

(案)

添加物評価書

過酢酸製剤及び同製剤に含有される
物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリ
デン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、
酢酸、過酸化水素）

2014年1月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

1		
2		
3	＜審議の経緯＞	3
4	＜食品安全委員会委員名簿＞	3
5	＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
6	要 約	4
7	I. 評価対象品目の概要	5
8	1. 添加物製剤「過酢酸製剤」	5
9	(1) 用途	5
10	(2) 名称	5
11	(3) 分子式、分子量	6
12	(4) 性状等	6
13	(5) 安定性	6
14	2. 添加物「過酢酸」	6
15	(1) 主成分の名称	6
16	(2) 分子式	7
17	(3) 分子量	7
18	(4) 性状	7
19	3. 添加物「酢酸」	7
20	(1) 主成分の名称	7
21	(2) 分子式	7
22	(3) 分子量	7
23	(4) 性状等	7
24	4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」	7
25	(1) 主成分の名称	7
26	(2) 分子式、構造式	8
27	(3) 分子量	8
28	(4) 性状等	8
29	5. 添加物「オクタン酸」	8
30	(1) 主成分の名称	8
31	(2) 分子式、構造式	8
32	(3) 分子量	9
33	(4) 性状等	9
34	6. 添加物「過酸化水素」	9
35	7. 過オクタン酸	9
36	(1) 名称	9
37	(2) 分子式	9
38	8. 起源又は発見の経緯等	9

1	9. 我が国及び諸外国における使用状況	10
2	(1) 我が国における使用状況	10
3	(2) 諸外国における使用状況	10
4	10. 国際機関等における評価	11
5	(1) JECFA における評価	11
6	(2) 欧州における評価	12
7	(3) 米国における評価	13
8	11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要	13
9	II. 安全性に係る知見の概要	15
10	1. 体内動態	16
11	(1) 過酢酸	16
12	(2) 過酸化水素	17
13	(3) HEDP	17
14	(4) オクタン酸	19
15	(5) 過オクタン酸	21
16	(6) 体内動態のまとめ	21
17	2. 毒性	21
18	(1) 過酢酸、過オクタン酸	21
19	(2) 過酸化水素	36
20	(3) HEDP	36
21	(4) オクタン酸	60
22	III. 一日摂取量の推計等	67
23	1. 最終食品への残留	67
24	(1) 鶏肉中の残留試験	67
25	(2) 牛肉中の残留試験	68
26	(3) 野菜中の残留試験	68
27	2. 一日摂取量の推計	69
28	(1) 過酢酸	69
29	(2) HEDP	69
30	(3) オクタン酸	69
31	(4) 酢酸	69
32	(5) 過酸化水素	70
33	IV. 食品健康影響評価	70
34	＜別紙 1：略称＞	71
35	＜別紙 2：毒性試験成績＞	71
36		
37		

1 <審議の経緯>

2 2013 年 11 月 20 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
3 について要請（厚生労働省発食安 1120 第 3 号）

4 2013 年 11 月 25 日 第 495 回食品安全委員会（要請事項説明）

5 2013 年 11 月 26 日 補足資料の提出依頼

6 2013 年 12 月 25 日 第 125 回添加物専門調査会

7 2014 年 1 月 14 日 補足資料の提出依頼

8 2014 年 1 月 21 日 第 126 回添加物専門調査会

9

10 <食品安全委員会委員名簿>

（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 洸子

村田 容常

11

12 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（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

今井田 克己

宇佐見 誠

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

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

13 |

要 約

殺菌剤として使用される添加物を含む製剤「過酢酸製剤」並びに同製剤に含有される物質（添加物「過酢酸」（CAS 登録番号：79-21-0（過酢酸として）、添加物「酢酸」（CAS 登録番号：64-19-7（酢酸として））、添加物「過酸化水素」（CAS 登録番号：7722-84-1（過酸化水素として））、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」（CAS 登録番号：2809-21-4（1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として）及び添加物「オクタン酸」（CAS 登録番号：124-07-2（オクタン酸として）））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、過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

穂山専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

久保田専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

今般、厚生労働省に添加物を含む製剤（以下、「添加物製剤」）「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下、「指定等要請者」）による添加物製剤「過酢酸製剤」の成分規格案では、定義として「本品は、過酢酸、酢酸、過酸化水素及び1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（以下、「HEDP」）⁽¹⁾を含む混合水溶液である。また、オクタン酸を含む場合がある。なお、オクタン酸の含有により、過オクタン酸が生成される場合がある。」とされている。（参照 1）【概要】

ここでは、添加物製剤「過酢酸製剤」並びに同製剤に含有される物質のうち、添加物「過酢酸」、添加物「酢酸」、添加物「過酸化水素」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」及び添加物「オクタン酸」の用途、名称、分子量、分子式、性状等をまとめた。また、過オクタン酸⁽²⁾について、分子量、分子式等をまとめた。

~~過オクタン酸については、意図的に添加されるものではなく、厚生労働省により添加物としての指定、規格基準の設定も予定されていないため、本項ではとりあげない。~~（参照 1、2）【親委員会資料、概要】

事務局より：

石塚専門委員の指摘に基づき、過オクタン酸の情報についても本項に記載することといたしました。

1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

（1）用途

殺菌料（参照 1、2）【親委員会資料、概要】

（2）名称

和名：過酢酸製剤

英名：Peracetic acid formulation

（別名：Peroxyacetic acid solutions）（参照 1）【概要】

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 意図的に添加されるものではなく、厚生労働省により添加物としての指定、規格基準の設定も予定されていない

1

2
3

5

6
7
8
9
10

2

13
14
15
16
17
18

20

23

24

25

英名 : Peracetic acid

(別名 : Peroxyacetic acid)

CAS 登録番号 : 79-21-0 (参照 1) 【概要】

(2) 分子式

CH_3COOOH (参照 1) 【概要】

(3) 分子量

76.05 (参照 1) 【概要】

(4) 性状

指定等要請者によれば、添加物「過酢酸」の性状は、無色透明な液体で刺激性の酢酸臭があるとされている。(参照 1) 【概要】

3. 添加物「酢酸」

(1) 主成分の名称

和名 : 酢酸

英名 : Acetic acid

CAS 登録番号 : 64-19-7 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(2) 分子式

CH_3COOH (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(3) 分子量

60.05 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(4) 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「酢酸」の成分規格において、含量として「本品は、酢酸 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2=60.05$) 29.0~31.0%を含む。」、性状として「本品は、無色透明の液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とされている。(参照 5) 【追加 1 (公定書)】

4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」

(1) 主成分の名称

和名 : 1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

(別名 : エチドロロン酸)

英名 : 1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid

(別名 : Etidronic acid)

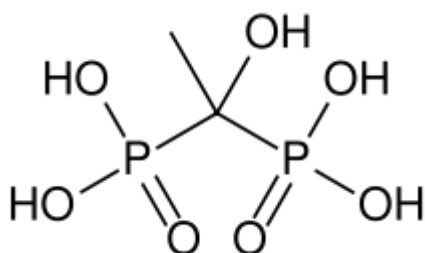
CAS 登録番号：2809-21-4（参照 1）【概要】

穂山専門委員：

JECFA の specification では、英名（別名）は Editronic acid とされていますが、Scifinder、日本薬局方で調べたところ Etidronic acid が適切と考えます。

（2）分子式、構造式

$C_2H_8O_7P_2$ （参照 1）【概要】



（参照 1）【概要】

（3）分子量

206.03（参照 1）【概要】

（4）性状等

指定等要請者による添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」の成分規格案では、含量として「本品は、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（ $C_2H_8O_7P_2$ ）58.0～62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡黄色の透明な液体である。」とされている。（参照 1）【概要】

5. 添加物「オクタン酸」

（1）主成分の名称

和名：オクタン酸

（別名：カプリル酸）

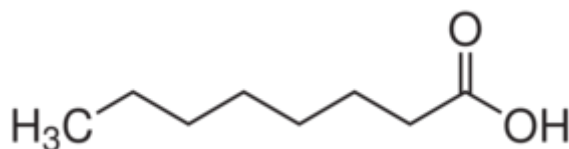
英名：Octanoic Acid

（別名：Caprylic acid）

CAS 登録番号：124-07-2（参照 1）【概要】

（2）分子式、構造式

$C_8H_{16}O_2$ （参照 1）【概要】



(参照 1) 【概要】

(3) 分子量

144.21 (参照 1) 【概要】

(4) 性状等

指定等要請者による添加物「オクタン酸」の成分規格案では、含量として「95.0%以上」、性状として「本品は、無色で油状の物質で、わずかににおいがある。」とされている。(参照 1) 【概要】

6. 添加物「過酸化水素」

(文案検討中)

7. 過オクタン酸

(1) 名称

和名：過オクタン酸

英名：Peroxyoctanoic acid

(別名：Peroctanoic acid)

CAS 登録番号：33734-57-5 (参照 1、20) 【概要、26】

(2) 分子式

CH₃(CH)₆COOOH

事務局より：

過オクタン酸について、独立した項を設け記載いたしました。

穂山専門委員：

Scifinder で調べたところ過オクタン酸については、過酢酸とは逆に英名を Peroxyoctanoic acid、別名を peroctanoic acid とした方が適切と考えます。

6-8. 起源又は発見の経緯等

Cords & Dychdala (1993) の報告によれば、過酢酸製剤は 1902 年に殺菌効果が報告され、その後、様々な菌種への効果や他の殺菌剤との比較研究などが実施されてきたとされている。(参照 6) 【32 (Cords & Dychdala (1993))】

7.9. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国では、添加物製剤「過酢酸製剤」に含有される物質（過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸及びオクタン酸）、のうち、添加物「過酢酸」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」、添加物「オクタン酸」は未指定である。

添加物「酢酸」は指定されており、使用基準は定められていない。（参照 5）
【追加 1（公定書）】

添加物「過酸化水素」は指定されており、その使用基準は、「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。」と定められている。（参照 5）【追加 1（公定書）】

添加物「オクタン酸」は未指定であるが、添加物（香料）「脂肪酸類」として指定されている香料に関するリストに、オクタン酸が掲載されている。添加物（香料）「脂肪酸類」の使用基準は、「脂肪酸類は、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。また、オクタン酸は、既存添加物「高級脂肪酸」³にも含まれる場合がある。（参照 7）【追加 2】

また、我が国では、過酢酸は、医療器具等の消毒液の主成分として使用が認められている（参照 8）【3（サラヤ（2012））】。1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸のナトリウム塩である「エチドロン酸二ナトリウム」は、骨粗鬆症、脊髄損傷後、股関節形成術後の初期及び進行期の異所性骨化の抑制、骨 ページェットパジェット 病治療薬の有効成分として使用が認められている（参照 9）【49（大日本住友製薬（2011））】。

(2) 諸外国における使用状況

指定等要請者によれば、添加物製剤「過酢酸製剤」は、米国、カナダ、オーストラリアにおいて、野菜、果物、食肉等の幅広い食品に対して食品表面の殺菌目的で使用されている食品添加物であるとされている。（参照 1）【概要】

① 米国における使用状況

米国では、添加物「過酢酸製剤」は、過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸の混合

³ 既存添加物名簿において、「動植物性油脂又は動植物性硬化油脂を加水分解して得られたものをいう」とされている。

剤と定義され、表 1 の使用基準等の下で使用が認められている。(参照 10、11)【9 (CFR 173.315)、12 (CFR 173.370)】

表 1 米国における添加物「過酢酸製剤」の使用基準

対象食品	使用量
食用肉	過酢酸：220 ppm 以下 過酸化水素：75 ppm 以下
家禽肉	過酢酸：220 ppm 以下 過酸化水素：110 ppm 以下 HEDP：13 ppm
果実及び野菜	過酢酸：80 ppm 以下 過酸化水素：59 ppm 以下 HEDP：4.8 ppm 以下

また、米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる制度 (Food Contact Substance Notification (FCN)) があり、過酢酸製剤については、表 1 に適合しない製剤であっても、FCN 制度のもと、複数の製品の使用が認められている。(参照 12)【6 (CFR170.100)】

② 欧州における使用状況 (文案検討中)

③ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸は、Good Manufacturing Practice (GMP) の下、過酸化水素は残留量が 5 ppm までの範囲で殺菌料等として使用が認められている。(参照 13)【16 (F2013C00139)】

8-10. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

① 1965年、1974年の添加物「酢酸」の評価

1965年の第9回会合及び1974年の第17回会合において、JECFAは、添加物「酢酸」について評価を実施し、ADIを「not limited」としている。(参照 14、15)【追加5 (TRS339)、44 (TRS539)】

② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

1980年の24回会合において、JECFAは、ミルクの保存料、殺菌料として使用される添加物「過酸化水素」の評価を実施している。その結果、

「ADI は特定しない」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れるべきとしている。（参照 1 6）【180（TRS653）】

③ 1999年の添加物（香料）「オクタン酸」の評価

1999年の49回会合において、JECFAは、添加物（香料）「オクタン酸」の評価を実施し、香料として想定される使用量において安全性に懸念はないとしている。（参照 1 7）【97（FAS40）】

④ 2004年の添加物「過酢酸製剤」の評価

2004年の第63回会合において、JECFAは、酢酸、過酢酸、過酸化水素、オクタン酸、過オクタン酸及びHEDPを含む添加物「過酢酸製剤」について評価を実施している。

JECFAは、添加物「過酢酸製剤」に含まれる物質のうち、過酢酸、過オクタン酸及び過酸化水素については、食品中で速やかに水、酸素、酢酸又はオクタン酸に分解されるとし、酢酸とオクタン酸については、残留する量はわずかであり、安全に懸念をもたらすものではないとしている。

HEDPについては、ラット生殖発生毒性試験成績に基づき、NOAELを（50 mg/kg体重/日）とし、パジェット病治療薬としてヒトに使用される量（5 mg/kg体重/日）が添加物「過酢酸製剤」を使用した食品の摂取に係るHEDPの摂取量（0.004 mg/kg体重/日）の1,000倍以上の量であることに基づき、安全に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 1 8、3）

【5（TRS928）、20（FAS54）】

（2）欧州における評価

① 2003年の評価

2003年、Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health（SCVPH）は、過酢酸製剤⁴を抗菌剤として鶏肉に使用した場合の有効性、安全性について評価を実施し、過酢酸製剤の使用により残留した成分の安全性は無視できるものとしている。

また、過酢酸製剤と食品との反応により生成した物質については特定できず、安全性評価は困難としている。（参照 1 9）【23（SCVPH（2003））】

⁴ 欧州、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、過酢酸製剤は添加物として規制されないと考えられるため、ここでは添加物「過酢酸製剤」と記載しなかった。

② 2005年の評価

2005年、European Food Safety Authority (EFSA) は、2003年のSCVPHの評価を再検討し、安全性に懸念はないとしている。

また、添加物「過酢酸」の使用による鶏肉表面の脂肪酸の酸化は認められず、セミカルバジドの形成の可能性はないとしている。(参照 20) 【26 (EFSA (2005))】

(3) 米国における評価

指定等要請者によれば、上述 (p11) のFCNにおける、特定の過酢酸製剤についてのFDAの評価の経緯とされる文書が得られている。

当該文書によれば、2001年、FDAは、red meatに使用する特定の過酢酸製剤について評価を実施し、安全性の懸念はないとしている。また、2009年、FDAは、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価を実施し、異議はないとしている。(参照 21、22、23) 【28 (FDA (2001))、29 (FDA (2009a))、30 (FDA (2009b))】

(4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価

2005年、FSANZは、過酢酸製剤⁽⁴⁾の抗菌剤としての使用について評価を実施し、過酢酸製剤を使用した食品に残留する過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素については安全性に懸念はなく、オクタン酸については既に食品として摂取している量と差が認められず、HEDPについては推定摂取量と動物試験におけるNOAEL及び医薬品としての使用量との間に十分な差が認められるとしている。以上から、FSANZは、過酢酸製剤の使用に安全性の懸念は認められないとしている。(参照 4) 【24 (FSANZ2005)】

(5) その他

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (2001)、Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2008) が過酢酸について体内動態、毒性等の試験成績をまとめ、報告している。(参照 25、36) 【追加5 (ECETOC (2001))、36 (OECD (2008))】

9.1.1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

今般、添加物製剤「過酢酸製剤」について添加物としての規格基準の設定並びに添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、添加物「過酢酸」について添加物としての指定、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」及び添

加物「オクタン酸」について添加物としての指定及び規格基準の設定について厚生労働省に表 2 のとおり要請がなされ、関係書類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、厚生労働省から食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

なお、添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、我が国で現在使用が認められている添加物「酢酸」、添加物「過酸化水素」については、規格基準の改正は行われないとされている。過オクタン酸については、意図的に添加されるものではなく、オクタン酸と過酸化水素との反応により生成される物質であり、殺菌効果を期待するほどの量を有していないこと、さらに、過酢酸製剤に含まれる過オクタン酸の量は極めて低い濃度であることから、過酢酸製剤の成分とはせず、指定及び規格基準の設定も行わないとされている。（参照 2）【親委員会資料】

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、添加物製剤「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される添加物について、表 2 のとおり指定及び規格基準の設定を検討するものであるとしている。（参照 1、2）【親委員会資料、概要】

表 2 添加物「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質の指定及び規格基準案

添加物名	指定及び規格基準の概要	
過 酢 酸 製 剤	指定	指定しない。
	成分規格	設定する。
	使用基準	過酢酸製剤は、野菜、果実、食肉及び食鳥肉の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。過酢酸製剤は、野菜及び果実にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.080 mg 以下かつ 1－ヒドロキシエチリデン－1,1－ジホスホン酸として 0.048 g 以下、食肉及び食鳥肉にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.220 g 以下かつ 1－ヒドロキシエチリデン－1,1－ジホスホン酸として 0.013 g 以下の濃度でなければならない。 （注 1） 野菜、果実には軽微な加工（切断、細切、皮むき等）のものを含む。 （注 2） 食肉及び食鳥肉には、内臓を含む。
過酢酸	指定	新たに指定する。

	成分規格	設定しない。
	使用基準	過酢酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。
HEDP	指定	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。
オクタン酸	指定及び	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	オクタン酸は、着香の目的及び過酢酸製剤として使用する目的以外に使用してはならない。

II. 安全性に係る知見の概要

添加物製剤「過酢酸製剤」に関する安全性に係る知見は体内動態、毒性ともに認められなかった。

ここでは、添加物製剤「過酢酸製剤」が、添加物「過酢酸」、添加物「酢酸」及び添加物「過酸化水素」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」及び添加物「オクタン酸」による混合製剤であることから、それらの主成分のうち過酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸の安全性に係る知見を検討し、総合的に添加物製剤「過酢酸製剤」の安全性に関する評価を行うこととした。

添加物「酢酸」については、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書(2013)⁽⁵⁾において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められず、これ以降、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。

よって、本評価書案では添加物「酢酸」の体内動態、毒性に係る知見の検討は行わないこととした。(参照 24)【追加 4 (添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書(2013))】

⁵ 添加物「酢酸カルシウム」について、2013 年 4 月に厚生労働省に対し「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、ADI を特定する必要はない」と評価結果を通知している。

また、添加物「過酢酸製剤」の定義において、「オクタン酸の含有により、過オクタン酸が生成される場合がある。」とされていることから、過オクタン酸に関する安全性に係る知見についても検討した。

1. 体内動態

頭金専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

石井専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

事務局より：

第 125 回専門調査会の審議を踏まえ、項目の整理について再検討することとされましたが、文案検討中の過酸化水素も含め、全評価対象の毒性等の審議の後に、改めて御審議をお願いいたします。

(1) 過酢酸

① 各種酵素による分解試験（ECETOC（2001）で引用（Kirk ら（1994）原著論文未確認））

In vitro において、多くの異なった酵素を用いた過酸類の分解試験が実施されている。その結果、過酸類はリパーゼ、プロテアーゼ及びブチリルコリンエステラーゼによって有意な分解を受けず、殆どの酵素で分解速度は $0.05 \mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 以下（酸濃度 0.02 mM 、酵素濃度 0.3 mM 、 $\text{pH}8$ 、 25°C 、15 分間）であったが、ブタ肝臓カタラーゼで $2.3 \mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 、同アセチルコリンエステラーゼで $0.48 \mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ とわずかに高かったとされている。（参照 25）【追加 24（ECETOC2001(p50)）】

② ウシ血清への添加試験（ECETOC（2001）で引用（Mücke（1977）原著論文未確認））

4°C の牛血清に 0.05% の濃度で過酢酸を添加する試験が実施されている。その結果、添加後 4 時間以内に過酢酸の分解が認められたとされている。赤血球が存在する全血中では、分解速度は上昇したとされている。（参照 25）【追加 24（ECETOC2001(p52)）】

③ ラット胃液、ヒト唾液による分解試験（ECETOC（2001）の引用（Juhr ら（1978）原著論文未確認））

過酢酸溶液（5、 2.5 mL 、 $5 \sim 200 \text{ mg/L}$ ）にラット胃液（1、 0.5 mL 、10、20%）を添加する試験が実施されている。その結果、液中の過酢酸含量は濃度依存的に $28 \sim 76\%$ 減少したとされている。

同報告において、過酢酸溶液（5、2.5 mL、5～200 mg/L）にヒト唾液（100 μ L）を添加する試験が実施されている。その結果、液中の過酢酸含量は、添加後直ちに 2～42%減少したとされている。（参照 2 5）【追加 24（ECETOC2001(p52-53)）】

事務局より：

前回資料で「過酢酸溶液」としていたものについて、「過酢酸」に統一いたしました。なお、後の遺伝毒性以降で引用している知見には、被験物質が過酢酸、過酸化水素、酢酸等との混合物であるものがあります。それらについては「過酢酸混合物」としています。

④ 胃内又は腸内における分解について（ECETOC（2001）で引用（Mücke（1977）再掲（p16）、原著論文未確認））

過酢酸は、胃内（pH2）では安定だが、腸管内や細胞内（pH $\geq$ 7）では非酵素的に分解されるとされている。システインやグルタチオンなどの還元性物質と反応することにより、過酢酸は速やかに酢酸に還元されるとされている。（参照 2 5）【追加 24（ECETOC2001(p53)）】

⑤ 金属イオンの影響について（ECETOC（2001）で引用（Mücke（1977）再掲（p16）、原著論文未確認））

過酢酸は、金属イオン非存在下では pH 依存的に酢酸と過酸化水素に分解されるが、金属イオン存在下では酸素と酢酸に分解されるとされている。（参照 2 5）【追加 24（ECETOC（2001））】

⑥ 全身分布について（ECETOC（2001））

過酢酸は高い水溶性と低い脂溶性を有し、毛細血管内や曝露された組織中で微細な酸素の泡を発生することから吸収は悪く、全身循環への分布は少ないと考えられるとされている。（参照 2 5）【追加 24（ECETOC(2001)(p54)）】

（2）過酸化水素

文案検討中

（3）HEDP

① ヒト経口摂取試験（JECFA（2005）の引用（Ganiggia & Gennari（1977）原著論文未確認））

1 ヒト（10 例）に HEDP（20 mg/kg）及び^[32P]HEDP（40 μCi）を経口
2 摂取させる試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の糞中排泄率は
3 70～90%であったとされている。

4
5 同報告において、ヒト（7 例）に HEDP（100 mg）の経口摂取及び
6 ^[32P]HEDP（20 μCi）の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結
7 果、投与 6 日後の^[32P]HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35～50%、糞中排
8 泄率は無視できるレベル、血中残存率は 0.03%未満であったとされている。

9
10 JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中
11 に殆ど移行しないとしている。（参照 3）【FAS54(p90)】

12
13 ② ラット、ウサギ、イヌ、サル経口投与試験（Michael ら（1972）（JECFA
14 （2005）、FSANZ（2005）で引用））

15 SD ラット（離乳期雄 3 匹、成熟期雄 4 匹）、NZ ウサギ（雄 3 匹）、イ
16 ヌ（若年期 11 匹、老年期 4 匹）サル（3 匹）に^[14C]HEDP（50 mg/kg 体
17 重）又は^[32P]HEDP（20 mg/kg 体重）を強制経口投与する試験が実施さ
18 れている。

19
20 その結果、吸収率は、ラット、ウサギ、サルで 10%以下、イヌでは 10%
21 以上であったとされている。ラット及びイヌでは、離乳期及び若年期の動
22 物が成熟期及び老年期の動物より高い吸収率を示したとされている。ラッ
23 ト及びイヌにおいて HEDP の代謝は認められず、ラットにおいて腸管循環
24 も認められないとしている。どの動物種においても、吸収量の約半量が未
25 変化体として尿中に排泄され、残りは骨に分布し、ラットにおける半減期
26 は約 12 日であったとされている。

27
28 JECFA は、消化管からの HEDP の吸収は限られたものであり、また代
29 謝は無視できるとしている（参照 3、4、26）【52（Michael ら（1972））、
30 20（FAS54(p91)）、24（FSANZ2005(p41-2)）】

31
32 ③ マウス、ラット、イヌ経口投与試験（水野ら（1989））

33 7 週齢の ICR マウス（雄 4 匹）、7 週齢の SD ラット（雌雄各 5 匹）、
34 20～21 か月齢のビーグル犬（雄 2 匹）に^[14C]HEDP（50 mg/kg）を経口
35 投与する実験が実施されている。

36
37 その結果、投与後 48 時間の尿中排泄率は 8～16%、糞中排泄率は 82～
38 88%であったとされている。ラットの胆汁排泄率は 0.2%であったとされて

いる。マウス及びラットでは投与後 0.5 時間、イヌでは投与後 2 時間で最高血中濃度に達したとされている。マウス、ラット、及びイヌで骨に分布が認められ、その他の臓器には認められなかったとされている。代謝物は認められなかったとされている。（参照 2 7）【56（水野ら（1989））】

④ ラット経口投与試験（大日本住友製薬 インタビューフォーム (IF) (2011) の引用)

妊娠13日目及び20日目のSDラットに $[^{14}\text{C}]$ HEDP (50 mg/kg) を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、胎仔に低い放射能の移行が認められ、骨に特異的な分布が認められたとされている。

また、分娩後14日のSDラットに $[^{14}\text{C}]$ HEDP (50 mg/kg) を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、乳汁中への移行が認められたとされている。（参照 9）【49（大日本住友製薬 IF (2011)）】

⑤ 生体位ラット空腸内腔への添加試験（Gural ら（1985））

生体位ラット近位空腸内腔に ^{14}C -HEDP を添加する試験が実施されている。その結果、HEDP 濃度が 0.08 mM 以下で受動輸送が認められ、0.08 mM 以上では吸収速度が上昇したとされている。

Gural は、HEDP の吸収には受動輸送以外の吸収経路が存在すると考察している。しかし、リン酸イオン吸収に関与する担体機構は介在していないであろうとしている。（参照 2 8）【57（Gural ら（1985））】

⑥ ヒト経口摂取試験（Fogelman ら（1986））

絶食した健常成人（10 例）に HEDP (400 mg/人) を経口摂取させ、同時に $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ HEDP を静脈内投与する試験（試験①）と、絶食していない健常成人（9 例）に同様の処置を行なう試験（試験②）が実施されている。試験①については 4 例に同様の追加試験及び 6 例に食物と HEDP (400 mg/人) を同時に経口摂取させる追加試験が実施されている。その結果、HEDP の平均吸収率は試験①で 3.5%（4 例の追加試験で 3.9%）、試験②で 1.5%であったとされている。試験①について食物と同時摂取した追加試験では、平均吸収率は 0%であったとされている。（参照 2 9）【59（Fogelman ら（1986））】

（4）オクタン酸

① ラット経口投与試験（Hyun (1967)）

リンパ管と門脈に挿管した Wistar ラット（雄 4 匹）に、 $[^{14}\text{C}]$ オクタン

酸（150 mg/動物）を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後 8 時間で、投与した¹⁴C]オクタン酸の 94～98%が腸管に吸収された後に門脈系によって輸送され、96～102%が代謝を受けず、遊離脂肪酸のまま検出されたとされている。（参照 3 0）【80（Hyun（1967））】

② ラット空腸への添加試験（Greenberger（1965））

~~アルビノ~~ラット（雌 4 匹）の空腸を摘出し、その薄切片に¹⁴C]オクタン酸を添加する試験が実施されている。その結果、回収した放射性化合物のうち、1.66%が CO₂に、2.09%が水溶性の物質に代謝されていたとされている。試験液中及び組織中から回収された脂溶性放射性化合物のうち、それぞれ 99.4%（そのうち 99.0%が炭素数 8）及び 80.6%（そのうち 8.6%が炭素数 10～20）が遊離脂肪酸であったとされている。

Greenberger は、投与されたオクタン酸の一部は酢酸に代謝され、その後に長鎖脂肪酸に取込まれるとしている。（参照 3 1）【83（Greenberger（1965））】

③ ヒト経口摂取試験（Schwabe（1964））

ヒト（27 例）に¹⁴C]オクタン酸（2～3 μCi）を経口摂取又は静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、呼気中への¹⁴C]CO₂の排出は、経口摂取の場合は 3～6 分後から、また静脈内投与の場合は 1～2 分後から認められ、経口摂取後及び静脈内投与後の 50 分間における呼気からの回収率は、それぞれ 15.4%及び 15.7%であったとされている。

Schwabe は、オクタン酸は、少量であれば投与後すぐに全量が吸収され、その一部が代謝を受けるとしている。（参照 3 2）【85（Schwabe（1964））】

④ 参考資料

以降の知見については、静脈内投与によるものであることから、オクタン酸の体内動態の評価結果を検討する資料にはならないが、蓄積部位についての知見であることから、参考資料として記載する。

a. ラット静脈内投与試験（Liu & Pollack（1993））

SD ラット（各群雌 4 匹）にオクタン酸（2.43 mmol/kg）を静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、オクタン酸について、脂肪組織中に用量依存的な蓄積、見掛け上の分布容積の用量依存的な増大、血清タンパク質や組織タンパク質との結合に飽和が認められたとされている。また、尿中排泄及び腸肝循環が認められなかったとされている。

(5) 過オクタン酸

過オクタン酸の体内動態に関する知見は認められなかった。

(6) 体内動態のまとめ

(文案検討中)

事務局より：

文案検討中の過酸化水素を含め、体内動態について全体の記載がまとまりましたら、まとめ文の検討をお願いいたします。

2. 毒性

(1) 過酢酸、過オクタン酸

FDA (2000) は、過酢酸と過オクタン酸の毒性を評価するにあたって、過酸として総合的に考えている。(参照 3 3) 【13 (FDA (2000))】

本専門調査会としては、過酢酸のみを被験物質とした試験成績を評価することで、過酢酸及び過オクタン酸と併せた総合的な評価が可能と判断した。

事務局より：

第 125 回専門調査会の審議を踏まえ、項目の整理については、文案検討中の過酸化水素も含め、全評価対象の毒性等の審議の後に、改めて御審議をお願いいたします。

中江専門委員：

「全評価対象の毒性等の審議の後に、改めて」審議するとのことなので、コメントしないが、「過酢酸のみ」の「のみ」を削除しただけでは前回審議結果を反映していないと思います。

① 遺伝毒性

戸塚専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

山田専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

1 過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 3 のとおりである。

2

3 表 3 過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 修復 試験 (<i>in vitro</i> GLP 非対 応)	ヒト肺線維芽 細胞 (WI-38 CCL75)	過酢酸混合 物 (過酢酸 42%、過酸化 水素 5.5%)	最高用量 32 µg/mL	陰性 (代謝活 性化系非存在 下で)	ECETOC (2001)、 OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 2 5、3 6) 【36p134、 追加 5p88】
	コメット 試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ヒト末梢血リ ンパ球	過酢酸	0.1～5 ppm	0.5～5 ppm で DNA 移動 距離の用量依 存的な増加	Buschini ら (2004) (参照 3 4) 【42】
	UDS 試験 (<i>in vitro</i> GLP 非対 応)	ヒト肺線維芽 細胞 (WI-38 CCL75)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 31%、過 酸化水素 4.7%)	最高用量 32 µg/mL (過酢酸と して)	陰性 (代謝活 性化系非存在 下で)	ECETOC (2001)、 OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 2 5、3 6) 【36p134、追加 5p88】
	UDS 試験 (<i>in vivo</i> GLP 非対 応)	ラット (F344, 各群 雄 6 匹)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 5.17%、過 酸化水素 20%)	0、330、 1,000 mg/kg 体重 (過酢酸と して) 単回強制経 口投与試験	陰性	ECETOC (2001)、 OECD (2008) の引用 (Blowers (1994)) (参照 2 5、3 6) 【36p139 追加 5p88】
		ラット (F344, 各群雄 3 匹)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 5.2%、過 酸化水素 14.1%、酢酸 17.6%)	52、104 mg/kg 体重 (過酢酸と して) 単回強制経 口投与試験	陰性	OECD (2008) の引用 (Nesslany (2002)) (参照 3 6) 【36p140】
遺伝 子突 然変 異	スポット 試験 (<i>in vivo</i> GLP 非対 応)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1536、 TA1537、 TA1538、 TA1978、 LT-2)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 35～37%、 過酸化水素 8 ～9%、酢酸 36～38%)	6～10 µg/plate (過酢酸と して)	陽性 (代謝活 性化系非存在 下で TA1978 (10 µg/plate) 及び LT-2 (6 µg/plate)) その他では陰 性	ECETOC (2001) の引用 (Agnat ら (1977)、 Dorange ら (1974)) (参照 2 5) 【追加 5 p88】

	微生物を用いる遺伝子組換え/有糸分裂組換え試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	過酢酸混合 物溶液 (過酢酸 36%、過酸化水素 8.5%、酢酸 37%)	最高用量 過酢酸として 40 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下で)	ECETOC (2001) の引用 (Dorange ら (1974)) (参照 2 5) 【追加 5 p88】
		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2～15 ppm	10 ppm で陽性 15 ppm で細胞毒性 代謝活性化酵素 (P450) 誘導条件下では陰性	Buschini ら (参照 3 4) 【42】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538、TA1978	過酢酸混合 物溶液 (過酢酸 9～40%、過酸化水素 ～25.5%、酢酸 ～37%)	最高用量 40 µg/mL (TA1978 のみ、過酢酸として) 4,576 µg/plate (TA98 を除く、過酢酸として)	TA1978 のみ陽性 (代謝活性化系非存在下) その他陰性 (代謝活性化系の有無存在に関わらず)	Yamaguchi & Yamashita (1980)、ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977)、Wallat (1984)、Zeiger (1988)) (参照 2 5、3 5) 【41、追加 5 p88】
		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2～15 ppm	5、10 ppm で陽性 15 ppm で細胞毒性 代謝活性化酵素 (P450) 誘導条件下では陰性	Buschini ら (参照 3 4) 【42】
	染色体異常	ヒトリンパ球	過酢酸混合 物溶液 (過酢酸 5.17%、過酸化水素 20%、酢酸 10%)	13～259 µg/mL (過酢酸として)	細胞毒性が認められた最高用量で陽性 259 µg/mL (代謝活性化系存在下) 78 µg/mL (代謝活性化系非存在下)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Philips (1994)) (参照 2 5、3 6) 【追加 5 p88、36p132】
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i> GLP 対応不明)	マウス (系統不明、各群雌雄各 15 匹、骨髄)	過酢酸混合 物溶液 (過酢酸 40%、過酸化水素 5%、酢酸 45%)	経皮投与：過酢酸として 5 mg/kg 体重、腹腔内投与：過酢酸として 50 mg/kg 体重	陽性 ECETOC は、本試験の詳細や染色体の分析法については明確ではないとしている。	ECETOC (2001) の引用 (Paldy ら (1984)) (参照 2 5) 【追加 5 p91】

	小核試験 (<i>in vivo</i> GLP 対応 不明)	マウス (CF21 ／W68、各群 雌雄各 7 匹、 骨髄)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 4.5%、過 酸化水素 26.7%、酢酸 6.7%)	0、200、 400、800 mg/kg 体重/ 日 (過酢酸 として) 2 回強制経 口投与	陰性 全投与群で用 量依存的な毒 性影響	ECETOC (2001) の引用 (Wallat (1984)) (参照 2 5) 【追加 5 p91】
		マウス (CD-1、 各群雌雄各 15 匹、骨髄)	過酢酸混合 物溶液 (過酢 酸 5.17%、過 酸化水素 20%、 酢酸 10%)	8～150 mg/kg 体重 (過酢酸と して) 単回強制経 口投与	陰性 投与した過酢 酸の体内分布 が不明瞭であ り、陰性の結 果には疑問が あるとしている。	ECETOC (2001) の引用 (Blowers (1994)) (参照 2 5) 【追加 5 p91】

中江専門委員：

マウス小核試験 (ECETOC (2001) の引用 (Wallat (1984))) で、「全投与群で用量依存的な毒性影響」との記載があります。これについては、一般毒性の項で審議が必要と思います。また、毒性の内容を具体的に記載すべきです。

事務局より：

前回資料で「過酢酸溶液」としていたものについて、過酢酸のみの溶液との誤解を避けるため、「過酢酸混合物」としてまとめています。

中江専門委員の意見に対応いたしました。

~~以上より、本専門調査会としては、過酢酸のはバクテリア細菌等を用いた DNA 損傷、遺伝子突然変異を指標とした遺伝毒性試験の結果は、代謝活性化系非存在下でのみ陽性の所見が認められ、代謝活性化系の存在下では全て陰性であったことからであり、生体内での遺伝毒性に懸念は問題ないものと考えらる。~~

~~また、ヒトリンパ球の過酢酸の染色体異常を指標とした試験の結果、~~in vitro~~ 染色体異常試験で陽性の所見が認められたが、その用量は細胞毒性が認められた最高濃度でのみで認められあり、細胞応答の二次的な影響を受けたものと考えられることから、生体内での遺伝毒性に懸念はないものと考えた。~~

~~In vivo の染色体異常試験においてにおいても、陽性と報告されているものが認められたが、試験の詳細や分析法について明確でないとされ、信頼性に乏しいと考えた。~~

1
2 唯一の適正な試験法である一方、適切に実施されたと考えられるマウスを
3 用いた in vivo 小核試験は染色体異常も検出できるものであり、その結果が、
4 過酢酸による一般毒性は観察されているものの陰性の所見が認められた。だ
5 ったことに加え、

6
7 以上より、本専門調査会としては、過酢酸の易分解性や体内吸収分布等も
8 勘案し、本専門調査会としては、過酢酸は、生体にとって特段問題となるよ
9 うな遺伝毒性はないと考えたる。

事務局より：

まとめ文を整理しました。

戸塚専門委員：

体内動態に関する記載をここに入れるのが適切でない（あるいは入れる必要ない）ようでしたら、文章中から削除していただいても構わないと思います。

11 12 ② 急性毒性

今井田専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

石塚専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

13 a. 過酢酸（ECETOC（2001）、OECD（2008）の引用）

14 ラット（雌雄）に過酢酸溶液混合物（過酢酸、過酸化水素、酢酸を含
15 む）を経口投与する複数の急性毒性試験が実施されている。その結果、
16 LD₅₀は5.8～314.8 mg/kg 体重（過酢酸として）とされている。（参照
17 25、36）【追加5（ECETOC2001）、36（OECD（2008））】

18 19 b. マウス小核試験における毒性影響（ECETOC（2001）の引用（Wallat 20 （1984）再掲））

21 上述の試験（p23）において、全投与群（200～800 mg/kg 体重/日）
22 で用量依存的な毒性影響が認められたとされている。（ECETOC（2001）
23 の引用（Wallat（1984））（参照25）【追加5 p91】

事務局より：

中江専門委員の意見に基づき、遺伝毒性試験で認められた一般毒性の記載を移動いたしました。なお、本試験につきましては、ECETOC(2001)の p92 中段に以下のとおり記載がございますが、これ以上の詳細はわかりませんでし

た。なお、原著は非公表（ドイツ語）です。

"Dose-dependent clinical signs of toxicity were observed in all groups"

b.c. 過オクタン酸（CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION（2006））

過オクタン酸の経口投与の LD₅₀ は、~~200~~～550～2,000 mg/kg 体重であったとされている。（参照 3 7）【25（california（2006））】

③ 反復投与毒性

今井田専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

石塚専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

a. ラット、ブタ5、28日間亜急性毒性試験（ECETOC（2001）で引用（Krüger ら（1977）原著論文未確認、GLP不明））

ラット又はブタに過酢酸混合物溶液（過酢酸 38%、過酸化水素 14%、酢酸 27%）を表 4 のような投与群を設定して、混餌投与する試験が実施されている。

表 4 群設定

試験	動物	投与期間	用量設定（過酢酸として）
①	Wistar ラット 雄 10 匹	5 日間	0、60、120、240、480、960 mg/kg 体重/日
②	Wistar ラット 雄 20 匹	28 日間	0、6、21、420 mg/kg 体重/日
③	Laufer ブタ	5 日間	0、約 1,400 ppm

その結果、以下のような所見が認められたとされている。。

- ・ 摂餌量や体重について、試験①の 480 mg/kg 体重/日以上投与群で減少傾向が認められた。
- ・ 血液生化学的検査において、試験②の 21 mg/kg 体重/日以上投与群で血清アルカリホスファターゼの減少が認められた。

ECETOC は、試験②で認められた血清アルカリホスファターゼの減少について、被験物質投与との関連は不明としている。また、本試験について、過酢酸の食餌中での安定性に関する詳細が示されておらず、用量設定に疑問があるとしている。ECETOC は、試験①に係る NOAEL

を 960 mg/kg 体重/日、試験②に係る NOAEL を 6 mg/kg 体重/日、試験③に係る NOAEL を得られないとしている。（参照 2 5）【追加 5（ECETOC（2001）p75,77）】

本調査会としては、詳細が不明であり本試験における NOAEL を得られないと判断した。

b. ラット7日間飲水投与毒性試験（OECD（2008）、ECETOC（2001）で引用（Juhrら（1978）原著論文未確認、GLP不明））

BDIX ラット（各群雄各 10 匹）に過酢酸混合物溶液（過酢酸 40%、過酸化水素 14%、酢酸 27%）を表 5 のような投与群を設定して、7 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 5 用量設定

用量設定 (過酢酸として)	0、3.1、6.2、12.5、25、50、100、200 ppm
------------------	----------------------------------

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、生殖機能、病理組織学的検査において変化は認められなかったとされている。

- ・ 6.2 ppm 以上投与群で飲水量の減少

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質⁶の調整 1 日後には 50～60%が減少し、4 日後には 75%が減少したとしている。NOAEL は得られないと判断している。

本調査会としても、詳細が不明であり本試験における NOAEL は得られないと判断した。（参照 2 5、3 6）【36（OECD（2008）p129）、追加 5（ECETOC（2001）p76-7）】

c. ラット、マウス、モルモット、ハムスター10か月間飲水投与毒性試験（OECD（2008）及びECETOC（2001）で引用（Juhrら（1978）原著論文未確認、GLP非対応））

ラット（雄、系統及び匹数不明）、NMRI、C3Hf マウス（雌雄、匹数不明）、Pirbright モルモット（雌雄、匹数不明）、Han:AURA ハムスター（雌雄、匹数不明）に過酢酸混合物溶液（過酢酸 40%、過酸化水

⁶ ここで言う被験物質が、過酢酸と過酢酸溶液全体のいずれを指しているかは、不明である。

素 14%、酢酸 27%) 200 mg/L を 10 か月間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとしている。

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質⁽⁶⁾の調整 1 日後には 50～60%減少し、4 日後には 75%減少していると指摘している。NOAEL は得られないと判断している。(参照 25、36、38) 【36 (OECD (2008) p129)、追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)】

本調査会としても、詳細が不明であり本試験における NOAEL は得られないと判断した

d. ラット~~4~~8週間飲水投与毒性試験 (Vegerら (1977) (SCVPH (2003)、OECD (2008)、ECETOC (2001) で引用) GLP非対応)

ラット (各群雄各 12 匹) に過酢酸を表 6-1 のような投与群を設定して、~~8~~4週間飲水投与する試験が実施されている。

表 6-1 用量設定⁽⁷⁾

用量設定(mg/L)	0	1	10	50
mg/kg 体重/日として換算	0	0.13～0.15	1.3～1.5	6.5～7.6

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 6-2 のとおりである。

表 6-2 毒性所見

用量	毒性所見
10 mg/L 以上	脾臓：白脾髄の腫大 肝臓の腫大 腎臓髄質の鬱血
1 mg/L 以上	脾 相対 重量の増加 脾臓：赤脾髄のヘモシデリン沈着の増加

なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかった。

⁷ 被験物質の安定性については、不明である。

- ・ 全投与群で摂水量の減少が認められ、最高用量で最も顕著であったが、用量依存性が認められなかった。
- ・ 全投与群でヘモグロビン量の増加が認められたが、用量依存性が認められなかった。

以上より、SCVPH、ECETOC、OECD は、本試験における LOAEL を血液学的検査の結果を基に 1 mg/L(0.13 mg/kg 体重/日)としている。
また、本試験の投与期間を 4 週間としている。

SCVPH は、過酢酸について適切に実施された反復投与毒性試験は本試験のみであると指摘している。ECETOC は、認められた肝臓、腎臓への影響は実験上のアーチファクトである可能性があり、注意が必要であると指摘している。

OECD は、GLP 非対応であること、認められた所見のいくつかに用量依存性が認められなかったこと、病理組織学的検査や臓器重量のデータが限られていること等から、本試験の信頼性は乏しいとしている。(参照 19、25、36) 【37 (Veger (1977))、23 (SCVPH (2003) p20)、36 (OECD (2008) p124-5)、追加 5 (ECETOC (2001) p76-8)】

本専門調査会としては、~~OECD の意見を是認し、病理組織学的検査のデータが限られていること等から、本試験から NOAEL は得られないと判断した。~~

事務局より：

前回審議を受け、投与期間を 8 週間とし、各国機関が 4 週間と判断している旨を記載しました。原著論文の日本語訳の信頼性については、厚生労働省に再度確認を依頼しています。調査会の結論については、現時点では削除いたしました。

e. ラット 7 日間飲水投与試験 (OECD (2008) で引用 (Leuschner ら (2004) 原著論文未確認、GLP 対応))

SD ラット (雌雄) に過酢酸 ~~混合物製剤~~ (過酢酸 15.16% 及び過酸化水素を 14.39% 含む) を表 7 のような投与群を設定して、7 日間飲水投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開始 4~168 時間に HPLC 測定及び測光法により過酢酸の濃度確認を行ったとされている。

表 7 用量設定

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
雄 (mg/kg 体重) ⁽⁸⁾	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg 体重) ⁽⁸⁾	0、1.9、19、38

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

OECDは、本試験におけるNOAELを雌雄ともに最高用量である200 ppm（雄で29 mg/kg体重/日、雌で38 mg/kg体重/日）としている。（参照 36）【36（OECD（2008）p123-4）】

本専門調査会としても、本試験におけるNOAELを雌雄ともに最高用量である200 ppm（雄で29 mg/kg体重/日、雌で38 mg/kg体重/日）と判断した。ただし、本試験は投与期間が7日間のみの試験であることは考慮する必要がある。

f. ラット13週間飲水投与試験（OECD（2008）（Gaou ら（2003）原著論文未確認、GLP対応））

SD ラットに過酢酸混合物製剤（過酢酸 5%、過酸化水素 15.3%、酢酸 16.6%）を表 8-1 のような投与群を設定して、13 週間強制経口投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開始 1、4、8、13 週に pH 測定により過酢酸の濃度確認を行ったとされている。

表 8-1 用量設定*

群	用量	匹数
①	全投与期間で 0 mg/kg 体重/日	各群雌雄各 10 匹
②	投与 1～22 日で 0.75 mg/kg 体重/日 投与 23 日以降、0.25 mg/kg 体重/日 ⁽⁹⁾	各群雌雄各 10 匹
③	投与 1～22 日で 2.5 mg/kg 体重/日 投与 23 日以降、0.75 mg/kg 体重/日 ⁽⁹⁾	各群雌雄各 10 匹
④	投与 1～10 日で 7.5 mg/kg 体重/日 投与 11～22 日で 5.0 mg/kg 体重/日 投与 23 日以降、2.5 mg/kg 体重/日 ⁽⁹⁾	各群雌雄各 12 匹

⁸ 雄について、147 ml/kg 体重として、雌について 189 ml/kg 体重として換算されている。

⁹ 死亡が多く認められたため、用量を漸減している。

その結果、各投与群で認められた死亡数及び死亡動物で認められた毒性所見は表 8-2 のとおりである。なお、最終生存動物に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 8-2 毒性所見

群	用量、投与期間	死亡数	死亡動物の毒性所見
①	0 mg/kg 体重/日（全投与期間）	なし	なし
②	0.75 mg/kg 体重/日（投与 1～22 日）	なし	なし
	0.25 mg/kg 体重/日（投与 23 日～）	なし	なし
③	2.5 mg/kg 体重/日（投与 1～22 日）	雄 1 匹	肺うっ血、肺水腫、体重増加抑制
	0.75 mg/kg 体重/日（投与 23 日～）	なし	なし
④	7.5 mg/kg 体重/日（投与 1～10 日）	雌雄各 2 匹	壊死性気管支炎、呼吸不全
	5.0 mg/kg 体重/日（投与 11～22 日）	雌 4 匹	
	2.5 mg/kg 体重/日（投与 23 日～）	雄 1 匹 雌 3 匹	

なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかった。

- ・ 血液学的検査において、各種数値の軽度な変化が認められたが、これらは背景データの範囲内であった。
- ・ 血液生化学的検査について、④群の雄で総タンパク、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、雌ではカリウムとリンの低下が認められた。しかし、これらの値は背景データの範囲内であった。

OECDは、GLPに対応した試験ではまれなことではあるとしつつ、投与手技が原因で、被験物質が呼吸器に直接暴露を受けた可能性を指摘している。

以上より、OECDは、本試験における NOAELを0.75mg/kg/日、また、NOELを0.25mg/kg/日と評価している。（参照 3 6）【36（OECD（2008）p118-22）】

本専門調査会としては、

事務局より：

厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。なお、公表論文ではないことから、入手が困難な可能性もあると考えます。

④ 発がん性

経口投与による過酢酸の発がん性に関する試験成績は認められなかった。

a. 参考資料

以降の知見については塗布による知見であることから、過酢酸の発がん性を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

ECETOC (2001) によれば、マウスに過酢酸混合物をイニシエーション段階、プロモーション段階で皮膚に塗布する試験が実施されており、皮膚腫瘍の増加が示唆されたが、報告の詳細は不明であり、認められた所見は発がんの可能性というより皮膚の損傷に基づく二次的な影響と考えられるとされている。(参照 3 6) 【追加 5 (ECETOC (2001) p94-6)】

本専門調査会としては、本試験が塗布によるものであり、また、試験の詳細が不明であることから、添加物の評価に資するものではなく、過酢酸の発がん性を判断できないと考えた。一方で、過酢酸の経口投与による発がん性については、試験が行なわれたとの報告が認められないことから、評価できないと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

宇佐見専門委員（主担当）：

この記載で問題ありません。

北條専門委員（副担当）：

この記載で問題ありません。

a. ラット多世代生殖毒性試験 (ECETOC (2001) で引用 (Juhrら (1978))、GLP**不明**)

BD IX ラット (77 匹) に過酢酸 (200 mg/L) を数世代にわたって飲水投与する試験が実施されている。

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。ECETOC は、試験の詳細について報告されていないと指摘している。(参照 2 5) 【追加 5 (ECETOC (2001) p96-7)】

b. ラット、マウス、ハムスター、スナネズミ、モルモット10か月間飲水投与生殖毒性試験 (Juhrら (1978) (ECETOC (2001) で引用、GLP

不明) 再掲)

上述 (p27) の試験において、被験物質の投与に関連した生殖や繁殖に対する影響は認められなかったとされている。ECETOC は、試験の詳細について報告されていないと指摘している。(参照 2 5) 【追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)】

c. ラット出生前発生毒性試験 (OECD (2008) で引用 (Muller (2005)、Weber (2007) 原著論文未確認) GLP対応)

妊娠 Wistar ラット (各群 20~21 匹) に過酢酸混合物製剤 (過酢酸 32~38%、過酸化水素 10~14%、酢酸 17~21%) を表 9-1 のような投与群を設定して、妊娠 5~20 日に飲水投与する試験が実施されている。

表 9-1 用量設定

用量設定	0、100、300、700 mg/L
(mg/kg 体重/日として換算)	0、12.5、30.4、48.1 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 9-2 のとおりである。胎児の死亡、外表の異常及び性比に対する影響は認められなかったとされている。

表 9-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	母動物	胎児
48.1 mg/kg 体重/日以上	飲水量、摂餌量、体重の重度な減少	低体重、骨低形成、骨過形成
30.4 mg/kg 体重/日以上	飲水量の減少	なし

また、以下の知見が認められたとされているが、現在の資料を確認する限り、毒性かどうかの判断はできないと考えた。

- 12.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で一過性の体重減少、飼料効率の低下、飲水量の減少。これらについては、OECD は毒性ではないとしているが、詳細は不明である。資料を確認する限り、これらの指標の発現の時系列が不明であり、単に飲水中の過酢酸製剤に対する忌避反応によるものか、食餌効率を悪化させる毒性かを、判断することは困難であると考えた。

北條専門委員 (第 125 回専門調査会時と同内容です) :

文献の文面だけからは、12.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物にみられた 3 つの指標（飲水量の減少、摂餌量の増加（摂餌による代償）、および一過性の体重増加抑制）の発現の時系列が不明であり、単に飲水中の過酢酸製剤に対する忌避反応によるものなのか、食餌効率を悪化させる毒性なのかを、判断することは困難です。したがって、本試験の母動物の NOAEL は判断できないと考えられます。

宇佐見専門委員（第 125 回専門調査会時と同内容です）：

12.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物にみられた 3 つの指標（飲水量の減少、摂餌量の増加（摂餌による代償）、および一過性の体重増加抑制）について、どの程度の影響なのか分からないので、何とも言い難いですが、餌の量が増えたようなことが書いてあるので、飼料効率は落ちているようです。

宇佐見専門委員（新しいコメントです）：

飼料効率の低下については、原文で言及がないため削除しました。また、文章が重複しており、細かすぎると考えたため修正しました。

中江専門委員：

詳細がわからないので、何とも言えません。

1
2
3
4
5
6
7
8
その他、以下の知見が認められたとされているが、毒性と判断しなかった。

- ・ 対照群を含めた全群の胎児で肝臓に退色が認められたが、病理組織学的検査の結果異常は認められなかった。
- ・ 全投与群の胎児で肝臓に傷害（肝実質の緩み又は消失、核の変性からのネクロシス、有糸分裂の異常、肝細胞の溶解）が認められた。

北條専門委員：

胎児の肝臓に関して、毒性影響は認められなかったとした著者らの考察は妥当と考えられます。

すなわち、肝臓の退色は、対照群でもみられており、不適切な固定方法によるもので、この変化と投与との関連性はないと判断されます。また、胎児の肝臓の病理組織学的検査の結果、組織学的障害はみられなかったことから、胎児の肝臓に対する毒性影響は認められないとする判断は妥当と思われる。

宇佐見専門委員：

原報では、固定液で退色したと記載されているようですので、固定に詳しい梅村先生などの病理専門家の意見も聞いた方がよいですが、固定液で退色したとは考えにくいと思います。

胎児摘出時に止血が不十分で血液が減ったために肝臓の色が薄くなったのではないかと思います。肝臓の障害については、催奇形性試験では病理用の固定はしないので、胎児を丸ごと固定したために、固定が不十分で死後変化を起こしたのではないかと思います。いずれの所見も被験物質によるものではないと思います。

中江専門委員：

詳細がわからないので、なんとも言えませんが、記載されている内容からは、毒性としない根拠がわかりません。「実験手技」によって用量依存性の変化は現れません。

宇佐見専門委員：

資料には、生存胎児数の増加に関する記載がありますが、有意差がないとされているので、評価書への記載の必要は無いと思います。

以上より、OECD は、母動物の NOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日、胎児の NOAEL は 30.4 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、本試験における、母動物のNOAELは詳細が不明のため判断でき得られず、胎児のNOAELを30.4 mg/kg体重/日と判断した。(参照 3 6) 【36 (OECD (2008) p143)】

⑥ ヒトにおける知見

祖父江専門委員：

この案で問題ありません。

過酢酸の経口摂取によるヒトにおける知見は認められなかった。

a. 参考資料

以降の知見については、皮膚、眼、呼吸器への暴露による知見であることから、過酢酸のヒトにおける知見を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

ECETOC (2001) によれば、ヒトが過酢酸混合物を手の洗浄剤とし

て使用した例、眼に添加した例及び呼吸器暴露を受けた例が報告されており、手の洗浄剤としては、過酢酸の濃度が 0.2%以下、眼の添加では 0.1%以下、呼吸器暴露は空気中の濃度が 0.5mgPAA/m³ (0.16ppm)以下であれば、障害は認められなかったとされている。(参照 3 6)【追加 5 (ECETOC (2001) p101-5)】

本専門調査会としては、これらの報告が添加物の評価に資するものでなく、過酢酸のヒトにおける知見を判断できないと考えた。一方で、ヒトにおける過酢酸の経口摂取による安全性の懸念については、関連する報告が認められないことから、評価できないと判断した。

⑦ 過酢酸、過オクタン酸の毒性まとめ

(2) 過酸化水素

文案検討中

(3) HEDP

① 遺伝毒性

HEDP に関する遺伝毒性の試験成績は、表 10 のとおりである。

表 10 HEDP に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	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 (in vitro GLP 対応 不明)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	HEDP (60%水溶液)	0.001～10 μL/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 μL/plate 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Monsant (1977)) (参照)【20p95】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	HEDP・2Na	最高用量 10～5,000 μL/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 3 9)【67】

	マウスリンフォーマ TK 試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	HEDP (60%水溶液)	0.064~0.6 $\mu\text{L/mL}$ (代謝活性化非存在下) 0.125~0.8 $\mu\text{L/mL}$ (代謝活性化存在下)	陰性 ¹⁰⁾ (代謝活性化系の有無に関わらず) 0.5 $\mu\text{L/mL}$ 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Litton Bionetics (1978)) (参照) 【20 p95】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	CHO-K ₁	HEDP・2Na	最高用量 0.01 M 24時間及び48時間連続処理 (代謝活性化非存在下) 6時間処理後18時間の回復時間 (代謝活性化系)	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曽ら (1989) (参照 39) 【67】

本専門調査会としては、復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、いずれの *in vitro* 試験においても陰性の結果であることから、本専門調査会としては HEDP には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考える。

② 急性毒性

HEDP・2Na を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として、表 11 のような報告がある。

表 11 HEDP・2Na 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
SD ラット	1,340	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、40) 【20p92、60】
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 41) 【61】
(雄)	3,136	
SD ラット	2,400	JECFA (2005) の引用 (参照 3) 【20 p92】
SD ラット	3,130	JECFA (2005) の引用 (参照 3) 【20p92】
ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 41) 【61】
(雌)	2,250	
NZW ウサギ (雌雄)	581~1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、40) 【20p92、60】
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、40) 【20p92、

¹⁰⁾ 0.8 $\mu\text{L/mL}$ (代謝活性化系存在下) で陰性対照と比べ 2~2.5 倍の突然変異が認められたとされている。

		60】
ビーグル犬（雌雄）	概略の致死量 500～1,500	永田ら（1989）（参照 4 2）【62】

③ 反復投与毒性

a. ラット 91 日間混餌投与試験（Nixon ら（1972）（SCPVH（2003）及び JECFA（2006）で引用）GLP 不明）

SD ラット（各群雌雄各 20 匹）に HEDP・2Na を表 12-1 のような投与群を設定して、91 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 12-1 用量設定

用量設定（%）	0、0.2、1.0、5.0
mg/kg 体重/日として換算 （HEDP として）	0、100、500、2,500

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。
100、500 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査、血液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。

表 12-2 毒性所見

用量	毒性所見
2,500 mg/kg 体重/日	死亡や重大な体重減少 ⁽¹¹⁾ 剖検において、消化管のびらん 腎相対重量の増加

なお、以下のような所見が認められたとされているが、被験物質投与に関連した影響とは判断しなかった。

- ・ 500 mg/kg 体重投与群の雌で腎相対重量の増加が認められた。

以上より、JECFA は、本試験における NOEL を 500 mg/kg としている。（参照 3、4 0）【20p93、60】

本調査会としては、本試験における NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。

中江専門委員：

「100、500 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査、血液学的検査

¹¹ このため、5%投与群への投与は 1 週間で終了したとされている。

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」としてはいますが、それでは、2500 mg/kg/day では「腎相対重量の増加」に関する「病理組織学的検査、血液学的検査において被験物質投与に関連した影響」があったのでしょうか？あったのなら記載すべきであるし、なかったのなら、2500 mg/kg/day の「腎相対重量の増加」は毒性ととしてにおいて、500 mg/kg/day の雌のそれは毒性ととらない理由が明確でありません。この点は、明確にすべきです。

今井田専門委員：

5.0%(2500mg)群の腎相対重量の増加については、①原著 Table4 によると、統計学的処理がなされておらず、有意差があるかどうか不明であり、②原著によれば、5.0%投与試験は別試験で実施され、1週間で終了とされている。③また、5.0%の重要な毒性所見は死亡及び重大な体重減少である。これらを踏まえ、腎相対重量の増加については毒性とすべきではないと考えます。

b. ラット 90 日間混餌投与試験（FSANZ（2005）及び JECFA（2006）で引用（Industrial Biotest Labs Inc.（1975a）原著論文未確認、GLP 不明））

SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に HEDP を表 13-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 13-1 用量設定

用量設定	0、3,000、10,000、30,000 ppm
mg/kg 体重/日として換算（HEDP として）	0、150、500、1,500 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 13-2 のとおりである。1,500 mg/kg 体重/日投与群のみに病理組織学的検査を実施したが、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。150、500 mg/kg 体重/日投与群でその他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。

表 13-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌

1,500 mg/kg 体重/日	ヘモグロビン濃度の減少 赤血球容積の減少	
	体重増加抑制 赤血球数の増加	白血球数の減少

なお、以下のような所見が認められたとされているが、被験物質投与に関連した影響とは判断しなかった。

- ・ 1,500 mg/kg 体重/日投与群での死亡率の増加が認められた。
JECFA は、採血時の手技又は被験物質の投与による影響である可能性を指摘している。

JECFA は、本試験における NOEL を 500 mg/kg 体重/日としている。
(参照 3、4) 【20p93-4、24p40】

本調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

中江専門委員：

前項の試験で JECFA の評価を追認しておいて、この試験では「詳細が不明である」として独自に「NOAEL は得られない」と評価していますが、評価書の文言からは判断が分かれた根拠がわかりません。前項試験に関する文言と比べて、この試験について「詳細が不明である」と判断することが妥当だと、明確にわかる文言に修正すべきです。
この試験の「詳細が不明である」と判断することに問題があると言っているのではなく、「前項試験に関する文言と比べて、この試験について「詳細が不明である」と判断することが妥当だと、明確にわかる文言に修正すべき」であるということです。実際に判断の分かれた理由が今井田先生のおっしゃることであつたとしても、評価書には、それが明記されていないので、前項試験とこの試験でなぜ判断が分かれたのか、読者がわからないのです。

今井田専門委員：

a. の試験は原著論文を得られており、詳細が確認できたので NOAEL の判断が可能ですが、この b. と後の c. は原著論文が得られておらず、詳細が不明のため NOAEL は得られないと判断しました。

c. イヌ 90 日間混餌投与試験（FSANZ（2005）及び JECFA（2006）で引用（Industrial Biotest Labs Inc.（1975b）原著論文未確認、GLP 不明））

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に HEDP を表 14-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 14-1 用量設定

用量設定	0、1,000、3,000、10,000 ppm
mg/kg 体重/日として換算 (HEDP として)	0、25、75、250 mg/kg 体重/日

その結果、表 14-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

表 14-2 毒性所見

投与群	毒性所見
25 mg/kg 体重/日以上	なし

中江専門委員：

表の「毒性所見」が「なし」であるのは、日本語表現として間違っていますし、見た目もこなれておらず美しくないのです、やめるべきです。本文で「いずれの投与群でも被験物質の投与に関連する毒性所見はみられなかった。」と記載して表を付けないのが正しい記載方法です。

事務局より：

先生のご指摘も踏まえ、毒性所見が見られなかった試験については、本記載のようにさせていただきたいと存じます。

なお、以下の所見が認められたとされているが、これらについては毒性と判断しなかった。

- ・ 摂餌量について、全投与群の雌で減少が認められた。
- ・ 血液学的検査において、赤血球数の増加、平均血球容積の減少が、血液生化学的検査において、雄で血清ナトリウム濃度の変化、雌で血清マグネシウム濃度の変化が認められた。JECFA は、用量相関性が認められず、被験物質投与に関連した影響ではないとしている。
- ・ 尿検査において、全投与群で白血球及び結晶が認められた。JECFA は病理組織学的検査において泌尿器に変化が認められなかったことから、被験物質投与に関連した影響ではないとしている。

中江専門委員：

泌尿器系の機能的障害や、泌尿器系以外の傷害の反映である可能性があるため、泌尿器系に病理組織学的変化がないことのみでは、毒性所見でないと判断できません。それらの可能性の有無も含め、変化の質・量や用量相関性によって判断すべきです。

- ・ 剖検において、75、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳重量の増加、250 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣、甲状腺重量の増加が認められたが、絶対、相対の明記はなされていない。JECFA は、病理組織学的検査において変化が認められなかったことから被験物質投与に関連した影響ではないとしている。FSANZ は、精巣胚上皮の限局的変性、精巣上体の間質性浸潤が認められたとしている。

中江専門委員：

精巣、甲状腺重量の増加について、絶対重量・相対重量の両方が、用量相関的に動いている場合は、病理組織学的変化がなくても、毒性所見である可能性があります。

精巣胚上皮の限局的変性、精巣上体の間質性浸潤について、統計学的解析が為されていなくても、どの群（FSANZ の判断からは、おそらく 250 mg/kg/日群ですね）で、どのような変化が、どれだけの頻度で発現したのかというデータがあれば、調査会で解析できます。FSANZ が、「統計処理がされていない」のに、NOAEL 判定の根拠にしている点を考慮すべきでしょう。原著を取り寄せて判断すべきです。泌尿器系の変化は他の試験でも指摘されていますし、生殖器系の変化は FSANZ が生物学的意義を見出しているため、きちんとしておくべきです。また、事務局が言及している「FSANZ によると、この試験では統計処理がされていないようです。」という点については、私のコメントにあるように、だからこそこの変化をきっちりみておく必要があるのです。

今井田専門委員：

組織重量変化については、JECFA・FSANZ の評価書に明記されていませんでした。原著を取り寄せて判断すべきです。

以上より、JECFA は、本試験における NOEL を最高用量である 250 mg/kg としている。一方、FSANZ は、本試験における NOAEL を精巣にける病理組織学的検査の結果を基に 75 mg/kg 体重/日としている。（参照 3、4）【20p94、24p40】

1 本調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における
2 NOAEL は得られないと判断した。

3 事務局より：

JECFA と FSANZ の判断が異なっています。

JECFA は精巢における病理組織学的検査の結果について言及していません。この評価書案は、JECFA を参考にしています。
また、FSANZ によると、この試験では統計処理がされていないそうです。

4
5 d. ラット 1 ヶ月間混餌投与試験（大日本住友製薬 IF（2011）で引用、
6 GLP 不明）

7 SD ラットに HEDP・2Na を表 15 のような投与群を設定して、1 か
8 月間混餌投与する試験が実施されている。

9
10 表 15 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	0、50、200、800 mg/kg 体重/日
--------------------	-------------------------

11 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 12 • 50 mg/kg 体重/日以上投与群で、病理組織学的検査において、大腿
13 骨、脊椎骨、肋骨に骨端軟骨の厚さの増加等の変化が認められた。200
14 mg/kg 体重/日投与群では休薬による回復が認められた。
- 15 • 800 mg/kg 体重/日投与群で、死亡全身症状の悪化、血液学のおよ
16 び血液生化学的検査パラメーターの変動、肝重量の低下、消化管出血
17 が認められた。休薬により回復が認められた。

18
19
20 以上より、大日本住友製薬 IF は、50 mg/ kg 体重/日での変化はわず
21 かであったが、本試験における NOEL を 50 mg/ kg 体重/日未満として
22 いる。（参照 9）【49p34】

23
24 本調査会としては、インタビューフォームのみの記載で詳細が不明で
25 あり、本試験における NOAEL を得られないと判断した。

中江専門委員：

「詳細が不明であ」とする根拠がわかりません。むしろ、50 mg/kg/ 日を LOAEL とするかどうかを議論すべきです。「インタビューフォームのみの記載で詳細が不明」としてありますが、原著論文がなくても大日本住友製薬に対して更なる詳細情報を問い合わせることは可能です。もし、これ以上の情報が出てこないなら、「詳細が不明」とい

うより、まともな情報がないということになるので、評価書から削除すべきです。

今井田専門委員：

可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したいと考えます。

e. ラット 3 か月間混餌投与試験（大日本住友製薬 IF（2011）で引用、GLP 不明）

SD ラットに HEDP・2Na を表 16 のような投与群を設定して、3 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	20、60、200、600 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。

- ・ 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。
- ・ 60 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変化が認められた。
- ・ 200 mg/kg 体重/日以上投与群で腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化が認められたとされている。

以上より、大日本住友製薬（2011）では、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日未満であったとしている。（参照 9）【49p34】

本調査会としては、インタビューフォームのみの記載で詳細が不明であり、本試験における NOAEL を得られないと判断した。

中江専門委員：

詳細が不明であるとする根拠がわかりません。むしろ、20 mg/kg/日を LOAEL とするかどうかを議論すべきです。

今井田専門委員：

可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したいと考えます。

f. ラット 12 か月間混餌投与試験（大日本住友製薬（2011）IF で引用、GLP 不明）

Fisher ラットに HEDP・2Na を表 17 のような投与群を設定して、12 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (HEDP・2Na と して)	2.2、8.6、30、86、216 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。

- ・ 2.2 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変化、病理組織学的検査において下垂体に変化。
- ・ 8.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で軽度の貧血傾向
- ・ 30 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、病理組織学的検査において腸間膜リンパ節における変化
- ・ 216 mg/kg 体重/日投与群で、状態悪化に伴う死亡、死亡例で消化管における変化

以上より、大日本住友製薬は、本試験における NOEL を得られないとしている。（参照 9）【49p34-5】

本調査会としては、インタビューフォームのみの記載で詳細が不明であり、本試験における NOAEL を得られないと判断した。

中江専門委員：

詳細が不明であるとする根拠がわかりません。むしろ、2.2 mg/kg/日を LOAEL とするかどうかを議論すべきです。

今井田専門委員：

可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したいと考えます。

g. マウス 3 か月間混餌投与試験（大日本住友製薬 IF（2011）で引用、GLP 不明）

ICR マウスに HEDP・2Na を、表 18 のような投与群を設定して、3 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 18 用量設定

用量設定 (HEDP・2Na と して)	0、20、60、200、600 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。

- 60 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変化、切歯の異常
- 200 mg/kg 体重/日以上投与群で腎尿細管の壊死、再生像および石灰化

以上より、大日本住友製薬は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日している。(参照 9)【49p34】

本調査会としては、詳細が不明であり本試験における NOAEL を得られないと判断した。

中江専門委員：

詳細が不明であるとする根拠がわかりません。むしろ、試験実施者の判断を追認するかどうかを議論すべきです。

今井田専門委員：

可能であれば、原著論文を取得して詳細を確認したいと考えます。

h. イヌ 3 か月間混餌投与試験（永田ら（1989）GLP 不明）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に、HEDP 2Na を、表 19-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 19-1 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	0、2.5、10、40、160 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 のとおりである。なお、最高用量群で死亡例が認められたため、雌雄各 2 匹に切迫屠殺を実施している。

表 19-2 毒性所見

投与群	毒性所見
40 mg/kg 体重/日以上	便潜血陽性 生存例で、嘔吐、軟便、血便、流涎、自発運動の減少あるいは舌なめずりが見られたが、いずれも休薬期間で回復したとされている。

160 mg/kg 体重/日	死亡（雌雄各 1 匹） 一般状態で、死亡例で食欲廃絶、嘔吐、血便、自発運動の減少、粘膜の蒼白、横臥位、鎮静状態、切迫屠殺例で死亡例の症状に加えて、摂水量減少傾向、軟便、起立不能、脱力状態、振戦、消瘦、流涎、粘膜の赤色化および体温の低下など、死亡例、生存例ともに摂餌量減少 血液学的及び血液生化学的検査において、赤血球、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、GOT、総ビリルビン、GPT、CPK、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、総たん白、BUN、クレアチニン及び尿酸の上昇又は増加など 尿検査において、たんぱく尿（雌 1 例） 器官重量について、死亡例及び切迫屠殺例に胸腺の減少傾向、死亡例に肺、肝臓及び腎臓の増加傾向 剖検において、死亡例および切迫屠殺例では、消化管粘膜、腎臓の剖面および肺の暗赤色化、腎臓の腫大傾向、胸腺の萎縮あるいは腸管内タール状物の貯留などが観察され、生存例の高投与量群で腎臓表面の粗雑化 病理組織学的検査において、死亡例および切迫屠殺例で胸腺の萎縮、腎盂のリンパ球浸潤、尿細管内好酸性物質の貯留および腎盂の石灰化が、死亡例では食道および舌に局限した炎症性細胞反応を伴った潰瘍と食道のうっ血、肝臓の脂肪沈着。切迫屠殺例では胃のエオジン好性分泌液、胃小窩内のこわれた細胞塊、胃小窩の拡張、胃の腺細胞の再生像、粘膜固有層の線維化、粘膜下組織における浮腫、炎症性細胞浸潤、動脈炎および線維化
----------------	--

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日としている。（参照 4 2）【62】

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日（HEDP として 8.24 mg/kg 体重/日）と判断した。

i. イヌ 52 週間混餌投与試験（永田ら（1989b）GLP 不明）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に HEDP・2Na を、表 20-1 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与し、対照群と最高投与量群には雌雄各 2 匹の動物を加え、投与終了後、13 週間の回復試験が実施されている。

表 20-1 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	0、1.6、8.0、40 mg/kg 体重/日
--------------------	-------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 20-2 のとおりである。

表 20-2 毒性所見

投与群	毒性所見
8.0 mg/kg 体重/日以上	便潜血陽性（雌） 組織学的検査について、骨端軟骨の厚さの増加、オステオイド様物質の出現、軟骨細胞の配列の乱れ
40 mg/kg 体重/日以上	便潜血陽性（雌雄） 腎臓の相対重量の増加 剖検において、消化管粘膜の暗赤色化、肋骨の変形 病理組織学的検査において、骨端軟骨の厚さの増加、オステオイド様物質の出現、軟骨細胞の配列の乱れ 歩行状態の異常（投与期間後半から。休薬期間中に頃日的に回復傾向、休薬 36 日に消失） 血液生化学検査において、投与期間中 40.0 mg/kg 体重/日群で、GOT、CPK、総ビリルビン、尿酸、クレアチニンの高値（休薬期間終了後に回復）

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 1.6 mg/kg 体重/日としている。（参照 4 2）【64】

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 1.6 mg/kg 体重/日（HEDP として 1.31 mg/kg 体重/日）と判断した。

j. 参考資料

以降の知見については、皮下投与によるものであることから、HEDP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) イヌ 1～2 年間皮下投与試験 (Flora (1981)、GLP 不明)

ビーグル犬 (各群雌 3～4 匹) に HEDP (0～10 mg/kg 体重/日) を 1～2 年間皮下投与する試験が実施されている。

その結果、Flora らは、HEDP が骨のリモデリングに用量依存性で可逆的な影響を与えているとしている。(参照 4 3) 【53】

中江専門委員：

申請者提出資料には、HERA (2004)、FDA (2001) から引用したものが含まれていました。しかし、HERA (2004) はドラフトであり、FDA (2001) は記載があまりに乏しいので、引用すべきものではないと考えます。

④ 発がん性

a. マウス、ラット発がん性試験 (大日本住友製薬 IF (2011) GLP 不明)

マウス、ラットに HEDP を表 21-1 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 21-1 群設定

動物種	投与期間	用量設定
マウス	18 か月	5、15、50(30) ppm
ラット	24 か月	5、10、20 ppm

その結果、発がん性は認められなかったとされている。(参照 9) 【49p35】

今井田専門委員、石塚専門委員：

本試験については、原著論文を確認したいと考えます。

⑤ 生殖発生毒性

a. ラット二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験 (Nolen & Buehler (1971) (JECFA (2005) で引用) GLP 不明)

ラット（各群雌雄各 22 匹）に HEDP・2Na を、表 22-1 のような投与群を設定して混餌投与を行なう二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験が実施されている。

表 22-1 群設定

群	用量設定		投与方法
1	0%	0 mg/kg 体重/日	無処置対照
2	0.1%	50 mg/kg 体重/日	離乳後から 2 世代に渡り連続混餌投与し 8 週間目に交配して児動物 (F _{1a} 、F _{1b}) を得て、F _{1a} は剖検に供し、F _{1b} には離乳後に同様の投与を継続的に行ない、児動物 (F _{2a}) を得る。また、継続的に投与された F ₀ 、F _{1b} の母動物からの胎児 (F _{1c} 、F _{2b}) において催奇形性を確認する。
3	0.5%	250 mg/kg 体重/日	
4	0.1%	50 mg/kg 体重/日	妊娠 6～15 日（精子確認日を妊娠 0 日と起算）にのみ F ₀ 雌動物へ混餌投与し、児動物 (F _{1a} 、F _{1b}) を得て、F _{1a} は剖検に供し、F _{1b} 雌動物には妊娠 6～15 日にだけ同様の投与を行ない、児動物 (F _{2a}) を得る。また、妊娠 6～15 日にのみ投与された F ₀ 、F _{1b} の母動物からの胎児 (F _{1c} 、F _{2b}) において催奇形性を確認する。
5	0.5%	250 mg/kg 体重/日	

各投与群で認められた毒性所見は表 14-2 のとおりである。F_{1c}、F_{2b} に催奇形性は認められなかったとされている。

表 22-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5 群 (250 mg/kg 体重/日 (妊娠 6～15 日投与))	産児 (F _{1a}) 数の減少 死産児 (F _{1b}) 数の増加 生存胎児 (F _{2b}) 数の減少
3 群 (250 mg/kg 体重/日 (2 世代連続投与))	離乳児体重について、F ₁ と比較して F _{2a} で減少 F _{1b} 母動物での妊娠黄体 (排卵) 数と着床数の減少、 5 群における生存胎児 (F _{2b}) 数の減少 (胚死亡数の増加) F _{1b} 動物での妊娠率の低下と F _{1b} 母動物からの産児数／生存胎児数の低下

また、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 3～5 群における産児（F_{1b}）数の高値（出生後死亡率の減少）
- ・ 1 群（対照群）の F_{1c} での胚死亡数の高値

宇佐見専門委員：

本記載（3～5 群の出生後死亡率の減少、1 群の胚死亡数の高値）は削除しても良いと思います。

以上より、JECFA は、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。（参照、4 4）
【65（Nolan(1971)）、20 p95-6（WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋）】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

b. ウサギ出生前発生毒性試験（Nolen & Buehler（1971）（JECFA（2006）で引用）GLP不明、再掲（p49））

New Zealand ウサギ（各群雌各 25 匹）に HEDP・2Na を、表 23-1 のような投与群と無処置群を設定して、投与群では妊娠 2～16 日（人工授精日を妊娠 1 日と起算）に強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検する試験が実施されている。

表 23-1 用量設定

用量設定	0、0（無処置対照群）100、500（途中から 250 に変更） mg/kg 体重/日
------	---

各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりである。

表 23-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/kg 体重/日	受胎率の減少
500 mg/kg 体重/日	投与 4～5 日までに母動物 20 匹が死亡

以上より、500 mg/kg 体重/日で認められた母体毒性、最低用量の 100 mg/kg 体重/日で認められた受胎率減少をうけ、Nolen & Buehler は用量を再設定し、次のような試験を別途実施している。

ウサギ（各群雌各 20 匹）に HEDP・2Na を、表 23-3 のような投与群と無処置群を設定して、妊娠 2～16 日（人工授精日を妊娠 1 日と起算）に混餌投与又は強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検する試験が実施されている。

表 23-3 群設定

投与方法	用量設定
混餌投与	25、50、100 mg/kg 体重/日
強制経口投与	0、100 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は表 23-4 のとおりである。催奇形性は認められなかったとされている。

表 23-4 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/kg 体重/日 (強制経口投与)	胎児体重の減少

その他、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 骨格異常はほとんど認められず、肋骨数と胸骨分節数の変異がウサギ胎児の半数例で観察されたが、強制経口投与操作や被験物質投与による肋骨あるいは胸骨の変異の発生頻度に影響は認められなかった。

中江専門委員；

催奇形性の分野では、減数奇形の場合、少数発生であっても生物学的に意味があると判断すべき場合があるそうです。したがって、このことについては、詳細を記載の上、試験実施者（および JECFA）の判断が正しかったかどうか、議論すべきです。

宇佐見専門委員：

本記載（肋骨数、肋骨分節数の変異）は文献中の表にも記載されておらず詳細が不明ですが、過剰肋骨と胸骨核の骨化不全と思われます。これらはよくある骨格変異であること、および群間で発現頻度に差がない（と文面からは判断される）ことから、毒性所見として取る必要は無いと思います。

評価書案から削除しても良いと思います。

以上より、JECFA は、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 4 4)【65 (Nolan(1971))、20 p96-7 (WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋)】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

c. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（広橋ら（1989）GLP 不明）

SD ラット（各群雌雄各 24 匹）に HEDP・2Na を、表 24-1 のような投与群を設定して、雄は交配 64 日前から交尾成立まで、雌は交配 15 日前から妊娠 7 日まで強制経口投与する試験が実施されている。

表 24-1 用量設定

用量設定	0、100、300、500 ⁽¹²⁾ 、1,000 ⁽¹³⁾ 、1,500 ⁽¹³⁾ mg/kg 体重/日
------	--

各投与群で認められた毒性所見は表 24-2 のとおりである。1,500 mg/kg 体重/日投与群では、雌 24 例中 17 例が死亡し、残りの雌も中毒症状のため全例切迫屠殺を実施している。

表 24-2 毒性所見

投与群	毒性所見
雄 300 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下
雄 500 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 呼吸緩徐、呼吸不規則、自発運動減少、流涎、流涙、切歯一部白色化（一般症状；死亡例なし）

¹² 雄のみの投与。同用量で 2 群を設定。2 群中、1 群の雄 10 例は 1000 mg/kg 体重/日投与群の生存雌 10 例と交配させ、残りの雄 14 例は交配に供さなかった。また、他群の雄 24 例は無処置雌と交配されている。

¹³ 雌のみの投与。多数の死亡が認められ、1000 mg/kg 体重/日投与群の生存雌 10 例は 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 例と交配されている。

	肋軟骨の念珠状・結節・結節様膨大化、大腿骨及び頸骨の脆弱様変化（剖検所見） 生殖能： 無処置雌との交配で、交尾率・黄体数・着床数・着床率の低下（交尾率と着床率の低下は雄に起因する影響と考察）
雌 300 mg/kg 体重/日	親動物： 妊娠時体重増加抑制、着床率低下
雌 1,000 mg/kg 体重/日以上	親動物： 体重増加抑制、妊娠時体重増加抑制、摂餌量低下 自発運動減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂、軟便、死亡（1,000 mg/kg 体重/日投与群で 14/24 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 17/24 匹）（一般症状） 消化管傷害（死亡例の剖検所見） 肋軟骨の結節様膨大化（1,000 mg/kg 体重/日投与群；剖検所見） 生殖能： 500 mg/kg 体重/日投与群の雄との交配で、交尾率と着床率の低下（雄に起因する影響と考察） 胚・胎児： 死亡胚・児率の増加と生存胎児数の低下（帝王切開所見）

その他、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 100 mg/kg 体重/日投与群の親動物の雄で切歯一部白色化

以上より、広橋らは、本試験における親動物の一般毒性に係る NOEL を雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日、生殖能に係る NOEL を雌雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日としている。（参照 4 5）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

本専門調査会としては、被験物質に胎児の発育抑制作用および催奇形性作用はなく、本試験における親動物の一般毒性に係る NOAEL を雌雄で 100 mg/kg 体重/日、生殖能に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、胚・胎児に係る NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

宇佐見専門委員：

切歯一部白色化は有害影響と考えなくても良いと思います。。

中江専門委員：

投与方法に問題があるので、NOAELの評価をすべきではありません。

d. ラットにおける器官形成期投与試験（広橋ら（1989）GLP 不明、再掲）

SD 妊娠ラット（各群雌 36 匹）にエチドロン酸二ナトリウムを、表 25-1 のような投与群を設定して、妊娠 7～17 日まで強制経口投与し、1,500 mg/kg 体重/日投与群については生存例を全て妊娠 20 日に帝王切開した。1,500 mg/kg 以下の投与群は、24 匹は妊娠 20 日に帝王切開・剖検した。残りの 12 匹は自然分娩させて F₁ 児を哺育させ、分娩後 21 日に屠殺・剖検した。F₁ 児の一部は生後 21 日に屠殺・剖検し、残りの F₁ 児は F₁ 親動物として生後 10 週齢に達するまで育成した後に雌雄を交配させ、交尾成立 F₁ 雌は妊娠 20 日に帝王切開して子宮内所見と胎児を観察する試験が実施されている。

再現性・無影響量を検索するため、各群雌 27 匹の妊娠ラットを用い、妊娠 7～17 日まで強制経口投与し、16 匹は妊娠 20 日に帝王切開・剖検した。残りの 11 匹は自然分娩させて F₁ 児を哺育させ、生後 21 日に全児を屠殺・剖検した追加試験も実施されている。

表 25-1 用量設定

用量設定 (本試験)	0、100、300、1,000、1,500 mg/kg 体重/日
用量設定 (追加試験)	0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日

本試験の各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりである。

表 25-2 毒性所見

投与群	毒性所見
300 mg/kg 体重/日以上	胎児： 波状肋骨（骨格異常）
1,000 mg/kg 体重/日以上	母動物： 妊娠期間中の体重と摂餌量の低下 自発運動減少、呼吸深大、流涙、閉眼、妊娠時死

	亡（1,000 mg/kg 体重/日投与群で 7/36 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 27/36 匹）、妊娠時切迫屠殺（1,500 mg/kg 体重/日投与群で 2/36 匹）（一般症状） 消化管傷害（死亡例・屠殺例の剖検所見） 胎児： 肩甲骨及び肢骨の湾曲（骨格奇形） 仙尾椎化骨数の低下（化骨進行度）
--	---

本試験の 100 および 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児および出生児の体重の高値は、追加試験では認められなかった。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児に波状肋骨（骨格異常）および肩甲骨・肢骨の湾曲（骨格奇形）が高頻度でみられた。しかし、これらの骨格の形態異常は、胎児の外表に影響はなく、生後 21 日の児の骨格観察ではみられなかったことから、修復性があり、離乳時には消失する程度の比較的軽度なものと考察されている。

以上より、広橋らは、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 4 5）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

e. ラットにおける周産期および授乳期投与試験（広橋ら（1989）GLP 不明、再掲）

SD 妊娠ラット（各群雌 20～23 匹）に HEDP・2Na を、

表 26-1 のような投与群を設定して、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで経口投与し、母動物については分娩および哺育状態、児については発達・発育を調べて生殖能検査を行い次世代の胎児についても観察する試験が実施されている。

無影響量を検索するため、各群雌 20 匹の妊娠ラットを用い、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口投与し、F₁ 児を哺育させ、生後 21 日に全児を屠殺・剖検した追加試験も実施されている。

表 26-1 用量設定

用量設定	0、100、300、600 mg/kg 体重/日
------	--------------------------

(本試験)	
用量設定 (追加試験)	0、30、100、300、600 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は
表 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

投与群	毒性所見
300 mg/kg 体重/日 以上	F ₁ 児について、腎重量の増加（生後 56 日）
600 mg/kg 体重/日	母動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 死亡（2/23 匹） 自発運動減少、呼吸緩徐及び眼瞼下垂（死亡例で みられた一般症状） 消化管傷害（死亡例の剖検所見）

なお、以下の所見が認められたとされているが、追加試験では認められなかったため、毒性と判断しなかった。

- ・ 本試験の 100 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で用量依存性の認められない体重及び臓器重量（離乳時；肝臓と腎臓）の低値

以上より、広橋らは、本試験における母動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物についての NOEL は 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 4 5）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

本専門調査会としては、本試験における母動物の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物についての NOAEL は～

宇佐見専門委員：

児動物には毒性は認められないので、児動物の NOAEL は最高用量の 600 mg/kg 体重/日で問題ないと思います。

北條専門委員：

児動物の 300 mg/kg 体重/日投与群で腎重量の増加が認められているので、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えます。

中江専門委員：

母動物の NOAEL は 600 mg/kg 体重/日でいいかもしれませんが、児動物の NOAEL はもっと低いでしょう。

⑥ アレルゲン性

a. モルモット皮内投与試験等（茶藨ら（1989）、GLP 不明）

Hartly モルモット（雄）の HEDP に対する皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応およびゲル内沈降反応による検討が実施されている。その結果、いずれの試験においても陰性であったとされている。（参照 46）【69】

⑦ 一般薬理

a. マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ一般薬理試験（原ら（1989）、GLP 不明）

ICR マウス（雄）、ddY マウス（雄）、SD ラット（雄）、Wistar ラット（雌雄）、Hartley モルモット（雄）、New Zealand White ウサギ（雄）、雑種ネコ（雄）に HEDP・2Na を単回経口投与、静脈内投与又は十二指腸内投与を行う *in vivo* 試験並びにそれら動物から摘出した組織に HEDP・2Na を適用する *in vitro* 試験が実施されている。

その結果、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系等において、以下のような所見が認められたとされている。

- マウスへの 300 mg/kg 体重以上の経口投与で hexobarbital 麻酔時間の短縮、1,000 mg/kg 体重経口投与で自発運動量の減少
- ラットへの 300 mg/kg 体重以上の経口投与で肝臓における胆汁停滞率の減少、1,000mg/kg 体重経口投与で解熱
- ラットへの 300 mg/kg 体重十二指腸内投与で胃液分泌抑制
- ウサギへの 300 mg/kg 体重経口投与で自発脳波（大脳皮質波及び扁桃核波）の高振幅徐波化
- ネコへの 3 mg/kg 体重以上の静脈内投与で血圧下降、後肢血流量増加、10 mg/kg 体重静脈内投与で心拍数減少、呼吸抑制
- ラット摘出大動脈条片への 10^{-4} g/mL 以上の適用で KCl 収縮抑制
- 非妊娠及び妊娠ラット摘出子宮筋への 3×10^{-4} g/mL 適用で自動運動抑制
- モルモット摘出右心房への 10^{-4} g/mL 以上の適用で心収縮力抑制、心拍数減少、
- モルモット摘出回腸への 10^{-4} g/mL 以上の適用で BaCl₂ 収縮抑制
- モルモット摘出輸精管への 3×10^{-4} g/mL 適用でノルアドレナリン

収縮抑制（参照 4 7）【70（Hara(原洋一 1989)）】

本専門調査会としては、上記の一般薬理試験で観察された薬理作用は、いずれも 10 mg/kg（静脈内投与）、300 mg/kg 体重（経口投与）あるいは 10⁻⁴ g/mL（*in vitro* 実験）以上の高用量又は高濃度で認められていることから、HEDP を食品添加物として使用する限りにおいて、生体への影響は少ないと考えた。

⑧ ヒトにおける知見

上述（p10）のとおり、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品が承認されている。用量は効能によって異なるが、200～1,000 mg/人/日とされている。使用上の注意として、腎障害のある患者、消化性潰瘍又はその既往歴のある患者、腸炎のある患者には慎重に投与することとされている。

a. 医薬品の使用成績調査（医薬品医療機器総合機構（2009））

24～28 週間 HEDP・2Na を摂取していた患者（3,523 例）を基に、使用成績調査が実施されている。その結果、主な副作用はいずれも非重篤症例であったとされている。（参照 4 8）【追加 6pmda 再審査報告書】

b. 医薬品の製造販売後臨床試験（医薬品医療機器総合機構（2009））

骨粗鬆症患者（200 例）に HEDP・2Na（200 mg/人/日）を 2 週間投与して 10 週間休薬する計 12 週間で 1 クールとし、13 クール（156 週間）経口摂取させる無作為二重盲見試験が実施されている。その結果、HEDP・2Na の摂取に関連した重篤な副作用は認められなかったとされている。（参照 4 8）【追加 6pmda 再審査報告書】

c. 医薬品の製造販売後臨床試験（医薬品医療機器総合機構（2009））

重傷の骨粗鬆症患者（55 例）に HEDP・2Na（400 mg/人/日）を 2 週間投与して 10 週間休薬する計 12 週間で 1 クールとし、13 クール（156 週間）経口摂取させる試験が実施されている。その結果、悪心、胃部不快感が各 4 例、下痢、腹部膨満感が各 3 例認められたとされている。医薬品医療機器総合機構は、安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったとしている。（参照 4 8）【追加 6pmda 再審査報告書】

d. 健康成人を対象とした忍容性試験（大日本住友製薬 IF（2011）で引用）

健康成人男性（各群 3 例）に HEDP・2Na（5、10、20 mg/kg 体重）を単回経口摂取させる試験が実施されており、その結果、特記すべき所見は認められなかったとされている。

また、健康成人男性（6 例）に HEDP・2Na（10 mg/kg 体重）を 1 日 1 回 5 日間経口摂取させる試験が実施されており、その結果、特記すべき所見は認められなかったとされている。（参照 9）【49p34】

本専門調査会としては、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品による副作用は医薬品としての用法・用量に基づき使用した場合に認められるものであり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

（４）オクタン酸

オクタン酸を被験物質とする反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性に係る十分な試験成績は得られなかった。

オクタン酸からなるトリアシルグリセロールは、大部分が胃液中のリパーゼにより加水分解を受け、体内に吸収される前にオクタン酸を産生すると考えられる。

このため、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験においても、試験動物はオクタン酸の暴露を受けるものと考えられるため、オクタン酸の反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性を評価するにあたって、トリアシルグリセロールを用いた試験も併せて参照した。

① 遺伝毒性

オクタン酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 27 のとおりである。

表 27 オクタン酸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	UDS 試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ラット肝細胞	300 nL/mL	陰性	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照) 【97 (WHO FAS40(1998)JECFA49th)】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> GLP 対応不明)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA97、TA100、TA1535、TA1537)	最高用量 3,333 μg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Zeiger ら (1988) (参照 4 9) 【96 (Zeiger(1988))】

		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538)	最高用量 0.00025% プレート法、 Suspension test	陰性 (代謝活性 化系の有無 に関わら ず)	Litton Bionetics (1976) (参照 5 0) 【68 (Litton bionetics(1976)) 】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)	50 mg/plate	陰性 (代謝 活性化系の 有無に関わ らず)	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照) 【97 (WHO FAS40(1998)JE CFA49th)】
染色体 異常	染色体異常 試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	5 ppm	性染色体損 失、染色体 不分離	Bingham (2001) (参照 5 1) 【99 (Bingham(200 1)Patty's toxicology)】
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D61.M)	5 ppm	陽性	Zimmermann (1983) (参照 5 2) 【追加 7】

以上より、オクタン酸については酵母を用いた遺伝毒性試験において陽性を示すデータが出ているが、オクタン酸等の脂肪酸は細胞膜の成分に作用をもつ可能性があるため、陽性のデータは二次的な反応の結果であって直接的な遺伝毒性ではないと考えられる。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた UDS 試験では陰性であったことも考慮し、本専門調査会としては、オクタン酸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考える。

戸塚委員、山田委員：

JECFA (1998) が引用している Heck (1989) は、詳細がほとんど記載されておらず、判断ができません。

Bingham (2001) で引用されている染色体異常試験ではその詳細が確認できず、原著論文が確認できませんでしたが、Zimmermann (1983) の報告と同じ試験である可能性があります。

その他、微生物を用いる遺伝子組み換え試験成績が認められましたが、陽性対照でも反応が認められなかったとされており、試験が成立していないと考えました。よって、評価書案では引用していません。(参照 5 1) 【68 (Litton bionetics(1976))】

事務局より：

Heck (1989) について、詳細を厚生労働省に確認いたします。

② 急性毒性

オクタン酸及びオクタン酸混合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 28 のような報告がある。

表 28 オクタン酸及びオクタン酸混合物の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀	参照
ラット（雄）	オクタン酸（異性体混合物）	1.41 ml/kg体重	Smyth(1962)（参照 5 3）【92】
ラット（不明）	オクタン酸	10,080 mg/kg体重	Jennerら(1964)（参照 5 4）【91】

③ 反復投与毒性

a. オクタン酸の投与による試験

（a）イヌ、ラット混餌投与試験（Bingham ら（2001）GLP不明）

イヌにオクタン酸（1、5 %）を混餌投与（投与期間不明）した試験が実施されている。その結果、下痢が認められたとされている。

また、イヌにオクタン酸（3～13 g/kg体重/日）を混餌投与（投与期間不明）した試験が実施されている。その結果、被験物質の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 5 1）【99】

本専門調査会としては、本試験について、詳細が不明でありNOAELは得られないと判断した。

（b）ラット6週間混餌投与試験（FASEB（1974）で引用（Renaud（1969）GLP不明））

ラット（雄）にオクタン酸、パルミチン酸、又はステアリン酸（5%）を含む高脂肪食を 6 週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、血液生化学的検査において、オクタン酸投与群でコレステロール及びトリグリセリド値がパルミチン酸投与群より低く、ステアリン酸投与群より高かったとされている。（参照 5 5）【74】

（c）ラット56日間混餌投与試験（FASEB（1974）で引用（King（1960）原著論文未確認、GLP不明））

ラットにオクタン酸ナトリウム（6 g/kg体重/日）を56日間混餌投与する試験が実施されている。（参照 5 5）【74】

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

1
2 **b. トリアシルグリセロールの投与による試験**

3 **(a) ラット 91 日間混餌投与試験 (Webb (1993) 、GLP 不明)**

4 SD ラット(各群雌雄各 25 匹)にカプレニン(オクタン酸(23.2%)、
5 デカン酸 (26.6%) 及びドコサン酸 (45.0%) からなるトリアシルグ
6 リセロール) を、表 29-1 のような投与群を設定して 91 日間混餌投与
7 する試験が実施されている。

8
9 **表 29-1 用量設定**

用量設定 (%)	0	5.23	10.23	15
(mg/kg 体重/日に換算)	0	約 5,000	約 10,000	約 15,000

10
11 その結果、表 29-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

12
13 **表 29-2 毒性所見**

投与群	毒性所見
15,000 mg/kg 体重/日以上	なし

14
15 なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しな
16 かった。

- 17 ・ 臓器重量について、肝臓、結腸、腎臓、心臓及び脾臓の絶対又
18 は相対重量において軽度で用量相関性のない増減。
- 19
20 ・ 血液学的検査、血液生化学的検査において、各検査値に用量相
21 関性がなく、病理組織学的検査における変化を伴わない増減

22
23 以上より、Webb らは、本試験における NOAEL を最高用量の 15 %
24 (約 15.0 g/kg 体重/日 (雄で 13.2g/kg/日、雌で 14.6g/kg/) 日) とし
25 ている。(参照 5 6) 【94】

26
27 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を最高用量の 15 %
28 (約 15,000 mg/kg 体重/日 (オクタン酸として 1,797 mg/kg 体重/日)
29 (雄で 13,200 mg/kg 体重/日 (1,581 mg/kg 体重/日)、雌で 14,600
30 mg/kg 体重/日 (1,749 mg/kg 体重/日)) と判断した。

中江専門委員：

表 21-1 の記載と合っていないので、どちらかに統一すべきである。また、
これは、トリアシルグリセロールとしての値なので、消化時にオクタン酸

がすべて遊離するという前提に基づいたオクタン酸換算値を示すべきである。

事務局より：

中江専門委員の示唆に基づき、オクタン酸換算値を示しました。換算式は、以下のとおりです。

オクタン酸としての NOAEL

$$= \text{TAG の NOAEL} \times (\text{TAG 平均分子中のオクタン酸の平均量 (33.45)} / \text{TAG 平均分子の分子量 (279.20)})$$

TAG 平均分子中のオクタン酸の平均量

$$= \text{オクタン酸の分子量 (144.21)} \times \text{オクタン酸の存在比 (0.232)}$$

TAG 平均分子の分子量

$$\begin{aligned} &= \text{オクタン酸の分子量 (144.21)} \times \text{オクタン酸の存在比 (0.232)} \\ &+ \Sigma \text{ その他脂肪酸の分子量} \times \text{その他脂肪酸の存在比 (207.65)} \\ &+ \text{グリセリンの分子量 (92.01)} - 3 \times \text{水分子の分子量 (18} \times 3) \end{aligned}$$

(b) ラット 30 日間強制経口投与毒性試験 (Elder (1980)、GLP 不明)

ラット (各群雄各 10 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリアシルグリセロールを、表 30 のような投与群を設定して 30 日間強制経口投与した試験が実施されている。

表 30 用量設定

用量設定	0、7.6、21.3 mL/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。

- ・ 21.3 mL/kg 体重/日投与群で試験開始 5～7 日に食欲減退、脂肪便及び脱毛し、その後消失 (参照 57) 【93】

本専門調査会としては、本試験は詳細が不明であり、NOAEL は得られないと判断した。

(c) ラット 3 か月混餌投与試験 (Elder (1980)、GLP 不明)

ラット (各群雄各 20 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリアシルグリセロールを、表 31 のような投与群を設定して 3 か月間混餌投与した試験が実施されている。

表 31 用量設定

用量設定	0、1、5%
------	--------

その結果、一般状態、摂餌量、体重増加量、臓器重量、尿検査、血液学的および血液生化学的検査ならびに組織学的検査において被験物質投与の影響は認められなかったとされている。（参照 5 7）【93】

本専門調査会としては、本試験は詳細が不明であり、NOAEL は得られないと判断した。

（d）ラット 47 週間混餌投与試験（Harkins& Sarett（1968）、GLP 不明）

Wistar ラット（各群雌雄各 15 匹）にオクタン酸（75%）とデカン酸（25%）からなるトリアシルグリセロール（19.6%）を 47 週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 投与群で、僅かな体重増加抑制（参照 5 8）【81】

本専門調査会としては、本試験は単用量のみで実施されており、NOAEL は得られないと判断した。

④ 発がん性

a. オクタン酸の投与による試験

オクタン酸を被験物質とした発がん性に関する試験成績は認められなかった。

b. トリアシルグリセロールの投与による試験

（a）ラット発がん性試験（Bingham ら（2001）、GLP 不明）

ラット（各群雌雄各 15 匹）にオクタン酸（7.4 mg/kg 体重/日）からなるトリアシルグリセロールを 47 週間混餌投与する発がん性試験が実施されている。

その結果、発がん性は認められなかったとされている。（参照 5 1）【99】

⑤ 生殖発生毒性

1 a. オクタン酸の投与による試験

2 (a) ラット生殖発生毒性試験 (Narotsky (1994) 、GLP不明)

3 SD ラット (各群雌 16～20 匹) に、オクタン酸を、表 32-1 のよう
4 な投与群を設定して、妊娠 6～15 日に経口投与した後、母動物は分娩
5 させて出生後の哺育児を検査する試験が実施されている。

6
7 表 32-1 用量設定

用量設定	0、1,125、1,500 mg/kg 体重/日
------	--------------------------

8
9 各投与群で認められた毒性所見は表 32-2 のとおりである。(参照
10 5 9) 【95 (Narotsky(1994)) 】

11
12 表 32-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,125 mg/kg 体重/日以上	母動物において、死亡 (1,125 mg/kg 体重/日投与群で 5/16 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 7/16 匹)、ラッセル (異常呼吸) 音、呼吸困難、妊娠期間中の体重増加抑制
1,500 mg/kg 体重/日	生存哺育児数の減少 (出生後 6 日)

13
14 本専門調査会としては、本試験は最低用量を含めた用量設定が高く、
15 本試験成績に基づく添加物「オクタン酸」の生殖発生毒性の評価は困難
16 と判断した。

17
18 b. トリアシルグリセロールの投与による試験

19 (a) ラット三世代生殖発生毒性試験 (Binghamら (2001) GLP不明)

20 ラットにオクタン酸 (7.4 mg/kg体重/日) 及びデカン酸 (2.5 mg/kg
21 体重/日) からなるトリアシルグリセロールを、交配三週間前から妊娠
22 中及び授乳中まで、三世代にわたって混餌投与する試験が実施されて
23 いる。

24
25 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 26 ・ 三世代目の児動物について、投与群の致死率が対象群と比べ3
27 倍であったとされている。母乳の栄養価の低下に起因するものと
28 されている。(参照 5 1) 【99 (Bingham(2001)Patty's toxicology) 】

本専門調査会としては、詳細が不明であり、本試験に係るNOAELは得られないと判断した

(b) ラット三世代生殖発生毒性試験 (Harkins & Sarett (1968)、GLP 不明)

McCollum-Wisconsin 系ラット (F₀ 世代の雌雄：匹数不明) に、オクタン酸 (75%) 及びデカン酸 (25%) からなるトリアシルグリセロール (飼料中含有比 19.6%) を F₀ 世代の交配前 3 週間から妊娠中及び授乳中を経た F₂ 世代の離乳後まで、三世代にわたって混餌投与する試験が実施されている。

その結果、以下の所見が認められたとされている。その他の毒性は認められていない。

- ・ 投与群で母乳量及び母乳中脂肪量の減少、それに伴う児動物の死亡率の増加傾向、体重増加抑制傾向 (参照 60) 【81 (Harkins(1968))】

本専門調査会としては、本試験は単用量のみで実施されていること及び詳細が不明であることから、NOAELは得られないと判断した。

⑥ ヒトにおける知見

a. レビュー (Bingham (2001))

オクタン酸は皮膚および粘膜に軽度の刺激性を有し、蒸気を吸うと咳がおけるとされている。

25 例のボランティアにオクタン酸 (1%) をワセリンに混じ閉鎖パッチで 48 時間にわたって皮膚に適用する Maximization 試験が実施されている。

その結果、刺激性は認められなかったとされている。(参照 51) 【99】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 最終食品への残留

穂山専門委員：

この記載で問題ありません。

(1) 鶏肉中の残留試験 (Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health (SCPVH) (2003) 及び Food Standard

Australia New Zealand (FSANZ) (2005) の引用 (Ecolab (2001)))
1164~1197 g の鶏肉 (6 体) に過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オクタン酸と併せ過酸として 220 mg/L) 及び過酸化水素 (110 mg/L) を室温で 15 秒間噴霧後、過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オクタン酸と併せ過酸として 200 mg/L) 及び過酸化水素 (100 mg/L) 溶液 (4℃) に 60 分間浸漬し、10 秒間振とうし、鶏肉を浸漬液から除去後 2、5、10 分後に脱イオン水 400 mL に浸し 30 秒間振り、過酸、過酸化水素の残留濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、鶏肉のうち 2 体の処理後の重量は、1649、1616 g であったとされている。脱イオン水中の過酸及び過酸化水素の濃度は、いずれも検出限界 (1 mg/L) 以下であったとされている。

SCVPH は、検出限界値 (1 mg/L)、脱イオン水の容量 (400 mL)、鶏肉の重量 (約 1,600 g) から、鶏肉に残留する過酸及び過酸化水素の量を 0.4 mg 以下、濃度を 0.25 mg/kg 以下と推定している。(参照 4、19) 【23 (SCVPH2003(p26))、24 (FSANZ2005(p34-35))】

(2) 牛肉中の残留試験 (FSANZ (2005)、JECFA-CTA (2004) の引用 (Ecolab (2000)))

牛肉に過酢酸、~~過オクタン酸~~混合液 (過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素と併せ過酸として 200 ppm) を使用する試験が実施されている。

その結果、10 分後に牛肉に使用した過酢酸混合液に残留する過酸の濃度は検出限界 (0.05 ppm) 以下、過酸化水素の濃度は検出限界 (0.003 ppm) 以下であったとされている。(参照 4、61) 【24 (FSANZ2005(p34-35))、4 (JECFA-CTA2004(p6))】

(3) 牛肉中の残留試験 (JECFA-CTA (2004) の引用 (Ecolab (2000)))

牛肉の切身に過酢酸混合液 (過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素と併せ過酸として 200 ppm) を使用する試験が実施されている。

その結果、20 分後に牛肉に使用した過酢酸混合液に残留する過酸の濃度は 6.2 ppm、過酸化水素の濃度は検出限界以下であったとされている。(参照 61) 【4 (JECFA-CTA2004(p6))】

(3.4) 野菜中の残留試験 (FSANZ (2005) の引用 (Ecolab))

Ground peas 及びトマトに過酢酸製剤 (200 ppm) を使用する試験が実施

1 されている。その結果、4～6 時間後に Ground peas に残留する過酸の濃度
2 は 3.71 ppm、過酸化水素の濃度は 3.28、トマトに残留する過酸の濃度は 2.49
3 ppm、過酸化水素の濃度は 9.18 ppm であったとされている。また、データ
4 は提出されていないものの、処理後 10～12 時間後には残留しないと示唆され
5 ている。（参照 4）【24（FSANZ2005(p36)）】
6

事務局より：

以上の（１）～（３）は JECFA、EFSA、FSANZ の評価書及び JECFA-CTA
から引用した知見です。

平成 25 年 11 月 26 日付けで、厚生労働省に対し、過酢酸、HEDP、オ
クタン酸、過酸化水素の残留実態調査の結果の提出を依頼しております。提
出された後、その内容について追記いたします。

7 8 2. 一日摂取量の推計

9 （１）過酢酸

10 （文案検討中）
11

12 （２）HEDP

13 （文案検討中）
14

15 （３）オクタン酸

16 ① 海外における摂取量

17 2004 年の第 63 回会合において、JECFA は、オクタン酸の添加物「過酢
18 酸製剤」由来のオクタン酸の一日摂取量を、1.9 mg/人/日としている。（参照
19 3）【20（FAS54）】
20

21 ② 日本における摂取量

22 （文案検討中）
23

24 （４）酢酸

25 ① 海外における摂取量

26 （文案検討中）
27

28 ② 日本における摂取量

29 a. 現在、既に摂取されている量

30 指定等要請者は、現在既に摂取されている酢酸の量について、国民健
31 康・栄養調査（2001～2003）による穀物酢の一日摂取量（3.32 mg/人/
32 日）をもとに、穀物酢由来の酢酸の摂取量を 0.44 g/人/日としている。

1 なお、酢酸の摂取源は穀物酢以外に果実酢、合成酢があり、これらの摂
2 取量を勘案すると、酢酸の摂取量は 0.44 g/人/日をさらに超えるものと
3 考えられるとしている。（参照 1）【概要】

4
5 **b. 新たな指定及び基準改正によって摂取が増加する量**

6 また、指定等要請者は、添加物「過酢酸製剤」には、酢酸がオクタン
7 酸の約 5 倍量含まれていると仮定しており、JECFA による、添加物「過
8 酢酸製剤」由来のオクタン酸の一日摂取量（1.9 mg/人/日）に基づき、
9 添加物「過酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約 10 mg/人/日（1.9 ×
10 5 = 10）としている。（参照 1）【概要】

11
12 指定等要請者は、この摂取量（約 10 mg/人/日）と現在、既に摂取さ
13 れている量（0.44 g/人/日）を比較し、添加物「過酢酸製剤」の使用に由
14 来する酢酸より相当多い量を食事経由で既に摂取しているとしている。

15
16 本専門調査会としては、

17
18 **（5）過酸化水素**

19 （文案検討中）

20
21
22 **IV. 食品健康影響評価**

- 1 <別紙 1 : 略称>
- 2 (略)
- 3
- 4 <別紙 2 : 毒性試験成績>
- 5 (略)
- 6
- 7

-
- ¹ 株式会社ピーズガード, 「過酢酸製剤の規格・基準設定並びに構成成分の食品添加物指定要請添付資料概要」, 2013 年 11 月【概要】
 - ² 厚生労働省, 過酢酸製剤に係る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 495 回食品安全委員会 (平成 25 年 11 月 25 日)【親委員会資料】
 - ³ Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, In WHO(ed), Food Additive Series 20, Safety Evaluation of Certain Food Additives. Prepared by the Sixty-Third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006.【20 (FAS54)】
 - ⁴ Food Standards Australia New Zealand, Final Assessment Report Application A513, Octanoic Acid As a Processing Aid, 23 March. 2005.【24 (FSANZ2005)】
 - ⁵ 酢酸, 過酸化水素. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 275, 358【追加 1 (公定書)】
 - ⁶ Cords BR and Dychdala GR: Sanitizers: Halogens, Surface-Active Agents, and Peroxides. Antimicrobials in foods, 2nd ed 1993;469-537【32 (Cords & Dychdala (1993))】
 - ⁷ 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 0725 第 1 号、食安監発 0725 第 1 号, 平成 25 年 7 月 25 日【追加 2】
 - ⁸ 医薬品インタビューフォーム 過酢酸製剤 科学的滅菌・殺菌消毒剤 (医療器具・機器・装置専用) アセサイド 6%消毒液, サラヤ株式会社, 2012 年 1 月改訂【3 (サラヤ (2012))】
 - ⁹ 医薬品インタビューフォーム 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロン酸二ナトリウム錠 ダイドロネル錠 200, 大日本住友製薬株式会社, 2011 年 11 月【49 (大日本住友製薬 (2011))】
 - ¹⁰ Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21(Food and Drugs), Chapter. 1 (4-1-12 Edition) §173.315 Chemicals used in washing or to assist in the peeling of fruits and vegetables.【9 (CFR 173.315)】
 - ¹¹ Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid.【12 (CFR 173.370)】
 - ¹² Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21

-
- (Food and Drugs), §170.100 Submission of a premarket notification for a food contact Substance(FCN) to the Food and Drug Administration(FDA).【6 (CFR 170.100)】
- ^{1 3} Australia New Zealand Food Standards code- Standard 1.3.3- Procesing Aids【16 (F2013C00139)】
- ^{1 4} Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases. In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16【追加 3 (TRS339)】
- ^{1 5} WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; pp.23-24, 35-38【44 (TRS539)】
- ^{1 6} WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 653, Evaluation of Certain Food Additives. Twenty- Fourth Report of he Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1980; pp. 12-4【180 (TRS653)】
- ^{1 7} Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM【97 (FAS40)】
- ^{1 8} Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1- hydroxyethylidine- 1,1- diphosphonic acid(HEDP), In WHO(ed), WHO Technical Report Series No. 928, Evaluation of Certain Food Additives. Sixty- third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 8- 17 June 2004, WHO, Geneva, 2005; pp. 26-33.【5 (TRS928)】
- ^{1 9} The Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Opinion of The Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on The Evaluation of Antimicrobial Treatments for Poultry Carcassess, adopted on 14-15 April【23 (SCVPH (2003))】
- ^{2 0} European Food Safety Authority(EFSA): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids (Question N° EFSA Q-2005-002) Adopted on 6 December 2005. The EFSA Journal(2005); 297, 1-27【26 (EFSA2005)】

-
- ^{2 1} Food and Drug Administration: FCN140: Use of Peroxyacetic acid, Acetic Acid, Hydrogen Peroxide, and 1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic Acid As An Antimicrobial Agent on Red Meat. Final Toxicology Review. June 13, 2001 【28 (FDA (2001))】
- ^{2 2} Food and Drug Administration: FCN00880: Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water. April 3, 2009a 【29 (FDA (2009a))】
- ^{2 3} Food and Drug Administration: FCN000880: FMC Corp, Philadelphia, PA. “Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water.” April 16, 2009b 【30 (FDA (2009b))】
- ^{2 4} 食品安全委員会：添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム，2013 年 4 月 【追加 4（添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書（2013））】
- ^{2 5} European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC): Peracetic Acid (CAS No. 79-21-0) and its Equilibrium Solutions. JACC No. 40. Brussels, Jan 2001 【追加 5 (ECETOC2001)】
- ^{2 6} Michael WR, King WR and Wakim JM: Metabolism of Disodium Etane- 1-Hydroxy- 1,1- Diphosphonate (Disodium Etidronate) in the Rat, Rabbit, Dog and Monkey. *Toxicol Appl Pharm.* 1972; 21: 503-15 【52 (Michael ら (1972))】
- ^{2 7} 水野圭子，三島昭宏，木村寛三，吉武彬：SM-5600 のマウス，ラットおよびイヌにおける体内動態．*薬物動態* 1989; 4(1): 63-81 【56 (水野ら (1989))】
- ^{2 8} Gural RP, Chung VS, Shrewbury RP and Ditterts LW: Dose-dependent Absorption of Disodium Etidronate. *J Pharm Pharmacol.* 1985; 37: 443-5 【57 (Gural ら (1985))】
- ^{2 9} Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilsons MA and Bevan JA: Absorption of Oral Diphosphonate in Normal Subjects. *Clin Endocrinol.* 1986; 24: 57-62 【59 (Fogelman ら (1986))】
- ^{3 0} Hyun SA, Vahouny GV and Treadwell CR: Portal Absorption of Fatty Acid in Lymph- and Portal Vein- Canulated Rats. *Biochim Biophys Acta.* 1967;137: 296-305 【80 (Hyun (1967))】
- ^{3 1} Greenberger NJ, Franks JJ and Isselbacher KJ: Metabolism of 1-C¹⁴ Octanoic and 1-C¹⁴ Palmitic Acid by Rat Intestinal Slices. *Proc Soc Exp Biol*

-
- Med. 1965; 120: 468-72 【83 (Greenberger (1965))】
- ^{3 2} Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. J. Appl physiol. 1964; 19:335-7【85 (Schwabe (1964))】
- ^{3 3} Food and Drug Administration: 21 CFR Part 173. Secondary Direct Food Additives Permitted in Food Human Consumption. Federal Register 2000; 65(228): 70660-1. 【13 (FDA (2000))】
- ^{3 4} Buschini A, Carboni P, Furlini M, Poli P and Rossi C: Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid- induced genotoxicity detected by the Comet assay and *Saccharomyces cerevisiae*. Mutagenesis. 2004; 19(2): 157-62 【42 (Buschini (2004))】
- ^{3 5} Yamaguchi T and Yamashita Y: Mutagenicity of Hydroperoxides of Fatty Acids and Some Hydrocarbons. Agric Biol Chem. 1980; 44(7): 1675-8 【41 Yamaguchi & Yamashita (1980)】
- ^{3 6} OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008 【36 (OECD (2008))】
- ^{3 7} California Department of Pesticide Regulation, Peroxyoctanoic Acid. California Department of Pesticide Regulation Public Report 2006-4, Tracking ID Number 214171 【25 (california (2006))】
- ^{3 8} Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicite subchronique du Persteril par voie Buccale. Ceskoslovenska Hygiena. 1977; 22(2): 59-63 【141 (Veger (1977))】
- ^{3 9} 小木曾重文, 山田文博, 加藤日路士, 原正樹, 吉武彬, 山田宏彦: SM-5600 の変異原性試験-細菌を用いた復帰変異試験およびチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験-. 基礎と臨床 1989; 23(4): 97-104 【67】
- ^{4 0} Nixon GA, Buehler EV, Newmann EA: Preliminary Safety Assessment of Disodium Etidronate as an Additive to Experimental Oral Hygienic Products. Toxicol Appl Pharm. 1972; 22: 661-71 【60】
- ^{4 1} 三崎義則, 井上忠志, 田中康晴, 鈴木隆, 甲田彰, 加藤暉成, 他: SM-5600 のラットおよびマウスにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 5-9 【61】
- ^{4 2} 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄: SM-5600 のビーズにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 11-42 【62】
- ^{4 3} Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM Villanueva AR: The Long-Term Skeletal effects of EHDP in Dogs. Metab Bone Relat Res. 1981;

- ^{4 4} Nolen GA, Buehler EV: The Effects of Disodium Etidronate on the Reproductive Functions and Embryogeny of Albino Rats and New Zealand Rabbits. *Toxicol Appl Pharm.* 1971; 17: 548-61 【65】
- ^{4 5} 広橋敦子, 河南昇, 松本安雄, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600 のラットにおける生殖試験. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 71-89 【66】
- ^{4 6} 茶藪義文, 中西とし子, 鈴木隆, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600 の抗原性試験. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 91-6 【69】
- ^{4 7} 原洋一, 中村三孝, 広瀬彰, 宮岸明, 杉本真一, 古閑義彦, 他: SM-5600 の一般薬理作用. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 105-27 【70】
- ^{4 8} 医薬品医療機器総合機構: 再審査報告書 (ダイドロネル錠 200) .平成 21 年 11 月 4 日 【追加 6pmda 再審査報告書】
- ^{4 9} Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T Mortelmans K: *Environ Mol Mutagen.* 1988; 11(12): 1-158 【96】
- ^{5 0} Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Mutagenic Evaluation of Compound. FDA75-38.000124-07-2, Caprylic Acid, 98%: National Technical Information Service(NTIS) PB-257 872, 31 March 1976 【68】
- ^{5 1} Bingham E, Cohrssen B, Powell CH: 13.0 Caprylic acid. *Patty's Toxicology (5th Edition)* Vol.1-8 2001: 725-7, 775-9 【99】
- ^{5 2} Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. *Ann N Y Acad Sci.* 1983; 407: 186-96 【追加 7】
- ^{5 3} Smyth HF, Carpenter CR, Weil CS, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA: Range-Finding Toxicity Data: List VI. *Ind Hyg Ass J.* 1962; 23: 95-107 【92】
- ^{5 4} Jenner PM, Haan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG: Food Flavours and Compounds of Related Structure I. Acute Oral Toxicity. *Fd Cosmet Toxicol.* 1964; 2: 327-43 【91】
- ^{5 5} LARO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Caprylic Acid as a Food Ingredient. National Technical Information Service(NTIS) PB-254 530, 1974 【74】
- ^{5 6} Webb DR, Wood FD, Bertram TA, Fortier NE: A 91-Day Feeding Study in Rats with Caprenin. *Fd Cosmet Toxicol.* 1993; 31(12): 935-46 【94】
- ^{5 7} Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric

Triglyceride. J Environ Pathol Toxicol. 1980; 4(4): 105-20 【93】

- ^{5 8} Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. J Am Oil Chem Soc. 1968; 45(1): 26-30 【81】
- ^{5 9} Narotsky MG, Francis EZ, Kavlock RJ: Developmental Toxicity and Structure-Activity Relationships of Aliphatic Acids, Including Dose-Response Assessment of Valproic Acid in Mice and Rats. Fund Appl Toxicol. 1994; 22: 251-65 【95】
- ^{6 0} Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. J Am Oil Chem Soc. 1968; 45(1): 26-30 【81】
- ^{6 1} HYDROGEN PEROXIDE, PEROXYACETIC ACID, OCTANOIC ACID, PEROXYOCTANOIC ACID, AND 1- HYDROXYETHYLIDENE- 1,1- DIPHOSPHONIC ACID (HEDP) AS COMPONENTS OF ANTIMICROBIAL WASHING SOLUTION, In WHO(ed), Chemical and Technical Assessment. Prepared by the Sixty-Third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006. 【4】