

(案)

# 添加物評価書

## クエン酸三エチル

2014年10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. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	7
14	7. 国際機関等における評価 .....	7
15	(1) JECFA における評価.....	7
16	(2) 米国における評価 .....	8
17	(3) 欧州における評価 .....	9
18	8. 評価要請の経緯、添加物指定の概要 .....	10
19	II. 安全性に係る知見の概要 .....	11
20	1. 体内動態 .....	11
21	(1) 吸収 .....	11
22	(2) 分布 .....	12
23	(3) 代謝 .....	12
24	(4) 排泄 .....	13
25	(5) 体内動態のまとめ .....	14
26	2. 毒性 .....	14
27	(1) 遺伝毒性.....	14
28	(2) 急性毒性.....	15
29	(3) 反復投与毒性 .....	15
30	(4) 発がん性.....	20
31	(5) 生殖発生毒性 .....	20
32	(6) ヒトにおける知見 .....	21
33	III. 一日摂取量の推計等 .....	22
34	1. 欧州における摂取量 .....	22
35	2. 米国における摂取量 .....	22
36	3. 我が国における摂取量 .....	23
37	(1) 添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量。 .....	23
38	(2) 添加物（香料以外）「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量 .....	23

1	<別紙 1 : 略称> .....	28
2	<別紙 3 : 添加物（香料以外）の推定一日摂取量> .....	29
3	<参照> .....	31
4		

- 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8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 2014年10月 9日 補足資料の接受
- 15 2014年10月14日 第533回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
- 16 2014年10月29日 第135回添加物専門調査会

17

18 <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

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)  
穂山 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、安定剤、香料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。

事務局より：

第 533 回食品安全委員会（平成 26 年 10 月 14 日）において、厚生労働省より、用途について修正する旨の説明がございましたので、修正いたしました。

1 I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員、穂山専門委員：  
構造式を修正しました。他はこの記載で問題ありません。

2 1. 用途

3 ~~食品加工の溶剤、~~乳化剤、安定剤、香料（参照 1）【~~委員会資料~~【第 533 回

4 委員会資料】  
事務局より：  
第 533 回食品安全委員会（平成 26 年 10 月 14 日）において、厚生労働省より、用途について修正する旨の説明がございましたので、修正いたしました。参照文献を「第 533 回委員会資料」に修正いたしました。

5  
6 2. 主成分の名称

7 和名：クエン酸三エチル

8 英名：Triethyl citrate

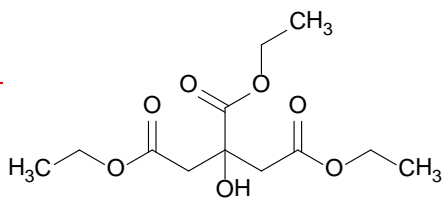
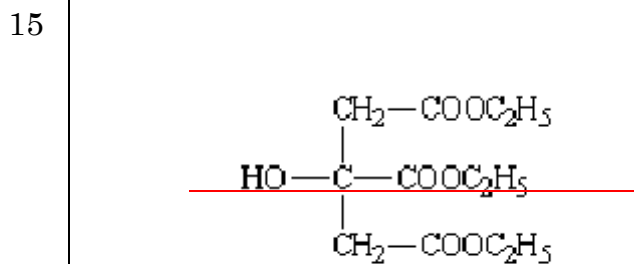
9 (Ethyl citrate、Triethyl 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate)

10 CAS 登録番号：77-93-0（参照 2、3）【本体、8】

11  
12 3. 分子式及び構造式

13  $C_{12}H_{20}O_7$ （参照 1）【第 533 回委員会資料】

14  
久保田専門委員、穂山専門委員：  
構造式を公定書の記載に整えたものに修正しました。



17  
18 4. 分子量

19 276.28（参照 2、3）【本体、8】

20  
21 5. 性状等

22 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  
23 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  
24 して、「本品は、無色の油状の液体である。」とされている。（参照 2）【本体】

1  
2 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  
3 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 2) **【本体】**

## 4 5 **6. 我が国及び諸外国における使用状況**

6 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  
7 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  
8 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  
9 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。」  
10 と定められている。(参照 4、5)【第 380 回委員会資料、35】

11  
12 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、  
13 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  
14 ている食品添加物であるとされている。(参照 4)【第 380 回委員会資料】

15  
16 コーデックス委員会の策定したコーデックス食品添加物一般基準 (GSFA)  
17 では、添加物「クエン酸三エチル」は、乾燥又は加熱凝固させた卵製品及び液  
18 卵製品に 2,500 mg/kg、水を主原料とする香料入り飲料に 200 mg/kg の最大使  
19 用量が設定されている。(参照 6)【追加 9】

20  
21 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  
22 (GRAS) 物質であり、適正使用規範 (GMP) の下で食品のフレーバー、溶剤、  
23 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 7)【7】

24  
25 欧州連合 (EU) では、添加物「クエン酸三エチル」は、食品サプリメント  
26 (カプセル及び錠剤等 (チュアブルを除く。)) に 3,500 mg/kg、加工卵及び卵  
27 製品 (乾燥卵白のみ) に必要量を使用すること等が認められている。(参照 8)  
28 **【16】**

## 29 30 **7-6. 国際機関等における評価**

### 31 (1) JECFA における評価

#### 32 ① 添加物としての評価

##### 33 a. 1979 年の評価

34 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  
35 (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。  
36 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

<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。



1            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。

2            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  
3            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  
4            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  
5            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  
6            定 ADI を 0～10 mg/kg 体重/日と特定している。

7            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  
8            であるとしている。（参照 9、10）【1、4】

#### 9 10           b. 1981 年の評価

11           1981 年の 25 回会合において、JECFA は、1979 年の 23 回会議にお  
12           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  
13           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  
14           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  
15           11）【13】

#### 16 17           c. 1984 年の評価

18           1984 年の 28 回会合において、JECFA は、クエン酸三エチルの安全  
19           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  
20           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  
21           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  
22           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。

23           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  
24           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～  
25           20 mg/kg 体重/日と特定している。（参照 12、13）【5、14】

#### 26 27           ② 参考資料：香料としての評価

28           2000 年の第 53 回会合において、JECFA は、添加物（香料）「クエン酸  
29           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。  
30           （参照 14、15）【2、3】

#### 31 32           （2）米国における評価

33           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  
34           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  
35           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  
36           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

---

<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 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  
2 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  
3 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) 中のクエン酸  
4 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ること、  
5 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、いずれの報告  
6 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  
7 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、クエン酸三エチル  
8 を含むクエン酸化合物について、想定される摂取量では、ヒトに有害影響  
9 を示す合理的な根拠はないとしている。(参照 16) 【11】

### 11 (3) 欧州における評価

12 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、  
13 *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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 定的に可能であるとしている。(参照 17) 【19】

19  
20 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  
21 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  
22 改訂した ADI (20 mg/kg 体重/日) に同意している。(参照 18) 【22】

### 24 ~~7. 評価要請の経緯~~

25 ~~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、~~  
26 ~~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~~  
27 ~~ている食品添加物であるとされている。(参照 1) 【委員会資料】~~

28  
29 ~~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~~  
30 ~~(GRAS) 物質であり、適正使用規範 (GMP) の下で食品のフレーバー、溶剤、~~  
31 ~~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 19) 【7】~~

32  
33 ~~欧州連合 (EU) では、添加物「クエン酸三エチル」は、表 1 の使用基準の~~  
34 ~~下で使用が認められている。(参照 20) 【16】~~

~~表 1 EU におけるクエン酸三エチルの最大使用量~~

<del>使用食品</del>	<del>最大使用量</del>
<del>カプセル、錠剤型の補助食品</del>	<del>3.5 g/kg</del>
<del>乾燥卵白</del>	<del>必要量に限る</del>
<del>フレーバー並びに</del>	<del>単独又は添加物「グリセリン二酢酸エステル」、「グリセリン</del>

担体又は担体溶媒

~~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。~~

1  
2 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~~  
3 ~~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~~  
4 ~~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~~  
5 ~~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。」~~  
6 ~~と定められている。（参照 1、21）【委員会資料、35】~~

7  
8 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子~~  
9 ~~承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安~~  
10 ~~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~~  
11 ~~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~~  
12 ~~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~~  
13 ~~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~~  
14 ~~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~~  
15 ~~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~~  
16 ~~のである。（参照 1、2）【委員会資料、本体】~~

事務局より：

他の評価書の書き方と同様に、「6. 我が国及び諸外国における使用状況」の項目を追加し、移動いたしました。

最後の一段落、「評価要請の経緯」は以下の項、「添加物指定の概要」と統合し、項目 8 といたしました。

17  
18 **8. 評価要請の経緯、添加物指定の概要**

19 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  
20 承事項に従い、(i) JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安  
21 全性が確認されており、かつ、(ii) 米国及び EU 諸国等で使用が広く認められ  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 ものである。（参照 2、4）【本体、第 380 回委員会資料】

28 ~~（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  
29 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

1 三エチルは通常の食品形態でない食品（カプセル・錠剤に限る。以下この目  
2 において同じ。）、液卵（殺菌したものに限り。以下この目において同じ。）、乾燥  
3 卵（液卵を乾燥して製造したものに限り。以下この目において同じ。）、清涼飲  
4 料水（ミネラルウォーター類を除く。以下この目において同じ。）以外の食品に  
5 使用してはならない。ただし、着香の目的で使用する場合は、この限りでない。  
6 クエン酸三エチルの使用量は、通常の食品形態でない食品にあつてはその1 kg  
7 につき3.5 g以下、液卵及び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下、清  
8 涼飲料水（希釈して飲用に供する飲料水にあつては、希釈後の飲料水）にあつ  
9 てはその1 kgにつき0.2 g以下でなければならない。」旨の使用基準を設定し、  
10 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ている。  
11 （参照1、22）【第533回委員会資料、追加10（補足本体）】

12 事務局より：

第533回食品安全委員会において、厚生労働省より、使用基準案について変更する旨の説明がありましたので、それをもとに修正いたしました。

## 13 II. 安全性に係る知見の概要

### 14 1. 体内動態

石井専門委員、頭金専門委員：  
この記載で問題ありません。

16  
17  
18 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  
19 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。

#### 20 (1) 吸収

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

###### 22 a. クエン酸三エチル

23 SD ラット（各群雄4匹）に、<sup>14</sup>C で標識したクエン酸三エチル（トリ  
24 エチル-[1,5-<sup>14</sup>C]-クエン酸、<sup>14</sup>C-TEC）（2.0 mg : 25 μCi/kg 体重）（7.2  
25 μmol/kg 体重）を強制経口投与する試験が実施されている。

26 その結果、血中放射能濃度は投与15分後に最高となり、T<sub>1/2</sub>は約15  
27 分であったとされている。（参照23）【44】

###### 28 b. クエン酸（参考）

29 SD ラット（各群雄4匹）に、<sup>14</sup>C で標識したクエン酸（[1,5-<sup>14</sup>C]  
30 -クエン酸、<sup>14</sup>C-CA）（1.39 mg : 25 μCi/kg 体重）（7.2 μmol/kg 体重）  
31 を強制経口投与する試験が実施されている。  
32  
33

1                   その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、 $T_{1/2}$ は投与  
2                   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  
3                   る。(参照 2 3) 【44】

## 4 5 (2) 分布

### 6 ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)、GLP 不明)

#### 7 a. クエン酸三エチル

8                   上述 (p11) の  $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する試験において、大部分の組織で放  
9                   射能濃度は投与 15 分後に最高となったとされている。 $C_{\text{max}}$ は、腎臓、  
10                   胃、小腸で高く、その他の組織ではほぼ血中濃度以下であったとされて  
11                   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いる。

12                   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  
13                   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  
14                   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、  
15                   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、  
16                   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  
17                   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 2  
18                   3) 【44】

#### 19 20 b. クエン酸 (参考)

21                   上述 (p11) の  $^{14}\text{C}$ -CA を投与する試験において、 $C_{\text{max}}$ は胃が最も高  
22                   く、次いで小腸であり、その他の組織では血中濃度以下であったとされ  
23                   ている。 $^{14}\text{C}$ -TEC の場合と比較して、投与後 24 時間後も消化管以外の  
24                   臓器にかなりの放射能が残存したとされている。

25                   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  
26                   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  
27                   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  
28                   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  
29                   られたとされている。(参照 2 3) 【44】

## 30 31 (3) 代謝

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

#### 33 a. クエン酸三エチル

34                   上述 (p11) の、 $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する試験において、尿中代謝物の検  
35                   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  
36                   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  
37                   れている。排泄率は、M1 で 16~24%、M2 で 28~42%、M3 で 22~26%  
38                   だったとされている。

1 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  
2 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 2 3)  
3 【44】  
4

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

7 a. クエン酸三エチル

8 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  
9 る実験が実施されている。

10 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  
11 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  
12 る。(参照 1 2) 【5】  
13

14 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)  
15 で引用 (Burns & Werners (1962) (未公表))、GLP 不明)

16 a. クエン酸三エチル

17 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  
18 を添加する試験が実施されている。

19 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  
20 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  
21 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 1 2、2 4)  
22 【5、45】  
23

24 (4) 排泄

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

26 a. クエン酸三エチル

27 上述 (p11) の  $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する試験において、尿、糞及び呼気中  
28 への放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 92.9 %、0.2 %、1.0 %  
29 であり、投与 120 時間後では尿中に約 94.6 %が排泄されたとされている。  
30 (参照 2 3) 【44】  
31

32 b. クエン酸 (参考)

33 上述 (p11) の  $^{14}\text{C}$ -CA を投与する試験において、尿、糞及び呼気中へ  
34 の放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 4.0 %、0 %、83.6 %  
35 であり、投与 120 時間後では約 90 %が呼気中に排泄され、その時の尿、  
36 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 2 3)  
37 【44】  
38

## 1 (5) 体内動態のまとめ

2 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  
3 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、  
4 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  
5 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  
6 いる。（参照 2 3）【44】

7 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  
8 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  
9 異なるものと判断した。

## 11 2. 毒性

### 12 (1) 遺伝毒性

山田専門委員、戸塚専門委員：

1976 年の試験は GLP ガイドラインができていない時期なので、「GLP  
非対応」と記載しました。

事務局より：

本ご指摘は、他の毒性試験の記載方法にも影響があるため、調査会の場  
で担当の先生方にご審議いただければと思います。

13 クエン酸三エチルに関する遺伝毒性の試験成績は、表 1 のとおりである。

16 表 1 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 不明非 対応)	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)	Litton Bionetics (1976) (参照 2 5) 【24】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> 、 GLP 不明非 対応)	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)	Litton Bionetics (1976) (参照 2 5) 【24】
	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)	厚生労働省委託試験報告 (2014a) (参照 2 6) 【追加 1】

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)	厚生労働省委託試験報告 (2014b) (参照 27) 【追加 2】
	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 <u>体重</u> /日 24 時間間隔で 2 回強制経口投与	陰性	厚生労働省委託試験報告 (2014c) (参照 28) 【追加 3】

1 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  
2 って特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

3

4 (2) 急性毒性

5 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  
6 表 3 のような報告がある。

7

表 3 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mL/kg 体重) (比重換算)	参照
ラット (雄)	7.0 (8.0 g/kg 体重)	29 【36】 (大滝ら (1985))
ラット (雌)	5.9 (6.7 g/kg 体重)	29 【36】 (大滝ら (1985))
ラット (不明)	約 7 (約 8 g/kg 体重)	30 【37】 (Finkelstein & Gold (1959))
ラット (不明)	>2.8 (>3.2 g/kg 体重)	30、31 【6、37】 (Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用))
モルモット (不明)	>25 (28 g/kg 体重)	31 【6】 (BIBRA (1998) <u>で</u> 引用)
ネコ (不明)	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	30、31 【6、37】 (Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) <u>で</u> 引用))

8

9 (3) 反復投与毒性

10 ① ラット 6 週間経口投与試験 (Finkelstein & Gold (1959)、GLP 不明  
11 (JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977) で引用))

12 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  
13 を設定して、6 週間混餌投与する試験が実施されている。

14

15 表 4 用量設定

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

16

17 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



1 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  
2 る。(参照10、16、30、31)【4、6、11、37】

3  
4 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、  
5 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。

6  
7 ② ラット2年間経口投与試験(JECFA(1980)、BIBRA(1998)、  
8 LSRO/FASEB(1977)で引用(LaWall & Harrison(1954)(未公表))、  
9 GLP不明)

10 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  
11 投与群を設定して、2年間混餌投与する試験が実施されている。

12  
13 表5-1 用量設定

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

事務局より：

今井田専門委員より、①と②の試験の用量設定において、%表示とmg/kg  
体重/日として換算した値で、お互いの整合性がとれていないのではないかと  
のご指摘をいただき、事務局で再度文献を精査しました。

①の試験については、原著が得られておりますので、原著の%表示、換算  
値と同様に記載いたしました。

②の試験については、原著が得られておりませんが、JECFA、  
LSRO/FASEBの評価書と同様の換算値を記載いたしました。①の原著には  
ラットの平均体重は85gと記載されており、小さいラットを用いたため、結  
果的にmg/kg体重あたりの摂餌量及び投与量が大きくなったものと考えられ  
ます。(JECFAが換算に用いるラットの平均体重は400gとされています  
(EHC240))

②では原著が得られておらず、ラットの体重についての情報が得られない  
ため、詳細は不明ですが、ラットの体重の違いによる摂餌量の差によって、  
換算値の差が生じたと考えられます。

15  
16 その結果、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、  
17 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  
18 響は認められなかったとされている。

1                   ・ 全投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少

2  
3                   JECFA は本試験における NOAEL を最高用量である 2,000 mg/kg 体重  
4                   と評価し、ADI 設定の根拠としている。<sup>(3)</sup> (参照 10、16、31) 【4、  
5                   6、11】

6  
7                   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  
8                   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  
9                   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、  
10                  毒性影響とは判断できない。本専門調査会としては、JECFA の評価結果  
11                  を考慮し、本試験における NOAEL を最高用量である 2,000 mg/kg 体重/  
12                  日と判断した。

13  
14                  ③ イヌ 6 ヶ月経口投与試験及び追加試験 (JECFA (1980)、BIBRA (1998)、  
15                  LSRO/FASEB (1977) で引用 (Hodge (1954) (未公表))、GLP 不明)

16                  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  
17                  投与群を設定して、強制経口投与する試験が実施されている。

18  
19                  表 6-1 用量設定

20 <u>用量設定第 1 試験</u> <u>各群雌雄各 2 匹、6 ヶ月間</u> <u>(4)</u>	0.05、0.25 mL/kg 体重/日 <sup>(5)</sup>
<u>第 2 試験</u> <u>1 群：3 匹<sup>(6)</sup>、7～12 週間</u> <u>2 群：1 匹、1 ヶ月間</u>	<u>2.5 から 3.5 mL/kg 体重/日まで順次増加</u> <u>1.5 mL/kg 体重</u>

21                  伊藤専門委員：

                  ③の試験の用量単位が mL/kg 体重/日で書かれており、他の反復投与毒性  
                  試験の用量単位 mg/kg 体重/日ではありませんでした。これは換算されている  
                  のでしょうか。

22                  事務局より：

                  伊藤専門委員のご指摘を受け、脚注に説明を記載しております。

<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。

<sup>4</sup> 追加試験が実施され、特徴的な肝臓病変が認められたとされているが、詳細は不明。

<sup>5</sup> 原著が得られていないことから、JECFA、LSRO/FASEB の評価書を参照し、mL で記載した。

<sup>6</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 ~~第1試験~~その結果、体重、臓器重量、血液及び尿検査、また、組織学的  
2 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つ  
3 たとされている。

4  
5 ~~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~~  
6 ~~ある。~~

7  
8 ~~表6-2 毒性所見~~

<del>投与群</del>	<del>毒性所見</del>
<del>2.5 mL/kg 体重/日以上</del>	<del>特徴的な肝臓病変</del>

9  
10 ~~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~~  
11 ~~されている。~~

事務局より：

第134回のご審議に基づき、

・第2試験の詳細が不明であるため、表から削除し、脚注に「追加で試験がなされ  
ているが、詳細は不明」と記載いたしました。

・第2試験で認められた肝臓病変については、第1試験の所見と誤解を招かない  
よう、脚注へ記載いたしました。

12 JECFA は本試験において 0.25 mL/kg 体重/日まで影響が認められなかつ  
13 ったとしている。(参照10、16、31)【4、6、11】

14  
高橋専門委員、中江専門委員：

第134回の審議に基づき、本専門調査会の判断について、修正しました。

纏め文章について、脚注に移した情報を纏めに入れるのが好ましくないと思うの  
で、「特徴的な肝臓病変の詳細が不明であること」という文言があるべきでない  
と思います。

15  
16 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  
17 であり、本試験に用いられた動物の匹数が少ないこと、~~2.5 mL/kg 体重/~~  
18 ~~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  
19 の理由から本試験を評価に用いることは適切でない判断した。

20  
21 ④ ネコ 8 週間経口投与試験 (Finkelstein & Gold (1959)、GLP 不明)  
22 (JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977) で引用)

23 ネコ (各投与群 6 匹、対照群の匹数不明、性別不明) にクエン酸三エチ

1 ルを、表 7-1 のような投与群を設定して、8 週間強制経口投与する試験が  
2 実施されている。

3  
4 表 7-1 用量設定

5 用量設定	0 (対照群)、280 <sup>(7)</sup> mg/kg 体重/日
--------	---------------------------------------

6  
7 事務局より：

8 第 134 回のご審議に基づき、参照文献から、本試験の対照群の匹数は特定  
9 できないため、「対照群の匹数不明」と記載いたしました。

10 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、  
11 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  
12 る影響は認められなかったとされている。また、剖検においても、肉眼的  
13 異常は観察されなかったとされている。(参照 10、16、30、31)【4、  
14 6、11、37】

15 ・ 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  
16 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  
17 ～4 日で回復したとされている。

18 本専門調査会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分  
19 な情報が記載されていないこと、対照群並びに投与方法の詳細が不明であ  
20 ること及び単用量の試験であることを考慮し、本試験成績を評価に用いな  
21 いと判断した。

22 事務局より：

23 第 134 回のご審議に基づき、本専門調査会の判断を修正いたしました。

## 24 ⑤ 参考資料

25 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  
26 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  
27 考資料として記載する。

### 28 a. マウス 14 日間腹腔内投与試験 (Meyers ら (1964) (JECFA (1980)、 29 BIBRA (1998) で引用)、GLP 不明)

30 マウス (20 匹) にクエン酸三エチルを、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。

<sup>7</sup> JECFA (1980) の換算値を記載。原著では 250cc と記載されている。

表 8 用量設定

用量設定	0 ( <u>対照群プラセボ</u> )、350 mg/kg 体重/日
------	-------------------------------------

事務局より：

第 134 回のご審議に基づき、「対照群」と記載いたしました。

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 10、31、32)  
【4、6、48】

- ・ 投与群で、軽度な成長率の低下

#### (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) 【概要本体】

##### ① ラット 2 年間経口投与試験 (BIBRA (1998) で引用 (LaWall & Harrison (1954) (未公表))、GLP 不明)

英国産業生物学研究協会 (BIBRA) (1998) は、上述 (p16) の試験の結果、発がん性は認められなかったとしている。(参照 10、16、31)  
【4、6、11】

本専門調査会としても、添加物「クエン酸三エチル」に発がん性は認められないと判断した。~~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。~~

事務局より：

第 134 回のご審議に基づき、修正いたしました。

#### (5) 生殖発生毒性

北條専門委員、宇佐見専門委員：  
この記載で問題ありません。

1 |  
2 ① 参考資料

3 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。

6  
7 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) (未公表)))

8 |  
9 ニワトリ受精卵の気室または卵黄にクエン酸三エチルを、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。

11  
12 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
------	-------------------------------------

13  
14 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 10、16) 【4、11】

17  
18 b. ニワトリの胚発生に及ぼす影響 (Verrett ら (1980) (BIBRA (1998) で引用))

19  
20 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) の気室または卵黄にクエン酸三エチルを、表 10 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。

23  
24 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
------	--

25  
26 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、異常は認められなかったとされている。(参照 31、33) 【6、20】

29  
30 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。

32  
33 (6) ヒトにおける知見

森田専門委員、祖父江専門委員：
-----------------

この記載で問題ありません。

1 ① 参考資料

2 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  
3 として記載する。  
4

5  
6 a. 介入試験 (Epstein (1975) (BIBRA (1998) で引用)、GCP 不明))

7 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  
8 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～  
9 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  
10 ーション法による感作性試験が実施されている。

11 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  
12 る。(参照 3 1) 【6】  
13

14  
15 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

事務局より：

今般、厚生労働省より使用基準の変更に関連し、一日摂取量の推計等  
16 についての補足資料が提出されたため、この資料をもとに修正いたしました。  
また、算出の詳細については別紙 3 (29 ページ) として整理いたしました。

森田専門委員：

摂取量についての記述はこれでよいと思います。

3. (2) ①、②については、全国民が毎日食べると仮定しての計算だど  
いう事を示した方がよいと思い、別紙 3 に記載しました。

17  
18 1. 欧州における摂取量

19 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  
20 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。  
21 (参照 3 4) 【10】  
22

23 2. 米国における摂取量

24 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  
25 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  
26 れ 12,200 ポンド(5,530 kg)、24,700 ポンド(11,200 kg)、27,500 ポンド(12,500

1 kg) とされている。(参照 3 5) 【23】

2 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 3 6)  
3 【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  
4 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  
5 mg/人/日、1987 年で 0.11 mg/人/日と算出される。

### 7 3. 我が国における摂取量

8 ~~-(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  
9 (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  
10 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  
11 に分類して、わが国における摂取量を推計した。

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

14 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)  
15 「エステル類」として使用が認められている。評価要請者は、厚生労働省に  
16 よる香料物質の使用量調査(20122006)において、クエン酸三エチル(トリ  
17 エチルシトレート)の平成 2217 年の使用量は 11,59811,759.8 kg と報告され  
18 ている。ことから、全量を人口の 10%が消費すると仮定し、回答率の補正を  
19 した上での 1 人一日摂取量は 2,9403,356 µg/人/日となる と推計している。  
20 (参照 2 2、3 7) 【追加 10 (補足本体)、追加 8】

#### 22 (2) 添加物(香料以外)「クエン酸三エチル」としての使用に係る摂取量

23 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、  
24 上述(p11)の使用基準案に基づき、①卵加工品(液卵)、②卵加工品(乾燥  
25 卵)、③カプセル・錠剤形態の食品及び④清涼飲料水への使用に係る摂取量食  
26 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推  
27 計している。

##### 29 ① 卵加工品(液卵)への使用に係る摂取量

30 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準(案)「液卵及  
31 び乾燥卵にあつてはその 1 kg につき 2.5 g 以下でなければならない。」  
32 に基づき、別紙 3 ①のとおり、全ての液卵にクエン酸三エチルが 2,500  
33 mg/kg 使用されると仮定し、全液卵及び液卵黄の輸入量及び国内の生産  
34 量を用いて、液卵への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について  
35 18.73 mg/人/日と推定している。(参照 2 2、3 8、3 9) 【追加 10 (補  
36 足本体)、追加 4、5】

##### 38 ② 卵加工品(乾燥卵)への使用に係る摂取量



1 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準(案)「液卵及  
2 び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下でなければならない。」  
3 に基づき、別紙3 ②のとおり、全ての乾燥卵にクエン酸三エチルが  
4 2,500 mg/kg使用されると仮定し、卵黄粉及び卵白(乾燥物)の輸入量  
5 及び国内の生産量を用いて、乾燥卵への使用に係るクエン酸三エチルの  
6 摂取量について0.77 mg/人/日と推定している。(参照22、38、39)  
7 【追加10(補足本体)、追加4、5】

### 9 ③ カプセル・錠剤形態の食品への使用に係る摂取量

10 評価要請者は、カプセル・錠剤形態の食品の摂取量に関して、一般的  
11 なサプリメント常用者の1日の摂取量を1日3種類の錠剤又はカプセル  
12 (各2粒)をそれぞれ朝夕2回摂取すると仮定している。

事務局より：

サプリメント摂取の仮定は、食品安全委員会の添加物「ポリビニルピ  
ロリドン」食品健康影響評価書(2013)を参照して記載しております。

13 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準(案)「通常の  
14 食品形態でない食品にあつてはその1 kgにつき3.5 g以下でなければな  
15 らない。」に基づき、別紙3 ③のとおり、全ての当該食品にクエン酸三  
16 エチルが3,500 mg/kg使用されると仮定し、1粒の重量を500 mg<sup>8)</sup>、1  
17 日12粒を摂取するとして、当該食品への使用に係るクエン酸三エチル  
18 の摂取量について21 mg/人/日と推定している。(参照22)【追加10(補  
19 足本体)】

### 22 ④ 清涼飲料水への使用に係る摂取量

23 評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準(案)「清涼飲  
24 料水(希釈して飲用に供する飲料水にあつては、希釈後の飲用水)にあ  
25 つてはその1 kgにつき0.2 g以下でなければならない。」に基づき、別  
26 紙3 ④のとおり、清涼飲料水<sup>9)</sup>にクエン酸三エチルが200 mg/kg使用  
27 されると仮定し、清涼飲料水への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量  
28 について83.36 mg/人/日と推定している。(参照40)【追加7】

### 30 ⑤ まとめ

31 以上から、評価要請者は、食品添加物(香料の使用を含む。)としての

<sup>8</sup> 平均的なサプリメントの重量を、錠剤一粒当たり約250 mg、カプセル一粒当たり約500 mgと仮定し、最大のカプセルの重量にて算出した。

<sup>9</sup> 評価要請者は、粉末清涼飲料については、清涼飲料水として飲用に供されるものであり、清涼飲料水の摂取量に含まれるものと考えられるとされている。

1 使用に係るクエン酸三エチルの摂取量を、126.80 mg/人/日<sup>(10)</sup>と推定し  
2 ている。(参照 2 2)【追加 10 (補足本体)】

3  
4 本専門調査会としては、添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量を  
5 126.80 mg/人/日 (2.3 mg/kg 体重/日) と判断した。

6  
7  
8  
9 **④—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ットスタディーの結果、1998～1999年で1,189 mg/~~  
18 ~~人/日、(参照 4 1)【39】生産流通調査方式による平成 22 年度調査に基づ~~  
19 ~~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~~  
20 ~~4 2)【40】~~

21  
22 ~~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、食~~  
23 ~~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も~~  
24 ~~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で~~  
25 ~~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リ~~  
26 ~~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、クエン~~  
27 ~~酸三エチルの推定一日摂取量は、国民全体で 7440 トン (2480 ×~~  
28 ~~276.29/92.09=7,440) と考えられる。~~

29  
30 ~~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~~  
31 ~~ケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、1997 年で 31.7~~  
32 ~~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~~  
33 ~~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~~  
34 ~~照 3 1)【56】~~

35  
36 ~~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が~~

<sup>10</sup> 2.94+18.73+0.77+21+83.36=126.80 mg/人/日

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一日摂取量は、国民全体で 7,841 トン ( $2160 \times 276.29 / 76.09 = 7841$ ) と考えられる。

## 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 年度調査に基づく、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) ( $((11.8 + 7440 + 7841 + 10000) \times 109 \div 365 \div (2.7 \times 107)) = 546$  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. 食品健康影響評価

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、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本専門調査会としては、クエン酸三エチルについて生体にとって特段の問題となる遺伝毒性の懸念はないと判断した。

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、ラット 2 年間経口投与試験より、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日をクエン酸三エチルの毒性に係る NOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

我が国において使用が認められた場合の添加物「クエン酸三エチル」の推定一日摂取量は国民平均 126.80 mg/人/日 (2.3 mg/kg 体重/日) と判断した。

以上から、本専門調査会としては、添加物として適切に使用される限りにおい

- 1 | て、安全性に懸念が無いと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」のADIを特定
- 2 | する必要はないと評価した。
- 3 |

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
<u>BIBRA</u>	<u>British Industrial Biological Research Association : 英国産業生物学研究協会</u>
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
<u>GSFA</u>	<u>Codex General Standard for Food Additives : コーデックス食品添加物一般基準</u>
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 <別紙3：添加物（香料以外）の推定一日摂取量>

2  
3 評価要請者は、クエン酸三エチルが香料以外に使用される場合の摂取量を①卵加工品（液卵）、②卵加工品（乾燥卵）、③カプセル・錠剤形態の食品及び④清涼飲料水への使用に係る摂取量ごとに、以下のように算出している。

4  
5  
6  
7  
8 ① 卵加工品（液卵）への使用に係る摂取量

9 輸入量<sup>(11)</sup>

- 10 ・ 全液卵（平均 2,860,177 kg）  
11 ・ 液卵黄（平均 6,539,706 kg）

12 国内生産量

- 13 ・ 液卵（337,844,000 kg）

14  
15 以上の合計（2,860,177+6,539,706+337,844,000=）347,243,883 kg を、国内での液卵の流通量と想定し、全ての液卵にクエン酸三エチルが 2,500 mg/kg 使用されると仮定して、最大使用量を以下のように算出している。摂取量は、毎日日本国民が摂取すると仮定して、最大摂取量を1年の日数と日本の人口で除して算出している。

16  
17  
18  
19  
20  
21 最大使用量： $2.5 \times 10^3 \times 3.47 \times 10^8 \div 8.68 \times 10^{11}$  mg

22 摂取量： $(8.68 \times 10^{11}) \div 365 \div (1.27 \times 10^8) \div 18.73$  mg/人/日

23 (参照 38、39) 【追加 4、5】

24  
25 ② 卵加工品（乾燥卵）への使用に係る摂取量

26 輸入量<sup>(10)</sup>

- 27 ・ 卵黄粉（平均 3,433,274 kg）  
28 ・ 卵白（乾燥物）（平均 10,539,181 kg）

29 国内生産量

- 30 ・ 乾燥卵（356,000 kg）

31  
32 以上の合計（3,433,274+10,539,181+356,000=）14,328,455 kg を、国内での乾燥卵の流通量と想定し、全ての乾燥卵にクエン酸三エチルが 2,500 mg/kg 使用されると仮定して、最大使用量を以下のように算出している。摂取量は、毎日日本国民が摂取すると仮定して、最大摂取量を1年の日数と日本の人口で除して算出している。

33  
34  
35  
36  
37  
38 最大使用量： $2.5 \times 10^3 \times 1.43 \times 10^7 \div 3.58 \times 10^{10}$  mg

39 摂取量： $(3.58 \times 10^{10}) \div 365 \div (1.27 \times 10^8) \div 0.77$  mg/人/日

40 (参照 38、39) 【追加 4、5】

41  
42 ③ カプセル・錠剤形態の食品への使用に係る摂取量

43 全ての当該食品にクエン酸三エチルが 3,500 mg/kg 使用されると仮定し、1

<sup>11</sup> 輸入量は、2012年及び2013年の平均値を用いて算出している。

1 粒の重量を 500 mg、1 日 12 粒を摂取すると仮定して、以下のように算出して  
2 いる。

3  
4 摂取量:  $500 \times 12 \times 0.0035 \div 21 \text{ mg/人/日}$

5  
6 ④ 清涼飲料水への使用に係る摂取量

7 全ての清涼飲料水にクエン酸三エチルが 200 mg/kg 使用されると仮定し、全  
8 国清涼飲料工業会の統計資料による、1 年間の国民 1 人あたりの消費量<sup>(12)</sup> (平  
9 均 152,129 mL/年) を用いて、以下のように算出している。

10  
11 摂取量:  $200 \times 152.129^{(13)} \div 365 \div 83.36 \text{ mg/人/日}$

12 (参照 4 1) 【追加 7】

13  

---

<sup>12</sup> 消費量は、2011 年及び 2012 年の平均値を用いて算出している。

<sup>13</sup> 比重を 1 として、換算した。152,129 mL→152,129 g (152.129 kg)

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533回食品安全委員会(平成26年10月14日)【第533回委員会資料】
- 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【本体】
- 3 Triethyl Citrate Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition. 【8】
- 4 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).【第380回委員会資料】
- 5 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, 食安基発第0209001号、食安監発0209001号, 平成21年2月9日【35】
- 6 CGSFA Provisions for Triethyl citrate, Updated up to the 36th Session of the Codex Alimentarius Commission, 2013.【追加9】
- 7 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Chapter 1, Volume 3, Subchapter B, 21CFR184.1911 Triethyl Citrate.【7】
- 8 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】
- 9 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】
- 10 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 14, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979. 【4】
- 11 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】
- 12 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 19, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Food Contaminants, Rome, 19-28



---

March 1984. 【5】

- <sup>13</sup> 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】
- <sup>14</sup> 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】
- <sup>15</sup> 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】
- <sup>16</sup> 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>17</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Eleventh Series), 1981: pp1-3, 6, 12, 13, 29. 【19】
- <sup>18</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Twenty- sixth series), 1992:pp3-4, 12-13, 19. 【22】
- ~~<sup>19</sup> The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Chapter 1, Volume 3, Subchapter B, 21CFR184.1911 Triethyl Citrate. 【7】~~
- ~~<sup>20</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>21</sup> 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、食安基発第0209001号、食安監発0209001号、平成21年2月9日 【35】~~
- <sup>22</sup> 厚生労働省、クエン酸三エチルの食品健康影響評価に係る補足資料、2014年10月【追加10（補足本体）】
- <sup>23</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】

- 2<sup>4</sup> Burns & Werners: Zum Stoffwechsel von Triethylcitrat und Acetyltriethylcitrat. Kurze wissenschaftliche Mitteilungen 1962; 1169 【45】
- 2<sup>5</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】
- 2<sup>6</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 【追加1】
- 2<sup>7</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 【追加2】
- 2<sup>8</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 【追加3】
- 2<sup>9</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】
- 3<sup>0</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】
- 3<sup>1</sup> Triethyl Citrate, BIBRA Information services ltd, Toxicity profile, 1998 【6】
- 3<sup>2</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】
- 3<sup>3</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】
- 3<sup>4</sup> Commission of the European Communities(ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European union, pp. 21 【10】
- 3<sup>5</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】

36 Encyclopedia Britannica, Inc. Britanica Book of the year 1987; pp 772 【12】

37 日本香料工業会：食品香料化合物の使用量調査及び摂取量に関わる研究—平成24年度【追加8】

~~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】~~

38 鶏卵関係輸入通関実績，鶏卵肉情報，2014年2月【追加4】

39 食品産業事典，第8版，鶏卵加工品【追加5】

40 清涼飲料水関係統計資料，2013年5月【追加7】

~~41 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—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】~~

~~42 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】~~