

(案)

## 添加物評価書

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

2014年3月  
食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

1		
2		
3	<審議の経緯> .....	3
4	<食品安全委員会委員名簿> .....	3
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿> .....	4
6	要 約 .....	5
7	I. 評価対象品目の概要 .....	6
8	1. 添加物製剤「過酢酸製剤」 .....	6
9	2. 添加物「過酢酸」 .....	7
10	3. 添加物「酢酸」 .....	8
11	4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」 .....	8
12	5. 添加物「オクタン酸」 .....	9
13	6. 添加物「過酸化水素」 .....	9
14	7. 過オクタン酸 .....	10
15	8. 起源又は発見の経緯等 .....	10
16	9. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	10
17	(1) 我が国における使用状況 .....	10
18	(2) 諸外国における使用状況 .....	11
19	10. 国際機関等における評価 .....	12
20	(1) JECFA における評価 .....	12
21	(2) 欧州における評価 .....	13
22	(3) 米国における評価 .....	14
23	11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要 .....	15
24	II. 安全性に係る知見の概要 .....	16
25	1. 体内動態 .....	17
26	(1) 過酢酸 .....	17
27	(2) 過酸化水素 .....	18
28	(3) HEDP .....	24
29	(4) オクタン酸 .....	26
30	(5) 過オクタン酸 .....	27
31	(6) 体内動態のまとめ .....	27
32	2. 毒性 .....	28
33	(1) 過酢酸、過オクタン酸 .....	28
34	① 遺伝毒性 .....	28
35	② 急性毒性 .....	31
36	③ 反復投与毒性 .....	31
37	④ 発がん性 .....	37
38	⑤ 生殖発生毒性 .....	38

1	⑥ ヒトにおける知見 .....	39
2	⑦ 過酢酸、過オクタン酸の毒性まとめ .....	40
3	(2) 過酸化水素 .....	40
4	① 遺伝毒性 .....	40
5	② 急性毒性 .....	44
6	③ 反復投与毒性 .....	45
7	④ 発がん性 .....	54
8	(3) HEDP .....	62
9	① 遺伝毒性 .....	62
10	② 急性毒性 .....	63
11	③ 反復投与毒性 .....	64
12	④ 発がん性 .....	73
13	⑤ 生殖発生毒性 .....	73
14	⑥ アレルゲン性 .....	81
15	⑦ 一般薬理 .....	81
16	⑧ ヒトにおける知見 .....	82
17	(4) オクタン酸 .....	85
18	① 遺伝毒性 .....	85
19	② 急性毒性 .....	86
20	③ 反復投与毒性 .....	87
21	④ 発がん性 .....	90
22	⑤ 生殖発生毒性 .....	94
23	⑥ ヒトにおける知見 .....	95
24	Ⅲ. 一日摂取量の推計等 .....	96
25	1. 最終食品への残留 .....	96
26	2. 一日摂取量の推計 .....	98
27	(1) 過酢酸 .....	98
28	(2) HEDP .....	98
29	(3) オクタン酸 .....	98
30	(4) 酢酸 .....	98
31	(5) 過酸化水素 .....	99
32	Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	99
33	<別紙1：略称> .....	100
34	<別紙2：毒性試験成績> .....	100
35		
36		

- 1 <審議の経緯>
- 2 2013年11月20日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
3 ついて要請（厚生労働省発食安1120第3号）
- 4 2013年11月25日 第495回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2013年11月26日 補足資料の提出依頼
- 6 2013年12月25日 第125回添加物専門調査会
- 7 2014年1月14日 補足資料の提出依頼
- 8 2014年1月21日 第126回添加物専門調査会
- 9 2014年1月29日 補足資料の提出依頼
- 10 2014年2月13日 第127回添加物専門調査会
- 11 2014年3月13日 第128回添加物専門調査会

12

13 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

14

15

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

今井田 克己

宇佐見 誠

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

2

## 要 約

殺菌剤として使用される添加物を含む製剤「過酢酸製剤」並びに同製剤に含有される物質（添加物「過酢酸」（CAS登録番号：79-21-0（過酢酸として）、添加物「酢酸」（CAS登録番号：64-19-7（酢酸として））、添加物「過酸化水素」（CAS登録番号：7722-84-1（過酸化水素として））、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」（CAS登録番号：2809-21-4（1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として）及び添加物「オクタン酸」（CAS登録番号：124-07-2（オクタン酸として））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

## 1 I. 評価対象品目の概要

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

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

### 1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

#### (1) 用途

殺菌料（参照 1、2）【親委員会資料、概要】

#### (2) 名称

和名：過酢酸製剤

英名：Peracetic acid formulation

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

#### (3) 分子式、分子量

過酢酸製剤は複数の成分から構成される製剤であるため、分子式、分子量を特定することはできない。

#### (4) 性状等

指定等要請者による添加物製剤「過酢酸製剤」の成分規格案では、含量として「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 1%未満を含む。なお、オクタン酸 3～10%を含むことがある。」、性状として「本品は無色透明の液体で、鋭い刺激臭を有する。」とされている。（参照 1）【概要】

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

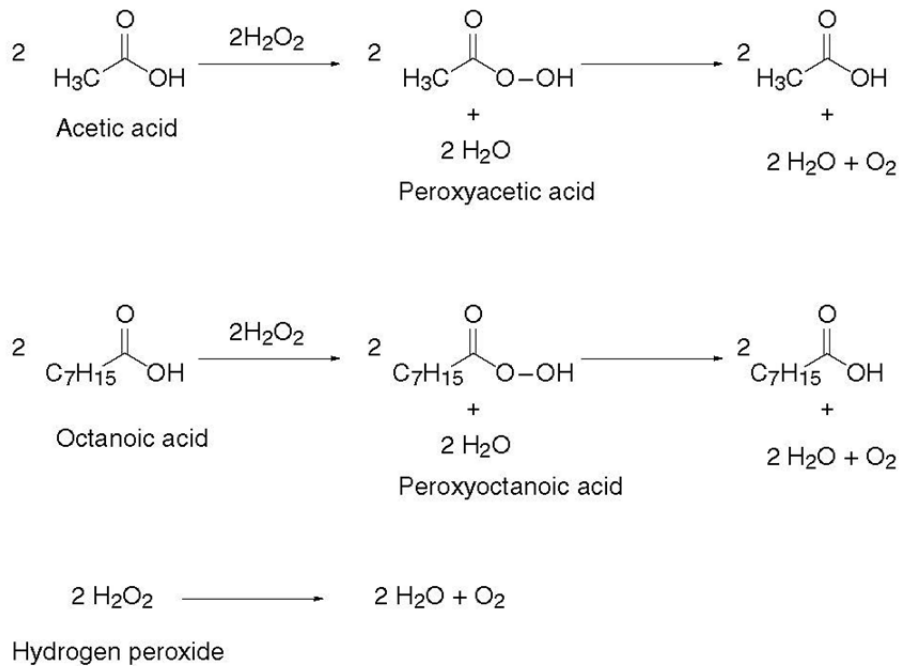
<sup>2</sup> 意図的に添加されるものではなく、厚生労働省により添加物としての指定、規格基準の設定も予定されていない

1 (5) 安定性

2       FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (2004)、豪州・ニュー  
3       ジーランド食品基準機関 (FSANZ) (2005) は、添加物製剤「過酢酸製剤」  
4       に含まれる物質のうち、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素については、図 1  
5       の化学反応式により、食品中で速やかに水、酸素、酢酸又はオクタン酸に分  
6       解され、その半減期は数分としている (参照 3、4) 【20 (FAS54(p89))、  
7       24 (FSANZ2005(p35))】

8  
9

図 1 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の化学反応式



10  
11

12 2. 添加物「過酢酸」

13 (1) 主成分の名称

14 和名：過酢酸

15 英名：Peracetic acid

16 (別名：Peroxyacetic acid)

17 CAS 登録番号：79-21-0 (参照 1) 【概要】

18

19 (2) 分子式

20 CH<sub>3</sub>COOOH (参照 1) 【概要】

21

22 (3) 分子量

23 76.05 (参照 1) 【概要】

24

25 (4) 性状



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

### 3. 添加物「酢酸」

#### (1) 主成分の名称

6 和名：酢酸

7 英名：Acetic acid

8 CAS 登録番号：64-19-7（参照 5）【追加 1（公定書）】

#### (2) 分子式

11  $\text{CH}_3\text{COOH}$ （参照 5）【追加 1（公定書）】

#### (3) 分子量

14 60.05（参照 5）【追加 1（公定書）】

#### (4) 性状等

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

### 4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」

#### (1) 主成分の名称

24 和名：1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

25 （別名：エチドロン酸）

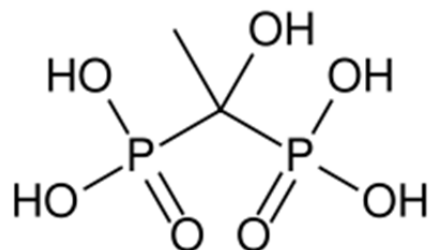
26 英名：1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid

27 （別名：Etidronic acid）

28 CAS 登録番号：2809-21-4（参照 1）【概要】

#### (2) 分子式、構造式

31  $\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_7\text{P}_2$



33 （参照 1）【概要】

1  
2 (3) 分子量

3 206.03 (参照1) 【概要】

4  
5 (4) 性状等

6 指定等要請者による添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」  
7 の成分規格案では、含量として「本品は、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホ  
8 スホン酸 (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>) 58.0~62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡  
9 黄色の透明な液体である。」とされている。(参照1) 【概要】

10  
11 5. 添加物「オクタン酸」

12 (1) 主成分の名称

13 和名：オクタン酸

14 (別名：カプリル酸)

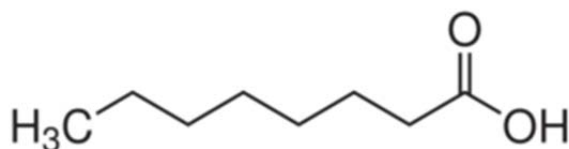
15 英名：Octanoic Acid

16 (別名：Caprylic acid)

17 CAS 登録番号：124-07-2 (参照1) 【概要】

18  
19 (2) 分子式、構造式

20 C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (参照1) 【概要】



23  
24 (3) 分子量

25 144.21 (参照1) 【概要】

26  
27 (4) 性状等

28 指定等要請者による添加物「オクタン酸」の成分規格案では、含量として  
29 「95.0%以上」、性状として「本品は、無色で油状の物質で、わずかににお  
30 いがある。」とされている。(参照1) 【概要】

31  
32 6. 添加物「過酸化水素」

33 (1) 名称

34 和名：過酸化水素

35 英名：Hydrogen Peroxide

1 CAS 登録番号： 7722-84-1 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

2  
3 (2) 分子式

4  $\text{H}_2\text{O}_2$  (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

5  
6 (3) 分子量

7 34.01 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

8  
9 (4) 性状等

10 我が国において現在使用が認められている添加物「過酸化水素」の成分規  
11 格において、含量として、「本品は、過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2 = 34.01$ ) 35.0~36.0%  
12 を含む。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、においがいいか又は  
13 わずかにはにおいがある。」と規定されている。(参照 5) 【追加 1 (公定書)】

14  
15 7. 過オクタン酸

16 (1) 名称

17 和名：過オクタン酸

18 英名：Peroxyoctanoic acid

19 (別名：Peroctanoic acid)

20 CAS 登録番号： 33734-57-5 (参照 1、20) 【概要、26】

21  
22 (2) 分子式

23  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOOH}$

24  
25 8. 起源又は発見の経緯等

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

29  
30 9. 我が国及び諸外国における使用状況

31 (1) 我が国における使用状況

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

36  
37 添加物「酢酸」は指定されており、使用基準は定められていない。(参照 5)  
38 【追加 1 (公定書)】

1  
2 添加物「過酸化水素」は指定されており、その使用基準は、「過酸化水素  
3 は、最終食品の完成前に過酸化水素を分解し、又は除去しなければならない  
4 い。」と定められている。(参照5)【追加1(公定書)】

5  
6 添加物「オクタン酸」は未指定であるが、添加物(香料)「脂肪酸類」とし  
7 て指定されている香料に関するリストに、オクタン酸が掲載されている。添  
8 加物(香料)「脂肪酸類」の使用基準は、「脂肪酸類は、着香の目的以外に使  
9 用してはならない。」と定められている。また、オクタン酸は、既存添加物「高  
10 級脂肪酸」<sup>3)</sup>にも含まれる場合がある。(参照7)【追加2】

11  
12 また、我が国では、過酢酸は、医療器具等の消毒液の主成分として使用が  
13 認められている(参照8)【3(サラヤ(2012))】。1-ヒドロキシエチリデン  
14 -1,1-ジホスホン酸のナトリウム塩である「エチドロン酸二ナトリウム」は、  
15 骨粗鬆症、脊髄損傷後、股関節形成術後の初期及び進行期の異所性骨化の抑  
16 制、骨パジェット病治療薬の有効成分として使用が認められている(参照9)  
17 【49(大日本住友製薬(2011))】。

## 18 19 (2) 諸外国における使用状況

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

### 24 25 ① 米国における使用状況

26 米国では、添加物「過酢酸製剤」は、過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸  
27 化水素、過オクタン酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸の混合  
28 剤と定義され、表1の使用基準等の下で使用が認められている。(参照  
29 10、11)【9(CFR 173.315)、12(CFR 173.370)】

30  

---

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

1 表 1 米国における添加物「過酢酸製剤」の使用基準

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

2  
3 また、米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届  
4 出・評価を経た上で使用が認められる制度（Food Contact Substance  
5 Notification (FCN)）があり、過酢酸製剤については、表 1 に適合しない  
6 製剤であっても、FCN 制度のもと、複数の製品の使用が認められている。  
7 （参照 1 2）【6（CFR170.100）】

8  
9 ② 欧州における使用状況

10 （文案検討中）

11  
12 ③ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

13 オーストラリア及びニュージーランドでは、過酢酸、1-ヒドロキシエチ  
14 リデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸は、Good Manufacturing Practice  
15 （GMP）の下、過酸化水素は残留量が 5 ppm までの範囲で殺菌料等とし  
16 て使用が認められている。（参照 1 3）【16（F2013C00139）】

17  
18 10. 国際機関等における評価

19 （1）JECFA における評価

20 ① 1965年、1974年の添加物「酢酸」の評価

21 1965年の第9回会合及び1974年の第17回会合において、JECFAは、添加  
22 物「酢酸」について評価を実施し、ADIを「not limited」としている。（参  
23 照 1 4、1 5）【追加5（TRS339）、44（TRS539）】

24  
25 ② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

26 1980年の24回会合において、JECFAは、ミルクの保存料、殺菌料と  
27 して使用される添加物「過酸化水素」の評価を実施している。その結果、  
28 「ADIは特定しない」とされたが、他に優れたミルクの保存方法がない場  
29 合のみ使用されるべきとしている。（参照 1 6）【180（TRS653）】

30  
31 ③ 1999年の添加物（香料）「オクタン酸」の評価

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

#### 4 5 ④ 2004年の添加物「過酢酸製剤」の評価

6 2004年の第63回会合において、JECFAは、酢酸、過酢酸、過酸化水素、  
7 オクタン酸、過オクタン酸及びHEDPを含む添加物「過酢酸製剤」につい  
8 て評価を実施している。

9  
10 JECFAは、添加物「過酢酸製剤」に含まれる物質のうち、過酢酸、過オ  
11 クタン酸及び過酸化水素については、食品中で速やかに水、酸素、酢酸又  
12 はオクタン酸に分解されるとし、酢酸とオクタン酸については、残留する  
13 量はわずかであり、安全に懸念をもたらすものではないとしている。

14  
15 HEDPについては、ラット生殖発生毒性試験成績に基づき、NOAELを  
16 （50 mg/kg体重/日）とし、パジェット病治療薬としてヒトに使用される量  
17 （5 mg/kg体重/日）が添加物「過酢酸製剤」を使用した食品の摂取に係る  
18 HEDPの摂取量（0.004 mg/kg体重/日）の1,000倍以上の量であることに基  
19 づき、安全に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 1 8、3）  
20 【5（TRS928）、20（FAS54）】

### 21 22 （2）欧州における評価

#### 23 ① 2003年の「過酢酸製剤」の評価

24 2003年、Scientific Committee on Veterinary Measures relating to  
25 Public Health（SCVPH）は、過酢酸製剤<sup>4</sup>を抗菌剤として鶏肉に使用し  
26 た場合の有効性、安全性について評価を実施し、過酢酸製剤の使用により  
27 残留した成分の安全性は無視できるものとしている。

28  
29 また、過酢酸製剤と食品との反応により生成した物質については特定で  
30 きず、安全性評価は困難としている。（参照 1 9）【23（SCVPH（2003））】

#### 31 32 ② 2005年の「過酢酸製剤」の評価

33 2005年、European Food Safety Authority（EFSA）は、2003年のSCVPH  
34 の評価を再検討し、安全性に懸念はないとしている。

35  

---

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

1 また、添加物「過酢酸」の使用による鶏肉表面の脂肪酸の酸化は認めら  
2 れず、セミカルバジドの形成の可能性はないとしている。(参照 2 0) 【26  
3 (EFSA (2005))】

4  
5 ③ 参考資料

6 以下の知見については、添加物製剤「過酢酸製剤」と使用方法の異なる  
7 サプリメントの構成成分としてのオクタン酸の評価であるため、添加物製  
8 剤「過酢酸製剤」の評価を検討するには適切ではないが、参考資料として  
9 記載する。

10  
11 a. 2009年の「オクタン酸カルシウム」、「オクタン酸マグネシウム」の  
12 評価

13 2009年、EFSAはカルシウム、マグネシウムを補給するためのサプリ  
14 メント成分としての「オクタン酸カルシウム」、「オクタン酸マグネシウ  
15 ム」の評価を実施している。

16  
17 EFSAは、提案された使用法に基づくオクタン酸の推計摂取量が9 g/  
18 日 (145 mg/kg体重/日) と高く、毒性試験で得られたNOAEL (1,900  
19 mg/kg体重/日) と比較して十分な差が認められないことも考慮し、提案  
20 されたオクタン酸カルシウム、オクタン酸マグネシウムの使用量から安  
21 全と結論するには毒性情報が不十分としている。(参照 2 1) 【追加8】

22  
23 事務局より：

24 前回 (第127回) 専門調査会での審議を踏まえ、EFSA(2009)については、  
25 参考資料とさせていただきます。

26  
27 (3) 米国における評価

28 指定等要請者によれば、上述 (p12) のFCNにおける、特定の過酢酸製剤  
29 についてのFDAの評価の経緯とされる文書が得られている。

30 当該文書によれば、2001年、FDAは、red meatに使用する特定の過酢酸製  
31 剤について評価を実施し、安全性の懸念はないとしている。また、2009年、  
32 FDAは、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価を実施し、異議はな  
33 いとしている。(参照 2 2、2 3、2 4) 【28 (FDA (2001))、29 (FDA  
34 (2009a))、30 (FDA (2009b))】

35 (4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価

2005年、FSANZは、過酢酸製剤<sup>(4)</sup>の抗菌剤としての使用について評価を

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

## 8 (5) その他

9 European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals  
10 (ECETOC) (2001)、Organisation for Economic Co-operation and  
11 Development (OECD) (2008) が過酢酸について体内動態、毒性等の試験  
12 成績をまとめ、報告している。(参照26、57)【追加5(ECETOC(2001))、  
13 36(OECD(2008))】

### 15 1.1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

16 今般、添加物製剤「過酢酸製剤」について添加物としての規格基準の設定並  
17 びに添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、添加物「過酢酸」について添加  
18 物としての指定、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」及び添  
19 加物「オクタン酸」について添加物としての指定及び規格基準の設定について  
20 厚生労働省に表2のとおり要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことか  
21 ら、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働省から食  
22 品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

23  
24 なお、添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、我が国で現在使用が認めら  
25 れている添加物「酢酸」、添加物「過酸化水素」については、規格基準の改正  
26 は行われないとされている。過オクタン酸については、意図的に添加されるも  
27 のではなく、オクタン酸と過酸化水素との反応により生成される物質であり、  
28 殺菌効果を期待するほどの量を有していないこと、さらに、過酢酸製剤に含ま  
29 れる過オクタン酸の量は極めて低い濃度であることから、過酢酸製剤の成分と  
30 はせず、指定及び規格基準の設定も行わないとされている。（参照2）【親委  
31 員会資料】

32  
33 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、  
34 添加物製剤「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される添加物について、表2のと  
35 おり指定及び規格基準の設定を検討するものであるとしている。（参照1、2）

36 【親委員会資料、概要】

37  
38 表2 添加物「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質の指定及び規格基準



添加物名	指定及び規格基準の概要	
過酢酸製剤	指定	指定しない。
	成分規格	設定する。
	使用基準	過酢酸製剤は、野菜、果実、食肉及び食鳥肉の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。過酢酸製剤は、野菜及び果実にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.080 mg 以下かつ 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として 0.0048 g 以下、食肉及び食鳥肉にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.220 g 以下かつ 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として 0.013 g 以下の濃度でなければならない。 (注1) 野菜、果実には軽微な加工(切断、細切、皮むき等)のものを含む。 (注2) 食肉及び食鳥肉には、内臓を含む。
過酢酸	指定	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	過酢酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。
HEDP	指定	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。
オクタン酸	指定及び	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	オクタン酸は、着香の目的及び過酢酸製剤として使用する目的以外に使用してはならない。

2

3

## 4 II. 安全性に係る知見の概要

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

7

8 ここでは、添加物製剤「過酢酸製剤」が、添加物「過酢酸」、添加物「酢酸」  
9 及び添加物「過酸化水素」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」

1 及び添加物「オクタン酸」による混合製剤であることから、それらの主成分のうち過酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸の安全性に係る知見を検討し、総合的に添加物製剤「過酢酸製剤」の安全性に関する評価を行うこととした。

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

10 よって、本評価書案では添加物「酢酸」の体内動態、毒性に係る知見の検討は行わないこととした。(参照25)【追加4(添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書(2013))】

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

## 18 1. 体内動態

事務局より：

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

### 19 (1) 過酢酸

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

23 *In vitro*において、多くの異なった酵素を用いた過酸類の分解試験が実施されている。その結果、過酸類はリパーゼ、プロテアーゼ及びブチリルコリンエステラーゼによって有意な分解を受けず、殆どの酵素で分解速度は24 0.05  $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 以下 (酸濃度0.02 mM、酵素濃度0.3 mM、pH8、25°C、25 15分間)であったが、ブタ肝臓カタラーゼで2.3  $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 、同アセチルコリンエステラーゼで0.48  $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ とわずかに高かったとされている。26 27 28 (参照26)【追加24 (ECETOC2001(p50))】

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

<sup>5</sup> 添加物「酢酸カルシウム」について、2013年4月に厚生労働省に対し「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない」と評価結果を通知している。

1 4℃の牛血清に 0.05%の濃度で過酢酸<sup>6)</sup>を添加する試験が実施されてい  
2 る。その結果、添加後 4 時間以内に過酢酸の分解が認められたとされてい  
3 る。赤血球が存在する全血中では、分解速度は上昇したとされている。(参  
4 照 2 6) 【追加 24 (ECETOC2001(p52))】

5  
6 ③ ラット胃液、ヒト唾液による分解試験 (ECETOC (2001) の引用 (Jühr  
7 ら (1978) 原著論文未確認) )

8 過酢酸 (5、2.5 mL、5~200 mg/L) にラット胃液 (1、0.5 mL、10、  
9 20%) を添加する試験が実施されている。その結果、液中の過酢酸含量は  
10 濃度依存的に 28~76%減少したとされている。

11  
12 同報告において、過酢酸 (5、2.5 mL、5~200 mg/L) にヒト唾液 (100  
13 µL) を添加する試験が実施されている。その結果、液中の過酢酸含量は、  
14 添加後直ちに 2~42%減少したとされている。(参照 2 6) 【追加 24  
15 (ECETOC2001(p52-53))】

16  
17 ④ 胃内又は腸内における分解について (ECETOC (2001) で引用 (Mücke  
18 (1977) 再掲 (p17)、原著論文未確認) )

19 過酢酸は、胃内 (pH2) では安定だが、腸管内や細胞内 (pH>=7) では  
20 非酵素的に分解されるとされている。システインやグルタチオンなどの還  
21 元性物質と反応することにより、過酢酸は速やかに酢酸に還元されるとさ  
22 れている。(参照 2 6) 【追加 24 (ECETOC2001(p53))】

23  
24 ⑤ 金属イオンの影響について (ECETOC (2001) で引用 (Mücke (1977)  
25 再掲 (p17)、原著論文未確認) )

26 過酢酸は、金属イオン非存在下では pH 依存的に酢酸と過酸化水素に分  
27 解されるが、金属イオン存在下では酸素と酢酸に分解されるとされている。  
28 (参照 2 6) 【追加 24 (ECETOC (2001))】

29  
30 ⑥ 全身分布について (ECETOC (2001) )

31 過酢酸は高い水溶性と低い脂溶性を有し、毛細血管内や曝露された組織  
32 中で微細な酸素の泡を発生することから吸収は悪く、全身循環への分布は  
33 少ないと考えられるとされている。(参照 2 6) 【追加 24  
34 (ECETOC(2001)(p54))】

35  
36 (2) 過酸化水素

---

<sup>6</sup> 体内動態試験、毒性試験において被験物質が過酢酸とのみ記載されている場合は「過酢酸」、過酢酸、過酸化水素、酢酸等との混合物とされている場合は「過酢酸製剤」としている。

1 以下に示す過酸化水素の体内動態に関する知見は、European Union Risk  
2 Assessment Report (2003) で引用されているものを中心にまとめた。(参  
3 照 2 7) 【110 (EU(2003))】

#### 4 5 ① 内因性の過酸化水素

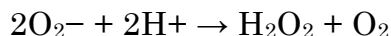
##### 6 a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance 7 ら (1979) )

8 過酸化水素はヒト血清や肝臓で検出できるとされている。細胞内のミ  
9 トコンドリア、小胞体、ペルオキシソームや可溶性画分において生成さ  
10 れ、酵素により分解され、細胞内濃度は  $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$  M の範囲で調整され  
11 ていとされている。(参照 2 8、2 9) 【175 (IARC1999)、112  
12 (Chance1979)】

##### 13 14 b. 過酸化水素の生成 (Fridovich (1978、1983) )

15 細胞質やミトコンドリアに局在するスーパーオキシドジムスターゼ  
16 の作用により酸素 1 分子の代謝により過酸化水素 1 分子が生成されと  
17 されている。(参照 3 0、3 1) 【132、133 (Fridovich (1978、1983) )】

##### 18 19 (a) スーパーオキシドジムスターゼによる過酸化水素の生成



#### 20 21 22 ② 吸収、分布

##### 23 a. 生体膜における吸収、赤血球における分解 (Chance ら (1979) )

24 生体膜の過酸化水素透過性は高いが、吸収と同時に速やかに代謝され、  
25 未変化体がどの程度血液循環に入るかはよく分かっていないとされてい  
26 る。さらに、血液中の赤血球は過酸化水素を分解する高い代謝能を有し  
27 ていとされている。(参照 2 9) 【112 (Chance1979)】

##### 28 29 b. イヌ消化管添加試験 (Shaw ら (1967) )

30 雑種イヌ (34匹) の腸切開術において過酸化水素 (~0.75、1.0、1.25、  
31 1.5、3.0%) を洗浄液として結腸、小腸及び大腸に添加する試験が実施さ  
32 れている。

33  
34 その結果、1.5%以上の被験物質の添加で粘膜の急激な白色化、循環血  
35 液中の気泡発生が認められた。また、0.75~1.25%の被験物質の添加で  
36 は、長期間、高圧下又は大容量の添加の場合に 1.5%以上の被験物質の添  
37 加時と同様の変化が認められたとされている。0.75%未満の被験物質の  
38 添加では、気泡の発生はみられなかったとされている。(参照 3 2) 【116

1 (Shaw (1967) ) ]

2  
3 ③ 代謝

4 a. 酵素による代謝 (Chance ら (1979) 、Fridovich (1978、1983) (再  
5 掲 (p19) ) 、Rhee ら (2001) )

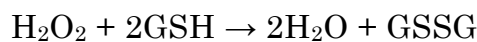
6 過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、及びグルタチオンペルオキ  
7 シダーゼ (GSPx) 及びペルオキシレドキシシン (Prx) 等があるとされて  
8 いる。

9  
10 カタラーゼはペルオキシソームで生成する過酸化水素を代謝し、  
11 GSPx は、細胞質およびミトコンドリアにおいて過酸化水素を代謝する  
12 とされている。(参照 29、30、31、33) 【112 (Chance1979) 、  
13 132、133 (Fridovich (1978、1983) ) 、追加 10】

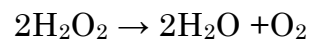
14  
15 事務局より：

16 前回 (第 127回) 専門調査会のご指摘を踏まえ修正いたしました。

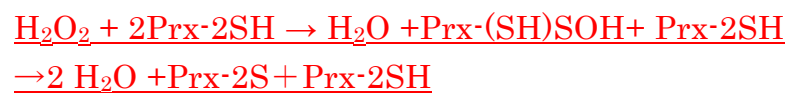
17 (a) GSPxによる代謝



19 (b) カタラーゼによる代謝



21  
22 (c) Prxによる代謝



25  
26 b. 酵素以外による代謝 (Kelly ら (1998) 、Salahudeen ら (1991) 、  
27 Witting (2000) )

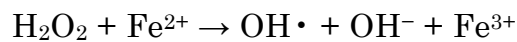
28 上述 (p20) のカタラーゼ及び、GSPx、Prx 以外に、ビタミン E、ユ  
29 ビキノール、カロテノイド、アスコルビン酸、グルタチオン、ピルビン  
30 酸塩によって、過酸化水素により生じるラジカルが捕捉され、無毒化が  
31 行われているとされている。(参照 34、35) 【119 (Kelly ら (1998))、  
32 120 (Salahudeen ら (1991) ) 】

33  
34 また、ミオグロビンが過酸化水素を代謝するという報告もある。(参  
35 照 36) 【追加 11】

1 c. 金属イオンの作用 (Gutteridge (1994)、Vallyathan and Shi (1997))  
2 金属イオン (鉄イオン) の触媒作用による過酸化水素の反応 (フェン  
3 トン反応) により、ヒドロキシ~~ル~~ラジカルが生成するとされている。

4  
5 通常、細胞内の鉄イオンはたんぱく質と結合しており、フェントン反  
6 応に基づく酸化ストレスの原因にはならないが、pH の低下やキレート  
7 剤が存在する場合、たんぱく質から鉄イオンが分離し、ヒドロキシ~~ル~~ラ  
8 ジカルが生成する可能性があるとされている。(参照 37、38) 【134  
9 (Gutteridge (1994))、135 (Vallyathan and Shi (1997))】

10  
11 (a) フェントン反応



13  
14 d. ヒト細胞への添加試験 (Makino ら (1994))

15 ヒト培養線維芽細胞 (IMR-90) に過酸化水素 (2~500  $\mu\text{M}$ ) 及びカ  
16 タラーゼ又は **GSPx** の阻害剤を添加する試験が実施されている。

17  
18 その結果、10 $\mu\text{M}$  未満の過酸化水素を添加した場合、その 80~90% が  
19 **GSPx** によって分解され、過酸化水素濃度が上昇すると、用量相関的な  
20 カタラーゼの寄与率上昇が認められたとされている。(参照 39) 【121  
21 (Makino ら (1994))】

22  
23 e. ヒト赤血球への添加試験 (Winterbourn and Stern (1987))

24 ヒト赤血球に過酸化水素及びカタラーゼ又は **GSPx** 阻害剤を添加する  
25 試験が実施されている。

26  
27 その結果、過酸化水素の分解にはカタラーゼの寄与度が高く、**GSPx**  
28 の寄与はわずかであることが認められたとされている。(参照 40) 【128  
29 (Winterbourn and Stern (1987))】

30  
31 f. ラットにおけるカタラーゼ活性 (Manohar and Balasubramanian  
32 (1986))

33 ラット消化管におけるカタラーゼ活性の測定が実施されており、その  
34 結果は表 3 のとおりである。(参照 41) 【122 (Manohar and  
35 Balasubramanian (1986))】

36  
37 表 3 ラット消化管におけるカタラーゼ活性

<u>カタラーゼ活性 (U/mg protein)</u>		
<u>胃</u>	<u>十二指腸</u>	<u>空腸</u>
<u>2.42±0.6</u>	<u>2.42±0.8</u>	<u>1.60±0.1</u>
<u>回腸</u>	<u>結腸</u>	<u>直腸</u>
<u>4.95±0.7</u>	<u>3.98±1.2</u>	<u>1.75±0.6</u>

④ 代謝の種差及び個体差遺伝的多型

a. 種差、系統差

(a) カタラーゼ発現の種差 (Calabrese (1989) )

赤血球中のカタラーゼ活性について、1965年、1977年、1984年にヒト、ラット、マウス、イヌ等の動物種による差を比較した試験が報告されており、いずれもヒトは最も高い活性を示し、ラット、マウスは中間の活性を示したとされている。(参照4 2) 【追加 12】

(b) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差 (Ito ら (1984) (EU (2003) で引用、GLP 不明))

C3H/HeN マウス、B6C3F<sub>1</sub> マウス、C57BL/6N マウス、C3H/C<sub>s</sub><sup>b</sup> マウスの各部位におけるカタラーゼ活性の測定が実施されており、その結果は表 4 のとおりである。

表 4 マウス十二指腸、全血、肝臓におけるカタラーゼ活性

<u>系統</u>	<u>カタラーゼ活性 (10<sup>-4</sup> k/mg protein、平均値±標準誤差)</u>		
	<u>十二指腸</u>	<u>全血</u>	<u>肝臓</u>
<u>C3H/HeN</u>	<u>5.3±1.4</u>	<u>7.8±0.4</u>	<u>75.3±3.8</u>
<u>B6C3F<sub>1</sub></u>	<u>1.7±0.2</u>	<u>7.7±0.1</u>	<u>62.8±9.8</u>
<u>C57BL/6N</u>	<u>0.7±0.3</u>	<u>5.1±0.2</u>	<u>40.7±4.0</u>
<u>C3H/C<sub>s</sub><sup>b</sup></u>	<u>0.4±0.1</u>	<u>0.4±0.2</u>	<u>33.3±2.6</u>

なお、後述 (p56) のとおり、同報告においてこれらのマウスに過酸化水素を飲水投与する試験が実施されており、カタラーゼ活性の低いマウスでは、十二指腸癌の発生率が高かったとされている。(参照 4 3、) 【110、150】

事務局より：

127 回で審議いただいた知見に加え、マウス、ラット、ヒトでのカタラーゼの発現量に関する知見をまとめました。

梅村座長：

過酸化水素の発がん性を評価する上で、体内動態で代謝酵素の発現について種差の考察が可能であれば有用と考えます。

山添委員：

異なる文献間での酵素発現量の量的比較には注意が必要です。b～dは、酵素量の単位も異なるため、これらによって種差を議論することは困難です。また、後述の発がん性試験で認められる発がん臓器は十二指腸です。ヒト十二指腸での発現量データは報告されておらず、種差を厳密に議論することは困難です。

頭金専門委員：

カタラーゼの種差について議論できるデータは(a)のみと思います。(b)は系統差についてのデータで参考になると思います。

## b. 個体差

ヒトにおけるカタラーゼの発現、GSPx 活性に寄与するグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) の発現に遺伝的多型個体差が認められている。

### (a) カタラーゼ発現の個体差の遺伝的多型 (EU (2003)、Ogata (1991))

カタラーゼについては、活性が通常の 36～55%のヒト (低カタラーゼ血症)、0～3.2%のヒト (無カタラーゼ血症) がおり、無カタラーゼ血症のヒトでは、口腔細菌が生成した過酸化水素が代謝されないことによる口腔内潰瘍 (高原病) がみられるとされている。

日本では 1989 年時点で無カタラーゼ血症のヒトが 90 例 (男性 43 例、女性 47 例) 報告されている。また、日本人 67,036 例を対象とした調査の結果では、0.23%のヒトが低カタラーゼ血症であったとされている。

また、健常人と無カタラーゼ血症のヒトのカタラーゼ活性の測定値は、表 5 のとおりである。 (参照 2 7、4 4) 【110 (EU(2003p104))、139 (Ogata (1991))】

表 5 ヒト血液、虫垂、腹筋におけるカタラーゼ活性

	<u>カタラーゼ活性 (k/dry weight)</u>
--	-------------------------------



	<u>血液</u>	<u>虫垂</u>	<u>腹筋</u>
<u>健常人</u>	<u>89.29</u>	<u>11.30</u>	<u>2.08</u>
<u>無カタラーゼ血症患者</u>	<u>検出限界以下</u>	<u>0.30</u>	<u>検出限界以下</u>

1  
2 (b-) G6PD 発現の個体差の遺伝的多型 (Hochstein (1988)、Sodeinde  
3 (1992) )

4 G6PD の欠損により、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン  
5 酸 (NADPH) 濃度及び グルタチオン GSH 濃度が減少し、GSPx による  
6 過酸化水素の代謝が不十分になるとされている。

7  
8 日本では、1989 年時点で G6PD 欠損症のヒトは人口比で 0.1% であ  
9 るとされている。(参照 4 5、4 6) 【140 (Hochstein (1988))、  
10 141 (Sodeinde (1992))】

11  
12 (3) HEDP

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

15 ヒト (10 例) に HEDP (20 mg/kg) 及び  $[^{32}\text{P}]$ HEDP (40  $\mu\text{Ci}$ ) を経口  
16 摂取させる試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の糞中排泄率は  
17 70~90% であったとされている。

18  
19 同報告において、ヒト (7 例) に HEDP (100 mg) の経口摂取及び  
20  $[^{32}\text{P}]$ HEDP (20  $\mu\text{Ci}$ ) の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結  
21 果、投与 6 日後の  $[^{32}\text{P}]$ HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35~50%、糞中排  
22 泄率は無視できるレベル、血中残存率は 0.03% 未満であったとされている。

23  
24 JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中  
25 に殆ど移行しないとしている。(参照 3) 【FAS54(p90)】

26  
27 ② ラット、ウサギ、イヌ、サル経口投与試験 (Michaelら (1972) (JECFA  
28 (2005)、FSANZ (2005) で引用) )

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

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

8  
9           JECFA は、消化管からの HEDP の吸収は限られたものであり、また代  
10 謝は無視できるとしている(参照3、4、47)【52 (Michael ら(1972))、  
11 20 (FAS54(p91))、24 (FSANZ2005(p41-2))】

### 12 13 ③ マウス、ラット、イヌ経口投与試験(水野ら(1989))

14           7週齢のICRマウス(雄4匹)、7週齢のSDラット(雌雄各5匹)、  
15 20~21か月齢のビーグル犬(雄2匹)に $[^{14}\text{C}]$ HEDP (50 mg/kg) を経口  
16 投与する実験が実施されている。

17  
18           その結果、投与後48時間の尿中排泄率は8~16%、糞中排泄率は82~  
19 88%であったとされている。ラットの胆汁排泄率は0.2%であったとされて  
20 いる。マウス及びラットでは投与後0.5時間、イヌでは投与後2時間で最  
21 高血中濃度に達したとされている。マウス、ラット、及びイヌで骨に分布  
22 が認められ、その他の臓器には認められなかったとされている。代謝物は  
23 認められなかったとされている。

24  
25           また、同報告において、7週齢のSDラット(雌雄各5匹)に $[^{14}\text{C}]$ HEDP  
26 (0、5、50、500 mg/kg 体重) を経口投与する実験が実施されている。

27  
28           その結果、総放射能のCmaxについて5、50 mg/kg 体重投与群を比較す  
29 ると投与量の増加と一致した増加(10倍)が認められたが、50、500 mg/kg  
30 体重投与群を比較すると、投与量の増加より高い(20倍)増加が認められ  
31 たとされている。また、血清中濃度の減少速度について、500 mg/kg 体重  
32 で遅れが認められたとされている。(参照48)【56 (水野ら(1989))】

### 33 34 ④ ラット経口投与試験(大日本住友製薬インタビューフォーム(IF)(2011) 35 の引用)

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

1  
2 また、分娩後14日のSDラットに $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$  (50 mg/kg) を単回経口投  
3 与する試験が実施されている。その結果、乳汁中への移行が認められたと  
4 されている。(参照 9) 【49 (大日本住友製薬IF (2011))】

5  
6 ⑤ 生体位ラット空腸内腔への添加試験 (Guralら (1985))

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

10  
11 Gural は、HEDP の吸収には受動輸送以外の吸収経路が存在すると考察  
12 している。しかし、リン酸イオン吸収に関与する担体機構は介在していな  
13 いであろうとしている。(参照 4 9) 【57 (Guralら (1985))】

14  
15 ⑥ ヒト経口摂取試験 (Fogelmanら (1986))

16 絶食した健常成人 (10 例) に HEDP (400 mg/人) を経口摂取させ、同  
17 時に $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{HEDP}$  を静脈内投与する試験 (試験①) と、絶食していない健  
18 常成人 (9 例) に同様の処置を行なう試験 (試験②) が実施されている。  
19 試験①については 4 例に同様の追加試験及び 6 例に食物と HEDP (400 mg/  
20 人) を同時に経口摂取させる追加試験が実施されている。その結果、HEDP  
21 の平均吸収率は試験①で 3.5% (4 例の追加試験で 3.9%)、試験②で 1.5%  
22 であったとされている。試験①について食物と同時摂取した追加試験では、  
23 平均吸収率は 0%であったとされている。(参照 5 0) 【59 (Fogelman  
24 ら (1986))】

25  
26 (4) オクタン酸

27 ① ラット経口投与試験 (Hyun (1967))

28 リンパ管と門脈に挿管した Wistar ラット (雄 4 匹) に、 $[^{14}\text{C}]\text{オクタン}$   
29 酸 (150 mg/動物) を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、  
30 投与後 8 時間で、投与した $[^{14}\text{C}]\text{オクタン酸}$ の 94~98%が腸管に吸収された  
31 後に門脈系によって輸送され、96~102%が代謝を受けず、遊離脂肪酸の  
32 まま検出されたとされている。(参照 5 1) 【80 (Hyun (1967))】

33  
34 ② ラット空腸への添加試験 (Greenberger (1965))

35 ラット (雌 4 匹) の空腸を摘出し、その薄切片に $[^{14}\text{C}]\text{オクタン酸}$ を添加  
36 する試験が実施されている。その結果、回収した放射性化合物のうち、  
37 1.66%が  $\text{CO}_2$  に、2.09%が水溶性の物質に代謝されていたとされている。  
38 試験液中及び組織中から回収された脂溶性放射性化合物のうち、それぞれ

1 99.4%（そのうち 99.0%が炭素数 8）及び 80.6%（そのうち 8.6%が炭素数  
2 10～20）が遊離脂肪酸であったとされている。

3  
4 Greenberger は、投与されたオクタン酸の一部は酢酸に代謝され、その  
5 後に長鎖脂肪酸に取込まれるとしている。（参照 5 2）【83（Greenberger  
6 （1965））】

### 7 8 ③ ヒト経口摂取試験（Schwabe（1964））

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

11  
12 その結果、呼気中への<sup>14</sup>C CO<sub>2</sub> の排出は、経口摂取の場合は 3～6 分後  
13 から、また静脈内投与の場合は 1～2 分後から認められ、経口摂取後及び  
14 静脈内投与後の 50 分間における呼気からの回収率は、それぞれ 15.4%及  
15 び 15.7%であったとされている。

16  
17 Schwabe は、オクタン酸は、少量であれば投与後すぐに全量が吸収され、  
18 その一部が代謝を受けるとしている。（参照 5 3）【85（Schwabe（1964））】

### 19 20 ④ 参考資料

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

#### 24 25 a. ラット静脈内投与試験（Liu & Pollack（1993））

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

28  
29 その結果、オクタン酸について、脂肪組織中に用量依存的な蓄積、見  
30 掛け上の分布容積の用量依存的な増大、血清タンパク質や組織タンパク  
31 質との結合に飽和が認められたとされている。また、尿中排泄及び腸肝  
32 循環が認められなかったとされている。

### 33 34 （5）過オクタン酸

35 過オクタン酸の体内動態に関する知見は認められなかった。

### 36 37 （6）体内動態のまとめ

38 （文案検討中）

1  
2 **2. 毒性**

3 **(1) 過酢酸、過オクタン酸**

4 FDA (2000) は、過酢酸と過オクタン酸の毒性を評価するにあたって、過  
5 酸として総合的に考えている。(参照 5 4) 【13 (FDA (2000))】

6  
7 本専門調査会としては、過酢酸を被験物質とした試験成績を評価すること  
8 で、過酢酸及び過オクタン酸と併せた総合的な評価が可能と判断した。

9  
10 事務局より：

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

14 **① 遺伝毒性**

戸塚専門委員 (主担当)：

この記載で問題ありません。

山田専門委員 (副担当)：

この記載で問題ありません。

12 過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 6 のとおりである。

13  
14 **表 6 過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績**

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験 ( <i>in vitro</i> GLP 非対応)	ヒト肺線維芽細胞 (WI-38 CCL75)	過酢酸混合物 (過酢酸 42%、過酸化水素 5.5%)	最高用量 32 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下で)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 2 6、5 7) 【36p134、追加 5p88】
	コメット試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ヒト末梢血リンパ球	過酢酸	0.1~5 ppm	0.5~5 ppm で DNA 移動距離の用量依存的な増加	Buschini ら (2004) (参照 5 5) 【42】
	UDS 試験 ( <i>in vitro</i> GLP 非対応)	ヒト肺線維芽細胞 (WI-38 CCL75)	過酢酸混合物 (過酢酸 31%、過酸化水素 4.7%)	最高用量 32 µg/mL (過酢酸として)	陰性 (代謝活性化系非存在下で)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 2 6、5 7) 【36p134、追加 5p88】

	UDS 試験 ( <i>in vivo</i> GLP 非対応)	ラット (F344, 各群 雄 6 匹)	過酢酸混合 物 (過酢酸 5.17%、過酸 化水素 20%)	0、330、 1,000 mg/kg 体重 (過酢酸と して)  単回強制経 口投与試験	陰性	ECETOC (2001)、 OECD (2008) の引用 (Blowers (1994)) (参照 26、57) 【36p139 追加 5p88】
		ラット (F344, 各群雄 3 匹)	過酢酸混合 物 (過酢酸 5.2%、過酸化 水素 14.1%、 酢酸 17.6%)	52、104 mg/kg 体重 (過酢酸と して)  単回強制経 口投与試験	陰性	OECD (2008) の引用 (Nesslany (2002)) (参照 57)【36p140】
遺伝 子突 然変 異	スポット 試験 ( <i>in vivo</i> GLP 非対 応)	細菌 ( <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA1535、 TA1536、 TA1537、 TA1538、 TA1978、 LT-2)	過酢酸混合 物 (過酢酸 35 ~37%、過酸 化水素 8~ 9%、酢酸 36 ~38%)	6~10 µg/plate (過酢酸と して)	陽性 (代謝活 性化系非存在 下で TA1978 (10 µg/plate) 及び LT-2 (6 µg/plate)) その他では陰 性	ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977)、 Dorange ら (1974)) (参照 26)【追加 5 p88】
	微生物を 用いる遺 伝子組換 え/有糸分 裂組換え 試験 ( <i>in</i> <i>vitro</i> GLP 対応不明)	<i>Saccharomyc</i> <i>es cerevisiae</i> D4	過酢酸混合 物 (過酢酸 36%、過酸化 水素 8.5%、 酢酸 37%)	最高用量 過酢酸とし て 40 µg/mL	陰性 (代謝活性化 系非存在下 で)	ECETOC (2001) の引用 (Dorange ら (1974)) (参照 26)【追加 5 p88】
		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2~15 ppm	10 ppm で陽 性 15 ppm で細 胞毒性 代謝活性化酵 素 (P450) 誘 導条件下では 陰性	Buschini ら (参 照 55)【42】
	復帰突然 変異試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応 不明)	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA1978	過酢酸混合 物 (過酢酸 9 ~40%、過酸 化水素 ~ 25.5%、酢酸 ~37%)	最高用量 40 µg/mL (TA1978 のみ、過酢 酸として) 4,576 µg/plate (TA98 を 除く、過酢 酸として)	TA1978 のみ 陽性 (代謝活性化 系非存在下) その他陰性 (代謝活性化 系の有無に関 わらず)	Yamaguchi & Yamashita (1980)、 ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977)、 Wallat (1984)、 Zeiger (1988)) (参照 26、 56)【41、追 加 5 p88】

		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2~15 ppm	5、10 ppm で陽性 15 ppm で細胞毒性 代謝活性化酵素 (P450) 誘導条件下では陰性	Buschini ら (参照 55) 【42】
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応)	ヒトリンパ球	過酢酸混合物 (過酢酸 5.17%、過酸化水素 20%、酢酸 10%)	13~259 µg/mL (過酢酸として)	細胞毒性が認められた最高用量で陽性 259 µg/mL (代謝活性化系存在下) 78 µg/mL (代謝活性化系非存在下)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Philips (1994)) (参照 26、57) 【追加 5 p88、36p132】
	染色体異常試験 ( <i>in vivo</i> GLP 対応不明)	マウス (系統不明、各群雌雄各 15 匹、骨髄)	過酢酸混合物 (過酢酸 40%、過酸化水素 5%、酢酸 45%)	経皮投与：過酢酸として 5 mg/kg 体重、腹腔内投与：過酢酸として 50 mg/kg 体重	陽性  ECETOC は、本試験の詳細や染色体の分析法については明確ではないとしている。	ECETOC (2001) の引用 (Paldy ら (1984)) (参照 26) 【追加 5 p91】
	小核試験 ( <i>in vivo</i> GLP 対応不明)	マウス (CF21/W68、各群雌雄各 7 匹、骨髄)	過酢酸混合物 (過酢酸 4.5%、過酸化水素 26.7%、酢酸 6.7%)	0、200、400、800 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)  2 回強制経口投与	陰性 <b>全投与群で用量依存的な骨髄毒性</b>	ECETOC (2001) の引用 (Wallat (1984)) (参照 26) 【追加 5 p91】
		マウス (CD-1、各群雌雄各 15 匹、骨髄)	過酢酸混合物 (過酢酸 5.17%、過酸化水素 20%、酢酸 10%)	8~150 mg/kg 体重 (過酢酸として)  単回強制経口投与	陰性  投与した過酢酸の体内分布が不明瞭であり、陰性の結果には疑問があるとしている。	ECETOC (2001) の引用 (Blowers (1994)) (参照 26) 【追加 5 p91】

1 過酢酸の細菌等を用いた DNA 損傷、遺伝子突然変異を指標とした試験の  
2 結果、代謝活性化系非存在下でのみ陽性の所見が認められ、代謝活性化系の  
3 存在下では全て陰性であったことから、生体内での遺伝毒性に懸念する根  
4 拠にはならないものと考えた。

5  
6 また、過酢酸の染色体異常を指標とした試験の結果、*in vitro* 染色体異常  
7 試験で陽性の所見が認められたが、その用量は細胞毒性が認められた最高用  
8 量のみで認められているが、細胞毒性も同時に認められているため、過酢酸  
9 に対するあり、細胞応答の二次的な影響を受けたものと考えられることから、

1 ~~したがって~~、生体内での遺伝毒性を懸念する根拠にはならないとには懸念が  
2 ないと考えた。*In vivo* の染色体異常試験においても、陽性と報告されている  
3 ものが認められたが、試験の詳細や分析法について明確でないとされ、信頼  
4 性に乏しいと考えた。

5  
6 一方、適切に実施されたと考えられるマウスを用いた *in vivo* 小核試験の  
7 結果には陰性の所見が認められた。~~過酢酸による一般毒性は観察されてい~~  
8 ~~るものの陰性の所見が認められた。~~

9  
10 事務局より：

11 前回（第127回）専門調査会について、ECETOC（2001）で引用されて  
12 いる Wallat（1984）の試験において、「骨髄毒性」が明らかなのかどうかと  
13 のご指摘がありました。ご検討をお願いいたします。

14 山田専門委員、戸塚専門委員：

15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31  
32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100  
101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000  
まとめ文を整理しました。*in vivo* 小核試験で認められた一般毒性について  
は、遺伝毒性の評価に必ずしも必要な情報でないため、評価書への記載は不  
要と考えます。

10 以上より、本専門調査会としては、過酢酸に生体にとって特段問題となる  
11 ような遺伝毒性はないと考えた。

## 12 ② 急性毒性

### 13 a. 過酢酸（ECETOC（2001）、OECD（2008）の引用）

14 ラット（雌雄）に過酢酸混合物（過酢酸、過酸化水素、酢酸を含む）  
15 を経口投与する複数の急性毒性試験が実施されている。その結果、LD<sub>50</sub>  
16 は5.8～314.8 mg/kg 体重（過酢酸として）とされている。（参照26、  
17 57）【追加5（ECETOC2001）、36（OECD（2008））】

### 18 b. 過オクタン酸（CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE 19 REGULATION（2006））

20 過オクタン酸の経口投与のLD<sub>50</sub>は、550～2,000 mg/kg 体重であった  
21 とされている。（参照58）【25（california（2006））】

## 22 ③ 反復投与毒性

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



1                    ラット又はブタに過酢酸混合物（過酢酸 38%、過酸化水素 14%、酢  
2                    酸 27%）を表 7 のような投与群を設定して、混餌投与する試験が実施  
3                    されている。

4  
5                    **表 7 群設定**

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

6  
7                    その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

12  
13                    ECETOC は、試験②で認められた血清アルカリホスファターゼの減  
14                    少について、被験物質投与との関連は不明としている。また、本試験に  
15                    ついて、過酢酸の食餌中での安定性に関する詳細が示されておらず、用  
16                    量設定に疑問があるとしている。ECETOC は、試験①に係る NOAEL  
17                    を 960 mg/kg 体重/日、試験②に係る NOAEL を 6 mg/kg 体重/日、試験  
18                    ③に係る NOAEL を得られないとしている。（参照 2 6）【追加 5  
19                    (ECETOC (2001) p75,77)】

20  
21                    本調査会としては、詳細が不明であり本試験における NOAEL を得ら  
22                    れないと判断した。

23  
24                    **b. ラット7日間飲水投与毒性試験（OECD（2008）、ECETOC（2001）**  
25                    **で引用（Juhrら（1978）原著論文未確認、GLP不明））**

26                    BDIX ラット（各群雄各 10 匹）に過酢酸混合物（過酢酸 40%、過酸  
27                    化水素 14%、酢酸 27%）を表 8-1 のような投与群を設定して、7 日間飲  
28                    水投与する試験が実施されている。

29  
30                    **表 8 用量設定**

用量設定	0、3.1、6.2、12.5、25、50、100、200 ppm
------	----------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、体重、生殖機能、病理組織学的検査において変化は認められなかったとされている。

- ・ 6.2 ppm 以上投与群で飲水量の減少

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質<sup>7)</sup>の調整 1 日後には 50～60%が減少し、4 日後には 75%が減少したとしている。NOAEL は得られないと判断している。

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

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

ラット (雄、系統及び匹数不明)、NMRI、C3Hf マウス (雌雄、匹数不明)、Pirbright モルモット (雌雄、匹数不明)、Han:AURA ハムスター (雌雄、匹数不明) に過酢酸混合物 (過酢酸 40%、過酸化水素 14%、酢酸 27%) 200 mg/L を 10 か月間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとしている。

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質<sup>7)</sup>の調整 1 日後には 50～60%減少し、4 日後には 75%減少していると指摘している。NOAEL は得られないと判断している。(参照 2 6、5 7、5 9) 【36 (OECD (2008) p129)、追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)】

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

- d. ラット8週間飲水投与毒性試験 (Vegerら (1977) (SCVPH (2003) 、

<sup>7)</sup> ここで言う被験物質が、過酢酸と過酢酸溶液全体のいずれを指しているかは、不明である。

1 OECD (2008)、ECETOC (2001) で引用) GLP非対応)

2 ラット (各群雄各 12 匹) に過酢酸を表 9-1 のような投与群を設定し  
3 て、8 週間飲水投与する試験が実施されている。

4  
5 表 9-1 用量設定<sup>8)</sup>

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

6  
7 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 9-2 のとおりである。

8  
9 表 9-2 毒性所見

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

10  
11 なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかつ  
12 た。

- 13
- 14 ・ 全投与群で摂水量の減少が認められ、最高用量で最も顕著であつ  
15 たが、用量依存性が認められなかった。
  - 16 ・ 全投与群でヘモグロビン量の増加が認められたが、用量依存性が  
17 認められなかった。

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

21  
22 SCVPH は、過酢酸について適切に実施された反復投与毒性試験は本  
23 試験のみであると指摘している。ECETOC は、認められた肝臓、腎臓  
24 への影響は実験上のアーチファクトである可能性があり、注意が必要で  
25 あると指摘している。

26  
<sup>8</sup> 被験物質の安定性については、不明である。

1 OECD は、GLP 非対応であること、認められた所見のいくつかに用  
2 量依存性が認められなかったこと、病理組織学的検査や臓器重量のデー  
3 タが限られていること等から、本試験の信頼性は乏しいとしている。(参  
4 照 19、26、57) 【37 (Veger (1977))、23 (SCVPH (2003)  
5 p20)、36 (OECD (2008) p124-5)、追加 5 (ECETOC (2001) p76-8)】

6  
7 本専門調査会としては、  
8

事務局より：

原著論文の日本語訳の信頼性について、厚生労働省に再度確認を依頼  
しています。

9  
10 e. ラット 7 日間飲水投与試験 (OECD (2008) で引用 (Leuschner ら (2004)  
11 原著論文未確認、GLP 対応))

12 SD ラット (雌雄) に過酢酸混合物 (過酢酸 15.16% 及び過酸化水  
13 素を 14.39% 含む) を表 10 のような投与群を設定して、7 日間飲水  
14 投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開  
15 始 4~168 時間に HPLC 測定及び測光法により過酢酸の濃度確認を行  
16 ったとされている。

17  
18 表 10 用量設定

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
雄 (mg/kg 体重) <sup>(9)</sup>	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg 体重) <sup>(9)</sup>	0、1.9、19、38

19  
20 その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされて  
21 いる。

22  
23 OECD は、本試験における NOAEL を雌雄ともに最高用量である 200  
24 ppm (雄で 29 mg/kg 体重/日、雌で 38 mg/kg 体重/日) としている。(参照 5  
25 7) 【36 (OECD (2008) p123-4)】

26  
27 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を雌雄ともに最高用量  
28 である 200 ppm (雄で 29 mg/kg 体重/日、雌で 38 mg/kg 体重/日) と判断し  
29 た。ただし、本試験は投与期間が 7 日間のみ試験であることは考慮する必  
30 要がある。

<sup>9</sup> 雄について、147 ml/kg 体重として、雌について 189 ml/kg 体重として換算されている。

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

SD ラットに過酢酸混合物 (過酢酸 5%、過酸化水素 15.3%、酢酸 16.6%) を表 11-1 のような投与群を設定して、13 週間強制経口投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開始 1、4、8、13 週に pH 測定により過酢酸の濃度確認を行ったとされている。

表 11-1 用量設定\*

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

その結果、各投与群で認められた死亡数及び死亡動物で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。なお、最終生存動物に被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。

表 11-2 毒性所見

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

<sup>10</sup> 死亡が多く認められたため、用量を漸減している。

1  
2           なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかつ  
3 た。

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

9  
10           OECDは、GLPに対応した試験ではまれなことではあるとしつつ、投  
11 与手技が原因で、被験物質が呼吸器に直接暴露を受けた可能性を指摘し  
12 ている。

13  
14           以上より、OECDは、本試験における NOAELを0.75mg/kg/日、また、  
15 NOELを0.25mg/kg/日と評価している。(参照 5 7)【36 (OECD (2008)  
16 p118-22)】

17  
18           本専門調査会としては、  
19

事務局より：

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

20  
21           ④ 発がん性

22           経口投与による過酢酸の発がん性に関する試験成績は認められなかつ  
23 た。

24           a. 参考資料

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

28  
29           ECETOC (2001) によれば、マウスに過酢酸混合物をイニシエーシ  
30 ョン段階、プロモーション段階で皮膚に塗布する試験が実施されており、  
31 皮膚腫瘍の増加が示唆されたが、報告の詳細は不明であり、認められた  
32 所見は発がんの可能性というより皮膚の損傷に基づく二次的な影響と  
33 考えられるとされている。(参照 5 7)【追加 5 (ECETOC (2001) p94-6】

34  
35           本専門調査会としては、本試験が塗布によるものであり、また、試験

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

5  
6 ⑤ 生殖発生毒性

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

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

11  
12 その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされ  
13 ている。ECETOC は、試験の詳細について報告されていないと指摘し  
14 ている。(参照 2 6) 【追加 5 (ECETOC (2001) p96-7)】

15  
16 b. ラット、マウス、ハムスター、スナネズミ、モルモット10か月間飲水  
17 投与生殖毒性試験 (Juhrら (1978) (ECETOC (2001) で引用、GLP  
18 不明) 再掲)

19 上述 (p33) の試験において、被験物質の投与に関連した生殖~~や繁殖~~  
20 に対する影響は認められなかったとされている。ECETOC は、試験の  
21 詳細について報告されていないと指摘している。(参照 2 6) 【追加 5  
22 (ECETOC (2001) p76-7)】

23  
24 c. ラット出生前発生毒性試験 (OECD (2008) で引用 (Muller (2005)、  
25 Weber (2007) 原著論文未確認) GLP対応)

26 妊娠 Wistar ラット (各群 20~21 匹) に過酢酸混合物 (過酢酸 32~  
27 38%、過酸化水素 10~14%、酢酸 17~21%) を表 12-1 のような投与  
28 群を設定して、妊娠 5~20 日に飲水投与する試験が実施されている。

29  
30 表 12-1 用量設定

用量設定	0、100、300、700 mg/L
(mg/kg 体重/日として換算)	0、12.5、30.4、48.1 mg/kg 体重/日

31  
32 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。  
33 胎児の死亡、外表の異常及び性比に対する影響は認められなかったとさ  
34 れている。

35  
36 表 12-2 毒性所見

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

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

- ・ 12.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で一過性の体重減少、飲水量の減少。これらについては、OECD は毒性ではないとしているが、詳細は不明である。

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

本専門調査会としては、本試験における、母動物のNOAELは詳細が不明のため判断できず、胎児のNOAELを30.4 mg/kg体重/日と判断した。  
 (参照 5 7) 【36 (OECD (2008) p143)】

## ⑥ ヒトにおける知見

過酢酸の経口摂取によるヒトにおける知見は認められなかった。

### a. 参考資料

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

ECETOC (2001) によれば、ヒトが過酢酸混合物を手の洗浄剤として使用した例、眼に添加した例及び呼吸器暴露を受けた例が報告されており、手の洗浄剤としては、過酢酸の濃度が 0.2%以下、眼の添加では 0.1%以下、呼吸器暴露は空気中の濃度が 0.5mgPAA/m<sup>3</sup> (0.16ppm)以下であれば、障害は認められなかったとされている。(参照 5 7) 【追加 5 (ECETOC (2001) p101-5)】

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



1 報告が認められないことから、評価できないと判断した。

2  
3 ⑦ 過酢酸、過オクタン酸の毒性まとめ

4  
5 (2) 過酸化水素

6 ① 遺伝毒性

7 IARC (1999)、EU (2003) の報告において、過酸化水素の遺伝毒性に  
8 関する知見が多数引用されている。両報告とも、過酸化水素は、内因性、  
9 外因性にかかわらずヒドロキシルラジカルの発生、細胞における脂質の過  
10 酸化により DNA 傷害及び細胞死の原因となるとしている。(参照 28、  
11 60) 【110、175】

12  
13 IARC は、認められた知見を総括し、微生物及びほ乳類培養細胞を用いた  
14 試験で DNA 傷害が認められ、細菌、チャイニーズ・ハムスター由来培  
15 養細胞株、マウスリンフォーマ細胞を用いた試験で遺伝子突然変異が認め  
16 られ、ヒト及びその他のほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験で染色体異  
17 常が認められたとしている。一方、*in vivo* マウス小核試験において、染色  
18 体異常は認められなかったとしている。(参照 28) 【175】

19  
20 EU は、過酸化水素は *in vitro* で遺伝毒性物質であるが、*in vivo* で遺伝  
21 毒性を示す知見は得られなかったとしている。(参照 60) 【110】

22  
23 本専門調査会としては、過酸化水素によりヒドロキシルラジカルが発生  
24 し、DNA 傷害の原因となるという IARC、EU の考察を是認し、過酸化水  
25 素は *in vitro* 代謝活性化系非存在下における試験では遺伝毒性が認められ  
26 ると考えた。一方で、添加物としてヒトが過酸化水素を摂取した場合に懸  
27 念される遺伝毒性を評価するために、*in vitro* 代謝活性化系存在下におけ  
28 る試験及び *in vivo* 試験を中心に検討を行った。検討に用いた試験成績は、  
29 表 13-1 及び表 13-2 のとおりである。

30  
31 事務局より：

申請者より、表 11-1 及び表 11-2 で引用した報告以外に以下の論文について  
提出されておりますが、これらは、*in vitro* 代謝活性化系存在下における  
試験が実施されていないため、評価書案に引用しておりません。

163 (Abu-Shakra & Zeiger (1990))、165 (Abril & Pueyo (1990))、167  
(Kruszweski & Szumiel (1993))、168 (Sawada ら (1988))、169 (Speit  
ら (1982))

1 表 13-1 過酸化水素の遺伝毒性 (*in vitro* 試験)

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要		参照
				代謝活性化系 非存在下	代謝活性化系 存在下	
DNA 損傷	DNA 修復試験 (GLP 不明)	<i>Escherichia coli</i> WP2、WP67、CM871	不明	陽性	陽性	EU (2003) の引用 (De Flora ら (1984)) (参照 60) 【110】
	コメット試験 (GLP 不明)	ラット気管上皮細胞、中皮細胞	1~50 µM 10分間	用量依存的な DNA 傷害を持つ細胞の増加	カタラーゼの添加により、DNA 損傷が大きく低下	EU (2003) の引用 (Churg ら (1995)) (参照 60) 【110】
	<i>in vitro</i> UDS 試験 (GLP 対応不明)	Wistar ラット (雄) 肝臓	0、25、50 mg/kg 体重  30 分かけて静脈内投与	-	陰性	EU (2003) の引用 (CEFIC (1997b)) (参照 60) 【110】
	SCE 試験 (GLP 不明)	ヒト血液 (全血 ; WBC、リンパ球 ; PLC)	最高用量 2,000 µM	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b) (参照 61) 【171】
		ほ乳類培養細胞 (V79、CHO)	最高用量 40 µM	陽性 (V79、 CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a) (参照 61) 【171】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (GLP 対応不明)	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA102、TA1537、TA1538)	インキュベーション法 : 最高用量 6 mM プレインキュベーション法 : 最高用量 340 µM リキッドインキュベーション法 : 最高用量 4.5 µM	陽性 (TA97、TA98、TA102、TA1537) 陰性 (TA100、TA1538)	陰性	Kensese & Smith (1989) (EU (2003) , IARC (1999) の引用) (参照 62) 【164】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 0.9 µg/mL	陰性	陰性	IARC (1999) の引用 (Xu ら (1984)) (参照 28) 【175】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 50 µg/plate	陰性	陰性	Yamaguchi & Yamashita (1980) (参照 56) 【41】

		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) 、 <i>E.coli</i> WP2	最高用量 0.67 mg/plate (代謝活性化系非存在下) 3.3 mg/plate (代謝活性化系存在下)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E.coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E.coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (Prival ら (1991)) (参照 6 0) 【110】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) 、 <i>E.coli</i> WP2	最高用量 3.3 mg/plate	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E.coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E.coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (SRI international (1980)) (参照 6 0) 【110】
	マウスリンフォーム TK 試験 GLP 対応不明)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 0.1 µg/ml (代謝活性化系非存在下) 30 µg/ml (代謝活性化系存在下)	陽性	陰性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1986)) (参照 6 0) 【110】
染色体異常	染色体異常試験 (GLP 対応)	ほ乳類培養細胞 (CHO)	最高用量 45.0 nL/mL (代謝活性化系非存在下) 100 µL/mL (代謝活性化系存在下)	陽性	陽性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1985)) (参照 6 0) 【110】

1

2 表 13-2 過酸化水素の遺伝毒性 (*in vivo* 試験)

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	宿主経路試験 (GLP 対応不明)	<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46 (宿主: SwissOF1マウス)	牛乳中0.003、0.3、3.0% 一週間経口投与  水中0.3% 0.5mLを2時間おきに2回 強制経口投与	陰性 (牛乳中) 陽性 (水中、TA1530 で強い陽性、G46 で弱い陽性)	Keck ら (1980) (EU (2003) で引用) (参照 6 3) 【166】
染色体異常	小核試験 (GLP 対応不明)	SwissOF1マウス	牛乳中0.003、0.3、3.0%  経口投与 (詳細不明)	陰性	Keck ら (1980)) (参照 6 3) 【166】
		マウス	LD <sub>50</sub> の1/00、1/25、1/5、1/2量  腹腔内投与 (詳細不明)	陰性 不完全な報告のため評価できないとされている。	EU (2003) の引用 (Liarskii ら (1983)) (参照 6 0) 【110】

	カタラーゼ欠損マウス (C57BL/6N Cr1BR) 骨髄	0、200、1,000、3,000、6,000ppm (雄0、42.4、164、415、536 mg/kg体重/日 雌0、48.5、198、485、774 mg/kg体重/日) 2週間連続経口投与	陰性	EU (2003) の引用 (Dupont ら (1995)) (参照 6 0) 【110】
	Swiss OF1マウス骨髄	0、250、500、1,000 mg/kg体重 腹腔内投与	陰性	EU (2003) の引用 (CEFIC ら (1995b)) (参照 6 0) 【110】
小核試験 (GLP 対応)	ICRマウス (各群雄25匹)	250、500、1,000 mg/kg体重 24時間間隔で2回強制経口投与	陰性	厚生労働省委託試験成績 (2010) (参照 6 4) 【173】

1

山田専門委員：

Liarskii ら (1983) によるマウス小核試験は、情報が不完全のため削除して良いと考えます。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

過酸化水素は *in vitro* 試験で遺伝毒性を示すものの、*in vivo* 試験では陽性が認められたものはマウスによる宿主経路試験が一報あるだけであり、マウス小核試験においては、カタラーゼ欠損マウスによる試験を含め全て陰性であった。

宿主経路試験は、マウス腹腔内に投与した被験物質が体内で代謝され、あらかじめ投与しておいた細菌がそれに暴露された結果生じる突然変異を評価する試験である。過酸化水素の水溶液による試験では陽性が認められたが、過酸化水素を牛乳に混合した溶液による試験では、陰性が認められた。通常、ヒトが添加物「過酸化水素」水溶液の暴露を受けることはなく、肉、野菜等何らかの食品に添加物「過酸化水素」が接触した後、暴露されることを勘案すると、過酸化水素を牛乳に混合した溶液による試験の結果の方が、ヒトが適切に使用された添加物「過酸化水素」を摂取した場合の遺伝毒性の評価により資するものと考えられる。

また、全ての *in vivo* 小核試験で陰性が確認されており、投与された過酸化水素が吸収され、骨髄に分布されるまでに代謝・分解を受け、陰性を示したのと考えられた。

従って本専門調査会としては、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するにあたっては、代謝・分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと判断した。

## ② 急性毒性

過酸化水素を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として、表 14 のような報告がある。

表 14 過酸化水素の単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
ラット (雄)	70%過酸化水素	75	EU (2003) の引用 (FMC (1979)) (参照 6 0)【110】
ラット (雌) (雄)	70%過酸化水素	1,026 694	EU (2003) の引用 (Du pont (1996)) (参照 6 0)【110】
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981)) (参照 6 0)【110】
SD ラット (雌) (雄)	35%過酸化水素	1,193 1,270	EU (2003) の引用 (FMC (1983)) (参照 6 0)【110】
SD ラット	10%過酸化水素 (限度試験)	致死量 >5,000	EU (2003) の引用 (FMC (1990)) (参照 6 0)【110】
Wistar ラット (雌) (雄)	9.6%過酸化水素	1,518 1,617	伊藤ら (1976) (EU (2003) の引用) (参照 6 5)【143】

事務局より：

EU(2003)Appendix C (p201)において、50%過酸化水素投与の Screen 試験が記載されておりますが、LD<sub>50</sub> が特定できていないことから引用しておりません。

2012年8月の第109回専門調査会で添加物「過酸化水素」について審議を頂いた際、皮内投与と静脈投与のそれぞれ1試験について記載しておりましたが、今回、経口投与試験成績が得られていることから、皮内投与と静脈投与の記載は削除いたしました。

石塚専門委員：

皮内試験と静脈内投与試験については引用の必要はないと考えます。

1 ③ 反復投与毒性

事務局より：  
EU(2003)では、d 試験(ラット 1 3 週間強制経口(伊藤ら 1976)、e 試験 (ラット 100 日間強制経口(川崎ら 1969)、k 試験 (カタラーゼ欠損マウス 90 日間飲水(Weiner ら 2000)の 3 つの試験が、評価に用いることが可能としています。  
  
EU(2003)で引用された文献のうち、投与匹数の不明なもの ①Antonova ら (1974) 、②Hankin(1958)については、本評価書案では引用していません。

2  
3 a. ラット 8 週間飲水又は混餌投与試験 (EU (2003) で引用 (Shapiro  
4 ら (1960) 原著論文未確認、GLP 不明) )  
5 SDラットに過酸化水素を表 15-1 のような投与群を設定して8週間飲  
6 水又は混餌投与する試験が実施されている。

7  
8 表 15-1 投与群設定

	匹数 (匹)	投与経路	用量 (%)
試験 1	各群 24	飲水	0、0.5、1.0、1.5%
試験 2	各群 2	混餌 <sup>(11)</sup>	1、1.5%

9  
10 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 15-2 のとおりである。

11  
12 表 15-2 毒性所見

用量	毒性所見
1.5% (試験 1)	死亡率の増加
1.0%以上 (試験 1)	う蝕及び歯周組織の病変
1.0%以上 (試験 2)	体重増加抑制、う蝕及び歯周組織の病変
0.5%以上 (試験 1)	体重増加抑制

13 (参照 6 0) 【110】

14  
15 本専門調査会としては、試験法が適切でないことから、本試験を評価  
16 に用いるべきでないと判断した。

17  
事務局より：  
EU(2003)においても、”conclusions are restricted by the limited study design.”とされています。

<sup>11</sup> 投与の頻度、投与形態を変えて計 5 群を設定している。

中江専門委員：

EU (2003)の記載内容に基づき、また、投与方法が統一されていないことを無視すれば、本試験では、最低用量で体重増加抑制があり、用量の増加に伴って歯の病変・死亡が出現してくるので、NOAELが求められず、LOAELが0.5%（飲水）ということになります。

本試験について、原論文を入手する必要がないこと、そして調査会の評価に用いないことの理由は、試験法が適切でないことです。

1  
2 b. ラット 290 日間飲水投与試験（EU（2003）で引用（Romanowski  
3 ら（1960）原著論文未確認、GLP 不明））

4 ラット（雄、匹数不明）に過酸化水素を表 16-1 のような投与群を設定し、  
5 290 日間飲水投与する試験が実施されている。  
6

7 表 16-1 投与群設定

	用量（%）
通常ラット	0、0.25、0.5、2.5、5.0、10%
高血圧誘発ラット	0、0.25、0.5、2.5%

8  
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 16-2 のとおりである。  
10

11 表 16-2 毒性所見

用量	毒性所見
2.5%以上（通常ラット）	投与 43 日以内に全動物死亡
0.5%以上（通常ラット）	体重増加抑制、血圧増加、死亡（8 匹）
0.25、0.5%（高血圧誘発ラット）	血圧低下、生存日数増加

12 （参照 6 0） 【110】  
13

14 本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における  
15 NOAEL は得られないと判断した。  
16

中江専門委員：

これは、場合によって原論文を入手することを考慮すべき試験かもしれませ  
17 18 19 17  
18  
19

c. マウス 35 週間飲水投与試験（青木、谷（1972）（EU（2003）で引用、GLP 不明））

1 dd マウス（投与群雄 16 匹、対照群雄 8 匹）に過酸化水素を表 17 の  
2 ような投与群を設定し、35 週間飲水投与する試験が実施されている。投  
3 与 13 週以降、1～2 週間ごとに 1～4 匹ずつと殺、病理組織学的検査が  
4 行なわれている。

5  
6 表 17-1 用量設定

用量設定	0、0.15%
mg/動物/日	0、5.9 mg/動物/日

7  
8 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 17-2 のとおりである。

9  
10 表 17-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.15%	肝臓に顕著な水腫様変性等 細尿管上皮にやや水腫瘍変性等 脾臓の鬱血、ヘモシデリン沈着等 胃にやや粘膜萎縮等 小腸にリンパ組織肥大等

11 (参照 60、66) 【110、145】

12  
13 本専門調査会としては、単用量による試験であることから、本試験に  
14 おける NOAEL は得られないと判断した。

15  
16 d. ラット 12 週間強制経口投与試験（伊藤ら（1976）（EU（2003）で  
17 引用、GLP 不明））

18 Wistar ラット（各群雄 12 匹）に過酸化水素を表 18 のような投与群  
19 を設定し、週に 6 回、12 週間強制経口投与する試験が実施されている。

20  
21 表 18-1 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0、56.2、168.7、506.0
----------------------	--------------------

22  
23 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 18-2 のとおりである。

24  
25 表 18-2 毒性所見

用量	毒性所見
506.0 mg/kg 体重/日	摂餌量減少、体重増加抑制



	血液学的検査において、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、リンパ球の減少 心臓、肝臓、腎臓の絶対重量の減少 病理組織学的検査において、胃粘膜びらん上の痂皮、筋層の小円形細胞浸潤
--	--

1           なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。  
2           • 血液生化学的検査において、**56.2 mg/kg** 体重/日以上投与群で **GOT** の  
3           減少（参照 60、65）【110、143】

4  
5           本専門調査会としては、本試験における **NOAEL** を **168.7 mg/kg** 体重  
6           /日と判断した。

7

事務局より：

506.0 mg/kg 体重/日の1例で、病理組織学的検査において、胃粘膜びらん上の痂皮、筋層の小円形細胞浸潤がみられていますが、著者らは、1例であり局所刺激として除外すべきとしています。

また、168.7 mg/kg 体重/日以上投与群で血液学的検査において、好中球及び単球の増加、リンパ球の減少、血液生化学的検査において、尿素窒素、GPT、アルカリホスファターゼの減少が認められていますが、担当の専門委員の判断により毒性とはしておりません。

著者は無影響量を **56.2 mg/kg** 体重/日、EU(2003)では **LOAEL** を **56.2 mg/kg** 体重/日としています。

石塚専門委員：

高用量の胃粘膜変化は、著者の記載の通り、局所的刺激によるものと推察しました。S-GOT ですが、上昇ではなく低下であること、組織的变化が出ていないこと、GOT 減少には用量性がないことから、毒性ととらずに、NOAEL を他の肝酵素群の減少が有意であり、肝およびそのほかの臓器にも組織的变化を伴う **168.7mg/kg** 体重/日と判断しました。

中江専門委員：

胃の変化については、刺激によるものと考えられる上に、そもそも1例のみの変化なので、毒性学的意義がありません。また、肝を含む諸臓器の病理組織学的変化は1例のみにしかみられず、臓器重量の変化も明確とは言えません。GPT の変化は、たしかに明らかですが、低下であるので意義が明確でなく、肝の病理学的変化とも相応しません。ALP や BUN の変化は、軽微であり、低下であり、相応する腎や骨の変化があ

りません。血液学的変化も、軽微であり、意義があると思えません。体重増加抑制も摂餌量低下に基づくものと考えられます。以上より、本試験では、毒性学的意義が明確な変化がありませんが、強いて言うなら体重増加抑制でしょう。そうすると、NOAELは、168.7 mg/kg 体重/日になります。

1  
2 e. ラット最長 100 日間強制経口投与試験（川崎ら（1969）（EU（2003）  
3 で引用、GLP 不明））

4 Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 19-1 のような投  
5 与群を設定し、最長 100 日間強制経口投与する試験（試験 1）が実施さ  
6 れている。

7  
8 表 19-1 用量設定（試験 1）

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0、6、10、20、30、60
-------------------	-----------------

9  
10 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 19-2 のとおりである。

11  
12 表 19-2 毒性所見

用量	毒性所見
60 mg/kg 体重/日	体重増加抑制 血液生化学的検査において、ヘマトクリット 値、血漿たんぱく濃度の減少

13  
14 なお、以下のような所見が認められたとされているが、毒性と判断し  
15 なかった。

- 16 ・ 30 mg/kg 体重/日以上で、血液生化学的検査において血漿カタラ  
17 ーゼ活性の減少が認められたが、減少量は少なく、その他の測定値  
18 に変化が認められていない。（参照 60、67）【110、146】

19  
20 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 30 mg/kg 体重/  
21 日と判断した。

22 事務局より：

投与 40 日で見られた脾臓重量のわずかな増加については 100 日後には見られなかったとされていることから、毒性所見には記載していません。

石塚専門委員：

60 mg/kg 体重/日で体重変化、血液学的変化などに有意差が出ているので、これを毒性ととらえました。

f. ラット 90 日間混餌投与試験（川崎ら（1969）（EU（2003）で引用、GLP 不明））

Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 20-1 のような投与群を設定し、90 日間混餌投与する試験（試験 2）が実施されている。

表 20-1 用量設定（試験 2）

用量設定（mg/餌 20 g）	0、0.6、1、3、6
mg/kg 体重/日として換算 <sup>(12)</sup>	0、1.9、3.2、9.3、18.5

その結果、表 20-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

表 20-2 毒性所見

用量	毒性所見
18.5 mg/kg 体重/日	なし

EU（2003）は、本試験は、餌中の過酸化水素の分解について明らかでないため、実際の投与量は不明としている。（参照 6 0、6 7）【110、146】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL について投与量が不明であることから判断できないと考えた

中江専門委員：

「投与量が不明」なのは、EU（2003）がそう言っているだけなので、根拠がありません。EU（2003）の言い分は、あながち間違っていないと思いますが、そうすると、他のすべての試験で安定性が担保されていることを証明せねばならないこととなります。

g. ラット 10 週間飲水投与試験（EU（2003）で引用（Takayama ら（1980）原著論文未確認、GLP 不明））

Fisher ラット（各群雌雄各 10 匹）に過酸化水素を表 21-1 のような投与群を設定し、10 週間飲水投与する試験が実施されている。

<sup>12</sup> 文献中に示された平均摂餌量及び最終体重をもとに換算した。

1 表 21-1 用量設定

用量設定 (%)	0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.4
----------	------------------------

2  
3 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 21-2 のとおりである。

4  
5 表 21-2 毒性所見

用量	毒性所見
2.4%	胃で多発性のびらん及び潰瘍 雄 2 匹で精巣萎縮、1 匹で肝うっ血 脳以外の組織重量減少 死亡（雌雄各 1 匹）
0.15%以上	体重増加抑制

6 (参照 60) 【110】

7  
8 本専門調査会としては、詳細が不明であり本試験における NOAEL を  
9 判断できないと考えた。

10 中江専門委員：

これは、場合によって原論文を入手することを考慮すべき試験かもしれ  
ません。個人的にそれほど積極的なわけではないですが。

事務局より：

本試験については、発がん性の項目でも記載がありますので、原著の  
要否については合わせてご判断をお願いします。

11  
12 h. マウス 40 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Kihlstorm ら (1986)  
13 原著論文未確認、GLP 不明) )

14 NMR マウス (投与群雄 8 匹、対照群雄 8 匹) に過酸化水素を表 22  
15 のような投与群を設定して 40 日間飲水投与する試験 (試験 1) が実施さ  
16 れている。

17  
18 表 22-1 投与群設定 (試験 1)

用量設定 (%)	0、0.5
----------	-------

19  
20 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 22-2 のとおりである。

21  
22 表 22-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.5%	飲水量減少、体重増加抑制

(参照 6 0) 【110】

本専門調査会としては、単用量での試験であることから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

i. ラット 56 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Kihlstorm ら (1986) 原著論文未確認、GLP 不明) )

Wistar ラット (対照群雄 8 匹、投与群雄 8 匹) に過酸化水素を表 23-1 のような投与群を設定し、56 日間混餌投与する試験 (試験 2) が実施されている。

表 23-1 用量設定 (試験 2)

用量設定 (%)	0、0.5
----------	-------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりである。

表 23-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.5%	飲水量減少、体重増加抑制 骨格筋、腎臓、肝臓におけるグルタチオンペルオキシダーゼの減少 骨格筋におけるカタラーゼの減少

(参照 6 0) 【110】

本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

j. マウス 14 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Du pont (1995) 原著論文未確認、GLP 不明) )

C57BL マウス (各群雌雄 10 匹) に過酸化水素を表 24-1 のような投与群を設定し、14 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 24-1 用量設定

用量設定 (ppm)	0、200、1,000、3,000、6,000
雄 (mg/kg 体重/日として換算)	0、42.4、164、415、536

雌 (mg/kg 体重/日として換算)	0、48.5、198、485、774
---------------------	--------------------

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 24-2 のとおりである。

表 24-2 毒性所見

用量	毒性所見
3,000 ppm 以上	摂餌量、摂水量減少、体重増加抑制 胃、十二指腸粘膜の変性

(参照 6 0) 【110】

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

中江専門委員：  
これは、場合によって原論文を入手することを考慮すべき試験かもしれませんが、個人的にそれほど積極的なわけではないですが。

事務局より：  
原著は非公開で入手が困難な可能性もあると思われます。

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

k. カタラーゼ欠損マウス 90 日間飲水投与試験 (Weiner ら (2000) (EU (2003) で引用<sup>(13)</sup>)、GLP 不明) )

カタラーゼ欠損 C57BL マウス (各群雌雄各 15 匹) に過酸化水素を表 25-1 のような投与群を設定し、90 日間飲水投与し、6 週間休薬期間を設ける試験が実施されている。

表 25-1 用量設定

用量設定 (ppm)	0、100、300、1,000、3,000
雄 (mg/kg 体重/日として換算)	0、26、76、239、547
雌 (mg/kg 体重/日として換算)	0、37、103、328、785

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりである。

表 25-2 毒性所見

用量	毒性所見
----	------

<sup>13</sup> EU (2003) において、FMC (1997) の報告が引用されており、これは Weiner (2000) の報告と群設定や結果が同様のものである。このことから、Weiner (2000) の報告は、FMC (1997) の報告を査読論文にした同じ試験成績に基づく報告であると考えた。

3,000 ppm	体重増加抑制（休薬期間で回復） 雄：総たんぱく質、グロブリン量の減少
1,000 ppm 以上	雄：十二指腸粘膜過形成（休薬期間で回復）
300 ppm 以上	雌：十二指腸粘膜過形成（休薬期間で回復） 雌：摂餌量及び飲水量の減少

（参照 60、68）【110、144】

以上より、Weiner らは、本試験における NOAEL を十二指腸粘膜の過形成にもとづき、100 ppm（雄：26 mg/kg 体重/日、雌：37 mg/kg 体重/日）としている。

事務局より：

「添加物に関する食品健康影響評価指針」において、「遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である。」とされています。

本試験成績はカタラーゼ欠損マウスによるものです。指針に基づく慎重な審議をお願いいたします。

300 ppm の雌で認められた十二指腸粘膜過形成は、10 匹中 1 匹のみで認められています。毒性と判断すべきでしょうか。

中江専門委員：

まず、カタラーゼ欠損マウスのデータは、参考資料とし、ヒトの無/低カタラーゼ血症の場合、懸念があるかもしれないと考える根拠とすべきです。したがって、NOAEL を取る必要は、ありません。

#### ④ 発がん性

- a. カタラーゼ欠損マウス 100 週間飲水投与試験（Ito ら（1981）（EU（2003）、JECFA（1980）で引用、GLP 不明））

カタラーゼ欠損 C57BL マウス（各群雌雄各約 49～51 匹）に過酸化水素を、表 26-1 のような投与群を設定して、100 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 26-1 用量設定

用量設定 (%) <sup>(14)</sup>	0、0.1、0.4
--------------------------	-----------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.4%	十二指腸癌発生率の増加 体重増加抑制
0.1%以上	腺胃のびらん、十二指腸過形成発生率の増加

(参照 16、60、69) 【110、147、180】

JECFA は、過酸化水素には安定剤が含有されていることが多く、安定剤による発がんへの寄与に関する評価が必要としている。

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における発がん性の判断はできないと考えた。

中江専門委員：

カタラーゼ欠損マウスのデータは、参考資料とし、ヒトの無/低カタラーゼ血症の場合、懸念があるかもしれないと考える根拠とすべきです。したがって、NOAEL を取る必要はなく、発がん性の評価もすべきではありません。

JECFA の意見は、推測の域を出ず、また、もしこれを問題にするなら、他の全ての試験で考慮せねばなりません。

b. マウス 30～740 日間飲水投与試験 (Ito ら (1982) (EU (2003) で引用、GLP 不明) )

C57BL/6N マウス、DBA マウス、BALB マウス (雌雄、匹数不明) に過酸化水素を表 27-1 のような投与群を設定して 30～740 日間飲水投与する試験が実施されている。投与 30、60、90、120、150、180、210、300、360、420、490、560、630、700 日に 2～29 匹をと殺し、胃及び十二指腸について病理組織学的検査を実施している。

表 27-1 用量設定

<sup>14</sup> 摂水量が報告されていないことから、mg/kg 体重に換算することはできなかった。



用量設定 (%) <sup>(15)</sup>	0、0.1、0.4
--------------------------	-----------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 27-2 のとおりである。  
 なお、投与中止により発生率は減少したとされている。

表 27-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.4%	前胃、腺胃の多発的なびらん、過形成の発生率増加 十二指腸の多発的な過形成の発生率増加

また、C57BL マウスでは十二指腸癌の発生率が対照群で 0%、0.1%投与群で 1%、0.4%投与群で 5%であったとされている。(参照 60、70)  
**【110、149】**

本専門調査会としては詳細が不明であることから、本試験における発がん性の判断はできないと判断した。

中江専門委員：

この試験の結果は、「0.4%投与群のC57BLマウスの67%以上で投与開始120日後に胃のびらんや過形成が、C57BLマウスの80%以上で投与開始60日後に十二指腸の過形成が、認められた。0.4%投与群では、投与開始90-210日後に、DBAマウスの30%に、BALBマウスの10%に、胃のびらんが認められた。また、投与開始90・150・210日に、DBAマウスの60-100%に、BALBマウスの40-69%に、十二指腸の過形成が認められた。投与開始150-210日後に胃及び十二指腸に認められた病変は、10-30日の投与休止により減少するか、消失した。一方、マウス全体では、0.1%投与群の1%で、0.4%投与群の5%で、投与開始420-740日後に十二指腸癌が認められたが、転移は認められなかった。対照群では、同時期に腫瘍の発生は認められなかった。」というものです。十二指腸の癌は、慢性刺激によるものと考えられますし、おそらく統計学的に有意ではありません。

c. マウス 6 か月間飲水投与試験 (Ito ら (1984) (EU (2003) で引用、GLP 不明) 再掲 (p22) )

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

<sup>15</sup> 摂水量が報告されていないことから、mg/kg 体重に換算することはできなかった。

1 ーゼ活性マウス (C3H/C<sub>3</sub><sup>b</sup>) (各 18~24 匹) に過酸化水素 (0.4%) を 6  
2 か月間飲水投与する試験が実施されている。

3  
4 その結果、十二指腸癌の発生率について、高カタラーゼ活性のマウス  
5 (C3H) で 11.1%、低カタラーゼ活性のマウス (C57BL、C3H/C<sub>3</sub><sup>b</sup>) で  
6 91.7%、100%であったとされている。(参照 4 3、6 0) 【110、150】

7  
8 Ito らは、十二指腸癌発生率にカタラーゼ活性が関与していると示唆  
9 している。

10 本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における  
11 発がん性の判断はできないと判断した。

12 中江専門委員：

まず、カタラーゼ欠損マウスのデータは、参考資料とし、ヒトの無/  
低カタラーゼ血症の場合、懸念があるかもしれないと考える根拠とすべ  
きです。したがって、NOAELを取る必要はなく、発がん性の評価もす  
べきではありません。

13 事務局より：

a ~ c 試験について、以下のように考察した文献 (Desesso ら  
(2000)) があります。なお、2012年8月の第109回専門調査会で添加物  
「過酸化水素」について審議いただいた際に評価書案に記載させていた  
だいておりました。

a ~ c のマウス発がん性試験について、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  
低いと結論されている。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があげられている。(参照 7 1) 【151】

中江専門委員：

Desessoらの考察は、評価書に記載すべきではありません。

14

15

1 d. ラット 18 か月間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Takayama ら  
2 (1980) 原著論文未確認、GLP 不明) )

3 F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) に過酸化水素を表 28-1 のような  
4 投与群を設定し、18 か月間投与の後、6 か月間休薬期間を設ける試験  
5 が実施されている。  
6

7 表 28-1 用量設定

用量設定 (%)	0、0.3、0.6
(mg/kg 体重/日として換算)	雄 : 0、195、433 雌 : 0、306、677

8  
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。  
10

11 表 28-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.6%以上	なし

12  
13 EU (2003) は、本試験は適切に実施されており発がん性は認めら  
14 れなかったとする一方で、報告内容が不完全であることから発がん性  
15 について確かな結論は得られないとしている。(参照 6 0) 【110】  
16

17 本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験におけ  
18 る発がん性の判断はできないと考えた。  
19

中江専門委員 :

0.3%以上の雄でライディツヒ細胞腫、内分泌腫瘍が認められていま  
すが、自然発生性の変化であり、毒性所見とはしておりません。

本試験は、評価書から削除すべきです。

梅村座長 :

本試験については、原著論文を確認すべきと考えます。

20  
21 e. ラット MAM 併用大腸発がん試験 (Hirota & Yokoyama ら (1981)  
22 (EU (2003) で引用、GLP 不明) )

F344 ラットに過酸化水素とメチルアゾキシメタノール酢酸 (MAM) を表 29-1 のような投与群を設定し、飲水投与する試験が実施されている。

表 29-1 投与群設定

群番号	匹数	投与方法
1 群	8	過酸化水素 (1.5%) を 8 週間投与後、過酸化水素の投与を継続 <sup>(16)</sup> しながら 2 週おきに 3 回 MAM (25 mg/kg 体重) を腹腔内投与し、MAM 投与終了後も過酸化水素 (1.5%) の投与を継続して 13 週間投与
2 群	8	過酸化水素 (1.5%) を 8 週間投与後、過酸化水素の投与を継続 <sup>(16)</sup> しながら 2 週おきに 3 回 MAM (25 mg/kg 体重) を腹腔内投与し、MAM 投与終了後無処置
3 群	3	過酸化水素 (1.5%) を 25 週間投与
4 群	3	無処置対照群

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。

表 29-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1 群	2 群と比較して、十二指腸癌、空腸癌の発生率増加
3 群	全動物で十二指腸及び空腸上皮過形成

(参照 60、72) 【110、152】

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における発がん性の判断はできないと考えた。

中江専門委員：

本試験は、評価書から削除すべきです。

f. ラット MNNG 併用二段階大腸発がん試験 (Takahashi ら (1986) (EU (2003) で引用、GLP 不明) )

Wistar ラットに N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG : 100 mg/L) と過酸化水素等を表 30-1 のような投与群を設定し、飲水投与する二段階発がん試験が実施されている。

<sup>16</sup> MAM 腹腔内投与後 2 日間は無処置

1 表 30-1 投与群設定

群番号	匹数	イニシエーション段階 (8週間)	プロモーション段階 (32週間)
1群	30	MNNG8週間飲水投与	無処置
2-4群	17～ 21	MNNG8週間飲水投与	エタノール、ピロ亜硫酸カリウム又はホルムアルデヒドの飲水投与
5群	21	MNNG8週間飲水投与	過酸化水素(1%)
6-9群	10	無処置	無処置又はエタノール、ピロ亜硫酸カリウム若しくはホルムアルデヒドの飲水投与
10群	10	無処置	過酸化水素(1%)

2  
3 その結果、各投与群のうち過酸化水素が投与された5、10群で認めら  
4 れた毒性所見は表 30-2 のとおりである。

5  
6 表 30-2 毒性所見

投与群	毒性所見
5群	1群と比較して、胃底部腺腫様過形性の発生率増加 1、10群と比較して、前胃扁平上皮乳頭種の発生率増加
10群	1群と比較して、前胃扁平上皮乳頭種の発生率増加

7 (参照60、73) 【110、153】

8  
9 本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験における  
10 発がん性の判断はできない。

11 中江専門委員：

プロモーション作用があるのでは？ただし、慢性刺激によるものでし  
12 ようが。

13 g. 参考資料

14 以降の知見については、頬袋への添加投与によるものであることから、  
15 過酸化水素の発がん性を検討する資料にはならないものであるが、参考  
16 資料として記載する。

17  
18 (a) ハムスター頬袋添加試験 (Marshall (1996) (EU (2003) で引用、  
19 GLP 不明) )

1 Syrian golden ハムスター (8~10 週齢 : 各群雌雄各 25 匹) に過酸  
2 化水素を歯磨き粉に混ぜて口腔内頬袋に 20 週間にわたり 5 回/週塗布  
3 した試験が実施されている。

4  
5 その結果、20 週間の生存期間中に 37 匹について癌は発生しなかつ  
6 たとしている。IARC は、本試験は通常の投与経路でなく、短期試験  
7 であることを指摘している。(参照 60、74) 【110、154】

8  
9 (b) ハムスター頬袋添加試験 (Padma (1993) (EU (2003) で引用、  
10 GLP 不明) )

11 Syrian golden ハムスター (8 週齢 : 各群雌雄各 30-40 匹) に 30% 過  
12 酸化水素水 (純度不明 : 20 µL) を頬袋に 24 週間にわたり 5 回/週塗  
13 布し、16 か月まで維持する試験が実施されている。

14 また他の投与群で、イニシエーションとして 4-  
15 (nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone を塗布した後、過酸  
16 化水素を 24 週間塗布し、16 週間維持した試験が実施されている。

17  
18 その結果、イニシエーションのみを行った群では 15 匹中 1 匹、さら  
19 に過酸化水素を塗布した群では 31 匹中 1 匹に腺腫が発生したとして  
20 いる。(参照 60、75) 【110、155】

21  
梅村座長 :

マウスでの十二指腸における発がん性は、a~cを確認する限り、用量  
相関性はわかりませんが、一定の投与量のもとでは陽性であると考えます。

一方、ラットやハムスターの試験では発がん性は認められず、マウスの  
試験でも、カタラーゼ欠損と発がん性の相関が示唆されています。また、  
血中カタラーゼ活性について、ヒトがマウスより高いとする報告もありま  
す。

以上より、マウスでの発がん性の報告を、一般的なヒトに外挿すること  
は適切でなく、一般的なヒトにおいて発がん性の懸念は認められないと考  
えます。

ただし、カタラーゼ欠損のヒトについては、発がん性の懸念は否定でき  
ず、摂取量も踏まえた総合的な評価が必要と考えます。

山添委員 :

梅村座長にご指摘いただいた種差の問題に加え、食品に天然に含まれる  
過酸化水素が原因で発がん性が高まったというような疫学研究がないこ

と、想定される摂取量が食品に天然に含まれる量と大きく変わらないことも踏まえると、ヒトへの発がん性のリスクは極めて小さいと言えるのではないかと考えます。

中江専門委員：

過酸化水素による変化は、十二指腸腫瘍も含め、口腔から腸管に至る消化管内面に対する直接（刺激）作用によるものと考えられます。また、ひよっとすると、消化管内面では、カタラーゼの方が GPx より優先的に働くのかもしれませんが。いずれにしても、吸収された過酸化水素が消化管を含む各種臓器・組織に再分布して影響を与えるとは思えません。そもそも、過酸化水素が吸収後の生体内で未変化体のまま存在すると考えることが困難です。

石塚専門委員：

他の先生方と同じく、健常人における発がん性の懸念はないと考えられます。一方で、カタラーゼ欠損症のヒトについてはさらに慎重な議論が必要と考えます。

1  
2  
3  
4  
5  
6

### (3) HEDP

#### ① 遺伝毒性

HEDP に関する遺伝毒性の試験成績は、表 31 のとおりである。

表 31 HEDP に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	HEDP (60%水溶液)	0.001～10 μL/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 μL/plate 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Monsant (1977)) (参照) 【20p95】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> )	HEDP・2Na	最高用量 5,000 μg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 76) 【67】

	マウスリンフォーマ TK 試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	HEDP (60%水溶液)	0.064~0.6 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (代謝活性化非存在下) 0.125~0.8 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (代謝活性化存在下)	陰性 <sup>17)</sup> (代謝活性化系の有無に関わらず) 0.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Litton Bionetics (1978)) (参照) 【20 p95】
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	CHO-K <sub>1</sub>	HEDP・2Na	最高用量 0.01 M 24時間及び48時間連続処理 (代謝活性化非存在下) 6時間処理後18時間の回復時間 (代謝活性化系)	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 76) 【67】

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

4

## 5 ② 急性毒性

6 HEDP・2Na を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として、表 32  
7 のような報告がある。

8

表 32 HEDP・2Na 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
SD ラット	1,340	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、77) 【20p92、60】
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 78) 【61】
(雄)	3,136	
SD ラット	2,400	JECFA (2005) の引用 (参照 3) 【20 p92】
SD ラット	3,130	JECFA (2005) の引用 (参照 3) 【20p92】
ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 78) 【61】
(雌)	2,250	
NZ ウサギ (雌雄)	581~1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、77) 【20p92、60】
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、77) 【20p92、60】

<sup>17)</sup> 0.8  $\mu\text{L}/\text{mL}$  (代謝活性化系存在下) で陰性対照と比べ 2~2.5 倍の突然変異が認められたとされている。



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

### ③ 反復投与毒性

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

SD ラット（各群雌雄各 20 匹）に HEDP・2Na を表 33 -1 のような  
投与群を設定して、91 日間（試験 1）、1 週間（試験 2）混餌投与する  
試験が実施されている。

表 33-1 用量設定

用量設定（%）	（試験 1）0、0.2、1.0 （試験 2）0、5.0
mg/kg 体重/日として換算 （HEDP として）	（試験 1）0、100、500 （試験 2）0、2,500

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 33-2 のとおりである。  
100、500 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査、血液学的検査にお  
いて被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

表 33-2 毒性所見

用量	毒性所見
2,500 mg/kg 体重/日 （試験 2）	死亡、重度な体重減少剖検において、腺胃 のびらん

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

- 500 mg/kg 体重投与群の雌で腎相対重量の増加が認められたが、病  
理組織学的検査において腎臓に変化は認められなかった。

以上より、JECFA は、本試験における NOEL を 500 mg/ kg として  
いる。（参照 3、7 7）【20p93、60】

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

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

4 SD ラット (各群雌雄各 15 匹) に HEDP を表 34-1 のような投与群  
5 を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。  
6

7 表 34-1 用量設定

用量設定	0、3,000、10,000、30,000 ppm
mg/kg 体重/日として 換算 (HEDP と して)	0、150、500、1,500 mg/kg 体重/日

8  
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 34-2 のとおりである。  
10 1,500 mg/kg 体重/日投与群のみに病理組織学的検査を実施したが、被験  
11 物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。150、500  
12 mg/kg 体重/日投与群でその他被験物質投与に関連した影響は認められ  
13 なかったとされている。  
14

15 表 34-2 毒性所見

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

16  
17 なお、以下のような所見が認められたとされているが、被験物質投与  
18 に関連した影響とは判断しなかった。

- 19  
20 ・ 1,500 mg/kg 体重/日投与群での死亡率の増加が認められた。  
21 JECFA は、採血時の手技又は被験物質の投与による影響である可  
22 能性を指摘している。

23  
24 JECFA は、本試験における NOEL を 500 mg/kg 体重/日としている。  
25 (参照 3、4) 【20p93-4、24p40】

26  
27 本調査会としては、

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

事務局より：  
b、cの試験については厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。なお、公表論文ではないことから、入手が困難な可能性もあると考えます。

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

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に HEDP を表 35-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 35-1 用量設定

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

その結果、表 35-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

表 35-2 毒性所見

投与群	毒性所見
25 mg/kg 体重/日以上	なし

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

- ・ 摂餌量について、全投与群の雌で減少が認められた。
- ・ 血液学的検査において、赤血球数の増加、平均血球容積の減少が、血液生化学的検査において、雄で血清ナトリウム濃度の変化、雌で血清マグネシウム濃度の変化が認められた。JECFA は、用量相関性が認められず、被験物質投与に関連した影響ではないとしている。
- ・ 尿検査において、全投与群で白血球及び結晶が認められた。JECFA は病理組織学的検査において泌尿器に変化が認められなかったことから、被験物質投与に関連した影響ではないとしている。
- ・ 剖検において、75、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳重量の増加、250 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣、甲状腺重量の増加が認められたが、絶対、相対の明記はなされていない。JECFA は、病理組織学的検査において変化が認められなかったことから被験物

1 質投与に関連した影響ではないとしている。FSANZ は、精巢胚上  
2 皮の限局的変性、精巢上体の炎症性細胞浸潤が認められたとしてい  
3 る。

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

9  
10 本調査会としては、

11 事務局より：

JECFA と FSANZ の判断が異なっています。

JECFA は精巢における病理組織学的検査の結果について言及していま  
せん。この評価書案は、JECFA を参考にしています。

また、FSANZ によると、この試験では統計処理がされていないそうです。

b、c の試験については厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしまし  
た。なお、公表論文ではないことから、入手が困難な可能性もあると考え  
ます。

12  
13 d. ラット 1 ヶ月間混餌投与試験（大日本住友製薬 IF（2011）で引用、  
14 GLP 不明）

15 SD ラットに HEDP・2Na を表 36 のような投与群を設定して、1 か  
16 月間混餌投与する試験が実施されている。

17  
18 表 36 用量設定

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

19  
20 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 21 ・ 50 mg/kg 体重/日以上投与群で、病理組織学的検査において、大腿  
22 骨、脊椎骨、肋骨に骨端軟骨の厚さの増加等の変化が認められた。200  
23 mg/kg 体重/日投与群では休薬による回復が認められた。
- 24 ・ 800 mg/kg 体重/日投与群で、死亡全身症状の悪化、血液学のおよ  
25 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  
26 が認められた。休薬により回復が認められた。

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

4  
5 本調査会としては、  
6

事務局より：

厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。

7  
8 e. ラット 3 か月間混餌投与試験 (大日本住友製薬 IF (2011) で引用、  
9 GLP 不明)

10 SD ラットに HEDP・2Na を表 37 のような投与群を設定して、3 か  
11 月間混餌投与する試験が実施されている。

12  
13 表 37 用量設定

用量設定 (HEDP・2Na として)	20、60、200、600 mg/kg 体重/日
---------------------	--------------------------

14  
15 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 16 ・ 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。
- 17 ・ 60 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変化が認められた。
- 18 ・ 200 mg/kg 体重/日以上投与群で腎尿細管の壊死、再生像及び石灰  
19 化が認められたとされている。

20  
21 以上より、大日本住友製薬 (2011) では、本試験における NOEL を  
22 20 mg/ kg 体重/日未満であったとしている。(参照 9) 【49p34】

23  
24 本調査会としては、  
25

事務局より：

厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。

26  
27 f. ラット 12 か月間混餌投与試験 (大日本住友製薬 (2011) IF で引用、  
28 GLP 不明)

29 Fisher ラットに HEDP・2Na を表 38 のような投与群を設定して、12  
30 ヶ月間混餌投与する試験が実施されている。

31  
32 表 38 用量設定

用量設定 (HEDP・2Na として)	2.2、8.6、30、86、216 mg/kg 体重/日
---------------------	------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

本調査会としては、

事務局より：

厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。

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

ICR マウスに HEDP・2Na を、表 39 のような投与群を設定して、3 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 39 用量設定

用量設定 (HEDP・2Na として)	0、20、60、200、600 mg/kg 体重/日
---------------------	----------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

本調査会としては、

事務局より：  
厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。

h. イヌ 3 か月間混餌投与試験（永田ら（1989）GLP 不明）

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に、HEDP 2Na を、表 40-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 40-1 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	0、2.5、10、40、160 mg/kg 体重/日
--------------------	----------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 40-2 のとおりである。なお、最高用量群で死亡例が認められたため、雌雄各 2 匹に切迫屠殺を実施している。

1

表 40-2 毒性所見

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

2

3

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と



1 している。(参照 7 9) 【62】

2  
3 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/  
4 日 (HEDP として 8.24 mg/kg 体重/日) と判断した。

5  
6 i. イヌ 52 週間混餌投与試験 (永田ら (1989b) GLP 不明)

7 ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に HEDP・2Na を、表 41-1 のような投  
8 与群を設定して、52 週間混餌投与し、対照群と最高投与量群には雌雄各 2  
9 匹の動物を加え、投与終了後、13 週間の回復試験が実施されている。

10  
11 表 41-1 用量設定

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

12  
13 各投与群で認められた毒性所見は表 41-2 のとおりである。

14  
15 表 41-2 毒性所見

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

16  
17 以上より、永田らは、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 1.6 mg/kg  
18 体重/日としている。(参照 7 9) 【64】

1  
2 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 1.6 mg/kg 体重/日  
3 (HEDP として 1.31 mg/kg 体重/日) と判断した。

4  
5 **j. 参考資料**

6 以降の知見については、皮下投与によるものであることから、HEDP  
7 の反復投与毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料と  
8 して記載する。

9  
10 **(a) イヌ 1～2 年間皮下投与試験 (Flora (1981)、GLP 不明)**

11 ビーグル犬 (各群雌 3～4 匹) に HEDP (0～10 mg/kg 体重/日) を  
12 1～2 年間皮下投与する試験が実施されている。

13  
14 その結果、Flora らは、HEDP が骨のリモデリングに用量依存性で  
15 可逆的な影響を与えている。(参照 8 0) 【53】

16  
17 **④ 発がん性**

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

19 マウス、ラットに HEDP を表 42-1 のような投与群を設定して、強制  
20 経口投与する試験が実施されている。

21  
22 **表 42-1 群設定**

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

23  
24 その結果、発がん性は認められなかったとされている。(参照 9)  
25 【49p35】

26  
27 事務局より：

厚生労働省に原著論文の提出を依頼いたしました。

28 **⑤ 生殖発生毒性**

29 **a. ラット二世世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験 (Nolen & Buehler**  
30 **(1971) (JECFA (2005) で引用) GLP 不明)**

1                    ラット（各群雌雄各 22 匹）に HEDP・2Na を、表 43-1 のような投  
 2                    与群を設定して混餌投与を行なう二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合  
 3                    試験が実施されている。

4  
 5                    表 43-1 群設定

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

6  
 7                    各投与群で認められた毒性所見は表 43-2 のとおりである。F<sub>1c</sub>、F<sub>2b</sub>  
 8                    に催奇形性は認められなかったとされている。

9  
 10                  表 43-2 毒性所見

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

1  
2 また、以下の所見が認められたとされているが、被験物質投与に関連  
3 した影響とは判断しなかった。

- 4 ・ 3～5 群における産児 (F<sub>1b</sub>) 数の高値 (出生後死亡率の減少)

5  
6 以上より、JECFA は、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、  
7 本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 8 1)【65  
8 (Nolan(1971))、20 p95-6 (WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋)】

9  
10 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/  
11 日と判断した。

12  
13 **b. ウサギ出生前発生毒性試験 (Nolen & Buehler (1971) (JECFA (2006)**  
14 **で引用) GLP不明、再掲 (p73))**

15 NZ ウサギ (各群雌各 25 匹) に HEDP・2Na を、表 44-1 のような  
16 投与群と無処置群を設定して、投与群では妊娠 2～16 日 (人工授精日を  
17 妊娠 1 日と起算) に強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検  
18 する試験が実施されている。

19  
20 **表 44-1 用量設定**

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

21  
22 各投与群で認められた毒性所見は表 44-2 のとおりである。

23  
24 **表 44-2 毒性所見**

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

25  
26 以上より、500 mg/kg 体重/日で認められた母体毒性、最低用量の 100  
27 mg/kg 体重/日で認められた受胎率減少をうけ、Nolen & Buehler は用量  
28 を再設定し、次のような試験を別途実施している。

29  
30 ウサギ (各群雌各 20 匹) に HEDP・2Na を、表 44-3 のような投与  
31 群と無処置群を設定して、妊娠 2～16 日 (人工授精日を妊娠 1 日と起算)

1 に混餌投与又は強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検する  
2 試験が実施されている。

3  
4 表 44-3 群設定

投与方法	用量設定
混餌投与	0、0（無処置対照群）、25、50、100 mg/kg 体重 /日
強制経口投与	0、100 mg/kg 体重/日

5  
6 各投与群で認められた毒性所見は表 44-4 のとおりである。催奇形性  
7 は認められなかったとされている。

8  
9 表 44-4 毒性所見

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

10  
11 その他、以下のような所見が認められたとされているが、被験物質投  
12 与に関連した影響とは判断しなかった。

- 13
- 14 ・ 骨格異常はほとんど認められず、肋骨数と胸骨分節数の変異がウ  
15 サギ胎児の半数例で観察されたが、強制経口投与操作や被験物質投  
16 与による肋骨あるいは胸骨の変異の発生頻度に影響は認められな  
17 かった。

18  
19 以上より、JECFA は、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、  
20 本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 8 1)【65  
21 (Nolan(1971))、20 p96-7 (WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋)】

22  
23 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/  
24 日と判断した。

25  
26 c. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（広橋ら（1989）GLP 不  
27 明）

28 SD ラット（各群雌雄各 24 匹）に HEDP・2Na を、表 45-1 のような  
29 投与群を設定して、雄は交配 64 日前から交尾成立まで、雌は交配 15 日  
30 前から妊娠 7 日まで強制経口投与する試験が実施されている。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

表 45-1 用量設定

用量設定	0、100、300、500 <sup>(18)</sup> 、1,000 <sup>(19)</sup> 、1,500 <sup>(19)</sup> mg/kg 体重/日
------	---

各投与群で認められた毒性所見は表 45-2 のとおりである。1,500 mg/kg 体重/日投与群では、雌 24 例中 17 例が死亡し、残りの雌も中毒症状のため全例切迫屠殺を実施している。

表 45-2 毒性所見

投与群	毒性所見
雌 1,000 mg/kg 体重/日 以上	親動物： 体重増加抑制、妊娠時体重増加抑制、摂餌量低下 自発運動減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂、軟便、死亡（1,000 mg/kg 体重/日投与群で 14/24 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 17/24 匹） 消化管粘膜の出血 肋軟骨の結節様膨大化 生殖能： 500 mg/kg 体重/日投与群の雄との交配で、交尾率と着床率の低下 胚・胎児： 死亡胚・児率の増加と生存胎児数の低下
雄 500 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 呼吸緩徐、呼吸不規則、自発運動減少、流涎、流涙 肋軟骨の念珠状・結節・結節様膨大化、大腿骨及び頸骨の脆弱様変化 生殖能： 無処置雌との交配で、交尾率・黄体数・着

<sup>18</sup> 雄のみの投与。同用量で 2 群を設定。2 群中、1 群の雄 10 例は 1000 mg/kg 体重/日投与群の生存雌 10 例と交配させ、残りの雄 14 例は交配に供さなかった。また、他群の雄 24 例は無処置雌と交配されている。

<sup>19</sup> 雌のみの投与。多数の死亡が認められ、1000 mg/kg 体重/日投与群の生存雌 10 例は 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 例と交配されている。

	床数・着床率の低下
雄 300 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下
雌 300 mg/kg 体重/日	親動物： 妊娠時体重増加抑制、着床率低下

1  
2 その他、以下のような所見が認められたとされているが、毒性とは判  
3 断しなかった。

- 4 ・ 100 mg/kg 体重/日以上投与群の親動物の雄で切歯一部白色化

5  
6 以上より、広橋らは、本試験における親動物の一般毒性に係る NOEL  
7 を雄で 100 mg/kg 体重/日未満、雌で 100 mg/kg 体重/日、生殖能に係る  
8 NOEL を雌雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日としている。  
9 (参照 8 2) 【66 (Hirohashi(広橋敦子 1989))】

10  
11 本専門調査会としては、被験物質に胎児の発育抑制作用および催奇形  
12 性作用はなく、本試験における親動物の一般毒性に係る NOAEL を雌雄  
13 で 100 mg/kg 体重/日、生殖能に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、胚・  
14 胎児に係る NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

15  
16 d. ラットにおける器官形成期投与試験 (広橋ら (1989) GLP 不明、再  
17 掲)

18 SD 妊娠ラット (各群雌 36 匹) にエチドロン酸二ナトリウムを、表  
19 46-1 のような投与群を設定して、妊娠 7~17 日まで強制経口投与し、  
20 1,500 mg/kg 体重/日投与群については生存例を全て妊娠 20 日に帝王切  
21 開した。1,500 mg/kg 以下の投与群は、24 匹は妊娠 20 日に帝王切開・  
22 剖検した。残りの 12 匹は自然分娩させて F<sub>1</sub> 児を哺育させ、分娩後 21  
23 日に屠殺・剖検した。F<sub>1</sub> 児の一部は生後 21 日に屠殺・剖検し、残りの  
24 F<sub>1</sub> 児は F<sub>1</sub> 親動物として生後 10 週齢に達するまで育成した後に雌雄を交  
25 配させ、交尾成立 F<sub>1</sub> 雌は妊娠 20 日に帝王切開して子宮内所見と胎児を  
26 観察する試験が実施されている。

27 再現性・無影響量を検索するため、各群雌 27 匹の妊娠ラットを用い、  
28 妊娠 7~17 日まで強制経口投与し、16 匹は妊娠 20 日に帝王切開・剖検  
29 した。残りの 11 匹は自然分娩させて F<sub>1</sub> 児を哺育させ、生後 21 日に全  
30 児を屠殺・剖検した追加試験も実施されている。

31  
32 表 46-1 用量設定

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

1  
2  
3  
4

本試験の各投与群で認められた毒性所見は表 46-2 のとおりである。

表 46-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/ 日以上	母動物： 妊娠期間中の体重と摂餌量の低下 自発運動減少、呼吸深大、流涙、閉眼、妊娠時死亡、妊娠時切迫屠殺 胃又は小腸の出血、内容物の着色変化 胎児： 肩甲骨及び肢骨の湾曲（骨格奇形） 仙尾椎化骨数の低下（化骨進行度）
300 mg/kg 体重/ 以上	胎児： 波状肋骨（骨格異常）

5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

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

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

以上より、広橋らは、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 8 2）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

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

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

SD 妊娠ラット（各群雌 20～23 匹）に HEDP・2Na を、



1 表 47-1 のような投与群を設定して、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで  
2 経口投与し、母動物については分娩および哺育状態、児については発達・  
3 発育を調べて生殖能検査を行い次世代の胎児についても観察する試験が  
4 実施されている。

5 無影響量を検索するため、各群雌 20 匹の妊娠ラットを用い、妊娠 17  
6 日から分娩後 20 日まで強制経口投与し、F<sub>1</sub>児を哺育させ、生後 21 日に  
7 全児を屠殺・剖検した追加試験も実施されている。

8  
9 表 47-1 用量設定

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

10 各投与群で認められた毒性所見は  
11 表 47-2 のとおりである。

12  
13  
14 表 47-2 毒性所見

投与群	毒性所見
600 mg/kg 体重/日	母動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 死亡 (2/23 匹) 自発運動減少、呼吸緩徐及び眼瞼下垂 腺胃部に出血痕、小腸及び盲腸に着色性内容物
300 mg/kg 体重/日 以上	F <sub>1</sub> 児について、用量相関性のある腎重量の増加(生 後 56 日)

15  
16 なお、以下の所見が認められたとされているが、追加試験では認めら  
17 れなかったため、毒性と判断しなかった。

- 18 ・ 本試験の 100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の児動物で用量依存性  
19 の認められない体重及び臓器重量 (離乳時；肝臓と腎臓) の低値  
20

21 以上より、広橋らは、本試験における母動物の NOEL を 300 mg/kg  
22 体重/日、児動物についての NOEL は 100 mg/kg 体重/日としている。(参  
23 照 8 2) 【66 (Hirohashi(広橋敦子 1989) )】

24  
25 本専門調査会としては、本試験における母動物の NOAEL を 300  
26 mg/kg 体重/日、児動物についての NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断  
27 した。

⑥ アレルゲン性

a. モルモット皮内投与試験等（茶藪ら（1989）、GLP 不明）

Hartly モルモット（雄）の HEDP に対する皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応およびゲル内沈降反応による検討が実施されている。その結果、いずれの試験においても陰性であり、HEDP は抗原性を有しないとされている。（参照 8 3）  
【69】

⑦ 一般薬理

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

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

その結果、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系等において、表 48 のような所見が認められたとされている。

表 48 薬理作用

動物種	投与方法	用量	薬理作用
マウス	経口投与	300 mg/kg 体重以上	hexobarbital 麻酔時間の短縮
	経口投与	1,000 mg/kg 体重	自発運動量の減少
ラット	経口投与	300 mg/kg 体重以上	肝臓における胆汁停滞率の減少
	経口投与	1,000mg/kg 体重	解熱
	十二指腸内投与	300 mg/kg 体重	胃液分泌抑制
	摘出大動脈条片適用	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上	KCl 収縮抑制
	非妊娠及び妊娠ラット摘出子宮筋適用	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	自動運動抑制
ウサギ	経口投与	300 mg/kg 体重	自発脳波（大脳皮質波及び

			扁桃核波)の高振幅徐波化
ネコ	静脈内投与	3 mg/kg 体重以上	血圧下降、後肢血流量増加
	静脈内投与	10 mg/kg 体重	心拍数減少、呼吸抑制
モルモット	摘出右心房適用	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上	心収縮力抑制、心拍数減少
	摘出回腸適用	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上	BaCl <sub>2</sub> 収縮抑制
	摘出輸精管適用	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	ノルアドレナリン収縮抑制

1  
2       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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 び抗炎症作用は認められなかったとされている。(参照 8 4)【70  
7 (Hara(原洋一 1989))】

8  
9       本専門調査会としては、上記の一般薬理試験は統計処理の方法に疑問  
10 があると考えた。いずれにせよ、観察された薬理作用は、いずれも 10  
11 mg/kg (静脈内投与)、300 mg/kg 体重 (経口投与) あるいは 10<sup>-4</sup> g/mL  
12 (*in vitro* 実験) 以上の高用量又は高濃度で認められていることから、  
13 HEDP を食品添加物として使用する限りにおいて、生体への影響は少な  
14 いと考えた。

#### 15 16 ⑧ ヒトにおける知見

17       上述 (p11) のとおり、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品が承認さ  
18 れている。用量は効能によって異なるが、200~1,000 mg/人/日とされてい  
19 る。~~表 45 の患者には禁忌又は慎重投与することとされている。重篤な副~~  
20 ~~作用<sup>(20)</sup>は表 49、表 50 のとおりとされている。~~

21  
22       小児における骨成長に影響を与える可能性があり、また、小児において  
23 10~20mg/kg 体重/日の長期投与により、くる病様症状があらわれたとの  
24 報告があり、安全性が確立していないので投与しないこととされている。  
25 (参照 6、8 5)【49、追加 13】

26  
27 事務局より：

28       前回 (第 1 2 7 回) 専門調査会でのご指摘を踏まえ、医薬品添付文書の  
29 小児に関する記載を確認し、修正いたしました。妊婦については、祖父江  
30 専門委員、森田専門委員の意見に基づき、記載しておりません。

31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

祖父江専門委員、森田専門委員：

小児については、長期投与による毒性が示唆されておりますが、入手可能であれば、申請者に原著論文の取得をお願いすると良いと思います。妊婦に関する情報は、ラットの生殖発生毒性試験に基づくものであり、ヒトにおける知見ではないことから、記載の必要はないと思います。

1  
2  
3

**表 45** HEDP・2Na を有効成分とする医薬品の禁忌・慎重投与

禁忌	(1)重篤な腎障害のある患者〔排泄が阻害されるおそれがある。〕 (2)骨軟化症の患者〔骨軟化症が悪化するおそれがある。〕 (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (4)小児 (5)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
慎重投与	(1)腎障害のある患者〔排泄が阻害されるおそれがある。〕 (2)消化性潰瘍又はその既往歴のある患者、腸炎の患者〔本剤の主な副作用は消化器系であるため、症状が悪化することがある。〕

4  
5

**表 49** HEDP・2Na を有効成分とする医薬品の重篤な副作用

副作用	頻度
消化性潰瘍	0.1%未満
肝機能障害、黄疸	頻度不明
汎血球減少	0.1%未満
無顆粒球症	頻度不明
顎骨壊死、顎骨骨髓炎	頻度不明
大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折	頻度不明

6  
7

**表 50** HEDP・2Na を有効成分とする医薬品のその他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化管	腹部不快感	下痢・軟便、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振、消化不良（胃もたれ感、胸やけ等）、便秘、口内炎（舌あれ、口臭等）、胃炎	口渇	
過敏症		発疹、そう痒	蕁麻疹	血管浮腫
肝臓		AST(GOT)	γ-GTP、ビリル	

		<u>ALT(GPT)、ALP、LDHの上昇</u>	<u>ビンの上昇</u>	
<u>泌尿器</u>		<u>BUN、クレアチニンの上昇</u>	<u>頻尿、排尿困難</u>	
<u>血液</u>		<u>貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少等）</u>	<u>白血球減少</u>	
<u>精神神経系</u>		<u>頭痛、めまい・ふらつき</u>	<u>不眠、振戦、知覚減退（しびれ）</u>	
<u>眼</u>				<u>眼症状（かすみ、充血等）、乳頭浮腫</u>
<u>筋・骨格系</u>			<u>骨痛、関節痛、筋肉痛</u>	
<u>その他</u>	<u>血中無機リンの上昇</u>	<u>ほてり（顔面紅潮、熱感等）、倦怠感</u>	<u>発熱、咽喉灼熱感、浮腫、耳鳴、胸痛、心悸亢進（動悸）、脱毛</u>	<u>多汗</u>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

a. 医薬品の使用成績調査（医薬品医療機器総合機構（2009））

24～28 週間 HEDP・2Na を摂取していた患者（3,523 例）を基に、使用成績調査が実施されている。その結果、主な副作用はいずれも非重篤症例、なお、副作用発現率は 8.3%、最も頻度の高い副作用は胃腸障害（5.2%）であり、その他の症状も含めて「使用上の注意」から予測できる副作用であったとされている。（参照 8 6）【追加 6pmda 再審査報告書】

b. 医薬品の製造販売後臨床試験（医薬品医療機器総合機構（2009））

骨粗鬆症患者（各群約 100 例、計 200 例本剤群 95 例、対照群 104 例）に HEDP・2Na（200 mg/人/日）又は対照薬（アルファカルシドール）を 2 週間投与して 10 週間休薬する計 12 週間で 1クールとし、13クール（156 週間）経口摂取させる無作為二重盲見試験が実施されている。その結果、HEDP・2Na の摂取に関連した副作用の頻度は 28.4%であり、重篤な副作用は認められず、発現症例率の高い有害事象のうち HEDP・2Na の投与により認められたものは関節痛（2 例）、頭痛（3 例）であったとされている。（参照 8 6）【追加 6pmda 再審査報告書】

c. 医薬品の製造販売後臨床試験（医薬品医療機器総合機構（2009））

重傷の骨粗鬆症患者（55 例）に HEDP・2Na（400 mg/人/日）を 2 週間投与して 10 週間休薬する計 12 週間で 1クールとし、13クール（156 週間）経口摂取させる試験が実施されている。その結果、副作用の頻度

1 | は 45.5%であり、悪心、胃部不快感が各 4 例、下痢、腹部膨満感が各 3  
2 例認められたとされている。医薬品医療機器総合機構は、安全性に特段  
3 の対応が必要な問題点は認められなかったとしている。(参照 8 6)【追  
4 加 6pmda 再審査報告書】  
5

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

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

11 また、健康成人男性(6 例)に HEDP・2Na (10 mg/kg 体重)を 1  
12 日 1 回 5 日間経口摂取させる試験が実施されており、その結果、特記す  
13 べき所見は認められなかったとされている。(参照 9)【49p34】  
14

15 本専門調査会としては、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品による副  
16 作用は医薬品としての用法・用量に基づき使用した場合に認められるもの  
17 であり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められな  
18 いと判断した。  
19

20 (4) オクタン酸

21 オクタン酸を被験物質とする反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性に係  
22 る十分な試験成績は得られなかった。  
23

24 オクタン酸からなるトリアシルグリセロールは、大部分が胃液中のリパー  
25 ゼにより加水分解を受け、体内に吸収される前にオクタン酸を産生すると考  
26 えられる。  
27

28 このため、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験においても、試  
29 験動物はオクタン酸の暴露を受けるものと考えられるため、オクタン酸の反  
30 復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性を評価するにあたって、トリアシルグ  
31 リセロールを用いた試験も併せて参照した。  
32

33 ① 遺伝毒性

34 オクタン酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 51 のとおりである。  
35

36 表 51 オクタン酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
----	------	------	-----	--------	----

DNA 損傷	UDS 試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	ラット肝細胞	300 nL/mL	陰性	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照【97 (WHO FAS40(1998)JE CFA49th)】)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> GLP 対応不明)	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA97、TA100、TA1535、TA1537)	最高用量 3,333 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Zeiger ら (1988) (参照 8 7) 【96 (Zeiger(1988))】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)	最高用量 0.00025% プレート法、Suspension test	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Litton Bionetics (1976) (参照 8 8) 【68 (Litton bionetics(1976))】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	50 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照【97 (WHO FAS40(1998)JE CFA49th)】)
染色体異常	染色体異常試験	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> D61.M)	5 ppm	陽性	Zimmermann (1983) (参照 8 9) 【追加 7】

1 以上より、オクタン酸については酵母を用いた遺伝毒性試験において陽性  
2 を示すデータが出ているが、オクタン酸等の脂肪酸は細胞膜の成分に作用を  
3 もつ可能性があるため、陽性のデータは二次的な反応の結果であって直接的  
4 な遺伝毒性ではないと考えられる。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動  
5 物細胞を用いた UDS 試験では陰性であったことも考慮し、本専門調査会と  
6 しては、オクタン酸は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと  
7 考える。  
8

事務局より：

詳細がほとんど記載されていない Heck (1989) について、詳細を厚生労働省に確認いたします。

9  
10  
11  
12  
13

## ② 急性毒性

オクタン酸及びオクタン酸混合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 52 のような報告がある。

表 52 オクタン酸及びオクタン酸混合物の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD <sub>50</sub>	参照
ラット (雄)	オクタン酸 (異性体)	1.41 ml/kg体重	Smyth(1962) (参照)

	混合物) <sup>(21)</sup>		90)【92】
ラット(不明)	オクタン酸	10,080 mg/kg体重	Jennerら(1964)(参照91)【91】

1  
2 ③ 反復投与毒性

3 a. オクタン酸の投与による試験

4 (a) イヌ、ラット混餌投与試験 (Bingham ら (2001) GLP不明)

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

7  
8 また、イヌにオクタン酸 (3~13 g/kg体重/日) を混餌投与 (投与期  
9 間不明) した試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関  
10 連した影響は認められなかったとされている。(参照)【99】

11  
12 本専門調査会としては、本試験について、詳細が不明でありNOAEL  
13 は得られないと判断した。

14  
15 (b) ラット6週間混餌投与試験 (FASEB (1974) で引用 (Renaud (1969)  
16 GLP不明))

17 ラット (雄) にオクタン酸、パルミチン酸、又はステアリン酸 (各  
18 5%) を含む高脂肪食を6週間混餌投与する試験が実施されている。

19  
20 その結果、血液生化学的検査において、オクタン酸投与群でコレス  
21 テロール及びトリグリセリド値がパルミチン酸投与群より低く、ステ  
22 アリン酸投与群より高かったとされている。(参照92)【74】

23  
24 本専門調査会としては、本試験について、詳細が不明でありNOAEL  
25 は得られないと判断した。

26  
27 事務局より：

28 前回 (第127回) 専門調査会での指摘を踏まえ追記いたしました。

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

31 ラットにオクタン酸ナトリウム (6 g/kg体重/日) を56日間混餌投与  
32 する試験が実施されている。(参照92)【74】

<sup>21</sup> 被験物質の成分組成は不明である。



1                   その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとさ  
2                   れている。

3  
4                   本専門調査会としては、本試験について、詳細が不明でありNOAEL  
5                   は得られないと判断した。  
6

事務局より：  
前回（第127回）専門調査会でのご指摘を踏まえ追記いたしました。

7  
8                   b. トリアシルグリセロールの投与による試験

事務局より：  
後述の「発がん性」の項において、トリアシルグリセロールの投与に  
よる試験を参考資料として扱う方針としています。了とされれば、この  
項の知見についても同様に参考資料として整理させていただきたいと  
考えております。

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

10                   SD ラット（各群雌雄各 25 匹）にカプレニン（オクタン酸（23.2%）、  
11                   デカン酸（26.6%）及びドコサン酸（45.0%）からなるトリアシルグ  
12                   リセロール）を、表 53-1 のような投与群を設定して 91 日間混餌投与  
13                   する試験が実施されている。

14  
15                   表 53-1 用量設定

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

16  
17                   その結果、表 53-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

18  
19                   表 53-2 毒性所見

投与群	毒性所見
15,000 mg/kg 体重/日以上	なし

20  
21                   なお、以下の所見が認められたとされているが、毒性と判断しな  
22                   かった。

- 23                   ・ 臓器重量について、肝臓、結腸、腎臓、心臓及び脾臓の絶対又  
24                   は相対重量において軽度で用量相関性のない増減。  
25

1                   ・ 血液学的検査、血液生化学的検査において、各検査値に用量相  
2                   関性がなく、病理組織学的検査における変化を伴わない増減

3  
4                   以上より、Webb らは、本試験における NOAEL を最高用量の 15 %  
5                   (約 15,000 mg/kg 体重/日 (雄で 13,200 mg/kg/日、雌で 14,600 mg/kg/  
6                   日) ) としている。(参照 9 3) 【94】

7  
8                   本専門調査会としても、本試験における NOAEL を最高用量の 15 %  
9                   (約 15,000 mg/kg 体重/日 (オクタン酸として 1,977 mg/kg 体重/日<sup>(22)</sup>)  
10                   (雄で 13,200 mg/kg 体重/日 (1,1,740 mg/kg 体重/日)、雌で 14,600  
11                   mg/kg 体重/日 (1,924 mg/kg 体重/日) ) ) と判断した。

事務局より：

前回 (第 1 2 7 回) 専門調査会での指摘を踏まえ、オクタン酸が全て  
遊離すると仮定した旨を脚注に追記いたしました。

12  
13                   **(b) ラット 30 日間強制経口投与毒性試験 (Elder (1980) 、GLP 不明)**

14                   ラット (各群雄各 10 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリア  
15                   シルグリセロールを、表 54 のような投与群を設定して 30 日間強制経  
16                   口投与した試験が実施されている。

17  
18                   **表 54 用量設定**

用量設定	0、7.6、21.3 mL/kg 体重/日
------	-----------------------

19  
20                   その結果、以下の所見が認められたとされている。

21                   ・ 21.3 mL/kg 体重/日投与群で試験開始 5~7 日に食欲減退、脂肪  
22                   便及び脱毛し、その後消失 (参照 9 4) 【93】

23  
24                   本専門調査会としては、本試験は詳細が不明であり、NOAEL は得  
25                   られないと判断した。

26  
27                   **(c) ラット 3 か月混餌投与試験 (Elder (1980) 、GLP 不明)**

28                   ラット (各群雄各 20 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリア  
29                   シルグリセロール<sup>(23)</sup>を、表 55 のような投与群を設定して 3 か月間混  
30                   餌投与した試験が実施されている。

22 トリアシルグリセロールからオクタン酸が全て遊離すると仮定して、換算を行なった。

23 脂肪酸の構成比率は不明である。

表 55 用量設定

用量設定	0、1、5%
------	--------

その結果、一般状態、摂餌量、体重増加量、臓器重量、尿検査、血液学的および血液生化学的検査ならびに組織学的検査において被験物質投与の影響は認められなかったとされている。（参照 9 4）【93】

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

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

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

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 投与群で、僅かな体重増加抑制 (参照 9 5) 【81】

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

#### ④ 発がん性

##### a. オクタン酸の投与による試験

オクタン酸を被験物質とした発がん性に関する試験成績は認められなかった。

##### b. トリアシルグリセロールの投与による試験

事務局より：

(b) の試験についての先生方の御意見に基づき、不純物等の問題がある場合、TAG を被験物質とした試験でオクタン酸の評価を行うことは適切ではないとの結論案としております。

この案が了とされれば、トリアシルグリセロールの投与による試験を参考資料として整理させていただきたいと考えております。

(a) ラット発がん性試験 (Bingham ら (2001)、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) にオクタン酸 (7.4 mg/kg 体重/日) からなるトリアシルグリセロール<sup>(23)</sup>を 47 週間混餌投与する発がん性試

1 験が実施されている。

2  
3 その結果、発がん性は認められなかったとされている。(参照)【99】

4  
5  
6 (b) ラット2年間強制経口投与試験 (NTP (1994) (EFSA (2009) で  
7 引用)、GLP対応)

8 F344ラット (各群雄50匹) にトリカプリリン (オクタン酸のみから  
9 なるトリアシルグリセロール、オクタン酸含有率81%) <sup>(24)</sup>を、2.5、5、  
10 10 mL/kg 表 53-1のような投与群を設定して2年間強制経口投与する  
11 試験が実施されている。

12  
13 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 14 ・ 10 mL/kg 投与群で、生存率の低下、平均体重の減少、昏睡、  
15 運動失調、呼吸不全膵腺房細胞腺腫発生率の増加
- 16 ・ 5 mL/kg 投与群で、膵腺房細胞過形成発生率の増加、前胃の増  
17 殖性病変、扁平上皮乳頭腫及び基底細胞過形成発生率の増加

18  
19 EFSAはNTP (1994) の試験成績をもとにオクタン酸の評価を実施  
20 している。

21  
22 本専門調査会としては、トリアシルグリセロール (TAG) を被験物  
23 質とした本試験にはジカプリリン等の不純物の問題、代謝 (グリセリ  
24 ンと脂肪酸の切断) のための膵臓への負荷の問題があると考えた。オ  
25 クタン酸を添加物として摂取するにあたって、ジカプリリン等の不純  
26 物、膵臓への負荷は想定されない。また、本試験と併せて実施された  
27 TAGの遺伝毒性試験では陽性が認められている一方で、オクタン酸の  
28 遺伝毒性は陰性とされていることも併せ、TAGとオクタン酸で毒性が  
29 異なるのは明らかと考えた。

30 以上を踏まえ、TAGの摂取によりオクタン酸の暴露があることは確  
31 かではあるものの、オクタン酸以外の要因による影響が大きい  
32 ため、本試験を含め、不純物等の問題がある場合、TAGを被験物質とした試  
33 験でオクタン酸の評価を行うことは適切ではないと判断した。

34  
24 不純物として、ジカプリリンを含んでいたとされている。同報告において、コーン油、サフラワー油、コーン油+ジクロロメタンを同様に強制経口投与する試験が実施されており、膵臓に、発生率が異なるがトリカプリリンと同様の所見が認められ、前胃には認められていない。また、トリカプリリンについて in vitro 復帰突然変異試験が実施されており、陽性であったとされている。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

~~表 53-1 用量設定~~

<del>用量設定 (mL/kg)</del>	<del>0</del>	<del>2.5</del>	<del>5</del>	<del>10</del>
<del>(トリカプリリンとして mg/kg 体重/日に換算)</del>	<del>0</del>	<del>2,375</del>	<del>4,750</del>	<del>9,500</del>
<del>(オクタン酸として mg/kg 体重/日に換算)</del>	<del>0</del>	<del>1,923</del>	<del>3,847</del>	<del>7,695</del>

~~その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 53-2 のとおりである。~~

~~表 53-2 毒性所見~~

<del>用量</del>	<del>毒性所見</del>
<del>7,695 mg/kg 体重/日 (オクタン酸として)</del>	<del>生存率の低下、平均体重の減少、昏睡、 運動失調、呼吸不全 膵腺房細胞腺腫発生率の増加</del>
<del>3,847 mg/kg 体重/日以上 (オクタン酸として)</del>	<del>膵腺房細胞過形成発生率の増加 前胃の増殖性病変、扁平上皮乳頭腫及び 基底細胞過形成発生率の増加</del>

~~以下のような所見が認められたとされているが、毒性影響とは判断しなかった。~~

- ~~・ 7,695 mg/kg 体重/日 (オクタン酸として) で慢性腎症の減少、  
単球細胞性白血病の減少~~

~~以上より、EFSA は、本試験における NOAEL を 2.5 mL/kg (トリカプリリンとして 2.4 g/kg 体重/日、オクタン酸として 1.9 g/kg 体重/日) としている。(参照 2-1、9-6) 【追加 8、9】~~

~~本専門調査会としては、~~

山添委員：

前胃で認められた所見は、トリカプリリンではなく不純物が原因である可能性が否定できないと考えられます。

本試験報告書において、トリカプリリンの被験物質には不純物を 5% 含有しているとされています。この時代に流通していた TAG 製品には、製造過程で生じた不純物 (グリシドール等) が含まれていた可能性があります。実際、グリシドールには前胃に対する毒性が認められています。

また、炭素鎖数 8 のオクタン酸は、吸収後、門脈又はリンパ系を介して体循環し、 $\beta$ 酸化により代謝されます。よって、全身循環後に前胃で胃液と共に分泌されるとは考えがたいです。

膵臓で認められた所見は、TAG の増加が原因でリパーゼの分泌が上昇し、膵臓に負荷がかかったことに起因する可能性があります。オクタン酸による直接的な作用とは考えられません。*In vitro* で膵臓細胞に TAG を添加した結果、アポトーシスが減少したという報告、血中 TAG が高いヒトに膵炎が多いという報告も、TAG と膵臓障害との関係を裏付けるものと考えます。

梅村座長：

EFSA は本試験成績をもとにオクタン酸の評価を実施しています。

しかし、山添委員にご指摘いただいたとおり、TAG を被験物質とした本試験にはグリシドール等の不純物の問題、代謝（グリセリンと脂肪酸の切断）のための膵臓への負荷の問題があります。また、本試験と併せて実施された TAG の遺伝毒性試験では陽性が認められています。

オクタン酸を添加物として摂取するにあたって、グリシドール等の不純物、膵臓への負荷は想定されず、また、オクタン酸の遺伝毒性は陰性とされており、TAG とオクタン酸で毒性が異なるのは明らかです。

以上のことを踏まえると、TAG の摂取によりオクタン酸の暴露があることは確かと考えられますが、オクタン酸以外の要因による影響が大きいため、本試験を含め TAG を被験物質とした試験でオクタン酸の評価を行うことは適切ではないと考えます。

今井田専門委員：

山添委員の意見に同意します。

トリカプリリンには不純物が 5% 含有しているとされており、当時の TAG 製剤にはグリシドール等微量な変異原物質の混入の可能性も否定できません。遺伝毒性については、不純物を含まないオクタン酸による遺伝毒性は陰性のため、オクタン酸の遺伝毒性メカニズムの関与は考えられないと考えます。

頭金専門委員：

山添委員の指摘に基づき、本試験を基にオクタン酸の評価を行うことは適切ではないと考えます。

膵臓、前胃の所見に加え、最高用量で認められている生存率、体重等

についても同様に評価に用いることは難しいと思います。

事務局より：

先生方から頂いたコメントを踏まえ、結論案を作成いたしました。

## ⑤ 生殖発生毒性

### a. オクタン酸の投与による試験

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

SD ラット (各群雌 16~20 匹) に、オクタン酸を、表 56-1 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日に経口投与した後、母動物は分娩させて出生後の哺育児を検査する試験が実施されている。

表 56-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 56-2 のとおりである。(参照 97) 【95 (Narotsky(1994))】

表 56-2 毒性所見

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

本専門調査会としては、本試験は生殖発生毒性試験としては母動物の死亡が認められるなど最低用量を含めた用量設定が高いこと、児動物に対する検査が不十分であることから、本試験成績に基づく添加物「オクタン酸」の生殖発生毒性の評価は困難と判断した。

事務局より：

前回 (第 127 回) 専門調査会でのご指摘を踏まえ追記いたしました。

### b. トリアシルグリセロールの投与による試験

事務局より：

前述の「発がん性」の項において、トリアシルグリセロールの投与による試験を参考資料として扱う方針としています。了とされれば、この項の知見についても同様に参考資料として整理させていただきたいと考えております。

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

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

6  
7 その結果、以下の所見が認められたとされている。

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

11  
12 本専門調査会としては、詳細が不明であり、本試験に係るNOAEL  
13 は得られないと判断した

14  
15 (b) ラット三世代生殖発生毒性試験 (Harkins & Sarett (1968) 、GLP  
16 不明)

17 McCollum-Wisconsin 系ラット (F<sub>0</sub> 世代の雌雄 : 匹数不明) に、オ  
18 クタン酸 (75%) 及びデカン酸 (25%) からなるトリアシルグリセロ  
19 ール (飼料中含有比 19.6%) を F<sub>0</sub> 世代の交配前 3 週間から妊娠中及  
20 び授乳中を経た F<sub>2</sub> 世代の離乳後まで、三世代にわたって混餌投与する  
21 試験が実施されている。

22  
23 その結果、以下の所見が認められたとされている。その他の毒性は  
24 認められていない。

- 25 ・ 投与群で母乳量及び母乳中脂肪量の減少、それに伴う児動物の  
26 死亡率の増加傾向、体重増加抑制傾向 (参照 98) 【81  
27 (Harkins(1968))】

28  
29 本専門調査会としては、本試験は単用量のみで実施されていること  
30 及び詳細が不明であることから、NOAELは得られないと判断した。

31  
32 ⑥ ヒトにおける知見

事務局より :



前述の「発がん性」の項において、トリアシルグリセロールの投与による試験を参考資料として扱う方針としています。了とされれば、この項の知見についても同様に参考資料として整理させていただきたいと考えております。

- 1 a. 介入研究 (EFSA (2009) で引用 (Hashim ら (1960) GCP 不明))  
2 ヒト (8 例) にオクタン酸 (77.7%) 等からなるトリアシルグリセロ  
3 ール (総摂取カロリーの 40%量) を 10 週間摂取させる試験が実施され  
4 ている。

5  
6 その結果、投与 3~4 日 程度 に一時的な嘔気、腹部膨満感が認められ  
7 たたとされている。(参照 2 1) 【追加 8】

事務局より：  
前回 (第 1 2 7 回) 専門調査会でのご指摘を踏まえ追記いたしました。

- 8  
9 b. 介入研究 (EFSA (2009) で引用 (CTFA (~~1960~~1980) GCP 不明))  
10 ヒト (4 例) を 1 晩絶食させ、オクタン酸 (71%) 等からなるトリア  
11 シルグリセロール (トリアシルグリセロールとして 1 g/kg 体重) を単回  
12 摂取させる試験が実施されている。

13  
14 その結果、毒性影響は認められなかったとされている。(参照 2 1) 【追  
15 加 8】

- 16  
17 c. レビュー (Bingham (2001))  
18 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  
19 がおこるとされている。

20  
21 25 例のボランティアにオクタン酸 (1%) をワセリンに混じ閉鎖パッ  
22 チで 48 時間にわたって皮膚に適用する Maximization 試験が実施され  
23 ている。

24  
25 その結果、刺激性は認められなかったとされている。(参照) 【99】  
26  
27

### 28 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 29 1. 最終食品への残留

穂山専門委員：  
この記載で問題ありません。

1 (1) 鶏肉中の残留試験 (SCPVH (2003) 及び FSANZ (2005) の引用 (Ecolab  
2 (2001)))

3 1164~1197 g の鶏肉 (6 体) に過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オク  
4 タン酸と併せ過酸として 220 mg/L) 及び過酸化水素 (110 mg/L) を室温で 15  
5 秒間噴霧後、過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オクタン酸と併せ過酸とし  
6 て 200 mg/L) 及び過酸化水素 (100 mg/L) 溶液 (4°C) に 60 分間浸漬し、  
7 10 秒間振とうし、鶏肉を浸漬液から除去後 2、5、10 分後に脱イオン水 400 mL  
8 に浸し 30 秒間振り、過酸、過酸化水素の残留濃度を測定する試験が実施さ  
9 れている。

10  
11 その結果、鶏肉のうち 2 体の処理後の重量は、1649、1616 g であつたと  
12 されている。脱イオン水中の過酸及び過酸化水素の濃度は、いずれも検出限  
13 界 (1 mg/L) 以下であつたとされている。

14  
15 SCVPH は、検出限界値 (1 mg/L)、脱イオン水の容量 (400 mL)、鶏肉  
16 の重量 (約 1,600 g) から、鶏肉に残留する過酸及び過酸化水素の量を 0.4 mg  
17 以下、濃度を 0.25 mg/kg 以下と推定している。(参照 4、19) 【23  
18 (SCVPH2003(p26))、24 (FSANZ2005(p34-35))】

19  
20 (2) 牛肉中の残留試験 (FSANZ (2005)、JECFA-CTA (2004) の引用 (Ecolab  
21 (2000))

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

24  
25 その結果、10 分後に牛肉に使用した過酢酸混合液に残留する過酸の濃度は  
26 検出限界 (0.05 ppm) 以下、過酸化水素の濃度は検出限界 (0.003 ppm) 以  
27 下であつたとされている。(参照 4、99) 【24 (FSANZ2005(p34-35))、4  
28 (JECFA-CTA2004(p6))】

29  
30 (3) 牛肉中の残留試験 (JECFA-CTA (2004) の引用 (Ecolab (2000)))

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

33  
34 その結果、20 分後に牛肉に使用した過酢酸混合液に残留する過酸の濃度は  
35 6.2 ppm、過酸化水素の濃度は検出限界以下であつたとされている。(参照 9  
36 9) 【4 (JECFA-CTA2004(p6))】

37  
38 (~~3-4~~) 野菜中の残留試験 (FSANZ (2005) の引用 (Ecolab))

1 Ground peas 及びトマトに過酢酸製剤 (200 ppm) を使用する試験が実施  
2 されている。その結果、4～6 時間後に Ground peas に残留する過酸の濃度  
3 は 3.71 ppm、過酸化水素の濃度は 3.28、トマトに残留する過酸の濃度は 2.49  
4 ppm、過酸化水素の濃度は 9.18 ppm であったとされている。また、データ  
5 は提出されていないものの、処理後 10～12 時間後には残留しないと示唆され  
6 ている。(参照 4) 【24 (FSANZ2005(p36))】  
7

事務局より：

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

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

## 8 9 2. 一日摂取量の推計

### 10 (1) 過酢酸

11 (文案検討中)

### 12 13 (2) HEDP

14 (文案検討中)

### 15 16 (3) オクタン酸

#### 17 ① 海外における摂取量

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

#### 21 22 ② 日本における摂取量

23 (文案検討中)

### 24 25 (4) 酢酸

#### 26 ① 海外における摂取量

27 (文案検討中)

#### 28 29 ② 日本における摂取量

##### 30 a. 現在、既に摂取されている量

31 指定等要請者は、現在既に摂取されている酢酸の量について、国民健  
32 康・栄養調査 (2001～2003) による穀物酢の一日摂取量 (3.32 mg/人/

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

5  
6 **b. 新たな指定及び基準改正によって摂取が増加する量**

7 また、指定等要請者は、添加物「過酢酸製剤」には、酢酸がオクタン  
8 酸の約 5 倍量含まれていると仮定しており、JECFA による、添加物「過  
9 酢酸製剤」由来のオクタン酸の一日摂取量 (1.9 mg/人/日) に基づき、  
10 添加物「過酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約 10 mg/人/日 (1.9 ×  
11 5 = 10) としている。(参照 1) 【概要】

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

16  
17 本専門調査会としては、

18  
19 **(5) 過酸化水素**

20 (文案検討中)

21  
22 **IV. 食品健康影響評価**

1 <別紙 1 : 略称>

2 (略)

3

4 <別紙 2 : 毒性試験成績>

5 (略)

6

7

- 
- 1 株式会社ピーズガード, 「過酢酸製剤の規格・基準設定並びに構成成分の食品添加物指定要請添付資料概要」, 2013年11月【概要】
  - 2 厚生労働省, 過酢酸製剤に係る添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第495回食品安全委員会(平成25年11月25日)【親委員会資料】
  - 3 Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid, In WHO(ed), Food Additive Series 20, Safety Evaluation of Certain Food Additives. Prepared by the Sixty-Third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006. 【20 (FAS54)】
  - 4 Food Standards Australia New Zealand, Final Assessment Report Application A513, Octanoic Acid As a Processing Aid, 23 March. 2005. 【24 (FSANZ2005)】
  - 5 酢酸, 過酸化水素. 厚生労働省編, 第8版食品添加物公定書, 2007; 275, 358【追加1(公定書)】
  - 6 Cords BR and Dychdala GR: Sanitizers: Halogens, Surface-Active Agents, and Peroxides. Antimicrobials in foods, 2nd ed 1993;469-537【32 (Cords & Dychdala (1993))】
  - 7 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長、監視安全課長, 類又は誘導体として指定されている18項目の香料に関するリストについて, 食安基発0725第1号、食安監発0725第1号, 平成25年7月25日【追加2】
  - 8 医薬品インタビューフォーム 過酢酸製剤 科学的滅菌・殺菌消毒剤(医療器具・機器・装置専用) アセサイド6%消毒液, サラヤ株式会社, 2012年1月改訂【3 (サラヤ(2012))】
  - 9 医薬品インタビューフォーム 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロン酸二ナトリウム錠 ダイドロネル錠 200, 大日本住友製薬株式会社, 2011年11月【49 (大日本住友製薬(2011))】
  - 10 Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21(Food and Drugs), Chapter. 1 (4-1-12 Edition) §173.315 Chemicals used in washing or to assist in the peeling of fruits and vegetables.【9 (CFR 173.315)】
  - 11 Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid. 【12 (CFR 173.370)】
  - 12 Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21

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

- 
- <sup>2 1</sup> European Food Safety Authority(EFSA): SCIENTIFIC OPINION Calcium caprylate and magnesium caprylate added for nutritional purposes as sources of calcium and magnesium to food supplements. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (Questions No EFSA-Q-2008-017, EFSA-Q-2008-018) Adopted on 5 June 2009. The EFSA Journal (2009) 1146, 1-20. 【追加 8】
- <sup>2 2</sup> Food and Drug Administration: FCN140:Use of Peroxyacetic acid, Acetic Acid, Hydrogen Peroxide, and 1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic Acid As An Antimicrobial Agent on Red Meat. Final Toxicology Review. June 13, 2001 【28 (FDA (2001) )】
- <sup>2 3</sup> Food and Drug Administration: FCN00880: Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water. April 3, 2009a 【29 (FDA (2009a) )】
- <sup>2 4</sup> Food and Drug Administration: FCN000880: FMC Corp, Philadelphia, PA. “Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water.” April 16, 2009b 【30 (FDA (2009b) )】
- <sup>2 5</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム，2013年4月【追加4（添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書（2013））】
- <sup>2 6</sup> European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC): Peracetic Acid (CAS No. 79-21-0) and its Equilibrium Solutions. JACC No. 40. Brussels, Jan 2001 【追加5（ECETOC2001）】
- <sup>2 7</sup> Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2<sup>nd</sup> Priority List. 2003; 38. 【110（EU(2003)）】
- <sup>2 8</sup> IARC, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, HYDROGEN PEROXIDE, Re-evaluations of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide Volume 71, 1999: 671-689 【175（IARC1999）】
- <sup>2 9</sup> Chance B, Sies H and Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiological Reviews 1979; 59: 527-605 【112（Chance1979）】
- <sup>3 0</sup> Fridovich I: The biology of oxygen radicals. Science 1978; 201: 875-80 【132（Fridovich（1978））】



- 
- <sup>3 1</sup> Fridovich I: Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 239-57 【133 (Fridovich (1983) )】
- <sup>3 2</sup> Shaw A, Cooperman A, Fusco J: Gas embolism produced by hydrogen peroxide. *New England J. Med* 1967; 277 (5) : 238-41 【116 (Shaw (1967) )】
- <sup>3 3</sup> Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W, Kim K: Peroxiredoxin, a Novel Family of Peroxidases. *IUBMB Life* 2001; 52(1): 35-41 【追加 10】
- <sup>3 4</sup> Kelly SA, Havrilla CM, Brady TC, Abramo KH, Levin ED: Oxidative stress in toxicology: Established mammalian and emerging piscine model systems. *Env. Health Perspect* 1998; 106: 375-84 【119 (Kelly り (1998) )】
- <sup>3 5</sup> Salahudeen AK, Clark EC, Nath KA: Hydrogen peroxide-induced renal injury. A protective role for pyruvate in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1886-93 【120 (Salahudeen り (1991) )】
- <sup>3 6</sup> Witting PK, DouglasDJ, Mauk AG: Reaction of Human Myoglobin and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(27): 20391-8 【追加 11】
- <sup>3 7</sup> Gutteridge JM: Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol.Interact.* 1994; 91: 133-40 【134 (Gutteridge (1994) )】
- <sup>3 8</sup> Vallyathan V, Shi XG: The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung disease. *Env. Health Perspect.* 1997; 105,suppl 1: 165-77 【135 (Vallyathan and Shi (1997) )】
- <sup>3 9</sup> Makino N, Mochizuki Y, Bannai S and Sugita Y: Kinetic Studies on the Removal of Extracellular Hydrogen Peroxide by Cultured Fibroblast The *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269(2): 1020-6 【121 (Makino り (1994) )】
- <sup>4 0</sup> Winterbourn CC and Stern A: Human red cells scavenge extracellular hydrogen peroxide and inhibit formation of hypochlorous acid and hydroxyl radical. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1486-91 【128 (Winterbourn and Stern (1987) )】
- <sup>4 1</sup> Manohar M, Balasubramanian KA: Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1986; 23 (5) : 274-8 【122 (Manohar and Balasubramanian (1986) )】 【122】
- <sup>4 2</sup> Celabrese EJ, Canada AT: Catalase: Its role in xenobiotic detoxification. *Pharmac. Ther.* 1989; 44: 297-307 【追加 12】

- 
- [4<sup>3</sup> Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y, Kawashima K: Correlation between induction of duodenal tumor by hydrogen peroxide and catalase activity in mice. Gann 1984; 75\(1\): 17-21 【150】](#)
- 4<sup>4</sup> Ogata M: Acatlasemia. Hum. Genet. 1991; 86: 331-40【139 (Ogata (1991))】
- 4<sup>5</sup> Hochstein P: Perspectives of hydrogen peroxide and drug-induced hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Free Radic. Biol. Med. 1988; 5: 387-92 【140 (Hochstein (1988))】
- 4<sup>6</sup> Sodeinde O: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Buillieres-Clin.-Haematol 1992; 5(2): 367-82 【141 (Sodeinde (1992))】
- 4<sup>7</sup> Michael WR, King WR and WakimJM: Metabolism of Disodium Etane- 1-Hydroxy- 1,1- Diphosphonate (Disodium Etidronate) in the Rat, Rabbit, Dog and Monkey. Toxol Appl Pharm. 1972; 21: 503-15【52 (Michael ら (1972))】
- 4<sup>8</sup> 水野圭子, 三島昭宏, 木村寛三, 吉武彬 : SM-5600 のマウス, ラットおよびイヌにおける体内動態. 薬物動態 1989; 4(1): 63-81 【56 (水野ら (1989))】
- 4<sup>9</sup> Gural RP, Chung VS, Shrewbury RP and Ditterts LW: Dose-dependent Absorption of Disodium Etidronate. J Pharm Pharmacol. 1985; 37: 443-5 【57 (Gural ら (1985))】
- 5<sup>0</sup> Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilsons MA and Bevan JA: Absorption of Oral Diphosphonate in Normal Subjects. Clin Endocrinol. 1986; 24: 57-62 【59 (Fogelman ら (1986))】
- 5<sup>1</sup> Hyun SA, Vahouny GV and Treadwell CR: Portal Absorption of Fatty Acid in Lymph- and Portal Vein- Canulated Rats. Biochim Biophys Acta. 1967;137: 296-305 【80 (Hyun (1967))】
- 5<sup>2</sup> Greenberger NJ, Franks JJ and Isselbacher KJ: Metabolism of 1-C<sup>14</sup> Octanoic and 1-C<sup>14</sup> Palmitic Acid by Rat Intestinal Slices. Proc Soc Exp Biol Med. 1965; 120: 468-72 【83 (Greenberger (1965))】
- 5<sup>3</sup> Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. J. Appl physiol. 1964; 19:335-7【85 (Schwabe (1964))】
- 5<sup>4</sup> Food and Drug Administration: 21 CFR Part 173. Secondary Direct Food Additives Permitted in Food Human Consumption. Federal Register 2000; 65(228): 70660-1. 【13 (FDA (2000))】
- 5<sup>5</sup> Buschini A, Carboni P, Furlini M, Poli P and Rossi C: Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid- induced genotoxicity detected by the

- 
- Comet assay and *Saccharomyces cerevisiae*. Mutagenesis. 2004; 19(2): 157-62 【42 (Buschini (2004))】
- <sup>5 6</sup> Yamaguchi T and Yamashita Y: Mutagenicity of Hydroperoxides of Fatty Acids and Some Hydrocarbons. Agric Biol Chem. 1980; 44(7): 1675-8 【41 Yamaguchi & Yamashita (1980)】
- <sup>5 7</sup> OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008 【36 (OECD (2008))】
- <sup>5 8</sup> California Department of Pesticide Regulation, Peroxyoctanoic Acid. California Department of Pesticide Regulation Public Report 2006-4, Tracking ID Number 214171 【25 (california (2006))】
- <sup>5 9</sup> Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicité subchronique du Persteril par voie Buccale. Ceskoslovenska Hygiene. 1977; 22(2): 59-63 【141 (Veger (1977))】
- <sup>6 0</sup> Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2<sup>nd</sup> Priority List. 2003; 38. 【110 (EU(2003))】
- <sup>6 1</sup> Menhert 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 S9 mix. Mutat Res. 1984; 130: 403-10 【171】
- <sup>6 2</sup> Kenesese SM, Smith LL: Hydrogen peroxide mutagenicity towards *Salmonella typhimurium*. Teratog Carcinog Mutagen. 1989; 9: 211-8 【164】
- <sup>6 3</sup> Keck M, Stehlik G, binder W: Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelte Milch. Österreichische Milchwirtschaft. 1980; 2: 7-14 【166】
- <sup>6 4</sup> (株) ポゾリサーチセンター御殿場研究所, 最終報告書, 過酸化水素のマウスを用いた小核試験 (厚生労働省委託試験), 2010 【173】
- <sup>6 5</sup> 伊藤隆太, 川村弘徳, 張漢珣, 樋田晋, 松浦慎吾, 肥田野富雄他: 過酸化水素液の経口安全性 急性および亜急性毒性. 東邦医学会雑誌; 23(5/6): 531-7【143】
- <sup>6 6</sup> 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. 医学と生物学. 1972 ; 84(3): 159-162 【145】
- <sup>6 7</sup> 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. 1969 ; 10(2): 68-72 【146】
- <sup>6 8</sup> Weiner ML, Freeman C, Trochimowicz H, De Gerlache J, Jacobi S,

- 
- Malinverno G et al.: 13-Week drinking water toxicity study of hydrogen peroxide with 6-week recovery period in catalase-deficient mice. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38(7): 607-15 【144】
- <sup>6 9</sup> Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y: Induction of duodenal tumors in mice by oral administration of hydrogen peroxide. *Gann* 1981; 72(1): 174-175【147】
- <sup>7 0</sup> 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* 1982; 73(2): 315-22 【149】
- <sup>7 1</sup> DeSesso JM, Lavin AL, Hsia SM, Mavis RD: Assessment of the carcinogenicity associated with oral exposures to hydrogen peroxide. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38(11): 1021-41 【151】
- <sup>7 2</sup> Hirota N, Yokoyama T: Enhancing effect of hydrogen peroxide upon duodenal and upper jejunal carcinogenesis in rats. *Gann* 1981; 72: 811-2 【152】
- <sup>7 3</sup> 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.* 1986; 77(2): 118-124 【153】
- <sup>7 4</sup> 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.* 1996; 15(1): 45-61 【154】
- <sup>7 5</sup> Padma PR, Lalitha VS, Amonkar AJ, Bhide SV: Carcinogenicity studies on the two tobacco-specific Nnitrosamines, N'-nitrosonornicotine and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 1989; 10(11): 1997-2002 【155】
- <sup>7 6</sup> 小木曾重文, 山田文博, 加藤日路士, 原正樹, 吉武彬, 山田宏彦: SM-5600の変異原性試験-細菌を用いた復帰変異試験およびチャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1)を用いた染色体異常試験-. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 97-104 【67】
- <sup>7 7</sup> Nixon GA, Buehler EV, Newmann EA: Preliminary Safety Assessment of Disodium Etidronate as an Additive to Experimental Oral Hygienic Products. *Toxicol Appl Pharm.* 1972; 22: 661-71 【60】
- <sup>7 8</sup> 三崎義則, 井上忠志, 田中康晴, 鈴木隆, 甲田彰, 加藤暉成, 他: SM-5600のラットおよびマウスにおける急性毒性試験. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 5-9 【61】
- <sup>7 9</sup> 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄: SM-5600のピ

- 
- ーグルにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 11-42 【62】
- <sup>80</sup> Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM Villanueva AR: The Long-Term Skeletal effects of EHDP in Dogs. Metab Bone Relat Res. 1981; 4&5: 289-300 【53】
- <sup>81</sup> Nolen GA, Buehler EV: The Effects of Disodium Etidronate on the Reproductive Functions and Embryogeny of Albino Rats and New Zealand Rabbits. Toxicol Appl Pharm. 1971; 17: 548-61 【65】
- <sup>82</sup> 広橋敦子, 河南昇, 松本安雄, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600 のラットにおける生殖試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 71-89 【66】
- <sup>83</sup> 茶藪義文, 中西とし子, 鈴木隆, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600 の抗原性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 91-6 【69】
- <sup>84</sup> 原洋一, 中村三孝, 広瀬彰, 宮岸明, 杉本真一, 古閑義彦, 他: SM-5600 の一般薬理作用. 基礎と臨床 1989; 23(4): 105-27 【70】
- <sup>85</sup> 医薬品添付文書 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロン酸二ナトリウム錠  
ダイドロネル錠 200, 大日本住友製薬株式会社, 2011年11月改訂【追加13】
- <sup>86</sup> 医薬品医療機器総合機構: 再審査報告書 (ダイドロネル錠 200) .平成 21 年 11 月 4 日 【追加 6pmda 再審査報告書】
- <sup>87</sup> Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T Mortelmans K: Environ Mol Mutagen. 1988; 11(12): 1-158 【96】
- <sup>88</sup> Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Mutagenic Evaluation of Compound. FDA75-38.000124-07-2, Caprylic Acid, 98%: National Technical Information Service(NTIS) PB-257 872, 31 March 1976 【68】
- <sup>89</sup> Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. Ann N Y Acad Sci. 1983; 407: 186-96 【追加 7】
- <sup>90</sup> Smyth HF, Carpenter CR, Weil CS, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA: Range-Finding Toxicity Data: List VI. Ind Hyg Ass J. 1962; 23: 95-107 【92】
- <sup>91</sup> Jenner PM, Haan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG: Food Flavourings and Compounds of Related Structure I. Acute Oral Toxicity. Fd Cosmet Toxicol. 1964; 2: 327-43 【91】
- <sup>92</sup> LARO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Caprylic Acid as a Food Ingredient. National Technical Information Service(NTIS) PB-254 530, 1974 【74】

- 
- <sup>9 3</sup> Webb DR, Wood FD, Bertram TA, Fortier NE: A 91-Day Feeding Study in Rats with Caprenin. *Fd Cosmet Toxcol.* 1993; 31(12): 935-46 【94】
- <sup>9 4</sup> Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric Triglyceride. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980; 4(4): 105-20 【93】
- <sup>9 5</sup> Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30 【81】
- ~~<sup>9 6</sup> National Toxicology Program: Comparative Toxicology Studies of Corn Oil, Safflower Oil, and Tricaprylin (CAS Nos. 8001-30-7, 8001-23-8, and 538-23-8) in Male F344/N Rats as Vehicles for Gavage. Report TR 426, 1994 【追加 9】~~
- <sup>9 7</sup> Narotsky MG, Francis EZ, Kavlock RJ: Developmental Toxicity and Structure-Activity Relationships of Aliphatic Acids, Including Dose-Response Assessment of Valproic Acid in Mice and Rats. *Fund Appl Toxicol.* 1994; 22: 251-65 【95】
- <sup>9 8</sup> Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30 【81】
- <sup>9 9</sup> HYDROGEN PEROXIDE, PEROXYACETIC ACID, OCTANOIC ACID, PEROXYOCTANOIC ACID, AND 1- HYDROXYETHYLIDENE- 1,1- DIPHOSPHONIC ACID (HEDP) AS COMPONENTS OF ANTIMICROBIAL WASHING SOLUTION, In WHO(ed), Chemical and Technical Assessment. Prepared by the Sixty-Third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006. 【4】