

平成 24 年 4 月 27 日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

クエン酸三エチルの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成 23 年 4 月 19 日付け厚生労働省発食安 0419 第 8 号にて評価を依頼したクエン酸三エチルにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。

なお、本資料は、平成 24 年 3 月 1 日付け府食第 220 号により示された「JECFA の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物（国際汎用香料を除く。）についての食品健康影響評価依頼をするために必要な資料に関するガイダンス」に基づいたものであることを申し添えます。



# クエン酸三エチル 指定のための検討報告書

厚生労働省医薬食品局  
食品全部基準審査課

2012年4月

## 目 次

1.	クエン酸三エチルの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格(案)	5
1)	物理化学的性質	5
(1)	名称	5
(2)	化学式および分子量	5
(3)	性状及び分子量	5
(4)	製造方法	5
(5)	安定性	5
2)	成分規格(案)・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	5
(1)	成分規格(案)	5
(2)	他の規格との対比表	7
(3)	成分規格(案)設定の根拠	8
4.	有効性及び必要性	9
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	9
(1)	基礎的知見	9
(2)	食品への使用例	9
2)	食品中での安定性	9
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	9
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	11

6.	安全性	12
1)	単回投与毒性試験	12
2)	反復投与毒性試験	12
3)	変異原性	16
4)	発がん性	18
5)	生殖発生毒性	19
6)	一般薬理試験	21
7)	ヒトについての知見	21
7.	国際委員会などにおける安全性評価	23
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価	23
2)	米国 FDA における評価	24
3)	欧州連合における評価	24
8.	安全性評価と ADI の試算	26
9.	推定摂取量	27
10.	使用基準(案)	29

[引用文献一覧]

## 1. クエン酸三エチルの指定の必要性

クエン酸三エチルは、食品加工時の溶剤 (solvent)、担体溶剤 (carrier solvent)、フレーバー (flavouring agent) 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。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、第 23 回会合 (1979 年) において評価が行われ、暫定 ADI : 0-10 mg/kg が設定された (文献 1)。

その後、第 25 回会合 (1981 年) において代謝試験のデータが必要であるとされ (文献 13)、第 28 回会合 (1984 年) において提出された代謝試験のデータを基に評価が行われ ADI : 0-20 mg/kg が設定された (文献 14)。また、第 53 回会合 (1999 年) においてはクエン酸三エチルの香料としての評価が行われている (文献 2)。

米国においては、クエン酸三エチルは GRAS 物質 (一般に安全と認められた物質) であり、フレーバー (flavouring agent)、溶剤 (solvent)、担体 (vehicle)、界面活性剤 (surface-active agent) として適正製造規範 (GMP) 管理の下で使用が認められている (§ 184.1911) (文献 7)。

また、欧州連合では、クエン酸三エチル (E 1505) は、カプセル・錠剤形の補助食品 (food supplements) に (上限量 : 3.5g/kg)、乾燥卵白に (必要量)、フレーバー (flavourings) 及び食品添加物の担体 (carriers) として (上限量 : 単独又は食品添加物グリセリン二酢酸エステル (Glyceryl diacetate、グリセリン三酢酸エステル (Glyceryl triacetate)、プロピレングリコール (Propylene glycol) との組み合わせで 3 g/kg 食品。但し、クリームリキュール (cream liqueurs) 以外の飲料の場合はプロピレングリコールの上限量は 1g/L) 使用が認められている (文献 16、59)。

一方、わが国においてクエン酸三エチルは指定添加物のエステル類に (トリエチルシトレートとして) 含まれるが、着香の目的以外に使用してはならないとされており、着香の目的以外にこれを使用した加工食品等は海外からの輸入が禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定に向けて検討していく方針を示している。

クエン酸三エチルは、前述のように国際的に安全性が評価され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会においては、上記の方針に従いクエン酸三エチルは指定対象の検討品目とされた。

以上のことからクエン酸三エチルについて国際的整合性を図る目的で、食品添加物として指定することについて検討を行う必要がある。

## 2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

### 1) 起源又は発見の経緯

クエン酸三エチルは、有機物を良く溶かす溶剤として優れており、安全性も高いことから、食品加工時の溶剤、担体溶剤、フレーバーなどとして欧米諸国において 30 年以上前から使用されている（文献 8、11）。わが国において香料としての用途についてはエステル類食品香料の一つとしての使用が報告されている（文献 35）。食品以外では医薬品、医薬部外品、化粧品

### 2) 外国における使用状況

#### (1) JECFA における評価

クエン酸三エチルは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第 23 回会合（1979 年）において評価が行われ、暫定 ADI：0-10 mg/kg が設定されると共に、ヒトを含め複数動物における体内代謝データの必要性が指摘された（文献 1）。その後、第 25 回会合（1981 年）においても体内代謝試験データの必要性が確認された（文献 13）。第 28 回会合（1984 年）において追加データを基に評価が行われ ADI：0-20 mg/kg が設定された（文献 14）。また、第 53 回会合（1999）においてクエン酸三エチルのフレーバー（flavouring agent）としての評価が行われ、現在の使用量で安全性上の懸念はないとされると共に、1984 年に設定された上記の ADI も再確認された（文献 2）。

#### (2) 米国における使用

クエン酸三エチルは、米国において FDA の委託を受けて生物実験科学連合（FASEB）の生命科学研究部（LSRO）が組織した GRAS 物質評価委員会（Select Committee on GRAS Substances）により、クエン酸とその塩類（Na、K、Ca 及び NH<sub>4</sub> 塩）、エステル類化合物（イブ<sup>®</sup>ピル、ステア<sup>®</sup>ル、トリ<sup>®</sup>フル）の安全性評価の一環として調査検討がなされている。その結果、「現在の使用水準又は将来予想される水準で使用された場合、公衆に危害を及ぼすことを示す証拠、又は疑いを示唆する合理的な証拠は入手出来た情報にはない」との結論を含む報告書が 1977 年に発表された（文献 11）。この報告書をもとに、クエン酸三エチルは、GRAS 物質であることが確認され、食品のフレーバー（flavoring agent：食品に味もしくは香りを付与又は付与を補助する物質）、溶剤（solvent）、担体（vehicle：他の物質を抽出もしくは溶解するために使用する物質）、界面活性剤（surface-active agent：液体食品成分の表面特性を変化させ、様々な効果をもたらす乳化剤以外の物質。但し、可溶化剤、分散剤、洗浄剤、湿潤剤、再水和促進剤ホイッピング剤、起泡剤、消泡剤等を含む）として GMP（後記）の下で食品への一般的使用が認められている（文献 7：21CFR § 184.1911）。GRAS 物質は検定不要着色料の希釈剤として使用できるとの一般規則に基づき（文献 38：21CFR § 73.1）、クエン酸三エチルは、検定不要着色料の希釈剤としての使用も認められている。

1  
2 適正製造規範(GMP) (文献 21)

3 ① 食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使  
4 用量以下とする。

5 ② 食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、食品  
6 の成分になった物質の量は最小限に抑える。

7 ③ 使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。食品  
8 医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若しくはロット  
9 が食品の使用目的に合致する純度があるか、また、意図した目的に使用した場合一般に  
10 安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示す。

11 成分規格は Food Chemicals Codex 規格に従う (文献 9)。

12  
13 使用量の報告として下記内容の NAS/NRC 調査報告書(1989)がある(文献 23):1975 年 12,200  
14 ポンド(5,530 kg);1982 年 24,700 ポンド(11,200 kg);1987 年 27,500 ポンド(12,500 kg:米  
15 人口 2.41 億人(文献 12)として、0.142 mg/人/日)。1987 年調査時点での用途別使用量は、  
16 溶剤(solvents)/担体(carriers)/カプセル化剤(encapsulating agents)区分 27,300 ポンド、  
17 フレーバー・フレーバー改変剤(flavors and flavor modifiers)区分 140 ポンドと報告されてい  
18 る。

### 19 20 (3) 欧州連合

21 欧州連合においてクエン酸三エチル(E 1505)の安全性の評価は、1981 年、食品科学委員  
22 会による食品の抽出溶剤(extraction solvents)としての評価の中でなされ、当時の JECFA  
23 暫定 ADI:10 mg/kg 体重に同意すると共に、体内で加水分解されることの適切な証拠が提供さ  
24 れるとの前提で、食品向け溶剤としてしての使用を暫定的に許容するとされた(文献 19)。そ  
25 の後、クエン酸三エチルは 1990 年、同上委員会再度評価され、要請したデータが提供され  
26 たとし(但し、詳細は不明である)、1984 年 JECFA が改訂した ADI:20 mg/kg 体重が同意され  
27 た(文献 22)。これら評価にもとづいて、欧州連合では使用基準として、カプセル・錠剤形の  
28 補助食品(food supplements)に(上限量:3.5g/kg)、乾燥卵白に(必要量)、フレーバー  
29 (flavourings)及び食品添加物の担体(carriers)として(上限量:単独又は食品添加物グ  
30 リセリン二酢酸エステル(Glyceryl diacetate)、グリセリン三酢酸エステル(Glyceryl  
31 triacetate)、プロピレングリコール(Propylene glycol)との組み合わせで 3 g/kg 食品。  
32 但し、クリームリキュール(cream liqueurs)以外の飲料の場合はプロピレングリコールの上  
33 限量は 1g/L。)使用が認められている(文献 16、59)。

34 なお、クエン酸三エチルは、欧州連合として 10 年来検討が進められて来たフレーバー物質  
35 (flavouring substances) ポジティブリストに記載されている(文献 42)。最終版は 2010  
36 年末に公表予定とされていたが、2012 年 2 月時点では公表されていない(文献 58)。

1 欧州連合における食品添加物の摂取量調査報告において、本品は1人一日摂取許容量が数値  
2 で設定されているが(20 mg/kg 体重)、使用の基準は上限量が設定されている用途と必要量使  
3 用できる用途の両方があることから、実使用濃度等に基づくより詳細な検討が必要とされてい  
4 る。なお、デンマークではクエン酸三エチルの推定摂取量はゼロと報告されている(文献10)。

5

1 3. 物理化学的性質及び成分規格 (案)

2  
3 1) 物理化学的性質等 (文献8、9、25、27)

4 (1) 名称

5 クエン酸三エチル Triethyl citrate,

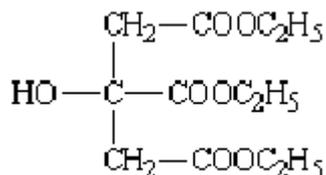
6 別名 (Ethyl citrate, Triethyl 2-hydroxypropane-1, 2, 3-tricarboxylate)

7 CAS 番号 77-93-0 ; INS No 1505

8  
9 (2) 化学式及び分子量

10 化学式:  $C_{12}H_{20}O_7$ , 分子量 276.28

11 構造式:



12  
13 (3) 性状及び性質

14 ほとんど無色の油状物質。苦味がある。比重  $d(25, 25)$  1.135-1.139; 沸点 (1 気圧) 294 °C。  
15 旋光度  $n(20, D)$  1.439-1.441。粘度 35.2cps (25°C)。水にやや溶けやすく (約 6.9%)、  
16 ピーナッツ油 0.8%、エタノール、エーテル、アセトンなど各種の有機溶剤に良く溶ける。  
17 被膜性、金属封鎖性も若干有している (文献27)。

18  
19 (4) 製造方法

20 クエン酸をエタノールでエステル化して得られる。

21  
22 (5) 安定性

23 室温で安定に保存できる。

24  
25 2) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠 (文献8、9)

26 (1) 成分規格案

27  
28 クエン酸三エチル

29 Triethyl Citrate

30  $C_{12}H_{20}O_7$

分子量 276.28

31 CAS[77-93-0]

32 含量 本品は、クエン酸三エチル ( $C_{12}H_{20}O_7$ ) 99.0%以上を含む。

- 1 性状 本品は、無色の油状の液体である。
- 2 確認試験 本品 3 g に水酸化ナトリウム溶液 (1 → 25) 50 ml を加え、1 時間還流  
3 し、冷後、硫酸 (1 → 20) で中和した液は、クエン酸塩(1)の反応を呈する。
- 4 純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.439 \sim 1.441$
- 5 (2) 比重  $d_4^{25} = 1.135 \sim 1.139$
- 6 (3) 遊離酸 クエン酸として 0.020% 以下
- 7 本品 32.0 g を正確に量り、中和エタノール 30 ml 及びフェノールフタレイン試  
8 液 2 滴を加え、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定するとき、その量は、1.  
9 0 ml 以下である。
- 10 (4) 鉛 Pb として  $2 \mu\text{g/g}$  以下 (5.0 g, 第 1 法)
- 11 水分 0.25% 以下 (直接滴定)
- 12 定量法 本品約 1.5 g を精密に量り、500 ml の三角フラスコに入れ、2-プロパノール 25 ml,  
13 水 25 ml を加え、更に 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム液 50 ml を正確に量って加え、沸騰石数  
14 個を加えて 1.5 時間還流する。冷後、水約 20 ml で還流冷却器を洗い、洗液をフラスコに入  
15 れ、ブロムチモールブルー試液 5 滴を加え、0.25 mol/L 硫酸で滴定する。
- 16 0.25 mol/L 硫酸 1 ml = 46.05 mg  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$
- 17

1 (2) 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA (文献 8)	FCC (文献 9)	EU (文献 15)	JECFA 香料 (文献 43)	医薬品添加物規格 (文献 18)
含量	99.0%以上	99%以上	99.0%以上	99.0%以上	99%以上	99.0%以上
性状	無色, においの記載なし	無色, 無臭	無色, においの記載 無し	無色, 無臭	ほとんど無色、油状液体、 苦味、わずかなにおい	無色, わずかに特異な におい
確認試験						
クエン酸の確認	採用	無し	無し	無し	無し	採用
屈折率 20℃	純度試験として採用	1.439~1.441	1.440~1.444	1.439~1.441	1.440~1.444	無し
比重 25℃	純度試験として採用	1.135~1.139	1.135~1.139	1.135~1.139	1.138~1.139	無し
純度試験						
屈折率 20℃	1.439~1.441	確認試験として採用	確認試験として採用	確認試験として採用	確認試験として採用	無し
比重 25℃	1.135~1.139	確認試験として採用	確認試験として採用	確認試験として採用	確認試験として採用	無し
遊離酸(クエン酸として)	0.020%以下	0.02%以下	0.02%以下	0.02%以下	0.02%以下	酸の規格がある
鉛	2 μg/g 以下	2 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下	無し (重金属の規格)	無し (重金属の規格)
ヒ素	規格無し	規格無し	規格無し	As として 3 mg/kg 以 下	規格無し	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 2ppm 以下
水分	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下
硫酸塩	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	0.019%以下
類縁物質	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	規格有り
保存条件	特になし	遮光の記載無し	遮光の記載無し	遮光の記載無し	特になし	遮光

1 (3) 成分規格 (案) 設定の根拠

2 ほぼ、JECFA 規格に倣った。

3 医薬品添加物規格(薬添規)では、性状で、「わずかに特異なおいがある」としているが、  
4 JECFA ではにおいはないと記載しており、FCC では、においについての記載がない。従って、  
5 においについての記載は入れなかった。

6 外国の規格では、確認試験として屈折率及び比重を用いているが、我が国の規格では、これ  
7 らの物性値は純度試験として用いられている。そのため、薬添規の確認試験に倣って、クエン  
8 酸の確認試験を行うこととした。

9 20℃における屈折率の値が、JECFA 及び EU の規格では 1.439～1.441 であり、規格値の幅が  
10 狭く、米国 FCC の規格値 1.440～1.444 と異なっている。JECFA の規格値を採用したが、これ  
11 は、諸外国で実際に使用されているものの値により、変更する必要があるかも知れない。

12 EU 及び薬添規では、ヒ素の値を規制しているが、本品にヒ素が混入するおそれはなく、JECFA  
13 や米国でも規制していないので、ヒ素の規格を設定しなかった。

14 また、薬添規では、硫酸塩及び類縁物質を規制しているが、食品添加物の規格で、これらを  
15 規制しているものはないので、規格を設けなかった。

16

## 4. 有効性及び必要性

### 1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

#### (1) 基礎的知見 (文献 8、11、25、32、第 2 章)

クエン酸三エチルは各種の有機溶剤を良く溶かし、水にもある程度の溶解性がある溶剤であるほか、界面活性、被膜性、金属封鎖性を有し、安全性も高いことから、食品素材や香料の担体、担体溶剤として使用できる。本品が被膜性も合わせ有していることから、カプセル・錠剤の形態の食品への使用にも有用と考えられる。我が国において、溶剤用途の食品添加物は現在グリセリン、プロピレングリコールが主に使用され、ほかに植物油、エタノールなどもあり、物性(溶質の溶解性、分散性など)、官能(匂い、味)などの観点から適切なものが選択されている。

また、欧米の用途名である担体・担体溶剤は、我が国では溶剤のほか、被膜性を有する一部の乳化剤(「グリセリン脂肪酸エステル」に分類されている、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、グリセリン酢酸エステル)が該当する。さらに、欧州連合において使用が認められている乾燥卵白への使用は(第 2 章参照)、消泡機能を併せ利用したものと考えられ、我が国では消泡性を有する一部の乳化剤(「グリセリン脂肪酸エステル」のグリセリン脂肪酸エステル)が該当する。

ほか、クエン酸三エチルはエステル化合物で微弱ながら香りがあり、香料としても各国の香料物質リストに記載され、また我が国でも使用が認められている(第 2 章参照)。

#### (2) 食品への使用例

前述のように、欧州連合では、食品添加物としてフレーバー(香味料)、乾燥卵白への使用、担体・担体溶剤としての使用が認められているほか、香料物質でもある(第 2 章(3)項参照)。

コーデックスの食品添加物一般基準(The Codex General Standards for Food Additives)では、機能用途として、担体、乳化剤、金属封鎖剤、安定剤、食品として、液卵(最高使用濃度: 2500 mg/kg、卵黄乾燥物換算)、乾燥及び/若しくは加熱凝固鶏卵製品(2500 mg/kg、卵黄乾燥物換算)、スポーツ飲料・エネルギー飲料・電解質飲料・粒飲料を含め水ベースの飲料類(200 mg/kg)への使用が最終合意されている(文献 33、34)。

### 2) 食品中での安定性

本物質は化学的に安定な物質であり、食品全般について、食品中で安定であると考えられる。また、本物質は金属イオン封鎖作用があるとされ(文献 8、33)、食品の加工や保存中、夾雑重金属イオンによる品質低下、劣化を防止できる可能性がある。

### 3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

本物質には金属イオンの封鎖作用があるとされることから(文献 8、33)、多用するとミネ

1 ラル不足を来たす可能性がある。一方、本物質には酸化・還元等に係る官能基や化学的に不安  
2 定な結合はなく、食品中の糖質、たんぱく質、油脂への影響はないと考えられる。

3

4

## 5. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

### 1) まとめ

クエン酸三エチルは、動物及びヒト肝臓ホモジネートや血清中の酵素で、クエン酸とエタノールへと分解されるとの知見にもとづいて、本物質はヒトを含め動物体内においてクエン酸とエタノールに代謝され、それぞれ TCA 回路と酸化経路をへて代謝分解されるものと、JECFA は評価してきた (文献 1、4、5、13、14)。

欧州連合の食品科学委員会も 1990 年の評価においてクエン酸三エチルは体内で加水分解を受けると考察している (文献 22、第 2 章 2) (3)、第 7 章 3) 参照)。

一方、1984 年の JECFA 評価後、我が国において実施されたラット生体内試験では、本物質は経口投与後速やかに吸収され、腎臓、胃、小腸等ほぼ全身に分布し、血中消失半減期は約 15 分であること、大部分がモノエチル体及びジエチル体として尿中に排泄されたと報告されている (文献 44)。従って、本物質は生体内では部分的な代謝分解に留まる可能性もある。

なお、香料物質のグループ評価の一環として、エステル類化合物、並びに、脂肪族ジ・トリカルボン酸とそれらのエステルの代謝等を評価した第 53 回 JECFA 会議 (2000 年) では 1984 年の JECFA 評価の考え方が踏襲されている (文献 2、3; 第 7 章 1) 参照)。

### 2) 個別データ

#### (1) *In vitro* の代謝研究

*in vitro* の研究結果から、ラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネート並びに血清中の酵素は、クエン酸三エチル 1 モルをクエン酸 1 モルとエタノール 3 モルに加水分解する (文献 5、45)。新鮮なラットあるいはヒト血清試料にクエン酸三エチルを加え、4 時間に亘りその消失速度を観察した結果、ラットでは急速に加水分解されたが (15 分)、ヒトでは緩やかに分解され 4 時間の試験終了後でも完全ではなかった (文献 5 (文献 5 で引用されている Figdor/Ballinger、1981 は未公表))。

#### (2) *In vivo* の代謝研究

SD 系雄性ラット (2 匹) に、トリエチル- [1, 5 -  $^{14}\text{C}$ ] -クエン酸 (2 mg/kg) を経口投与後の体内動態を検討した報告で、トリエチルクエン酸は速やかに吸収され、15 分後では主に腎臓、胃、小腸に比較的高濃度に分布し、肝臓ではそれらより低かった、投与 3 時間後では、放射能の 99% が尿、糞、呼気中に回収された。放射能の大部分が尿中排泄であり、24 時間尿について代謝物の検索を行ったところ、ジエチル体 (2 種の位置異性体) とモノエチル体と 3 種の代謝物が検出されたが、クエン酸は検出されなかった。同様に標識した  $^{14}\text{C}$ -クエン酸の投与では、放射能の大部分が呼気中へ排出された。ラットでは、トリエチルクエン酸とクエン酸の体内動態が異なることを示唆している (文献 44)。

## 6. 安全性

前章で述べたように、クエン酸三エチルはヒトを含め動物体内でクエン酸とエタノールに加水分解されると JECFA (文献 1、4、5、13、14) 及び欧州連合の食品科学委員会(文献 22)は考察している。一方、クエン酸三エチルはラットにおいて生体内で加水分解を受けるもののモノ体及びジエチル体として大部分が尿中排泄され、クエン酸は、分解されてほとんどが呼気中に排泄されるとの知見が我が国において発表されている。(文献 44)。このクエン酸三エチルのラットにおける代謝が、ヒトや他の動物種においても起こり得るかどうかに関する情報は現在のところ得られていない。

ラットにおけるクエン酸三エチルの毒性試験においては、特に毒性が認められておらず、また、*in vivo* 代謝物とされているモノ体やジエチル体の毒性試験成績を PubMed ならびに Toxline で検索したが、毒性に関する報告を見出すことができなかった。

以上のことから、本章においては、エステルとしてのクエン酸三エチルの毒性試験報告を中心に述べると共にその代謝物であるクエン酸(塩は除く)の毒性試験報告を参考として取り上げた。

### 1) 単回投与毒性試験

クエン酸三エチルの急性毒性に関しては、雄雌各群 20 匹(但し、雄の最高用量群は 10 匹)の CD ラットに雄では 5.5、6.2、7.0、7.9、8.9、10.1 ml/kg 体重、雌では 3.6、4.4、5.2、6.3、7.6、9.1 ml/kg 体重の用量でクエン酸三エチル(比重 1.137)を強制経口投与した結果、雄では全ての投与群で、また、雌では 3.6 ml/kg 体重を除いた投与群で動物が死亡しており、その死亡率から算出した LD<sub>50</sub> 値は雄で 7.0 ml/kg 体重、雌では 5.9 ml/kg 体重であり、前記の投与用量における LD<sub>50</sub> 値から比重を基に重量換算した場合の LD<sub>50</sub> 値は雄で 8.0 g/kg 体重ならびに雌では 6.7 g/kg 体重と報告されている(文献 36)。また、ラット(性別不明)に 5~15 ml/kg 体重の用量で経口投与した試験では LD<sub>50</sub> 値は約 7 ml/kg 体重(比重換算 約 8 g/kg 体重)と報告されている(文献 37)。さらに、ネコ(性別不明)に 1~9 ml/kg 体重の用量でクエン酸三エチルを経口投与した試験では LD<sub>50</sub> 値は約 3.5 ml/kg 体重(比重換算 約 4 g/kg 体重)と報告されており(文献 37)、本化合物の急性経口毒性は弱いものと考えられる。

被験物質	動物種(性別)	投与経路	LD <sub>50</sub> 値 mL/kg 体重(比重換算)	文献
クエン酸 三エチル	ラット(雄)	経口	7.0 (8.0 g/kg 体重)	36
	ラット(雌)	経口	5.9 (6.7 g/kg 体重)	36
	ラット(不明)	経口	約 7 (約 8 g/kg 体重)	37
	ネコ(不明)	経口	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	37

### 2) 反復投与毒性試験

## 1 (1) まとめ

2 クエン酸三エチルの反復投与に関しては、ガイドラインに基づいた試験は実施されていない  
3 が、ラット（最高で2%混餌）およびネコ（0.25ml/kg 体重）に8週間、イヌ（最高で0.25ml/kg  
4 体重）に6ヶ月間、また、未公表で詳細は不明であるがラットに0.33、1.0および3.0%の濃  
5 度で2年間反復投与した試験成績が報告されており、いずれの試験においても被験物質投与に  
6 起因した明らかな毒性影響は認められていないと報告されている（文献4、6、11、37）。なお、  
7 添加物に関するガイドラインとは投与経路が異なるが、マウスに14日間腹腔内投与（350 mg/kg  
8 体重/日）した試験成績が報告されていたので参考資料として記載した（文献4、6）。また、  
9 クエン酸三エチルは肝臓ホモジネートや血清中で加水分解され、クエン酸とエタノールを生成  
10 すると報告が見られることから（文献5）、クエン酸の試験成績を参考として記載した（文  
11 献46、47）。

12 JECFAは第28回会議において、クエン酸三エチルはラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネー  
13 トや血清中の酵素で加水分解され、クエン酸とエタノールを生成すると資料が提出されたこ  
14 とから、それまで暫定とされていた許容一日摂取量（ADI）を2年間反復投与毒性試験の無毒  
15 性量（2000 mg/kg 体重）から20 mg/kg 体重と評価している（文献5、14）。

## 17 (2) 個別データ

### 18 ①ラットによる8週間反復投与毒性試験

19 21日齢の各群7~8匹のラット（雌雄合計で、但し雌雄匹数不明）にクエン酸三エチルを0  
20 （対照群）、0.5、1.0、2.0%の濃度（0、1、2、4g/kg 体重）で8週間混餌投与した試験では、  
21 試験終了までに三分の一の動物が肺炎により死亡した。ラットの成長、試験開始時、4週およ  
22 び8週に実施した赤血球数、白血球数および白血球百分率に被験物質投与による影響は認めら  
23 れなかった。試験終了時に生存していた36匹中14匹（詳細不明）について剖検したところ胸  
24 腔内および腹腔内の臓器に肉眼的異常は認められず、心臓、肺、消化管、肝臓、膵臓、脾臓お  
25 よび腎臓を含む63の組織を観察したが対照群と差はみられなかった（文献4、6、11、37）。

### 26 ②ラットによる2年間反復投与毒性試験

27 雌雄のSD系ラット（各群15匹）にクエン酸三エチルを0（対照群）、0.33、1.0および3.0%  
28 の濃度で2年間混餌投与したところ、試験の初期段階における被験物質摂取量は200~2000  
29 mg/kg 体重であった。投与用量を増加（用量は不明）したところ、体重増加量と摂餌量は対照  
30 群に比べ減少した。なお、JECFAの評価書にはこれらの結果に対して明確な数値としては示さ  
31 なかったと記載されている。血液学的検査、尿検査、生存率、肉眼的および病理組織学的検査  
32 において被験物質投与によると考えられる影響はみられなかった（文献4、6、11）。JECFAは  
33 本試験における無毒性量を2000 mg/kg 体重と評価している（文献4）。

### 34 ③イヌによる6ヶ月反復投与毒性試験

35 1群雌雄各2匹のビーグル犬にクエン酸三エチルを0.05および0.25 ml/kg 体重（57および  
36 285 mg/kg 体重）の用量で6ヶ月間投与した試験では、体重、臓器重量、血液および尿検査、

1 また、組織学的検査において被験物質投与に起因したと考えられる影響は認められなかった。  
2 毎日の投与量を 2.5～3.5 ml/kg 体重 (2850～3990 mg/kg 体重) に増加し、7～12 週間投与し  
3 た結果、3 匹の犬で特徴的な肝臓病変を示した。先に 2 ml/kg 体重 (2280 mg/kg 体重) で異常  
4 を呈した 4 番目の動物にさらに 1 ヶ月間、1.5 ml/kg 体重 (1710 mg/kg 体重) を投与した後で  
5 は組織学的変化は明らかにされなかった (文献 4、6、11)。

#### 6 ④ネコによる 8 週間反復投与毒性試験

7 6 匹のネコ (性別不明) にクエン酸三エチルを 0.25ml/kg 体重 (285 mg/kg 体重) およびク  
8 エン酸アセチル三エチルを 0.5 ml/kg 体重の用量で 8 週間経口投与した試験では、体重、赤血  
9 球数、白血球数、ヘモグロビン量、血糖および血中窒素量に関しては両物質ともに被験物質投  
10 与群と対照群の間に明らかな差は認められなかった。試験期間中に 6 匹の猫から様々な間隔で  
11 入手した 38 の心電図は T 波に変動を示したが、対照群と比べ被験物質投与群で変化は認めら  
12 れなかった。一方、穏やかな中毒症状が 4 あるいは 5 回投与後に、虚脱、運動失調、うつ状態  
13 として認められたが、全ての動物は 8 週間の投与期間中生存し、中毒症状は投与を中止した後  
14 1～4 日で回復した。試験終了時、6 匹を剖検したが胸腔内および腹腔内の臓器に肉眼的異常は  
15 観察されなかった (文献 4、6、11、37)。

### 16 (3) 参考資料

#### 17 ①マウスによるクエン酸三エチルの 14 日間腹腔内投与試験

18 20 匹のマウスにクエン酸三エチル (350 mg/kg 体重/日) を 14 日間腹腔内投与したところ対  
19 照群に比べて軽度に低い成長率を示した。赤血球数、白血球数、凝固時間、ヘモグロビン量で  
20 はグループ間に差は見られず、剖検した 2 匹の肺、肝臓および腎臓組織を検査した結果、病理  
21 学的に細胞変化異常は明らかに出来なかった (文献 4、6、48)。

#### 22 ②クエン酸の試験成績

23 ◎各群 10 匹の雄性 SD 系ラットに 0、1.2、2.4、4.8% の濃度でクエン酸一水和物を 6 週間混  
24 餌投与した結果、行動異常は見られず、体重は 1.2、2.4、4.8% 群で対照群の 98.8、92.6、94.0%  
25 と僅かに低値を示した。また、摂餌量も対照群に比べ 0.7、2.6、4.0% 減少していた。血液学  
26 的検査では赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量が、有意ではないが用量  
27 に関連して減少が見られた。血液生化学的検査では 4.8% 群で総コレステロール量の有意な減  
28 少および GOT の有意な増加がみられた。カルシウムイオンに有意で用量依存的な減少は見られ  
29 なかった。尿検査では 4.8% 群のうち 1 匹に尿タンパクの増加が見られ、また、5 匹中 4 匹に潜血  
30 反応が見られた。タンパクが増加した尿の沈殿物から、多くのリンパ球様細胞が確認された。  
31 肉眼的検査では 1.2 および 4.8% 群の各 2 匹に精巣の大きさに異常がみられ、その他、肝右葉の  
32 内表面に黄白色の結節がみられた。臓器重量では 4.8% 群の脳と胸腺重量が有意に減少し、脾  
33 重量が減少傾向を示した。組織学的検査では 4.8% 群の胸腺の皮質と脾臓のリンパ小節の軽度  
34 な萎縮が観察された。しかし、臓器重量の減少に反映されるような組織学的変化は、被験物質  
35 を投与した 1.2、2.4 および 4.8% 群のいずれの臓器でも見られなかった (文献 49)。  
36

1       ◎各群20匹の雄性ラットに0、3、5%の濃度でクエン酸を2年間混餌投与したところ、体重増  
2 加量は対照群に比べ有意に少なく、摂餌量は5%群で軽度に減少していた。2年間の試験でクエ  
3 ン酸を投与した動物の生存率は対照群よりも高く、剖検時の臓器重量に対照群と比べ有意な差  
4 は認められず、組織学的検査においても全ての群で正常とする範囲内であった（文献46）。

5       ◎毒性試験ではないが、クエン酸を実験動物に投与した以下の4試験成績が報告されている  
6 （文献47）。

7 **実験1**：各群10匹の若いモルモット（試験開始時体重345 g、性別不明）に0および3%の濃度で  
8 クエン酸を10ppmのアスコルビン酸を含む基礎飼料に混合し24日間混餌投与した結果、測定し  
9 た体重、副腎・肝臓・脾臓中のアスコルビン酸含量、肝臓中の脂質含量、血清コレステロール・  
10 中性脂肪・アルカリポスファターゼに有意な差は認められなかったが、赤血球容積比が3%群  
11 で有意に減少した。

12 **実験2**：各群10匹の上記試験よりは少し高齢のモルモット（試験開始時体重410-470 g、性別不  
13 明）に0、1および5%の濃度でクエン酸を10ppmのアスコルビン酸を含む基礎飼料に混合し60  
14 日間混餌投与した結果、測定した体重、副腎の相対重量およびアスコルビン酸含量、血清中の  
15 鉄含量に有意な差は認められなかったが、血球容積比が1%および5%群で用量に関連して有意  
16 に減少した。

17 **実験3**：雄性の若いラット（試験開始時体重約240 g）に0および4%の濃度でクエン酸を0.2%  
18 のカルシウムを含む合成飼料を60日間混餌投与したところ、体重と赤血球容積比は対照群に比  
19 べ有意に減少したが、相対肝・腎・脾・副腎重量、脛骨／腓骨の相対重量およびカルシウム含  
20 量、血清コレステロール・中性脂肪・アルカリポスファターゼに有意な差は認められなかった。  
21 一方、前記より少々高齢のラット（試験開始時体重約350 g）に0および4%の濃度でクエン酸  
22 を0.7%のカルシウムを含む合成飼料で60日間混餌投与したところ、体重と赤血球容積比を含  
23 め、測定した相対肝・腎・脾・副腎重量、脛骨／腓骨の相対重量およびカルシウム含量、血清  
24 コレステロール・中性脂肪・アルカリポスファターゼともに対照群との間に有意な差は認めら  
25 れなかった。

26 **実験4**：12匹の妊娠ラットに妊娠期間および授乳期間を通して0.15%の濃度にカルシウムを  
27 調整したカゼインーデンプン飼料を摂取させた。これらの母動物を2分して、一方の6匹には  
28 5%のクエン酸を含む飼料を投与し、他方の6匹は対照群として0.15%の濃度でカルシウムを  
29 含む飼料のみを投与した。離乳したラットにはそれぞれ母動物が摂取していた飼料が同様に投  
30 与された。生後60日目に各群とも雌雄が別けられ（各群13～16匹）、その後140日間、5%  
31 クエン酸添加飼料あるいは無添加飼料が投与された。その結果、5%群の雄で、200日間の投  
32 与で体重が有意に低値を示し、脛骨／腓骨の相対重量、赤血球容積比、ヘモグロビン量が対照  
33 群に比べ有意に減少していた。但し、今回測定した相対肝・腎・脾重量、脛骨／腓骨のカルシ  
34 ウムやリン酸含量、肝臓および腎臓中のクエン酸濃度に対照群との間に有意差は認められな  
35 かった。一方、雌では雄で測定した項目全てにおいて群間に有意差は認められなかった。

36

### 3) 変異原性

#### (1) まとめ

クエン酸三エチルについては限られた変異原性試験が実施されているにすぎない。そのため、クエン酸三エチルの分解物であるクエン酸についての変異原性試験成績を合わせて記載し、クエン酸三エチルの変異原性について総合的に評価を行った。

クエン酸三エチルについては、*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用いた復帰変異試験が 0.4 % (w/v)、0.8 %、1.6 %、の 3 用量で行われており、*Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた試験が 0.425 %、0.85 %、1.7 % の 3 用量で行われており、いずれも陰性の結果が得られている。

クエン酸については、*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験が 10~5,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の用量範囲で行われており、また、*Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100 および TA104 を用いた復帰変異試験が、0.5、1.0、2.0  $\mu\text{l}/\text{plate}$  の 3 用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。

*Salmonella typhimurium* G46 および TA1530 を用いた宿主経路法による復帰変異試験では、雄マウスへの 1.2、12.0、120.0 mg/kg の 3 用量での経口単回投与、同じ 3 用量で 24 時間毎に 5 日間連続投与、2 回目の試験では 3,500 mg/kg での単回投与および 5 日間の連続投与で試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結果が得られている。*Saccharomyces cerevisiae* D3 を用いた体細胞組換え試験では、3.0%の用量で弱い陽性結果が得られており、同菌株を用いた宿主経路法による試験では、雄マウスへの 1.2、12.0、120.0 mg/kg の 3 用量での経口単回投与、同じ 3 用量で 24 時間毎に 5 日間連続投与で試験が行われ、陽性の結果が得られているが、2 回目の試験では 3,500 mg/kg での単回投与および 5 日間の連続投与で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。試験結果に再現性が得られていないことから、評価の対象とすべきでないと判断される。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験が 250、500、1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 3 用量で行われており、陰性の結果が得られている。ヒト胎児肺由来細胞株 (WI-38) を用いた染色体異常試験が 6.0、60.0、600.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の 3 用量で行われており、陰性の結果が得られている。ラット骨髄染色体異常試験では、1.2、12.0、120.0 mg/kg の 3 用量での経口単回投与、同じ 3 用量で 24 時間毎に 5 日間連続投与、2 回目の試験では 500、3,500 mg/kg の 2 用量での単回投与、300、3,000 mg/kg の 2 用量での 5 日間の連続投与で試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結果が得られている。ラット優性致死試験では、1.2、12.0、120.0 mg/kg の 3 用量で経口単回投与、同じ 3 用量で 24 時間毎に 5 日間連続投与、2 回目の試験では 500、3,500 mg/kg の 2 用量での単回投与、300、3,000 mg/kg の 2 用量での 5 日間の連続投与で試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結果が得られている。

クエン酸三エチルについては *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験および *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた試験で陰性結果が得られている。クエン酸については *Salmonella typhimurium* を用いた復帰変異試験および宿主経路法による復帰変異試験、チャ

1 イニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、ヒト胎児肺由来細胞株  
2 (WI-38) を用いた染色体異常試験、ラット骨髄染色体異常試験およびラット優性致死試験にお  
3 いていずれも陰性の結果が報告されている。得られた情報は限られているものの、クエン酸三  
4 エチルについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断される。

## 6 (2) 個別データ

### 7 ①クエン酸三エチル

8 クエン酸三エチルについての *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537 および TA1538 を用  
9 いた復帰変異試験は、プレート法を用いて、マウス、ラットおよびサル (Rhesus monkey) の肝  
10 臓由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.4% (w/v)、0.8%、1.6%、の3用量で試験が行わ  
11 れており、いずれも陰性の結果が得られている。また、懸濁法による試験は、マウス、ラット  
12 およびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下の同じ3用量で行われており、い  
13 ずれも陰性の結果が得られている (文献24)。

14 クエン酸三エチルについての *Saccharomyces cerevisiae* D4 を用いた遺伝子変換試験は、懸  
15 濁法を用いて、マウス、ラットおよびサルの肝臓と肺由来の S9 mix 存在下および非存在下で、  
16 0.425%、0.85%、1.7%の3用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている (文  
17 献24)。

### 18 ②クエン酸

19 クエン酸についての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および  
20 TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9  
21 mix 存在下および非存在下で、10~5,000  $\mu$ g/plate の用量範囲の6用量段階で試験が行われ  
22 ており、いずれも陰性の結果が得られている。(文献28、29、30)。また、*Salmonella typhimurium*  
23 TA97, TA98, TA100 および TA104 を用いた復帰変異試験では、プレート法を用いて、ラット肝  
24 由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.5、1.0、2.0  $\mu$ l/plate の3用量で試験が行われ  
25 ており、いずれも陰性の結果が得られている (文献50)。

26 クエン酸についての *Salmonella typhimurium* G46 および TA1530 を用いた宿主経由法による  
27 復帰変異試験では、1群7~10匹の雄マウスに1.2、12.0、120.0 mg/kg の3用量で経口単回  
28 投与し、菌液を腹腔内投与して試験が行われている。また、同じ3用量で24時間毎に5日間  
29 連続投与で同様に試験が行われている。2回目の試験の単回投与および5日間の連続投与では  
30 3,500 mg/kg の1用量で同様に試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結果が得  
31 られている (文献51)。

32 クエン酸についての *Saccharomyces cerevisiae* D3 を用いた体細胞組換試験では、3.0%の用  
33 量で弱い陽性結果が得られている (文献51)。*S. cerevisiae* D3 を用いた宿主経由法による体  
34 細胞組換試験では、1群7~10匹の雄マウスに1.2、12.0、120.0 mg/kg の3用量で経口単回  
35 投与し、菌液を腹腔内投与して試験が行われ、低用量と中用量では陽性の結果が得られている  
36 もの、高用量では陰性の結果が得られている。同じ3用量で24時間毎に5日間連続投与で

1 同様に試験が行われ、いずれの用量においても陽性の結果が得られている。2 回目の試験の単  
2 回投与および5 日間の連続投与では3,500 mg/kg の1 用量で同様に試験が行われており、いず  
3 れも陰性の結果が得られている。試験結果に再現性が得られていないことなどから、試験結果  
4 の妥当性に問題があると記述されている（文献51）。

5 クエン酸についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験  
6 では、S9 mix 非存在下での24 時間および48 時間の連続処理法で、250、500、1,000  $\mu$ g/ml  
7 の3 用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている（文献28、29、31）。ヒ  
8 ト胎児肺由来細胞株(WI-38)を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での24-48 時間の  
9 連続処理法で、6.0、60.0、600.0  $\mu$ g/ml の3 用量で試験が行われており、陰性の結果が得ら  
10 れている（文献51）。

11 クエン酸についてのラット骨髄染色体異常試験では、1 群5 匹の雄ラットに1.2、12.0、120.0  
12 mg/kg の3 用量で経口単回投与し、6 時間、24 時間、48 時間後に標本作製して試験が行われて  
13 いる。また、同じ3 用量で24 時間毎に5 日間連続投与後6 時間に標本作製して試験が行われ  
14 ている。2 回目の試験の単回投与では500、3,500 mg/kg の2 用量で、5 日間の連続投与では  
15 300、3,000 mg/kg の2 用量で同様に試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結  
16 果が得られている（文献51）。

17 クエン酸についてのラット優性致死試験では、1 群10 匹の雄ラットに1.2、12.0、120.0 mg/kg  
18 の3 用量で経口単回投与し、各週2 匹の無処理雌と8 週間交配させて試験が行われている。ま  
19 た、同じ3 用量で24 時間毎に5 日間連続投与雄と無処理雌と同様に7 週間交配させて試験が  
20 行われている。2 回目の試験の単回投与では500、3,500 mg/kg の2 用量で、5 日間の連続投与  
21 では300、3,000 mg/kg の2 用量で同様に試験が行われており、いずれの条件においても陰性  
22 の結果が得られている（文献51）。

#### 23 24 4) 発がん性

25 ガイドラインに基づいたクエン酸三エチルの発がん性試験の公表された文献は認められな  
26 かった。ただし、JECFA(文献4)、FDA(文献11)ならびにBIBRA(文献6)の報告書には、唯一の  
27 未公表報告書として共通に、LaWall & Harrison (FDA ではHarrison) (1954)が引用されてい  
28 る。それら記載によると、彼らは、離乳期のSprague-Dawley ラット、一群雌雄各15 匹に対  
29 し、0.33、1.0 および3.0%のクエン酸三エチルを含む飼料による2 年間経口投与試験を行って  
30 いる。その結果、血液ならびに尿検査所見、生存期間、肉眼ならびに病理組織学的検査所見に  
31 おいて、クエン酸三エチル投与に起因する有害所見を認めていない。

32 なお、参考知見として、FDA(文献11)の記載では、長期試験研究の報告として、ラットを用  
33 いてクエン酸ステアリルの10%含有食(成ラット約5 g/kg 相当)の2 年間経口投与試験なら  
34 びに1.9 または9.5%含有食による多世代(4 世代)投与試験を行い、組織検索を行った結果で  
35 は、全身主要臓器に有害所見を認めていない。また、クエン酸イソプロピルに関しては、離乳  
36 期ラットに最高1.06%までの添加飼料(約1 g/kg 相当)の2 年間経口投与試験および5 世代投与

1 試験を行い、組織学的検索を行った結果、同じく全身の主要臓器に異常を認めていないと記載  
2 している。

3 クエン酸三エチルには遺伝毒性が認められず、少数ながら認められる関連物質を含めた長期  
4 試験の病理学的検査成績の陰性結果を総合すれば、クエン酸三エチルの発がん性は陰性と判断  
5 される。

## 6 7 **5) 生殖発生毒性**

8 クエン酸三エチルの生殖発生毒性に関しては、哺乳類における生殖発生毒性試験は確認でき  
9 なかったが、鶏胚を用いた発生毒性試験において胎児毒性も催奇形性も認められないこと (V  
10 errett MJ (1976)未公表) が、FDA の委託を受けて FASEB が作成した GRAS 物質の健康影響に  
11 関する調査報告書のひとつ (文献 11) に引用され、同様の結果は他の GRAS 物質とともに公表  
12 されている (文献 20)。参考としてとりあげたクエン酸については、前述の調査報告書 (文献  
13 11) において、マウス、ラット、ハムスター、およびウサギの発生毒性試験 (文献 17) が引  
14 用され、いずれの動物種にも、母体および胎児に毒性は認められず、催奇形性も認められな  
15 くなる報告 (文献 17) が引用されている。また、同調査報告書 (文献 11) には、クエン酸を  
16 アルビノラットに三世代にわたり混餌投与した試験の成績 (文献 52 : Bonting SL (1956)、Bo  
17 nting SL (1952) ) も引用され、12 ヶ月にわたり投与を続けても、成長、生殖、生存および  
18 血液組成に影響は認められないことが示されているが、詳細を確認できたのは一部 (文献 52 :  
19 Bonting SL (1956)) のみであった。これらの他に、クエン酸については、雌ラットあるいは  
20 雌マウスを用いた混餌投与による生殖毒性試験が行われ、影響の認められないことが報告され  
21 ている (文献 53)。

### 22 23 **(1) 個別データ**

24 ①クエン酸三エチルのニワトリの胚発生に及ぼす影響 (文献 11、20 および Verrett MJ (1976)  
25 未公表)

26 クエン酸三エチルをエタノールに溶解して、孵卵前 (0 時間) あるいは孵卵 4 日 (96 時間)  
27 の受精鶏卵の卵黄あるいは気室に、孵卵前には卵 1 個当たり 10 mg までの用量を、また、孵卵  
28 96 時間には卵 1 個当たり 0.4 mg までの用量を投与した。投与後にさらに孵卵を続けた結果、  
29 卵黄への投与後における胚死亡率に、エタノールを投与した対照群との間で有意差が認められ  
30 た。しかし、孵卵前投与では、0.5 mg から 10 mg までの間で、また、孵卵 96 時間投与では 0.  
31 02 mg から 0.40 mg までの間では胚死亡率に用量依存性は認められなかったことから、著者は  
32 投与部位と投与時期が異なる 4 つの試験条件下で、クエン酸三エチルは殆ど毒性を示さないと  
33 結論している (文献 20、Verrett MJ (1976、未公表) ) と報告されている (文献 11)。

34 公表されている報告 (文献 20) においても、クエン酸三エチルは、最高 10 mg を孵卵 0 時  
35 間の卵黄に投与しても胚の生存に影響は及ぼさず、ふ化後のヒナの外表および骨格にも異常は  
36 認められない物質として分類されている。

1

2 参考資料

3 ①クエン酸のマウス、ラット、ハムスターおよびウサギにおける催奇形性試験（文献 17）

4 クエン酸を、0（対照群）、2.41、11.2、52.0、および 241.0 mg/kg 体重/日の用量で、20-2  
5 4 匹/群の CD-1 系妊娠マウスに、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与し、妊娠 17 日に帝王切開  
6 して胎児を検索したが、着床ならびに母動物および胎児の生存に影響は認められていない。ま  
7 た、各腹の 1/3 の胎児について行った内臓観察においても、残りの胎児について行った骨格観  
8 察においても、異常が認められた胎児の数は、被験物質投与群と対照群との間で差は認められ  
9 なかった。

10 クエン酸を、0（対照群）、2.95、13.7、63.6、および 295.0 mg/kg 体重/日の用量で、22-2  
11 4 匹/群の Wistar 系由来の自家繁殖ラットに、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与し、妊娠 20  
12 日に帝王切開して胎児を検索したが、着床ならびに母動物および胎児の生存に影響は認められ  
13 ていない。また、各腹の 1/3 の胎児について行った内臓観察においても、残りの胎児について  
14 行った骨格観察においても、異常が認められた胎児の数は、被験物質投与群と対照群との間で  
15 差は認められなかった。

16 クエン酸を、0（対照群）、2.72、12.6、58.7、および 272.0 mg/kg 体重/日の用量で、22-2  
17 3 匹/群のゴールデンハムスターに、妊娠 6 日から 10 日まで経口投与し、妊娠 14 日に帝王切  
18 開して胎児を検索したが、着床ならびに母動物および胎児の生存に影響は認められていない。  
19 また、各腹の 1/3 の胎児について行った内臓観察においても、残りの胎児について行った骨格  
20 観察においても、異常が認められた胎児の数は、被験物質投与群と対照群との間で差は認めら  
21 れなかった。

22 クエン酸を、0（対照群）、4.25、19.75、91.7、および 425.0 mg/kg 体重/日の用量で、13-  
23 18 匹/群の Dutch-belted 種ウサギに、妊娠 6 日から 18 日まで経口投与し、妊娠 29 日に帝王  
24 切開して胎児を検索したが、着床ならびに母動物および胎児の生存に影響は認められていない。  
25 また、生存胎児全例の外表を観察したが影響は認められず、翌日までインキュベーター内で保  
26 温しても、生存に影響は認められなかった。さらに全例について内臓および骨格を観察したが、  
27 異常が認められた胎児の数は、被験物質投与群と対照群との間で差は認められなかった。

28

29 ②ラットにおけるクエン酸およびリン酸の長期摂取の影響（文献 52）

30 3 世代のアルビノラット（匹数不明）に 3 週齢から基礎飼料あるいは基礎飼料にクエン酸 1.  
31 20%あるいはリン酸 0.40%あるいは 0.75%を添加して摂食させ、成長を調べるとともに、基礎飼  
32 料投与群、クエン酸 1.20%添加投与群およびリン酸 0.75%添加群について、32 週齢および 43  
33 週齢に交配を行って生殖に及ぼす影響が調べられ、3 世代のいずれについても、母体重、生存  
34 児数、一腹当たりの死産児数、生存児の平均生下時体重、ならびに離乳時の生存児数から判断  
35 して、生殖に影響は認められないと報告されている。本試験では、体重増加ならびに生殖能力  
36 の他に、赤血球数の経日的な測定、歯科検査、歯牙酸蝕症の程度の観察、歯の組織学的検査、

1 尿検査成績、糞便中のリンおよびカルシウム濃度、血液生化学検査成績、組織中の総リン濃度、  
2 ナトリウム濃度、カリウム濃度、腎臓のアルカリフォスファターゼ活性、頸骨のリンおよびカ  
3 ルシウム濃度の測定が行われているが、投与による有害な影響は認められないと報告されてい  
4 る。

5  
6 ③ラットおよびマウスの生殖能力ならびに生存期間に及ぼすクエン酸添加の影響（文献 53）

7 基礎飼料にクエン酸を 5% 添加し、雌マウス（系統不明、使用動物数不明）、あるいは雌ラ  
8 ット（系統不明、使用動物数不明）の交配前、交配中ならびに交配後（具体的な期間不明）に  
9 摂食させて、生殖能力ならびに出生児の生存に及ぼす影響を調べたところ、ラットおよびマウ  
10 スのいずれにおいても妊娠動物数、産児数、死産児数、生後 28 日の生存児数にクエン酸添加  
11 飼料摂食群と非添加飼料摂食群との間で差は認められなかったことから、クエン酸添加飼料の  
12 摂食は生殖能力に影響を及ぼさないと結論されている。なお、本報告では、雄アルビノマウス  
13 に、クエン酸添加飼料を、未成熟期あるいは成熟期から摂食させて生存期間を検索しているが、  
14 添加飼料摂食群では、摂食開始時期に関かわらず、非添加飼料摂食群と比べて 14 ヶ月齢に  
15 おける体重の有意な低下ならびに生存期間の有意な短縮が認められている。

## 16 17 (2) まとめ

18 以上のように、クエン酸三エチルの生殖発生毒性に関してはニワトリ胚での成績（文献 11、  
19 20）しか入手できなかったが、影響は認められていない。哺乳類における生殖発生毒性を、国  
20 際評価に準じてクエン酸におけるそれを参考としても、ラット、マウス、ウサギ、ハムスター  
21 で発生毒性は認められず（文献 17）、また、ラットおよびマウスで生殖毒性が認められていな  
22 い（文献 53）。さらにラットにおける三世代試験でも影響が認められていないことを考慮すれ  
23 ば、一般的な用量のクエン酸三エチルが生殖発生毒性を示す可能性は乏しいと考えられる。

## 24 25 6) 一般薬理試験

26 クエン酸三エチルについてはマウス、ラットおよびウサギに対して腹腔内あるいは静脈内に  
27 単回投与した時の行動異常について調査した試験成績が報告されている。まず、Swiss マウス  
28 に 400mg/kg を僅かに上回る用量で腹腔内投与したところ、意識を消失することなく、正向反  
29 射の消失が急に起こったが、おおよそ 15 分以内に回復した。また、Wistar ラットに 400mg/kg  
30 を上回る用量での腹腔内投与においても、短い期間ではあるが、正向反射の消失がみられた。  
31 一方、ウサギに 100mg/kg の用量で静脈内に投与したところ、自発運動量ならびに呼吸数の著  
32 しい増加が見られた（文献 11、48）。

## 33 34 35 7) ヒトについての知見

36 クエン酸三エチルのヒトに対する影響については 20% 鉱油製剤を 22 人のボランティアの皮

1 膚に塗布し、カバーをして48時間放置する作業を5回連続で行う誘導相に続いて、10日～14  
2 日後に再度20%鉍油製剤を用いて48時間の閉塞パッチを行うマキシミゼーション法による感  
3 作性試験の結果が報告され、陰性と記載されている（文献6）。

4

5 参考資料

6 42歳囚人が、クエン酸含有溶液（530 g/L）を多量（詳細不明）飲んでショック状態となり、  
7 救急病院に搬送された。カルシウム含有輸液投与によって回復したことから、血液中のカルシ  
8 ウムがクエン酸とキレート結合したことに起因する急性毒性ではないかと考察している（文献  
9 57）。

10

## 7. 国際委員会などにおける安全性評価

### 1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

JECFA は 1979 年の 23 回会議においてクエン酸三エチルの安全性についての資料を検討し、この物質は体内において構成成分であるクエン酸とエタノールに加水分解される可能性が高いと判断している(文献1)。クエン酸三エチルはラットにおける4%混餌投与(\*注)(2 g/kg 体重/日)による2年間の反復投与試験において有害影響がみられず、また、イヌに対しても胃管による0.25 g/kg 体重/日の用量を6ヶ月間強制経口投与した試験においても有害性はみられなかったとしている。更に微生物を用いた複数の変異原性試験においても陰性の結果が得られたと記載されている。これらの結果に基づいて JECFA はクエン酸三エチルに対して 0-10 mg/kg/day の暫定 ADI を設定すると共に、ヒトを含めた複数の動物種における体内代謝研究の実施を求めた。(文献1、4)。本品が、ヒトにおいてクエン酸とエタノールに加水分解されることを示すデータの必要性は、1981年の第25回 JECFA 会議でも指摘された(文献13)。

引き続き JECFA は1984年の28回会議において再評価した。すなわち、ヒト、ラット、マウスなどにおける肝臓ホモゲネート及び血清を用いた代謝研究結果を評価し、本品はヒト体内においてクエン酸とエタノールに分解されると判断した(文献5、14、第5章参照)。そして、4%混餌投与(\*注)(クエン酸三エチル2 g/kg 体重/日)による2年間の反復投与試験でラットに有害影響を示さないとの知見を再確認し、この試験での NOAEL 値(2 g/kg 体重/日)に安全係数100を適用して、クエン酸三エチルに対して0-20 mg/kg 体重の ADI を設定した(文献5、14)。

前章(第2、5章)で記したように本品は、第53回 JECFA (2000年)による香料物質グループ評価において、「酸素官能基を更に有する脂肪族第1級アルコール類、アルデヒド類、カルボン酸類、アセタール類及びエステル類」グループ化合物の1つとして評価されており、その概要は以下の通りである(文献2、3)。

構造クラス:分類ガイドに照らして本物質を含めた全ての上記グループ化合物は構造クラス I に分類される。

代謝:容易に加水分解、吸収され、代謝される。最終代謝産物のエタノール、クエン酸は何れも生体成分で通常の生化学的代謝経路に組み込まれる。

推定摂取量:年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定した JECFA の PCTT 方に基づく米国および欧州連合における推定1人一日摂取量はそれぞれ 2400  $\mu$ g、3400  $\mu$ g と推定され、構造クラス I 物質の摂取許容量、1800  $\mu$ g を超える。後述のように、平成17年の我が国における本品の香料用途の推定1人一日摂取量(人口の10%が消費していると仮定)は 3356  $\mu$ g と報告されており(第9章参照)、上記欧米の摂取量と近似している。従って、上記の欧米における推定1人一日摂取量は香料用途のみを反映すると考えられる。

構造クラス別摂取許容量を超過することについての考察: 代謝最終産物はヒトの生体成分であり、またトリカルボン酸サイクル関連物質である。

1 一日摂取許容量 (ADI : 20 mg/kg) はそのままとする。

2 \*注 : 文献 5 では、ラットに毒性影響を示さない量として、飼料中濃度 4 %を「2 g/kg 体重」として記載している  
3 が、同じ試験を対象とした文献 4、6、11 では、投与量として「飼料中濃度 0.33、1.0 及び 3.0%」と記載されている。  
4 また、最高用量の 3%混餌投与では、試験初期の被検物質摂取量が 2.0 g/kg 体重と記されている。

5

## 6 2) 米国 FDA における評価

7 FASEB (米国実験生物学会連合) は 1977 年、FDA の委託により GRAS 物質再評価の一環として  
8 て、既存の科学的情報に基づいてクエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン  
9 酸アンモニウム、ステアリルクエン酸等と共にクエン酸三エチルの安全性を評価した報告書を  
10 公表した (文献 11)。概要は以下のとおりである。

11 これらのクエン酸化合物は生体内において容易にクエン酸イオンに転換する。クエン酸イオン  
12 は植物および動物の組織中に広く分布し、又、天然の食物成分である。ヒトが食品として摂  
13 取したクエン酸は、体内由来のクエン酸と同様、完全に代謝され、エネルギー源となり得る。  
14 食品に添加したクエン酸の 1 日当りの摂取量はほぼ 500 mg と算定されている。この量はオレ  
15 ンジ果汁 2 オンス (56 g) 中のクエン酸量に相当する程度なので生体への大きな負荷にはなら  
16 ないと判断される。上記物質について現状で入手可能な毒性試験データは急性毒性試験、反復  
17 経口投与毒性試験に限られているが、いずれの報告においてもこれらのクエン酸化合物が通常  
18 の摂取量でヒトの健康に対して有害な影響を示すことはないとは判断される (文献 11)。

19 上記報告書に基づいて FDA は、これら物質をヒトの食用 GRAS と確認する旨の規則提案を 1983  
20 年に行い意見を求めた。FDA は寄せられたコメントを評価の上、1992 年に暫定最終規則を官報  
21 公示した (文献 54)。同官報によれば、クエン酸三エチルについて寄せられたコメントは、フ  
22 レーバー (flavoring agent) としての使用対象食品リストに朝食用シリアル、菓子類、フロ  
23 スティング等を加えるというものであった。FDA は、個別食品の列記は長くなること、また、  
24 現在および今後適切に予想される利用に照らして安全率が大きいことから、食用フレーバー向  
25 けの用途名の記載のみが適当と判断し、規則書に個別食品リストの掲載は行わないこととし  
26 ている (第 2 章 2) (2) で記した現在の規則書参照)。同上規則は 1994 年に最終規則として確定  
27 した (文献 55)。

28

## 29 3) 欧州連合における評価

30 欧州食品科学委員会は 1981 年の報告書に、クエン酸三エチルについて次のように述べてい  
31 る : クエン酸三エチルは *in vitro* 試験で、ヒト体内での代謝が良く知られた酸とアルコール  
32 に加水分解される。ラット、ネコ、イヌでの短期投与試験、ラットでの長期毒性試験のデータ  
33 は、現在の基準に照らすと試験方法について問題があるが、JECFA 暫定 ADI : 10 mg/kg 体重に  
34 同意する。微生物の変異原性試験結果は陰性、との知見もふまえ、適切な *in vivo* 試験により  
35 体内での加水分解の証拠が 1981 年末までに提供される前提で、食品向け溶剤としての使用は  
36 許容される (文献 19)。

- 1     その後、同委員会は 1990 年、本品を再度評価し、要請したデータにより体内での加水分解
- 2     が立証されたと判断し（但し、詳細データは不明）、1984 年 JECFA が改訂した ADI : 20 mg/kg
- 3     体重に同意した（文献 6、22）。

## 8. 安全性評価と ADI の試算

文献情報に基づき、クエン酸三エチルを食品添加物として使用する際の安全性について調査した。

前述のごとく、JECFA、米国 FDA 及び欧州連合食品科学委員会は、クエン酸三エチルが体内でクエン酸とエタノールに分解され、次いで TCA 回路と酸化回路を経て代謝されることを示唆する知見に基づいて安全性を評価している（文献 3、4）。一方、体内動態の章で述べたごとく、少数のラットを用いた試験ではあるが、クエン酸三エチルは消化管から吸収された後、全身に分布し、大部分がジエチル体及びモノエチル体として尿中に排泄されたとの報告もある（文献 44）。

今回の文献調査では、ジエチル体及びモノエチル体についての毒性試験データは入手出来なかったが、クエン酸三エチルの混餌投与（2000 mg/kg 体重/日）による 2 年間のラット経口投与試験において有害影響が見られなかった知見〔6. 2）参照〕から、食品添加物としての使用条件では、ジエチル体及びモノエチル体が体内で生成されたとしてもヒトに対する毒性影響は極めて低いと推察される。なお、変異原性の面からも、クエン酸三エチルについては安全性の懸念はないと考えられる〔6. 3）（1）参照〕。

以上の観点から、1984 年の JECFA における評価に準じ、クエン酸三エチルの混餌投与による 2 年間の経口投与試験でラットに有害影響が見られなかったとの情報（NOAEL：2000 mg/kg 体重/日）を根拠データとし、この値に安全係数 100 を適用してクエン酸三エチルの ADI を 20 mg/kg 体重/日と設定するのが適切と判断した。

## 9. 推定摂取量

クエン酸三エチルの想定される食品用途は、現在使用されている香料のほか、新たな用途である食品若しくは食品添加物の溶剤（欧米の用途名は担体、担体溶剤）、一部の乳化剤としての利用であるが（第4章）、指定後のわが国に於ける摂取量推定の根拠になる資料は乏しい。

香料使用に関しては、本品は類別香料、エステル類に位置付けられている。エステル類の使用量は食品添加物の生産流通調査報告の中で報告されている。（平成22年度調査報告におけるエステル類は総量 436 トン、文献40）。また、別途実施されている香料物質の使用量調査において、クエン酸三エチルの使用量は直近の平成18年調査報告において、平成17年の使用量は11,759.8 kgと報告されている。全量を人口の10%が消費すると仮定し、回答率の補正をした上での1人一日摂取量は3356  $\mu$ gとなる。（文献56）。

我が国で現在使用されている主な食品溶剤は、グリセリン、プロピレングリコールで、これらの一部が本品で置き換えられると考えられ、以下のように考察した。これら以外の溶剤の使用は限定的であり、また根拠となる資料を見出し得なかつたので省略した。

グリセリンの摂取量は、マーケットバスケット方式による1998-1999年の調査報告で1人一日総摂取量は1,189 mgと算定されている（文献39）。一方、生産流通調査方式による平成22年度調査では53.1 mg（年間の全国総摂取量、2480トン）であり（文献40）、大きく異なる。この違いは主に、グリセリンは食品素材中にそれ自身として存在、また、食品の加工中に食品の脂肪から生成されることによると考えられる。従って生産流通方式による調査結果をもとに推定するのが適当であるが、グリセリンは、溶剤のほか、保水・保湿剤、粘ちょう剤、軟化剤など多様な用途があり（文献40）、溶剤としての使用相当分、本品での置き換え分を特定することは困難である。過大な推定ではあるが、仮に上記グリセリンの現在の使用量の全量が本品で置き換えられるとすると分子量差を考慮し、7440 トンに相当する（ $2480 \times 276.28 / 92.09 = 7440$ ）。

プロピレングリコールの摂取量はマーケットバスケット方式による1997年の1人一日摂取量は31.7 mgと算定されている（文献39）。一方、生産流通調査方式による平成22年度調査では46.2 mg（年間の全国総摂取量、2160トン）である（文献40）。プロピレングリコールは天然には存在しないと考えられる物質であり、両者は近似している。プロピレングリコールも溶剤以外に、食品の組織改良剤、保存性向上、保水・保湿剤など多様な用途があるが（文献40）、溶剤としての使用量、また、本品での置き換え分を推定することは困難である。仮にプロピレングリコールの現在の使用量の全量がクエン酸三エチルで置き換えられるとすると分子量の違いを考慮し7843 トンに相当する（ $2160 \times 276.28 / 76.09 = 7843$ ）。

次に、乳化剤は界面活性能を有し、乳化、分散、浸透、洗浄、起泡、消泡、被膜等の目的で使用される食品添加物及びその製剤で、多種類のものがある。また、乳化剤「グリセリン脂肪酸エステル」についてはグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン乳酸脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなど8種類の枝番品目があり、さらに、脂肪酸の種類、モノエステル、

1 ジエステル違いで様々な製品がある。クエン酸三エチルは界面活性機能を有し被膜性、消泡性  
2 を利用した用途があることから、本品が新規指定された場合、「グリセリン脂肪酸エステル」  
3 の、グリセリン脂肪酸エステル、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、グリセリン酢酸エステルの  
4 3つの枝番品目の一部が、代替使用される可能性があるが、その量、割合を推定することは困  
5 難である。「グリセリン脂肪酸エステル」としての国民1人一日摂取量は生産流通調査方式に  
6 よる平成22年度調査において212.3mg/人/日(年間の全国総摂取量査定量、9920トン)と報告  
7 されている(文献40)。グリセリン脂肪酸エステル、グリセリン酢酸脂肪酸エステル、グリセ  
8 リン酢酸エステルの分子量は脂肪酸の種類により異なるが、それぞれ概算で、360、420、150  
9 であり、クエン酸3エチルの分子量(276.28)はそれらの幅の中である。従って、極めて過大  
10 な推定として仮に「グリセリン脂肪酸エステル」の全量がクエン酸3エチルで置き換えられる  
11 とすると、全国で年間約10,000トンの使用である(1/10量が置き換えられる場合は約1,000  
12 トン)。

13 以上をまとめると、現在の香料使用分と、新規指定後のグリセリン、プロピレングリコー  
14 ル、グリセリン脂肪酸エステル代替分の合計からの1人一日摂取推定量は最大で約546mg  
15  $((11.8+7440+7843+10000) \times 10^9 \div 365 \div (1.27 \times 10^8)) = 546 \text{ mg}$  (体重50kgとして約11m/kg  
16 体重/日)である。この量は、JECFAが設定した許容一日摂取量(20mg/kg体重/日)の約55%  
17 に相当する。

18

## 10. 使用基準案

クエン酸三エチルは JECFA で許容一日摂取量 (20 mg/kg 体重/人) が設定されている (文献 14)。米国においては GRAS 物質として確認され、フレーバー (flavoring agent)、溶剤・担体 (solvent and vehicle) ]、及び界面活性剤 (surface-active agent) として適正製造規範 (GMP) の下での使用 (文献 7) のほか、検定が不要の着色料 (文献 38) への使用が認められている。一方、欧州連合ではカプセル・錠剤形の補助食品 (food supplements) に (上限量 : 3.5g/kg)、乾燥卵白に (必要量)、フレーバー (flavourings) 及び食品添加物の担体 (carriers) として (上限量 : 単独又は食品添加物グリセリン二酢酸エステル (Glyceryl diacetate) 、グリセリン三酢酸エステル (Glyceryl triacetate)、プロピレングリコール (Propylene glycol) との組み合わせで 3 g/kg 食品。但し、クリームリキュール (cream liqueurs) 以外の飲料の場合はプロピレングリコールの上限量は 1g/L) 使用が認められている (文献 16、59)。

一方、わが国においてクエン酸三エチルは、類別香料物質、エステル類の一つとしての使用が報告されている (文献 35)。

上記の状況に基づき本品は、エステル類香料物質とは別に、それ自身食品添加物として新規に指定し、その使用基準は、米国及び欧州連合における使用基準をもとに食品・食品添加物の担体としての使用も含めて以下のように設定する。

使用基準案 :

クエン酸三エチルは食品 1kg につき 3.0g (グリセリン二酢酸エステル、グリセリン三酢酸エステル又はプロピレングリコールを併用する場合は、クエン酸三エチルとそれらの合計量が 3.0 g。) 以下で使用しなければならない。

## 引用文献一覧 [クエン酸三エチル]

報告書 No	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	Twenty-third Report of the JECFA (1979)	Evaluation of Certain Food Additives	WHO Technical Report Series 648, 1980
2	Fifty-third Report of the JECFA (1999)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series 896, pp.30-32, 54-122, 2000
3	Fifty-third Report of the JECFA (1999)	Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (Esters Containing Additional Oxygenated Functional Groups)	WHO Food Additives Series 44 (2000) IPCS INCHEM <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec10.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec10.htm</a>
4	JECFA	Triethyl Citrate	WHO Food Additives Series 14 (1980) IPCS INCHEM <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je21.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je21.htm</a>
5	JECFA	Triethyl Citrate	WHO Food Additives Series 19 (1984) IPCS INCHEM <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je12.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je12.htm</a>
6		Toxicity Profile, Triethyl Citrate	BIBRA Information Services Ltd, 1998
7	FDA	§ 184.1911 Triethyl Citrate	21CFR184.1911 (April 1 2011)
8	JECFA	Triethyl Citrate	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" <a href="http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph7/additive-477-m7.pdf">http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph7/additive-477-m7.pdf</a>
9	Institute of Medicine of the National Academies	Triethyl Citrate	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.489, 2004
10	EU Commission	Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	<a href="http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf">http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf</a>
11	LSRO/FASEB	Evaluation of the Health Aspects of Citric Acid, Sodium Citrate, Potassium Citrate, Calcium Citrate, Ammonium Citrate, Triethyl Citrate, Isopropyl Citrate, and Stearyl Citrate as Food Ingredients	National Technical Information Service(NTIS) PB-280954, FDA Contract No.223-75-2004, 1977
12		Britannica World Data/United States (Population)	Britannica Book of the Year 1987, pp.772, Encyclopaedia Britannica, Inc. (1987)
13	Twenty-fifth Report of the JECFA (1981)	Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Technical Report Series 669, pp.31-32, 41-44, 1981
14	Twenty-eighth Report of the JECFA (1984)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series 710, pp.19-20, 34-42, 1984
15	Commission Directive 2000/63/EC of 5 October 2000	Amending Directive 96/77/EC Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJL277/1-2,59, 30.10.2000
16	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	1995L0002-EN-12.11.2010-007.001
17	Prepared for FDA, Food and Drug Research Laboratories, Inc.	Teratologic Evaluation of FDA 71-54 (Citric Acid) in Mice, Rats, and Hamsters	National Technical Information Service (NTIS) PB-223 814, May 1973 (Contract FDA71-260)
18		クエン酸トリエチル (Triethyl Citrate)	医薬品添加物規格, pp.230-231, 2003, 薬事日報社
19	Commission of the EC	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Eleventh Series, pp.1-3, 6, 12, 13, 29, 1981
20	Verrett,M.J., Scott,W.F., Reynaldo,E.F., Alterman,E.K., Thomas,C.A.	Toxicity and Teratogenicity of Food Additive Chemicals in the Developing Chicken Embryo	Toxicology and Applied Pharmacology 56, pp.265-273 1980
21	FDA	§ 182.1 Substances that are Generally Recognized as Safe	21CFR182.1 (April 1 2011)
22	Commission of the EC	Reports of the Scientific Committee for Food	Report of the SCF twenty-sixth series, 1992
23	FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Technical Information Service(NTIS) PB-91-127266, pp.8, 579, 657, 659-663, Dec 89
24	Litton Bionetics Inc. Prepared for FDA	Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-10. 000077-93-0, Triethyl Citrate, FCC	National Technical Information Service(NTIS) PB-257 866, Jan 76

報告書 No	著者等	タイトル	出典・研究施設等
25	日本医薬品添加剤協会編	クエン酸トリエチル (Triethyl Citrate)	医薬品添加物事典, pp.80, 2007, 薬事日報社
26		クエン酸トリエチル (Triethyl Citrate)	医薬部外品原料規格Ⅱ, pp.715, 2006, 薬事日報社
27		Citric Acid, Triethyl Ester	The Merck Index Fourteenth Edition, pp.389, 2006
28	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛	食品添加物の変異原性試験成績	昭和54年度厚生省試験研究費による第1次スクリーニングデータ, 変異原性と毒性 pp.82-90, 1980
29	Ishidate,M., Jr., 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. Vol. 22, No. 8, pp.623-636, 1984
30	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, pp.11-21, 142-143, 1991, (株)エル・アイ・シー
31	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.11-23, 139, 1999, (株)エル・アイ・シー
32	Lindsay,R.C.	Food Additives [Acid]	Food Chemistry Second Edition, pp.629-630, 672, 681, 1985
33		Table One, Additives Permitted for Use Under Specified Conditions in Certain Food Categories or Individual Food Items	Codex Alimentarius Commission, CL2002/44-FAC, Oct. 2002
34		Water-Based Flavoured Drinks, Including "Sport" "Energy" or "Electrolyte" Drinks and Particulated Drinks	GSFA Online: GSFA Provisions for Food Category 14.1.4 (30th Session of the Codex Alimentarius Commission, 2007)
35	厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長 監視安全課長	類又は誘導体として指定されている18項目の香料に関するリストについて/別紙1-エステル類	食安基発第0209001号, 食安監発第0209001号 平成21年2月9日
36	大滝恒夫, 山田茂夫, 畔上二郎, 今井清	クエン酸トリエチルのラットにおける急性毒性試験	医薬品研究, Vol.16(2), pp.214-219, 1985
37	Finkelstein,M., Gold,H.	Toxicology of the Citric Acid Esters: Tributyl Citrate, Acetyl Tributyl Citrate, Triethyl Citrate, and Acetyl Triethyl Citrate	Toxicology and Applied Pharmacology, Vol.1, pp.283-298, 1959
38	FDA	§ 73.1 Diluents in Color Additive Mixtures for Food Use Exempt from Certification., FDCA-Sec.201 Chapter II-Definitions	21CFR Ch.1, pp.342-344 (4-1-10 Edition), FD&C Act Regulatory Information SEC.201.[21 U.S.C.321]
39	食品添加物研究会編	マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量-溶剤-	あなたが食べている食品添加物、食品添加物一日摂取量の実態と傾向, pp.47-49, 日本食品添加物協会, 平成13年
40	日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究 その1 指定添加物品目(第9回最終報告) 第15章 香料	平成22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) pp.238-243, 平成23年
41		グリセリン脂肪酸エステル	第8版 食品添加物公定書, pp.321-323, 2007年8月31日, 日本食品添加物協会
42	EU Commission	Triethyl citrate	Database of Flavouring substances- <a href="http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/flavouring/database/dsp_search.cfm">http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/flavouring/database/dsp_search.cfm</a>
43	JECFA	Triethyl citrate	Online edition: Specification for Flavourings <a href="http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-flav/details.html?flavId=2682">http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-flav/details.html?flavId=2682</a>
44	茂木正行, 中尾美津男, 後藤由紀子, 伊東富晴, 松木容彦	ラットにおける[14C]Triethyl Citrateの吸収, 分布, 代謝及び排泄	医薬品研究, Vol.17, No.4, pp.714-725, 1986
45	Bruns F.H., Werners H.P.	Zum Stoffwechsel von Triethylcitrat und Acetyltriethylcitrat	Klin Wschr, Vol.40, pp.1169, 1962
46	Horn H.J., Holland E.G., Hazleton L.W.	Safety of adipic acid as compared with citric and tartaric acid	J Agric Food Chem, Vol. 5, pp.759-761, 1957
47	Wright E., Hughes R.E.	Some effects of dietary citric acid in small animals	Fd Cosmet Toxicol, Vol.14, pp.561-564, 1976
48	Meyer D., Aulian J., Guess W.L.	Toxicity of plastics used in medical practice, II. Toxicity of citric acid esters used as plasticizers	J Pharm Sci, Vol.53, pp.774-7, 1964
49	Yokotani H, Usui T, Nakaguchi T, Kanabayashi T, Tanda M and Aramaki Y	Acute and subacute toxicological studies of TAKEDA-citric acid in mice and rats	J Takeda Res Lab, Vol.30(1), pp.25-31, 1971
50	Al-Ani F.Y., Al-Lami S.K.	Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test	Mutat Res, Vol. 206, pp.467-70, 1988

報告書 No	著者等	タイトル	出典・研究施設等
51	Litton Bionetics, Inc (prepared for FDA)	Summary of mutagenicity screening studies: host-mediated assay, cytogenetics, dominant lethal assay, compound FDA 71-54, citric acid	Contract No. FDA 71-268, January 8, 1975
52	Bonting S.L., Jansen B.C.P.	The effect of a prolonged intake of phosphoric acid and citric acid in rats	Voeding, Vol.17, pp.137-48, 1956
53	Wright E., Hughes R.E.	The influence of dietary citric acid supplement on the reproduction and survival time of mice and rats	Nutr Rep Int, Vol.13, pp.563-566, 1976
54	FDA -21 CFR Parts 182 and 184	Citric Acid and Certain Citrate Derivatives; Affirmation of GRAS Status as Direct Human Food Ingredients	Federal Register, Vol.57, No.162, 37738-37743, August 20, 1992
55	FDA -21 CFR Parts 182 and 184	Citric Acid and Certain Citrate Derivatives; Affirmation of GRAS Status as Direct Human Food Ingredients	Federal Register, Vol.59, No.237, 63894-63897, December 12, 1994
56	長谷川徳二郎(日本香料工業会)	我が国で使用している食品香料化合物の生産使用量・摂取量に関わる調査研究(第2回使用量実態調査)(抜粋)	平成18年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業) pp.6-8,19,46, 平成19年3月
57	DeMars C.S., Hollister K., Tomassoni A., Himmelfarb J., Halreperin M.L.	Citric acid ingestion; A life-threatening cause of metabolic acidosis	Ann Emerg Med, Vol.38(5), pp.588-591, 2001
58	European Commission	Food Flavouring – Flavouring Substances	Europa-Food safety <a href="http://ec.europa.eu/food/food/FAEF/flavouring/flavouringsubstance_en.htm">http://ec.europa.eu/food/food/FAEF/flavouring/flavouringsubstance_en.htm</a>
59	European Commission	Commission regulation (EU) No 1130/2011 of November 2011 amending annex III to regulation (EC) No. 1333/2008 of the European parliament and of the council on food additives by establishing a union list of food additives approved for use in food additives, food enzymes, food flavourings and nutrients	Official journal of the European Union, L295/178-204, 12.11.2011