

クエン酸三エチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年12月3日～平成27年1月1日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 クエン酸三エチル（案）」（以下評価書案）に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>1. 体内動態に関する新知見の扱いについて</p> <p>評価書案にも記載されている通り、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）、米国、欧州のリスク評価では、クエン酸三エチルが体内に吸収された後に、生体成分あるいは食品中の常在成分であるクエン酸とエタノールに完全に加水分解されるか否かを重視しています。JECFA は 1984 年に、「クエン酸三エチルはマウス、ラットおよ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、クエン酸とエタノールに分解される」とした Burns & Werners (1962 年) の論文を根拠に、体内でクエン酸三エチルが加水分解されるとしています¹。JECFA の個別物質としての評価はこれが現時点での最新版で、再検討は行われていません¹。</p> <p>しかし、その後、わが国の研究機関がラットを用いてより詳細に体内動態を調べた結果、クエン酸三エチルはクエン酸とエタノールに分解されるのではなく、「消化管から速やかに吸収され、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エチル及びクエン酸一エチルに変換され、主として</p>	<p>1. について</p> <p>御指摘のとおり、「添加物に関する食品健康影響評価指針」（食品安全委員会、2010）（以下「評価指針」）では、「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。）については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価（評価書評価）を行う。」とされております。</p> <p>添加物「クエン酸三エチル」の評価に当たっては、評価指針の考え方にに基づき、JECFA、欧州食品科学委員会（SCF）及び米国実験生物学会連合（FASEB）の評価結果を参照するとともに、これらの国際的な評価機関等では参照していない御指摘の茂木らの知見（1986）も参照しました。その結果、本委員会としては、ラット2年間経口投与試験から得られた最高用量 NOAEL 2,000 mg/kg 体重/日及び推定一日摂取量 127 mg/人/日（2.30 mg/kg 体重/日）等から添加物「クエン酸三エチル」は添加物として適切に使用される限りにおいて、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しました。</p>

<p>尿中に排泄される」との知見が得られています（茂木ら、1986年）²。この論文は評価書案でも取り上げられており、12ページの「体内動態のまとめ」で「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異なるものと判断した。」と結論されています。</p> <p>一方、貴委員会の評価指針³では、国際汎用添加物について、「最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価（評価書評価）を行う」としています。しかし、今回は JECFA が評価の根拠とした知見とは明らかに異なる知見がその後得られていることから、新知見も考慮した、より慎重な検討が必要ではないでしょうか。また、JECFA、米国、欧州は現在まで、茂木らの論文に基づく評価の見直しをしていませんが、それは当該論文が日本語で執筆されたためと考えられます。クエン酸三エチルが食品添加物として国際的に広く使用されているのであれば、この情報を JECFA 等にも伝えるべきと考えます。</p> <p>ⁱ 香料としては 1999 年開催の第 53 回会合で Aliphatic primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, acetals, and esters containing additional oxygenated functional groups の中の一物質として検討されており「ADI（20 mg/kg 体重/日）は維持された」と記載されています。</p> <p>2. 生殖発生毒性に関する判断根拠について</p> <p>1 で述べたように、クエン酸三エチルは体内で生体成分あるいは食品中の常在成分とはならないと思われま。平成 8 年厚生省ガイドライン⁴によれば「当該食品添加物が食品常在成分であるか又は食</p>	<p>JECFA 等への情報提供に関するご意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>2. について</p> <p>御指摘のとおり、本委員会は、添加物「クエン酸三エチル」が食品常在成分に該当するものとしての評価は行っておりません。</p> <p>上述の 1 に対する回答にも記載しておりますが、評価指針では、「JECFA の安</p>
---	--

<p>品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合」には、原則として安全性に関する資料が省略できるとされていますが、本品目はこれには該当しないこととなります。したがって、生殖発生毒性の評価においても根拠となる試験データが必要と考えます。しかし、評価書案では生殖発生毒性について「判断できる知見は得られなかった」と結論されていますので、どのような根拠に基づいて生殖発生毒性の懸念がないとの結論に至ったのか、ご説明をお願いします。</p> <p>3. 長期反復投与毒性および発がん性の判断について</p> <p>評価書案に記載されている資料で、長期反復投与毒性および発がん性の評価に利用可能なものはラット 2 年間経口投与試験 1 例のみで、しかも 1954 年という古い時代に実施された未公表の試験であり、評価書案では「原著が得られなかったため試験の詳細は不明である」とされています。このような不十分な資料で、反復投与毒性の無毒性量 (NOEL) や発がん性の有無を判断することはできないと考えます。</p>	<p>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。) については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価 (評価書評価) を行う。」とされております。</p> <p>添加物「クエン酸三エチル」は国際汎用添加物であることから、本委員会は、評価指針に基づき、生殖発生毒性については、国際機関と同様のデータセットを用いて評価書評価を行いました。</p> <p>添加物「クエン酸三エチル」は既に欧米諸国で長期間使用が認められており、我が国においても香料として使用が可能です。生殖発生毒性に関する懸念について示されている知見は報告されておりました。</p> <p>なお、本評価書案では、ニワトリの胚発生に関する知見について、実験動物に経口投与したのではなくニワトリの胚を用いた知見であることから、生殖発生毒性試験の参考資料として記載しておりますが、JECFA、FASEB の評価においても、生殖発生毒性関係の知見としては、ニワトリの胚を用いた知見のみを参照して評価されております。</p> <p>3. について</p> <p>上述の 1 及び 2 に対する回答にも記載しておりますが、添加物「クエン酸三エチル」は国際汎用添加物であることから、本委員会は、評価指針に基づき、基本的に国際機関と同様のデータセットを用いて評価書評価を行いました。</p> <p>クエン酸三エチルのラット 2 年間経口投与試験 (LaWall & Harrison (1954)) の知見については、原著は得られませんでした。JECFA の評価において反復投与毒性試験として参照され、ADI 設定の根拠とされております。また、英国産業生物学研究協会 (BIBRA) の評価におい</p>
--	---

<p>4. 評価に供した試験成績に関する表現について</p> <p>評価書案 5 ページの「要約」および 20 ページの「IV. 食品健康影響評価」には、「本専門調査会としては、クエン酸三エチルについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、…」と記載されています。この記載は、リスク評価に必要な試験が適切に実施され、それらの試験成績に基づいてクエン酸三エチルが評価されたことを想像させます。しかし、上述の通り、生殖発生毒性とヒトにおける知見については評価に利用できる知見はありません。また、反復投与毒性試験と発がん性については、不十分な資料しかありません。あたかも評価資料が揃っているかのような、読者に誤解を与える表現は避けるべきではないでしょうか。</p> <p>5. 代謝の実験条件の記述について</p> <p>評価書案 11 ページに、「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 を添加する試験が実施されている。」との記述があります。弊会で原著が入手できなかったため実験条件を確認できませんが、ホモジネートに 1 mol (276 g) のクエン酸三エチルを加えるよ</p>	<p>ても、本知見を参照した結果、発がん性は認められなかったとしております。</p> <p>本委員会においては、これらの評価結果を考慮し、本知見から反復投与毒性の無毒性量 (NOAEL) や発がん性の有無を判断いたしました。</p> <p>なお、添加物「クエン酸三エチル」は既に欧米諸国で長期間使用が認められており、我が国においても香料として使用が可能ですが、発がん性を含む健康影響に関する懸念について示されている知見は報告されておりました。</p> <p>4. について</p> <p>本委員会としては、参考資料とした生殖発生毒性及びヒトにおける知見についても検討し、また、反復投与毒性試験及び発がん性にかかる知見については、上述 3 の回答のとおり、資料に基づき判断しておりますので、評価書案において、これらの知見を評価に供した試験成績として記載しております。</p> <p>今後とも適切に評価に供した試験成績を記載してまいります。</p> <p>5. について</p> <p>御指摘を踏まえ、クエン酸三エチルの添加量について、1 mol を 5~30 mmol/L に修正いたします。</p> <p>評価書案の記載についても以下のように修正いたします。(下線部が変更部分)</p> <p>(修正前)「ラット、マウス及びヒト肝</p>
--	---

<p>うな実験が行われたとは思えません。これに該当する JECFA の記述¹⁾は「1モルのクエン酸三エチルから1モルのクエン酸と3モルのエタノールが生成する」で、クエン酸三エチルの水解反応の化学量論を説明しているのであり、実験条件を説明したものではないと思います。</p> <p>参考文献</p> <p>[1] JECFA, Triethyl citrate (monograph addendum). Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants. WHO Food Additives Series, 19: 115-116 (1984).</p> <p>[2] 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, 17: 714-725 (1986).</p> <p>[3] 食品安全委員会, 添加物に関する食品健康影響評価指針(2010年5月).</p> <p>[4] 厚生労働省, 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)</p>	<p><u>臓ホモジネートにクエン酸三エチル 1 mol を添加する試験が実施されている。</u></p> <p>その結果、<u>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</u>とされている。JECFA は、<u>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。</u></p> <p>↓</p> <p>(修正後)「<u>クエン酸三エチル (5～30 mmol/L) とラット、マウス及びヒト肝臓ホモジネートを反応させる試験が実施されている。</u></p> <p>その結果、<u>反応液中のクエン酸三エチル濃度の低下に伴い、エタノール濃度が上昇した</u>とされている。JECFA は、<u>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。</u></p>
--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。