

クエン酸

今般の残留基準の検討については、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）の見直しについて、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、農薬・動物用医薬品部会において、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：クエン酸[Citric acid]

(2) 分類：動物用医薬品及び飼料添加物

(3) 用途：代謝性用薬、保存料、飼料効率の改善

α -ヒドロキシ酸であり、食品や植物中に天然に存在する。クエン酸回路に関与し、生体糖代謝の中間物質としてヒトの体内でも生合成されている。

国内では、脱水症の改善や電解質の補給等を目的とする動物用医薬品として、無水クエン酸やクエン酸カルシウム等が承認されている。また、飼料添加物として指定されているクエン酸鉄等に含有されている。

海外では、飼料の保存料として、また、飼料効率の改善を目的として、飼料添加物として使用されている。

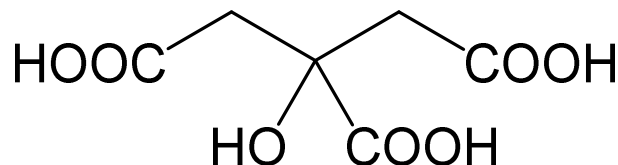
国内及び海外において、食品添加物又はヒト用医薬品として使用されている。

(4) 化学名及びCAS番号

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid (IUPAC)

1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy- (CAS : No. 77-92-9)

(5) 構造式及び物性



分子式	C ₆ H ₈ O ₇
分子量	192.12

2. 適用方法及び用量

(1) 国内での使用方法

① 動物用医薬品としての使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
クエン酸カルシウム を有効成分とする経口投与剤	牛	体重1 kg当たり30～90 mgの量を1日1～2回、 経口投与する。	-
無水クエン酸 を有効成分とする飲水添加剤	子牛	1頭当たり7.68 gの量を2 Lの微温湯に溶か して1日2回、1～4日間飲水投与する。	
クエン酸三ナトリウム（無水） を有効成分とする飲水添加剤		1頭当たり6.88 gの量を2 Lの微温湯に溶か して1日2回、1～3日間飲水投与する。	
クエン酸三ナトリウム（結晶） を有効成分とする飲水添加剤 又は飼料添加剤	牛	1頭当たり2.5～12 gの量を飲水又は混餌投 与する。	
クエン酸ナトリウム水和物 を有効成分とする注射剤		体重1 kg当たり4～40 mgの量を1日1～2回、 静脈内、皮下又は筋肉内投与する。	

-：設定されていない

(2) 海外での使用方法

① 飼料添加物としての使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国
クエン酸を有効成分 とする飼料添加物	全ての畜種	飼料の保存料として、飼料（水分含有 量12%）中濃度として15,000 ppmの量を 混餌投与する。	EU
	豚	飼料効率の改善を目的として、飼料（水 分含有量12%）中濃度として250 ppmの 量を混餌投与する。	
	家きん （肥育用・繁殖用）	飼料効率の改善を目的として、飼料（水 分含有量12%）中濃度として50 ppmの量 を混餌投与する。	

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会
あて意見を求めたクエン酸に係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されてい
る。

体内動態については、体内に吸収あるいは生体糖代謝の中間物質として体内合成された
後、速やかにクエン酸回路において代謝され、尿、糞及び呼気中にほとんどが排泄される
と考えられている。

したがって、動物に投与されたクエン酸は、動物体内に蓄積しないと考えられ、食品を
通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のクエン酸を人が過剰に摂取することはないも
のと考えた。

クエン酸は、食品中や天然に存在し、食品添加物としても長年使用されており、これらクエン酸を含む食品の食習慣における弊害は認められていない。また、我が国におけるヒト用医薬品や食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

国際機関における評価において、クエン酸の経口摂取により安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

以上のことから、クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物としてADIを設定する必要はなく、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ（食品添加物としての評価）、1973年にADIは設定の必要なしと評価されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

5. 対象外物質としての設定

クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物としてADIを設定する必要はなく、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留し、その食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、クエン酸を食品衛生法第13条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 対象外物質告示
平成22年 2月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
令和 4年 5月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和 4年 7月28日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(○：部会長)

府食第276号
令和4年5月18日

厚生労働大臣
後藤 茂之 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第60号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたクエン酸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1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、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物としてADIを設定する必要はなく、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

別添 1

対象外物質※評価書

クエン酸

令和4年（2022年）5月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
要 約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	7
(1) 体内動態試験（ラット、吸収・分布・排泄）.....	7
(2) 体内動態試験（ラット、排泄）.....	7
2. 遺伝毒性試験.....	7
3. 急性毒性試験.....	9
4. 亜急性毒性試験.....	9
(1) 5日間亜急性毒性試験（ラット、クエン酸、強制経口投与）.....	9
(2) 150日間亜急性毒性試験（ウサギ、クエン酸ナトリウム、混餌投与）.....	9
(3) 120日間亜急性毒性試験（イヌ、クエン酸、混餌投与）.....	10
5. 慢性毒性及び発がん性試験.....	10
(1) 2年間慢性毒性試験（ラット、クエン酸、混餌投与）.....	10
(2) 2年間発がん性試験（ラット、クエン酸、混餌投与）.....	10
(3) 二段階発がん性試験（ラット、クエン酸ナトリウム、混餌投与）.....	10
(4) 二段階発がん性試験（ラット、クエン酸、強制経口投与）＜参考資料＞.....	10
6. 生殖発生毒性試験.....	10
(1) 2世代繁殖試験（ラット、クエン酸、混餌投与）＜参考資料＞.....	10
(2) 生殖毒性試験（マウス、クエン酸、混餌投与）＜参考資料＞.....	11
(3) 生殖毒性試験（ラット、クエン酸、混餌投与）＜参考資料＞.....	11
(4) 生殖毒性試験（ラット、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、混餌投与）＜ 参考資料＞.....	11
(5) 生殖毒性試験（マウス及びラット、クエン酸、混餌投与）＜参考資料＞.....	11

(6) 発生毒性試験（マウス、クエン酸、強制経口投与）	11
(7) 発生毒性試験（ラット、クエン酸、強制経口投与）	11
(8) 発生毒性試験（ハムスター、クエン酸、強制経口投与）	12
(9) 発生毒性試験（ウサギ、クエン酸、強制経口投与）	12
7. ヒトにおける知見	12
III. 国際機関等の評価	13
1. JECFA における評価	13
2. 欧州における評価	13
3. OECD における評価	13
4. 米国における評価	13
5. オーストラリアにおける評価	14
IV. 食品健康影響評価	14
〈別紙：略称〉	15
〈参照〉	16

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）
2010年 2月 15日 厚生労働大臣より食品衛生法第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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0215第60号）
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2021年 12月 8日 第168回肥料・飼料等専門調査会
2022年 3月 1日 第849回食品安全委員会（報告）
2022年 3月 2日から3月31日まで 国民からの意見・情報の募集
2022年 5月 11日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2022年 5月 17日 第858回食品安全委員会
5月18日付で厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	*：2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充
		*：2018年7月2日から

(2021年7月1日から)

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2021年10月1日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 小林 健一

新井 鐘蔵 佐々木 一昭

荒川 宜親 代田 眞理子

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

植田 富貴子

*: 2021年10月25日から

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

*: 2022年4月25日から

〈第168回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされているクエン酸（CAS No.77-92-9）について、OECD の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

クエン酸は、食品や植物中に天然に含まれ、食品添加物としても長年使用されていることから、人は通常食品として摂取している。また、生体糖代謝の中間物質として体内でも生合成されている。

体内に吸収あるいは体内合成されたクエン酸は、クエン酸回路において代謝され、尿、糞及び呼気中にほとんどが排泄されると考えられている。

したがって、動物に投与されたクエン酸は、動物体内に蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のクエン酸を人が過剰に摂取することはないものと考えた。

遺伝毒性試験において、クエン酸には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験については投与に起因した毒性及び発がん性はみられず、生殖発生毒性試験においては、繁殖能への影響及び催奇形性はみられなかった。

クエン酸は、ヒト用医薬品及び食品添加物等、さまざまな分野での使用実績において、安全性に関する特段の問題は認められていない。さらにクエン酸を含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

動物用医薬品（代謝性用薬）

飼料添加物（飼料の栄養成分その他の有効成分の補給）

2. 有効成分の一般名

和名：クエン酸

英名：Citric acid

3. 化学名

IUPAC：2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid

CAS：No.77-92-9

(参照 2)

4. 分子式

$C_6H_8O_7$

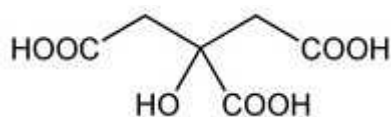
(参照 2)

5. 分子量

192.12

(参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

クエン酸は、遊離状態あるいは塩類として植物中に広く存在し、柑橘類の酸味の主成分である（参照 3）。

国内では、動物用医薬品として承認されており、牛を対象に代謝性用薬の成分として、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウムといったクエン酸塩の形で使用されている（参照 4）。ヒト用医薬品としては、痛風や高尿酸血症における酸性尿、アシドーシスの改善を目的に経口投与剤として使用されている（参照 5）。飼料添加物としては、クエン酸の化合物として、クエン酸鉄、コハク酸クエン酸鉄ナトリウムが飼料添加物に指定されている。さらに食品添加物としては、指定添加物として使用が認められており、その使用基準は定められておらず、酸味料として種々の食品に広く使用されている。（参照 6、7）

なお、海外においても、飼料添加物又は食品添加物として使用されている（参照 8-10）。

クエン酸は、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定め

る物質（対象外物質）」として暫定的に定められている（参照 1）。今回、クエン酸について食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、OECD の評価書等を用いて、クエン酸の安全性に係る知見を整理した。検査値等略称は別紙に示した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

クエン酸は α -ヒドロキシ酸の一種で、クエン酸回路に関与し、生体の糖代謝の中間物質として人の体内で合成されており、エネルギー代謝において中心的な役割を果たしている（参照 3、7）。

(1) 体内動態試験（ラット、吸収・分布・排泄）

ラット（SD、雄 4 匹/群）に、 ^{14}C 標識クエン酸 1.39 mg (25 μCi) /kg 体重を強制経口投与する体内動態試験が実施された（参照 11）。

① 吸収

本試験での血中放射性濃度は、投与 15 分後に最高値となり、血中濃度半減期については、投与 24 時間後までは約 5 時間、24 時間以降は約 3.5 日であった。

② 分布

同試験において、投与 15 分後の放射性濃度は胃が最も高く、次いで小腸であり、その他の器官については血中濃度以下であった。また、全身オートラジオグラフィの結果、放射性濃度について、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、脳、脊髄、心臓、肺及び脾臓では低値であり、投与 24 時間後には肝臓、腎臓及び小腸にわずかに検出された。

③ 排泄

同試験において、尿、糞及び呼気中への排泄率は、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、120 時間後の尿、糞及び呼気中への総排泄率は 96.4%であった（参照 11）。

(2) 体内動態試験（ラット、排泄）

ラット（雌雄、系統及び匹数不明）に標識クエン酸化合物を経口投与（日本人 1 日当たりの平均摂取量 37.78 mg/kg）した場合、24 時間以内に 0.1~2.8%が糞中に、4.1~11.8%が尿中に排泄され、残りのほとんどが呼気中に CO_2 として排泄された。

クエン酸及びそのナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩について、それらの動態を比較検討したが、塩の違いによる顕著な差はみられなかった（参照 3）。

2. 遺伝毒性試験

クエン酸の遺伝毒性試験の結果を表 1 に示した。

表 1 クエン酸の遺伝毒性試験結果

検査項目		試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA104	500、1,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 12、13
		<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537	~ 5 mg/plate (±S9)	陰性	参照 12、13
	前進突然変異試験	<i>Escherichia coli</i>	詳細不明	陰性	参照 12
	遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (動物体腔内生存)	>3.5 g/kg (±S9)	陰性	参照 12
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	用量不明 (±S9)	陰性	参照 12
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	~1 mg/mL (24 及び 48 時間処理、-S9)	陰性	参照 12、13
		ヒト末梢血リンパ球	50、100、200 µg/mL (24 及び 48 時間処理、-S9)	陽性	参照 13
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	50、100、200、3,000 µg/mL (48 時間処理、-S9)	陽性 ^a	参照 13
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	ヒト末梢血リンパ球	50、100、200 µg/mL (1 時間処理、-S9)	陽性	参照 13	
<i>in vivo</i>	優性致死試験	SD ラット(雄、10 匹/群)	単回強制経口投与 500、3,500 mg/kg 体重 (投与 1、4、8 週後交配) 5 日間強制経口投与 1.2、12.0、120 mg/kg 体重/日 (最終投与 1、4、7 週後交配)	陰性	参照 12、13
	染色体異常試験	SD ラット(雄、5 匹/群)、骨髄細胞	単回強制経口投与 1.2、12.0、120、500、3,500 mg/kg 体重 (投与 6、24、48 時間後に骨髄細胞採取) 5 日間強制経口投与 1.2、12.0、120 mg/kg 体重/日 (最終投与 6 時間後に骨髄細胞採取)	陰性	参照 12、13

±S9 : 代謝活性系存在及び非存在下

a: 3,000 µg/mL では、細胞毒性のため評価できなかった

クエン酸の *in vitro* の遺伝毒性試験の結果は、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験は陰性であったが、小核試験、DNA 損傷試験（コメットアッセイ）及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験は陽性であった。しかしながら、*in vivo* における優性致死試験及び染色体異常試験のいずれの結果も陰性であったことから、食品安全委員会は、クエン酸には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

3. 急性毒性試験

クエン酸の急性毒性試験結果を表 2 に示した。

表 2 クエン酸の急性毒性試験結果（参照 12¹⁾）

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重/日)	参照
マウス	雌雄	経口	5,400	参照 12
ラット	不明	経口	3,000	参照 12
	不明	経口	5,000	参照 12
	不明	経口	≥6,730	参照 12
	不明	経口	12,000	参照 12
ウサギ	不明	経口	7,000 ^a	参照 12

a: 最小致死量

4. 亜急性毒性試験²⁾

(1) 5 日間亜急性毒性試験（ラット、クエン酸、強制経口投与）

ラット（系統不明、雌雄各 10 匹/群）にクエン酸を 5 日間強制経口投与（2,000 ~16,000 mg/kg 体重/日）する試験を実施し、当該試験の報告書は NOEL を 4,000 mg/kg 体重/日と判断している³⁾。（参照 12）

(2) 150 日間亜急性毒性試験（ウサギ、クエン酸ナトリウム、混餌投与）

ウサギ（15 匹/群）に 7.7%クエン酸ナトリウム（5%クエン酸に相当）を 150 日間混餌投与（1,500 mg/kg 体重/日）する試験が実施され、生体への悪影響はみられなかった。当該試験の報告書では NOAEL を 1,500 mg/kg 体重/日と判断している。（参照 12）

¹⁾ 各試験の原典は 1923~1992 年頃に報告されており、2001 OECD SIDS の資料（参照 12）を基に表を作成した。急性毒性試験データのうち、経口投与による試験を記載した。

²⁾ 毒性試験データのうち、原則 NOAEL 又は NOEL を推察し得る毒性情報が確認された試験を記載した。なお、参照資料からは用量相関性等の詳細情報が不明であり、本専門調査会では NOAEL を設定しなかった。

³⁾ NOEL 判断の根拠（8000 mg/kg 体重/日以上でみられた毒性影響）は詳細不明であった。

(3) 120 日間亜急性毒性試験 (イヌ、クエン酸、混餌投与)

イヌ (3 匹/群) にクエン酸を 120 日間混餌投与 (1,380 mg/kg 体重/日) する試験が実施され、生体への悪影響はみられなかった。当該試験の報告書では NOAEL を 1,400 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 12)

5. 慢性毒性及び発がん性試験⁴

慢性毒性及び発がん性試験の結果から、クエン酸に発がん性を有する懸念はなく、発がんプロモーター作用もないと考えられた。

(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット、クエン酸、混餌投与)

ラット (系統不明、雄 20 匹/群) にクエン酸を 2 年間混餌投与 (1,200 又は 2,000mg/kg 体重/日) する試験が実施された。高用量投与群では体重増加量がわずかに低下したが、主要器官・臓器に投与に起因する毒性影響はみられなかった。当該試験の報告書では NOAEL を 1,200 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 12)

(2) 2 年間発がん性試験 (ラット、クエン酸、混餌投与)

ラット (雄 20 匹/群) に最大 5% (2,000 mg/kg 体重/日に相当) のクエン酸を 2 年間混餌投与する試験が実施された。いずれの臓器、組織においても、発がん性はみられなかった。(参照 12)

(3) 二段階発がん性試験 (ラット、クエン酸ナトリウム、混餌投与)

ラット (Fischer344 系、6 週齢、雄) に、予め 0.05% BBN⁵を 4 週間飲水投与後、1.7%のクエン酸ナトリウム (740 mg/kg 体重/日に相当) を、13 週間混餌投与する二段階発がん試験が実施され、膀胱の移行上皮細胞における DNA 合成の増加 (増殖活性の指標) 及び発がん促進作用はみられなかった。(参照 12、14)

(4) 二段階発がん性試験 (ラット、クエン酸、強制経口投与) <参考資料⁶>

発がん性物質 (詳細不明) を投与したラット (系統不明、雄 80 匹/群) に、クエン酸を 1 日 3 回 45 週間強制経口投与 (470 mg/kg 体重/回) する試験が実施された。クエン酸投与群に肝腫瘍が 3 症例みられたが明らかな発がん促進作用はみられなかった。(参照 12)

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット、クエン酸、混餌投与) <参考資料⁶>

ラット (雌雄、系統及び匹数不明) に 90 週間以上、クエン酸を 1.2%の飼料中濃度で混餌投与する試験が実施された。繁殖能、血液性状への影響及び病理学的

⁴ 毒性試験データのうち、比較的長期間実施された試験を記載した。

⁵ N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine

⁶ 試験の詳細が示されていないことから参考資料とした。

変化はみられず、カルシウム濃度への影響もみられなかったが、歯の摩耗率がやや高いと報告されている。(参照 12)

(2) 生殖毒性試験 (マウス、クエン酸、混餌投与) <参考資料⁷⁾>

マウス (雌、系統及び匹数不明) に交配前、交配中、その後も継続して 5% の飼料中濃度でクエン酸を混餌投与 (7,500 mg/kg 体重/日相当) する試験が実施され、産児数及び児動物の離乳までの生存に影響はみられなかった。(参照 12)

(3) 生殖毒性試験 (ラット、クエン酸、混餌投与) <参考資料⁷⁾>

ラット (雌、系統及び匹数不明) に交配前、交配中、その後も継続して 5% クエン酸を混餌投与 (2,500 mg/kg 体重/日相当) する試験が実施され、繁殖能への影響はみられなかった。(参照 12)

(4) 生殖毒性試験 (ラット、クエン酸及びクエン酸ナトリウム、混餌投与) <参考資料⁷⁾>

ラット (性別、系統及び匹数不明) に交配前 29 週から交配後数ヶ月間、1.2% クエン酸 (600 mg/kg 体重/日に相当) 及び 0.1% クエン酸ナトリウムを混餌投与する試験が実施され、繁殖能に影響はみられなかった。(参照 12)

(5) 生殖毒性試験 (マウス及びラット、クエン酸、混餌投与) <参考資料⁷⁾>

マウス及びラット (雌雄、系統及び匹数不明) にクエン酸を 5% 飼料混餌投与する試験が実施され、マウスの摂餌量の低下はみられなかったものの、成熟したマウスにおいて、体重増加量の減少、生存期間の短縮等、わずかに影響がみられた。両動物種において、産児数、離乳までの生存数に影響はみられなかった。(参照 12)

(6) 発生毒性試験 (マウス、クエン酸、強制経口投与)

マウス (CD-1 系、雌 19~24 匹/群) に妊娠 6 日から 15 日まで、クエン酸を強制経口投与 (0、2.41、11.2、52.0 又は 241 mg/kg 体重/日) する試験が実施され、投与に起因する影響はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 12、15)

(7) 発生毒性試験 (ラット、クエン酸、強制経口投与)

ラット (Wistar 系、雌 19~24 匹/群) に妊娠 6 日から 15 日まで、クエン酸を強制経口投与 (2.95、13.7、63.6 及び 295 mg/kg 体重/日) する試験が実施され、投与に起因する影響はみられず、催奇形性はみられなかった。(参照 12、15)

⁷⁾ 試験の詳細が示されていないことから参考資料とした。

(8) 発生毒性試験（ハムスター、クエン酸、強制経口投与）

ハムスター（ゴールデン、雌 19～24 匹/群）に妊娠 6 日から 10 日まで、クエン酸を強制経口投与（0、2.72、12.6、58.7 又は 272 mg/kg 体重/日）する試験が実施され、投与に起因する影響はみられず、催奇形性はみられなかった。（参照 12、15）

(9) 発生毒性試験（ウサギ、クエン酸、強制経口投与）

ウサギ（ダッチ・ベルテッド、雌 9～14 匹/群）に妊娠 6 日から 18 日まで、クエン酸を強制経口投与（4.25、19.75、91.7 又は 425 mg/kg 体重/日）する試験が実施され、投与に起因する影響はみられず、催奇形性はみられなかった。（参照 12、15）

7. ヒトにおける知見

ヒト（女性）がクエン酸 25 g（417 mg/ kg 体重に相当）を単回摂取したところ、嘔吐及び非常に重篤な状態となったとの報告がある。生物学的利用率を評価する目的でヒト（試験ボランティア）14 人にクエン酸マグネシウムカルシウム、クエン酸カリウムまたはクエン酸マグネシウムを投与（クエン酸 4,700 mg に相当）する試験では、胃腸への明らかな影響はみられなかった。

腎結石の患者が治療薬としてクエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウム（最大 15 g/日）を繰り返し服用したところ、クエン酸カリウムの固形剤を服用している患者 75 人中 7 人、クエン酸カリウムの水薬を服用している患者 81 人中 22 人に、軽度の胃腸障害（下痢、消化不良、吐き気、灼熱感）がみられたが、著しい副作用はみられなかった。

健常なヒト（男性、10 名）にクエン酸ナトリウム 6 g を 10%水溶液として 4 日間投与した結果、血中の酸と塩基のバランスに影響がみられ、尿はアルカリ性になり、ナトリウム排泄の増加、マグネシウム及びカリウム排泄の減少がみられた。

一般に、クエン酸は強力なキレート剤であり、食品等からの摂取により、金属の吸収および排泄に干渉する可能性があるとされている。さらに、天然果汁等の飲料を介したクエン酸の頻繁な摂取は、歯のエナメル質の消失及び酸蝕症をおこすとされている。また、クエン酸煙は、ばく露を受けた労働者の歯に明らかな影響を与えたと報告されている。（参照 12）

Ⅲ. 国際機関等の評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1973 年の第 17 回会合において、食品添加物としてのクエン酸及びクエン酸塩を評価し、クエン酸カルシウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム及びクエン酸アンモニウム塩のグループ ADI を検討したが、クエン酸は天然の食品の構成成分であるため、食品添加物として摂取することについて、食品からの摂取量との比較や各種毒性試験データは必要ないとし、ADI は設定しないと結論づけた。また、2014 年の再評価においても、食品添加物としてクエン酸の ADI を検討し、ADI は設定しないと評価している。(参照 16)

2. 欧州における評価

SCF は、1990 年、クエン酸、クエン酸マグネシウム及びクエン酸カリウムについて食品添加物として評価を行い、ADI を設定しないとした。EFSA は、2006 年、クエン酸、クエン酸マグネシウム及びクエン酸カリウムそれぞれの安全性評価を基礎として、クエン酸マグネシウムカリウムの安全性評価を行った。クエン酸はクエン酸回路の中間代謝物であり、クエン酸塩は多くの食品中に存在し、体内では代謝物として通常存在することから、安全上の懸念はないと結論付けている。(参照 8)

EFSA は、2015 年、pH 調整剤として飼料中に使用される場合のクエン酸について安全性を評価し、15,000 mg/kg 飼料混餌投与及び 5,000 mg/L の混水投与は、対象動物及び消費者に対して安全であると判断している。(参照 9)

EFSA の FAF 委員会は、2020 年、食品添加物としてのクエン酸エステルの再評価を行い、クエン酸エステルの消化管内加水分解産物はいずれも食品に通常含まれる成分であり、入手可能な毒性試験データから人への有害な影響は確認されないことから、ADI の設定は不要とした。(参照 17)

3. OECD における評価

OECD は、2001 年の第 11 回 SIAM において、多数の毒性試験成績及びヒトに関する知見に基づいてクエン酸を評価した結果、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性を有しないと報告した。ラットに対する反復投与毒性試験における NOAEL は 1,200 mg/kg 体重/日、生殖毒性の NOAEL は 2,500 mg/kg 体重/日と特定した。

クエン酸のヒトへの感作性は低いとみられるが、眼や呼吸器、皮膚に対する刺激性は強く、クエン酸の主要な有害作用として取り扱い上注意が必要であると報告している。(参照 12)

4. 米国における評価

FDA は、クエン酸は、飼料添加物及び食品添加物として GRAS (一般に安全とみなされる) としている。(参照 10)

5. オーストラリアにおける評価

NICNASは、クエン酸をオーストラリア有害化学物質規制IMAPプログラムによる分類において段階IIの物質として評価を行い、クエン酸の呼吸器、皮膚、眼に対する刺激性を踏まえ労働安全に関する規制を設けることを勧告したものの、経口摂取による急性毒性及び反復投与毒性試験の結果は健康に有害な影響を及ぼす懸念はないとし、遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性はないと報告した。(参照18)

IV. 食品健康影響評価

クエン酸について食品健康影響評価を実施した。

体内動態については、体内に吸収あるいは生体糖代謝の中間物質として体内合成された後、速やかにクエン酸回路において代謝され、尿、糞及び呼気中にほとんどが排泄されると考えられている。

したがって、動物に投与されたクエン酸は、動物体内に蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のクエン酸を人が過剰に摂取することはないものと考えた。

遺伝毒性試験において、*in vitro*の小核試験、コメットアッセイ及び一部の染色体異常試験の結果が陽性であったが、*in vivo*における優性致死試験及び染色体異常試験のいずれの結果も陰性であったことから、クエン酸には生体にとって特段の問題となる遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験については投与に起因した毒性及び発がん性はみられず、生殖発生毒性試験においては、繁殖能への影響及び催奇形性はみられなかった。

クエン酸は、食品中や天然に存在し、食品添加物としても長年使用されており、これらクエン酸を含む食品の食習慣における弊害は認められていない。また、我が国におけるヒト用医薬品や食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていない。

国際機関における評価において、クエン酸の経口摂取により安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められなかった。

以上のことから、クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物としてADIを設定する必要はなく、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ECHA	The European Chemicals Agency：欧州化学物質庁
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
FAF	The Panel on Food Additives and Flavourings：食品添加物及び香料に関するパネル（EFSA）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
IMAP	Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation: 豪州既存化学物質の多段階評価・優先制度
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme：豪州国家工業化学品届出審査機構
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level：無作用量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
SCF	Scientific Committee on Food: 食品科学委員会
SIAM	SIDS Initial Assessment Meeting：SIDS 初期評価会議（OECD）
SIDS	Screening Information Data Set：スクリーニング情報データセット（OECD）

〈参照〉

1. 食品衛生法第 13 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. Merck Index Web 版
<https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=Citric%20acid>
3. 第 8 版食品添加物公定書解説書. 谷村顕雄、棚元憲一監修 2007 年 廣川書店
4. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ 動物医薬品等データベース：
<https://www.vm.nval.go.jp/>
5. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：<http://www.pmda.go.jp/>
6. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）
7. 平成 20 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査 報告書 平成 21 年 3 月.
8. EFSA :Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food On a request from the Commission related to Magnesium Potassium Citrate as a source of magnesium and potassium in food for particular nutritional uses, food supplements and foods intended for the general population. The EFSA Journal 2006
9. EFSA:Scientific Opinion on the safety and efficacy of citric acid when used as a technological additive (acidity regulator) for all animal species. EFSA Journal 2015
10. FDA :Code of Federal Regulations Title 21. 21CFR582.6033.PART 582- SUBSTANCES GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE. 582.6033 Citric acid.
11. 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
12. OECD SIDS: SIDS Initial Assessment Report for 11th SIAM (Orlando, Fla., January 2001). Citric acid.
13. European Chemicals Agency (ECHA): Citric acid, Genetic toxicity
<https://echa.europa.eu/cs/registration-dossier/-/registered-dossier/15451/7/7/2>
14. Satoko O, Yasushi K, Yutaka S, Masashi S, Shoji F : Synergism of Environmental Carcinogens and Promoters on Bladder Cancer Development Initiated by N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in F344 Rats. Jpn. J. Cancer Res. 83, 955-963, September 1992
15. Food & Drug Research Laboratories, Inc.: Teratologic Evaluation of FDA 71 -54 Contract no. 71 -260, 1973 (BIBRA toxicity profile)
16. JECFA: Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) CITRIC ACID 2014.
17. EFSA :Re-evaluation of acetic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, mono- and diacetyltartaric acid, mixed acetic and tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids (E 472a-f) as food additives. EFSA Journal 2020
18. Australia: IMAP Group Assessment Report 2013.Citric acid_Human health tier II assessment

クエン酸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 令和4年3月2日～令和4年3月31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 2通
4. 頂いた意見・情報及び食品安全委員会の回答

	頂いた意見・情報	食品安全委員会の回答
1	今回の評価は、食品添加物としてのクエン酸を単回でヒトに25g強制摂食した際に重篤となった、とありました。ADIに上限は設定しない、としてもこのような極端な摂取は急性毒性の一つではないのか気になります。場合によっては致死となると考えると、完全に安全圏であると言い切る点で、アレルギー反応と同じく時々の見直しは必要であるのかと思います。	<p>(意見1)</p> <p>今回の評価では、「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針(令和3年5月18日食品安全委員会決定)」及び「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針(平成30年4月10日食品安全委員会決定)」に基づき、人が直接摂取した場合ではなく、動物用医薬品及び飼料添加物として投与され、動物体内に残留するクエン酸について、食品を介して人が摂取した場合の健康影響について評価を行いました。</p> <p>評価の結果、動物に投与されたクエン酸は、動物体内に蓄積しないと考えられ、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のクエン酸を人が過剰に摂取することはないものと考えました。</p> <p>同指針に基づき、今後、新たな科学的知見が確認され、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、評価の見直しを行います。</p>
2	天然のものを食品から摂るのと、人工的に添加物として摂るのとは違います。他の天然に存在しない添加物とは違い、摂取によるリスクは低そうですが、だからといって、限度値も設けずフリーパスというのは、納得できません。少なくとも、取りすぎた場合のリスク情報について、しっかりと周知すべき。	<p>(意見2)</p> <p>今回の評価では、「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針(令和3年5月18日食品安全委員会決定)」及び「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針(平成30年4月10日食品安全委員会決定)」に基づき、人が直接摂取した場合ではなく、動物用医薬品及び飼料添加物として投与され、動物体内に残留するクエン酸について、食品を介して人が摂取した場合の健康影響について評価を行いました。</p> <p>評価の結果、食品を通じて動物用医薬品及び飼料添加物由来のクエン酸を人が過剰に摂取することはないこと、各種毒性試験の結</p>

		<p>果、特段の毒性影響も認められなかったこと、我が国におけるさまざまな分野での使用実績においても、安全性に関する特段の問題は認められていないことから、クエン酸は、動物用医薬品及び飼料添加物として ADI を設定する必要はなく、家畜に通常使用される限りにおいて、家畜由来の食品に残留し、その食品を摂取することにより、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えました。</p> <p>本成分の残留基準の設定に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、厚生労働省にお伝えします。</p>
--	--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。