

分科会 審議品目（食品添加物関係）

- ・クエン酸三エチル 1-1 ~ 1- 48
- ・アンモニウムイソバレレート 2-1 ~ 2- 32

各品目について

- ・諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

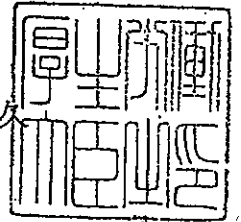
と2文書がございます。



厚生労働省発食安1215第3号
平成26年12月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. クエン酸三エチルの添加物としての指定の可否について
2. クエン酸三エチルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成27年3月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成26年12月15日付け厚生労働省発食安1215第3号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. クエン酸三エチルの添加物としての指定の可否について
2. クエン酸三エチルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

クエン酸三エチルの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めてきたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：クエン酸三エチル

英名：Triethyl citrate

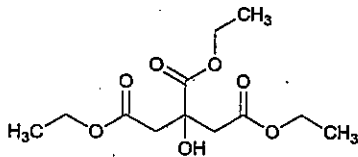
化学名：1,2,3-Triethyl 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate

CAS 番号：77-93-0

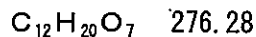
INS番号：1505

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



3. 用途

乳化剤、安定剤及び香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

クエン酸三エチルは、クエン酸をエタノールでエステル化して得られる、ほとんど無色の油状物質である。

我が国では、食品添加物として、香料（エステル類）の目的でのみ使用することができる。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、1979年の第23回会合、1981年の第25回会合及び1984年の第28回会合において評価を行っている。1984年の第28回会合において、1979年の第23回会合及び1981年の第25回会合において必要とされた代謝試験に基づき、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並びに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年間の反復投与毒性試験のNOAELを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。一方、2000年の第53回会合において、香料として評価を行っており、「安全性に懸念はない。」とされている。

なお、クエン酸三エチルの体内動態について、ラットでは、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報告がある。

(2) 諸外国での使用状況等

コーデックス委員会では、コーデックス食品添加物部会 (CCFA) が設定する添加物の使用基準 (食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA)) において、キャリア (担体)、乳化剤、キレート剤及び安定剤に分類されており、液卵製品及び乾燥又は加熱凝固させた卵製品に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。

欧州連合 (EU) では、食品サプリメント (カプセル、錠剤等 (チュアブルを除く。)) に3,500 mg/kg、加工卵及び卵製品 (乾燥卵白のみに限る。) に必要量を使用することが認められている。

米国では、一般に安全と認められる (GRAS) 物質であり、適正製造規範 (GMP) の下で食品の香料、溶剤、キャリア、界面活性剤等として使用することが認められている。

5. 食品添加物としての有効性

(1) 基礎的知見

クエン酸三エチルは、水にある程度の溶解性があり、また、界面活性、被膜性及び金属封鎖性を有し、安全性も高いことから、食品にキャリア、乳化剤、安定剤、キレート剤、界面活性剤等として使用することができる。また、エステル化合物のため香料としても使用することができる。

(2) 食品への利用

クエン酸三エチルは、4. (2) の記載のとおり、欧米諸国等で様々な食品に使用されている。

6. 食品安全委員会における評価状況

食品添加物としての指定のため、食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号の規定に基づき、平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第8号により食品安全委員会の意見を求めたクエン酸三エチルに係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成27年2月17日付け府食第127号により通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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、本委員会としては、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。

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

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）「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1kgにつき2.5g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2,500mg/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18.73mg/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1kgにつき2.5g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2,500mg/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0.77mg/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1kgにつき3.5g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3,500mg/kg使用されると仮定し、1粒の重量を500mg⁽⁹⁾、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21mg/人/日と推定している。(参照19)

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1kgにつき0.2g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⁽¹⁰⁾にクエン酸三エチルが200mg/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37)

⑤ 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⁽¹⁾と推定している。(参照19)

本委員会としては、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。

8. 新規指定について

クエン酸三エチルについては、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

9. 規格基準の設定について

同法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり設定することが適当である。

(1) 使用基準について

クエン酸三エチルについては、次の事項を踏まえ、コーデックス規格及びEUの使用基準を参考とし、以下のとおり使用基準を設定することが適当であると考えられる。

- ・ コーデックス委員会ではGSFAにおいて、液卵製品及び乾燥又は加熱凝固させた卵製品に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。
- ・ EUでは、食品サプリメント(カプセル、錠剤等(チュアブル錠を除く。))に3,500 mg/kg、加工卵及び卵製品(乾燥卵白のみに限る。)に必要量での使用が認められている。
- ・ 米国では、GMPの下で食品への使用が認められている。
- ・ 食品安全委員会の食品健康影響評価において、ADIを特定する必要はないと評価されている。

使用基準(案)

クエン酸三エチルは、通常の食品形態でない食品(カプセル及び錠剤(チュアブル錠を除く。))に限る。以下この目において同じ。)、液卵(殺菌したのものに限る。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る。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。

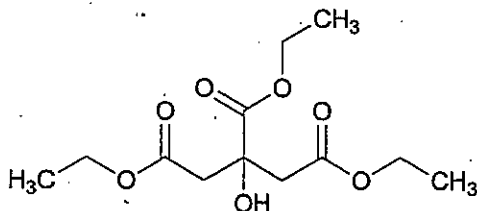
クエン酸三エチルの使用量は、通常の食品形態でない食品にあつてはその1kgにつき3.5g以下、液卵及び乾燥卵にあつてはその1kgにつき2.5g以下、清涼飲料水（希釈して飲用に供する清涼飲料水にあつては、希釈後の清涼飲料水）にあつてはその1kgにつき0.2g以下でなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙2、JECFA規格との対比表は別紙3のとおり）。

クエン酸三エチル (案)

Triethyl citrate

 $C_{12}H_{20}O_7$

分子量 276.28

1,2,3-Triethyl 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate [77-93-0]

含 量 本品は、クエン酸三エチル ($C_{12}H_{20}O_7$) 99.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色の油状の液体で、においがなく又はわずかに特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.444$ (2) 比重 $d_{25}^{25} = 1.135 \sim 1.139$

(3) 遊離酸 クエン酸として0.02%以下

本品32.0gを正確に量り、エタノール(95) 30mlを加え、0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、1.0ml以下である。ただし、エタノール(95)は、プロモチモールブルー試液数滴を指示薬として黄緑色を呈するまで0.1mol/L水酸化カリウム溶液を加える。

(4) 鉛 Pbとして2.0 μ g/g以下(5.0g, 第1法)(5) ヒ素 As_2O_3 として4.0 μ g/g以下(0.5g, 第1法, 装置B)

水 分 0.25%以下(5g, 直接滴定)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。ただし、カラム温度は、150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24分間保持する。

クエン酸三エチルに係る成分規格の設定根拠

主に、JECFA 添加物規格及び香料規格、FCC 規格第9版（以下 FCC）、EU の食品添加物規格（以下 EU）並びに食品添加物公定書第8版（以下公定書）を参考とし成分規格案を設定した。

分子量

JECFA 添加物規格及び香料規格、FCC 並びに EU では「Formula (Molecular) weight 276.29」とされている。公定書では原子量表（2005）により求められ、クエン酸三エチルの分子量は 276.283 となることから、他の食品添加物との整合性より、本規格案では、「分子量 276.28」とした。

含量

JECFA 添加物規格及び香料規格では「99%以上」、FCC では「99.0~100.5%（無水物換算）」、EU では「99.0%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 及び EU と同水準の規格値とし、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「99.0%以上」とした。

性状

JECFA 添加物規格及び EU では「ほとんど無色で、無臭の油状の液体」、JECFA 香料規格では「ほとんど無色の油状の液体；苦みとわずかなにおい」、FCC では「ほとんど無色の油状の液体。水に溶けにくい、アルコール及びエーテルに混和する。」と規格としている。本規格案では「本品は、無色の油状の液体で、においがなく又はわずかに特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA 添加物規格では、クエン酸三エチルの溶解性、比重及び屈折率、JECFA 香料規格では、溶解性及び赤外吸収スペクトル、EU では、比重及び屈折率を設定しているが、FCC では確認試験を設定していない。公定書において、比重及び屈折率は純度試験として設定され、溶解性については、確認試験として設定する必要はないと考えられるため、本規格案では、赤外吸収スペクトルを採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA 添加物規格及び EU では「1.439~1.441 (20℃)」、JECFA 香料規格では「1.440~1.444 (20℃)」、FCC では「1.440~1.444 (20℃)」又は「1.439~1.443 (25℃)」としている。市販品について9機関で分析した結果、1.442~1.443 (20℃)、平均 1.443 であった。これらの結果より、本規格案では、流通実態と他の食品添加物を考慮し、JECFA 香料規格及び FCC が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.444$ 」を採用することとした。
- (2) 比重 JECFA 添加物規格、FCC 及び EU では「1.135~1.139 (25℃/25℃)」、JECFA 香

料規格では「1.138~1.139 (25°C/25°C)」としている。市販品について6機関で分析した結果、1.135~1.139 (25°C/25°C)、平均 1.138 (25°C/25°C) であった。本規格案は国際整合性及び流通実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 1.135 \sim 1.139$ 」とした。

- (3) 遊離酸 JECFA 添加物規格及び香料規格、FCC 並びに EU では「0.02%以下 (クエン酸として)」と設定しているため、本規格案で規格値は国際整合性を考慮し、「クエン酸として 0.02%以下」と設定することとした。試験法において、試料量は JECFA 添加物規格及び FCC とともに 32 g であるが、操作法は JECFA 添加物規格では、試料に、中和したエタノール (95) 及びフェノールフタレイン試液を加えて、0.1N 水酸化ナトリウム溶液で滴定するのに対し、FCC では、試料をプロモチモールブルー試液を指示薬として中和したエタノール (95) 30ml に溶かし、0.1N 水酸化ナトリウム溶液で滴定するとしている。両試験法について検討したところ、JECFA 添加物規格の方法では 0.1N 水酸化ナトリウム溶液を 25mL 加えても終点に達しなかったが、FCC の方法では規格値以下となり、色調も安定していたため、FCC の方法が適当と考えられた。一方、クエン酸三エチルは、香料として使用されており、香料の試験では 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液が汎用されている。そこで、0.1mol/L 水酸化カリウム溶液を用いて滴定を行ったところ、水酸化ナトリウム溶液を用いた場合と同等の結果が得られたことから、本規格案では「本品 32.0 g を正確に量り、エタノール (95) 30ml を加え、0.1mol/L 水酸化カリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、1.0ml 以下である。ただし、エタノール (95) は、プロモチモールブルー試液数滴を指示薬として黄緑色を呈するまで 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液を加える。」とすることとした。
- (4) 鉛 JECFA 添加物規格、FCC 及び EU は「2mg/kg 以下」と設定しているため、国際整合性を考慮し、本規格案では、「Pb として 2.0µg/g 以下 (5.0 g, 第1法)」と設定することとした。
- (5) ヒ素 JECFA 添加物規格及び香料規格、FCC では設定されていないが、EU は「As として 3mg/kg 以下」と設定している。他の食品添加物規格を考慮し、本規格案では、「As₂O₃ として 4.0µg/g 以下 (0.5 g, 第1法, 装置B)」と設定することとした。

水分

JECFA 添加物規格、FCC 及び EU では「0.25%以下 (カールフィッシャー法)」、JECFA 香料規格でも「0.25%以下」とされているため、本規格案もこれらに倣い「0.25%以下」とした。試料採取量については、公定書 一般試験法 19. 水分測定法 (カールフィッシャー法) 直接滴定において、「水分として 10~50mg を含むような量」と規定されているため、水分量 0.25%としたときに 12.5mg となる「5 g」と設定した。

定量法

JECFA 添加物規格及び FCC では滴定法を設定している。一方、JECFA 香料規格では GC 法を設定している。香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、ガスクロマトグラフィーが広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150°C 以上 (294°C) のため、公定書 一般試験法 香料試験法の 9. 香

料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量するが、クエン酸三エチルの保持時間を考慮し、本規格案では「香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。ただし、カラム温度は、150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24分間保持する。」とした。

JECFA 添加物規格では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

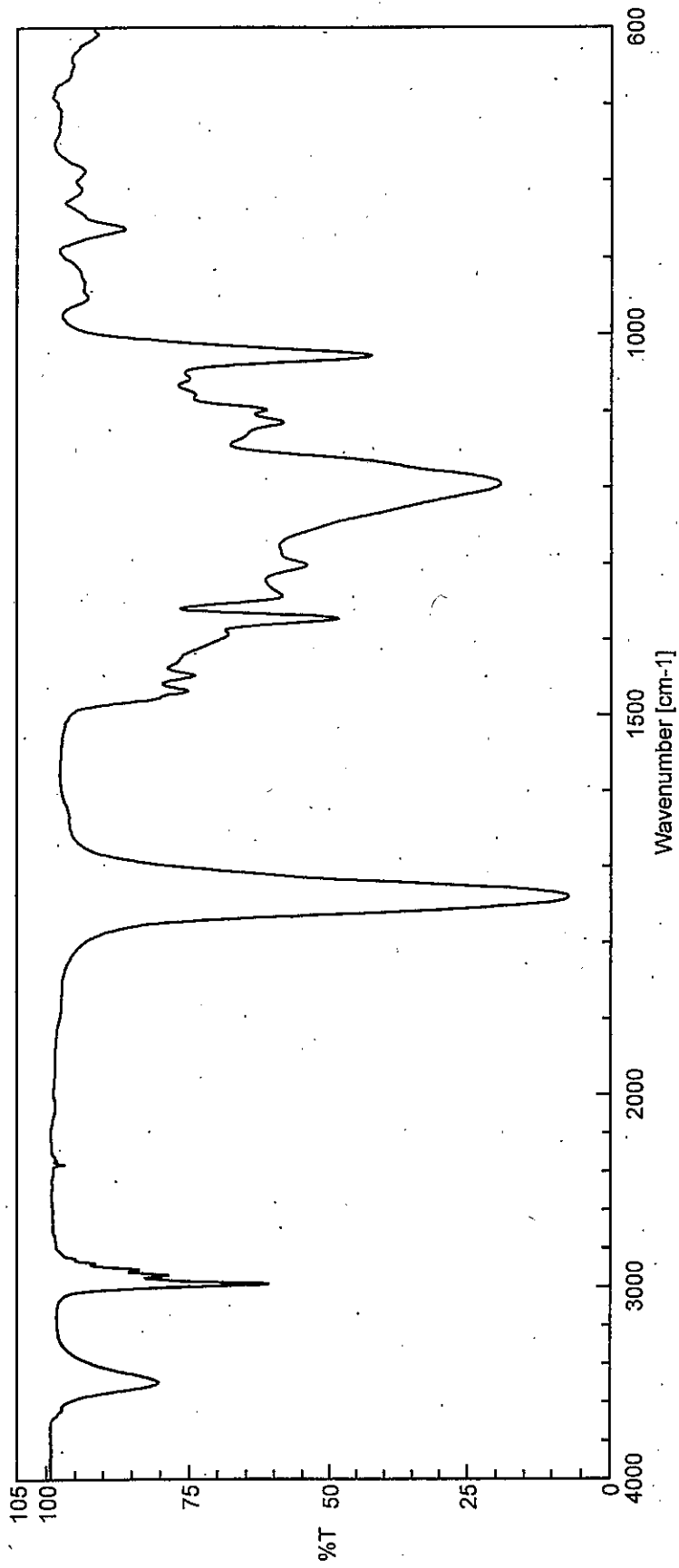
溶解性

JECFA 添加物規格及び香料規格並びに FCC は溶解性を設定しているが、確認試験として溶解性を設定する必要はないと考えられるため、本規格案では溶解性に係る規格は採用しないこととした。

クエン酸三エテル 他の規格との対比表

	本規格案	JECFA(添加物規格)	JECFA(香料規格)	FCC(9)	EU
含量	99.0%以上	99%以上	99%以上	99.0~100.5%(無水物)	99.0%以上
性状	本品は、無色の油状の液体で、においがないか又はわずかに特有のにおいがある。	ほとんど無色で、無臭の油状液体	ほとんど無色の油状液体；苦味とわずかなにおい	ほとんど無色で油状液体。	ほとんど無色で、無臭の油状液体
確認試験					
IRスペクトル	参照スペクトル法(液膜法)	—	参照スペクトル法	—	—
溶解性	設定しない	水に溶けにくい、アルコール及びエーテルに混和する。	水に溶けにくい、アルコール及びエーテルに混和する。	(性状)水に溶けにくい、アルコール及びエーテルに混和する。	—
純度試験					
屈折率	1.440~1.444(20°C)	(確認)1.439~1.441(20°C)	1.440~1.444(20°C)	1.440~1.444(20°C) 1.439~1.443(25°C)	(確認)1.439~1.441(20°C)
比重	1.135~1.139(25/25°C)	(確認)1.135~1.139(25/25°C)	1.138~1.139(25/25°C)	1.135~1.139(25/25°C)	(確認)1.135~1.139(25/25°C)
遊離酸	クエン酸として0.02%以下 本品32.0gを正確に量り、エタノール(95)30mlを加え、0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、1.0ml以下である。ただし、エタノール(95)は、プロモチモールブルー試液数滴を指示薬として黄緑色を呈するまで0.1mol/L水酸化カリウム溶液を加える。	0.02%以下(クエン酸として) 本品32gを正確に量り、中和したエタノール30ml及びフェノールタレイン試液を加え、0.1N水酸化ナトリウム溶液で滴定するとき、その量は1.0ml以下である。	クエン酸として0.02%以下	0.02%以下(クエン酸として) 本品32gを正確に量り、プロモチモールブルーで中和したエタノール(95)30mlに溶かし、0.1N水酸化ナトリウムで滴定するとき、その量は1.0ml以下である。	0.02%以下(クエン酸として)
鉛	Pbとして2.0µg/g以下	2mg/kg以下	—	2mg/kg以下	2mg/kg以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として4.0µg/g以下	—	—	—	Asとして3mg/kg以下
重金属	設定しない	—	10ppm以下	—	—
沸点	設定しない	—	294°C	—	—
水分	0.25%以下(5g、直接滴定)	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下	0.25%以下
定量法	GC法	滴定法 (0.5N水酸化ナトリウム溶液50mlを加えて還流した後、0.5N硫酸で滴定)	GC法	滴定法 (0.5N水酸化ナトリウム溶液50mlを加えて還流した後、0.5N硫酸で滴定)	—
保存基準	設定しない	—	—	密閉容器	—

クエン酸三エチル



これまでの経緯

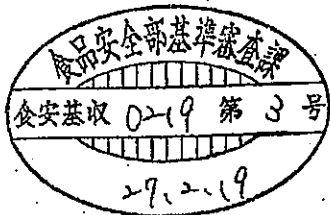
平成23年	4月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに 食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成23年	4月28日	第380回食品安全委員会（要請事項説明）
平成24年	5月30日	第106回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	12月18日	第113回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	1月22日	第114回食品安全委員会添加物専門調査会
平成25年	2月22日	第115回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	9月29日	第134回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	10月14日	第533回食品安全委員会（要請事項説明の修正）
平成26年	10月29日	第135回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年	12月2日	第540回食品安全委員会（報告）
平成26年	12月3日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成27年1月1日）
平成26年	12月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	12月25日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成27年	2月17日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成26年12月現在）

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
北田 善三	畿央大学健康科学部健康栄養学科長・教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

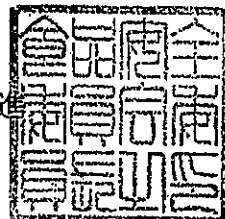
※部会長



府食第127号
平成27年2月17日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年4月19日付け厚生労働省発食安0419第8号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

クエン酸三エチルが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない。

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

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	17
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

2015年 2月17日 第549回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<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 浏子
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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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、本委員会としては、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

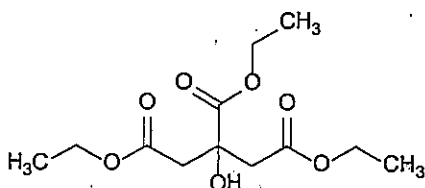
英名：Triethyl citrate

(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) (1) 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⁽²⁾ 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

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。

2 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 11)

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 12、13)

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 14、15)

(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 16)

(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}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}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}C で標識したクエン酸（ $[1,5-^{14}\text{C}]$ -クエン酸、 ^{14}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}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}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}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}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}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 ^{14}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)

本委員会としては、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 24)
	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 25)

以上より本委員会としては、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 LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mL/kg 体重) (比重換算)	参照
ラット (雄)	7.0 (8.0 g/kg 体重)	26 (大滝ら (1985))
ラット (雌)	5.9 (6.7 g/kg 体重)	26 (大滝ら (1985))
ラット (不明)	約 7 (約 8 g/kg 体重)	27 (Finkelstein & Gold (1959))
ラット (不明)	>2.8 (>3.2 g/kg 体重)	27、28 (Finkelstein & Gold (1959)、(BIBRA (1998) で引用))
モルモット (不明)	>25 (28 g/kg 体重)	28 (BIBRA (1998) で引用)
ネコ (不明)	約 3.5 (約 4 g/kg 体重)	27、28 (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) ³⁾	0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日

³⁾ 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)

本委員会としては、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)

本委員会としては、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)、LSRO/FASEB (1977) で引用 (Hodge (1954) (未公表)))

と記載されている。

⁴ 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。

⁵ 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。

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 ⁽⁶⁾	0.05、0.25 mL/kg 体重/日 ⁽⁷⁾
---------------------	-------------------------------------

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）

本委員会としては、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 ⁽⁸⁾ 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 1～4 日で回復したとされている。

⁶ 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。

⁷ 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。

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

本委員会としては、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)

本委員会としても、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) に鉱油製剤 (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 日後に同じ鉱油製剤を用いて 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11,598kg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2.942mg/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1kgにつき2.5g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2,500mg/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18.73mg/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1kgにつき2.5g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2,500mg/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0.77mg/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1kgにつき3.5g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 mg⁹⁾、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 19)

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¹⁰⁾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 37)

(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¹¹⁾と推定している。(参照 19)

本委員会としては、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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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

⁹⁾ 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。

¹⁰⁾ 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。

¹¹⁾ $2.94+18.73+0.77+21+83.36=126.80$ 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、本委員会としては、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委員会の判断	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	胚乳類培養細胞 (CHL/TU)		<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 ₅₀ = 7.0 mL/kg 体重: 8.0 g/kg 体重 雌 LD ₅₀ = 5.9 mL/kg 体重: 6.7 g/kg 体重	大滝ら (1986) 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委員会の判断	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 ₅₀ = 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 ₅₀ > 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 ₅₀ > 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 ₅₀ = 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	経口	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/FASRB (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委員会の判断	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 毒性所見なし	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	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委員会の判断	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)、 0.38、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つ たとしている。	JECFA (1980)、 BIBRA (1998)、 LSRO/FASEB (1977) で引 用 (LaWall & Harrison (1954) 参照 10、1 6、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⁽¹²⁾

- ・ 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⁽¹²⁾

- ・ 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

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

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 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¹³⁾ (平均 152,129 mL/年) を用いて、以下のように算出している。

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

¹³⁾ 消費量は、2011年及び2012年の平均値を用いて算出している。

¹⁴⁾ 比重を1として換算した。152,129 mL→152,129 g (152.129 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), Online Edition.
- 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.

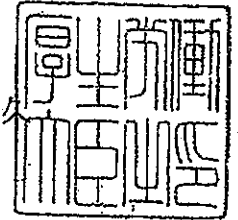
- 1³ Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Technical Report Series 710, Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 March 1984, Geneva, 1981: pp19-20, 39.
- 1⁴ Triethyl Citrate, In WHO(ed.), Technical Report 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.
- 1⁵ 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.
- 1⁶ 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.
- 1⁷ The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Eleventh Series), 1981: pp1-3, 6, 12, 13, 29.
- 1⁸ The Scientific Committee for Food: Reports of The Scientific Committee for Food (Twenty-sixth series), 1992: pp3-4, 12-3, 19.
- 1⁹ 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
- 2⁰ 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
- 2¹ Burns & Werners: Zum Stoffwechsel von Triathylcitrat und Acetyltriathylcitrat. Kurze wissenschaftliche Mitteilungen 1962; 1169
- 2² 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)
- 2³ (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
- 2⁴ (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

厚生労働省発食安0123第2号
平成27年1月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭 久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. アンモニウムイソバレートの添加物としての指定の可否について
2. アンモニウムイソバレートの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成27年3月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成27年1月23日付け厚生労働省発食安0123第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. アンモニウムイソバレートの添加物としての指定の可否について
2. アンモニウムイソバレートの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

アンモニウムイソバレートの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めてきたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：アンモニウムイソバレレート

英名：Ammonium isovalerate

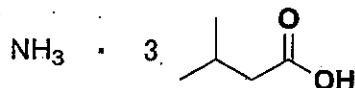
化学名：Ammonia-isovaleric acid (1/3)

CAS 番号：1449430-58-3

INS 番号：なし

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

アンモニウムイソバレレートは、天然に存在することが確認されていない。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、2003年の第61回会合において、香料として評価を行っており、「安全性に懸念はない。」とされている。

(2) 諸外国での使用状況

欧米では、肉製品、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、清涼飲料、ゼラチン、プリン類等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている。

5. 食品安全委員会における評価状況

食品添加物としての指定のため、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成23年2月28日付け厚生労働省発食安0228第1号により食品安全委員会宛てに意見を求めたアンモニウムイソバレレートに係る食品健康影響評価については、平成25年2月18日付け府食第126号で通知されている。その後、規格基準の内容について、成分規格の検討結果を踏まえ、成分規格案を変更することとし、改めて平成26年11月28日付け厚生労働省発食安1128第1号により食品安全委員会の意見を求め、以下の評価結果が平成26年12月9日付け府食第941号により通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

本委員会としては、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は構造クラスIに分類され、その安全マージン（2,000～10,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（18～95 µg/人/日）が構造クラスIの摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

6. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【摂取量の推計（添加物評価書抜粋）】

（1）アンモニウムイソバレレート

添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPer Capita intake Times Ten (PCTT) 法による1975年の米国^⑥及び1995年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ95 µg及び18 µgである。（参照2、5、16、17）正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、（参照18）我が国での添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」の推定摂取量は、およそ18 µgから95 µgまでの範囲になると推定される。

(2) イソ吉草酸

添加物（香料）「イソバレリック アシド」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT法による1995年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ279 µg及び476 µgである。（参照16、19、20）なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのイソ吉草酸の年間摂取量（160,833 kg/総人口/年）（参照21）は、1995年の添加物（香料）「イソバレリック アシド」としての年間使用量の約80倍であると推定される。

一方、我が国における生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「イソバレリック アシド」のPCTT法による2005年の一人一日当たりの推定摂取量は159 µgであるとされている。（参照22）

7. 新規指定について

アンモニウムイソバレレートについては、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

8. 規格基準の設定について

同法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり設定することが適当である。

(1) 使用基準について

使用基準（案）

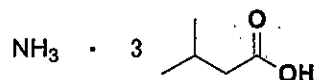
アンモニウムイソバレレートは、着香の目的以外に使用してはならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙2、JECFA規格との対比表は別紙3のとおり）。

アンモニウムイソバレレート (案)

Ammonium isovalerate



$\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

分子量 323.43

Ammonia-isovaleric acid (1/3) [1449430-58-3]

含 量 本品を乾燥したものは、アンモニウムイソバレレート ($\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_6$) 97.0 ~102.0% を含む。

性 状 本品は、潮解性の無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 融点 65~68°C

定 量 法 本品をデシケーター中で24時間乾燥した後、その約0.2gを精密に量り、水50mlを加えて溶かし、0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定する。終点の確認は、電位差計を用いる。ただし、終点は、第一変曲点とする。

0.1mol/L水酸化カリウム溶液1ml=16.17mg $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

アンモニウムイソバレレートに係る成分規格等の設定根拠

主に、JECFA 規格（香料）（以下、JECFA）及び食品添加物公定書第8版を参考とし成分規格案を設定した。

分子式、分子量、化学名、CAS 登録番号

JECFA では本品を $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COOH} \cdot \text{NH}_3$ としているが、欧米で市販されているアンモニウムイソバレレートについて、核磁気共鳴スペクトル分析（NMR）、元素分析、X線結晶構造解析、ケルダール分析（窒素定量）、酸又はアルカリ滴定による定量等を行った結果、アンモニア1分子とイソ吉草酸3分子（イソ吉草酸アンモニウム1分子とイソ吉草酸2分子が水素結合したもの）を最小単位とすることが判明した。これを踏まえ、分子式、分子量、化学名及びCAS登録番号を設定した。なお、名称は、「アンモニウムイソバレレート」とした。

含量

JECFA では98%以上としているが、市販品2社2製品を5機関で分析した結果、97.51～101.15%、平均99.22%であった。本規格案は流通実態を考慮し、また、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「97.0～102.0%」とした。

性状

JECFA では「潮解性の無色の結晶；僅かに甘い芳香のある、シャープなチーズ様の香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感じるとは限らないことから、本規格案では「潮解性の無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特有のにおいがある」とした。

確認試験

JECFA では確認試験にNMRを採用しているが、我が国では、関係事業者等においてNMRは汎用されていないことを踏まえ、これまでに指定された香料と同様に本規格案においても赤外吸収スペクトル測定法（IR）を確認試験法として採用することとした。

純度試験

融点 JECFA では「72℃」としているが、2社2製品（いずれも含量規定なし）の融点を3機関又は2機関で測定したところ、66.0～67.2℃（平均値66.3℃）であった。よって本規格案では流通実態を考慮して、「65～68℃」とした。

定量法

国際汎用香料は原則GC法としてきたが、本品はGC法で定量できないため、滴定により含量を求めることとした。本品は、イソ吉草酸アンモニウム1分子とイソ吉草酸2分子が

水素結合したものであり、電位差滴定では、pH7と pH11 に変曲点を持つ。2つの変曲点のうち、pH7付近の変曲点（第一変曲点）の方が明瞭であることから、本規格案は、イソ吉草酸量（2分子）に対する滴定量より含量を求めることとし、「本品をデシケーター中で24時間乾燥した後、その約0.2gを精密に量り、水50mLを加えて溶かし、0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定する。終点の確認は、電位差計を用いる。ただし、終点は第一変曲点とする。

0.1mol/L水酸化カリウム溶液1mL=16.17mg $C_{15}H_{33}NO_6$ とした。

JECFAでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

酸価

JECFAは酸価（試料1gを中和するのに要する水酸化カリウム(KOH)のmg数）の規格値を「3以下」としている。しかしながら、本品は、水素結合をしているイソ吉草酸を含み、定量法に、酸価と同様の試験法（水酸化カリウム溶液による滴定）を採用していることから、酸価は採用しないこととした。

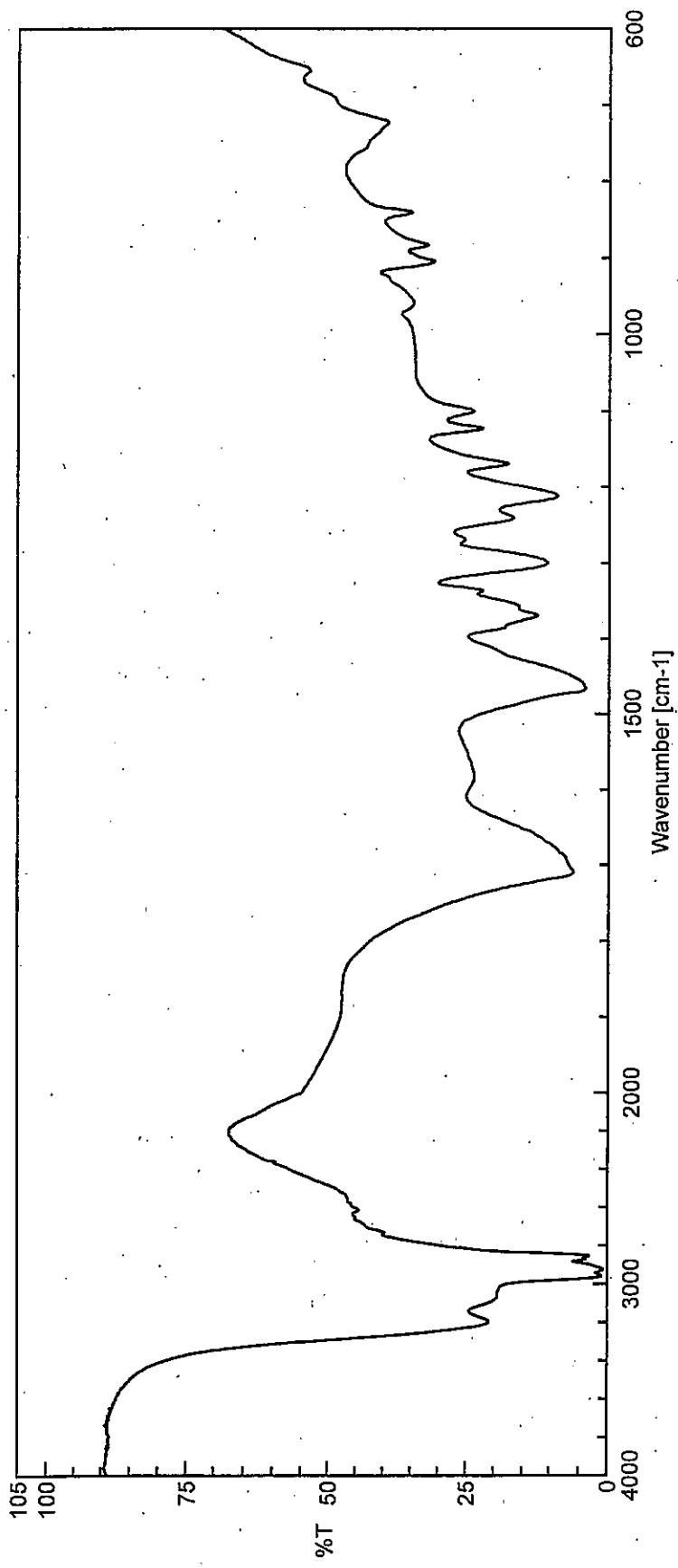
溶解性

JECFAでは、溶解性について、「水、油、エタノールに溶ける。」としているが、本規格案ではIRによる確認試験、純度試験として融点及び含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

香料「アンモニウムイソバレレート」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		97.0 ~ 102.0% (乾燥物)	98%以上
性状		本品は、潮解性の無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、特有のにおいがある。	潮解性の無色の結晶；僅かに甘い芳香のある、シャープなチーズ様の香気
確認試験		IR法(ペースト法、参照スペクトル)	NMR法(参照スペクトル)
純度試験	酸価	(設定せず)	3以下
	融点	65~68°C	72°C
溶解性		(設定せず)	水、油、エタノールに溶ける。
定量法		電位差滴定法 (0.1mol/L水酸化カリウム溶液)	記載なし

アンモニウムソルバレート



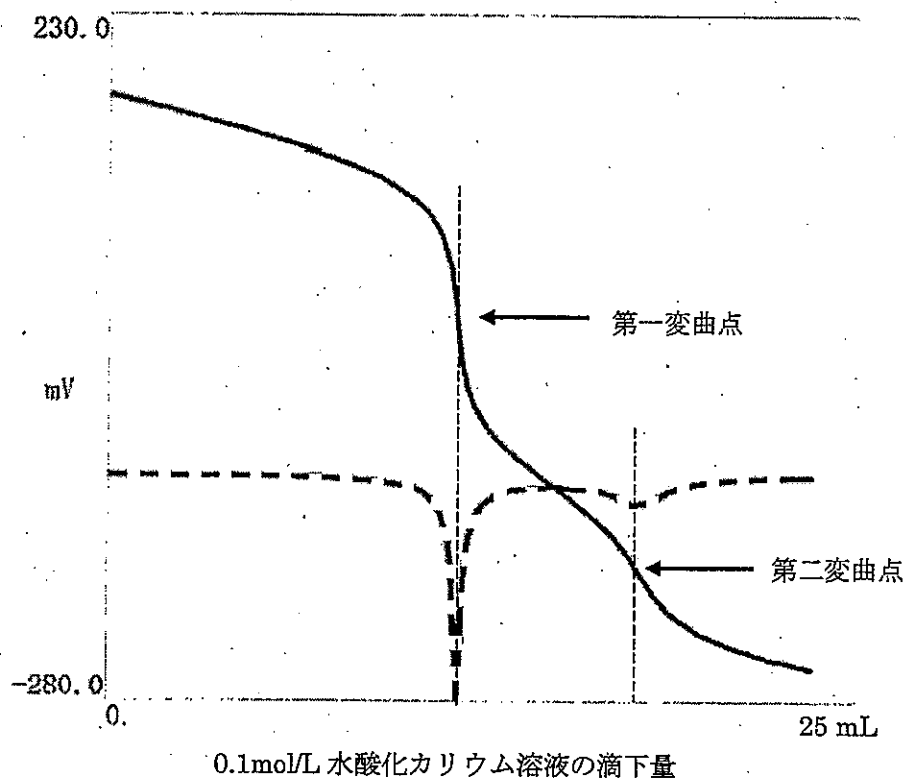


図 アンモニウムイソバレートの滴定曲線

—— : 滴定曲線

- - - : 滴定曲線の微分曲線※

※変曲点が明瞭であることを示す。

これまでの経緯

平成23年 2月28日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成23年 3月 3日	第369回食品安全委員会（要請事項説明）
平成23年 4月26日	第94回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年 5月31日	第95回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年11月15日	第112回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年12月17日	第458回食品安全委員会（報告）
平成24年12月18日	食品安全委員会における国民からの意見募集 （～平成25年1月16日）
平成25年 2月18日	第463回食品安全委員会（報告）
平成25年 2月18日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
平成26年11月28日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成26年12月 2日	第540回食品安全委員会（要請事項説明）
平成26年12月 9日	第541回食品安全委員会（審議）
平成26年12月 9日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
平成27年 1月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 2月16日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成27年2月現在）

[委員]

氏名	所属
稲山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
石見 佳子	独立行政法人国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	独立行政法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

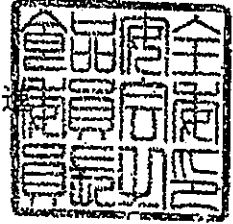
※部会長



府食第941号
平成26年12月9日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年11月28日付け厚生労働省発食安1128第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアンモニウムイソバレレートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アンモニウムイソバレレートは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

アンモニウムイソバレレート

(第2版)

2014年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 化学式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. JECFA における評価.....	5
7. 評価要請の経緯.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 遺伝毒性.....	7
2. 反復投与毒性.....	8
(1) アンモニウムイソバレレート.....	8
(2) イソ吉草酸.....	9
3. 発がん性.....	11
4. その他.....	11
5. 摂取量の推定.....	11
(1) アンモニウムイソバレレート.....	11
(2) イソ吉草酸.....	12
6. 安全マージンの算出.....	12
7. 構造クラスに基づく評価.....	12
III. 食品健康影響評価.....	13
別紙1：香料構造クラス分類（アンモニウムイソバレレート）.....	14
別紙2：略称.....	15
参照.....	16

<審議の経緯>

第1版（添加物指定に係る食品健康影響評価）

- 2011年 2月 28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 0228 第1号）、関係書類の
接受
- 2011年 3月 3日 第369回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 26日 第94回添加物専門調査会
- 2011年 5月 31日 第95回添加物専門調査会
- 2011年 6月 8日 補足資料の提出依頼
- 2012年 5月 23日 補足資料の接受
- 2012年 11月 15日 第112回添加物専門調査会
- 2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 18日から 2013年 1月 16日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 13日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第2版（添加物の成分規格改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2014年 11月 28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 1128 第1号）、関係書類の
接受
- 2014年 12月 2日 第540回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 12月 9日 第541回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<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
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
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>

(2011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
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(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

要 約

添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」（CAS 登録番号：1449430-58-3（アンモニウムイソバレレートとして））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。

評価に用いた試験成績は、アンモニウムイソバレレート等を被験物質とした遺伝毒性及び反復投与毒性等に関するものである。

本委員会としては、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・再訂正版）（平成 15 年 11 月 4 日）」に基づき、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は構造クラス I に分類され、その安全マージン（2,000～10,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（18～95 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：アンモニウムイソバレレート

英名：Ammonium isovalerate

CAS 登録番号：1449430-58-3 (参照 1)

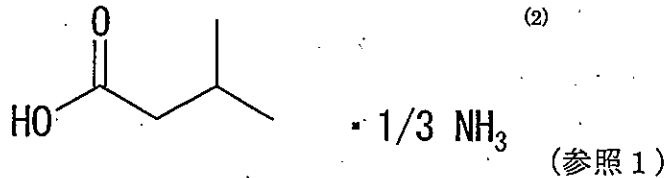
3. 化学式

$C_{15}H_{33}NO_6^{(1)}$ (参照 1)

4. 分子量

323.43⁽¹⁾ (参照 1)

5. 構造式



6. JECFA における評価

2003 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)⁽³⁾ は、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルのグループとして評価し、推定摂取量 (16~18 µg/人/日) は構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 2)

7. 評価要請の経緯

アンモニウムイソバレレートは、食品中に天然に存在することが確認されていない成分であるとされている。(参照 3)

添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」は、欧米において、肉製品、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、清涼飲料、ゼラチン・プリン

¹ 評価要請者によれば、1 つの分子として安定に存在するイソ吉草酸：アンモニア=3：1 をアンモニウムイソバレレート 1 分子として計算している。

² CAS に登録されている構造式を記載。

³ 本文中で用いられた略称については、別紙 2 に名称等を示す。

類等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。
(参照 1、4、5)

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、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合(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。2011年2月、厚生労働省において添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」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、2013年2月、当該食品健康影響評価の結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知されている。

その後、厚生労働省において、添加物「アンモニウムイソバレレート」の添加物指定及び成分規格の手續をすすめていたところ、本品目の成分規格における分子量⁴及び化学式を変更する必要性が生じた。そのため、今般、変更された改正内容について、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照1)

なお、香料については、厚生労働省においては、「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)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の整理が行われている。(参照6)

II. 安全性に係る知見の概要

アンモニウムイソバレレートはイソ吉草酸とアンモニアの塩であることから、ヒトの体内で加水分解され、イソ吉草酸とアンモニアを生成すると考えられる。よってここでは、イソ吉草酸に係る知見についても参照することとする。

なお、アンモニアは、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において1日当たり十二指腸で10mg、結腸で約3g産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒ

⁴ 分子量の変更に伴い、染色体異常を指標とする試験のモル濃度の変更もなされている。

トではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。(参照7) 添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられ、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、ここではアンモニアに係る知見は参照しなかった。

1. 遺伝毒性

アンモニウムイソバレレートに関する遺伝毒性の試験成績は、表1のとおりである。

評価要請者は、イソ吉草酸について、遺伝毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照4)

表1 アンモニウムイソバレレート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
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 並びに <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	最高用量 5 mg/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(2006a) (参照8、9)
染色体異常	染色体異常試験(<i>in vitro</i> , GLP)	哺乳類培養細胞株(CHL/TU)	最高用量 1.2 mg/mL (3.7 mM) ⁵⁾	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(2006b) (参照1、9、10)

in vitro 復帰突然変異試験については、経済協力開発機構(OECD)等のテストガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、陰性であった。

in vitro 染色体異常試験については、評価要請者によれば、本試験の最高用量について、添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」としては3.7 mMであるが、被験物質中のイソ吉草酸としては11 mMであることから、OECDテストガイドラインの条件を満たしていると考えられるとされている。(参照1)

上述(p7)のとおり、本評価書においては、アンモニアに係る知見は参照していない。

本委員会としては、これらを踏まえ、*in vitro* 染色体異常試験の最高用量はイソ吉草酸としては11 mMであり、十分な高用量まで実施されているものと判断し

⁵⁾ 2011年2月の評価依頼の際には、本試験はOECDガイドラインに基づき、最高用量(1.2 mg/mL (10 mM))

た。

以上より、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

(1) アンモニウムイソバレレート

① ラット 90 日間強制経口投与試験（厚生労働省委託試験報告（2006c）、GLP）

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）にアンモニウムイソバレレートを表 2-1 のような投与群を設定して、90 日間反復強制経口投与する試験が実施されている。

表 2-1 用量設定

用量設定	0、0.314、3.14、31.4 mg/kg 体重/日
------	------------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 2-2 のとおりである。なお、一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。

表 2-2 毒性所見

用量	毒性所見
31.4 mg/kg 体重/日	雄 8 匹及び雌 4 匹に胃の境界縁の扁平上皮過形成 雄 8 匹及び雌 2 匹に胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤

なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性とは判断しなかった。

- ・ 体重について、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で被験物質投与第 3 週、第 5 週、第 6 週及び第 7 週に有意な低値。これについて、試験担当者は、被験物質投与第 7 週以降に対照群との間に明らかな差は認められていないことから、被験物質投与との関連性はないとしている。本委員会としては、被験物質投与第 7 週以降に対照群との間に明らかな差が認められていないことに加え、用量依存性が認められないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

まで実施された試験として、要請者から提出された。

- ・ 眼科学的検査において、3.14 mg/kg 体重/日投与群及び 31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄それぞれ 1 匹に角膜の限局性混濁（両側性）。これについて、試験担当者は、試験に用いた動物種に時折観察される変化であることから、被験物質投与との関連性はないとしている。
- ・ 剖検において、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腺胃暗赤色巢。これについて、試験担当者は、出現状況又は病理組織学的性状から、被験物質投与との関連性はないとしている。
- ・ 病理組織学的検査において、3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に胃の境界縁の扁平上皮過形成。本委員会としては、背景データの範囲内であることから偶発的な変化であると判断した。
- ・ 病理組織学的検査において、対照群 1 匹、0.314 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 匹に胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤。これについて、試験担当者は、被験物質との関連性が疑われるとはしていない。
- ・ 病理組織学的検査において、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腺胃のびらん。これについて、試験担当者は、背景データにもみられる頻度であるが、被験物質投与の影響を否定する根拠がないことから、被験物質投与との関連性が疑われるとしている。表 2-2 の胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められた雌 4 匹と腺胃のびらんが認められた雌 1 匹は別の動物であったとしている。本委員会としては、31.4 mg/kg 体重/日の雌で認められた腺胃のびらんについては背景データの範囲内であることから、偶発的な変化であると判断した。

試験担当者は、本試験における NOAEL を、雄については、3.14 mg/kg 体重/日以上投与群に認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成を考慮して 0.314 mg/kg 体重/日、雌については、31.4 mg/kg 体重/日投与群に認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成及び胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤を考慮して 3.14 mg/kg 体重/日としている。（参照 9、11、12）

以上より、本委員会としては、本試験における胃の境界縁の扁平上皮過形成及び胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤に係る NOAEL を、雌雄ともに 3.14 mg/kg 体重/日と考えた。

(2) イソ吉草酸

① ラット 12 週間混餌投与試験（Oser (1957)）

ラット（各群雄 11 匹、雌 12 匹）にイソ吉草酸、ギ酸アミル、酢酸アミル、プロピオン酸アミル、酪酸アミル、イソ吉草酸アミルの混合物を表 3 のような投与群を設定して、12 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、25 ppm (イソ吉草酸として)
mg/kg 体重/日と して換算	0、5.1 mg/kg 体重/日 (雄) 0、5.9 mg/kg 体重/日 (雌)

その結果、以下の所見が認められたとされているが、毒性とは判断しなかった。なお、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査（血色素）、尿検査（ブドウ糖及びアルブミン）及び器官重量（肝臓及び腎臓）において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。（参照13）

- ・ 対照群の雌1匹及び投与群の雄1匹の死亡。これについて、Oserは、剖検の結果から呼吸器系の疾患によるものであったとしている。

本委員会としても、本試験において被験物質投与に関連した変化は認められないものと判断した。

② ラット90日間混餌投与試験 (Amooreら (1978))

SDラット (各群雄5~6匹) にイソ吉草酸を表4のような投与群を設定して、90日間混餌反復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、5% (イソ吉草酸として)
mg/kg 体重/日と して換算 ⁶⁾	2,500 mg/kg 体重/日 (イソ吉草酸として)

その結果、以下の所見が認められたとされているが、毒性とは判断しなかった。なお、体重、摂餌量、血液生化学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかったとされている。

- ・ 血色素の低下
- ・ 尿 pH の増加

⁶⁾ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂餌量を推定。

動物種	最終体重 (g)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット (老)	400	20	50

これについて Amooore らは、多量のナトリウム摂取により、過剰なナトリウムが尿に排泄されるために緩衝能を変化させたためとしている。

Amooore らは、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 5% としている。(参照 14)

本委員会としても、本試験における NOAEL を、5% (2,500 mg/kg 体重/日) と考えた。

3. 発がん性

評価要請者は、アンモニウムイソバレレート及びイソ吉草酸について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (国際癌研究機関 (IARC)、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 4)

4. その他

評価要請者は、アンモニウムイソバレレートについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。また、評価要請者は、イソ吉草酸について、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしている。(参照 4)

イソ吉草酸について、ほ乳動物を用いた生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

英国産業生物学研究協会 (BIBRA) (1988) における引用によれば、Epstein (1977) は、ヒト 31 例にイソ吉草酸 1% 含有ワセリンを用いて、連続 48 時間パッチテストを合計 5 回行い、その後 10~14 日間後に再度 48 時間のパッチテストを行う試験が実施されている。その結果、局所反応はなかったとされている。(参照 15)

5. 摂取量の推定

(1) アンモニウムイソバレレート

添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による 1975 年の米国⁷⁾及び 1995 年の欧州に

⁷⁾ JECFA の評価で参照されている 1975 年、1982 年、1987 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ

おける一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 95 μg 及び 18 μg である。
(参照 2、5、16、17) 正確には指定後の追跡調査による確認が必要と
考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が
同程度との情報があることから、(参照 18) 我が国での添加物(香料)「ア
ンモニウムイソバレレート」の推定摂取量は、およそ 18 μg から 95 μg まで
の範囲になると推定される。

(2) イソ吉草酸

添加物(香料)「イソバレリック アシド」の香料としての年間使用量の全
量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1995
年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 279 μg
及び 476 μg である。(参照 16、19、20) なお、米国では食品中にもと
もと存在する成分としてのイソ吉草酸の年間摂取量(160,833 kg/総人口/年)
(参照 21) は、1995 年の添加物(香料)「イソバレリック アシド」として
の年間使用量 の約 80 倍であると推定される。

一方、我が国における生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物
「イソバレリック アシド」の PCTT 法による 2005 年の一人一日当たりの推
定摂取量は 159 μg であるとされている。(参照 22)

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3.14 mg/kg 体重/日と、想定され
る推定摂取量(18~95 μg /人/日)を体重 55.1 kg で割ることで算出される推定
摂取量(0.0003~0.002 mg/kg 体重/日)とを比較し、安全マージン 2,000~
10,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、ア
ンモニウムイソバレレートは構造クラス I に分類される。本物質の体内動態に
ついての直接的な知見はないが、本物質はイソ吉草酸とアンモニアの塩である
ことから、体内でイソ吉草酸とアンモニアに加水分解されると考えられる。生
成したイソ吉草酸は、コレステロールや脂肪酸の合成に用いられるか、又は β
酸化を受けて最終的に水と二酸化炭素に分解されると推定される。(参照 2、
4、20、23)

れ 435 kg、13 kg、177 kg 及び 118 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取
量を算出すると、95 μg 、3 μg 、34 μg 及び 16 μg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大
値である 1975 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

Bergen ら (1982) の報告によれば、ラット肝臓から調製したミトコンドリアにおいて、高濃度のイソ吉草酸 (1.19 mM) 前処置 (5 分間) はグルタミン酸、 α -ケトグルタル酸又はコハク酸を基質とした state 3 の酸素消費を抑制し、state 4 の酸素消費を僅かに促進したとされている。(参照 24)

Hine & Tanaka (1984) の報告によれば、先天性ロイシン代謝障害を有する患者の尿より、イソ吉草酸グリシン抱合体、イソ吉草酸グルクロン酸抱合体及び 3-ヒドロキシイソ吉草酸が検出されたとされている。(参照 25)

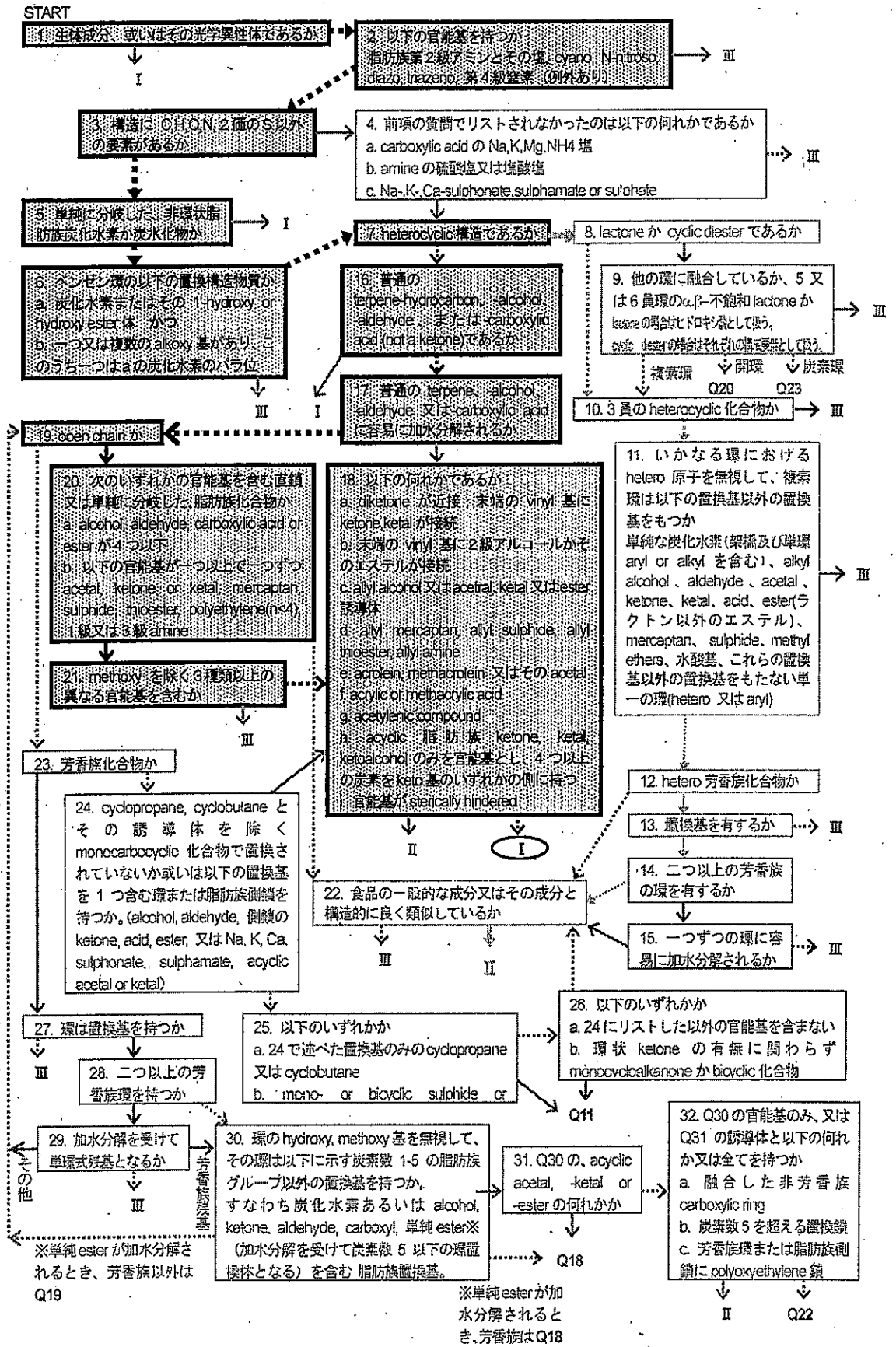
III. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」は構造クラス I に分類され、その安全マージン (2,000~10,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (18~95 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

<別紙1：香料構造クラス分類（アンモニウムイソバレレート）>

→ Yes
 ---> No



<別紙2：略称>

略称	名称等
BIBRA	British Industrial Biological Research Association：英国産業生物学研究協会
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PCTT	Per Capita intake Times Ten

<参照>

- 1 厚生労働省, アンモニウムイソバレレートの商品健康影響評価について, 第 540 回食品安全委員会 (平成 26 年 11 月 28 日)
- 2 Aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters. In WHO (ed.), Food Additives Series: 52, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the sixtyfirst meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 10-19 June 2003, WHO, Geneva, 2004.
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.3, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Apr. 2011). (未公表)
- 4 アンモニウムイソバレレートの概要 (要請者作成資料).
- 5 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material information on Ammonium isovalerate (website accessed in Apr. 2011). (未公表)
- 6 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 7 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 46 (FGE.46): Ammonia and two ammonium salts from chemical group 30, adopted on 6 March 2008. The EFSA Journal 2009; *ON-955*: 1, 5, 14, 15, 23 and 24.
- 8 (財) 食品農医薬品安全性評価センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について アンモニウムイソバレレートの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験) . 2006a
- 9 Penta Manufacturing Company, Certificate of analysis(Ammonium Isovalerate lot No. 85725) 14 February 2006.
- 10 (財) 食品農医薬品安全性評価センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について アンモニウムイソバレレートのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験) . 2006b
- 11 (株) ボゾリサーチセンター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-ラットによるアンモニウムイソバレレートの 90 日間反復強制経口投与毒性試験-

- 1² アンモニウムイソバレレートの商品健康影響評価に係る補足資料 (要請者作成資料)
- 1³ Oser BL: Toxicological screening of Components of Food Flavors Class II. Amyl Esters of Aliphatic Acids. Reported by Food Research Laboratories., The Trubek Laboratories. Inc., East Rutherford, New Jersey, USA, 1957
- 1⁴ Amore JE, Gumbann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavor: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants, *Chem Senses* 1978; 3(3): 307-17
- 1⁵ BIBRA Information Services Ltd. (ed.), Toxicity Profile, Isovaleric acid and its common salts, 1988
- 1⁶ Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB(ed.), Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9, 12-4 and p.11, 157 of Appendix 2.
- 1⁷ Committee on Food Additives Survey Data, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, Washington, D.C., 1989; pp.5-9 and p.37 of Appendix I.
- 1⁸ 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成14 年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 1⁹ RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material information on Isovaleric acid (website accessed in Apr. 2011). (未公表)
- 2⁰ Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. In WHO (ed.), Food Additives Series: 40, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 17-26 June 1997, WHO, Geneva, 1998.
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

-
- 2¹ Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 2² 長谷川徳次郎（日本香料工業会）：平成18年度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（第2回使用量実態調査）（調査対象期間：2005年1月～12月）。佐藤恭子（分担研究者），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「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（主任研究者 佐藤恭子）」），平成18年度分担研究報告書「食品添加物規格、生産量統計の国際比較及び香料規格に関する調査研究」，2007年3月
参考：<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 2³ アンモニウムイソバレレート の構造クラス（要請者作成資料）。
- 2⁴ Bergen BJ, Stumpf DA, Haas R, Parks JK, and Eguren LA: A mechanism of toxicity of isovaleric acid in rat liver mitochondria. *Biochem Med* 1982; 27(2): 154-60
- 2⁵ Hine DG and Tanaka K: The identification and the excretion pattern of isovaleryl glucuronide in the urine of patients with isovaleric acidemia. *Pediatr Res* 1984; 18(6): 508-12