

(案)

添加物評価書

過酸化水素

2012年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途.....	4
2. 名称.....	4
3. 分子式	4
4. 分子量	4
5. 性状等	4
6. 評価要請の経緯	4
7. 添加物指定の概要	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 体内動態	6
2. 毒性.....	7
(1) 遺伝毒性	7
(2) 急性毒性	8
(3) 反復投与毒性	8
(4) 発がん性	8
(5) 生殖発生毒性	10
(6) ヒトにおける知見	10
III. 一日摂取量の推計等	11
1. わが国における一日推定摂取量及び耐容上限量	11
2. 海外における使用量	11
IV 国際機関等における評価	11
1. JECFA における評価.....	11
2. 米国における評価	11
3. 欧州における評価	11
4. IARC における評価.....	11
V. 食品健康影響評価	12
<参照>	13

1 <審議の経緯>

2 2012年 5月22日 厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康
3 影響評価について要請(厚生労働省発食安第号)、関係書類
4 の接受

5 2012年 5月24日 第432回食品安全委員会(要請事項説明)

6 2012年 7月27日 第108回添加物専門調査会

7

<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

8

9 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2012年7月1日から)

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

10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

要 約

殺菌料、漂白剤として使用される添加物「過酸化水素」(CAS 登録番号:7722-84-1) 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、過酸化水素を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、 発がん性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 殺菌料、漂白剤（参照 1、2）【委員会資料 2、本体】

5 2. 名称

6 和名：過酸化水素

7 英名：Hydrogen Peroxide

8 CAS 登録番号： 7722-84-1（参照 3）【2】

10 3. 分子式

11 H_2O_2 （参照 2、3）【本体、2】

13 4. 分子量

14 34.01（参照 2、3）【本体、2】

16 5. 性状等

17 我が国において現在使用が認められている添加物「過酸化水素」の成分規格
18 において、含量として、「本品は、過酸化水素（ $H_2O_2 = 34.01$ ）35.0～36.0%
19 を含む。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、においがいいか又はわ
20 ずかにおいがある。」と規定されている。本品目の規格基準の改正を要請し
21 た者（以下「規格基準改正要請者」という。）による今般の成分規格改正案に
22 おける含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参照
23 2、3）【本体、2】

25 6. 評価要請の経緯

26 評価要請者（厚生労働省）によれば、過酸化水素は、生鮮食品や加工食品に
27 おいて、天然由来のものとして検出されるものとされている。（参照 4）【委
28 員会資料 1】

30 米国では、添加物「過酸化水素」は GRAS（Generally Recognized As Safe）
31 とされ、牛乳、チーズ、ホエイ、ニンジン、インスタント紅茶等に抗菌・漂白目
32 的で使用可能であり、適切な物理的、化学的方法で除去することとされている。
33 （参照 5、6）【7、8】

35 添加物「過酸化水素」は、昭和 23 年に添加物として指定され、昭和 44 年に
36 は、使用基準において「うどん、かまぼこ、ちくわにあっては 0.1 g/kg 以上、
37 その他の食品にあっては 0.03 g/kg 以上残存してはならない」と規定されてい
38 る。（参照 4）【委員会資料 1】

その後、動物実験において弱い発がん性が認められたとの報告があったことから、当該物質が分解しやすいという特性も勘案のうえ、昭和55年2月に「最終食品の完成前に過酸化水素を分解し、又は除去しなければならない。」と使用基準が改正されている。（参照4）【委員会資料1】

現在、過酸化水素については、その分解酵素であるカタラーゼ及び亜硫酸塩の使用により、過酸化水素の添加後、過酸化水素が完全に除去されることが確認されているカズノコに対しての使用が認められている。（参照4）【委員会資料1】

評価要請者によれば、過酸化水素の使用が認められていない釜揚げしらす、しらす干し及びちりめん（以下「しらす加工品」）について、もともと生しらすが有するカタラーゼを利用する新たな過酸化水素処理法による検討結果が提出され、この新しい処理法により過酸化水素を添加したしらす加工品において、過酸化水素を添加しなかったものと比べ、その残存量が同等レベル以下に抑えられることが確認され、この結果を受け、本品目について、厚生労働省に使用基準の改正の要請がなされたとされている。（参照4）【委員会資料1】

厚生労働省は、新しい処理法により処理したしらす加工品については、これまで食してきたしらす加工品に比べ、過酸化水素による健康影響のリスクが同等であることが示されたとして、過酸化水素を添加しないしらす加工品の過酸化水素の含有量を基準値として規定し、過酸化水素を添加した後適切な処理を行うことにより過酸化水素残存量が基準値以下になる場合、過酸化水素を使用できるよう、表1のとおり使用基準の改正を検討した。（参照4）【委員会資料1】

表1 添加物「過酸化水素」の使用基準改正

現行基準	過酸化水素は、最終食品の完成前に過酸化水素を分解し、又は除去しなければならない。
改正案	過酸化水素は、過酸化水素として、釜揚げしらす、しらす干し及びちりめんにあってはその1 kgにつき0.005 g以上残存しないように使用しなければならない。その他の食品にあっては、最終食品の完成前に過酸化水素を分解し、又は除去しなければならない。

検討の結果、評価要請者は、本使用基準改正については、従来の過酸化水素を添加しないしらす加工品においても一定程度の過酸化水素が含まれ、これ

1 らは既に人が食しているものであり、しらす加工品を製造する際に過酸化水素
2 を添加した後適切な処理を行うことにより、過酸化水素を添加せずに製造した
3 ものと比較して過酸化水素残存量が同等以下になるのであれば、従来のしらす
4 加工品に比べ、本食品によるリスクが増加するとは考えがたいとして、2012
5 年2月、食品安全委員会に、本使用基準の改正については食品健康影響評価を
6 行うことが明らかに必要でなく、食品安全基本法第11条第1項第1号に該当
7 すると解してよいか照会を行った。（参照4）【委員会資料1】

8
9 照会の結果、食品安全委員会は、本使用基準改正については食品健康影響評
10 価を行うことが明らかに必要でないと判断できず、食品安全基本法第11条第1
11 項第1号に該当するとは認められないと回答した。（参照7）

12
13 今般、本品目について、厚生労働省は、改めて食品安全基本法第24条第1
14 項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したもの
15 である。（参照1）【委員会資料2】

16 17 7. 添加物指定の概要

18 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、
19 添加物「過酸化水素」の使用基準について、表1のとおり改正を検討するもの
20 であるとしている。（参照1）【委員会資料2】

21 22 II. 安全性に係る知見の概要

23 1. 体内動態

24 IARC（1985、1999）によれば、過酸化水素はヒト血清や肝臓で検出さでき
25 るとされている。また、細胞内のミトコンドリア、小胞体、ペルオキシソーム
26 や可溶性画分において生成され、カタラーゼやペルオキシダーゼにより分解さ
27 れるとされている。また、イヌ、ネコ、及びウサギの舌下に過酸化水素（3～30%）
28 を投与する試験が実施されており、その結果、舌と頸静脈の静脈から酸素が認
29 められ、一定量の過酸化水素が吸収されていると評価されている。また、小腸
30 からも吸収されるものとされている。（参照8）【9】

31
32 食品添加物公定書解説書（2007、第八版）によれば、カタラーゼ及びパーオ
33 キシダーゼはヘム酵素であり、前者は肝臓、赤血球などに多く分布し、後者は
34 白血球、乳汁、多くの植物組織などに分布しているとされている。また、過酸
35 化水素の少量を経口投与しても、急速に小腸細胞内のカタラーゼによって分解
36 されるとされている。舌下粘膜から吸収され、静脈内でガス化することもある
37 とされている。（参照9）【3】

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

食品添加物公定書解説書（2007、第八版）によれば、添加物「過酸化水素」は、微生物突然変異試験で陰性、修復試験で陽性、染色体異常試験で陽性であったとされている。（参照9）【3】

食品添加物公定書解説書（2007、第八版）における引用によれば、Duthieら（1997）は、過酸化水素の培養細胞（HepG2、Caco-2、HeLa 及び Gm199A 細胞）を用いた Comet assay を実施している。その結果、過酸化水素は DNA 障害性を示したとされている。なお、障害の程度と各培養細胞の酵素活性の相関が明確でないため、培養細胞を用いた Comet Assay の試験標準化が必要であるとされている。（参照9）【3】

IARC（1999）における引用によれば、過酸化水素についての細菌（*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*）を用いた遺伝子突然変異試験が実施されており、代謝活性化系の非存在下で陽性が認められ、*Salmonella typhimurium* については、代謝活性化系の存在下で陰性であったとされている。（参照8）【9】

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

IARC（1999）における引用によれば、過酸化水素についての CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター培養細胞）を用いた染色体異常試験が実施されており、陽性の結果が認められたとされている。（参照8）【9】

(b) げっ歯類を用いる小核試験

IARC（1999）における引用によれば、過酸化水素についてのげっ歯類を用いる小核試験が実施されており、陰性の結果が認められたとされている。（参照8）【9】

厚生労働省委託試験成績（2010）によれば、8週齢の ICR マウス（各群雄 25 匹）に過酸化水素（250、500 及び 1,000 mg/kg 体重）を胃ゾンデを用いて約 24 時間間隔で 2 回投与する試験が実施されている。その結果、いずれの対照群及び投与群においても小核多様性は認められず、陰性であったとされている。（参照10）【資料 2-5】

以上のとおり、添加物「過酸化水素」については、ほ乳類培養細胞を用いる

1 染色体異常試験、いくつかの細胞株において *in vitro* の試験で陽性が報告され
2 ている。細菌を用いる復帰突然変異試験では、代謝活性化非存在下で陽性であ
3 るが、代謝活性化存在下では陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された *in*
4 *vivo* 小核試験でも陰性の結果が報告されている。したがって「過酸化水素水」
5 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。

6 7 (2) 急性毒性

8 過酸化水素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 1 のよ
9 うな報告がある。

10 表 1 急性毒性に関する試験成績概要

投与経路	被験物質	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
皮内	過酸化水素	ラット (不明)	700	9
静脈	過酸化水素	ラット (不明)	21	9

11
12 また、食品添加物公定書解説書 (2007、第八版) における引用によれば、
13 Hankin (1958) 及び Ludewig (1959) は、過酸化水素を 0.45% の割合で飲
14 料水に混ぜてラットに投与すると、水、摂餌量及び体重の減少が認められる
15 と報告している。(参照 9) 【3】

16 17 (3) 反復投与毒性

18 食品添加物公定書解説書 (2007、第八版) における引用によれば、Weiner
19 ら (2000) は、カタラーゼ欠損マウスに過酸化水素 (0、100、300、1,000
20 及び 3,000 ppm) を 13 週間飲水投与する試験を実施している。その結果、
21 300 ppm 以上投与群の雌で投与期間及び休薬期間に飲水量の増加が認めら
22 れたとされている。300 ppm 以上投与群の雄で投与 13 週に十二指腸粘膜の
23 過形性が認められたが、休薬 6 週で回復したとされている。本試験における
24 NOEL は 100 ppm (雄で 26 mg/kg 体重/日、雌で 37 mg/kg 体重/日) とさ
25 れている。(参照 9) 【3】

26 27 (4) 発がん性

28 JECFA (1980) の引用によれば、Ito ら (1980) は、C57BL/6J マウス (各
29 群雌雄各 50 匹) に過酸化水素 (0 (対照群)、0.1、0.4%) を 8 週齢から 108
30 週齢にかけて飲水投与する試験を実施している。その結果、過酸化水素投与
31 群で消化器、十二指腸にびらん、十二指腸に腫瘍が認められたとされている。
32 対照群にも、腺胃に小結節過形成、十二指腸過形成など、通常は認められな
33 いいくつかの病変が認められたとされている。摂水量は報告されておらず、
34 過酸化水素の暴露量は不明であったとされている。なお、生存率について、

1 投与群で対照群より高かったとされている。JECFA は、過酸化水素には保存
2 料が含有されていることが多く、保存料による発がんへの寄与に関する評価
3 が必要としている。（参照 1 1）【追加】

4
5 Ito ら（1982）の報告によれば、C57BL/6N、DBA/2N、BALB/cAnN マウ
6 ス（各群雌雄各匹）に過酸化水素（0、0.1、0.4%）を 30 又は 740 日間飲水
7 投与する試験が実施されている。その結果、0.4%投与群の C57BL マウスの
8 67%以上で投与開始 120 日後に胃のびらんや過形成が、80%以上 C57BL マ
9 ウスで投与開始 60 日後に十二指腸の過形成が認められたとされている。マウ
10 ス全体では、0.1%投与群の 1%及び 0.4%投与群の 5%で投与開始 420～740
11 日後に十二指腸癌が認められたが、転移は認められなかったとされている。
12 対照群では、同時期に腫瘍の発生は認められなかったとされている。また、
13 投与開始 150～210 日後に胃及び十二指腸に認められた病変は、10～30 日の
14 投与休止により減少又は認められなくなったとされている。0.4%過酸化水素
15 の投与群では、投与開始 90～210 日後に DBA マウスの 30%、BALB マウス
16 の 10%のマウスに胃のびらんが認められた。また、0.4%過酸化水素の投与群
17 では、90 日、150 日、210 日目に DBA マウスの 60～100%、BALB マウス
18 の 40～69%に十二指腸の過形成などの病理組織学的変化が認められたとさ
19 れている。（参照 1 2）【10】

20
21 Ito ら（1984）の報告によれば、高カタラーゼ活性マウス（C3H/HeN）、
22 低カタラーゼ活性マウス（C57BL/6N）、混合マウス（B6C3F₁）、無カタラ
23 ーゼマウス（C3H/C₅₇）に過酸化水素（0.4%）を 6 か月間飲水投与する試験
24 が実施されている。その結果、C3H マウスの 11.1%、B6C3F₁ マウスの 31.8%、
25 C57BL/6N マウスの 100%、C3H/C₅₇の 91.7%に十二指腸癌が認められたとさ
26 れている。（参照 1 3）【11】

27
28 Desesso ら（2000）のレビューによれば、Ito らが実施したマウスに過酸
29 化水素（0.4%）を飲水投与する試験について、胃や十二指腸のびらんや過形
30 性が認められたのは、飲水量の減少により固形飼料が胃及び十二指腸粘膜を
31 刺激させたためとし、過酸化水素の経口摂取による発がん性は低いと結論し
32 ている。その理由として、Ito らは飲水量を記載していないが過酸化水素の投
33 与で飲水量が顕著に減少することが報告されていること、前胃には何ら病理
34 組織学的変化がみとめられていないこと、Li ら（1993）によって行われたハ
35 ムスターに 70 mg/kgの濃度で過酸化水素をカテーテル投与する試験では、胃
36 及び十二指腸粘膜に異常は認められなかったこと、をあげている。（参照 1 4）
37 【12】

38

1 以下は経口による過酸化水素の投与ではないため、参考論文として記載す
2 る。

3
4 IARC (1985、1999) によれば、マウスにおける皮膚への塗布、皮下投与
5 による発がん試験を実施している。その結果、皮膚への塗布による一つの研
6 究では、過酸化水素は癌促進作用はないとしている。(参照 8) 【9】

7
8 IARC (1999) の引用によれば、Marshall ら (1996) は、Syrian golden ハ
9 ムスター (8-10 週齢：各群雌雄各 25 匹) に過酸化水素を歯磨き粉に混ぜて
10 口腔内頬袋に 20 週間にわたり 5 回/週塗布した試験を実施している。その結
11 果、20 週間の生存期間中に 37 匹について癌は発生しなかったとしている。
12 IARC は、本試験は通常の投与経路でなく、短期試験であることを指摘して
13 いる。(参照 8) 【9】

14
15 IARC (1999) の引用によれば、Padma ら (1989) は、Syrian golden ハ
16 ムスター (8 週齢：各群雌雄各 30-40 匹) に 30% 過酸化水素水 (純度不明：
17 20 µl) を頬袋に 24 週間にわたり 5 回/週塗布し、16 ヶ月まで維持した試験を
18 実施している。また他の投与群で、イニシエーションとして
19 4-(nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone を塗布した後、過酸化水
20 素を 24 週間塗布し、16 週間維持した試験を実施している。その結果、イニ
21 シエーションのみを行った群では 15 匹中 1 匹、さらに過酸化水素を塗布した
22 群では 31 匹中 1 匹に線腫が発生したとしている。(参照 8) 【9】

23
24 IARC (1985、1999) によれば、内因性又は投与された過酸化水素は、水
25 素ラジカルを生成、脂質の過酸化反応を誘導し、DNA 損傷や細胞死の原因と
26 なるとされている。(参照 8) 【9】

27 28 (5) 生殖発生毒性

29 指定等要請者より生殖発生毒性に関する試験成績は提出されていない。(参
30 照 1)

31 32 (6) ヒトにおける知見

33 IARC (1999) の引用によれば、Siemiatycki (1991) は、モントリオール
34 において、293 か所の労働環境中の過酸化水素と様々なタイプの癌の関連
35 について症例対照研究を実施している。その結果、全てのタイプの癌 (食道、
36 胃、大腸、結腸、膵臓、肺、前立腺、膀胱、腎臓、皮膚、メラノーマ、リン
37 パ腫) について、過酸化水素による過剰なリスクは認められなかったとされ
38 ている。(参照 8) 【9】

1
2 **Ⅲ. 一日摂取量の推計等**

3 **1. わが国における一日推定摂取量及び耐容上限量**

4 指定等要請者により添加物「過酸化水素」のわが国における一日推定摂取量
5 は報告されていない。なお、過酸化水素は釜揚げしらす、しらす干し及びちり
6 めん中に天然に存在するものであり、今回の改正は、使用した過酸化水素につ
7 いて天然に存在する程度まで分解されることを踏まえて基準値を設定するもの
8 であることから、一日推定摂取量が増加するとは考えられないとされている。

9 (参照2) 【本体】

10
11 **2. 海外における使用量**

12 基準改正要請者によれば、添加物「過酸化水素」の外国における使用状況は
13 不明であるとされている。(参照2) 【本体】

14
15 **Ⅳ 国際機関等における評価**

16 **1. JECFA における評価**

17 1980年の第24回会合において、JECFAはミルクの保存料、殺菌料として
18 使用される添加物「過酸化水素」の評価を行っている。その結果、「ADIは
19 特定しない」とされたが、他に優れたミルクの保存方法がない場合のみ使用さ
20 れるべきとしている。(参照11) 【追加】

21
22 2004年の第63回会合において、JECFAは殺菌料として使用される、過酸
23 化水素を含む添加物「Peroxyacid antimicrobial solutions containing
24 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP)」について評価を行
25 っており、添加物「HEDP」を使用した際に食品に残留する少量の過酸化水素
26 について安全性の懸念はなく、ADIを「Acceptable」としている。(参照15)

27 【6】

28
29 **2. 米国における評価**

30 1979年にFDAは、漂白剤として使用される添加物「過酸化水素」の評価を
31 行い、GRAS物質として確認し、現在利用可能な情報からは、現在の状況及び
32 申請された使用方法において公共への影響は認められないとしている。(参照
33 5、6) 【7、8】

34
35 **3. 欧州における評価**

36 指定等要請者より、欧州における評価の資料は提出されていない。

37
38 **4. IARC における評価**

1 1999年、IARC ワーキンググループは、過酸化水素について評価を行ってお
2 り、「Hydrogen peroxide is not classifiable as to its carcinogenicity to
3 humans (Group 3) : ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ
4 3)。」と分類されている。(参照8) 【9】

5

6 V. 食品健康影響評価

7

1

2 <参照>

-
- 1 厚生労働省, 「過酸化水素」の使用基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第 432 回食品安全委員会 (2012 年 5 月 24 日) 【委員会資料 2】
 - 2 (株) カワクボ製作所, 食品添加物使用基準改正の要請資料 過酸化水素【本体】
 - 3 厚生労働省, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 年 【2】
 - 4 厚生労働省, 指定添加物「過酸化水素」の使用基準の改正について, 第 419 回食品安全委員会 (2012 年 2 月 16 日) 【委員会資料 1】
 - 5 The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drug) , Chapter 1, FDA21 CFR § 184.1366 Hydrogen proxide 【7】
 - 6 Database of Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Hydrogen peroxide. SCOGS-Report No. 113, 1366 【8】
 - 7 食品安全委員会, 食品安全基本法第 11 条第 1 項第 1 号の食食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときについて (回答), 平成 24 年 2 月 16 日府食第 162 号
 - 8 IARC, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, HYDROGEN PEROXIDE, Re-evaluations of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydroegn Peroxide Volume 71 p671-689. 【9】
 - 9 谷村顕雄, 棚元憲一 監修: 第 8 版食品添加物公定書解説書, 過酸化水素, 廣川書店, 東京 2007; D-318-323 【3】
 - 10 (株) ボゾリサーチセンター御殿場研究所, 最終報告書, 過酸化水素のマウスを用いた小核試験 (厚生労働省委託試験), 2010 【資料 2-5】
 - 11 Hydrogen peroxide. In WHO (ed.), Technical Report Series No. 653, Evaluation of certain food additives, Twenty-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 24 March – 2 April 1980, WHO, Geneva, 1980; pp.12-14. 【追加】
 - 12 Ito A, Naito M, Naito Y and Watanabe H: Induction and Characterization of Gastro-Duodenal Lesions in Mice Given Continuous oral Administration of Hydrogen Peroxide. Gann 1982; 73: 315-322 【10】
 - 13 Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y and Kawashima K: Correlation between Induction of Duodenal Tumor by Hydrogen Peroxide and Catalyse

Activity in Mice. Gann 1984; 75: 17-21 **【11】**

- ^{1 4} Desesso JM, Lavin AL, Hsia SM and Mavis RD: Assessment of the Carcinogenicity Associated with Oral Exposures to Hydrogen Peroxide. Food and Chemical Toxicology 2000; 38: 1021-1041 **【12】**
- ^{1 5} Peroxyacid Antimicrobial Solutions Containing 1-Hydroxyethylidene -1, 1- Diphosphonic Acid(HEDP), In WHO(ed.), Food Additive Series No. 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the Sixty- third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), WHO, Geneva, Switzerland, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006 **【6】**