル乳酸ナトリウムの添加物指定の可否について
- (2) イソバレルアルデヒドの添加物指定の可否について
- (3) バレルアルデヒドの添加物指定の可否について
- (4) 加工デンプンの添加物指定の可否について

2 その他

資料一覧

- 資料 1 - 1 ステアロイル乳酸ナトリウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
- 資料 1 - 2 ステアロイル乳酸ナトリウムの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
- 資料 1 - 3 ステアロイル乳酸ナトリウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
- 資料 2 - 1 イソバレルアルデヒドの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
- 資料 2 - 2 イソバレルアルデヒドの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
- 資料 2 - 3 イソバレルアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果
- 資料 3 - 1 バレルアルデヒドの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
- 資料 3 - 2 バレルアルデヒドの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書（案）
- 資料 3 - 3 バレルアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果
- 資料 4 - 1 加工デンプンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会への諮問について
- 資料 4 - 2 加工デンプンの新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書
- 資料 4 - 3 加工デンプンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果

資料 4－4 加工デンプン（栄養学的観点からの検討）

資料 4－5 加工デンプンの新規指定に係わる意見募集の結果（案）

報告資料 1 亜塩素酸ナトリウムの評価書の改訂について

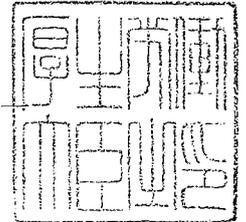
報告資料 2 「アスコルビン酸」に係わる食品健康影響評価において参照した添加物評価書「L-アスコルビン酸カルシウム」の改訂について

報告資料 3 食品安全委員会への意見聴取及び食品健康影響評価の結果について

厚生労働省発食安第0626001号
平成20年6月26日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

ステアロイル乳酸ナトリウムの食品添加物としての指定の可否について

ステアロイル乳酸ナトリウムの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

1. 品目名：ステアロイル乳酸ナトリウム

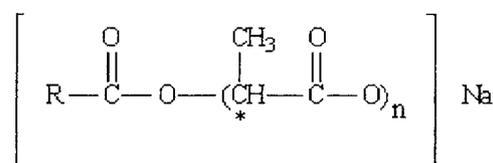
Sodium stearoyl lactylate, Sodium stearoyl-2-lactylate

〔CAS 番号：25383-99-7〕

2. 構造式、分子式及び分子量

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。（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。）

構造式：



注：乳酸にはD体またはラセミ体が混入しうる。

分子式及び分子量：

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

3. 用途

乳化剤、安定剤等

4. 概要及び諸外国での使用状況

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。

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

¹ JECFA によると、通常は2とされている。

また、欧州連合（EU）では、ステアロイル乳酸のナトリウム塩とカルシウム塩について、欧州食品化学委員会（SFC）での評価により、グループ ADI（20mg/kg 体重/日）が設定されており、一定の上限量を定めベーカリー製品、菓子類、飲料等への使用が認められている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門会議（JECFA）は、13 回会議（1969 年）において、ステアロイル乳酸ナトリウムおよび同カルシウムについて安全性評価を行い、暫定一日摂取許容量（暫定 ADI）を 0-2.5mg/kg/day に設定し、第 15 回会議（1971 年）及び第 17 回会議（1973 年）の評価において、ADI を 0-20mg/kg/day に変更している。

わが国においては、ステアロイル乳酸カルシウムが既に食品添加物として指定されており、パン類、菓子類、めん類等に一定の使用基準を設けた上で広く使用されている。また、類縁物質としては、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食品添加物として指定されている。

5. 食品添加物としての有効性

ステアロイル乳酸ナトリウムは類縁の食品添加物であるステアロイル乳酸カルシウムとともに小麦グルテンタンパク質を可塑化し安定性と弾力性を改善することから、パン等ベーカリー製品の乳化剤、生地改良剤、品質改良剤として有用であるほか、気泡安定化作用を生かして菓子の糖衣やケーキのフロスティングに有用である。

また、本品はステアロイル乳酸カルシウム（HLB²値 7~9）に比べ水溶性が高いことに加え、親水性の乳化剤であって（HLB 値 21）、水中油型の安定な乳化液をつくるのに役立つ。³⁴

6. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 19 年 2 月 6 日付厚生労働省発食安第 0206001 号により食品安全委員会あて意見を求めたステアロイル乳酸ナトリウムに係わる食品健康影響評価については、平成 20 年 3 月 24 日及び 4 月 15 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が示されている。

ステアロイル乳酸ナトリウムの NOAEL の最小値は 4.0%（2,000 mg/kg 体重/日）と考えられる。安全係数については、ステアロイル乳酸ナトリウムには海外における長年の食経験があること、食品成分に分解されしかも蓄積性がないと考えられること、更に、

² Hydrophilic Liphophilic Balance

³ Nawar, WW., 1985. Lipid/ Emulsions and Emulsifiers, p169-171 and 173. In O. R. Fennema(ed.), Food Chemistry. MARCEL DEKKER Inc., New York and Basel.

⁴ 高橋康明, 2003, 食品添加物基礎教育セミナーテキスト, 257-263, 269-270 頁, 日本食品添加物協会

参考としてイヌの2年間の反復投与毒性試験結果もあることから、通常の100を適用することとした。

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

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

なお、評価結果の詳細については、以下のとおりである。

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

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

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

ステアロイル乳酸ナトリウムのほか、ステアロイル乳酸カルシウム、参考としてステ

アリン酸類及び乳酸類の安全性試験成績を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられた。

JECFA が評価の根拠としたステアロイル乳酸カルシウムのラット 43 日間反復投与毒性試験について、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。そこで、投与期間は短期であるが、投与群が細かく設定されており、かつ、被験動物数をより多く用いたラット 1 ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、本物質の NOAEL は 4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と評価した。

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

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

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

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

- ・ステアロイル乳酸ナトリウムには、海外における長年の食経験があり、乳幼児食品への使用制限はとられていない。
- ・ステアロイル乳酸ナトリウムに含まれる乳酸がすべて D 体であると仮定して過大に見積もっても、その添加物としての摂取量は、乳幼児で影響がみられたときの摂取量より十分少ないと推定される。

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

(1) EUにおける評価

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

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

(2) 米国における評価

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

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

(3) わが国における評価

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

また、後述する使用基準案と「平成17年度 食品添加物一日摂取量調査：日常的な食事からの食品添加物の摂取量推計の基盤となる食品摂取量データの検討」に基づき、ステアロイル乳酸ナトリウムが添加物として使用された場合のわが国における一人あたりの一日推定摂取量を算出すると、成人で408mg（8.16mg/kg体重/日）、小児で307（19.5mg/kg体重/日）と推定される。なお、①この推定は使用基準に含まれる食品全てにステアロイル乳酸ナトリウムが最高使用濃度で使用されるとする過大な見積もりであること、②英国における調査でステアロイル乳酸ナトリウムの一人あたりの一日平均摂取量は14.7mgであること、③我が国におけるステアロイル乳酸カルシウムの一人あたりの一日平均摂取量は3.9mgであること、を踏まえるとステアロイル乳酸ナトリウムがADIを超えて摂取される可能性は低いと考える。

8. 新規指定について

ステアロイル乳酸ナトリウムを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

ステアロイル乳酸ナトリウムは、菓子（小麦粉を原料としたものに限る。以下この目において同じ。）のうちばい焼したもの若しくは油脂で処理したもの、生菓子（米を原料としたものに限る。以下この目において同じ。）、パン、ミックスパウダー（菓子のうちばい焼したもの若しくは油脂で処理したもの、生菓子、パン、蒸しパン（小麦粉を原料とし、蒸したパンをいう。以下この目において同じ。）又は蒸しまんじゅう（小麦粉を原料とし、蒸したまんじゅうをいう。以下この目において同じ。）の製造に用いるものに限る。）、蒸しパン、蒸しまんじゅう又はめん類（即席めん及びマカロニ類以外の乾めんを除く。以下この目において同じ。）以外の食品に使用してはならない。

ステアロイル乳酸ナトリウムの使用量は、そのステアロイル乳酸カルシウムとの合計の使用量が、生菓子の製造に用いるミックスパウダーにあつてはその 1 kg につき 10 g 以下、スポンジケーキ、バターケーキ又は蒸しパンの製造に用いるミックスパウダーにあつてはその 1 kg につき 8.0 g 以下、生菓子にあつてはその 1 kg につき 6.0 g 以下、菓子のうち油脂で処理したもの又はパンの製造に用いるミックスパウダー、スポンジケーキ、バターケーキ及び蒸しパンにあつてはその 1 kg につき 5.5 g 以下、菓子のうちばい焼したもの（スポンジケーキ及びバターケーキを除く。）の製造に用いるミックスパウダーにあつてはその 1 kg につき 5.0 g 以下、めん類（マカロニ類を除く。）にあつてはゆでめん 1 kg につき 4.5 g 以下、菓子のうちばい焼したもの（スポンジケーキ及びバターケーキを除く。）及び油脂で処理したもの、パン並びにマカロニ類にあつてはその 1 kg（マカロニ類にあつては乾めん 1 kg）につき 4.0 g 以下、蒸しまんじゅうの製造に用いるミックスパウダーにあつてはその 1 kg につき 2.5 g 以下、蒸しまんじゅうにあつてはその 1 kg につき 2.0 g 以下でなければならない。

(成分規格案)

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

ステアロイル乳酸ナトリウムの使用予定食品及び推定摂取量

使用基準案の食品名	食品添加物一日摂取量調査食品分類 (H17)	摂取量 (g/日)		使用量 (g/kg)	ステアロイル乳酸ナトリウム摂取量 (g/日)			
		1~6歳	20歳以上		1~6歳	20歳以上		
ミックスパウダー	ミックスパウダー (原材料が米の生菓子)	2:米加工品 白玉粉	0.6	0.02	10g以下	0.00600	0.000200	
	ミックスパウダー (スポンジケーキ、バターケーキ、蒸しパン)	3:小麦粉類 ホットケーキミックス粉	1.04	0.17	8.0g以下	0.00832	0.00136	
	ミックスパウダー (油脂で処理した菓子、パン)	3:小麦粉類 薄力粉	3.55	3.33	5.5g以下	0.0195	0.0183	
	ミックスパウダー (小麦粉を原料とし、ばい焼した菓子で、スポンジケーキやバターケーキ以外のもの)	3:小麦粉類 薄力粉	3.55	3.33	5.0g以下	(0.0178)*	(0.0167)*	
	ミックスパウダー (蒸しまんじゅう)	3:小麦粉類 薄力粉	3.55	3.33	2.5g以下	(0.00888)*	(0.00833)*	
加工食品	生菓子 (原材料が米)	81:和菓子類 大福もち	0.27	1.06	6.0g以下	0.00162	0.00636	
		くし団子 (しょうゆ)	0.86	0.43		0.00516	0.00258	
	スポンジケーキ バターケーキ 蒸しパン	82:ケーキ・ペストリー類 ショートケーキ	1.63	1.58	5.5g以下	0.00897	0.00869	
		バターケーキ	0.52	0.72		0.00286	0.00396	
	マカロニ類以外のめん類 (ゆでめんとして)	6:うどん、中華めん類 うどん	12.18	24.25	4.5g以下	0.0548	0.109	
		中華めん	5.6	13.58		0.0252	0.0611	
		10:そば・加工品 そば	0.58	5.67		0.00261	0.0255	
	小麦粉を原料とし、ばい焼した菓子 (スポンジケーキ及びバターケーキを以外のもの)	4:パン類 (菓子パンを除く) 食パン	15.53	22.78	4.0g以下	0.0621	0.0911	
		ロールパン	2.19	1.94		0.00876	0.00776	
		学校給食用コッペパン	3.15	0.06		0.0126	0.000240	
		学校給食用食パン	3.03	0.05		0.0121	0.000200	
		コッペパン	1.38	1.59		0.00552	0.00636	
		ぶどうパン	0.94	1.07		0.00376	0.00428	
		8:パスタ マカロニ・スパゲッティ	7.94	8.52		0.0318	0.0341	
		油脂で処理した菓子 パン	81:和菓子類 カステラ	0.91		1.07	0.00364	0.00428
			どら焼き	0.17		0.53	0.000680	0.00212
			今川焼	0.59		0.44	0.00236	0.00176
	マカロニ類 (乾めんとして)	82:ケーキ・ペストリー類 デニッシュペストリー	0.91	0.88	0.00364	0.00352		
		シュークリーム	1.34	0.85	0.00536	0.00340		
		ケーキドーナツ	1.67	0.63	0.00668	0.00252		
		83:ビスケット類 ソフトビスケット	1.5	0.86	0.00600	0.00344		
		ハードビスケット	0.57	0.11	0.00228	0.000440		
		オイルブレイクラッカー	0.14	0.06	0.000560	0.000240		
サブレ		0.1	0.07	0.000400	0.000280			
パフパイ		0.1	0.05	0.000400	0.000200			
プレッツェル		0.29	0.02	0.00116	0.0000800			
蒸しまんじゅう		81:和菓子類 蒸しまんじゅう	0.53	1.61	2.0g以下	0.00106	0.00322	
計					0.306	0.407		
				対ADI比 (%)	97.4%	40.7%		

* 国民健康栄養調査の食品分類の「小麦粉類 (薄力粉)」からの摂取量は、最高摂取量である「ミックスパウダー (油脂で処理した菓子、パン)」のから摂取量を採用し、「ミックスパウダー (小麦粉を原料とし、ばい焼した菓子で、スポンジケーキやバターケーキ以外のもの)」及び「ミックスパウダー (蒸しまんじゅう)」の値は積算に加えない。

(別紙 1)

ステアロイル乳酸ナトリウム
Sodium Stearoyl Lactylate

[25383-99-7]

定義 本品は、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。

性状 本品は、白～微黄色の粉末又はもろい固体で、特異なおいがある。

確認試験 (1) 本品2gに塩酸(1→4)10mlを加え、水浴中で5分間加熱し、ろ過する。このろ液は、炎色反応で黄色を呈する。また、このろ液を中和し、ピロアンチモン酸水素カリウム試液を加えるとき、白色結晶性の沈殿を生じる。

(2) (1)のろ過の残留物に水酸化ナトリウム溶液(1→25)30mlを加え、かき混ぜながら95℃以上の水浴中で30分間加熱する。冷後、塩酸(1→4)20mlを加え、ジエチルエーテル30mlずつで2回抽出する。ジエチルエーテル抽出液を合わせ水20mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過する。ろ液を水浴上で加熱し、ジエチルエーテルを蒸発させて除き、残留物の融点を測定するとき、54～69℃である。

(3) 本品は、乳酸塩の反応を呈する。

純度試験 (1) 酸価 60～130

本品約1gを精密に量り、中和エタノール25mlを加えて、加温して溶かし、冷後、フェノールフタレイン試液5滴加えて、速やかに0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液で淡紅色が30秒間持続するまで滴定し、次式により酸価を求める。

$$\text{酸価} = \frac{0.1\text{mol/L 水酸化ナトリウム滴定量(ml)} \times 5.611}{\text{試料採取量(g)}}$$

(2) エステル価 90～190 (油脂類試験法) ただし、酸価は、純度試験(1)の測定値を用いる。けん化価は、本品約1gを精密に量り、試料とし、油脂類試験法中のけん化価の試験を行う。けん化価の試験においては、エタノール製水酸化カリウム試液を加える際に生じる析出物が器壁に固着しないように注意し、滴定は、熱時行うものとする。

(3) 総乳酸 乳酸 (C₃H₆O₃) として15～40%

「ステアロイル乳酸カルシウム」の純度試験(3)を準用する。ただし、乳酸リチウム標準液の採取量は1, 2, 5及び10mlとする。

(参考)ステアロイル乳酸カルシウム 純度試験(3)

本品約0.2gを精密に量り、100mlのフラスコに入れ、エタノール製水酸化カリウム試液10ml及び水10mlを加え、還流冷却器を付けて水浴中で45分間加熱する。フラスコ及び冷却器を水40mlで洗い、洗液をフラスコに加え、液量が3分の1以下になるまで加熱する。これに硫酸(1→2)6mlを加えて混和し、更に石油エーテル25mlを加えてよく振り混ぜた後、全量を分液漏斗に移し、放置して二層に分離させる。水層を100mlのメスフラスコに移し、石油エーテル層は、水20mlずつで2回洗い、洗液をメスフラスコに合わせ、更に水を加えて正確に100mlとする。この液1mlを正確に量り、水を加えて正確に100mlとし、検液とする。検液1mlを正確に量り、共栓試験管に入れ、硫酸銅溶液(1→8)1滴を加えて混和する。これに硫酸9mlを速やかに加え、緩く栓をして90℃の水浴中で正確に5分間加熱した後、直ちに氷水中で20℃まで冷却する。次にパラフェニルフェノール試液0.2mlを加えてよく振り混ぜ、30℃の水浴中で30分間加温する。この間内容物を2～3回振り混ぜる。次に90℃の水浴中で正確に90秒間加熱し、直ちに氷水中で室温まで冷却し、30分間放置した後、波長570nmにおける吸光度を測定する。対照液は検液の代わりに水1.0mlを用い検液と同様に操作して調製した液を用いる。

別に乳酸リチウム標準液5ml、7ml及び10mlをそれぞれ正確に量り、水を加えてそれぞれ正確に100mlとする。これらの液1mlずつ正確に量り、それぞれ共栓試験管に入れ、検液の場合と同様に操作してそれぞれの吸光度を測定し、検量線を作成する。

この検量線と検液の吸光度から、検液中の乳酸の量(mg)を求め、次式により総乳酸(C₃H₆O₃)の含量を求める。

$$\text{総乳酸(C}_3\text{H}_6\text{O}_3\text{)の含量} = \frac{\text{検液中の乳酸の量(mg)}}{\text{試料の採取量(g)} \times 10} \times 100 (\%)$$

(4) ナトリウム 2.5～5.0%

本品約0.25gを精密に量り、ビーカーに入れ、エタノール10mlを加えて加温して溶かす。この液を25mlのメスフラスコに移し、ビーカーを5mlずつのエタノールで2回洗い、洗液をメスフラスコに合わせ、エタノールを加えて正確に25mlとし、良くかくはんする。この液1mlを正確に量り、あらかじめ酸化ランタン試液10mlを入れた100mlのメスフラスコに加え、水を加えて正確に100mlとした後、定量分析用ろ紙(5種C)を用いてろ過し、検液とする。別に塩化ナトリウムを130℃で2時間乾燥し、この1.271gを正確に量り、水を加えてに溶かし、正確に500

mlとし、この液10mlを正確に量り、水を加えて正確に100mlとし、標準原液とする(この液1ml中にNaとして0.1mg含む)。標準原液を2, 4, 6mlずつ100mlメスフラスコに正確に量り、酸化ランタン試液10mlをそれぞれのフラスコに加えて、更に水を加えて100mlとする。この溶液1ml中にナトリウム (Na=22.99) は2, 4, 6 μ gを含む標準液とする。標準液は用時調製とする。検液及び標準液につき、次の操作条件でフレイム方式の原子吸光光度法により試験を行い、標準液より得た検量線より検液中のナトリウム濃度を求め、次式によりナトリウム含量を求める。

$$\text{ナトリウム含量} = \frac{\text{検液中のナトリウム濃度 } (\mu\text{g/ml})}{\text{試料採取量(g)} \times 4} (\%)$$

操作条件

光源ランプ ナトリウム中空陰極ランプ
分析線波長 589.0nm
支燃性ガス 空気
可燃性ガス アセチレン

(5)鉛 Pbとして2.0 μ g/g 以下 (5.0g, 第1法)

(6)ヒ素 As₂O₃として4.0 μ g/g 以下

試薬・試液

酸化ランタン(III) La₂O₃ 本品は、白色の結晶である。

強熱減量 0.5%以下(1g, 1000°C, 1時間)

酸化ランタン試液 酸化ランタン(III)5.86gを100mlのメスフラスコに入れ、水2~3mlを加えて潤し、塩酸25mlをゆっくり加え、完全に溶けるまで揺り動かす。水を加えて100mlとする。

ステアロイル乳酸ナトリウムの規格設定の根拠

主に、JECFA規格(以下JECFA)、FCC規格(以下FCC)、EUの食品添加物規格(以下EU)及び第8版食品添加物公定書(以下公定書)中の「ステアロイル乳酸カルシウム」の規格等を参考に成分規格案を設定した。

性状 JECFA及びEUでは「白～微黄色の粉末又はもろい固体で特有なにおいがある」とし、FCCでは「クリーム色の粉末又はもろい固体」としていることから、本規格案では「白～微黄色の粉末又はもろい固体で、特異なにおいがある。」とした。

確認試験

- (1)、(2) JECFAでは、本品を塩酸酸性下で加熱し、ろ過して得られた液を酢酸ウラニル亜鉛試液による黄色沈殿の生成によるナトリウムの確認に、残留物で融点測定を行っている。FCCでは、ナトリウムの確認には、JECFAと同様の液を用いて一般試験法により行っているが、融点測定のために、別にけん化等の操作を行っている。一方、公定書中の「ステアロイル乳酸カルシウム」でも、JECFAと同様の操作で得られた残留物の融点を測定していることから、本規格案では、JECFAの操作法を準用し、ナトリウム塩の反応は、公定書の一般試験法を準用することとした。
- (3) JECFA及びEUで、乳酸塩の確認試験が採用されていることから、本規格案でも同確認試験を採用することとした。なお、JECFAと公定書中の「ステアロイル乳酸カルシウム」の試験法はほぼ同様であったことから、試験法は「ステアロイル乳酸カルシウム」に倣い、「本品は、乳酸塩の反応を呈する」とした。

純度試験

(1) 酸価

JECFA及びEUでは、60～130を、FCCでは、60～80を規格値としている。本規格案では、国際的な規格値を採用し「60～130」とした。試験法については、JECFA及びFCCでは、試料1gに中和エタノールを加えて加温して溶かし、冷後、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液を用いて滴定を行っているが、公定書の「ステアロイル乳酸カルシウム」では、油脂類試験法中の酸価の試験に準じ、試料0.5gをエタノール/ジエチルエーテル混液(1:1)を加えて加温して溶かし、冷後、0.1mol/Lエタノール製水酸化カリウム溶液で滴定を行うこととなっている。しかし、エタノール/ジエチルエーテル混液(1:1)を用いると、終点付近で沈殿が生じ、JECFAに比べ値が低くなることから、本規格案では、国際整合性を考慮し、JECFAの方法(FCCの方法も同じ)を採

用した。

(2) エステル価

JECFA及びEUでは、90～190を、FCCでは、120～190を規格値としている。本規格案では、国際的な規格値を採用し「90～190」とした。試験法については、JECFA、FCCともに酸価の試験を終えた検液にエタノール製水酸化カリウム溶液を加えて2時間けん化した後、過量のアルカリを0.1N 硫酸溶液を用いて滴定し、エステル価を求めている。一方、公定書の「ステアロイル乳酸カルシウム」では油脂類試験法中のけん化価試験法（けん化時間30分間）によりけん化価を求め、けん化価から酸価を減じた値をエステル価としている。JECFA及び公定書（酸価は、JECFAの試験法を採用）の試験法によりエステル価を求めたところ、ほぼ一致した。そこで、本規格案では、試験法は「ステアロイル乳酸カルシウム」に倣った。

(3) 総乳酸

JECFA及びEUでは、15～40%を、FCCでは、23.0～34.0%を規格値としている。本規格案では、国際的な規格値を採用し「15～40%」とした。試験法については、JECFA、FCC及び公定書の「ステアロイル乳酸カルシウム」とも、ほぼ同様の試験法のため、「ステアロイル乳酸カルシウム」の試験法に倣い、検量線の範囲は規格値に合わせて広げた。

(4) ナトリウム

JECFA、FCCともに規格値は2.5～5.0%、フレイム方式の原子吸光光度法で求めているので、これに倣った。

(5) 鉛

JECFA、FCC共に2mg/kg以下とされているので、これに倣い、2.0µg/gとした。

(6) ヒ素

JECFA、FCC共に設定されていないが、EUではAsとして3mg/kg以下とされ、公定書の「ステアロイル乳酸カルシウム」にAs₂O₃として4.0µg/gと規定されているため、これに倣いAs₂O₃として4.0µg/gと設定した。

JECFAまたはFCC等に設定され、本規格では採用しなかった項目

JECFA及びEUにおいて、確認試験として設定されている溶解性は、重要性は低いと考えられるため、本規格案では、溶解性に係る規格は採用しないこととした。

ステアロイル乳酸ナトリウム

他の規格との対比表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
CAS No.	25383-99-7	25383-99-7	25383-99-7	
定義	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	市販のステアリン酸と乳酸のエステル化によって生成し、ナトリウム塩に中和された、ステアロイル乳酸類のナトリウム塩と、少量の関連酸の塩類との混合物	(Description) ステアリン酸と乳酸の反応によって製造され、ナトリウム塩類に中和された、ステアロイル乳酸類のナトリウム塩と、少量の関連酸類のナトリウム塩との混合物	ステアロイル乳酸類のナトリウム塩と関連酸類、及びそれらのナトリウム塩との混合物
性状	白～微黄色の粉末又はもろい固体で、特異なおいがある	白～微黄色の粉末又はもろい固体で特有のおいがある	クリーム色の粉末又はもろい固体	白～微黄色の粉末又はもろい固体で特有のおいがある
確認試験				
(1)ナトリウム塩の反応	陽性 塩酸酸性下、加熱後、ろ過。ろ液を中和した液は、ナトリウム塩の反応を呈する。	陽性 塩酸酸性下、加熱後、ろ過。ろ液を中和し、酢酸ウラニル亜鉛試液を加えると、黄色結晶の沈殿を生じる。	陽性 塩酸酸性下、加熱した液の水層はナトリウム塩の反応を呈する。	陽性
(2)融点	54～69℃ (1)の残留物をアルカリ加水分解、中和後、ジエチルエーテルで抽出、蒸発、残留物の融点を測定。	54～69℃ (1)の残留物をアルカリ加水分解、中和後、ジエチルエーテルで抽出、蒸発、残留物の融点を測定。	54℃以上 試料をけん化。2N硫酸を加えて脂肪酸が分離するまで加熱。得られた脂肪酸層を洗浄、乾燥、融点を測定。	陽性
(3)乳酸の反応	本品は乳酸塩の反応を呈する。	硫酸酸性溶液に過マンガン酸カリウム溶液を加えて加熱。アセトアルデヒド様の特有のおいを生ずる。	—	陽性
溶解性	設定しない	水に不溶、エタノールに可溶	—	エタノールに可溶、水に不溶
純度試験				
(1)酸価	60～130 中和エタノールを加えて、加温して溶かし、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定 (フェノールフタレイン)	60～130 中和エタノールを加えて、加温して溶かし、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定 (フェノールフタレイン)	60～80 中和エタノールを加えて、加温して溶かし、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定 (フェノールフタレイン)	60～130
(2)エステル価	90～190 (油脂類試験法) ただし、酸価は、純度試験(1)の測定値を用いる。	90～190 酸価の試験の際の中和液にエタノール製水酸化カリウム溶液10mlを加え、2時間還流。過量のアルカリを0.1N硫酸で滴定 (フェノールフタレイン)	120～190 酸価の試験の際の中和液にエタノール製水酸化カリウム溶液10mlを加え、2時間還流。過量のアルカリを0.1N硫酸で滴定 (フェノールフタレイン)	90～190
(3)総乳酸	15～40% パラフェニルフェノール試液による発色	15～40% パラフェニルフェノール試液による発色	23.0～34.0% パラフェニルフェノール試液による発色	15～40%
(4)ナトリウム	2.5～5.0%	2.5～5.0%	2.5～5.0%	2.5～5.0%
(5)鉛	2.0µg/g以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下	2mg/kg以下
(6)ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0 µg/g以下	—	—	Asとして 3mg/kg以下
水銀	設定しない	—	—	1mg/kg以下

(参考)

これまでの経緯

平成19年2月6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成19年2月8日	第177回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年3月24日	第56回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年4月15日	第57回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年5月22日 ～平成20年6月20日	第239回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年7月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成20年7月現在）

[委員]

氏名	所属
石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
長尾 美奈子※	慶應義塾大学薬学部客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学 食品栄養科学部 客員教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部 栄養学科長 公衆栄養学教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー

※部会長

(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

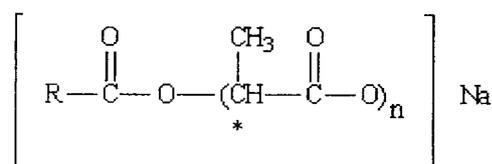
英名：Sodium stearoyl lactylate, Sodium stearoyl-2-lactylate

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。特異なにおい（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

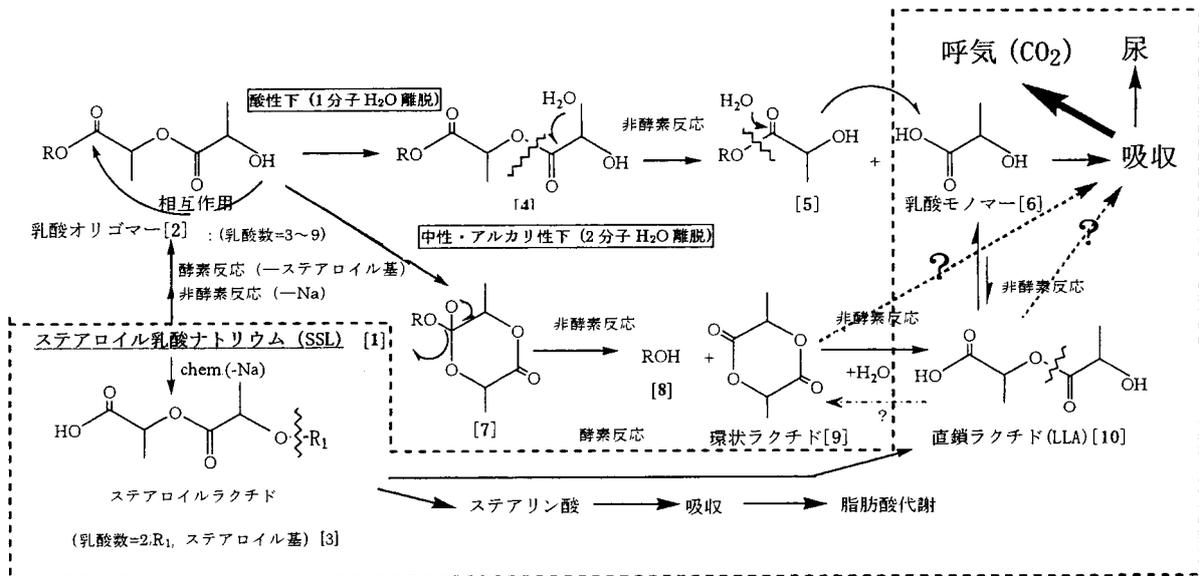
生体に入ったステアロイル乳酸ナトリウム[1]は、カルシウム塩と同様に胃液と反応してステアロイル乳酸になった後、乳酸モノマーが遊離し、腸管において吸収されると考えられる。

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 ^{14}C 標識ステアロイル乳酸カルシウム（4 mg/0.1 mL ; 5×10^6 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 $\mu\text{mol/g}$ 肝臓/hr、モルモットで 24.7 $\mu\text{mol/g}$ 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 $\mu\text{mol/g}$ 全血/hr、ラットで 0.8 $\mu\text{mol/g}$ 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 ^{14}C 標識乳酸カルシウム（ ^{14}C 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試験において、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。

はできなかった。ステアロイル乳酸カルシウムについて、以下の報告がある。

(ステアロイル乳酸カルシウム)

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

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

以下、ステアリン酸類及び乳酸類に関し、以下の報告がある。

① ステアリン酸類

a. 復帰突然変異試験

(ステアリン酸)

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

(ステアリン酸マグネシウム)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA 1535、TA1537、*E. coli* 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った。(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

で、12 時間以内に死亡したとの報告がある。また、成人の最大耐量は 1,530 mg/kg 体重とする報告がある。（参照 48、49）

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

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

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

生後 10 日から 12 日の健康乳児に DL-乳酸（0.35% ; 0.35 g/日⁶）を添加したミルクを摂取させたところ、L-乳酸の尿中排泄量が通常量の 3 倍に、D-乳酸の排泄量が 12 倍に増加した。乳酸添加ミルクの中止により乳酸の尿中排泄量は元に戻った。このことは試験に用いた乳酸が、L-乳酸（80%）と D-乳酸（20%）の混合物であったことから、乳児では D-乳酸を代謝することが乳酸よりも難しいからではないかと考えられた。また、乳児には乳酸に耐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 52）

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

（乳酸カルシウム）

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

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

4. 一日摂取量の推計等

(1) EUにおける評価

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

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

(2) 米国における評価

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

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

(3) わが国における評価

平成 16 年度厚生労働科学研究によれば、2001 年度における食品添加物の食品向け生産量を基に算出されるステアロイル乳酸カルシウムの一人あたりの平均一日摂取量は、3.9 mg と推定されている。（参照 56）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

(1) ステアロイル乳酸類

JECFA は、1969 年第 13 回会議において、ステアロイル乳酸のナトリウム塩及びカルシウム塩の安全性を評価し、ラット（各群 5 匹）にステアロイル乳酸カルシウム（0、0.5、2.0、12.5%）を 43 日間投与した反復投与毒性試験で 2.0%及び 12.5%投与群に体重増加の抑制または肝比重量の増加がみられ、0.5%投与群（250 mg/kg 体重/日に相当）には毒性影響がなかったことから

(Hodge,1953年)、安全係数を100として、暫定ADIを0~2.5 mg/kg 体重/日に設定している。(参照6、17、19)

その後、JECFAは、1971年の第15回会議及び1973年の第17回会議において、ラット反復投与毒性試験の結果に一貫性がないことに言及した上で、より信頼度の高いラット1ヵ月間反復投与毒性試験(各群25匹)において5.0%未満の投与群で毒性影響が見られていないことを加味し、NOELを2.0%投与群(1,000 mg/kg 体重/日に相当)とすることが妥当とされた。その際、乳酸の代謝が、ステアロイル乳酸エステルとして存在している場合と、等量のステアリン酸が混在している場合で同等であるとしている。また、摂取したステアロイル乳酸エステルに由来する乳酸が、体内ですべて代謝プールに入るという考えに基づき、ステアロイル乳酸塩の安全性評価には、通常の長期毒性試験データは不要とされた。最終的に、ステアロイル乳酸塩に対する感受性がイヌでより低いというデータが得られていることから、安全係数を50として、ADIを0~20 mg/kg 体重/日に変更している。ただし、ヒトの代謝経路が他の動物種と同様であることを確認することが望ましいとされた。(参照6、17、19、57、58、59)

なお、ステアロイル乳酸、同カルシウム塩及び同ナトリウム塩については、第15回の報告書において、ADIがより高い値に変更されることになった背景に関して、次のように補足されている。すなわち、かつては毒性所見に関して懸念があったが、現時点ではステアロイル乳酸類が等量のステアリン酸と乳酸を摂取した場合と同様の挙動をとることが確認され、また、動物にステアロイル乳酸類を高用量投与した際に認められる脂肪肉芽腫の発生は飼料の組成に左右されることからステアリン酸等の摂取バランスの不均衡に起因すると考えられるなどの知見が得られたため、評価にあたってはステアリン酸の食事由来も含めた摂取量を考慮する必要性が示唆されたとしている。(参照59)

(2) 乳酸類

乳酸類についてJECFAは、ステアロイル乳酸カルシウムの評価に付随して1969年の第13回及び1973年の第17回会議において検討している。1969年には、当時D-乳酸に対して設定されていた暫定ADIを、成人においてD体の代謝能があるという証拠が得られたことから撤廃したが、乳幼児では引き続き使用制限が必要としている(参照60)。1973年には、評価にあたりヒトでの通常の摂取時の代謝経路を重視すべきであるが、ヒトでの乳酸類の耐容量に関する試験結果は入手できないことに言及した上で、3ヶ月までの乳児がDL体及びD体を利用できないとする証拠があることから、それらを乳児向け食品に使用すべきでないことを再度確認している(参照27)。なお、このことは、ステアロイル乳酸類の評価において言及されていない。(参照6、19、57、58、59)

2. FDAにおける評価

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

3. EUにおける評価

ステアロイル乳酸のナトリウム塩とカルシウム塩については、欧州食品科学委員会(SCF)での評価により、グループ ADI 20 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 4、61)

EUでは、ステアロイル乳酸ナトリウム(E481)に対して、ステアロイル乳酸カルシウム(E482)と同じ一定の上限量(2~10 g/kg)を定め、ベーカリー製品、菓子類、飲料等への使用が認められている。(参照 4、62)

4. わが国における評価

(ステアリン酸マグネシウム：添加物)

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

(ステアリン酸カルシウム：添加物)

ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムの毒性試験成績(参照 22、41、43、44、63、64、65、66、67)にも特段の毒性影響は認められておらず、ステアリン酸カルシウムに関する反復投与毒性の結果(参照 63)から得られた NOAEL と海外における使用量との乖離も比較的大きいことから、ステアリン酸カルシウムについては、添加物として適切に使用される場合の安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価されている。(参照 68)

(ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装)

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

また、容器包装からの D-乳酸の溶出による乳児への健康影響は極めて小さいものと考えられることから、「乳酸の ADI は設定する必要はないが、乳児用の食品に D-乳酸、DL-乳酸を使用することについては、考慮が必要と考えられる。」としている。(参照 8)

IV. 食品健康影響評価

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

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

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

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

JECFA が評価の根拠としたステアロイル乳酸カルシウムのラット 43 日間反復投与毒性試験について、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。そこで、投与期間は短期であるが、投与群が細かく設定されており、かつ、被験動物数をより多く用いたラット 1 ヶ月反復投与毒性試験において認められた体重増加の抑制及び肝比重量の増加に基づき、本物質の NOAEL は 4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と評価した。

以上より、ステアロイル乳酸ナトリウムの NOAEL の最小値は 4.0% (2,000 mg/kg 体重/日) と考えられる。安全係数については、ステアロイル乳酸ナトリウムには海外における長年の食経験があること、食品成分に分解されしかも蓄積性がないと考

えられること、更に、参考としてイヌの2年間の反復投与毒性試験結果もあることから、通常の100を適用することとした。

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

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

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

- ・ステアロイル乳酸ナトリウムには、海外における長年の食経験があり、乳幼児食品への使用制限はとられていない。
- ・ステアロイル乳酸ナトリウムに含まれる乳酸がすべてD体であると仮定して過大に見積もっても、その添加物としての摂取量は、乳幼児で影響がみられたときの摂取量より十分少ないと推定される。

<別紙：ステアロイル乳酸ナトリウム 安全性試験結果>

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

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
反復投与毒性(つづき)	ラット	90日間	混餌	雌雄各20	ステアリン酸マグネシウム	0、5、10、20% (0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日 ²)	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、4匹全例に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腎の石灰沈着を認め、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有増加に起因し、尿路比重量の減少に寄与したものと考察されている。 <NOAEL: 5%投与群(2,500 mg/kg 体重/日)>	20 21 22
	ビーグル犬	2週間	経口	雌雄各2	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%)	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、脾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。	23
	ビーグル犬	13週間	経口	雌雄各4		0、4、20、100、mg/kg 体重/日 (D-乳酸含量:約5%)	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。著者らは、局所的变化で、雌雄各1匹と少ないことから、これを毒性所見とみなしていない。 <NOAEL: 100 mg/kg 体重/日(著者らによる)>	23 24
発がん性	ラット	2年間	飲水	雌雄各50	乳酸カルシウム	0、2.5、5% (0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日 ²)	2.5%以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が、5%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。	25
生殖発生毒性	マウス(妊娠期6-15日)	10日間	経口	12	乳酸	570 mg/kg 体重/日	母動物の接餌量現象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。	26

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537		ステアロイル乳酸カルシウム	最高濃度 300 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	27 28
			TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537			最高濃度 1,000 µg/plate		29
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)		最高濃度 62.5 µg/mL	S9mixの非存在下で、陰性。	27 28 29	
	In vitro	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538		ステアリン酸	50 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	31
		復帰突然変異試験	TA98 TA 1535 TA1537 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvr</i> A 等		ステアリン酸マグネシウム	5、15、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/plate の用量及び 156、313、625、1,250、2,500 及び 5,000 µg/plate の用量	S9mixの有無にかかわらず陰性。	21 22 32
	In vitro	有糸分裂異数性試験及び有糸分裂交差試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> eD6)		ステアリン酸	~500 µg/mL	S9mixの非存在下で 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。	33
	In vitro	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)		ステアリン酸マグネシウム	短時間処理法の S9 mix (-): 1.56、3.12、6.25、12.5、25 及び 50 µg/mL、S9 mix (+): 31.3、62.5、250、500 及び 1,000 µg/mL、連続処理法の 24 時間処理: 0.313、0.625、1.25、2.5、5 及び 10 µg/mL、48 時間処理: 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5 及び 5 µg/mL	S9mixの有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。	21 22 34
	マウス	骨髄小核試験	単回経口		ステアリン酸マグネシウム	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の単回経口投与後 24 時間に実施	赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。	21 22 35

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No	
遺伝毒性(つづき)	<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA92		乳酸	200 ~ 10,000 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	27	
			TA94					28	
			TA98						
			TA100						
			TA1535						
			TA1537						
			<i>Styphimurium</i>						37
			<i>S. Cerevisiae</i>						
			TA94						28
			TA98						38
TA100									
TA2637									
TA94		5,000 ~ 50,000 µg/plate	S9 mixの有無にかかわらず、陰性。	39					
TA98									
TA100									
TA97		乳酸カルシウム	最高濃度 10,000 µg /plate	S9 mixの有無にかかわらず、陰性。	40				
TA102									
<i>Styphimurium</i>			最高濃度 0.625%	S9mixの有無にかかわらず、いずれも陰性。	37				
<i>S. Cerevisiae</i>									
TA98		環状ラクチド	100, 333, 1,000, 3,300, 5,000 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	41				
TA100									
TA1535									
TA1537									
<i>E.coli</i>									
WP2									
<i>uvrA</i>									
<i>In vitro</i>	Rec-assay	<i>B.subtilis</i> M45 (Rec-) H17 (Rec+)			乳酸カリウム	最高濃度 20 mg/disk	いずれも陰性。	42	
<i>In vitro</i>	前進突然変異試験	L5178Y TK+/- マウスリンパ腫			環状ラクチド	1回目: 1,000, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000 µg/mL, 2回目: 500, 1,000, 2,000, 2,500, 3,000 µg/mL	S9mixの有無にかかわらず、陰性。	43	
<i>In vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)			乳酸	最高濃度 1,000 µg /mL	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。	27 28 44	
		チャイニーズハムスター培養細胞株 (CHL)			乳酸ナトリウム	500, 1,000, 2,000 µg/mL	S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法で、いずれも陰性。	28 38 44	

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No
遺伝毒性(つづき)	<i>In vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター培養細胞株(CHL)		乳酸カリウム	最高濃度 30,000 µg/mL	S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法で、いずれも陰性。	42 44
	マウス	骨髄小核試験	経口	雌雄各 5	環状ラクチド	837.5、1,675、3,350 mg/kg の単回強制経口投与	陰性。	45
抗原性	モルモット	皮膚感作性試験		10	環状ラクチド	閉塞パッチ法: 感作、惹起時に 0.2 g を貼付	感作及び惹起を通じて皮膚反応は観察されなかった。	36
局所刺激性	ウサギ	眼刺激性試験		雄 1	環状ラクチド	0.05 g 適用、非洗眼	角膜及び虹彩障害並びに強度の結膜刺激性を認められたが、いずれも 72 時間後に回復していた。	46
	ウサギ	皮膚刺激性試験		雌雄各 3		0.5 g、4 時間接触	高度の紅斑と中程度の浮腫反応を認め、更に、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。	47
ヒトにおける知見	ヒト		十二指腸内(誤投与)	1 名(27 歳女性)	乳酸	33% 乳酸を 100 mL	12 時間以内に死亡。成人の最大耐量は 1,530 mg/kg 体重とする報告がある。	48 49
			経口	7 名(26 ~ 51 歳、平均 34.3 歳)	D-乳酸	57.7、95.5 mg/kg 体重	ヨーグルトと混ぜて摂取したとき、副作用は認められなかった。	50
					乳酸		ラットに大量の乳酸を与えた実験において、特段の影響が認められなかったことから、健康成人の経口摂取では何ら毒性があらわれないであろう、との報告もある。しかしながら、乳幼児及び高齢者における乳酸の影響は別途より詳細に調べられるべきである、としている。	51
新生児		経口	40 名	DL-乳酸を含む粉ミルク	DL-乳酸 0.4 % ; 0.4 g/日 ⁶	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。	52	
生後 10~12 日の乳児		経口		DL-乳酸を含むミルク	DL-乳酸 0.35% ; 0.35 g/日 ⁶	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。乳酸添加ミルクの中止より乳酸の尿中排泄量は元に戻った。尚、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。	52	
生後 3 ヶ月までの乳児	10 日間	経口		DL-乳酸を含む酸性ミルク	DL-乳酸 0.4 ~ 0.5 % ; 0.4~0.5 g/日	尿の pH のみが低下した。高濃度の牛乳を含む酸性乳(牛乳 80%)を摂取した乳児は、牛乳を少量含むミルクを摂取した乳児よりも尿中の酸性度が 2 倍高くなり、約 33% がアシドーシスとなった。成長速度の低下、食欲減退がみられ、酸性ミルクを通常のミルクに変更すると病状は速やかに回復した。	52	
ヒト		経口	男性 3 名	乳酸カルシウム	10 g 5 g	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。	53	

<参照>

- 1 社団法人 有機合成化学協会. 2-ステアロイル乳酸カルシウム, 2-ステアロイル乳酸ナトリウム. 有機化合物辞典. (1995): 484-485.
- 2 Nawar WW. Lipid/ Emulsions and Emulsifiers. Food Chemistry Second Edition. Marcel Dekker Inc. (1985): 169-171,173.
- 3 ステアロイル乳酸ナトリウム(SSL)溶解性試験報告書. (株)武蔵野化学研究所作成資料. (2008)
- 4 Office for Official Publications of the EC. European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners. Consleg: 1995L0002-29/01/2004 pp.1-8, 32-39.
- 5 Food and Drug Administrations, HHS. § 172.846 Sodium Stearoyl Lactylate. 21CFR Ch.1 , pp.94-95. (2005).
- 6 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents (Stearoyl Lactylic Acid, Calcium and Sodium Salts). WHO Food Additives Series No.5.(1973)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je92.htm>
- 7 Drumright RE, Gruber PR, Henton DE. Polylactic Acid Technology. Adv. Mater. (2000)12: 1841-1846.
- 8 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に係る食品健康影響評価について. 食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会. 府食第523号. (2005).
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-pla170526.pdf>
- 9 Tuominen J. Chain Linked Lactic Acid Polymers : Polymerization and Biodegradation Studies. Polymer Technology Publication Series. (2003)25.
- 10 Ikeda Y, Tsuji H. Biodegradable Polyesters for Medical and Ecological Applications. Macromol Rapid Commun. (2000)21: 117-132.
- 11 Improved Lactic Acid Processing ; Methods ; Arrangements ; and Products. World Intellectual Property Organization. (2001)
http://www.wipo.int/cgi-pct/guest/getbykey5?KEY=01/38284.010531&ELEMENT_SET=DECL
- 12 van Nostrum CF, Veldhuis TFJ, Bos GW, Hennink WE. Hydrolytic Degradation of Oligo (Lactic Acid) : a Kinetic and Mechanistic Study. Polymer. (2004)45: 6779-6787.

- 13 Phillips JC, Topp C, Gangolli SD. Studies on the Metabolism of Calcium Stearoyl-2-Lactylate in the Rat, Mouse, Guinea-pig and Man. *Food Cosmet. Toxicol.* (1981)19: 7-11.
- 14 Giescke D, Fabritius A. Oxidation and Excretion of D-Lactic Acid by Rats. *Experientia* 30/10. (1974): 1124-1125.
- 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): 155-156, 207.
- 16 Stearic Acid A Unique Saturated Fat. *Beef Facts, Human Nutrition Research.* (2007)
http://www.beefresearch.org/CMDocs/BeefResearch/Stearic_Acid_FS_R1.pdf#search='stearic%20acid%20%20Beef%20Facts%20Human%20Nutrition%20Research'
- 17 JECFA. Toxicological Evaluation of some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anti-caking Agents and Certain Other Substances. *FAO Nutrition Meetings Report Series No.46A WHO/FOOD ADD/70.36.* (1969)
- 18 FINAL REPORT Acute Oral Toxicity Study of Lactide 2097-99-2 in Rats (文献 18 における引用文献 39)
- 19 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Enzymes, Modified Starches and Certain Other Substances (Stearoyl Lactylic Acid, Calcium and Sodium Salts). *WHO Food Additives Series 1972, No.1*
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v001je24.htm>
- 20 29th Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. *WHO technical report series 733* (1986).
- 21 厚生労働省発食安第0701016号におけるステアリン酸マグネシウム及びピリン酸三マグネシウムに係る食品健康影響評価の通知について. 食品安全委員会. 府食第34号. (2003)
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-01.pdf>
- 22 薬事・食品衛生審議会部会報告. 第5回食品安全委員会資料2. (2003)
<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai5/dai5kai-siryou2-1.pdf>
<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai5/dai5kai-siryou2-2.pdf>
- 23 CD.Hebert,et.al., Toxicity of Lactide in Dogs After 2 and 13 Weeks of Daily Oral Dosing ,*Food and Chemical Toxicology*, (1999)37,355. (文献18における引用文献42)
- 24 13-Week Toxicity Study of Lactide in Dogs(文献18における引用文献41)
- 25 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. *Fd. Chem. Toxic.* (1991)29: 589-594.
- 26 M.T.Colomina,etal., Concurrernt Ingestion of Latate and Aluminuim can Result in Developmental Toxicity in Mice,*Res.Commun.Chem.Pathol*, (1992)77,95. (文献18における引用文献38のg)
- 27 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛. I.食品添加物の変異原性試験成績(その3). 変異原と毒性. (1982)5: 579-587.
- 28 Ishidate MJr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* (1984)22: 623-636.
- 29 石館基, 能美健彦, 松井道子. 微生物を用いる変異原性試験データ. 微生物を用いる変異原性試験データ集. *Life-science Information Center.* (1991): 112-113,334-335.
- 30 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子. 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集, 改訂1998年版 *Life-science Information Center.* (1999): 108,300.
- 31 Blevins RD, Taylor DE. Mutagenicity Screening of Twenty-five Cosmetic Ingredients with the Salmonella/Microsome Test. *J. Environ. Sci. Health.* (1982)A17: 217-239.
- 32 ステアリン酸マグネシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
- 33 Parry JM, Parry EM, Barrett JC. Tumour Promoters Induce Mitotic Aneuploidy in Yeast. *Nature* (1981)294: 263-265.
- 34 ステアリン酸マグネシウムのほ乳類培養細胞に用いる染色体異常試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
- 35 ステアリン酸マグネシウムのマウスを用いる小核試験 株式会社 新日本科学 安全性研究所(最終報告書)(2001)
- 36 FINAL REPORT Dermal Sensitization Study of Lactide 2097-99-2 in Guinea Pigs-Closed Path Technique(文献18における引用文献48)
- 37 21CFR Parts 182 and 184. Lactic Acid and Calcium Lactate; Affirmation of GRAS Status for Lactic Acid and Calcium Lactate for Direct Human Food Ingredients. *Federal Register.* (1980)45:32324-32328.
- 38 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛. I.食品添加物の変異原性試験成績(その4). *ドキシコロジ-フォーラム.* (1983)6: 671-678.
- 39 石館基, 能美健彦, 松井道子. 微生物を用いる変異原性試験データ. 微生物を用いる変異原性試験データ集. *Life-science Information*

- Center, (1991): 334, 335, 498.
- 40 藤田博, 中野雅行, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimutium* 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 (Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.). (1988)39: 343-350.
- 41 MUTAGENICITY TEST WITH LACTIDE IN THE SALMONERA-ESCHRICHA COLI/MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASAAAY WITH ACONFIRMATORY ASSAY FINAL REPORT(文献18における引用文献43)
- 42 石館基, 滝澤行雄, 坂部美雄, 石崎睦雄, 渡辺重信, 館正知, 竹本和夫. I.食品添加物の変異原性試験成績 (その 9) .トキシコロジ-フォーラム. (1988)11: 663-669.
- 43 MUTAGENCITY TEST ON LACTIDE IN THE L5178 TK+/- MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTAION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY FINAL REPORT(文献18における引用文献44)
- 44 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子. 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集, 改訂 1998 年版 pp.300, 404, 459, Life-science Information Center.
- 45 Mutagenecity Test on Lactide in an In Vivo Mouse Micronucleus Assay FINAL REPORT(文献18における引用文献45)
- 46 FINAL REPORT Primary Eye Irritation Study of PolyLactide 2097-99-1 in Rabbits(文献18における引用文献30)
- 47 FINAL REPORT Primary Dermal Irritation Study of PolyLactide 2097-99-1 in Rabbits(文献18における引用文献31)
- 48 E..Leschke, Fortschritte in der Erkennung und Behandlung derwichtigsten Vergiftungen,Munch.Med.Wschr.,(1932)79,1481. (文献18における引用文献33のC)
- 49 G.Nazario.AGENTE ACIDULANTES UTILIZADOS EM ALIMETOS,Rev.Inst Adolfo Lutz,(1951)11,141. (文献18における引用文献 33 の D)
- 50 de Vrese M, Barth CA. Postprandial Plasma D-lactate Concentrations After Yogurt Ingestion. Z. Ernährungswiss. (1991)30: 131-137.
- 51 Morotomi M, Sakai K, Yazawa K, Suegara N, Kawai Y, Mutai M. Effect and Fate on Orally Administered Lactic Acid in Rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (1981)27: 117-128.
- 52 JECFA. Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and

Thickening Agents (Lactic Acid and Its Ammonium, Calcium, Potassium and Sodium Salts). WHO Food Additives Series No.5. (1973)

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je92.htm>

- 53 LSRO/FASEB. Evaluation of the Health Aspects of Lactic Acid and Calcium Lactate as Food Ingredients. NTIS PB283713 (1978).
- 54 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK:Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, HMSO. (1993).
- 55 EU Commission. Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union. (2001)
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf
- 56 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. 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)第12章 乳化剤. 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). (2005).
- 57 JECFA. Summary of Evaluations Performed by the JECFA , Sodium Stearoyl-2-Lactylate. IPCS INCHEM. (2002).
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1883.htm
- 58 Seventeenth Report of the JECFA. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications. WHO Technical Report Series 539. (1973): 19-20, 23-24, 35-38.
- 59 Fifteenth Report of the JECFA. Evaluation of Food Additives Some Enzymes, Modified Starches and Certain Other Substances: Toxicological Evaluations and Specifications and A Review of the Technological Efficacy of Some Antioxidants. WHO Technical Report Series No.488. (1972):19, 22-24, 41.
- 60 Thirteenth Report of the JECFA. Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and Their Toxicological Evaluation Some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anticaking Agents, and Certain Other Substances. WHO Technical Report Series No.445 (1970): 13-17.
- 61 Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food. Report of the SCF Seventh Series. (1978)
- 62 Commission Directive 96/77/EC. Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners.

OJ L 339, 30.12. (1996): 1-3,101.

- 63 КОМАРОВА ЕН. Токсические свойства некоторых Добавок к пластическим массам, ЧДК 678.04 : 541.697.
- 64 Deichmann WB, Radomski JL, Macdonald WE, Kascht RL, Erdmann RL. The chronic toxicity of octadecylamine. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* (1958) 18: 483-487.
- 65 Life sciences research office federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), Evaluation of the health aspects of tallow, hydrogenated tallow, stearic acid, and calcium stearate as food ingredients, SCOGS-54, Contract No. FDA 223-75-2004, (1975).
- 66 Van Duuren BL, Katz C. Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res.* (1972) 32: 880-881.
- 67 Gottschewski GHM. Kann die tragersubstanz von wirkstoffen in dragees eine teratogene wirkung haben? (Can carriers of active ingredients in coated tablets have teratogenic effects?). *Arzneim. Forsch.* (1967) 17: 1100-1103.
- (和訳) Gottschewski GHM. コーティング錠に含まれる有効成分の担体は催奇性を示すか, Mac-Planck免疫研究所 Gottschewski研究グループ
- 68 ステアリン酸カルシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について. 食品安全委員会. 府食第795号. (2004)
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-calstearate-tuuchi-bunsyo.pdf>
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-calstearate-hyouka.pdf>
- 69 Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

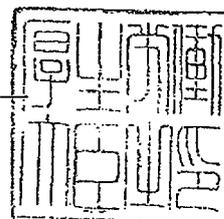


資料2-1

厚生労働省発食安第0430003号
平成20年4月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

イソバレルアルデヒドの食品添加物としての指定の可否について

イソバレルの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

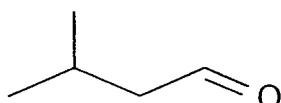
1. 品目名：イソバレルアルデヒド

Isovaleraldehyde, 3-Methylbutyraldehyde, 3-Methylbutanal

〔CAS 番号：590-86-3〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₅H₁₀O 86.13

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソバレルアルデヒドは、果実、野菜等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として一般に含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319024号により食品安全委員会あて意見を求めたイソバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価については、平成20年2月1日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が示されている。

評価結果：イソバレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国および2004年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、197 µg 及び 155 µg となる。正確には認可後の追跡調査による

確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質のわが国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 155 µg から 197 µg の範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 80 倍であることが報告されている。

7. 新規指定について

イソバレラルデヒドを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

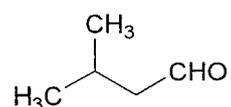
(成分規格案)

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

(別紙1)

イソバレルアルデヒド (案)

Isovaleraldehyde



C₅H₁₀O

分子量 86.13

3-Methylbutanal [590-86-3]

含 量 本品は、イソバレルアルデヒド (C₅H₁₀O) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

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

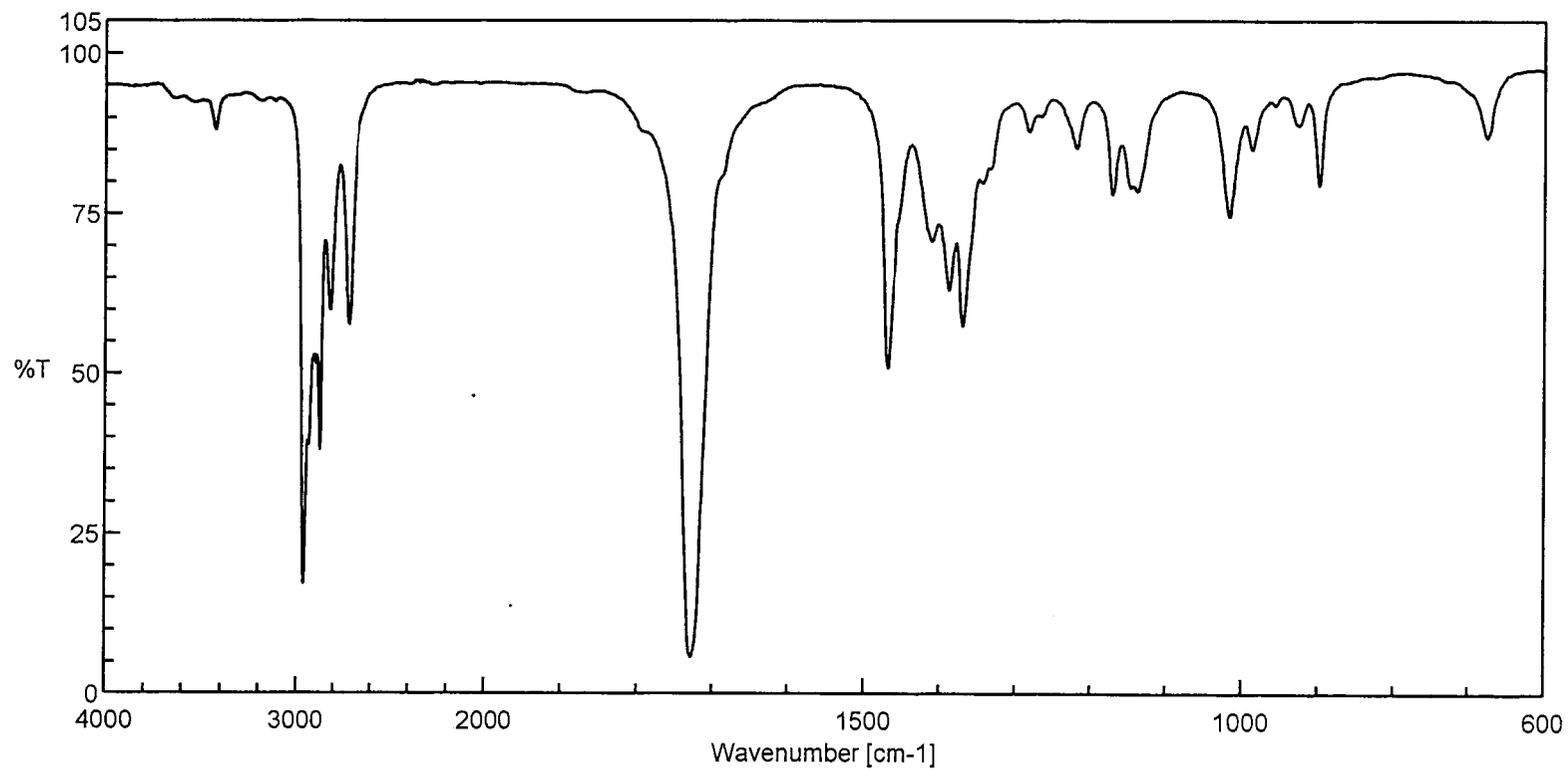
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.387 \sim 1.408$

(2) 比重 0.795～0.815

(3) 酸価 10.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

イソバレルアルデヒド



イソバレルアルデヒドに係る成分規格等の設定根拠

含量

米国 FCC 規格は「97.0%以上」としているが JECFA 規格では「95.0%以上」としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「95.0%以上」とした。

性状

JECFA は「フルーツ、油脂、動物、アーモンド様香気の色無から黄色の液体」、FCC では、「チョコレート様香気の色無から淡黄色の液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA、FCC、いずれも確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.387～1.408 (20℃)」、FCC は「1.388～1.391 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.387～1.408 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.795～0.815 (20℃/20℃)」、FCC は「0.795～0.802 (25/25℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「0.795～0.815 (20℃/20℃)」を採用した。
- (3) 酸価 JECFA は「15 以下」、FCC は「10.0 以下」としている。参考資料に示すように、酸価「15」と「11」で香気を比較すると、香料化合物として使用するには、酸価「11」は許容範囲だが、酸価「15」では許容範囲外と判断された。よって FCC 規格である「10 以下」が妥当と考え、本規格案で採用した。なお、本規格案では、他の香料の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「10.0 以下」とした。

定量法

JECFA、FCC とともに GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

イソバレルアルデヒドは、沸点が 150℃未満(93℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

JECFA 及び FCC では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

「溶解性」として JECFA は「水に溶ける」、FCC は、「プロピレングリコール、植物油に溶け、水には溶けない。」としている。また、FCC は「エタノールへの溶解性」として「1ml の 95%エタノールに 1ml 溶ける。」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として酸価、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

なお、実際には、水にやや溶けにくく、プロピレングリコール及び植物油には極めて溶けやすい。

沸点

沸点の規格を JECFA は「92~93℃」、FCC では「93℃」としているが、FCC では参考情報として示しており、実際の測定を求めている。また、一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

融点

JECFA は融点の規格を「-51℃」としている。しかしながら、このように低い融点を測定するには特別な装置が必要である上、その試験法は公定書に記載されていない。また本品の品質管理は GC 法により実施されるため、融点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では融点に係る規格を採用しないこととした。

参考資料

<香気確認法>

検体と無添加のアルデヒドを中鎖脂肪酸トリグリセリドで1%に希釈し、香気比較を行う。
差異が無い場合は1、差異はあるが使用可能と判断される場合は0、
使用不可能と判断される場合は-1とする。
なお、判定は香料会社8社(各社数名の専門パネルの合議)により行った。

イソバレルアルデヒド

検体

- ① isovaleroaldehyde酸価11相当 : isovaleroaldehyde 1.000g に isovaleric acid 15.6mg 加える。
- ② isovaleroaldehyde酸価15相当 : isovaleroaldehyde 1.000g に isovaleric acid 23.5mg 加える。

	試験機関	A	B	C	D	E	F	G	H	計
①	isovaleroaldehyde酸価 11相当	-1	0	0	0	-1	1	1	0	0
②	isovaleroaldehyde酸価 15相当	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	-1	-5

香料「イソバレルアルデヒド」の規格対比表

	規格案	JECFA	FCC	
含量	95.0%以上	95.0%以上	97.0%以上	
性状	本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless to yellow liquid with a fruity, fatty, animal, almond odour	colorless to pale yel liq/chocolate	
確認試験	IR法 (参照スペクトル法)	IR法 (参照スペクトル法)	IR法 (参照スペクトル法)	
溶解性	(設定せず)	soluble in water	s-prop glycol, veg oils; ins-water	
アルコールへの溶解性	(設定せず)	(設定せず)	1 mL in 1 mL 95% ethanol	
沸点	(設定せず)	92～93℃	93℃(参考情報)	
純度試験	屈折率	1.387～1.408(20℃)	1.387～1.408(20℃)	1.388～1.391(20℃)
	比重	0.795～0.815(20/20℃)	0.795～0.815(20/20℃)	0.795～0.802(25/25℃)
	酸価	10.0以下	15.0以下	10.0以下
	融点	(設定せず)	-51℃	(設定せず)
定量法	GC法	GC法	GC法 (無極性カラム)	

(参考)

これまでの経緯

平成19年3月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成19年3月22日	第183回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年2月1日	第54回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年2月21日 ～平成20年3月21日	第224回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年3月27日	第230回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成20年7月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成20年7月現在）

[委員]

氏名	所属
石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
長尾 美奈子※	慶應義塾大学薬学部客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学 食品栄養科学部 客員教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部 栄養学科長 公衆栄養学教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー

※部会長

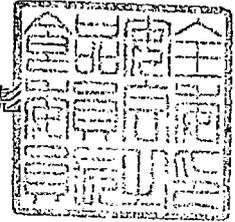


資料2-3

府食第325号
平成20年3月27日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319024号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイソバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソバレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

イソバレルアルデヒド

2008年3月

食品安全委員会

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	4
4. 分子量	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 反復投与毒性	5
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
4. その他	5
5. 一日摂取量の推計等	6
6. 安全マージンの算出	6
7. 構造クラスに基づく評価	6
8. JECFA における評価	6
9. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（イソバレルアルデヒド）>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

- 2007年3月20日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319024号）、関係書類の接受
- 2007年3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年2月1日 第54回添加物専門調査会
- 2008年2月21日 第227回食品安全委員会（報告）
- 2008年2月21日より2008年3月21日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年3月25日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年3月27日 第231回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006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

食品の香料に使用される添加物「イソバレルアルデヒド」(CAS 番号 : 590-86-3) 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、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

本物質には生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」(参照 1) によりクラス I に分類され、安全マージン (25,400~32,200) は 90 日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (155~197 µg/ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を大幅に下回ることを確認した。

イソバレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 2)

和名：イソバレルアルデヒド

英名：Isovaleraldehyde (慣用名)、3-Methylbutyraldehyde (JECFA 名)
3-Methylbutanal (IUPAC 名)

CAS 番号：590-86-3

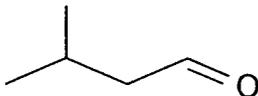
3. 分子式 (参照 2)

$C_5H_{10}O$

4. 分子量 (参照 2)

86.13

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

イソバレルアルデヒドは、果実、野菜等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として一般に含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている (参照 3)。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている (参照 2)。

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、①FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (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米国及び欧州連合 (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、国が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。今般香料の成分として、イソバレルアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

雌雄のSDラット（各群雌雄各10匹）への強制経口投与による90日間反復投与毒性試験（0、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）において、いずれの投与群においても被験物質投与に起因した死亡は認められず、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見においていずれの群でも変化は認められなかった。組織学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上を投与した群に前胃の扁平上皮のびまん性過形成が雌雄ともに用量依存的に見られた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群に、雌雄ともに前胃粘膜固有層のリンパ球の浸潤が有意に認められた。この結果から、無毒性量（NOAEL）は100 mg/kg 体重/日と考えられる。（参照4）

2. 発がん性

発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。（参照5、6）

細菌を用いたDNA損傷試験では、代謝活性化系の有無に関わらずDNAの損傷はみられなかった。（参照7）

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験においては陰性であった。（参照8）

7週齢のCrlj:CD1マウス（各群雄5匹）を用いた*in vivo*骨髄小核試験（最高用量2,000 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与）の結果は陰性であった。（参照9）

以上の結果から、*in vitro*試験は細胞を用いた染色体異常試験が提出されていないなど必ずしも十分ではないが、*in vivo*骨髄小核試験において染色体異常誘発性は評価可能であり、今回は高用量まで試験しても陰性の結果が得られていることから、総合的に判断して、本物質には遺伝毒性はないものと考えられた。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1980年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	258 µg/plate (+/-S9)	陰性	5
	復帰突然変異試験 [1989年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102株)	0.86 ng~86 µg/plate (+/-S9)	陰性	6
	DNA 損傷試験 [1989年]	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	用量不明 (+/-S9)	陰性	7

<i>in vitro</i> (続き)	姉妹染色分体交換試験 [1979年]	ヒトリンパ球	24時間処理 : 16 µg/ml(-S9) 48時間処理 : 16、24 µg/ml(-S9)	陰性	8
<i>in vivo</i>	小核試験 [2005年、GLP]	Crj:CD1 マウス	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日(2日間 強制経口投与)	陰性	9
	小核試験 [1997年、GLP]	NMRI マウス	0、25、50、100 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性	10

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。なお、OECDのScreening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Reportにおいて、本物質と構造類似のプロパナール及びイソブタナールのデータより、選択的に生殖毒性や発生毒性を起こす懸念はないとしている。(参照 10)

5. 一日摂取量の推計等

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国および2004年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、197 µg (参照 2) 及び155 µg (参照 11) となる。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質のわが国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照 12)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ155 µgから197 µgの範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約80倍であることが報告されている(参照 13)。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(155~197 µg/ヒト/日)を日本人平均体重(50 kg)で割ることで算出される推定摂取量(0.00310~0.00393 mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン25,400~32,200が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスIに分類される(参照 1、14)。生体内では、速やかにイソ吉草酸(ヒトのロイシン代謝における中間代謝物)に酸化され、ロイシンの代謝経路及びトリカルボン酸回路(TCA サイクル)を経て、最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄される(参照 15)。

8. JECFA における評価

JECFAでは、1997年に飽和脂肪族非環式分岐鎖状一級アルコール類、アルデ

ヒド類、酸類のグループとして評価され、推定摂取量（110～140 µg /ヒト/日）はクラス I の摂取許容値（1,800 µg /ヒト/日）を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとしている。（参照 14）

9. 食品健康影響評価

本物質には生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」（参照 1）によりクラス I に分類され、安全マージン（25,400～32,200）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量（155～197 µg /ヒト/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 µg /ヒト/日）を大幅に下回ることを確認した。イソバレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

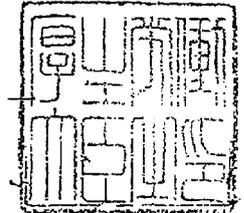
<参照>

- 1 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について(最終報告・再訂正版). 平成 15 年 11 月 4 日.
- 2 RIFM-FEMA Database. Product Information on 3-Methylbutyraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 3 Volatile Compounds in Food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. (1996).
- 4 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査 イソバレルアルデヒドのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験(財)食品薬品安全センター秦野研究所(厚生労働省委託試験).(2004).
- 5 Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology. (1980)18: 219-232.
- 6 Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger J, Spadone JC. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Fd. Chem. Toxic. (1989)27: 227-232.
- 7 Matsui S, Yamamoto R, Yamada H. The bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. Wat. Sci. Tech. (1989)21: 875-887.
- 8 Obe G, Beek B. Mutagenic Activity of Aldehydes. Drug Alcohol Depend. (1979)4: 91-94.
- 9 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について イソバレルアルデヒドのマウスを用いた小核試験. (財)残留農薬研究所(厚生労働省委託試験).(2006).
- 10 OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 10, July 2004 Publications, UNEP PUBLICATIONS.
- 11 Private Communication of European Flavour & Fragrance Association, EU poundage result for n-valeraldehyde and isovaleraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 12 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書 食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」日本香料工業会.
- 13 Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist. (1987) 12:27-56.
- 14 第 49 回 JECFA. WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. (1997).
- 15 第 46 回 JECFA 資料(イソアミルアルコールの安全性評価) Drafted by FEMA. (1995).

厚生労働省発食安第0430004号
平成20年4月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

記

バレルアルデヒドの食品添加物としての指定の可否について

バレラルデヒドの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

1. 品目名：バレラルデヒド
Valeraldehyde, Pentanal
〔CAS 番号：110-62-3〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：
C₅H₁₀O 86.13

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

バレラルデヒドは、果物、穀類、豆類等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として一般に含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている。欧米では清涼飲料、キャンディー、焼き菓子、アイスクリーム等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319023号により食品安全委員会あて意見を求めたバレラルデヒドに係る食品健康影響評価については、平成20年2月1日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が示されている。

評価結果：バレラルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国および2004年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、8.83 µg 及び 86.4 µg となる。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質のわが国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 8.83 µg から 86.4

µg の範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 140 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

バレラルデヒドを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

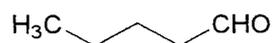
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

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

バレラルデヒド (案)

Valeraldehyde
Pentanal
ペンタナール



C₅H₁₀O
Pentanal [110-62-3]

分子量 86.13

含 量 本品は、バレラルデヒド (C₅H₁₀O) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

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

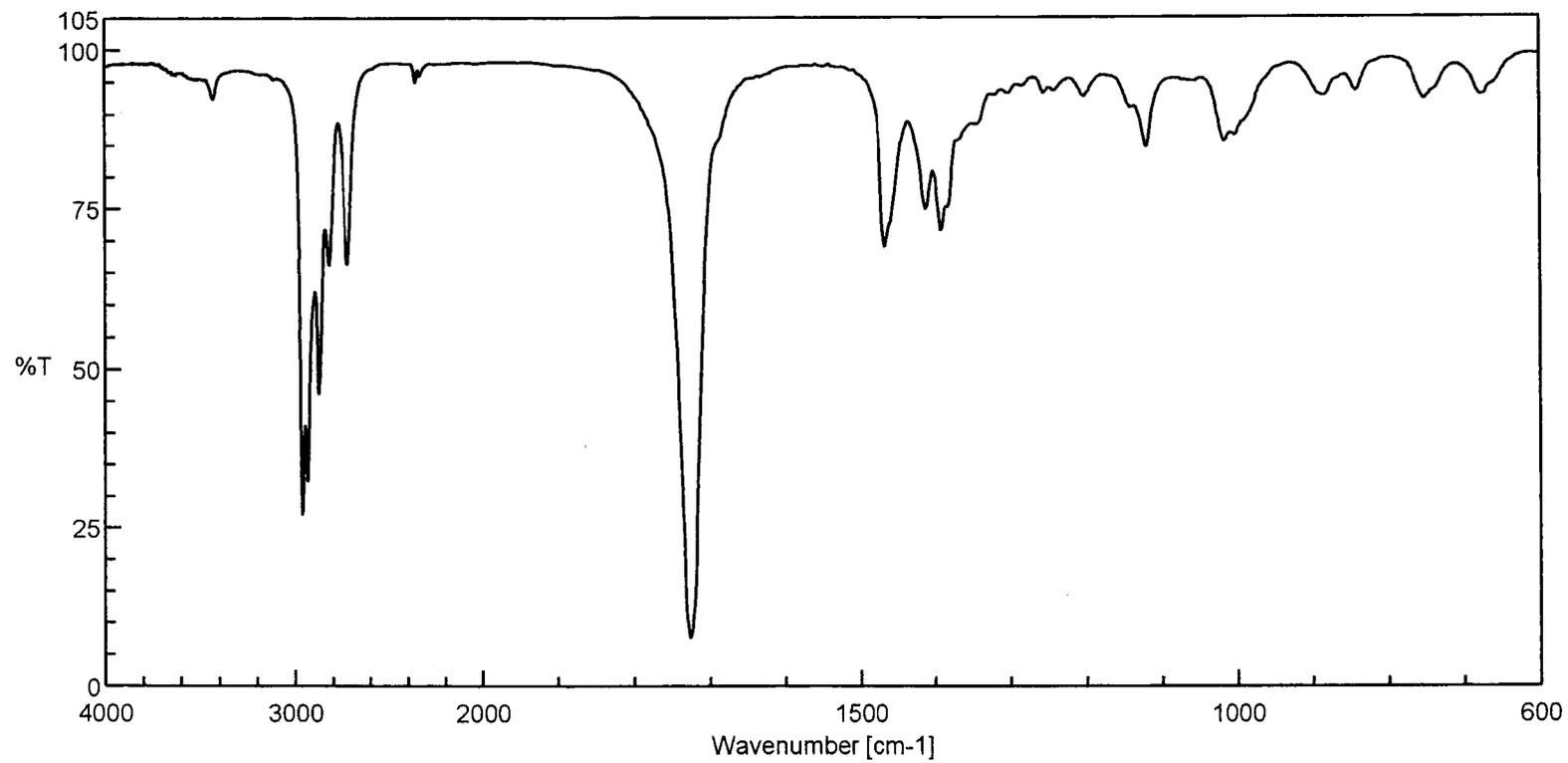
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.390 \sim 1.400$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.805 \sim 0.820$

(3) 酸価 5.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

バレルアルデヒド



バレルアルデヒドに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA、FCCともに規格値を「97.0%以上」としているが、FCCでは滴定法（ヒドロキシルアミン法）を採用しているため、他のアルデヒドが混在する場合には、含量に含まれる可能性がある。試薬等として流通している製品（市販品）5社各1製品を8機関で分析した結果、95.2～99.8%、平均98.2%であった。市販品の主な不純物は、GC/MSにより吉草酸並びにバレルアルデヒドの2量体である *cis*-及び *trans*-2-propyl-2-hepten-1-al と同定された。これらは、保存中に生成するものであり、吉草酸はJECFA、FCCともに香料として収載されている。本規格案では、市販品を考慮し、「95.0%以上」を採用した。

性状

JECFAは「無色から淡黄色の液体」、FCCは、「チョコレート様香気の色無から淡黄色の液体」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA、FCC、いずれも確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA、FCCともに規格値を「1.390～1.395 (20℃)」としている。市販品5社各1製品を8機関で分析した結果、1.394～1.399、平均1.396であった。一方、吉草酸の屈折率は、1.405～1.412 (FCC) であり、バレルアルデヒドの2量体である *cis*-及び *trans*-2-propyl-2-hepten-1-al の混合物を合成し、その屈折率を測定したところ、1.4564であったことから、これらの化合物が増えることにより、屈折率は大きくなるものと考えられた。そこで、本規格案では、市販品の実態を考慮し、「 $n_D^{20} = 1.390 \sim 1.400$ 」とした。
- (2) 比重 JECFA、FCCともに規格値を「0.805～0.809 (25/25℃)」としている。市販品5社各1製品を8機関で分析した結果、0.807～0.820 (25/25℃)、平均0.812であった。一方、吉草酸の比重は、0.935～0.940 (FCC) であり、2-propyl-2-hepten-1-al の比重は0.848 (25/25℃) であったことから、これらの化合物が増えることにより、比重は大きくなるものと考えられた。そこで、本規格案では、市販品の実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.805 \sim 0.820$ 」とした。
- (3) 酸価 JECFA、FCCともに規格値を「5.0以下」としており、国際的な整合性をとることが妥当と考えられる。なお、他の香料の規格値との整合性を考慮すると、小数点下一桁までを有効数字とすることが妥当と考えられた。以上より、本規格

案は「5.0以下」とした。

定量法

JECFA では GC 法を採用し、FCC では滴定法（ヒドロキシルアミン法）を採用している。しかし、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいては GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案では GC 法を採用することとした。

バレルアルデヒドは、沸点が 150℃未満(103℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

JECFA 及び FCC では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

エタノールへの溶解性

JECFA、FCC では、「エタノールへの溶解性」として「1ml の 95%アルコールに 1ml 溶ける」としている。しかしながら、本規格案では本規格案では IR による確認試験、純度試験として酸価、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、本規格では採用しないこととした。

沸点

JECFA、FCC は沸点の規格を「103℃」としているが、FCC では参考情報として示しており、実際の測定を求めている。また、一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「バレルアルデヒド」の規格対比表

	規格案	JECFA	FCC
含量	95.0%以上	97.0%以上	97.0%以上
性状	本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless to pale yellow liquid	colorless to pale yellow liq/chocolate
確認試験	IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
アルコールへの溶解性	(設定せず)	1 ml in 1 ml 95% alcohol	1 mL in 1 mL 95% alc
沸点	(設定せず)	103°C	103°C(参考情報)
純度試験	屈折率	1.390～1.400(20°C)	1.390～1.395(20°C)
	比重	0.805～0.820(25/25°C)	0.805～0.809(25/25°C)
	酸価	5.0以下	5.0以下
定量法	GC法	GC法	滴定法 (ヒドロキシルアミン法)

(参考)

これまでの経緯

平成19年3月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成19年3月22日	第183回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年2月1日	第54回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年2月21日 ～平成20年3月21日	第224回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年3月27日	第230回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成20年7月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成20年7月現在）

[委員]

氏名	所属
石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
長尾 美奈子※	慶應義塾大学薬学部客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学 食品栄養科学部 客員教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部 栄養学科長 公衆栄養学教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー

※部会長



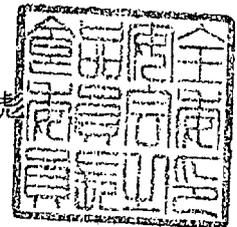
府食第324号
平成20年3月27日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319023号をもって貴省から当委員会に意見を求められたバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

バレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

バレルアルデヒド

2008年3月

食品安全委員会

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	4
4. 分子量	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 反復投与毒性	5
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
4. その他	6
5. 一日摂取量の推計等	6
6. 安全マージンの算出	7
7. 構造クラスに基づく評価	7
8. JECFA における評価	7
9. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（バレルアルデヒド）>	8
<参照>	9

＜審議の経緯＞

- 2007年3月20日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319023号）、関係書類の接受
- 2007年3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年2月1日 第54回添加物専門調査会
- 2008年2月21日 第227回食品安全委員会（報告）
- 2008年2月21日より2008年3月21日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年3月25日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年3月27日 第231回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

- | (2007年3月31日まで) | (2007年4月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 小泉 直子（委員長代理） | 小泉 直子（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村 一正 | 野村 一正 |
| 畑江 敬子 | 畑江 敬子 |
| 本間 清一 | 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) | (2007年10月1日から) |
|----------------|----------------|
| 福島 昭治（座長） | 福島 昭治（座長） |
| 山添 康（座長代理） | 山添 康（座長代理） |
| 石塚 真由美 | 石塚 真由美 |
| 井上 和秀 | 井上 和秀 |
| 今井田 克己 | 今井田 克己 |
| 江馬 眞 | 梅村 隆志 |
| 大野 泰雄 | 江馬 眞 |
| 久保田 紀久枝 | 久保田 紀久枝 |
| 中島 恵美 | 頭金 正博 |
| 西川 秋佳 | 中江 大 |
| 林 眞 | 中島 恵美 |
| 三森 国敏 | 林 眞 |
| 吉池 信男 | 三森 国敏 |
| | 吉池 信男 |

要 約

食品の香料に使用される添加物「バレルアルデヒド」(CAS 番号：110-62-3) 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、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

本物質には生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」(参照 1) によりクラス I に分類され、安全マージン (17,400~170,000) は 90 日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (8.83~86.4 µg/ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を大幅に下回ることを確認した。

バレルアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 2)

和名：バレルアルデヒド

英名：Valeraldehyde (慣用名、JECFA 名)、Pentanal (IUPAC 名)

CAS 番号：110-62-3

3. 分子式 (参照 2)

$C_5H_{10}O$

4. 分子量 (参照 2)

86.13

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

バレルアルデヒドは、果物、穀類、豆類等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として一般に含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている (参照 3)。欧米では清涼飲料、キャンディー、焼き菓子、アイスクリーム等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている (参照 2)。

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、①FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (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米国及び欧州連合 (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、国が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。今般香料の成分として、バレルアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

雌雄のSDラット（各群雌雄各10匹）への強制経口投与による90日間反復投与毒性試験（0、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）において、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見のいずれの群でも被験物質の投与に起因した変化は認められなかった。組織学的検査で100 mg/kg 体重/日以上を投与した群の雄及び300 mg/kg 体重/日以上を投与した群の雌に前胃の扁平上皮のびまん性過形成が用量依存的に見られた。この結果より、無毒性量（NOAEL）は30 mg/kg 体重/日と考えられる。（参照4）

2. 発がん性

発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照5、6）

マウスリンフォーマ TK試験において、代謝活性化系非存在下で陽性であるが、代謝活性化系を導入することにより、陰性となったとの報告がある。（参照7）

マウス（各群雄5匹）を用いた*in vivo*骨髄小核試験（最高用量2,000 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与）の結果は陰性であった。（参照8）

その他、細菌を用いたDNA損傷試験、ほ乳類培養細胞を用いたDNA損傷試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験等がなされており、一部で陽性結果が報告されている。しかしながら、これらは反応が弱い、または対照群における結果が示されていないために結果が不明瞭で、毒性影響とは考えにくいものであることから、あくまで評価の参考に用いた。（参照7、9～15）

信頼性の高いデータに基づき、総合的に判断すると、本物質には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1988年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA97、TA98、 TA100、TA1535 株)	0、10、33、100、333、 1,000、2,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	5
	復帰突然変異試験 [1980年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	258 µg/plate (+/-S9)	陰性	6

<i>in vitro</i> (続き)	復帰突然変異試験 [1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	用量不明 (+/-S9)	陰性	9
	復帰突然変異試験 [1983年]	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA102、 TA104株)	0、33、3,333 µg/plate (+/-S9)	陰性	7
	復帰突然変異試験 [1996年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	100~10,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	7
	マウスリンフォーマ TK 試験 [2000年、GLP]	マウスリンパ腫 L5178Y	-S9: 0、60、80、100、 125、150 µg/ml +S9: 0、150、200、 300、400、500 µg/ml	-S9: 陽性 +S9: 陰性	7
	DNA 損傷試験 [1989年]	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	用量不明 (+/-S9)	陰性	10
	umu 試験 [1991年]	<i>S. typhimurium</i> 融合遺伝子 <i>umuC'</i> - <i>lacZ</i> を持 つプラスミドを含 む TA1535株	492.6 µg/ml	-S9: 陰性 +S9: 疑陽 性	11
	不定期 DNA 合成試験 [1994年、1997年]	ラット及びヒト肝 細胞	258、861、2,580 µg/ml (-S9)	ラット肝 細胞: 弱い 陽性 ヒト肝細 胞: 陰性	12 13
	(前進) 突然変異試験 [1989年]	チャイニーズハム スターV79細胞	258、861、2,580 µg/ml (-S9)	陽性	14
	姉妹染色分体交換試験 [1979年]	ヒトリンパ球	24時間処理 : 16 µg/ml(-S9) 48時間処理 : 16、24 µg/ml(-S9)	陰性	15
<i>in vivo</i>	小核試験 [2005年、GLP]	Crlj:CD1 マウス	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日(2日間 強制経口投与)	陰性	8
	小核試験 [1985年]	Swiss-Webster マ ウス	0、83、166、266 mg/kg 体重(単回腹腔 内投与)	陰性	7

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。なお、OECDの Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report においても、本物質と構造類似のプロピオナルアルデヒド及びイソブチルアルデヒドのデータより、選択的に生殖毒性や発生毒性を起こす懸念はないとしている。(参照7)

5. 一日摂取量の推計等

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定

する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国および 2004 年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、8.83 μg (参照 2) 及び 86.4 μg (参照 16) となる。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質のわが国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 17)、わが国での本物質の推定摂取量は、およそ 8.83 μg から 86.4 μg の範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 140 倍であると報告されている (参照 18)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与投与試験の NOAEL 30 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (8.83~86.4 μg /ヒト/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.000177~0.00173 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 17,400~170,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。生体内では、速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排泄される。(参照 1、19)

8. JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式直鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、推定摂取量 (8.7~3,000 μg /ヒト/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を上回るが、完全に生体成分に代謝されることから、香料としての安全性の問題はないとしている。(参照 19)

9. 食品健康影響評価

本物質には生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。また、「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」(参照 1) によりクラス I に分類され、安全マージン (17,400~170,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (8.83~86.4 μg /ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を大幅に下回ることを確認した。

バレラルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

<参照>

- 1 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について(最終報告・再訂正版). 平成 15 年 11 月 4 日.
- 2 RIFM-FEMA Database. Material Information on Valeraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 3 Volatile Compounds in Food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. (1996).
- 4 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査 バレルアルデヒドのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験. (財)食品薬品安全センター秦野研究所(厚生労働省委託試験).(2004).
- 5 NTP Database Search Application, Genetic Toxicity Study Options: Salmonella Study. (1988).
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.studyDetails&study_no=768372&cas_no=110-62-3&endpointlist=SA
- 6 Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology . (1980) 15: 21-232.
- 7 OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21(18-20, October, 2005), UNEP PUBLICATIONS.
- 8 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について バレルアルデヒドのマウスを用いた小核試験. (財)残留農薬研究所(厚生労働省委託試験).(2006).
- 9 Sasaki Y, Endo R. Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. Mutat. Res. (1978) 54: 251-252.
- 10 Matsui S, Yamamoto R, Yamada H. The bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. Wat. Sci. Tech. (1989)21: 875-887.
- 11 Ono Y, Somiya I, Kawamura M. The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. Wat. Sci. Tech. (1991)23: 329-338.
- 12 Martelli A, Canonero R, Cavanna M, Ceradelli M, Marinari UM. Cytotoxic and genotoxic effects of five n-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. Mutat. Res. (1994) 323: 121-126.
- 13 Martelli A. Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. in vivo. (1997)11: 189-194.
- 14 Brambilla G, Cajelli E, Canonero R, Martelli A, Marinari UM. Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of n-alkanals produced by lipid peroxidation. Mutagenesis. (1989)4: 277-279.
- 15 Obe G, Beek B. Mutagenic Activity of Aldehydes. Drug Alcohol Depend. (1979)4: 91-94.
- 16 Private Communication of European Flavour & Fragrance Association, EU poundage result for n-valeraldehyde and isovaleraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 17 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書 食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」 日本香料工業会.
- 18 Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of

flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987)12: 27-56.
19 第 49 回 JECFA. WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic
linear primary alcohols, aldehydes, and acids. (1997).