資料２－３

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

株式会社 ピーズガード

平成 25 年(2013 年)11 月

目　次

Ⅱ．過酢酸の添加物指定について

Ⅲ．１－ヒドロキシエチリデン－1,1－１ジホスホン酸（HEDP）の添加物指定について

Ⅳ. オクタン酸の添加物指定について

Ｖ．過酸化水素の安全性に関する事項について

過酢酸製剤の規格・基準設定並びに構成成分の添加物指定要請について

はじめに

本概要書は、過酢酸製剤が食品衛生法に基づき我が国で使用できるように必要な資料とその概要を取りまとめたものである。

過酢酸製剤は、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（HEDP)の混合水溶液で、食品表面の殺菌目的で使用される。また、オクタン酸を含有する場合もあり、オクタン酸を含有する場合はオクタン酸と過酸化水素との反応により過オクタン酸が生成する。

過酢酸製剤を構成する過酢酸、オクタン酸及び HEDP については、新添加物として食品衛生法第 10 条に基づく指定について検討した。また、過酢酸製剤及びその構成成分である過酢酸、オクタン酸並びに HEDP については同法第 11 条に基づく、規格基準の設定についてとりまとめた。

一方、過酢酸製剤の構成に必要な酢酸と過酸化水素は、食品衛生法第10条に基づき既に添加物として指定されており（食品衛生法施行規則別表第1、酢酸は氷酢酸として指定）、その内、酢酸については使用基準が設定されていないことから、現状のままで使用が可能と考える。また、過酸化水素については、食品衛生法第11条に基づく使用基準として「最終食品の完成前に分解又は除去すること」と規定されており、現時点では、 カズノコを除き事実上使用されていない。今般、新たに過酸化水素を含む過酢酸製剤を食肉、家禽肉、生鮮・加工果実及び生鮮・加工野菜の殺菌・洗浄に使用した場合、最終食品の完成前に分解されるため、現状のままで使用が可能と考える。

なお、過オクタン酸は、オクタン酸と過酸化水素との反応により生成されるが、殺菌効果を期待するほどの量を含有していないので反応生成物として取り扱うこととした。

以上により、本概要書では、表のとおり、新添加物として食品衛生法第10条に基づく、過酢酸、オクタン酸及びHEDPの指定、また、同法第11条に基づく、過酢酸製剤の成分規格（案）、製造基準（案）及び使用基準（案）に関する必要な資料、また、構成成分の過酢酸については、製造基準（案）及び使用基準（案）並びにHEDP及びオクタン酸については成分規格（案）及び使用基準（案）に関するに必要な資料をとりまとめた。なお、過酸化水素については、過酢酸製剤の成分の一つであることから、安全性評価に関する必要な資料を取りまとめた。

過酢酸製剤は過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素を含む過オキシ酸の混合液であることから JECFA 並びに EFSA レポート及び米国連邦規則等においては本剤の名称を Peroxyacids（過オキシ酸類）としている。本概要書では過酢酸が殺菌作用の主成分であること、また平成 25 年 4 月 3 日に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会添加

物部会での審議内容に準じ、本剤の名称は「過酢酸製剤」(peracetic acid formulation)と呼ぶこととした。

また、本概要書に用いる主な化学物質の名称は下記に示した。中には国際的にも同一の物質に 2 種類以上の名称が記されているものがあり、本概要書ではこれら複数の物質名については下記の名称を用いることとした。

(主な化学物質物質名称)

〇acetic acid：酢酸

〇peracetic acid：過酢酸

(別名：peroxyacetic acid)

〇peracetic acid formulation：過酢酸製剤

(別名：peroxyacetic acid formulation)

〇octanoic acid：オクタン酸

(別名：caprylic acid：カプリル酸)

〇peroctanoic acid：過オクタン酸

(別名：peroxyoctanoic acid)

〇peroxyacids：過オキシ酸類

(別名：過酸化酸類)

〇hydrogen peroxide：過酸化水素

〇1-hydroxyethyliden-1,1-diphosphonic acid (HEDP)：1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸

(別名：etidronic acid：エチドロン酸)

表　過酢酸製剤に係る法第 10 条及び第 11 条に係るまとめ

	指定	使用基準	成分規格	製造基準
過酢酸製剤	－	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、野菜及び果実にあっては、浸漬液又は噴霧液１ kg につき過酢酸として 0.080ｇ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 0.0048g 以下、食肉及び食鳥肉にあっては、浸漬液又は噴霧液１ kg につき、過酢酸として 0.220ｇ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 0.013g 以下の濃度でなければならない。	○	○
過酢酸	○	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。	－	○
酢酸（氷酢酸）	●	－	●	－
HEDP	○	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。	○	－
過酸化水素	●	変更なし	●	－
オクタン酸	○	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。	○	－

（注）　○：新規指定又は設定する、　●：既存指定又は規定している、　－：　指定又は設定しない

Ｉ．過酢酸製剤の規格・基準設定について

１．過酢酸製剤の概要

過酢酸製剤は、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（HEDP）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。

１）名称及び用途

（１）名称：過酢酸製剤（Peracetic acid　formulation）
　　　　　（別名：Peroxyacid solutions）

（２）用途: 殺菌料。本剤は表面殺菌料として、野菜、果実、食肉、家禽肉に使用する。

２）起源又は発見の経緯

過酢酸製剤（過酢酸）は 1902 年、Freer らにより殺菌効果が報告された後、リステリア菌を含め広範な細菌に対して有効で、毒性成分の残留がない殺菌剤、消毒剤として有用であることが欧米の研究者により確認された。本剤は加熱殺菌を伴わない、製造装置、環境並びに容器包装等の殺菌・消毒剤として広く国際的に使用されるようになり、我が国においても清涼飲料業界においてペットボトルやプラスチックキャップの殺菌や、医療分野における消毒液として用いられている。過酢酸は米国等では食品添加物としても認可され、製剤として野菜、果物、食肉等の表面微生物の制御に適用されるようになっている[１][２][３]。

３）諸外国における使用状況

過酢酸製剤は米国、オーストラリア、ニュージーランド、カナダにおいて食肉、家禽肉、野菜、果物の殺菌洗浄液（スプレー、洗浄、浸漬、すすぎ、冷却水等）として使用が許可されている[４]。製剤（濃縮水溶液）は使用時に過オキシ酸類が過酢酸として 80 mg/kg～200 mg/kg の範囲内でそれぞれの目的の濃度に希釈して使用される[５]。

以下、米国、オーストラリア・ニュージーランド及びカナダの例を中心に概要を記す。

（１）米　国

米国において食品添加物（21CFR§170.3（e）（1））には、食品製造に際し一定の機能性を期待して添加等直接使用される Direct Food Additive（直接食品添加物，§172,

173）のほか、食品の包装、容器、接着剤等の成分、食品製造装置の洗浄・消毒剤等など、食品に接触して使用されるが食品への移行は期待しない物質があり、後者についても、食品に微量移行する可能性があることから、Indirect Food Additive（間接食品添加物，§174～178）として、新規物質は販売前にFDA（保健福祉省食品医薬品庁）にFood Additive Petition,（食品添加物許可申請、FAP）が必要とされていた（§171）。また、食品への使用が認められる関連物質には食品添加物のほか、米国独特の制度であるGRAS物質（§182，184，186）、暫定認可食品添加物（§180）及び既認可食品成分（§181）がある。直接食品添加物のうち、酵素、イオン交換樹脂、殺菌・洗浄剤など食品の製造・加工の過程で使用されるが完成食品での機能性は期待しないものは、Secondary Direct Food Additive（副次的直接食品添加物）と類別されている（§ 173）。

間接食品添加物は、科学技術の進展に伴い多くの新規物質が創出され、個々の物質毎に規則で定められた申請・許可の手続を経ることは、申請者、FDA双方にとり手間の掛かることである。そこで、議会は1997年に成立したFederal Food Drug & Cosmetic Act(連邦医薬品化粧品法)の改正法、Food and Drug Administration Modernization Actの目玉の一つとして、間接食品添加物を中心に、後述のように一部の副次的食品添加物を取り込んで、食品の製造、包装、容器、運搬、若しくは保持の目的で使用されるが、最終食品では機能を持たない物質を、Food Contact Substance （食品接触物質, FCS）と定義した上、新規物質、若しくは、既存の食品添加物ではあるが新規用途への使用は、個別製品毎に使用法の詳細をFDAに届出、FDAは有用性・安全性等を評価の上、差支えないものは使用を認める食品接触物質届出制度、Food Contact Substance Notification（FCSN, 現在単にFCNと略称）を創設し運用している[６][７][８]。但し、一定の基準を満たさない物質についてはこれまでのように新規食品添加物申請制度が適用されるとした。

食品の殺菌・洗浄への過酢酸類の使用については、上記FCN制度の発足以前、新規食品添加物申請制度に基づいて申請がなされ、副次的食品添加物として、野菜・果物並びに、食肉、家禽肉への使用が一定の条件下（過酢酸を含む製剤成分の最高使用濃度の設定など）で既に認められている。

したがって、食品の殺菌・洗浄への過酢酸類の使用は、現在、上記連邦規則に基づき既に使用が認められているものと、FCN制度発足以後、上記規則に含まれない新たな製剤、新たな用途、使用法につき、FCN制度に基づいて、個別製品毎に届け出され、FDAが評価して使用を認めたもの、との2本立てになっている。

①連邦規則に基づき使用が認められている過酢酸製剤

ａ)果実、野菜類の洗浄、もしくは皮むき助剤に過酸化水素として59ppm、過酢酸として80ppm、HEDPとして4.8ppm以下であって、効果を発揮する最小濃度で使用が許可されている[９][１０][１１]。

ｂ)Peroxyacids（過オキシ酸類、以下、過酢酸製剤と略称）は過酢酸、酢酸、過酸化水素、オクタン酸、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（HEDP）の混合溶液であって、
（ａ)食肉の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、肉片（trim）、臓器に、殺菌料として current industry practice(企業の現行作業手順)に従い過酢酸として最高 220ppm、過酸化水素は最高 75ppm の濃度での使用［１２］［１３］［１４］、並びに
（ｂ）家禽の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、臓器に殺菌料として、企業の現行作業手順に従い過酢酸として最高 220ppm、過酸化水素は最高 110ppm、HEDP は最高 13ppm の濃度での使用［１２］［１５］が許可されている。

②食品接触物質届出制度（FCN制度）に基づき届け出された過酢酸製剤
前記のようにFDAは、食品の製造等の課程で食品に触れるが、最終食品中での機能発揮は期待しない物質であって、１）の連邦規則に含まれない物質については、製品ごとに使用の詳細をFDAに届け出、FDAは有用性・安全性評価を行った上、問題がないものは使用を認めるFCN制度を実施している［６］。本件についてはFDAのホームページ上でも概要が示されている。

（２）オーストラリア・ニュージーランド
オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ, Food Standards Australia New Zealand）において食品の加工助剤はポジティブリスト化されている。その第 12 項、漂白剤、洗浄及び皮むき時の殺菌料用物質のリストには、過酸化水素がすべての食品に最高許容（残留）濃度 5ppm の条件で、過酢酸はすべての食品について適正製造規範濃度での使用が認められている。また、第 14 項、多種機能の加工助剤リストに過酸化水素は発酵乳、発酵乳製品、乳酸生成微生物利用のチーズなどに対して最大残留濃度 5ppm、オクタン酸は食肉、果実、野菜への殺菌料として適正製造規範濃度での使用、また HEDP は食肉、果実、野菜への殺菌料使用時の金属イオン封鎖剤（キレート剤）として適正製造規範濃度での使用が認められている［１６］。

（３）カナダ
食品添加物は食品に使用したことによりそれ自身もしくは反応生成物が食品に残留、もしくは食品の特性に影響を及ぼす、もしくは、そのように期待される物質と定義され、食品包装材及び成分は除かれている。食品の製造過程で使用するが最終食品の特性に影響を与えず、かつ、食品への移行はないか無視しうる程少ないものは加工助剤である。食肉、家禽肉の殺菌洗浄目的で薬剤を使用し、最終食品中では殺菌作用がなければ食品の特性に影響を与えたとはみなされない。食品への当該物質及び/もしくは反応生成物が食品に残留しなければ加工助剤であるが、残留が認められれば食品添加

物として規制される。判断はケースごと、関係データを用意し規制当局（Health Canada）に問い合わせするよう求めている。

一方、過酸化水素・過酢酸製剤は食品加工施設において食品に接触する機械、装置等の表面の洗浄・殺菌料としての使用は、偶発的食品添加物の扱いに関わる指針の規定に基づき、1100ppm 過酸化水素の酢酸水溶液の使用が認められている［１７］［１８］［１９］。

４）物理化学的性質並びに製造基準・成分規格（案）

（１）　物理化学的性質

本製剤は過酢酸、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（HEDP）の４成分の混合水溶液である。また、オクタン酸を含む場合がある。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。

各構成成分の役割と過酢酸製剤の各成分の含量割合

	成分名	役割	溶液中の割合
1	過酢酸	殺菌作用の主成分	12～15%
2	酢酸	過酢酸の供給源及び pH 調整	40～50%
3	過酸化水素	過酢酸の供給源（酢酸との反応により、過酢酸を生成させる。）	4～12%
4	HEDP	安定剤（金属イオンによる過酢酸や過酸化水素の分解を防止し、溶液を安定させる。）	<1%
5	オクタン酸	界面活性剤（肉などの疎水表面に対する液面張力を減少させる。）※１	3～10%※２
6	過オクタン酸	オクタン酸と過酸化水素の反応生成物として存在。過オクタン酸自体には殺菌効果はない。	1～4%※２

※１　低濃度のため殺菌作用はない。

※２　オクタン酸と過オクタン酸については、含まれない場合もある。

［４］［５］［２０］

性　状：　本剤は無色透明の液体で、鋭い酢酸臭を有し、水溶性である。

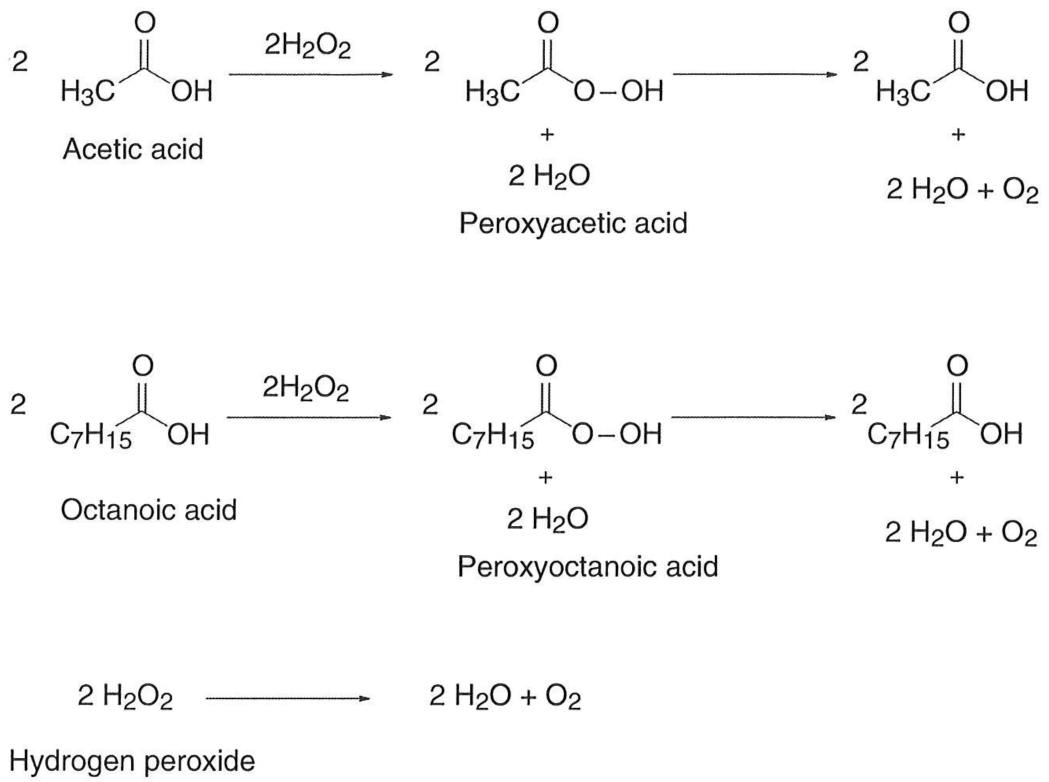
製造方法：

過酢酸製剤は過酸化水素（4～12%）酢酸（40～50%）HEDP（1%未満）の混合によって製造する。また、オクタン酸（3～10%）を含む場合もある。過酸化水素は酢酸との反応により過酢酸を生成する。また、過酸化水素とオクタン酸との反応により過オク

タン酸を生成する。混合後 7～13 日で、過酢酸、酢酸、過酸化水素、オクタン酸、過オクタン酸量が平衡状態になる（下図　参照）。過オクタン酸と過酢酸の濃度はそれぞれ平衡状態で 1～4%、12～15%の範囲である。製造課程の温度を上げ、又は硫酸等の鉱酸を添加することにより最終平衡濃度達成時間を短縮することが出来る。

HEDP は不安定な過酸化化合物（過酢酸及び過酸化水素）を安定に保つために必要である。一度平衡に達した溶液はHEDP存在下、室温で１年間安定である[２][５][２０]。

○平衡状態での主化学反応　［２０］



（２）製造基準及び成分規格（案）

①　製造基準(案)

過酢酸製剤を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する酢酸、過酸化水素を原料とした混合溶液に成分規格に適合する１‐ヒドロキシエチリデン‐1, 1-ジホスホン酸（HEDP）を１%の濃度を超えない範囲で混合して製造する。また、必要に応じ、オクタン酸を 10%の濃度を超えない範囲で混合することができる。

② 成分規格（案）

過酢酸製剤　（Peracetic acid formulation）

定　義　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（HEDP）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。

含　量　本品は過酢酸 12～15%、酢酸 40～50%、過酸化水素 4～12%の他、１－ヒドロキシエチリデン－1,1,-ジホスホン酸 0～1%を含む。なお、オクタン酸 3～10%、を含むことがある。

性　状　本品は、無色透明の液体で、鋭い酢酸臭を有する。

５）有効性及び必要性

（１）食品添加物としての有効性及び他の同種添加物との効果の比較

①過酢酸製剤の有効性

前述のように「過酢酸製剤」（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（HEDP)の4物質のほか、オクタン酸、過オクタン酸も含むことがある混合溶液）は、食品表面の殺菌料として、有効性が認められ、米国、オーストラリア・ニュージーランド、カナダにおいて野菜、果物、食肉等の食品に対して殺菌目的で既に使用されている。

過酢酸製剤成分中過酢酸が殺菌効果の主役である。過酸化水素及びオクタン酸（特に酸性下において）も抗菌作用があることが知られているが、平衡状態に達した混合溶液中濃度での過酸化水素及びオクタン酸の殺菌作用は強くない。

「過酢酸製剤」は常在一般生菌のほか、病原菌であるサルモネラ属菌（Salmonella sp.）、リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes*、芽胞形成菌 ）、腸管出血性大腸菌 O157:H7 （*E. coli O157:H7*）など広範な微生物の殺菌に有効である。過酢酸自身については、低濃度、室温で迅速な殺菌効果があり、分解物に毒性がなく環境汚染がない、カタラーゼ等過酸化物分解酵素で分解されず、効果が持続することも利点である。一方、過酢酸は安定化剤が共存しないと不安定であること、皮膚刺激性、金属腐食性があることは要留意点である[１][５][２０]。

第 63 回 JECFA 会議において取りまとめられた、過酢酸製剤の４種類の殺菌溶液（溶液 A～溶液 D） に関する殺菌効果の概要について表Ⅰ－ 1、それぞれの溶液の組成を表Ⅰ－ 2、殺菌効果の詳細を、表Ⅰ－ 3～表Ⅰ－ 8 に示す。

表Ｉ－１　　　　　　　　　　　過酢酸製剤の殺菌効果

溶液の種類	対象食品	殺菌効果の概要
溶液A （鶏肉用）	鶏肉（枝肉）	浸漬処理、噴霧処理、浸漬＋噴霧処理の３種類の方法において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に対して、 溶液Aの効果が確認された（表Ｉ－４）。
	鶏肉（枝肉、手羽、 レバー）	播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・チフィムリウム、腸管出血性大腸菌 O157:H7 に対して、溶液 A の効果が確認された （表Ｉ－５）。
溶液B （牛肉用）	牛肉	噴霧処理において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に 対して，溶液Bの効果が確認された（表Ｉ－６）。
		播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・ チフィムリウム、大腸菌に対して、溶液 B の効果が確認された（表Ｉ－７）。
溶液C （生鮮及び加工 野菜・果物用）	野菜	野菜を洗浄した後の水を溶液 C で処理したところ、未処理水と比較して、処理水で効果が確認された（表Ｉ－８）。
溶液D （加工野菜・果物用）	野菜 （トマト）	トマト表面に播種したリステリア・モノサイトゲネス、 サルモネラ菌の一種、腸管出血性大腸菌 O157:H7 に対して、溶液 D で効果が確認された（表Ｉ－９）。
	野菜 （チェリートマト）	リステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ菌の一種（*S. javiana*）、腸管出血性大腸菌O157:H7 を播種したチェリートマトと播種していないチェリートマトを水又は溶液Ｄに浸漬した後、非播種のチェリートマトの菌数を比較したところ、全ての病原菌について、溶液D で処理したものは$\log_{10}2$より大きい減少が見られた。

表Ｉ－２　　　　　　　　　　　　溶液A～Dの成分 組成

成分	平衡状態における溶液中の各成分の比率（%）※1				希釈後の溶液中の各成分の最大濃度（mg/kg）※2			
	溶液A	溶液B	溶液C	溶液D	溶液A	溶液B	溶液C	溶液D
過酢酸	12	12.2	15.0	12.0	213※3	220※3	80	80
酢酸	40.6	49.4	32.0	42.0	985	2000	208※4	NS
過酸化水素	6.2	4.5	11.1	4.0	110	150	59	59
HEDP	0.6	0.6	0.9	0.6	13	13	4.8※4	4.8
オクタン酸	3.2	8.8	0.0	10.0	74	300	0	NS
過オクタン酸	0.8	1.4	0.0	3.4	14※3	25※3	0	NS
水	36.6	23.1	41.0	28.0	―	―	―	―

NS;未記載

※1 ；製造後7～13日後に平衡状態に到達するが、その期間は溶液の保存温度に依存する。

※2 ；溶液Aと溶液Bは、過オキシ酸類の濃度が200 mg/kgになるように希釈される。溶液Cと溶液Dは、過オキシ酸類の量が40 mg/kgになるよう希釈される。

※3 ；過オキシ酸類を過酢酸に換算した濃度。

※4 ；理論値（分析に基づいたものではない）。

表Ｉ－３　　鶏肉（枝肉）に対して水又は溶液Aで処理した場合の微生物減少量（平均$\log_{10}$ 減少）

処理方法	一般生菌数			大腸菌（*E. coli*）			大腸菌群（Coliforms）		
	水	溶液A	減少※	水	溶液A	減少※	水	溶液A	減少※
浸漬	0.53	1.21	0.68	0.56	1.37	0.81	0.6	1.27	0.67
噴霧	0.46	0.62	0.16	0.46	0.84	0.38	0.33	0.64	0.31
浸漬＋噴霧	0.84	1.33	0.49	0.85	1.44	0.59	0.78	1.31	0.53

※水に対する溶液 A の相対 log10 減少

表Ｉ－４　鶏肉（枝肉、手羽、 レバー）に播種した病原菌に対して溶液 A で処理した場合の微生物減少量（平均 $\log_{10}$ reduction）

菌種	減少量
リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes* ）	1.13～2.11
サルモネラ・チフィムリウム（*S. typhimurium* ）	0.32～0.75
腸管出血性大腸菌O157 :H7　（ *E. coli O157: H7* ）	0.82～3.17

表Ｉ－５　　牛枝肉を溶液Bで処理した場合の形成されたコロニー数(CFU/cm2)の
対数減少値※

菌種	処理直後	最終検査
一般生菌数、大腸菌、大腸菌群	0.434　(SD 1.083) ～ 1.05　(SD0.495)	0.246　(SD1.221) ～ 0.573　(SD 0.567)

ＳＤ；標準偏差

※3回（10、30、128検体）の試験結果

表Ｉ－６　　牛肉に播種した病原菌に対して、水又は溶液 B で処理した場合の
微生物減少量（平均 $\log_{10}$ reduction）

菌種	水	溶液B	減少※
リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes*）	0.7	1.22	0.52
サルモネラ・チフィムリウム（*S. typhimurium*）	0.32	1.62	1.3
大腸菌（*E. coli*）	0.4	1.48	1.08

※水に対する溶液 B の相対 $\log_{10}$ 減少

表Ｉ－７　未処理水に対する溶液 C 処理水中の微生物減少量（平均 $\log_{10}$ reduction）

残留過酢酸(mg/kg)	減少
<3	≦2
10-30	2－4
40-50	5－6

表Ｉ－８　　トマトに播種した病原菌に対して、水又は溶液 D で処理した場合の
微生物減少量

菌種	水	溶液D	減少※
リステリア・モノサイトゲネス（*L.monocytogenes*）	4.73	0.00	4.73
サルモネラ菌の一種（*S. javiana*）	2.62	0.00	2.62
腸管出血性大腸菌O157:H7　（*E. coli O157:H7*）	5.00	0.87	4.13

※水に対する溶液 D の相対 $\log_{10}$減少

過酢酸製剤の各種微生物に対する殺菌効果に関する国内研究結果例を表Ｉ－10　に示す[２][２１]。同研究では過酢酸製剤（0.3%過酢酸）の細菌類、抗酸菌、真菌およびウイルスに対する効果を2%グルタルアルデヒド（医療器具、機器の殺菌に使用される）を対照として検討された。過酢酸製剤は、細菌類では芽胞型の細菌を除き15秒以

内で死滅するが、芽胞型の細菌（*Bacillus subtilis, IFO 3134*）では1分であった。過酸酢製剤はグルタルアルデヒドに比べ、芽胞型細菌及び抗酸菌に対する効果が優れている。

表Ｉ－９　　過酢酸（過酢酸製剤）の抗微生物活性

	供試微生物	殺菌時間	
		0.3% 過酢酸	2%グルタルアルデヒド
細菌類	MRSA (MIC to methicillin:1600μg/mL)	＜15秒	＜15秒
	Pseudomonas aeruginosaIFO 13275	＜15秒	＜15秒
	Bacillus sutilis IFO 3134	1分	2.5分
抗酸菌	*Mycobacterium tubericulosis H37Rv*	1分(30秒で±)	10分(5分で±)
	Mycobacterium intracellulare ATCC 13950	30秒	2.5分
	Mycobacterium kansasii ATCC 25414	15秒	1分(30秒で±)
真　菌	*Aspergillus niger IFO 9455*	＜5分	＜5分
	Candida albicans IFO 1594	＜5分	＜5分
	Trichophyton mentagrophtes IFO32412	＜5分	＜5分
ウイルス	*Adeno virus type 5*	2.5分	2.5分
	Herpes Simple virus type 1	2.5分	2.5分
	Polio virus type 3	5分	5分で±

［２］［２１］

使用温度：25℃、　±：まれに殺菌されない

②他の殺菌料との比較

現在我が国で市販されている果物、野菜に使われている殺菌料の長所、短所は表Ｉ－10の通りである。

表Ⅰ－ 10　　　市販されている果物と野菜の殺菌料の長所と短所

殺菌料	使用水準	長所	短所
塩素	50-200 ppm	・簡便 ・安価 ・すべての微生物に対して効果的 ・硬水によって影響されない ・FDA 認可	・有機物によって分解 ・反応生成物が有害 ・金属の腐敗性 ・皮膚刺激性 ・pH 依存性活性 ・細菌数減少に限界がある（10^1～10^2 の減少のみ）
オゾン	0.1-2.5 ppm	・塩素よりもっと強力な抗微生物効果 ・塩素系反応生成物がない ・経済的 ・pH 依存的な活性ではない	・現場で生成が必要 ・良好な換気が必要 ・高い濃度で植物も有害 ・金属腐敗性 ・濃度測定が困難 ・塩素より初期費用が高い ・残留効果がない ・細菌数減少に限界がある（10^1～10^2 の減少のみ）
二酸化塩素	1-5 ppm	・塩素よりもっと強力な抗微生物効果 ・pH 依存的な活性ではない ・塩素より塩素系反応生成物が少ない ・生物膜に対して効果的 ・FDA 認可 ・残留性抗菌作用 ・塩素やオゾンより腐食性が少ない	・現場で生成が必須 ・高い濃度で爆発性 ・FDA ではカット果実や野菜では許可されていない ・細菌数減少に限界がある（10^1～10^2 の減少のみ） ・高い濃度で人体に有害で、爆発性があるため、生成を調整するためのシステム構築が高価
過酢酸	80 ppm 以下	・広範囲な抗微生物効果 ・pH の調整必要なし ・土壌との低反応性 ・生物膜に対して効果的 ・FDA 認可 ・有害分解物なし ・安全な濃度で利用可能 ・濃度測定は容易 ・現場で生成は必要なし	・細菌数減少に限界がある（10^1～10^2 の減少のみ） ・強い酸化性のため、濃縮溶液は扱いに危険性の可能性がある（濃縮溶液は販売されていない）

Microbiology of Fruits and Vegetables, p379, Edited by Gerald M. Sapers et al.
Taylor &Francis, 2006 をもとに作成

表Ⅰ－ 10：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成25年4月3日）資料2より抜粋

（２）食品中での安定性

過酢酸製剤の主剤成分の過酢酸は食品と接触すると、速やかに、酢酸と過酸化水素に加水分解されるか（逆反応もあり平衡状態になる）、酢酸と酸素に分解される（下図(1),(2)）。過酢酸製剤処理後食品に残留する酢酸量は、それ自身殺菌料として評価されており(17th JECFA,1974)、安全性に懸念を与えるものではない。

$$CH_3\ COOOH + H_2O \rightleftarrows CH_3COOH + H_2O_2 \text{（加水分解）} \quad (1)$$

$$CH_3\ COOOH \longrightarrow CH_3COOH + 1/2\ O_2 \quad (2)$$

反応生成物の過酸化水素は食品と接触すると水と酸素に分解する一方((3))、酢酸及びオクタン酸を酸化し、それぞれ過酢酸((1))、過オクタン酸((4))を生成する。

$$HOOH \longrightarrow H_2O + 1/2\ O_2 \quad (3)$$

$$CH_3(CH)_6COOOH + H_2O \rightleftarrows CH_3(CH)_6COOH + H_2O_2 \text{（加水分解）} \quad (4)$$

過オクタン酸は速やかにオクタン酸と酸素に分解する((5))。

$$CH_3(CH)_6COOOH \rightleftarrows CH_3(CH)_6COOH + 1/2O_2 \quad (5)$$

過酢酸製剤中のオクタン酸は､過オクタン酸分解由来（(4),(5))と製剤添加由来の2種類からなる。殺菌処理後少量のオクタン酸が残留することになるが、オクタン酸は安定な物質であって食品の常在成分である 。

HEDPは処理水に由来するある種の金属イオンが過酢酸、過酸化水素の分解を触媒するのを防ぎ、本殺菌製剤の保存性を長期間高める。しかしながら、過酢酸製剤処理後食品を洗浄する場合、また、更なる加工・調理がなされる場合、HEDPは食品にほとんど残留しない。

JECFAは、処理食品中のHEDP、オクタン酸残留量は、それぞれ0.2 mg/kg以下、4 mg/kg以下と報告している［４］［５］［２２］。欧州連合の専門家委員会、並びに、オーストラリア・ニュージーランド食品安全基準機関による評価を含め、過酢酸製剤処理食品への製剤成分残留の知見の詳細は、「４．過酢酸製剤の１人一日摂取量の推定」に記した。

（３）食品中の栄養成分に及ぼす影響

過酢酸製剤成分の過酢酸および過酸化水素は食品の栄養成分、タンパク質、脂肪、

ビタミンとの反応が考えられる。しかし第63回JECFAに提供された下記の知見［４］などに基づき、JECFAは過酢酸製剤成分は食品の品質、栄養効果に悪影響を与える可能性は少ないと評価している［５］。

①　生鮮肉及び加熱調理肉のチオバルビツール酸価（TBA価，油脂の変敗の程度の指標）、脂肪酸組成は、過酢酸200ppm製剤噴霧液で5分間処理した肉と無処理対照肉間で、5%有意差検定での差は認められなかった。家禽の生鮮肉及び加熱調理肉についても、TBA価、脂肪酸組成は同じ結果であった。

②　過酢酸80ppm及び過酸化水素59ppm溶液で5分間、70－75°F （21－24℃）で緩く攪拌しつつトマト、ブロッコリー、じゃがいもを洗浄したが、過酢酸及び過酸化水素濃度は洗浄の前後で変わらなかった（p＞0.01）。この結果から、本殺菌料はこれら野菜・果菜成分とは反応しないと考えられた。実際、じゃがいも・ブロッコリーのVit C濃度、トマト・ブロッコリーのβ-カロテン濃度は当該処理で変わらなかった。しかし、トマトではVit C濃度はアスコルビン酸（Vit Cの酸化型）として37%減少し、当量のデヒドロアスコルビン酸（還元型VitC）が生成していた。

２．過酢酸製剤の安全性に係る知見

過酢酸製剤は過酢酸、酢酸、過酸化水素と安定化を目的として1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP)を含有する混合水溶液である。また、肉などの疎水表面に対する界面活性を補助する目的でオクタン酸を含有する製剤もあり、オクタン酸を配合した場合においては、過酸化水素との反応により生成される過オクタン酸が含まれる。

過酢酸製剤の安全性に関しては、JECFAは2004年に開催された第63回会合において、過酢酸、酢酸、過酸化水素、HEDP,オクタン酸および過オクタン酸からなる混合水溶液（Peroxyacid antimicrobial solutions）を評価し、過酢酸、過オクタン酸および過酸化水素は酢酸或いはオクタン酸、水および酸素に分解され、食品に残留すると予想される少量の酢酸及びオクタン酸は安全性に懸念をもたらすものでなく、HEDPについても、食品に残留すると予想される量では安全性に懸念はないとしている［５］。また、米国［１３］［１５］、欧州［２３］ならびにオーストラリア・ニュージーランド［２４］においても混合水溶液の構成成分を評価し、安全性に懸念はないとしている。これら国際動向に準じて、我国でも過酢酸製剤が食品衛生法に基づき使用できるように必要な資料とその概要を取りまとめた。

過酢酸製剤を構成する成分の我国における食品衛生法上の取扱いは、先に示した通りであり（「はじめに」参照）、今回、新規指定が必要な過酢酸、HEDPならびにオクタン酸、また、過酸化水素については過酢酸製剤の成分の一つであることから食品健

康影響評価に必要な事項をまとめた。なお、過オクタン酸は、オクタン酸を配合した場合に過酸化水素と反応して非意図的に生成する物質で、生成された場合においても極めて低い濃度のため殺菌効果を期待するものではなく、反応生成物として取り扱うこととした。過オクタン酸の実験動物での毒性に関する知見を文献的に確認することは出来なかったが、過オクタン酸を含む過酢酸製剤は殺菌料として使用する場合、安全に使用することができると報告されている［１３］［１５］。また、過酢酸製剤を食品へ使用した場合、過オクタン酸は速やかに分解されるとされている［５］。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、殺菌料として使用した場合、安全性に問題はないと考える。なお、原著を確認することは出来なかったが、カリホルニア農薬規則局の報告書に過オクタン酸の急性毒性についての報告がみられ、40 CFR に基づく急性毒性カテゴリーは経口、経皮および吸入でカテゴリーⅢあるいはⅣに属し、急性毒性は強いものではないと評価されている［２５］。

３．過酢酸製剤の国際機関などにおける評価

１）JECFA

FAO/WHO 合同食品添加物合同食品添加物専門家（JECFA）は 2004 年の第 63 回会合において、過酢酸製剤（Peroxyacid antimicrobial solutions）を評価した。同製剤は酢酸、オクタン酸に過酸化水素を共存させ、1-Hydroxyethylidene-1,1’-diphosphonic acid （HEDP）を金属イオン封鎖剤（キレート剤）若しくは安定化剤として用いて調製される。調製により殺菌効果がある過酢酸を生成させる。同製剤は使用時、過オキシ酸類の目標濃度が 80-200 mg/kg になるよう水で希釈する。本品は生鮮家禽肉・食肉の洗浄液、生鮮・加工野菜の洗浄水に用いられ、使用後は殆どが排水処理、食品の洗浄・カット、及び蒸発により除去される。製剤成分の過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素は、使用後、酢酸、オクタン酸、水及び酸素にそれぞれ分解されるが。JECFA は、実使用データ（後述、第４章参照）に基づき、食品に残留する少量の酢酸及びオクタン酸は安全性に懸念をもたらすものでなく、また、残留する HEDP についても、食品に残留すると予想される量では安全性に懸念はないと結論づけている［４］［５］［２０］［２２］。

２）欧州連合（EU）

（１）Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health

欧州委員会の Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Publi Health（公衆衛生に係る獣医学的処置に関する科学委員会）は 2003 年、過酢酸製剤（過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、及び HEDP の混合水溶液）を含め、４種類の殺菌料の家禽枝肉への使用を評価した。一般論として病原菌の家禽肉へ汚染制御は総合的な衛生管理が基本であること、殺菌料使用も有用な手段であるとし

ている。一方、細菌濃度が高い場合はあまり効果がない、また、過酢酸製剤に関しては有効性データが限定的、と記している［２３］。

（２）欧州食品安全機関(EFSA)

上記科学委員会の機能を引き継いだ欧州委員会の欧州食品安全機関（EFSA、European Food Authority）は2005年に入手しうるデータを基に過酢酸製剤など過オキシ酸殺菌料の家禽肉への使用を再評価した。過オキシ酸製剤の主要な成分である過酢酸、過酸化水素及びHEDPそれぞれについて、毒性試験にもとづく無毒性量等を設定し、処理家禽肉への残留による推定摂取量との比較から、同製剤の使用には有害性はない、と判断した。また、家禽肉の脂肪酸酸化は検出されず、更に、セミカルバジド生成も認められない、と報告している［２６］。

（３）新規殺菌料評価指針

EFSAのPanel on Biological Hazards (BIOHAZ)は2010年、動物性食品の微生物による表面汚染の除去に用いる薬剤の有効性、安全性を示すデータの提出に係る指針を改訂した。指針は公的認証の為の情報として下記などの資料提出を求めている。

〇技術データ（申請物質の性状、製造法、使用法・使用目的、成分規格、保存法・期間、対象食品の病原菌、食品成分との反応性、食品中での製剤成分の分解生成物の種類と量、汚染除去剤の消長、分析法。

〇摂取量（暴露量）推定

〇毒性並びに環境毒性データ

〇有効性データ（薬剤耐性、感受性低下の可能性、市販前及び市販後データ）

〇環境への影響の評価

［２７］

なお、過酢酸製剤について、当該指針による評価結果は現在（2013年7月）見当たらない。

３）オーストラリア・ニュージーランド

2005年にFSANZはオクタン酸を含む3種の過酢酸製剤（KX6110,KX6145,KX6111）について食肉、家禽肉、果実、野菜の洗浄水への添加、又は病原菌（例えば *Salmonella typhimurium*）の減少を目的とした過酢酸製剤の使用を許可している。

＊KX6110：過オキシ酸類が180-220ppmで家禽枝肉の噴霧水に使用される。

＊KX6145：過オキシ酸類が180-220ppmで枝肉の噴霧水に使用される。

＊KX6111：過オキシ酸類が40ppmで果実、野菜類の洗浄水に使用される。

各構成成分の安全性評価：（１）過オキシ酸及び過酸化水素：家禽枝肉に使用した

場合、過オキシ酸（過酢酸として）及び過酸化水素の残留量は、処理後２分でいずれも 1ppm 以下、食肉に使用した場合、処理後 10 分でいずれも検出限界（過オキシ酸 0.05ppm、過酸化水素 0.003ppm）以下である。分解物は水、酸素、酢酸、オクタン酸であり、安全性の懸念はない。（２）オクタン酸：動物試験データに基づく無作用量、15,000 mg/kg 体重/日は、残留による摂取量（平均摂取量 1.1～1.6 mg/日）と比べ、また食品常在成分由来量（平均摂取量 331～399 mg/日)に比べて僅か（後述、第４章参照）である。（３）HEDP：動物試験での毒性は弱く、遺伝毒性はない。最少作用量（LOEL）は、イヌで 75 mg/kg 体重/日、ラットで 1500 mg/kg/日、ヒトの治療薬使用で５ mg/kg 体重/日である。一方、食品への残留による HEDP の摂取量は平均値で 0.11～0.15 mg/日と推定される（後述、第４章参照）ので、安全性の懸念はない[２４]。

４）米　国

前述のように FDA は過酢酸製剤の、野菜・果実の洗浄、皮むき助剤としての使用[９][１０][１１]、食肉・臓器[１２][１３][１４]、及び、家禽肉・臓器[１２][１５])の殺菌目的での使用につき、新規食品添加物としての申請を受け、有効性、安全性等を評価の上、これらを認可している。

FDAはまた、2002年から正式に発足させた食品接触物質届け出制度（FCN制度）にもとづき届け出された過酢酸製剤について、連邦規則により使用を認めた範囲を越える新規製剤、新用途は使用に先立ちFDAに、製品毎個別に、製剤成分、製造法、食品への使用法の詳細、有効性、食品へのHEDP等製剤成分の残留、分析法、HEDPの推定累積摂取量等に係る資料の提出を求め（提出すべき資料の指針が作成、公開されている＊）、有効性、安全性等を内部評価の上問題のないものは使用を認めている。提出資料は一定の項目以外は非公開が保証されており、届け出内容や、FDA評価の詳細を知ることは出来ない。

＊V. Information Specific to Food Contact Notification Submissions and Pre-market Consultation Submissions, Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety

これまで、新規届け出が認められFDAホームページ上で公開されている資料（Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnnavigation.cfm?rpt=fcslisting)、並びに特定の過酢酸製剤に関する FDA 内部評価メモ[２８非公開][２９非公開][３０非公開]に基づいて製剤成分のうち、過酢酸とその分解物の食品への残留、人での安全性等についての FDA の考え方を考察する。

（１）FCN 140（red meatへの過酢酸製剤使用）に係るメモから

○過酢酸及び過酸化水素：それぞれの使用濃度は連邦規則[１２]の許容濃度以下である。製剤成分は用時、酢酸、酸素、水に分解し、食品への残留はないことが確認されている。

○酢酸は食品の一般的な成分であり、GRAS物質であることが確認されている[３１]。

○§173.370で認めたHEDPの摂取量増加分は0.08 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして）であり、5 μg/人/日、90パーセンタイル摂取量で食品中1.7ppbに相当する。FCN140は、§173.370で認めたものを置き換えるだけなので、§173.370関連でのHEDP摂取量増加はない。全ての用途への使用によるHEDPの累積推定摂取量は、17 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして）であり、1,025 μg/人/日、90パーセンタイル摂取量で食品中342ppbに相当する。

○入手したHEDPの各種毒性試験（ラット２年間混餌試験、イヌ慢性皮下投与毒性試験、ラット2世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験）を評価した結果、HEDPの無毒性量(NOAEL）は、5,000 μg/kg体重と評価した。成人の体重50 kg、安全係数100とすると、HEDPの一日摂取許容量（ADI）は50 μg/kg体重である。

○製剤成分の変異原性、催腫瘍性について検討すべき物質はHEDPのみと考えられる。HEDPはサルモネラ菌及びマウスリンパ球細胞を用いた変異原性試験で代謝活性系の有無に拘わらず陰性と報告されている。動物で発がん性誘発報告は検索した限り認められない。

○結論としてFDAはFCN140に対して異議は持たない。

（２）FCN 880（家禽肉への過酢酸製剤使用）に係るメモから

○製剤成分中の過酢酸及び過酸化水素は、処理食品の摂取前に酢酸、酸素及び水に分解される。酢酸は食品の一般的な成分であり、GRAS物質であることが確認されている[３１]。

○結論としてFDAはFCN880に対して異議は持たない。

４．過酢酸製剤の１人一日摂取量の推定

１）　国際機関などにおける評価

（１）JECFA

第63回JECFA（2005年）は過酢酸製剤（Peroxyacid antimicrobial solutions）を使用した食品の摂取時に於ける製剤成分の残留に関する知見（後述）等に基づいて以下のようにとりまとめている。

①　過酸化水素、過酢酸、過オクタン酸は、過酸化物の一般性質のように、洗浄、噴霧等の処理した食品には残留しない。

②　過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合、オクタン酸と酢酸は、製剤成分並

びに食品との接触による副生物として食品中に残留する。オクタン酸残留(4 mg/kg 食品以下)による摂取量は過大な推定であるが、1.9 mg/日程度である。米国における食事由来オクタン酸の平均摂取量は約 200 mg/日と推定される。過酢酸製剤由来の酢酸摂取量データはないが、酢酸（酢）は食品の調理加工に使用されるもの由来がずっと多いと考えられる。

③　また、過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合、1 - ヒドロキシエチリデン - 1,1,-ジホスホン酸（HEDP）は食品に残留する。食品由来の HEDP 最大推定摂取量は、食肉、家禽肉、果実野菜類（3 回処理、葉菜は広い面積のもの）モデルでの残留量と欧州 GEMS/Food に基づくそれぞれの食品摂取量から、欧州連合では上限として 3.6 μg/kg 体重/日と算定された（詳細は、「Ⅲ. 1-ヒドロキシエチリデン－１，１－ジホスホン酸（HEDP）の添加物指定について」参照）。チェコスロバキア、米国、及び英国における摂取量は、それぞれの国の食品摂取量データに基づき算定された。チェコでの上限摂取量は、2.2 μg/kg 体重/日、米国に於ける平均並びに 90 パーセンタイル上限摂取量はそれぞれ、2.2 μg/kg 体重/日、4.7 μg/kg 体重/日、また、英国の平均並びに 90 パーセンタイル上限摂取量はそれぞれ、1.8 μg/kg 体重/日、4.7 μg/kg 体重/日である。

HEDP は食品に直接接触しない用途、例えば、水処理やボイラーに広範に使用されている（米国ではこれらの用途の上限は 25 μg/L）。HEDP はまた、パジェット病（乳房パジェット病、乳房外パジェット病など）治療薬、化粧品・医薬品の調剤成分として用いられる。米国環境省は、食品使用由来の 0.04 μg/kg 体重/日を含め全用途由来の摂取量を 6 μg/kg 体重/日と算定している。しかし、これは現在の摂取量に比べてかなり控えめな算定であると考えられる[５][２０]。

過酢酸製剤成分の人における摂取量の推計にあたり、第 63 回 JECFA（2005 年）は、製剤使用後、製剤成分の食品への残留に関する以下の知見を考慮した[４]。

過酢酸製剤は食品に使用された後、排水、洗浄、分割、湯通し及び他の加工処理により除去されるが、食品中に残留する成分もある。種々の食品に過酢酸製剤を殺菌料として使用後、当該食品中の製剤成分である過酸化水素、過酢酸、HEDP 及びオクタン酸の残留を調べた研究の結果は下記の通りであった。

a)　鶏枝肉に過酢酸噴霧液（200ppm、15 秒接触）処理後検出した、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素濃度は 1ppm 以下であった。

b)　牛枝肉に過酢酸液（噴霧 200ppm、10 分接触）処理後、洗浄液中の過酸化水素および過オキシ酸の残留を調べたところ、過酸化水素濃度は 1ppm から 0.003ppm 以下に、また、過オキシ酸は 10ppm から 0.05ppm 以下に低下した。

c)　過酢酸処理（過酢酸 200ppm 液浸漬）1、5、10、20 分後カットした牛肉組織には過酸化水素及び総過オキシ酸の残留は認められなかった。200ppm 過酢酸液 20 分処理

肉に過酸化水素は認められない一方、総過オキシ酸残留は6.2ppmに低下した。
d)　市販の過酢酸溶液（200ppm、6時間、70-75°F　(21-24℃)）で処理した磨砕豆中の過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ3.28ppm、3.71ppm低下した。すり潰したトマトに同様の処理をしたところ、過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ9.18 ppm、2.49ppmに低下した。

（２）米　国

過酢酸製剤は食品に使用された後、成分の過酢酸は酢酸、酸素、と水に、また、過酸化水素は酸素と水に容易に分解されるので、人の摂取量は無視できるとFDAは評価している（前出、３．過酢酸製剤の国際機関などにおける評価、４）米国の項を参照）。また、FDAが作成した、食品接触物質の１人一日累積摂取推定量（Cumulative Estimated Daily Intake,様々な用途への使用による人に於ける摂取量の合計量)表において、過酢酸および過酸化水素の摂取量は何れも０と記されている。
（http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=edisrev）

過酢酸製剤成分のHEDPは、食肉、家禽肉、果実野菜などへの使用後水洗いや加工を経ない場合食品に残留する。また、食品容器・包材等間接的に食品接触物に使用された場合も少量食品に移行する可能性がある。FDAは2001年、red meatへの過酢酸製剤FCN140の届け出を評価し、当該製品由来のHEDP推定摂取量は、0.08 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして、5 μg/人/日）、他用途への使用を含めた累積（合計）推定摂取量は、17 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして、1,025 μg/人/日）と算定している。更に、2009年、家禽肉への過酢酸製剤製品FCN880の届け出を評価し、当該製品由来のHEDP推定摂取量は、FCN 880使用による増加分は136 μg/人/日で、その時点での累積摂取量、502 μg/人/日を640 μg/人/日に増加させると算定している。
（前出、３．過酢酸製剤の国際機関などにおける評価、４）米国の項を参照）

（３）欧州連合(EU)

① 過酢酸及び過酸化水素

過酢酸製剤溶液を家禽肉洗浄に使用した研究結果にもとづき、処理した鶏肉1 kgを摂取した成人の過酢酸、過酸化水素の推定摂取量は、最大推定量として、何れも0.25 mg/人/日以下（体重65 kgとして、0.0038 mg/kg体重）と算定している。
（研究内容）

過オキシ酸220 mg/L（過酢酸として）、過酸化水素100 mg/Lを含む製剤溶液を家禽枝肉（1,164g - 1,697g, 6検体）に室温で15秒噴霧した後、同溶液に4℃、60分間浸漬し、その後枝肉を引き上げ10秒振り切ってポリ袋に入れ、2、5、10分後脱イオン水400 mLを加え、30秒間振とうし、食品に付着した過酢酸、過酸化水素を溶出させそれぞれ濃度を測定した。その結果、何れの物質とも、処理2分以降、検出限界（1 mg/L）以下であった。また、測定した枝肉2検体の重量は、1,649g、1,616gであ

った。したがって枝肉 1 kg 当たりの過酢酸、過酸化水素の残留量は、いずれも 0.25 mg/kg 以下である（1 ×(400/1000) ÷ ((1.649 + 1.616)/2 = 0.245)［２３］。

② HEDP 摂取量

過酢酸、HEDP 濃度が異なる 2 種類の過酢酸製剤溶液を家禽肉洗浄に使用した研究結果にもとづき、処理した鶏肉 1 kg を摂取した成人の HEDP の最大推定摂取量は、0.17 mg/人/日以下（体重 65 kg として、0.0026 mg/kg 体重）と算定している。

（研究内容）

過オキシ酸類 200 mg/L（過酢酸として）、過酸化水素 100 mg/L、酢酸 655 mg/L、オクタン酸 52 mg/L、HEDP10 mg/L を含む製剤溶液(①)を家禽枝肉に室温で 15 秒噴霧した後、①液、若しくは、過オキシ酸類 30 mg/L（過酢酸として）、過酸化水素 15 mg/L、酢酸 98 mg/L、オクタン酸 8 mg/L、HEDP1.5 mg/L を含む製剤溶液(②)に 2-4℃、30 分間浸漬し、その後枝肉を引き上げ 30 秒振り切った。その後、枝肉より脚を切り取り、硝酸液に浸して HEDP を溶出させ測定した。同枝肉は骨と肉に分けてそれぞれ重量を測った。①液で２回とも処理した枝肉は、120-170 μg/kg 肉、１回目①液２回目②液で処理した肉からの溶出は 40-50 μg/kg 肉であった（HEDP の検出限界に近い）であった［２３］。

（４）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2005 年、3 種の過酢酸製剤（KX6110, KX6145, KX6111）の安全性評価にあたり、過酢酸製剤の構成成分について食品への残留による摂取量について以下のように評価している。

① 同製剤を家禽肉に処理２分後、過酢酸（過オクタン酸も含む）及び過酸化水素の残留量は 1ppm 以下であり、その後の保存、加工で検出限界以下に減少すると考えられる。一方、食肉についても、食肉加工工場での同製剤使用モデル系で、処理 10 分後の過酢酸の残留量は検出限界（0.05 mg/kg）以下、過酸化水素の残留量は検出限界（0.003 mg/kg）以下であった。したがって、過酸化水素、過酢酸、過オクタン酸については残留はほとんどなく摂取量は算出されていない。

② 処理食品へのオクタン酸残留による摂取量は、平均値で 1.1 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～1.6 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)、95ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 2.5 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～3.5 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)である。

③ オクタン酸の食品成分由来の摂取量は、平均値で 331 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～399 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)、95ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 696 mg/日（オ

ーストラリア、2-6 歳児）〜993 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)である。

④　処理食品への HEDP 残留による摂取量は、平均値で 0.11 mg/日(オーストラリア、2-6 歳）〜0.15 mg/日(オーストラリア 2 歳以上及ニュージーランド 15 歳以上)、95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 0.28 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）〜0.33 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)である。

２）我が国における推定摂取量

過酢酸製剤で処理された食品の輸入若しくは国内で処理された食品を経由して、摂取された場合の製剤成分それぞれについて、1 人一日当たりの摂取量は下記のように推定した。

（１）過酢酸及び過酸化水素

前述のように過酢酸製剤中の過酢酸及び過酸化水素は食品に使用されると速やかに、酢酸、酸素、と水に分解されるので人摂取時点では使用された量のままでは摂取されないと、国際的に認識されている。前述（４．１）（３））①）のように欧州連合では、家禽肉に使用した場合、試験系での過酢酸及び過酸化水素はいずれも定量限界以下であったとして、家禽肉 1 人一日 1 kg 摂取した場合、過酢酸及び過酸化水素の摂取量は両者とも 0.25 mg/人/日以下と推定している。国民健康・栄養調査（2001-2003)によると、我が国に於ける生鮮肉類、野菜、果実の摂取量はそれぞれ 64 g/人/日、248 g/人/日、107.6 g/人/日程度であり、その合計は約 420 g である。極めて過大な推定であるが、我が国で摂取される生鮮食肉、野菜、果実の全てが過酢酸製剤処理され、それら食品中の過酢酸及び過酸化水素の残留レベルは、前記の欧州連合において検討された家禽肉への使用結果と同等であると仮定すると、日本人の過酢酸及び過酸化水素の平均摂取量は約 0.1 mg/人/日以下（0.25 × 420/1000＝0.10）、成人 1 人 50 kg とすると、0.002 mg/kg 体重/日以下である。

しかし、この摂取量の試算値は、検出限界値の過酢酸が処理食品中に残留すると仮定した最大値であり、実際の摂取量はこれよりはるかに小さいものと考えられる。また、JECFA、米国 FDA、FSANZ はいずれも過酢酸は食品中で、酢酸、酸素及び水に分解され、食品には残留せず、人の摂取量は無視できると結論付け、摂取量も算出していない。

（２）HEDP

過酢酸製剤処理された食品を水で洗い流さない場合、HEDP は食品に残留すると考えられることから、第 63 回 JECFA での算定（「Ⅲ．１-ヒドロキシエチリデン－１，１－ジホスホン酸（HEDP）の添加物指定について」３．HEDP の国際機関などにおける安

全性評価、１）JECFA）を参考に我が国での摂取量を推定することにする。

　即ち、食肉、家禽肉、２種類の野菜食品中の残留量測定データに基づいて、また、JECFA と同様の仮定を設定し（野菜・果物は、過酢酸処理を１試験サンプルに付き 3 回行う。）、更に関連食品の摂取量は国民健康栄養調査結果から抜粋し、HEDP の低めの摂取量（野菜・果物について表面積が小さい試験サンプルでのデータに基づいて試算、表Ｉ－ 11）、高めの摂取量（野菜・果物について表面積が大きい試験サンプルでのデータに基づいて試算、表Ｉ－ 12）を推定した。

　但し、上記は第 63 回 JECFA での算定に基づくものである。

表Ｉ－ 11　日本に於ける HEDP の推定摂取量、低めの推定

GEMS /FOOD* コード	試験データ		我が国に於ける摂取量		
	食　品	HEDP 残留 (μg/kg, ppb)	国民健康栄養 調査対象食品	食品摂取量* (g/人/日)	HEDP 摂取量 ((μg/kg 体重/日))
VR75	根菜	12.6	人参、大根、玉ねぎ	85.9	0.022
VD70	豆類	12.6	大豆、いんげん、おたふく豆	2.2	0.00055
VD70	ナッツ類	12.6	落花生、栗	0.47	0.00012
VD70	植物油脂	12.6	調合油、ごま油	8.4	0.0021
HS93	香辛料	12.6	煉りからし、わさび	0.2	0.00005
HS93	野菜	12.6	トマト、ほうれん草、ピーマン、その他の緑黄色野菜、キャベツ、キュウリ、白菜、その他の淡色野菜	144.2	0.036
PE112	果実	12.6	生果	107.6	0.027
MO105	食肉内臓	68	肉類（内臓）	1.5	0.0040*
MO105	食肉	68	牛肉、豚肉、その他の畜肉	42.4	0.058
PM110	家禽肉	198	鶏肉、その他の鳥肉	20.0	0.079
PO111	家禽肉内臓	198	（肉類（内臓））	-	-
PF111	家禽油脂	198	動物性油脂	0.1	0.00026*
MF95	哺乳類油脂	68			
合計					0.15

＊ 内臓は食肉由来、家禽由来それぞれ半量として算定した。

表Ｉ－ 11：国民健康栄養調査結果、平成 2001-2003 より特定食品群の１人１日摂取量表抜粋

表Ⅰ－ 12　　日本に於けるHEDPの推定摂取量、高めの推定

GEMS /FOOD* コード	試験データ		我が国に於ける摂取量		
	食　品	HEDP残留 (μg/kg, ppb)	国民健康栄養調査対象食品	食品摂取量* (g/人/日)	HEDP摂取量 ((μg/kg体重/日))
VR75	根菜	202.4	人参、大根、玉ねぎ	85.9	0.348
VD70	豆類	202.4	大豆、いんげん、おたふく豆	2.2	0.00891
VD70	ナッツ類	202.4	落花生、栗	0.47	0.00190
VD70	植物油脂	202.4	調合油、ごま油	8.4	0.0340
HS93	香辛料	202.4	煉りからし、わさび	0.2	0.000810
HS93	野菜	202.4	トマト、ほうれん草、ピーマン、その他の緑黄色野菜、キャベツ、キュウリ、白菜、その他の淡色野菜	144.2	0.584
PE112	果実	202.4	生果	107.6	0.436
MO105	食肉内臓	68	肉類（内臓）	1.5	0.0040
MO105	食肉	68	牛肉、豚肉、その他の畜肉	42.4	0.058
PM110	家禽肉	198	鶏肉、その他の鳥肉	20.0	0.079
PO111	家禽肉内臓	198	（肉類（内臓））	-	-
PF111	家禽油脂	198	動物性油脂	0.1	0.00026*
MF95	哺乳類油脂	68			
合計					1.55

*内臓は食肉由来、家禽由来それぞれ半量として算定した。

表Ⅰ－ 12：国民健康栄養調査結果、平成2001-2003より特定食品群の１人１日摂取量表抜粋

以上から、過酢酸製剤についてJECFAが評価した内容で日本でも対象食品全てに使用されるとの過大な仮定ではあるが、HEDPの日本人における１人一日摂取量は、0.15～1.55 μg/kg体重/日程度と推定される。

５．　過酢酸製剤の安全性評価

過酢酸製剤は過酢酸，酢酸，過酸化水素の混合水溶液であり、安定剤として1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）を加え、オクタン酸を含む場合がある。

JECFA は過酢酸製剤の安全性を構成成分ごとの知見に基づいて考察するとしており、欧州連合，米国，オーストラリア・ニュージーランド（FSANZ）も同様の観点で評価を行っている。このような国際的動向をふまえ、過酢酸製剤の安全性をJECFAでの考え方および欧州連合及びFSANZでの分析結果を参考に評価するのが適切と判断した。

JECFA 及び米国 FDA は過酢酸製剤処理後に洗浄、噴霧などの処理をした食品には過酢酸および過酸化水素は残留しないとしているが、上述のように欧州連合並びに FSANZ による食品への使用後の残留分析データに基づき、わが国における推定摂取量を算定した。即ち、欧州連合による家禽肉処理試験結果[２３]にもとづくと、１人一日摂取量は、過酢酸、過酸化水素何れも 0.002 mg/kg 体重/日以下と算定される。

過酢酸は、食品に添加するとほとんどは速やかに酢酸、酸素、水に分解するので、食品中に残留する他の添加物と同じように扱うのは不適切（Ⅱ.５）なので ADI を記載していないが、（Ⅱ．５）に記載した実際的な NOEL（0.25 mg/kg 体重/日）の推定摂取量に対する安全マージンは、欧州連合評価データに基づくと 125 である。しかし、この摂取量の算定は、国内で流通・消費される食肉等対象食品の全てが、過酢酸製剤で処理されるとの過大な前提のもとに推定したもので、かつ検出限界値の過酢酸が残留すると仮定した値であり、実際の摂取量はこれよりはるかに小さいものと考えられる。したがって、事実上の安全マージンはさらに大きいと考えられる。

一方、過酸化水素の ADI は、0.13 mg/kg 体重/日と考えられる（Ⅴ.過酸化水素の安全性に関する事項について）。上記の過酢酸製剤使用による推定摂取量は、いずれの算定でも ADI を大きく下廻る。

過酢酸製剤に由来する HEDP およびオクタン酸についても一日平均摂取量は本概要書の「Ⅲ．1-ヒドロキシエチリデン－１，１－ジホスホン酸（HEDP）の添加物指定について」（４．２）および「Ⅳ．オクタン酸の添加物指定について」（４．２）に示す通り、HEDP：1.55 μg/kg 体重，オクタン酸：38 μg/kg 体重/日である。これらの一日平均摂取量は、本概要書（Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ）に示したそれぞれの許容一日摂取量 ADI よりも遥かに低い値であり、安全性は毒性試験の立場から確認されている。

６．過酢酸製剤の使用基準（案）

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、野菜及び果実にあっては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき過酢酸として 0.080 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 0.0048g 以下、食肉及び食鳥肉にあっては、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 0.013g 以下の濃度でなければならない。

（注１）　野菜及び果実には、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。

Ⅱ．過酢酸の添加物指定について

１．過酢酸の概要

１）名称及び用途

（１）名称（一般名）：過酢酸、Peracetic acid、Peroxyacetic acid

別名：アセチルペルオキシド、エタンペルオキソ酢酸、ペルオキシ酢酸

Ethaneperoxoic acid（IUPAC name）

（２）用途：殺菌料。過酢酸は過酢酸製剤として野菜、果実、食肉及び家禽肉の表面殺菌に使用する。

２）起源又は発見の経緯

過酢酸はジアセチルパーオキシドの加水分解により 1902 年にはじめて希薄水溶液として得られた化合物であり、同年、Freer と Novy によって過酢酸が特に芽胞に対して殺菌効果が優れていることが見いだされた。1911 年、D·Ans により、室温で酸性触媒の存在下、酢酸と過酸化水素から過酢酸を生成することが報告された。［３２］。

本剤は製造装置、環境並びに容器包装等の殺菌・消毒剤として国際的に使用されるようになり、我が国においても清涼飲料業界においてペットボトルやプラスチックキャップの殺菌に用いられている。ほか、医療器具の滅菌又は殺菌・消毒液として 6%消毒液が医薬品として承認され、販売されている［１］［２］［３］。

３）諸外国における使用状況

米国、オーストラリア、ニュージーランド、カナダにおいて過酢酸製剤として野菜、果物、食肉、家禽等の殺菌洗浄に使用されている［４］。

（１） 米 国

①連邦規則に基づき使用が認められている過酢酸製剤

a) 果実、野菜類の洗浄、もしくは皮むき助剤に過酸化水素として 59ppm、過酢酸として 80ppm、HEDP として 4.8ppm 以下であって、効果を発揮する最小濃度で使用が許可されている［９］［１０］。

b) 過オキシ酸類（peroxyacids,以下本書において「過酢酸製剤」と略称）は過酢酸、酢酸、過酸化水素、オクタン酸、過酸化オクタン酸、1-ヒドロキシエチリデン－1,1,-ジホスホン酸（HEDP）の混合溶液であって、

(a) 食肉の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、肉片（trim）、臓器に、殺菌料として current industry practice（企業の現行作業手順）に従い過オキシ酸類が過酢酸として最高 220ppm、過酸化水素は最高 75ppm の濃度での使用［１２］［１３］［１４］、並びに

(b) 家禽の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、臓器に殺菌料として、企業の現行作業手順に従い過オキシ酸類が過酢酸として最高 220ppm、過酸化水素は最高 110ppm、HEDP は最高 13ppm の濃度での使用[１２][１５]が許可されている。ただし、過酢酸濃度が同種他製剤より最高濃度が約 10 倍高い製剤､製剤成分として硫酸が含まれている製剤、対象食品がラクトース、魚・海産物の製剤も含まれている。

②食品接触物質届出制度（FCN制度）に基づき届出された過酢酸製剤

FDAは、食品の製造等の課程で食品に触れるが、最終食品中での機能発揮は期待しない物質であって、１）の連邦規則に含まれない物質については、製剤ごとに使用の詳細をFDAに届出、FDAは有用性・安全性評価を行った上、問題がないものは使用を認める食品接触物質届出制度を実施している[６]［７][８]。本件についてはFDAのホームページ上でも概要が示されている。

③その他

上記のほか過酢酸は、改変ホップ抽出物（21CFR §172.560）、加工でん粉（21CFR §172.892） の製造の過程での使用、間接添加物としての食品加工施設、用具、食品接触物の殺菌消毒液（21CFR §178.1010）の使用が認められている。

（２）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア･ニュージーランド食品基準機関(FSANZ, Food Standards Australia New Zealand）において食品の加工助剤はポジティブリスト化されている。その第 12 項、漂白剤、洗浄及び皮むき時の殺菌料用物質のリストには、過酸化水素がすべての食品に最高許容（残留）濃度 5ppm の条件で、過酢酸はすべての食品について適正製造規範濃度での使用が認められている。また、第 14 項、多種機能の加工助剤リストに過酸化水素は発酵乳、発酵乳製品、乳酸生成微生物利用のチーズなどに対して最大残留濃度 5ppm、オクタン酸は食肉、家禽肉、果実、野菜の殺菌料として適正製造規範濃度での使用、また、HEDP は食肉、果実、野菜への殺菌料使用時の金属イオン封鎖剤（キレート剤）として適正製造規範濃度での使用が認められている[１６]。

（３）カナダ

食品添加物は食品に使用したことにより、それ自身もしくは反応生成物が食品に残留、もしくは食品の特性に影響を及ぼす、もしくは、そのように期待される物質と定義され、食品包装材及び成分は除かれている。食品の製造過程で使用するが最終食品の特性に影響を与えず、かつ、食品への移行はないか無視しうる程少ないものは加工助剤である。食肉、家禽肉の殺菌洗浄目的で薬剤を使用し、最終食品中では殺菌作用がなければ食品の特性に影響を与えたとはみなされない｡食品への当該物質及び/もし

くは反応生成物が食品に残留しなければ加工助剤であるが、残留が認められれば食品添加物として規制される。判断はケースごと、関係データを用意し規制当局（Health Canada）に問い合わせするよう求めている。

一方、過酸化水素・過酢酸製剤は食品加工施設において食品に接触する機械、装置等の表面の洗浄・殺菌料としての使用は、偶発的食品添加物の扱いに関わる指針の規定に基づき、1100pmp 過酸化水素の酢酸水溶液の使用が認められている［１７］［１８］［１９］。

４）物理化学的性質並びに製造基準（案）

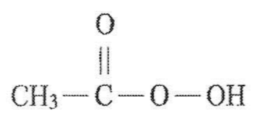
（１）物理化学的性質

化学名：　Peracetic acid、Peroxyacetic acid

CAS NO.：　79-21-0

分子式：　C2H403

構造式：



分子量：　　76.05

製造方法：

市販の過酢酸（本指定に係る過酢酸）は、酢酸（40～50%）、過酸化水素（4～12%）、水、1－ヒドロキシエチリデン－1,1,-ジホスホン酸（HEDP、安定剤）の混合によって製造する。過酢酸は、以下の反応式のように、過酸化水素、酢酸、水との平衡状態で存在する。

$$H_2O_2 + CH_3CO_2H \rightleftharpoons CH_3CO_3H + H_2O$$

なお、上記の過酢酸混合平衡溶液を真空蒸留し、酢酸、過酸化水素含量を微量にした過酢酸蒸留溶液製品がある。また、化学的に高純度の過酢酸は、無水酢酸に過酸化水素を混合し、硫酸を加え、更に過酸化水素を加えて静置後、蒸留する、などして得ることが出来る。

性状：　　無色透明な液体で刺激性の酢酸臭がある。

安定性：

過酢酸は、純粋な水溶液で比較的安定であるが、自然に若くは重金属（銅、鉄、クロム）の存在下に酢酸と酸素に分解、又は、加水分解して酢酸と過酸化水素に徐々に分解する。市販の過酢酸平衡溶液には HEDP などの安定化剤が少量加えられている。温度を高め、pH を上昇させる、または食品と接触すると分解反応が促進される。一度平

衡に達した溶液はHEDP 存在下、室温で１年間安定である[２][３]［３３］［３４]。

（２）製造基準（案）

過酢酸は、酢酸と過酸化水素の混合水溶液に安定剤として 1-ヒドロキシエチリデン - 1,1,-ジホスホン酸（HEDP）を１％の濃度を超えない範囲で混合して製造する。

５）有効性及び必要性

本概要書の過酢酸は、過酢酸製剤として存在するものである。以下、「過酢酸製剤の規格・基準設定について」における有効性、必要性の記述を中心に述べる。

（１）食品添加物としての有効性及び他の同種添加物との効果の比較

「過酢酸製剤」は常在一般生菌のほか、病原菌であるサルモネラ属菌（Salmonella sp.）、リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes*、芽胞形成菌 ）、腸管出血性大腸菌 O157:H7（E. coli O157:H7） など広範な微生物の殺菌に有効である。過酢酸自身については、低濃度、室温で迅速な殺菌効果があり、分解物に毒性がなく環境汚染がなく、カタラーゼ等過酸化物分解酵素で分解されず、効果が持続することも利点である。一方、過酢酸は安定剤が共存しないと不安定であること、皮膚刺激性、金属腐食性があることは要留意点である。[１][５][２０]。

第63回JECFA会議において取りまとめられた過酢酸製剤の4種類の殺菌溶液 （溶液A～溶液 D）に関する殺菌効果の概要について表Ⅱ－1、それぞれの溶液の組成を表Ⅱ－2、殺菌効果の詳細を、表Ⅱ－ 3～表Ⅱ－ 8に示す。

表Ⅱ－ 1　　過酢酸製剤の殺菌効果

溶液の種類	対象食品	殺菌効果の概要
溶液A（鶏肉用）	鶏肉（枝肉）	浸漬処理、噴霧処理、浸漬＋噴霧処理の３種類の方法において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に対して、 溶液Aの効果が確認された（表Ⅱ－ ３ ）。
	鶏肉（枝肉、手羽、 レバー）	播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・チフィムリウム、腸管出血性大腸菌 O157:H7 に対して、溶液 A の効果が確認された （表Ⅱ－ ４ ）。
溶液B（牛肉用）	牛肉	噴霧処理において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に 対して， 溶液Bの効果が確認された（表Ⅱ－ ５ ）。
		播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・ チフィムリウム、大腸菌に対して、溶液 B の効果が確認された（表Ⅱ－６ ）。

溶液C （生鮮及び加工 野菜・果物用）	野菜	野菜を洗浄した後の水を溶液 C で処理したところ、未処理水と比較して、処理水で効果が確認された（表Ⅱ－ 7 ）。
溶液D （加工野菜・果物用）	野菜 （トマト）	トマト表面に播種したリステリア・モノサイトゲネス、 サルモネラ菌の一種、腸管出血性大腸菌 O157:H7 に対して、溶液 D で効果が確認された（表Ⅱ－ 8 ）。
	野菜 （チェリートマト）	リステリア･モノサイトゲネス､サルモネラ菌の一種(*S. javiana*)､腸管出血性大腸菌O157:H7 を播種したチェリートマトと播種していないチェリートマトを水又は溶液Ｄに浸漬した後、非播種のチェリートマトの菌数を比較したところ、全ての病原菌について、溶液 D で処理したものはlog102 より大きい減少が見られた。

表Ⅱ－ 2　　溶液A～Dの成分 組成

成分	平衡状態における溶液中の各成分の比率（%）※1				希釈後の溶液中の各成分の最大濃度（mg/kg）※2			
	溶液A	溶液B	溶液C	溶液D	溶液A	溶液B	溶液C	溶液D
過酢酸	12	12.2	15.0	12.0	213※3	220※3	80	80
酢酸	40.6	49.4	32.0	42.0	985	2000	208※4	NS
過酸化水素	6.2	4.5	11.1	4.0	110	150	59	59
HEDP	0.6	0.6	0.9	0.6	13	13	4.8※4	4.8
オクタン酸	3.2	8.8	0.0	10.0	74	300	0	NS
過オクタン酸	0.8	1.4	0.0	3.4	14※3	25※3	0	NS
水	36.6	23.1	41.0	28.0	−	−	−	−

NS;未記載

※1 ；製造後7～13日後に平衡状態に到達するが、その期間は溶液の保存温度に依存する。

※2 ；溶液Aと溶液Bは、過オキシ酸類の濃度が200 mg/kgになるように希釈される。溶液Cと溶液Dは、過オキシ酸類の量が40 mg/kgになるよう希釈される。

※3 ；過オキシ酸類を過酢酸に換算した濃度。

※4 ；理論値（分析に基づいたものではない。）

表Ⅱ－3　　鶏肉（枝肉）に対して水又は溶液Aで処理した場合の微生物減少量（平均 log_{10} 減少）

処理方法	一般生菌数			大腸菌（E. coli）			大腸菌群（Coliforms）		
	水	溶液A	減少※	水	溶液A	減少※	水	溶液A	減少※
浸漬	0.53	1.21	0.68	0.56	1.37	0.81	0.6	1.27	0.67
噴霧	0.46	0.62	0.16	0.46	0.84	0.38	0.33	0.64	0.31
浸漬＋噴霧	0.84	1.33	0.49	0.85	1.44	0.59	0.78	1.31	0.53

※水に対する溶液 A の相対 log10 減少

表Ⅱ－ 4　鶏肉（枝肉、手羽、 レバー）に播種した病原菌に対して溶液 A で処理した場合の微生物減少量（平均 log_{10} reduction）

菌種	減少量
リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes* ）	1.13～2.11
サルモネラ・チフィムリウム（*S. typhimurium* ）	0.32～0.75
腸管出血性大腸菌0157 :H7　（ *E. coli 0157: H7* ）	0.82～3.17

表Ⅱ－ 5　牛枝肉を溶液Bで処理した場合の形成されたコロニー数(CFU/cm2)の対数減少値※

菌種	処理直後	最終検査
一般生菌数、大腸菌、大腸菌群	0.434　(SD 1.083) ～ 1.05　(SD0.495)	0.246　(SD1.221) ～ 0.573　(SD 0.567)

ＳＤ；標準偏差

※3回（10、30、128検体）の試験結果

表Ⅱ－6　　牛肉に播種した病原菌に対して、水又は溶液 B で処理した場合の微生物減少量（平均 log_{10} reduction）

菌種	水	溶液B	減少※
リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes* ）	0.7	1.22	0.52
サルモネラ・チフィムリウム（*S. typhimurium* ）	0.32	1.62	1.3
大腸菌（*E. coli* ）	0.4	1.48	1.08

※水に対する溶液 B の相対 log_{10} 減少

表Ⅱ- 7　　未処理水に対する溶液 C 処理水中の微生物減少量
(平均 $\log_{10}$ reduction)

残留過酢酸(mg/kg)	減少
<3	≦2
10-30	2－4
40-50	5－6

表Ⅱ-8　トマトに播種した病原菌に対して、水又は溶液 D で処理した場合の微生物減少量

菌種	水	溶液D	減少※
リステリア・モノサイトゲネス（*L. monocytogenes* ）	4.73	0.00	4.73
サルモネラ菌の一種（*S.　javiana* ）	.	.	.
腸管出血性大腸菌O157:H7　（*E.　coli　O157:H7* ）	.	.	.

※水に対する溶液 D の相対 $\log_{10}$減少

過酢酸製剤の各種微生物に対する殺菌効果に関する国内研究結果例を表Ⅱ- 10に示す[２][２１]。同研究では過酢酸製剤（0.3%過酢酸）の細菌類、抗酸菌、真菌およびウイルスに対する効果を2%グルタルアルデヒド（医療器具、機器の殺菌に使用される）を対照として検討された。過酢酸製剤は、細菌類では芽胞型の細菌を除き15秒以内で死滅するが、芽胞型の細菌（Bacillus subtilis, IFO 3134）では1分であった。過酢酸製剤はグルタルアルデヒドに比べ、芽胞型細菌及び抗酸菌に対する効果が優れている。

表Ⅱ- 9　　　　過酢酸（過酢酸製剤）の抗微生物活性

	供試微生物	殺菌時間	
		0.3% 過酢酸	2%グルタルアルデヒド
細菌類	MRSA (MIC to methicillin:1600 μg/mL)	＜15秒	＜15秒
	Pseudomonas aeruginosaIFO 13275	＜15秒	＜15秒
	Bacillus sutilis IFO 3134	1分	2.5分
抗酸菌	*Mycobacterium tubericulosis H37Rv*	1分(30秒で±)	10分(5分で±)
	Mycobacterium intracellulare ATCC 13950	30秒	2.5分
	Mycobacterium kansasii ATCC 25414	15秒	1分(30秒で±)
真　菌	*Aspergillus niger IFO 9455*	＜5分	＜5分

	Candida albicans IFO 1594	＜5分	＜5分
	Trichophyton mentagrophtes IF032412	＜5分	＜5分
ウイルス	*Adeno virus type 5*	2.5分	2.5分
	Herpes Simple virus type 1	2.5分	2.5分
	Polio virus type 3	5分	5分で±

［２］［２１］
使用温度：25℃、　±：まれに殺菌されない

なお、過酢酸の殺菌効果は、他の酸化性殺菌料のように、過酢酸の分解により生成する酸素、酸素ラジカルが、細胞内酵素等蛋白質のSH基結合、SS結合、二重結合の破壊、また、浸透圧維持に関わる細胞膜リポ蛋白機能の破壊、更に細胞内DNA塩基の酸化による細胞死、などによるものと考えられている［２］［２０］［３５］。

（２）食品中での安定性

過酢酸製剤の主剤成分の過酢酸は食品と接触すると、速やかに、酢酸と過酸化水素に加水分解されるか（逆反応もあり平衡状態になる）、酢酸と酸素に分解される（下図(1),(2)）。過酢酸製剤処理後食品に残留する酢酸量は、それ自身殺菌料として評価済みであって安全性に懸念を与えるものではない。

$$CH_3COOOH + H_2O \rightleftarrows CH_3COOH + H_2O_2 \text{（加水分解）} \quad (1)$$

$$CH_3COOOH \longrightarrow CH_3COOH + 1/2\ O_2 \quad (2)$$

[FAO/CTA, 2004][WHO TRS 928, 2005][FAO/WHO, 2008]

（３）食品中の栄養成分に及ぼす影響

過酢酸製剤成分の過酢酸および過酸化水素は食品の栄養成分、タンパク質、脂肪、ビタミンとの反応が考えられる。しかし第 63 回 JECFA に提供された下記などの知見［４］に基づき、JECFA は過酢酸製剤成分は食品の品質、栄養効果に悪影響を与える可能性は少ないと評価している［５］。

①　生鮮肉及び加熱調理肉のチオバルビツール酸価（TBA 価，油脂の変敗の程度の指標）、脂肪酸組成は、過酢酸 200ppm 製剤噴霧液で 5 分間処理した肉と無処理対照肉間で、5%有意差検定での差は認められなかった。家禽の生鮮肉及び加熱調理肉についても、TBA 価、脂肪酸組成は同じ結果であった。

② 過酢酸80ppm及び過酸化水素59ppmで5分間、70－75°F （21－24℃）で緩く攪拌しつつトマト、ブロッコリー、じゃがいもを洗浄したが、過酢酸及び過酸化水素濃度は洗浄の前後で変わらなかった（$p > 0.01$）。この結果から、本殺菌料はこれら野菜・果菜成分とは反応しないと考えられた。実際、じゃがいも・ブロッコリーのVit C濃度、トマト・ブロッコリーのβ-カロテン濃度は当該処理で変わらなかった。しかし、トマトではVit C濃度はアスコルビン酸（Vit Cの酸化型）として37%減少し、当量のデヒドロアスコルビン酸（還元型VitC）が生成していた。

２．過酢酸の安全性に係る知見

１）体内動態

過酢酸の生体内動態に関する原著論文は、見当たらなかったが、過酢酸は、JECFA が示すように、反応性が高く、熱、酸類及び銅イオンなど遷移金属イオンの存在により、毒性のない酢酸、水、酸素に分解される。

分解産物の酢酸は、胃から吸収されると、中間代謝経路へ組み込まれ、最終的には水と炭酸ガスに分解される。

２）毒性

過酢酸を被験物質とした各種毒性に関する試験成績を確認することは出来なかった。しかし、過酢酸の生産に使用した酢酸と過酸化水素を含む混合水溶液としての試験成績が報告されているので、その概要を以下に示す。

（１）急性毒性

① 原著を確認することは出来なかったが、過酢酸製剤（アセサイド®6%消毒液）の医薬品インタビューフォームに社内資料としてラットを用いた急性毒性試験成績が報告されており、ラットに低濃度過酢酸平衡混合液（過酢酸6%）を単回経口投与したところ胃粘膜に障害を与え、LD_{50}値は雌雄ともに2600 mg/kg以上と推定されたとしている［３］。

② 2008年に公表された過酢酸のラットを用いた急性毒性試験成績(SIDS Dossier)でLD_{50}値が報告されているので以下にその概要を示す［３６］。

系統	性別	過酢酸濃度(%)	LD_{50} (mg/kg体重)	参照
Albino ラット	雌	36-40	105	Bush(1974)
Albino ラット	雌	40	315	Bush(1974)
SD ラット	雄／雌	10	254／239	Degussa(1977)
Wistar ラット	雄／雌	15	153.9／152.3	Degussa(1982)
SD ラット	雄／雌	17	170-214.2／＜67.5	Cascieri(1983)

SD ラット	雄＋雌	2.6	43	Rondot(1984)
SD ラット	雄＋雌	4.5	77	Kynoch(1985)
SD ラット	雄＋雌	35	17.5-175	Freeman(1987)
不明	不明	14	46	Silva(1990)
不明	不明	2	24	Silva(1990)
SD ラット	雄＋雌	0.15	＞7.5	Freeman(1991)
Wistar ラット	雄＋雌	15	＞30	Prinsen(1993)
SD ラット	雄＋雌	6.11	78	Kenneth(1993)
Wistar ラット	雄／雌 雄＋雌	0.89	＞17.8／14.8 ＞17.8	Den Besten(1994)
SD ラット	雄＋雌	15.2	271	Morris(1995)
SD ラット	雄／雌・ 雄＋雌	4.89	15.5／5.8 9.0	Kuhn(1996)
SD ラット	雄／雌・ 雄＋雌	11.69	98.9／36.7 76.2	Kuhn(1996)
SD ラット	雄／雌・ 雄＋雌	5.0	99.7／92.9 96.1	Freeman(1998)
SD ラット	雄／雌・ 雄＋雌	5.6	183.2／236.2 202.8	Haynes(1998)
Wistar ラット	雄＋雌	5.0	＞10	Prinsen(1998)

（２）反復投与毒性

① Vegerら(1977年)は過酢酸を40％含む製剤を雄のWistarラット（各群12匹）に過酢酸として1、10および50ppm(過酢酸としての摂取量:0.13-0.15、1.3-1.5および6.5-7.5 mg/kg体重）の濃度で蒸留水に溶解し、対照群として1群に蒸留水、他の2群に塩素を1および10ppmの濃度で28日間飲水投与し、各群6匹については投与終了後ただちに剖検、残る6匹についてはその後4週間の回復期間を設けた試験を実施している。その結果、試験期間を通して一般状態は概ね良好で、8週後の試験終了時の体重は群間に明らかな差は認められなかった。なお、試験13日に1ppm過酢酸投与群で1例の死亡が確認されたが、被験物質投与との関連性はないとしている。飲水量は過酢酸投与群で用量相関は認められなかったが、蒸留水を投与した対照群と比べ有意に減少していた。しかし、塩素を投与した群では飲水量の減少はみられたが、統計学的に有意差は認められなかった。血液学的検査において赤血球数に統計学的な有意差は認められなかったが、ヘモグロビン量は蒸留水を投与した対照群に比べ過酢酸を投与した群で増加傾向を示し、特に1ppm群では統計学的に有意であった。なお、白血球数ならびに白血球分画においては被験物質投与の影響は認められなかった。臓器重量では、脾重量が過酢酸を投与

した全ての群で用量相関は認められなかったが、蒸留水を投与した対照群と比べ有意に増加していた。しかし、心臓、肺、肝臓、腎臓および副腎重量においては対照群に比べ変化は認められなかった。組織学的検査では検査した心臓、肺、副腎と胃においては蒸留水を投与した対照群と比べ過酢酸ならびに塩素投与による明らかな影響は認められなかった。また、肝臓、腎臓、脾臓においても、過酢酸ならびに塩素を1ppm投与した群では対照群と比べ被験物質投与による影響は認められなかったが、過酢酸ならびに塩素とも10ppm投与群では肝臓で混濁腫脹、腎臓の髄質でうっ血、また、脾臓の白脾髄で腫脹ならびに赤脾髄でヘモジデリン沈着の増加が観察されたと報告されている[３７]。　以上のことより欧州委員会の公衆衛生に関する獣医対策科学委員会（Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health：SCVPH）は血液学的変化に注目し、最低用量（1ppm）での摂取量0.13 mg/kg体重/日においても影響がみられていることから、この値を最小毒性量（LOAEL）と評価している[２３]。しかし、血液学的変化においてヘモグロビン量の増加に用量相関は認められず、赤血球数の変化についても統計学的な有意差は認められていない。また、脾重量は過酢酸を投与した全ての群で対照群に比べ有意に増加しているが、用量相関は認められていない。本試験は過酢酸を蒸留水に混合して投与しているが、水溶液中の安定性や水溶液の交換頻度に関する記載はみられず、安全性を評価する資料としては適切でないと考える。なお、本試験が国際的に容認された試験ガイドラインに準拠して実施されたとの記載も確認できなかった。

②　2008年に公表された過酢酸の「SIDS Dossier」において、ラットに過酢酸を7日間飲水投与した嗜好性確認のための試験と13週間経口投与した試験の2本のGLPに基づき実施された試験成績が報告されている。飲水投与した試験では、ラットに3用量（10、100および200ppm）の過酢酸を7日間自由に摂取させたが、一般状態、飲水量や摂餌量、また、体重において被験物質による影響はみられなかったと報告されている。一方、OECDテストガイドライン408に準拠して実施された強制経口投与試験では、ラットに3用量（0.25～75 mg/kg/日）の過酢酸を13週間連日投与しており、高用量群と中用量群では動物の死亡が認められたが、低用量群では被験物質投与の影響は認められなかったとして、NOAELを0.75 mg/kg/日、また、NOELを0.25 mg/kg/日と評価している[３６]。詳細は以下に記す。

a)過酢酸を15.16%ならびに過酸化水素を14.39%含む過酢酸製剤を雌雄のSD系ラットに過酢酸として10、100および200ppmの濃度で飲水に混じて7日間自由に摂取させたが、200ppm投与群においても死亡動物はみられず、行動や一般状態、飲水量や摂餌量ならびに体重において被験物質による影響はみられなかったと報告されている。また、200ppm投与群の飲水量から換算した過酢酸のおおよその1日摂取量は雄で29 mg/kg体

重、雌で38 mg/kg体重と報告されている。
b）過酢酸を5%、過酸化水素を15.3%ならびに酢酸を16.6%含む過酢酸製剤を6週令の雌雄のSD系ラット（対照群、低、中用量：各10匹、高用量：各12匹）に過酢酸として下記3用量（下記参照）を13週間毎日経口投与し、対照群には精製水を同様に投与した試験が実施されている。

群	過酢酸投与量(mg/kg/日)	投与期間
低用量	0.75 0.25	試験開始 1日～22日 23日～試験終了
中用量	2.5 0.75	試験開始 1日～22日 23日～試験終了
高用量	7.5 5.0 2.5	試験開始 1日～10日 11日～22日 23日～試験終了

その結果、高用量群で一般状態の変化として流涎、荒い呼吸あるいは呼吸困難が観察され、中用量群においても雌2例に一時的あるいは断続的に荒い呼吸が観察された。高用量群では試験開始10日までに雌雄2匹、22日までに雌4匹、試験終了までに雄1匹と雌3匹がそれぞれ死亡あるいは切迫屠殺された。また、中用量群においても試験開始22日までに雌1匹が死亡した。詳細な臨床観察や機能観察において、いずれの群においても自発的、生理的あるいは神経毒性学的パラメーターに投与に関連した変化は観察されなかった。また、運動活動性に被験物質投与による影響はみられなかった。体重は、低用量群は対照群と体重増加量に違いは認められなかったとしているが、中用量群の雌では軽度に低い増加量を示したとしており、高用量群においては雄で7.5 mg/kgを投与した期間、また、雌では試験期間中を通して中等度に低い増加量を示していた。摂餌量は、高用量群で7.5 mg/kgを投与した最初の期間、軽度に低下がみられたとしているが、その他の期間、また、中用量や低用量群においては対照群と違いは認められなかったとしている。試験終了時に実施した眼科学的検査では被験物質投与による影響は認められなかった。血液学的検査では用量に関連なく、軽度に変動が認められたが、これらは背景データの範囲内であり、過酢酸の投与とは関係ないとしている。血液生化学的検査では、高用量群で対照群に比べ軽度ではあるが、統計学的には有意に、雄で総タンパク、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、また、雌ではカリウムとリンが低値を示したとしている。しかし、これらの値は背景データの範囲内であり、毒性学的意義はないとしている。臓器重量においても被験物質投与群と対照群の間にいくつかの違いがみられたが、これらの差は小さく、用量相関も認められないことから毒性学的に重要ではないと結論している。試験終了時に実施した剖検時の肉眼的検査

では、高用量群の生存動物も含めて被験物質投与による影響は認められていない。ただし、高用量群で早期に死亡あるいは切迫屠殺された動物ではガスにより拡張した胃腸や赤色を呈し膨張した肺が認められた。また、組織学的検査においても試験終了時まで生存した高用量群の動物も含め、低用量ならびに中用量群ともに被験物質投与に起因した変化は認められなかった。被験物質と関連した変化は早期に死亡あるいは切迫屠殺された高用量群の動物の気管および肺でみられた。以上より、高用量群と中用量群では動物の死亡が認められたが、低用量群では被験物質投与の影響は認められなかったとして、NOAELを0.75 mg/kg/日、また、NOELを0.25 mg/kg/日と評価している［３６］。

③ 添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいた試験ではないが、KaestnerはJuhrらの論文を引用し、飲料水の保全と殺菌のために使用される0.02％濃度の過酢酸をラット、マウス、ハムスター、スナネズミおよびモルモットに10か月間飲水投与したところ、いずれの動物においても異常な影響は認められず、組織学的検査においても内臓の変化を明らかにすることは出来なかったとしている［３８］。

（３）発がん性

過酢酸の発がん性についての試験成績を確認することは出来ず、国際機関（International Agency for Research on Cancer（IARC）、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）においても、発がん性の評価はされていない。

（４）生殖毒性

過酢酸の生殖毒性に関して利用可能な情報は得られなかった。

（５）出生前発生毒性

OECD テストガイドライン 414 に従って、GLP 基準下で、過酢酸を 32-38％ならびに過酸化水素を 10-14％含む過酢酸製剤（Wofasteril）を 20-21 匹/群の Wistar 系妊娠ラットの妊娠 5 から 20 日に、過酢酸として 100、300 あるいは 700 mg/L の濃度で飲水投与し（過酢酸として 12.5、30.4、48.1 mg/kg 体重/日）、妊娠 20 日に帝王切開した出生前発生毒性試験が行われている。対照群の動物には水のみを与えて、同様の観察処置を行った。この試験では過酢酸として 30.4 mg/kg 体重/日以上の用量で母動物に飲水量および摂餌量の低下が認められ、48.1 mg/kg 体重/日投与群ではさらに体重の重度な低下が認められ、母動物における無毒性量は 12.5 mg/kg/日と結論されている。胎児に催奇形性は認められていないが、48.1 mg/kg 体重/日投与群で化骨が遅延し、胎児体重も低下したことから胎児における無毒性量は過酢酸として 30.4 mg/kg/日と

推定されている。なお、本試験は不適切な方法を用いて胎児が固定されたため、胎児内臓観察の成績は信頼性が乏しいと評価されている［３６］。

（６）遺伝毒性

①まとめ

過酢酸（peracetic acid:PAA）について植物（*Tradescantia* 及び *Vicia faba*）を用いた小核試験並びに植物（*Allium cepa*）を用いた分裂後期染色体異常試験が行われているが、試験結果に再現性が得られておらず、さらに高用量を用いてその活性を確認する必要があるとしている［３９］。同一研究グループが同様に植物を用いた小核試験を行っており、*Tradescantia* 及び *Vicia faba* での 6 時間処理の PAA 1 mg/L で陽性結果が得られているが、*Allium cepa* を用いた試験では陰性の結果が得られている。ヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイでも陽性の結果が得られているとの記載があるが、試験条件は不明である。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた復帰変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験に加えて 7 種類の試験が行われているが、いずれも陰性の結果が得られている［４０］。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 2 菌株(TA98 と TA100)を用いた復帰変異試験が代謝活性化法で行われ、陰性の結果が得られている［４１］。

酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D7）を用いた復帰変異試験、遺伝子変換試験及びミトコンドリア DNA 突然変異試験が行われており、復帰変異試験は 5 ppm と 10 ppm、遺伝子変換試験は 10 ppm で有意な増加が認められたが、ミトコンドリア DNA 突然変異試験では陰性の結果が得られている。ヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイは、0.1～5 ppm の用量での 1 時間処理後の標本作製で試験が行われ、0.5～5 ppm の用量では有意に増加し、用量依存性も認められている［４２］。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 6 菌株(TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538)を用いた復帰変異試験が、0.32～206 μg/plate の用量範囲で行われており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られている［３６］。ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験が、非代謝活性化の 13～207 μg/mL 及び 13～78 μg/mL の用量範囲で、代謝活性化の 16～259 μg/mL の用量範囲で行われ、いずれも分裂頻度が著しく低下する用量のみで陽性の結果が得られている［３６］。ヒト肺由来培養細胞（WI-38）を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験が非代謝活性化の 0.2～32 μg/mL の用量範囲で、またこの細胞系を用いた DNA 修復試験が非代謝活性化の 4～32 μg/mL の用量範囲で行われ、いずれも陰性の結果が得られている[OECD SIDS, 2008]。マウス骨髄小核試験が 0.41、1.8、7.8 mg/kg(体重)の単回経口投与後 24、48、72 時間の標本作製で、もう 1 つの試験は 18、36、72 mg/kg(体重)の 2 回（24 時間間隔）経口投与の最終投与後 6 時間の標本作製で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている［３６］。ラット肝不定期 DNA 合成(UDS)試験が 17 及び 25 mg/kg(体重)の単回経口投与

後 2 及び 16 時間の標本作製で、もう 1 つの試験は 52 及び 104 mg/kg(体重)の単回経口投与後 2～4 時間及び 12～16 時間の標本作製で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている[３６]。

以上の結果から PAA は酵母を用いた一部の試験、植物を用いた一部の試験、ヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイ及び染色体異常試験で陽性の報告があり、一方、サルモネラ菌を用いた復帰変異試験等、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験、ヒト肺由来培養細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験及び DNA 修復試験、2 つのマウス骨髄小核試験及び 2 つのラット肝 UDS 試験においていずれも陰性の結果が報告されている。一部の in vitro 試験では遺伝毒性を示す場合があるが、げっ歯類を用いた in vivo 試験ではいずれも陰性の結果を得ており、生体で遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと考えられる。

②個別データ

PAA について *Tradescantia*（*T. hirsutiflora* と *T. subacaulis* の交配種クローン #4430）を用いた小核試験が 6 時間処理後 48 時間の回復時間をおいて 3 回行われており、PAA の 1 mg/L（1 回目）と 0.6 mg/L（2 回目）では共に小核の出現頻度が統計的に有意に増加したが、3 回目の試験の 0.9 mg/L では統計的に有意な増加は認められなかった。*Allium cepa* を用いた Anaphase aberration（分裂後期での染色体異常）試験が 72 時間の連続処理で 3 回試験が行われており、最初の試験の PAA 1 mg/L では統計的に有意な異常頻度の上昇がみられたが、2 回目(0.6 mg/L)と 3 回目(0.9 mg/L)の試験では統計的に有意な増加は認められなかった。*Vicia faba* を用いた小核試験が 6 時間処理後 66 時間の回復時間で、及び 72 時間の連続処理で行われており、最初の試験 PAA 1 mg/L の 6 時間処理では統計的に有意な小核頻度の上昇がみられたが、72 時間連続処理では統計的に有意な増加は認められなかった。2 回目(0.6 mg/L)と 3 回目(0.9 mg/L)の試験では短時間処理及び連続処理共に有意な増加は認められなかった。PAA の小核誘発性は極めて弱いものであるが、さらに高用量を用いてその活性を確認する必要があるとしている[３９]。

同一研究グループの追試の結果を報告しているが、3 回の試験のうち 1 回目の試験結果のみを記載しており、しかも結果の要約を表示しているのみで、具体的な試験条件は記されていない。1 回目の試験の PAA 1 mg/L では、*Tradescantia* 及び *Vicia faba* を用いた小核試験の 6 時間処理で陽性の結果が得られているが、前者の 24 時間処理、後者の 72 時間処理、さらに *Allium cepa* を用いた試験の 6 時間及び 72 時間処理ではいずれも陰性の結果が得られている。ヒト末梢リンパ球を用いたコメットアッセイでは陽性の結果が得られているとの記載があるが、試験条件は不明である。魚(*Cyorimus carpio*)の赤血球を用いたコメットアッセイ及び小核試験、軟体動物の血球を用いたコメットアッセイ及び小核試験、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた復帰

変異試験、*Spillum* 科の細菌(*Vibiro fisheri*, M169)を用いた突然変異試験(Mutatox)、大腸菌(*Escherichia coli*, PQ37)を用いた SOS Chromotest、酵母(*Saccaromyces cerevisiae*, D7)を用いた突然変異試験、遺伝子変換試験及びミトコンドリア DNA 突然変異試験、並びにヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験において陰性の結果が得られている[４０]。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 2 菌株(TA98 と TA100)を用いた復帰変異試験が代謝活性化法で行われ、最も反応性の高い用量（50 μg/plate）においても陰性対照値の 2 倍を超えることはなく、陰性の結果が得られている[４１）。

酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D7）を用いた復帰変異(*ilvl-92* locus)試験、遺伝子変換(*trp5* lous)試験及びミトコンドリア DNA 突然変異試験が、内在性の P450 活性が最大となる条件及び定常での条件で行われている。PAA 0.2～15 ppm の用量では、生育阻害は P450 活性下では最高用量 15 ppm でのみみられたが、P450 定常下では 2 ppm から生育阻害がみられた。復帰変異は 5 ppm と 10 ppm、遺伝子変換は 10 ppm で有意に増加しており、いずれも P450 定常下でのみ認められた（15 ppm では共に毒性のため観察不可であった）。ミトコンドリア DNA 突然変異試験では陰性の結果が得られている。ヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイが PAA 0.1～5 ppm の用量での 1 時間処理後の標本作製で行われ、細胞毒性はみられなかったものの 0.5～5 ppm の用量で有意な増加が認められ、用量依存的な増加もみられている[４２]。

OECD SIDS (2008)には PAA の遺伝毒性についての記載があるが、それらの原著論文が未入手のため、OECD SIDS (2008)の記載を以下に紹介する。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 6 菌株(TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538)を用いた復帰変異試験が、0.32～206 μg/plate の用量範囲で行われ、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。尚、抗菌作用が 8.2 または 41 μg/plate 以上の用量でみられている(Wallat, 1984a)。ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験では、非代謝活性化の 1 回目の試験が 13～207 μg/mL の用量範囲で、2 回目の試験が 13～78 μg/mL 用量範囲で、どちらも 20 時間連続処理で行われ、代謝活性化が 16～259 μg/mL の用量範囲での 3 時間処理で行われている。いずれも分裂頻度が著しく低下する用量のみで陽性の結果が得られており、分裂頻度は非代謝活性では陰性対照の 44.5～63 %、代謝活性化では 61～69 %にまで低下していた（Phillips, 1994b）。ヒト肺由来培養細胞（WI-38）を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験が非代謝活性化の 0.2～32 μg/mL の用量範囲で行われており、陰性対照に比べて統計的に有意な増加は認められていない。尚、最高用量では明らかな細胞毒性（生存率 50 %）がみられている。この細胞系を用いて DNA 修復試験が非代謝活性化の 4～32 μg/mL の用量範囲で行われており、陰性の結果が得られており、最高用量では正常な DNA 複製の明らかな抑制がみられている（Coppinger at al., 1983）。マウス骨髄小核試験では、0.41、1.8、7.8 mg/kg(体重)の用量を単回経口投与後 24、48、72 時間に標本作製をして試験が行われ、小核保

有多染性赤血球の頻度に有意な増加がみられず、陰性の結果が得られている。骨髄の毒性指標である多染性赤血球の割合に用量依存的な減少がみられていないが、用いた最高用量は予備試験での最大耐量であった（Blowers, 1994a）。もう１つのマウス骨髄小核試験では、18、36、72 mg/kg(体重)の用量を 2 回（24 時間間隔）経口投与し、最終投与後 6 時間に標本を作製して試験が行われ、小核保有多染性赤血球の頻度に有意な増加はみられず、陰性の結果が得られている。最高用量で多染性赤血球の割合が減少しており、骨髄での細胞毒性が示されている。また、一般毒性症状が用量依存的に増加しているが、試験期間内での死亡例はみられていない（Wallat, 1984b）。ラット肝不定期 DNA 合成(UDS)試験では、17 及び 25 mg/kg(体重)の用量を単回経口投与後 2 及び 16 時間に標本を作製して試験が行われ、いずれも不定期 DNA 合成の有意な増加はみられず、陰性の結果が得られている（Blowers, 1994b）。もう１つのラット肝不定期 DNA 合成(UDS)試験では、52 及び 104 mg/kg(体重)の用量を単回経口投与後 2～4 時間及び 12～16 時間に標本を作製して試験が行われ、いずれも不定期 DNA 合成の有意な増加はみられず、陰性の結果が得られている（Nesslany, 2002）。

（７）皮膚および粘膜に対する刺激性

ガイドラインに基づいた試験ではないが、0.2 % 過酢酸(0.5% Wafasteril)をウサギの背部皮膚、また、口腔粘膜や膣粘膜に週3日、12か月間塗布し、塗布部を病理組織学的に検索した試験成績が報告されていたので、参考として概要を記載した。

成熟したウサギの背部皮膚、また、口腔粘膜や膣粘膜に 0.2 % 過酢酸(0.5% Wafasteril)1 mL を週 3 日、12 か月間塗布し、塗布部を病理学的に観察した。なお、12 か月間での塗布量は 153 mL であった。その結果、試験開始 5 か月後、肉眼的に背部皮膚の塗布した部位で被毛の減少がみられた。組織学的に毛嚢の広範な萎縮がみられた。さらに、不全角化を伴った軽度な限局的な上皮の萎縮の他、１例で慢性炎症を伴った大変小さな上皮の潰瘍が観察された。

口腔粘膜では、9 か月後、肉眼的検査において、１例のウサギの下顎前庭の粘膜にレンズ豆サイズの潰瘍が観察されたが、1 年間の処置終了時点でも、その他の動物の口腔粘膜には何ら変化は認められなかった。

膣粘膜では、12 か月間の塗布終了後、2 例を除いて、肉眼的に膣粘膜は病理学的変化を示さなかった。試験開始 5～6 か月後、過酢酸を塗布するためにカニューレを使用した膣粘膜領域に、白血球浸潤を伴った 2 つの小さな潰瘍が見出された。これらの潰瘍は機械的に引き起こされたことが考えられるとしている。12 か月後、組織学的に核の浮腫や上皮下に僅かな線維化を伴って粘膜の軽度な限局性水腫が観察された。

また、12 か月間、背部皮膚、口腔粘膜あるいは膣粘膜の 3 箇所に過酢酸を塗布したが、いずれの塗布部にも発がん性を予知するような異形成は観られなかったと報告している[４３]。

（８）アレルゲン性
過酢酸のアレルゲン性についての報告を確認することは出来なかった。

（９）一般薬理
過酢酸の一般薬理に関して特記すべき事項はない。

３）ヒトにおける知見
①皮膚刺激性
Kramer et al.,(1987)によると、手を消毒するために0.5%過酢酸水溶液を1日に数回使用した外科医15名中3名に湿疹が発生した。0.2%および0.4%溶液の適用では皮膚刺激性はみられないが、湿疹傾向のある個体では、0.35%溶液でも刺激性がみられたとの記載がある[２]。

②気道粘膜などの刺激性
Tichacek によると密閉した室内で 0.8%過酢酸溶液を噴霧した場合、刺激作用として流涙、鼻汁の増加、一過性の嗅覚喪失が認められる。大気中の過酢酸濃度と気道粘膜刺激性との関係について、濃度が 0.17ppm 以下の場合には刺激性は認められず、0.38ppm 以下では急性刺激作用はみられなかったが、長期暴露後に不快感が発生したと報告されている[２]。

３．過酢酸の国際機関などにおける安全性評価
１）JECFA
FAO/WHO 合同食品添加物合同食品添加物専門家（JECFA）は 2004 年の第 63 回会合において、過酢酸製剤（Peroxyacid antimicrobial solutions）を評価した。同製剤は酢酸、オクタン酸に過酸化水素を共存させ、HEDP を金属イオン封鎖剤（キレート剤）若くは安定化剤として用いて調製される。調製により殺菌効果がある過酢酸を生成させる。同製剤は使用時、過オキシ酸類の目標濃度が 80 – 200 mg/kg になるよう水で希釈する。本品は生鮮家禽肉・食肉の洗浄液、生鮮・加工野菜の洗浄水に用いられ、使用後は殆どが排水処理、食品の洗浄・カット、及び蒸発により除去される。製剤成分の過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素は、使用後、酢酸、オクタン酸、水及び酸素にそれぞれ分解されるが。JECFA は、実使用データ（後述、第４章　過酢酸の１人一日推定摂取量推定の項参照）に基づき、食品に残留する少量の酢酸及びオクタン酸は安全性に懸念をもたらすものでなく、また、残留する HEDP についても、食品に残留すると予想される量では安全性に懸念はないと結論づけている[４][５][２０][２２]。

２）欧州連合（EU）

（１）Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health

欧州委員会の Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health（公衆衛生に係る獣医学的処置に関する科学委員会）は 2003 年、過酢酸製剤（過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、及び HEDP の混合水溶液）を含む 4 種類の殺菌料の家禽枝肉への使用を評価した。一般論として病原菌の家禽肉へ汚染制御は総合的な衛生管理が基本であること、殺菌料使用も有用な手段であるとしている。一方、細菌濃度が高い場合はあまり効果がない、また、過酢酸製剤に関しては有効性データが限定的、と記している［２３］。

（２） 欧州食品安全機関(EFSA)

上記科学委員会の機能を引き継いだ欧州委員会の欧州食品安全機関（EFSA、European Food Authority）は 2005 年に入手しうるデータを基に過酢酸製剤など過オキシ酸類殺菌料の家禽肉への使用を再評価した。過オキシ酸製剤の主要な成分である過酢酸、過酸化水素及び安定剤、HEDP それぞれについて、毒性試験にもとづく無毒性量等を設定し、処理家禽肉への残留による推定摂取量との比較から、同製剤の使用には有害性はない、と判断した。また、家禽肉の脂肪酸酸化は検出されず、更に、セミカルバジド生成も認められない、と報告している［２６］。

（３）新規殺菌料評価指針

EFSA の Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)は 2010 年、動物性食品の微生物による表面汚染の除去に用いる薬剤の有効性、安全性を示すデータの提出に係る指針を改訂した。指針は公的認証の為の情報として下記などの資料提出を求めている。

○技術データ（申請物質の性状、製造法、使用法・使用目的、成分規格、保存法・期間、対象食品の病原菌、食品成分との反応性、食品中での製剤成分の分解生成物の種類と量、汚染除去剤の消長、分析法。

○摂取量（暴露量）推定

○毒性並びに環境毒性データ

○有効性データ（薬剤耐性、感受性低下の可能性、市販前及び市販後データ）

○環境への影響の評価

［２７]。

なお、過酢酸製剤について、当該指針による評価結果は現在（2013 年 7 月）見当たらない。

３）オーストラリア・ニュージーランド

2005 年に FSANZ はオクタン酸、HEDP を含む 3 種の過酢酸製剤（KX6110,KX6145,KX6111）について食肉、家禽肉、果実、野菜の洗浄水への添加、又

は病原菌（例えばSalmonella typhimurium）の減少を目的とした製剤の使用を許可している。

＊KX6110：過オキシ酸類が180-220ppmで家禽枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6145：過オキシ酸類が180-220ppmで枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6111：過オキシ酸類が40ppmで果実、野菜類の洗浄水に使用される。

過オキシ酸（過酢酸として）の残留量は、家禽肉で1ppm以下（処理後２分）、食肉では検出限界以下。微量の残留物も水、酸素、酢酸に分解するので安全性の懸念はない[２４]。

４）米　国

前述の様に、FDAは2002年から正式に発足させた食品接触物質届出制度（FCN制度）に基づき届出された過酢酸製剤について、連邦規則により使用を認めた範囲を越える新規製剤、新用途は使用に先立ちFDAに、製剤毎個別に、製剤成分、製造法、食品への使用法の詳細、有効性、食品へのHEDP等製剤成分の残留、分析法、HEDPの推定累積摂取量等に係る資料の提出を求め（提出すべき資料の指針が作成、公開されている＊）、有効性、安全性等を内部評価の上問題のないものは使用を認めている。提出資料は一定の項目以外は非公開が保証されており、届出内容や、FDA評価の詳細を知ることは出来ない。

＊V. Information Specific to Food Contact Notification Submissions and Pre-market Consultation Submissions, Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety

これまで、新規届出が認められFDAホームページ上で公開されている資料（Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnnavigation.cfm?rpt=fcslisting)、並びに２種類の過酢酸製剤に関するFDA内部評価メモ[２８非公開][２９非公開][３０非公開]に基き、製剤成分の食品への残留、人での安全性等についてのFDAの考え方を考察する。

（１）FCN 140（red meatへの過酢酸製剤使用）に係るメモから

○過酢酸及び過酸化水素：それぞれの使用濃度は連邦規則[１２]の許容濃度以下である。製剤成分は用時、酢酸、酸素、水に分解し、食品への残留はないことが確認されている。
○酢酸は食品の一般的な成分であり、GRAS物質であることが確認されている。
○§173.370で認めたHEDPの摂取量増加分は0.08 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして）であり、5 μg/人/日、90パーセンタイル摂取量で食品中1.7ppbに相当する。FCN 140

は、§173.370で認めたものを置き換えるだけなので、§173.370関連でのHEDP摂取量増加はない。全ての用途への使用によるHEDPの累積推定摂取量は、90パーセンタイル摂取量で17 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして）であり、1,025 μg/人/日、食品中342ppbに相当する。

○入手したHEDPの各種毒性試験（ラット２年間混餌試験、イヌ慢性皮下投与毒性試験、ラット２世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験）を評価した結果、HEDPの無毒性量(NOAEL）は、5,000 μg/kg体重と評価した。成人の体重50 kg、安全係数100とすると、HEDPの一日摂取許容量（ADI）は50 μg/kg体重である。

○製剤成分の変異原性、催腫瘍性について検討すべき物質はHEDPのみと考えられる。HEDPはサルモネラ菌及びマウスリンパ球細胞を用いた変異原性試験で代謝活性系の有無に拘わらず陰性と報告されている。動物で発がん性誘発報告は検索した限り認められない。

○結論としてFDAはFCN140に対して異議は持たない。

（２）FCN 880（家禽肉への過酢酸製剤使用）に係るメモから

○FCN 880使用によるHEDPの摂取量増加分は136 μg/人/日(45.33ppb)に相当する。

○この増加分は他の認可用途を置き換えるものではなく、現時点での累積摂取量（野菜、果物、食品容器等の殺菌洗浄由来）、502 μg/人/日（167.33ppb）を640 μg/人/日（213.33ppb）に増加させる。

○結論としてFDAはFCN880に対して異議は持たない。

４．過酢酸の１人一日摂取量の推定

１） 国際機関などにおける評価

（１） JECFA

第63回JECFA（2005年）はPeroxyacid antimicrobial solutions（過オキシ酸殺菌水、以下「過酢酸製剤」と略称）を使用した食品の摂取時に於ける製剤成分の過酢酸等の残留に関する知見（後述）等に基づいて以下のようにとりまとめている。

① 過酸化水素、過酢酸、過オクタン酸は、過酸化物の一般性質のように、洗浄、噴霧等の処理した食品には残留しない。

② 過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合、酢酸は、製剤成分並びに食品との接触による副生物として食品中に残留する。酢酸はそれ自身殺菌料として評価され、安全性に懸念を与えるものではないとされている[４４]。過酢酸製剤由来の酢酸摂取量データはないが、酢酸（酢）は食品の調理加工に使用されるもの由来がずっと多いと考えられる。従って更なる検討は省略した[４][５][２０]。

過酢酸製剤成分の人における摂取量の推計にあたり、第63回JECFA（2005年）は、

製剤使用後、製剤成分の食品への残留に関する以下の知見を考慮した[４]。

過酢酸製剤は食品に使用された後、排水、洗浄、分割、湯通し及び他の加工処理により除去されるが、食品中に残留する成分もある。種々の食品に過酢酸製剤を殺菌料として使用後、当該食品中の製剤成分である過酸化水素、過酢酸、HEDP 及びオクタン酸の残留を調べた研究の結果は下記の通りであった。

a）鶏枝肉に過酢酸噴霧液（200ppm、15 秒接触）処理後検出した、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素濃度は 1ppm 以下であった。

b）牛枝肉に過酢酸液（噴霧 200ppm、10 分接触）処理後、洗浄液中の過酸化水素および過オキシ酸の残留を調べたところ、過酸化水素濃度は 1ppm から 0.003ppm 以下に、また、過オキシ酸濃度は 10ppm から 0.05ppm 以下に低下した。

c）過酢酸処理（過酢酸 200ppm 液浸漬）1、5、10、20 分後カットした牛肉組織には過酸化水素及び過オキシ酸類の残留は認められなかった。200ppm 過酢酸液 20 分処理肉に過酸化水素は認められない一方、過オキシ酸類残留は 6.2ppm に低下した。

d）市販の過酢酸溶液（200ppm、6 時間、70-75°F （21-24℃））で処理した磨砕豆中の過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ 3.28ppm、3.71ppm に低下した。すり潰したトマトに同様の処理をしたところ、過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ 9.18ppm、2.49ppm に低下した。

（２） 米 国

殺菌料として食品に使用された過酢酸は GRAS 物質である酢酸、酸素、と水に容易に分解され、人の摂取量は無視できると FDA は評価している（３．過酢酸の国際機関などにおける安全性評価、４）米国の項を参照）。また、FDA が作成した、食品接触物質の１人一日累積摂取推定量（Cumulative Estimated Daily Intake,様々な用途への使用による人に於ける摂取量の合計量）表において、過酢酸摂取量は 0 と記されている(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=edisrev)。

（３）欧州連合(EU)

過酢酸及び過酸化水素

過酢酸製剤を家禽肉洗浄に使用した研究結果にもとづき、処理した鶏肉 1 kg を摂取した成人の過酢酸、過酸化水素の推定摂取量は、最大推定量として、何れも 0.25 mg/人/日以下（体重 65 kg として、0.0038 mg/kg 体重）と算定している。

（研究内容）

過オキシ酸 220 mg/L（過酢酸として）、過酸化水素 100 mg/L を含む製剤溶液を家禽枝肉に室温で 15 秒噴霧した後、同溶液に 4℃、60 分間浸漬し、その後枝肉を引き上げ 10 秒振り切ってポリ袋に入れ、2、5、10 分後脱イオン水 400 mL を加え、30 秒間振とうし、食品に付着した過酢酸、過酸化水素を溶出させそれぞれ濃度を測定した。そ

の結果、何れの物質とも検出限界である 1 mg/L 以下であった[２３]。

（4）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2005 年、3 種の過酢酸製剤（KX6110, KX6145, KX6111）の安全性評価にあたり、過酢酸製剤中の過酢酸の食品への残留による摂取量について以下のように評価している。

過酢酸製剤を家禽肉に処理 2 分後、過酢酸（過オクタン酸も含む）の残留量は 1ppm 以下であり、その後の保存、加工で検出限界以下に減少すると考えられる、食肉への処理では処理 10 分後には検出限界以下であった。過酢酸の分解物は、水、酸素、酢酸であり安全上懸念すべき副生物は生成しない。

２）我が国における推定摂取量

上述のように（３．過酢酸の国際機関などにおける安全性評価）過酢酸製剤中の過酢酸は食品と接触すると速やかに、酢酸、過酸化水素に加水分解されるか、酢酸と水に分解される。また、過酸化水素はさらに、水と酸素に分解されるので、過酢酸製剤処理食品を人が摂取する時点では、過酢酸、過酸化水素の摂取は殆どないことが、国際的に認識されている。

即ち、欧州連合が評価した試験によれば（４．１）（３））、家禽肉に使用した場合、試験系での過酢酸及び過酸化水素はいずれも定量限界以下（1 mg/L 以下）であったとして、家禽肉 1 人一日 1 kg 摂取した場合、過酢酸及び過酸化水素の摂取量は両者とも 0.25 mg/人/日以下と推定している。我が国に於ける生鮮肉類、生鮮野菜、生鮮果実の摂取量はそれぞれ 64 g/人/日、248 g/人/日、107.6 g/人/日程度であり（国民健康・栄養調査 2001-2003 より）、その合計は約 420g である。過大な推定であるが、我が国で摂取される生鮮食肉、家禽肉、生鮮野菜・果実の全てが過酢酸製剤処理され、それら食品中の過酢酸及び過酸化水素の残留レベルは、前記の欧州連合において検討された家禽肉への使用結果（第４章１）（３）①）と同等であると仮定すると、日本人の過酢酸及び過酸化水素の平均摂取量は約 0.1 mg/人/日以下（0.25×420/1000 = 0.10）成人 50 kg 体重とすると、0.002 mg/kg 体重/日である。

しかし、この摂取量の試算値は、検出限界値の過酢酸が処理食品中に残留すると仮定した値であり、実際の摂取量はこれよりはるかに小さいものと考えられる。また、JECFA、米国 FDA、FSANSZ はいずれも過酢酸は食品中で、酢酸、酸素及び水に分解され、食品には残留せず、人の摂取量は無視できると結論付け、摂取量も算出していない。

処理食品に残留する酢酸の摂取量についてはデータを入手することが出来ないが、仮に、オクタン酸の最大摂取量、1.9 mg/人/日の摂取量[５]を基準として、また、過酢酸製剤中の酢酸量はオクタン酸の約 5 倍と仮定して、残留由来の摂取量は約 10 mg/人/日と推定する。酢は食品であり、国民健康・栄養調査（2001-2003）によると、我

が国における食酢由来酢酸の１人一日摂取量は、穀酢のみで約 3.32 g/人/日と報告されている［４５］。仮に、穀酢の酸度を 4%とすると、酢酸(酸度約 30%)換算摂取量は約 0.44g/人/日である。食酢は穀酢以外に、果実酢、合成酢があり量的には後者の方がむしろ多いといわれている［４６］。従って、過酢酸製剤使用に由来する酢酸より相当多い量の酢酸を食事経由で既に摂取していることになる。

５．過酢酸の ADI の試算と安全性評価

入手可能なデータに基づいて過酢酸の安全性を評価した。ラットを用いた試験によると、この物質は単回経口投与により胃粘膜の障害を起こす。ラットにおける経口投与による LD_{50} は 17.5-175 mg/kg, 43 mg/kg, 105 mg/kg, 271 mg/kg など、著者により異なった値が記載されている［３６］。

反復投与毒性試験としては、1977 年に Veger らは過酢酸の水溶液（0、1、10、50ppm；過酢酸としての摂取量：0.13-0.15、1.3-1.5 および 6.5-7.5 mg/kg 体重）をラットに 4 週間経口投与し、最低用量においても血液学的変化がみられたと報告している。この試験結果に基づき、SCVPH は過酢酸のラットにおける LOAEL を 0.13mg/kg 体重/日と算定している。この他に OECD テストガイドライン 408 に基づき、GLP に準拠して実施された 13 週間にわたる強制経口によるラットの試験（低用量：0.25～0.75 mg/kg 体重/日、中用量：0.75～2.5 mg/kg 体重/日、高用量：2.5～7.5mg/kg 体重/日）が公表され、高用量群に流涎および呼吸困難がみられ、中用量群の一部に祖大呼吸があり、低用量群では影響がみられなかったことから NOEL を 0.25 mg/kg/日，NOAEL を 0.75 mg/kg/日としている［３６］。

生殖毒性の情報は得られなかったが、出生前発生毒性試験については Wistar ラットを用いたデータがあり、母動物における NOAEL（根拠データ：摂餌量減少）として 12.5 mg/kg/日，胎児における NOAEL（根拠データ：化骨の遅延と体重の増加抑制）として 30.4 mg/kg/日が推定されたと述べられている。

発がん性試験についての報告は得られなかったが遺伝毒性については、サルモネラ菌を用いた復帰変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験等のデータが入手可能であった。これらのデータを総合すると、一部の in vitro 試験では遺伝毒性を示す場合があるが、げっ歯類を用いた in vivo 試験ではいずれも陰性の結果が得られていることから、過酢酸は生体内で遺伝毒性を示す可能性は極めて低く、したがって、遺伝毒性発がん物質として作用する可能性はほとんどないと考えられる。

これらの試験結果を総合して、最も低い用量で生体に障害を与えると推察される反復投与毒性試験の結果に基づいて安全性評価を実施することとした。前述のように、過酢酸の反復投与毒性については、Veger ら（1977 年）によるラットに 4 週間飲水投与した試験と OECD SIDS（2008）に引用されているラット 13 週間強制経口投与試験のデータが入手可能であった。しかしながら、Veger らの試験（1977 年）は国際的に容

認されている試験法に準拠した試験であるとの記載もみられず、さらに、本試験は飲水投与により実施されているが、その管理体制が不明確であり、技術的側面からも信憑性に問題がみられている。一方、OECD SIDS（2008 年）に引用されている試験成績は 2003 年に報告されたもので、前述のごとく、OECD のテストガイドラインにより実施された GLP 試験である。以上より、GLP 試験として実施されたラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験の結果を過酢酸の安全性評価の基盤データとした。

現在、食品添加物の安全性は、通常、毒性試験結果から算出される許容一日摂取量（ADI）を基に評価されるが、過酢酸のように食品中の残留がなく、摂取されることのない物質を添加物の名称で ADI を設定することは不適切と判断されるので、次に述べるような ADI によらない安全性指標について考察した。

① 欧州連合の評価書（家禽肉モデル試験）に準じて、過酢酸製剤で処理したすべての食品に過酢酸が検出限界の濃度（溶出液の検出限界、1 mg/L）前項４．１）（１）参照）で残留すると推定する。

② 国民健康・栄養調査で調べられた各種食品の日本人による一日当りの平均摂取量と①に述べた検出限界濃度から、過酢酸の一日当りの平均推定摂取量を算出すると、0.002 mg/kg 体重/日である（４．２）参照))。

③ 毒性試験結果から推定された無作用量 NOEL（0.25 mg/kg 体重/日，根拠データ：ラット反復投与毒性試験）を一日当りの平均想定摂取量で割ると、一日当りの平均想定摂取量の何倍までの摂取ならば過酢酸は生体に毒性をあたえないことを示す指標（安全域 Safety margin）が算出される；安全域 Safety margin は、0.25 mg/kg 体重/日÷0.002 mg/kg 体重/日=125 である。

しかし、この安全域の算出に用いた摂取量は、国内で流通・消費される食肉等対象食品の全てが、過酢酸製剤で処理されるとの過大な前提のもとに推定したもので、かつ検出限界値の過酢酸が残留すると仮定した値であり、実際の摂取量はこれよりはるかに小さいものと考えられる。したがって、事実上の安全域はさらに大きいと考えられる。

国際機関などでも、過酢酸製剤として使用した過酢酸の食品残留に関連して、①残留しない（JECFA)，②摂取量は 0（米国）、③残留は検出限界以下（欧州連合)、および④残留は殆どなく摂取量算定はされず（FSANZ)、いずれも食品に残留しないとの立場が強調されている。JECFA は、これらの見解に基づいて過酢酸を主成分とする過酢酸製剤の殺菌料としての使用を「Acceptable」としている。

６．過酢酸の使用基準（案）

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。

Ⅲ．１－ヒドロキシエチリデン－1,1－ジホスホン酸（HEDP）の添加物指定について

１．HEDP の概要

１）名称及び用途

（１）名称：１－ヒドロキシエチリデン－1,1－ジホスホン酸

１－Hydroxyethylidene－１，１－diphosphonic acid

略称：HEDP

別名：、Etidronic acid、エチドロン酸

（２）用途：キレート剤、金属イオン封鎖剤（Sequestrant)。過酢酸製剤に含まれる成分であり、過酢酸製剤での食品の表面殺菌時に食品に使用される。

２）起源又は発見の経緯

１－ヒドロキシエチリデン－1,1－ジホスホン酸（HEDP）は酸化数 3 のリン化合物、ホスホン酸類（通称亜リン酸）の一種である。ボイラーの湯あか付着防止、防食効果、ボイラー用水のスラッジ分散性など優れた機能を有する。、水処理剤、過酸化物漂白剤の安定剤、金属表面処理剤、硬水地域の配合成分など広範な工業用途がある。医薬品分野では、二ナトリウム塩がリン酸カルシウムの結晶化並びに結晶リン酸カルシウムの溶解に対する強力な阻害作用を持つことより骨代謝回転改善作用を有するとして、1977 年米国において骨パジェット病治療薬として認められた。日本でも骨パジェット病の治療薬、1996 年には骨粗鬆症の治療薬として承認を受け、使用されている［PMDA 再審査報告書］。一般用医薬品、化粧品の製剤化にも使用されている［４７］［４８］［４９］。農産物・食品分野では、1998 年米国 EPA が１次農産物（raw agricultural commodities)の殺菌剤農薬の安定剤(キレート剤)としての使用を認めたのに続き、FDA は 1999 年以降、食品添加物、過酢酸製剤への配合を順次認めている（次項、３）（１）参照)。

３）諸外国における使用状況

HEDP が安定剤として配合されている過酢酸製剤は、米国、カナダ、及びオーストラリアにおいて生鮮食品の殺菌・洗浄目的で使用されている［４］。

（１）米国

EPA（環境保護庁）は 1998 年 EPA 管轄の連邦規則を改正し、１次農産品の農薬である殺菌製剤の補助剤として 1%を超えない範囲で HEDP の使用を認めた［５０ (40CFR§180.1001）］。

また、食品（非一次農産物）を管轄するFDAは、HEDPを過オキシ酸類（peroxyacids, 以下本書において「過酢酸製剤」と略称）の安定剤（食品中のCa,Fe等の金属陽イオンをキレート化し封鎖する）として、食品添加物の連邦規則を改正し、野菜・果物（[９][１１]:4.8ppm以下）並びに、食肉[１２][１３][１４]及び家禽肉[１２]:13ppm以下、[１５]への使用を認めた。ほか、食品加工施設における過酢酸製剤使用清浄剤（sanitizing solution）への配合も認められている（21CFR178.1010）。　更に、米国で、2002年からFDAが導入した、新規食品接触物質届出制度（FCN制度）に基づき、FDAが使用を認めた多数の過酢酸製剤についてもHEDPの配合が一定の上限濃度まで認められている（Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnnavigation.cfm?rpt=fcslisting）。

（２）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ, Food Standards Australia New Zealand）において食品の加工助剤はポジティブリスト化されている。その第14項、多種機能の加工助剤リストにおいて、HEDPは食肉、果実、野菜への殺菌料使用時の金属イオン封鎖剤（キレート剤）として適正製造規範濃度での使用が認められている[１６]。

（３）カナダ

食品添加物は食品に使用したことによりそれ自身もしくは反応生成物が食品に残留、もしくは食品の特性に影響を及ぼす、もしくは、そのように期待される物質と定義され、食品包装材及び成分は除かれている。食品の製造過程で使用するが最終食品の特性に影響を与えず、かつ、食品への移行はないか無視しうる程少ないものは加工助剤である。食肉、家禽肉の殺菌洗浄目的で薬剤を使用し、最終食品中では殺菌作用がなければ食品の特性に影響を与えたとはみなされない。食品への当該物質及び/もしくは反応生成物が食品に残留しなければ加工助剤であるが、残留が認められれば食品添加物として規制される。判断はケースごと、関係データを用意し規制当局（Health Canada）に問い合わせするよう求めている。

一方、過酸化水素・過酢酸製剤は食品加工施設において食品に接触する機械、装置等の表面の洗浄・殺菌料としての使用は、偶発的食品添加物の扱いに関わる指針の規定に基づき、1100ppm過酸化水素の酢酸水溶液の使用が認められている[１７][１８][１９]。

４）物理化学的性質並びに成分規格(案)

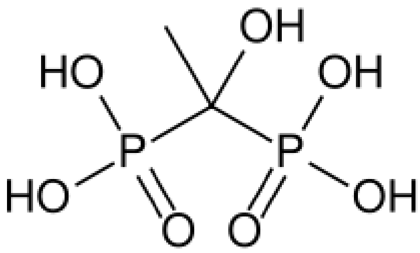
（１）物理化学的性質

化学名： 1-Hydroxyethylidene-1,1- diphosphonic acid

CAS NO.： 2809-21-4

分子式： $C_2H_8O_7P_2$

構造式：



分子量： 206.03

性状： 淡黄色の透明な液体

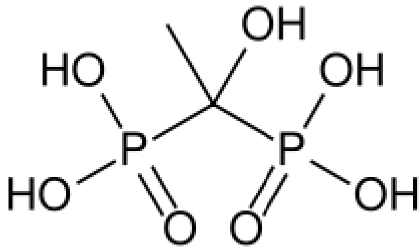
製造方法：

HEDP は商業的には亜リン酸とアセチル化剤（主として無水酢酸、塩化アセチルと酢酸）との反応によって製造する。製品は一般的には 60%水溶液である［５１］。

（２）成分規格（案）

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

1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosophonic acid



$C_2H_8O_7P_2$　　　　分子量　206.03

定　　義　本品は、亜リン酸をアセチル化したものの水溶液である。

含　　量　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 ～ 62 ％を含む。

性　　状　本品は、淡黄色の澄明な液体である。

液　　性　pH 2.0 以下　（1.0 g,　水 100 mL）

比　　重　1.430 ～ 1.471

確認試験　本品の水溶液（１→ 50）2 mL に、水酸化ナトリウム試液を加えて中和し、硫酸銅（Ⅱ）試液 1 mL を加えて 10 分間振り混ぜるとき、青色の沈殿を生じる。

純度試験　(1) 塩化物　Cl として 0.004％以下 (2.0 g，比較液 0.01 mol/L 塩酸 0.20 mL)

(2)　亜リン酸　　4.0%　以下

本品約1.5 gを精密に量ってヨウ素瓶に入れ、水20 mL及びリン酸緩衝液(pH7.3)50 mLを加える。50w/v %水酸化ナトリウム溶液を用いてpH7.3に調整する。0.05 mol/Lヨウ素溶液25 mLを正確に量って加え、密栓し、暗所で15分間放置した後、酢酸5 mLを加え、過量のヨウ素を0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する。ただし，滴定の終点は，液が終点近くで淡黄色になったときにデンプン試液3 mLを加え，生じた青色が脱色するときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.05 mol/L ヨウ素溶液 1 mL = 4.10 mg H_3PO_3

(3)　鉄　Fe として 10 μg/g 以下 (1.0g，第 1 法，比較液 鉄標準液 1.0 mL)

(4)　ヒ素　As_2O_3として 6.7 μg/g 以下(0.30 g，第 1 法，装置 B)

(5)　鉛　Pb として 5.0 μg/g 以下 (2.0 g，第 1 法)

定 量 法　本品約 3 g を精密に量り、水 150 mL を加え、pH 計の電極を入れ、かくはんしながら 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定する。1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 1 mL を加えるごとに pH を測定し、pH10 に達したとき、滴定を終了する。pH を縦軸に、滴定に要した 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の量を横軸にとり、滴定曲線を作成する。図より pH８に近い変曲点を求め、変曲点に到達するまでに要した 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の量を A mL とする。

1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 ($C_2H_8O_7P_2$) の含量(%)

$$= \frac{A \times 206}{\text{試料の採取量(g)} \times 30} - \text{リン酸の量(\%)} \times 1.675$$

試薬・試液

硫酸銅（Ⅱ）試液　硫酸銅（Ⅱ）五水和物 12.5 g を水に溶かし、100 mL とする。

リン酸緩衝液(pH7.3)　リン酸一ナトリウム 138 g を約 800 mL の水に溶かし、50w/v% 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH7.3 に調整し、水を加えて 1,000 mL とする。

他規格との対比表

	本規格案	JECFA	日本薬局方(参考)
名称	1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸	同左	(エチドロン酸二ナトリウム)
含量	58 ～ 62 ％	同左	――――――
性状	淡黄色の澄明な液体	同左	――――――
液性	pH2.0 以下	同左	――――――
比重	1.430 ～1.471	同左	――――――
確認試験	硫酸銅（Ⅱ）による沈殿形成	採用せず	採用
純度試験			
(1)塩化物	0.004%以下	同左	――――――
(2)亜リン酸	4.0% 以下	同左	1.0%以下
(3)酢酸	採用せず	1.0%以下	――――――
(4)鉄	10μg/g 以下	同左	重金属 20μg/g 以下
(5)鉛	５μg/g 以下	同左	重金属 20μg/g 以下
(6)ヒ素 As として	As_2O_3 とし 6.7μg/g 以下	As として 5μg/g 以下	As_2O_3 とし 2μg/g 以下

５）有効性及び必要性

（１)食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

HEDP には殺菌作用はないが、カルシウム、鉄など過酢酸製剤中の過酢酸及び過酸化水素の分解を触媒する金属イオンとキレート結合し、過酢酸製剤を安定化させる効果がある[５]。

（２）食品中での安定性

過酢酸、過酸化水素と異なり HEDP は食品中で化学的に安定である。従って、HEDP を含む過酢酸製剤処理後水洗浄しない場合、HEDP は食品中に残留する[５]。

（３)食品中の栄養成分に及ぼす影響

HEDP はキレート作用がある。食品に残留する HEDP の量は食品の種類、処理回数、処理後の水洗浄の有無により異なるが、最大 200 μg/kg 食品、程度と推定されている[２０]。残留する HEDP が食品中の一部ミネラル分と配位する可能性が考えられるが、本物質が骨粗鬆症治療薬として認められている点を除き関連の知見は見あたらない。

２．HEDP の安全性に係る知見

１）体内動態

（１）実験動物における吸収、分布及び代謝

①　経口投与

Michael らは、^{14}C-HEDP 標識 HEDP を、ラット（n＝3 または 4 匹)、ウサギ（n=3、(n＝2 または 3)）及びサル（n＝3）に胃管カニューレにより投与し、その吸収、分布及び代謝を調べた。投与用量は、10～50 mg/Kg 体重の範囲であった。著者らは、成獣では、投与量の約 90%が糞中に排泄されることを認めた。腸管内での吸収は、ラット、ウサギ及びサルでは 10%以下で、成熟犬では約 16%、若年犬で 21%の範囲であった。おそらく年齢依存的な影響と一致して、乳幼児動物での HEDP 吸収は、若干大きいことが考えられる。数匹のラットは、食餌の一部として予め HEDP を摂取していたが、そのような事前摂取は吸収に影響を及ぼさなかった。著者らは、ラット及びイヌから得られた生体試料を用いて代謝物の同定を試みたが、両種において代謝は認められなかったことを報告している。全動物種において、吸収量の約半分は尿中に未変化体として排泄され、残量は骨に沈着しており、ラット骨での半減期は約 12 日であった。試験動物数は少ないが、各種動物で実施されたこれらの研究結果は、少数のヒトボランティアで得られたデータと一致している。総括すると、HEDP の胃腸管からの吸収は、極めて限定的であり、その代謝はほとんど無視できる。HEDP の全身的代謝が無視できることは、（生体内では）炭素‐リン（C-P）結合の開裂が起こり難いという事実に基づいているものと思われる[５２]。

②　その他の投与経路での分布や代謝

ビーグル犬での HEDP 長期皮下投与（0.1 及び 0.5 mg/kg/日）実験で、投与期間及び用量に依存して活発な石灰化と石灰化率の低下、類骨幅に変化のない吸収窩の減少を伴う骨表面の割合が減少していた。また、0.1 mg/kg/日投与では骨折はみられないが、0.5 mg/kg/日投与では骨折の発症がやや高まる。高用量（2-10 mg/kg/日）では、吸収窩数が減少し、石灰化活性は全体的に阻害され、類骨幅は厚くなり、骨折の発症が増加した。一群（5 mg/kg/日）の動物を、HEDP 投与約一年後に投与を中止したところ、類骨幅の厚さは投与中止７か月後までも厚いままであったが、石灰化活性はその後３か月以内に再開された。 これらの結果は、HEDP はイヌの骨リモデリングに著明な作用を有しているが、これらの作用は、用量及び投与期間依存的で、可逆的であることを示している[５３]。

ウサギにおけるビスホスフォネート系薬物の薬物動態の比較を Luurila らが報告している[５４]。クロドロン酸、パミドロン酸及びエチドロン酸は一般に用いられているビスホスフォネート系薬物で、動脈やその他の組織に広く蓄積することが知られている。チルドロン酸が新規に臨床使用されるので、これらのファーマコキネティクス

を比較することにした。^{14}C-標識薬物を静脈内投与し、血漿中の薬物レベルを 24 時間モニターした。チルドロン酸とエチドロン酸の用量関連血漿中濃度は、クロドロン酸とパミドロン酸に比べ明らかに高く、かつ緩やかに減少した。5 分間ですでに、チルドロン酸とエチドロン酸の血漿中濃度は、クロドロン酸とパミドロン酸より高かった。24 時間での血漿中濃度は、投与量/体重でみるとチルドロン酸 12＋6.6%、エチドロン酸 18＋2.5%、クロドロン酸 0.8%＋0.2%及びパミドロン酸 1.4＋0.4%であった。同一用量におけるチルドロン酸とエチドロン酸の完全 AUC0-24 は、クロドロン酸の 9-11 倍も大きかった。パミドロン酸（2.5 mg/kg）の AUC0-24 は、クロドロン酸の 11%であった。チルドロン酸とエチドロン酸の血漿クリアランスは、クロドロン酸とパミドロン酸より 9-15 倍緩やかであった。24 時間で、チルドロン酸の平均組織 - 血漿比は、動脈で 1.2－1.6 であった。骨、脾臓、肝臓及び腎臓の比は、5.4～52.6 の間であった。これらの結果から、１）チルドロン酸とエチドロン酸は、クロドロン酸とパミドロン酸に比べ血漿からの除去ははるかに緩やかであること、２）チルドロン酸の動脈や骨への濃縮される性質は、他のビスホスフォネート系薬物でこれまで認められているより、総じて小さいことを示唆している。

マウスにおける 3 種のビスホスフォネートの体内分布の比較研究が報告されている。ほぼ同程度の薬効用量で、^{14}C-標識クロドロン酸(0.1 mmol/kg) 、エチドロン酸(0.1 mmol/kg) 及びアミドロン酸(0.15 mmol/kg) とさらに同用量のアミドロン酸(0.1 mmol/kg) の分布を、単回静脈内投与後各組織の^{14}C-活性を 360 日後まで測定することで求めた。高用量のアミドロン酸の分布は、本薬物の毒性のために 7 日後でのモニターを行った。ビスホスフォネートの軟組織への蓄積に主な差異があったが、血漿からの消失や骨への取り込み組織当たりの用量パーセンテージで比べるとほぼ同様であった。しかし、クロドロン酸とエチドロン酸の骨への結合キャパシティーは、グラム組織当たりの薬物 nmol として表すと、アミドロン酸より数倍大きかった。アミドロン酸は、生理食塩水に溶解し投与すると、マウス脾臓や肝に蓄積するが、クロドロン酸とエチドロン酸では、蓄積はしない。このことは、アミドロン酸は、他の 2 化合物とは異なり、脾臓や肝の単球性ファゴサイト系を妨害するという示唆と一致する[５５]。

③　その他の組織への移行性

水野らは、ICR 系マウス、SD 系ラット、ビーグル犬に ^{14}C 標識 HEDP を 50 mg/kg 経口投与した実験で、いずれの動物においても、骨及び腎臓に多く分布することを明らかにしている。マウス、ラットにおいては、投与 24 時間後に組織中濃度は低下したが、骨には高濃度の残存が認められたとしている。以下にその詳細を記す[５６]。

a) ICR 系マウス、SD 系ラット、ビーグル犬に ^{14}C 標識物 50 mg/kg を経口投与した実験で、いずれの動物においても、速やかに最高血清中濃度に達し、速やかに低下したが、その後は緩やかに低下した。

動物	半減期（hr）	AUC0－48（μgeq･hr/mL）	Cmax（μgeq/mL）
ICR系マウス(n=4)	1.8	30.2	7.5
SD系ラット(n=5)	1.6	22.1	7.3
ビーグル犬 (n=2)	1.4	92.0	26.0

b) SD 系ラットに ^{14}C 標識物を50 mg/kg 経口投与した実験で、血清中濃度に性差は認めなかった。

c) 雄性SD系ラット（n＝５）に ^{14}C標識物を5、50、500 mg/kg 経口投与した実験で、Cmax及びAUC0-48は5及び50 mg/kgでは投与量に相関したが、500 mg/kg では著しく上昇した。

d) SD系ラットに ^{14}C標識物を50 mg/kg経口投与、または5 mg/kg静脈内投与した実験で、投与量を補正すると、経口投与時のAUCは静脈内投与時の約20％であった。

e) 雄性ICR 系マウス (n=3) に絶食下及び非絶食下で ^{14}C 標識物を50 mg/kg 経口投与した実験で、絶食下投与の方がAUC0-48 は大きかった。データは以下の通りである。

食事	T1/2 (hr)	AUC0－4（μgeq･hr/mL）	Cmax（μgeq/mL）
絶食	1.8	30.2	7.5
非絶食	1.6	16.7	2.3

（２）組織への移行性

① 胎児への移行性

妊娠13 日目および20 日目のSD 系ラットに ^{14}C標識物を50 mg/kg 単回経口投与した実験において、胎児に低い ^{14}C の移行が認められている。^{14}C は胎児中で母体同様、骨に特異的に分布したと記載されている[４９]。

② 乳汁移行性

^{14}C標識物50 mg/kgを分娩14日後のSD系ラットに単回経口投与した実験で、乳汁中への移行が認められている[４９]。

（３）代謝

ラットおよびイヌで代謝実験が行われているが、代謝物は認められていない[４９]。

（４）排泄

ICR 系マウス、SD 系ラット、ビーグル犬に ^{14}C 標識物を 50 mg/kg 経口投与した実験で、投与後 72 時間までに 8～16％が尿中に、82～94％が糞中に排泄されたとしている[４９][５６]。

（５） In vitro 試験

実験動物において、HEDP の胃腸管吸収は、低いとされている。胃腸管吸収を明らかにするために､ラット近位空腸を用いた insite^{14}C-HEDP 吸収実験を行った研究がある。HEDP の吸収は、初期濃度 0.08 M 以下から受動拡散により起こった。初濃度が 0.08M 以上では、吸収速度は受動拡散からは予想されないくらい有意に速かったことから、単に受動拡散による吸収機構によるものとは考えにくい。HEDP 吸収は、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[５７]。

（６） ヒトにおける吸収・分布・代謝・排泄

Caniggla & Gennari は、^{32}P-標識 HEDP (disodiumethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonate;disodium etidronate)のヒト消化管からの吸収について簡潔に報告した[５８]。10 名のボランティアに経口用量 20 ㎎（担体用量）を 40 μCi（1480KBq）の^{32}P-HEDP とともに投与した。6 日後までに、投与量の 70～90% が糞中に排泄された。他の 7 名の被験者には、経口用量 100 ㎎（担体用量）を、静脈内に 20 μCi（740KBq）の^{32}P-HEDP とともに投与した。静脈内投与 6 日後に、35～50%の投与放射性物質が、尿中に未変化体で排泄され、極微量の^{32}P-HEDP が糞中に検出された。血漿中^{32}P-HEDP 濃度は、急速に減少した。６日後には、^{32}P-HEDP 投与量の 0.03%以下が血漿中に残存した。本報告は、限られた情報のみの報告であるが、得られた結果から、ヒトにおいては、経口投与された HEDP の吸収は悪く、また HEDP は血液以外の部位に蓄積することが示唆される。

HEDPの消化管吸収への食事の影響について健常成人を対象とした試験（HEDP400mg 投与）が実施され、絶食時には3%の吸収がみられたのに対し、摂取後では検出限界以下であったと報告されている[５９]。

２）毒性

（１）急性毒性

① ラット

１群雌雄各 10 匹の Charles River CD ラットに HEDP 2Na を単回強制経口投与した。LD_{50} 値は 1.34 g/kg 体重であった。投与量 1.60 g/kg 体重あるいは 1.14 g/kg 体重の生存例 10 匹中 3 匹では淡色で顆粒状の腎臓が見られ､組織学的には尿細管の障害が認められた。0.814 g/kg 体重の投与量では全ての動物で腎尿細管の軽度の変化が認められた。上記高投与量 2 群の腎相対重量は､正常値の範囲に比較して増加していた 0.814 g/kg 体重群の腎相対重量よりも更に著明に増加していた[６０]。

１群雌雄各 10 匹の SD/SLC ラットに HEPD 2Na を強制経口、皮下、静脈内投与し、急性毒性を検討した。LD_{50} 値は経口投与では雄 3095、雌 3136 ㎎/kg 体重、皮下投与では

雄372、雌591 mg/kg体重、静脈内投与では雄73、雌76 mg/kg体重であった。いずれの投与経路でも、症状として自発運動減少、呼吸促迫・不規則、運動失調、間代性痙攣などが認められた。その他に経口および皮下投与で、赤色涙、血様性鼻汁を、経口投与で下痢が認められた。病理解剖では消化管の出血、皮下投与で投与部位の出血および胸腺の萎縮が認められた。また、皮下投与で腎臓の褪色あるいは粗面が見られた[６１]。

原著は確認できなかったが、ラットの LD_{50} 値として、2.40 g/kg体重(Monsanto MSDS)および3.13 g/kg体重（Younger Laboratories, 1965）の報告がある[２０][２４]。

② マウス

1群雌雄5匹のICR/CRJマウスにHEDP 2Naを強制経口、皮下、静脈内投与し、急性毒性を検討した。LD_{50} 値は経口投与では雄1900、雌2250 mg/kg体重、皮下投与では雄260から340、雌370 mg/kg体重、静脈内投与では雌雄とも49 mg/kg体重であった。症状ではいずれの投与経路でも、自発運動減少、呼吸促迫・不規則、運動失調、間代性痙攣などが認められた。病理解剖では消化管の出血、腎臓の褪色あるいは粗面、皮下投与で投与部位の出血および胸腺の萎縮が認められた。腎臓および胸腺の病理組織学的検査では、腎臓に尿細管上皮細胞の再生像を認めた他、尿細管の変性・拡張、間質の単核細胞浸潤が認められた。胸腺では委縮および皮質内大型リンパ球の増加が認められた[６１]。

③ ウサギ

New Zealand ウサギを用いてHEDP 2Naを単回経口投与し LD_{50} 値を求めた。HEDP 2Naの急性毒性は週齢、体重、性別によって異なる感受性を示し、そのため LD_{50} 値は0.581 g/kg体重から1.14 g/kg体重の範囲であった。LD_{50} 値は雌に比較して雄で低く、成熟した動物（体重3300 g以上の動物）で未成熟の動物（体重約2500 g）よりも低かった。各投与量の生存動物の約50%の動物に慢性間質性腎炎が認められたが、慢性間質性腎炎はウサギで自然発生性によく見られる変化であり、試験で認められた慢性間質性腎炎が投与に関連した変化か否かは判断できなかった。それ以外の組織学的な変化は認められなかった[６０]。

④ イヌ

HEDP 2Naのイヌへの経口投与は、個体によっては直ちに嘔吐反応が起き、そのため厳密な LD_{50} 値を求めることはできなかった。高投与量（1.0-10.0 g/kg体重）での早期死亡および瀕死状態で発見された動物の解剖結果から、LD_{50} 値は1 g/kg体重前後と推定された［６０］。

雌雄各１匹のビーグル犬（7 から 9 か月齢）に HEDP 2Na を 150, 500, 1500 および 5000 mg/kg 体重の投与量で単回経口投与し、急性毒性を検討した。1500 mg/kg 体重以上の投与量では死亡が見られ、これらの死亡例では嘔吐、起立不安定、脱力状態、呼吸抑制、昏睡、瞳孔反射の消失などが見られた。生存例では 500 mg/kg 体重群のみにタール状血便、嘔吐が見られ、体重および摂餌量の一過性の減少が見られた。また、総ビリルビン、クレアチニン、GOT、LDH の高値と血糖の低値が認められた。150 mg/kg 体重以上の投与量群では、血液学的検査で貧血傾向、血液生化学的検査で Ca および尿素窒素の高値、総タンパクとアルブミンの減少が認められた。剖検において、死亡例では胸腺、肺、消化管粘膜、腎臓割面の腎乳頭、膀胱粘膜あるいは膵臓などの暗赤色化が観察された。組織学的検査では死亡例の肺に出血とうっ血、肺胞浮腫が見られた。概略の致死量は雌雄とも 500 から 1500 mg/kg 体重の間にあると推察された［６２］。

（２）反復投与毒性

①　ラット

91 日間混餌投与試験で、1 群雌雄各 20 匹の Charles River CD ラットに、HEDP 2Na を 0, 0.2, 1.0 および 5%の濃度（投与量換算で各々0, 100, 500, 2500 mg/kg 体重/日に相当）で混ぜた飼料を与えた。5.0%投与群では途中死亡および重篤な体重減少が観察され、そのためこの群の投与は 1 週間で終了した。最終的に（0, 0.2, 1.0%群は 91 日後、5.0%は 1 週間後)、各群雌雄 5 匹ずつをランダムに選択して解剖に供した。組織学的な変化と血液学パラメーターの変化が認められ、更に胃炎を伴っていた。5.0%群では、胃消化管のびらんがみられ、腎相対重量が対照群（1.11%）と比較して増加していた（雌で 1.48%、雄で 1.55%)。0.2 および 1.0%群では組織学的変化および血液学的検査の変化は認められなかった。1.0%群雌の腎相対重量（0.82%）は対照（0.64%）と比較して軽度に増加していた。しかし試験で測定した他のすべての検査項目は正常で対照群の値と同様であった。以上より、NOEL は 1.0%（投与量換算で 500 mg/kg 体重/日）と考えられた［６０］。

原著（Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., 1975a）は確認できなかったが、HEDP 2Na（crystalline sodium salt）を飼料中に混じてラットに 90 日間投与する試験が実施されている。1 群雌雄各 15 匹のラットに HEDP 2Na を 0, 3000, 10000, 30000 mg/kg の濃度（投与量換算で各々、0, 150, 500, 1500 mg/kg 体重/日）で飼料中に混じて投与した。体重、摂餌量および死亡率を毎週調べた。投与 45 日および 90 日に血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査を実施した。投与期間終了時に動物を安楽死させ解剖を実施し、最高投与群の臓器組織について病理組織学的検査を実施した。30000 mg/kg 群では死亡が多発した。この所見は血液採取時の外傷に起因するものと思われたが、HEDP の投与に関連する可能性も否定できなかった。30000 mg/kg 群の雄では、体重増加が抑制された。最高投与群では血液学的検査の項目に著明な変化が見

られ、それらは、雄で赤血球数の増加、雌雄でヘモグロビン濃度および赤血球容積の減少、および試験終了時の雌で見られた白血球数の減少であった。組織学的検査は、最高投与量群についてのみ実施されたが、見られた変化は対照群に典型的な自然発生性の所見だけであった。10000 mg/kg 群（500 mg/kg 体重/日）では、下の投与量２群については組織学的検査は実施していないが、試験で測定した全てのパラメーターに変化は認められなかった。NOEL は 500 mg/kg 体重/日と推定された［２０］［２４］。

原著は確認できなかったが、SD 系ラットにおける１か月連続経口投与の試験が、50, 200, 800 mg/kg 体重/日の投与量で実施されており、800 mg/kg 体重/日で死亡、全身症状の悪化、血液学的および血液生化学的検査パラメーターの変動、肝重量の低下、消化管出血および肋軟骨の変化が認められた。組織学的には、50 mg/kg 体重/日以上で大腿骨、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。これらの変化は休薬により、200 mg/kg 体重/日では回復し、800 mg/kg 体重/日でも骨の変化以外は回復傾向が認められた。50 mg/kg 体重/日での変化はわずかであったが、無影響量（NOEL）は 50 mg/kg 体重/日未満と推定された［４９］。

原著は確認できなかったが、SD 系ラットにおける 3 か月連続経口投与の試験が、20, 60, 200, 600 mg/kg 体重/日の投与量で実施されており、200 mg/kg 体重/日以上では、腎尿細管の壊死、再生像および石灰化が認められた。60 mg/kg 体重/日以上で骨の変化、20 mg/kg 体重/日以上で体重増加の抑制が見られた。無影響量（NOEL）は 20 mg/kg 体重/日未満であった［４９］。

原著は確認できなかったが、Fisher 系ラットにおける 12 か月連続経口投与の試験が、2.2, 8.6, 30, 86, 216 mg/kg 体重/日の投与量で実施されている。最低投与量から骨の変化が見られ、8.6 mg/kg 体重/日以上の雄で軽度の貧血傾向、30 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が認められた。216 mg/kg 体重/日では全身症状の悪化が著明で死亡が多発したため、投与を 26 週間で中止したが、死亡例に消化管の変化が見られた。組織学的には 2.2 mg/kg 体重/日以上で下垂体、30 mg/kg 体重/日以上で腸間膜リンパ節における変化が増加していた［４９］。

原著は確認できなかったが、ラットに 2 年間混餌投与した試験が実施されている。最少毒性量（LOEL）は 1%（投与量換算で 500 mg/kg 体重/日）で、認められた変化は副腎の肥満細胞浸潤（血管拡張）であった。無影響量（NOEL）は 0.21%（投与量換算で 105 mg/kg 体重/日）であった［２８非公開］［３０非公開］。

原著は確認できなかったが、HERA の報告書（Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products：欧州家庭用洗剤成分のヒトと環境リスク評価書）に、Huntingdon Research Centre が OECD テストガイドライン 452 に準拠して実施した HEDP 2Na についてのラット２年間混餌投与による慢性毒性／発がん性試験成績（1979）を引用していたので、概要を以下に記す。

雌雄のSD系ラット（各群40匹）にHEDP 2Naを0、500、2000、10000ppm（投与量換算で、雄：0、19、78、384 mg/kg体重/日、雌：0、24、96、493mg/kg体重/日）で2年間混餌投与しており、試験期間中、毒性徴候や死亡率を観察し、また、体重、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、血液学的検査、臨床生化学的検査、尿検査を実施していた。試験期間中および試験終了時に動物は剖検され、組織学的に検査された。その結果、死亡率、眼科学的、臨床生化学あるいは肉眼的検査では被験物質投与による影響は認められなかった。試験期間中に実施した血液学的検査ではいくつかの変化みられ、これらの変化は試験終了時の24か月まで持続したが、これらは被験物質投与に関連した影響ではなかった。被験物質を投与した2000および10000ppm群の動物で貧血が観察された。試験終了時に病理組織学的変化は観察されなかた。26週で脾臓において鉄欠乏が2000および10000ppm群でみられたが、104週までには解決していた。鉄欠乏はおそらく被験物質が有するキレート作用に関係している。試験終了時に被験物質を投与した群で腫瘍性病変の増加は観察されなかた。以上のことより、高用量で貧血が発生したために、無毒性量（NOAEL）は雄で19 mg/kg体重/日、雌で24 mg/kg体重/日と判断したと報告されている［６３］。

② マウス

原著は確認できなかったが、ICR系マウスにおける3か月連続経口投与の試験が、20, 60, 200, 600 mg/kg体重/日の投与量で実施されており、200 mg/kg体重/日以上では腎尿細管の壊死、再生像および石灰化が認められ、60 mg/kg体重/日以上で骨の変化と切歯の異常がみられた。無影響量（NOEL）は20 mg/kg体重/日であった［４９］。

③ イヌ

1群雌雄各4匹のビーグル犬（7から9か月齢）に、HEDP 2Naを0, 2.5, 10, 40および160 mg/kg体重/日の投与量で13週間連続経口投与した。投与終了後、一部の動物は6週間の回復試験を行った。最高投与量（160 mg/kg体重/日）群の雌雄各1匹が死亡し、雌雄各2匹を切迫屠殺した。死亡例では嘔吐、血便、自発運動の減少、粘膜の蒼白、横臥位および鎮静状態が見られ、切迫屠殺例では死亡例の症状に加えて、軟便、起立不能、脱力状態、振戦、削痩、流涎、粘膜の赤色化および体温の低下などが見られた。生存例では、40 mg/kg体重/日以上の投与群で嘔吐、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。死亡例および切迫屠殺例では食欲の廃絶あるいは摂餌量の減少が認められ、高投与量群の生存例でも摂餌量の減少が認められた。切迫屠殺例で1から2回、摂水量の減少が見られた。40 mg/kg体重/日投与群の切迫屠殺例と生存例の雄各1例で体重の減少が認められた。40 mg/kg体重/日以上の投与群で便潜血検査の陽性反応が見られ、最高投与量群の雌1例では尿検査でタンパクが認められた。血液学的および血液生化学的

検査では、切迫屠殺例で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の減少と GOT、総ビリルビン、GPT、CPK、アルカリフォスファターゼ、γ-GTP、総タンパク、尿素窒素、クレアチニンおよび尿酸の上昇あるいは増加などが認められ、生存例でも 160 mg/kg 体重/日群で質的に同様の傾向が認められた。剖検では、死亡例および切迫屠殺例の胸腺重量の減少傾向と、死亡例の肺、肝臟、および腎臟の重量の増加傾向が見られた。死亡例および切迫屠殺例では、消化管粘膜、腎臟の割面および肺の暗赤色化、腎臟の腫大傾向、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臟表面の粗雑化が見られた。組織学的検査では、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観察され、更に、死亡例では食道および舌に限局した炎症性細胞反応を伴った潰瘍と食道のうっ血、肝臟の脂肪沈着が見られた。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が見られた。原著では、以上の結果から、無影響量（NOEL）は 10 mg/kg 体重/日であり、確実中毒量は 160 mg/kg 体重/日と推定され、性差は認められなかったとしているが[６２]、ダイドロネル錠 200 の医薬品インタビューフォームでは、同試験の NOEL は 2.5 mg/kg 体重/日とされている[４９]。

原著（Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., 1975b）は確認できなかったが、1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬(試験開始時に 5 か月齢)に、HEDP 2Na(crystalline sodium salt)を 90 日間投与した試験が実施されている。飼料中に 0, 1000, 3000 および 10000 mg/kg の濃度（投与量換算で各々、0, 25, 75 および 250 mg/kg 体重/日）で HEDP を混じて投与した。飼料と飲水は自由に摂取させた。体重、摂餌量を毎週計測し、試験開始時、投与 56 日および 85 日に血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査を実施した。試験終了時に動物を解剖し、臓器重量の測定、肉眼的および組織学的病理検査を実施した。中間投与量および最高投与量群の雌で対照群と比較して摂餌量の減少が見られたが、体重に投与物質の影響は見られず、死亡も見られなかった。血液学的検査のパラメーターに軽度の変化（赤血球数の増加、MCV の減少）が見られ、血液生化学検査の変動（雄で血清中 K および雌でマグネシウム濃度）が見られたが、変動は一過性で投与との関連は無いと判断された。最終の尿検査で全ての HEDP 投与群のイヌで尿中の白血球数と結晶の増加が認められた。しかしながら、泌尿生殖器系の臓器組織に組織学的検査で変化が見られなかったことから、重大な所見ではないと判断された。臓器重量にいくつかの変動（中間および最高投与量群雌の脳重量の増加、最高投与量群雄の甲状腺重量の増加）が見られた。これらの変動は各々の臓器組織に組織学的な変化を伴っていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。この試験では検査した全ての臓器組織に肉眼的および組織学的な病理変化は認められてい

ない。以上の結果から、WHO［２０］ではNOELは250 mg/kg 体重/日としている。しかし、FSANZの評価ではNOELは75 mg/kg 体重/日とされている［２４］。

１群雌雄各４匹のビーグル犬（6から８か月齢）にHEDP 2Naを0，1.6，8.0および40.0 mg/kg 体重/日の投与量で52週間経口投与した。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週間の回復性試験を実施した。死亡例は認められなかった。40.0 mg/kg 体重/日群の雌雄に投与期間後半から歩行状態の異常が発現したが、休薬期間へ移行後は経日的に回復傾向を示し、休薬36日目までには消失した。摂餌量、飲水量、体重の推移、眼科学的検査および心電図検査に異常は認められなかった。40.0 mg/kg 体重/日群の雄および8.0 mg/kg 体重/日以上の群の雌で、投与期間中、便潜血陽性が見られた。尿検査、血液学的検査、骨髄検査および骨検査（X線検査および骨量検査）にHEDP投与に起因した変化は認められなかった。血液生化学検査では、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が認められた。しかし、休薬期間終了後には、これらの変化はいずれも正常に復した。投与期間終了時に40.0 mg/kg 体重/日群で腎臓の相対重量の増加が認められ、剖検で消化管粘膜の暗赤色化、肋骨の変形が観察された。組織学的検査では8.0 mg/kg 体重/日以上の投与群で、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が観察された。休薬期間終了後の組織学的検査では、40.0 mg/kg 体重/日群の肋軟骨に投与期間終了時と同様な変化が観察されたほかは異常は認められなかった。無影響量（NOEL）は雌雄ともに1.6 mg/kg 体重/日であり、確実中毒量は40.0 mg/kg 体重/日以上と推定された［６４］。

HEDPをイヌに長期間投与した時の、骨に対する影響が調べられている。成熟した雌のビーグル犬（試験開始時に3から4年齢）にHEDPを0，0,1，0.5，2，5，10 mg/kg 体重/日の投与量で1から2年の範囲で連日皮下投与した。1群10匹の動物を対照群とし、1群5匹の動物を各投与量に割り付けた。0.1および0.5 mg/kg 体重/日については投与期間2年後、2および10 mg/kg 体重/日群の動物は12か月後に解剖したが、5 mg/kg 体重/日群のイヌは13.5か月で投与を中止し、休薬後の回復性を検討した。二つの低投与量群では、軽度の骨芽細胞活性の低下、石灰化の活発な骨表面積率の減少、石灰化率の減少が見られ、吸収窩の減少も見られたが、類骨幅には変化は見られなかった。0.1 mg/kg 体重/日群では投与に関連した骨折は見られなかったが、0.5 mg/kg 体重/日群では、X線検査によって骨折の頻度の軽度な増加が示された。2から10 mg/kg 体重/日投与群では、明らかな骨パラメーターへの影響が見られた。吸収窩数の減少が見られ、類骨幅の増加で示される石灰化活性の抑制が見られた。これらの高投与量群では骨折の頻度が著明に増加し、X線検査では9から12か月で明らかであった。骨折の治癒は、それが起こっていた場合、0.5 mg/kg 体重/日を超える投与量では阻害されていた。しかし、5 mg/kg 体重/日投与群の動物は約1年で投与を終了し、その後、休薬して観察した結果、類骨幅は7か月後でも増加していたが、石灰化活性

は3か月以内に再び見られるようになった。著者は、これらの結果より高投与量のHEDP投与は、イヌの骨リモデリングに投与量および投与期間に依存した影響を示すが、その作用は可逆的で休薬により回復性を示すと考察している［５２］。

（３）発がん性

原著は確認できなかったが、大日本住友製薬株式会社の医薬品インタビューフォームでは、マウスに5, 15, 50 (30) mg/kg 体重/日の投与量で 18 か月間、ラットに 5, 10, 20 mg/kg 体重/日の投与量で 24 か月間強制経口投与したがん原性試験が実施され、がん原性は見られなかったと記載されている［４９］。

（４）生殖毒性

エチドロン酸二ナトリウムを雌雄のラット（系統は不明、雌雄各 22 匹/群）に混餌投与して、二世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験が行われ、0.5％濃度でも生殖能力に影響を及ぼさないことが報告されている［６５］。

エチドロン酸二ナトリウムの前臨床試験としてSD系ラット（雌雄各24匹/群）を用いて実施された強制経口投与による妊娠前妊娠初期投与試験［６６］では、500 mg/kg体重/日以上の投与群で、雄親動物に起因すると考えられる交尾率および着床率の低下が認められ、生殖に対する無毒性量は100 mg/kg体重/日と結論されている。また、同じ報告において、SD系妊娠ラット（約23匹/群）への強制経口投与による周産期および授乳期投与試験では、600 mg/kg体重/日投与群で母動物の体重増加抑制が認められるが、妊娠維持、分娩ならびに哺育状態に投与の影響は認められず、300 mg/kg体重/日以上の投与群で生後56日の出生児腎重量に増加が認められた他に、身体分化、機能、生殖能力を含めて出生児に対する影響は認められないことが示されている。

（５）出生前発生毒性

エチドロン酸二ナトリウムを雌雄のラットに混餌投与して、二世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験が行われ、F_0 および F_1 世代のいずれも器官形成期に相当する妊娠 6～15 日に 0.5％濃度を混餌投与した動物の出生児あるいは胎児の生存率が低下し、継続して混餌投与した動物の出生児あるいは胎児には影響は認められなかったことが報告されている［６５］。また、ウサギにおける催奇形性試験も行われ、100 mg/kg 体重/日の強制経口投与は、ウサギ胎児体重を低下させるが、催奇形性は認めらないと報告されている［６５］。WHO［５］は、本報告から、HEDP の無毒性量をラットおよびウサギともに影響の認められなかった 50 mg/kg 体重/日（0.1％濃度）と結論している。

エチドロン酸二ナトリウムの前臨床試験としてSD系妊娠ラット（36匹/群）を用いて実施された強制経口投与による器官形成器投与試験［６６］では、300 mg/kg体重/日以上の投与群の胎児で波状肋骨の出現頻度が増加し、1000 mg/kg体重/日以上の投与群で

肩甲骨および肢骨の湾曲などの各種異常が認められたことから、無毒性量は100 mg/kg体重/日と結論されている。なお、胎児に認められた骨格異常は、離乳時の骨格には認められなかったことから、薬理作用に起因した修復可能な変化と考察されている。

上記、エチドロン酸二ナトリウムの出生前発生毒性試験について考察の背景となった知見を以下に記す。

① ラットにおける二世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験ならびにウサギにおける出生前発生毒性試験［６５］

a）ラット

エチドロン酸二ナトリウムを雌雄のラット（系統は不明）に混餌投与して、二世代生殖毒性および出生前発生毒性併合試験が行われた。試験は5群で構成され、第1群の動物（雌雄各22匹）には基準飼料を与えて、以下に示すエチドロン酸二ナトリウム投与群の動物と同様の観察が行われた。第2および3群の動物（雌雄各22匹/群）は離乳後から0.1あるいは0.5%の濃度のエチドロン酸二ナトリウムが投与され、投与8週から開始した3回の交配を経て試験が終了するまで投与が継続された。第4および5群の動物（雌雄各22匹/群）は離乳後8週から3回の交配が行われ、いずれの交配においても、雌動物の妊娠6～15日（精子確認日を妊娠0日と起算）に0.1あるいは0.5%の濃度のエチドロン酸二ナトリウムが投与された。F_0世代では、第1回の交配で得られた産児(F_{1a})は離乳時の剖検に供し、第2回の交配で得られた産児（F_{1b}）は第二世代を得るために各群雌雄各25匹が成育に供された。同腹生児数はF_{1a}およびF_{1b}のいずれも生後4日に8匹以下に調整されている。第3回の交配で得られたF_0妊娠動物は、約半数が妊娠13日に、残り動物が妊娠21日の帝王切開に供され、黄体数、着床状態、胚胎児の生存ならびに胎児の外表骨格および内臓について観察が行われた。成育に供されたF_{1b}のうち各群雌雄各20匹は2回の交配により、自然分娩による出生児(F_{2a})の観察（第1回交配）ならびに帝王切開による観察（第2回交配）がF_0世代と同様に行われた。なお、本研究で用いられたエチドロン酸二ナトリウムの用量は、それぞれLD_{50}（1.34 g/kg）の1/12および1/3に相当することが示されている。その結果、F_0およびF_1世代ともに、摂餌量ならびに飼料効率に影響はなく混餌による栄養学的影響は認められていない。0.5%までの濃度のエチドロン酸二ナトリウムを継続して混餌投与しても親動物ならびに出生児あるいは胚胎児に影響は認められなかった。一方、器官形成期投与ではF_0動物の産児数(F_{1a})ならびにF_{1b}動物の妊娠21日における生存胎児数(F_{2b})が対照群と比較して有意な低値を示したことから、若干の発生毒性が疑われているが、胎児の外表、骨格、内臓に影響は認められず、胎児体重にも影響は認められていない。

b) ウサギ

強制経口投与による出生前発生毒性試験（実験１）ならびに混餌投与および強制経口投与による出生前発生毒性試験（実験２）が実施された。

実験１： エチドロン酸二ナトリウムを 0、100、あるいは 500 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 2〜16 日（人工授精日を妊娠 1 日と起算）のニュージーランドウサギ（20 匹/群）に強制経口投与して出生前発生毒性試験が行われたが、500 mg/kg 体重/日投与群は母毒性により死亡が多発したため評価の対象から除外された。残った 100 mg/kg 体重/日に母毒性は認められず無処置群および媒体（水 2 mL/kg 体重/日）投与群との間に有意差が認められるような胎児の生存、発育ならびに形態に対する影響は認められていない。なお、妊娠 29 日の帝王切開では受胎率低下が認められているが、実験２（下記）では再現されなかったことから、偶発的な変化と判断されている。

実験２： エチドロン酸二ナトリウムを 25、50、あるいは 100 mg/kg 体重/日になるように混入した固形飼料を、ニュージーランドウサギ（20 匹/群）の妊娠 2〜16 日に与えて出生前発生毒性試験が行われた。投与経路による影響の差異を知るために、強制経口投与による 100 mg/kg 体重/日投与群も設定され、対照群には基礎飼料のみを与えた無処置群と媒体（水 2 mL/kg 体重/日）強制経口投与の 2 群が設定された。投与動物を妊娠 29 日に帝王切開して、着床の状態、胎児の生存、体重ならびに形態（外表、骨格および内臓）が調べられた結果、強制経口投与による 100 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重が有意な低値を示した他に、胎児に対する影響は認められていない。母動物には、投与の影響は認められていない。

② エチドロン酸二ナトリウムのラットにおける生殖試験［６６］

a）妊娠前・妊娠初期投与試験

Slc:SD系雌雄ラット（24匹/群）に、100、300、500（雄のみ、同用量の2群を設定）、1000（雌のみ） あるいは1500（雌のみ）mg/kg体重/日の用量を、雄は交配前64日から交尾成立まで、雌は交配前15日から妊娠7日まで強制経口投与し、対照群には0.5%カルボキシメチルセルロースを同様に投与した。300 mg/kg体重/日以下の投与群は同群内交配させ、生殖能力、胚の着床とその後の発生に及ぼす影響が調べられた。1000 mg/kg体重/日投与群の雌は交配前に死亡が多発したため、生存例は500 mg/kg体重/日投与群の雄と交配させた。500 mg/kg体重/日投与群は2群が設定されていたが、1000 mg/kg体重/日投与群の生存雌との交配には一方の群の一部の雄を使用し、この群のその他の動物は交配には供さなかった。もう一方の500 mg/kg体重/日投与群の雄は無処置雌と交配させた。その結果、500 mg/kg体重/日以上の投与群で交尾の認められない例の増加ならびに着床率の低下が認められ、無処置雌との交配でも同様の変化が認められたことから雄に対する影響に起因した変化であると考察されている。なお、精巣および精巣上体の病理組織学検査では投与の影響は認められていない。帝王切開では、

1000 mg/kg体重/日投与群において胚胎児死亡率の増加が認められているが、胎児の外表、骨格および内臓検査では投与の影響は認められていない。本試験において、雄に起因すると考えられる交尾率および着床率の低下が500 mg/kg体重/日以上の投与群で増加したことから生殖に対する無毒性量は100 mg/kg体重/日と結論されている。一般毒性学的変化としては、500 mg/kg体重/日以上の投与群の雄で肋骨に念珠状、結節、結節様膨大化ならびに大腿骨および脛骨の脆弱様変化が認められている。

b) 器官形成期投与試験

上記と同系統の妊娠ラット（36匹/群）に、100、300、1000および1500 mg/kg体重/日の用量を妊娠7日から17日まで毎日強制経口投与して試験が行われた。また、胎児あるいは出生児に対する影響の有無を確認するために、10、30、100，300，1000 mg/kg体重/日を同様に投与する試験も行われた。1500 mg/kg体重/日投与群では死亡が多発したため生存例は全て妊娠20日に帝王切開した。1500 mg/kg以下の投与群は、約2/3の動物を妊娠20日に帝王切開して着床状態を観察するとともに、胎児の外表、骨格および内臓を検査した。残りの動物は自然分娩させて成育、身体分化、機能検査、生殖能力検査などの生後観察に供した。その結果、帝王切開では投与の影響は認められず、胎児の外表および内臓にも投与の影響は認められなかった。胎児骨格は、300 mg/kg体重/日以上の投与群で波状肋骨の出現頻度が増加し、1000 mg/kg体重/日以上の投与群で肩甲骨および肢骨の湾曲などの各種異常が認められたことから、無毒性量は100 mg/kg体重/日と結論されている。なお、これらの骨格異常は、生後21日の骨格検査では認められていないことから、修復の可能性が示唆され、エチドロン酸二ナトリウムの薬理作用である、骨吸収と骨形成の制御により一過性にもたらされた変化であると考察されている。

c) 周産期および授乳期投与試験

上記と同系統の妊娠ラット（約 23 匹/群）に、37.5、75、150、300 および 600 mg/kg 体重/日の用量を妊娠 17 日から分娩後 20 日まで毎日強制経口投与して試験が行われた。その結果、600 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、妊娠維持、分娩ならびに哺育状態に投与の影響は認められなかった。出生児については、300 mg/kg 体重/日以上の投与群で、生後 56 日における腎重量の増加が認められた他に投与の影響は認められていない。出生児の身体分化、機能検査、生殖能力検査に投与の影響は認められていない。

（６）遺伝毒性

① まとめ

サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）の 5 菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰変異試験は、0.001、0.01、0.1、1、5、10 μL/plate の用量で、代謝活性化及び非代謝活性化で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている

［２０］。マウスリンパ腫細胞（L5178Y）を用いた *Tk* 遺伝子座による突然変異試験は、非代謝活性化では 0.064、0.125、0.25、0.5、0.6 μL/mL の用量で、代謝活性化では 0.125、0.25、0.5、0.6、0.8 μL/mL の用量で試験が行われ、本試験条件下において突然変異を誘発しないと結論されている［２０］。

HEDP のナトリウム塩（disodium(1-hydroxyethlidene)diphos- phonate）についてのサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 4 菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌(*Escherichia coli*, WP2 *uvrA*)を用いた復帰変異試験は、代謝活性化及び非代謝活性化共に 10、50、100、500、1000、5000 μg/plate の用量で行われ、いずれも陰性の結果が得られている。同一被験物質についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO-K_1)を用いた染色体異常試験は、非代謝活性化では 1×10^{-3}、3×10^{-3}、5×10^{-3}、1×10^{-2} M または 7×10^{-3} M の用量で、代謝活性化では 3×10^{-4}、1×10^{-3}、3×10^{-3}、1×10^{-2} M の用量で行われ、いずれも陰性の結果が得られている［６７］。

遺伝毒性に関する情報は限られているものの、本被験物質が遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられる。

② 個別データ

JECFA（FAS54)には遺伝毒性についての記載があるが、その原著論文を入手できないため、JECFA（FAS54)の記載を紹介する［２０］。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 5 菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰変異試験は、0.001、0.01、0.1、1、5、10 μL/plate の用量で、代謝活性化及び非代謝活性化で試験が行われている。被験物質は市販品で HEDP を 60％含む水溶液である。5 及び 10 μL/plate の高用量ではいずれの菌株においても抗菌作用がみられたが、本試験条件下では陰性の結果が得られている（Monsanto Co., 1977)。マウスリンパ腫細胞（L5178Y)を用いた *Tk* 遺伝子座による突然変異試験は、非代謝活性化では 0.064、0.125、0.25、0.5、0.6 μL/mL の用量で、代謝活性化では 0.125、0.25、0.5、0.6、0.8 μL/mL の用量で試験が行われている。被験物質は復帰変異試験に用いられたものと同一であるが、本試験では DMSO で希釈を行っている。0.5 μL/mL 以上の用量で細胞毒性がみられ、代謝活性化の方が強い傾向がみられた。1 回目の試験では陰性対照で予期していたよりも高い値が得られたが、代謝活性化による最高用量での値は陰性対照値の 2.5 倍以上であった。2 回目の試験では陰性対照の値は高くならず、最高用量での値は陰性対照値の約 2 倍であった。陽性対照では予期していた通りの値であった。本試験条件下では被験物質は突然変異を誘発しないと結論されている［６８］。

HEDP のナトリウム塩（disodium(1-hydroxyethlidene)diphos- phonate）についての復帰変異試験は、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 4 菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌(*Escherichia coli*, WP2 *uvrA*)を用い、プレインキュベーション法で代謝活性化及び非代謝活性化共に 10、50、100、500、1000、5000 μg/plate

の用量で試験が行われており、いずれの条件においても陰性の結果が得られている。同一被験物質についてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO-K_1)を用いた染色体異常試験では、非代謝活性化の１回目の試験が 1×10^{-3}、3×10^{-3}、5×10^{-3}、1×10^{-2} M の用量で、２回目の試験が 1×10^{-3}、3×10^{-3}、5×10^{-3}、7×10^{-3} M の用量で、どちらも 24 時間及び 48 時間連続処理で行われ、代謝活性化では 3×10^{-4}、1×10^{-3}、3×10^{-3}、1×10^{-2} M の用量で６時間処理後 18 時間の回復時間で行われ、いずれも陰性の結果が得られている[６７]。

（７）アレルゲン性

モルモットを用いた皮内反応、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が、いずれの試験においても陰性であった[６９]。

（８）一般薬理

HEDPの一般薬理作用に関しては、原らによりddY系やICR系マウスまたはSD系ラットにおいて検討されている[７０]。すなわち、HEDPの中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系等に対する作用について検討した結果、以下のことが明らかにされている。本薬物は自発運動量抑制作用、解熱作用（SD系ラット）、ヘキソバルビタール麻酔時間短縮作用（dd系マウス）、脳波に対する作用、血圧下降作用、心拍数減少作用、呼吸抑制作用、各種平滑筋における非選択的抑制作用、胃液分泌抑制作用、肝臓代謝排泄能亢進作用などを示すが、いずれも高用量あるいは高濃度で認められる作用であり、生体への影響は少ないと考えられると報告している。

なお、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、抗けいれん作用、正常体温に対する作用、心電図に対する作用、交感神経系・副交感神経系に対する作用、消化管輸送能に対する作用、局所麻酔作用、血液凝固系に対する作用、溶血作用、胆汁分泌に対する作用、脂質・糖代謝に対する作用及び抗炎症作用は認められなかったとしている。

以下にその結果の概要を示す。

①　中枢神経に対する作用

a) 自発運動量

ddy系マウス：経口投与60分後にAutomex装置で運動量を計測したところ、100、 300 mg/kg投与では無作用で、1000 mg/kgで有意に減少した。

b) 麻酔時間に対する作用

ddy系マウス:経口投与60分後にヘキソバルビタール（70 mg/kg i.p.）による正向反射消失時間を検討したところ、100 mg/kgで無作用で、300、1000 mg/kgで有意に短縮した。

c) 鎮痛作用

ICR系マウス:フェニルキノン（0.8 mg/kg i.p.）Writhing法で検討したところ、経口投与60分後から15分間100 mg/kgで4/10に作用し、300 mg/kgで無作用で、1000　mg/kgで1/10に作用が認められた。

d) 解熱作用

SD系ラット:　Yeast発熱直腸体温（投与1,2,4,6時間後）を測定したところ、100、300 mg/kg経口投与では無作用で、1000 mg/kgで投与後1時間に軽度かつ一過性の解熱作用が認められた。

e) 脳波に対する作用

ウサギ:経口投与後120分間、電極の植え込み自発脳波を測定したところ、30、100 mg/kgでは無作用で、300 mg/kgで投与後60分より120分迄大脳皮質波：高振幅波(2/3に徐波) 扁桃核波：高振幅徐波が認められた。

②　呼吸・循環器系に対する作用

ａ）呼吸に対する作用

ネコ: 正常・迷走神経切断静注Urethane麻酔(1.60～1.76 g/kg s.c.)で行った。

サーミスター型呼吸ピックアップ生体電気用プリアンプを用いて検討したところ、0.3、1.0、3.0 mg/kg（iv）では無作用で、10.0 mg/kg（iv）で一過性の呼吸抑制が認められた。

ｂ)血圧に対する作用

ネコ : 正常・迷走神経切断,静注Urethane麻酔(1.60～1.76 g/kg s.c.)

左側頸動脈圧トランスジューサーを用いて検討したところ、0.3、1.0 mg/kg（iv）で無作用で、3.0 mg/kg（iv）で軽度の血圧下降作用、10.0 mg/kg（iv）で投与直後に25～10 mmHgの血圧下降を示し、7～10分後に回復した。

ｃ）心拍数に対する作用

ネコ:　正常・迷走神経切断静注Urethane麻酔(1.60～1.76 g/kg s.c.)瞬時心拍数用プリアンプを用いて検討したところ、正常ネコでは0.3、1.0、3.0 mg/kg（iv）で無作用、10.0 mg/kg　(iv) で20 ～40　beats/minの減少が認められ,迷走神経切断ネコでは、1.0～10.0 mg/kg（iv）で無作用であった。

ｄ）神経筋接合部に対する作用

SD系ラット: in vitro横隔膜神経及び横隔膜筋部の電気刺激による筋の収縮反応で検討したところ、3×10-6、3×10-5 g/mLで無作用、3×10-4 g/mLで電気刺激による収縮反応がわずかに増強した。

ｅ）肝機能に対する作用

SD系ラット: 経口0.1%BSP（5 mL/kg iv）の血中停滞率への影響は、100 mg/kgで無作用で、300、1000 mg/kgで血中停滞率を有意に減少させた。

ｆ）血小板凝集能に対する作用

SD系ラット：in vitro多血小板血漿のADP（2 μg/mL）による凝集反応に対する作用をアグリゴメータにより測定したところ、3×10-6、3×10-5 g/mLで無作用で、3×10-4 g/mLで凝集率の低下が認められた。

ｇ）尿量及び尿中電解質に対する作用

Wistar系ラット：経口生理食塩液2.5 mL/100g（p.o.）負荷（5時間尿採取）で、尿中Na＋、K＋量を原子吸光光度計で、Cl－をZallらの方法で測定したところ、10、30、100 mg/kgでは無作用で、300、1000 mg/kgでは投与1時間後ラット下痢症状のため正確な評価が不可能であった。30 mg/kgでNa、Kの排泄量増加が認められた。

３）ヒトにおける知見

HEDP は、臨床的にパジェット病の治療薬として用いられている、パジェット病は、骨代謝亢進を特徴とする原因不明の疾患である。パジェット病患者では、通常、骨折やその他の骨異常がおこる。HEDP は、固層リン酸カルシウムに対する結合性が強いことから、ヒドロキシアパタイト結晶の成長や骨表面からの解離を阻害する。しかし、その作用機序は十分にはわかっていない。エチドロン酸ナトリウム塩の経口推奨用量は、一日一回 5～10 mg/kg 体重で、6 か月ないしそれ以内、または 11～20 mg/kg 体重で、3 か月あるいはそれ以下である。1 日 20 mg/kg 体重以上の用量は推奨できないとしている。腎機能が悪い患者では、投与量を減量する。エチドロン酸ナトリウム塩は、一般に忍容性も良く、副作用の発生も少ない[７１]。一日 5 mg/kg 体重での初期治療では、パジェット病患者の治療に最も有効性が高く、有害作用を最小限に低減できる。エチドロン酸ナトリウム塩は、カルシウムやリン酸平衡の悪性化あるいはその異常と関連する癌の治療、骨粗鬆症、高カルシウム血症、核画像診断に有用であることを示している数多くの要旨や引用した文献が刊行されている[７２]。

医療用に用いられている HEDP の有効性や副作用に関しては数多く報告されているが、いずれも薬効量であり、家禽、食肉、野菜類の殺菌・消毒後の残留量とは全く異なるものである。

３．HEDP の国際機関などにおける安全性評価

１）JECFA

FAO/WHO 合同食品添加物合同食品添加物専門家（JECFA）は 2004 年の第 63 回会合において、過酢酸製剤（Peroxyacid antimicrobial solutions）を評価した。同製剤は酢酸、オクタン酸に過酸化水素を共存させ、1-Hydroxyethylidene-1,1’-diphosphonic acid （HEDP）を金属イオン封鎖剤（キレート剤）若しくは安定化剤として用いて調製される。調製により殺菌効果がある過酢酸を生成させる。同製剤は使用時、過

オキシ酸類の目標濃度が 80-200 mg/kg になるよう水で希釈する。本品は生鮮家禽肉・食肉の洗浄液、生鮮・加工野菜の洗浄水に用いられ、使用後は殆どが排水処理、食品の洗浄・カット、及び蒸発により除去される。製剤成分の過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素は、使用後、酢酸、オクタン酸、水及び酸素にそれぞれ分解される。JECFA は、実使用データ（後述、第５章参照）に基づき、食品に残留する少量の酢酸及びオクタン酸は安全性に懸念をもたらすものでなく、また、残留する HEDP についても、食品に残留すると予想される量では安全性に懸念はないと結論づけている［４］［５］［２０］［２２］。

２）欧州連合(EU)

(１)Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health

欧州委員会の Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health（公衆衛生に係る獣医学的処置に関する科学委員会）は 2003 年、過酢酸製剤（過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、及び HEDP の混合水溶液）を含め、４種類の殺菌料の家禽枝肉への使用を評価した。一般論として病原菌の家禽肉へ汚染制御は総合的な衛生管理が基本であること、殺菌料使用も有用な手段であるとしている。一方、細菌濃度が高い場合はあまり効果がない、また、過酢酸製剤に関しては有効性データが限定的、と記している［２３］。

(２）欧州食品安全機関(EFSA)

上記科学委員会の機能を引き継いだ欧州委員会の欧州食品安全機関（EFSA、European Food Authority）は 2005 年に入手しうるデータを基に過酢酸製剤など過オキシ酸殺菌料の家禽肉への使用を再評価した。過オキシ酸製剤の主要な成分である過酢酸、過酸化水素及び安定剤、HEDP それぞれについて、毒性試験にもとづく無毒性量等を設定し、処理家禽肉への残留による推定摂取量との比較から、同製剤の使用には有害性はない、と判断した。また、家禽肉の脂肪酸酸化は検出されず、更に、セミカルバジド生成も認められない、と報告している［２６］。

(３）新規殺菌料評価指針

EFSA の Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)は 2010 年、動物性食品の微生物による表面汚染の除去に用いる薬剤の有効性、安全性を示すデータの提出に係る指針を改訂した。指針は公的認証の為の情報として下記などの資料提出を求めている。

○技術データ（申請物質の性状、製造法、使用法・使用目的、成分規格、保存法・期間、対象食品の病原菌、食品成分との反応性、食品中での製剤成分の分解生成物の種類と量、汚染除去剤の消長、分析法。

○摂取量（暴露量）推定

○毒性並びに環境毒性データ
○有効性データ（薬剤耐性、感受性低下の可能性、市販前及び市販後データ）
○環境への影響の評価
［２７］。
なお、過酢酸製剤について、当該指針による評価結果は現在(2013 年 7 月)見当たらない。

３）オーストラリア・ニュージーランド
2005 年に FSANZ はオクタン酸、HEDP を含む 3 種の過酢酸製剤（KX6110,KX6145,KX6111）について食肉、家禽肉、果実、野菜の洗浄水への添加、又は病原菌（例えば Salmonella typhimurium）の減少を目的とした過酢酸製剤の使用を許可している。

＊KX6110：過オキシ酸類が 180-220ppm で家禽枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6145：過オキシ酸類が 180-220ppm で枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6111：過オキシ酸類が 40ppm で果実、野菜類の洗浄水に使用される。
HEDP の安全性評価：動物試験での毒性は弱く、遺伝毒性はない。最少作用量（LOEL）は、イヌで 250 mg/kg 体重/日、ラットで 1500 mg/kg 体重/日、無作用量（NOEL）は、イヌで 75 mg/kg 体重/日、ラットで 500 mg/kg 体重/日である。ヒトの治療薬としての使用は 5 mg/kg 体重/日である。一方、食品への残留による HEDP の摂取量は平均値で 0.11～0.15 mg/日と推定される（後述、第４章　1)（４）参照）ので、安全性の懸念はない［２４］。

４）米国
FDA は HEDP を含む過酢酸製剤の､野菜･果実の洗浄､皮むき助剤としての使用［９］［１０］［１１］及び､家禽肉･臓器［１２］［１５］への殺菌目的で使用につき､新規食品添加物としての申請を受け、有効性、安全性等を評価の上、これらを認可している。
FDAはまた、2002年から正式に発足させた食品接触物質届出制度（FCN制度）にもとづきに届出された過酢酸製剤について、連邦規則により使用を認めた範囲を越える新規製剤、新用途は使用に先立ちFDAに、製品毎個別に、製剤成分、製造法、食品への使用法の詳細、有効性、食品へのHEDP等製剤成分の残留、分析法、HEDPの推定累積摂取量等に係る資料の提出を求め（提出すべき資料の指針が作成、公開されている＊）、有効性、安全性等を内部評価の上問題のないものは使用を認めている。提出資料は一定の項目以外は非公開が保証されており、届出内容や、FDA評価の詳細を知ることは出来ない。
＊V. Information Specific to Food Contact Notification Submissions and

Pre-market Consultation Submissions, Guidance for Industry, Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety

これまで、新規届出が認められFDAホームページ上で公開されている資料（Inventory of Effective Food Contact Substance (FCS) Notifications, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnnavigation.cfm?rpt=fcslisting)、並びに特定の過酢酸製剤に関するFDA内部評価メモ[２８非公開][２９非公開][３０非公開]に基づいて製剤成分のうち、過酢酸とその分解物の食品への残留、人での安全性等についてのFDAの考え方を考察する。

（１）FCN 140（red meatへの過酢酸製剤使用）に係るメモから

○§173.370で認めたHEDPの摂取量増加分は0.08 μg/kg体重/日（成人、体重60 kgとして）であり、5 μg/人/日、90パーセンタイル摂取量で1.7ppbに相当する。FCN 140は、§173.370で認めたものを置き換えるだけなので、§173.370関連でのHEDP摂取量増加はない。全ての用途への使用によるHEDPの累積推定摂取量は、17 μg/kg体重/日（成人、体重60 kgとして）であり、1,025 μg/人/日、90パーセンタイル摂取量で342ppbに相当する。

○入手したHEDPの各種毒性試験（ラット2年間混餌試験、イヌ慢性皮下投与毒性試験、ラット2世代生殖毒性及び出生前発生毒性併合試験）を評価した結果、HEDPの無毒性量(NOAEL）は、5,000 μg/kg体重/日と評価した。安全係数100とすると、HEDPの一日摂取許容量（ADI）は50 μg/kg体重/日である。

○製剤成分の変異原性、催腫瘍性について検討すべき物質はHEDPのみと考えられる。

HEDPはサルモネラ菌及びマウスリンパ球細胞を用いた変異原性試験で代謝活性系の有無に拘わらず陰性と報告されている。動物で発がん性誘発報告は検索した限り認められない。

○結論としてFDAはFCN140に対して異議は持たない。

（２）FCN 880（家禽肉への過酢酸製剤使用）に係るメモから

○製剤成分中の過酢酸及び過酸化水素は、処理食品の摂取前に酢酸、酸素及び水に分解される。酢酸は食品の一般的な成分であり、GRAS物質であることが確認されている[３１]。

○結論としてFDAはFCN880に対して異議は持たない。

４．HEDPの１人一日摂取量の推定

１）国際機関などにおける評価

（１）JECFA

第63回JECFA（2005年）はHEDPを含む過酢酸製剤で処理した食肉、家禽肉、果物・野菜中のHEDP残留量について以下のようにまとめている。

過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合、1－ヒドロキシエチリデン－1,1,-ジホスホン酸（HEDP）は食品に残留する。食品由来の HEDP 最大推定摂取量は、食肉、家禽肉、果実野菜類モデルでの残留量（下記①）と欧州 GEMS/Food（Global Environmental Monitoring System, 地球環境モニタリングシステム／食品汚染モニタリング プログラム）に基づく関連食品の摂取量データを組み合わせ（下記②）、欧州では上限として合計 3.6 μg/kg 体重/日と算定された。

チェコスロバキア、米国、及び英国に於ける摂取量は、上記残留量とそれぞれの国の食品摂取量データに基づき算定された。チェコでの上限摂取量は、2.2 μg/kg 体重/日、米国に於ける平均並びに 90 パーセンタイル上限摂取量はそれぞれ、2.2 μg/kg 体重/日、4.7 μg/kg 体重/日、また、英国の平均並びに 90 パーセンタイル上限摂取量はそれぞれ、1.8 μg/kg 体重/日、4.7 μg/kg 体重/日である［５］［２０］。

① HEDP 残留試験データ

（試験方法）食肉、家禽肉、果物、野菜、それぞれ典型的な過酢酸製剤で洗浄処理した。家禽肉は水洗いせず、重量の増加は同製剤液の付着、吸収分とした。家禽肉も水洗いはせず、溶出処理をして残留量を測定した。果物、野菜は表面が広いもの（ブロッコリーで代表)、と小さいもの（トマトで代表）の 2 種類で処理し、脱イオン水で HEDP を溶出させた。

（結果）

それぞれの食品中の HEDP 残留量は下表Ⅲ－ １の通りであった。加工向け果物、野菜は細切り、加工前に 2 回処理することが考えられるので、測定値を 2 倍した数値も示されている。

表Ⅲ－ １　過酢酸製剤処理食品中の HEDP 残留量

食　　品	HEDP 残留量（μg/kg)
食　肉	
枝　　肉	58
部分肉・成型肉	101
家禽肉	198
果実・野菜（１回処理)	
表面積が小さいもの	4.2
表面積が大きいもの	67.5
果実・野菜（2 回処理)	
表面積が小さいもの	8.4
表面積が大きいもの	135

［２０］

② HEDP 推定摂取量算定データ

（算定方法）

上記①の HEDP 残留試験データと GEMS/Food（Global Environmental Monitoring System）による欧州を中心とする世界各地域の食品摂取量データベースから、欧州に於ける関連食品の摂取量を掛け合わせて、欧州に於ける HEDP 摂取量を算定した。算定にあたり、野菜・果物については、過大な推定ではあるが過酢酸処理を 3 回実施すると仮定されている。また、表面積が小さいサンプル（トマト）での試験データに基づく「低目の推定」と、表面積が大きいサンプル（ブロッコリー）での試験データに基づく「高目の推定」、の両者が記されている。

（結果）

下記表Ⅲ－２のとおり。各種食品由来の摂取量を合計し、欧州に於ける HEDP の 1 人一日推定摂取量は、「低目の推定」で 0.753 μg/kg 体重/日、「高目の推定」で 3.623 μg/kg 体重/日である。なお同表は JECFA63rd の毒性評価書[２０]に収載されている Table 9, 10 から Europe 地域のデータを抜粋し、作表したものである。

表Ⅲ－２　欧州に於ける HEDP の推定摂取量

GEMS /FOOD* コード	食　品	低めの推定		高めの推定	
		HEDP 残留（μg/kg, ppb）	HEDP 摂取量（μg/kg 体重/日）	HEDP 残留（μg/kg, ppb）	HEDP 摂取量（μg/kg 体重/日）
VR75	根菜	12.6	0.051	2002.4	0.816
VD70	豆類	12.6	0.003	2002.4	0.041
VD70	ナッツ類	12.6	0.006	2002.4	0.101
VD70	植物油脂	12.6	0.008	2002.4	0.130
HS93	香辛料	12.6	0.000	2002.4	0.002
HS93	野菜	12.6	0.078	2002.4	1.254
PE112	果実	12.6	0.045	2002.4	0.716
MO105	食肉内臓	68	0.014	68	0.014
MO105	食肉	68	0.176	68	0.176
PM110	家禽肉	198	0.175	198	0.175
PO111	家禽肉内臓	198	0.001	198	0.001
PF111	家禽油脂	198	0.017	198	0.017
MF95	哺乳類油脂	68	0.009	68	0.009
合計			0.753		3.623

（２）米　国

過酢酸製剤成分のHEDPは、食肉、家禽肉、果実野菜などへの使用後水洗いや加工を経ない場合食品に残留する。また、食品容器・包材等間接的に食品接触物に使用された場合も少量食品に移行する可能性がある。FDAは2001年、red meatへの過酢酸製剤FCN140の届出を評価し、当該製品由来のHEDP推定摂取量は、0.08 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして、5 μg/人/日）、他用途への使用を含めた累積（合計）推定摂取量は、17 μg/kg体重（成人、体重60 kgとして、1,025 μg/人/日）と算定している。 更に、2009年、家禽肉への過酢酸製剤製品FCN880の届出を評価し、当該製品由来のHEDP推定摂取量は、FCN 880使用による増加分は136 μg/人/日で、その時点での累積摂取量、502 μg/人/日を640 μg/人/日に増加させると算定している。

（前出３．参照）

（３）欧州連合(EU)

過酢酸、HEDP 濃度が異なる 2 種類の過酢酸製剤溶液を家禽肉洗浄に使用した研究結果にもとづき、処理した鶏肉 1 kg を摂取した成人の HEDP の最大推定摂取量は、0.17 mg/人/日以下（体重 65 kg として、0.0026 mg/kg 体重）と算定している。

（研究内容）

過オキシ酸 200 mg/L（過酢酸として)、過酸化水素 100 mg/L、酢酸 655 mg/L、オクタン酸 52 mg/L、HEDP10 mg/L を含む製剤溶液(①)を家禽枝肉に室温で 15 秒噴霧した後、①液、若しくは、過オキシ酸類 30 mg/L（過酢酸として)、過酸化水素 15 mg/L、酢酸 98 mg/L、オクタン酸 8 mg/L、HEDP1.5 mg/L を含む製剤溶液(②)に 2-4℃、30 分間浸漬し、その後枝肉を引き上げ 30 秒振り切った。その後、枝肉より脚を切り取り、硝酸液に浸して HEDP を溶出させ測定した。同枝肉は骨と肉に分けてそれぞれ重量を測った。①液で２回とも処理した枝肉は、120 -170 μg/kg 肉、１回目①液２回目②液で処理した肉からの溶出は 40-50 μg/kg 肉であった（HEDP の検出限界に近い）であった[２３]。

（４）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2005 年、3 種の過酢酸製剤（KX6110, KX6145, KX6111）の安全性評価にあたり、過酢酸製剤の構成成分、HEDP の食品への残留による摂取量について以下のように評価している。

処理食品への HEDP 残留による摂取量は、平均値で 0.11 mg/日（オーストラリア、2-6 歳）～0.15 mg/日(オーストラリア 2 歳以上及ニュージーランド 15 歳以上)、95th ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 0.28 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～0.33 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)であった。

２）我が国における推定摂取量

過酢酸製剤処理された食品を水で洗い流さない場合、HEDP は食品に残留すると考えられることから、第 63 回 JECFA での算定（３．HEDP の国際機関などにおける評価１）JECFA）を参考に我が国での摂取量を推定することにする。

即ち、食肉、家禽肉、２種類の野菜食品中の残留量測定データに基づいて、また、JECFA と同様の仮定を設定し（野菜・果物は、過酢酸処理を１試験サンプルに付き 3 回行う。）、更に関連食品の摂取量は国民健康栄養調査結果から抜粋し、HEDP の低めの摂取量（野菜・果物について表面積が小さい試験サンプルでのデータに基づいて試算表Ⅲ-３）、高めの摂取量（野菜・果物について表面積が大きい試験サンプルでのデータに基づいて試算、表Ⅲ-４）を推定した。

ただし、上記は第 63 回 JECFA での算定に基づくものである。

表Ⅲ- ３　日本に於ける HEDP の推定摂取量、低めの推定

GEMS /FOOD* コード	試験データ		我が国に於ける摂取量		
	食　品	HEDP 残留 (μg/kg, ppb)	国民健康栄養調査対象食品	食品摂取量* (g/人/日)	HEDP 摂取量 ((μg/kg 体重/日))
VR75	根菜	12.6	人参、大根、玉ねぎ	85.9	0.022
VD70	豆類	12.6	大豆、いんげん、おたふく豆	2.2	0.00055
VD70	ナッツ類	12.6	落花生、栗	0.47	0.00012
VD70	植物油脂	12.6	調合油、ごま油	8.4	0.0021
HS93	香辛料	12.6	煉りからし、わさび	0.2	0.00005
HS93	野菜	12.6	トマト、ほうれん草、ピーマン、その他の緑黄色野菜、キャベツ、キュウリ、白菜、その他の淡色野菜	144.2	0.036
PE112	果実	12.6	生果	107.6	0.027
MO105	食肉内臓	68	肉類（内臓）	1.5	0.0040*
MO105	食肉	68	牛肉、豚肉、その他の畜肉	42.4	0.058
PM110	家禽肉	198	鶏肉、その他の鳥肉	20.0	0.079
PO111	家禽肉内臓	198	（肉類（内臓））	-	-
PF111	家禽油脂	198	動物性油脂	0.1	0.00026*
MF95	哺乳類油脂	68			
合計					0.15

＊ 内臓は、食肉由来、家禽由来それぞれ半量として算定した。

表Ⅲ- 3：国民健康栄養調査結果、平成 2001-2003 より特定食品群の１人１日摂取量表抜粋

表Ⅲ－ ４　日本に於けるHEDPの推定摂取量、高めの推定

GEMS /FOOD* コード	試験データ		我が国に於ける摂取量		
	食　品	HEDP 残留 (μg/kg,ppb)	国民健康栄養調査対象食品	食品摂取量* (g/人/日)	HEDP 摂取量 ((μg/kg 体重/日))
VR75	根菜	202.4	人参、大根、玉ねぎ	85.9	0.348
VD70	豆類	202.4	大豆、いんげん、おたふく豆	2.2	0.00891
VD70	ナッツ類	202.4	落花生、栗	0.47	0.00190
VD70	植物油脂	202.4	調合油、ごま油	8.4	0.0340
HS93	香辛料	202.4	煉りからし、わさび	0.2	0.000810
HS93	野菜	202.4	トマト、ほうれん草、ピーマン、その他の緑黄色野菜、キャベツ、キュウリ、白菜、その他の淡色野菜	144.2	0.584
PE112	果実	202.4	生果	107.6	0.436
MO105	食肉内臓	68	肉類（内臓）	1.5	0.0040
MO105	食肉	68	牛肉、豚肉、その他の畜肉	42.4	0.058
PM110	家禽肉	198	鶏肉、その他の鳥肉	20.0	0.079
PO111	家禽肉内臓	198	（肉類（内臓））	-	-
PF111	家禽油脂	198	動物性油脂	0.1	0.00026*
MF95	哺乳類油脂	68			
合計					1.55

＊ 内臓は、食肉由来、家禽由来それぞれ半量として算定した。

表Ⅲ－ ４： 国民健康栄養調査結果、平成 2001-2003 より特定食品群の１人１日摂取量表抜粋

以上から、過酢酸製剤について JECFA が評価した内容で日本でも対象食品全てに使用されるとの過大な仮定ではあるが、HEDP の日本人における１人一日摂取量は、0.15～1.55 μg/kg 体重/日程度と推定される。

５． HEDP の ADI の試算と安全性評価

入手し得た体内動態に関する情報および各種毒性試験のデータを中心に HEDP の安全性を評価した。

HEDP の大量を単回経口投与すると、ラット，マウス，イヌのいずれにも様々な神経症状，呼吸障害，消化管粘膜の出血，尿細管上皮の変性と内腔の拡張，腎間質の単核細胞浸潤がみられ、LD_{50} はラットで約 3000 mg/kg,マウスで約 2000 mg/kg と算定され、イヌでは 1500 mg/kg の投与で死亡例がみられたと述べられている。

90 日間の反復経口投与毒性試験においても、800 mg/kg 程度の用量でラット，マウスに消化管障害，腎毒性が発現し、1500 mg/kg の用量で死亡例がみられたと述べられている。JECFA および FSANZ では NOEL を 500 mg/kg 体重/日と推定している［２０］［２４］。一方、HEDP の NOEL を 50 mg/kg/日と推定している報告もある［４９］。HEDP は比較的低用量で骨の吸収を抑制するが、この影響を考慮にいれるとラットでの NOEL は 20 mg/kg 未満となる。

ICR マウスの反復投与毒性試験においても 200 mg/kg/日以上の用量で腎障害，60 mg/kg/日以上の用量で骨の変化と切歯の異常があり、NOEL を 20 mg/kg/日としている［４９］。

骨吸収の抑制は HEDP を医薬品として使用する場合の主作用(Therapeutic effect)であるため、この作用の毒性としての評価は研究者により著しく相違している。そこで、比較的低用量で認められる骨吸収の抑制を毒性評価の指標から除外し、腎障害など、明確な組織変化もしくは機能変化を伴った影響を中心に評価を行い、毒性発現の判断指標として、無作用量（NOEL）ではなく、無毒性量（NOAEL）もしくは最少毒性量(LOAEL)を用いることとした。

ラットによる生殖毒性試験においては、300 mg/kg/日以上の用量で出生児に腎重量の増加がみられ、500 mg/kg/日以上の用量で交尾率，着床率の低下が認められ、生殖毒性試験における最少毒性量 LOAEL は 100 mg/kg と推定されるとされている。妊娠ラットを用いた出生前発生毒性試験では 300 mg/kg/日以上で胎児の波状肋骨の出現頻度が増加し、1000 mg/kg/日以上で肩甲骨，肢骨の弯曲が認められ、NOAEL は 100 mg/kg/日と推定されている。

遺伝毒性試験として、サルモネラ菌による復帰突然変異試験，マウスリンパ腫細胞を用いた Tk 遺伝子座による突然変異試験が行われ、用いられた試験条件において、HEDP は突然変異を誘発しないと結論されている［２０］。

ADI の試算：ラット反復投与毒性試験，ラット生殖毒性試験，ラット出生前発生毒性試験の NOAEL/LOAEL に安全係数を適用して ADI を算出した（表Ⅲ- ５）。

なお、反復投与毒性試験についての報告書の本文中では NOEL 無作用量の用語が使われているが、この試験の評価ではより低用量で起こる骨への影響を考慮していないと思われるので、NOAEL 無毒性量として扱うべきと判断し、SF を 200 とした。上述の

ように（第４章２））で述べられたように、HEDP の我が国における推定摂取量は高く見積もっても 1.55 μg/kg 体重/日であり､今回試算した ADI よりはるかに低い値となっている。

表Ⅲ- ５　HEDP の許容一日摂取量 ADI の試算

NOAEL/LOAEL（mg/kg/日）	根拠データ	安全係数	ADI（mg/kg/日）
NOAEL　500	ラット反復投与毒性試験(JECFA, 2004)	200	2.5
NOAEL　50	ラット反復投与毒性試験(大日本住友製薬, 2011)	200	0.25
LOAEL　100	ラット生殖毒性試験(広橋ら, 1989)	400	0.25
NOAEL　100	ラット出生前発生毒性試験(広橋ら, 1989)	200	0.5

６．HEDP の使用基準(案)

１ーヒドロキシエチリデンー1,1ージホスホン酸は、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。

Ⅳ．オクタン酸の添加物指定について

１．オクタン酸の概要

１）名称及び用途

（１）名称：オクタン酸,　Octanoic acid

別名：カプリル酸、Caprylic　acid

（２）用途

界面活性剤（surfactant)、消泡剤(antiforming agent)　［７３]。 過酢酸製剤調製時に、食肉、家禽肉など食品の疎水表面に対する界面活性を増強する等の目的で使用する。香料として用いることもある（FNP 52 Add5.JECFA No 99)。

２）起源又は発見の経緯

オクタン酸は８個の炭素数を持った直鎖状飽和脂肪酸で、カプリル酸とも呼ばれ、自然界では多くの哺乳類の乳脂肪中に存在し、またココナツ油、パーム油のマイナーな構成成分である[７４]。

我が国において現在、オクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」に含まれており、香料として使用可能である。また、既存添加物「高級脂肪酸」は炭素数 8～24 の飽和若しくは不飽和脂肪酸とされ、オクタン酸も含まれるが、これは動植物性油脂又は動物性硬化油脂より加水分解したものから得られるものに限られ、名称は「高級脂肪酸」である[７５][７６]。

３）諸外国における使用状況

オクタン酸は米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドにおいて過酢酸製剤の調製に使用されている[４]。過酢酸製剤以外の用途を含め、米国、欧州連合およびオーストラリア、ニュージーランドにおけるオクタン酸の食品への使用状況は下記の通りである。

（１）米国

カプリル酸（オクタン酸）は米国において GRAS 物質で、潤滑剤、結合剤、消泡剤などとして、ベーカリー（現在の最高使用量 0.013%)、チーズ（同左 0.04%)、油脂（0.005%)、乳デザート冷凍製品、ゼラチン・プディング等の食品に使用が認められている[７４][７７])。

ほか、以下の食品用途への使用も認められている：脂肪酸として（潤滑剤、結合剤、食品添加物製造助剤、21CFR§172.860)、生鮮柑橘果実類の皮膜剤（21CFR§172.210)、果実・野菜の洗浄若しくは皮むき助剤の直鎖脂肪酸として（21CFR§173.315)、消泡剤

(21CFR§173.340)、食肉・家禽肉の殺菌洗浄剤である過オキシ酸類(peroxyacids, 以下本書において「過酢酸製剤」と略称)の成分として(21CFR§173.370)、食品加工機器・用具の清浄剤(間接食品添加物)である過酢酸製剤の成分として(21CFR§178.1010)。

（２）欧州連合

欧州連合においてカプリル酸（オクタン酸）は E570、脂肪酸（Fatty Acids: 炭素数 8, 10, 12, 14, 16, 18 の直鎖飽和脂肪酸及びオレイン酸（炭素数 18,不飽和結合 1 つを含む直鎖脂肪酸））のひとつとして食品全般に必要量（quantum satis）加えることが認められている［７８］。

（３）オーストラリア、ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ, Food Standards Australia New Zealand）において食品の加工助剤はポジティブリスト化されている。その第 14 項、多種機能の加工助剤リストにオクタン酸は食肉、果実、野菜への殺菌料として適正製造規範濃度での使用が認められている［１６］。

４）物理化学的性質並びに成分規格案

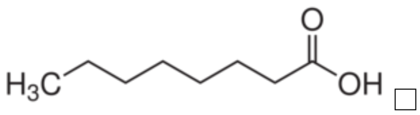
（１）物理化学的性質

化学名： Octanoic acid （別名： Caprylic acid）

CAS No.： 124‐07‐2

分子式： $C_8H_{16}O_2$

構造式：



分子量： 144.21

性状：

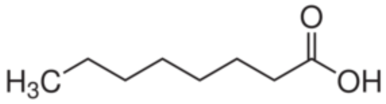
オクタン酸は僅かに不快な臭いを有する無色、油性の液体で、水には殆ど溶解せず、大部分の有機溶媒には溶解する［７３］［７９］。

製造方法：

オクタン酸は野菜油（coconut,palm,kernel,or palm stearene）から初めにメチルエステル化と蒸溜によって分離精製した後、精製したオクタン酸メチルを鹸化し（アルカリによる脱メチル化)、酸性化によって得られる［７３］。

（２）成分規格案

オクタン酸　Octanoic Acid



□

$C_8H_{16}O_2$　　　　　　　　　　　　　　　　　分子量　144.21

含　　量　95.0 %以上

性　　状　本品は、無色で油状の物質で、わずかににおいがある。

確認試験　本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し，本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき，同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験　(1)　水分　0.40%以下　（5 g　直接滴定）

(2)　強熱残分　0.1%以下

(3)　不けん化物　0.2%以下

本品約5 gを精密に量り250 mLのフラスコに入れ、水酸化カリウム・エタノール(95)溶液（１→ 20）40 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴中で1時間穏やかに加熱する。この液を分液漏斗に移し、フラスコを少量のエタノール(95)で洗い、洗液は分液漏斗に合わせる。次いで、温水10 mL、水10 mLで2回ずつ洗い、洗液は分液漏斗に合わせる。さらに、フラスコを少量の石油エーテルで数回洗い、洗液は分液漏斗に合わせる。冷後、分液漏斗に石油エーテル50 mLを加え、激しく振り混ぜて放置した後、上層を別の分液漏斗に移す。更に、石油エーテル50 mLずつを先の分液漏斗に加えて同様な操作を6回繰り返す。合わせた石油エーテル層を、10vol%エタノール25 mLずつで洗液がアルカリ性を呈さなくなるまで洗い、洗液は捨てる。石油エーテル層を減圧留去し、残留物が恒量になるまで乾燥し、質量を量る。次いで、残留物を、あらかじめフェノールフタレイン試液数滴を加え、さらに水酸化ナトリウム試液を加えて淡赤色にした加温したエタノール(95)50 mLに溶かし、0.02 mol/L水酸化ナトリウム溶液で滴定し、次式によって残留物中の脂肪酸の質量を求める。

0.02 mol/L水酸化ナトリウム溶液1 mL ＝　2.884.$C_8H_{16}O_2$

$$\text{不けん化物の含量（\%）} = \frac{\text{残留物の質量(mg)} - \text{脂肪酸の質量(mg)}}{\text{試料の採取量（g）} \times 1{,}000} \times 100$$

(4)　酸価　366～396　(油脂類試験法)

(5)　ヨウ素価　2.0以下

(6)　デカン酸　3.0%以下

定量法に規定する操作条件により定量する。

ただし、デカン酸メチルの保持時間は、は、デカン酸0.02 mgを量り、定量法に規定する操作を行い、主ピークの保持時間をデカン酸メチルの保持時間とする。

(7)　鉛　Pbとして2.0 μg/g以下(5.0 g，第1法)

定 量 法

本品0.10 gを量り，還流冷却器を付けた小さなコニカルフラスコにとる。三フッ化ホウ素・メタノール試液5.0 mLを加えて振り混ぜ，約10分間加熱する。還流冷却器からヘプタン4.0 mLを加え，約10分間加熱する。冷後，飽和塩化ナトリウム溶液20 mLを加えて振り混ぜ，放置して液を二層に分離させる。分離したヘプタン層を，あらかじめヘプタンで洗った約0.1 gの無水硫酸ナトリウムを通して別のフラスコにとる。この液1.0 mLを10 mLのメスフラスコにとり，ヘプタンを加えて10 mLとし，振り混ぜ，検液とし、香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

試薬・試液

デカン酸；$C_{10}H_{20}O_2$

本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し，本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき，同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

他規格との対比表

	本規格案	JECFA規格	FCC規格
含量	95%以上	同左	規定なし
確認試験	IR	IR	凡その比重
純度試験			
水分	0.40%以下	同左	同左
強熱残分	0.1%以下	同左	同左
不けん化物	オクタン酸として 0.2%以下	オレイン酸として 0.2%以下	同左
酸価	366 ～ 396	同左	同左
ヨウ素価	2.0%以下	同左	同左
デカン酸	3.0%以下	同左	規定なし
凝固点	規定なし	規定なし	8 ～ 17℃
鉛	2.0 μg/g以下	同左	規定なし

５）有効性及び必要性

（１）食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

オクタン酸は直鎖脂肪酸として食品の油脂成分と親和性があり、肉など食品の疎水表面の張力を減少させ､オクタン酸配合成分の食品表面への接触を助ける働きがある。また、オクタン酸は脂肪酸として低酸性下で静菌作用があるが、過酢酸製剤への配合量では、希釈後の実使用液では静菌作用は有しない、とされている[２０]。ほか、前述のように本物質は弱い香気物質であり、香料物質としての利用、米国においては食品の油脂成分との親和性を生かし潤滑剤、結合剤、消泡剤としての利用も認められている（１．３）（１）参照)。

（２）食品中での安定性

オクタン酸は飽和脂肪酸で、不安定な官能基はないので、製剤保管中、使用時使用後高温で加工しない限り安定であると考えられる[４]。

（３）食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の各種栄養成分との相互作用に関する知見は見当たらない。

２．オクタン酸の安全性に係る知見

１）体内動態

オクタン酸は、多くの食物の構成成分としてさまざまな食品に由来し、代謝され、非必須脂肪酸として利用される。オクタン酸は、腸管から吸収され、他の中鎖脂肪酸と同様に、門脈回路で肝臓へと輸送される[８０]。遊離酸及びトリグリセリドとしての吸収はそれぞれ 93 及び 98%とほぼ完全である[８１][８２]。

同様なデータは、小児乳び胸症の場合に得られており、動物試験で確認されている[８２]。

オクタン酸を中鎖トリグリセリドの構成成分しての製剤（75%オクタン酸と25%デカン酸）をラットに47週間摂取させると脂肪蓄積が減少し、わずかではあるがオクタン酸が貯蔵脂肪中に沈着した[８１]。オクタン酸の大部分は、肝臓と腸管粘膜でエステル化を受ける前に酢酸とアセチルCoAに酸化されていると思われる[８１] [８３]。他の多くの研究者達は、この代謝経路と一致する結果を報告している[８４][８５][８６][８７]。放射能標識オクタン酸を用いたin vivo及びin vitro研究で、アセト酢酸、アセチルCoA及び炭酸ガスへの酸化速度は非常に速いことが示唆されている[８８] [８９]。

雌 SD 系ラットについて実施したオクタン酸とパルプロ酸およびその類縁物質との体内動態に関する比較実験の結果、オクタン酸に関して以下の事が明らかにされている。脂肪組織中に用量依存的な蓄積が認められ、見掛け上の分布容積も用量依存的に

増大し、血清タンパク質や組織タンパク質との結合が飽和する。なお、オクタン酸は尿中に排泄されず、腸肝循環を示す知見もみられない[９０]。

２）毒性

（１）急性毒性

　オクタン酸の急性毒性に関してはラットにオクタン酸[９１]あるいはオクタン酸の異性体混合物[９２]を経口投与した試験成績（LD_{50}値）が報告されているので、その概要を以下に示した。また、原著を確認することはできなかったが、Elderはオクタン酸とデカン酸の混合物（混合割合は不明）をラットならびにマウスに経口投与した試験成績を引用していたので参考として以下に示した[９３]。

動物種	性別	サンプル	LD_{50}値/kg体重	参照
ラット	雄	異性体混合物	1.41 mL	［９２］
ラット	不明	オクタン酸	10,080 mg	［９１］
マウス	雌	オクタン酸と デカン酸混合物	＞25 mL	［９３］
マウス	雌	同上	＞25 mL	同上
ラット	雄	同上	＞36 mL	同上
ラット	雄・雌	同上	＞5 g	同上
ラット	雄・雌	同上	＞5 g	同上
ラット	雄・雌	同上	＞5 g	同上
ラット	雄・雌	同上	＞5 g	同上

（２）反復投与毒性

① オクタン酸を被験物質とした反復投与毒性試験成績を見出すことは出来なかったが、オクタン酸（23.2％）とデカン酸（26.6％）ならびにドコサン酸（45.0％）からなる化合物のカプレニンをラットに投与した試験が実施されていたので参考として取り上げた。

　雌雄のSD系ラット（各群25匹）にカプレニンを5.23、10.23および15％の濃度（およそ5,000、10,000および15,000 mg/kg体重/日に相当）で90日間混餌投与し、対照群にはコーン油あるいはMCT（中鎖脂肪酸トリグリセリド）油を含んだ飼料を同様に与えた。

　その結果、カプレニン投与と関係した死亡はみられず、カプレニン投与による臨床所見もほとんど観察されなかった。体重増加量と摂餌量は対照群と被験物質投与群の間に差はみられなかった。臓器重量では肝臓、結腸、腎臓、心臓および脾臓の絶対あるいは相対重量において有意差がみられたが、腎臓、心臓および脾臓の差は軽度で、

体重比においてのみみられ、用量相関もみられておらず、これらは被験物質投与と関連しない変化と判断した。カプレニンを投与されたラットの肝重量は低い傾向にあるが、実質的にはMCT油と比べてであり、この影響は軽度で、認められた減少は用量に相関していない。結腸の絶対重量の有意な増加が雄の中用量および高用量群で認められたが、これらは用量相関性がなく、また、雄のみに認められていることから、毒性学的意義は無いと判断している。血液学的ならびに血液生化学的検査において散発的に変化がみられたが、これらには用量相関がみられず、組織学的変化を伴っていないことから毒性学的意義はないと判断している。また、組織学的検査においてもカプレニン投与と関連した影響を明らかにすることは出来なかったとしている。

以上のことよりNOAELは15%以上で、実際の摂餌量に換算すると雄で13.2 g/kg/日以上、雌で14.6 g/kg/日以上と報告されている[９４]。

② 原著を確認することはできなかったが、Elder[９３]はRheinischen (1971) の報告を引用し、オクタン酸とデカン酸の混合物（混合割合は不明）をラットに1か月間経口投与した試験成績と3か月間混餌投与した試験成績を報告しているので、参考として取り上げた。

a) 各群10匹の雄性ラットにオクタン酸とデカン酸の混合物を1あるいは3 mL/日（平均でおおよそ7.6 mL/kgおよび21.3 mL/kgに相当）の投与量で30日間経口投与した結果、これら2群の体重増加量は対照群と有意な差は無かった。1 mLを投与した低用量群では試験期間を通して異常徴候や行動異常を示さず、尿にも異常は認めなかった。病理組織学的検査成績は報告されていないが、剖検時に肉眼的所見は認められていない。一方、3 mLを投与した群では、試験開始5～7日に食欲が減退し、脂肪便や脱毛を示したが、その後、これらの影響はみられなくなった。また、この群の尿にも影響はみられず、剖検時の肉眼的検査においても顕著な異常は認められなかったと報告している(Rheinischen 1971)。

b) 各群20匹の雄性ラットにオクタン酸とデカン酸の混合物を1および5%の濃度で3か月間混餌投与した結果、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報告している(Rheinischen 1971)。

③ ガイドラインに準じた毒性試験ではなく、中鎖脂肪酸トリグリセリドの栄養学的評価を行う目的で実施した試験成績が報告されていたので、参考として記載した。雌雄各15匹のWistarラットにカプリル酸（オクタン酸）75%とカプリン酸（デカン酸）25%からなる中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）を19.6%の割合で合成飼料に混合し、47週間自由に摂取させた結果、MCTを与えられた動物は正常に発育したが、成長率は他の

脂肪酸を摂取した動物と比べると僅かに低値を示した。MCTを摂取したラットの死亡率は他の群と同様で、試験期間中に雄で3匹、雌で2匹が死亡した。剖検時のラット骨格のタンパク質、灰分 ash levels、臓器重量は他の脂肪を摂取した動物と同様であったが、MCT群で体脂肪は少なく、精巣上体の脂肪組織も小さかったとしている。組織学検査を行った肝臓と腸で異常は観察されなかったと報告されている［８１］。

（３）発がん性

オクタン酸の発がん性についての報告を確認することは出来なかった。

（４）生殖毒性

オクタン酸を75%、デカン酸を25%含有する飼料（MCT)、あるいはオレオ油食、あるいはサフラワー油を2.5%含む低脂肪食を雌雄ラットに交配前3週間から与え、中鎖脂肪酸トリグリセリドが生殖および泌乳に及ぼす影響が3世代にわたり調べられている［８１］。

オクタン酸を 75%、デカン酸を 25%含有する飼料（MCT)、あるいはオレオ油食、あるいはサフラワー油を 2.5%含む低脂肪食を McCollum-Wisconsin 系の雌雄ラット（匹数不明）に交配前 3 週間から与え、中鎖脂肪酸トリグリセリドが生殖および泌乳に及ぼす影響が 3 世代にわたり調べられている。交配した F0 雌動物は分娩後 21 日に離乳し、F1 動物は親動物と同じ飼料を摂取した。F1 世代は 12 週齢にさらに 3 つのサブグループに分けられ、継続して同じ飼料を摂取する群と、異なる飼料を摂取する群とが設けられた。サブグループに分配して 3 週間後に雌雄を交配させて F2 世代を得、成熟するまで観察が続けられた。その結果、21 日齢の離乳時に最も体重が重かったのはオレオ油投与群であり、MCT 投与群はそれより劣っていた。乳児の死亡率は、MCT 投与群あるいは低脂肪食投与後に MCT 投与を受けた群でやや高値を示していた。離乳後の成育には明瞭な影響は認められていない。

MCT 投与群およびオレオ油投与群の F0 母動物から採取した乳汁を分析した結果、MCT 投与群の乳脂肪含量はオレオ油投与群のそれと比べてやや低くなっていた。MCT 投与群では食餌脂肪酸の 85%が C_8 および C_{10} で乳脂肪脂肪酸類の 24%にすぎなかった。オレオ油投与群では食餌脂肪と同様の乳脂肪が分泌されていた。MCT 群は全般的に成長率および飼料効率がやや劣り、通常の飼料を摂取した群の動物と比べて体脂肪が少なく、精巣上体付属脂肪も少なくなっていたが、乳児の成長抑制は、MCT 投与群の哺育期間中における泌乳量の低下および乳脂肪含有量の低下によるものとされている。また、生殖に MCT 投与の影響は認められていない［８１］。

（５）出生前発生毒性

オクタン酸の出生前発生毒性に関して、16-20匹/群のSD系妊娠ラットの妊娠6-15日にコーン油を媒体として1125あるいは1500 mg/kg体重/日の用量で経口投与が行われ、動物はそのまま自然分娩させて、生後6日まで出生児が観察され、簡易な発生毒性試験が行われている［９５］。

オクタン酸の出生前発生毒性に関して、バルプロ酸と構造活性相関を有する脂肪酸のひとつとしてバルプロ酸他12物質とともにChernoff/Kavlock Assayにより発生毒性が評価されている。オクタン酸については16-20匹/群のSD系妊娠ラットを用い、コーン油を媒体として1125あるいは1500 mg/kg体重/日の用量で妊娠6-15日に経口投与されている。本アッセイは母動物を自然分娩させて分娩後6日まで母児を観察して簡易に発生毒性を評価する方法であるが、母動物に対する影響として、両投与群の動物にラッセル音や呼吸困難を認める動物が発生し、死亡も認められている。また、1125 mg/kg体重/日投与群では体重増加抑制が認められ、1500 mg/kg体重/日投与群では体重減少が認められ、誤投与に伴う変化である可能性も示唆されている。出生児では1500 mg/kg体重/日投与群において生後6日の生存児数が有意な低値を示した他に投与の影響は認められていない。著者らは、オクタン酸はバルプロ酸様の影響は惹起しないと結論している［９５］。

（６）遺伝毒性

① まとめ

オクタン酸についてのサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の5菌株（TA98、TA97、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰変異試験では、10、33、100、333、1,000、3,333 μg/plateの用量で、非代謝活性化及び代謝活性化で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている［９６］。

JECFA (FAS40)にはオクタン酸について４つの遺伝毒性試験成績の記載があり、２つの試験成績(FDA, 1976)はFDAへの申請資料として入手することができた。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の3菌株（TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰変異試験及び酵母(*Saccharomyces cerevisiae* D4)を用いた遺伝子変換試験では、0.0000625、0.000125、0.00025%及び0.000325、0.00065、0.0013%の用量で、非代謝活性化及び代謝活性化で試験が行われており、いずれにおいても陰性の結果が得られている［６８］。

JECFA (FAS40)に記載されている残りの２つの試験成績については、原著論文を入手できたものの、学会発表の抄録であることから、オクタン酸の結果について確認することはできなかったため、JECFA (FAS40)の記載を以下に紹介する。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の5菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰変異試験では、50 mg/plateの用量まで非代謝活性化及び代謝活性化で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている［９７］。さらに、ラット肝細胞を用

いた不定期DNA合成(UDS)試験では、300 nl/mlの用量で試験が行われており、陰性の結果が得られている[９７]。

遺伝毒性に関する情報は限られているものの、本被験物質が遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられる。

② 個別データ

オクタン酸についての復帰変異試験では、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の5菌株（TA98、TA97、TA100、TA1535、TA1537）を用いて、10、33、100、333、1,000、3,333 μg/plateの用量で、非代謝活性化及び代謝活性化（SDラット由来S9（10%と30%）及びシリアン・ハムスター由来S9（10%と30%））で試験が行われており、いずれの菌株のいずれの条件においても陰性の結果が得られている[９６]。

JECFA (FAS40)には４つの遺伝毒性試験について記載があり、２つの試験成績(FDA, 1976)はFDAへの申請資料として入手することができたので、その成績を以下に記載する。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の3菌株（TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰変異試験では、プレート法を用いて0.0000625、0.000125、0.00025%の用量で、非代謝活性化及び代謝活性化（マウス、ラット及びサル(*Macaca mulatta*)の肝ホモジネート）で試験が行われ、いずれにおいても陰性の結果が得られている[６８]。同じ菌株および同じ用量を用いた復帰変異試験が懸濁法で、非代謝活性化及び代謝活性化（マウス、ラット及びサル(*Macaca mulatta*)の肝及び肺ホモジネート）で試験が行われ、いずれにおいても陰性の結果が得られている[Litton Bionetics, 1976]。酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D4)を用いた遺伝子変換試験では、懸濁法を用い0.000325、0.00065、0.0013%の用量で、非代謝活性化及び代謝活性化（マウス、ラット及びサル(*Macaca mulatta*)の肝及び肺ホモジネート）で試験が行われ、陰性の結果が得られている。但し、代謝活性化での陽性対照で明らかな反応が得られておらず、試験結果の信頼性に懸念がもたれる[６８]。

JECFA (FAS40)に記載されている残りの２つの試験成績については、原著論文[９８]を入手できたものの、学会発表の抄録であることから、オクタン酸の結果について確認することはできなかった。そのため、JECFA (FAS40)の記載を以下に紹介する[９７]。サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の5菌株(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)を用いた復帰変異試験では、プレート法を用い50 mg/plateの用量まで、非代謝活性化及び代謝活性化で試験が行われ、いずれも陰性の結果が得られている[９８]。ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成(UDS)試験では、300 nl/mlの用量で試験が行われ、陰性の結果が得られている[９８]。

（７）アレルゲン性

３）ヒトにおける知見参照。

（８）一般薬理

オクタン酸の一般薬理に関して、特記すべき事項はない。

３）ヒトにおける知見

オクタン酸は皮膚および粘膜に軽度な刺激性を有し、蒸気を吸うと咳がおこると述べられている[Bingham et al., 2001]。一方、25 例のボランティアを対象にしてオクタン酸を 1%の濃度で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 試験を実施したが、刺激性はみられなかったとの報告もある。[９９]。

３．オクタン酸の国際機関などにおける安全性評価

１）JECFA

JECFA では 1997 年第 49 回会合で飽和直鎖脂肪族一級アルコール類､アルデヒド類､オクタン酸を含む脂肪酸類を香料として評価しており、3,800 μg/日/人 （63 μg/kg 体重/日、60 kgの体重として）までは安全性に懸念はないとしている[９７]。

また、2004 年第 63 回会合では Peroxyacid antimicrobial solutions（過オキシ酸殺菌水､以下で､過酢酸製剤と略称)の使用によるオクタン酸の食品への残留量は 4 mg/kg 食品以下、残留による人の摂取量は高目に見積もって 1.9 mg/人/日と推定している[５]。

２）米　国

米国 FDA の委託を受け、アメリカ実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology）生命科学研究所（Life Sciences Office）GRAS 物質特別委員会（Select Committee on GRAS Substances）は、1974 年、当時入手した実験動物並びにヒトにおける知見に基づいて、カプリル酸（オクタン酸）の安全性について下記の見解を記している。

「オクタン酸は多くの食品に自然に存在し、ヒトで吸収・代謝される。この脂肪酸から成るトリグリセリドは腸粘膜で加水分解され門脈循環で肝臓に運ばれ殆ど完全に酸化される。腸粘膜における酸化もかなりあると思われる。オクタン酸の体内蓄積はわずかで、高用量で反復投与試験を行うと体内脂肪蓄積が減少することから、栄養源として利用されるものと考えられる。オクタン酸は、現在使用されている量、並びに今後使用されると合理的に考えられる量において、公衆衛生上有害なことを示す証拠は見あたらない[７４]。

３）オーストラリア・ニュージーランド

2005 年に FSANZ はオクタン酸、HRDP を含む 3 種の過酢酸製剤（KX6110,KX6145,KX6111）について食肉、家禽肉、果実、野菜の洗浄水への添加、又は病原菌（例えば Sal monella typhimurium）の減少を目的とした過酢酸製剤の使用を許可している。オクタン酸についてはラット亜慢性毒性試験に基づくNOEL(無作用量）は、15,000 mg/kg体重/日とし､処理後食品への残留による摂取量(平均摂取量1.1～1.6 mg//日)と比べ、また食品常在成分由来量（平均摂取量 331～399 mg/日)に比べて僅か（後述、４．オクタン酸の１人一日推定摂取量参照）であり、安全性の懸念はないと評価している［２４]。

４．オクタン酸の１人一日推定摂取量

１）国際機関などにおける評価

（１）JECFA

JECFAは第63回会合において､過酢酸製剤の使用に由来するオクタン酸摂取量は最大1.9 mg/人/日程度､一方米国における食事由来摂取量は､200 mg/人/日程度であり、過酢酸製剤使用由来はわずかであるとしている［５]。

（２）米国

米国科学アカデミー・国家研究評議会のGRASリスト小委員会は1972年、企業への使用量調査に基づくGRAS物質の１人一日推定摂取量報告の一環として､オクタン酸について以下のように報告している：12-23か月児　平均0.82 mg/日､最大2.24 mg/日；2-65歳 平均2.00 mg/日、最大5.25 mg/日。ただし、過大な算定の可能性があると記されている［７４]。その後実施された、食品添加物も含めた調査による、年間全米使用量は以下の通りである（括弧内に、kg単位の換算量並びに人口21,000万人として１人一日当たりの使用量を示す）：1982年7,850ポンド(3,533 kg, 0.046 mg/人/日 ）、1987年7,570ポンド(3,407 kg, 0.044 mg/人/日)。また、これら使用に関わる連邦規則は21CFR§172.210、§172.860、§173.340, 及び§184.1025が挙げられている［１００]。前述のように、オクタン酸は過酢酸製剤成分として果実・野菜の洗浄若しくは皮むき助剤の直鎖脂肪酸として［９]、また、食肉・家禽肉の殺菌洗浄剤である過酢酸製剤の成分として［１２]、1999年以降新たな使用が認められているので、現時点では使用量が増加している可能性があるが、詳細は不明である。

（３）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、2005 年、3 種の過酢酸製剤（KX6110, KX6145, KX6111）の安全性評価にあたり、過酢酸製剤の構成成分、オクタン酸の食品への残留による摂取量について以下のように評価している(FSANZ 2005)。

処理食品へのオクタン酸残留による摂取量は、平均値で 1.1 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～1.6 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)、95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 2.5 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～3.5 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)であった。一方、オクタン酸の食品成分由来の摂取量は、平均値で 331 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～399 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)、95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ値で 696 mg/日（オーストラリア、2-6 歳児）～993 mg/日(ニュージーランド 15 歳以上)である。

２）我が国に於ける推定摂取量

我が国に於いてオクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」に含まれており香料への使用が認められている。「脂肪酸類」の年間出荷量調査に基づく１人一日摂取量は直近の調査において 1.147 mg/人/日と推定されている［１０１］。また、「脂肪酸類」に含まれるオクタン酸の年間使用量に基づく１人一日摂取量は、直近の調査において 0.868 mg/人/日と推定されている[１０２]。また、既存添加物「高級脂肪酸」の年間出荷量は直近の調査において、100,000 kg/年と報告されている[１０３]。「高級脂肪酸」に含まれる個々の脂肪酸の使用量は不明であるが、天然油脂は植物由来にせよ、動物由来にせよ、構成脂肪酸は炭素数 12 から 18 の飽和若しくは不飽和脂肪酸が主体であり、オクタン酸（炭素数 8）はマイナーと考えられる。過大な見積もりであるが、仮に「高級脂肪酸」の 2 割がオクタン酸とすると、オクタン酸の年間使用量は、20,000 kg/年である。これより食品廃棄量 20%分を除くと、１人一日推定摂取量は 0.406 mg/人/日である（人口、12,800 万人として、平均値)。従って、食品添加物由来のオクタン酸の現在の摂取量は、指定添加物由来、既存添加物由来を合計し、過大な見積りであるが、1.27 mg/人/日と推定される。

過酢酸製剤使用認可後、同製剤使用によるオクタン酸の摂取量増加分は、JECFA 推定のように最大で 1.9 mg/人/日程度とすると[２０]、現在の推定摂取量と過酢酸製剤使用によるオクタン酸摂取量合計は約 3.17 mg/人/日（1.27＋1.90 =3.17 ）である。

一方、オクタン酸はココナツ油、パーム油、母乳などの食品油脂のマイナーな脂肪酸構成成分で、米国における摂取量は 200 mg/人/日と推定されている[２０]。米国人の 1 人一日脂肪摂取量は、米国政府による全国健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, 2007-2008)の解析報告[１０４]から、男性、女性（20 歳以上）それぞれ、108.5 g/人/日、64.9.5 g/人/日であり、男女平均値で 86.7 g/人/日、と推定される。一方、日本人の脂肪摂取量は、厚生労働省による国民健康・栄養調査結果から、男性、女性（20 歳以上)、それぞれ 57.5 g/人/日、49.0 g/人/日と報告されており[１０５]、男女平均値は 53.3 g/人/日である。仮に、油脂の種類による摂取量比が日米間で同等とすると、日本人の食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平均で 123 mg/人/日である（200×53.3/86.7 = 123)。従って、オクタン酸の添加物由来と食事成分由来の合計量は現在（過酢酸製剤の認可前）で

124.27 mg/人/日 (1.27 + 123 = 124.27)、また、過酢酸製剤認可前の添加物由来の比率は約 1.0% (1.27/124.27×100 =1.02 %)）であるが 、過酢酸製剤認可後の摂取量は、126.17 mg/人/日(3.17 + 124.27 =127.44)、添加物由来比率は約 2.5% (3.17/127.44×100 = 2.49%))と、僅かな増加に留まる、と考えられる。

５．オクタン酸の ADI の試算と安全性評価

オクタン酸もしくはオクタン酸とデカン酸の混合物について実施された各種毒性試験のデータに基づいて、オクタン酸の安全性の評価を行った。ラットを用いた急性毒性試験および反復投与毒性試験においてオクタン酸に特異的な毒性はみられず、ラット急性毒性試験での LD_{50} は雌雄共に 5 g/kg/日以上，ラット反復投与毒性試験（投与期間 90 日）での NOAEL は雄で 13.2 g/kg/日以上，雌で 15.2 g/kg/日以上と推定されている[９４]。

オクタン酸についてラットによる生殖毒性試験および出生前発生毒性試験が実施されているが特記すべき影響は認められていない。遺伝毒性について、サルモネラ菌を用いた復帰変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験およびラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験が行われ、陰性の結果が得られている。

ADI の算定に当り、オクタン酸が通常の食品構成成分であることから、SF 安全係数を個体差による影響（10）と情報の不備（2）を重視して 20 とした。
この SF を適用し、ADI を次のように試算した：雄 0.66 g/kg/日，雌 0.76 g/kg/日。
前節で述べたように、日本における添加物由来オクタン酸の一日推定摂取量はオクタン酸の一日推定摂取量の約 2.5％であるが、この値は ADI の約 0.0096％に相当する。

６．オクタン酸の使用基準（案）

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場合以外に使用してはならない。

Ｖ．過酸化水素の安全性に関する事項について

1．過酸化水素の概要

１）名称及び用途

（1）名称

和名：過酸化水素

英名：Hydrogen peroxide

CAS No.:7721-84-1

（2）用途

殺菌料、漂白剤。

２）起源又は発見の経緯

1918 年、フランスの Thenard が過酸化バリウムに対する硫酸、硝酸、ヒ素、リン酸などの作用を研究中に発見したもので、当時は過酸化バリウムを原料として製造し、3～7%程度の薄い濃度のものが造られていた。その後 1930 年ドイツにおいて、電解法による製法が開発され、30%濃度を有する製品が工業的に製造されるようになった。

本品は強力な殺菌作用があり、わが国では、昭和 23 年 7 月、食品添加物として指定され、殺菌料または漂白剤として使用が認められた［７５］。ただし、昭和 53 年、食品衛生法第 11 条に基づく使用基準として「最終食品の完成前に分解又は除去すること」と規定され、現在、カズノコ以外の食品には事実上使用されていない。

過酸化水素は動植物の体内で生成・分解反応が進行する。大部分の農産、水産畜産生鮮食品では過酸化水素は検出されないが、ピーマン、ピーナツ、大麦、カレイ、イワシ、エビなどでは 0.1-4.0ppm 天然由来で含まれる場合がある。また、加工食品は、干し椎茸、乾燥ヒジキ、干しわかめなど天然由来で 1.0- 15ppm 含まれると報告されている。ほか、パン、即席麺、豆腐、マッシュポテト乾燥品など多くの加工食品で、微量の過酸化水素が検出されている［１０６］。

３）諸外国における使用状況

（1）米国

米国では、過酸化水素は GRAS 物質（Generally Recognized as Safe）であり、牛乳、チーズ、ホエイ、乾燥卵、ニシン、でんぷん、即席紅茶等に抗菌・漂白の目的で使用ができ、適切な物理、化学的方法で除去することとされている［１０７］。

また、直接食品添加物のうち、酵素、イオン交換樹脂、殺菌・洗浄剤など食品の製造・加工の過程で使用されるが完成食品での機能を期待しないものは、Secondary Direct Food Additive（副次的直接食品添加物）と類別されている（§ 173)。

過酸化水素は副次的食品添加物として以下の用途への使用が認められている。

① 限外濾過法によって製造する加工ホエイ(濃縮ホエイ蛋白や分離ホエイ蛋白を無制限に含む)の殺菌料として0.001%を超えない範囲で使用が許可されており、残留する過酸化水素は適切な物理、化学的方法で除去することとされている[１０８]。

② 果実、野菜類の洗浄、若しくは皮むき助剤に過酸化水素として59ppm、過酢酸として80ppm、HEDPとして4.8ppm以下であって、効果を発揮する最小濃度で使用が許可されている。[９]。

③ 過酢酸、酢酸、過酸化水素、オクタン酸、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（HEDP）の混合溶液として、下記条件で食品の表面殺菌目的での使用が許可されている[１２]。
a) 食肉の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、肉片(trim)、臓器に、current industry practice（企業の現行作業手順）に従い過オキシ酸が過酢酸として最高220ppm、過酸化水素は最高75ppmの濃度での使用[１２]。
b) 家禽の枝肉(carcasses)、部分肉(parts)、臓器に、current industry practice（企業の現行作業手順）に従い過オキシ酸が過酢酸として最高220ppm、過酸化水素は最高110ppm、HEDPは最高13ppmの濃度での使用。

④ 更に、FDAが2002年から導入した、食品接触物質届け出制度にもとづき、個別の過酢酸製剤が上記連邦規則の規制範囲外の条件で使用が認められた(「過酢酸製剤の規格・基準設定について」１．３）諸外国での使用状況（１）米国参照)。

（2）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランドでは食品基準機関（FSANZ, Food Standards Australia New Zealand）において食品の加工助剤はポジティブリスト化されている。その第12項、漂白剤、洗浄及び皮むき剤用物質のリストには、過酸化水素がすべての食品に最高許容（残留）濃度 5ppmの条件で使用が認められている。また、第14項、多種機能の加工助剤リストに過酸化水素は発酵乳、発酵乳製品、乳酸生成微生物利用のチーズなどに対して最大残留濃度5ppmの濃度での使用が認められている[１６]。

（3）カナダ

カナダにおいて食品添加物は食品医薬品法（Food and Drugs Act）の下、食品医薬品規則集（Food and Drug Regulations）で規定されている。食品添加物はポジティブリスト化（B.16.100）されている。過酸化水素は分類表8（Table Ⅷ、その他の用途）

に収載されており、Brewers'mash(清澄剤,発酵もろみ液中135ppmまで)、Liquid whey（脱色剤、100ppmまで)、Oat hulls（漂白剤、GMP）への使用が認められている［１０９］。なお、 生鮮食品の殺菌・洗浄剤使用に関する規定は収載されていない。個別認証の加工助剤扱いと思われるが、未確認である。

４）物理化学的性質並びに成分規格

（１）物理化学的性質

化学名： 過酸化水素
Hydrogen peroxide

CAS No.：7722-84-1

分子式： H_2O_2

分子量： 34.01

製造方法：第８版食品添加物公定書解説書による［７５］

性状： 同上

（２） 成分規格

第８版食品添加物公定書による

５）有効性及び必要性

（１）食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

過酸化水素が分解して生じる発生期の酸素は酸化と還元の両方の作用を示し、強い殺菌作用と漂白作用を有することから食品添加物として利用される。水と自由に混ざり、アルコール、エーテルに溶ける。光、熱、酵素（カタラーゼ、ペルオキシダーゼ)、金属触媒、アルカリなどによって水と酸素に分解され、有害な副生成物は生じない。

過酸化水素は広範な栄養型細菌（従属栄養型）に対して殺菌作用を有し、広く使用されているが、真菌、ウイルスには効果は限定的である。高濃度、高温度では細菌胞子に対しても短時間で殺菌効果を上げることができる。無菌充填用包材の殺菌剤として、通常35%濃度を用いることが多い。殺菌のメカニズムとしてはDNAの切断、酵素の失活、細胞壁の破壊等が挙げられている。

ただし、平衡状態に達した過酢酸製剤を希釈して食品の殺菌洗浄に使用する際、希釈液中の過酸化水素濃度は50-100ppmと低濃度であり、過酸化水素自身による殺菌効果は大きくないと考えられている［２］［４］。

（２）食品中での安定性

過酸化水素は高濃度、高温で分解されやすいが、水溶液は比較的安定である。食品中の有機物、金属イオン、還元剤、カタラーゼなどにより、発生期の酸素と水に分解

する[２]。

過オキシ酸で洗浄・浸漬した家禽肉表面は僅かに脱色するが、極端な高濃度で処理しない限り、処理後 24 時間までに元に戻る[１１０]。

（３）食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品を過酸化水素で激しく処理すると、アスコルビン酸、メチオニン、及びシスチンの分解が起こす可能性があるが、通常使用される条件下では、その損失は栄養的に重要でないと考えられている[１１１]。

（参考：食品安全委員会添加物専門調査会 添加物評価書(案) 過酸化水素，2012 年 8 月)。

２．過酸化水素の安全性に係る知見

１）体内動態

（１）内因性の過酸化水素

過酸化水素は好気的細胞では普通にみられる代謝物であり、その細胞内濃度は生成と分解のバランスにより10^{-9}～10^{-7} M に調節されているといわれている[１１２]。酸素正常状態では、麻酔された健常ラットの肝臓における過酸化水素生成速度は、肝臓1 g 当たり380 nmol /分と測定されている。ラット100 g 当たりのH_2O_2推定総生成量は1,450 nmol/分であることから、過酸化水素全生成量の約75％が肝臓によるものであることが示された[１１２]。過酸化水素生成速度が上昇するか低下するかは基質と酸素の供給量により決まり、高圧環境下では生成量が著しく増加する。ラットの肝臓の細胞下画分を用いた試験では、基質が十分に存在する条件下で、ミトコンドリア（酸素を1 価または2 価還元する種々の酵素反応を介して）、ミクロソーム（通常の電子伝達反応、グリコール酸オキシダーゼ、D-アミノ酸オキシダーゼ、尿酸オキシダーゼを介して）、ペルオキシソーム（脂肪酸のβ-酸化を介して）、および可溶性酵素が、細胞質中H_2O_2 のそれぞれ14％、47％、34％、および5％を供給していることが示唆された[１１３]。

（２）吸収および分布

生体膜の過酸化水素透過性は高い。透過定数は、ペルオキシソーム膜で0.2 cm/分、赤血球膜で0.04 cm/分であり、それに対して種々の膜において、水については0.02～0.42 cm/分である[１１２]。

① 粘膜からの吸収

舌下(Ludewig)、腹腔内および直腸(Urschel)などの、粘膜に覆われた体腔に過酸化水素溶液を投与すると、還流静脈血中の酸素含量が増加し、過酸化水素量が十分多い場合には酸素の気泡が発生した[１１４][１１５]。雑種犬の腸切開術において、過酸

化水素の生理食塩水希釈液を用いた結腸洗浄ならびに小腸および大腸の洗浄が行われた。濃度の高い溶液（1.5%以上）を少量用いたときにはすぐに粘膜が白く変色し、循環体液中ですぐに気泡が発生した。濃度の低い溶液（0.75～1.25%）では、長期に腸と接触させておくか、一定の長さの腸に対して高圧下で、または大量に導入すると同様の効果がみられた。0.75%未満の過酸化水素濃度では、静脈で気泡の発生はみられなかった。腸間膜血栓症や腸管壊疽を発症した動物はいなかった［１１６］。1%過酸化水素を漿膜に適用した場合には、ガスが細い脈管に充満し、白く変色した。高い濃度（最高で30%まで）の過酸化水素が皮膚や（種々の動物種の）粘膜に接触すると持続性の損傷が発生し、皮下気腫および局所血液循環の障害により組織の栄養状態が悪化した［１１７］。2 匹のネコに、9%^{18}O 標識過酸化水素1.5 mL または19%^{18}O 標識過酸化水素0.1 mL が舌下適用され、動脈（大腿動脈）血および呼気中の標識体が質量分析法により追跡された。前者の例では約1時間以内に、後者の例では30 分以内に酸素標識体投与量の3 分の1 が排気された。最初に動脈血中^{18}O 濃度が急激に上昇したが、動脈血酸素飽和度は次第に低下した。それはおそらく酸素塞栓症により肺のガス交換に障害が起きたためであろうと述べている［１１８］。

② 肺からの吸収

麻酔を施したウサギに1～6%過酸化水素のエアロゾルを吸入投与したところ、左心房血が、3 気圧での酸素投与に相当するレベルまで酸素過飽和になっていることが分かった。このレベルを増加させると試料中に細かな気泡が発生するようになった。最も刺激性のない1%エアロゾルでも、動脈酸素濃度が、高濃度の過酸化水素の場合と同じくらいに上昇した［１１５］。急性吸入毒性試験に関しては、致死的影響の機序が局所的なものであるか、全身的なものであるかは不明である。

（3）代謝

① 解毒（捕捉）反応

過酸化水素の代謝酵素として主なものは、カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼの2種であり、これらによりさまざまなレベルで、また細胞のさまざまな場所でH_2O_2濃度が制御される。カタラーゼはペルオキシソームで生成する多量の過酸化水素を処理する。グルタチオンペルオキシダーゼ（GSH ペルオキシダーゼ）は、細胞質およびミトコンドリアの両区画でH_2O_2 を代謝する［１１２］。生体防御における効果的な細胞内外のネットワークは、ビタミンE、ユビキノール、カロテノイド、アスコルビン酸、グルタチオンなどの、さまざまな小分子の非酵素的抗酸化物質により構成される［１１９］。ピルビン酸などのα-ケト酸は、過酸化水素を非酵素的に水に還元する際に1 位の炭素が脱炭酸されるため、過酸化水素の効率的な捕捉剤として機能する［１２０］。培養線維芽細胞を用いて、細胞外過酸化水素除去の速度論が検討された。

そのプロセスには、2 つの速度論的に異なる反応が含まれており、1 番目の反応の特徴はKm が比較的低値（40 μM）であることであり、第2 番目の反応は速度の直線的な濃度依存性が500 μMまでみられることであった。特異的阻害剤を用いることにより、1 番目の反応にはGSH ペルオキシダーゼが、2 番目の反応にはカタラーゼが関与していると判断された。10 μM 未満の過酸化水素濃度では、過酸化水素の80～90％がGSH ペルオキシダーゼにより分解されると推測された。過酸化水素濃度の上昇につれてカタラーゼの寄与度が高まる[１２１]。

カタラーゼ活性およびGSH ペルオキシダーゼ活性は、さまざまな動物種にわたってさまざまな組織に不均等に分布している。脳、肺、心臓ではカタラーゼ活性が低く、筋組織ではGSH ペルオキシダーゼ活性が低い[１１２]。ラットの胃腸管中の抗酸化酵素活性が測定され、その結果、グルタチオンペルオキシダーゼの比活性は胃で最大でありカタラーゼ活性は胃腸管のすべての領域で一定であることが示された。活性に加齢変化は認められなかった。最大の活性は細胞質にみられた［１２２]。ラット、ハムスター、ヒヒおよびヒトの肺ホモジネートを用いて種々の抗酸化酵素活性が測定された。グルタチオンペルオキシダーゼ活性はヒヒやハムスターの肺よりもラット肺の方が高かった。カタラーゼ活性には変動がみられ、ヒヒではラットに比べて10 倍高かった。ラット肺の抗酸化酵素活性はほかの種とは異なっていた。ハムスターは最もヒトに似ているように思われた[１２３]。

ヒトの新鮮単離気管支上皮細胞を用いた試験では、かなりの抗酸化能があることが示された。カタラーゼおよびグルタチオンレダクターゼの双方の不活性化（グルタチオン酸化還元サイクルの障害を来す）により、過酸化水素媒介性損傷に対する細胞の感受性が高くなった[１２４]。しかし、別の試験では100％の酸素に約15 時間曝露された

ヒト志願者のほとんどが酸化物質毒性により気管気管支炎を発症したが、主要な抗酸化酵素（スーパーオキシドジスムターゼおよびカタラーゼ）の遺伝子の発現レベルはごく低く、曝露による発現増加はみられなかった。ヒト気管支上皮中のカタラーゼ活性はベースラインで0.008 ± 0.002 U/10^6 細胞であり、100％酸素曝露後には有意な変化はみられなかった[１２５]。

ヒトの新鮮単離および培養肺胞マクロファージを用いた、カタラーゼ活性とグルチオンレダクターゼ活性を選択的に阻害する試験により、カタラーゼは多量の過酸化水素を捕捉するが、細胞膜の完全性を維持する上でグルタチオン酸化還元サイクルが一層重要であることが示された。カタラーゼは主にペルオキシソームに局在し、細胞質および核では、低い濃度しか認められなかった。細胞膜に極めて有効なカタラーゼ活性があることが推測されたが、立証されてはいない[１２６]。

ウサギの新鮮単離II 型肺胞上皮細胞（ATII）が、過酸化水素生成キサンチンーキサンチンオキシダーゼ系（定常状態で約300 μM の過酸化水素を生成）または300 μM の

過酸化水素とともに最長1 時間インキュベートされた。カタラーゼをアミノトリアゾールで阻害、または還元型グルタチオンをクロロジニトロベンゼンと結合させて、細胞の代謝防御機能を修飾した。ATII 細胞は当量の遊離カタラーゼよりも速い速度で H_2O_2 を除去した。アミノトリアゾールによりATII 細胞のカタラーゼ活性が89%低下し、H_2O_2 のクリアランス半減期が1.3 分から18.1 分に延長し、60 分間の過酸化水素曝露後にトリパンブルー排除能が低下したことから分かるように、処理細胞では酸化剤による損傷に対する感受性が高くなった。グルタチン枯渇細胞は対照と同じ速度で過酸化水素を捕捉した。したがってATII 細胞は、細胞外の過酸化水素（生理学的濃度が高い状態）を主にカタラーゼ依存性経路で還元する。ATII 細胞は界面活性剤を分泌し、肺胞空間にナトリウムを能動輸送する。肺胞上皮表面は主に（＞95%）I 型肺胞細胞から成っているためATII 細胞は少数しか存在しない。ATII 細胞は外因性酸化剤に抵抗力を示すが、ATI 細胞は感受性が高い。要するにATII 細胞は、主にカタラーゼに依存した反応経路により、高濃度の過酸化水素による損傷から肺胞上皮を防御する上で重要な役割を果たしている[１２７]。

原著は確認できなかったが、Aebi and Suter (1972)によると血液中では、細胞内外の過酸化水素は赤血球により効率的に除去される。ヘモグロビンの酸化を防ぐ赤血球の能力は、生理学的条件下では血糖が存在するかしないか、NAD(P)H の産生に血糖が利用できるかどうか、また、還元型グルタチオンの十分なレベルが維持されているかどうかに大きく依存している。この過程ではグルタチオンペルオキシダーゼが特に重要である。過酸化物を生成する別の（外因性）発生源がある場合には赤血球のカタラーゼ濃度が重要になる。このような条件では、過酸化物によるメトヘモグロビンの生成はカタラーゼ濃度に依存し、カタラーゼ活性が高いほど細胞の抵抗力が強くなる[１１０]。別の試験によると、ヒト赤血球は細胞外の過酸化水素を効率的に除去し、周囲の組織が過酸化物、および副産物であるヒドロキシルラジカルや次亜塩素酸による損傷を受けないように防御している。捕捉能はカタラーゼに依存しているのに対し、ヘモグロビン、GSH、糖代謝の寄与は極めて小さい。赤血球のH_2O_2 除去効率は等濃度の遊離カタラーゼの約4 分の1 であった。つまり、赤血球が血液から過酸化水素を除去する能力は極めて高い[１２８]。ヒト赤血球のカタラーゼ活性は血清より3,600 倍高い。血清中カタラーゼ活性は非溶血性貧血患者では多少低く（0.62）、溶血性貧血患者（8.3 倍）および悪性貧血（6.6 倍）では高い[１２９]。

脳ではカタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼ濃度が低い[１３０]。線条体のドパミン作動性ニューロンは、ドパミン代謝の際、過酸化水素などの活性酸素種に比較的高濃度で曝露を受ける。過酸化水素に対するニューロンの脆弱性はグリア細胞が存在すると低減されることが見いだされた[１３１]。

② 毒性に関連する代謝

好気的細胞代謝では、酸素1 分子を完全に水に還元する過程で電子4 個が必要であり、連続的な1 価還元プロセスでは中間体であるスーパーオキシドアニオンラジカル（O^{2-}）、過酸化水素およびヒドロキシルラジカル（OH·）が生成される［１３２］［１３３］。還元型金属イオン（Fe^{2+}、Cu^{+}）の存在下では、過酸化水素からフェントン反応によりヒドロキシルラジカルが生成する可能性がある。活性酸素種の生成に関与する化学反応を以下に示す。

分子状酸素は1 電子還元の4 段階の反応により水に還元される。

O_2 + e → O_2–· （スーパーオキシドアニオン）

O_2–· + e + 2H+ → H_2O_2 （過酸化水素）

H_2O_2 + e + H+ → OH· + H_2O （ヒドロキシルラジカル）

OH· + e + H+ → H_2O （水）

正味の反応は：O_2 + 4e + 4H+ → $2H_2O$

この（活性）酸素種の消失には数種の酵素が関与している。

$2O_2$–· + 2H+ → H_2O_2 + O_2 （SOD：スーパーオキシドジスムターゼ）

H_2O_2 + 2GSH → $2H_2O$ + GSSG （GSPx：グルタチオンペルオキシダーゼ）

$2H_2O_2$ → $2H_2O$ +O_2 （CAT：カタラーゼ）

生物体では、Fe2+およびCu+のような遷移金属イオンによる触媒作用を通じて非酵素的に反応性の高い（そのため毒性のある）ヒドロキシルラジカルが生成する可能性もある（いわゆるハーバー・ワイスおよびフェントン反応）。

金属イオン

H_2O_2 + O_2^{-}· → OH· + OH^{-} + O_2（ハーバー・ワイス反応）

H_2O_2 + Cu+/Fe^{2+} → OH· + OH^{-} + Cu^{2+}/Fe^{3+} （フェントン反応）

「完全な」ハーバー・ワイス反応（O_2^{-}·によるH_2O_2 の還元）はおそらく以下のとおりである（フェントン反応はハーバー・ワイス反応の特定の一部であることを示している）。

O_2^{-}· + Fe^{3+}/Cu^{2+} → O_2 + Fe^{2+}/Cu^{+}

H_2O_2 + Fe^{2+}/Cu^{+} → OH· + OH^{-} + Fe^{3+}/Cu^{2+}

鉄は結合型が多いため遊離型の血漿中レベルは極めて低く、細胞内の鉄は*in vivo* におけるフェントン反応の媒介に利用できない［１３４］。しかし、生物学的還元剤若しくはキレート剤、酸性pH により、輸送・貯蔵タンパク質から鉄の遊離が促進される可

能性がある[１３５]。スーパーオキシドアニオンはスーパーオキシドジスムターゼの作用でH_2O_2 に変換される。さらに微量の遷移金属イオン（鉄塩は*in vivo* で利用できるようになるかもしれない）の存在下で、スーパーオキシドアニオンおよび過酸化水素は、いわゆる鉄触媒ハーバー・ワイス反応によりOH·を生成する。ヒドロキシルラジカルは反応性が高く、ヒドロキシルラジカルが産生される部位のごく近くに生体分子などの有機化合物が存在する場合にはそれらをすべて酸化する。スーパーオキシドおよび過酸化水素の反応性はそれより低く、生成部位から離れて拡散することができ、「余分の」遷移金属イオンと遭遇すると必ずOH·が生成される。H_2O_2もすべての細胞膜を容易に通過する。そのためヒドロキシルラジカルは過酸化水素に起因する毒性作用に関係している。酸素ラジカルの生成により、脂質の過酸化、酵素の不活性化を含むタンパク質の崩壊、またはDNA 損傷が起こる[１３６][１３７][１３８]。外因性過酸化水素を用いた、さまざまな*in vitro* 細胞毒性および遺伝毒性試験により、鉄がキレート化されると毒性応答が劇的に低下することが示され、ヒドロキシルラジカルの生成がそのような状況下で毒性発現に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

③　解毒作用に関与する酵素の遺伝的多型

原著は確認できなかったが、Aebi and Suter (1972)によるとヒト集団では、過酸化水素の分解能（カタラーゼ活性、還元型グルタチオンのレベル、したがってGSH 酸化還元サイクルの活性）、特に赤血球の過酸化水素分解能を決定する遺伝的形質がある。血中カタラーゼ活性値の分布は、無カタラーゼ血症、低カタラーゼ血症、正常と表わされる3種の表現型に対応する三峰性を示すことが明らかになった。低カタラーゼ血症の個々人の活性は健常者平均の36～55%であった。無カタラーゼ血症（血中カタラーゼ活性が健常者の0～3.2%）に関するホモ接合体を有する個体の約半数に、臨床症状（高原病）がみられる。この疾患では主として血中、またおそらく組織中のカタラーゼ活性が欠如しているために口腔に潰瘍が発現する。歯の間隙または扁桃腺窩中の細菌が、過酸化水素を生成する。生成したH_2O_2 を分解するカタラーゼがないため、ヘモグロビンがメトヘモグロビンに酸化され、その結果感染部位から酸素が奪われ、口腔粘膜の潰瘍形成、壊死および崩壊を来たす。スイスの集団ではホモ接合体の頻度は1000人中約0.04 人である［１１０］。世界中（1989 年までに）で無カタラーゼ血症と報告された患者の総数は、52 家族、107 名であった。無カタラーゼ血症は不完全常染色体劣性形質として遺伝的に受け継がれると考えられている。日本人の無カタラーゼ血症に関しては、劣性対立遺伝子の発現頻度は0.00087 と推測され、ヘテロ接合体およびホモ接合体の発現頻度はそれぞれ1.73×10^{-3} および4.23×10^{-6} と推定された。典型的な無カタラーゼ血症では、体細胞には微量のカタラーゼ活性しか認められず、非定型無カタラーゼ血症では、血液細胞にはより低いカタラーゼ活性（正常の約4%）しかなく、体細胞でも活性は低下していた。アジア人集団における低カタラーゼ血症の発現

頻度は平均0.2～0.4％であり、朝鮮人で最も高く（1.29％）、日本人が最も低かった（0.23％）。4～5 名から成る日本人の群の血中カタラーゼ活性の平均値 ± 標準偏差は、健常者で3,380 ± 180 Pu/g Hb、低カタラーゼ血症例で1,520 ± 350 Pu/g Hb、無カタラーゼ血症例で5.5 ± 0.8 Pu/g Hb であった［１３９］。

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損症は赤血球の遺伝病（30,000 種以上の変異型が確認されている）であり、酵素が欠損した赤血球では、酸化型グルタチオンの還元に必要なNAD(P)H 濃度を十分なレベルに維持する能力がないために、グルタチオンペルオキシダーゼによる過酸化水素の解毒が不十分になる。おそらく過酸化物からヒドロキシルラジカルが発生し、それが細胞膜を損傷して溶血しやすくなると思われる［１４０］。溶血に伴い、ヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化および変性ヘモグロビン（ハインツ小体）の生成が起こる場合が多い。世界中で約4 億人がG6PD を欠損していると推定されている。遺伝子座の欠損部位はX 染色体上にあるため、酵素異常症は女性より男性の方に多くみられる。有病率はクルディスタンのユダヤ人で63％、日本では0.1％以下のごく低率であり、人種差がみられる［１４１］。人体に過酸化水素を生成させる薬物（抗マラリア薬プリマキンなど）を用いるとG6PD 依存性溶血および貧血が発現するようになるが、その症候群を発症するのは酵素異常症患者のほんのわずかにすぎない。

（４）トキシコキネティクスおよび代謝に関する結論

過酸化水素は好気的細胞では普通にみられる代謝物であるが、分析が困難であるため生物体内中の真の濃度は不明確である。定常状態のレベルは、その生成と分解のバランスに依存しているように思われる。過酸化水素は生体膜を容易に通過（透過定数は水の透過定数に相当）し、有機基質との反応が遅いために細胞内でかなりの程度まで拡散することができる。主要な過酸化水素代謝酵素としてカタラーゼとグルタチオンペルオキシダーゼがあり、血中ばかりでなく細胞内の各画分で過酸化水素をさまざまな濃度に調節している。過酸化水素は、生理学的に低い濃度では主にGSH ペルオキシダーゼにより分解されるが、過酸化水素濃度が上昇するとともにカタラーゼの関与が増加する。赤血球は極めて高いカタラーゼ活性を有するために血液から過酸化水素を速やかに除去するが、血清中カタラーゼ活性は低い。

動物試験およびヒトの症例報告の双方において、過酸化水素は高い取り込み速度で吸収表面を通過し、近接する組織および血管に入り、そこで分解されて酸素気泡を遊離させることが示されている。1 mL の30％過酸化水素から約100 mL の酸素が生成し、その結果機械的圧力による損傷が発生することもある。遊離された酸素（加圧下で）が逸出することができない閉鎖系体腔に過酸化水素が投与された場合には、酸素塞栓症の危険性が特に高い。正常状態では肺が微小気泡の効果的なフィルターとして機能するので、静脈塞栓症からはほとんどの例で重大な事態に至ることはない［１４２］。

しかしイヌを用いた試験では、急速注入で30 mL の空気を肺に過負荷した場合、または空気の微小気泡を静脈注入する前に動物に血管拡張剤（アミノフィリン）を事前投与した場合には、ドプラ超音波検査法で大腿動脈に塞栓が認められた。職業的曝露に相当すると思われる過酸化水素の吸入や皮膚接触に関しては、その全身的な帰結に関するデータはない。しかし、血中における過酸化水素分解能の高さから考えて、過酸化水素の内因的な定常状態が影響を受けることはありそうもない。生体系では、過酸化水素は鉄触媒反応（フェントン反応、ハーバー・ワイス反応）を経てヒドロキシルラジカルを生成することもある。過酸化水素の細胞毒性は、ヒドロキシルラジカルの生成に大きく依存しているように思われる。遺伝的形質（無カタラーゼ血症、赤血球のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症）により過酸化物に対するヒトの感受性が高まる。

なお、上記、体内動態の情報をまとめるに当たっては原著論文の他、欧州連合が作成した過酸化水素のリスク評価書（European Union Risk Assessment Report「hydrogen peroxide」2003年）ならびに国立医薬品食品衛生研究所の安全情報部が前述の評価書を邦訳した資料を参考として使用した。

２）毒性

（１）急性毒性

過酸化水素の急性毒性に関して、伊藤らは雌雄のWistarラットに9.6％過酸化水素水を単回強制経口投与したところ、雌雄とも投与直後より用量相関的に自発運動の抑制がみられ、高用量群では強い抑制状態のまま1～3時間で死に至った。また、用量に関連して死亡がみられ、死はすべて24時間以内であった。致死動物の剖検では胃と腸管の毛細血管の拡張が用量に相関してみられた。LD_{50}値 は雄ラットで1,518 mg/kg、雌ラットで1,617 mg/kg であった[１４３]。

また、原著論文を確認することは出来なかったが、欧州連合のリスク評価書「過酸化水素」(2003) にラットを用いた試験成績が5件報告されていた[１１０]。先ずはDu Pont (1996)の報告を引用したもので、雌雄のCDラットに70％過酸化水素水を単回経口投与した結果、すべての投与群で嗜眠、不活発、呼吸不整、円背位等の毒性徴候が観察され、死亡動物もみられた。雌雄ラットの死亡例には、被験物質の投与に起因する舌、食道、胃、十二指腸の肉眼変化および腹膜腔の癒着がみられた。すべての用量で、胃の幽門洞に変性性潰瘍および再生性過形成がみられた。LD_{50}値 は雄ラットで1,026 mg/kg、雌ラットで694 mg/kgであり、雌雄を合わせると805 mg/kgであったとしている。次に、雌雄のSD系ラットに35％過酸化水素を単回投与した試験では、LD_{50}値は雄ラットで1,193 mg/kg、雌ラットで1,270 mg/kg であり(FMC、1983)、雌雄のWistarラットに60％過酸化水素の投与では、LD_{50}値は雄ラットで872 mg/kg、雌ラットで801 mg/kg (Mitsubishi、1981)で、雄ラット（系統不明）に70％過酸化水素ではLD_{50}値は75

mg/kg(FMC、1979)であったとしている。さらに、限界試験として10%過酸化水素を雌雄のSD系ラットに5,000 mg/kgを単回経口投与した試験成績(FMC、1990)が引用されており、雌ラット1 例が投与1 日目に死亡し、糞便量の減少および黒色化、自発運動の低下、接触に対する感受性亢進、血尿、流涙、横臥位、チアノーゼ、歩行失調、色素性鼻漏、鼻汁、腹部生殖器の汚れ等の一般状態の変化がみられ、剖検所見としては、死亡例においては胃と腸に出血および血液の充満、ならびに肺の赤色化のみが観察されたとしている。

（2）反復投与毒性

Weinerらは、カタラーゼ欠損C57BL/6NCrlBR雌雄マウス(各群15匹)に過酸化水素(0、100、300、1,000及び3,000ppm) を13 週間飲水投与し、投与終了時に各群10匹を剖検、残る各群5匹にはその後無処置の飲料水を6週間自由に摂取させる回復期間が設けられた。その結果、雌では300 ppm 以上の投与群で用量に関連して、また、雄では3000ppm群で摂餌量ならびに摂水量の減少がみられ、雌雄とも3000ppm群では有意な体重減少がみられた。なお、雄の3000ppm群および雌で300ppm以上の群では休薬期間に飲水量の増加が認められたとされている。13週の試験終了時に実施した組織学的検査では雄で300 ppm 以上の投与群、雌では1000および3000pp群で十二指腸粘膜の過形性が観察されたが、休薬6 週で回復したとされている。以上より、本試験における無影響量(NOEL) は100 ppm（雄で26 mg/kg 体重/日、雌で37 mg/kg 体重/日）とされている[１４４]。

青木らは、30日齢の雄性dd 系マウスに過酸化水素水を 0.15% の濃度で最長 35 週間飲水投与する試験を行った（13週後より途中解剖)。その結果、16 週後には、肝臓に散在性の巣状小壊死巣や胃壁細胞の部分的な増加を認め、22週後には肝、腎、脾、胃、小腸壁などいずれの臓器にも明らかな変化が現れ、その後、これらの変化は次第に進行し、28週を経過すると肝の水腫様変性、腎尿細管上皮の水腫様変化、脾のヘモジデリン沈着が顕著となり、胃壁細胞においても軽度の壊死や炎症などを認め、35週にはさらに小腸壁にもリンパ組織の肥大をみるにいたったと報告している。なお、過酸化水素の平均摂取量は、 5.9 mg/日/匹であった[１４５]。

伊藤らは、6週齢の雄性 Wistar ラット（12匹／群）に5%過酸化水素を 56.2、168.7 および 506.0 mg/kg体重の用量で 6日/週の12週間強制経口投与した。なお、対照群には生理食塩液を同様に経口投与した。その結果、高用量群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられ、血液学的検査では赤血球数、血色素量および血球容積の減少、臓器重量では心臓、肝臓、脾臓および腎臓で減少がみられた。血液生化学的検査では、高および中用量群で 尿素窒素、 GPT やアルカリフォスファターゼの減少、また、低用量群を含めGOTの減少がみられたが、投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。病理組織学的検査では高および中用量群の各1例の胃粘膜に糜爛が認められたと報告している[１４３]。

川崎らは、雄性 Wistar ラット（9～12匹／群）に30 % 過酸化水素水を蒸留水で希釈し、0（対照群）0.6、 1、 2、 3、 6 mg/100 g体重の用量で最長100日間強制経口投与し、試験開始40日に半数を屠殺する試験を実施した。その結果、投与開始後20日頃より6 mg/100 g 投与群で体重増加量の有意な減少が認められたが、3 mg以下の投与群においては差は認められなかった。投与開始40日に半数を剖検したところ、6 mg/100 g 投与群で脾臓重量の有意な増加が認められたが、100日後においては差は認められず、その他の臓器においてはいずれの群にも差はみられなかった。100日後に実施したヘマトクリット値、血漿タンパク濃度や血漿カタラーゼ活性は6 mg/100 g 投与群で有意な低値を示し、血漿カタラーゼ活性においては3 mg群でも有意な低値を示したと報告している[１４６]。

また、川崎らは、雄性 Wistar ラット（6匹／群）に過酸化水素リン酸塩付加物を過酸化水素として飼料20 g当たり0.6、1、3および6 mg含有するように調整した飼料を90日間自由に摂取させた結果、6 mg／日群においても対照群と変わらぬ成長を示し、飼料摂取量、飼料効率、主要臓器重量、ヘマトクリット値、血漿タンパク濃度および血漿カタラーゼとも群間に差はみられなかった[１４６]。

原著論文を確認することは出来なかったが、欧州連合のリスク評価書Vol.38「過酸化水素(2003)」にTakayamaら（1980）がラットに過酸化水素を飲水投与した試験成績が収載されているので参考として取り上げた。雌雄のF344 ラット（10匹／群）に過酸化水素を0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.4％の濃度で10週間飲水投与した結果、投与開始直後から、2.4％群で顕著な体重減少と鼻出血がみられ、1.2％および0.6％群でも、投与初期から体重減少がみられた。体重増加率は、対照群の雄では66.1％であったが、過酸化水素投与群では最大増加率が53.3％（0.6％群）であり、2.4％過酸化水素投与群の雄では45.9％の体重減少となった。対照群の雌の体重増加率は37.2％であったが、投与群の最大増加率は低用量群（0.15％）における29.7％で、最高用量群では30.4％の体重減少であった。生存動物、雄では、2.4％群で9 例、その他の用量群ではすべての動物が10 週の投与期間終了まで生存し、雌も雄と同様に、最高用量群で10 例中9 例、およびほかの用量群のすべてのラットが投与期間の最後まで生存した。各群5 例について実施した病理組織学的検査では、所見が報告されたのは最高用量群だけであり、雌雄全例の胃で多発性のびらんおよび潰瘍が、雄2 例で精巣萎縮（群全体で精巣重量が対照群より60％低かった）が、ラット1 例（7 週目に死亡）で肝うっ血がみられた。最高用量の雄で脳以外の組織の重量の減少がみられ、ほぼ体重減少に対応しており、雌でも同様であった。最低用量においても体重増加に対する影響が明らかであったことからNOAEL を決定することはできないと報告されている[１１０]。

（３）発がん性

Ito ら（1981）、伊藤ら（1981）は、C57BL/6J マウス（各群雌雄各約50 匹）に過酸化水素（0（対照群）、0.1、0.4%）を8 週齢から108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、動物の生存率は0.4%群では雄で58%、雌で67%、0.1%群では雄で51%、雌で72%、対照群では雄で40%、雌で68%であった。本試験で誘発された病変の多くは腺胃と上部十二指腸に限局しており、前胃では著変を示さなかった。腺胃では、0.1%群の雌の1例に腺腫が認められたのみであったが、びらんや潰瘍性病変は0.4%群で42例（雄：19例、雌：23例）、0.1%群で20例（雄：13例、雌：7例）と対照群の4例（雄:2例、雌:2例）に比べいずれも統計学的に有意増加していた。一方、過形成は0.4%群で10例、0.1%群で13例、対照群で7例であり、群間に有意差は認められなかった。十二指腸では、観察された全病変は幽門輪（Pyloric ring）とファーター乳頭の間に限局しており、それ以下の肛門側消化管では病変は観察されなかった。びらんや潰瘍性病変は0.4%群で4例、0.1%群で1例、対照群で2例であり、群間に有意差は認められなかった。しかし、粘膜表面より突出した隆起性あるいは平板状病変が多数観察され、これらは組織学的には過形成、腺腫、腺癌の3型に大別された。過形成は0.4%群で61例（雄：30例、雌：31例）、0.1%群で40例（雄：16例、雌：24例）と対照群の9例（雄:2例、雌:7例）に比べいずれも統計学的に有意増加していた。また、腺腫は0.4%群で2例、0.1%群で6例、対照群で1例で、統計学的に明らかな差は認められなかったが、腺癌では0.4%群で5例、0.1%群で1例であり、対照群では腺癌は誘発されていなかったことから、0.4%群では統計学的に有意となった。以上のことより、過酸化水素をC57BL/6Jマウスに経口投与すると胃にびらん、十二指腸に過形成と腺癌が誘発されると結論された[１４７][１４８]。

Ito らは系統の異なったマウス（C57BL/6N、DBA/2N、BALB/cAnN）に過酸化水素（0、0.1、0.4%）を30日から最長で740日間飲水投与する試験を実施し催腫瘍性を検討している。その結果、C57BLマウスでは、0.4%過酸化水素を120 日間摂取したマウスの67%以上で腺胃のびらんや過形成、また、60 日間摂取したマウスの80%以上で十二指腸の過形成がみられた。0.4%および0.1%過酸化水素を420～740 日間摂取したマウスでは、それぞれ5%および1%に組織学的基準に基づく十二指腸がんが認められたが、遠隔転移はみられなかった。対照群では、同じ観察期間に十二指腸がんはみられなかったとされている。また、投与開始150～210 日後に胃及び十二指腸に認められた病変の発生率ならびに平均発生個数は、10～30 日の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。DBAあるいはBALBマウスに0.4%過酸化水素を90～210 日間飲水投与したところ、DBAマウスの30%、BALBマウスの10%に胃に病変が認められ、また、DABマウスの60～100%、BALB マウスの40～69%に十二指腸病変が認められたとされている[１４９]。

Ito らは、高カタラーゼ活性マウス(C3H/HeN)、低カタラーゼ活性マウス(C57BL/6N)、

中～高カタラーゼ活性マウス（B6C3F1）、低カタラーゼ活性マウス（$C3H/C^{b}{}_{S}$）に過酸化水素（0.4%）を約6 か月間飲水投与する試験を実施し、十二指腸腫瘍の発生率と十二指腸粘膜、血液と肝臓のカタラーゼ活性との関係を検討した。その結果、十二指腸腫瘍がC3H マウスで11.1%、B6C3F1 マウスで31.8%、C57BL/6N マウスで100%および$C3H/C^{b}{}_{S}$で91.7%誘発されたとされている。また、十二指腸粘膜、血液と肝臓のカタラーゼ活性は以下に示す通りであり、C3H、B6C3F1およびC57BLマウスの十二指腸腫瘍とカタラーゼ活性との相関係数は十二指腸粘膜で-0.83、血液で-0.98、肝臓で-0.99であった。以上の結果より、過酸化水素による十二指腸腫瘍の誘発はマウスの系統に依存し、また、カタラーゼ活性をコントロールする遺伝子によって決定される可能性が指摘された［１５０］。

マウス系統	十二指腸腫瘍発生率（%）	カタラーゼ活性($10^{-4}k$/mg protein)		
		十二指腸粘膜	血液	肝臓
C3H/HeN	11.1	5.3	7.8	75.3
C57BL/6N	100	0.7	5.1	40.7
B6C3F1	31.8	1.7	7.7	62.8
$C3H/C^{b}{}_{S}$	91.7	0.4	0.4	33.3

原著論文を確認することは出来なかったが、欧州連合のリスク評価書Vol.38「過酸化水素」(2003)にTakayamaら（1980）がラットに過酸化水素を飲水投与した際の発がん性に関する報告を引用していたので、参考として取り上げた。

雌雄のF344 ラット（各群雌雄各50 匹）に0.6％または0.3％の過酸化水素が連続18か月間飲水投与され、対照群には水道水が投与された。その後、全群に水道水が与えられ、6か月間の観察期間後に剖検のために屠殺された。過酸化水素溶液は週4 回新たに調製された。過酸化水素投与群の動物では、体重増加量が対照群よりも低値であった。投与群の動物では、投与停止後に体重が再び増加した。18か月生存率は97％で、投与群間で有意差はみられなかった。試験の初期の段階で、一部の動物に鼻出血がみられた。試験終了時、器官重量（担がん器官以外）が測定され、無作為に選ばれた1 群当たり10 匹の血清生化学的検査が一連の広範囲の項目について行われた。絶対および相対器官重量には差はないように思われたが、精巣重量は用量依存的に増加したように思われた。過酸化水素投与群と対照群の間で、担がん器官のスペクトル、腫瘍発現率、腫瘍の成長速度に有意差はみられなかった。ほとんどすべての雄ラットで腫瘍、特にライディッヒ細胞腫と内分泌腫瘍がみられた。この試験の対照動物では、一つには試験期間が長かったため、F344 対照動物の背景データに比べて腫瘍発現率が高かった。しかし、担がん器官の種類に差はなかった。消化管腫瘍は全くみられなかった。過酸化水素には、ラットに対する発がん性がないということが立証された。この試験

は適切にデザイン（ただし、使用された用量は2 段階のみ）され、慎重に実施されたことから、がん原性の評価には妥当なものであったが、報告内容が不完全なために確かな結論を導くことはできないと欧州連合は評価している。過酸化水素の1 日摂取量は、雄ラットでそれぞれ433 mg/kg/日（0.6%過酸化水素）および195 mg/kg/日（0.3%過酸化水素）、ならびに雌ラットで677 mg/kg/日および306 mg/kg/日であった。ちなみに、日本におけるヒトの過酸化水素摂取量（おそらく食物から）は、4.3 μg/kg/日と推定されている[１１０]。

Desesso らのレビューによれば、Ito らが実施したマウスに過酸化水素（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 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[１５１]。

（４）二段階発がん

①消化管を標的とした二段階発がん

Hirota と Yokoyamaは腸における発がんプロモーション効果の研究のために、各群雄3 匹または8 匹がメチルアゾキシメタノール酢酸（MAM）の投与（25 mg/kg 体重を隔週で3 回腹腔内投与）または非投与で、1.5%過酸化水素 を10 または21 週間飲水投与した。対照群3 匹には水が与えられた。MAM 注射前4 週間、注射の合間、さらに試験終了まで過酸化水素を投与されたラットにおける十二指腸がん（8/8）および空腸がん（5/8）の発現率は、MAM 注射後に過酸化水素非投与である以外は同じように処置されたラット（それぞれ2/8 および2/8）に比べて高かった。試験期間を通じて過酢酸水素単独投与を受けたラット3 例では、検査対象器官でがんの発現はみられなかった。なお、MAM 単独投与の動物群はなかった[１５２]。

Takahashiらも腸における発がんプロモーション効果の研究のために、雄のWistarラットに対して、腫瘍イニシエーション処置として8 週間にわたってN-メチル-N’-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（MNNG）および10%塩化ナトリウム添加飼料が与えられ（ラット30 匹）、それに続いて1%過酸化水素の飲水投与が32 週間行われた（ラット21 匹）。また、別途1%過酸化水素のみが32 週間投与された（ラット10 匹）。その結果、腺胃では、過酸化水素による腫瘍誘発の増強はみられなかったが、胃底部における腺腫様過形成の発現率は高かった（発現率38%）。前胃では、事前のイニシエーションに関係なく、扁平上皮乳頭腫の発現率が有意に上昇した（MNNG+H_2O_2 ラットでは発現率100%、過酸化水素投与ラットでは発現率50%）。イニシエーション処置により

予想どおり十二指腸腺がんが誘発された（発現率10%）が、その後の過酸化水素投与による増強効果はみられなかった[１５３]。

②ハムスター頬袋を標的とした二段階発がん

Marshall らは、過酸化水素（H_2O_2）および炭酸水素ナトリウム（$NaHCO_3$）を含む歯磨剤の口腔に対する発がん性および発がん増強作用を検討するためにSyrian golden ハムスター各群雌雄各25 匹を用いた、頬嚢への適用による二通りの試験を実施した。試験A では、0.5%ジメティルベンズアントラセン（DMBA：0.1 mL）、および0.75%H_2O_2／5%$NaHCO_3$ 入り2 重相歯磨剤（0.2 mL）が頬嚢に対して週5 回、20 週間単独使用または併用された。試験B では、0.5%若しくは0.25%DMBA（0.1 mL）が単独で使用されるか、または1.5%H_2O_2／7.5%$NaHCO_3$ 入り2 重相歯磨剤（0.2 mL）と併用されるか、または0.25%DMBA+3%H_2O_2／$NaHCO_3$（0.1 mL+0.2 mL）が適用された。DMBA は週3 回、過酸化水素調製物は週5 回、16 週間にわたって適用され、その後4 週間の観察期間が設定された。試験A では対照処置として綿棒に含ませた鉱油が用いられ、さらに未処置の反対側の頬嚢が比較に用いられた。試験A では、H_2O_2放出2 重相歯磨剤には発がん性はみられず、DMBA 単独使用と比べた場合でも、併用による腫瘍発現促進作用はみられなかった。試験B では、0.5%DMBA とH_2O_2 放出2 重相歯磨剤の併用により腫瘍形成の潜在期間がDMBA 単独使用に比べて延長した（0.25%DMBAとの併用ではみとめられなかった）。0.25%DMBA+3%H_2O_2／$NaHCO_3$ 投与動物では、腫瘍形成および全般的な腫瘤発現率が有意に低かった。クロトン油（1%）でも、0.25%DMBAと併用された場合には腫瘍形成率が低下した。DMBA 非投与動物では、軽度の角化症が1群当たり1、2 匹でみられた以外に異常はみられなかった[１５４]。

Padma らは、Syrian golden ハムスター（8 週齢：各群雌雄各30-40 匹）に4-(nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone（NNK）1 mgを5 回/週で2 週間イニシエーション処置したに後に30% 過酸化水素水20 μLを頬袋に5 回/週で24 週間にわたり塗布した試験を実施するとともに、ハムスターにNNK1 mgと30% 過酸化水素水20 μLを5 回/週で24 週間にわたして処置した試験を実施している。一方、NNKあるいは過酸化水素のみを同様に処置した群も設けている。その結果、NNKでイニシエーションのみを行った群や過酸化水素のみを塗布した群では腫瘍の誘発は認められなかったが、NNKでイニシエーション後あるいはNNKと過酸化水素を同時に投与した群では腫瘍が増加していた[１５５]。

（５）生殖毒性

Walesらは、過酸化水素が精子に及ぼすin vitroでの影響を調べた研究報告の中で、0.33、1および3%の濃度の過酸化水素を3か月齢のアルビノ雄マウス（系統不明、12 匹/群）あるいはアルビノ雄ウサギ（系統不明、3匹/群）に飲水投与したときの生殖能

力（マウス）および精子検査成績（マウスおよびウサギ）を報告している[１５６]。マウスの試験において、3%濃度群の動物は5日間の投与で体重が約20%減少したことから試験から除外された。その他の濃度群の動物は体重も増加し、投与7、21あるいは28日から2匹ずつの雌マウスと同居させ、これらを自然分娩させて生殖能力が調べられている。その結果、いずれの時期の交配においても同居した雌の全例が受胎し、正常なリッターサイズの健常な産児が得られている。また、投与21日に実施された精子検査においても異常は認められていない。6週間飲水投与したウサギでも、いずれの濃度においても精子検査の成績に影響は認められていないことから、著者らは過酸化水素の経口投与はマウスおよびウサギの精子に影響を及ぼさないと結論している。なお、マウスの試験において、交配期間中も投与を継続した投与７および21日交配群では、1%投与群における同居開始から分娩までの日数が、0.33%投与群のそれより延長していたが、交尾までの日数が確定されていないこと、ならびに対照群が設定されていないことから、投与との関連性は明確ではない。欧州連合リスク評価書 (2003)は、この限定的な試験では、対照動物は設定されておらず、確かな結論を導くことはできないが、投与による生殖に対する重大な有害作用は考えられないと評価している。本論文の他に欧州連合リスク評価書 (2003)では、離乳後のOsborne-Mendel系雌ラット(3匹)に、過酸化水素を0.45%濃度で5か月間飲水投与し、雄と交配させ、得られた産児のうち、各腹6匹の雄を２群に分けて離乳後から9か月間、水道水のみあるいは0.45%過酸化水素を飲水投与し、体重推移を調べた報告[１５７]も引用しているが、少数例での検索からは、確定的な結論は得られないと評価している。また、原著[１５８]の内容は確認できなかったが、LD_{50}の1/10から1/5の用量の過酸化水素（濃度不明）を雌雄ラット（系統および匹数不明）に45日間強制経口投与した試験では、雌では性周期の変化が、また、雄では精巣重量の変化を伴わない精子運動性の低下が報告されている。

原著は確認できなかったが、Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and The Environment (SCTEE)において、過酸化水素を1%の濃度で21日間雄マウスに飲水投与しても生殖能力に影響は認められないが、雌雄ラットに0.005-50 mg/kg体重/日の濃度の過酸化水素を6か月強制経口投与すると、雄では最高用量で精子運動性が低下し、雌では9例中3例のみが生児を出産し、産児の体重が低値を示すことが報告されている[１５９]。なお、欧州連合リスク評価書 (2003)では、この報告について、記載が不十分であるため試験成績は評価できないと結論している。

また、同様に原著は確認できなかったが、The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)では過酸化水素は精子に対してin vitroで毒性を示すが、生殖能力には影響を及ぼさないと評価している[１６０]。

以上の様に、過酸化水素の生殖毒性に関しては適切な方法で実施された試験の成績を見出すことができなかったが、投与量が明確な試験については、生殖機能への影響

を示唆する変化は認められていないことから、日常的な濃度での摂取において生殖毒性への懸念は乏しいと考えられた。

（６）出生前発生毒性

鶏胚を用いた発生毒性試験が行われ、過酸化水素の形態異常誘発性は低いと結論されている［１６１］。また、ラットにおける混餌投与による催奇形性試験が実施され、2%以上の濃度の混餌投与によって胎児の発育遅滞あるいは骨格形成不全が、また、10%濃度により吸収胚の増加および出生児の死亡が増加することが報告されているが、奇形は観察されていない。著者らはこれらの変化は、飼料の質的変化に起因すると考察している［１６２］。欧州連合リスク評価書（2003)はこの試験を評価に用いることはできないとしている。

上記、過酸化水素の出生前発生毒性試験について考察の背景となった知見を以下に記す。

① 鶏胚を用いた発生毒性試験［１６１］

白色レグホンの三日胚気室に1.4、2.8、5.5、11.0%の濃度の過酸化水素水を滴下して、14日間孵卵して、発生毒性試験が行われている。投与2日後から、隔日的に生存が調べられ、死亡が確認された胚は形態異常の有無が観察された。孵化14日に生存ならびに形態を調べ、投与2日後までの初期死亡ならびに孵卵5日から14日までの後期におけるLD_{50}が算出された。また、形態異常を有する生存胚の割合が算出された。その結果、過酸化水素の鶏胚に対するLD_{50}は、初期および後期ともに3.6 μmoles/eggであり、形態異常を有する生存胚の割合は2.8および5.5 μmoles/eggで増加した。これらの値は、同時に実施した他の過酸化物 cyclohexanoneperoxide 、cumolhydroperoxide、ethyl methylketoneperoxide、dibenzoylperoxid、 acetylacetoneperoxide 、perbenzoic acid-*tert*-butylester、dicumylperoxide、diraurøylperoxid）における値と比べて高いことから、過酸化水素の形態異常誘発性は低いと結論されている。

② ラットにおける混餌投与による過酸化水素の催奇形性試験［１６２］

Wistar系妊娠ラット（帝王切開4-8匹/群、自然分娩4-5匹/群）の臨界期（具体的な時期不明）に１週間、過酸化水素を0.02、0.1、2および10%の濃度で混餌投与し、妊娠20日に帝王切開して妊娠末期胎児に対する影響を調べ、また、自然分娩をさせて１か月間にわたり出生児の観察が行われた。なお、本試験において、飼料に混入した過酸化水素は1-2日で消失することが確認されている。

母動物では10%投与群において摂餌量低下が認められている。帝王切開では、10%投与群において吸収胚が増加し、胎児体重が低値の傾向を示した。また、2%以上の投与群で外表に出血を認める例が増加したが、奇形はいずれの投与群にも観察されてい

ない。胎児の骨格検査では化骨遅延を示唆する変化が2%以上の濃度の投与群で増加の傾向を示し、内臓検査ではこれらの投与群で出血の認められる例が増加の傾向を示した。出生児については、10%投与群の全例が生後１週間以内に死亡した。2%投与群では軽度な発育抑制が認められたが、生存に影響は認められていない。また、0.1%以下の投与群では出生児の生存および発育に影響は認められていない。本試験では、非妊娠動物に10%までの濃度の過酸化水素を5日間強制経口投与し、10日間にわたり投与動物の生存および体重推移も調べられているが、10%投与群で不可逆的な体重増加抑制が認められたのみで死亡は認められなかった。これらのことから、著者らは胎児に認められた顕著な影響は、過酸化水素を混入することにより生じた飼料の質的変化に起因すると考察している。

（７）遺伝毒性

①　まとめ

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた復帰変異試験では、非代謝活性化のプレート法及びプレインキュベーション法で、TA104、TA102、TA97、SB1111、SB1106及びSB1106p株において明らかな陽性結果が得られている[１６３]。非代謝活性化のプレート法、プレインキュベーション法及び液体インキュベーション法を用いて行われた復帰変異試験では、プレインキュベーション法の全ての菌株(TA97、TA98、TA100、TA102、TA1537、TA1538）及びプレート法のTA97、TA98、TA1537、TA102において陽性結果が得られ、液体インキュベーション法ではTA1537においてのみ陽性結果が得られている[１６４]。一方、代謝活性化法で2菌株(TA98とTA100)を用いて行われた試験では陰性の結果が得られている[４１]。

Catalase活性を欠損した菌株K3とその親株L101を用いた大腸菌(*Escherichia coli*, K-12)による突然変異試験では、両株に用量依存的に突然変異を誘発しており、2菌株の間には明らかに感受性の違いが認められた[１６５]。大腸菌(*Escherichia coli* GY5027)を用いたファージ誘発試験ではプレート(66 cm^2)あたり5 μgの用量から有意な影響がみられている[１６６]。

マウスリンパ腫細胞(L5178Y)を用いた*HGPRT*遺伝子座による突然変異試験では、catalase活性の高い細胞(L5178Y-R)と低い細胞(L5178Y-S)を用い、通常の温度(37℃)と低温(4℃)とで過酸化水素について比較しているが、いずれの条件においても突然変異頻度の有意な上昇が認められている[１６７]。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験では、非代謝活性化法の6 μg/mLにおいて50%の細胞に染色体構造異常が誘発され、CHL細胞由来の過酸化水素抵抗性細胞(R-8)では約9倍の濃度(56 μg/mL)で50%の細胞に異常が誘発されている[１６８]。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いた染色体異常試験では陽性の結果が報告されている[１６６]。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験では3種類のプロトコールで過酸化水素について検討を行っていが、いずれのプロトコールにおいてもSCE頻度の有意な増加がみられている[１６９]。チャイニーズ・ハムスター培養細胞(V-79とCHO-K_1)を用いたSCE試験では、3種類のプロトコールを用いて比較が行われているが、いずれにおいてもSCE頻度の有意な増加がみられている[１７０]。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いたSCE試験では陽性の結果が報告されている[１６６]。

ヒト培養末梢血を用いたSCE試験では、0.02、0.08、0.2、2.0 mMの用量を用いて全血培養法と分離リンパ球培養法、さらに24時間連続処理法と2時間処理後24時間の回復時間を設ける方法とで比較している。分離リンパ球培養法では両処理法でSCE頻度の用量依存的な増加が認められたが、全血培養法ではSCE頻度の増加は認められていない[１７１]。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の2菌株(G46とTA1530)を用いた宿主経由試験（マウス腹腔内に菌を投与）では、0.3 %の過酸化水素液0.5 mLの経口2回投与で突然変異頻度の統計的に有意な上昇がみられ、TA1530株では陰性対照に比べて94倍の頻度にまで上昇した[１６６]。

3種のマウス腹水癌細胞(S_2 sarcoma, Ehrlich ascites carcinoma, sarcome 180)をマウス腹部に0.2 mL接種後48時間に過酸化水素(0.1 mL)を腹部に投与し、48時間後に染色体異常の有無を調べており、10、50、100、500 mMの用量において染色体構造異常頻度の明らかな増加と用量依存的な上昇傾向がみられている[１７２]。

マウス小核試験は8週令CD1雄マウスを用い、250、500、1,000 mg/kg/dayの用量を24時間間隔で2回経口投与し、最終投与後約24時間後に骨髄塗抹標本を作製して行われており、被験物質投与群における小核保有幼若赤血球の出現頻度は陰性対照と比較して統計的に有意な増加は認められず、用量依存的な増加傾向もみられず、陰性の結果が得られている[１７３]。別のマウス小核試験においても同様に陰性の結果が報告されている[１６６]。

以上の結果から過酸化水素は、サルモネラ菌を用いた復帰変異試験、大腸菌を用いた突然変異試験及びファージ誘発試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験、種々のチャイニーズ・ハムスター培養細胞株を用いた染色体異常試験または姉妹染色分体交換(SCE)試験、ヒト培養末梢血を用いたSCE試験、サルモネラ菌を用いた宿主経由試験及びマウス腹水癌細胞を用いた染色体異常試験において、いずれも陽性の結果が得られている。一方、マウス小核試験では陰性の結果が得られている。陽性結果が得られている試験においても、S9の添加で過酸化水素の活性が低減あるいは失活しており、含まれているcatalaseが関与していることが考えられている。マウス小核試験で陰性の結果が得られているのは､赤血球に含まれるcatalaseの影響による可能性が考えられる。経口投与で最初に接触する食道や胃において、投与後の標本作製までの

時間にもよるが、過酸化水素の影響が見出される可能性は残されているといえる。

② 個別データ

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた復帰変異試験が 19 種類の菌株を用いて、過酸化水素に対する菌株の感受性の違いを検討している。試験は非代謝活性化法で、プレート法では 1.0、2.0、4.0 μmoles/plate、プレインキュベーション法では 0.3、0.6、1.2 μmoles/plate の用量を用いて行われた。SB1106 株へ pKM101 を導入して新たに作製した SB1106p 株では、酸化的損傷を検出するために作製された TA104 及び TA102 株よりも高い反応性を示した。TA97、SB1111、SB1106 においてもプレート法及びプレインキュベーション法で共に明らかな反応性を示した。TA92、TA103 及び TA2638 株では、プレインキュベーション法で弱いながらも再現性のある反応がみられたが、プレート法では反応はみられなかった。TA100 株ではプレート法及びプレインキュベーション法で５回の独立した試験を行ったが、陰性から弱い陽性までの結果が得られ、再現性が得られなかった。G46、TA1535、C3076、TA1537、D3052、TA98、TA90、TA88、TA110 株では陰性の結果となった[１６３]。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 6 菌株(TA97、TA98、TA100、TA102、TA1537、TA1538) を用いた復帰変異試験では、非代謝活性化のプレート法、プレインキュベーション法及び液体インキュベーション法で試験が行われている。プレート法では TA97、TA98、TA1537、TA102 において復帰変異コロニー数の明らかな増加がみられたが、TA100 と TA1538 では陰性の結果が得られた。TA97 と TA98 では 4.4 mmoles/plate、TA1537 と TA102 では 2.6 mmoles/plate で共に最大の活性を示し、陰性対照に対する誘発変異コロニー数（陰性対照値を差引いた値）の割合は 2.2～4.8 であった。プレインキュベーション法ではいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の明らかな増加がみられ、最大の活性を示す用量範囲は 170～340 μmoles/plate で、陰性対照に対する誘発変異コロニー数の割合は 2.4～6.0 であった。液体インキュベーション法では TA1537 においてのみ復帰変異コロニー数の明らかな増加がみられ、最大の活性を示す用量は 2.6 μmoles/plate で、陰性対照に対する誘発変異コロニー数の割合は 2.1 であった。プレインキュベーション法及び液体インキュベーション法でみられた変異活性は、S9 mix あるいはカタラーゼの添加によって低減する傾向がみられた[１６４]。

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 2 菌株(TA98 と TA100)を用いた復帰変異試験が代謝活性化法で行われ、最も反応性の高い用量（50 μg/plate）においても陰性対照値の 2 倍を超えることはなく、陰性の結果が得られている[４１]。

大腸菌(*Escherichia coli*, K-12)を用いた突然変異試験では、3 つの遺伝子の機能消失により catalase 活性を欠損した菌株 K3 とその親株 L101 を用いて過酸化水素に対する感受性を比較している。L101 株では高用量(900 nmoles/mL)においても生存に影響がみられないが、K3 株では強い感受性を示し、低用量(150 nmoles/mL)において生

存率はわずか2%であった。過酸化水素は両株に用量依存的に突然変異を誘発しており、K3株では75 nmoles/mLの用量で最大の突然変異コロニー数(1,225/plate)を示したが、L101株では約8倍の用量(600 nmoles/mL)での突然変異コロニー数は607/plateとなり、明らかに感受性の違いが認められた［１６５］。

マウスリンパ腫細胞(L5178Y)を用いた*HGPRT*遺伝子座による突然変異試験では、catalase活性の高い細胞(L5178Y-R)と低い細胞(L5178Y-S)を用い、通常の温度(37℃)と低温(4℃)とで比較を行っている。L5178Y-R細胞で生存率が37%となる用量は4℃では0.7 μM、37℃では0.3 μMと低温で幾分高まるが、突然変異頻度はほぼ同程度(2.4と$2.2/10^5$)であった。一方、L5178Y-S細胞で生存率が37%となる用量は4℃では5.0 μM、37℃では0.4 μMと低温でかなり高まっており、突然変異頻度は37℃で$2.6/10^5$であるのに対し、4℃では$4.1/10^5$となり、低温で突然変異頻度の上昇が認められている［１６７］。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験では、非代謝活性化法の6 μg/mLにおいて50%の細胞に染色体構造異常が誘発され、CHL細胞由来の過酸化水素抵抗性細胞(クローンR-8)では約9倍の濃度(56 μg/mL)で50%の細胞に異常が誘発されている［１６８］。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞(V79)を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験では3種類のプロトコールで検討を行っている。プロトコールAでは過酸化水素で1時間処理後に新しい培養液に交換し、その1時間後にBudUを添加し、12時間後に新しい培養液に交換し、さらに14時間培養後に標本を作製しており、SCEの頻度は0.4 mMの用量で明らかに上昇していた。BudUを添加後3時間に過酸化水素を添加し、12時間後に新しい培養液に交換し、さらに14時間培養後に標本を作製するというプロトコールBでは、より低い用量(0.1, 0.2 mM)でSCE頻度の明らかな上昇がみられた。ただし、それより上の用量では分裂頻度が低く、データが得られていない。12時間のBudU処理後に過酸化水素で14時間連続処理するというプロトコールCとプロトコールBとでBudRを取り込んだDNAの過酸化水素に対する感受性を比較しているが、両者で明らかな相違はみられていない。2種類のBudR濃度(2、20 μg/mL)の比較では、プロトコールBおよびC共に高用量のBudRにおいてSCE頻度が高くなる傾向がみられている［１６９］。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞(V-79と$CHO\text{-}K_1$)を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験では、3種類のプロトコールを用いて過酸化水素0.01、0.02、0.04 mMの用量で検討を行っている。プロトコールA：培養開始後5時間に被験物質で1時間処理し、BudR (10 μg/mL)を含む新しい培養液で24時間培養をする、プロトコールB:BudR (10 μg/mL)と被験物質の同時添加で24時間連続処理をする、プロトコールC：BudR (10 μg/mL)と被験物質の同時添加で1時間処理し、BudRを含む新しい培養液で18時間(V-79)または22時間($CHO\text{-}K_1$)培養をする。両細胞において過酸化水素によるSCEの

誘発がみられ、V-79 細胞の方が CHO-K_1 細胞よりも幾分高い傾向がみられた。プロトコールの比較では、プロトコール B 及び C では SCE 頻度が幾分高い傾向がみられ、BudR を取り込んだ DNA の方が過酸化水素との相互作用が高まっている可能性がある。プロトコール C を用いて S9 mix を同時添加すると、V-79 及び CHO-K_1 共に SCE の誘発が明らかに低減した。S9 mix の代わりにウシ血清アルブミン(0.8 mg/mL)及びウシ胎児血清(100 μL/mL)を添加しても低減効果はみられなかった[１７０]。

ヒト培養末梢血を用いた姉妹染色分体交換(SCE)試験が、全血培養法と分離リンパ球培養法との比較、さらに培養 48 時間後に 24 時間連続処理法（プロトコール A）及び 2 時間処理後 24 時間の回復時間を設ける方法（プロトコール B）で比較している。過酸化水素 0.02、0.08、0.2、2.0 mM の用量では、プロトコール A 及び B 共に分離リンパ球培養法では SCE 頻度の用量依存的な増加認められたが、全血培養法では SCE 頻度の増加は認められなかった。0.2 mM 以上の用量の分離リンパ球培養法では細胞分裂の明らかな低下がみられたが、全血培養法では 10 倍の用量の 2.0 mM においても細胞分裂の低下はみられず、SCE の誘発もみられなかった。分離リンパ球培養法における過酸化水素による SCE の誘発は catalase（100 μg/mL)、peroxidase（100 μg/mL)及び S9 mix の添加によって抑制されている。全血培養法で過酸化水素の影響がみられなかったのは、赤血球に含まれている catalase や glutathione peroxidase、S9 mix に含まれている catalase（3,400 units/mL S9 mix)が関与している可能性が推測されている[１７１]。

大腸菌(*Escherichia coli*, GY5027)を用いたファージ誘発試験、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の 2 菌株(G46 と TA1530)を用いた宿主経由試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験、並びにマウス小核試験が行われており、過酸化水素はマウス小核試験以外ではいずれも陽性の結果を示している。ファージ誘発試験ではプレート(66 cm^2)あたり 5 μg の用量から有意な影響がみられ、宿主経由試験では 0.3 %の過酸化水素液 0.5 mL の経口 2 回投与で突然変異頻度の統計的に有意な上昇がみられ、TA1530 株では陰性対照に比べて 94 倍の頻度にまで上昇した[１６６]。

3 種のマウス腹水癌細胞(S_2 sarcoma, Ehrlich ascites carcinoma, sarcome 180)をマウス腹部に 0.2 mL 接種後 48 時間に、過酸化水素(0.1 mL)を腹部に投与し、48 時間後に染色体異常の有無を調べている。10、50、100、500 mM の用量において染色体構造異常の頻度が明らかに増加すると共に用量依存的な上昇傾向がみられた。100 mM の過酸化水素(0.1 mL)を投与後経時的に異常頻度の変化を調べたところ、投与後 19 時間以前では細胞分裂頻度が著しく低下したが、投与後 20～24 時間では分裂頻度が回復している。投与後 8 時間では構造異常は見られなかったが、10～12 時間では構造異常が出現し(1.3%～2.0%)、時間と共に異常頻度は増加し、24 時間後に異常頻度は 26.0%となり、これ以後 72 時間までは同程度の異常頻度を示していたが、96 時間では 17.4%

に低下した。細胞当りの異常数は投与後 24 時間までは 1～2 個と少なかったが、その後は細胞当りの異常数は増加し続け、48 時間で最高となった[１７２]。

マウス小核試験は8週令CD1雄マウスを用い、予備試験として過酸化水素250、500、1,000、2,000 mg/kg/dayの用量を24時間間隔の2回経口投与で行われ、最高用量群の雌雄に腹部膨満がみられ、最終投与翌日までに最高用量群で雌雄各１例の死亡がみられ、体重減少傾向を示す動物が散見された。本試験は250、500、1,000 mg/kg/dayの用量を24時間間隔で2回経口投与し、最終投与後約24時間後に骨髄塗抹標本を作製して行われた。小核保有幼若赤血球の出現頻度は陰性対照と比較して統計的に有意な増加は認められず、用量依存的な増加傾向もみられなかった。全赤血球に占める幼若赤血球の割合も陰性対照と比較して統計的に有意な差異はみられなかった。陰性対照（注射用水）と陽性対照（マイトマイシンＣ 1 mg/kg）の小核保有幼若赤血球の出現頻度は、当該研究所における各々の背景データの範囲内であった。以上の成績から過酸化水素のマウス小核試験の結果は本試験条件下では陰性であると判定している[１７３]。

（８）刺激性

原著は確認できなかったが、ウサギを用いた皮膚試験によると(FMC 1990b, 1989)、10%の過酸化水素溶液では僅かな刺激性が、50%以上の溶液では強度の刺激性と腐食性がみられたとされている。

Du Pont(1974) によると、3%，6%および 8%の溶液では閉塞パッチにより 24 時間曝露させても刺激性ありとの判断ができない程度の極めて軽微な皮膚反応がみられたのみであった[１１０]。

ニュージーランドホワイトウサギを用いたドレイズ法による眼粘膜刺激試験では10%濃度溶液に強い刺激性がみられている。Sarver らによると 6%溶液の適用により、結膜に発赤，浮腫，血液を混じた分泌物がみられると述べられている[１７４]。

（９）アレルゲン性

過酸化水素のアレルゲン性についての報告を確認することは出来なかった。

（１０）一般薬理

過酸化水素の一般薬理に関して特記すべき事項はない。

３）ヒトにおける知見

IARC (1999) の引用によれば、Siemiatycki (1991) は、モントリオールにおいて、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、胃、大腸、結腸、膵臓、肺、前立腺、膀胱、腎臓、皮膚、メラノーマ、リンパ腫）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ている［１７５］。
高濃度の過酸化水素溶液に曝露されると皮膚に感覚異常，蒼白化，水疱形成がみられる［１７６］。
過酸化水素曝露による眼症状として灼熱感，発赤，霞目が最も高頻度に発現する［１７６］。過酸化水素による眼症状には用量相関性が明確にみられ、0.5%では症状の発現はみられないが、5%，10%では角膜混濁，強い痛み，眼内炎症がみられる［１７７］。
30 歳の女性が 3%過酸化水素に保存したソフトコンタクトレンズをカタラーゼ処理なしに使用した所、充血，流涙，眼瞼の痙攣を伴う痛みを感じたとの症例報告がある［１７８］。
過酸化水素は歯牙の漂白に用いられる場合がある。中西らは、歯牙の漂白に 30%の過酸化水素（二酸化珪素，ワセリンを同時使用）を適用した所、右口唇から右頬部にかけて粘膜の発赤，腫脹と水疱形成がみられたとの症例（26 歳女性）を報告している［１７９］。

３．過酸化水素の国際機関などにおける安全性評価

１）JECFA

過酸化水素は 1973 年(第 17 回)、1980 年(第 24 回)及び 2004 年(第 63 回)の JECFA 会議で評価された。1973 年の検討では、入手資料が限られていることから、ADI は設定されず、ミルク保管のための他の適切な設備がない場合のみ応急の方法として使用されるべき、とされた［４４］。1980 年の会議では、Ito らによるマウス発がん試験データを含めて検討された。技術・経済事情から原料ミルク品質保持の冷却設備を備えることが難しい場合に限り保存料・殺菌料として必要最小量での使用、ミルク製造者ではなくミルク加工工場でミルク搬入後出来るだけ早く使用する、消費者に提供されるミルク、ミルク製品では過酸化水素は検出されないこと、など FAO/WHO ミルク品質専門家委員会の勧告が守られることを使用の条件とした。使用された過酸化水素の殆どはカタラーゼにより水と酸素に分解する、残留する過酸化水素も、加工、製造工程での攪拌・加熱で消失すると考えられる。これらよりかような使用には健康危害はなく、許容できる（acceptable）と判断された［１８０］。
2004 年の JECFA 会議では、過酸化水素を含む過酢酸製剤（Peroxiacid Antimicrobial Solution）を生鮮食肉、家禽肉の洗浄液、並びに、生鮮・加工果実野菜の洗浄液への殺菌料として使用が評価された。処理食品の一般生菌の減少は一般に一桁以下であったが、食品に使用後過酸化水素を含めた過酢酸製剤は急速に水、酸素、酢酸等に分解されると報告されている。JECFA は、他の製剤成分に関しても成分毎に処理食品中の残留濃度を調べた結果、JECFA が評価した使用条件の下では、消費者が摂取する処理食品中での残留量はわずかであり安全性の懸念はない、と判断した。
ただし、過酢酸製剤の使用は、適正な衛生規範の実施に置き換えるものではない、

とも付記している[５]。

２）米　国

米国 FDA の委託を受け、アメリカ実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology）生命科学研究所（Life Sciences Office）GRAS 物質特別委員会（Select Committee on GRAS Substances）は、1979 年、当時入手した実験動物並びにヒトにおける知見に基づいて､過酸化水素の安全性について評価し、下記の見解を記している。この報告を受け FDA は 1981 年、前記のように過酸化水素を GRAS 確認物質として連邦規則に掲載した（１．３）諸外国における使用状況（１）米国参照)。

過酸化水素の消費者暴露は１人一日あたり 8 mg であるが、食品製造過程で殆ど分解されたり、消失する。動物における毒性作用は、試験された全ての経路で食品由来または包装材料から人の暴露の可能性よりも桁違いに大量時のみで起きる。過酸化水素は、発癌性、催奇形性、または処理中に過酸化水素で処理された食品に存在するレベルで変異原性であるという証拠はない。

過酸化水素の作用により通常の食品成分の種々の酸化物が生成する。そうした物質は、特定の条件下で発がんまたはアテロームが疑われている。そのうちのいくつかは不飽和脂肪酸とステロールのエポキシドまたは過酸化物を含むかもしれない。しかし、これまでテストした生成物のいずれも食品中の任意の合理的な摂取量よりも何倍も高いレベルで、発ガン性を示さない。現在の使用条件で生成されるステロールの酸化生成物量より数桁高い濃度で Angiotoxicity（血管毒性）が見られるが、そうした物質が現在の過酸化水素使用条件で生成する証拠はない。エポキシドと過酸化物は胃腸系で分解されやすいので、摂取した量のごく一部しか吸収されず、その後肝酵素に加水分解されるであろう。

結論として過酸化水素は現在のレベルで使用されたとき公衆衛生に危害を示唆する証拠はないが､大幅に摂取量が増加した場合､危害がないか､追加のデータなしで､判断することはできない[１１１]。

（参考：食品安全委員会添加物専門調査会 添加物評価書(案) 過酸化水素, 2012 年 8 月)。

３）欧州連合(EU)

（１）過酸化水素は加工助剤（原料食品の処理・加工の過程で技術上の目的で使用されるが、最終食品中の完成前に除去されるもの、食品中に通常含まれる成分に変えられ、当該成分量を明らかに増加させないもの、最終食品に含まれる量が少なく当該食品に影響を及ぼさないもの）であり、欧州連合において食品添加物の適用範囲外の物質である。加工助剤として用いられる物質は、ごく一部を除き現段階において欧州連

合では評価は未了でポジティブリスト化されてなく、過酸化水素についても同様である。

（2）ただし、家禽肉表面の殺菌に使用される物質に関しては、欧州委員会 Veterinary Measures 委員会により過酢酸製剤（Peroxyacids, 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素、1-Hydroxyethyliden-1,1-diphosphonic acid）の評価が、二酸化塩素、酸性化亜塩素酸ナトリウム、リン酸三ナトリウムと共に 2003 年になされている。一般論として、病原菌による家禽肉の汚染制御は総合的な衛生管理が基本であるが、殺菌料の使用も有用な手段であるとしている。一方、細菌濃度が高い場合はあまり効果がないこと、また、過酢酸製剤に関しては有効性データが限定的、と記されている［２３］。

（３）上記科学委員会の機能を引き継いだ欧州委員会の欧州食品安全機関（EFSA、European Food Authority）は 2005 年に入手し得たデータを基に過酢酸製剤の家禽肉への使用を再評価した。過オキシ酸製剤の主要な成分である過酢酸、過酸化水素及び安定剤、HEDP それぞれについて、毒性試験にもとづく無毒性量等を設定し、処理家禽肉への残留による推定摂取量との比較から、同製剤の使用には有害性はない、と判断した。また、家禽肉の脂肪酸酸化は検出されず、更に、セミカルバジド生成も認められない、と報告している［２６］。

（４）更に、EFSA の Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)は 2010 年、動物性食品の微生物による表面汚染の除去に用いる薬剤の有効性、安全性を示すデータの提出に係る指針を改訂した。指針は公的認証の為の情報として下記などの資料提出を求めている。

○技術データ（申請物質の性状、製造法、使用法・使用目的、成分規格、保存法・期間、対象食品の病原菌、食品成分との反応性、食品中での製剤成分の分解生成物の種類と量、汚染除去剤の消長、分析法。
○摂取量（暴露量）推定
○毒性並びに環境毒性データ
○有効性データ（薬剤耐性、感受性低下の可能性、市販前及び市販後データ）
○環境への影響の評価

［２７］

なお、過酢酸製剤について、当該指針による評価結果は現在(2013 年 7 月)見当たらない。

４）オーストラリア・ニュージーランド

2005 年に FSANZ はオクタン酸、HEDP を含む 3 種の過酢酸製剤（KX6110,KX6145,KX6111）について食肉、家禽枝肉、果実、野菜の洗浄水への添加、又は病原菌（例えば *Salmonella typhimurium*）の減少を目的とした過酢酸製剤の使用を許可している。

＊KX6110：過オキシ酸類が 180-220ppm で家禽枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6145：過オキシ酸類が 180-220ppm で枝肉の噴霧水に使用される。
＊KX6111：過オキシ酸類が 40ppm で果実、野菜類の洗浄水に使用される。

構成成分の過オキシ酸（過酢酸として）及び過酸化水素は食品に使用すると、速やかに酢酸、酸素、水と安全な物質に分解する。すなわち、家禽枝肉に使用した場合、処理後 2 分で過酢酸、過酸化水素の残留は 1ppm 以下であり、その後の保管・加工により摂取前に全て分解すると考えられる。食肉に使用した場合も 10 分後過酢酸は検出限界の 0.05ppm 以下、過酸化水素も検出限界の 0.003ppm 以下である。従って、過酢酸、過酸化水素について安全性の懸念はない。

５）IARC

IARC（International Agency for Research on Cancer、国際がん研究機構）は 1999 年、過酸化水素の発がん性に関する知見を検討し、「グループ 3」（人に発がん性があるとは分類できない）と評価している[１７５]。

４．過酸化水素の１人１日摂取量の推定

１）国際機関などにおける評価

（１）JECFA

第 63 回 JECFA（2005 年）は過酢酸製剤（Peroxyacid antimicrobial solutions）を使用した食品の摂取時に於ける製剤成分の残留に関する知見（後述）等に基づいて、過酸化水素は、過酢酸、過オクタン酸と同様に、過酸化物の一般性質のように、洗浄、噴霧等の処理をした食品には残留しない、との見解を示している［５][２０]。

(過酢酸製剤を使用した食品の摂取時に於ける製剤成分の残留に関する知見)

過酢酸製剤は食品に使用された後、排水、洗浄、分割、湯通し及び他の加工処理により除去されるが、食品中に残留する成分もある。種々の食品に過酢酸製剤を殺菌料として使用後、当該食品中の製剤成分である過酸化水素、過酢酸、HEDP 及びオクタン酸の残留を調べた研究が若干あり、結果は下記の通りであった。

①　鶏枝肉に過酢酸噴霧液（200ppm、15 秒接触）処理後、検出した過酢酸、過オクタ

ン酸、過酸化水素濃度は 1ppm 以下であった。

② 牛枝肉に過酢酸液（噴霧 200ppm、10 分接触）処理後、洗浄液中の過酸化水素および過オキシ酸の残留を調べたところ、過酸化水素濃度は 1ppm から 0.003ppm 以下に、また、過オキシ酸濃度は 10ppm から 0.05ppm 以下に低下した。

③ 過酢酸処理（過酢酸 200ppm 液浸漬）1、5、10、20 分後カットした牛肉組織には過酸化水素及び過オキシ酸類の残留は認められなかった。200ppm 過酢酸液 20 分処理肉に過酸化水素は認められない一方、過オキシ酸類残留は 6.2ppm に低下した。

④ 市販の過酢酸溶液（200ppm、6 時間、70-75° F （21-24℃ ））で処理した磨砕豆中の過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ 3.28ppm、3.71ppm 低下した。すり潰したトマトに同様の処理をしたところ、過酢酸及び過酸化水素の残留は、それぞれ 9.18ppm、2.49ppm に低下した。

（２）米国

過酢酸製剤は食品に使用された後、成分の過酢酸は酢酸、酸素と水に、また、過酸化水素は酸素と水に容易に分解されるので、人の摂取量は無視できると FDA は評価している（過酢酸製剤の規格・基準設定について、３．国際機関などにおける安全性評価４）米国の項を参照)。また、FDA が作成した、食品接触物質の１人一日累積摂取推定量（Cumulative Estimated Daily Intake,様々な用途への使用による人に於ける摂取量の合計量）表において、過酢酸および過酸化水素の摂取量は何れも 0 と記されている(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdnavigation.cfm?sd=edisrev)。

（３）欧州連合(EU)

過酢酸製剤溶液を家禽肉洗浄に使用した研究結果にもとづき、処理した鶏肉 1 kg を摂取した成人による残留過酢酸、過酸化水素の推定摂取量は、最大推定量として、何れも 0.25 mg/人/日以下（体重 65 kg として、0.0038 mg/kg 体重）と算定している。

(研究内容)

過オキシ酸類 220 mg/L（過酢酸として)、過酸化水素 100 mg/L を含む製剤溶液を家禽枝肉(1,164-1,697 g, 6 検体)に室温で 15 秒噴霧した後、同溶液に 4℃、60 分間浸漬し、その後枝肉を引き上げ 10 秒振り切ってポリ袋に入れ、2、5、10 分後脱イオン水 400 mL を加え、30 秒間振とうし、食品に付着した過酢酸、過酸化水素を溶出させそれぞれ濃度を測定した。その結果、何れの物質とも、処理 2 分以降、検出限界である 1 mg/L 以下であった。また、測定した枝肉２検体の重量は、1,649g、1,616g であった。従って枝肉 I kg 当たりの過酢酸、過酸化水素の残留量は何れも 0.25 mg/kg 以

下である（1×（400/1000）÷（(1.649+1.616)/2 = 0.245)［２３]。

（4）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランド食品安全機関（FSANZ）は、2005年、3種の過酢酸製剤（KX6110, KX6145, KX6111）の安全性評価にあたり、過酢酸製剤の構成成分の食品への残留について以下のように評価している：

過酢酸製剤を食品に使用すると、構成成分の過酸化水素、過酢酸、過オクタン酸は、水、酸素、酢酸、オクタン酸に速やかに分解し、残留は僅かである。すなわち、家禽肉に使用した場合、処理２分後、過酢酸（過オクタン酸も含む）及び過酸化水素の残留量は1ppm以下であり、その後の保存、加工により消費者が摂取までにそれぞれの検出限界以下に減少すると考えられる。また、食肉については、食肉加工工場での同製剤使用モデル系において、処理10分後、過酢酸残留量は検出限界の0.05ppm以下、過酸化水素残留量も検出限界0.003ppm以下であった。過酸化水素、過酢酸、過オクタン酸については、安全性の懸念はないとして、これら構成成分の摂取量算定はなされていない。

２）我が国における推定摂取量

前述のように過酢酸製剤中の過酢酸及び過酸化水素は食品に使用されると速やかに、酢酸、酸素、と水に分解され人摂取時点ではそのままでは摂取されないと、国際的に認識されている。前述のように（４．（３）欧州連合)、家禽肉に使用した場合、試験系での過酢酸及び過酸化水素の残留はいずれも定量限界以下であったとして、家禽肉１人一日１kg摂取した場合、過酢酸及び過酸化水素の摂取量は両者とも0.25 mg/人/日以下と推定している。国民健康・栄養調査（2001-2003）によると、我が国に於ける生鮮肉類、生鮮野菜、生鮮果実の摂取量はそれぞれ64 g/人/日、248 g/人/日、107.6 g/人/日程度であり［４５]、その合計は約420gである。極めて過大な推定であるが、我が国で摂取される生鮮食肉、家禽肉、生鮮野菜・果実の全てが過酢酸製剤処理されると仮定すると、日本人の過酢酸及び過酸化水素の平均摂取量は約0.1 mg/人/日以下、成人１人50 kgとすると、0.002 mg/kg体重/日以下である。

５．過酸化水素のADIの試算と安全性評価

入手し得た体内動態の情報および各種毒性試験のデータに基づいて過酸化水素の安全性評価を行った。強制経口投与によるラット単回投与試験では、自発運動の抑制、不整呼吸，歩行障害などの症状がみられ、死亡例では十二指腸の出血，肺の赤色化が認められたと述べられている。LD_{50}は、SDラットで雄1193 mg/kg,雌1270 mg/kg,Wistarラットでは雄1026 mg/kg，雄699 mg/kgと記載されている。

反復投与毒性試験もラット，マウスについて実施されているが、カタラーゼ欠損C57BL/6NCrlBRマウスを用い、過酸化水素を溶解した(濃度:100ppm,300ppm,1000ppm,及び3000ppm)飲水による13週間の経口投与試験の結果をADI試算の根拠データとした。体重減少は雌雄共に3000ppm群において認められ、摂餌量減少と摂水量減少は雄3000ppm群に雌300ppm以上の群で認められたと述べられている。13週目の試験終了時に行った組織学的検査では雄300ppm以上の群、雌の1000および3000ppm群に十二指腸粘膜の過形成がみられたが、過酸化水素投与中止後6週間に回復したとされている。この試験での無作用量NOELは100ppm（雄で26 mg/kg/日，雌で37 mg/kg/日）と記載されている。

過酸化水素の経口投与による発がん性は、Itoら(1981)による飲水投与試験以来、いくつかのグループで検討されている。以下にその概要を述べる。

１）Itoら（1981）はC57BL/6Jマウスに過酸化水素を0.1%および0.4%の濃度で溶解した飲水を8週齢から108週齢にかけて与えた結果、十二指腸および腺胃に結節の発生がみられ、それらの病変は組織学的に過形成，腺腫，腺がんと診断されると報告されている。

２）Itoら（1982）は3系統のマウスC57BL/6N, DBA/2N, BALB/cAnNに過酸化水素を飲水に溶解して与える実験を行ない、胃及び十二指腸の過形成病変及び腫瘍性病変の確認をすると共に、病変の発生には用量相関性がみられ、投与中止により病変が消褪するとの知見も報告されている。

３）Itoら（1984）は更に4系統のマウスについての試験の結果から、十二指腸粘膜のカタラーゼ活性の強さと病変の発生率には逆相関がみられていると述べている。

４）Takayama (1980) はF344ラットについての試験を行い、過酸化水素による腫瘍の発生はみられなかったと述べている。

５）過酸化水素について二段階発がん性試験も実施されているが明確な結果は得られていない。

WHOの国際がん研究機構（IARC）はこれまでの研究結果を総合して、過酸化水素はヒトに対する発がん性があるとはいえない（グループ3）と判断している。

生殖毒性試験および出生前発生毒性試験については、過酸化水素の投与により特記すべき影響はみられていない。

以上の知見に基づいて、マウスを用いた反復投与毒性試験での NOEL（26 mg/kg/日）を根拠データとし、安全係数 SF を 200（投与期間が 13 週間と短いため 2 を加算）として、許容一日摂取量 ADI を 0.13 mg/kg/日と算定した。

前記４．に記述したように、日本における過酢酸製剤使用による過酸化水素の１人当たりの平均一日摂取量は、0.002 mg/kg 体重/日以下と推定され、ADI を大きく下まわっている。

【引用文献一覧】

No.	［引用文献］	著　者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
1	Block, 1987	Block SS	A discussion of hydrogen peroxide and peracetic acid	Proceedings: Conference on progress in chemical disinfection (3rd), PB88-140785 (1987)	28
2	サイエンスフォーラム社, 2009	サイエンスフォーラム/佐藤順, 坂上吉一, 田中光幸, 高野一紀 （編）	第1篇 過酢酸製剤の最新情報, 第2篇 過酸化水素の使用実態	食の安全・安心に過酢酸はここまで使える, pp.11-27, 30-34, 36-42, 131-137, 139-145, サイエンスフォーラム社 (2009)	46
3	サラヤ, 2012	サラヤ（株）	アセサイド6%消毒液	医薬品インタビューフォーム (2012)	22
4	FAO/CTA, 2004	JECFA 63rd, 2004 (CTA) Prepared by Patricia M, Azanza V	Hydrogen peroxide, Peroxyacetic acid, Octanoic acid, Peroxyoctanoic acid, and 1-Hydroxyethylidene-1,1-Diphosphonic acid (HEDP) as components of antimicrobial washing solution	Chemical and Technical Assessment (CTA), FAO (2004)	7
5	WHO TRS 928, 2005	JECFA 63rd, 2004 (TRS928)	Evaluation of certain food additives（抜粋）	WHO Technical Report Series 928, pp.26-33, 127-157 (2005)	46
6	FDA 21CFR § 170	FDA CFR § 170	Part 170-Food additives. Subpart D-Premarket notifications	21CFR Part170	4
7	Federal Register, 2000a	FDA FR	Food contact substance notification system-Proposed rule/ 21CFR Parts 20, 58, 170, 171, 174, 179	Federal Register Vol.65, No.135: 43269-43284, Jul. 13 (2000)	16
8	Federal Register, 2002a	FDA FR	Food contact substance notification system-Final rule/ 21CFR Parts 20, 58, 170, 171, 174, 179	Federal Register Vol.67, No.98: 35724-35731, May 21 (2002)	8
9	FDA 21CFR § 173.315	FDA CFR § 173.315	§ 173.315 Chemicals used in washing or to assist in the peeling of fruits and vegetables.	21CFR § 173.315	2
10	Federal Register, 1996	FDA FR	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption.	Federal Register Vol.61, No.171: 46376-46378, Sep. 3 (1996)	3
11	Federal Register, 1999	FDA FR	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption.	Federal Register Vol.64, No.137: 38564-38565,Jul. 19 (1999)	2
12	FDA 21CFR § 173.370	FDA CFR § 173.370	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption. Subpart D—Specific Usage Additives. § 173.370 Peroxyacids	21CFR § 173.370	1
13	Federal Register, 2000b	FDA FR	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption.	Federal Register Vol.65, No.228: 70660-70661, Nov. 27 (2000)	2
14	Federal Register, 2002b	FDA FR	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption.	Federal Register Vol.67, No.191: 61783-61784, Oct. 2 (2002)	2
15	Federal Register, 2001	FDA FR	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption.	Federal Register Vol.66, No.182: 48208-48209, Sep.19 (2001)	2
16	Australian Government, 2013	Australian Government	Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 1.3.3 - Processing Aids	F2013C00139 (2013) http://www.comlaw.gov.au/Details/F2013C00139	19
17	Canada Food Additives , 2008	Canada Food Additives	Policy for Differentiating Food Additives and Processing Aids	Health Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/policy_fa-pa-eng.php (2008)	12
18	Canada Food Additives , 2013	Canada Food Additives	Food Additives	Health Canada, http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/index-eng.php (2013)	2
19	Canada Guidelines, 2010	Canada Guidelines	The use of cleaning and sanitizing agents in food processing establishments	Health Canada, Guidelines for Incidental Additive Submissions - Guideline No. 4 (2010)	17
20	WHO FAS 54, 2006	JECFA 63rd, 2004 (FAS54)	Safety evaluation of certain food additives（抜粋）	WHO Food Additives Series 54, pp.87-115, 621-658 (2006)	71
21	坂上ら, 1998	坂上吉一, 勝川千尋, 加瀬哲男, 久米田裕子, 横山浩	過酢酸製剤の各種微生物に対する殺菌効果の検討	防菌防黴 26(11): 605-610 (1998)	6
22	FAO/WHO, 2008	FAO/WHO	Benefits and Risks of the Use of Chlorine-containing Disinfectants in Food Production and Food Processing（抜粋）	Report of a joint FAO/WHO expert meeting., pp.33-47, 74-87, 105-107, 157-173, 206, 213-219 (2008)	65
23	EC/SCVPH, 2003	EC/SCVPH	Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on the evaluation of antimicrobial treatments for poultry carcasses	http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out63_en.pdf (adopted on 14-15 April 2003)	48
24	FSANZ, 2005	FSANZ	Final assessment report application A513 Octanoic acid as a processing aid	Food standards Australia Ner Zealand (FSANZ) (23 March 2005)	75
25	CDPR, 2006	California Department of Pesticide Regulation	Peroxyoctanoic acid	California Department of Pesticide Regulation Public Report 2006-4, Tracking ID Number 214171	5
26	EFSA, 2005	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	The EFSA Journal 297, pp.1-27 (2005)	27
27	EFSA, 2010	EFSA	Revision of the joint AFC/BIOHAZ guidance document on the submission of data for the evaluation of the safety and efficacy of substances for the removal of microbial surface contamination of foods of animal origin intended for human consumption	EFSA Journal 8(4): 1544 (2010)	32
28	FDA FCN, 2001 【公開禁】	FDA 【公開禁】	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	6

【引用文献一覧】

No.	[引用文献]	著 者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
29	FDA FCN, 2009a 【公開禁】	FDA 【公開禁】	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. This FCN is a resubmission of ------	April 3, 2009a	7
30	FDA FCN, 2009b 【公開禁】	FDA 【公開禁】	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	6
31	FDA 21CFR § 184.1005	FDA 21CFR § 184.1005	Part184-Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. Subpart B-Listing of specific substances affirmed as GRAS § 184.1055 Acetic acid	21CFR § 184.1005	1
32	Cords & Dychdala, 1993	Cords BR, Dychdala GR	Sanitizers: halogens, surface-active agents and peroxides	Antimicrobials in foods, 2nd ed: 469-537 New York, Marcel Dekker, Inc., (1993)	69
33	化学大辞典, 1978	化学大辞典編集委員会	過酢酸, 過酸化水素, カプリル酸	化学大辞典縮刷版, 358-359, 364-365, 481-482, 昭和53年9月10日 (1978)	7
34	Merck Index, 2006	Merck Research Laboratories	Caprylic acid, Etidronic acid, Hydrogen peroxide, Peracetic acid	The Merck Index 14th edition: 286, 658, 831, 1234 Merck & Co., Inc. (2006)	5
35	Kitis, 2004	Kitis M.	Disinfection of wastewater with peracetic acid: a review	Environ. Int., 30(1): 47-55. (2004)	9
36	OECD SIDS, 2008	OECD SIDS	SIDS Dossier/Peracetic acid	OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26 (2008a)	167
37	Veger et al., 1977	Veger J, Svihovcova P, Benesova O, Nejedly K.	Subchronicka peroralni toxicita persterilu [ペルステリルの亜慢性経口毒性]	Ceskoslovenska Hygiena, 22 (2): 59-63 (1977) [Czech/和訳]	10
38	Kaestner, 1981	Kaestner W	Desinfektion bei der lebensmittelherstellung-wirkstoffe und deren toxikologische beurteilung [Disingection in the food manufacturing-agents and their toxicological evaluation]	Arch Lebensmittelhyg [Arch food sanit] 32(4): 117-125 (1981) [German]	9
39	Monarca et al., 2003	Monarca S, Rizzoni M, Gustavino B, Zani C, Alberti A, Feretti D, Zerbini I	Genotoxicity of surface water treated with different disinfectants using in situ plant tests	Environ. Mol. Mutagenesis 41(5): 353-359 (2003)	7
40	Monarca et al., 2004	Monarca S, Zani C, Richardson SD, Thruston AD Jr, Moretti M, Feretti D, Villarini M	A new approach to evaluating the toxicity and genotoxicity of disinfected drinking water	Water Res. 38(17): 3809-3819 (2004)	11
41	Yamaguchi & Yamashita, 1980	Yamaguchi T, Yamashita Y	Mutagenicity of hydroperoxides of fatty acids and some hydrocarbons	Agricultural and Biological Chemistry: 44(7): 1675-1678 (1980)	4
42	Buschini et al., 2004	Buschini A, Carboni P, Furlini M, Poli P, Rossi C	Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid-induced genotoxicity detected by the Comet assay and Saccharomyces cerevisiae D7 tests1	Mutagenesis 19(2):157-162 (2004)	6
43	Müller et al., 1988	Müller P, Raabe G, Hörold J, Juretzek U	Action of chronic peracetic acid (Wofasteril®) administration on the rabbit oral mucosa, vaginal mucosa, and skin	Experimental Pathology, 34(4): 223-228 (1988)	6
44	WHO TRS 539, 1974	JECFA 17th,1973a (TRS539)	Toxicologicak evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications	WHO Technical Report Series 539, FAO Nutrition Meetings Report Series 53 (1974)	42
45	日本食品添加物協会, 2010	日本食品添加物協会	年齢別食品摂取量	新食品添加物マニュアル 第3版, p.333, 334, 339, 341, 343 (2010)	6
46	桜井, 1992	桜井芳人	食酢	総合食品事典 第六版, p.454 (1992)	2
47	化学工業日報社, 2013	化学工業日報社	ホスホン酸/Phosphonic acid	16313の化学商品, 第9類-脂肪族系有機薬品, 606-607, 化学日報社 (2013)	3
48	日本薬局方解説書, 2011	日本薬局方解説書編集委員会	エチドロン酸ニナトリウム	第十六改正日本薬局方解説書, C764-C768 廣川書店 (2011)	6
49	大日本住友製薬, 2011	大日本住友製薬	医薬品インタビューフォーム/ダイドロネル錠200	大日本住友製薬 (2011) https://ds-pharma.jp/product/didronel/pdf/didronel_tab_interv.pdf	46
50	Federal Register, 1998	Environmental Protection Agency (EPA)	Hydroxyethylidine diphosphonic acid: exemption from the requirement of a tolerance	Federal Register Vol.63, No.99: 28253-28258; 40CFR Part180 (1998)	6
51	JECFA Specification, 2006a	JECFA Specification	1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" Monograph 1 (2006a) http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/details.html?printable=true&id=890	3
52	Michael et al., 1972	Michael WR, King WR, Wakim JM.	Metabolism of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (disodium etidronate) in the rat, rabbit, dog and monkey	Toxicology and Applied Pharmacology, 21(4): 503-515 (1972)	13
53	Flora et al., 1981	Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM.	The long-term skeletal effects of EHDP in dogs	Metab. Bone Dis. Rel. Res, 3(4-5): 289-300 (1981)	12
54	Luurila, 1999	Luurila S, Kautiainen S, Ylitalo P, Ylitalo R	Pharmacokinetics of bisphosphonates in rabbits	Pharmacol Toxicol. 84(1): 24-28 (1999)	5
55	Mönkkönen et al., 1989	Mönkkönen J, Koponen HM, Ylitalo P.	Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice.	Pharmacol Toxicol. 66(4): 294-298 (1989)	5
56	水野ら, 1989	水野佳子, 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 4(1): 63 -81 (1989)	19
57	Gural et al., 1985	Gural RP, Chungi VS, Shrewsbury RP, Dittert LW	Dose-dependent absorption of disodium etidronate	J. Pharm. Pharmacol. 37: 443 - 445 (1985)	3
58	Caniggia & Gennari, 1977	Caniggia A, Gennari C	Kinetics and intestinal absorption of ^{32}P-EHDP in man.	Calcif Tissue Res. 22 Suppl:428-429 (1977)	2
59	Fogelman et al., 1986	Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilson MA, Bevan JA.	Absorption of oral diphosphonate in normal subjects	Clin Endocrinol (Oxf). 24(1):57-62 (1986)	6

【引用文献一覧】

No.	[引用文献]	著 者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
60	Nixon et al., 1972	Nixon GA, Buehler EV, Newman EA.	Preliminary safety assessment of disodium etidronate as an additive to experimental oral hygiene products	Toxicol. Appl. Pharm.,22: 661-671 (1972)	11
61	三崎ら, 1989	三崎義則, 井上忠志, 田中康晴, 鈴木隆, 甲田彰, 加藤暉成, 山田宏彦	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 23(4): 1251-1255 (1989)	5
62	永田ら, 1989a	永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西瑞男, 永田次雄	SM-5600のビーグルにおける急性および亜急性毒性試験	基礎と臨床 23(4): 1257-1288 (1989a)	32
63	HERA, 2004	Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products (HERA)	Phosphonates (CAS 6419-19-8; 2809-21-4; 15827-60-8) [DRAFT]	HERA (6/09/2004)	114
64	永田ら, 1989b	永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西瑞男, 永田次雄	SM-5600のビーグルにおける52週間経口投与慢性毒性試験および13週間回復試験	基礎と臨床 23(4): 1289-1316 (1989b)	28
65	Nolen & Buehler, 1971	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., 18: 548-561 (1971)	14
66	広橋ら, 1989	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 23(4):1317-1335 (1989)	19
67	小木曽ら, 1989	小木曽重文, 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	基礎と臨床 23(4): 1343-1350 (1989)	8
68	Litton Bionetics, 1976	Litton Bionetics /Prepared for FDA	Mutagenic evaluation of compound.FDA 75-38. 000124-07-2, caprylic acid, 98%	Litton Bionetics, Contract No. 223-74-2104, PB-257 872 (1976)	42
69	茶薗ら, 1989	茶薗義文, 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 23(4): 1337-1342 (1989)	6
70	原ら, 1989	原洋一, 中村三孝, 広瀬彰, 宮岸明, 杉本真一, 古閑良彦, 坂本公子, 峠茂樹, 入江恒正, 福島伸之, 勝又隆, 成田聡, 妹尾直樹, 磯ケ谷昌文	SM-5600の一般薬理作用	基礎と臨床 23(4): 1351-1373 (1989)	23
71	FDA/CDER, 2013	FDA/CDER	Label and approval history/Didronel	Drags@FDA: FDA Approved drug products (2013) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017831s056lbl.pdf	10
72	Canfield et al., 1977	Canfield R, Rosner W, Skinner J, McWhorter J, Resnick L, Feldman F, Kammerman S, Ryan K, Kunigonis M, Bohne, W.	Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone.	J. Clin. Endocrinol. Metab., 44(1): 96-106 (1977)	11
73	JECFA Specification, 2006b	JECFA Specification	Octanoic acid	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" Monograph 1 (2006b) http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/details.html?printable=true&id=896	2
74	LSRO/FASEB, 1974	Life Sciences Research Office (LSRO) /Prepared for FDA	Evaluation of the health aspects of Caprylic acid as a food ingredient	LSRO, Contract No. FDA72-85, SCOGS-29 (1974)	17
75	食品添加物公定書解説書, 2007	食品添加物公定書解説書編集委員会	過酸化水素	第8版食品添加物公定書解説書, D318-323, 廣川書店 (2007)	7
76	日本食品添加物協会, 1999	日本食品添加物協会	リスト注解書/高級脂肪酸	既存添加物名簿収載品目リスト注解書, p.220 (1999)	3
77	FDA 21CFR § 184.1025	FDA CFR § 184.1025	Part184-Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. Subpart B-Listing of specific substances affirmed as GRAS § 184.1025 Caprylic acid	21CFR § 184.1025	1
78	EC/Official journal, 2011	EC/OJ	Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives (抜粋)	Official journal of the EU. OJL 295/1-177 (2011)	68
79	USP/FCC, 2012	US Pharmacopeia (USP)	Octanoic acid	Food Chemicals Codex Eighth Edition: 817 (2012)	2
80	Hyun et al., 1967	Hyun SA, Vahouny GV, Treadwell CR.	Portal absorption of fatty acids in lymph-and portal vein-cannulated rats.	Biochim. Biophys. Acta 137:296-305 (1967)	10
81	Harkins & Sarett, 1968	Harkins RW, Sarett HP	Nutritional evaluation of medium-chain triglycerides in the rat	J Am Oil Chem Soc, 45(1): 26-30 (1968)	5
82	Fernandes et al., 1955	Fernandes J, van de Kamer JH, Weijers HA.	The absorption of fats studied in a child with chylothorax.	J. Clin. Invest. 34: 1026-1036 (1955)	11
83	Greenberger et al., 1965	Greenberger NJ, Franks JJ, Isselbacher KJ.	Metabolism of 1-C^{14} octanoic and 1-C^{14} palmitic acid by rat intestinal slices.	Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120:468-472 (1965)	5
84	McPherson et al., 1958	McPherson HT, Werk EE, Myers JD, Engel FL	Studies on ketone metabolism in man. II. The effect of glucose. insulin, cortisone and hypoglycemia on splanchnic ketone production	J. Clin. Invest. 37: 1379-1393 (1958)	15
85	Schwabe et al., 1964	Schwabe AD, Bennett LR, Bowman LP	Octanoic acid absorption and oxidation in humans	J. Appl. Physiol. 19:335-337 (1964)	3
86	Linscheer et al., 1967	Linscheer WG, Slone D, Chalmers TC	Effects of octanoic acid on serum-levels of free fatty acids, insulin, and glucose in patients with cirrhosis and in healthy volunteers.	Lancet 1:593-597. (1967)	5
87	Montague & Taylor, 1968	Montague W, Taylor KW.	Regulation of insulin secretion by short chain fatty acids	Nature 217:853 (1968)	1
88	Müller, 1954	Müller F	Der ketonkorperstoffwechsel im hungerzustand und bei chronischer unterernahrung	Z. Gesamte Exp.Med. 124: 72-92 (1954) [German]	21
89	Scheig & Klatskin, 1968	Scheig R, Klatskin G	Hepatic metabolism of 1-^{14}C octanoic and 1-^{14}C palmitic acids.	J. Amer. Oi1 Chem. Soc. 45(11):31-33 (1968)	3

【引用文献一覧】

No.	[引用文献]	著 者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
90	Liu & Pollack, 1993	Liu M-J, Pollack GM	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of valproate analogs in rats. II. Pharmacokinetics of octanoic acid, cyclohexanecarboxylic acid, and 1-methyl-1-cyclohexanecarboxylic acid	Biopharmaceutics & Drug Disposition. 14(4): 325-339 (1993)	15
91	Jenner et al., 1964	Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG.	Food Flavourings and Compounds of Related Structure. Ⅰ. Acute Oral Toxicity	Fd Cosmet Toxicol, 2: 327-343, 1964	17
92	Smyth et al., 1962	Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA	Range-finding toxicity data: list Ⅵ	Ind. Hyg. Ass. J., 23: 95-107 (1962)	13
93	Elder, 1980	Elder RE	Final Report on the Safety Assessment for Caprylic/Capric Triglyceride	J. Environmental Pathology and Toxicology 4(4): 105-120 (1980)	16
94	Webb et al., 1993	Webb DR, Wood FE, Bertram TA, Fortier NE	A 91-day feeding study in rats with caprenin	Food and Chemical Toxicology, 31(12): 935-946 (1993)	12
95	Narotsky et al., 1994	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	Fundam. Appl. Toxicol., 22(2): 251-265 (1994)	15
96	Zeiger et al., 1988	Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K	Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals	Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol.11, Supplement 12: 1-157 (1988)	157
97	WHO FAS 40, 1998	JECFA 49th, 1997b (FAS40)	Safety Evaluation of certain food additives and contaminants	WHO Food Additives Series 40 (1998)	27
98	Heck et al., 1989	Heck JD, Vollmuth TA, Cifone MA, Jagannath DR, Myhr B, Curren RD.	An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery	Toxicologist , 9(1): 257 (1989)	1
99	Bingham et al., 2001	Bingham E, Cohrssen B, Powell CH.	Aliphatic carboxylic acids, saturated- 13.0 Caprylic acid	Patty's Toxicology. 5th ed. Vol.5: 725-727,775-781, John Wiley & Sons. (2001)	11
100	National research council/NAS, 1989	National research council	1987 Poundage and technical effects update of substances added to food	NTIS PB91-127266 (1989)	2
101	日本食品添加物協会, 平成22年度a	日本食品添加物協会 「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究 その1.指定添加物品目(第9回最終報告) 脂肪酸類	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業) p.103, 245-246, 253-254 (H22年度a)	6
102	日本香料工業会, 平成24年度	日本香料工業会	食品香料化合物の使用量調査及び摂取量に関わる調査研究/資料2.日米欧三極使用量及び摂取量の比較表	平成24年度厚生労働科学研究補助金(食品の安全確保推進事業), 資料2-3, 2-4 (H24年度)	2
103	日本食品添加物協会, 平成22年度b	日本食品添加物協会 「食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」グループ	食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究 その2.既存添加物品目(最終報告) その他製造用剤	平成22年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業) p.18, 65 (H22年度b)	3
104	CDC, 2011	CDC	Age-Adjusted Kilocalorie and Macronutrient Intake Among Adults Aged ≥20 Years, by Sex --- National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007--2008	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 60(08): 252 (2011)	2
105	厚生労働省, 2012	厚生労働省	国民健康・栄養調査結果の概要/3.栄養素摂取量	平成23年国民健康・栄養調査結果の概要, p.28 (2012)	2
106	辻ら, 1990	辻澄子, 中村優美子, 外海泰秀, 柴田正, 内堀伸健, 川田誠, 小林建夫, 鈴木宏, 室井順子, 鈴木由記子, 兼田登, 鈴木英樹, 宮本文夫, 伊藤誉志男	農産物, 畜産物, 水産物及びそれらの加工品中の過酸化水素の含有量	日本食品工業学会誌, 37(2): 111-123 (1990)	13
107	FDA 21CFR § 184.1366	FDA CFR § 184.1366	Part184-Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. Subpart B-Listing of specific substances affirmed as GRAS § 184.1366 Hydrogen peroxide	21CFR § 184.1366	1
108	FDA 21CFR § 173.356	FDA CFR § 173.356	Part 173-Secondary direct food additives permitted in food for human consumption. Subpart D-Specific Usage Additives. § 173.356 Hydrogen peroxide	21CFR § 173.356	1
109	Canada Regulations, 2013	Canada Regulations	Lists of Permitted Food Additives with Other Generally Accepted Uses/ Hydrgen peroxide	Health Canada, Lists of Permitted Food Additives (2013)	1
110	EU Risk assessment report, 2003	EU	European Union Risk assessment report / Hydrogen peroxide	European Union Risk assessment report Vol.38 (2003)	258
111	FDA SCOGS	FDA SCOGS	Database of Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Hydrogen peroxide	http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260427.htm	1
112	Chance et al., 1979	Chance B, Sies H, Boveris A	Hydroperoxide metabolism in mammalian organs	Physiological Reviews 59: 527-605 (1979)	79
113	Boveris, 1977	Boveris A	Mitochondrial production of superoxide radical and hydrogen peroxide	Adv Exp Med Biol. 78:67-82 (1977)	16
114	Ludewig, 1959	Ludewig R	Zur Intraoralen Anwendung von Wasserstoffperoxyd	Z. Gesamte Exp. Med. 131: 452-465. (1959) [German]	14
115	Urschel, 1967	Urschel HC Jr.	Progress in cardiovascular surgery. Cardiovascular effects of hydrogen peroxide: current status	Prog. Cardiovasc. Surg. (Dis. Chest.) 5: 180-192 (1967)	13
116	Shaw et al., 1967	Shaw A, Cooperman A, Fusco J.	Gas embolism produced by hydrogen peroxide	New England J. Med. 277(5): 238-241. (1967)	4
117	Hauschild et al., 1958	Hauschild F, Ludewig R, Muhlberg H.	Über die "ätzende" Wirkung von Wasserstoffperoxyd. [Caustic effect of hydrogen peroxide].	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmak. 235: 51-62. (1958) [German]	12
118	Ludewig, 1965	Ludewig R	Nachweis von ^{18}O in Expirationsluft und Blut während sublingualer Einwirkung ^{18}Omarkierten Wasserstoffperoxids.	Abhandl. Deutsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem. Geol. Biol. 7: 549-552. (1965) [German]	4
119	Kelly et al., 1998	Kelly SA, Havrilla CM, Brady TC, Abramo KH, Levin ED	Oxidative stress in toxicology: Established mammalian and emerzing piscine model systems.	Env. Health Perspect 106: 375-384. (1998)	10

【引用文献一覧】

No.	[引用文献]	著 者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
120	Salahudeen et al., 1991	Salahudeen AK, Clark EC, Nath KA	Hydrogen peroxide-induced renal injury. A protective role for pyruvate in vitro and in vivo.	J. Clin. Invest. 88: 1886-1893. (1991)	8
121	Makino et al., 1994	Makino N, Mochizuki Y, Bannai S, Sugita Y	Kinetic Studies on the Removaolf Extracellular Hydrogen Peroxide by Cultured Fibroblasts	J Biol Chem. 269(2):1020-5 (1994)	6
122	Manohar & Balasubramanian, 1986	Manohar M, Balasubramanian KA	Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract.	Indian J. Biochem.Biophys. 23(5): 274-278. (1986)	5
123	Bryan & Jenkinson, 1987	Bryan CL, Jenkinson SG	Species variation in lung antioxidant enzyme activities.	J. Appl. Physiol. 63: 597-602 (1987)	6
124	Kinnula et al., 1994	Kinnula VL, Yankaskas JR, Chang L, Virtanen I, Linnala A, Kang BH, Crapo JD	Primary and immortalized (BEAS 2B) human bronchial epithelial cell have significant antioxidative capacity in vitro.	Am. J.Respir. Cell. Mol. Biol. 11: 568-576. (1994)	9
125	Erzurum et al., 1993	Erzurum SC, Danel C, Gillissen A, Chu CS, Trapnell BC, Crystal RG	In vivo antioxidant gene expression in human airway epithelium of normal individuals exposed to 100% O_2.	J. Appl. Physiol. 75: 1256-1262 (1993)	7
126	Pietarinen et al., 1995	Pietarinen P, Raivio K, Devlin RB, Crapo JD, Chang LY, Kinnula VL	Catalase and glutathione reductase protection of human alveolar macrophages during oxidant exposure in vitro.	Am. J. Respir. Cell. Mol.Biol. 13: 434-441 (1995)	8
127	Engstrom et al., 1990	Engstrom PC, Easterling L, Baker RR, Matalon S.	Mechanisms of extracellular hydrogen peroxide clearance by alveolar type II pneumocytes.	J. Appl. Physiol. 69: 2078-2084 (1990)	7
128	Winterbourn & Stern, 1987	Winterbourn CC, Stern A	Human red cells scavenge extracellular hydrogen peroxide and inhibit formation of hypochlorous acid and hydroxyl radical.	J. Clin. Invest. 80: 1486-1491. (1987)	6
129	Goth et al., 1983	Goth L, Nemeth H, Meszaros I.	Serum catalase activity for detection of hemolytic diseases.	Clin. Chem.29: 741-743. (1983)	3
130	Olanow, 1993	Olanow CW	A radical hypothesis for neurodegeneration.	Trends Neurosci 16(11): 439-444. (1993)	6
131	Langeveld et al., 1995	Langeveld CH, Jongenelen CA, Schepens E, Stoof JC, Bast A, Drukarch B	Cultured rat striatal and cortical astrocytes protect mesencephalic dopaminergic neurons against hydrogen peroxide toxicity independent of their effect on neuronal development.	Neurosci. Lett. 192(1): 13-16. (1995)	4
132	Fridovich, 1978	Fridovich I	The biology of oxygen radicals.	Science 201: 875-880. (1978)	6
133	Fridovich, 1983	Fridovich I	Superoxide radical: an endogenous toxicant.	Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23: 239-257.(1983)	19
134	Gutteridge, 1994	Gutteridge JM	Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection.	Chem. Biol.Interact. 91: 133-140. (1994)	1
135	Vallyathan & Shi, 1997	Vallyathan V, Shi XG	The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung disease.	Env. Health Perspect. 105,suppl 1: 165-177. (1997)	13
136	Halliwell & Gutteridge, 1984	Halliwell B, Gutteridge JM	Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease.	Biochem.J. 219: 1-14. (1984)	14
137	Vuillaume, 1987	Vuillaume M	Reduced oxygen species, mutation, induction and cancer initiation	Mutation Res. 186(1): 43-72 (1987)	30
138	Kappus, 1987	Kappus H	Oxidative stress in chemical toxicity	Arch. Toxicol. 60(1-3): 144-149 (1987)	6
139	Ogata, 1991	Ogata M	Acatalasemia	Hum. Genet. 86: 331-340 (1991)	10
140	Hochstein, 1988	Hochstein P	Perspectives of hydrogen peroxide and drug-induced hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.	Free Radic. Biol. Med. 5: 387-392 (1988)	6
141	Sodeinde, 1992	Sodeinde O	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.	Buillieres-Clin.-Haematol. 5(2): 367-382. (1992)	16
142	Butler & Hills, 1979	Butler BD, Hills BA	The lung as a filter for microbubbles.	J Appl. Physiol. 47: 537-543 (1979)	7
143	伊藤ら, 1976	伊藤隆太, 川村弘徳, 張漢珣, 樋田晋, 松浦慎吾, 肥田野富雄, 中井修三, 稲吉豊, 松浦資弘, 阿久沢一夫	過酸化水素液の経口安全性 急性および亜急性毒性 [Oral safety on hydrogen peroxide, acute and subacute toxicity]	東邦医学会雑誌 [J. Med. Soc.Toho] 23(5/6): 531-537. (1976)	7
144	Weiner et al., 2000	Weiner ML, Freeman C, Trochimowicz H, De Gerlache J, Jacobi S, Malinverno G, Mayr W, Regnier JF	13-Week drinking water toxicity study of hydrogen peroxide with 6-week recovery period in catalase-deficient mice	Food and Chemical Toxicology, 38(7): 607-615 (2000)	9
145	青木 & 谷, 1972	青木みか, 谷由美子	過酸化水素溶液を水のかわりに投与したハツカネズミの生育との組織変化[Growth and histopathological changes in mice fed with hydrogen peroxide solution instead of water]	医学と生物学 (Medicine and Biology) 84(3): 159-162 (1972)	4
146	川崎ら, 1969	川崎近太郎, 近藤雅臣, 永山富雄, 竹内嘉子, 永納秀男	シロネズミの成長におよぼす過酸化水素投与の影響	食衛誌, 10(2): 68-72 (1969)	5
147	Ito et al., 1981	Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y	Induction of duodenal tumors in mice by oral administration of hydrogen peroxide	Gann 72(1): 174-175 (1981)	2
148	伊藤ら, 1981	伊藤明弘, 内藤正志, 渡辺敦光	化学物質による動物発癌研究について－過酸化水素によるマウス発癌実験をモデルとして－ [Implication of chemical carcinogenesis in the experimental animal]	広大原医研年報 [Ann. Rep. of Hiroshima Univ Res. Inst. Nuclear Medicine and Biology] 22: 147-158 (1981)	12
149	Ito et al., 1982	Ito A, Naito M, Naito Y, Watanabe H	Induction and characterization of gastro-duodenal lesions in mice given continuous oral administration of hydrogen peroxide.	Gann 73(2): 315-322 (1982)	8
150	Ito et al., 1984	Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y, Kawashima K	Correlation between induction of duodenal tumor by hydrogen peroxide and catalyse activity in mice	Gann 75(1): 17-21 (1984)	5
151	DeSesso et al., 2000	DeSesso JM, Lavin AL, Hsia SM, Mavis RD	Assessment of the carcinogenicity associated with oral exposures to hydrogen peroxide	Food Chem Toxicol. 38(11): 1021-1041 (2000)	21

【引用文献一覧】

No.	[引用文献]	著 者	タイトル	出典・研究施設等	頁数
152	Hirota & Yokoyama, 1981	Hirota N, Yokoyama T	Enhancing effect of hydrogen peroxide upon duodenal and upper jejunal carcinogenesis in rats.	Gann. 72: 811-812. (1981)	2
153	Takahashi et al., 1986	Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Hayashi Y.	Effects of ethanol, potassium metabisulphite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine.	Jpn. J. Cancer Res. 77(2): 118-124. (1986)	7
154	Marshall et al., 1996	Marshall MV, Kuhn JO, Torrey CF, Fischman SL, Cancro LP	Hamster cheek pouch bioassay of dentifrices containing hydrogen peroxide and baking soda	J Am Coll Toxicol 15(1): 45-61 (1996)	17
155	Padma et al., 1989	Padma PR, Lalitha VS, Amonkar AJ, Bhide SV	Carcinogenicity studies on the two tobacco-specific N-nitrosamines, N'-nitrosonornicotine and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	Carcinogenesis 10(11): 1997-2002 (1989)	6
156	Wales et al., 1959	Wales RG, White IG, Lamond DR.	The spermicidal activity of hydrogen peroxide in vitro and in vivo.	J. Endocrin. 18(3): 236-244 (1959)	9
157	Hankin, 1958	Hankin L	Hydrogen peroxide, ingestion and the growth of rats.	Nature 182: 1453 (1958)	1
158	Antonova et al., 1974	Antonova VI, Salmina ZA, Latkina LL, Bukina AP, Mishina NE	Argumentation hygienique de la concentration limite admisible en peroxyde dehydrogene dans les reservoirs d'eau. [Russian, French translation].	Gig i Sanit 10: 20-22 (1974) [Russian]	3
159	SCTEE, 2001	Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (SCTEE)	Opinion on the results of the Risk Assessment of Hydrogen Peroxide - human health effects	C2/JCD/csteeop/81.HydrogenPeroxideHH.11092001/D(01), 11 September 2001	6
160	EMEA, 1996	EMEA	Committee for Veterinary Medical Products Hydrogen peroxide (2) - Summary report	EMEA/MRL/061/96-Final (1996)	2
161	Korhonen et al., 1984	Korhonen A, Hemminki K, Vainio H	Embryotoxic effects of eight organic peroxides and hydrogen peroxide on three-day chicken embryos.	Env. Res. 33: 54-61. (1984)	8
162	森山ら, 1982	森山郁子, 平岡克忠, 藤田正行, 飯岡秀晃, 一條元彦, 加納晴三郎	妊娠時の食品添加物(過酸化水素)摂取による胎児発育および栄養学的検討 [Effects of food additive hydrogen peroxide studied in fetal development.]	日本産科婦人科学会雑誌, 34(12): 2149-2154. (1982)	6
163	Abu-Shakra & Zeiger, 1990	Abu-Shakra A, ZeigerE	Effects of Salmonella genotypes and testing protocols on H2O2 -induced mutation.	Mutagenesis 5: 469-473 (1990)	5
164	Kensese & Smith, 1989	Kensese SM, Smith LL	Hydrogen peroxide mutagenicity towards Salmonella typhimurium	Teratogenesis Carcinogenesis & Mutagenesis 9(4): 211-218 (1989)	8
165	Abril & Pueyo, 1990	Abril N, Pueyo C	Mutagenesis in Escherichia coli lacking catalase.	Environmental and Molecular Mutagenesis 15, 184-189 (1990)	6
166	Keck et al., 1980	Keck M, Stehlik G, Binder W	Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelter Milch. [過酸化水素または過酸化水素カタラーゼで処理したミルクの変異原性試験]	Österreichische Milchwirtschaft 2: 7-14 (1980) [German/和訳]	17
167	Kruszweski & Szumiel, 1993	Kruszweski M, Szumiel I	Cytotoxic and mutagenic effects of hydrogen peroxide in murine L5178Y sublines.	Acta Biochimica Polonica 40: 42-45. (1993)	4
168	Sawada et al., 1988	Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr.	Induction of chromosomal aberrations in active oxyden generating systems. II. A study with hydrogen peroxide-resistant cells in culture.	Mutat. Res. 197(1): 133-140 (1988)	8
169	Speit et al., 1982	Speit G, Vogel W, Wolf M	Characterization of sister chromatid exhange induction by hydrogen peroxide.	Environ. Mutag. 4(2): 135-142. (1982)	8
170	Mehnert et al., 1984b	Mehnert K, Düring R, Vogel W, Speit G.	Different effects of mutagens on sister chromatid exhange induction in three Chinese hamster cell lines.	Environ. Mutagen. 6: 573-583. (1984b)	11
171	Mehnert et al., 1984a	Mehnert K, Düring R, Vogel W, Speit G.	Differences in the induction of SCEs between human whole blood cultures and purified lymphocyte cultures and the effect of an S9 mix.	Mutat. Res. 130(6): 403-410. (1984a)	8
172	Schoneich, 1967	Schoneich J	The induction of chromosomal aberrations by hydrogen peroxide in strains of ascites tumors in mice.	Mutat. Res. 4(3): 385-388. (1967)	4
173	ボゾリサーチセンター, 2010	ボゾリサーチセンター (委託者:国立医薬品食品衛生研究所)	過酸化水素のマウスを用いた小核試験	試験番号:M-1396 (2010年12月29日) [委託者:国立医薬品食品衛生研究所], 食品安全委員会 第108回 添加物専門調査会 資料2-5	39
174	Sarver et al., 1996	Sarver JW, Finlay C, Brock WJ and Malek DE	Eye irritation and skin corrosion evaluations with hydrogen peroxide	J. Am. Coll. Toxicol. 15: S112-S114 (1996)	3
175	IARC, 1999	IARC	Hydrogen Peroxide	IARC Monographs Vol.71: 671-689 (1999)	19
176	Dickson & Caravati, 1994	Dickson KF, Caravati EM	Hydrogen peroxide exposure - 325 exposures reported to a regional poison control center	Clinical Toxicology 32: 705-714 (1994)	10
177	Chalmers, 1989	Chalmers RL	Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: a literature review	Optometry and Vision Science 66: 796-803 (1989)	8
178	Knopf, 1984	Knopf HLS	Reaction to hydrogen peroxide in a contact-lens wearer.	Amer. J. Ophthalmol. 97(6): 796 (1984)	1
179	中西 & 須貝, 1993	中西健史, 須貝哲郎	過酸化水素水による急性刺激性接触皮膚炎の1例	皮膚 35(16): 217-220 (1993)	4
180	WHO TRS 653, 1980	JECFA 24th, 1980 (TRS653)	Evaluation of certain food additives	WHO Technical Report Series 653 (1980)	40