



府 食 第 9 7 号  
平成 2 7 年 2 月 1 2 日

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進 殿

添加物専門調査会  
座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 2 3 年 4 月 1 9 日付け厚生労働省発食安 0 4 1 9 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクエン酸三エチルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

# 添加物評価書

## クエン酸三エチル

2015年2月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 .....	4
○要約 .....	5
I. 評価対象品目の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 主成分の名称 .....	6
3. 分子式及び構造式 .....	6
4. 分子量 .....	6
5. 性状等 .....	6
6. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	6
7. 国際機関等における評価 .....	7
(1) JECFA における評価 .....	7
(2) 米国における評価 .....	8
(3) 欧州における評価 .....	8
8. 評価要請の経緯、添加物指定の概要 .....	9
II. 安全性に係る知見の概要 .....	9
1. 体内動態 .....	9
(1) 吸収 .....	9
(2) 分布 .....	10
(3) 代謝 .....	11
(4) 排泄 .....	11
(5) 体内動態のまとめ .....	12
2. 毒性 .....	12
(1) 遺伝毒性 .....	12
(2) 急性毒性 .....	13
(3) 反復投与毒性 .....	13
(4) 発がん性 .....	16
(5) 生殖発生毒性 .....	17
(6) ヒトにおける知見 .....	18
III. 一日摂取量の推計等 .....	18
1. 欧州における摂取量 .....	18
2. 米国における摂取量 .....	18

3. 我が国における摂取量 .....	18
(1) 添加物（香料）「エステル類」としての使用に係る摂取量.....	18
(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	19
別紙1：略称 .....	22
別紙2：各種毒性試験成績.....	23
別紙3：添加物（香料以外）の推定一日摂取量 .....	27
参照 .....	29

### <審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安0419第8号）
2011年 4月28日	第380回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 5月 1日	関係書類の接受
2012年 5月30日	第106回添加物専門調査会
2012年 6月 1日	補足資料の提出依頼
2012年12月18日	第113回添加物専門調査会
2013年 1月22日	第114回添加物専門調査会
2013年 2月22日	第115回添加物専門調査会
2013年 3月14日	補足資料の提出依頼
2014年 8月22日	補足資料の接受
2014年 9月29日	第134回添加物専門調査会
2014年10月 9日	補足資料の接受
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）
2014年10月29日	第135回添加物専門調査会
2014年12月 2日	第540回食品安全委員会（報告）
2014年12月3日から2015年1月1日まで	国民からの意見・情報の募集
2015年 2月12日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### <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

<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

(2013年9月30日まで)

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

## 要 約

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。

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、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問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

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 127 mg/人/日 (2.30 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て、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」の ADI を特定する必要はないと評価した。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

乳化剤、安定剤、香料（参照 1）

### 2. 主成分の名称

和名：クエン酸三エチル

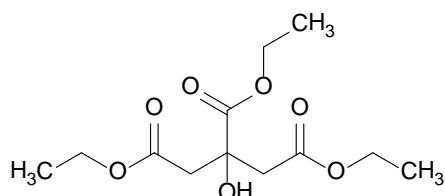
英名：Triethyl citrate

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

CAS 登録番号：77-93-0（参照 2、3）

### 3. 分子式及び構造式

$C_{12}H_{20}O_7$ （参照 1）



### 4. 分子量

276.28（参照 2、3）

### 5. 性状等

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 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）

### 6. 我が国及び諸外国における使用状況

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 4、5）

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、フレーバー等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 4)

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) <sup>(1)</sup> 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 の最大使用量が設定されている。(参照 6)

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 (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、担体及び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)

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 (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)

## 7. 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 年の第 23 回会合において、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (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。

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 9、10)

##### b. 1981 年の評価

1981 年の第 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

<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。

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 1 1)

### c. 1984 年の評価

1984 年の第 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 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。

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 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 0~20 mg/kg 体重/日と特定している。(参照 1 2、1 3)

### ② 参考資料：香料としての評価

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 1 4、1 5)

## (2) 米国における評価

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分解されること、食品に添加したクエン酸の 1 日当たりの摂取量はほぼ 500 mg と算定されており、この量はオレンジ果汁 2 オンス (約 56 g) 中のクエン酸量に相当する程度であり、生体への大きな負荷にはならないと判断されること、及び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、いずれの報告においても、これらのクエン酸化合物が通常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、想定される摂取量では、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 1 6)

## (3) 欧州における評価

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、*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

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定的に可能であるとしている。(参照 17)

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 18)

## 8. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

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、(i) 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、(ii) 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2、4)

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、添加物「クエン酸三エチル」について、「クエン酸三エチルは通常の商品形態でない食品(カプセル・錠剤に限る。以下この目において同じ。)、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。))及び清涼飲料水(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。クエン酸三エチルの使用量は、通常の商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、液卵及び乾燥卵にあつてはその1 kgにつき2.5 g以下、清涼飲料水(希釈して飲用に供する清涼飲料水にあつては、希釈後の清涼飲料水)にあつてはその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、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。(参照1、19)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

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。

#### (1) 吸収

① ラット経口投与試験（茂木ら（1986））

a. クエン酸三エチル

SD ラット（各群雄 4 匹）に、 $^{14}\text{C}$  で標識したクエン酸三エチル（トリエチル- $[1,5-^{14}\text{C}]$ -クエン酸、 $^{14}\text{C}$ -TEC）（2.0 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試験が実施されている。

その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、 $T_{1/2}$  は約 15 分であったとされている。（参照 20）

b. クエン酸（参考）

SD ラット（各群雄 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）（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試験が実施されている。

その結果、血中放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、 $T_{1/2}$  は投与 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。（参照 20）

(2) 分布

① ラット経口投与試験（茂木ら（1986））

a. クエン酸三エチル

上述（p10）の  $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する試験において、大部分の組織で放射能濃度は投与 15 分後に最高となり、腎臓、胃及び小腸で高く、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。

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 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、胃及び小腸で著しい高値、血液、肺、皮膚及び被毛で比較的高かったが、脳及び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 20）

b. クエン酸（参考）

上述（p10）の  $^{14}\text{C}$ -CA を投与する試験において、投与 15 分後の放射能濃度は胃が最も高く、次いで小腸であり、その他の組織では血中濃度以下であったとされている。 $^{14}\text{C}$ -TEC の場合と比較して、投与 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れている。

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、投与 15 分後に胃、小腸、食道等の消化管で著しい高値、肝臓及び腎臓で比

較的高値が認められ、脳、脊髄、心臓、肺及び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、腎臓及び小腸に僅かに認められたとされている。(参照 20)

### (3) 代謝

#### ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)) (再掲)

##### a. クエン酸三エチル

上述 (p10) の  $^{14}\text{C}$ -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 20)

#### 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)))

##### a. クエン酸三エチル

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 12)

#### 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 (Burns & Werners (1962) (JECFA (1984) で引用))

##### a. クエン酸三エチル

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。

その結果、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 12、21)

### (4) 排泄

#### ① ラット経口投与試験 (茂木ら (1986)) (再掲)

##### a. クエン酸三エチル

上述 (p10) の  $^{14}\text{C}$ -TEC を投与する試験において、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 時間後では尿中に約 94.6 %が排泄されたとされている。(参照 20)

#### b. クエン酸 (参考)

上述 (p10) の <sup>14</sup>C-CA を投与する試験において、尿、糞及び呼気中への放射能の排泄率は、投与 8 時間後ではそれぞれ 4.0 %、0 %及び 83.6 %であり、投与 120 時間後では約 90 %が呼気中に排泄され、そのときの尿、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 20)

### (5) 体内動態のまとめ

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、主として尿中に排泄されるとしている。(参照 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。

## 2. 毒性

### (1) 遺伝毒性

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。

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	体細胞組換え試験 ( <i>in vitro</i> )	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かかわらず)	Litton Bionetics (1976) (参照 22)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	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かかわらず)	Litton Bionetics (1976) (参照 22)
	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>uvrA</i>	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	厚生労働省委託試験報告 (2014a) (参照 23)

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かかわらず)	厚生労働省委託試験報告 (2014b) (参照 2 4)
	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 体重/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 2 5)

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」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

## (2) 急性毒性

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 2 のような報告がある。

表 2 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)	2 6 (大滝ら (1985))
ラット (雌)	5.9 (6.7 g/kg 体重)	2 6 (大滝ら (1985))
ラット (不明)	約 7 (約 8 g/kg 体重)	2 7 (Finkelstein & Gold (1959))
ラット (不明)	>2.8 (>3.2 g/kg 体重)	2 7、2 8 (Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用))
モルモット (不明)	>25 (28 g/kg 体重)	2 8 (BIBRA (1998) で引用)
ネコ (不明)	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	2 7、2 8 (Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用))

## (3) 反復投与毒性

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

ラット (各群雌雄各 4 匹) にクエン酸三エチルを、表 3 のような投与群を設定して、6 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 3 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) <sup>3)</sup>	0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日

<sup>3)</sup> Finkelstein & Gold (1959) と同様の換算値を記載した。なお、本試験におけるラットの平均体重は 85 g

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 10、16、27、28)

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 2 年間経口投与試験 (JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977) で引用 (LaWall & Harrison (1954) (未公表)))  
SD ラット (各群雌雄各 15 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、2 年間混餌投与する試験が実施されている。

表 4 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.33、1.0、3.0 %
(mg/kg 体重/日として換算) (4)	0、200~2,000 mg/kg 体重/日

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、尿検査、生存率、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。

- ・ 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 を最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と評価し、ADI 設定の根拠としている。(5) (参照 10、16、28)

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、毒性影響とは判断できなかった。したがって、JECFA の評価結果を考慮し、本試験における NOAEL を最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。

- ③ イヌ 6 ヶ月経口投与試験及び追加試験 (JECFA (1980)、BIBRA (1998))、

---

と記載されている。

<sup>4</sup> 原著が未公表のため、JECFA、LSRO/FASEB の評価書と同様の換算値を記載した。

<sup>5</sup> JECFA が「体重増加抑制及び摂餌量減少」を毒性と判断しなかったことに関する詳細は不明。



LSRO/FASEB (1977) で引用 (Hodge (1954) (未公表))

ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) にクエン酸三エチルを、表 5 のような投与群を設定して、強制経口投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

用量設定 <sup>(6)</sup>	0.05、0.25 mL/kg 体重/日 <sup>(7)</sup>
---------------------	-------------------------------------

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。

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ったとしている。(参照 10、16、28)

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こと、本試験に用いられた動物の匹数が少ないこと等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 8 週間経口投与試験 (Finkelstein & Gold (1959)) (JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977) で引用)

ネコ (投与群 6 匹、対照群の匹数不明、性別不明) にクエン酸三エチルを、表 6 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実施されている。

表 6 用量設定

用量設定	0 (対照群)、280 <sup>(8)</sup> mg/kg 体重/日
------	---------------------------------------

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、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、肉眼的異常は観察されなかったとされている。(参照 10、16、27、28)

- ・ 投与群で、軽微な虚弱状態、運動失調及びうつ状態が認められたが、全ての動物は 8 週間の投与期間中生存し、中毒症状は投与を中止した後 1

<sup>6</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>7</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、単位を mL/kg 体重/日で記載した。

<sup>8</sup> JECFA (1980) の換算値を記載。原著では 250 cc と記載されている。

～4日で回復したとされている。

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な情報が記載されていないこと、対照群及び投与方法の詳細が不明であること並びに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ることは適切でないと判断した。

#### <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 14 日間腹腔内投与試験 (Meyers ら (1964) (JECFA (1980)、BIBRA (1998) で引用))

マウス (20 匹) にクエン酸三エチルを、表 7 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 7 用量設定

用量設定	0 (対照群)、350 mg/kg 体重/日
------	------------------------

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、凝固時間及び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、28、29)

- ・ 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) 及び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)

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

英国産業生物学研究協会 (BIBRA) (1998) は、上述 (p14) 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、28)

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。

## (5) 生殖発生毒性

### <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) (未公表)))

ニワトリ受精卵の気室又は卵黄にクエン酸三エチルを、表 8 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 8 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 10、16)

#### 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) の気室又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。

表 9 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、並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 28、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。

## (6) ヒトにおける知見

### <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))

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が実施されている。

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 28)

## Ⅲ. 一日摂取量の推計等

### 1. 欧州における摂取量

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。(参照 31)

### 2. 米国における摂取量

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 年、1982 年及び 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れ 12,200 ポンド (5,530 kg)、24,700 ポンド (11,200 kg) 及び 27,500 ポンド (12,500 kg) とされている。(参照 32)

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 33) 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 mg/人/日、1987 年で 0.11 mg/人/日と算出される。

### 3. 我が国における摂取量

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、わが国における摂取量を推計した。

#### (1) 添加物 (香料) 「エステル類」としての使用に係る摂取量

上述のとおり、クエン酸三エチル（トリエチルシトレート）は添加物（香料）「エステル類」として使用が認められている。評価要請者は、厚生労働省による香料物質の使用量調査（2012）において、クエン酸三エチル（トリエチルシトレート）の平成 22 年の使用量は 11,598 kg と報告されていることから、全量を人口の 10%が消費すると仮定し、回答率の補正をした上での一人一日摂取量は 2.942 mg/人/日となると推計している。（参照 19、34）

## （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

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、上述（p9）の使用基準案に基づき、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推計している。

### ① 卵加工品（液卵）への使用に係る摂取量

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。」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 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 18.73 mg/人/日と推定している。（参照 19、35、36）

### ② 卵加工品（乾燥卵）への使用に係る摂取量

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。」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 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摂取量について 0.77 mg/人/日と推定している。（参照 19、35、36）

### ③ カプセル・錠剤形態の食品への使用に係る摂取量

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（各 2 粒）をそれぞれ朝夕 2 回摂取すると仮定している。

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

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>(9)</sup>、1 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の摂取量について 21 mg/人/日と推定している。(参照 1 9)

#### ④ 清涼飲料水への使用に係る摂取量

評価要請者は、添加物「クエン酸三エチル」の使用基準(案)「清涼飲料水(希釈して飲用に供する清涼飲料水にあつては、希釈後の清涼飲料水)にあつてはその 1 kg につき 0.2 g 以下でなければならない。」に基づき、別紙 3 ④のとおり、清涼飲料水<sup>(10)</sup>にクエン酸三エチルが 200 mg/kg 使用されると仮定し、清涼飲料水への使用に係るクエン酸三エチルの摂取量について 83.36 mg/人/日と推定している。(参照 3 7)

### (3) まとめ

以上から、評価要請者は、食品添加物(香料の使用を含む。)としての使用に係るクエン酸三エチルの摂取量を、126.80 mg/人/日<sup>(11)</sup>と推定している。(参照 1 9)

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 127 mg/人/日(2.30 mg/kg 体重/日)と判断した。

## 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問題となるような遺伝毒性はないと評価した。

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

<sup>9</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>10</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。

<sup>11</sup>  $2.94+18.73+0.77+21+83.36=126.80$  mg/人/日

日摂取量は 127 mg/人/日 (2.30 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て、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「クエン酸三エチル」の ADI を特定する必要はないと評価した。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
BIBRA	British Industrial Biological Research Association : 英国産業生物学研究協会
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
GSFA	Codex General Standard for Food Additives : コーデックス食品添加物一般基準
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議
LSRO	the Life Sciences Research Organization
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会



<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
遺伝毒性	体細胞組換え試験	酵母 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	-	<i>in vitro</i>	-	クエン酸三エチル	最高用量 1.7%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1976) 参照 2 2
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)、	-	<i>in vitro</i>	-	クエン酸三エチル	最高用量 1.6%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1976) 参照 2 2
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535、TA98、TA1537)、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	-	<i>in vitro</i>	-	クエン酸三エチル	最高用量 5,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	厚生労働省委託試験報告 (2014a) 参照 2 3
遺伝毒性	染色体異常試験	ほ乳類培養細胞 (CHL/IU)		<i>in vitro</i>		クエン酸三エチル	最高用量 2.8 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	厚生労働省委託試験報告 (2014b) 参照 2 4
遺伝毒性	小核試験	マウス		強制経口	各群雄 5 匹	クエン酸三エチル	500、1,000、 2,000 mg/kg 体重/日	陰性	厚生労働省委託試験報告 (2014b) 参照 2 5
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	クエン酸三エチル	-	雄 LD <sub>50</sub> = 7.0 mL/kg 体重: 8.0 g/kg 体重 雌 LD <sub>50</sub> = 5.9 mL/kg 体重: 6.7 g/kg 体重	大滝ら (1985) 参照 2 6

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	クエン酸三エチル	-	LD <sub>50</sub> = 約 7 mL/kg 体重: 約 8 g/kg 体重	Finkelstein & Gold (1959) 参照 27
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	クエン酸三エチル	-	LD <sub>50</sub> > 2.8 mL/kg 体重: 3.2 g/kg 体重	Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用) 参照 27、28
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口	-	クエン酸三エチル	-	LD <sub>50</sub> > 25 mL/kg 体重: 28 g/kg 体重	BIBRA (1998) で引用 参照 28
急性毒性	急性毒性試験	ネコ	単回	経口	-	クエン酸三エチル	-	LD <sub>50</sub> = 約 3.5 mL/kg 体重: 4 g/kg 体重	Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用) 参照 27、28
反復投与毒性	6週間試験	ラット	6週間	混餌	各群雌雄各4匹	クエン酸三エチル	0 (対照群)、0.5、1.0、2.0 % : 0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 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の判断はできないと考えた。	Finkelstein & Gold (1959)、(JECFA (1980)、BIBRA (1998)、LSRO/FASEB (1977) で引用) 参照 10、16、27、28

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
反復投与毒性	2年間試験	ラット	2年間	混餌	各群雌雄各15匹	クエン酸三エチル	0(対照群)、0.33、1.0、3.0% : 0、200~2,000 mg/kg 体重/日	全投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少 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、毒性影響とは判断できない。JECFAの評価結果を考慮し、NOAEL 2,000 mg/kg 体重/日	JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)で引用(LaWall & Harrison(1954)参照10、16、28)
反復投与毒性	6か月試験	イヌ	6か月間	強制経口	各群雌雄各2匹	クエン酸三エチル	0.05、0.25 mL/kg 体重/日	毒性所見なし 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などの理由から、本試験によるNOAELの判断はできないと考えた。	JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)で引用(Hodge(1954)(未公表)参照10、16、28)
反復投与毒性	8週間試験	ネコ	8週間	経口	投与群6匹、対照群の匹数不明、性別不明	クエン酸三エチル	0(対照群)、280 mg/kg 体重/日	軽微な虚弱状態、運動失調、うつ状態が認められたが、全ての動物は8週間の投与期間中生存し、中毒症状は投与を中止した後1~4日で回復したとされている。 本試験で認められた所見を判断するための十分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いと考えた。	JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)で引用(Hodge(1954)(未公表)参照10、16、27、28)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
発がん性	2年間試験	ラット	2年間	混餌	各群雌雄各15匹	クエン酸三エチル	0(対照群)、0.33、1.0、3.0% : 0、200~2,000 mg/kg 体重/日	BIBRAは発がん性は認められなかったとしている。	JECFA(1980)、BIBRA(1998)、LSRO/FASEB(1977)で引用(LaWall & Harrison(1954)参照10、16、28

### <別紙3：添加物（香料以外）の推定一日摂取量>

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。

#### ① 卵加工品（液卵）への使用に係る摂取量

輸入量<sup>(12)</sup>

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

国内生産量

- ・ 液卵（337,844,000 kg）

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。

最大使用量： $2.5 \times 10^3 \times 3.47 \times 10^8 \div 8.68 \times 10^{11}$  mg

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

（参照 35、36）

#### ② 卵加工品（乾燥卵）への使用に係る摂取量

輸入量<sup>(12)</sup>

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

国内生産量

- ・ 乾燥卵（356,000 kg）

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。

最大使用量： $2.5 \times 10^3 \times 1.43 \times 10^7 \div 3.58 \times 10^{10}$  mg

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

（参照 35、36）

#### ③ カプセル・錠剤形態の食品への使用に係る摂取量

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 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

<sup>12</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。

いる。

摂取量:  $500 \times 12 \times 0.0035 \div 365 \approx 21 \text{ mg/人/日}$

④ 清涼飲料水への使用に係る摂取量

全ての清涼飲料水にクエン酸三エチルが  $200 \text{ mg/kg}$  使用されると仮定し、全国清涼飲料工業会の統計資料による、1年間の国民1人当たりの消費量<sup>13)</sup> (平均  $152,129 \text{ mL/年}$ ) を用いて、以下のように算出している。

摂取量:  $200 \times 152.129^{(14)} \div 365 \approx 83.36 \text{ mg/人/日}$   
(参照 3 7)

---

<sup>13)</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>14)</sup> 比重を1として換算した。 $152,129 \text{ mL} \rightarrow 152,129 \text{ g}$  ( $152.129 \text{ kg}$ )

## <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)
- 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
- 3 Triethyl Citrate Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), OnlineEdition.
- 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).
- 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
- 6 CGSFA Provisions for Triethyl citrate, Updated up to the 36th Session of the Codex Alimentarius Commission, 2013.
- 7 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), Chapter 1, Volume 3, Subchapter B, 21CFR184.1911 Triethyl Citrate.
- 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
- 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.
- 10 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 14, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979.
- 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: pp31-2.
- 12 Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Food Additives Series 19, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Food Contaminants, Rome, 19-28 March 1984.

- 
- 1<sup>3</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.
- 1<sup>4</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.
- 1<sup>5</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.
- 1<sup>6</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.
- 1<sup>7</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Eleventh Series), 1981: pp1-3, 6, 12, 13, 29.
- 1<sup>8</sup> The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Twenty-sixth series), 1992: pp3-4, 12-3, 19.
- 1<sup>9</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
- 2<sup>0</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
- 2<sup>1</sup> Burns & Werners: Zum Stoffwechsel von Triathylcitrat und Acetyltriathlciitrat. Kurze wissenschaftliche Mitteilungen 1962; 1169
- 2<sup>2</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)
- 2<sup>3</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
- 2<sup>4</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
- 25 (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
- 26 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
- 27 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
- 28 Triethyl Citrate, BIBRA Information services ltd, Toxicity profile, 1998
- 29 D.B.Meyers, J Autian, W.L. Guess: Toxicity of plastics used in medical practice II. J Pharm Sci 1964; 53(7): 774-7
- 30 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
- 31 Commission of the European Communities(ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European union, pp. 21
- 32 National Research Council(ed.), 1987 POUNDAGE and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989; pp. 579
- 33 Encyclopedia Britannica, Inc. Britanica Book of the year 1987; pp 772
- 34 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
- 35 鶏卵関係輸入通関実績, 鶏卵肉情報, 2014 年 2 月
- 36 食品産業事典, 第 8 版, 鶏卵加工品
- 37 清涼飲料水関係統計資料,, 2013 年 5 月

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・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報の概要*	専門調査会の回答
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、<b>FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）</b>、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 <b>Burns &amp; Werners (1962 年)</b> 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<sup>1</sup>。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<sup>1</sup>。</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、本専門調査会としては、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）<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>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><sup>i</sup> 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す。平成 8 年厚生省ガイドライン<sup>4</sup>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品内若しくは消化管内で分解して食品</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、本専門調査会は、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 の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使</p>
---	--

<p>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 (NOAEL) 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>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、本専門調査会は、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が、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せんでした。</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も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、本専門調査会は、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 &amp; 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) の評価においても、本知見を参照した結果、発がん性</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うな実験が行われたとは思えません。こ</p>	<p>は認められなかったとしております。</p> <p>本専門調査会においては、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>本専門調査会としては、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、マウス及びヒト肝臓ホモジネートにクエン酸三エチル 1</p>
--	---

<p>れに該当する JECFA の記述<sup>1</sup>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 [<sup>14</sup>C] 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>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</u>としている。」</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</u>としている。」</p>
--	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「クエン酸三エチル」評価書の変更点

※ 修正箇所は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 549 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
11 ページ 29 行目	<p><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とされている。</u></p> <p>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。</p>	<p><u>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。</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 に加水分解されたとされている。</u> 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。</p>