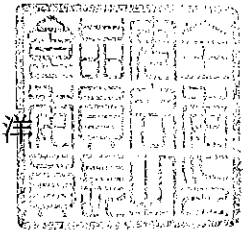




府 食 第 9 4 2 号
平成 2 7 年 1 2 月 2 2 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 7 年 1 2 月 1 0 日付け厚生労働省発生食 1 2 1 0 第 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた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）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

過酢酸：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、一日摂取許容量を特定する必要はない

1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸：一日摂取許容量を 0.013 mg/kg 体重/日と設定する

オクタン酸：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、一日摂取許容量を特定する必要はない

酢酸：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、一日摂取許容量を特定する必要はない

過酸化水素：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、一日摂取許容量を特定する必要はない

過酢酸製剤：各成分が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない

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）
（第2版）

2015年12月

食品安全委員会

目次

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

② 急性毒性	38
③ 反復投与毒性	39
④ 発がん性	44
⑤ 生殖発生毒性	44
⑥ ヒトにおける知見	46
(2) HEDP	46
① 遺伝毒性	46
② 急性毒性	47
③ 反復投与毒性	48
④ 発がん性	55
⑤ 生殖発生毒性	55
⑥ アレルゲン性	62
⑦ 一般薬理	62
⑧ ヒトにおける知見	63
(3) オクタン酸	66
① 遺伝毒性	66
② 急性毒性	67
③ 反復投与毒性	67
④ 発がん性	70
⑤ 生殖発生毒性	71
⑥ ヒトにおける知見	73
(4) 過酸化水素	73
① 遺伝毒性	73
② 急性毒性	76
③ 反復投与毒性	77
④ 発がん性	84
⑤ 生殖発生毒性	89
⑥ ヒトにおける知見	92
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	92
1. 最終食品への残留	92
(1) 海外における残留試験	92
(2) 我が国における残留試験	94
2. 一日摂取量の推計	97
(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素	97
(2) HEDP	99
(3) オクタン酸	100
(4) 酢酸	103

IV. 食品健康影響評価	104
別紙 1 : 略称	109
別紙 2 : 毒性試験成績	110
別紙 3 : HEDP、オクタン酸、酢酸 残留量、推定摂取量	131
参照	133

＜審議の経緯＞

第1版（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

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ついて要請（厚生労働省発食安1120第3号）
2013年11月25日	第495回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年11月26日	補足資料の提出依頼
2013年12月25日	第125回添加物専門調査会
2014年1月14日	補足資料の提出依頼
2014年1月21日	第126回添加物専門調査会
2014年1月29日	補足資料の提出依頼
2014年2月13日	第127回添加物専門調査会
2014年3月13日	第128回添加物専門調査会
2014年3月20日	補足資料の提出依頼
2014年4月17日	第129回添加物専門調査会
2014年6月20日	補足資料（2014年1月29日提出依頼分）の接受
2014年6月30日	第131回添加物専門調査会
2014年11月5日	補足資料（2014年1月14日及び2014年3月20日提出依頼分）の接受
2014年11月17日	第136回添加物専門調査会
2014年12月12日	第137回添加物専門調査会
2015年1月22日	補足資料（2013年11月26日提出依頼分）の接受
2015年2月5日	第139回添加物専門調査会
2015年2月19日	補足資料の提出依頼
2015年3月16日	補足資料（2015年2月19日提出依頼分）の接受
2015年3月23日	第140回添加物専門調査会
2015年5月12日	第560回食品安全委員会（報告）
2015年5月13日から6月11日まで	国民からの意見・情報の募集
2015年6月24日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年6月30日	第567回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

第2版（添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

2015年12月11日	厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1210第1号）、関係書類の接受
2015年12月15日	第588回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年12月22日	第589回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015年9月30日まで)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穉山 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

要 約

殺菌料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「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））、添加物「オクタン酸」（CAS 登録番号：124-07-2（オクタン酸として））、添加物「酢酸」（CAS 登録番号：64-19-7（酢酸として））及び添加物「過酸化水素」（CAS 登録番号：7722-84-1（過酸化水素として）））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、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）、オクタン酸、酢酸及び過酸化水素を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

本委員会としては、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、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」、添加物「酢酸」及び添加物「過酸化水素」による混合製剤であることから、それらの成分のうち過酢酸、HEDP、オクタン酸及び過酸化水素の安全性に係る知見を検討した。

また、添加物製剤「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。

なお、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）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。そのため、本評価書では、添加物「酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経路で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「酢酸」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えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

本委員会としては、これらの知見を踏まえ、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。

1. 過酢酸、過オクタン酸

(1) 過酢酸

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、酸素及び酢酸に分解され、その半減期は数分とされている。

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、

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えられた。また、食品表面において、過酢酸は主に酢酸、過酸化水素及び酸素に分解されると考えられた。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、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。

本委員会としては、過酢酸について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本委員会としては、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、ラット13週間強制経口投与試験において少なくとも0.25 mg/kg 体重/日（過酢酸として）では毒性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められなかった。

本委員会としては、添加物「過酢酸」及び過オクタン酸の我が国における推定一日摂取量を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、野菜及び果実においても、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りも相当低い値であると考えた。

したがって、本委員会としては、過酢酸の安定性、体内動態のメカニズム、各種毒性試験における結果及び実際の摂取量を考慮するとともに、分解物である酢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ることから、添加物「過酢酸」が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判断した。なお、同じく分解物である過酸化水素については、後述する。

（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、本委員会としては、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。添加物製剤「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である場合、過オクタン酸は14～25 ppmであるとされていること、また、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は、過酢酸が2,000 ppm以下、過オクタン酸が233 ppm以下であるとされていることから、いずれの場合においても過酢酸及び過オクタン酸

のそれぞれの濃度には 10 倍程度の差があり、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、添加物製剤「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。

2. HEDP

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いと考えられ、一部の吸収されたものについては、尿中及び糞中に排泄されるほか、骨に分布すると考えられた。

本委員会としては、HEDP について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本委員会としては、HEDP について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性及びアレルゲン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ら、1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) を HEDP の NOAEL と判断した。

本委員会としては、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。

本委員会としては、添加物「HEDP」の我が国における推定一日摂取量 (0.0024 mg/kg 体重/日) を勘案すると、HEDP の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、イヌ 52 週間混餌投与試験から得られた NOAEL 1.3 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。

3. 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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、オクタン酸について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2%含む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の NOAEL について、最高用量である 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（トリアシルグリセロールとして））と判断した。また、オクタン酸の発がん性について判断する知見は認められなかった。

本委員会としては、添加物由来のオクタン酸の我が国における推定一日摂取量は 3.46 mg/人/日（0.062 mg/kg 体重/日）と判断した。一方、要請者によれば、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、女性平均で 123 mg/人/日とされている。

本委員会としては、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2%含む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の NOAEL について、最高用量である 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（トリアシルグリセロールとして））が得られていること、また、食事成分由来のオクタン酸の摂取量は、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れば、添加物「オクタン酸」が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判断した。

4. 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。

本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下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当たっては、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た。

本委員会としては、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から、30

mg/kg 体重/日を過酸化水素の NOAEL と判断した。

本委員会としては、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。

本委員会としては、添加物「過酸化水素」の我が国における推定一日摂取量を 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、野菜及び果実においても、調理等により加工過程を経るものもあることから、過酸化水素の安定性及び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りも相当低い値であると考えた。

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考えた。

したがって、本委員会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、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。

なお、低カタラーゼ活性マウ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化水素が代謝されることから、カタラーゼ活性の低下しているヒトについても、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

以上を踏まえ、本委員会としては、添加物製剤「過酢酸製剤」については、上述の評価に基づき各成分が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

要請者による添加物を含む製剤（以下「添加物製剤」という。）「過酢酸製剤」の成分規格案では、定義として「本品は、過酢酸、酢酸、過酸化水素及び1-ヒドロキシエチリデン-1,1,-ジホスホン酸 (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）

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「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」、添加物「酢酸」及び添加物「過酸化水素」の用途、名称、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、分子式等をまとめた。

1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

(1) 用途

殺菌料（参照 1、2）

(2) 名称

和名：過酢酸製剤

英名：Peracetic acid formulation

（別名：Peroxyacetic acid solutions）（参照 1）

(3) 性状等

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、特異な刺激性のにおいがある。」とされている。（参照 2）

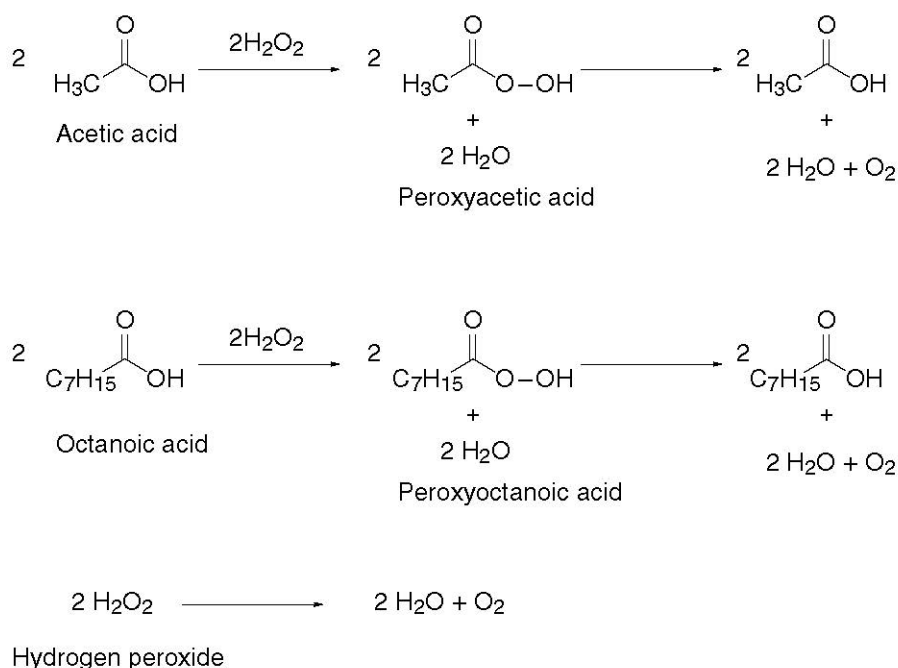
(4) 安定性

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、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、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）

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及び規格基準の設定は予定されていない。

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)

(2) 分子式

CH₃COOOH (参照 1)

(3) 分子量

76.05 (参照 1)

(4) 性状

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)

3. 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

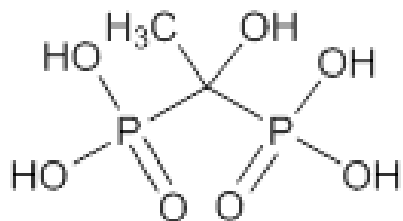
和名：1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

(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)

(2) 分子式、構造式



(参照 1)

(3) 分子量

206.03 (参照 1)

(4) 性状等

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 ($\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_7\text{P}_2$) 58.0~62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡黄色の澄明な液体である。」とされている。(参照 2)

4. 添加物「オクタン酸」

(1) 主成分の名称

和名 : オクタン酸

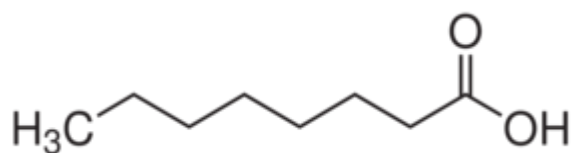
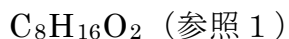
(別名 : カプリル酸)

英名 : Octanoic Acid

(別名 : Caprylic acid)

CAS 登録番号 : 124-07-2 (参照 1)

(2) 分子式、構造式



(参照 1)

(3) 分子量

144.21 (参照 1)

(4) 性状等

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)

5. 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)

(2) 分子式

CH₃COOH (参照 5)

(3) 分子量

60.05 (参照 5)

(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)

6. 添加物「過酸化水素」

(1) 主成分の名称

和名：過酸化水素

英名：Hydrogen Peroxide

CAS 登録番号：7722-84-1 (参照 5)

(2) 分子式

H₂O₂ (参照 5)

(3) 分子量

34.01 (参照 5)

(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 (H₂O₂ = 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、においがい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)

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)

(2) 分子式

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

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)

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、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸及び過酸化水素)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」及び添加物「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)

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)

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。(参照 8) 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。

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) HEDP のナトリウム塩である「エチドロン酸二ナトリ

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。

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として使用が認められている。(参照 10)

(2) 諸外国における使用状況

要請者によれば、添加物製剤「過酢酸製剤」は、米国、カナダ及び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)

① コーデックス委員会

コーデックス委員会において、加工助剤に関するデータベースが作成されており、過酢酸製剤、過酢酸及び過酸化水素が登録されている。(参照 11、12)

② 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、Code of Federal Regulations (CFR) 173.315 及び 173.370 により、表 1 の使用基準等の下で使用が認められている。(参照 13、14)

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 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 制度の下、複数の製品の使用が認められている。(参照 15)

さらに、要請者によれば、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は表 2 のとおりであったとされている。(参照 16、17)

表 2 米国における添加物「過酢酸製剤」中の各成分の使用時の濃度（食肉及び家禽肉）

成分	濃度 (ppm)
過酢酸	2,000 以下
オクタン酸	533 以下
酢酸	6,767 以下
過酸化水素	1,533 以下
HEDP	136 以下
過オクタン酸	233 以下

③ 欧州における使用状況

2009年、欧州理事会は、後述（p20）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 8）

④ 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、HEDP 及びオクタン酸は、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 9）

10. 国際機関等における評価

(1) 食品安全委員会における評価

2015 年 6 月、食品安全委員会は、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）に係る食品健康影響評価の結果、以下のとおり評価している。

過酢酸：

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、一日摂取許容量を特定する必要はない

HEDP：

一日摂取許容量を 0.013 mg/kg 体重/日と設定する

オクタン酸：

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、一日摂取許容量を特定する必要はない

酢酸：

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、一日摂取許容量を特定する必要はない

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。

過酸化水素：

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、一日摂取許容量を特定する必要はない

過酢酸製剤：

各成分が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない
(参照 20)

(2) 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 21、22)

② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

1980年の第24回会合において、JECFAは、ミルクの保存料及び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 23)

③ 1999年の添加物(香料)「オクタン酸」の評価

1999年の第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 24)

④ 2004年の「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を含む過酢酸製剤⁵⁾について評価を実施している。

JECFAは、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、残留する量は僅かであり、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

⁵⁾ コーデックス委員会、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。

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、25)

また、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であるとされている。(参照 3)

さらに、JECFAは、過酢酸製剤が適切に使用される場合、構成成分が食品の品質及び栄養効果に悪影響を与える可能性は少ないと評価している。(参照 25)

(3) 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及び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の懸念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 26)

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、過酢酸製剤の使用による鶏肉表面の脂肪酸の酸化は認められないとしている。(参照 6)

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 27)

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 28)

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はカルシウム及び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」及び「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及び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 9）

（4）米国における評価

要請者によれば、上述（p17）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 3 0、3 1、3 2）

（5）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）

（6）その他

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)（2001）及び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 3 3、3 4、3 5）

1 1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

2013年11月、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」、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（平成15年法律第48号）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依頼がなされ、2015年6月、上述（p18）のとおり、食品健康影響評価結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知された。

今般、添加物製剤「過酢酸製剤」の使用基準の改正について、厚生労働省に要請がなされ、関係資料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依頼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」及び添加物「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は行わないとされている。

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3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、16、36）

表3 添加物製剤「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、食肉、果実及び野菜の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。過酢酸製剤の使用量は、過酢酸として、食鳥肉にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき2.0g以下、食肉（食鳥肉を除く。）にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき1.80g以下、果実及び野菜にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき0.080g以下、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として、食鳥肉にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき0.136g以下、食肉（食鳥肉を除く。）にあつては浸漬液又は噴霧液1kgに

		つき 0.024 g 以下、果実及び野菜にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.0048 g 以下でなければならない。 (注1) 野菜及び果実には、生鮮野菜及び果実が含まれるものであり、また、これらを単に脱皮、細切等簡単な加工を行ったもの並びに冷凍したものを含む。 (注2) 食肉は牛、豚及び鶏の肉及び内臓をいうものであり、また、これらの肉には、枝肉、カット肉、スライス肉、ひき肉を含む。
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	設定する。
	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	新たに指定する。
	成分規格	設定する。
	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「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」、添加物「酢酸」及び添加物「過酸化水素」による混合製剤であることから、それらの成分のうち過酢酸、HEDP、オクタン酸及び過酸化水素の安全性に係る知見を検討した。

また、添加物製剤「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。

なお、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、本評価書では添加物「酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わないこととした。（参照 37）

本委員会としては、以上を踏まえ、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。

1. 体内動態

(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、ほとん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 mmol/L、酵素濃度0.3 mmol/L、pH8、25°C、15分間）であったが、ブタ肝臓エステラーゼで2.3 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 、アセチルコリンエステラーゼで0.48 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ と僅かに高かったとされている。（参照 38）

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 33）

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 0.0025～0.02%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 39）

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。

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「過酢酸混合物」としている。

④ 胃内又は腸内における分解について (ECETOC (2001) で引用 (Mücke (1977) 再掲 (p24)))

過酢酸は、胃内 (pH2) では安定であるが、腸管内や細胞内 (pH \geq 7) では非酵素的に分解されるとされている。システインやグルタチオンなどの還元性物質と反応することにより、過酢酸は速やかに酢酸に還元されるとされている。(参照 3 3)

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 (p24)))

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 3 3)

⑥ 血液循環への移行について (ECETOC (2001))

過酢酸は高い水溶性と低い脂溶性を有し、速やかに代謝されることから、毛細血管や曝露された組織の周辺組織への吸収は悪く、血液循環への移行は少ないと考えられるとされている。(参照 3 3)

(2) HEDP

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

ヒト (10 例) に HEDP \cdot 2Na (20 mg/kg 体重) 及び ^{32}P HEDP \cdot 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 \cdot 2Na (100 mg) の経口摂取及び ^{32}P HEDP \cdot 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 ^{32}P HEDP 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 の吸収率は低く、血中にはほとんど移行しないとしている。(参照 3)

② ヒト経口摂取試験 (Recker & Saville (1973))

ヒト (男性 5 例) に HEDP \cdot 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 \cdot 2Na とともに 150 μCi の ^{14}C HEDP \cdot 2Na を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、 $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ 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 $\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ とともに $150 \mu\text{Ci}$ の $[^{14}\text{C}]\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ を経口摂取させる試験も実施されている。その結果、 HEDP の吸収については類似の結果が得られたとされている。（参照 40）

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 $\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ （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 の吸収率は約 10%であったとされている。（参照 41）

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）及びサル（3 匹）に $[^{14}\text{C}]\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ （50 mg/kg 体重）又は $[^{32}\text{P}]\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ （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、ウサギ及びサルで 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 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 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、42）

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）及び 20~21 か月齢のビーグル犬（雄 2 匹）に $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ （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 4 3）

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 4 4）

⑦ ラット空腸内腔への添加試験（Guralら（1985））

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、添加した $\text{HEDP} \cdot 2\text{Na}$ 濃度が 0.08 mmol/L 以下では受動輸送が認められ、0.08 mmol/L 以上では吸収速度が上昇したとされている。

Gural は、 HEDP の吸収には受動輸送以外の吸収経路が存在すると考察している。しかし、リン酸イオン吸収に関与する担体機構は介在していないであろうとしている。（参照 4 5）

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 4 6）

（3）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、 $[^{14}\text{C}]\text{オクタン酸}$

(150 mg/動物) を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後 8 時間で、投与した¹⁴Cオクタン酸の 94~98%が腸管に吸収された後に門脈系によって輸送され、96~102%が代謝を受けず、遊離脂肪酸のまま検出されたとされている。(参照 47)

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

Greenberger は、投与されたオクタン酸の一部は酢酸に代謝され、その後に長鎖脂肪酸に取り込まれるとしている。(参照 48)

③ ヒト経口摂取試験 (Schwabe (1964))

ヒト (27 例) に¹⁴Cオクタン酸 (2~3 µCi) を経口摂取又は静脈内投与する試験が実施されている。その結果、呼気中への¹⁴C¹⁴CO₂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 49)

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。(参照 50)

(4) 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 35)

① 内因性の過酸化水素

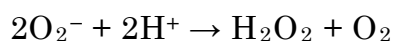
a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance ら (1979))

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} ~ 10^{-7} mol/L の範囲で調節されているとされている。(参照 51、52)

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 53、54)

(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))

過酸化水素は、生体膜の透過性は高いが、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 52)

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 55)

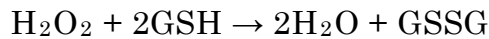
③ 代謝

a. 酵素による代謝 (Chance ら (1979)、Fridovich (1978、1983) (再掲 (p29))、Rhee ら (2001)、Manevich ら (2005))

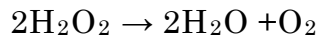
過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、ペルオキシレドキシシン (Prx) 等があるとされている。

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 は、細胞質及びミトコンドリアにおいて過酸化水素を代謝するとされている。(参照 5 2、5 3、5 4、5 6、5 7)

(a) GPxによる代謝

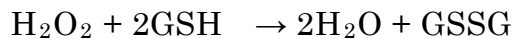


(b) カタラーゼによる代謝



(c) Prxによる代謝

以下の二つの反応によって代謝されるとされている。



(d) 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、水及び酸素に効率的に分解され、無毒化されるとされている。(参照 5 8)

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

上述 (p29) のカタラーゼ、GPx、Prx 以外に、ビタミン E、ユビキノール、カロテノイド、アスコルビン酸、グルタチオン及びピルビン酸塩によって、過酸化水素により生じるラジカルが捕捉され、無毒化が行われているとされている。(参照 5 9、6 0)

また、ミオグロビンが過酸化水素を代謝するとされている。(参照 6 1)

c. 金属イオンの作用 (Gutteridge (1994) 、Vallyathan & 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 6 2、6 3)

(a) フェントン反応



d. 非生物学的分解 (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並びにラジカル、熱及び光による反応によって、非生物学的に分解するとされている。(参照 3 5)

e. 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 $\mu\text{mol/L}$) 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 $\mu\text{mol/L}$ 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 6 4)

f. ヒト赤血球への添加試験 (Winterbourn & 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 の寄与は僅かであることが認められたとされている。(参照 6 5)

g. ラットにおけるカタラーゼ活性 (Manohar & 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 4 のとおりである。(参照 6 6)

表 4 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±0.6	2.42±0.8	1.60±0.1
回腸	結腸	直腸
4.95±0.7	3.98±1.2	1.75±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 & Canada (1989))

赤血球中のカタラーゼ活性について、1965 年、1977 年及び 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、ラット及びマウスは中間の活性を

示たとされている。(参照 67)

(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 マウス及び 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 では他の系統と同程度であり、復帰突然変異が起こった可能性があると考えられている。腎臓のカタラーゼ活性は、全ての 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 68)

(c) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差 (Feinstein ら (1967))

無カタラーゼ血症モデルマウス (Cs^b)、低カタラーゼ血症モデルマウス (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、放射線及び種々の化学物質に対する感受性を比較した試験が実施されている。その結果、無カタラーゼ血症モデルマウス、低カタラーゼ血症モデルマウス及びその野生型マウスにおけるカタラーゼ活性の感受性は異なるとされている。また、4種類の低カタラーゼ血症モデルマウスのカタラーゼ活性は同程度であるが、その感受性は、Cs^dと Cs^fの組み合わせを除き、各々異なるとされている。このことは、生合成されたカタラーゼ分子が、それぞれ異なる分子種であるためと考察されている。(参照 69)

(d) マウスにおけるカタラーゼ活性の系統差 (Ganschow & Schimke (1969))

C3H/Bi マウス、Swiss-Webster マウス、DBA/2 マウス、C57BL/6 マウス、C57BL/Ha マウス及び各種交配動物 F₁ (C57BL/6×DBA/2、C57BL/Ha×DBA/2、C57BL/6×C57BL/Ha) 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。さらに、DBA/2 マウス、C57BL/6 マウス及び C57BL/Ha マウスについては、脾臓、心臓、脳及び血液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。その結果は、以下の表 5 及び表 6 のとおりである。

表 5 マウス肝臓、腎臓におけるカタラーゼ活性⁽⁸⁾

系統	匹数	カタラーゼ活性 (U/g、平均値±標準誤差)	
		肝臓	腎臓
C3H/Bi	15	104±2	56±1
Swiss-Webster	15	87±2	45±2
DBA/2	8	94±2	60±1
C57BL/6	12	57±2	34±1
C57BL/Ha	10	112±2	33±1
F ₁ (C57BL/6×DBA/2)	12	73±1	48±1
F ₁ (C57BL/Ha×DBA/2)	10	71±2	44±1
F ₁ (C57BL/6×C57BL/Ha)	6	51±2	34±1

表 6 DBA/2 マウス、C57BL/6 マウス、C57BL/Ha マウスにおけるカタラーゼ活性⁽⁹⁾

組織	匹数	カタラーゼ活性 (U/g、平均値±標準誤差)		
		DBA/2	C57BL/6	C57BL/Ha
肝臓	6	56,800±900 ⁽¹⁰⁾	34,400±1,400 ⁽¹⁰⁾	68,000±1,000 ⁽¹⁰⁾
腎臓	6	36,000±800 ⁽¹⁰⁾	21,000±500 ⁽¹⁰⁾	20,000±600 ⁽¹⁰⁾
脾臓	3	630±44	591±16	447±23
心臓	3	500±111	413±36	502±23
脳	3	91±1	78±1	89±7
血液	5	2,600±40 (U/mL) ⁽¹⁰⁾	2,600±40 (U/mL) ⁽¹⁰⁾	2,520±70 (U/mL) ⁽¹⁰⁾

肝臓及び腎臓においてカタラーゼ活性が高い系統は DBA/2、C3H/Bi 及び Swiss-Webster であり、カタラーゼ活性が低い系統は C57BL/6 であったとされている。また、C57BL/Ha マウスでは、カタラーゼ活性が肝臓で高く、腎臓で低かったとされている。

F₁ (C57BL/6×DBA/2) 系統の肝臓及び腎臓のカタラーゼ活性は、親動物の各系統の中間の値を示し、F₁ (C57BL/6×C57BL/Ha) 系統では C57BL/6 系統と同様であったとされている。また、F₁ (C57BL/Ha×DBA/2) 系統では、肝臓のカタラーゼ活性は親動物の両系統よりも低い値を示し、腎臓は各系統の中間の値を示したとされている。

Ganschow & Schimke によれば、C57BL/Ha マウスの肝臓では、C57BL/6 マウスに比べてカタラーゼ含量とカタラーゼの半減期が二倍であるため、高い

⁸ 分光光度法で測定

⁹ 酸素電極法で測定。分光光度法より感度が良いため、カタラーゼ活性が低い臓器での測定が可能。

¹⁰ 数値を比較するため、分光光度法で得られた肝臓、腎臓、血液の値が酸素電極法で得られる値に換算されている。

カタラーゼ活性を示したとしている。また、一般的に、C57BL 系統はカタラーゼ活性が低いとされているものの、C57BL/Ha マウスの肝臓で高いカタラーゼ活性を示す理由は、遺伝子変異によってカタラーゼの分解が遅くなったためであると考察している。(参照 7 0)

(e) 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 マウス及び C3H/Cs^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 7 のとおりである。

表 7 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	0.4±0.1	0.4±0.2	33.3±2.6

なお、後述 (p85) 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 3 5、7 1)

b. 個体差

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。

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

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

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

また、健常人と無カタラーゼ血症のヒトのカタラーゼ活性の測定値は、表 8 のとおりである。(参照 3 5、7 2)

表 8 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

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

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

日本では、1989年時点で G6PD 欠損症のヒトは人口比で 0.1%であるとされている。(参照 73、74)

(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、過酸化水素及び酸素に分解され、食品表面においても、酢酸、過酸化水素及び酸素に分解されると考えられる。また、血液循環への移行も少ないと考えられる。さらに、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。

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、尿中及び糞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ると考えられる。

過酸化水素は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る。したがって、食品表面においても、水及び酸素に分解されると考えられる。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、系統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。

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当たって、過酸として総合的に考えている。(参照 75)

本委員会としては、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。

① 遺伝毒性

過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 9 のとおりである。

表 9 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)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 33、34)
	コメット試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	過酢酸	0.1~5 ppm	0.5~5 ppm で DNA 移動距離の用量依存的な増加	Buschini ら (2004) (参照 76)
	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)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 33、34)
	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 33、34)
			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 34)
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、	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 TA1978 (10 µg/plate) 及び LT-2 (6	ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977))、Dorange ら (1974)) (参

		TA1538、 TA1978 ⁽¹¹⁾ 、 LT-2 ⁽¹²⁾			µg/plate) の み)	照 3 3)
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)	ECETOC (2001) の引 用 (Dorange ら (1974)) (参照 3 3)
		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2~15 ppm	10 ppm で陽 性 15 ppm で細 胞毒性 代謝活性化酵 素 (P450) 誘 導条件下では 陰性	Buschini ら (参照 7 6)
復帰突然 変異試験 (<i>in vitro</i>)		<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA1978 ⁽¹¹⁾	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、 代謝活性化系 非存在下の み)	Yamaguchi & Yamashita (1980)、 ECETOC (2001) の引 用 (Agneta ら (1977)、 Wallat (1984)、 Zeiger (1988)) (参 照 3 3、 7 7)
		<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 7 6)
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 3 3、3 4)
	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、骨髄)	過酢酸混合物 (過酢酸 40%、過酸 化水素 5%、 酢酸 45%)	経皮投与： 過酢酸とし て 5 mg/kg 体重、腹腔 内投与：過 酢酸として 50 mg/kg	陽性 ECETOC (2001) は、 本試験の詳細 や染色体の分 析法について	ECETOC (2001) の引 用 (Paldy ら (1984)) (参 照 3 3)

¹¹ TA1978 株は、TA1538 株とほぼ同じ遺伝的背景を持ち、uvrA⁺である。

¹² 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。

				体重	は明確ではないとしている。	
小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (CF21/ W68、各群雌雄各7匹、骨髄)	過酢酸混合物(過酢酸4.5%、過酸化水素26.7%、酢酸6.7%)	0、200、400、800 mg/kg 体重/日(過酢酸として)	2回強制経口投与	陰性	ECETOC (2001) の引用 (Wallat (1984)) (参照33)
	マウス (CD-1、各群雌雄各15匹、骨髄)	過酢酸混合物(過酢酸5.17%、過酸化水素20%、酢酸10%)	8~150 mg/kg 体重(過酢酸として)	単回強制経口投与	陰性 ECETOC (2001) は、投与した過酢酸の体内分布が不明瞭であり、陰性の結果には疑問があるとしている。	ECETOC (2001) の引用 (Blowers (1994)) (参照33)

過酢酸の細菌等を用いた DNA 損傷及び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、本委員会としては、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、過酸化水素及び酢酸を含む。)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33、34)

b. 過オクタン酸混合物 (Ecolab Incorporated (2004) (未公表))

(CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION (2006)で引用)

ラットに過オクタン酸混合物 (過オクタン酸 0.94%、過酸化水素 7.52%、オクタン酸 2.72%) を経口投与する急性毒性試験が実施されている。その結果、過オクタン酸混合物の LD₅₀ は、550~2,000 mg/kg 体重であったとされている。(参照 78、79)

③ 反復投与毒性

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 10 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 10 群設定

試験	動物	投与期間	用量設定 (過酢酸として) ⁽¹³⁾
①	Wistar ラット 雄 10 匹	5 日間	0、60、120、240、480、960 mg/kg 体重/日
②	Wistar ラット 雄 20 匹	28 日間	0、6、21、420 mg/kg 体重/日
③	Laufer ブタ	5 日間	0、約 1,400 ppm

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

ECETOC は、試験②で認められた血清アルカリホスファターゼの減少について、被験物質投与との関連は不明としている。また、本試験について、過酢酸の食餌中での安定性に関する詳細が示されておらず、用量設定に疑問があるとしている。ECETOC は、試験①に係る NOAEL を 960 mg/kg 体重/日、試験②に係る NOAEL を 6 mg/kg 体重/日、試験③に係る NOAEL を得られないとしている。(参照 33、80)

本委員会としては、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。

¹³ 原著論文では、速やかに分解されるとされている。

b. 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 11 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 11 用量設定⁽¹⁴⁾

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、以下のような所見が認められたとされている。

- ・全投与群で摂水量の減少が認められ、最高用量で最も顕著であったが、用量依存性が認められなかった。
- ・全投与群でヘモグロビン量の増加が認められたが、用量依存性が認められなかった。
- ・全投与群で、脾相対重量の増加、赤脾髄のヘモシデリン沈着の増加が認められた。
- ・10 mg/L 以上投与群で、白脾髄の腫大、肝臓の腫大、腎臓髓質の鬱血が認められた。

以上より、SCVPH、ECETOC 及び 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、認められた肝臓及び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 26、33、34、81)

本委員会としては、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7日間飲水投与毒性試験 (Juhrら (1978))

¹⁴ 溶液は新鮮なものを毎日調製したとされている。

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 12 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 12 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、生殖機能及び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⁽¹⁵⁾の調製 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。

本委員会としても、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 3 3、3 9)

d. 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）及びスナネズミ（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⁽¹⁵⁾の調製 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 3 3、3 9)

本委員会としても、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. ラット 13 週間強制経口投与試験 (OECD (2008) で引用 (Gaou ら (2003) 原著論文未確認、GLP))

¹⁵ ここでいう被験物質が、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 13-1 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 及び 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 13-1 用量設定

群	用量（過酢酸として）	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 ⁽¹⁶⁾	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 ⁽¹⁶⁾	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 ⁽¹⁶⁾	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 13-2 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 13-2 毒性所見

群	用量（過酢酸として）、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	

¹⁶ 最高用量投与群で早期から死亡が認められたため、用量を漸減している。

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。

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

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

以上より、OECDは、本試験における NOAELを0.75 mg/kg 体重/日、また、NOELを0.25 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 3 4)

本委員会としては、本試験は、試験の途中で投与用量を漸減しているとともに、OECDの指摘する手技の問題も含めてその詳細は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が、投与群②において、被験物質の投与に関連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 体重/日（過酢酸として）では毒性影響は認められなかったと考えられる。

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

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 14.39%を含む）を表 14 のような投与群を設定して、7日間飲水投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開始 4～168 時間に HPLC 測定及び測光法により過酢酸の濃度確認を行ったとされている。

表 14 用量設定（過酢酸として）

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
雄 (mg/kg 体重) ⁽¹⁷⁾	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg 体重) ⁽¹⁷⁾	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 3 4)

¹⁷ 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。

本委員会としても、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）（過酢酸として）と判断した。ただし、本試験は投与期間が7日間のみ試験であることは考慮する必要がある。

g. 反復投与毒性のまとめ

本委員会としては、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）（過酢酸として）であるが、ラット13週間強制経口投与試験において、より低い濃度で毒性影響が認められていることに留意し、少なくとも0.25 mg/kg 体重/日（過酢酸として）では毒性影響が認められなかったものと判断した。

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った。

a. 参考資料

以降の知見については塗布による知見であることから、過酢酸の発がん性を検討するには適当でないが、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33)

本委員会としては、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33、39)

本委員会としては、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、モルモット、ハムスター、スナネズミ10か月間飲水投与生殖毒性試験 (Juhrら (1978)、再掲)

上述 (p41) 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 3 3、3 9)

本委員会としては、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 15-1 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 15-1 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 15-2 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 15-2 毒性所見

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

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

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

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

本委員会としては、本試験における一般毒性に係るNOAELは詳細が不明のため判断できず、発生毒性に係るNOAELを30.4 mg/kg 体重/日と判断した。
(参照34)

d. 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、過酢酸の発生毒性に係るNOAELについては、ラット出生前発生毒性試験から、30.4 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥ ヒトにおける知見

過酢酸の経口摂取によるヒトにおける知見は認められなかった。

a. 参考資料

以降の知見については、皮膚、眼及び呼吸器へのばく露による知見であることから、過酢酸のヒトにおける知見を検討するには適当でないが、参考資料として記載する。

ECETOC (2001)によれば、ヒトが過酢酸混合物を手の洗剤として使用した例、眼に添加した例及び呼吸器ばく露を受けた例が報告されており、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%以下、呼吸器ばく露は空気中の濃度が0.5 mgPAA/m³ (0.16 ppm) 以下であれば、刺激性は認められなかったとされている。(参照33)

本委員会としては、これらの報告が経口摂取による知見でないことから、添加物の評価に資するものでなく、また、他に経口摂取による知見も報告されていないことから、過酢酸のヒトにおける知見を判断できないと考えた。

(2) HEDP

① 遺伝毒性

HEDPに関する遺伝毒性の試験成績は、表16のとおりである。

表16 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、	HEDP (60%水溶液)	0.001～ 10 µL/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	JECFA (2005)の引用 (Monsant (1977)) (参照3)

		TA1538)			5 µL/plate 以上で細胞 毒性	
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	HEDP・ 2Na	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性 化系の有無 に関わら ず)	小木曾ら (1989) (参照 8 2)
	マウスリ ンフォー マ TK 試 験 (<i>in</i> <i>vitro</i>)	マウスリンパ腫 細胞 (L5178Y)	HEDP (60%水 溶液)	0.064~0.6 µL/mL (代謝活性 化非存在 下) 0.125~0.8 µL/mL (代謝活性 化存在下)	陰性 ⁽¹⁸⁾ (代謝活性 化系の有無 に関わら ず) 0.5 µL/mL 以上で細胞 毒性	JECFA (2005) の引 用 (Litton Bionetics (1978)) (参 照 3)
染色 体異 常	染色体異 常試験 (<i>in</i> <i>vitro</i>)	CHO-K ₁	HEDP・ 2Na	最高用量 0.01 mol/L 24 時間及 び 48 時間 連続処理 (代謝活性 化非存在 下) 6 時間処理 後 18 時間 の回復時間 (代謝活性 化系)	陰性 (代謝活性 化系の有無 に関わら ず)	小木曾ら (1989) (参照 8 2)

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 試験及びいずれの *in vitro* 試験においても陰性の結果であることから、本委員会としては、HEDP 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

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 17 のような報告がある。

表 17 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、8 3)
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 8 4)
(雄)	3,136	
SD ラット	2,400	JECFA (2005) の引用 (参照 3)
SD ラット	3,130	JECFA (2005) の引用 (参照 3)

¹⁸ 0.8 µL/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。

ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 8 4)
(雌)	2,250	
NZ ウサギ (雌雄)	581~1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、8 3)
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、8 3)
ビーグル犬 (雌雄)	概略の致死量 500~1,500	永田ら (1989) (参照 8 5)

③ 反復投与毒性

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

SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に HEDP・2Na を表 18-1 のような投与群を設定して、91 日間 (試験 1) 、1 週間 (試験 2) 混餌投与する試験が実施されている。

表 18-1 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 ⁽¹⁹⁾)	(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 18-2 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 18-2 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/日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 体重/日としている。(参照 3、8 3)

¹⁹ JECFA による換算

本委員会としては、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 19 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 19 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)

本委員会としては、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 20 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 20 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）

本委員会としては、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) (未公表) (大日本住友製薬 IF (2011) で引用))

SD ラットに HEDP・2Na を表 21-1 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 21-1 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 21-2 のとおりである。

表 21-2 毒性所見

用量	毒性所見
200 mg/kg 体重/日以上	腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化
60 mg/kg 体重/日以上	骨の変化
20 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制

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、86、87）

本委員会としては、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 LABORATOIRES AMERICA, INC, (1984)（未公表）、NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, (1989)（未公表）（大日本住友製薬（2011）IF で引用））

Fisher ラットに HEDP・2Na を表 22-1 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 22-1 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 22-2 のとおりである。

表 22-2 毒性所見

用量	毒性所見
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
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
8.6 mg/kg 体重/日以上	軽度の貧血傾向（雄）
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

以上より、大日本住友製薬（2011）は、本試験における NOEL を得られないとしている。（参照 10、87、88、89）

本委員会としては、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) (未公表) (大日本住友製薬 IF (2011) で引用))

ICR マウスに HEDP・2Na を、表 23-1 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 23-1 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 23-2 のとおりである。

表 23-2 毒性所見

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

以上より、大日本住友製薬 (2011) は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日としている。(参照 10、87、90)

本委員会としては、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 (1989a))

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に、HEDP・2Na を、表 24-1 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 24-1 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 24-2 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 匹に切迫と殺を実施している。

表 24-2 毒性所見

投与群	毒性所見
-----	------

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

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 8 5)

本委員会としても、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 25-1 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 25-1 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 25-2 のとおりである。

表 25-2 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 91)

本委員会としても、本試験における NOAEL を 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP として 1.3 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 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 9 2)

j. 反復投与毒性のまとめ

本委員会としては、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)、すなわち、1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) と判断した。

④ 発がん性

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

マウス及びラットに HEDP・2Na を表 26 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 26 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 1 0、8 7、9 3、9 4)

b. 発がん性のまとめ

本委員会としては、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 27-1 のような投与群を設定して混餌投与を行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 27-1 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	
5	0.5%	250 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 27-2 のとおりである。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 27-2 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 95)

本委員会としては、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。

b. ウサギ出生前発生毒性試験 (Nolen & Buehler (1971) (JECFA (2006) で引用)、再掲 (p55))

NZ ウサギ (各群雌各 25 匹) に HEDP・2Na を、表 28-1 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 日に母動物をと殺・剖検する試験が実施されている。

表 28-1 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 28-2 のとおりである。

表 28-2 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 28-3 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 日に母動物をと殺・剖検する試験が実施されている。

表 28-3 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 28-4 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 28-4 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 9 5)

本委員会としては、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。

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 29-1 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 29-1 用量設定

用量設定	0、100、300、500 ⁽²⁰⁾ 、1,000 ⁽²¹⁾ 、1,500 ⁽²¹⁾ mg/kg 体重/日
------	--

各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。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と殺を実施している。

表 29-2 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

²⁰ 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 1,000 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。

²¹ 雌のみの投与。多数の死亡が認められ、1,000 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。

	自発運動減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂、軟便、死亡 (1,000 mg/kg 体重/日投与群で 14/24 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 17/24 匹) 消化管粘膜の出血 肋軟骨の結節様膨大化 生殖能： 500 mg/kg 体重/日投与群の雄との交配で、交尾率と着床率の低下 胚・胎児： 死亡胚・児率の増加と生存胎児数の低下
雄 500 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 呼吸緩徐、呼吸不規則、自発運動減少、流涎、流涙 肋軟骨の念珠状・結節・結節様膨大化、大腿骨及び頸骨の脆弱様変化 生殖能： 無処置雌との交配で、交尾率・黄体数・着床数・着床率の低下
雄 300 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下
雌 300 mg/kg 体重/日	親動物： 妊娠時体重増加抑制、着床率低下

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 96)

本委員会としては、被験物質に胎児の発育抑制作用及び催奇形性はなく、本試験における一般毒性に係る NOAEL を雌雄で 100 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラットにおける器官形成期投与試験（広橋ら（1989）、再掲）

SD 妊娠ラット（各群雌 36 匹）に HEDP・2Na を、表 30-1 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 日にと殺・剖検した。F₁児の一部は生後 21 日にと殺・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 日に全児をと殺・剖検した追加試験も実施されている。

表 30-1 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 30-2 のとおりである。

表 30-2 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、 妊娠時切迫と殺 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 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児及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/日以上以上の投与群で胎児に波状肋骨（骨格異常）及び肩甲骨・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 9 6）

本委員会としては、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。

e. ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（広橋ら（1989）、再掲）

SD 妊娠ラット（各群雌 20～23 匹）に HEDP・2Na を、表 31-1 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 日に全児をと殺・剖検した追加試験も実施されている。

表 31-1 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 31-2 のとおりである。

表 31-2 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)

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

- ・本試験の 100 mg/kg 体重/日以上での投与群の児動物で用量依存性の認めら

れない体重及び臓器重量（離乳時；肝臓と腎臓）の低値

以上より、広橋らは、本試験における母動物の NOEL を 300 mg/kg 体重/日、
児動物についての NOEL を 100 mg/kg 体重/日としている。（参照 9 6）

本委員会としては、本試験における一般毒性に係る NOAEL を 300 mg/kg 体
重/日、発生毒性に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

f. 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、HEDP の生殖毒性及び発生毒性
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/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/日と判断した。

⑥ アレルゲン性

a. モルモット皮内投与試験等（茶藪ら（1989））

Hartly モルモット（雄）の HEDP・2Na に対する皮内反応、全身性アナフィ
ラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応及びゲル内沈降反応によ
る検討が実施されている。その結果、いずれの試験においても陰性であり、
HEDP・2Na は抗原性を有しないとされている。（参照 9 7）

⑦ 一般薬理

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

ICR マウス（雄）、ddY マウス（雄）、SD ラット（雄）、Wistar ラット（雌雄）、
Hartley モルモット（雄）、NZ ウサギ（雄）及び雑種ネコ（雄）に HEDP・2Na
を単回経口投与、静脈内投与又は十二指腸内投与を行う *in vivo* 試験並びにそれ
ら動物から摘出した組織に HEDP・2Na を適用する *in vitro* 試験が実施されて
いる。その結果、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系等におい
て、表 32 のような所見が認められたとされている。

表 32 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 9 8）

本委員会としては、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）又は 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 9 9）

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、200～1,000 mg/人/日とされている。副作用は表 33、表 34 のとおりとされている。

また、小児においては、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 10、100)

表 33 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 34 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、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101)

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))

骨粗しょう症患者(本剤群95例、対照群104例)にHEDP・2Na(200mg/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検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)及び頭痛(3例)であったとされている。(参照101)

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))

重症の骨粗しょう症患者(55例)にHEDP・2Na(400mg/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、悪心及び胃部不快感が各4例、下痢及び腹部膨満感が各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101)

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、20mg/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(10mg/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10)

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・2Na(20mg/kg体重/日)を7か月投与した12歳の男児で、くる病様症状が認められたとされている。(参照102)

g. ヒトにおける知見のまとめ

本委員会としては、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(200~1,000mg/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。

(3) オクタン酸

オクタン酸を被験物質とする反復投与毒性、発がん性及び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、一部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ばく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、発がん性及び生殖発生毒性を評価するに当たって、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 35 のとおりである。

表 35 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 24)
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かかわらず)	Zeiger ら (1988) (参照 103)
		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かかわらず)	Litton Bionetics (1976) (参照 104)
		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かかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Heck ら (1989)) (参照 24)
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 105)

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及び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、本委員会としては、オクタン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

オクタン酸を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 36 のような報告がある。

表 36 オクタン酸の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀	参照
Osborne Mendelラット (雌雄不明)	オクタン酸	10,080 mg/kg 体重	Jennerら(1964) (参照 106)

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、ラットにオクタン酸 (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 107)

本委員会としては、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 108)

本委員会としては、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 108) 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。

本委員会としては、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 37 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 37 用量設定

用量設定 (%)	0、5.23、10.23、15
(mg/kg 体重/日に換算 ⁽²²⁾)	0、約 5,000、約 10,000、約 15,000

その結果、各投与群で毒性は認められなかった。

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⁽²²⁾(雄で 13,200 mg/kg 体重/日⁽²³⁾、雌で 14,600 mg/kg 体重/日⁽²³⁾) としている。(参照 109)

本委員会としても、本試験における NOAEL を最高用量の 15 % (約 15,000 mg/kg 体重/日 (雄で 13,200 mg/kg 体重/日、雌で 14,600 mg/kg 体重/日 (トリアシルグリセロールとして)) と判断した。

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

²² FSANZ (2005) による換算

²³ EFSA (2009) による換算

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 38 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 38 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 1 0）

本委員会としては、本試験は詳細が不明であり、NOAEL は得られないと判断した。

(c) ラット 3 か月間混餌投与試験（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⁽²⁴⁾を、表 39 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 39 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、血液学的及び血液生化学的検査並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 1 0）

本委員会としては、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 1 1）その結果、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

本委員会としては、本試験は単用量のみで実施されており、NOAELは得

²⁴ 脂肪酸の構成比率は不明である。

られないと判断した。

c. 反復投与毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、オクタン酸の NOAEL について判断できる試験はなかったものの、オクタン酸を 23.2%含む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の NOAEL について、最高用量である 15,000mg/kg 体重/日（雄で 13,200 mg/kg 体重/日、雌で 14,600 mg/kg 体重/日（トリアシルグリセロールとして））と判断した。

④ 発がん性

a. オクタン酸の投与による試験

オクタン酸を被験物質とした発がん性に関する試験成績は認められなかった。

b. トリアシルグリセロールの投与による試験

(a) ラット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%）⁽²⁵⁾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、膵腺房細胞腺腫発生率の増加
 - ・ 5 mL/kg 投与群で、膵腺房細胞過形成発生率の増加、前胃の増殖性病変、扁平上皮乳頭腫及び基底細胞過形成発生率の増加
- （参照 1 1 2）

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。

本委員会としては、トリアシルグリセロール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当たって、ジカプリリン等の不純物による前胃への影響、膵

²⁵ 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。

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トリアシルグリセロール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、トリアシルグリセロール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、トリアシルグリセロールの摂取によりオクタン酸のばく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た。

c. 発がん性のまとめ

本委員会としては、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 40 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 40 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 113)

本委員会としては、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及びデカン酸からなるトリアシルグリセロール⁽²⁴⁾を表 41 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 41 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 0 7)

本委員会としては、詳細が不明であり、NOAELは得られないと判断した。

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

McCullum-Wisconsin 系ラット (F₀世代の雌雄：匹数不明) に、オクタン酸及びデカン酸からなる中鎖トリアシルグリセロールを表 42 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 42 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。

- ・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の減少、それに伴う児動物の死亡率の増加傾向、体重増加抑制傾向(参照 1 1 4)

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

c. 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、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。

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とされている。(参照 29)

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 29)

c. レビュー (Bingham (2001))

オクタン酸は皮膚及び粘膜に軽度な刺激性を有し、蒸気を吸うと咳が起るとされている。

25 例のボランティアにオクタン酸 (1%) をワセリンに混じり閉鎖パッチで 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 107)

d. ヒトにおける知見のまとめ

本委員会としては、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、一時的に嘔気及び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。

(4) 過酸化水素

① 遺伝毒性

IARC (1999) 及び 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ルラジカルの発生、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 35、51)

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及び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 5 1)

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 5)

本委員会としては、過酸化水素によりヒドロキシルラジカルが発生し、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 43-1 及び表 43-2 のとおりである。

表 43-1 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 3 5)
	コメント試験	ラット気管上皮細胞、中皮細胞	1~50 µmol/L 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 3 5)
	<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 (CEFIC (1997b)) (参照 3 5)
	SCE 試験	ヒト血液 (全血; WBC、リンパ球; PLC)	最高用量 2,000 µmol/L	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b) (参照 1 1 5)
		ほ乳類培養細胞 (V79、CHO)	最高用量 40 µmol/L	陽性 (V79、CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a) (参照 1 1 5)
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 mmol/L プレインキュベーション法: 最高用量 340 µmol/L リキッドイン	陽性 (TA97、TA98、TA102、TA1537) 陰性 (TA100、TA1538)	陰性	Kensese & Smith (1989) (EU (2003) , IARC (1999) の引用) (参照 1 1 6)

			キューベーション法：最高用量 4.5 $\mu\text{mol/L}$			
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 0.9 $\mu\text{g/mL}$	陰性	陰性	IARC (1999) の引用 (Xu ら (1984)) (参照 5 1)
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 50 $\mu\text{g/plate}$	陰性	陰性	Yamaguchi & Yamashita (1980)) (参照 7 7)
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) 、 <i>E. coli</i> WP2	最高用量 0.67 mg/plate (代謝活性化系非存在下) 3.3 mg/plate (代謝活性化系存在下)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (Prival ら (1991)) (参照 3 5)
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) 、 <i>E. coli</i> WP2	最高用量 3.3 mg/plate	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (SRI international (1980)) (参照 3 5)
	マウスリンフォーム TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (代謝活性化系非存在下) 30 $\mu\text{g/mL}$ (代謝活性化系存在下)	陽性	陰性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1986)) (参照 3 5)
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 $\mu\text{L/mL}$ (代謝活性化系存在下)	陽性	陽性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1985)) (参照 3 5)

表 43-2 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. 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 1 1 7)

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117)
		低カタラーゼ 活性マウス (C57BL/6N Cr1BR) 骨髄	0、200、1,000、3,000、 6,000 ppm (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35)
		Swiss OF1マ ウス骨髄	0、250、500、1,000 mg/kg 体重 腹腔内投与	陰性	EU (2003) の引用 (CEFICら (1995b)) (参照35)
	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118)

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ばく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、本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下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当たっては、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 44 のような報告がある。

表 44 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 5)
ラット (雌) (雄)	70%過酸化水素	1,026 694	EU (2003) の引用 (Du pont (1996)) (参照 3 5)
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981)) (参照 3 5)
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 3 5)
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 3 5)
Wistar ラット (雌) (雄)	9.6%過酸化水素	1,518 1,617	伊藤ら (1976) (EU (2003) の引用) (参照 1 1 9)

③ 反復投与毒性

a. マウス

(a) 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 45 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 45 用量設定⁽²⁶⁾

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 5、1 2 0)

本委員会としては、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。

²⁶ 被験物質の安定性については、不明である。

(b) 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 46 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 46 投与群設定⁽²⁶⁾

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 5)

本委員会としては、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) 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 47 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 47 用量設定⁽²⁶⁾

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 5)

本委員会としては、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) マウス 90 日間飲水投与試験 (Weiner ら (2000) (EU (2003) で引用⁽²⁷⁾))

²⁷ 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

C57BL/6N マウス（各群雌雄各 15 匹）に過酸化水素を表 48-1 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 48-1 用量設定⁽²⁸⁾

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 48-2 のとおりである。

表 48-2 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 5、1 2 1)

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

本委員会としては、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。

b. ラット

(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 49 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。

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。
²⁸ 被験物質の安定性は確認されたとしている。

表 49 投与群設定⁽²⁶⁾

	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 ⁽²⁹⁾	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 5)

本委員会としては、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。

(b) ラット 290 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Roma-nowski 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 50 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 50 投与群設定⁽²⁶⁾

	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 3 5)

本委員会としては、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) 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))

²⁹ 投与の頻度、投与形態を変えて計 5 群を設定している。

Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 51-1 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 51-1 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 51-2 のとおりである。

表 51-2 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

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。

- ・ 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、その他の測定値に変化が認められていない。（参照 35、122）

本委員会としては、本試験における NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

(d) ラット 90 日間混餌投与試験（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 52 のような投与群を設定し、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 52 用量設定⁽²⁶⁾

用量設定 (mg/餌 20 g)	0、0.6、1、3、6
mg/kg 体重/日として換算 ⁽³⁰⁾	0、1.9、3.2、9.3、18.5

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。

EU（2003）は、本試験は、餌中の過酸化水素の分解について明らかでないため、実際の投与量は不明としている。（参照 35、122）

³⁰ 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。

本委員会としては、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。

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

Wistar ラット (各群雄 12 匹) に過酸化水素を表 53-1 のような投与群を設定し、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。

表 53-1 用量設定

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 53-2 のとおりである。

表 53-2 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 3 5、1 1 9)

本委員会としては、本試験における NOAEL を 168.7 mg/kg 体重/日と判断した。

(f) 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 54 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 54 用量設定 ⁽²⁶⁾⁽³¹⁾

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

³¹ 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

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 1 2 3）

本委員会としては、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 55 のような投与群を設定し、56 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 55 用量設定⁽²⁶⁾

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 5)

本委員会としては、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。

c. 反復投与毒性のまとめ

本委員会としては、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。

④ 発がん性

a. マウス

(a) マウス 100 週間飲水投与試験 (Ito ら (1981) (EU (2003)、JECFA (1980) で引用))

C57BL/6J マウス (各群雌雄各約 49~51 匹) に過酸化水素を、表 56 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 56 用量設定⁽²⁶⁾

用量設定 (%) ⁽³²⁾	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 2 3、3 5、1 2 4、1 2 5)

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

本委員会としては、本試験は、低カタラーゼ活性マウスである C57BL マウス⁽³³⁾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。

(b) 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 マウス及び BALB マウス (雌雄、匹数不明) に過酸化水素を表 57 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 及び 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 57 用量設定⁽³⁴⁾

³² 摂水量が報告されていないことから、mg/kg 体重/日に換算することはできなかった。

³³ 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。

³⁴ 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。

用量設定 (%) ⁽³²⁾	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
- ・ 0.4%投与群の BALB マウスにおいて、10%で投与開始 90～210 日に胃のびらん、40～69%で投与開始 90・150・210 日に十二指腸の過形成
- ・ 0.1%投与群の C57BL/6N マウスにおいて、1%で投与開始 420～740 日に十二指腸癌

(参照 3 5、1 2 6)

本試験において、カタラーゼ活性が低い C57BL/6N⁽³⁵⁾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認められたが、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。

なお、DBA/2 マウスのカタラーゼ活性については、上述 (p32) の Ganschow & Schimke (1969) の試験で肝臓及び腎臓について高いとされており、また、BALB/cDe マウスのカタラーゼ活性については、上述 (p32) の Rechcigl ら (1963) の試験で肝臓及び腎臓について測定され、C57BL 垂系統マウス (C57BL/He 及び C57BL/An を除く) より高いとされていることから、本委員会としては、これらのマウスのカタラーゼ活性については、十二指腸についても低くないと推察できると考えた。

したがって、本委員会としては、本試験において十二指腸癌の発生率についての統計学的解析が行われていないことも踏まえ、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と考えた。

(c) マウス 6 か月間飲水投与試験 (Ito ら (1984) (EU (2003) で引用) 再掲 (p34))

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) 及び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%)⁽²⁶⁾を 6 か月

³⁵ C57BL/6N マウスのカタラーゼ活性については、十二指腸、全血及び肝臓について低いとされている。

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。

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 5、7 2)

本委員会としては、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) 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 58-1 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 58-1 用量設定⁽³⁶⁾

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

その結果、各投与群で表 58-2 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 58-2 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 ⁽³⁷⁾ 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 3 5、1 2 3)

³⁶ 被験物質は週に 4 回調製し、遮光したとしている。

³⁷ 回復期間に解消

本委員会としては、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)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 59 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 59 投与群設定⁽²⁶⁾

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

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 3 5、1 2 7)

本委員会としては、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. 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 35、128)

(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 35、129)

d. 発がん性のまとめ

上述 (p34) 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、血中及び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 (p32) 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 (p85) 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 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われておらず、カタラーゼ活性が低くないマウスに対する発がん性は認められない。

一方、上述（p35）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（p31）の Calabrese & Canada（1989）によれば、種差が知られているとされている。

以上より、本委員会としては、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。

⑤ 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 60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日に雄をと殺して精巣上体の精子を検査する試験が実施されている。

表 60 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 日に雄をと殺して精巣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。

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が実施されている。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、対照群が設定されていないことを指摘している。（参照 3 5、1 3 0）

本委員会としては、対照群が設定されていないことや詳細が確認できないことから、NOAEL を判断できなかった。

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

Osborne-Mendel系ラットの離乳雌3匹に過酸化水素（0.45%）を5か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り、その結果、正常な同腹児が得られたとされている。

雄の同腹児6匹を2群に分けて過酸化水素（0.45%）又は水道水を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れなかったとされている。（参照 1 3 1）

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。（参照 3 5）

本委員会としては、本試験は単用量で実施されたものであり、詳細も確認できないことから、NOAELを判断できなかった。

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

ラット（雌雄、匹数不明）に過酸化水素（LD₅₀の1/10～1/5量/日³⁸）を45日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。

- ・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対する影響を伴わない精子移動性の低下（参照 3 5）

本委員会としては、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）で引用（Antonovaら（1974）））

ラット（雌雄、匹数不明）に過酸化水素を表 61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 61 群設定

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

³⁸ 詳細な用量が報告されていない。

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、産児数の低下及び児動物の体重減少

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 5）

本委員会としては、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 62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 62 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 週間以内に死亡）（試験 B 10%）

EU は、本試験について、ばく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 3 5、 1 3 2）

本委員会としては、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つたことから、NOAELを判断できなかつた。

f. 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、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、判断できなかつた。

⑥ 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つた。

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ばく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ばく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、漂白作業員、毛皮職人) が過酸化水素のばく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つたとされている。(参照 5 1)

(b) その他

その他、過酸化水素を眼にばく露した結果、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 5、1 3 3、1 3 4、1 3 5)

本委員会としては、これらの報告が経口摂取による知見でないことから、添加物の評価に資するものでなく、また、他に経口摂取による知見も報告されていないことから、過酸化水素のヒトにおける知見を判断できないと考えた。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 最終食品への残留

(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 (2000a) (未公表) (SCVPH (2003) 及び FSANZ

(2005) で引用))

1,164~1,697 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、1,649、1,616 g であったとされている。脱イオン水中の過酸及び過酸化水素の濃度は、いずれも検出限界 (1 mg/L) 以下であったとされている。

SCVPH は、検出限界値 (1 mg/L)、脱イオン水の容量 (400 mL) 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、26、136)

b. 牛肉における残留試験 (Ecolab (2000b) (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) 以下であったとされている。(参照 4、137、138)

c. 野菜における残留試験 (JECFA (2004)、FSANZ (2005) で引用)

落花生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 であったとされている。また、データは提出されていないものの、処理後 10~12 時間後には残留しないと示唆されている。(参照 4、137)

d. 牛肉及び鶏肉における残留試験 (Ecolab (2015) (未公表))

牛肉 (67.42 g~102.5 g) 及び鶏肉 (101.4 g~143.74 g) を過酢酸製剤 (過酢酸 15.2%、過酸化水素 11.2%、酢酸 31.4%、HEDP 0.9%を含む) 2,000~2,300 ppm (過酢酸として) に室温で 30 秒間浸漬・振とう後、浸漬液から除去し、牛肉では 0.5、1、2、2.75、4、8、16 分後、鶏肉では 1、2、4、8、16、30 分後に、すすぎ液 205 g に浸し 30~35 秒間振り、過酢酸及び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、過酢酸については、牛肉で 4~16 分後、鶏肉で 30 分後に、すすぎ液中の濃度が検出限界 (0.08 ppm) 未満であっ

たとされ、過酸化水素については、牛肉で 16 分後、鶏肉で 30 分後に、すすぎ液中の濃度が検出限界 (0.03 ppm) 未満であったとされている。なお、これらの検出限界値を牛肉及び鶏肉に残留する濃度に換算すると、過酢酸については、牛肉で 0.24 ppm、鶏肉で 0.16 ppm、過酸化水素については、牛肉で 0.09 ppm、鶏肉で 0.06 ppm であったとされている⁽³⁹⁾。(参照 1 6、1 3 9)

② HEDP

a. 鶏肉における残留試験 (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 mmol/L) で HEDP を溶出させ残留濃度を測定した。

その結果、鶏肉に残留する HEDP 濃度は、鶏肉 1 kg 当たり、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ったとされている。(参照 2 6)

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

牛肉、鶏肉、果物及び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。HEDP の残留量は、牛肉については、牛肉の重量増加量と使用した過酢酸製剤中の濃度から推定した。鶏肉はさらに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 63 のように 4.2~198 µg/kg であったとされている。加工される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)

(2) 我が国における残留試験

① 過酢酸及び過酸化水素

³⁹ 牛肉及び鶏肉に残留する濃度が最大となるように見積もるため、使用された検体の内、最低重量のもの (牛肉 : 67.42 g、鶏肉 : 101.4 g) を用いて換算した。

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 mmol/L 及び 0.376 mmol/L、溶液②3.6 mmol/L 及び 0.751 mmol/L、溶液③0.925 mmol/L 及び 0.129 mmol/L⁽⁴⁰⁾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分及び20分間室温で放置した。精製水50 mL⁽⁴¹⁾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、肉類及び果実類の残留は定量限界⁽⁴²⁾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 及び 1.01 mL に相当する過酸が残留した。試験実施者によれば、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れないと判断され、これらの食品に残留した過酸及び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140、141）

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））

市場の野菜が処理工程・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）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⁽⁴³⁾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 mmol/L 及び 0.129 mmol/L）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⁽⁴³⁾。

その結果、過酸の半減期は、キャベツ、ニンジン及びブロッコリーでそれ

⁴⁰ 報告書中の原液濃度及び希釈倍率から換算

⁴¹ ミニトマトは10 mL

⁴² 過酸及び過酸化水素の定量限界は10 µmol/Lとされている。

⁴³ 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。

ぞれ 3.01 分、3.61 分及び 2.00 分であり、過酸化水素の半減期はそれぞれ 26.7 分、26.7 分及び 43.3 分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

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 mmol/L 及び 0.129 mmol/L) 5 L に 90 秒間浸漬後、速やかに Salad spinner (回転式水切りカゴ) により水切り⁽⁴⁴⁾を行い、大気圧下・開放系で 10 分間放置した。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、過酸及び過酸化水素は定量限界⁽⁴²⁾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、回転乾燥処置を行い、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⁽⁴²⁾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 4 1)

(c) まとめ

試験実施者によれば、カット野菜のカット面に残留する微量の過酸及び過酸化水素は、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及び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。(参照 1 4 1)

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⁽⁴⁵⁾) 並びに市販の輸入牛肉 (3 製品)、豚肉 (3 製品) 及び鶏肉 (2 製品) 各約 5 g 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⁽⁴⁶⁾未満であったとされている。(参照 1 4 0)

⁴⁴ ハンドルを 1 秒間に 1 回転の速度で 1 分間回転させた。

⁴⁵ ラズベリーは妨害ピークにより測定不能とされている。

⁴⁶ 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。

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 9 検体及び果実類 39 検体について、細切又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 であり、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 のオクタン酸が定量された。（参照 1 4 0）

また、厚生労働省によれば、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、厚生労働省によれば、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ったこと、検出量の標準偏差が大きい結果であったこと、天然由来か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 1 4 2）

さらに、Beatriz ら（2011）の報告によれば、スペインで購入したリンゴジュース中には、オクタン酸が 1.7 ± 0.1 mg/kg 含まれていたとされており、（参照 1 4 3）Takahashi ら（2008）の報告によれば、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 (0.27 mg/kg) 含まれ、（参照 1 4 4）Arnáiz ら（2011）の報告によれば、フリーズドライ処理したブロッコリーの葉中には、オクタン酸が 0.01~0.02 mg/g (10~20 mg/kg) 含まれたとされている。（参照 1 4 5）

以上より、本委員会としては、検出されたオクタン酸は天然由来の可能性が高いとする厚生労働省の考えは妥当であると判断した。

2. 一日摂取量の推計

(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）

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、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）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）

c. 欧州における摂取量

SCVPH（2003）は、上述（p92）の試験結果に基づき、体重65kgの成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉1kg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⁴⁷⁾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32g/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100g/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26）

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（p92～93）の試験結果に基づき、過酢酸製剤を使用した鶏肉、牛肉、果物及び野菜への過酢酸、過オクタン酸及び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）

② 我が国における摂取量

要請者は、平成24年国民健康・栄養調査を基に、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。）、鳥肉及び肉類（内臓）の摂取量はそれぞれ251.6g/人/日、94.1g/人/日、48.7g/人/日、25.4g/人/日及び1.4g/人/日であり、その合計を421.2g/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（p98）の欧州の鶏肉1kg当たりの過酸及び過酸化水素の残留量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0.105mg/人/日以下⁴⁸⁾（0.0019mg/kg 体重/日以下）と算出している。（参照146、147）

なお、要請者は、上述（p93）の牛肉及び鶏肉における残留試験においては、過酢酸及び過酸化水素の残留量がそれぞれ最大でも0.24ppm又は0.09ppmであり、上記推計で用いた残留量（0.25mg/kg）を下回っていることから、当該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。また、過

⁴⁷⁾ SCVPHによる体重65kgとした換算

⁴⁸⁾ $0.25 \times 421.2 / 1000 = 0.105$

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（p95）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、本委員会としては、要請者の考えを是認し、添加物「過酢酸」、過オクタン酸、添加物「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。

（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（p94）の試験結果に、GEMS/Foodで公開されている欧州における関連食品の摂取量を乗じて、欧州におけるHEDPの推定一日摂取量を別紙3表64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）

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推定摂取量を0.08 µg/kg 体重/日（5 µg/人/日⁴⁹）、他用途への使用を含めた累積推定摂取量を17 µg/kg 体重/日（1,025 µg/人/日⁴⁹）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、30、31、32）

c. 欧州における摂取量

⁴⁹ FDAによる、成人の体重を60 kgとした換算

SCVPH (2003) は、上述 (p92) 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剤由来の 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 2 6)

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、牛肉、果物及び野菜への残留による 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)

② 我が国における摂取量

上述 (p99) の JECFA による過酢酸製剤由来の HEDP の一日摂取量の「高めの推定」において、HEDP を 13 ppm 含む過酢酸製剤を用いた場合の HEDP の残留量は、野菜及び果実で 202.4 µg/kg、食肉で 68 µg/kg、家禽肉及び家禽肉内臓で 198 µg/kg とされている。(参照 3) また、要請者は、一定濃度の HEDP を含む過酢酸製剤を用いて食肉を処理した後に、食肉中に残存する HEDP 濃度を分析したところ、過酢酸製剤中の HEDP 濃度と食肉中の HEDP 濃度には直線関係があるとしている。(参照 1 6、3 1) したがって、要請者は、使用基準案の上限である HEDP 濃度 (食肉 (食鳥肉を除く。)) で 24 ppm、食鳥肉で 136 ppm) を含む過酢酸製剤を用いた場合の HEDP の残留量を、食肉で 125.5 µg/kg⁽⁵⁰⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で 2071.4 µg/kg⁽⁵¹⁾ と推計している。これらを踏まえ、要請者は、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基に、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。)、鳥肉及び肉類 (内臓) に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙 3 表 65 のとおり、添加物「HEDP」の一日摂取量を 0.0024 mg/kg 体重/日程度と推定している。(参照 1 4 6、1 4 7)

以上より、本委員会としては、添加物「HEDP」の推定一日摂取量は、0.0024 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) オクタン酸

⁵⁰ $68 \mu\text{g}/\text{kg} \times (24 \text{ ppm}/13 \text{ ppm}) = 125.5 \mu\text{g}/\text{kg}$

⁵¹ $198 \mu\text{g}/\text{kg} \times (136 \text{ ppm}/13 \text{ ppm}) = 2071.4 \mu\text{g}/\text{kg}$

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/日としている。(参照3)

b. 米国における摂取量

米国では、オクタン酸はGRAS物質として取り扱われており、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報告の一環として、オクタン酸の一日推定摂取量について、12～23か月児では平均0.82 mg/人/日（最大2.24 mg/人/日）、2～65歳では平均2.00 mg/人/日（最大5.25 mg/人/日）と報告されている。ただし、本報告は過大な算定の可能性があるとされている。

また、その後実施された食品添加物も含めた調査では、オクタン酸の一日推定摂取量について、1982年は7,850ポンド（3,533 kg、0.046 mg/人/日）、1987年は7,570ポンド（3,407 kg、0.044 mg/人/日）とされている。(参照108、148)

c. 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、過酢酸製剤で処理された食品へのオクタン酸残留による摂取量は、平均値で1.1 mg/日～1.6 mg/日、95パーセンタイル値で2.5 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量は、平均値で331～399 mg/日、95パーセンタイル値で696～992 mg/日とされている。(参照4)

② 我が国における摂取量

a. 現在既に摂取されている量

我が国においてオクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」に含まれており、香料としての使用が認められている。現在、既に摂取されている「脂肪酸類」としてのオク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「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/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、とされている。

また、我が国においてオクタン酸は既存添加物「高級脂肪酸」にも含まれている。要請者によれば、既存添加物「高級脂肪酸」の年間出荷量は100,000 kg/年と報告されていることから、「高級脂肪酸」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 kg/年とし、これより食品廃棄量20%分を除き、日本の人口12,800万人で除し、推定一日摂取量は0.342 mg/人/日と算出されている。

したがって、年間使用量に基づく指定添加物由来の一日摂取量 0.868 mg/人/日と既存添加物由来の一日摂取量 0.342 mg/人/日を合計し、現在のオクタン酸の既に添加物として摂取されている一日摂取量を 1.21 mg/人/日と算出している。(参考 149、150、151)

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調査 (NHANES、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、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⁽⁵²⁾と推計している。(参照 3、152、153)

b. 2015年6月の評価結果通知時の使用基準案を踏まえた摂取量

要請者は、JECFA による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、既に添加物として摂取されている量の 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の合計を約 3.11 mg/人/日と算出している。(参照 3) なお、要請者によれば、上述 (p97) 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、加算していないとされている。(参照 142)

c. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

要請者は、食肉において、オクタン酸は HEDP と同様に残留すると考え、米国で使用されている過酢酸製剤中のオクタン酸濃度の最大値 (533 ppm) 及び上述 (p100) の HEDP の残留量の推計を基に、過酢酸製剤を用いた場合のオクタン酸の残留量を、食肉で 2.79 mg/kg⁽⁵³⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で 8.12 mg/kg⁽⁵⁴⁾と推計している。(参照 16) これらを踏まえ、要請者は、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基に、畜肉 (ハム、ソーセージ類を除く。)、鳥肉及び肉類 (内臓) に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙 3 表 66 のとおり、一日摂取量を 0.35 mg/人/日と推定し、b. で算出した 3.11 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の合計を 3.46 mg/人/日と算出している。

以上より、本委員会としては、添加物由来のオクタン酸の推定一日摂取量

⁵² $200 \times 53.3 / 86.7 = 123$

⁵³ $125.5 \mu\text{g}/\text{kg} \times (533 \text{ ppm} / 24 \text{ ppm}) = 2.79 \text{ mg}/\text{kg}$

⁵⁴ $2071.4 \mu\text{g}/\text{kg} \times (533 \text{ ppm} / 136 \text{ ppm}) = 8.12 \text{ mg}/\text{kg}$

は、3.46 mg/人/日 (0.062 mg/kg 体重/日⁽⁵⁵⁾) 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成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、食品として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、22、25、137)

② 我が国における摂取量

a. 現在、既に摂取されている量

要請者は、現在既に摂取されている酢酸の量について、国民健康・栄養調査(2001～2003)による穀物酢の一日摂取量(3.32 mg/人/日)をもとに、穀物酢由来の酢酸の摂取量を0.44 g/人/日としている。なお、酢酸の摂取源は穀物酢以外に果実酢、合成酢があり、これらの摂取量を勘案すると、酢酸の摂取量は0.44 g/人/日をさらに超えるものと考えられるとしている。(参照1)

b. 2015年6月の評価結果通知時の使用基準案を踏まえて摂取が増加する量

要請者は、添加物製剤「過酢酸製剤」には、酢酸がオクタン酸の約5倍量含まれていると仮定しており、JECFAによる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、添加物「過酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約10 mg/人/日(1.9×5=10)としている。(参照1)

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

c. 今回の使用基準改正案を踏まえて摂取が増加する量

要請者は、食肉において、酢酸はHEDPと同様に残留すると考え、米国で使用されている過酢酸製剤中の酢酸濃度の最大値(6,767 ppm)及び上述(p100)のHEDPの残留量の推計を基に、過酢酸製剤を用いた場合の酢酸の残留量を、食肉で35.39 mg/kg⁽⁵⁶⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で103.07 mg/kg⁽⁵⁷⁾と推計している。(参照16) これらを踏まえ、要請者は、平成24年国民健康・栄養調査か

⁵⁵ 体重55.1 kgとして換算

⁵⁶ 125.5 µg/kg × (6,767 ppm/24 ppm) = 35.39 mg/kg

⁵⁷ 2071.4 µg/kg × (6,767 ppm/136 ppm) = 103.07 mg/kg

ら得られる食品の一日摂取量を基に、畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）、鳥肉及び肉類（内臓）に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙3表67のとおり、一日摂取量を4.49 mg/人/日と推定している。

要請者は、b. 及びc. で算出した摂取量を合算した値（14.49 mg/人/日）と現在既に摂取されている量（0.44 g/人/日）を比較し、添加物製剤「過酢酸製剤」の使用に由来する酢酸より相当多い量を食事経由で既に摂取しているとしている。

IV. 食品健康影響評価

本委員会としては、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、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」、添加物「酢酸」及び添加物「過酸化水素」による混合製剤であることから、それらの成分のうち過酢酸、HEDP、オクタン酸及び過酸化水素の安全性に係る知見を検討した。

また、添加物製剤「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。

なお、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）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。そのため、本評価書では、添加物「酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経由で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「酢酸」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えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

本委員会としては、これらの知見を踏まえ、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。

1. 過酢酸、過オクタン酸

(1) 過酢酸

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、酸素及び酢酸に分解され、その半減期は数分とされている。

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、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

えられた。また、食品表面において、過酢酸は主に酢酸、過酸化水素及び酸素に分解されると考えられた。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、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。

本委員会としては、過酢酸について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本委員会としては、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、ラット13週間強制経口投与試験において少なくとも0.25 mg/kg 体重/日（過酢酸として）では毒性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められなかった。

本委員会としては、添加物「過酢酸」及び過オクタン酸の我が国における推定一日摂取量を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、野菜及び果実においても、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りも相当低い値であると考えた。

したがって、本委員会としては、過酢酸の安定性、体内動態のメカニズム、各種毒性試験における結果及び実際の摂取量を考慮するとともに、分解物である酢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ることから、添加物「過酢酸」が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判断した。なお、同じく分解物である過酸化水素については、後述（p107）する。

（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、本委員会としては、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。添加物製剤「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である場合、過オクタン酸は14～25 ppmであるとされていること、また、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は、過酢酸が2,000 ppm以下、過オクタン酸が233 ppm以下であるとされていることから、いずれの場合においても過酢酸及び過オクタン酸のそれぞれの濃度には10倍程度の差があり、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、添加物製剤「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。

2. HEDP

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いと考えられ、一部の吸収されたものについては、尿中及び糞中に排泄されるほか、骨に分布すると考えられた。

本委員会としては、HEDP について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本委員会としては、HEDP について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生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ら、1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) を HEDP の NOAEL と判断した。

本委員会としては、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。

本委員会としては、添加物「HEDP」の我が国における推定一日摂取量 (0.0024 mg/kg 体重/日) を勘案すると、HEDP の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、イヌ 52 週間混餌投与試験から得られた NOAEL 1.3 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。

3. 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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、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。

本委員会としては、オクタン酸について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断

することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2%含む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の NOAEL について、最高用量である 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（トリアシルグリセロールとして））と判断した。また、オクタン酸の発がん性について判断する知見は認められなかった。

本委員会としては、添加物由来のオクタン酸の我が国における推定一日摂取量は 3.46 mg/人/日（0.062 mg/kg 体重/日）と判断した。一方、要請者によれば、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、女性平均で 123 mg/人/日とされている。

本委員会としては、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2%含む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の NOAEL について、最高用量である 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（トリアシルグリセロールとして））が得られていること、また、食事成分由来のオクタン酸の摂取量は、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れば、添加物「オクタン酸」が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判断した。

4. 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。

本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下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当たっては、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た。

本委員会としては、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から、30 mg/kg 体重/日を過酸化水素の NOAEL と判断した。

本委員会としては、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。

本委員会としては、添加物「過酸化水素」の我が国における推定一日摂取量を 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、野菜及び果実においても、調理等により加工過程を経るものもあることから、過酸化水素の安定性及び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りも相当低い値であると考えた。

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考えた。

したがって、本委員会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、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。

なお、低カタラーゼ活性マウ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化水素が代謝されることから、カタラーゼ活性の低下しているヒトについても、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

以上を踏まえ、本委員会としては、添加物製剤「過酢酸製剤」については、上述の評価に基づき各成分が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
CFR	Code of Federal Regulations
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals : 欧州化学物質生態毒性および毒性センター
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
FCN	Food Contact Notification : 食品接触通知
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : 豪州・ニュージーランド食品基準機関
GEMS	Global Environmental Monitoring System : 地球環境監視システム
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
GPx	グルタチオンペルオキシダーゼ
GRAS	Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる
HEDP	1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid : 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
IMR-90	ヒト胎児肺由来正常線維芽細胞
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
L5178Y	マウスリンパ腫細胞
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey : 全国健康栄養調査
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
Prx	ペルオキシレドキシシン
SCVPH	Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health
Trx	チオレドキシシン
WI-38 CCL75	ヒト肺線維芽細胞

<別紙 2 : 毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
反復投与毒性 (過酢酸)	5又は28日 間試験	ラット	5日間	混餌	雄10匹	過酢酸混合物(過酢酸38%、過酸化水素14%、酢酸27%)	0、60、120、240、480、960 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)	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。	Krügerら(1977)(参照80)
			28日間		雄20匹		0、6、21、420 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)		
		ブタ	5日間		-		0、約1,400 ppm (過酢酸として)		
8週間試験	ラット	8週間	飲水	各群雄各12匹	過酢酸	0、1、10、50 mg/L ; 0、0.13~0.15、1.3~1.5、6.5~7.6 mg/kg 体重/日	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。	Vegerら(1977)(参照81)	
7日間試験	ラット	7日間	飲水	各群雄各10匹	過酢酸混合物(過酢酸40%、過酸化水素14%、酢酸27%)	0、3.1、6.2、12.5、25、50、100、200 ppm (過酢酸として)	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。	Juhrら(1978)(参照39)	
10か月間試験	ラット	10か月間	飲水	雄、匹数不明	過酢酸混合物(過酢酸40%、過酸化水素14%、酢酸27%)	200 mg/L	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。	Juhrら(1978)(参照39)	
		マウス		雌雄、匹数不明					
		モルモット							
		ハムスター							
	スナネズミ								
13週間試験	ラット	13週間	強制経口	各群雌雄各10匹	過酢酸混合物(過酢酸5%、過酸	①全投与期間で0 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)	投与群③2.5 mg/kg 体重/日(投与1~22日)で雄1匹死亡。死亡動物に、肺うっ血、肺水腫、体重増加抑制が認	OECD(2008)で引用(Gaouら	

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
					各群雌雄各 10 匹	化水素 15.3%、酢酸 16.6%)	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 (過酢酸として)	められた。 投与群④7.5 mg/kg 体重/日 (投与 1～10 日) で雌雄各 2 匹死亡、5.0 mg/kg 体重/日 (投与 11～22 日) で雌 4 匹死亡、5.0 mg/kg 体重/日 (投与 11～22 日) で雄 1 匹、雌 3 匹死亡。死亡動物に、壊死性気管支炎、呼吸不全が認められた。 本試験は、試験の途中で投与用量を漸減しているとともに、OECD の指摘する手技の問題も含めてその詳細は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が、投与群②において、被験物質の投与に関連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 体重/日 (過酢酸として) では毒性影響は認められなかったと考えられる。	(2003) 原著論文未確認 (参照 3 4)
					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 (過酢酸として)		
					各群雌雄各 12 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 (過酢酸として)		
	7 日間試験	ラット	7 日間	飲水	-	過酢酸混合物 (過酢酸 15.16%及び過酸化水素 14.39%を含む)	0、10、100、200 ppm ; 雄 0、1.5、15、29 mg/kg 体重/日、雌 0、1.9、19、38 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 200 ppm (雄で 29 mg/kg 体重/日、雌で 38 mg/kg 体重/日) (過酢酸として) 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。	OECD (2008) で引用 (Leuschner ら (2004) 原著論文未確認) (参照 3 4)
生殖発生毒性 (過酢酸)	多世代生殖毒性試験	ラット	数世代	飲水	-	過酢酸	200 mg/L	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。	Juhr ら (1978) (参照 3 9)
	生殖毒性試験	ラット	10 か月間	飲水	雄、匹数不明	過酢酸混合物 (過酢酸	200 mg/L	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。	Juhr ら (1978) (参

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
		マウス モルモット ハムスター スナネズミ			雌雄、 匹数不 明	40%、過酸 化水素 14%、酢酸 27%)			照 3 9)
	出生前発生毒 性試験	ラット	妊娠 5~20 日	飲水	各群 20 ~21 匹	過酢酸混合 物 (過酢酸 32~38%、 過酸化水素 10~14%、 酢酸 17~ 21%)	0、100、300、 700 mg/L ; 0、 12.5、30.4、48.1 mg/kg 体重/日	48.1 mg/kg 体重/日以上投与群の母動 物で、飲水量、摂餌量、体重の重度な 減少、胎児で、低体重、骨低形成、骨 過形成 30.4 mg/kg 体重/日以上投与群の母動 物で飲水量の減少 一般毒性に係る NOAEL は詳細が不 明のため判断できなかつた。発生毒性 に係る NOAEL 30.4 mg/kg 体重/日	OECD (2008) で引 用 (Muller (2005)、 Weber (2007) 原著 論文未確認) (参照 3 4)
反復投与毒性 (HEDP)	91 日間試験	ラット	①91 日間 ②1 週間	混餌	各群雌 雄各 20 匹	HEDP・2Na	0、0.2、1.0 %、 ; 0、100、500 mg/kg 体重/日 (HEDP とし て) 0、5.0 % ; 0、 2,500 mg/kg 体 重/日 (HEDP と して)	②2,500 mg/kg 体重/日投与群におい て、死亡、重度な体重減少、剖検にお いて、腺胃のびらん NOAEL 500 mg/ kg 体重/日 (HEDP として)	Nixon ら (1972) (参 照 8 3)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	90日間試験	ラット	90日間	混餌	各群雌雄各15匹	HEDP	0、3,000、10,000、30,000 ppm ; 0、150、500、1,500 mg/kg 体重/日	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。	FSANZ (2005) 及び JECFA (2006) で引用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975a) 原著論文未確認) (参照 3、4)
	90日間試験	イヌ	90日間	混餌	各群雌雄各4匹	HEDP	0、1,000、3,000、10,000 ppm、0、25、75、250 mg/kg 体重/日	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。	FSANZ (2005) 及び JECFA (2006) で引用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975b) 原著論文未確認) (参照 3、4)
	3か月間試験	ラット	3か月間	混餌	-	HEDP・2Na	0、20、60、200、600 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	200 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎尿管の壊死、再生像及び石灰化、60 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変化、20 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制 LOAEL 20 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	Huntingdon Research Centre Ltd. (1988a) (参照 8 6) (未公表)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	12 か月間試験	ラット	12 か月間	混餌	-	HEDP・2Na	0、2.2、8.6、30、86、216 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	216 mg/kg 体重/日投与群で、状態悪化に伴う死亡、死亡例で消化管における変化、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制、病理組織学的検査において腸間膜リンパ節における変化、8.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、軽度の貧血傾向、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨の変化、病理組織学的検査において下垂体に変化 LOAEL 2.2 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	HAZLETON LABORATORIES AMERICA, INC, (1984)、NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, (1989) (参照 88、89) (未公表)
	3 か月間試験	マウス	3 か月間	混餌	-	HEDP・2Na	0、20、60、200、600 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	200 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎尿細管の壊死、再生像及び石灰化、60 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨の変化、切歯の異常 NOAEL 20 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	Huntingdon Research Centre Ltd, (1988b) (参照 90) (未公表)

	3 か月間試験	イヌ	3 か月間	混餌	各群雌雄各 4 匹	HEDP・2Na	0、2.5、10、40、160 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	160 mg/kg 体重/日投与群で、死亡 (雌雄各 1 匹) <ul style="list-style-type: none"> ・一般状態：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、切迫と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：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：タンパク尿 (雌 1 例) ・器官重量：死亡例及び切迫と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：死亡例及び切迫と殺例では、消化管粘膜、腎臓の剖面及び肺の暗赤色化、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：死亡例及び切迫と殺例で胸腺の萎縮、腎盂のリンパ球浸潤、尿細管内好酸性物質の貯留及び腎盂の石灰化が、死亡例では食道及び舌に限局した炎症性細胞反応を伴った潰瘍と食道のうっ血、肝臓の脂肪沈着。切迫と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 	永田ら (1989a) (参照 8 5)
--	---------	----	-------	----	-----------	----------	---	--	----------------------

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
								<p>化、粘膜下組織における浮腫、炎症性細胞浸潤、動脈炎及び線維化</p> <p>40 mg/kg 体重/日以上投与群で、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、いずれも回復期間で回復</p> <p>NOAEL 10 mg/kg 体重/日 (HEDP として 8.24 mg/kg 体重/日)</p>	
	52 週間試験	イヌ	52 週間	混餌	各群雌雄各 4 匹	HEDP・2Na	0、1.6、8.0、40 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	<p>40 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血陽性 (雌雄)、腎臓の相対重量の増加剖検：消化管粘膜の暗赤色化、肋骨の変形病理組織学的検査：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。回復期間中に頃目的に回復傾向、回復期間 36 日で消失) 血液生化学検査：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)</p> <p>8.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、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</p> <p>NOAEL 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP として 1.3 mg/kg 体重/日)</p>	永田ら (1989b) (参照 9 1)
発がん性 (HEDP)	発がん性試験	マウス	18 か月	強制経口	不明	HEDP・2Na	0、5、15、50(30) mg/kg 体重/日	発がん性なし	Huntingdon Research Centre Ltd,

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照		
		ラット	24 か月				0、5、10、20 mg/kg 体重/日		(1990)、Huntingdon Research Centre Ltd, (1991) (参照 9 3、9 4) (未公表)		
生殖発生毒性 (HEDP)	二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験	ラット	-	無処置対照	各群雌雄各 22 匹	HEDP・2Na	①0% ; 0 mg/kg 体重/日	⑤250 mg/kg 体重/日 (妊娠 6~15 日投与) 投与群で、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 ③250 mg/kg 体重/日 (2 世代連続投与) 投与群で、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 生殖毒性及び発生毒性に係る NOAEL 50 mg/kg 体重/日	Nolen & Buehler (1971) (参照 9 5)		
			2 世代	混餌			②0.1% ; 50 mg/kg 体重/日				
			妊娠 6~15 日				③0.5% ; 250 mg/kg 体重/日 ④0.1% ; 50 mg/kg 体重/日 ⑤0.5% ; 250 mg/kg 体重/日				
出生前発生毒性試験	ウサギ	妊娠 2~16 日 (人工授精日を妊娠 1 日と起算)		強制経口	各群雌各 25 匹	HEDP・2Na	0、0 (無処置対照群)、100、500 (途中から 250 に変更) mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で、投与 4~5 日までに母動物 20 匹が死亡 100 mg/kg 体重/日投与群で、受胎率の減少	Nolen & Buehler (1971) (参照 9 5)		
				混餌			各群雌各 20 匹			0、0 (無処置対照群)、25、50、100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日 (強制経口) 投与群で、胎児体重の減少 発生毒性に係る NOAEL 50 mg/kg 体重/日
				強制経口						0、100 mg/kg 体重/日	

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	妊娠前・妊娠初期投与試験	ラット	雄：交配 64日前から交尾成立まで 雌：交配 15日前から妊娠7日	強制経口	各群雌 雄各24匹	HEDP・ 2Na	0、100、300、 500（雄のみ）、 1,000（雌のみ）、 1,500（雌のみ） mg/kg 体重/日	<p>1,500 mg/kg 体重/日投与群で、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と殺を実施</p> <p>1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>500 mg/kg 体重/日投与群の雄</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>300 mg/kg 体重/日投与群の雄</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下 <p>300 mg/kg 体重/日投与群の雌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親動物で妊娠時体重増加抑制、着床率低下 <p>一般毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL 300 mg/kg 体重/日</p>	広橋ら (1989) (参照96)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	器官形成期投与試験	ラット	妊娠 7～17 日	強制経口	各群雌 36 匹	HEDP・ 2Na	(本試験) 0、 100、300、 1,000、1,500 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以上投与群 ・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、妊娠時切迫と殺、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）	広橋ら (1989)（参照 9 6）
					各群雌 27 匹		(追加試験) 0、 10、30、100、 300、1,000 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日以上投与群 ・胎児：波状肋骨（骨格異常） 本試験の 100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児及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。 一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日	
	周産期及び授乳期投与試験	ラット	妊娠 17 日から分娩後 20 日	強制経口	各群雌 20～23 匹	HEDP・ 2Na	(本試験) 0、 100、300、600 mg/kg 体重/日	600 mg/kg 体重/日投与群 ・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	広橋ら (1989)（参照 9 6）
					各群雌 20 匹		(追加試験) 0、 30、100、300、 600 mg/kg 体重/ 日	300 mg/kg 体重/日以上投与群で、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） 一般毒性に係る NOAEL 300 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日	
アレルギー性 (HEDP)	皮内投与試験	モルモット	-	皮内	雄	HEDP・ 2Na	-	抗原性を有しない	茶菌ら (1989)（参照 9 7）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (HEDP)	症例報告 (医薬品としての使用経験)	ヒト	-	-	-	HEDP・2Na	200~1,000 mg/人/日	消化性潰瘍 (0.1%未満)、肝機能障害、黄疸、汎血球減少 (0.1%未満)、無顆粒球症、顎骨壊死、顎骨骨髓炎、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 その他の副作用	医薬品添付文書 (2011) (参照100)
	症例報告 (医薬品の使用成績調査)	ヒト	24~28週間	-	3,523例	HEDP・2Na		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。	医薬品医療機器総合機構 (2009) (参照101)
	無作為二重盲検試験 (医薬品の製造販売後臨床試験)	ヒト (骨粗しょう症患者)	156週間 (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)	経口	本剤群 95例	HEDP・2Na	200 mg/人/日	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。	医薬品医療機器総合機構 (2009) (参照101)
					対照群 104例	対照薬 (アルファカルシドール)	-		
	介入試験	ヒト (重症の骨粗しょう症患者)	156週間 (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)	経口	55例	HEDP・2Na	400 mg/人/日	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 (2009) (参照101)
忍容性試験	ヒト	単回	経口	各群成人男性3例	HEDP・2Na	5、10、20 mg/kg 体重	毒性所見なし	大日本住友製薬 IF (2011) で引用 (参照10)	
		5日間 (1日1回)		各群成人男性6例		10 mg/kg 体重			

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	症例報告	ヒト（外傷性脳障害で、骨形成抑制のコントロール目的）	7か月	-	12歳男児	HEDP・2Na	20 mg/kg 体重/日	くる病様症状	Silverman (1994) (参照102)
反復投与毒性 （オクタン酸又はトリアシルグリセロール）	混餌投与試験	イス	-	混餌	-	オクタン酸	1~5%	詳細が不明であり NOAEL は得られないと判断した。	Bingham ら (2001) (参照107)
		ラット					3~13 g/kg 体重/日		
	6週間試験	ラット	6週間	混餌	雄、匹数不明	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	-	詳細が不明であり NOAEL は得られないと判断した。	FASEB (1974) で引用 (Renaud (1969) (参照108))
	56日間試験	ラット	56日間	混餌	-	オクタン酸ナトリウム	6 g/kg 体重/日	詳細が不明であり NOAEL は得られないと判断した。	FASEB (1974) で引用 (King (1960)) (参照99)
	91日間試験	ラット	91日間	混餌	各群雌雄各25匹	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）	0、5.23、10.23、15% ; 0、約5,000、約10,000、約15,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 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 (トリアシルグリセロールとして))	Webb (1993) (参照109)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	30日間試験	ラット	30日間	強制経口	各群雄 各10匹	トリアシルグリセロール（オクタン酸とデカン酸からなる）	0、7.6、21.3 mL/kg 体重/日	詳細が不明であり、NOAELは得られないと判断した。	Elder (1980) (参照110)
	3か月間試験	ラット	3か月	混餌	各群雄 各20匹	トリアシルグリセロール（オクタン酸とデカン酸からなる）	0、1、5%	本試験は詳細が不明であり、NOAELは得られないと判断した。	Elder (1980) (参照110)
	47週間試験	ラット	47週間	混餌	各群雌 雄各15匹	トリアシルグリセロール（オクタン酸（75%）とデカン酸（25%）からなる）	19.6%	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。	Harkins& Sarett (1968) (参照111)
発がん性 （トリアシルグリセロール）	発がん性試験	ラット	2年間	強制経口	各群雄 50匹	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%）	2.5、5、10 mL/kg	トリアシルグリセロールの摂取によりオクタン酸のばく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た。	NTP (1994)（参照112）
生殖発生毒性 （オクタン酸又はトリアシルグリセロール）	生殖発生毒性試験	ラット	妊娠6～15日	経口	各群雌 16～20匹	オクタン酸	0、1,125、1,500 mg/kg 体重/日	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。	Narotsky (1994)（参照113）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	三世代生殖発生毒性試験	ラット	三世代	混餌	-	トリアシルグリセロール（オクタン酸及びデカン酸からなる）	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	詳細が不明であり、NOAEL は得られないと判断した。	Bingham ら（2001）（参照 1 0 7）
	三世代生殖発生毒性試験	ラット	三世代	混餌	F ₀ 世代の雌雄、匹数不明	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%）からなる）	対照群、19.6%	単用量のみで実施されていること及び詳細が不明であることから、NOAEL は得られないと判断した。	Harkins & Sarett（1968）（参照 1 1 4）
ヒトにおける知見（オクタン酸）	介入試験	ヒト	10 週間	-	8 例	トリアシルグリセロール（オクタン酸（77.7%）等からなる）	総摂取カロリーの40%量	投与 3 日程度に一時的な嘔気、腹部膨満感が認められたとされている。	EFSA（2009）で引用（Hashim ら（1960））（参照 2 9）
	介入試験	ヒト	一晚絶食後、単回	-	4 例	トリアシルグリセロール（オクタン酸（71%）等からなる）	1 g/kg 体重（トリアシルグリセロールとして）	毒性所見なし	EFSA（2009）で引用（CTFA（1980））（参照 2 9）
	Maximization 試験（レビュー）	ヒト	48 時間	ワセリンに混じ閉鎖パッチで皮膚に適用	25 例	オクタン酸	1%	刺激性なし	Bingham（2001）（参照 1 0 7）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
反復投与毒性 (過酸化水素)	35 週間試験	マウス	35 週間	飲水	投与群 雄 16 匹、対 照群雄 8 匹	過酸化水素	0、0.15% ; 0、 5.9 mg/動物/日	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。	青木、谷 (1972) (参 照 1 2 0)
	40 日間試験	マウス	40 日間	飲水	投与群 雄 8 匹、対 照群雄 8 匹	過酸化水素	0、0.5%	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。	EU (2003) で引用 (Kihlstorm ら (1986) 原 著論文未確 認) (参照 3 5)
	14 日間試験	マウス	14 日間	飲水	各群雌 雄 10 匹	過酸化水素	0、200、1,000、 3,000、6,000 ppm ; 雄 : 0、42.4、 164、415、536 mg/kg 体重/日 雌 : 0、48.5、 198、485、774 mg/kg 体重/日	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。	EU (2003) で引用 (Du pont (1995) 原著論文未確 認) (参照 3 5)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	90日間試験	マウス	90日間	飲水	各群雌雄各15匹	過酸化水素	0、100、300、1,000、3,000 ppm ; 雄：0、26、76、239、547 mg/kg 雌：0、37、103、328、785 mg/kg 体重/日	3,000 ppm 投与群で、体重増加抑制（回復期間で回復）、雄で総タンパク質、グロブリン量の減少 1,000 ppm 以上投与群の雄で、十二指腸過形成（回復期間で回復） 300 ppm 以上投与群の雌で、十二指腸過形成（回復期間で回復）、摂餌量及び飲水量の減少 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。	Weinerら（2000）（参照121）
	8週間試験	ラット	8週間	飲水	各群24匹	過酸化水素	①0、0.5、1.0、1.5%	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。	EU（2003）で引用（Shapiroら（1960）原著論文未確認）（参照35）
混餌				各群2匹	②1、1.5%				
	290日間試験	通常ラット	290日間	飲水	雄、匹数不明	過酸化水素	0、0.25、0.5、2.5、5.0、10%	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。	EU（2003）で引用（Romanowskiら（1960）原著論文未確認）（参照35）
高血圧誘発ラット		0、0.25、0.5、2.5%							

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	最長 100 日間試験	ラット	最長 100 日間	強制経口	各群雄 9 ~12 匹	過酸化水素	0、6、10、20、30、60 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制 ・血液生化学的検査：ヘマトクリット値、血漿たんぱく濃度の減少 NOAEL 30 mg/kg 体重/日	川崎ら (1969) (参照 1 2 2)
	90 日間試験	ラット	90 日間	摂餌	各群雄 9 ~12 匹	過酸化水素	0、0.6、1、3、6 mg/餌 20 g ; 0、1.9、3.2、9.3、18.5 mg/kg 体重/日	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。	川崎ら (1969) (参照 1 2 2)
	12 週間試験	ラット	12 週間 (週に 6 回)	強制経口	各群雄 12 匹	過酸化水素	0、56.2、168.7、506.0 mg/kg 体重/日	506.0 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量減少、体重増加抑制、心臓、肝臓、腎臓の絶対重量の減少 ・血液学的検査：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 ・病理組織学的検査：胃粘膜びらん上の痂皮、筋層の小円形細胞浸潤 NOAEL 168.7 mg/kg 体重/日	伊藤ら (1976) (参照 1 1 9)
	10 週間試験	ラット	10 週間	飲水	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	過酸化水素	0、0.15、0.3、0.6、1.2、2.4% ; 雄：0、146、274、465、915、2,652 mg/kg 体重/日 雌：0、208、382、701、1,079、3,622 mg/kg 体重/日	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。	Takayama ら (1980) (参照 1 2 3)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	56日間試験	ラット	56日間	飲水	対照群 雄8 匹、投 与群雄8 匹	過酸化水素	0、0.5%	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。	EU (2003) で引用 (Kihlstorm ら (1986) 原 著論文未確 認) (参照3 5)
発がん性 (過酸化水素)	発がん性試験	マウス (C57BL/6J マウス)	100週間	飲水	各群雌 雄各約 49~51 匹	過酸化水素	0、0.1、0.4%	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。	Ito ら (1981) (参 照124、1 25)
	発がん性試験	マウス (C57BL/6N マウス、DBA マウス、BALB マウス)	30~740日間	飲水	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	0、0.1、0.4%	十二指腸癌の発生率についての統計学的解析が行われていないことも踏まえ、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と考えた。	Ito ら (1982) (参 照126)
	発がん性試験	マウス (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 (B6C3F ₁)、低 カタラーゼ活性 マウス (C3H/Cs ^b))	6か月間	飲水	各18~ 24匹	過酸化水素	0.4%	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。	Ito ら (1984) (参 照72)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	発がん性試験	ラット	18 か月間	飲水	各群雌雄各 50 匹	過酸化水素	0、0.3、0.6% ; 雄：0、195、433 mg/kg 体重/日 雌：0、306、677 mg/kg 体重/日	0.3%以上投与群で、体重増加抑制、初期・数匹に鼻出血 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。	Takayama ら (1980) (参照 1 2 3)
	MNNG 併用二段階胃発がん試験	ラット	1 群: a. 8 週間 b. 32 週間	飲水	30 匹	a. イニシエーション段階： MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階： 無処置	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。	Takahashi ら (1986) (参照 1 2 7)	
2~4 群: a. 8 週間 b. 32 週間			17~21 匹		a. イニシエーション段階： MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階： エタノール、ピロ亜硫酸カリウム又はホルムアルデヒド				
5 群: a. 8 週間 b. 32 週間			21 匹		a. イニシエーション段階： MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階： 過酸化水素 (1%)				
6~9 群: a. 8 週間 b. 32 週間			10 匹		a. イニシエーション段階： 無処置 b. プロモーション段階： 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				
10 群 a. 8 週間 b. 32 週間			10 匹		a. イニシエーション段階： 無処置 b. プロモーション段階： 過酸化水素 (1%)				

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
生殖発生毒性 (過酸化水素)	生殖毒性試験	マウス	投与7日、 21日、あ るいは28 日	飲水(投 与液は週 に2回交 換)	各群雄 12匹	過酸化水素	0.33、1、3% 0.33、1%投与群 ではさらに①～④ 群(各小群雄3 匹)に分けた	対照群が設定されていないことや詳細 が確認できないことから、NOAELを 判断できなかった。	Walesら (1959)(参 照130)
				①投与7日及び投与 28日に各雄を雌マウ ス2匹と同居					
				②投与21日に各雄を 雌マウス2匹と同居					
				③投与21日に各雄を 雌マウス2匹と数日 間交配					
				④投与21日に雄をと 殺して精巣上体の精 子を検査					
生殖毒性試験	ラット	5か月間	飲水	離乳雌3 匹	過酸化水素	0.45%	単用量で実施されたものであり、詳細 も確認できないことから、NOAELを 判断できなかった。	Hankinら (1958)(参 照131)	
生殖毒性試験	ラット	45日間	強制経口	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	LD ₅₀ の1/10～1/5 量/日	詳細が不明であることから、NOAEL を判断できなかった。	EU(2003) で引用 (Antonova ら(1974)) (参照35)	
生殖毒性試験	ラット	6か月間	強制経口	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	0、0.005、0.05、 0.5、5.0、50 mg/kg 体重/日	詳細が不明であることから、NOAEL を判断できなかった。	EU(2003) で引用 (Antonova ら(1974)) (参照35)	
発生毒性試験	ラット	妊娠の臨 界期に1 週間	混餌	A:各群 4～8匹 (妊娠 20日に 母動物 から摘 出した 胎児)	過酸化水素	0、0.02、0.1、 2.0、10%	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。	森山ら (1982)(参 照132)	

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
					B：各群 4～5匹 (自然 分娩さ せた児 動物を 約4週 間観 察)				

<別紙3：HEDP、オクタン酸、酢酸 残留量、推定摂取量>

表 63 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

表 64 欧州における HEDP の推定摂取量

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

表 65 我が国における HEDP の推定摂取量

試験データ		我が国における摂取量			
食品	HEDP残留 ($\mu\text{g}/\text{kg}, \text{ppb}$)	国民健康・栄養調査対象食品	食品摂取量 ($\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	HEDP摂取量 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	HEDP摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
野菜	202.4	野菜類（野菜ジュース及び漬け物を除く。）	251.6	0.051	0.92
果実	202.4	果実類（ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。）	94.1	0.019	0.35
食肉	125.5	畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）	48.7	0.0061	0.111
家禽肉	2,071.4	鳥肉	25.4	0.053	0.955
家禽肉内臓	2,071.4	肉類（内臓）	1.4	0.0029	0.053
合計				0.132	2.379

表 66 我が国におけるオクタン酸の推定摂取量

推計値		我が国における摂取量			
食品	オクタン酸残留 ($\text{mg}/\text{kg}, \text{ppm}$)	国民健康・栄養調査対象食品	食品摂取量 ($\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	オクタン酸摂取量 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	オクタン酸摂取量 (mg/kg 体重/日)
食肉	2.79	畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）	48.7	0.136	0.002
家禽肉	8.12	鳥肉	25.4	0.206	0.004
家禽肉内臓	8.12	肉類（内臓）	1.4	0.0114	0.00021
合計				0.3535	0.0064

表 67 我が国における酢酸の推定摂取量

推計値		我が国における摂取量			
食品	酢酸残留 ($\text{mg}/\text{kg}, \text{ppm}$)	国民健康・栄養調査対象食品	食品摂取量 ($\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	酢酸摂取量 ($\text{mg}/\text{人}/\text{日}$)	酢酸摂取量 (mg/kg 体重/日)
食肉	35.39	畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）	48.7	1.723	0.031
家禽肉	103.07	鳥肉	25.4	2.618	0.048
家禽肉内臓	103.07	肉類（内臓）	1.4	0.1443	0.00262
合計				4.4858	0.0814

<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)
- 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)
- 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.
- 4 Food Standards Australia New Zealand, Final Assessment Report Application A513, Octanoic Acid as a Processing Aid, 23 March 2005.
- 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
- 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
- 7 Cords BR and Dychdala GR: Sanitizers: Halogens, Surface-Active Agents, and Peroxides. Antimicrobials in foods, 2nd ed. 1993; 469-537
- 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
- 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
- 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
- 11 Codex Alimentarius Commission. JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (CRD23)
- 12 IPA Database by CCFA. <http://www.ccfa.cc/IPA/>

-
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid.
- ¹⁵ 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).
- ¹⁶ 米国食肉輸出連合会，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）の使用基準改正に係る概要書，2015年12月
- ¹⁷ Steptoe & Johnson LLP: Safety Assessment For Use of Peroxyacetic Acid Antimicrobials on Meat, 2015
- ¹⁸ 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; L42/13-5
- ¹⁹ Australia New Zealand Food Standards code- Standard 1.3.3- Procesing Aids
- ²⁰ 食品安全委員会：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6月
- ²¹ 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: 15-6
- ²² 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; 23-4, 35-8
- ²³ 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; 12-4

-
- ^{2 4} 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
- ^{2 5} 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; 26-33.
- ^{2 6} 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
- ^{2 7} 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
- ^{2 8} 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
- ^{2 9} 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.
- ^{3 0} 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 (未公表)
- ^{3 1} 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 (未公表)

-
- ³² 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 (未公表)
- ³³ 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
- ³⁴ OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008
- ³⁵ Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2nd Priority List. 2003; 38.
- ³⁶ 厚生労働省, 過酢酸製剤に係る規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第 588 回食品安全委員会 (平成 27 年 12 月 15 日)
- ³⁷ 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
- ³⁸ Kirk O: Enzyme Catalyzed Degradation and Formation of Peroxycarboxylic Acids. Biocatalysis 1994; 11: 65-77
- ³⁹ Jühr VN-C: Tränkwassersterilisation mit Peressigsäure Z Versuchstierk 1978; 20: 65-72
- ⁴⁰ Recker RR and SavillePD: Intestinal absorption of disodium ethane -1- hydroxyl -1,1- diphosphate (Disodium Etidronate) using a deconvolution technique. Toxicol appl Pharm. 1973; 24: 580-9
- ⁴¹ Heaney RP and Saville PD: Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther. 1976; 20(5): 593-604
- ⁴² 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
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ 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

-
- ⁴⁵ Gural RP, Chung VS, Shrewbury RP and Ditterts LW: Dose-dependent Absorption of Disodium Etidronate. *J Pharm Pharmacol.* 1985; 37: 443-5
- ⁴⁶ Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilsons MA and Bevan JA: Absorption of Oral Diphosphonate in Normal Subjects. *Clin Endocrinol.* 1986; 24: 57-62
- ⁴⁷ 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
- ⁴⁸ 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
- ⁴⁹ Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. *J. Appl physiol.* 1964; 19: 335-7
- ⁵⁰ Liu MJ and Pollack GM: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Valproate Analogs in Rats. II. Pharmacokinetics of Octanoic Acid, Cyclohexanecarboxylic Acid, and 1-methyl-1-cyclohexanecarboxylic Acid. *Biopharmaceutics and Drug disposition* 1993; 14: 325-39
- ⁵¹ IARC, IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, HYDROGEN PEROXIDE, Re-evaluations of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydroegn Peroxide 1999; 71: 671-689
- ⁵² Chance B, Sies H and Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews* 1979; 59: 527-605
- ⁵³ Fridovich I: The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-80
- ⁵⁴ Fridovich I: Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 239-57
- ⁵⁵ Shaw A, Cooperman A and Fusco J: Gas embolism produced by hydrogen peroxide. *New England J. Med* 1967; 277(5): 238-41
- ⁵⁶ Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W and Kim K: Peroxiredoxin, a Novel Family of Peroxidases. *IUBMB Life* 2001; 52(1): 35-41
- ⁵⁷ Manevich Y and Fisher AB: Peroxiredoxin 6, a 1-Cys peroxiredoxin, functions in antioxidant defense and lung phospholipid metabolism. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 38: 1422-32
- ⁵⁸ Carlsson J: Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. *J. Oral. Pathol* 1987; 16: 412-6

-
- ^{5 9} Kelly SA, Havrilla CM, Brady TC, Abramo KH and Levin ED: Oxidative stress in toxicology: Established mammalian and emerging piscine model systems. *Env. Health Perspect* 1998; 106: 375-84
- ^{6 0} Salahudeen AK, Clark EC and Nath KA: Hydrogen peroxide-induced renal injury. A protective role for pyruvate in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1886-93
- ^{6 1} Witting PK, Douglas DJ and Mauk AG: Reaction of Human Myoglobin and H₂O₂. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(27): 20391-8
- ^{6 2} Gutteridge JM: Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol. Interact.* 1994; 91: 133-40
- ^{6 3} Vallyathan V and Shi XG: The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung disease. *Env. Health Perspect.* 1997; 105, suppl 1: 165-77
- ^{6 4} 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
- ^{6 5} 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
- ^{6 6} Manohar M and Balasubramanian KA: Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1986; 23(5) : 274-8
- ^{6 7} Calabrese EJ and Canada AT: Catalase: Its role in xenobiotic detoxification. *Pharmac. Ther.* 1989; 44: 297-307
- ^{6 8} Rechcigl MJR and Heston WE: Tissue Catalase Activity In Several C57BL Substrains and In Other Strains of Inbred Mice. 1963; 30: 855-64
- ^{6 9} Feinstein RN, Braun JT and Howard JB: Acatlasemic and Hypocatalasemic Mouse Mutants. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1967; 120: 165-9
- ^{7 0} Ganschow RE and Schimke RT: Independent Genetic Control of the Catalytic Activity and the Rate of Degradation of Catalase in Mice. *The Journal of Biological Chemistry.* 1969; 244(17): 4649-58
- ^{7 1} Ito A, Watanabe H, Naito M, Naito Y and Kawashima K: Correlation between induction of duodenal tumor by hydrogen peroxide and catalase activity in mice. *Gann* 1984; 75(1): 17-21

-
- ^{7 2} Ogata M: Acatlasemia. Hum. Genet. 1991; 86: 331-40
- ^{7 3} 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
- ^{7 4} Sodeinde O: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Buillieres-Clin.-Haematol 1992; 5(2): 367-82
- ^{7 5} Food and Drug Administration: 21 CFR Part 173. Secondary Direct Food Additives Permitted in Food Human Consumption. Federal Register 2000; 65(228): 70660-1.
- ^{7 6} 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
- ^{7 7} Yamaguchi T and Yamashita Y: Mutagenicity of Hydroperoxides of Fatty Acids and Some Hydrocarbons. Agric Biol Chem. 1980; 44(7): 1675-8
- ^{7 8} CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION PUBLIC REPORT 2006-4 Peroxyoctanoic acid
- ^{7 9} An Acute Oral Toxicity Study in Rats with KX-6176 Final Report, 2004 (未公表)
- ^{8 0} Krüger VS: Toxikologische Aspekte der Zwischendesinfektion am Beispiel der Peressigsäure. Monatshefte vet med 1977; 32: 785-8
- ^{8 1} Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicite subchronique du Persteril par voie Buccale. Ceskoslovenska Hygiena. 1977; 22(2): 59-63
- ^{8 2} 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
- ^{8 3} Nixon GA, Buehler EV and Newmann EA: Preliminary Safety Assessment of Disodium Etidronate as an Additive to Experimental Oral Hygienic Products. Toxicol Appl Pharm. 1972; 22: 661-71
- ^{8 4} 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
- ^{8 5} 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

-
- ⁸⁶ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO RATS FOR 13 WEEKS (Final Report),Huntingdon Research Centre Ltd,1988 (未公表)
- ⁸⁷ 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
- ⁸⁸ ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN RATS M7022.02 FINAL REPORT VOLUME 1, HAZLETON LABORATORIES AMERICA. INC, 1984 (未公表)
- ⁸⁹ 830.59.00-CR, One Year Chronic Toxicity of M7022.02 in Rats Special Report, NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, 1989 (未公表)
- ⁹⁰ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO MICE FOR 13 WEEKS (Finalreport),Huntingdon Research Centre Ltd,1988 (未公表)
- ⁹¹ 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西瑞男, 永田次雄: SM-5600のビーグルにおける52週間経口投与慢性毒性試験および13週間回復試験. 基礎と臨床 1989b; 23(4): 1289-316
- ⁹² Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM and Villanueva AR: The Long-Term Skeletal effects of EHDP in Dogs. Metab Bone Relat Res. 1981; 4&5: 289-300
- ⁹³ SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO MICE VOLUME I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1990 (未公表)
- ⁹⁴ SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO RATS(Final report: Weeks 1 to 104) Volume I, Huntingdon Research Centre Ltd,1991 (未公表)
- ⁹⁵ Nolen GA and 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
- ⁹⁶ 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
- ⁹⁷ 茶藪義文, 中西とし子, 鈴木隆, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600の抗原性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 91-6
- ⁹⁸ 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

-
- ⁹⁹ Dzedzic-Goclawska A, Ostrowski K, Wojtowicz A, Michalik J and 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
- ¹⁰⁰ 医薬品添付文書 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロロン酸二ナトリウム錠
ダイドロネル錠 200, 大日本住友製薬株式会社, 2011年11月改訂
- ¹⁰¹ 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
- ¹⁰² Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS and Chiodo A: Rachitic syndrome
after disodium etidronate therapy in an adolescent: *Arch Phys Med Rehabil*
1994; 75: 118-20
- ¹⁰³ Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: *Environ
Mol Mutagen.* 1988; 11(12): 1-158
- ¹⁰⁴ 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
- ¹⁰⁵ Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. *Ann N Y
Acad Sci.* 1983; 407: 186-96
- ¹⁰⁶ Jenner PM, Haan EC, Taylor JM, Cook EL and Fitzhugh OG: Food
Flavourings and Compounds of Related Structure I. Acute Oral Toxicity. *Fd
Cosmet Toxicol.* 1964; 2: 327-43
- ¹⁰⁷ Bingham E, Cofrancesco B and Powell CH: Aliphatic carboxylic acids,
saturated- 13.0 Caprylic acid *Patty's Toxicology.* 5th ed. 2001; 5: 725-7,775-81
- ¹⁰⁸ 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
- ¹⁰⁹ Webb DR, Wood FD, Bertram TA and Fortier NE: A 91-Day Feeding Study
in Rats with Caprenin. *Fd Cosmet Toxicol.* 1993; 31(12): 935-46
- ¹¹⁰ Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric
Triglyceride. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980; 4(4): 105-20
- ¹¹¹ Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain
Tryglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30

-
- ^{1 1 2} 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
- ^{1 1 3} Narotsky MG, Francis EZ and 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
- ^{1 1 4} Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30
- ^{1 1 5} Menhert K, Düring R, Vogel W and 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
- ^{1 1 6} Kenesese SM and Smith LL: Hydrogen peroxide mutagenicity towards *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1989; 9: 211-8
- ^{1 1 7} Keck M, Stehlik G and binder W: Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelte Milch. *Österreichische Milchwirtschaft.* 1980; 2: 7-14
- ^{1 1 8} (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
- ^{1 1 9} 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
- ^{1 2 0} 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): 159-62
- ^{1 2 1} 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
- ^{1 2 2} 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
- ^{1 2 3} Takayama S: Report on a Carcinogenicity Study. Research Group, Ministry of Health and Welfare, Japan. Cancer Institute of Japan, Foundation for Cancer Research, Tokyo. 1980

-
- ^{1 2 4} Ito A, Watanabe H, Naito M and Naito Y: Induction of duodenal tumors in mice by oral administration of hydrogen peroxide. *Gann* 1981; 72(1): 174-5
- ^{1 2 5} 伊藤明弘, 内藤正志, 渡辺敦光: 化学物質による動物発癌研究について—過酸化水素によるマウス発癌実験をモデルとして—. 広大原医研年報 1981; 22: 147-58
- ^{1 2 6} Ito A, Naito M, Naito Y and Watanabe H: Induction and characterization of gastro-duodenal lesions in mice given continuous oral administration of hydrogen peroxide. *Gann* 1982; 73(2): 315-22
- ^{1 2 7} Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K, Sato H and 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): 118-24
- ^{1 2 8} Marshall MV, Kuhn JO, Torrey CF, Fischman SL and Cancro LP: Hamster cheek pouch bioassay of dentifrices containing hydrogen peroxide and baking soda. *J Am Coll Toxicol.* 1996; 15(1): 45-61
- ^{1 2 9} Padma PR, Lalitha VS, Amonkar AJ and 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
- ^{1 3 0} Wales RG, White IG and Lamond DR: The spermicidal activity of hydrogen peroxide *in vitro* and *in vivo*. *J. Endocrin* 1959; 18(3): 23-44
- ^{1 3 1} Hankin L: Hydrogen peroxide, Ingestion and the growth of rats. *Nature* 1958; 182: 1453
- ^{1 3 2} 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
- ^{1 3 3} Chalmers RL: Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: A literature review. *Optometry and Vision Science.* 1989; 66: 796-803
- ^{1 3 4} Harry LS and Knoph MD: Reaction to hydrogen peroxide in a contact-lens wearer. *Amer. J. Ophthalmol*
- ^{1 3 5} 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): 217-20

-
- ¹³⁶ 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 (未公表)
- ¹³⁷ 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.
- ¹³⁸ Residual of Peracetic Acid, Peroxyoctanoic, And Hydrogen Peroxide Associated with KY-6110 on Beef Samples, Ecolab Research Center Mendota Heights, MN 2000 (未公表)
- ¹³⁹ Residue Validation Study for Antimicrobial Treatment for Meat and Poultry, ECOLAB, 2015 (未公表)
- ¹⁴⁰ 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
- ¹⁴¹ 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
- ¹⁴² 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
- ¹⁴³ Beatriz JS, Evaristo B and Mercedes G: Gas chromatographic determination of 29 organic acids in foodstuffs after continuous solid-phase extraction. *Talanta* 2011; 84: 924-30
- ¹⁴⁴ Takahashi M and 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: 10462-7
- ¹⁴⁵ Arnáiz E, Bernal J, Martín MT, Viguera CG, Bernal JL and Toribio L: Supercritical fluid extraction of lipids from broccoli leaves. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2011; 113: 479-86
- ¹⁴⁶ 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
- ¹⁴⁷ 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 2014
- ¹⁴⁸ National research council, 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, 1989.

-
- 149 日本食品添加物協会, 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, 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
- 150 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
- 151 日本食品添加物協会, 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究, 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
- 152 CDC, Age-Adjusted Kilocalorie and Macronutrient Intake Among Adults Aged ≥ 20 Years, by Sex, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2008
- 153 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.