

(案)

# 添加物評価書

## クエン酸三エチル

2014年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

1		
2		
3	<審議の経緯> .....	3
4	<食品安全委員会委員名簿> .....	3
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿> .....	4
6	要 約.....	5
7	I. 評価対象品目の概要 .....	6
8	1. 用途 .....	6
9	2. 主成分の名称.....	6
10	3. 分子式及び構造式.....	6
11	4. 分子量.....	6
12	5. 性状等.....	6
13	6. 国際機関等における評価.....	7
14	(1) JECFAにおける評価.....	7
15	(2) 米国における評価 .....	8
16	(3) 欧州における評価 .....	8
17	7-6. 評価要請の経緯.....	8
18	8-7. 添加物指定の概要 .....	9
19	II. 安全性に係る知見の概要 .....	10
20	1. 体内動態.....	10
21	(1) 吸収 .....	10
22	(2) 分布 .....	11
23	(3) 代謝 .....	11
24	(4) 排泄 .....	12
25	2. 毒性 .....	13
26	(1) 遺伝毒性.....	13
27	(2) 急性毒性.....	14
28	(3) 反復投与毒性 .....	15
29	(4) 発がん性.....	21
30	(5) 生殖発生毒性 .....	22
31	(6-7) ヒトにおける知見.....	23
32	III. 一日摂取量の推計等 .....	24
33	1. EUにおける摂取量.....	24
34	2. 米国における摂取量 .....	24
35	3. 我が国における摂取量 .....	24
36	IV. 国際機関等における評価 .....	26
37	1. JECFAにおける評価.....	26
38	2. 米国における評価.....	27

1	3. 欧州における評価.....	27
2	IV. 食品健康影響評価 .....	28
3	<別紙1：略称> .....	29
4	<参照> .....	30
5		

1 <審議の経緯>

- 2 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
3 ついて要請（厚生労働省発食安0419第86号）  
4 2011年 4月28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）  
5 2012年 5月 1日 関係書類の接受  
6 2012年 5月30日 第106回添加物専門調査会  
7 2012年 6月 1日 補足資料の提出依頼  
8 2012年12月18日 第113回添加物専門調査会  
9 2013年 1月22日 第114回添加物専門調査会  
10 2013年 2月22日 第115回添加物専門調査会  
11 2013年 3月14日 補足資料の提出依頼  
12 2014年 8月22日 補足資料の接受  
13 2014年 9月29日 第134回添加物専門調査会

14

15 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理）  
長尾 拓  
廣瀬 雅雄  
野村 一正  
畑江 敬子  
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

16

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)  
頭金 正博 (座長代理)  
龜山 浩  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
今井田 克己  
宇佐見 誠  
久保田 紀久枝  
祖父江 友孝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
戸塚 ゆ加里  
中江 大  
北條 仁  
森田 明美  
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

## 要 約

食品加工の溶剤、乳化剤として使用される添加物「クエン酸三エチル」(CAS 登録番号 77-93-0 (クエン酸三エチルとして)) 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、クエン酸三エチル等を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

事務局より：

1. ～5. については、第 115 回（平成 25 年 2 月）の審議資料から内容の修正はございません。

2

久保田専門委員、穂山専門委員：

概要の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

3

4 1. 用途

5 食品加工の溶剤、乳化剤（参照 1、2）【[委員会資料説明資料](#)、[概要本体](#)】

6

7 2. 主成分の名称

8 和名：クエン酸三エチル

9 英名：Triethyl citrate

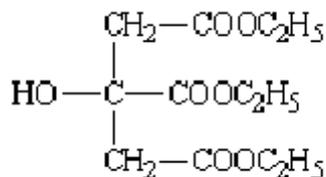
10 (Ethyl citrate、Triethyl 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate)

11 CAS 登録番号：77-93-0（参照 1、3）【[概要委員会資料](#)、8】

12

13 3. 分子式及び構造式

14  $C_{12}H_{20}O_7$ （参照 1、3）【[概要委員会資料](#)、8】



15

16

17 4. 分子量

18 276.28（参照 1）【[概要委員会資料](#)】

19

20 5. 性状等

21 評価要請者による添加物「クエン酸三エチル」の成分規格案では、含量として「本品は、クエン酸三エチル（ $C_{12}H_{20}O_7$ ）を 99.0 %以上を含む。」、性状として、「本品は、無色の油状の液体である。」とされている。（参照 1）【[概要委員会資料](#)】

24

25  
26 評価要請者によれば、添加物「クエン酸三エチル」の製造方法は、「クエン酸をエタノールでエステル化して得られる」とされている。（参照 1）【[概要委員会資料](#)】

28

事務局より：

6. については、第 115 回（平成 25 年 2 月）の審議資料の項目を移動し、小項目を付す等、記載整備を行いました。

## 6. 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

#### ① 添加物としての評価

##### a. 1979 年の評価

1979 年の 23 回会合において、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)<sup>(1)</sup>は、クエン酸三エチルの安全性について評価を行っている。評価の結果、添加物「クエン酸三エチル」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評価している。

JECFA は、微生物を用いた複数の変異原性試験において、クエン酸三エチルに遺伝毒性は認められなかったとしており、ラットにおける 2 年間反復投与試験結果から、クエン酸三エチルの NOAEL<sup>(2)</sup>を 2,000 mg/kg 体重/日（最高用量）とし、この結果を基にクエン酸三エチルの暫定 ADI を 0～10 mg/kg 体重/日と特定している。

また、追加でヒトを含めた複数の動物種における代謝試験の結果が必要であるとしている。（参照 4、5）【1、4】

事務局より：

上記の JECFA の評価では、イヌにおける 6 ヶ月間試験を ADI の根拠にはしておりませんので、削除いたしました。

また、2,000 mg/kg 体重/日（最高用量）は“NOAEL”ではなく“can tolerate up”の量と記載されておりましたので、脚注に追記いたしました。

##### b. 1981 年の評価

1981 年の 25 回会合において、JECFA は、1979 年の 23 回会議において特定した暫定 ADI (0～10 mg/kg 体重/日) を 1984 年まで認めるとしている。また、クエン酸三エチルがヒト体内において、クエン酸とエタノールに加水分解されることが示されることが必要としている。（参照 6）【13】

##### c. 1984 年の評価

1984 年の 28 回会合において、JECFA は、クエン酸三エチルの安全性について再評価を行っている。1979 年の第 23 回及び 1981 年の第

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

<sup>2</sup> JECFA の 1979 年の評価では“NOAEL”ではなく“can tolerate up”の量又は“level causing no toxicological effect”とされている。

1 25 回会合において必要とされた代謝試験の結果に基づき、クエン酸三  
2 エチルはマウス、ラット及びヒト肝臓ホモジネートや血清中の酵素で加  
3 水分解され、クエン酸とエタノールに分解されると評価している。

4 またラットによる 2 年間反復投与毒性試験の NOAEL 2,000 mg/kg  
5 体重/日を再確認し、これを根拠としてクエン酸三エチルの ADI を 0～  
6 20 mg/kg 体重/日と特定している。(参照 7、8)【5、14】

## 7

### 8 ② 参考資料：香料としての評価

9 2000 年の第 53 回会合において、JECFA は、添加物（香料）「クエン酸  
10 三エチル」について評価を行い、「安全性に懸念はない」と結論づけている。  
11 (参照 9、10)【2、3】

## 12

### 13 (2) 米国における評価

14 1977 年、米国実験生物学会連合 (FASEB) の報告によれば、クエン酸三  
15 エチルを含むクエン酸化合物の安全性評価が行われている。FASEB は、ク  
16 エン酸三エチルを含むクエン酸化合物が、生体内において容易にクエン酸イ  
17 オンに転換し、クエン酸イオンが植物及び動物の組織中に広く分布する天然  
18 の食品成分であること、ヒトが食品として摂取したクエン酸は体内で完全に  
19 分解されること、食品に添加したクエン酸の 1 日当りの摂取量はほぼ 500  
20 mg と算定されており、この量はオレンジ果汁 2 オンス (約 56 g) 中のクエン  
21 酸量に相当する程度であり、生体への大きな負荷にはならないと判断され  
22 ること、クエン酸化合物についての確認可能な毒性試験成績に基づき、いず  
23 れの報告においても、これらのクエン酸化合物が通常の摂取量でヒトの健康  
24 に対して有害な影響を示すことはないと考えられることから、クエン酸三エ  
25 チルを含むクエン酸化合物について、想定される摂取量では、ヒトに有害影  
26 響を示す合理的な根拠はないとしている。(参照 11)【11】

## 27

### 28 (3) 欧州における評価

29 1981 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、クエン酸三エチルについて、  
30 *in vitro* でクエン酸とアルコールに加水分解されるものであり、入手できる  
31 動物での短期及び長期毒性試験成績は現在の基準には十分適応していない  
32 が、遺伝毒性は認められないとし、1979 年の JECFA の暫定 ADI (10 mg/kg  
33 体重/日) に同意している。また、1981 年末までにクエン酸三エチルが体内  
34 で加水分解される根拠が提供されれば、食品加工時の溶剤としての使用が暫  
35 定的に可能であるとしている。(参照 12)【19】

36

37 1990 年、SCF は、クエン酸三エチルについて再度評価を行っている。体  
38 内での加水分解の根拠が得られたとし 1984 年の第 28 回会合で JECFA が

改訂した ADI (20 mg/kg 体重/日) に同意している。(参照 1 3) 【22】

## 7.6. 評価要請の経緯

評価要請者によれば、添加物「クエン酸三エチル」は、食品加工時の溶剤、担体又は担体溶剤、フレーバー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とされている。(参照 1) 【概要委員会資料】

米国において、添加物「クエン酸三エチル」は一般に安全と認められる (~~Generally Recognized As Safe~~ : GRAS) 物質であり、適正使用規範 (~~Good manufacturing practice~~ : GMP) の下で食品のフレーバー、溶剤、担体、界面活性剤として使用することが認められている。(参照 1 4) 【7】

欧州連合 (~~European Union~~ : EU) では、添加物「クエン酸三エチル」は、表 1 表 1 の使用基準の下で使用が認められている。(参照 1 5) 【16】

表 1 EU におけるクエン酸三エチルの最大使用量

使用食品	最大使用量
カプセル、錠剤型の補助食品	3.5 g/kg
乾燥卵白	必要量に限る
フレーバー並びに担体又は担体溶媒	単独又は添加物「グリセリン二酢酸エステル」、「グリセリン三酢酸エステル」、「プロピレングリコール」との組み合わせで 3 g/kg。但し、クリームリキュール以外の飲料の場合はプロピレングリコールの上限量は 1 g/L。

我が国では、添加物「クエン酸三エチル」は未指定である。一方、添加物 (香料) 「エステル類」として指定されている香料に関するリストに、トリエチルシトレートとしてクエン酸三エチルが掲載されている。添加物 (香料) 「エステル類」の使用基準は、「エステル類は、着香の目的以外に使用してはならない。」と定められている。(参照 1、1 6) 【概要委員会資料、35】

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、① ~~FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : 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については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物「クエン酸三エチル」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、2) 【説明資料委員会資料、概要本体】

1  
2 **8-7. 添加物指定の概要**

3 (補足資料提出依頼中 P) 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評  
4 価結果の通知を受けた後に、添加物「クエン酸三エチル」について、「クエン酸  
5 三エチルは食品 1 kg につき 3.0 g (グリセリン二酢酸エステル、グリセリン三  
6 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  
7 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。」旨の使用基準を  
8 設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとし  
9 ている。なお、添加物「クエン酸三エチル」については、既に添加物 (香料)  
10 「エステル類」であるトリエチルシトレートとは別に指定及び規格基準の検討  
11 を行うとしている。(参照 1、2) **【説明資料委員会資料、概要本体】**

12  
13 事務局より：

14 使用基準案につきましては、2012 年 5 月 30 日第 106 回専門調査会における審議  
15 の結果、2012 年 6 月 1 日付で補足資料の提出を依頼しております。現時点では補足  
16 資料が提出されておられませんので、今後、提出されましたら、ご審議をお願いいた  
17 します。

18 **II. 安全性に係る知見の概要**

19 **1. 体内動態**

20 クエン酸三エチルと併せ、参考としてクエン酸三エチルからエチル基が解離  
21 した化合物であるクエン酸の体内動態に係る知見についても検討を行った。

22 事務局より：

23 体内動態に係る各知見については、第 115 回までにご審議いただいておりますの  
24 で、内容の修正はなく、小項目を付す等、記載整備を行いました。

25 石井専門委員、頭金専門委員：

26 体内動態の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

27 **(1) 吸収**

**① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)、GLP 不明)**

**~~-(a. クエン酸三エチル)-~~**

28 ~~茂木ら (1986) の報告によれば、7 週齢の SD ラット (各群雄 4 匹)~~  
29 ~~に、<sup>14</sup>C で標識したクエン酸三エチル (トリエチル- [1,5 - <sup>14</sup>C] -クエン~~  
30 ~~酸、<sup>14</sup>C-TEC) (2.0 mg : 25 μCi/kg 体重) (7.2 μmol/kg 体重) を強制経~~  
31 ~~口投与する試験が実施されている。~~

1           その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、 $T_{1/2}$  は約 15  
2 分であったとされている。(参照 17) 【44】

3  
4 ~~-(b. クエン酸) (参考)~~

5           ~~上述の茂木ら (1986) の報告によれば、7 週齢の SD ラット (各群雄~~  
6 ~~4 匹) に、 $^{14}\text{C}$  で標識したクエン酸 ( [1,5 -  $^{14}\text{C}$ ] -クエン酸、 $^{14}\text{C}$ -CA)~~  
7 ~~(1.39 mg : 25  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  体重) (7.2  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  体重) を強制経口投与する~~  
8 ~~試験が実施されている。~~

9  
10           その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、 $T_{1/2}$  は投与  
11 24 時間後までは約 5 時間、24 時間以後は約 3.5 日であったとされてい  
12 る。(参照 17) 【44】

13  
14 (2) 分布

15 ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)、GLP 不明)

16 ~~-(a. クエン酸三エチル)~~

17           上述 (p10) の~~茂木ら (1986) の報告によれば、 $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する~~  
18 ~~試験において、大部分の組織で放射能濃度は投与 15 分後に最高となっ~~  
19 ~~たとされている。Cmax は、腎臓、胃、小腸で高く、その他の組織では~~  
20 ~~ほぼ血中濃度以下であったとされている。組織中の放射能は血中濃度に~~  
21 ~~相応して減少したとされている。~~

22           ただし、大腸では、放射能濃度は投与 4 時間後に最高となり、投与 24  
23 時間後も一部の放射能が残存したとされている。また、全身オートラジ  
24 オグラフィーの結果、放射能分布について、投与 15 分後に肝臓、腎臓、  
25 胃、小腸で著しい高値、血液、肺、皮膚、被毛で比較的高かったが、脳、  
26 脊髄ではほとんど認められなかったとされている。投与 24 時間後には大  
27 腸内容物のみに少量の放射能の分布が認められたとされている。(参照 1  
28 7) 【44】

29  
30 ~~-(b. クエン酸) (参考)~~

31           上述 (p10) の~~茂木ら (1986) の報告によれば、 $^{14}\text{C}$ -CA を投与する~~  
32 ~~試験において、Cmax は胃が最も高く、次いで小腸であり、その他の組織~~  
33 ~~では血中濃度以下であったとされている。 $^{14}\text{C}$ -TEC の場合と比較して、~~  
34 ~~投与後 24 時間後も消化管以外の臓器にかなりの放射能が残存したとさ~~  
35 ~~れている。~~

36           また、全身オートラジオグラフィーの結果、放射能濃度について、投  
37 与 15 分後に胃、小腸、食道などの消化管で著しい高値、肝臓、腎臓で  
38 比較的高値が認められ、脳、脊髄、心臓、肺、脾臓では低値が認められ

たとされている。投与後 24 時間には肝臓、腎臓、小腸にわずかに認められたとされている。(参照 17) 【44】

### (3) 代謝

#### ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)、GLP 不明) (再掲)

##### -(a. クエン酸三エチル)-

上述 (p10) の茂木ら (1986) の報告によれば、<sup>14</sup>C-TEC を投与する試験において、尿中代謝物の検索を行ったところ、M1、M2 (クエン酸二エチルの位置異性体 2 種) と M3 (クエン酸一エチル) が認められ、クエン酸は認められなかったとされている。排泄率は、M1 で 16~24%、M2 で 28~42%、M3 で 22~26%だったとされている。

茂木らは、ラットでは、クエン酸三エチルはそのほとんどがクエン酸二エチル又はクエン酸一エチルに変換されるとしている。(参照 17) 【44】

#### ② ラット及びヒト血清への添加試験 (JECFA (1984) で引用 (Figdor & Ballinger (1981) (未公表))、GLP 不明)

##### a. クエン酸三エチル

JECFA (1984) の報告における引用によれば、Figdor & Ballinger (1981・未公開) は、ラット及びヒト血清にクエン酸三エチルを添加し、代謝速度を測定する実験をが実施されている。

その結果、ラット血清において、クエン酸三エチルは 15 分で加水分解されたのに対し、ヒト血清においては 4 時間後も残存したとされている。(参照 7) 【5】

#### ③ ラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネートへの添加試験 (JECFA (1984) で引用 (Burns & Werners (1962) (未公表))、GLP 不明)

##### a. クエン酸三エチル

JECFA (1984) の報告でも引用されている Burns & Werners (1962) の報告によれば、ラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネートにクエン酸三エチル 1 mol を添加したところする試験が実施されている。

その結果、クエン酸三エチルは、クエン酸 1 mol とエタノール 3 mol に加水分解されたとされている。JECFA は、肝臓と血清にクエン酸三エチルを加水分解する酵素系が存在するとしている。(参照 7、18) 【5、45】

### (4) 排泄

#### ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)、GLP 不明) (再掲)

1 ~~-(a. クエン酸三エチル)-~~

2 上述 (p10) の茂木ら (1986) の報告によれば、<sup>14</sup>C-TEC を投与する  
3 試験において、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後  
4 ではそれぞれ 92.9 %、0.2 %、1.0 %であり、投与 120 時間後では尿中に  
5 約 94.6 %が排泄されたとされている。(参照 1 7) 【44】

6  
7 ~~-(b. クエン酸) (参考)~~

8 上述 (p10) の茂木ら (1986) の報告によれば、<sup>14</sup>C-CA を投与する試  
9 験において、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後で  
10 はそれぞれ 4.0 %、0 %、83.6 %であり、投与 120 時間後では約 90 %が  
11 呼気中に排泄され、その時の尿、糞及び呼気中への総排泄率は 96.4 %で  
12 あったとされている。(参照 1 7) 【44】

13  
14 (5) 体内動態のまとめ

15 茂木ら (1986) は、ラットでは、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動  
16 態は著しく異なり、またクエン酸三エチルは消化管から速やかに吸収され、  
17 主に消化器及び循環器系へ分布し、さらにそのほとんどが体内でクエン酸二  
18 エチル及びクエン酸一エチルに変換され、主として尿中に排泄されるとして  
19 いる。~~-(参照 1 7) 【44】~~

20 本専門調査会としては、クエン酸三エチルの体内動態に係る知見を検討し  
21 た結果、茂木らの見解に基づき、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動態は  
22 異なるものと判断した。

23  
24 2. 毒性

25 (1) 遺伝毒性

26  
27 山田専門委員、戸塚専門委員：

28 遺伝毒性の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

29 ~~添加物「クエン酸三エチル」についての遺伝毒性試験成績の報告は限られた~~  
30 ~~変異原性試験が実施されているのみであるに関する遺伝毒性の試験成績は、表~~  
31 ~~2 のとおりである。~~

32 ~~。なお、評価要請者よりクエン酸に係る毒性試験成績が提出されたが、上~~  
33 ~~述のとおり、クエン酸三エチルとクエン酸の体内動態が異なることから、添~~  
34 ~~加物「クエン酸三エチル」の評価に資するものではないと考えた。~~

35 ① ~~遺伝子突然変異を指標とする試験~~

36 a. ~~微生物を用いる復帰突然変異試験~~

1 ~~Litton Bionetics (1976) の報告によれば、クエン酸三エチルについ~~  
 2 ~~ての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538) を用~~  
 3 ~~いた復帰突然変異試験 (プレート法及び懸濁法: 0.4、0.8、1.6% (w/v))~~  
 4 ~~が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとさ~~  
 5 ~~れている。(参照 10) 【24】~~

7 ②—DNA 損傷を指標とする試験

8 a. 酵母を用いる体細胞組換え試験

9 ~~Litton Bionetics (1976) の報告によれば、クエン酸三エチルについ~~  
 10 ~~ての酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた体細胞組換え試験~~  
 11 ~~(0.425%、0.85%、1.7%) が実施されており、代謝活性化系の有無にか~~  
 12 ~~かわらず陰性であったとされている。(参照) 【24】~~

13 表 2 クエン酸三エチルに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	体細胞組み換え試験 ( <i>in vitro</i> , GLP 不明)	酵母 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	最高用量 1.7%	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	<u>Litton Bionetics (1976) (参照 19) 【24】</u>
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> , GLP 不明)	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538)	プレート法及び懸濁法: 最高用量 1.6% (w/v)	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	<u>Litton Bionetics (1976) (参照 19) 【24】</u>
	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> , GLP)	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535, TA98, TA1537)、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvraA</i>	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	<u>厚生労働省委託試験報告 (2014a) (参照 20) 【補足資料 1】</u>
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> , GLP)	ほ乳類培養細胞 (CHL/IU)	最高用量 2.8 mg/mL 代謝活性化系非存在下及び存在下の短時間処理、24 時間連続処理	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	<u>厚生労働省委託試験報告 (2014b) (参照 21) 【補足資料 2】</u>
	小核試験 ( <i>in vivo</i> , GLP)	マウス (各群雄 5 匹)	500、1,000、及び 2,000 mg/kg/日 24 時間間隔で 2 回強制経口投与	陰性	<u>厚生労働省委託試験報告 (2014c) (参照 22) 【補足資料 3】</u>

15 以上より本専門調査会としては、添加物「クエン酸三エチル」には生体にと

1 って特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

事務局より：

厚生労働省からの補足資料が提出されたため、その内容を踏まえて記載を修正いたしました。

表中、上段2つの試験成績は第115回の審議資料をもとに表形式といたしました。なお、用量については、最高用量のみを記載いたしました。下段3つの試験成績は、今回新たに提出された試験成績です。【補足資料2】

昨今の評価書の形式に倣い、遺伝毒性のまとめを記載いたしました。

2

### 3 (2) 急性毒性

4 クエン酸三エチルを被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては  
5 表 32 のような報告がある。

6

表 32 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub> 急性毒性に関する試験成績概要

投与経路	被験物質	動物種・(性別)	LD <sub>50</sub> (mL/kg 体重) (比重換算)	参照
経口	クエン酸 三エチル	ラット (雄)	7.0 (8.0 g/kg 体重)	2 3 【36】(大 滝ら (1985))
		ラット (雌)	5.9 (6.7 g/kg 体重)	2 3 【36】(大 滝ら (1985))
		ラット (不明)	約 7 (約 8 g/kg 体重)	2 4 【37】 (Finkelstein & Gold (1959))
		ラット (不明)	>2.8 (>3.2 g/kg 体重)	2 4、2 5【6、 37】 (Finkelstein & Gold (1959)、 BIBRA (1998) で引 用)
		モルモット (不明)	>25 (28 g/kg 体重)	2 5 【6】 (BIBRA (1998) の引 用)
		ネコ (不明)	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	2 4、2 5【6、 37】 (Finkelstein & Gold (1959)、 BIBRA (1998) の引 用)

7

### 8 (3) 反復投与毒性

事務局より：

用量設定及び毒性所見について、表を用いた記載といたしました。

① ~~（ラットによる6週間経口投与毒性試験）（Finkelstein & Gold (1959)、GLP 不明）（JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977)で引用）~~

~~JECFA (1979) の報告、BIBRA (1998) の報告、LSRO/FASEB (1977) の報告でも引用されている Finkelstein & Gold (1959) の報告によれば、21日齢のラット（各群雌雄各4匹）にクエン酸三エチルを、表4のような投与群を設定して、（0（対照群）、0.5、1.0、2.0%：0、1.0、2.0、4.0 g/kg 体重/日）を6週間混餌投与する試験が実施されている。~~

表4 用量設定

<u>用量設定</u>	<u>0（対照群）、0.5、1.0、2.0 %</u>
<u>（mg/kg 体重/日として換算）</u>	<u>0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日</u>

その結果、体重、一般状態、尿検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査において被験物質投与による影響は認められなかったとされている。（参照5、11、24、25）【4、6、11、37】

本専門調査会としては、本試験に用いられた動物の匹数が少ないことから、本試験におけるNOAELの判断を行うことは適切でないと判断した。

② ~~（ラットによる2年間反復経口投与毒性試験）（JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977)で引用（LaWall & Harrison (1954)（未公表））、GLP 不明）~~

~~JECFA (1980) の報告、BIBRA (1998) の報告、LSRO/FASEB (1977) の報告の引用によれば、LaWall & Harrison (1954) は、SDラット（各群雌雄各15匹）にクエン酸三エチルを、表5-1のような投与群を設定して、（0.33、1.0、3.0%：200～2000 mg/kg 体重/日）を2年間混餌投与する試験が実施されている。~~

表5-1 用量設定

<u>用量設定</u>	<u>0（対照群）、0.33、1.0、3.0 %</u>
<u>（mg/kg 体重/日として換算）</u>	<u>0、200～2,000 mg/kg 体重/日</u>

事務局より：

原著（文献4）に“control”の記載があったため、用量設定に「0（対照群）」を追加しました。原著論文がないため、無処置かプラセボかは不明です。

換算値につきましては、原著【文献4、11】の表記に従い、200～2000と記載いたしました。

その結果、投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少以下の所見が認められたとされている。なお、血液学的検査、尿検査、生存率、剖検、病理組織学的検査において被験物質投与による影響は認められなかったとされている。

事務局より：

原著【文献4、6、11】に“survival”にも影響がないことが記載されていたので、「生存率」として追記いたしました。

・ 全投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少

JECFA は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重と評価し、ADI 設定の根拠としている。<sup>③</sup>（参照5、11、25）【4、6、11】

本専門調査会としては、原著が得られなかったため本試験の詳細は不明であるが、投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、変化の程度、両者の関係性及び統計学的処理の有無が不明であることから、評価できないと判断した。したがって、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。

③ （イヌによる6ヶ月反復経口投与毒性試験及び追加試験）（JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)で引用（Hodge(1954)（未公表））、GLP 不明）

JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)の引用によれば、Hodge(1954)は、ビーグル犬（各群雌雄各2匹）にクエン酸三エチルを、表6-1のような投与群を設定して、（0.05、0.25 mL/kg 体重：最高 2.5 g/kg 体重/日）を6ヶ月間強制経口投与する試験が実施されている。

表 6-1 用量設定

<u>第1試験</u>	<u>0.05、0.25 mL/kg 体重/日</u>
-------------	-----------------------------

<sup>3</sup> JECFA が「体重増加、及び摂餌量減少」を毒性と判断しなかったことに関する詳細は不明。

各群雌雄各 2 匹、6 ヶ月間	
第 2 試験	2.5 から 3.5 mL/kg 体重/日まで順次増加
1 群：3 匹 <sup>(4)</sup> 、7～12 週間	1.5 mL/kg 体重
2 群：1 匹、1 ヶ月間	

そ第 1 試験の結果、体重、臓器重量、血液及び尿検査、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とされている。

また、同報告において、毎日の投与量を 2.5～3.5 mL/kg 体重 (2.8～4.0 mg/kg 体重) に増加し 7～12 週間投与する試験も実施しており、そ第 2 試験の結果、1 群において認められた毒性所見は表 6-2 のとおりである。

表 6-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2.5 mL/kg 体重/日以上	特徴的な肝臓病変

また、第 2 試験の 2 群については、組織学的変化は認められなかったとされている。

JECFA は本試験において 0.25 mL/kg 体重/日まで毒性影響が認められなかったことを ADI 設定の根拠としている。(参照 5、11、25)【4、6、11】

本専門調査会としては、原著が得られなかったため本試験の詳細は不明であり、本試験に用いられた動物の匹数が少ないこと、2.5mL/kg 体重/日にみられた特徴的な肝臓病変がどのようなものか不明であること、などの理由から本試験を評価に用いることは適切でないと判断した。

④ (ネコによる 8 週間反復経口投与毒性試験)(Finkelstein & Gold(1959)、GLP 不明)(JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977)で引用)

JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977)でも引用されている Finkelstein & Gold (1959) の報告によれば、ネコ (各群 6 匹、性別不明) にクエン酸三エチルを、表 7-1 のような投与群を設定して、(250

<sup>4</sup> JECFA(1980)において、事前の投与試験において 2 mL/kg 体重で異常が認められたイヌ(1匹)には 1.5 mL/kg 体重を 1 ヶ月間投与したとされていることから、第 1 群：3 匹、第 2 群：1 匹と考えた。

1 ~~mg/kg 体重：LD50 の 7%に相当~~ を 8 週間強制経口投与する試験が実施  
2 されている。

3  
4 **表 7-1 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、280 <sup>(5)</sup> mg/kg 体重/日
------	---------------------------------------

5 事務局より：

- ・ 原著論文中に“control”とありましたので、0 (対照群) として対照群を追加いたしました。
- ・ 最近の評価書と記載の形式を統一するため「LD<sub>50</sub> の 7%に相当」を削除いたしました。
- ・ 【参照文献 37】 p291、11 行目に「two as simultaneous controls」と記載がありました。コントロールの匹数につきまして、特定可能かご議論をお願いいたします。

6  
7 その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、体重、  
8 血球数、ヘモグロビン量、血糖及び血中窒素量に関して被験物質投与によ  
9 る影響は認められなかったとされている。虚弱状態、運動失調、うつ状態  
10 が認められたが、全ての動物は 8 週間の投与期間中生存し、中毒症状は投  
11 与を中止した後 1~4 日で回復したとされている。また、剖検においてほ  
12 も、肉眼的異常は観察されなかったとされている。(参照 5、11、24、  
13 25)【4、6、11、37】

- ・ 投与群で、軽微な虚弱状態、運動失調、うつ状態が認められたが、全  
14 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 1  
15 ~4 日で回復したとされている。

16  
17 本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験成績を評  
18 価に用いないと判断した。

19 高橋専門委員、中江専門委員：

20 虚弱状態、運動失調、うつ状態などの症状が投与中止後に消失・回復しているこ  
21 とは、これらの症状がクエン酸三エチル投与に関連したものであること示すもので  
あり、軽度ではあっても毒性所見と考えるべきだと思います。

中江専門委員：

<sup>5</sup> JECFA (1980) の換算値を記載。原著では 250cc と記載されている。

④の試験で、②の試験により判断した NOAEL の値、2,000 mg/kg 体重/日より低い値である 280 mg/kg 体重/日で毒性所見が認められたことについては、調査会の場で議論が必要と考えます。

## ⑤ 参考資料

以降の知見については、腹腔内投与によるものであることから、クエン酸三エチルの反復投与毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

a. ~~(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 ~~(参考))~~  
(Meyers ら (1964) (JECFA (1980)、BIBRA (1998) で引用)、GLP 不明)

JECFA (1980)、BIBRA (1998) でも引用されているが、Meyers ら (1964) の報告によれば、マウス (20 匹) にクエン酸三エチル (~~350 mg/kg 体重/日~~) を、表 8 のような投与群を設定して、14 日間腹腔内投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

用量設定	0 (プラセボ)、350 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

事務局より：

原著論文【48】より、“control 群 3% acacia vehicle” とあったので 0 (プラセボ) を追加いたしました。

その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、赤血球数、白血球数、凝固時間、ヘモグロビン量では投与群間に差は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 5、25、26)【4、6、48】

・ 投与群で、軽度な成長率の低下

対照群に比べて投与群で、軽度に低い成長率が認められたとされている。赤血球数、白血球数、凝固時間、ヘモグロビン量では投与群間に差は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 ~~2316、2417、~~)【4、6、48】

高橋専門委員、中江専門委員：

本項目について、評価書案の記載で問題ありません。

#### (4) 発がん性

評価要請者は、クエン酸三エチルの発がん性について記述したガイドラインに基づいた報告は見いだせず、国際機関等（欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）、米国国家毒性プログラム（NTP））による発がん性評価も行われていないとしている。（参照2）【概要】

##### ① （ラットによる2年間反復経口投与毒性試験）（BIBRA（1998）、で引用（LaWall & Harrison（1954）（未公表））、GLP不明）

BIBRA（1998）の引用によればは、上述（p1516）の LaWall & Harrison（1954）のラット2年間反復投与毒性試験の結果において、発がん性は認められなかったと し さ れ て い る。（参照5、11、25）【4、6、11】

本専門調査会としても、クエン酸三エチルに発がん性があると考え  
る根拠がないと判断した。

高橋専門委員、中江専門委員：

発がん性の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

事務局より：

添加物「β-apo-8'-カロテナール」の食品健康影響評価書（2013年3月）では、発がん性の項目について、本品目と同様に、BIBRAからの引用で、詳細不明とはされておりますが、発がん性はないとの判断をいただいております。同様の判断は可能かどうか、ご検討をお願いいたします。

##### 【β-apo-8'-カロテナール評価書より（抜粋）】

BIBRA（1994）における引用によれば、Hoffmann-La Roche（1966）（未公表）は、ラット（各群雌雄各15～50匹）にβ-アポ-8'-カロテナール（0、約250 mg/kg 体重/日）を2年間混餌投与する試験（詳細不詳）を実施しており、腫瘍発生は認められなかったとされている（参照24）。本委員会としては、添加物「β-apo-8'-カロテナール」に発がん性は認められないと判断した。

#### (5) 生殖発生毒性

クエン酸三エチルを被験物質とした鶏胚を用いた発生毒性試験成績として以下のような報告がある。

### ① 参考資料

以降の知見については、ニワトリ胚によるものであることから、クエン酸三エチルの生殖発生毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

#### a. ニワトリの胚発生に及ぼす影響 (JECFA (1980)、LSRO/FASEB (1977) で引用 (Verrett (1976)))

JECFA (1980)、LSRO/FASEB (1977) の引用によれば、Verrett ら (1976) は、鶏ニワトリ受精卵の気室または及び卵黄にクエン酸三エチル (孵卵前には 10 mg/卵まで、孵卵 96 時間には 0.2 mg/卵まで) を、表 9 のような投与群を設定して投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	孵卵前に最高 10 mg/卵、孵卵 96 時間に最高 0.4 mg/卵
------	-------------------------------------

その結果、卵黄への投与群において胚死亡率の変化が認められたが、用量相関性は認められなかったとしている。Verrett らは発生毒性は認められなかったとしている。(参照 5、11) 【4、11】

#### b. ニワトリの胚発生に及ぼす影響 (Verrett ら (1980) (BIBRA (1998) で引用))

単冠ホワイトレグホンニワトリ受精卵 (各用量当たり 20 個以上) の気室または卵黄孵卵 0 時間及び 96 時間の卵黄 (各 100 個) にクエン酸三エチル (最高 10 mg/卵：最低 5 投与群) を、表 10 のような投与群を設定して投与する試験実験が実施されている。

表 10 用量設定

用量設定	孵卵前に最高 10 mg/卵：少なくとも 5 用量群を設定、 孵卵 96 時間に最高 10 mg/卵：少なくとも 5 用量群を設定
------	--

その結果、全ての胚及び孵化した雛鳥の外表、一部の胚及び孵化した雛鳥の内臓、ならびに一部の胚の骨格について、孵化後の外表及び骨格にも異常は認められなかったとされている。(参照 25、27) 【6、20】

事務局より：

第 115 回添加物専門調査会の審議を踏まえ、参考資料として記載いたし

ました。

以上より、添加物「クエン酸三エチル」の生殖発生毒性を判断できる知見は得られなかった。

北條専門委員、宇佐見専門委員：  
生殖発生毒性の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

## (6-7) ヒトにおける知見

祖父江専門委員：  
ヒトにおける知見の項目について、評価書案の記載で問題ありません。

### ① 参考資料

以降の知見については、皮膚への塗布によるものであることから、クエン酸三エチルの毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

#### a. 介入試験 (Epstein (1975) (BIBRA (1998) で引用)、GCP 不明)

~~BIBRA (1998) の引用によれば、Epstein (1975) は、ボランティアのヒト (22 例) に鈹油製剤 (20%クエン酸三エチルを含む) を皮膚に塗布し、48 時間放置する作業を 5 回連続で行い、10 日～14 日後に同じ鈹油製剤を用いて 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作性試験をが実施し~~されている。

その結果、クエン酸三エチルの刺激性は陰性であったと記載されている。  
(参照 25) 【6】

事務局より：

上述の試験は、経口投与ではないため、参考資料として記載いたしました。

~~DeMars ら (2001) らの報告によれば、健康な囚人 (42 歳) がクエン酸含有溶液 (530 g/L) を多量 (詳細不明) に飲み、代謝性アシドーシス、高カルシウム血症、急激な高血圧によるショック状態となり、救急病院に搬送された症例が報告されている。DeMars らによれば、カルシウム含有輸液投与によって直ちに回復したことから、血液中のカルシ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~~

1 ~~かとしている。(参照 28)【57】~~

事務局より：

第 115 回添加物専門調査会の審議を踏まえ、クエン酸の試験を削除いたしました。

### 2 3 III. 一日摂取量の推計等

事務局より：

現在、厚生労働省に対し、使用基準について補足資料の提出を依頼しておりますが、現時点では提出されておられません。

本項目の内容は、使用基準の変更に伴い変更される可能性があることから、補足資料の提出後にご審議をお願いいたします。

#### 4 1. 欧州における摂取量

5 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、添加物「クエン酸  
6 三エチル」のデンマークでの使用量が 0（必要量のみ使用）と報告されている。  
7 （参照 28）【10】

#### 8 9 2. 米国における摂取量

10 米国科学アカデミー／研究評議会 (NAS/NRC) (1989) の報告によれば、1975  
11 年、1982 年、1987 年の米国におけるクエン酸三エチルの年間生産量はそれぞ  
12 れ 12,200 ポンド(5,530 kg)、24,700 ポンド(11,200 kg)、27,500 ポンド(12,500  
13 kg)とされている。(参照 29)【23】

14 これらについて、1987 年（中間）の米国居住者人口 241 百万人（参照 30）  
15 【12】及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%とすると、米国における添加物「ク  
16 エン酸三エチル」の推定一日摂取量は 1975 年で 0.05 mg/人/日、1982 年で 0.10  
17 mg/人/日、1987 年で 0.11 mg/人/日と算出される。

#### 18 19 3. 我が国における摂取量

20  
21 (補足資料提出依頼中 P) クエン酸三エチルの一日摂取量について、添加物  
22 (香料)「エステル類」としての使用に係る摂取量と、今般、厚生労働省が指定  
23 を検討している添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量の二つ  
24 に分類してわが国における摂取量を推計した。

##### 25 26 (1) 添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量。

27 上述の通り、クエン酸三エチル（トリエチルシトレート）は添加物（香料）  
28 「エステル類」として使用が認められている。厚生労働省による香料物質の  
29 使用量調査（2006）において、クエン酸三エチル（トリエチルシトレート）  
30 の平成 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%

1 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3,356 µg/  
2 人/日となる。(参照 3 1) 【56】

## 3 4 (2) 添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量

5 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の一日推定摂取量について、  
6 食品加工の溶剤としての摂取量、乳化剤としての摂取量ごとに以下のように  
7 推計している。

### 8 9 ① 食品加工の溶剤として

10 食品加工の溶剤として現在使用されている添加物に、添加物「グリセリン」、  
11 「プロピレングリコール」がある。評価要請者は、これらが添加物「ク  
12 エン酸三エチル」に代替されることを想定し、以下のように一日摂取量の  
13 推計を行っている。また、これら以外の溶剤の使用は限定的であり、また  
14 根拠となる資料が認められなかったことから摂取量の推計を行っていない。

15  
16 添加物「グリセリン」の推定一日摂取量は、マーケットバスケット方式  
17 によるトータルダイエツトスタディーの結果、1998～1999年で1,189 mg/  
18 人/日、(参照 3 2) 【39】、生産流通調査方式による平成 22 年度調査に基  
19 づく、国民全体で2,480トンであり、53.1 mg/人/日とされている。(参  
20 照 3 3) 【40】

21 評価要請者は、マーケットバスケット方式の調査に基づく推定量は、  
22 食品素材中に存在していたか、食品の加工中に食品の脂肪から生成された  
23 ものを含むため、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  
24 であると考察している。仮に生産流通調査方式による調査に基づくグリセ  
25 リンの摂取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、クエ  
26 ン酸三エチルの推定一日摂取量は、国民全体で7440トン(2480×  
27  $276.29/92.09=7,440$ )と考えられる。

28  
29 添加物「プロピレングリコール」の推定一日摂取量は、マーケットバス  
30 ケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、1997年で31.7  
31 mg/人/日、(参照 3 2) 【39】、生産流通調査方式による平成 22 年度調査に  
32 基づくと、国民全体で2,160トンであり、46.2 mg/人/日とされている。(参  
33 照 3 1) 【56】

34 仮に生産流通調査方式に基づくプロピレングリコールの摂取量の全量  
35 がクエン酸三エチルで置き換えられるとすると、クエン酸三エチルの推定  
36 一日摂取量は、国民全体で7,841トン(2160× $276.29/76.09=7841$ )と考  
37 えられる。

## ② 乳化剤として

評価要請者によれば、乳化剤として現在使用されている添加物のうち、添加物「グリセリン脂肪酸エステル」の一部が添加物「クエン酸三エチル」に代替されることを想定し、以下のように一日摂取量の推計を行っている。

添加物「グリセリン脂肪酸エステル」の推定一日摂取量は、生産流通方式による平成 22 粘度年度調査に基づくと、国民全体で 9,920 トンであり、212.3 mg/人/日とされている（参照 3 3）【40】。仮にこの全量がクエン酸三エチルに置き換えられるとすると、クエン酸三エチルの推定一日摂取量は、国民全体で 10,000 トンと考えられる。

以上より、評価要請者は、クエン酸三エチルの添加物（香料）「エステル類」及び添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量を、546 mg（11 mg/kg 体重/日） $((11.8+7440+7841+10000)\times 109\div 365\div (2.7\times 10^7))=546\text{ mg}$ と推定している。この量は、JECFA が設定した許容一日摂取量(20 mg/kg 体重/日) の約 55% に相当する。

## IV. 国際機関等における評価

### 1. JECFA における評価

#### ~~—(溶剤としての評価)—~~

~~1979 年の 23 回会合において、JECFA は、クエン酸三エチルの安全性について評価を行っている。評価の結果、添加物「クエン酸三エチル」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評価している。ラットにおける 2 年間反復投与試験結果から、クエン酸三エチルの NOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日、イヌにおける 6 ヶ月間強制経口投与した試験における NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と評価している。微生物を用いた複数の変異原性試験において、クエン酸三エチルに遺伝毒性は認められなかったとされている。これらの結果に基づいて JECFA は、クエン酸三エチルの暫定 ADI を 0~10 mg/kg 体重/日と特定している。また、追加でヒトを含めた複数の動物種における代謝試験の結果が必要であるとされている。(参照 4、5)~~

~~—【1、4】—~~

~~1981 年の 25 回会合において、JECFA は、1979 年の 23 回会議において特定した暫定 ADI (0~10 mg/kg 体重/日) を 1984 年まで認めるとしている。また、クエン酸三エチルがヒト体内において、クエン酸とエタノールに加水分解されることが示されることが必要とされている。(参照 6) 【13】~~

1  
2 1984年の28回会合において、JECFAは、クエン酸三エチルの安全性につ  
3 いて再評価を行っている。1979年の第23回及び1981年の第25回会合におい  
4 て必要とされた代謝試験の結果に基づき、クエン酸三エチルはマウス、ラット  
5 及びヒト肝臓ホモジネートや血清中の酵素で加水分解され、クエン酸とエタノ  
6 ールに分解されると評価している。またラットによる2年間反復投与毒性試験  
7 のNOAEL 2,000 mg/kg 体重/日を再確認し、これを根拠としてクエン酸三エチ  
8 ルのADIを0~20 mg/kg 体重と特定している。(参照7、8) 【5、14】

9  
10 ~~(参考：香料としての評価)~~

11 2000年の第53回会合において、JECFAは、添加物（香料）「クエン酸三エ  
12 チル」について評価を行い、「安全性に懸念はない」と結論づけている。(参照、  
13 9、10) 【2、3】

## 14 15 ~~2. 米国における評価~~

16 FASEB (1977) の報告によれば、クエン酸三エチルを含むクエン酸化合物  
17 の安全性評価が行われている。FASEBは、クエン酸三エチルを含むクエン酸  
18 化合物が、生体内において容易にクエン酸イオンに転換し、クエン酸イオンが  
19 植物及び動物の組織中に広く分布する天然の食品成分であること、ヒトが食品  
20 として摂取したクエン酸は体内で完全に分解されること、食品に添加したクエ  
21 ン酸の1日当りの摂取量はほぼ500 mgと算定されており、この量はオレンジ  
22 果汁2オンス(56 g)中のクエン酸量に相当する程度であり生体への大きな負  
23 荷にはならないと判断されること、クエン酸化合物についての確認可能な毒性  
24 試験試験成績に基づき、いずれの報告においてもこれらのクエン酸化合物が通  
25 常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考えられるこ  
26 とから、クエン酸三エチルを含むクエン酸化合物について、想定される摂取量  
27 においてヒトに有害影響を示す合理的な根拠はないとしている。(参照18)  
28 ~~【11】~~

## 29 30 ~~3. 欧州における評価~~

31 1981年、欧州食品科学委員会 (Scientific Committee for Food: SCF) は、  
32 クエン酸三エチルについて、*in vitro* でクエン酸とアルコールに加水分解され  
33 るものであり、動物での短期及び長期毒性試験成績が不十分であるが、遺伝毒  
34 性は認められないとし、1979年のJECFAの暫定ADI (10 mg/kg 体重/日) に  
35 同意している。また、1981年末までにクエン酸三エチルが体内で加水分解され  
36 る根拠が提供されれば、食品向け溶剤としての使用が暫定的に可能であると  
37 している。(参照12) 【19】

1 ~~1990年、SCFは、クエン酸三エチルについて再度評価をおこなっている。~~  
2 ~~体内での加水分解の根拠が得られたとし1984年の第28回会合でJECFAが改~~  
3 ~~訂したADI(20 mg/kg体重/日)に同意している。(参照13)【22】~~

事務局より：

I. 評価対象品目の概要の項に移しました。

4  
5 IV. 食品健康影響評価  
6  
7

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 生物 実験科学連合
GMP	Good manufacturing practice : 適正使用規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会

2

3

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「クエン酸三エチル」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第380回食品安全委員会(平成23年4月28日).  
【委員会資料】
- 2 厚生労働省, クエン酸三エチルの指定に向けた検討のための報告書, 2012年4月 【概要本体】
- 3 Triethyl Citrate Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition. **【8】**
- 4 Triethyl Citrate Citrate, In WHO(ed.), Technical Report Series 648, Evaluation of Certain Food Additives, Twenty-third report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979, Geneva, 1980: pp18,44. **【1】**
- 5 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 14, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979. **【4】**
- 6 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Technical Report Series 669, Evaluation of Certain Food Additives, Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 23 March- 1 April 1981, Geneva, 1981: pp31-32. **【13】**
- 7 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 19, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Food Contaminants, Rome, 19-28 March 1984. **【5】**
- 8 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Technical Report Series 710, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 March 1984, Geneva, 1981: pp19-20, 39. **【14】**
- 9 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Technical Report Series 896, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 1-10 June 2000, Geneva, 2000: pp74. **【2】**
- 10 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 44, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Prepared by the Fifty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva, 2000. **【3】**
- 11 Life Science Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology: Evaluation of Health Aspects of Citric Acid, Sodium

- Citrate, Pottasium Citrate, Calcium Ciitrate, Calcium Citrate, Ammonium Citrate, Triethyl Citrate, Isopropyl Citrate, and Stearyl Citrate As Food Ingredients, Contact No. FDA 223-75-2004, 1977. 【11】
- <sup>1 2</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Eleventh Series), 1981: pp1-3, 6, 12, 13, 29. 【19】
- <sup>1 3</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Twenty- sixth series), 1992:pp3-4, 12-13, 19. 【22】
- <sup>1 4</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Chapter 1, Volume 3, Subchapter B, 21CFR184.1911 Triethyl Citrate. 【7】
- <sup>1 5</sup> Office for Official Publications of the European Communities, European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners 【16】
- <sup>1 6</sup> 厚生労働省医薬食品局食品全部基準審査課長、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、食安基発第0209001号、食安監発0209001号、平成21年2月9日【35】
- <sup>1 7</sup> 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<sup>14</sup>C]Triethyl Citrateの吸収、分布、代謝及び排泄。医薬品研究, 1986 ; 17(4) : 714-25 【44】
- <sup>1 8</sup> Burns & Werners: Zum Stoffwechsel von Triathylcitrat und Acetyltriathylcitrat. Kurze wissenschaftliche Mitteilungen 1962; 1169 【45】
- <sup>1 9</sup> 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, January 1976 (Contract233-74-2104) 【24】
- <sup>2 0</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 クエン酸三エチルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験) 2014a 【補足文献1】
- <sup>2 1</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 クエン酸三エチルのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験) 2014b 【補足文献2】
- <sup>2 2</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 クエン酸三エチルのマウス骨髄細胞を用いる小核試験 (厚生労働省委託試験) 2014c 【補足文献3】
- <sup>2 3</sup> 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, 1985 ; 16(2) : 214-9 【36】

- 
- <sup>24</sup> Finkelstein M & Gold H: Toxicology of the citric acid esters: tributyl citrate, acethyl tributyl citrate, triethyl citrate, and acetyl triethyl citrate. Toxicology and applied Pharmacology 1959; 1: 283-98 【37】
- <sup>25</sup> Triethyl Citrate, BIBRA Information services ltd, Toxicity profile, 1998 【6】
- <sup>26</sup> D.B.Meyers, J Autian, W.L. Guess: Toxicity of plastics used in medical practice II. J Pharm Sci 1964; 53(7): 774-7 【48】
- <sup>27</sup> Verrett M J, Scott W E, 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 1980 56: 265-73 (作成中) 【20】
- <sup>28</sup> Commission of the European Communities(ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European union, pp. 21 【10】
- <sup>29</sup> National Research Council(ed.), 1987 POUNDAGE and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; pp. 579 【23】
- <sup>30</sup> Encyclopedia Britannica, Inc. Britanica Book of the year 1987; pp 772 【12】
- <sup>31</sup> 日本香料工業界：我が国で使用している食品香料化合物の生産使用量・摂取量に関する調査研究，平成 18 年度厚生労働科学研究補助金（食品の安心/安全に関する調査研究「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究」），2007 年 3 月；6-8, 19, 46 【56】
- <sup>32</sup> 食品添加物研究会編，あなたが食べている食品添加物－食品添加物一日摂取量の実態と傾向－（本編版），日本食品添加物協会，東京，2001，12-4 【39】
- <sup>33</sup> 日本食品添加物協会「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ（グループリーダー 西島基弘：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），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する調査研究」分担研究「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」，2011 年 3 月；238-243 【40】