

(案)

添加物評価書

クエン酸三エチル

2012年12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>	2
4	<食品安全委員会委員名簿>	2
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	2
6	要 約	4
7	I. 評価対象品目の概要	5
8	1. 用途	5
9	2. 主成分の名称	5
10	3. 分子式及び構造式	5
11	4. 分子量	5
12	5. 性状等	5
13	6. 評価要請の経緯	5
14	7. 添加物指定の概要	6
15	II. 安全性に係る知見の概要	7
16	(1) 吸収	7
17	(2) 分布	7
18	(3) 代謝	8
19	(4) 排泄	9
20	2. 毒性	9
21	(1) 遺伝毒性	9
22	(2) 急性毒性	10
23	(3) 反復投与毒性	11
24	(4) 発がん性	14
25	(5) 生殖発生毒性	15
26	(7) ヒトにおける知見	17
27	III. 一日摂取量の推計等	17
28	1. EUにおける摂取量	17
29	2. 米国における摂取量	17
30	3. 我が国における摂取量	17
31	IV. 国際機関等における評価	19
32	1. JECFAにおける評価	19
33	2. 米国における評価	20
34	3. 欧州における評価	20
35	IV. 食品健康影響評価	21
36	<別紙1：略称>	22
37	<参照>	23
38		
39		

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6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

10 <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

11

12 <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

1

2

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

2 1. 用途

3 食品加工の溶剤、乳化剤（参照 1、2）【説明資料、概要】

5 2. 主成分の名称

6 和名：クエン酸三エチル

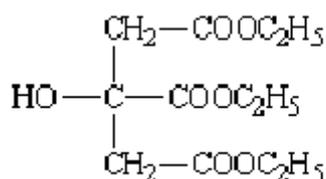
7 英名：Triethyl citrate

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

9 CAS 登録番号：77-93-0（参照 1、3）【概要、8】

11 3. 分子式及び構造式

12 $C_{12}H_{20}O_7$ （参照 1、3）【概要、8】



15 4. 分子量

16 276.28（参照 1）【概要】

18 5. 性状等

19 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
20 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
21 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
22 要】

24 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
25 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】

27 6. 評価要請の経緯

28 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、
29 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
30 品添加物であるとされている。（参照 1）【概要】

32 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

1 (Generally Recognized As Safe : GRAS⁽¹⁾—(Generally Recognized As Safe : 一般に安全と認められる) 物質であり、GMP (Good manufacturing practice : 適正使用規範 (Good manufacturing practice : GMP)) の下で食品のフレーバ

2
3
4
5 **【7】**

6
7 欧州連合 EU (European Union : EU 欧州連合) では、添加物「クエン酸三

8 エチル」は、表 1 の使用基準の下で使用が認められている。(参照 5) **【16】**

9

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 1g/L。

10
11 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

12 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

13 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

14 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。」

15 と定められている。(参照 1、6) **【概要、35】**

16

17 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

18 承事項に従い、①~~JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food~~

19 ~~Additives : FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議 (Joint FAO/WHO Expert~~

20 ~~Committee on Food Additives : JECFA)~~ で国際的に安全性評価が終了し、一

21 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

22 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、

23 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

24 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

25 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

26 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

27 がなされたものである。(参照 1、2) **【説明資料、概要】**

28 7. 添加物指定の概要

29 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、

30

¹ 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。

1 添加物「クエン酸三エチル」について、「クエン酸三エチルは食品 1 kg につき
2 3.0 g (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
3 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。)
4 以下で使用しなければならない。」旨の使用基準を設定し、添加物としての指定
5 の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、添加物「クエ
6 ン酸三エチル」については、既に添加物 (香料)「エステル類」であるトリエチ
7 ルシトレートとは別に指定及び規格基準の検討を行うとしている。(参照 1、
8 2) 【説明資料、概要】
9
10

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 1. 体内動態

13 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
14 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。
15

16 (1) 吸収

17 (クエン酸三エチル)

18 茂木ら (1986) の報告によれば、7 週齢の SD ラット(各群雄 4 匹)に、¹⁴C
19 で標識したクエン酸三エチル (トリエチル- [1,5 - ¹⁴C] -クエン酸、¹⁴C-TEC)
20 (2.0 mg : 25 µCi/kg 体重) (7.2 µmol/kg 体重) を強制経口投与する試験が
21 実施されている。その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、
22 T_{1/2} は約 15 分であったとされている。(参照 7) 【44】
23

24 (クエン酸)

25 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 4 匹)
26 に、¹⁴C で標識したクエン酸 ([1,5 - ¹⁴C] -クエン酸、¹⁴C-CA) (1.39 mg :
27 25 µCi/kg 体重) (7.2 µmol/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されて
28 いる。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
29 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る。
30 (参照 7) 【44】
31

32 (2) 分布

33 (クエン酸三エチル)

34 上述の茂木ら (1986) の報告によれば、¹⁴C-TEC を投与する試験におい
35 て、大部分の組織で放射能濃度は投与 15 分後に最高となったとされている。
36 C_{max} は、腎臓、胃、小腸で高く、その他の組織ではほぼ血中濃度以下であ
37 ったとされている。組織中の放射能は血中濃度に相応して減少したとされて
38 いる。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

1 時間後も一部の放射能が残存したとされている。また、全身オートラジオグ
2 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、胃、小
3 腸で著しい高値、血液、肺、皮膚、被毛で比較的高かったが、脳、脊髄では
4 ほとんど認められなかったとされている。投与 24 時間後には大腸内容物のみ
5 に少量の放射能の分布が認められたとされている。(参照 7) 【44】

6 7 (クエン酸)

8 上述の茂木ら (1986) の報告によれば、¹⁴C-CA を投与する試験において、
9 Cmax は胃が最も高く、次いで小腸であり、その他の組織では血中濃度以下
10 であったとされている。¹⁴C-TEC の場合と比較して、投与後 24 時間後も消
11 化管以外の臓器にかなりの放射能が残存したとされている。また、全身オー
12 トラジオグラフィーの結果、放射能濃度について、投与 15 分後に胃、小腸、
13 食道などの消化管で著しい高値、肝臓、腎臓で比較的高値が認められ、脳、
14 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
15 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 7) 【44】

16 17 (3) 代謝

18 (クエン酸三エチル)

19 上述の茂木ら (1986) の報告によれば、¹⁴C-TEC を投与する試験におい
20 て、尿中代謝物の検索を行ったところ、M1、M2 (クエン酸ジエチル体の位
21 置異性体 2 種) と M3 (クエン酸モノエチル) が認められ、クエン酸は認め
22 られなかったとされている。排泄率は、M1 で 16~24%、M2 で 28~42%、
23 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
24 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
25 としている。(参照 7) 【44】

26
27 JECFA (1984) の報告における引用によれば、Figdor & Ballinger (1981・
28 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
29 測定する実験を実施している。その結果、ラット血清において、クエン酸三
30 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
31 残存したとされている。(参照 8) 【5】

32
33 JECFA (1984) の報告でも引用されている Burns & Werners (1962) の
34 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
35 ル 1 mol を添加したところ、クエン酸 1 mol とエタノール 3 mol に加水分解
36 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
37 解する酵素系が存在するとしている。(参照 8、9) 【5、45】

1 (4) 排泄

2 (クエン酸三エチル)

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

7
8 (クエン酸)

9 茂木ら (1986) の報告によれば、¹⁴C-CA を投与する試験において、尿、
10 糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 4.0 %、0 %、
11 83.6 %であり、投与 120 時間後では約 90 %が呼気中に排泄され、その時の
12 尿、糞及び呼気中への総排泄率は 96.4 %であったとされている。(参照 7)
13 【44】

14
15 以上から、茂木らは、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主
17 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
18 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い
19 る。(参照 7) 【44】

20 2. 毒性

21 (1) 遺伝毒性

22 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
23 た変異原性試験が実施されているのみである。ここでは、参考データとして、
24 クエン酸三エチルの分解物であるクエン酸についての遺伝毒性に関する知見
25 も引用している。
26

27 ① クエン酸三エチル

28 a. DNA 損傷を指標とする試験

29 (a) 遺伝子変換試験

30 Litton Bionetics (1976) の報告によれば、クエン酸三エチルにつ
31 いての微生物 (*Saccharomyces cerevisiae* D4) を用いた遺伝子変換試
32 験 (0.425%、0.85%、1.7%) が実施されており、代謝活性化系の有無
33 にかかわらず陰性であったとされている。(参照 10) 【24】
34

35 b. 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

37 Litton Bionetics (1976) の報告によれば、クエン酸三エチルにつ
38

1 いての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538)
2 を用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%)
3 (w/v) 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
4 ったとされている。(参照 10) 【24】

6 ② クエン酸 (参考データ)

7 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

8 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

9 石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、クエン酸について
10 の細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100,
11 TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (プレインキュベーシ
12 ョン法 : 最高用量 5 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有
13 無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 11、12、13)
14 【28、29、30】。

15
16 Al-Ani & Al-Lami (1988) の報告によれば、クエン酸についての細
17 菌 (*S. typhimurium* TA97, TA98, TA100、TA104) を用いた復帰突
18 然変異試験 (プレート法 : 最高用量 2.0 µl/plate) が実施されており、代
19 謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照
20 14) 【50】。

22 b. 染色体異常を指標とする試験

23 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

24 石館ら (1980、1984、1991) の報告によれば、クエン酸について
25 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
26 試験 (24 時間及び 48 時間の連続処理法 : 最高濃度 1.0 mg/ml) が実
27 施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。
28 (参照 11、12、15) 【28、29、31】

30 ③ 遺伝毒性のまとめ

32 (2) 急性毒性

33 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表
34 2 のような報告がある。

35 表 2 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 ₅₀ (mL/kg 体重) (比重換算)	参照
経口	クエン酸	ラット (雄)	7.0 (8.0 g/kg 体重)	16 【36】

三エチル	ラット (雌)	5.9 (6.7 g/kg 体重)	1 6 【36】
	ラット (不明)	約 7 (約 8 g/kg 体重)	1 7 【37】
	ラット (不明)	(>3.2 g/kg 体重)	1 7、1 8【6、37】
	モルモット (不明)	>25 (28 g/kg 体重)	1 8 【6】
	ネコ (不明)	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	1 7、1 8【6、37】

(3) 反復投与毒性

① クエン酸三エチル

(ラットによる 6 週間反復投与毒性試験)

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 4 匹) にクエン酸三エチル (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。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 1 7、1 8、1 9、2 0) 【4、6、11、37】

(ラットによる 2 年間反復投与毒性試験)

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 (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を実施している。その結果、投与群で体重増加抑制、摂餌量増加抑制が認められたとされている。血液学的検査、尿検査、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。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。(参照 1 8、1 9、2 0) 【4、6、11】

(イヌによる 6 ヶ月反復投与毒性試験)

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 (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を実施している。その結果、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、その結果、3 匹のイヌで特徴的な肝臓病変を示し、2 ml/kg 体重で異常が認められたイヌにさらに 1 ヶ月間、1.5 ml/kg 体

1 重を投与したところ、組織学的変化は認められなかったとされている。
2 JECFAは本試験において0.25 ml/kg体重/日まで毒性が認められなかった
3 ことをADI設定の根拠としている。(参照18、19、20)【4、6、11】

4 5 (ネコによる8週間反復投与毒性試験)

6 JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)でも引用さ
7 れているFinkelstein & Gold(1959)の報告によれば、ネコ(6匹:性別
8 不明)にクエン酸三エチル(250 mg/kg体重:LD50の7%に相当)を8
9 週間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、体重、血球数、
10 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る影響は
11 認められなかったとされている。虚弱状態、運動失調、うつ状態が認めら
12 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
13 した後1~4日で回復したとされている。剖検においては、肉眼的異常は
14 観察されなかったとされている。(参照17、18、19、20)【4、6、
15 11、37】

16 17 (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))

18 JECFA(1980)、BIBRA(1998)でも引用されているが、Meyersら
19 (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
20 体重/日)を14日間腹腔内投与する試験が実施されている。その結果、対
21 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
22 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
23 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
24 連した影響は認められなかったとされている。(参照18、19、21)【4、
25 6、48】

26 27 ② クエン酸(参考データ)

28 Yokotaniら(1971)の報告によれば、SDラット(各群雄各10匹)にク
29 エン酸一水和物(0、1.2、2.4、4.8%:0、1.2、2.4、4.8 g/kg体重/日)を6
30 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、行動異常は観察され
31 ず、体重及び摂餌量について、1.2%以上投与群でわずかな増加抑制傾向、
32 減少が認められたとされている。血液学的検査においては、赤血球数、白
33 血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量について、有意ではないが用
34 量依存的な減少が認められ、血液生化学的検査では4.8%投与群において総
35 コレステロール量の減少及びGOTの増加が認められたとされている。カル
36 シウムイオンの用量依存的な減少は認められなかったとされている。尿検
37 査において、4.8%投与群の1匹で尿タンパクの増加が認められ、尿の沈殿
38 物から、多くのリンパ球様細胞が確認されたとされている。また、5匹中4

1 匹に潜血反応が認められたとされている。剖検においては、1.2及び4.8%
2 投与群の各2匹に精巢の大きさに異常が認められ、その他、肝右葉の内表面
3 に黄白色の結節が認められたとされている。臓器重量について、4.8%投与
4 群の脳と胸腺重量の減少、脾重量の減少傾向が認められたとされているが、
5 病理組織学的検査において、臓器重量の減少に反映されるような変化は、
6 被験物質を投与した1.2、2.4及び4.8%投与群のいずれの臓器でも認められ
7 なかったとされている。また、4.8%投与群の胸腺の皮質と脾臓のリンパ小
8 節の軽度な萎縮が観察されたとされている。(参照22)【49】

9
10 Hornら(1957)の報告によれば、ラット(各雄各群20匹)にクエン酸
11 (0、3、5% : 0、3,000、5,000 mg/kg体重/日)を2年間混餌投与する試験
12 が実施されている。その結果、体重について、投与群で増加抑制傾向が認
13 められ、摂餌量について、5%投与群で減少が認められたとされている。生
14 存率について、投与群は対照群よりも高く、組織学的検査においても全て
15 の群で正常範囲内であったとされている。(参照23)【46】

16
17 Wright & Hughes(1976)の報告によれば、毒性試験ではないが、クエン
18 酸をモルモットあるいはラットに混餌投与した以下の4つの試験が実施
19 されている。(参照24)【47】

20
21 若いモルモット(各群10匹 : 性別不明)にクエン酸(0、3%)を10ppm
22 のアスコルビン酸を含む基礎飼料に混合し、24日間混餌投与する試験が実
23 施されている。その結果、体重、副腎・肝臓・脾臓中のアスコルビン酸含
24 量、肝臓中の脂質含量、血清コレステロール・中性脂肪・アルカリポスフ
25 ァターゼに被験物質投与に関連した影響は認められなかったが、3%投与群
26 について赤血球容積比の減少が認められたとされている。(参照24)【47】

27
28 上記試験よりは少し高齢のモルモット(各群10匹 : 性別不明)にクエン
29 酸(0、1、5%)を10ppmのアスコルビン酸を含む基礎飼料に混合し、60
30 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重、副腎の相対重
31 量及びアスコルビン酸含量、血清中の鉄含量に被験物質投与に関連した影
32 響は認められなかったが、血球容積比について、1%及び5%投与群で用量
33 依存的な減少が認められたとされている。(参照24)【47】

34
35 若いラットにクエン酸(0、4%)を0.2%カルシウムを含む合成飼料に混
36 合し、60日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重と赤血
37 球容積比について減少が認められたが、相対肝・腎・脾・副腎重量、脛骨
38 /腓骨の相対重量及びカルシウム含量、血清コレステロール・中性脂肪・

1 アルカリポスファターゼについて、被験物質投与に関連した影響は認めら
2 れなかったとされている。一方、前記より少々高齢のラットにクエン酸(0、
3 4%)を0.7%カルシウムを含む合成飼料に混合して60日間混餌投与する試
4 験が実施されている。その結果、体重と赤血球容積比、肝臓、腎臓、脾臓、
5 副腎の相対重量及び脛骨／腓骨の相対重量、カルシウム含量、血清コレス
6 テロール、中性脂肪、アルカリポスファターゼについて、被験物質投与に
7 関連した影響は認められなかったとされている。(参照24)【47】

8
9 妊娠ラット(各群各6匹)に、クエン酸(0.15(対照群)、5%:75、
10 2,500 mg/kg 体重/日)を0.15%カルシウム(75 mg/kg 体重/日)を含むカ
11 ゼインーデンプン飼料に混合して妊娠期間及び授乳期間を通して混餌投与
12 し、離乳したラットにはそれぞれ母動物と同じ飼料を混餌投与し、生後60
13 日目に雌雄を分離(各群13~16匹)、その後、クエン酸(0(対照群)、
14 5%:0、5,000 mg/kg 体重/日)を140日間混餌投与する試験が実施されて
15 いる。その結果、200日間投与した5%投与群の雄で、体重増加抑制傾向
16 が認められ、脛骨／腓骨の相対重量、赤血球容積比、ヘモグロビン量の減
17 少が認められたとされている。肝臓、腎臓、脾臓の相対重量、脛骨／腓骨
18 のカルシウムやリン酸含有量、肝臓及び腎臓中のクエン酸濃度について、
19 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。雌では雄
20 で測定した項目全てにおいて被験物質投与に関連した影響は認められな
21 かったとされている。(参照24)【47】

22 23 (4) 発がん性

24 ① クエン酸三エチル

25 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
26 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)、
27 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
28 性評価も行われていないとしている。(参照2)

29
30 BIBRA(1998)の引用によれば、上述のLaWall & Harrison(1954)の
31 ラット2年間反復投与毒性試験において、発がん性は認められなかったと
32 されている。(参照18)【6】

33 34 ② クエン酸

35 LSRO/FASEB(1977)の報告における引用によれば、ラットにクエン
36 酸ステアリル(10%:成ラット約5 g/kg 相当)を2年間経口投与する試験
37 及びクエン酸ステアリル(1.9、9.5%:0.95、4.75 mg/kg 体重/日)を4世
38 代にわたり投与する試験が実施されている。その結果、病理組織学的検査

1 において、主要臓器に有害所見は認められなかったとされている。また、
2 同報告における引用によれば、離乳期ラットにクエン酸イソプロピル（最
3 高 1.06%まで：約 1 g/kg 相当）を 2 年間経口投与試験及び 5 世代にわたり
4 投与する試験が実施されている。その結果、病理組織学的検査において、
5 上記同様に全身の主要臓器に有害所見は認められなかったとされている。
6 （参照 2 0）【11】

8 (5) 生殖発生毒性

9 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
10 以下のような報告がある。

11 ① クエン酸三エチル

12 (ニワトリの胚発生に及ぼす影響)

13 JECFA(1980)、LSRO/FASEB(1977)の引用によれば、Verrett ら(1976)
14 は、鶏卵の気室及び卵黄にクエン酸三エチル（孵卵前には 10 mg/卵まで、
15 孵卵 96 時間には 0.2 mg/卵まで）を投与する試験を実施しており、その結
16 果、卵黄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
17 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
18 している。（参照 1 9）【4】

19
20
21 BIBRA (1998) でも引用されている Verrett ら (1980) の報告によれ
22 ば、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
23 高 10 mg/卵:最低 5 投与群）を投与する実験が実施されている。その結果、
24 全ての卵及び孵化した雛鳥について、ふ化後の外表及び骨格にも異常は認
25 められなかったとされている。（参照 2 5）【20】

26 ② クエン酸

27 (マウス、ラット、ハムスター及びウサギにおける催奇形性試験)

28 Food and Drug Research Laboratories (1973) によれば、CD-1 マウ
29 ス（雌各群 20-24 匹）にクエン酸（0（対照群）、2.41、11.2、52.0、241.0
30 mg/kg 体重/日）、Wistar 系由来ラット（雌各群 19-24 匹）にクエン酸（0
31 （対照群）、2.95、13.7、63.6、及び 295.0 mg/kg 体重/日）、ゴールデン
32 ハムスター（各群 22~23 匹）にクエン酸（0（対照群）、2.72、12.6、
33 58.7、272.0 mg/kg 体重/日）、Dutch-belted 種ウサギ（各群 13-18 匹）
34 にクエン酸（0（対照群）、4.25、19.75、91.7、425.0 mg/kg 体重/日）
35 を強制経口投与した。マウス及びラットでは妊娠 6 日~15 日の連続した
36 10 日間、ゴールデンハムスターでは妊娠 6 日~10 日の連続した 5 日間、
37 ウサギは妊娠 6 日から 18 日までの連続した 13 日間投与し、マウスは妊
38

1 娠 17 日、ラットは妊娠 20 日、ハムスターでは妊娠 14 日、ウサギは妊
2 娠 29 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、親動物につ
3 いて、一般状態、体重、摂餌量、着床所見に投与に関連した変化は認め
4 られなかったとされている。胎児について、性別、胎児の生死、生存胎
5 児数、体重、外表・内臓・骨格所見に被験物質の投与に関連した変化は
6 認められなかったとされている。(参照 2 6) 【17】

8 (ラットにおけるクエン酸及びリン酸の長期摂取の影響)

9 Bonting & Jansen (1956) の報告によれば、ラット (匹数不明) に
10 クエン酸 (0、1.20%) あるいはリン酸 (0、0.40%、0.75%) を 3 週齢か
11 ら 3 世代にわたり混餌投与し、成長を調べるとともに、基礎飼料給餌群、
12 クエン酸 1.20% 給餌群及びリン酸 0.75% 給餌群について、32 週齢及び
13 43 週齢に交配を行って生殖に及ぼす影響を調べる試験が実施されてい
14 る。その結果、3 世代のいずれについても、母動物の体重、生存児数、
15 一腹当たりの死産児数、生存児の出生時体重及び離乳時の生存児数につ
16 いて、被験物質投与による影響は認められないとされている。また、体
17 重増加及び生殖能力の他に、赤血球数の経日的な測定、歯科検査、歯牙
18 酸蝕症の程度の観察、歯の組織学的検査、尿検査成績、糞便中のリン及
19 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、ナトリ
20 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
21 のリン及びカルシウム濃度について、被験物質投与による有害な影響は
22 認められないとされている。(参照 2 7) 【52】

24 (ラット及びマウスの生殖能力及び生存期間に及ぼすクエン酸添加の影響)

26 Wright & Hughes (1976) によれば、マウスあるいはラット (雌、系
27 統及び匹数不明) の交配前、交配中及び交配後 (交配期間不明) にクエ
28 ン酸 (0、5%) を混餌投与し、生殖能力及び出生児の生存に及ぼす影響
29 を調べる試験が実施されている。その結果、ラット及びマウスのいずれ
30 においても妊娠動物数、産児数、死産児数、生後 28 日の生存児数につ
31 いて、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。
32 Wright & Hughes はクエン酸添加飼料の給餌は生殖能力に影響を及ぼ
33 さないとしている。なお、同報告において、マウス (雄) に、クエン酸
34 添加飼料を未成熟期あるいは成熟期から給餌して生存期間を調べる試験
35 が実施されている。その結果、添加飼料給餌群では、給餌開始の時期に
36 かかわらず、14 ヶ月齢における体重及び生存期間の低下が認められたと
37 されている。(参照 2 8) 【53】

1 (7) ヒトにおける知見

2 BIBRA (1998) の引用によれば、Epstein (1975) は、ボランティアの
3 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、
4 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
5 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
6 実施している。その結果、クエン酸三エチルの刺激性は陰性であった記載さ
7 れている。(参照 18) 【6】

8
9 DeMars ら (2001) らの報告によれば、健康な囚人 (42 歳) がクエン酸
10 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
11 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
12 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
13 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
14 ート結合したことに起因する急性毒性ではないかとしている。(参照 29)
15 【57】

16 17 18 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

19 1. 欧州における摂取量

20 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
21 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。
22 (参照 30) 【10】

23 24 2. 米国における摂取量

25 NAS/NRC (1989) の報告によれば、1975 年、1982 年、1987 年の米国にお
26 けるクエン酸三エチルの年間生産量はそれぞれ 12,200 ポンド(5,530 kg)、
27 24,700 ポンド(11,200 kg)、27,500 ポンド(12,500 kg)とされている。(参照 31)
28 【23】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 32)
29 【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
30 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
31 mg/人/日、1987 年で 0.11 mg/人/日と算出される。

32 33 3. 我が国における摂取量

34 クエン酸三エチルの一日摂取量について、添加物 (香料)「エステル類」とし
35 ての使用に係る摂取量と、今般、厚生労働省が指定を検討している添加物「ク
36 エン酸三エチル」としての使用に係る摂取量の二つに分類してわが国における
37 摂取量を推計した。

1 (1) 添加物(香料)「エステル類」としての使用に係る摂取量。

2 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)
3 「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
4 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)
5 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%
6 が消費すると仮定し、回答率の補正をした上での1人1日摂取量は3,356 µg/
7 人/日となる。(参照33)【56】

8
9 (2) 添加物「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量

10 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の1日推定摂取量について、
11 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
12 推計している。

13
14 ① 食品加工の溶剤として

15 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」
16 「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
17 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1日摂取量の
18 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
19 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。

20
21 添加物「グリセリン」の推定1日摂取量は、マーケットバスケット方式
22 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/
23 人/日(参照34)【39】、生産流通調査方式による平成22年度調査に基づ
24 くと、国民全体で2,480トンであり、53.1 mg/人/日とされている(参照35)
25 【40】。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
26 は、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
27 れたものを含むため、生産流通方式による調査結果をもとに推定するのが
28 適当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
29 リセ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、
30 クエン酸三エチルの推定1日摂取量は、国民全体で7440トン(2480×
31 276.29/92.09=7440)と考えられる。

32
33 添加物「プロピレングリコール」の推定1日摂取量は、マーケットバス
34 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
35 mg/人/日(参照34)【39】、生産流通調査方式による平成22年度調査に
36 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
37 照33)【56】。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
38 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、クエン酸三エ

1 チルの推定一日摂取量は、国民全体で 7841 トン（ $2160 \times$
2 $276.29/76.09=7841$ ）と考えられる。

3
4 ② 乳化剤として

5 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、
6 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」
7 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。

8
9 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
10 式による平成 22 粘度調査に基づく、国民全体で 9,920 トンであり、212.3
11 mg/人/日とされている（参照 3 5）【40】。仮にこの全量がクエン酸三エチ
12 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
13 民全体で 10,000 トンと考えられる。

14
15 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」
16 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、330 mg（6.6
17 mg/kg 体重/日） $((11.8+7440 + 7841 + 10000) \times 10^9 \div 365 \div (2.7 \times 10^7) = 546$
18 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
19 体重/日)の約 55% に相当する。

20
21
22 IV. 国際機関等における評価

23 1. JECFA における評価

24 (溶剤としての評価)

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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つ
32 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
33 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
34 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 1 9、
35 3 6）【1、4】

36
37 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
38 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

1 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
2 されることが示されることが必要とされている。(参照 3 7) 【13】

3
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 ルの ADI を 0~20 mg/kg 体重と特定している。(参照 8、3 8) 【5、14】

11 (参考：香料としての評価)

12
13 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
14 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 3 9、
15 4 0) 【2、3】

16 17 2. 米国における評価

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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 2 0)
30 【11】

31 32 3. 欧州における評価

33 1981 年、[欧州食品科学委員会 \(Scientific Committee for Food : SCF\)](#) は、
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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す

1 ている。(参照 4 1) 【19】

2

3 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。
4 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
5 訂した ADI (20 mg/kg 体重/日) に同意している。(参照 4 2) 【22】

6

7 IV. 食品健康影響評価

8

9

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).
- 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】
- 3 Triethyl Citrate Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition. 【8】
- 4 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Chapter 1, Volume 3, Subchapter B, 21CFR184.1911 Triethyl Citrate. 【7】
- 5 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】
- 6 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】
- 7 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, 1986 ; 17(4) : 714-25 【44】
- 8 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 19, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Food Contaminants, Rome, 19-28 March 1984. 【5】
- 9 Burns & Werners: Zum Stoffwechsel von Triethylcitrat und Acetyltriethylcitrat. Kurze wissenschaftliche Mitteilungen 1962; 1169 【45】
- 10 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 (Contract 233-74-2104) 【24】
- 11 石館基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: 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一次スクリーニング・データ (第一回), 変異原性と毒性 1980 : 82-90 【28】
- 12 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 1984; 22(8): 623-36 【29】

-
- 1³ 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集, Life-science Information Center 1991: 142 【30】
- 1⁴ Farouk Y. Al-Ani & Salah K. Al-Lami: Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test. Mutation Research. 1988; 206: 467-70 【50】
- 1⁵ 林真, 松岡厚子編 (祖父尼俊雄監修), 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; 139 【31】
- 1⁶ 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】
- 1⁷ 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】
- 1⁸ Triethyl Citrate, BIBRA Information services ltd, Toxicity profile, 1998 【6】
- 1⁹ Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 14, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979. 【4】
- 2⁰ 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】
- 2¹ 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】
- 2² Yokotani H, Usui T, Nakaguchi T, Kanabayashi T, Tanda M, Aramaki Y: Acute and subacute toxicological studies of TAKEDA -citric acid in mice and rats. 武田研究所報 1971; 30(1): 25-31 【49】
- 2³ Henry J H, Emily G H, Lloyd W H: Safety of adipic acid as compared with citric and tartaric acid. J Agric Food Chem 1957; 5(10): 759-61 【46】
- 2⁴ Wright E & Huges R.E: Some effects of dietary citric acid in small animals. Fd cosmet toxicol. 1976; 14: 561-4 【47】
- 2⁵ 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】

-
- ^{2 6} Food and Drug Research Information, inc. prepared for FDA: Teratologic evaluation of FDA 71-54 (Citric acid): National Technical Information Service (NTIS) PB-223 814, May 1973 (Contract 71-260) 【17】
- ^{2 7} Bonting S L, Jansen B C P: The effect of prolonged intake of phosphoric acid and citric acid in rats. *Voeding* 1956; 17: 137-48 【52】
- ^{2 8} Wright E, Hughes R E: The influence of a dietary citric acid supplement on the reproduction and survival time of mice and rats. *Nutr Rep Int*; 13: 563-6 【53】
- ^{2 9} Demars C S, Hollister K, Tomassoni A, Himmelfarb J, Halperin M L: Citric acid ingestion: a life-threatening cause of metabolic acidosis. *Ann emerg Med* 2001; 38(5): 588-91 【57】
- ^{3 0} Commission of the European Communities(ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European union, pp. 21 【10】
- ^{3 1} 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】
- ^{3 2} Encyclopedia Britannica, Inc. *Britannica Book of the year* 1987; pp 772 【12】
- ^{3 3} 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・摂取量に関わる調査研究，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】
- ^{3 4} 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】
- ^{3 5} 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】
- ^{3 6} 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】

-
- ^{3 7} 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】**
- ^{3 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】**
- ^{3 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】**
- ^{4 0} 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】**
- ^{4 1} The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Eleventh Series), 1981: pp1-3, 6, 12, 13, 29. **【19】**
- ^{4 2} The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Twenty- sixth series), 1992:pp3-4, 12-13, 19. **【22】**