

(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）
（抜粋）

2014年6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」 | 8 |
| 13 | 6. 添加物「過酸化水素」 | 8 |
| 14 | 7. 過オクタン酸 | 8 |
| 15 | 8. 起源又は発見の経緯等 | 9 |
| 16 | 9. 我が国及び諸外国における使用状況 | 9 |
| 17 | 10. 国際機関等における評価 | 9 |
| 18 | 11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要 | 9 |
| 19 | II. 安全性に係る知見の概要 | 10 |
| 20 | 1. 体内動態 | 10 |
| 21 | (1) 過酢酸 | 10 |
| 22 | (2) 過酸化水素 | 10 |
| 23 | (3) HEDP | 11 |
| 24 | (4) オクタン酸 | 14 |
| 25 | (5) 過オクタン酸 | 14 |
| 26 | (6) 体内動態のまとめ | 14 |
| 27 | 2. 毒性 | 14 |
| 28 | (1) 過酢酸、過オクタン酸 | 14 |
| 29 | (2) 過酸化水素 | 14 |
| 30 | (3) HEDP | 14 |
| 31 | ① 遺伝毒性 | 14 |
| 32 | ② 急性毒性 | 15 |
| 33 | ③ 反復投与毒性 | 16 |
| 34 | ④ 発がん性 | 26 |
| 35 | ⑤ 生殖発生毒性 | 27 |
| 36 | ⑥ アレルゲン性 | 34 |
| 37 | ⑦ 一般薬理 | 34 |
| 38 | ⑧ ヒトにおける知見 | 36 |

| | | |
|---|--------------------|----|
| 1 | (4) オクタン酸 | 39 |
| 2 | 2. 一日摂取量の推計 | 39 |
| 3 | IV. 食品健康影響評価 | 39 |
| 4 | <別紙1：略称> | 40 |
| 5 | <別紙2：毒性試験成績> | 40 |
| 6 | | |
| 7 | | |

- 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 2014年3月20日 補足資料の提出依頼
- 13 2014年4月17日 第129回添加物専門調査会
- 14 2014年6月20日 補足資料（2014年1月29日提出依頼分）の接受
- 15 2014年6月30日 第131回添加物専門調査会

16

17 <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

18

19

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)

穠山 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

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。

事務局より：

昨年 12 月の第 125 回専門調査会における審議の結果、補足資料の提出が必要とされた HEDP の毒性について、補足資料の提出がありました。

今回は、補足資料を踏まえ、HEDP の毒性についてのみ審議をお願いいたします。HEDP 以外の記載については、本評価書案では記載を省略しております。

1

2 I. 評価対象品目の概要

穂山専門委員、久保田専門委員：

この記載で問題ありません。

3

4

5

6

7

8

9

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

10

11

12

13

14

15

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

16

17

1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

18

(1) 用途

19

殺菌料（参照 1、2）【親委員会資料、概要】

20

21

(2) 名称

22

和名：過酢酸製剤

23

英名：Peracetic acid formulation

24

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

25

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

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

1 (3) 分子式、分子量

2 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
3 を特定することはできない。

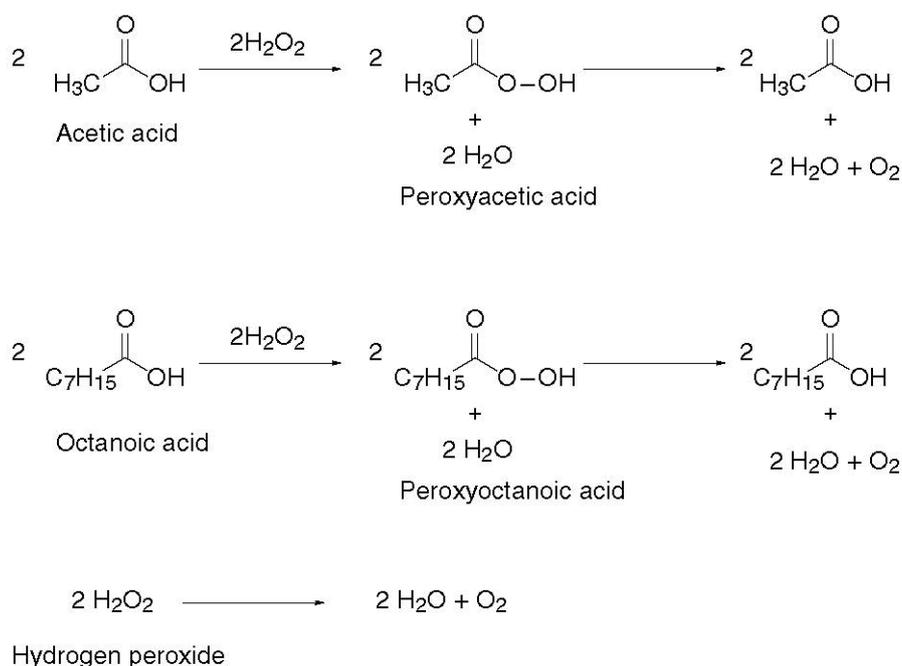
4
5 (4) 性状等

6 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
7 して「本品は過酢酸 12～15%、酢酸 40～50%、過酸化水素 4～12%の他、1-
8 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
9 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
10 刺激臭を有する。」とされている。(参照 1) 【概要】

11
12 (5) 安定性

13 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (2004)、豪州・ニュー
14 ジーランド食品基準機関 (FSANZ) (2005) は、添加物製剤「過酢酸製剤」
15 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
16 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
17 解され、その半減期は数分としている(参照 3、4)【20 (FAS54(p89))、
18 24 (FSANZ2005(p35))】

19
20 図 1 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の化学反応式



21
22
23 2. 添加物「過酢酸」

24 (略)

1 3. 添加物「酢酸」

2 (略)

3
4 4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」

5 (1) 主成分の名称

6 和名：1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

7 (別名：エチドロン酸)

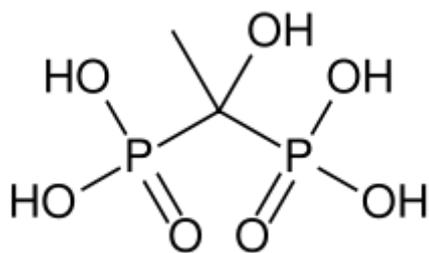
8 英名：1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid

9 (別名：Etidronic acid)

10 CAS 登録番号：2809-21-4 (参照1) 【概要】

11
12 (2) 分子式、構造式

13 $C_2H_8O_7P_2$



15 (参照1) 【概要】

16
17 (3) 分子量

18 206.03 (参照1) 【概要】

19
20 (4) 性状等

21 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」
22 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
23 スホン酸 ($C_2H_8O_7P_2$) 58.0~62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡
24 黄色の透明な液体である。」とされている。(参照1) 【概要】

25
26 5. 添加物「オクタン酸」

27 (略)

28
29 6. 添加物「過酸化水素」

30 (略)

31
32 7. 過オクタン酸

33 (略)

1
2 8. 起源又は発見の経緯等

3 (略)

4
5 9. 我が国及び諸外国における使用状況

6 (略)

7
8 10. 国際機関等における評価

9 (略)

10
11 11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

12 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
13 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
14 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
15 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
16 厚生労働省に表 1 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
17 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
18 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。

19
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 員会資料】

28
29 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、
30 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 1 のと
31 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)

32 【親委員会資料、概要】

33
34 表 1 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
35 案

| 添加物名 | 指定及び規格基準の概要 | |
|------|-------------|--------|
| 過酢酸製 | 指定 | 指定しない。 |

| | | |
|-------|------|--|
| 剤 | 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。 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9

II. 安全性に係る知見の概要

(略)

1. 体内動態

(1) 過酢酸

(略)

(2) 過酸化水素

(略)

10
11

1
2 (3) HEDP

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

5 ヒト (10 例) に HEDP (20 mg/kg 体重) 及び³²P]HEDP (40 μCi) を
6 経口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
7 率は 70~90%であったとされている。

8
9 同報告において、ヒト (7 例) に HEDP (100 mg) の経口摂取及び
10 ³²P]HEDP (20 μCi) の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結
11 果、投与 6 日後の³²P]HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35~50%、糞中排
12 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。

13
14 JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中
15 に殆ど移行しないとしている。(参照 3) 【FAS54(p90)】

16
17 ② ヒト経口摂取試験 (Recker & Saville (1973))

18 ヒト (男性 5 例) に HEDP・2Na (1 日量 30 mg/kg 体重を 3 回に分割)
19 を 2~3 週間経口摂取させ、最終摂取 1 時間後に 30 mg/kg 体重の HEDP と
20 ともに 150 μCi の¹⁴C]HEDP を経口摂取させる試験が実施されている。

21
22 その結果、¹⁴C]HEDP の尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ 3.1%
23 及び 91.5%であったとされている。

24
25 本論文では、同様のプロトコールで、ヒト (男性 4 例) に 5 mg/kg 体重
26 の HEDP とともに 150 μCi の¹⁴C]HEDP を経口摂取させる試験も実施
27 されている。

28
29 その結果、HEDP の吸収については類似の結果が得られたとされている。
30 (参照 5) 【補足 16】

31
32 頭金専門委員 :

経口投与の際の吸収率が低いことが重要ではないかと思えます。
この試験で示された尿中排泄率と糞便中排泄率は、経口投与時に吸
収率が低いことを示すものになると思えます。

③ ヒト経口摂取試験 (Heaney & Savile (1976))

1 閉経後骨粗鬆症患者（各群女性 5 例）に HEDP・2Na（20 mg/kg 体重/
2 日）を 6 か月間又は 12 か月間経口摂取させる試験が実施されている。

3
4 その結果、HEDP の吸収率は約 10%であったとされている。（参照 6）

5 【補足 17】

6
7 **④②** ラット、ウサギ、イヌ、サル経口投与試験（Michaelら（1972）（JECFA
8 （2005）、FSANZ（2005）で引用））

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

13
14 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%
15 以上であったとされている。ラット及びイヌでは、離乳期及び幼若期の動
16 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
17 ト及びイヌにおいて HEDP の代謝は認められず、ラットにおいて腸肝循環
18 も認められないとしている。どの動物種においても、吸収量の約半量が未
19 変化体として尿中に排泄され、残りは骨に分布し、ラットにおける半減期
20 は約 12 日であったとされている。

21
22 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
23 謝は無視できるとしている（参照 3、4、7）【52（Michaelら（1972））、
24 20（FAS54(p91)）、24（FSANZ2005(p41-2)）】

25
26 **⑤③** マウス、ラット、イヌ経口投与試験（水野ら（1989））

27 7 週齢の ICR マウス（雄 4 匹）、7 週齢の SD ラット（雌雄各 5 匹）、
28 20～21 か月齢のビーグル犬（雄 2 匹）に^[14C]HEDP（50 mg/kg）を経口
29 投与する実験が実施されている。

30
31 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～
32 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
33 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
34 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
35 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
36 認められなかったとされている。

1 また、同報告において、7週齢のSDラット（雌雄各5匹）に¹⁴C]HEDP
2 （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。

3
4 その結果、総放射能のC_{max}について5、50 mg/kg 体重投与群を比較す
5 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
6 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
7 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
8 で遅れが認められたとされている。（参照 8）【56（水野ら（1989））】

9
10 | **⑥④** 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）
11 （2011）の引用）

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

15
16 また、分娩後14日のSDラットに¹⁴C]HEDP（50 mg/kg）を単回経口投
17 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
18 されている。（参照 9）【49（大日本住友製薬IF（2011））】

19
20 | **⑦⑤** 生体位ラット空腸内腔への添加試験（Guralら（1985））

21 生体位ラット近位空腸内腔に ¹⁴C-HEDP を添加する試験が実施されて
22 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
23 mM 以上では吸収速度が上昇したとされている。

24
25 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
26 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
27 いであろうとしている。（参照 10）【57（Guralら（1985））】

28
29 | **⑧⑥** ヒト経口摂取試験（Fogelmanら（1986））

30 絶食した健常成人（10例）にHEDP（400 mg/人）を経口摂取させ、同
31 時に^{99m}Tc]HEDPを静脈内投与する試験（試験①）と、絶食していない健
32 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。
33 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/
34 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
35 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%
36 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、
37 平均吸収率は0%であったとされている。（参照 11）【59（Fogelman
38 ら（1986））】

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

(4) オクタン酸

(略)

(5) 過オクタン酸

(略)

(6) 体内動態のまとめ

(略)

2. 毒性

(1) 過酢酸、過オクタン酸

(略)

(2) 過酸化水素

(略)

(3) HEDP

① 遺伝毒性

戸塚専門委員、山田専門委員：
この記載で問題ありません。

HEDP に関する遺伝毒性の試験成績は、表 2 のとおりである。

表 2 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 μ L/plate | 陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 μ L/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 μ g/plate | 陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) | 小木曾ら (1989) (参照 1 2) 【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 ³⁾ (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 ₁ | HEDP・2Na | 最高用量 0.01 M 24時間及び48時間連続処理 (代謝活性化非存在下) 6時間処理後18時間の回復時間 (代謝活性化系) | 陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) | 小木曾ら (1989) (参照 1 2) 【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

事務局より：

急性毒性は変更ありません。

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 3
7 のような報告がある。

8

表 3 HEDP・2Na 単回経口投与試験における LD₅₀

| 動物種・性別 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 参照 |
|-------------|-----------------------------|---|
| SD ラット | 1,340 | Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、1 3) 【20p92、60】 |
| SD ラット (雌) | 3,095 | 三崎ら (1989) (参照 1 4) 【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 1 4) 【61】 |
| (雌) | 2,250 | |
| NZ ウサギ (雌雄) | 581~1,140 | Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、1 3) 【20p92、 |

³ 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。

| | | |
|------------|---------------------|---|
| イヌ | 約 1,000 | 60] Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、1 3) 【20p92、 60】 |
| ビーグル犬 (雌雄) | 概略の致死量 500~1,500 | 永田ら (1989) (参照 1 5) 【62】 |

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

③ 反復投与毒性

今井田専門委員、石塚専門委員：
この記載で問題ありません。

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 4-1 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 4-1 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 4-2 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 4-2 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、1 3) 【20p93、60】

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

3
4 事務局より：
5 本試験は変更ありません。

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

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

11 表 5-1 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 |

12 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 5-2 のとおりである。
13 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
14 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
15 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
16 なかったとされている。

17
18
19 表 5-2 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 |

20
21 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
22 に関連した影響とは判断しなかった。

- 1 • 1,500 mg/kg 体重/日投与群での死亡率の増加が認められた。
2 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
3 能性を指摘している。

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

7
8 本調査会としては、詳細が不明であることから、本試験の NOAEL を
9 判断することはできないと考えた。

10
11 事務局より：

12 b、c の試験については厚生労働省に補足資料として原著論文の提出
13 を依頼いたしましたが、入手ができなかったとのことでした。

14 今井田専門委員：

15 詳細が不明であることから、NOAEL が得られなかったと判断しまし
16 た。

- 17
18 c. イヌ 90 日間混餌投与試験 (FSANZ (2005) 及び JECFA (2006) で
19 引用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975b) 原著論文未確認、GLP
20 不明))

21 ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に HEDP を表 6-1 のような投与群を
22 設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

23 表 6-1 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 |

24 その結果、~~表 6-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。~~

25 表 6-2 毒性所見

| | |
|-----------------|------|
| | 毒性所見 |
| 投与群 | |
| 25 mg/kg 体重/日以上 | なし |

26 その結果、

1 ~~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~~
2 ~~性と判断しなかった。~~

- 3 ・ 摂餌量について、全投与群の雌で減少が認められた。
- 4 ・ 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、
5 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
6 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
7 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。
- 8 ・ 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。
9 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
10 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。
- 11 ・ 剖検において、75、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳重量の増
12 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
13 められたが、絶対、相対の明記はなされていない。JECFA は、病
14 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
15 質投与に関連した影響ではないとしている。FSANZ は、精巣胚上
16 皮の限局的変性、精巣上体の炎症性細胞浸潤が認められたとして
17 いる。

18
19 以上より、JECFA は、本試験における NOEL を最高用量である 250
20 mg/kg としている。一方、FSANZ は、本試験における NOAEL を精巣
21 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
22 照 3、4) 【20p94、24p40】

23
24 本調査会としては、詳細が不明であることから、本試験の NOAEL を
25 判断することはできないと考えた。

26
事務局より：

JECFA と FSANZ の判断が異なっています。

JECFA は精巣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補足資料として原著論文の提出を
依頼いたしましたが、入手ができなかったとのことでした。

今井田専門委員：

詳細が不明であることから、NOAEL が得られなかったと判断しました。

1
2 ~~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、~~
3 ~~GLP 不明）~~

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

6
7 ~~表 7 用量設定~~

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

8
9 ~~その結果、以下のような所見が認められたとされている。~~

10 ~~・ 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~~
11 ~~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~~
12 ~~mg/kg 体重/日投与群では体薬による回復が認められた。~~

13 ~~・ 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~~
14 ~~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~~
15 ~~が認められた。体薬により回復が認められた。~~

16
17 ~~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~~
18 ~~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~~
19 ~~いる。（参照 9）【49p34】~~

20
21 ~~本調査会としては、~~

22
事務局より：

補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いになりますので、評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬 IF（2011）の内容にとどめるとともに、当日のご発言にはご注意ください。

今井田専門委員、石塚専門委員：

本報告は、非公開資料としての扱いのままでは審議が困難な点があります。そのことを踏まえ、記載を削除しました。

23
24 e. ラット 3 か月間混餌投与試験（[Huntingdon Research Centre Ltd.](#)
25 [（1988a）](#)（大日本住友製薬 IF（2011）で引用）、GLP 不明）

26 SD ラットに HEDP・2Na を表 8 のような投与群を設定して、3 か月
27 間混餌投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

以上より、大日本住友製薬（2011）では、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日未満であったとしている。(参照 9、16、17)【49p34、補足 3、補足資料本体】

本調査会としては、LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と考えた。

事務局より：

補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いになりますので、評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬IF（2011）の内容にとどめるとともに、当日のご発言にはご注意ください。

今井田専門委員、石塚専門委員：

大日本住友製薬IFに異論はなく、LOAELを20 mg/kg体重/日と考えます。

f. ラット 12 か月間混餌投与試験 (HAZLETON LABORATOIES AMERICA. INC, (1984)、NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, (1989) (大日本住友製薬 (2011) IF で引用)、GLP 不明)

Fisher ラットに HEDP・2Na を表 9 のような投与群を設定して、12 ヶ月間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 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、16、18、19) 【49p34-5、補足 4-1、補足 4-2、補足資料本体】

本調査会としては、LOAEL を 2.2 mg/kg 体重/日と考えた。

事務局より：

補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いになりますので、評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬 IF (2011) の内容にとどめるとともに、当日のご発言にはご注意ください。

今井田専門委員、石塚専門委員：

大日本住友製薬 IF に異論はなく、LOAEL を 2.2 mg/kg 体重/日と考えます。

g. マウス 3 か月間混餌投与試験 (Huntingdon Research Centre Ltd. (1988b) (大日本住友製薬 IF (2011) で引用)、GLP 不明)

ICR マウスに HEDP・2Na を、表 10 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 10 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

1
2 以上より、大日本住友製薬は、本試験における NOEL を 20 mg/kg
3 体重/日している。(参照 9、16、20)【49p34、補足 2、補足資料
4 本体】

5
6 本調査会としては、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。
7

事務局より：

補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いになりますので、評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬 IF (2011) の内容にとどめるとともに、当日のご発言にはご注意ください。

今井田専門委員、石塚専門委員：

大日本住友製薬 IF に異論はなく、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と考えます。

8
9 h. イヌ 3 か月間混餌投与試験 (永田ら (1989) GLP 不明)

10 ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に、HEDP 2Na を、表 11-1 のような
11 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。
12

13 表 11-1 用量設定

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

14
15 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。
16 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
17 実施している。
18

19 表 11-2 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、削瘦、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、GOT、総ビリルビン、GPT、CPK、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、総タンパク、BUN、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、タンパク尿（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> |

1
2
3
4

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日としている。（参照 15）【62】

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

事務局より：

本試験は変更ありません。

4
5 i. イヌ 52 週間混餌投与試験 (永田ら (1989b) GLP 不明)

6 ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に HEDP・2Na を、表 12-1 のような投
7 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
8 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。
9

10 表 12-1 用量設定

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

11 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。
12
13

14 表 12-2 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。休薬期間中に頃目的に回復傾向、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 |

15
16 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

1 体重/日としている。(参照 1 5) 【64】

2
3 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
4 (HEDP として 1.31 mg/kg 体重/日) と判断した。

5
6 事務局より：
7 本試験は変更ありません。

8 j. 参考資料

9 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
10 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
11 して記載する。

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

13 ビーグル犬 (各群雌 3~4 匹) に HEDP (0~10 mg/kg 体重/日) を
14 1~2 年間皮下投与する試験が実施されている。

15
16 その結果、Flora らは、HEDP が骨のリモデリングに用量依存性で
17 可逆的な影響を与えるとしている。(参照 2 1) 【53】

18
19 事務局より：
20 本試験は変更ありません。

21 ④ 発がん性

22 今井田専門委員、石塚専門委員：
23 この記載で問題ありません。

24 a. マウス、ラット発がん性試験 ([Huntingdon Research Centre Ltd, \(1990\)](#)、[Huntingdon Research Centre Ltd, \(1991\)](#) (大日本住友
25 製薬 IF (2011) で引用、GLP 不明)

26 マウス、ラットに HEDP を表 13-1 のような投与群を設定して、強制
27 経口投与する試験が実施されている。

28 表 13-1 群設定

| 動物種 | 投与期間 | 用量設定 |
|-----|-------|-----------------------------------|
| マウス | 18 か月 | 5、15、50(30) <u>mg/kg 体重/日 ppm</u> |
| ラット | 24 か月 | 5、10、20 <u>mg/kg 体重/日 ppm</u> |

1 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、1
2 6、22、23）【49p35、補足5、補足6、補足資料本体】
3

事務局より：

補足資料として、本試験の報告書が提出されました。なお、本資料は、非公開の扱いになりますので、評価書本文への記載内容は、引用先の大日本住友製薬 IF（2011）の内容にとどめるとともに、当日のご発言にはご注意ください。

今井田専門委員、石塚専門委員：

大日本住友製薬 IF に異論はなく、発がん性は認められないと考えました。

4
5 ⑤ 生殖発生毒性

事務局より：

生殖発生毒性は変更ありません。

北條専門委員、宇佐見専門委員：

この記載で問題ありません。

6
7 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
8 （1971）（JECFA（2005）で引用）GLP 不明）

9 ラット（各群雌雄各 22 匹）に HEDP・2Na を、表 14-1 のような投
10 与群を設定して混餌投与を行なう二世世代生殖毒性・出生前発生毒性併合
11 試験が実施されている。

12
13 表 14-1 群設定

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

| | | | |
|---|------|----------------|---|
| 5 | 0.5% | 250 mg/kg 体重/日 | 算)にのみ F ₀ 雌動物へ混餌投与し、児動物 (F _{1a} 、F _{1b}) を得て、F _{1a} は剖検に供し、F _{1b} 雌動物には妊娠 6~15 日にだけ同様の投与を行ない、児動物 (F _{2a}) を得る。また、妊娠 6~15 日にのみ投与された F ₀ 、F _{1b} の母動物からの胎児 (F _{1c} 、F _{2b}) において催奇形性を確認する。 |
|---|------|----------------|---|

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

表 14-2 毒性所見

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

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

- ・ 3~5 群における産児 (F_{1b}) 数の高値 (出生後死亡率の減少)

以上より、JECFA は、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 24)【65 (Nolan(1971))、20 p95-6 (WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋)】

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

- b. ウサギ出生前発生毒性試験 (Nolen & Buehler (1971) (JECFA (2006) で引用) GLP不明、再掲 (p27))

1 NZ ウサギ（各群雌各 25 匹）に HEDP・2Na を、表 15-1 のような
2 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
3 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
4 する試験が実施されている。

5
6 表 15-1 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 |
|------|--|

7
8 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。

9
10 表 15-2 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 |

11
12 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
13 mg/kg 体重/日で認められた受胎率減少をうけ、Nolen & Buehler は用量
14 を再設定し、次のような試験を別途実施している。

15
16 ウサギ（各群雌各 20 匹）に HEDP・2Na を、表 15-3 のような投与
17 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）
18 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
19 試験が実施されている。

20
21 表 15-3 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 |

22
23 各投与群で認められた毒性所見は表 15-4 のとおりである。催奇形性
24 は認められなかったとされている。

25
26 表 15-4 毒性所見

| 投与群 | 毒性所見 |
|----------------|---------|
| 100 mg/kg 体重/日 | 胎児体重の減少 |

| | |
|----------|--|
| (強制経口投与) | |
|----------|--|

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、被験物質投
3 与に関連した影響とは判断しなかった。

- 4
5 ・ 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
6 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
7 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
8 かった。

9
10 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、
11 本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 2 4)【65
12 (Nolan(1971))、20 p96-7 (WHO FAS54(2006)資料 2-2 抜粋)】

13
14 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/
15 日と判断した。

16
17 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
18 明）

19 SD ラット（各群雌雄各 24 匹）に HEDP・2Na を、表 16-1 のような
20 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
21 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。

22
23 表 16-1 用量設定

| | |
|------|---|
| 用量設定 | 0、100、300、500 ⁽⁴⁾ 、1,000 ⁽⁵⁾ 、1,500 ⁽⁵⁾ mg/kg 体重 /日 |
|------|---|

24
25 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。1,500
26 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
27 症状のため全例切迫屠殺を実施している。

28
29 表 16-2 毒性所見

4 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。

5 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。

| 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 25）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

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

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

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

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

表 17-1 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 |
|------|---|

本試験の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。

表 17-2 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/日 以上 | 胎児： 波状肋骨（骨格異常） |

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 2 5）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

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

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

SD 妊娠ラット（各群雌 20～23 匹）に HEDP・2Na を、

表 18-1 のような投与群を設定して、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで経口投与し、母動物については分娩および哺育状態、児については発達・発育を調べて生殖能検査を行い次世代の胎児についても観察する試験が実施されている。

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

表 18-1 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 |
|------|--|

各投与群で認められた毒性所見は表 50-2 のとおりである。

表 18-2 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 ₁ 児について、用量相関性のある腎重量の増加（生後 56 日） |

1
2 なお、以下の所見が認められたとされているが、追加試験では認められなかったため、毒性と判断しなかった。

- 3
4 ・ 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

5
6
7 以上より、広橋らは、本試験における母動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物についての NOEL は 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 2 5）【66（Hirohashi(広橋敦子 1989)）】

8
9
10
11 本専門調査会としては、本試験における母動物の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日、児動物についての NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断した。

12
13
14
15 ⑥ アレルゲン性

事務局より：
アレルゲン性は変更ありません。

16
17 a. モルモット皮内投与試験等（茶藪ら（1989）、GLP 不明）

18 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 2 6）
19
20
21
22 【69】

23
24 ⑦ 一般薬理

石井専門委員：
この記載で問題ありません。

25 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）、

1 GLP 不明)

2 ICR マウス (雄)、ddY マウス (雄)、SD ラット (雄)、Wistar ラッ
3 ト (雌雄)、Hartley モルモット (雄)、NZ ウサギ (雄)、雑種ネコ (雄)
4 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
5 *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
6 する *in vitro* 試験が実施されている。

7
8 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
9 おいて、表 19 のような所見が認められたとされている。

10
11 表 19 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 | 1,000 mg/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 ⁻⁴ 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 ⁻⁴ 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 ⁻⁴ g/mL 以上 | 心収縮力抑制、心拍数減少 |
| | 摘出回腸適用 | 10 ⁻⁴ g/mL 以上 | BaCl ₂ 収縮抑制 |
| | 摘出輸精管適用 | 3×10 ⁻⁴ g/mL | ノルアドレナリン収縮抑制 |

12
13 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
14 対する作用、心電図に対する作用、消化管輸送能に対する作用、局所麻
15 酔作用、血液凝固系に対する作用、溶血作用、胆汁分泌に対する作用、
16 脂質・糖代謝に対する作用及び抗炎症作用は認められなかったとされて
17 いる。(参照 27)【70 (Hara(原洋一 1989))】

1
2 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
3 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
4 mg/kg（静脈内投与）、300 mg/kg 体重（経口投与）あるいは 10^{-4} g/mL
5 (*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、
6 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
7 いと考えた。

8
9 **b. ラット皮下投与試験 (Dziedzic-Goclawska ら (1981)、GLP 不明)**

10 5 週齢 (成長期) 及び 22 週齢 (成熟期) の Wistar ラット (各群雄 12
11 匹) に HEDP・2Na (12.5 mg/kg 体重/日) を 28 日間皮下投与する試
12 験が実施されている。

13
14 その結果、5週齢群のみで体重増加抑制、骨への鉍物沈着の抑制、骨に
15 おける鉍物結晶化の促進が認められたとされている。(参照 2 8)【補足
16 7-1】

17
18 事務局より：

19 提出された補足資料に基づき追記しました。

20 **⑧ ヒトにおける知見**

21 **a. 医薬品としての使用経験について**

22 上述のとおり、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品が承認されてい
23 る。用量は効能によって異なるが、200~1,000 mg/人/日とされている。
24 副作用⁶⁾は表 20、表 21 のとおりとされている。

25 ~~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~~
26 ~~て 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~~
27 ~~との報告があり、安全性が確立していないので投与しないこととされて~~
28 いる。(参照 9、2 9)【49、追加 13】

29
30 事務局より：

補足資料が 2 報提出されましたので、それぞれ、一般薬理、ヒトにおけ
る知見として整理し、⑧ a. の記載は簡潔なものとしたしました。

⁶ その他の副作用として、腹部不快感 (5%以上) 等がみられるとされている。

1 表 20 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 |

2

3 表 21 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)、ALT(GPT)、ALP、LDH の上昇 | γ-GTP、ビリルビンの上昇 | |
| 泌尿器 | | BUN、クレアチニンの上昇 | 頻尿、排尿困難 | |
| 血液 | | 貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少等） | 白血球減少 | |
| 精神神経系 | | 頭痛、めまい・ふらつき | 不眠、振戦、知覚減退（しびれ） | |
| 眼 | | | | 眼症状（かすみ、充血等）、乳頭浮腫 |
| 筋・骨格系 | | | 骨痛、関節痛、筋肉痛 | |
| その他 | 血中無機リンの上昇 | ほてり（顔面紅潮、熱感等）、倦怠感 | 発熱、咽喉灼熱感、浮腫、耳鳴、胸痛、心悸亢進（動悸）、脱毛 | 多汗 |

4

5 **a-b.** 医薬品の使用成績調査（医薬品医療機器総合機構（2009））

6 24～28 週間 HEDP・2Na を摂取していた患者（3,523 例）を基に、
 7 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
 8 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
 9 （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

1 る副作用であったとされている。(参照 3 0)【追加 6pmda 再審査報告
2 書】

3
4 **c-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))

5 骨粗鬆症患者 (本剤群 95 例、対照群 104 例) に HEDP・2Na (200 mg/
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 照 3 0)【追加 6pmda 再審査報告書】

13
14 **e-d.** 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))

15 重傷の骨粗鬆症患者 (55 例) に HEDP・2Na (400 mg/人/日) を 2
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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 3 0)【追
21 加 6pmda 再審査報告書】

22
23 **d-e.** 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
24 用)

25 健康成人男性 (各群 3 例) に HEDP・2Na (5、10、20 mg/kg 体重)
26 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
27 見は認められなかったとされている。

28
29 また、健康成人男性 (6 例) に HEDP・2Na (10 mg/kg 体重) を 1
30 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
31 べき所見は認められなかったとされている。(参照 9)【49p34】

32
33 **f.** 症例報告 (Silverman (1994))

34 外傷性脳障害で、骨形成抑制のコントロール目的で HEDP (20 mg/kg
35 体重/日) を 7 か月投与した 12 歳の男性で、くる病様症状が認められた
36 とされている。(参照 3 1)【補足 7-2】

祖父江専門委員：

この文案で問題ありません。

また、本報告を最終的な評価にどう反映させるかについては、添加物の一日摂取量推計値を踏まえて判断したいと思います。

事務局より：

一日摂取量推計値は厚生労働省に補足資料として提出を依頼しているところです。補足資料の提出があれば、ご判断をよろしくお願いいたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
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作用は医薬品としての用法・用量に基づき使用した場合に認められるものであり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

(4) オクタン酸

(略)

2. 一日摂取量の推計

(略)

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 [Recker RR, Saville PD: Intestinal absorption of disodium ethane-1,1-dihydroxy-1,1-diphosphate \(Disodium Etidronate\) using a deconvolution technique. Toxicol appl Pharm. 1973;24: 580-9【補足16】](#)
 - 6 [Heany RP, Saville PD: Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther. 1976; 20\(5\): 593-604【補足17】](#)
 - 7 Michael WR, King WR and WakimJM: Metabolism of Disodium Etane-1-Hydroxy-1,1-Diphosphonate (Disodium Etidronate) in the Rat, Rabbit, Dog and Monkey. Toxicol Appl Pharm. 1972; 21: 503-15【52 (Michaelら(1972))】
 - 8 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))】
 - 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 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))】
 - 11 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))】

¹² 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】

¹³ 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】

¹⁴ 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】

¹⁵ 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄: SM-5600 のビーグルにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 11-42 【62】

¹⁶ 厚生労働省, 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸及びこれらを含む製剤の食品健康影響評価に係る補足資料, 平成26年6月【補足資料本体】

¹⁷ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO RATS FOR 13 WEEKS (Final Report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 【補足3】

¹⁸ ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN RATS M7022.02 FINAL REPORT VOLUME 1, HAZLETON LABORATORIES AMERICA, INC, 1984【補足4-1】

¹⁹ 830.59.00-CR, One Year Chronic Toxicity of M7022.02 in Rats Special Report, NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, 1989 【補足4-2】

²⁰ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO MICE FOR 13 WEEKS (Final report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 【補足2】

²¹ 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】

²² SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO MICE VOLUME I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1990 【補足5】

²³ SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO RATS (Final report: Weeks 1 to 104) Volume I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1991 【補足6】

-
- 2⁴ 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】
- 2⁵ 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】
- 2⁶ 茶菌義文, 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】
- 2⁷ 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】
- 2⁸ [Dziedzic-Goclawska A, Ostrowski K, Wojtowicz A, Michalik J, Stachowicz W: Effect of Ethane-1-hydroxy-1,1- diphosphonate /EHDP/ on the amount and crystallinity of bone mineral in growing and adult rats: *Metab Bone Dis & Rel Res* 1981; 2: 325-30 【補足 7-1】](#)
- 2⁹ [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】](#)
- 3⁰ 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】
- 3¹ [Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, Chiodo A: Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent: *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 118-20 【補足 7-2】](#)