

(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）

2015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>	4
4	<食品安全委員会委員名簿>	4
5	<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	5
6	要 約	6
7	I. 評価対象品目の概要	7
8	1. 添加物製剤「過酢酸製剤」	7
9	2. 添加物「過酢酸」	8
10	3. 添加物「酢酸」	9
11	4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」(HEDP)	9
12	5. 添加物「オクタン酸」	10
13	6. 添加物「過酸化水素」	11
14	7. 過オクタン酸	11
15	8. 起源又は発見の経緯等	12
16	9. 我が国及び諸外国における使用状況	12
17	(1) 我が国における使用状況	12
18	(2) 諸外国における使用状況	13
19	10. 国際機関等における評価	14
20	(1) JECFA における評価	14
21	(2) 欧州における評価	15
22	(3) 米国における評価	16
23	(4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価	17
24	11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要	17
25	II. 安全性に係る知見の概要	19
26	1. 体内動態	19
27	(1) 過酢酸	20
28	(2) 過酸化水素	21
29	(3) HEDP	29
30	(4) オクタン酸	33
31	(5) 過オクタン酸	34
32	(6) 体内動態のまとめ	34
33	2. 毒性	35
34	(1) 過酢酸、過オクタン酸	35
35	① 遺伝毒性	35
36	② 急性毒性	38

1	③ 反復投与毒性	39
2	④ 発がん性.....	45
3	⑤ 生殖発生毒性	46
4	⑥ ヒトにおける知見	48
5	(2) 過酸化水素	49
6	① 遺伝毒性.....	49
7	② 急性毒性.....	52
8	③ 反復投与毒性	53
9	④ 発がん性.....	61
10	⑤ 生殖発生毒性	70
11	⑥ ヒトにおける知見	73
12	(3) HEDP	74
13	① 遺伝毒性.....	74
14	② 急性毒性.....	75
15	③ 反復投与毒性	75
16	④ 発がん性.....	84
17	⑤ 生殖発生毒性	85
18	⑥ アレルゲン性	93
19	⑦ 一般薬理.....	94
20	⑧ ヒトにおける知見	95
21	(4) オクタン酸	98
22	① 遺伝毒性.....	98
23	② 急性毒性.....	99
24	③ 反復投与毒性	100
25	④ 発がん性.....	104
26	⑤ 生殖発生毒性	105
27	⑥ ヒトにおける知見	107
28	Ⅲ. 一日摂取量の推計等	108
29	1. 最終食品への残留	108
30	(1) 海外における残留試験	108
31	(2) 我が国における残留試験	111
32	2. 一日摂取量の推計	115
33	(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素	116
34	① 海外における摂取量	116
35	② 我が国における摂取量	117
36	(2) HEDP	118

1	① 海外における摂取量.....	118
2	② 我が国における摂取量.....	119
3	(3) オクタン酸.....	120
4	① 海外における摂取量.....	120
5	② 我が国における摂取量.....	121
6	(4) 酢酸.....	122
7	① 海外における摂取量.....	122
8	② 我が国における摂取量.....	122
9	IV. 食品健康影響評価.....	123
10	1. 過酢酸、過オクタン酸.....	124
11	2. 過酸化水素.....	126
12	3. HEDP.....	128
13	4. オクタン酸.....	129
14	<別紙1：略称>.....	131
15	<別紙2：毒性試験成績>.....	131
16	<別紙3：HEDP 残留量、推定摂取量>.....	132
17	<参照>.....	134
18		
19		

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	2014 年 11 月 5 日	補足資料（2014 年 1 月 14 日及び 2014 年 3 月 20 日提出依
17		頼分）の接受
18	2014 年 11 月 17 日	第 136 回添加物専門調査会
19	2014 年 12 月 12 日	第 137 回添加物専門調査会
20	2015 年 1 月 22 日	補足資料（2013 年 11 月 26 日提出依頼分）の接受
21	2015 年 2 月 5 日	第 139 回添加物専門調査会
22	<u>2015 年 2 月 19 日</u>	<u>補足資料の提出依頼</u>
23	<u>2015 年 3 月 16 日</u>	<u>補足資料（2015 年 2 月 19 日提出依頼分）の接受</u>
24	<u>2015 年 3 月 23 日</u>	<u>第 140 回添加物専門調査会</u>

25

26 <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

27

28

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)

梶山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

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>

石見 佳子

合田 幸広

高須 伸二

~~合田 幸広~~

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。

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-1,1,1-ジホスホン酸（以下、「HEDP」）⁽¹⁾を含む混合水溶液である。また、オクタン酸を含む場合がある。なお、オクタン酸の含有により、過オクタン酸が生成される場合がある。」とされている。（参照 1）【概要】

ここでは、添加物製剤「過酢酸製剤」並びに同製剤に含有される物質のうち、添加物「過酢酸」、添加物「酢酸」、添加物「過酸化水素」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1,1-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、分子量、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）【概要、親委員会資料】

1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

(1) 用途

殺菌料（参照 1、2）【概要、親委員会資料】

(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。~~

事務局より：

分子式、分子量については、各品目ごとに以下記載することから、ここでは不要と考え、削除いたしました。

久保田専門委員：

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。

削除に異論ありません。

(34) 性状等

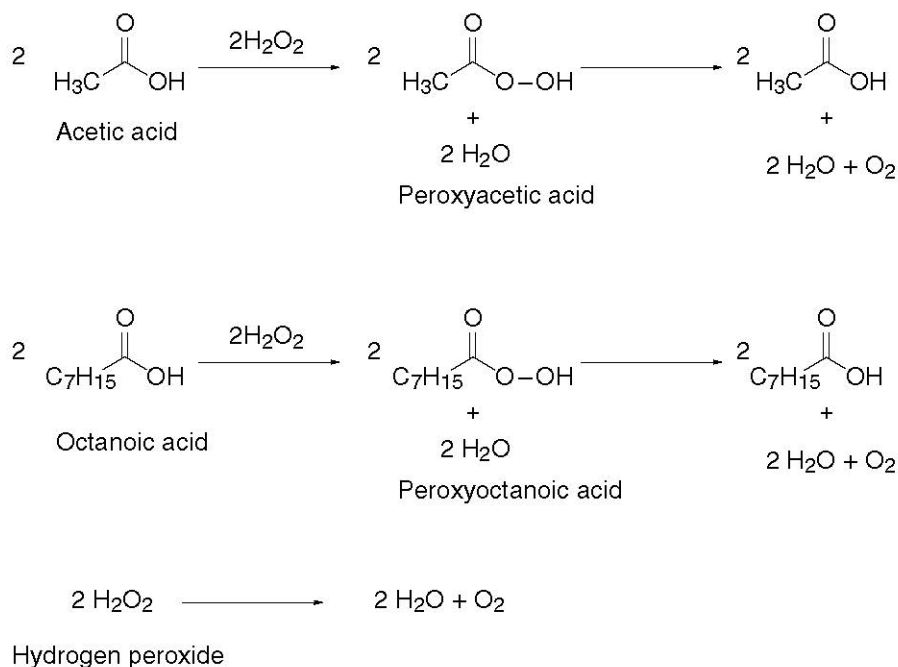
指定等要請者による添加物製剤「過酢酸製剤」の成分規格案では、含量として「本品は過酢酸 12～15%、酢酸 40～50%、過酸化水素 4～12%の他、1-ヒドロキシエチリデン-1,1,-ジホスホン酸 1%未満を含む。なお、オクタン酸 3～10%を含むことがある。」、性状として「本品は、無色透明の液体で、**特異な鋭い刺激性のにおいがある臭を有する**。」とされている。（参照 2）【**親委員会資料概要**】

(4-5) 安定性

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

図 1 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の化学反応式



2. 添加物「過酢酸」

(1) 主成分の名称

和名：過酢酸

英名：Peracetic acid

(別名：Peroxyacetic acid)

CAS 登録番号：79-21-0 (参照 1) 【概要】

(2) 分子式

CH₃COOOH (参照 1) 【概要】

(3) 分子量

76.05 (参照 1) 【概要】

(4) 性状

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

3. 添加物「酢酸」

(1) 主成分の名称

和名：酢酸

英名：Acetic acid

CAS 登録番号：64-19-7 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(2) 分子式

CH₃COOH (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(3) 分子量

60.05 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(4) 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「酢酸」の成分規格において、含量として「本品は、酢酸 (C₂H₄O₂=60.05) 29.0～31.0%を含む。」、性状として「本品は、無色透明の液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とされている。(参照 5) 【追加 1 (公定書)】

4. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」(HEDP)

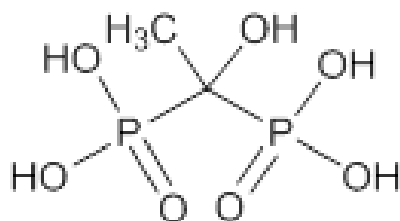
(1) 主成分の名称

和名：1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

(別名：エチドロロン酸)
英名：1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid
(別名：Etidronic acid、HEDP)
CAS 登録番号：2809-21-4 (参照 1) 【概要】

(2) 分子式、構造式

$C_2H_8O_7P_2$



(参照 1) 【概要】

(3) 分子量

206.03 (参照 1) 【概要】

(4) 性状等

指定等要請者による添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」の成分規格案では、含量として「本品は、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 ($C_2H_8O_7P_2$) 58.0～62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡黄色の澄透明な液体である。」とされている。(参照 2) 【[親委員会資料概要](#)】

5. 添加物「オクタン酸」

(1) 主成分の名称

和名：オクタン酸

(別名：カプリル酸)

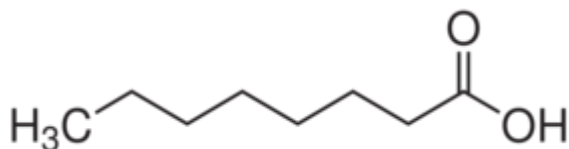
英名：Octanoic Acid

(別名：Caprylic acid)

CAS 登録番号：124-07-2 (参照 1) 【概要】

(2) 分子式、構造式

$C_8H_{16}O_2$ (参照 1) 【概要】



(参照 1) 【概要】

(3) 分子量

144.21 (参照 1) 【概要】

(4) 性状等

指定等要請者による添加物「オクタン酸」の成分規格案では、含量として「95.0%以上」、性状として「本品は、無色で油状の物質で、わずかににおいがある。」とされている。(参照 2 1) [【親委員会資料概要】](#)

6. 添加物「過酸化水素」

(1) 名称

和名：過酸化水素

英名：Hydrogen Peroxide

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

(2) 分子式

H_2O_2 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(3) 分子量

34.01 (参照 5) 【追加 1 (公定書)】

(4) 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「過酸化水素」の成分規格において、含量として、「本品は、過酸化水素 ($H_2O_2 = 34.01$) 35.0～36.0% を含む。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、においが無いか又はわずかににおいがある。」と規定されている。(参照 5) 【追加 1 (公定書)】

7. 過オクタン酸

(1) 名称

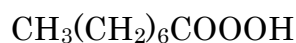
和名：過オクタン酸

英名：Peroxyoctanoic acid

(別名：Peroctanoic acid)

CAS 登録番号：33734-57-5（参照 1、6）【概要、26】

(2) 分子式



8. 起源又は発見の経緯等

Cords & Dychdala（1993）の報告によれば、過酢酸製剤は 1902 年に殺菌効果が報告され、その後、様々な菌種への効果や他の殺菌剤との比較研究などが実施されてきたとされている。（参照 7）【32（Cords & Dychdala（1993））】

9. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

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

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

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

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

また、我が国では、過酢酸は、医療器具等の消毒液の主成分として使用が認められている（参照 9）【3（サラヤ（2012））】。HEDP のナトリウム塩である「エチドロン酸二ナトリウム」は、骨粗鬆症、脊髄損傷後、股関節形成術後の初期及び進行期の異所性骨化の抑制、骨パジェット病治療薬の有効成分

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

として使用が認められている（参照 1 0）【49（大日本住友製薬（2011））】。

（2）諸外国における使用状況

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

① 米国における使用状況

米国では、添加物「過酢酸製剤」は、過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、HEDP の混合剤と定義され、表 1 の使用基準等の下で使用が認められている。（参照 1 1、1 2）【9（CFR 173.315）、12（CFR 173.370）】

表 1 米国における添加物「過酢酸製剤」の使用基準

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

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

② 欧州における使用状況

2009年、欧州理事会は、後述（p15）のEFSAの2008年の評価を受け、過酢酸製剤の殺菌の効果及びヒトにおける薬剤耐性の獲得の可能性に関してさらなる資料が必要であるとし、これらの評価がなされるまでの間、鶏肉に対する過酢酸製剤の使用を認めていない⁴。（参照 1 4）【追加14】

⁴ 2014 年に EFSA により、過酢酸製剤の使用による薬剤耐性菌の出現は考えにくいと評価されているが、それに基づく EU における使用状況に関する情報は得られていない。

【第139回と同様です。】

事務局より：

第137回専門調査会の審議を踏まえ、修正いたしました。

久保田専門委員：

問題ありません。

③ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、過酢酸、~~HEDP1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸~~、オクタン酸は、Good Manufacturing Practice (GMP) の下、過酸化水素は残留量が 5 ppm までの範囲で殺菌料等として使用が認められている。(参照 1 5) 【16 (F2013C00139)】

10. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

① 1965年、1974年の添加物「酢酸」の評価

1965年の第9回会合及び1974年の第17回会合において、JECFAは、添加物「酢酸」について評価を実施し、ADIを「not limited」としている。(参照 1 6、1 7) 【追加3 (TRS339)、44 (TRS539)】

② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

1980年の24回会合において、JECFAは、ミルクの保存料、殺菌料として使用される添加物「過酸化水素」の評価を実施している。その結果、「ADIは特定しない」とされたが、他に優れたミルクの保存方法がない場合のみ使用されるべきとしている。(参照 1 8) 【180 (TRS653)】

③ 1999年の添加物（香料）「オクタン酸」の評価

1999年の49回会合において、JECFAは、添加物（香料）「オクタン酸」の評価を実施し、香料として想定される使用量において安全性に懸念はないとしている。(参照 1 9) 【97 (FAS40)】

④ 2004年の添加物「過酢酸製剤」の評価

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

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

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

（2）欧州における評価

① 2003年の「過酢酸製剤」の評価

2003年、Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health（SCVPH）は、過酢酸製剤⁵を抗菌剤として鶏肉に使用した場合の有効性、安全性について評価を実施し、過酢酸製剤の使用により残留した成分の安全性は無視できるものとしている。

また、過酢酸製剤と食品との反応により生成した物質については特定できず、安全性評価は困難としている。（参照 21）【23（SCVPH（2003））】

② 2005年の「過酢酸製剤」の評価

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

また、添加物「過酢酸」の使用による鶏肉表面の脂肪酸の酸化は認められず、セミカルバジドの形成の可能性はないとしている。（参照 6）【26（EFSA（2005））】

③ 2008年の「過酢酸製剤」の評価

2008年、EFSAは、過酢酸製剤の使用による薬剤耐性菌の出現について

⁵ 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。

評価を実施し、過酢酸製剤の使用による薬剤耐性菌の出現について結論で
きる報告は認められず、さらなる資料が必要であるとしている。（参照
2 2）【追加15】

④ 2014年の「過酢酸製剤」の評価

2014年、EFSAは、提出された資料をもとに、過酢酸製剤の使用による
薬剤耐性菌の出現は考えにくいとしている。（参照 2 3）【追加16】

⑤ 参考資料

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
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
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
記載する。

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」 の評価

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
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
ム」の評価を実施している。

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/
日（145 mg/kg_体重/日）と高く、毒性試験で得られたNOAEL（1,900
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
安全と結論するには毒性情報が不十分としている。（参照 2 4）【追加
8】

（3）米国における評価

指定等要請者によれば、上述（p13）のFCNにおける、特定の過酢酸製剤
についてのFDAの評価の経緯とされる文書が得られている。

当該文書によれば、2001年、FDAは、red meatに使用する特定の過酢酸
製剤について評価を実施し、安全性の懸念はないとしている。また、2009
年、FDAは、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価を実施し、異議
はないとしている。（参照 2 5、2 6、2 7）【28（FDA（2001））、29
（FDA（2009a））、30（FDA（2009b））】

(4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価

2005年、FSANZは、過酢酸製剤⁽⁵⁾の抗菌剤としての使用について評価を実施し、過酢酸製剤を使用した食品に残留する過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素については安全性に懸念はなく、オクタン酸については既に食品として摂取している量と差が認められず、HEDPについては推定摂取量と動物試験におけるNOAEL及び医薬品としての使用量との間に十分な差が認められるとしている。以上から、FSANZは、過酢酸製剤の使用に安全性の懸念は認められないとしている。(参照4) 【24 (FSANZ2005)】

(5) その他

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (2001)、Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2008) が過酢酸について体内動態、毒性等の試験成績をまとめ、報告している。また、EUはEuropean Union Risk Assessment Report (2003) として過酸化水素について体内動態、毒性等の試験成績をまとめ、報告している。(参照28、29、30) 【追加5 (ECETOC (2001))、36 (OECD (2008))、110 (EU(2003))】

事務局より：

EUにおける過酸化水素の評価についても追記いたしました。

1 1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

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

なお、添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、我が国で現在使用が認められている添加物「酢酸」、添加物「過酸化水素」については、規格基準の改正は行われないとされている。過オクタン酸については、意図的に添加されるものではなく、オクタン酸と過酸化水素との反応により生成される物質であり、殺菌効果を期待するほどの量を有していないこと、さらに、過酢酸製剤に含まれ

る過オクタン酸の量は極めて低い濃度であることから、過酢酸製剤の成分とはせず、指定及び規格基準の設定も行わないとされている。（参照 2）【親委員会資料】

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

表 2 添加物「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質の指定及び規格基準案

添加物名	指定及び規格基準の概要	
過酢酸製剤	指定	指定しない。
	成分規格	設定する。
	使用基準	過酢酸製剤は、野菜、果実、食肉及び食鳥肉の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。過酢酸製剤は、野菜及び果実にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.080 mg 以下かつ 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として 0.0048 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。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

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

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

添加物「酢酸」については、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の評価書（2013）⁶において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められず、これ以降、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。

よって、本評価書案では添加物「酢酸」の体内動態、毒性に係る知見の検討は行わないこととした。（参照 3 1）【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））】

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

1．体内動態

【第 136 回と同様です】

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

⁶ 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。

いたします。

(1) 過酢酸

① 各種酵素による分解試験 (Kirkら (1994))

*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、過酢酸はリパーゼ、プロテアーゼ及びブチリルコリンエステラーゼによって有意な分解を受けず、殆どの酵素で分解速度は0.05 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 以下 (酸濃度0.02 mM、酵素濃度0.3 mM、pH8、25°C、15分間) であったが、ブタ肝臓カタラーゼで2.3 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 、同アセチルコリンエステラーゼで0.48 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ とわずかに高かったとされている。(参照 3 2) 【補足10】

② ウシ血清への添加試験 (ECETOC (2001) で引用 (Mücke (1977)))

4 °Cの牛血清に 0.05%の濃度で過酢酸⁷⁾を添加する試験が実施されている。その結果、添加後 4 時間以内に過酢酸の分解が認められたとされている。赤血球が存在する全血中では、分解速度は上昇したとされている。(参照 2 8) 【追加 5 (ECETOC2001 (p52))】

③ ラット胃液、ヒト唾液による分解試験 (Juhrら (1978))

5 mL 及び 2.5 mL の ~~0.00250.005~~0.005~0.02%過酢酸に、それぞれ 10%のラット胃内容物懸濁液を 1 mL 及び 20%のラット胃内容物懸濁液を 0.5 mL 添加する試験が実施されている。その結果、添加後直ちに過酢酸の 28~76%が酢酸に還元されたとされている。

同報告において、5 mL 及び 2.5 mL の 0.005~0.02%過酢酸に、100 μL のヒト唾液を添加する試験が実施されている。その結果、添加後直ちに過酢酸の 2~42%が酢酸に還元されたとされている。(参照 3 3) 【補足 14】

【第139回と同様です。】

事務局より：

第 137 回専門調査会の審議を踏まえ、修正いたしました。

④ 胃内又は腸内における分解について (ECETOC (2001) で引用

⁷ 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。

(Mücke (1977) 再掲 (p19)))

過酢酸は、胃内 (pH2) では安定であるが、腸管内や細胞内 (pH>=7) では非酵素的に分解されるとされている。システインやグルタチオンなどの還元性物質と反応することにより、過酢酸は速やかに酢酸に還元されるとされている。(参照 2 8) 【追加 5 (ECETOC2001 (p53)) 】

⑤ 金属イオン及び熱の影響について (ECETOC (2001) で引用 (Mücke (1977) 再掲 (p19)))

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

また、過酢酸の加水分解の速度は、温度を上げることで上昇するとされている。 (参照 2 8) 【追加 5 (ECETOC2001) p15-16】

事務局より：

過酢酸の分解に対する、熱の影響について ECETOC を引用し、追記いたしました。

⑥ 全身分布について (ECETOC (2001))

過酢酸は高い水溶性と低い脂溶性を有し、微細な酸素の泡を発生することから、毛細血管内や曝露された組織の周辺組織の中で微細な酸素の泡を発生することから吸収は悪く、血液全身循環への移行分布は少ないと考えられるとされている。(参照 2 8) 【追加 5 (ECETOC2001 (p54)) 】

事務局より：

原著 (ECETOC (2001)) では

Due to the high water solubility and the low octanol water partition coefficients and possibly limited absorption by the formation of micro-bubbles of oxygen in the capillaries and tissues surrounding the exposed tissues, absorption into the circulation is assumed to be limited.

と記載されておりましたので、修文いたしました。

後述のまとめの部分にも本修文を反映しております。

(2) 過酸化水素

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 Assessment Report (2003) で引用されているものを中心にまとめた。(参照

3 0-3 4) 【110 (EU (2003))】

① 内因性の過酸化水素

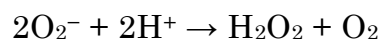
a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance ら (1979))

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れ、酵素により分解され、細胞内濃度は $10^{-9} \sim 10^{-7}$ M の範囲で調節されているとされている。(参照 3 5、3 6) 【175 (IARC1999)、112 (Chance1979)】

b. 過酸化水素の生成 (Fridovich (1978、1983))

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スムターゼの作用により酸素 1 分子の代謝により過酸化水素 1 分子が生成されるとされている。(参照 3 7、3 8) 【132 (Fridovich (1978))、133 (Fridovich (1983))】

(a) スーパーオキシドジスムターゼによる過酸化水素の生成



② 吸収、分布

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

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、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ているとされている。(参照 3 5) 【112 (Chance1979)】

b. イヌ消化管添加試験 (Shaw ら (1967))

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、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れている。

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

1 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 9) 【116
2 (Shaw (1967)) 】

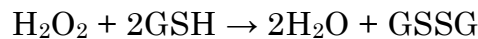
3 4 ③ 代謝

5 a. 酵素による代謝 (Chance ら (1979) 、Fridovich (1978、1983) (再 6 掲 (p21)) 、Rhee ら (2001))

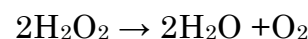
7 過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダ
8 ーゼ (GPx) 及びペルオキシレドキシシン (Prx) 等があるとされている。

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、GPx
11 は、細胞質及び~~および~~ミトコンドリアにおいて過酸化水素を代謝すると
12 されている。(参照 3 5、3 6、3 7、4 0) 【112 (Chance1979) 、
13 132 (Fridovich (1978)) 、133 (Fridovich (1983)) 、追加 10】

14 15 (a) GPxによる代謝

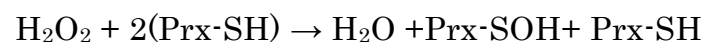
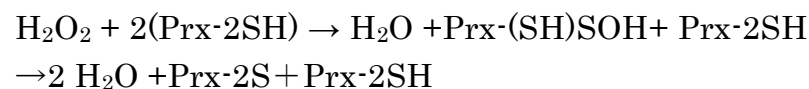
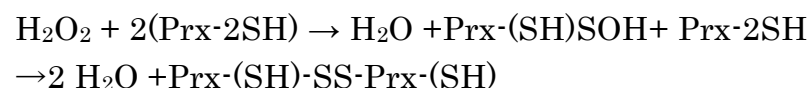


17 18 (b) カタラーゼによる代謝



20 21 (c) Prxによる代謝

22 以下の三つの反応によって代謝されるとされている。



30 31 b. 酵素以外による代謝 (Kelly ら (1998) 、Salahudeen ら (1991) 、 32 Witting (2000))

33 上述 (p22) のカタラーゼ、GPx、Prx 以外に、ビタミン E、ユビキノ
34 ール、カロテノイド、アスコルビン酸、グルタチオン、ピルビン酸塩に
35 よって、過酸化水素により生じるラジカルが捕捉され、無毒化が行われ
36 ているとされている。(参照 4 1、4 2) 【119 (Kelly ら (1998)) 、

120 (Salahudeen ら (1991)) 】

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。(参照 4 3) 【追加 11】

c. 金属イオンの作用 (Gutteridge (1994) 、Vallyathan and Shi (1997))

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。

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

(a) フェントン反応



d. 非生物的分解 (EU (2003))

過酸化水素は、酵素により生物学的に分解されるほか、過酸化水素自身との反応、遷移金属、有機化合物との反応、ラジカル、熱、光による反応によって、非生物的に分解するとされている。(参照 3 0) 【110 (EU(2003)) p28】

e. ヒト唾液中の分解 (Carlsson (1987))

過酸化水素は、ヒト唾液中に存在するペルオキシダーゼによって、とりわけチオシアネート存在下で、酸素及び水に効率的に分解され、無毒化されるとされている。(参照 4 6) 【追加 21】

事務局より：

過酸化水素の非生物的分解、ヒト唾液中の分解について、知見を追記いたしました。

非生物的分解については、【110 (EU(2003)) p28 より】

Biological degradation of hydrogen peroxide is an enzyme-mediated process. Abiotic degradation of H₂O₂ is due to reaction with itself

(disproportionation), reaction with transition metals, organic compounds capable to react with H₂O₂, reaction with free radicals, heat or light. との記載がありました。

ヒト唾液中の分解については、Carlsson (1987) 【追加 21】を参照し追加いたしました。

f-d. ヒト細胞への添加試験 (Makino ら (1994))

ヒト培養線維芽細胞 (IMR-90) に過酸化水素 (2~500 μ M) 及びカタラーゼ又は GPx の阻害剤を添加する試験が実施されている。

その結果、10 μ M 未満の過酸化水素を添加した場合、その 80~90%が GPx 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 4 7) 【121 (Makino ら (1994))】

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

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

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、GPx 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 4 8) 【128 (Winterbourn and Stern (1987))】

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

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、その結果は表 3 のとおりである。(参照 4 9) 【122 (Manohar and Balasubramanian (1986))】

表 3 ラット消化管におけるカタラーゼ活性

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

④ 代謝の種差及び個体差

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 5 0) 【追加 12】

(b) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差 (Rechcigl ら (1963))

C3H/He マウス、C3Hf/He マウス、YBR/He マウス、BALB/cDe マウス及び C57BL 亜系統マウスの肝臓及び腎臓におけるカタラーゼ活性を測定する試験が実施されている。

その結果、C3H/He マウス、C3Hf/He マウス、YBR/He マウス、BALB/cDe マウスにおける肝臓のカタラーゼ活性は同程度であったとされている。一方、ほとんどの C57BL 亜系統マウスでは、他の系統のマウスに比べ肝臓のカタラーゼ活性が半分程度であったが、C57BL/He 及び C57BL/An では他の系等と同程度であり、復帰突然変異が起こった可能性があると考えしている。腎臓のカタラーゼ活性は、すべての C57BL 亜系統マウスにおいて同程度であり、他の系統のマウスでは若干高かった。肝臓、腎臓とも雌に比べて雄の方がカタラーゼ活性が高く、肝臓のカタラーゼ活性が低い C57BL 亜系統マウスでは、腎臓のみに性差が認められたとされている。(参照 5 1) 【追加 17】

(~~c~~-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))

C3H/HeN マウス、B6C3F₁ マウス、C57BL/6N マウス、C3H/C~~s~~^{b-b} 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

系統	カタラーゼ活性 (10 ⁻⁴ k/mg protein、平均値±標準誤差)		
	十二指腸	全血	肝臓
C3H/HeN	5.3±1.4	7.8±0.4	75.3±3.8
B6C3F ₁	1.7±0.2	7.7±0.1	62.8±9.8

C57BL/6N	0.7±0.3	5.1±0.2	40.7±4.0
C3H/Cs ^{b-b}	0.4±0.1	0.4±0.2	33.3±2.6

なお、後述（p60）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、十二指腸の増殖性病変の発生率が高かったとされている。（参照 30-3-3、52）【110、150】

【第139回と同様です。】

事務局より：

第137回専門調査会の審議を踏まえ、山添先生からいただいた文献【追加17】をもとに、カタラーゼ活性の系統差について試験を追加いたしました。

なお、以下の4報について、記載が必要かどうかご検討をお願いいたします。

①Feinstein ら（1967）：変異型 Cs マウスについて詳細に考察されたもので、Cs^b、Cs^c、Cs^d、Cs^e、Cs^f 及びその野生型マウス（Cs^a）のカタラーゼ活性について、温度、pH、放射線、種々の化学物質に対する感受性を比較した試験です。なお、Cs の変異マウスは以後の試験で使用されておりません。

②Aebi ら（1968）：Cs^b マウスのカタラーゼ活性の測定条件に関連する報告です。

③Ogata ら（2008）：哺乳類の無カタラーゼ症に関する遺伝子配列を比較した報告です。

④Shaffer ら（1990）：C57BL/6 マウスと C3H/HeJ マウスにおけるカタラーゼのヌクレオチド及びアミノ酸配列に関する報告です。

頭金専門委員、伊藤専門委員：

追加文献の記載については問題ありません。なお、以上の4論文については、以下の理由により、評価書への記載は不要と考えます。

①、②：変異型 Cs マウスが、毒性試験等で使用されていないため。

③：無カタラーゼ症の遺伝子変異に関することであるため。

④：もっと多系統の塩基配列を比較していれば（例えば BALB マウスの塩基配列）、有用かもしれませんが、2系統のみの塩基配列の比較のみであるため。

1

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第 137 回の審議において、試験で用いられたマウスの各系統のカタラーゼ活性について、議論がございました。例えば、(b)【追加 17】の結果から、十二指腸においても BALB マウスのカタラーゼ活性が“通常である”と判断できるか御教示ください。

頭金専門委員、伊藤専門委員：

b)は BALB マウスの十二指腸のカタラーゼ活性を直接測定した結果ではありません。一方、BALB マウスの肝臓と腎臓のカタラーゼ活性は、他の系統と同程度であるとされているので、十二指腸のカタラーゼ活性も同程度である可能性があります。しかし、表 4 を見ると 4 系統のマウスで肝臓と十二指腸の活性の傾向は似ていますが、肝臓に比べて十二指腸のカタラーゼ活性では系統間の変動が大きいです。従って、肝臓と腎臓でのカタラーゼ活性が同程度である場合でも、十二指腸も同じと判断することはできないと思います。

2

【第 139 回と同様です。】

中江専門委員：

Rechcigl ら（1963）では、BALB/cDe を用いていることと、十二指腸のカタラーゼ活性が測定されていないことに留意する必要があります。当該報告は BALB/cDe の肝・腎カタラーゼ活性が C3H/He・C3Hf/He・YBR/He・C57BL/He・C57BL/An のそれと同程度としており、一方で Ito ら（1984）では、C3H/HeN の十二指腸カタラーゼ活性は他の 3 系統より高値ですが、B6C3F1 は C3H/HeN と比べて肝カタラーゼ活性は同程度ながら十二指腸カタラーゼ活性が明確に低値です。したがって、BALB/cDe の肝・腎カタラーゼ活性が比較的高い（低くない）ことは、同系の十二指腸カタラーゼ活性も同様であることを担保しません。また、Ito ら（1982）の発がん性試験に用いられた BALB は、BALB としか書かれていないので、BALB/cDe との関係が不明です。

3

4

b. 個体差

5

ヒトにおけるカタラーゼの発現、GPx 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）の発現に個体差が認められている。

6

7

1 (a) カタラーゼ発現の個体差 (EU (2003)、Ogata (1991))

2 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
3 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
4 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
5 による口腔内潰瘍（高原病 (Takahara disease)）がみられるとされ
6 ている。

7
8 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
9 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
10 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
11 ている。

12
13 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
14 は、表 5 のとおりである。(参照 3 0-3-3、5 3)【110 (EU(2003p104))、
15 139 (Ogata (1991))】

16
17 表 5 ヒト血液、虫垂、腹筋におけるカタラーゼ活性

	カタラーゼ活性 (k/dry weight)		
	血液	虫垂	腹筋
健常人	89.29	11.30	2.08
無カタラーゼ 血症患者	検出限界 以下	0.30	検出限界 以下

18
19 (b) G6PD 発現の個体差 (Hochstein (1988)、Sodeinde (1992))

20 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
21 ン酸 (NADPH) 濃度及びグルタチオン濃度が減少し、GPx による過
22 酸化水素の代謝が不十分になるとされている。

23
24 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
25 るとされている。(参照 5 4、5 5) 【140 (Hochstein (1988))、
26 141 (Sodeinde (1992))】

27
28 (3) HEDP

事務局より：

本評価書において、原著を確認し、HEDP ではなく、HEDP・2Na が
用いられていることが明らかな場合は、HEDP・2Na と記載させていた

だきました。

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

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

同報告において、ヒト（7例）に HEDP・2Na（100 mg）の経口摂取及び³²P]HEDP・2Na（20 μCi）の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結果、投与6日後の³²P]HEDP・2Na未変化体の尿中排泄率は35～50%、糞中排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。

JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP・2Na の吸収率は低く、血中には殆ど移行しないとしている。（参照3）【20（FAS54（p90））】

② ヒト経口摂取試験（Recker & Saville（1973））

ヒト（男性5例）に HEDP・2Na（1日量30 mg/kg_体重を3回に分割）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・2Na とともに150 μCi の¹⁴C]HEDP・2Naを経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、¹⁴C]HEDP・2Naの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ3.1%及び91.5%であったとされている。

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_体重の HEDP・2Na とともに150 μCi の¹⁴C]HEDP・2Naを経口摂取させる試験も実施されている。

その結果、HEDP・2Naの吸収については類似の結果が得られたとされている。（参照56）【補足16】

③ ヒト経口摂取試験（Heaney & Savile（1976））

閉経後骨粗鬆症患者（各群女性5例）に HEDP・2Na（20 mg/kg_体重/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。

その結果、HEDP・2Naの吸収率は約10%であったとされている。（参照57）【補足17】

④ ラット、ウサギ、イヌ、サル経口投与試験（Michaelら（1972）（JECFA（2005）、FSANZ（2005）で引用））

SDラット（離乳期雄3匹、成熟期雄4匹）、NZウサギ（雄3匹）、イヌ（若年期11匹、老年期4匹）サル（3匹）に^[14C]HEDP・2Na（50 mg/kg体重）又は^[32P]HEDP・2Na（20 mg/kg体重）を強制経口投与する試験が実施されている。

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%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。ラット及びイヌにおいてHEDP・2Naの代謝は認められず、ラットにおいて腸肝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、ラットにおける半減期は約12日であったとされている。

JECFAは、消化管からのHEDP・2Naの吸収は限られたものであり、また代謝は無視できるとしている（参照3、4、58）【20（FAS54（p91））、24（FSANZ2005（p41-2））、52（Michaelら（1972））】

⑤ マウス、ラット、イヌ経口投与試験（水野ら（1989））

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

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82～88%であったとされている。ラットの胆汁排泄率は0.2%であったとされている。マウス及びラットでは投与後0.5時間、イヌでは投与後2時間で最高血中濃度に達したとされている。マウス、ラット、及びイヌで骨に分布が認められ、その他の臓器には認められなかったとされている。代謝物は認められなかったとされている。

また、同報告において、7 週齢の SD ラット（雌雄各 5 匹）に $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ （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。

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_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_体重で遅れが認められたとされている。（参照 5 9）【56（水野ら（1989））】

⑥ ラット経口投与試験（大日本住友製薬インタビューフォーム（IF）（2011）の引用）

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

また、分娩後14日のSDラットに $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ （50 mg/kg）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、乳汁中への移行が認められたとされている。（参照 6 0）【49（大日本住友製薬（2011））】

⑦ 生体位ラット空腸内腔への添加試験（Guralら（1985））

生体位ラット近位空腸内腔に $^{14}\text{C}\text{-HEDP} \cdot 2\text{Na}$ を添加する試験が実施されている。その結果、 $\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ 濃度が 0.08 mM 以下で受動輸送が認められ、0.08 mM 以上では吸収速度が上昇したとされている。

Gural は、 $\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ の吸収には受動輸送以外の吸収経路が存在すると考察している。しかし、リン酸イオン吸収に関与する担体機構は介在していないであろうとしている。（参照 6 1）【57（Guralら（1985））】

⑧ ヒト経口摂取試験（Fogelmanら（1986））

絶食した健常成人（10 例）に HEDP （400 mg/人）を経口摂取させ、同時に $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{HEDP}$ を静脈内投与する試験（試験①）と、絶食していない健常成人（9 例）に同様の処置を行なう試験（試験②）が実施されている。試験①については 4 例に同様の追加試験及び 6 例に食物と HEDP （400 mg/人）を同時に経口摂取させる追加試験が実施されている。その結果、 HEDP

の平均吸収率は試験①で 3.5%（4 例の追加試験で 3.9%）、試験②で 1.5%であったとされている。試験①について食物と同時摂取した追加試験では、平均吸収率は 0%であったとされている。（参照 6 2）【59（Fogelman ら（1986））】

（4）オクタン酸

① ラット経口投与試験（Hyun（1967））

リンパ管と門脈に挿管した Wistar ラット（雄 4 匹）に、 $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸（150 mg/動物）を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後 8 時間で、投与した $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸の 94～98%が腸管に吸収された後に門脈系によって輸送され、96～102%が代謝を受けず、遊離脂肪酸のまま検出されたとされている。（参照 6 3）【80（Hyun（1967））】

② ラット空腸への添加試験（Greenberger（1965））

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

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

③ ヒト経口摂取試験（Schwabe（1964））

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

その結果、呼気中への $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排出は、経口摂取の場合は 3～6 分後から、また静脈内投与の場合は 1～2 分後から認められ、経口摂取後及び静脈内投与後の 50 分間における呼気からの回収率は、それぞれ 15.4%及び 15.7%であったとされている。

Schwabe は、オクタン酸は、少量であれば投与後すぐに全量が吸収され、その一部が代謝を受けるとしている。（参照 6 5）【85（Schwabe

(1964))】

④ 参考資料

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

a. ラット静脈内投与試験 (Liu & Pollack (1993))

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

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

(5) 過オクタン酸

過オクタン酸の体内動態に関する知見は認められなかった。

(6) 体内動態のまとめ

過酢酸は熱及び金属イオン存在下で、速やかに酢酸、過酸化水素、酸素に分解され、血液循環全身への移行分布も少ないと考えられる。また、ヒト唾液により直ちに酢酸に還元され、pH の低い胃内では安定であるものの、腸管内や細胞内では非酵素的に分解されると考えられる。

過酸化水素はカタラーゼ等の酵素や金属イオン等により速やかに代謝され、また、熱及び金属イオン存在下等で分解されることで、水及び酸素となると考えられる。また、ヒト唾液中のペルオキシダーゼによっても分解されると考えられる。なお、カタラーゼ活性については、種差及び個体差が知られており、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。

HEDP は経口投与における吸収率が低いと考えられ、一部の吸収されたものについては、尿及び糞便中に排泄されるほか、骨に分布すると考えられる。

オクタン酸はほとんどが吸収され、一部は代謝されるが、残りの大半は遊離脂肪酸として存在すると考えられ、一部は脂肪組織へ取り込まれの蓄積も認められると考えられる。

事務局より：

過酢酸、過酸化水素の分解に対する熱等の影響、ヒト口腔内・胃腸内での過酢酸の分解、ヒト唾液による過酸化水素の分解に関する知見も体内動態のまとめに追記いたしました。

また、ECETOC（2001）の記載を踏まえ、“全身への分布”を“血液循環への移行”に修正いたしました。

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第 137 回調査会でのご指摘を踏まえ、修正いたしました。

2. 毒性

（1）過酢酸、過オクタン酸

FDA（2000）は、過酢酸と過オクタン酸の毒性を評価するにあたって、過酸として総合的に考えている。（参照 6 6）【13（FDA（2000））】

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で、過酢酸及び過オクタン酸を併せた総合的な評価が可能と判断した。

【第 136 回と同様です】

事務局より：

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

① 遺伝毒性

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。

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> 非 GLP)	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 8、2 9）【追加 5（p88）、36（p134）】
	コメント	ヒト末梢血リ	過酢酸	0.1～5 ppm	0.5～5 ppm	Buschini ら

	試験 (<i>in vitro</i>)	ンパ球			で DNA 移動距離の用量依存的な増加	(2004) (参照 6 7) 【42】
	UDS 試験 (<i>in vitro</i> 非 GLP)	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 8、2 9) 【追加 5 (p88)、36 (p134)】
	UDS 試験 (<i>in vivo</i> 非 GLP)	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 2 8、2 9) 【追加 5 (p88)、36 (p139)】
		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 2 9) 【36 (p140)】
遺伝子突然変異	スポット試験 (<i>in vivo</i> 非 GLP)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、TA1978 ⁽⁸⁾ 、LT-2 ⁽⁹⁾)	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 の ^の TA1978 (10 µg/plate) 及び LT-2 (6 µg/plate) の ^の その他では陰性)	ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977)、Dorange ら (1974)) (参照 2 8) 【追加 5 (p88)】
	微生物を用いる遺伝子組換え/有糸分裂組換え試験 (<i>in vitro</i>)	<i>Saccharomyces 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 2 8) 【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	Buschini ら (参照 6 5-6 ⁴) 【42】

⁸ TA1978 株は、TA1538 株とほぼ同じ遺伝的背景を持ち、uvrA⁺である。

⁹ LT-2 株は、野生株であり、一連の Ames 試験菌株の親株に当たる。

					代謝活性化酵素 (P450) 誘導条件下では陰性	
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538、TA1978 ⁽⁸⁾	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)	陽性 (TA1978、 のみ陽性 (代謝活性化系非存在下のみ) 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 28、68) 【追加 5 (p88)、41】
		<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 6 5-6 4) 【42】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> GLP)	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 28、29) 【追加 5 (p88)、36 (p132)】
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (系統不明、各群雌雄各 15 匹、骨髓)	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 28) 【追加 5 (p91)】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (CF21/ W68、各群雌雄各 7 匹、骨髓)	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	ECETOC (2001) の引用 (Wallat (1984)) (参照 28) 【追加 5 (p91)】
		マウス (CD-	過酢酸混合	8~150	陰性	ECETOC

		1、各群雌雄各 15 匹、骨髓)	物 (過酢酸 5.17%、過酸化水素 20%、酢酸 10%)	mg/kg 体重 (過酢酸として) 単回強制経口投与	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。	(2001) の引用 (Blowers (1994)) (参照 28) 【追加 5 (p91)】
--	--	------------------	--------------------------------	-------------------------------	--	--

1

山田専門委員：

遺伝子突然変異試験 (スポット試験 (in vivo 非 GLP)) で用いられている TA1978 及び LT-2 は、通常試験に使用されない株ですので、陽性になった場合には、どのような株か注釈を付けるのがいいと思います。

LT-2 は野生株で、一連の Ames 試験菌株の親株に当たる株です。TA1978 は TA1538 と遺伝的背景がほぼ同じで、違いは uvrA+ ということだけです。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

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を懸念する根拠にはならないと考えた。

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量のみであり、細胞応答の二次的な影響を受けたものと考えられることから、生体内での遺伝毒性を懸念する根拠にはならないと考えた。*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ものが認められたが、試験の詳細や分析法について明確でないとされ、信頼性に乏しいと考えた。

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* 小核試験の結果には陰性の所見が認められた。

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ような遺伝毒性はないと考えた。

② 急性毒性

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

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）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、LD₅₀は5.8～314.8 mg/kg_体重（過酢酸として）とされている。（参照 2 8、2 9）【追加 5（ECETOC2001）、36（OECD（2008））】

b. 過オクタン酸（Ecolab Incorporated（2004）（CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION（2006）で引用））
過オクタン酸の経口投与の LD₅₀ は、550～2,000 mg/kg_体重であったとされている。（参照 6 9、7 0）【25（california（2006））、補足 15】

③ 反復投与毒性

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

試験を年代順に並び替えました。

a. ラット、ブタ5、28日間亜急性毒性試験（Krügerら（1977））

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されている。

表 7 群設定⁽⁴⁰⁾

試験	動物	投与期間	用量設定（過酢酸として） ⁽¹¹⁾
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

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第 137 回調査会でのご指摘を踏まえ、脚注をつける位置を修正いたしました。

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

⁴⁰ 原著論文では、速やかに分解されるとされている。

¹¹ 原著論文では、速やかに分解されるとされている。

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

ECETOC は、試験②で認められた血清アルカリホスファターゼの減少について、被験物質投与との関連は不明としている。また、本試験について、過酢酸の食餌中での安定性に関する詳細が示されておらず、用量設定に疑問があるとしている。ECETOC は、試験①に係る NOAEL を 960 mg/kg_体重/日、試験②に係る NOAEL を 6 mg/kg_体重/日、試験③に係る NOAEL を得られないとしている。（参照 2 8、7 1）【追加 5 (ECETOC (2001) p75,77)、補足 12】

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 を得られないと判断した。

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

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

表 8-1 用量設定⁽¹²⁾

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 8-2 のとおりである。

表 8-2 毒性所見

用量	毒性所見
10 mg/L 以上	脾臓：白脾髄の腫大 肝臓の腫大 腎臓髄質の鬱血
1 mg/L 以上	脾相対重量の増加

¹² 溶液は新鮮なものを毎日調整した、とされている。

なお、以下のような所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかった。

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

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

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

OECD は、GLP 非対応であること、認められた所見のいくつかに用量依存性が認められなかったこと、病理組織学的検査や臓器重量のデータが限られていること等から、本試験の信頼性は乏しいとしている。(参照 21、28、29、72) 【23 (SCVPH (2003) p20)、追加 5 (ECETOC (2001) p76-8)、36 (OECD (2008) p124-5)、37 (Veger (1977))】

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 は得られないと判断した。

c-h. ラット7日間飲水投与毒性試験 (Juhrら (1978))

BDIX ラット (各群雄各 10 匹) に過酢酸混合物 (過酢酸 40%、過酸化水素 14%、酢酸 27%) を表 9 のような投与群を設定して、7 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

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

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

- ・ 6.2 ppm 以上投与群で飲水量の減少

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質⁽¹³⁾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 8、3 2)【追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)、補足 14】

d-e. 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 (Juhrら (1978))

BDIX ラット (雄、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)、スナネズミ (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⁽¹¹⁾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 8、3 2)【追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)、補足 14】

本専門調査会としても、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。

e-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))

¹³ 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。

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 10-1 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 10-1 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 ⁽¹⁴⁾	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 ⁽¹²⁾	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 ⁽¹²⁾	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 10-2 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 10-2 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	

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

- 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
7 ン、アルカリフォスファターゼ、雌ではカリウムとリンの低下が認
8 められた。しかし、これらの値は背景データの範囲内であった。

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、
11 投与手技が原因で、被験物質が呼吸器に直接暴露を受けた可能性を指摘
12 している。

13
14 以上より、OECDは、本試験における NOAELを0.75 mg/kg 体重/
15 日、また、NOELを0.25 mg/kg 体重/日と評価している。（参照 2 9）
16 【36（OECD（2008）p118-22）】

17
18 本専門調査会としては、投与群②において、被験物質の投与に関連
19 する毒性所見が認められなかったことから、少なくとも0.25 mg/kg 体
20 重/日では毒性影響は認められなかったと考えられるが、本試験の詳細
21 は不明であり、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。
22 OECDの判断を是認し、本試験におけるNOAELを0.75 mg/kg 体重/日
23 と判断した。

24
【第139回と同様です。】

事務局より：

第137回専門調査会の審議を踏まえ、専門調査会の判断についての
記載を修正いたしました。

25
26 ~~f-e~~. ラット7日間飲水投与試験（OECD（2008）で引用（Leuschnerら
27 （2004）原著論文未確認、GLP））

28 SD ラット（雌雄）に過酢酸混合物（過酢酸 15.16%及び過酸化水素
29 を14.39%を含む）を表 11 のような投与群を設定して、7 日間飲水投
30 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
31 4～168 時間に HPLC 測定及び測光法により過酢酸の濃度確認を行っ
32 たとされている。

表 11 用量設定

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
雄 (mg/kg_体重) ⁽¹⁵⁾	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg_体重) ⁽¹³⁾	0、1.9、19、38

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

OECDは、本試験におけるNOAELを雌雄ともに最高用量である200 ppm（雄で29 mg/kg_体重/日、雌で38 mg/kg_体重/日）としている。（参照 2 9）【36（OECD（2008） p123-4）】

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

g. 反復投与毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から得ることのできる過酢酸のNOAELは、ラット7日間飲水投与試験の200 ppm（雄で29 mg/kg_体重/日、雌で38 mg/kg_体重/日）であるが、過酢酸のNOAELについては、ラット13週間飲水投与試験において、より低い濃度で毒性影響が認められていることから、ラット13週間飲水投与試験において少なくとも毒性影響が認められなかった、0.25 ~~0.75~~ mg/kg 体重/日とを過酢酸の実質的なNOAELと判断した。

【第139回と同様です。】

事務局より：

第137回専門調査会の審議を踏まえ、まとめについての記載を修正し、実質的なNOAELを0.25 mg/kg 体重/日といたしました。

④ 発がん性

経口投与による過酢酸の発がん性に関する試験成績は認められなかつ

¹⁵ 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。

た。

a. 参考資料

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

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

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

⑤ 生殖発生毒性

a. ラット多世代生殖毒性試験 (Juhrら (1978))

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

その結果、被験物質の投与に関連した生殖 (一腹の児の数及び離乳時体重) に対する影響は認められなかったとされている。ECETOC は、試験の詳細について報告されていないと指摘している。(参照 28、32) 【追加 5 (ECETOC (2001) p96-7)、補足 14】

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 は得られないと判断した。

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

上述 (p39) の試験において、被験物質の投与に関連した生殖 (成長及び交尾) に対する影響は認められなかったとされている。ECETOC は、試験の詳細について報告されていないと指摘している。(参照 28、32) 【追加 5 (ECETOC (2001) p76-7)、補足 14】

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 は得られないと判断した。

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

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

表 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

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。胎児の死亡、外表の異常及び性比に対する影響は認められなかったとされている。

表 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。

1 本専門調査会としては、本試験における、一般毒性に係る母動物の
2 NOAELは詳細が不明のため判断できず、発生毒性に係る胎児の
3 NOAELを30.4 mg/kg_体重/日と判断した。(参照 2 9) 【36 (OECD
4 (2008) p143)】

【第 139 回と同様です。】

宇佐見専門委員、北條専門委員：

第 137 回調査会での議論を踏まえ、何に係る NOAEL かを追記しまし
た。

5 6 d. 生殖発生毒性のまとめ

7 本専門調査会としては、これらの試験結果から、過酢酸の発生毒性に
8 係る NOAELについては、ラット出生前発生毒性試験から、30.4 mg/kg
9 体重/日と判断した。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

この記載で問題ありません。

11 12 ⑥ ヒトにおける知見

13 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。

14 15 a. 参考資料

16 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
17 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、参
18 考資料として記載する。

19
20 ECETOC (2001) によれば、ヒトが過酢酸混合物を手の洗剤として
21 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
22 り、手の洗剤としては、過酢酸の濃度が 0.2%以下、眼の添加では 0.1%
23 以下、呼吸器暴露は空気中の濃度が 0.5_mgPAA/m³ (0.16ppm) 以下で
24 あれば、刺激性炎症は認められなかったとされている。(参照 2 8) 【追
25 加 5 (ECETOC (2001) p101-5)】

26
【第 139 回と同様です。】

事務局より：

「炎症」について第 137 回専門調査会のご指摘に基づき「刺激性」
(irritation) と修正いたしました。

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

⑦—過酢酸、過オクタン酸の毒性まとめ

(2) 過酸化水素

① 遺伝毒性

IARC (1999)、EU (2003) の報告において、過酸化水素の遺伝毒性に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、外因性にかかわらずヒドロキシラジカルの発生、細胞における脂質の過酸化により DNA 傷害及び細胞死の原因となるとしている。(参照 3 0-3-3、3 4) 【110、175】

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、染色体異常は認められなかったとしている。(参照 3 4) 【175】

EU は、過酸化水素は *in vitro* で遺伝毒性物質であるが、*in vivo* で遺伝毒性を示す知見は得られなかったとしている。(参照 3 0-3-3) 【110】

本専門調査会としては、過酸化水素によりヒドロキシラジカルが発生し、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、表 13-1 及び表 13-2 のとおりである。

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	<i>Escherichia coli</i> WP2、 WP67、 CM871	不明	陽性	陽性	EU (2003) の引用 (De Flora ら (1984)) (参照 <u>3 0</u> 3-3) 【110】
	コメット 試験	ラット気管上 皮細胞、中皮 細胞	1~50 μ M 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 大きく減少	EU (2003) の引用 (Churg ら (1995)) (参照 <u>3 0</u> 3-3) 【110】
	<i>in vitro</i> UDS 試験	Wistar ラッ ト (雄) 肝臓	0、25、50 mg/kg 体重 30 分かけて静 脈内投与	記載なし	陰性	EU (2003) の引用 (CEPIC (1997b)) (参照 <u>3 0</u> -3 3) 【110】
	SCE 試験	ヒト血液 (全血； WBC、リン パ球；PLC)	最高用量 2,000 μ M	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b) (参 照 7 3) 【171】
		ほ乳類培養細 胞 (V79、 CHO)	最高用量 40 μ M	陽性 (V79、 CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a) (参 照 <u>7 1</u> -7-0) 【171】
遺伝子 突然変異	復帰突然変 異試験	<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 μ M リキッドイン キュベーション 法：最高用 量 4.5 μ M	陽性 (TA97、 TA98、 TA102、 TA1537) 陰性 (TA100、 TA1538)	陰性	Kensese & Smith (1989) (EU (2003) , IARC (1999) の引 用) (参照 7 4) 【164】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、 100)	最高用量 0.9 μ g/mL	陰性	陰性	IARC (1999) の引 用 (Xu ら (1984)) (参照 3 4) 【175】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、 100)	最高用量 50 μ g/plate	陰性	陰性	Yamaguchi & Yamashita (1980)) (参照 <u>6 6</u> -6 5) 【41】
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、	最高用量 0.67 mg/plate (代謝活性化	陽性 (TA100) 陰性	陽性 (TA100) 陰性	EU (2003) の引用 (Prival ら

		TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538)、 <i>E. coli</i> WP2	系非存在下) 3.3 mg/plate (代謝活性化 系存在下)	(TA98、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E.</i> <i>coli</i> WP2)	(TA98、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E.</i> <i>coli</i> WP2)	(1991)) (参照 3 0-3 3) 【110】
		<i>S.</i> <i>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 3 0-3 3) 【110】
	マウスリン フォーマ TK 試験	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 3 0-3 3) 【110】
染色体 異常	染色体異 常試験 (GLP)	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 3 0-3 3) 【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	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA1530、 G46 (宿主： SwissOF1マ ウス)	0.3%水溶液 0.5mLを2時間おきに2回 強制経口投与 <i>S. typhimurium</i> TA1530、G46を腹腔内投 与	腹腔内に投与し た TA1530 に対 して陽性	Keck ら (1980) (EU (2003) で 引用) (参照 7 5) 【166】
染色体異 常	小核試験	SwissOF1マ ウス	0.3%水溶液 0.5mLを2時間おきに2回 強制経口投与又は飲水投与	陰性	Keck ら (1980)) (参照 7 3-7 2) 【166】
		低カタラーゼ 活性マウス (C57BL/6N Cr1BR) 骨髓	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 (Du pont ら (1995)) (参照 3 0-3 3) 【110】
		Swiss OF1マ	0、250、500、1,000	陰性	EU (2003)

		ウス骨髄	mg/kg_体重 腹腔内投与		の引用 (CEFIC ら (1995b)) (参照 3 0 3 3) 【110】
	小核試験 (GLP)	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 7 6) 【173】

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のみであり、マウス小核試験においては、低カタラーゼ活性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、マウスに飲水投与した被験物質が体内で代謝され、あらかじめ腹腔内投与しておいたバクテリア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り、本試験結果によりマウス本体への遺伝毒性を判断することはできない。

一方、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、マウス本体に対する遺伝毒性は陰性を示したものと考えられた。

したが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 考え判断した。

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 LD₅₀

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀ (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 3 0 3 3) 【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 <u>3 0-3-3</u>) 【110】
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981)) (参照 <u>3 0-3-3</u>) 【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 <u>3 0-3-3</u>) 【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 <u>3 0-3-3</u>) 【110】
Wistar ラット (雌) (雄)	9.6%過酸化水素	1,518 1,617	EU (2003) の引用 (伊藤ら (1976)) (参照 7 7) 【143】

③ 反復投与毒性

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

試験を動物ごと、年代順に並び替えました。

a. マウス

(a) ~~e~~ マウス 35 週間飲水投与試験 (青木、谷 (1972) (EU (2003) で引用))

dd マウス (投与群雄 16 匹、対照群雄 8 匹) に過酸化水素を表 15 の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行なわれている。

表 15 用量設定⁽¹⁶⁾

用量設定	0、0.15%
mg/動物/日	0、5.9 mg/動物/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。

・0.15%投与群で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及び小腸にリンパ組織肥大等 (参照 3 0-3-3、7 8) 【110、145】

¹⁶被験物質の安定性については、不明である。

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であること及び単用量による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。

(b) ~~h~~ マウス 40 日間飲水投与試験（EU（2003）で引用（Kihlstorm ら（1986）原著論文未確認））

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

表 16 投与群設定⁽¹⁴⁾

用量設定（%）	0、0.5
---------	-------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

・0.5%投与群で飲水量減少、体重増加抑制

（参照 3 0-3-3）【110】

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であること及び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。

(c) ~~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））

C57BL マウス（各群雌雄 10 匹）に過酸化水素を表 17 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 17 用量設定⁽¹⁴⁾

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

・3,000 ppm 以上投与群で摂餌量、摂水量減少、体重増加抑制及び胃、十二指腸粘膜の変性

（参照 3 0-3-3）【110】

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性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。

(d) a. 低カタラーゼ活性マウス 90 日間飲水投与試験 (Weiner ら (2000) (EU (2003) で引用⁽¹⁷⁾)))

低カタラーゼ活性-C57BL/6N マウス (各群雌雄各 15 匹) に過酸化水素を表 18-1 のような投与群を設定し、90 日間飲水投与し、6 週間回復期間を設ける試験が実施されている。

表 18-1 用量設定⁽¹⁸⁾

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 18-2 のとおりである。

表 18-2 毒性所見

用量	毒性所見
3,000 ppm	体重増加抑制 (回復期間で回復) 雄：総タンパク質、グロブリン量の減少
1,000 ppm 以上	雄：十二指腸過形成 (回復期間で回復)
300 ppm 以上	雌：十二指腸過形成 (回復期間で回復) 雌：摂餌量及び飲水量の減少

(参照 3 0-3-3、7 9) 【110、144】

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

本専門調査会としては、低カタラーゼ活性マウスである、C57BL マウスを用いた試験であり、添加物「過酸化水素」の NOAEL を判

¹⁷ 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。

¹⁸ 被験物質の安定性は確認されたとしている。

断する資料にはならないものであるが、カタラーゼ活性の低いヒトが添加物「過酸化水素」を摂取した場合の影響に関する検討には資するものと判断した。

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第 137 回専門調査会の審議を踏まえ、低カタラーゼ活性マウス 90 日間飲水投与試験（Weiner ら（2000））の記載を④ 反復投与毒性（低カタラーゼ活性マウスによる試験）の項を削除し、⑤ 反復投与毒性の項目に記載を移しました。また、低カタラーゼマウスを用いた試験である旨については、本専門調査会の判断の部分に記載いたしました。

b. ラット

(a) a. ラット 8 週間飲水又は混餌投与試験（EU（2003）で引用（Shapiro ら（1960）原著論文未確認））

SD ラットに過酸化水素を表 19 のような投与群を設定して 8 週間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。

表 19 投与群設定⁽¹⁴⁾

	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 ⁽¹⁹⁾	1、1.5%

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1.5%（試験 1）投与群で死亡率の増加
 - ・ 1.0%以上（試験 1）投与群でう蝕及び歯周組織の病変
 - ・ 1.0%以上（試験 2）投与群で体重増加抑制、う蝕及び歯周組織の病変
 - ・ 0.5%以上（試験 1）投与群で体重増加抑制
- （参照 3 0-3-3） 【110】

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

¹⁹ 投与の頻度、投与形態を変えて計 5 群を設定している。

(b) ~~b.~~ ラット 290 日間飲水投与試験（EU（2003）で引用（Romanowski ら（1960）原著論文未確認））
ラット（雄、匹数不明）に過酸化水素を表 20 のような投与群を設定し、290 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 20 投与群設定⁽¹⁴⁾

	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%

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2.5%以上（通常ラット）投与群で投与 43 日以内に全動物死亡
- ・ 0.5%以上（通常ラット）投与群で体重増加抑制、血圧増加、死亡（8 匹）
- ・ 0.25、0.5%（高血圧誘発ラット）投与群で血圧低下、生存日数増加（参照 30-33）【110】

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性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。

(c) ~~c.~~ ラット最長 100 日間強制経口投与試験（川崎ら（1969）（EU（2003）で引用））

Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 21-1 のような投与群を設定し、最長 100 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 21-1 用量設定

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

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。

表 21-2 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

1
2 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
3 なかった。

- 4 ・ 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
5 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
6 に変化が認められていない。（参照 3 0-3-3、8 0）【110、146】

7
8 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 30 mg/kg_体重/日
9 と判断した。

10
11 (d) ~~f~~ ラット 90 日間混餌投与試験（川崎ら（1969）（EU（2003）
12 で引用））

13 Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 22 のような投与
14 群を設定し、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

15
16 表 22 用量設定⁽¹⁴⁾

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

17
18 その結果、いずれの投与群でも所見は認められなかったとされている。

19
20 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
21 ないため、実際の投与量は不明としている。（参照 3 0-3-3、7 8）【110、
22 146】

23
24 本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であること
25 から、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

26
27 (e) ~~d~~ ラット 12 週間強制経口投与試験（伊藤ら（1976）（EU（2003）
28 で引用））

29 Wistar ラット（各群雄 12 匹）に過酸化水素を表 23-1 のような投与
30 群を設定し、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。

31
32 表 23-1 用量設定

²⁰ 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。

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

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
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

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- 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 の減少（参照 30-3-3、75）【110、143】

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/日と判断した。

(f) ~~g~~ ラット 10 週間飲水投与試験 (Takayama ら (1980))

Fisher ラット (各群雌雄各 10 匹、最高用量群のみ 10 週齢、それ以外は 8 週齢) に過酸化水素を表 24 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。

表 24 用量設定⁽¹⁴⁾⁽²¹⁾

用量設定 (%)	0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.4
mg/kg_体重/日として換算 (雄)	0、146、274、465、915、2,652
mg/kg_体重/日として換算 (雌)	0、208、382、701、1,079、3,622

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 2.4%投与群で鼻出血、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、精巣及び肝における組織重量減少及び死亡 (雌雄各 1 匹)。なお、病理組織学的検索は、全例ではなく、各群 5

²¹ 過酸化水素の摂取量 (Table3) をラット体重 (初期体重と 10 週後体重、Table2) で除し、平均した値として換算

匹を選んで行われている。また、臓器重量については絶対重量のみが示されており、統計学的解析がなされていない。重量減少については、雌の最高用量投与群においては、肺及び腎重量の変化はなく、雄の最高用量投与群においては、肺重量の変化は非常に軽微である。
・0.15%以上投与群で体重増加抑制。なお、統計学的解析がなされていない。

(参照 8 1) 【補足 18】

本専門調査会としては、以上のように試験方法に問題があり、統計学的解析がなされていないことから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

~~(g) +~~ 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))

Wistar ラット (対照群雄 8 匹、投与群雄 8 匹) に過酸化水素を表 25 のような投与群を設定し、56 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 25 用量設定⁽¹⁴⁾

用量設定 (%)	0、0.5
----------	-------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

・0.5%投与群で飲水量減少、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及び骨格筋におけるカタラーゼの減少

(参照 ~~3 0-3-3~~) 【110】

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であること及び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。

~~④ 反復投与毒性 (低カタラーゼ活性マウスによる試験)~~

~~本項の知見については、カタラーゼ活性が低い系統の動物を用いた試験であり、添加物「過酸化水素」の NOAEL を判断する資料にはならないものであるが、カタラーゼ活性の低いヒトが添加物「過酸化水素」を摂取した場合の影響に関する検討資料として記載する。~~

c. 反復投与毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から、過酸化水素の NOAEL については、ラット最長 100 日間強制経口投与試験から、30 mg/kg_体重/日と判断した。

④⑤ 発がん性

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

試験を動物ごと、年代順に並び替えました。

第 137 回専門調査会の審議を踏まえ担当の専門委員と相談し、「⑤発がん性」と「⑥発がん性（低カタラーゼ活性）」を分けずに、すべて「⑤発がん性」として記載いたしました。

さらに、低カタラーゼマウス（C57BL）による試験である旨については、石塚先生のご意見を踏まえ、各試験の専門調査会の判断の部分に記載いたしました。

a. マウス

(a) ~~低カタラーゼ活性~~マウス 100 週間飲水投与試験（Ito ら（1981）（EU（2003）、JECFA（1980）で引用））

~~低カタラーゼ活性~~C57BL/6J マウス（各群雌雄各約 49～51 匹）に過酸化水素を、表 26 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 用量設定⁽¹⁴⁾

用量設定（%） ⁽²²⁾	0、0.1、0.4
-------------------------	-----------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 0.4%投与群で十二指腸癌発生率の増加及び体重増加抑制
- ・ 0.1%以上投与群で腺胃のびらん、十二指腸過形成発生率の増加（参照 18、~~30-33~~、82、83）【180、110、147、148】

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。

²² 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。

本専門調査会としては、本試験は、低カタラーゼ活性マウスである、C57BL マウス⁽²³⁾を用いた試験であることを踏まえると、発がん性の判断はできないと判断した。

【第 139 回と同様です。】

中江専門委員：

Ito ら（1981）のマウスは、C57BL/6J です。この系の肝・腎のカタラーゼ活性は Rechcigl ら（1963）において低いと報告されていますが、十二指腸カタラーゼ活性については不明です。Ito ら（1984）において十二指腸カタラーゼ活性が低いと報告されているのは近縁系である C57BL/6N です。このことは、脚注等で明確にしておく必要があります。

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

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 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 用量設定⁽²⁴⁾

用量設定（%） ⁽²⁵⁾	0、0.1、0.4
-------------------------	-----------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。ただし、投与開始 150～210 日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、消失したとされている。

- ・ 0.4%投与群の C57BL/6N マウスにおいて、67%以上で投与開始 120 日に胃のびらんや過形成、80%以上で投与開始 60 日に十二指腸の過形成、5%で投与開始 420～740 日に十二指腸癌
- ・ 0.4%投与群の DBA マウスにおいて、30%%で投与開始 90～210 日に胃のびらん、60-100%%で投与開始 90・150・210 日に十二指腸の過形成

²³ Ito ら（1984）において、C57BL/6N の十二指腸におけるカタラーゼ活性は低いとされているが、本文献で用いられている近縁系の C57BL/6J については、Rechcigl（1963）において肝・腎におけるカタラーゼ活性は低いとされているが、十二指腸におけるカタラーゼ活性は不明である。

²⁴ 被験物質は毎日調製され、安定性は確認されたとしている。

²⁵ 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 ・0.4%投与群の BALB マウスにおいて、10%で投与開始 90～210 日
2 に胃のびらん、40～69%で投与開始 90・150・210 日に十二指腸の
3 過形成
4 ・0.1%投与群の C57BL/6N マウスにおいて、1%で投与開始 420～740
5 日に十二指腸癌
6 (参照 30-3-3、84) 【110、149】

7
8 本試験において、十二指腸、全血及び肝臓のカタラーゼ活性が低い
9 C57BL/6N マウスにおいては、自然発症がまれな十二指腸癌の発生が
10 認められたが、DBA⁽²⁶⁾マウス及び BALB⁽²⁷⁾マウスにおいては、十二指腸
11 癌の発生は認められていない。

12 したがって、本専門調査会としては、本試験においては十二指腸癌の
13 発生率について統計学的解析が行なわれていないことも踏まえおらず、
14 カタラーゼ活性が低くないマウスに対するまた明確な発がん性は認め
15 られるものではないと考えた。

16
【第 139 回と同様です。】

事務局より：

「低カタラーゼ活性マウス」と「低カタラーゼ活性ではないマウス」の
表記の仕方に関しては、体内動態の先生項目でもご意見を伺っておりま
すが、本試験における「DBA マウス及び BALB マウス」を「通常の」マ
ウスとして表記することは可能でしょうか。

石塚専門委員：

「通常の」は記載しない方がよいのでは、と思います。

中江専門委員：

C57BL/6N は、Ito ら (1984) において、十二指腸・肝・血液のカタラ
ーゼ活性が低いと報告されていますので、単に「低カタラーゼ活性マウ
ス」でなく、「十二指腸と肝と血液のカタラーゼ活性が低いマウス」と記
載すべきです。一方、DBA マウスのカタラーゼ活性については、脚注に
あるように情報が無いので、「通常の」と記載する意味がありません。ま
た、BALB については、Rechcigl ら (1963) が肝・腎カタラーゼ活性が

²⁶ DBA マウスのカタラーゼ活性についての情報は得られていない。

²⁷ BALB/cDe マウスのカタラーゼ活性については、上述 (p24) の Rechcigl ら (1963) の試験で腎臓、肝臓
について測定されている。

比較的高い（低くない）としているのは BALB/cDe であり、Ito ら（1982）の BALB との関係が不明です。さらに言えば、カタラーゼ活性が「通常」であるかどうかは、マウスにおいてどの程度のカタラーゼ活性があれば「通常」であるのかに関する情報がなければ判断できません。

(c-b) マウス 6 か月間飲水投与試験（Ito ら（1984）（EU（2003）で引用）再掲（p25））

高カタラーゼ活性マウス（C3H/HeN）、低カタラーゼ活性マウス（C57BL/6N）、中～高カタラーゼ活性マウス（B6C3F₁）、低カタラーゼ活性マウス（C3H/Cs^{b+}）（各 18～24 匹）に過酸化水素（0.4%）⁽¹⁴⁾を 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、十二指腸の増殖性病変の発生率について、高カタラーゼ活性のマウス（C3H）で 11.1%、中～高カタラーゼ活性マウス（B6C3F₁）で 31.8%、低カタラーゼ活性のマウス（C57BL、C3H/Cs^{b+}）で 91.7%、100%であったとされている。~~（参照 3 3、5 0）【110、150】~~

Ito らは、十二指腸の増殖性病変の発生率にカタラーゼ活性が関与していると示唆している。（参照 3 0、5 0）【110、150】

本専門調査会としては、本試験はカタラーゼ活性の違いによる十二指腸の増殖性病変の発生率の差を検討することを目的とする試験であり、本試験の目的及び試験方法を踏まえると、発がん性の判断はできないと判断した。

b. ラット

(a) ~~b~~ ラット 18 か月間飲水投与試験（Takayama ら（1980））

F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）に過酸化水素を表 28-1 のような投与群を設定し、18 か月間飲水投与の後、6 か月間回復期間を設ける試験が実施されている。

表 28-1 用量設定⁽²⁸⁾

用量設定（%）	0、0.3、0.6
---------	-----------

²⁸ 被験物質は週に 4 回調製し、遮光したとしている。

(mg/kg_体重/日として換算)	雄：0、195、433 雌：0、306、677
-------------------	----------------------------

その結果、各投与群で表 28-2 のとおり毒性所見が認められたとされているものの、Takayama らは、発がん性は認められなかったとしている。

表 28-2 毒性所見

用量	毒性所見
0.6%以上	なし
0.3%以上	体重増加抑制 ⁽²⁹⁾ 初期・数匹に鼻出血

EU (2003) は、本試験は適切に実施されているが、報告内容に不備があることから、発がん性について確かな結論は得られないとしている。(参照 30-3-3、79) 【110、補足 18】

本専門調査会としては、本試験で過酸化水素に発がん性が認められなかったことに留意するが、本試験では 6 か月間の回復期間を設けていることから現在の一般的な発がん性試験と異なる方法で行われており、本試験の結果によって過酸化水素の発がん性の有無を判断することができないと考えた。

(b) -e-ラット MNNG 併用二段階胃発がん試験 (Takahashi ら (1986) (EU (2003) で引用))

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 29 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。

表 29 投与群設定⁽¹⁴⁾

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

²⁹ 回復期間に解消

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%）

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 5 群で 1 群と比較して胃底部腺腫様過形成の発生率増加及び 1、10 群と比較して前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加
 - ・ 10 群で 1 群と比較して前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加
- （参照 [30-33](#)、85）【110、153】

本専門調査会としては、本試験は、二段階発がんのプロモーション作用を検討した試験であり、投与した過酸化水素の安定性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。

c-d. 参考資料

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、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、参考資料として記載する。

（a）ハムスター頬袋添加試験（Marshall（1996）（EU（2003）で引用））

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

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ったとしている。IARC は、本試験は通常の投与経路でなく、短期試験であることを指摘している。（参照 [30-33](#)、86）【110、154】

（b）ハムスター頬袋添加試験（Padma（1993）（EU（2003）で引用））

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

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

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いる。（参照 30-33、87）【110、155】

~~⑥ 発がん性（低カタラーゼ活性マウスによる試験）~~

~~本項の知見については、カタラーゼ活性が低い系統の動物を用いた試験であり、添加物「過酸化水素」の発がん性を判断する資料にはならないものであるが、カタラーゼ欠損のヒトが添加物「過酸化水素」を摂取した場合の影響に関する検討資料として記載する。~~

【第 129 回と同様です】

梅村座長：

マウスでの十二指腸における発がん性は、得られた知見を確認する限り、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りがな

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、ひょっとすると、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。

d-e. 発がん性まとめ

上述（p25）の Ito ら（1984）によれば、マウスの系統間においてカタラーゼ活性に差があることが報告されており、C57BL/6N マウスは、同試験に用いられた他の系統のマウスに比べて十二指腸、血中、肝臓においてカタラーゼ活性が低いことが示されている。また、上述（p24）の Rechcigl ら（1963）の報告においては、ほとんどの C57BL マウスの亜系統で、腎臓及び肝臓のカタラーゼ活性が低いことが示されている。さらに、上述（p61）のカタラーゼ活性の異なるマウスを用いた 6 か月間飲水投与試験（Ito ら（1984））においては、カタラーゼ活性の高低と十二指腸の増殖性病変の発生率の相関が示唆されている。

ラット 18 か月間飲水投与試験においては、発がん性が認められなかったことに留意するが、6 か月の回復期間が設けられており、現在の一般的な発がん性試験として実施されていない。

なお、低カタラーゼ活性マウスである C57BL 系統のマウスを用いた 100 週間飲水投与試験（Ito ら（1981））及びマウス 30～740 日間飲水投与試験（Ito ら（1982））において十二指腸癌の発生が認められたが、30～740 日間飲水投与試験における DBA マウス及び

BALB マウスにおいては、十二指腸癌の発生は認められていない。さらに、十二指腸癌の発生率についての統計学的解析も行なわれておらず、カタラーゼ活性が低いマウスに対する発がん性は認められない。ける十二指腸癌の発生については、統計学的解析が行われておらず、明確な発がん性が認められているとはいえない。ラット 18 か月間飲水投与試験において発がん性は認められなかったことに留意するが、本試験は 6 か月の回復期間が設けられており、現在の一般的な発がん性試験として実施されていない。

マウスの試験で十二指腸癌が発生している一方で、ラットやハムスターの試験では、発がん性は認められていない。上述 (p32) の体内動態のまとめによれば、過酸化水素はカタラーゼ等の酵素や金属イオン等により速やかに代謝されると考えられ、また、カタラーゼ活性については、上述 (p24) の Calabrese ら (1989) によれば、種差が知られているとされている。さらに、後述 (p60) のカタラーゼ活性の異なるマウスを用いた 6 か月間飲水投与試験においては、カタラーゼ活性の高低と十二指腸の増殖性病変の発生率の相関が示唆されている。

以上より、本専門調査会としては、現在得られている試験結果からは、過酸化水素について発がん性の有無を判断することはできないものの、ラット 18 か月間飲水投与試験において発がん性が認められなかったことに留意するとともに、低カタラーゼ活性マウスでの十二指腸癌の増殖性病変の発生については、カタラーゼ活性の低下していないヒトに外挿することは適切でなく、カタラーゼ活性の低下していないヒトにおいて発がん性の懸念は認められないと考えた。

【第 139 回と同様です。】

石塚専門委員：

Ito らの C57BL/6N マウスの論文に関しては、十二指腸の catalase 活性が低いことが分かっているので、「十二指腸での catalase 活性が低いマウス」と明記できると思います。

C57BL/6J については、6N 同様、肝臓の catalase 活性が低いことは他の論文でも明記されているので、

1) C57BL/6 マウスは catalase にアミノ酸置換が入っており、6J および 6N は肝臓や腎臓では他の系統に比べて低活性を示す。

2) C57BL/6N マウスにおける十二指腸での変化はこの部位の catalase

低活性によると考えられる。

3) C57BL/6J マウスの十二指腸における catalase 活性は明らかではないこと、上記の知見があることから、過酸化水素による結果を評価できない。

4) Catalase 活性が低いマウスに関しては発がん性は認められない。

との考え方で、発がん性についてまとめられると考えます。

中江専門委員：

上記石塚専門委員のご意見に賛成いたします。

⑤⑦ 生殖発生毒性

a. マウス生殖毒性試験 (Walesら (1959) (EU (2003) で引用))

マウス (各群雄12匹) に過酸化水素を表 30のような投与群を設定して飲水投与 (投与液は週に2回交換) し、0.33と1%の投与群は4つの小群 (各小群雄3匹) に分けて、投与7日、21日、あるいは28日に各雄を雌マウス2匹と交配させる又は投与21日に雄を屠殺して精巢上体の精子を検査する試験が実施されている。

表 30 群設定

用量設定 (%)	0.33、1、3	
0.33 と 1%の投与群での小群設定	①	投与 7 日及び投与 28 日に各雄を雌マウス 2 匹と同居させる。
	②	投与 21 日に各雄を雌マウス 2 匹と同居させる。
	③	投与 21 日に各雄を雌マウス 2 匹と数日間交配させる。(同居時に、投与液を水道水に取り換えて雌マウスには過酸化水素を投与しない。)
	④	投与 21 日に雄を屠殺して精巢上体の精子を検査する。

その結果、3%投与群では飲水の忌避、体重減少が認められたために、この投与群を投与 5 日で試験から除外したとされている。その他の投与群では、マウスの受胎能、妊娠期間 (分娩までの日数)、同腹児数及び精子の濃度・形態・運動性に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

1 なお、同報告においてウサギ（3 匹）に過酸化水素を、マウスと同様の
2 投与群を設定して飲水投与し、6 週間にわたって毎週精液を検査する試験
3 が実施されている。

4
5 その結果、過酸化水素を投与されたウサギ（3 匹）の精子は正常であっ
6 たとされているが、その詳細は不明である。EU は、本試験について、対照
7 群が設定されていないことを指摘している。（参照 3 0-3-3、8 8）【110、
8 156】

9
10 本専門調査会としては、対照群が設定されていないことや詳細が確認で
11 きないことから、NOAEL を判断できなかった。

12
13 **b. ラット生殖毒性試験（Hankinら（1958）（EU（2003）で引用））**

14 Osborne-Mendel系ラットの離乳雌3匹に過酸化水素（0.45%）を5か
15 月間飲水投与した後、正常な雄ラットと交配させる試験が実施されてお
16 り、その結果、正常な同腹児が得られたとされている。

17
18 雄の同腹児6匹を2群に分けて過酸化水素（0.45%）又または水道水を
19 9か月間飲水投与する試験が実施されており、その結果、過酸化水素投
20 与群に体重増加抑制が認められたが、雌ラットの繁殖に悪影響は認めら
21 れなかったとされている。（参照 8 9）【157】

22
23 EU は、本試験について、動物数が少なく限定的であると指摘している。
24 （参照 3 0-3-3）【110】

25
26 本専門調査会としては、本試験は単用量で実施されたものであり、詳
27 細も確認できないことから、NOAELを判断できなかった。

28
29 **c. ラット生殖毒性試験（EU（2003）で引用（Antonovaら（1974）））**

30 ラット（雌雄、匹数不明）に過酸化水素（LD₅₀の1/10～1/5量/日⁽³⁰⁾）
31 を45日間強制経口投与する試験が実施されている。

32
33 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 34 ・ 高用量投与群において、雌での性周期の変化と雄での精巣重量に
35 対する影響を伴わない精子移動性の低下（参照 3 0-3-3）【110】

³⁰ 詳細な用量が報告されていない。

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、NOAELを判断できなかった。

d. ラット生殖毒性試験 (EU (2003)、~~SCTEE (2001)~~で引用
(Antonovaら (1974)))

ラット (雌雄、匹数不明) に過酸化水素を表 31のような投与群を設定して6か月間強制経口投与した後、交配する試験が実施されている。

表 31 群設定

用量設定 (mg/kg_体重/日)	0、0.005、0.05、0.5、5.0、50
-------------------	-------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 50及び~~およ~~び0.5 mg/kg_体重/日投与群の雌での性周期の変化 (5.0 mg/kg_体重/日投与群では認められなかった)
- ・ 50 mg/kg_体重/日投与群の雄での精子運動性の低下 (精巣重量に変化は認められなかった)
- ・ 高用量投与群における雌での出産率の低下、産児数の低下、~~及び~~
~~およ~~び~~児動物の体重減少~~—(参照 9-0)—【159】—

EU は、本試験について、報告内容が不十分のために試験成績は評価できないと指摘している。(参照 ~~3-0-3-3~~) 【110】

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、NOAELを判断できなかった。

e. ラット発生毒性試験 (森山ら (1982) (EU (2003) で引用))

妊娠Wistar系雌ラットについて表 32のような過酸化水素投与群を設定し、妊娠の臨界期 (具体的な時期は不明) に1週間混餌投与する試験 (試験A、B) が実施されている。

表 32 群設定

用量設定 (%)		0、0.02、0.1、2.0、10%
試験	匹数	観察対象
A	各群 4～8 匹	妊娠 20 日に母動物から摘出した胎児
B	各群 4～5 匹	自然分娩させた児動物を約 4 週間観察

--	--	--

その結果、各投与群で以下のような所見が認められたとされている。

- ・母動物の摂餌量低下、吸収胎児数の増加、胎児体重の減少、ほとんどの胎児が瀕死（試験 A 10%）
- ・胎児で水腎症の増加と骨格異常（骨低形成）の増加（試験 A 2.0%以上）
- ・胎児の内臓における出血の増加（試験 A 0.1%以上）
- ・児動物で体重低下と生存率低下（全児が生後約 1 週間の間に死亡）（試験 B 10%）

EU は、本試験について、暴露及び作用の発現機序にあいまいな点があるため試験の妥当性に疑念が生じたと指摘している。（参照 30-33、91）【110、162】

本専門調査会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であり、また、本試験の詳細を確認できなかったことから、NOAELを判断できなかった。

f. 生殖発生毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から、過酸化水素の生殖発生毒性に係る NOAEL については、判断できなかった。

⑥⑧ ヒトにおける知見

過酸化水素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、労働環境中の過酸化水素への暴露に関する知見等であることから、過酸化水素のヒトにおける知見を検討するには適当でないが、参考資料として記載する。

（a）症例対照研究（IARC（1999）で引用（Siemiatycki（1991）））

293 の労働環境における化学物質の暴露と発がんとの関係について調査が実施されている。

その結果、調査した労働者のうち 0.7%（ヘアードレッサー、漂白作

業者、毛皮職人）が過酸化水素の暴露を受けていたと考えられたが、
癌の発生率との関連は認められなかったとされている。（参照 3 4）
【175】

（b）その他

その他、過酸化水素を眼に暴露した結果、痛み等の症状が認められた症例、歯牙の漂白に過酸化水素を使用した結果、粘膜の発赤、膨張等の症状が認められた症例などが報告されている。（参照 ~~3 0 3 3~~、9 2、9 3、9 4）【110、177、178、179】

（3）HEDP

① 遺伝毒性

HEDP に関する遺伝毒性の試験成績は、表 33 のとおりである。

表 33 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>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	HEDP (60%水溶液)	0.001～10 $\mu\text{L}/\text{plate}$	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 $\mu\text{L}/\text{plate}$ 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Monsant (1977)) (参照 3) 【20 (p95)】
		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 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曽ら (1989) (参照 9 5) 【67】
	マウスリンフォーマ TK 試験 (<i>in vitro</i>)	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 ³¹⁾ (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 3) 【20 (p95)】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	CHO-K1	HEDP・2Na	最高用量 0.01 M 24 時間及	陰性 (代謝活性化系の有無	小木曽ら (1989) (参照 9 2) 【67】

³¹⁾ 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。

	<i>vitro</i>)			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)	に関わら ず)	
--	----------------	--	--	--	------------	--

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、いず
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ような遺伝毒性はないと考え
4 たる。

6 ② 急性毒性

7 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 34
8 のような報告がある。

10 表 34 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、9 6) 【20 (p92)、60】
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 9 7) 【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) 【20 (p92)】
ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 9 4) 【61】
(雌)	2,250	
NZ ウサギ (雌雄)	581～1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、9 3) 【20 (p92)、60】
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、9 3) 【20 (p92)、60】
ビーグル犬 (雌雄)	概略の致死量 500～1,500	永田ら (1989) (参照 9 8) 【62】

12 ③ 反復投与毒性

13 a. ラット 91 日間混餌投与試験 (Nixon ら (1972) (SCPVH (2003) 及
14 び JECFA (2006) で引用))

15 SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に HEDP・2Na を表 35-1 のような投
16 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
17 が実施されている。

表 35-1 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 35-2 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 35-2 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、9 3) 【20 (p93)、60】

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

- b. ラット 90 日間混餌投与試験 (FSANZ (2005) 及び JECFA (2006)
で引用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975a) 原著論文未確認))
SD ラット (各群雌雄各 15 匹) に HEDP を表 36 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 36 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1,500 mg/kg_体重/日投与群で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（雄）、赤血球数の増加（雄）及び白血球数の減少（雌）

また、1,500 mg/kg_体重/日投与群のみに病理組織学的検査を実施したが、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。150、500 mg/kg_体重/日投与群でその他被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

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

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

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

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験の NOAEL を判断することはできないと考えた。

- c. イヌ 90 日間混餌投与試験（FSANZ（2005）及び JECFA（2006）で引用（Industrial Biotest Labs Inc.（1975b）原著論文未確認））
ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に HEDP を表 37 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 37 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、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 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質投与に関連した影響ではないとしている。FSANZ は、精巣胚上皮の限局的変性、精巣上体の炎症性細胞浸潤が認められたとしている。

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

本専門調査会としては、詳細が不明であることから、本試験の NOAEL を判断することはできないと考えた。

d. ラット 3 か月間混餌投与試験（Huntingdon Research Centre Ltd, (1988a）（大日本住友製薬 IF（2011）で引用））

SD ラットに HEDP・2Na を表 38-1 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 38-1 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、各投与群で認められた毒性所見は表 38-2 のとおりである。

表 38-2 毒性所見

用量	毒性所見
20 mg/kg_体重/日以上	体重増加抑制

60 mg/kg_体重/日以上	骨の変化
200 mg/kg_体重/日以上	腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化

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 10、99、100）
【49（p34）、補足 3、補足資料本体】

本専門調査会としては、LOAEL を 20 mg/kg_体重/日と考えた。

e. 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）

Fisher ラットに HEDP・2Na を表 39-1 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 39-1 用量設定

用量設定（HEDP・2Na として）	0、2.2、8.6、30、86、216 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 39-2 のとおりである。

表 39-2 毒性所見

用量	毒性所見
2.2 mg/kg_体重/日以上	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	軽度の貧血傾向（雄）
30 mg/kg_体重/日以上	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	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 10、97、101、102）【49（p34-5）、補足資料本体、補足 4-1、補足 4-2】

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を 2.2 mg/kg_体重/日と考えた。

f. 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））

ICR マウスに HEDP・2Na を、表 40-1 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 40-1 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、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。

表 40-2 毒性所見

用量	毒性所見
60 mg/kg_体重/日以上	骨の変化 切歯の異常
200 mg/kg_体重/日以上	腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化

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 10、97、103）【49（p34）、補足資料本体、補足 2】

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

g. イヌ 3 か月間混餌投与試験（永田ら（1989））

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に、HEDP・2Na を、表 41-1 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 41-1 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 41-2 のとおりである。
 なお、最高用量群で死亡例が認められたため、雌雄各 2 匹に切迫屠殺を
 実施している。

表 41-2 毒性所見

投与群	毒性所見
-----	------

160 mg/kg_体重/日	死亡（雌雄各 1 匹） 一般状態で、死亡例で食欲廃絶、嘔吐、血便、自発運動の減少、粘膜の蒼白、横臥位、鎮静状態、切迫屠殺例で死亡例の症状に加えて、摂水量減少傾向、軟便、起立不能、脱力状態、振戦、削瘦、流涎、粘膜の赤色化及びおよび体温の低下など、死亡例、生存例ともに摂餌量減少 血液学的及び血液生化学的検査において、赤血球、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、GOT、総ビリルビン、GPT、CPK、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、総タンパク、BUN、クレアチニン及び尿酸の上昇又は増加など 尿検査において、タンパク尿（雌 1 例） 器官重量について、死亡例及び切迫屠殺例に胸腺の減少傾向、死亡例に肺、肝臓及び腎臓の増加傾向 剖検において、死亡例及びおよび切迫屠殺例では、消化管粘膜、腎臓の剖面及びおよび肺の暗赤色化、腎臓の腫大傾向、胸腺の萎縮あるいは腸管内タール状物の貯留などが観察され、生存例の高投与量群で腎臓表面の粗雑化 病理組織学的検査において、死亡例及び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及びおよび腎盂の石灰化が、死亡例では食道及び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、動脈炎及びおよび線維化
40 mg/kg_体重/日以上	便潜血陽性 生存例で、嘔吐、軟便、血便、流涎、自発運動の減少あるいは舌なめずりが見られたが、いずれも回復期間で回復したとされている。

1

2

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 9 5) 【62】

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

h. イヌ 52 週間混餌投与試験 (永田ら (1989b))

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に HEDP・2Na を、表 42-1 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与し、対照群と最高投与量群には雌雄各 2 匹の動物を加え、投与終了後、13 週間の回復試験が実施されている。

表 42-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 42-2 のとおりである。

表 42-2 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。回復期間中に頃日的に回復傾向、回復期間 36 日で消失) 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 (回復期間終了後に回復)
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

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 1.6 mg/kg_体重/日としている。(参照 1 0 4) 【64】

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 1.6 mg/kg_体重/日

(HEDP として 1.31 mg/kg_体重/日) と判断した。

i. 参考資料

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

(a) イヌ 1～2 年間皮下投与試験 (Flora (1981))

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

その結果、Flora らは、HEDP・2Na が骨のリモデリングに用量依存性で可逆的な影響を与えている。(参照 105) 【53】

j. 反復投与毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から、HEDP の NOAEL については、イヌ 52 週間混餌投与試験から、1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)、つまり、1.31 mg/kg 体重/日 (HEDP として) と判断した。

今井田専門委員：

e のラット 12 か月間混餌投与試験から、LOAEL として 2.2 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として) が、h のイヌ 52 週間混餌投与試験から、NOAEL として 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として) が得られています。これらを踏まえ、イヌを試験動物としたものではありませんが、NOAEL で、しかも値の低い h の試験の結果をもとに、調査会としてのまとめを記載することで問題ないと思います。

④ 発がん性

a. マウス、ラット発がん性試験 (Huntingdon Research Centre Ltd, (1990)、Huntingdon Research Centre Ltd, (1991) (大日本住友製薬 IF (2011) で引用)

マウス、ラットに HEDP を表 43 のような投与群を設定して、強制経口投与する試験が実施されている。

表 43 群設定

動物種	投与期間	用量設定
マウス	18 か月	0、5、15、50(30) mg/kg_体重/日
ラット	24 か月	0、5、10、20 mg/kg_体重/日

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 10、97、106、107）【49（p35）、補足資料本体、補足5、補足6】

b. 発がん性まとめ

本専門調査会としては、この試験結果から、HEDP については、発がん性の懸念はないものと判断した。

⑤ 生殖発生毒性

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（1971）（JECFA（2005）で引用））

ラット（各群雌雄各 22 匹）に HEDP・2Na を、表 44-1 のような投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試験が実施されている。

表 44-1 群設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 44-2 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 44-2 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

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 108)【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、本試験における生殖毒性及び発生毒性に係る NOAEL を 50 mg/kg_体重/日と判断した。

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第 137 回調査会のご議論で、NOAEL の判断について、84 ページ c. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験(広橋ら(1989))試験の判断にあるように、「〇〇(例えば一般毒性、生殖能など)に係る NOAEL」と記載したほうがよいのではというご意見がありましたが、この試験についての NOAEL が何に係るのかご判断いただけますでしょうか。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

親動物の一般毒性のデータがない試験です。何に係る NOAEL か、を修正いたしました。

b. ウサギ出生前発生毒性試験 (Nolen & Buehler (1971) (JECFA

(2006) で引用)、再掲 (p75))

NZ ウサギ (各群雌各 25 匹) に HEDP・2Na を、表 45-1 のような投与群と無処置群を設定して、投与群では妊娠 2~16 日 (人工授精日を妊娠 1 日と起算) に強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検する試験が実施されている。

表 45-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 45-2 のとおりである。

表 45-2 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

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

ウサギ (各群雌各 20 匹) に HEDP・2Na を、表 45-3 のような投与群と無処置群を設定して、妊娠 2~16 日 (人工授精日を妊娠 1 日と起算) に混餌投与又は強制経口投与し、妊娠 29 日に母動物を屠殺・剖検する試験が実施されている。

表 45-3 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

各投与群で認められた毒性所見は表 45-4 のとおりである。催奇形性は認められなかったとされている。

表 45-4 毒性所見

投与群	毒性所見
-----	------

100 mg/kg_体重/日 (強制経口投与)	胎児体重の減少
----------------------------	---------

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

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

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 105) 【65 (Nolan (1971))、20 p96-7 (WHO FAS54 (2006) 資料 2-2 抜粋)】

本専門調査会としては、本試験における発生毒性に係る NOAEL を 50 mg/kg_体重/日と判断した。

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第137回調査会のご議論で、NOAELの判断について、84ページc. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（広橋ら（1989））試験の判断にあるように、「〇〇（例えば一般毒性、生殖能など）に係る NOAEL」と記載したほうがよいのではというご意見がありました。この試験についてのNOAELが何に係るのかご判断いただけますでしょうか。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

母動物に対する毒性のデータがない試験です。何に係るNOAELか、を修正いたしました。

c. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（広橋ら（1989））

SD ラット（各群雌雄各 24 匹）に HEDP・2Na を、表 46-1 のような投与群を設定して、雄は交配 64 日前から交尾成立まで、雌は交配 15 日前から妊娠 7 日まで強制経口投与する試験が実施されている。

表 46-1 用量設定

用量設定	0、100、300、500 ⁽³²⁾ 、1,000 ⁽³³⁾ 、1,500 ⁽²⁸⁾ mg/kg_体重/日
------	--

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。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 46-2 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

³² 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。

³³ 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。

雌 300 mg/kg_体重/日

親動物：

妊娠時体重増加抑制、着床率低下

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

- ・ 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

以上より、広橋らは、本試験における親動物の一般毒性に係る NOEL を雄で 100 mg/kg_体重/日未満、雌で 100 mg/kg_体重/日、生殖能に係る NOEL を雌雄で 100 mg/kg_体重/日、雌で 300 mg/kg_体重/日としている。（参照 109）【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 及びおよび催奇形性 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 毒性能に係る NOAEL を 100 mg/kg_体重/日、発生毒性胚・胎児に係る NOAEL を 300 mg/kg_体重/日と判断した。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

文言を修正いたしました。

d. ラットにおける器官形成期投与試験（広橋ら（1989）、再掲）

SD 妊娠ラット（各群雌 36 匹）にエチドロン酸二ナトリウムを、表 47-1 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 体重/日未満以下の投与群は、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 47-1 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 47-2 のとおりである。

表 47-2 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 ~~及びおよび~~ 300 mg/kg_体重/日投与群でみられた胎児
~~及びおよび~~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）~~及びお~~
~~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 106）【66（Hirohashi（広橋敦子 1989））】

本専門調査会としては、本試験における 一般毒性及び発生毒性に係る
NOAEL を 100 mg/kg_体重/日と判断した。

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

第137回調査会のご議論で、NOAELの判断について、84ページc. ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（広橋ら（1989））試験の判断にあるように、「〇〇（例えば一般毒性、生殖能など）に係るNOAEL」と記載したほうがよいのではというご意見がありましたが、この試験についてのNOAELが何に係るのかご判断いただけますでしょうか。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

何に係るNOAELか、を修正いたしました。

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

SD 妊娠ラット（各群雌 20～23 匹）に HEDP・2Na を、表 48-1 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及びおよび哺育状態、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 48-1 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 48-2 のとおりである。

表 48-2 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 なお、以下のような所見が認められたとされているが、追加試験では
2 認められなかったため、毒性と判断しなかった。

- 3 ・ 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
4 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 以上より、広橋らは、本試験における母動物の NOEL を 300 mg/kg
7 体重/日、児動物についての NOEL は 100 mg/kg_体重/日としている。
8 （参照 106）【66（Hirohashi（広橋敦子 1989））】
9

10 本専門調査会としては、本試験における 一般毒性母動物のに係る
11 NOAEL を 300 mg/kg_体重/日、発生毒性児動物についての係る NOAEL
12 は 100 mg/kg_体重/日と判断した。

13 f. 生殖発生毒性のまとめ

14 本専門調査会としては、これらの試験結果から、HEDP の生殖毒性及
15 び発生毒性に係る NOAEL については、ラット二世代生殖毒性・出生前
16 発生毒性併合試験及びウサギ出生前発生毒性試験から、50 mg/kg 体重/
17 日と判断した。また、一般毒性に係る NOAEL については、上記試験に
18 おいては判断できなかったが、ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試
19 験及びラットにおける器官形成期投与試験から、100 mg/kg 体重/日と
20 判断した。
21

22 宇佐見専門委員、北條専門委員：

 一般毒性に係る NOAEL が判断できた場合については、一般毒性の
 認められる投与量で生殖発生毒性が認められるのかということが重要
 ですが、同一の試験でなければ意味がありません。一方、反復投与毒
 性試験との比較の観点から、生殖発生毒性試験全体における一般毒性
 に係る NOAEL を記載してはどうかと思います。今回は、生殖発生毒
 性に係る NOAEL を判断した試験においては、一般毒性に係る
 NOAEL を判断できなかったのもので、本文中の様な記載にするのがよい
 と思います。

23 ⑥ アレルゲン性

24 a. モルモット皮内投与試験等（茶藨ら（1989））

25 Hartly モルモット（雄）の HEDP・2Na に対する皮内反応、全身性ア
26 ナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応 及びおよ
27

1 ▽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
 2 験においても陰性であり、HEDP・2Naは抗原性を有しないとされている。
 3 (参照 1 1 0)【69】
 4

5 ⑦ 一般薬理

6 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))

7 ICR マウス (雄)、ddY マウス (雄)、SD ラット (雄)、Wistar ラット
 8 (雌雄)、Hartley モルモット (雄)、NZ ウサギ (雄)、雑種ネコ (雄)
 9 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
 10 *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
 11 する *in vitro* 試験が実施されている。
 12

13 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
 14 いて、表 49 のような所見が認められたとされている。
 15

16 表 49 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

なお、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、抗けいれん作用、正常体温に対する作用、心電図に対する作用、消化管輸送能に対する作用、局所麻酔作用、血液凝固系に対する作用、溶血作用、胆汁分泌に対する作用、脂質・糖代謝に対する作用及び抗炎症作用は認められなかったとされている。（参照 1 1 1）【70（Hara（原洋一 1989））】

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

b. ラット皮下投与試験（Dziedzic-Goclawska ら（1981））

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

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 1 1 2）
【補足 7-1】

⑧ ヒトにおける知見

a. 医薬品としての使用経験について

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る。用量は効能によって異なるが、 $200 \sim 1,000 \text{ mg/人/日}$ とされている。副作用⁽³⁴⁾は表 50、表 51 のとおりとされている。

また、小児において、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。（参照 1 0、1 1 3）【49、追加 13】

³⁴ 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。

表 50 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

表 51 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

b. 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 1 1 4)【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））

骨粗鬆症患者（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 週間を 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 1 1 3~~444~~)【追加 6pmda 再審査報告書】

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））

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 週間を 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 例認められたとされている。医薬品医療機器総合機構は、安全性に特段の対応が必要な問題点は認められなかったとしている。(参照 1 1 3~~44~~~~4~~)【追加 6pmda 再審査報告書】

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）で引用）

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

また、健康成人男性（6 例）に HEDP・2Na（10 mg/kg_体重）を 1 日 1 回 5 日間経口摂取させる試験が実施されており、その結果、特記すべき所見は認められなかったとされている。(参照 1 0)【49 (p34)】

f. 症例報告（Silverman（1994））

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 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とされている。(参照 1 1 5)【補足 7-2】

【第137回と同様です】

祖父江専門委員：

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：

上述の報告の中で用いられている用量と一日摂取量推計値（0.0014 mg/kg 体重/日）の間のマージンは非常に大きく、また、上述の報告は症例報告であることから、以下の g のまとめ文のままで問題ないかご確認をお願いいたします。

なお、医薬品の投与量を追記いたしました。

g. ヒトにおける知見まとめ

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（200～1,000 mg/人/日）に基づき使用した場合に認められるものであり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

（４）オクタン酸

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

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

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

① 遺伝毒性

オクタン酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 52 のとおりである。

表 52 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>)	ラット肝細胞	300 nL/mL	陰性	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照 1 9) 【97 (WHO FAS40 (1998) JECFA49th)】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	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 1 1 6) 【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 1 1 7) 【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 1 9) 【97 (WHO FAS40 (1998) JECFA49th)】
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 1 1 8) 【追加 7】

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

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 53 のような報告がある。

表 53 オクタン酸及びオクタン酸混合物の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀	参照
ラット (雄)	オクタン酸 (異性体混合物) ⁽⁹⁵⁾	1.41 ml/kg体重	Smyth(1962) (参照 1 1 9) 【92】

~~⁹⁵被験物質の成分組成は不明である。~~

ラット（不 明）	オクタン酸	10,080 mg/kg_体 重	Jennerら(1964)（参照 1 2 0） 【91】
-------------	-------	---------------------	---------------------------------

今井田専門委員：

上段の試験結果（LD₅₀が1.41 mL/kg 体重となっているもの）については、単回投与の急性毒性試験の結果であり、下段の試験及び後述の反復投与試験の成績と整合しないことから、評価に使用することは適切ではないと思いますが、この点については調査会でご議論いただければ、と思います。

石塚専門委員：

EFSA（2009）では

A 14-day acute toxicity study involving groups of 10 young adult Osborne Mendel rats established that the oral LD₅₀ for caprylic acid was 10 080 mg/kg (Jenner et al., 1964). The only indications of toxicity in surviving animals noted by the investigators were depression and diarrhoea.

として、オクタン酸の評価に Smyth らの報告は用いておりません。また、Smyth らの報告はビニルエステル体で混合物とことから、今回の評価の対象とはせずに、急性毒性は Jenner らの論文のみを参考にする方が良いと思います。

③ 反復投与毒性

a. オクタン酸の投与による試験

（a）イヌ、ラット混餌投与試験（Bingham ら（2001））

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

また、イヌにオクタン酸（3～13 g/kg 体重/日）を混餌投与（投与期間不明）した試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。（参照 1 2 1）

【99】

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

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

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 5%) を含む高脂肪食を 6 週間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、血液生化学的検査において、オクタン酸投与群でコレステロール及びトリグリセリド値がパルミチン酸投与群より低く、ステアリン酸投与群より高かったとされている。(参照 1 2 2) 【74】

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

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

ラットにオクタン酸ナトリウム (6 g/kg_体重/日) を56日間混餌投与する試験が実施されている。(参照 1 1 9) 【74】

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

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

b. トリアシルグリセロールの投与による試験

(a) ラット 91 日間混餌投与試験 (Webb (1993))

SD ラット (各群雌雄各 25 匹) にカプレニン (オクタン酸 (23.2%)、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リセロール) を、表 54-1 のような投与群を設定して 91 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 54-1 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

その結果、表 54-2 のとおり、各投与群で毒性は認められなかった。

表 54-2 毒性所見

投与群	毒性所見
15,000 mg/kg_体重/日以上	なし

なお、以下のような所見が認められたとされているが、毒性と判断しなかった。

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

以上より、Webb らは、本試験における NOAEL を最高用量の 15 % (約 15,000 mg/kg_体重/日 (雄で 13,200 mg/kg_体重/日、雌で 14,600 mg/kg_体重/日)) としている。(参照 1 2 3) 【94】

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 % (約 15,000 mg/kg_体重/日 (オクタン酸として 1,977 mg/kg_体重/日⁽³⁶⁾) (雄で 13,200 mg/kg_体重/日 (1,740 mg/kg_体重/日)、雌で 14,600 mg/kg_体重/日 (1,924 mg/kg_体重/日))) と判断した。

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

ラット (各群雄各 10 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリアシルグリセロールを、表 55 のような投与群を設定して 30 日間強制経口投与した試験が実施されている。

表 55 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 21.3 mL/kg_体重/日投与群で試験開始 5～7 日に食欲減退、脂肪便及び脱毛し、その後消失 (参照 1 2 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。

³⁶ 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。

(c) ラット 3 か月混餌投与試験 (Elder (1980))

ラット (各群雄各 20 匹) にオクタン酸とデカン酸からなるトリアシルグリセロール³⁷⁾を、表 56 のような投与群を設定して 3 か月間混餌投与した試験が実施されている。

表 56 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~~及び~~~~および~~血液生化学的検査~~並びに~~~~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 1 2 1) 【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))

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。(参照 1 2 5) 【81】

その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

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。

c. 反復投与毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から、オクタン酸の NOAEL については、トリアシルグリセロールを投与したラット 91 日間混餌投与試験から、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、最高用量である 1,977 mg/kg 体重/日 (雄で 1,740 mg/kg 体重/日、雌で 1,924 mg/kg 体重/日、オクタン酸として) と判断した。

³⁷⁾ 脂肪酸の構成比率は不明である。

④ 発がん性

a. オクタン酸の投与による試験

オクタン酸を被験物質とした発がん性に関する試験成績は認められなかった。

b. トリアシルグリセロールの投与による試験

(a) ラット2年間強制経口投与試験 (NTP (1994) (EFSA (2009) で引用)、GLP)

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なるトリアシルグリセロール、オクタン酸含有率81%) ⁽³⁸⁾を、2.5、5、10 mL/kg の投与群を設定して2年間強制経口投与する試験が実施されている。

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 mL/kg 投与群で、生存率の低下、平均体重の減少、昏睡、運動失調、呼吸不全、膵臓房細胞腺腫発生率の増加
- ・ 5 mL/kg 投与群で、膵臓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

EFSAはNTP (1994) の試験成績をもとにオクタン酸の評価を実施している。(参照 1 2 6) 【追加9】

本専門調査会としては、トリアシルグリセロール (TAG) を被験物質とした本試験にはジカプリリン等の不純物による前胃への影響、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ると考えた。オ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物による前胃への影響、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異なるのは明らかと考えた。

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ため、本試験に基づきオクタン酸の評価を行うことは適切ではないと判断し

³⁸ 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。

た。

c. 発がん性まとめ

本専門調査会としては、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ず、また、トリアシルグリセロールを被験物質とした試験からは、オクタン酸以外の要因による影響が大きいため、オクタン酸の評価を行うことは適切ではないことから、オクタン酸の発がん性を判断できないと考えた。

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))

SD ラット (各群雌 16~20 匹) に、オクタン酸を、表 57 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 57 用量設定

用量設定	0、1,125、1,500 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。

- ・ 1,500 mg/kg_体重/日投与群で死亡 (母動物、7/16 匹)、生存哺育児数の減少 (出生後 6 日)
- ・ 1,125 mg/kg_体重/日投与群で死亡 (母動物、5/16 匹)
- ・ 1,125 mg/kg_体重/日以上投与群の母動物でラッセル (異常呼吸) 音、呼吸困難、妊娠期間中の体重増加抑制 (参照 1 2 7) 【95 (Narotsky (1994))】

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。

b. トリアシルグリセロールの投与による試験

(a) ラット三世代生殖発生毒性試験 (Binghamら (2001))

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_体重/日)~~からなるトリアシルグリセロール⁽³²⁾を表 58 のような投与群

を設定して、交配三週間前から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れている。

表 58 用量設定

用量設定	トリアシルグリセロール（オクタン酸（7.4 mg/kg 体重/日）及びデカン酸（2.5 mg/kg 体重/日）含有）
------	--

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 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されている。（参照 1 1 8）【99（Bingham（2001）Patty's toxicology）】

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

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

用量設定を表形式で記載いたしました。内容に変更はありません。

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

McCollum-Wisconsin 系ラット（F₀世代の雌雄：匹数不明）に、オクタン酸~~（75%）~~及びデカン酸~~（25%）~~からなる中鎖トリアシルグリセロール~~（飼料中含有比 19.6%）~~を表 59 のような投与群を設定して、F₀世代の交配前 3 週間から妊娠中及び授乳中を経た F₂世代の離乳後まで、三世代にわたって混餌投与する試験が実施されている。

表 59 用量設定

用量設定	対照群、中鎖トリアシルグリセロール（オクタン酸（75%）及びデカン酸（25%）含有） 19.6%
------	--

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

- 1 ・ 中鎖トリアシルグリセロール投与群で母乳量及び母乳中脂肪量
2 の減少、それに伴う児動物の死亡率の増加傾向、体重増加抑制傾
3 向（参照 1 2 8）【81（Harkins(1968)）】

4
5 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
6 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。

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

用量設定を表形式で記載いたしました。それに伴い、本文中の投与群
の記載方法を修正いたしました。内容に変更はありません。

c. 生殖発生毒性のまとめ

本専門調査会としては、これらの試験結果から、オクタン酸の生殖発
生毒性に係る NOAEL については、判断できなかった。

宇佐見専門委員、北條専門委員：
この記載で問題ありません。

⑥ ヒトにおける知見

a. 介入研究（EFSA（2009）で引用（Hashim ら（1960）））

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ている。

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

b. 介入研究（EFSA（2009）で引用（CTFA（1980）））

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）を単回摂取させる試験が実施されている。

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 4）【追加 8】

c. レビュー (Bingham (2001))

オクタン酸は皮膚及び~~および~~粘膜に軽度な刺激性を有し、蒸気を吸うと咳がおこるとされている。

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

その結果、刺激性は認められなかったとされている。(参照 1 1 8)【99】

d. ヒトにおける知見まとめ

本専門調査会としては、オクタン酸を含むトリアシルグリセロールを摂取した場合、一時的に嘔気、腹部膨満感が認められたものの、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。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 最終食品への残留

事務局より：

前回 (第 139 回) の審議を踏まえ、残留試験の方法について一部削除いたしました。

穂山専門委員：

この記載で問題ありません。

(1) 海外における残留試験

① 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素

a. 鶏肉における残留試験 (Ecolab (2001) (未公表) (SCVPH (2003) 及び FSANZ (2005) で引用))

1164~16197 g の鶏肉 (6 体) に過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オクタン酸と併せ過酸として 220 mg/L) 及び過酸化水素 (110 mg/L) を室温で 15 秒間噴霧後、過酢酸、過オクタン酸 (過酢酸、過オクタン酸と併せ過酸として 200 mg/L) 及び過酸化水素 (100 mg/L) 溶液 (4℃) に 60 分間浸漬し、10 秒間振とうし、鶏肉を浸漬液から除去後 2、5、10 分後に脱イオン水 400 mL に浸し 30 秒間振

り、過酸、過酸化水素の残留濃度を測定する試験が実施されている。

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

SCVPH は、検出限界値（1 mg/L）、脱イオン水の容量（400 mL）から、処理後の過酸及び過酸化水素の残留量を 0.4 mg 以下、また、鶏肉の重量（約 1,600 g）から、鶏肉に残留する過酸及び過酸化水素の濃度を 0.25 mg/kg 以下と推定している。（参照 4、2 1、1 2 9）
【24（FSANZ2005（p34-35））、23（SCVPH2003（p26））、補足 8（未公表）】

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

Ecolab（2001）【補足 8】は一般には非開示の文献であるため、これらの情報については取扱に注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開に繋がる恐れのある発言を控えていただきますようお願いいたします。

b. 牛肉における残留試験（Ecolab（2000）（未公表）（JECFA（2004）、FSANZ（2005）で引用）

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

その結果、10 分後に牛肉に残留する過酸の濃度は検出限界（0.05 ppm）以下、過酸化水素の濃度は検出限界（0.003 ppm）以下であつたとされている。（参照 4、1 3 0、1 3 1）【24（FSANZ2005（p34-35））、4（JECFA-CTA2004）、補足 9（未公表）】

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

Ecolab（2001）【補足 9】は一般には非開示の文献であるため、これらの情報については取扱に注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開に繋がる恐れのある発言を控えていただきますようお願いいたします。

c. 野菜における残留試験 (JECFA (2004)、FSANZ (2005) で引用)
落花生 Ground-peas 及びトマトに過酢酸製剤 (200 ppm) を使用
する試験が実施されている。

その結果、4～6 時間後に落花生 Ground-peasに残留する過酸の
濃度は 3.71 ppm、過酸化水素の濃度は 3.28 ppm、トマトに残留す
る過酸の濃度は 2.49 ppm、過酸化水素の濃度は 9.18 ppm であつた
とされている。また、データは提出されてないものの、処理後 10～
12 時間後には残留しないと示唆されている。(参照 4、1 2 8) 【24
(FSANZ2005 (p36))、4 (JECFA-CTA2004(p6))】

② HEDP

a. 鶏肉における残留試験 (~~Ecolab (2001) (未公表)~~ (SCVPH (2003)
で引用 (Ecolab (2001) (未公表)))

鶏肉 (6 体) に製剤溶液① (過酢酸 (200 mg/L)、過酸化水素 (100
mg/L)、酢酸 (655 mg/L)、オクタン酸 (52 mg/L)、HEDP (10 mg/L)
を含む) 及び製剤溶液② (過酢酸 (30 mg/L)、過酸化水素 (15 mg/L)、
酢酸 (98 mg/L)、オクタン酸 (8 mg/L)、HEDP (1.5 mg/L) を含
む) を使用する試験が実施されている。

①液を室温で 15 秒間噴霧後、3 体を①液 (2～4℃)、残りの 3 体
を②液 (2～4℃) にそれぞれ 30 分間浸漬し、枝肉を浸漬液から引き
上げた後、30 秒間緩やかに振とうした。その後、枝肉からモモ肉を
切り取り、硝酸液 (30 mM) で HEDP を溶出させ残留濃度を測定し
た。~~モモ肉は骨と肉に分けてそれぞれ重量を測定した。~~

その結果、鶏肉に残留する HEDP 濃度は、鶏肉 1 kg あたり、①
液で 2 回処理した場合は 120～170 µg/kg、1 回目①液、2 回目②液
で処理した場合は 40～50 µg/kg であり、HEDP の検出限界に近い
値であつたとされている。(参照 2 1、~~1 2 7~~) 【23 (SCVPH 2003
(p27))、~~補足 8 (未公表)~~】

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

Ecolab (2001) 【補足 8】は一般には非開示の文献であるため、これら
の情報については取扱に注意いただくとともに、調査会では、これらの
情報を読み上げる等、非開示情報の公開に繋がる恐れのある発言を控え

ていただきますようお願いいたします。

b. 牛肉、鶏肉、果物、野菜における残留試験（JECFA（2006）で引用）

牛肉及び鶏肉、果物、野菜それぞれに過酢酸製剤を使用する試験が実施されている。~~食品は水気を切るが、それ以上の加工または調理はされなかった。食肉の重量の増加は同製剤液の付着、吸収分であり、~~HEDP の残留濃度は、牛肉については、牛肉の重量増加量と使用した後の過酢酸製剤中の濃度から推定した。鶏肉はさらに溶出処理をして残留量を測定した。果物、野菜は表面積が大きいもの（ブロッコリー）と小さいもの（トマト）の2種類に対して処理し、脱イオン水で HEDP を溶出させた。

その結果、それぞれの食品における HEDP 残留量は別紙 3 表 60 のように 4.2～198 µg/kg であったとされている。加工される肉は果物及び野菜は加工前後に2回処理することが考えられるので、測定値を2倍した数値も示されている。（参照3）【20 JECFA FAS】

（2）我が国における残留試験

① 過酢酸及び過酸化水素

a. 過酢酸製剤で処理された食品における残留試験（密閉系）（国立医薬品食品衛生研究所（2013、2014））

過酢酸製剤溶液（過酸（過酢酸及び過オクタン酸）及び過酸化水素としてそれぞれ、溶液①1.769 mM 及び 0.376 mM、溶液②3.6 mM 及び 0.751 mM、溶液③0.925 mM 及び 0.129 mM⁽³⁹⁾の3種類）を果実（オレンジ、リンゴ）、野菜（キャベツ（カットされたもの）、ブロッコリー、ミニトマト）、鶏肉、豚肉、及び牛肉に15秒間スプレーした後、温度を2～4℃に調整した過酢酸製剤溶液3Lに浸し、温度を維持しながら1時間放置した。放置後、液から食品を取出し10秒程度液を切ったのち、ポリエチレン製フリーザーバックに入れ、2分、5分、10分、20分間室温で放置した。精製水50 mL⁽⁴⁰⁾~~（ミニトマトの場合は10 mL）~~をバックに入れ、1分間振とうした後、過酸及び、過酸化水素の含有量を測定する試験が実施されている。

ブロッコリー及びミニトマトに関しては、別途、処理した後、フ

³⁹ 報告書中の原液濃度及び希釈倍率から換算

⁴⁰ ミニトマトは10 mL

リーザーバックにいれ密閉状態で、24 時間冷蔵庫に保存した後、残留量を測定している。

その結果、肉類並びならびに果実類の残留は定量限界⁽⁴¹⁾未満であったとされている。一方、野菜類のカットキャベツ、ブロッコリー及びおよびミニトマトにおいて、過酢酸製剤溶液に換算してそれぞれ、2.88 mL、1.75 mL、1.01 mL に相当する過酸が残留した。試験実施者によれば、~~これは、浸漬後に処理液を十分に切ることが困難であったためと考えられている。さらに、~~残留した過酢酸溶液は、野菜表面へ接触しても分解が起こらないと判断され、これらの食品に残留した過酸並びならびに過酸化水素は湿度が保たれた密閉バックでは比較的安定であるとされている。(参照 1 3 2、1 3 3)【補足 19、補足 21】

b. 過酢酸製剤で処理された食品（野菜）における残留試験（FAO の指針に基づく開放系）（国立医薬品食品衛生研究所（2014））

~~市場に出回る~~野菜が処理工程・輸送を経て、一般消費者に届くまでの過程を考慮し、国際連合食糧農業機関（FAO⁽⁴¹⁾）の指針に基づいた野菜の殺菌処理モデル試験により過酢酸製剤の残留性を検討する試験が実施されている。

(a) 野菜のカット面における過酸及び過酸化水素の分解反応

キャベツの葉、ブロッコリーの茎及び、ニンジン~~それぞれから、6面全てにカット面を有するを~~ 15 mm×10 mm×2 mm の短冊形に切り出し、スライドガラス上に置き、その上に過酢酸製剤溶液（過酸及び過酸化水素として 0.925 mM 及び 0.129 mM）200 µL を重層し、過酸及び過酸化水素の分解反応を確認している。

その結果、過酸の半減期は、キャベツ、ニンジン、ブロッコリーでそれぞれ 3.01 分、3.61 分、2.00 分⁽⁴²⁾であり、過酸化水素の半減期はそれぞれ 26.7 分、26.7 分、43.3 分⁽³⁴⁾であったとされている。

(b) 野菜の水切り・乾燥処理後の残留調査

⁴¹ 過酸及び過酸化水素の定量限界は 10 µM とされている。

⁴² 単位表面積あたりの過酢酸製剤溶液の容量は 50 µL/cm² であった。

カットキャベツ、カットブロッコリー及びカットニンジン（80～120 g）を過酢酸製剤溶液（過酸及び過酸化水素として 0.925 mM 及び 0.129 mM）5 L に 90 秒間浸漬後、速やかに Salad spinner（回転式水切りカゴ）に移し、~~ハンドルを 1 秒間に 1 回転の速度で 1 分間回転させる。回転終了後、カゴを取り出しにより水切り⁽⁴³⁾を行い、~~大気圧下・開放系で 10 分間放置した~~する~~。カット野菜をポリエチレン製のフリーザーバックに移し、水 50 mL を加えた後、1 分間手で激しく振とう~~するし、~~振とう後、洗浄水を取り出し、過酸及び過酸化水素の含有量を測定する試験が実施されている。

その結果、過酸並びに過酸化水素は定量限界⁽³⁷⁾未満であったとされている。

試験実施者によれば、キャベツやブロッコリーの表面は撥水効果があり、回転乾燥処理により、表面への濡れによる残留は極めて小さいものと考えられるとされている。また、カット面では、過酸より生じる過酸化水素が内在性酵素等により速やかに分解消失すると考えられるとしている。よって、回転乾燥処理を行い、パッケージングまでの放置の間に、これらカット野菜に残留する過酸並びに過酸化水素は定量限界⁽³⁷⁾未満になっているものと結論できたとされている。（参照 1 3 1）【補足 21】

（c）まとめ

試験実施者によれば、~~過酸並びに過酸化水素は、水滴の状態で大気下・開放系で放置された場合、過酸は分解され過酸化水素として微量ながら残留するが、水滴が完全に蒸発した場合、過酸化水素は定量限界未満になっていることが明らかとなったとされている。~~

~~また~~カット野菜のカット面に残留する微量の過酸並びに過酸化水素は、内在性酵素等により速やかに分解消失すると考えられるとしている。

仮に、密封保存されたカット野菜に微量の過酸並びに過酸化水素が残留した場合には、これらの成分が、野菜の内部に浸透せず、撥水性のある葉~~又また~~は茎の付着の状態で残留することから、水洗いにより容易に除去することが可能であるとされている。（参

⁴³ ハンドルを 1 秒間に 1 回転の速度で 1 分間回転させた。

事務局より：

報告書【補足 21】には、上述の試験 (a) (b) に先立ち、「大気下、開放系での過酢酸製剤溶液中過酸及び過酸化水素の挙動」に関する試験が実施されておりますが、残留試験そのものではないことから評価書には記載しておりません。したがって、「(c) まとめ」の項目においても、挙動の試験に関する記載については削除いたしました。

② HEDP (国立医薬品食品衛生研究所 (2013))

過酢酸製剤による食品の殺菌を許可している国から輸入された果物及び野菜 (48 製品⁴⁴⁾、市販の輸入牛肉 (3 製品)、豚肉 (3 製品)、鶏肉 (2 製品) を各約 5 g 量りとりについて、超音波抽出した試料の HEDP 含有量を IC 及び IC-MS/MS により測定する試験が実施されている。

その結果、HEDP は定量限界⁴⁵⁾未満であったとされている。(参照 1 3 1) 【補足 19】

③ オクタン酸 (国立医薬品食品衛生研究所 (2013))

国内で購入した食肉類 (牛肉、豚肉、鶏肉、ラム肉) 20 検体、輸入された野菜類 92 検体及び果実類 3916 検体について、細切 又は またはすりつぶした試料中のオクタン酸含有量を GC/MS 法により測定する試験が実施されている。

その結果、オクタン酸は全ての検体から検出され、平均値で野菜類 (輸入検体) では 0.03 mg/kg~0.18 mg/kg、果実類 (輸入検体) では 0.02 mg/kg~1.7 mg/kg、食肉類 (検体全体) では、0.05 mg/kg~0.56 mg/kg、このうち、過酢酸製剤が使用される可能性のあるオーストラリア、ニュージーランド及び米国を産地とするものでは 0.12 mg/kg~0.51 mg/kg~~0.07 mg/kg~0.56 mg/kg~~ のオクタン酸が定量された。(参照 1 3 1) 【補足 19】

また、指定等要請者によれば、本試験の前に行った分析法開発時に、国産のリンゴから 0.40 及び 0.60 mg/kg、国産のオレンジから 0.64 及び 0.71 mg/kg のオクタン酸が検出されたとされている。さらに、指定等要請者によれば、国産検体が輸入検体に比べオクタン酸の含有量が高い場合もあつ

⁴⁴ ラズベリーは妨害ピークにより測定不能とされている。

⁴⁵ 定量限界は IC 法では 2 mg/kg、IC-MS/MS 法では 0.5 mg/kg とされている。

1 たること、検出量の相対標準偏差が大きい結果であったこと、天然由来か
2 過酢酸製剤由来かの区別ができないことを合わせて考慮すると、過酢酸製
3 剤由来のオクタン酸が残留するとは明確に判断できず、検出されたオクタ
4 ン酸は天然由来の可能性が高いことが示唆されたとされている。(参照
5 1 3 4-1 3-7)【補足 20】

6
7 さらに、Beatriz ら (2011) の報告によれば、スペインで購入したリン
8 ゴジュース中には、オクタン酸が 1.7 ± 0.1 mg/kg 含まれていたとされて
9 おり、(参照 1 3 5)【追加 18】Takahashi ら (2008) の報告によれば、
10 フリーズドライ処理したタマネギの芽中には、オクタン酸が 0.27 μ g/g
11 (0.27 mg/kg) 含まれ、(参照 1 3 6)【追加 19】Arnáiz ら (2011) の報
12 告によれば、フリーズドライ処理したブロッコリーの葉中には、オクタン
13 酸が $0.01 \sim 0.02$ mg/g ($10 \sim 20$ mg/kg) 含まれたとされている。(参照
14 1 3 7)【追加 20】

15
16 以上より、本専門調査会としては、検出されたオクタン酸は天然由来の
17 可能性が高いとする指定等要請者の考えは妥当であると判断した。

18 事務局より：

- ・ 前回の審議を受け、【補足 20】を再確認いたしました。
- ・ 亀山先生から野菜、果実のオクタン酸の天然含有量に関する論文を頂きました。【追加 18～20】
- ・ 報告書【補足 19】について差し替えがあり、要旨の検体数の誤記が訂正されました。(試験結果は修正されていません。) また、食肉のオクタン酸残留結果について、「過酢酸製剤が使用される可能性のあるオーストラリア、ニュージーランド及び米国を産地とするもの」と全体の幅が明確にされました。

以上より、評価書本文を追記し、合田専門参考人のご意見を踏まえ、まとめを記載いたしました。

19 2. 一日摂取量の推計

20 森田専門委員：

21 過酢酸の我が国における摂取量推計において、我が国における密閉系での残留結果を用いないことについては、添加物「過酸化水素」の使用基準を基にし

た考え方で問題ありません。

上記も含め、摂取量の推計について、本案で問題ありません。

穂山専門委員：

摂取量の推計について、本案で問題ありません。

石見専門参考人：

摂取量の推計について、本案で問題ありません。

(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素

① 海外における摂取量

a. 国際機関における摂取量の推計

2004 年の第 63 回会合において、JECFA は、過酸化物の一般的な性質から、洗浄、噴霧等の処理をした食品には、過酢酸、過オクタン酸及び過酸化水素は残留しないと、これらについては摂取量の算出はしていない。(参照 3) 【20 (FAS54)】

b. 米国における摂取量

FDA によれば、殺菌料として食品に使用された過酢酸は一般に安全と認められる物質 (GRAS⁽¹⁾物質) である酢酸及び酸素、水に容易に分解され、ヒトの摂取量は無視できるとしている。また、評価要請者によれば、FDA が作成した食品接触物質の累積推定一日摂取量 (CEDI⁽¹⁾) のリストにおいて、過酢酸及び過酸化水素の摂取量は 0 と記されている。(参照 1) 【本体】

c. 欧州における摂取量

SCVPH (2003) は、上述 (p102) の試験結果に基づき、体重 65 kg の成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉 1 kg を摂取した場合の過酸及び過酸化水素の推定摂取量を、0.25mg/人/日以下 (0.0038 mg/kg 体重/日以下⁽⁴⁶⁾) と推計している。さらに、ECETOC (2001) の EU における鶏肉の一日摂取量が 32 g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った 100 g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来の過酸及び過酸化水素の一日摂取量を 0.38×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計している。(参照 2 1) 【23】

⁴⁶ SCVPH による体重65 kg とした換算

d. オーストラリア・ニュージーランドにおける摂取量

FSANZ は、上述 (p101～103) の試験結果に基づき、過酢酸製剤を使用した鶏肉及び牛肉、果物、野菜への過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の残留量は低く、水、酸素、酢酸、オクタン酸へと急速に分解するとし、摂取量は算出していない。(参照 4) 【24 (FSANZ(2005p12))】

② 我が国における摂取量

指定等要請者は、平成24年国民健康・栄養調査をもとに、我が国における野菜類（野菜ジュース及び漬け物を除く。）、果実類（ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。）、畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）、鳥肉、肉類（内臓）の摂取量はそれぞれ251.6 g/人/日、94.1 g/人/日、48.7 g/人/日、25.4 g/人/日、1.4 g/人/日であり、その合計を421.2 g/人/日としている。これらの食品全てに添加物製剤「過酢酸製剤」を使用すると仮定し、上述 (p108) の欧州の鶏肉1 kgあたりの過酢酸の残留量0.25mg/kg以下から、我が国における過酸（過酢酸及び過オクタン酸）及び過酸化水素の推定一日摂取量を0.105 mg/人/日以下⁴⁷⁾ (0.0019 mg/kg 体重/日以下) と算出している。(参照 138、139) 【補足22、補足23】

なお、指定等要請者は、過酢酸製剤により表面殺菌された食品において、過酢酸は、酢酸及び過酸化水素に分解され、また、添加物「過酸化水素」の使用基準において、最終食品の完成前に分解又は除去されなければならないと規定されていることから、実際に流通する食品において、過酸化水素が残留することのないよう、製造等の管理がなされており、これを踏まえれば、過酢酸も残留することは想定されないとしており、上述 (p109) の我が国における密閉系での残留試験結果を摂取量推計に用いる必要はないとしている。

以上より、本専門調査会としては、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素の推定一日摂取量は、0.105 mg/人/日 (0.0019 mg/kg 体重/日) と判断した。

事務局より：

厚生労働省より補足資料の提出がございました。前回（第 139 回）の資料

⁴⁷⁾ $0.25 \times 421.2 / 1000 = 0.105$

では、2001～2003 の国民健康・栄養調査の結果を基に摂取量推計を行って
りましたが、平成 24 年の国民健康・栄養調査の結果を基に再計算されて
おります。

前回、評価書本文については詳細には審議して頂いておりませんが、補足資
料の提出により記載内容をあらためました(変更履歴付にはしていません)。

石見専門参考人：

過酸、過酸化水素の我が国における摂取量推計の際、なぜ、欧州の鶏肉にお
ける残留量のデータを用いているのか確認してください。

事務局より：

厚生労働省に確認しましたところ、我が国における残留試験の結果、定量限
界未満であったとされており、海外における残留試験の結果のうち、残留量の
データが記載されているものの中で、最も残留量が多いと推計されている欧州
のデータを推計に用いた、とのことでした。

(2) HEDP

① 海外における摂取量

a. 国際機関における摂取量の推計

2004 年の第 63 回会合において、JECFA は、上述 (p104) の試験
結果に、GEMS⁽¹⁾/Food で公開されている欧州における関連食品の摂取
量に乗じて、欧州における添加物「HEDP」の推定一日摂取量を別紙
3 表 61 のように算定している。野菜・果物については、過酢酸処理
を 3 回実施すると仮定し、1 回処理の値に 3 を乗じた値を HEDP の残
留量として一日摂取量を算出している。また、表面積が小さいサンプ
ル (トマト) での試験データに基づく「低めの推定」と、表面積が大き
いサンプル (ブロッコリー) での試験データに基づく「高めの推定」
で算出されている。

各種食品由来の摂取量を合計し、欧州における添加物「HEDP」の
一日摂取量は「低めの推定」で 0.753 µg/kg 体重/日、「高めの推定」
で 3.623 µg/kg 体重/日と算出されている。(参照 3) 【20 (FAS54)】

b. 米国における摂取量

FDA は 2001 年、red meat に使用する特定の過酢酸製剤について評
価を実施し、当該製品由来の HEDP 推定摂取量は、0.08 µg/kg 体重/

日 (5 µg/人/日⁽⁴⁸⁾)、他用途への使用を含めた累積推定摂取量を 17 µg/kg 体重 (1,025 µg/人/日⁽³⁸⁾) と算定している。また、2009 年、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価し、当該製品使用による増加分 132 µg/人/日を当時の累積推定摂取量 502 µg/人/日に加算し、640 µg/人/日と算定している。(参照 1、25、26、27)【本体、28 (未公表)、29 (未公表)、30 (未公表)】

【第 139 回と同様です。】

事務局より：

FDA の評価結果【28、29、30】は一般には非開示の文献であるため、これらの情報については取扱に注意いただくとともに、調査会では、これらの情報を読み上げる等、非開示情報の公開に繋がる恐れのある発言を控えていただきますようお願いいたします。

c. 欧州における摂取量

SCVPH (2003) は、上述 (p102) の試験結果に基づき、体重 65 kg の成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉 1 kg を摂取した場合の過酢酸製材由来の HEDP の摂取量を 0.17mg/人/日以下 (0.0026 mg/kg 体重/日以下) と推定している。さらに、ECETOC (2001) の EU における鶏肉の一日摂取量が 32 g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った 100 g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来の HEDP の一日摂取量を 0.26×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計している。(参照 21)【23】

d. オーストラリア・ニュージーランドにおける摂取量

FSANZ (2005) によれば、過酢酸製剤を使用した鶏肉及び牛肉、果物、野菜への残留による添加物「HEDP」の一日摂取量は、平均値で 0.11~0.15 mg/日、95 パーセンタイル値では 0.28~0.35 mg/日であったとされている。(参照 4)【24 (FSANZ2005)】

② 我が国における摂取量

指定等要請者は、上述 (p115) のJECFAによる添加物「過酢酸製剤」由来の添加物「HEDP」の残留量(「高めの推定」と、平成24年国民健康・栄養調査から得られる食品の一日摂取量をもとに、野菜類(野菜ジ

⁴⁸ FDA による、成人の体重を 60 kg とした換算

1 ユース及び漬け物を除く。)、果実類 (ジャム及び果汁・果汁飲料を除
2 く。)、畜肉 (ハム。ソーセージ類を除く。)、鳥肉、肉類 (内臓) に添加
3 物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙3 表 62のと
4 おり、添加物「HEDP」の一日摂取量を、0.0014 mg/kg 体重/日程度と推
5 定している。(参照 1 3 6、1 3 7)【補足22、補足23】

6
7 以上より、本専門調査会としては、HEDPの推定一日摂取量は、
8 0.0014 mg/kg 体重/日程度と判断した。
9

事務局より：

厚生労働省より補足資料の提出がございました。前回（第 139 回）の資料では、2001～2003 の国民健康・栄養調査の結果を基に摂取量推計を行っていましたが、平成 24 年の国民健康・栄養調査の結果を基に再計算されております。

前回、評価書本文については詳細には審議して頂いておりませんが、補足資料の提出により記載内容をあらためました(変更履歴付にはしていません)。

石見専門参考人：

HEDP の我が国における摂取量推計の際、なぜ、JECFA における残留量のデータを用いているのか確認してください。

事務局より：

厚生労働省に確認しましたところ、我が国における残留試験の結果、定量限界未満であったとされており、より詳細な残留量のデータが示されている JECFA におけるデータを推計に用いた、とのことでした。

10 (3) オクタン酸

11 ① 海外における摂取量

12 a. 国際機関における摂取量の推計

13 2004 年の第 63 回会合において、JECFA は、~~オクタン酸~~の添加物
14 「過酢酸製剤」由来のオクタン酸の一日摂取量を、1.9 mg/人/日とし
15 ている。(参照 3)【20 (FAS54)】

16 b. 米国における摂取量

17 米国では、オクタン酸は GRAS 物質として取り扱われており、
18
19

1 1972 年、企業への使用量調査に基づく GRAS 物質の一日推定摂取量
2 報告の一環として、オクタン酸について以下のように報告している。
3 12～23 か月児のオクタン酸の一日推定摂取量は平均 0.82 mg/人/日
4 (最大 2.24 mg/人/日)、2～65 歳では平均 2.00 mg/人/日 (最大 5.25
5 mg/人/日)。ただし、過大な算定の可能性があるとされている。その
6 後実施された食品添加物も含めた調査では、1982 年は 7,850 ポンド
7 (3,533 kg, 0.046 mg/人/日)、1987 年は 7,570 ポンド (3,407 kg,
8 0.044 mg/人/日) とされている。(参照 1 1 9) 【74】
9

10 c. オーストラリア・ニュージーランドにおける摂取量

11 FSANZ (2005) によれば、処理食品へのオクタン酸残留による摂
12 取量は、平均値で 1.1 mg/日～1.6 mg/日、95 パーセンタイル値で 2.5
13 mg/日～3.5 mg/日であった。一方、オクタン酸の食品成分由来の摂取
14 量は、平均値で 331～399 mg/日、95 パーセンタイル値で 696～992
15 mg/日とされている。(参照 4) 【24 (FSANZ2005)】
16

17 ② 我が国~~日本~~における摂取量

18 a. 現在、既に摂取されている量

19 我が国においてオクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」に含まれてお
20 り、香料への使用が認められている。現在、既に摂取されているオク
21 タン酸の量について、日本食品添加物協会（平成 22 年度）によれば
22 「脂肪酸類」の年間出荷量調査に基づく一日摂取量は 1.147 mg/人/
23 日、日本香料工業会（平成 24 年度）によれば「脂肪酸類」に含まれ
24 るオクタン酸の年間使用量に基づく一日摂取量は、0.868 mg/人/日と
25 されている。指定等要請者によれば、既存添加物「高級脂肪酸」の年
26 間出荷量は 100,000 kg/年と報告されていることから、「高級脂肪酸」
27 の 2 割がオクタン酸と仮定して、オクタン酸の年間使用量を 20,000
28 kg/年とし、これより食品廃棄量 20%分を除き、日本の人口 12,800
29 万人で除し、一日推定摂取量を 0.342 mg/人/日と算出している。従っ
30 て、年間使用量に基づく一日摂取量 0.868 mg/人/日と既存添加物由来
31 の一日摂取量 0.342 mg/人/日を合計し、現在の、オクタン酸の添加物
32 としての一日摂取量を 1.21 mg/人/日と算出している。(参考 1 4 0、
33 1 4 1、1 4 2) 【101、102、103】

34 また、オクタン酸の米国における摂取量は 200 mg/人/日と推定さ
35 れている。米国人の一日脂肪摂取量は、米国政府による全国健康栄養
36 調査 (NHANES⁽¹⁾ 2007～2008) により、男女平均値で 86.7 g/人/日

とされ、一方、日本人の脂肪摂取量は、国民健康・栄養調査により、男女平均値は 53.3 g/人/日とされている。以上のことから、指定等要請者は、油脂の種類による摂取量比が日米間で同等と仮定し、日本人の食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平均で 123 mg/人/日⁽⁴⁹⁾と推計している。(参照 3、143、144)【20、104、105】

b. 新たな指定を踏まえた摂取量

指定等要請者は、JECFA による、添加物製剤「過酢酸製剤」由来のオクタン酸の一日摂取量 (1.9 mg/人/日) に基づき、すでに添加物として摂取されている量、1.21 mg/人/日を加算して、添加物製剤「過酢酸製剤」由来の添加物「オクタン酸」及び既に指定されている他の添加物由来のオクタン酸の推定一日摂取量を約 3.11 mg/人/日と算出している。(参照 3)【20】

なお、指定要請者によれば、上述 (p107) の残留試験においてオクタン酸が検出されたが、天然由来のオクタン酸である可能性が高いとして、加算していない。(参照 133)【補足 20】

以上より、本専門調査会としては、添加物由来のオクタン酸の推定一日摂取量は、3.11 mg/人/日 (0.056 mg/kg 体重/日⁽⁵⁰⁾) と判断した。

(4) 酢酸

① 海外における摂取量

a. 国際機関における摂取量

2004 年の第 63 回会合において、JECFA は、過酢酸製剤処理後、洗浄・加工を経ない場合、酢酸は、製剤成分並びに食品との接触による副生物として食品中に残留するが、それ自身殺菌料として評価され、安全性に懸念を与えるものではないとしている。過酢酸製剤由来の酢酸の摂取量データはないが、酢酸 (酢) の摂取量は、食品の調理加工に使用されるもの由来の量が、はるかに多いと考えられるとしている。(参照 3、17、20、127)【44、4、5、20 (FAS54)】

② 我が国~~日本~~における摂取量

a. 現在、既に摂取されている量

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

⁴⁹ $200 \times 53.3 / 86.7 = 123$

⁵⁰ 体重 55.1kg として換算

1 康・栄養調査(2001～2003)による穀物酢の一日摂取量(3.32 mg/人/日)
2 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。なお、
3 酢酸の摂取源は穀物酢以外に果実酢、合成酢があり、これらの摂取量を
4 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考えられ
5 るとしている。(参照 1) 【本体概要】

7 b. 新たな指定及び基準改正によって摂取が増加する量

8 また、指定等要請者は、添加物「過酢酸製剤」には、酢酸がオクタン酸
9 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「過酢
10 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、添加
11 物「過酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約 10 mg/人/日($1.9 \times 5 =$
12 10)としている。(参照 1) 【本体概要】

13
14 指定等要請者は、この摂取量(約 10 mg/人/日)と現在、既に摂取され
15 ている量(0.44 g/人/日)を比較し、添加物「過酢酸製剤」の使用に由来
16 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。

17
18 ~~本専門調査会としては、~~

19 20 ~~—(5) 過酸化水素~~

21 22 IV. 食品健康影響評価

23 本専門調査会としては、添加物製剤「過酢酸製剤」に関する安全性に係る知見
24 が体内動態、毒性ともに認められなかったこと及び添加物製剤「過酢酸製剤」が、
25 添加物「過酢酸」、添加物「過酸化水素」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,
26 1-ジホスホン酸」、添加物「オクタン酸」及び添加物「酢酸」による混合製剤で
27 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
28 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
29 する評価を行うこととした。

30
31 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
32 ウム」の評価書(2013)において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体
33 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
34 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
35 る知見は認められていないことから、本評価書案では、添加物「酢酸」の体内動
36 態、毒性に係る知見の検討は行わないこととした。さらに、本専門調査会として

1 は、酢酸は、食事経由で既に摂取している量が相当多いことも踏まえ、添加物「酢
2 酸」については、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
3 えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

4
5 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
6 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
7 する安全性に係る知見についても検討した。

9 1. 過酢酸、過オクタン酸

10 (1) 過酢酸

11 過酢酸の安定性は、JECFA 及び FSANZ によれば、食品中で速やかに水、酸
12 素、酢酸に分解され、その半減期は数分とされている。

13
14 過酢酸の体内動態に係る知見を検討した結果、熱及び金属イオン存在下で、
15 速やかに酢酸、過酸化水素及び酸素に分解され、血液循環への移行も少ないと考
16 えられた。また、食品表面において、主に、過酢酸は酢酸及び過酸化水素に分解
17 され、過酸化水素は水及び酸素に分解されると考えられた。

18
19 一方、仮に食品表面に過酢酸が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分
20 解され、さらに消化管内に入ったとしても、pH の低い胃内では安定であるが、
21 腸管内や細胞内では非酵素的に分解されると考えられた。

22
23 本専門調査会としては、過酢酸について生体にとって特段問題となるような
24 遺伝毒性はないと考えた。

25
26 本専門調査会としては、過酢酸について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生
27 毒性の試験成績を検討した結果、過酢酸に胃粘膜刺激性があるとは認められず、
28 ラット 13 週間飲水投与試験において少なくとも 0.25 mg/kg 体重/日では毒性
29 影響が認められなかったと考えた。また、発がん性について判断できる知見は認
30 められなかった。

31
32 本専門調査会としては、過酢酸、過オクタン酸の我が国における推定一日摂
33 取量を 0.105 mg/人/日 (0.0019 mg/kg 体重/日) と判断しているものの、推定一
34 日摂取量の値は残留試験における検出限界値から算出したものであり、食肉及
35 び食鳥肉は、加工又は調理等により加熱工程を経ることが多く、野菜、果実にお
36 いても、調理等により加工過程を経るものもあることから、過酢酸の安定性及び

1 体内動態のメカニズムを考慮すれば、実際の摂取量は、上述の推定一日摂取量よ
2 りも相当低い値であると考えられる。

3
4 したがって、本専門調査会としては、過酢酸の安定性、体内動態のメカニズム、
5 各種毒性試験における結果、実際の摂取量を考慮するとともに、分解物である酢
6 酸については食品由来の摂取量が多く、ADI を特定する必要はないと考えてい
7 ること、同じく分解物である過酸化水素についても後述 (p129) の通り、ADI を
8 特定する必要はないと考えていることから、添加物「過酢酸」が添加物として適
9 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
10 ないと判断した。

11 事務局より：

専門委員のご意見を踏まえ評価案を作成いたしました。なお、JECFA、EFSA
の評価については、以下のとおりです。

○過酢酸については、JECFA は ADI を特定するのではなく、過酢酸は分解
することから安全性に問題ない、としております。

○過酢酸については、EU(SCVPH)は、ADI は特定せず、MOS(Margin of
Safety)アプローチを用いて、マージンで判断しております。

今井田専門委員：

従来、添加物は ADI を算出する方法で評価を行ってきておりますが、代謝
メカニズムも考慮し、国際整合も考えた上での評価を行うことが重要だと思
います。

森田専門委員：

代謝メカニズムを踏まえれば、ADI を特定しないとの考え方もあると思
います。また、過酢酸の摂取量の考え方についても、代謝メカニズムが重要だ
と思いますので、代謝のご専門の先生方のご意見を伺いたいと思います。

穂山専門委員：

国際整合も考えた上で判断すべきだと思います。

中江専門委員：

この案で問題ありません。

12 (2) 過オクタン酸

過オクタン酸については、FDA（2000）が、過酢酸と過オクタン酸の毒性を過酸として総合的に考えていることを踏まえ、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で、過酢酸及び過オクタン酸を併せた総合的な評価が可能と判断した。急性毒性試験において、過オクタン酸の LD₅₀ は過酢酸の LD₅₀ を上回ること、さらに、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。」とされており、JECFA（2006）によれば、使用時の過酢酸製剤中の濃度は、過酢酸が 213～220 ppm であるのに対し、過オクタン酸は 14～25 ppm であり、10 倍程度の差があるとされていることから、（参照 3）【20（FAS54）p90 Table1】過オクタン酸の摂取量は実質的には過酢酸よりも少ないと考えられ、添加物「過酢酸製剤」が添加物として適切に使用される場合、過オクタン酸に関する安全性に懸念はないと判断した。

穂山専門委員：

JECFA のデータから過酢酸と過オクタン酸の量を比較し、過オクタン酸の評価を行うことで問題ないと思います。

事務局より：

添加物である「過酢酸」、「過酸化水素」の評価案は「ADI を特定する必要はない」としてありますが、過オクタン酸は副生成物であるため、「安全性に懸念はない」としてあります。

2. 過酸化水素

過酸化水素の安定性は、JECFA 及び FSANZ によれば、食品中で速やかに水及び酸素に分解され、その半減期は数分とされている。

過酸化水素の体内動態に係る知見を検討した結果、カタラーゼ等の酵素により速やかに代謝され、また、熱及び金属イオン存在下等で分解されることで、水及び酸素となると考えられた。また、食品表面においても、前述のメカニズムにより、過酸化水素は水及び酸素に分解される場合が多いと考えられた。なお、カタラーゼ活性については、種差及び個体差が知られており、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。

一方、仮に食品表面に過酸化水素が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分解されると考えられた。

1 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
2 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
3 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
4 遺伝毒性の懸念はないと考えた。

5
6 本専門調査会としては、過酸化水素について急性毒性、反復投与毒性及び生
7 殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット最長 100 日間強制経口投与試験
8 から、30 mg/kg 体重/日を過酸化水素の NOAEL と判断した。

9
10 本専門調査会としては、現在得られている試験結果からは、過酸化水素につ
11 いて発がん性の有無を判断することはできないものの、ラット 18 か月間飲水
12 投与試験において発がん性が認められなかったことに留意するとともに、低カ
13 タラーゼ活性マウスでの十二指腸癌の発生については、カタラーゼ活性の低下
14 していないヒトに外挿することは適切でなく、カタラーゼ活性の低下していな
15 いヒトにおいて発がん性の懸念は認められないと考えた。

16
17 本専門調査会としては、過酸化水素の我が国における推定一日摂取量を 0.105
18 mg/人/日 (0.0019 mg/kg 体重/日) と判断しているものの、推定一日摂取量の値
19 は残留試験における検出限界値から算出したものであり、食肉及び食鳥肉は、加
20 工又は調理等により加熱工程を経ることが多く、野菜、果実においても、調理等
21 により加工過程を経るものもあることから、過酸化水素の安定性及び体内動態
22 のメカニズムを考慮すれば、実際の摂取量は、上述の推定一日摂取量よりも相当
23 低い値であると考えられる。

24
25 さらに、添加物「過酸化水素」については、現在のリスク管理措置において使
26 用基準が規定されており、「過酸化水素は、最終食品の完成前に過酸化水素を分
27 解し、又は除去しなければならない。」とされていることから、適切なリスク管
28 理措置がなされれば、最終食品に添加物「過酸化水素」が残留することはないと
29 考えられる。

30
31 したがって、本専門調査会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているも
32 の、過酸化水素の安定性、体内動態のメカニズム、実際の摂取量、現在のリス
33 ク管理措置を考慮し、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用される場
34 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判断した。

35
36 なお、カタラーゼ活性の低下しているヒトについては、低カタラーゼ活性マウ

1 スにおいて十二指腸癌の発生が認められているが、上述のとおりヒトにおける
2 過酸化水素の実際の摂取量は非常に低い値であり、仮に摂取したとしても、ヒト
3 の唾液中等に存在するペルオキシダーゼ等、カタラーゼ以外の酵素により過酸
4 化水素が代謝されることから、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用
5 される場合、安全性の懸念はないと判断した。
6

今井田専門委員：

従来、添加物は ADI を算出する方法で評価を行ってきておりますが、代謝メカニズムも考慮し、国際整合も考えた上での評価を行うことが重要だと思います。

森田専門委員：

過酢酸と同様、過酸化水素についても、代謝メカニズムを踏まえれば、ADI を特定しないとの考え方もあると思います。また、過酸化水素の摂取量の考え方については、代謝メカニズムも重要だと思いますので、代謝のご専門の先生方のご意見を伺いたいと思います。

穂山専門委員：

国際整合も考えた上で判断すべきだと思います。また、過酸化水素は食品中に天然に存在すること、生体内でも生成されるものであることにも留意すべきだと思います。

中江専門委員：

この案で問題ありません。

7 8 3. HEDP

9 HEDP の体内動態に係る知見を検討した結果、経口投与における吸収率が低
10 いと考えられ、一部の吸収されたものについては、尿及び糞便中に排泄されるほ
11 か、骨に分布すると考えられた。
12

13 本専門調査会としては、HEDP について生体にとって特段問題となるような
14 遺伝毒性はないと考えた。
15

16 本専門調査会としては、HEDP について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生
17 毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、イヌ 52 週間混餌投与試験か
18 ら、1.31 mg/kg 体重/日（HEDP として）を HEDP の NOAEL と判断した。

本専門調査会としては、HEDP について発がん性の懸念はないものと判断した。

また、ヒトにおける知見を検討した結果、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（200～1,000 mg/人/日）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。

本専門調査会としては、HEDP の我が国における推定一日摂取量（0.0014 mg/kg 体重/日程度）を勘案すると、HEDP の ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、イヌ 52 週間混餌投与試験から得られた NOAEL 1.31 mg/kg 体重/日（HEDP として）を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を HEDP の ADI とした。

なお、我が国において、HEDP・2Na については、骨粗鬆症等の治療を目的とした医薬品として承認されており、200～1,000 mg/人/日の用量で使用されている。

事務局より：

JECFA は、医薬品（パジェット病治療薬）の投与量 5mg/kg 体重/日と比較し、マージンが 1000 以上あるため問題ないとしています。EU（SCVPH）は、過酢酸と同様、マージンによる評価をしております。

我が国においても、医薬品では、200～1,000 mg/人/日（体重 55.1kg として 3.6～18 mg/kg 体重/日）の用量で使用されております。

4. オクタン酸

オクタン酸の体内動態に係る知見を検討した結果、ほとんどが吸収され、一部は代謝されるが、残りの大半は遊離脂肪酸として存在すると考えられ、一部は脂肪組織へ取り込まれると考えられた。

本専門調査会としては、オクタン酸について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、オクタン酸を含

1 むトリアシルグリセロールを摂取した場合、一時的に嘔気、腹部膨満感が認めら
2 れたものの、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
3 いと判断した。

4
5 本専門調査会としては、オクタン酸について急性毒性、反復投与毒性の試験
6 成績を検討した結果、トリアシルグリセロールを投与したラット 91 日間混餌投
7 与試験から、最高用量である 1,977 mg/kg 体重/日（雄で 1,740 mg/kg 体重/日、
8 雌で 1,924 mg/kg 体重/日、オクタン酸として）をオクタン酸の NOAEL と判断
9 した。

10
11 本専門調査会としては、添加物由来のオクタン酸の我が国における推定一日
12 摂取量は 3.11 mg/人/日（0.056 mg/kg 体重/日）と判断した。一方、指定等要請
13 者によれば、我が国における食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平
14 均で 123 mg/人/日とされている。

15
16 本専門調査会としては、オクタン酸については、生殖発生毒性について
17 NOAEL を判断することが可能な知見は認められておらず、また、発がん性につ
18 いて判断する知見は認められていないものの、食事成分由来のオクタン酸の摂
19 取量は、添加物由来の推定一日摂取量を大きく上回るものであることも考慮す
20 れば、添加物「オクタン酸」を添加物として適切に使用される場合、安全性に懸
21 念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

22
事務局より：

JECFA(2006)、FSANZ(2005)においては、オクタン酸は食事由来摂取量に
添加物由来摂取量が追加されたとしてもわずかであるため、安全性に懸念がな
いとしています。

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

1 <別紙 3 : HEDP 残留量、推定摂取量>

2 表 60 過酢酸製剤処理食品中の HEDP 残留量

食品	HEDP 残留量 (μg/kg, ppb)
食肉	
枝肉	58
部分肉・成型肉	161
家禽肉	198
果実・野菜 (1 回処理)	
表面積が小さいもの	4.2
表面積が大きいもの	67.5
果実・野菜 (2 回処理)	
表面積が小さいもの	8.4
表面積が大きいもの	135

3

4 表 61 欧州における HEDP の推定摂取量

<u>GEMS</u> <u>/FOOD</u> <u>コード</u>	<u>食品</u>	<u>低めの設定</u>		<u>高めの設定</u>	
		<u>HEDP 残留</u> <u>(μg/kg, ppb)</u>	<u>HEDP 摂取量</u> <u>(μg/kg 体重/日)</u>	<u>HEDP 残留</u> <u>(μg/kg, ppb)</u>	<u>HEDP 摂取量</u> <u>(μg/kg 体重/日)</u>
<u>VR75</u>	<u>根菜</u>	<u>12.6</u>	<u>0.051</u>	<u>202.4</u>	<u>0.816</u>
<u>VD70</u>	<u>豆類</u>	<u>12.6</u>	<u>0.003</u>	<u>202.4</u>	<u>0.041</u>
<u>VD70</u>	<u>ナッツ類</u>	<u>12.6</u>	<u>0.006</u>	<u>202.4</u>	<u>0.101</u>
<u>VD70</u>	<u>食物油脂</u>	<u>12.6</u>	<u>0.008</u>	<u>202.4</u>	<u>0.130</u>
<u>HS93</u>	<u>香辛料</u>	<u>12.6</u>	<u>0.000</u>	<u>202.4</u>	<u>0.002</u>
<u>HS93</u>	<u>野菜</u>	<u>12.6</u>	<u>0.078</u>	<u>202.4</u>	<u>1.254</u>
<u>PE112</u>	<u>果実</u>	<u>12.6</u>	<u>0.045</u>	<u>202.4</u>	<u>0.716</u>
<u>MO105</u>	<u>食肉内臓</u>	<u>68</u>	<u>0.014</u>	<u>68</u>	<u>0.014</u>
<u>MO105</u>	<u>食肉</u>	<u>68</u>	<u>0.176</u>	<u>68</u>	<u>0.176</u>
<u>PM110</u>	<u>家禽肉</u>	<u>198</u>	<u>0.175</u>	<u>198</u>	<u>0.175</u>
<u>PO111</u>	<u>家禽肉内臓</u>	<u>198</u>	<u>0.001</u>	<u>198</u>	<u>0.001</u>
<u>PF111</u>	<u>家禽油脂</u>	<u>198</u>	<u>0.017</u>	<u>198</u>	<u>0.017</u>
<u>MF95</u>	<u>哺乳類油脂</u>	<u>68</u>	<u>0.009</u>	<u>68</u>	<u>0.009</u>
<u>合計</u>			<u>0.753</u>		<u>3.623</u>

5

6

7

1 表 62 我が国における HEDP の推定摂取量

<u>試験データ</u>		<u>我が国における摂取量</u>			
<u>食品</u>	<u>HEDP残留</u> <u>($\mu\text{g/kg,ppb}$)</u>	<u>国民健康・栄養調査</u> <u>対象食品</u>	<u>食品摂取量</u> <u>(g/人/日)</u>	<u>HEDP摂取量</u> <u>(mg/人/日)</u>	<u>HEDP摂取量</u> <u>(mg/kg体重/日)</u>
<u>野菜</u>	<u>202.4</u>	<u>野菜類（野菜ジュース及び漬け物を除く。）</u>	<u>251.6</u>	<u>0.051</u>	<u>0.00092</u>
<u>果実</u>	<u>202.4</u>	<u>果実類（ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。）</u>	<u>94.1</u>	<u>0.019</u>	<u>0.00035</u>
<u>食肉</u>	<u>68</u>	<u>畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）</u>	<u>48.7</u>	<u>0.0033</u>	<u>0.000060</u>
<u>家禽肉</u>	<u>198</u>	<u>鳥肉</u>	<u>25.4</u>	<u>0.0050</u>	<u>0.000091</u>
<u>家禽肉内臓</u>	<u>198</u>	<u>肉類（内臓）</u>	<u>1.4</u>	<u>0.0003</u>	<u>0.000005</u>
<u>合計</u>				<u>0.079</u>	<u>0.0014</u>

2

3

1 <参照>

- 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 (2015 年 1 月差替え)【[本体概要](#)】
- 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 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)】
- 7 Cords BR and Dychdala GR: Sanitizers: Halogens, Surface-Active Agents, and Peroxides. Antimicrobials in foods, 2nd ed 1993;469-537 【32 (Cords & Dychdala (1993))】
- 8 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】
- 9 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))】
- 10 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))】

- ^{1 1} 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)】
- ^{1 2} Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid. 【12 (CFR 173.370)】
- ^{1 3} Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §170.100 Submission of a premarket notification for a food contact Substance(FCN) to the Food and Drug Administration(FDA). 【6 (CFR 170.100)】
- ^{1 4} COUNCIL DECISION of 18 December 2008 rejecting the proposal from the Commission for a Council Regulation implementing Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council as regards the use of antimicrobial substances to remove surface contamination from poultry carcasses. Official Journal of the European Union, 13.2.2009; L42/13-15 【追加14】
- ^{1 5} Australia New Zealand Food Standards code- Standard 1.3.3- Procesing Aids 【16 (F2013C00139)】
- ^{1 6} Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases. In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16 【追加 3 (TRS339)】
- ^{1 7} WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; pp.23-24, 35-38 【44 (TRS539)】
- ^{1 8} WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 653, Evaluation of Certain Food Additives. Twenty- Fourth Report of he Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1980; pp. 12-4 【180 (TRS653)】
- ^{1 9} 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) 】

- ^{2 0} Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1- hydroxyethylidene- 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) 】
- ^{2 1} 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))】
- ^{2 2} European Food Safety Authority(EFSA): Assessment of the possible effect of the four antimicrobial treatment substances on the emergence of antimicrobial resistance Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2007-203) Adopted on 6 March 2008. The EFSA Journal(2008); 659, 1-26 【追加15】
- ^{2 3} European Food Safety Authority(EFSA): Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of peroxyacetic acid solutions for reduction of pathogens on poultry carcasses and meat (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)) published on 13 June 2014. The EFSA Journal(2014); 12(3), 3599 【追加 16】
- ^{2 4} 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】
- ^{2 5} 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))】 (未公表)
- ^{2 6} 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))】 (未公表)

-
- ^{2 7} 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))】 (未公表)
- ^{2 8} European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC): Peracetic Acid (CAS No. 79-21-0) and its Equilibrium Solutions. JACC No. 40. Brussels, Jan 2001 【追加 5 (ECETOC2001)】
- ^{2 9} OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008 【36 (OECD (2008))】
- ^{3 0} Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2nd Priority List. 2003; 38. 【110 (EU(2003))】
- ^{3 1} 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))】
- ^{3 2} OLE KIRK, Enzyme Catalyzed Degradation and Formation of Peroxycarboxylic Acids. Biocatalysis 11: 65-77 1994 【補足10】
- ^{3 3} Von N.-C.Juhr, Tränkwassersterilisation mit Peressigsäure Z Versuchstierk 20: 65-72 1978 【補足14】
- ~~^{3 4} Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2nd Priority List. 2003; 38. 【110 (EU(2003))】~~
- ^{3 5} IARC, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, HYDROGEN PEROXIDE, Re-evaluations of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydroegn Peroxide Volume 71, 1999: 671-689 【175 (IARC1999) 】
- ^{3 6} Chance B, Sies H and Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiological Reviews 1979; 59: 527-605 【112 (Chance1979) 】
- ^{3 7} Fridovich I: The biology of oxygen radicals. Science 1978; 201: 875-80 【132 (Fridovich (1978)) 】
- ^{3 8} Fridovich I: Superoxide radical: an endogenous toxicant. Ann. Rev.

Pharmacol. Toxicol. 1983; 23: 239-57 【133 (Fridovich (1983)) 】

- ^{3 9} Shaw A, Cooperman A, Fusco J: Gas embolism produced by hydrogen peroxide. New England J. Med 1967; 277 (5) : 238-41 【116 (Shaw (1967)) 】
- ^{4 0} 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】
- ^{4 1} 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 & (1998))~~】
- ^{4 2} 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 & (1991))~~】
- ^{4 3} Witting PK, DouglasDJ, Mauk AG: Reaction of Human Myoglobin and H₂O₂. J. Biol. Chem. 2000; 275(27): 20391-8 【追加 11】
- ^{4 4} Gutteridge JM: Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chem. Biol.Interact. 1994; 91: 133-40 【134-~~(Gutteridge (1994))~~】
- ^{4 5} 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))~~】
- ^{4 6} Carlsson J: Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. J. Oral. Pathol 1987; 16: 412-416 【追加 21】
- ^{4 7} 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 & (1994))~~】
- ^{4 8} 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))~~】
- ^{4 9} Manohar M, Balasubramanian KA: Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract. Indian J. Biochem. Biophys. 1986; 23 (5) : 274-8 【122-~~(Manohar and Balasubramanian (1986))~~】

^{5 0} Caelabrese EJ, Canada AT: Catalase: Its role in xenobiotic detoxification. Pharmac. Ther. 1989; 44: 297-307 【追加 12】

^{5 1} Rechcigl M, JR., and Heston W. E. Tissue Catalase Activity In Several C57BL Substrains and In Other Strains of Inbred Mice.1963; 30:855-64 【追加 17】

^{5 2} 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】

^{5 3} Ogata M: Acatalasemia. Hum. Genet. 1991; 86: 331-40 【139-~~(Ogata (1991))~~】

^{5 4} 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))~~】

^{5 5} Sodeinde O: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Buillieres-Clin.-Haematol 1992;. 5(2): 367-82 【141-~~(Sodeinde (1992))~~】

^{5 6} —Recker RR, Saville PD: Intestinal absorption of disodium ethane -1-hydroxyl -1,1- diphosphate (Disodium Etidronate) using a deconvolution technique. Toxicol appl Pharm. 1973;24: 580-9 【補足 16】

^{5 7} —Heaney RP, Saville PD: Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther. 1976; 20(5): 593-604 【補足 17】

^{5 8} 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))~~】

^{5 9} 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))】

^{6 0} —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))】

^{6 1} 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))~~】

^{6 2} 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 5 (1986))~~】

^{6 3} 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))~~】

^{6 4} Greenberger NJ, Franks JJ and Isselbacher KJ: Metabolism of 1-C¹⁴ Octanoic and 1-C¹⁴ Palmitic Acid by Rat Intestinal Slices. Proc Soc Exp Biol Med. 1965; 120: 468-72 【83-~~(Greenberger (1965))~~】

^{6 5} Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. J. Appl physiol. 1964; 19:335-7 【85-~~(Schwabe (1964))~~】

^{6 6} 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))~~】

^{6 7} 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))~~】

^{6 8} 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)~~】

^{7 0} An Acute Oral Toxicity Study in Rats with KX-6176 Final Report, 2004 【補足15】（未公表）

^{7 1} Von S.Krüger, Toxikologische Aspekte der Zwischendesinfektion am Beispiel der Peressigsäure. Monatshefte vet med 32: 785-788 1977 【補足12】

^{7 2} Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicité subchronique du Persteril par voie Buccale. Ceskoslovenska Hygiena. 1977; 22(2): 59-63 【37 (Veger (1977))】

^{7 3} 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】

^{7 4} Kenesese SM, Smith LL: Hydrogen peroxide mutagenicity towards

Salmonella typhimurium. Teratog Carcinog Mutagen. 1989; 9: 211-8 【164】

- ^{7 5} Keck M, Stehlik G, binder W: Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelte Milch. Österreichische Milchwirtschaft. 1980; 2: 7-14 【166】
- ^{7 6} (株) ボゾリサーチセンター御殿場研究所, 最終報告書, 過酸化水素のマウスを用いた小核試験 (厚生労働省委託試験), 2010 【173】
- ^{7 7} 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】
- ^{7 8} 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】
- ^{7 9} 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】
- ^{8 0} 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】
- ^{8 1} Takayama S (1980). Report on a Carcinogenicity Study. Research Group, Ministry of Health and Welfare, Japan. Cancer Institute of Japan, Foundation for Cancer Research, Tokyo. 【補足18】
- ^{8 2} 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】
- ^{8 3} 伊藤明弘, 内藤正志, 渡辺敦光: 化学物質による動物発癌研究についてー過酸化水素によるマウス発癌実験をモデルとしてー. 広大原医研年報 1981; 22: 147-158 【148】
- ^{8 4} 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】
- ^{8 5} 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】

^{8 6} 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】

^{8 7} 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】

^{8 8} Wales RG, White IG, Lamond DR: The spermicidal activity of hydrogen peroxide *in vitro* and *in vivo*. J. Endocrin 1959; 18(3): 23-44 【156】

^{8 9} Hankin L: Hydrogen peroxide, Ingestion and the growth of rats. Nature 1958; 182: 1453 【157】

~~^{9 0} Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment: Opinion on the results of the Risk Assessment of Hydrogen Peroxide—human health effects. Carried out in the framework of council regulation(EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances. Opinion expressed at the 26th CSTEE plenary meeting Brussels, 11 September 2001. 【159】~~

^{9 1} 森山郁子, 平岡克忠, 藤田正之, 飯岡秀晃, 一條元彦, 加納晴三郎: 妊娠時の食品添加物 (過酸化水素) 摂取による胎児発育および栄養学的検討. 日本産科婦人科学会雑誌 1982 ; 34(12) : 2149-54 【162】

^{9 2} Chalmers RL: Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: A literature review. Optometry and Vision Science. 1989; 66: 796-803 【177】

^{9 3} Harry LS, Knoph MD: Reaction to hydrogen peroxide in a contact-lens wearer. Amer. J. Ophthalmol 【178】

^{9 4} 中西健史, 須貝哲郎: 過酸化水素水による急性刺激性接触皮膚炎の1例.皮膚 1993; 35(16): 217-220 【179】

^{9 5} 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】

^{9 6} 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】

-
- ⁹⁷ 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】
- ⁹⁸ 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 のビートルにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 11-42 【62】
- ⁹⁹ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO RATS FOR 13 WEEKS (Final Report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 【補足3】 (未公表)
- ¹⁰⁰ 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】
- ¹⁰¹ ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN RATS M7022.02 FINAL REPORT VOLUME 1, HAZLETON LABORATORIES AMERICA. INC, 1984 【補足 4-1】 (未公表)
- ¹⁰² 830.59.00-CR, One Year Chronic Toxicity of M7022.02 in Rats Special Report, NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, 1989 【補足 4-2】 (未公表)
- ¹⁰³ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO MICE FOR 13 WEEKS (Final report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 【補足 2】 (未公表)
- ¹⁰⁴ 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西瑞男, 永田次雄 : SM-5600 のビートルにおける 52 週間経口投与慢性毒性試験および 13 週間回復試験. 基礎と臨床 1989b; 23(4): 1289-1316 【64】
- ¹⁰⁵ 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】
- ¹⁰⁶ SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO MICE VOLUME I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1990 【補足 5】 (未公表)
- ¹⁰⁷ 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】 (未公表)
- ¹⁰⁸ 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】

- ¹⁰⁹ 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】
- ¹¹⁰ 茶藷義文, 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】
- ¹¹¹ 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】
- ¹¹² 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】
- ¹¹³ 医薬品添付文書 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロネ酸二ナトリウム錠 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】
- ¹¹⁴ 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】
- ¹¹⁵ 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】
- ¹¹⁶ Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T Mortelmans K: Environ Mol Mutagen. 1988; 11(12): 1-158 【96】
- ¹¹⁷ 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】
- ¹¹⁸ Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. Ann N Y Acad Sci. 1983; 407: 186-96 【追加 7】
- ~~¹¹⁹ 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】~~
- ¹²⁰ Jenner PM, Haan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG: Food Flavours and Compounds of Related Structure I. Acute Oral Toxicity. Fd Cosmet Toxicol. 1964; 2: 327-43 【91】4

-
- ^{1 2 1} Bingham E, Cohrssen B, Powell CH: Aliphatic carboxylic acids, saturated-13.0 Caprylic acid Patty's Toxicology. 5th ed. 2001; 5: 725-727,775-781 【99 (Bingham (2001) Patty's toxicology)】
- ^{1 2 2} 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】
- ^{1 2 3} 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】
- ^{1 2 4} Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric Triglyceride. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980; 4(4): 105-20 【93】
- ^{1 2 5} Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30 【81】
- ^{1 2 6} U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service National Institutes of Health: COMPARATIVE TOXICOLOGY STUDIES OF CORN OIL, SAFFLOWER OIL, AND TRICAPRYLIN IN MALE F344/N RATS AS VEHICLES FOR GAVAGE. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM Technical Report Series No.426, 1994 【追加 9】
- ^{1 2 7} 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】
- ^{1 2 8} Harkins RW, Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30 【81】
- ^{1 2 9} Concentrations of Total Peroxyacid (as Peroxyacetic Acid) and Hydrogen Peroxide on Poultry Carcasses after Treatment with KX-6145, Ecolab Research Center Mendota Heights, MN 2000 【補足 8】 (未公表)
- ^{1 3 0} WHO and FAO (ed.), Chemical and Technical Assessment, Hydrogen peroxide, Peroxyacetic acid, Octanoic acid, Peroxyoctanoic acid, and 1-Hydroxyethylidene-1,1-Diphosphonic acid (HEDP) as components of antimicrobial washing solution, FAO (2004) 【4】
- ^{1 3 1} Residual of Peracetic Acid, Peroxyoctanoic, And Hydrogen Peroxide Associated with KY-6110 on Beef Samples, Ecolab Research Center

Mendota Heights, MN 2000 【補足 9】（未公表）

132 国立医薬品食品衛生研究所,食品中の過酢酸製剤実態調査事業研究報告書,平成 25 年度 【補足 19】

133 国立医薬品食品衛生研究所,食品中の過酢酸製剤実態調査事業研究報告書,平成 26 年度 【補足 21】

134 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会, 過酢酸製剤実態調査の結果について 平成 26 年 6 月 20 日 【補足 20】

135 Beatriz JS, Evaristo B, Mercedes G. Gas chromatographic determination of 29 organic acids in foodstuffs after continuous solid-phase extraction. Talanta 2011; 84: 924-930 【追加 18】

136 Takahashi M, Shibamoto T. Chemical Compositions and Antioxidant/Anti-inflammatory Activities of Steam Distillate from Freeze-Dried Onion (Allium cepa L.) Sprout. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2008; 56: 10462-10467 【追加 19】

137 Arnáiz E, Bernal J, Martín MT, Viguera CG, Bernal JL, Toribio L. Supercritical fluid extraction of lipids from broccoli leaves. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2011; 113: 479-486 【追加 20】

138 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, 2015 年 3 月 【補足 22】

139 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 2014 【補足 23】

140 日本添加物協会, 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 1.指定添加物品目(第 9 回最終報告) 脂肪酸類, 平成 22 年度 a, 【101】

141 日本香料工業会, 食品香料化合物の使用量調査及び摂取量に関わる調査研究/資料 2.日米欧三極使用量及び摂取量の比較表, 平成 24 年度 【102】

142 日本添加物協会, 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, その 2.既存添加物品目(最終報告) その他製造用剤, 平成 22 年度 b 【103】

143 CDC, Age-Adjusted Kilocalorie and Macronutrient Intake Among Adults Aged ≥20 Years, by Sex, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2008, 【104】

144 厚生労働省, 国民健康・栄養調査結果の概要/3.栄養素摂取量,2012 【105】