

成分名	クエン酸トリエチル
英 名	Triethyl Citrate
CAS No.	77-93-0
収載公定書	薬添規 NF EP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/77-93-0

投与経路	用途
経口投与	可塑剤、コーティング剤

JECFA の評価:

クエン酸は JECFA の第 9 回セッションにて評価され(1966)その折には ADI 無制限と規定された。クエン酸トリエチルは生体内でその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。2 年間の投与試験の結果、ラットの耐用量は 2g/kg であり、イヌの 6 ヶ月投与では耐用量は 0.25mL/kg であった。細菌を用いた試験では変異原性は示さなかった。その後第 23 および 25 回 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives にて ADI を 0-10mg/kg に設定された(Annex 1, Ref. 5056)。1999 年の第 53 回 meeting では 1984 年に設定された ADI 0-20mg/kg が維持されている。実際にフレーバーとして添加摂取されている程度では特に安全性に問題はないとされている。

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物	経路	LD ₅₀	文献
ラット	経口投与	8000mg/kg	(Finkelstein & Gold, 1955)
ネコ	経口投与	4000mg/kg	(Finkelstein & Gold, 1955)

2 反復投与毒性

2-1 マウス

① 20 匹のマウスにクエン酸トリエチルを 350mg/kg、14 日間腹腔内反復投与した結果、対照群に比して軽度の成育抑制がみられたが、赤血球数、白血球数、凝固時間、ヘモグロビン量に違いはみられなかった。2 例の剖検の結果、肝臓、肺、腎臓に組織学的変化はみられなかった。

2-2 ラット

① 若齢ラットにクエン酸トリエチルを、投与開始時の用量として 1, 2 および 4mg/kg、8 週にわたり給餌した(Finkelstein & Gold, 1955)。尿検査、血球数、成長評価を定期的の実施したところ、毒性的影響は認められなかった。剖検では、胸腔、腹腔内器官に異常はみられず、心臓、肺、胃腸管、肝臓、脾臓、脾臓および腎臓の組織学的所見は、無処置対照群と違いがなかった。

② 雌雄各 15 匹 3 群の離乳 SD ラットにクエン酸トリエチルを 0.33, 1.0 および 3.0%添加した飼料を 2 年間投与した(LaWall & Harrison, 1954)。初期の投与量は 0.2~2.0g/kg だった。体重増加、摂

餌量は飼料添加量の多いほど対照群と比して低かった(結果には特定の数値は出されていない)。血液検査、尿検査、生存性、剖検所見、組織学的評価のいずれにおいてもこの物質による毒性的影響はみられなかった。

2-3 ネコ

① ネコに LD50 の 7%(280mg/kg)にあたる量のクエン酸トリエチルを 8 週間連投した結果、体重、血球数、ヘモグロビン、血糖、血液窒素(blood nitrogen)の値はそれぞれ対照群と違いがなかったが、投与 4~5 回目以降から虚弱、運動失調、沈鬱が発現し、増悪した。投与を止めてから 24~96 日のうちに動物は快復した(Finkelstein & Gold, 1959)。

2-4 イヌ

① 雌雄各2匹の若齢成ビーグル犬に、クエン酸トリエチルを 0.05 および 0.25mL/kg、6 ヶ月間投与した。その結果、体重、器官重量、血液・尿検査、組織の病理学的検査では、毒性的影響はみられなかった(Hodge,1954)。用量を 2.5~3.5mL/kg に増やして 7~12 週投与したところ、3匹で肝臓に病理変化が認められた。4匹目のイヌは 2mL/kg 投与で毒性を発現したので 1.5mL/kg に投与量を変更して1ヵ月後に検査したが、この個体では病理変化はみられなかった。

3 遺伝毒性

①クエン酸トリエチルは下記の平板および懸濁試験で変異原性を示さなかった。

Ames サルモネラ菌を用いたマイクロソーム試験使用株 TA1535, TA1537, TA1538

Saccharomyces cerevisiae D4 酵母試験組織ホモジネートによる賦活化処置した場合を含む
(Litton Bionetics, Inc.,1976)

4 癌原性

5 生殖発生毒性

① 発育鶏卵に 0.5~10mg/kg のクエン酸トリエチルを接種した結果、催奇形性は認められなかった。気室内に注入した場合の LD₅₀ は 1349.86mg/kg(67.49mg/egg)だった(Verrett, 1976)。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

① Wistar ラットにクエン酸トリエチル 400mg/kg 腹腔内投与すると、立ち直り反射の消失が確認されたが、この現象は 15 分以内に回復した。

②クエン酸トリエチル 100mg/kg を静脈内投与されたウサギでは、自発運動と呼吸の著しい増加が発現した(Mayer et al., 1964)。

引用文献

- 1) FASEB SOGOS, 84, Contract No. FDA 223-75-2006, submitted to FDA , Washington, D. C. 1976
- 2)Finkelstein, M. & Gold, H. Tox. Appl. Pharmacol., 1959; 1: 283
- 3)Hodge, H. C. Unpublished data submitted to FASEB 1954
- 4)LaWall, & Harrison, Unpublished, prepared for Fleishmann Laboratories, Standard Brands, Inc.,

Stamford, Conn., USA, 1954

5) Litton Bionetics, Inc. FDA-75-10 LBI Project No. 2468, unpublished data submitted to the FDA 1976

6) Meyer, D., Aulian, J. & Guess, W. L.. Toxicity of plastics used in medical practice II. Toxicity of citric acid esters used as plasticizers. J. Pharm. Sci., 1964; 53: 774-7

7) Smith, H. et al. Health Physics, 1976; 30: 318

8) Verret, M. J. Unpublished data, Food and Drug Administration, 1976

REC JAPAN SAFETY DATA