

成分名	クエン酸水和物
英名	Citric Acid Hydrate
CAS No.	5949-29-1
収載公定書	日局 食添 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/5949-29-1

投与経路	用途
経口投与	安定(化)剤、緩衝剤、矯味剤、抗酸化剤、等張化剤、pH調節剤、賦形剤、分散剤、防腐剤、保存剤、溶解補助剤
静脈内注射	
筋肉内注射	
皮下注射	
動脈内注射	
歯科注射	
その他の注射	
一般外用剤	
経皮	
舌下適用	
直腸腔尿道適用	
眼科用剤	
耳鼻科用剤	
吸入剤	
歯科外用及び口中用	
注腸	
その他の外用	
殺虫剤	
人工透析	

JECFA の評価

ADI を制限しない (Not limited)

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50	文献
マウス	経口	5790 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾

マウス	経口	5090 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	静脈内	42 mg/kg	Gruber Jr & Halbeisen, 1948 ²⁾
マウス	腹腔内	940 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	腹腔内	960 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
マウス	腹腔内	955 mg/kg	Gruber Jr & Halbeisen, 1948 ²⁾
マウス	腹腔内	903 mg/kg	Domingo et al., 1990 ³⁾
マウス	皮下	2700 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	11700 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	経口	3000 mg/kg	Schneider et al., 1992 ⁴⁾
ラット	腹腔内	725 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ラット	腹腔内	878 mg/kg	Gruber Jr & Halbeisen, 1948 ²⁾
ラット	皮下	5500 mg/kg	Yokotani et al., 1971 ¹⁾
ウサギ	静脈内	330 mg/kg	Gruber Jr & Halbeisen, 1948 ²⁾

2. 反復投与毒性

- ① 雄性ラット 1 群 10 匹にクエン酸を 1.2, 2.4, 4.8%の濃度で飼料に混入して 6 週間与えた結果, 軽度な体重増加抑制, 摂餌量の減少がみられたが, 尿・血液学的検査, 剖検, 器官重量, 病理組織学的検査成績に被験物質に関連した変化は認められなかった。 ¹⁾ (Yokotani et al., 1971)
- ② ラットにクエン酸を 1.2%の濃度で飼料に混入して 90 日間与えて, 2 世代の成育を観察した結果, 生殖能, 血液学的所見, 病理所見, カルシウム代謝に影響は認められなかった。ただ, 僅かに歯牙咬耗が目立った。 ⁵⁾ (Bonting & Jansen, 1956)
- ③ ウサギにクエン酸ナトリウムを 7.7 %濃度(遊離酸として 5 %)に飼料に混入して 150 日間与えた結果, 生存率, 体重増加, 剖検, 病理組織学的所見に対照群と差が認められなかった。 ⁵⁾ (Packman et al., 1963)
- ④ イヌにクエン酸 1380 mg/kg を 112-120 日間経口投与した結果, 腎臓への障害は認められなかった。 ⁵⁾ (Krop et al., 1945)

3. 遺伝毒性

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA92 , TA94 , TA98 , TA100 , TA1535, TA1537	直説法及び代謝活性化法: 5.0 mg/plate	陰性	Ishidate et al., 1984 ⁶⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA97 , TA98 , TA100, TA104	直説法及び代謝活性化法 : 500-2000 μ g/plate	陰性	Al-Ani and Al-Lami, 1988 ⁷⁾
染色体異常 (in vitro)	チャイニーズハムスター由来 CHL	1.0 mg/mL	陰性	Ishidate et al., 1984 ⁶⁾

	細胞			
--	----	--	--	--

4. 癌原性

① 1群15匹の雄性F344ラットに発がん性物質BBN (N-butyl-N-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine)を0.025%あるいは、EHBN (N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine) 0.021%を飲料水より与え、クエン酸は4.85%飼料に混入して20週間与えた。その結果、発がん性物質により惹起された膀胱の腫瘍の発現頻度にはクエン酸の影響はみられなかった。⁸⁾ (Inoue et al., 1988)

② ラットにクエン酸を飼料に混入して2 g/kg/dayを与えた結果、対照群と比較して腫瘍の増加は認められなかった。⁵⁾ (International Uniform chemical Information Database, 1996)

5. 生殖発生毒性

① ラットにクエン酸を1.2%で90週間の連続混餌投与した結果、ラット2世代の成長、生殖能にも有害な影響は認められなかった。血液像における有意な変化、あるいは飼料に起因すると考えられる他のなんらかの病理学的所見も認められなかった。カルシウムやその他の安定した成分 (fixed base)の消失は認められなかった。対照群と比べて歯 牙咬耗がわずかに目立った。⁵⁾

(Bonting & Jansen, 1956)

② SD系妊娠ラットに胚胎児毒性を認めない水酸化アルミニウム133mg/kgとクエン酸62mg/kgを妊娠6-15日に強制経口投与した。一般にクエン酸はアルミニウムの毒性に影響を及ぼすと言われているが、今回の結果では、着床前・後死亡率、一腹あたりの生存胎児数及び性比は対照群と差はなかった。クエン酸投与により、唯一、胎児体重の減少が認められたが、水酸化アルミニウム投与による胚胎児毒性、催奇形性成績への影響はなかった。⁵⁾ (Llobert et al., 1990)

6. 局所刺激性

ウサギにクエン酸2-5%水溶液を1滴点眼した結果、軽微な刺激性あるいは刺激性は認められなかった。しかし、クエン酸2-5%水溶液を30分間点眼した場合には、重度な刺激性が認められ、0.5%液では角膜の不可逆性の混濁、2%液では重度な混濁を伴った。⁹⁾ (Carpenter, 1946, Grant, 1962)

7. その他の毒性

該当文献なし

8. ヒトにおける知見

81 局所刺激性

クエン酸飽和液を大量に被爆した1例では、結膜に重度な変化がみられ、角膜潰瘍を起し、広範囲にわたる癒着性角膜白斑となった。⁹⁾ (Villard, 1929)。

引用文献

1) Yokotani H, Usui T, Nakaguchi T, Kanabayashi T, Tanda M, Aramaki Y Acute and subacute toxicological studies of TAKEDA-citric acid in mice and rats Takeda Kenkyusho Ho 1971; 30:

25-31

- 2) Gruber Jr. CM, Halbeisen WA A study on the comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts J. Pharmacol. Exp. Ther. 1948; 94: 65-67
- 3) Domingo JL, Gomez M, Llobet JM, Corbella J Chelating agents in the treatment of acute vanadyl sulphate intoxication in mice Toxicology 1990; 62: 203-211
- 4) Schneider P, Bauer M, Eckenfels A, Hohbach C, Lutzen L, Puschner H et al Acute, subacute and chronic toxicity studies of pimobendan in laboratory animals, Oyo Yakuri 1992; 43: 561-578
- 5) Craig ST, Citric Acid in Aliphatic carboxylic acids, saturated, Bingham E, Cohns B, Powell CH editors Fifth edition Patty's toxicology, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001, p. 766-769
- 6) Ishidate Jr. M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan Fd. Chem. Toxic. 1984; 22: 623-636
- 7) Al-Ani FY, Al-Lami SK Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test Mutat. Res. 1988; 206: 467-470
- 8) Inoue T, Imaida K, Suzuki E, Okada M, Fukushima S Combined effects of L-ascorbic acid, citric acid or their sodium salts on tumor induction by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine or N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in the rat urinary bladder Cancer Letters, 1988; 40: 265-273
- 9) Citric acid, Grant WM editor Third edition Toxicology of the eye, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1995, p 241-242