

## 分科会 審議事項（食品添加物関係）

- ・過酢酸製剤（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸）・・・・・・・・ 1～215

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

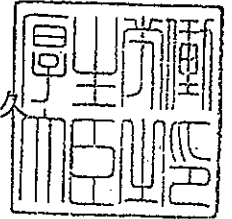


厚生労働省発食安0616第3号  
平成27年6月16日

薬事・食品衛生審議会

会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸の添加物としての指定の可否について
2. 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸の添加物としての規格基準の設定並びにこれらを含む添加物製剤の規格基準の設定について

平成 27 年 9 月 16 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会  
会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 27 年 6 月 16 日付け厚生労働省発食安 0616 第 3 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

#### 記

1. 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸の添加物としての指定の可否について
2. 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸の添加物としての規格基準の設定並びにこれらを含む添加物製剤の規格基準の設定について

過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸の食品添加物の  
指定及びこれらを含む製剤に係る規格基準の設定等に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定及び規格基準の設定については、事業者より指定等の要  
請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏  
まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

(1) 過酢酸

和名：過酢酸

英名：Peracetic acid

化学名：Peracetic acid

CAS 番号：79-21-0

INS 番号：なし

(2) 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 (HEDP)

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)

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

CAS 番号：2809-21-4

INS 番号：なし

(3) オクタン酸

和名：オクタン酸 (別名：カプリル酸)

英名：Octanoic acid (別名：Caprylic acid)

化学名：Octanoic acid

CAS 番号：124-07-2

INS 番号：なし

(4) 過酢酸製剤

和名：過酢酸製剤

英名：Peracetic acid formulation (別名：Peracetic acid solutions)

化学名：特定しない

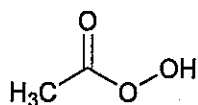
CAS 番号：なし

INS 番号：なし

## 2. 構造式、分子式及び分子量

### (1) 過酢酸

構造式：

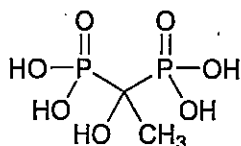


分子式及び分子量：

C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 76.05

### (2) HEDP

構造式：

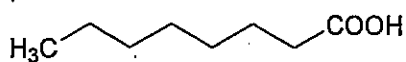


分子式及び分子量：

C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> 206.03

### (3) オクタン酸

構造式：



分子式及び分子量：

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> 144.21

### (4) 過酢酸製剤

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

## 3. 用途

過酢酸製剤は、過酢酸、酢酸、過酸化水素及び HEDP を含む混合水溶液であり、殺菌料として用いられる。また、オクタン酸を含む場合があり、その場合、過オクタン酸が生成される場合がある。過酢酸製剤における各成分の用途は以下のとおり。

過酢酸：殺菌料

HEDP：キレート剤

オクタン酸：界面活性剤、被膜剤

#### 4. 概要及び諸外国での使用状況

##### (1) 概要

###### ① 過酢酸及び過酢酸製剤

過酢酸は、無色透明な液体で刺激性の酢酸臭があり、酸性触媒の存在下で酢酸と過酸化水素から生成されるが、酢酸、過酸化水素及び水との平衡状態で存在する。我が国では、ペットボトル、プラスチックキャップの殺菌に使用されているほか、過酢酸を有効成分とする消毒液が医薬品として承認されており、医療機器の消毒等に使用が認められている。

なお、今般の指定等の要請は、過酢酸を主成分とする製剤を食品の表面殺菌に使用するため、過酢酸製剤に含まれる過酢酸等の3物質の新規指定及び同製剤の規格基準の設定を要請されたものである。

FAO/WHO 合同添加物専門家会議 (JECFA) では、2004年の第63回会合において、酢酸、過酢酸、過酸化水素、オクタン酸、過オクタン酸及びHEDPを含む過酢酸製剤について、食品添加物ではなく、加工助剤として評価を実施しており、過酢酸製剤に含まれる過酢酸、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。

また、HEDPについては、無毒性量 (NOEL) を50 mg/kg 体重/日とし、骨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からの摂取量 (0.004 mg/kg 体重/日) の1000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。

コーデックス委員会では、加工助剤は食品添加物に分類されないため、コーデックス食品添加物部会 (CCFA) が作成する添加物の使用基準 (食品に関するコーデックス一般規格 (GSFA<sup>1</sup>)) に規格は設定されていない。

<sup>1</sup> コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則 (食品添加物の安全性、使用の妥当性、適正製造規範 (GMP) の考え方等)、食品へのキャリーオーバー (食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること) の考え方等のほか、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

## ② HEDP

淡黄色の透明な液体である。我が国では、HEDP のナトリウム塩である「エチドロン酸二ナトリウム」が骨粗鬆症、骨パジェット病等の治療薬の有効成分として医薬品として使用が認められている。

JECFA では、前記のとおり、過酢酸製剤に含まれる HEDP について、NOAEL を 50mg/kg 体重/日とし、骨パジェット病治療薬としてヒトに使用される量(5mg/kg 体重/日)が過酢酸製剤を使用した食品からの摂取量(0.004mg/kg 体重/日)の 1000 倍以上の量であることに基づき、安全性に懸念をもたらすものではないとしている。

コーデックス委員会では、食品添加物に分類されておらず、使用制限は規定されていない。

## ③ オクタン酸

無色で油状の物質で、わずかににおいがある。飽和脂肪酸であり、哺乳類の乳脂肪、ココナッツ油及びパーム油に含まれている。我が国では、香料(脂肪酸類)として使用が認められているほか、既存添加物「高級脂肪酸」の成分として含まれている場合がある。

JECFA では、1999 年の第 49 回会合において、香料として評価されており、安全性に懸念はないとされている。また、2004 年の第 63 回会合において、過酢酸製剤に含まれるオクタン酸の食品中に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。

## (2) 諸外国での使用状況

### ① 過酢酸及び過酢酸製剤

欧州連合(EU)では、添加物としての使用は確認されていない。

米国では、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、一定の使用基準の下で野菜、果実、食肉、食鳥肉等の殺菌の目的で使用が認められている。また、個別製品ごとに FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる制度(Food Contact substance Notification (FCN))に基づき、上記使用基準に適合しない製剤であっても、複数の製品の使用が認められている。

オーストラリア及びニュージーランドでは、食品添加物ではなく加工助剤として野菜、果実、食肉、食鳥肉等への殺菌の目的で使用が認められている。

### ② HEDP

EU では、添加物としての使用は確認されていない。



米国、オーストラリア及びニュージーランドでは、過酢酸製剤の成分として以外に食品添加物としてその使用は認められていない。

### ③ オクタン酸

EU では、食品添加物としての食品全般に必要量での使用が認められている。

米国では、過酢酸製剤の成分としてのほか、一般に安全であると認められる物質（GRAS 物質）として、パンに 0.013%、チーズに 0.04%、油脂に 0.005% の最大使用量での使用が認められているほか、乳製品等に必要量での使用が認められている。

オーストラリア及びニュージーランドでは、過酢酸製剤の成分として以外に食品添加物としてその使用は認められていない。

## 5. 食品添加物としての有効性

過酢酸製剤の有効性及びに同製剤に含まれる過酢酸、酢酸、過酸化水素、HEDP 及びオクタン酸の有効性について記載する。

### (1) 過酢酸製剤

過酢酸製剤は、常在一般生菌のほか、病原菌であるサルモネラ属菌 (*Salmonella* sp.)、リステリア・モノサイトゲネス (*L. monocytogenes*)、腸管出血性大腸菌 0157:H7 (*E. coli* 0157:H7) など広範な微生物の殺菌に有効である。

JECFA において 2004 年の第 63 回会合で取りまとめられた、過酢酸製剤の 4 種類の殺菌溶液（溶液 A～溶液 D）に関する殺菌効果の概要について表 I- 1、それぞれの溶液の組成を表 I- 2、殺菌効果の詳細を、表 I- 3～表 I- 8 に示す。

### (2) 過酢酸、酢酸及び過酸化水素

過酢酸は、殺菌効果の主たる成分であり、酢酸、過酸化水素及び水との平衡状態で存在する。水溶液では比較的安定であるが、自然に、又は重金属（銅、鉄、クロム）の存在下で、酢酸と酸素に分解、又は、加水分解して、酢酸と過酸化水素に分解される。

過酢酸そのものは、低濃度、室温で迅速な殺菌効果があり、分解物に毒性がなく、環境汚染がなく、カタラーゼで分解されず、効果が持続することが利点とされている。殺菌効果は、食品と接触することで分解反応が促進され、分解により生成する酸素、酸素ラジカルが病原菌における細胞内酵素の SH 基結合などの破壊、細胞膜リポ蛋白機能の破壊、細胞内 DNA 塩基の酸化による細胞死、などによるものと考えられている。

酢酸及び過酸化水素は過酢酸を生成する成分であり、酢酸は pH 調整の効果もある。

食品の殺菌に使用される過酢酸製剤に含まれる過酸化水素の殺菌効果は大きくないと考えられている。また、過酸化水素は、食品中の有機物、金属イオン、カタラーゼなどにより、酸素と水に分解され、有害な副生成物は生じない。

(3) HEDP

HEDPに殺菌作用はないが、過酢酸製剤中の過酢酸及び過酸化水素の分解を触媒する金属イオン（カルシウム、鉄など）とキレート結合する作用があり、同製剤中の過酢酸を安定化させる効果がある。

(4) オクタン酸

オクタン酸は直鎖脂肪酸であり、食品の油脂成分と親和性があり、食品の疎水表面の張力を減少させ、オクタン酸を配合した過酢酸製剤での過酢酸が食品表面への接触を助ける働きがある。

表 I- 1 過酢酸製剤の殺菌効果

溶液の種類	対象食品	殺菌効果の概要
溶液 A (鶏肉用)	鶏肉 (枝肉)	浸漬処理、噴霧処理、浸漬+噴霧処理の3種類の方法において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に対して、溶液 A の効果が確認された (表 I- 3)。
	鶏肉 (枝肉、手羽、レバー)	播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・チフィウム、腸管出血性大腸菌 0157:H7 に対して、溶液 A の効果が確認された (表 I- 4)。
溶液 B (牛肉用)	牛肉	噴霧処理において、一般生菌数、大腸菌、大腸菌群に対して、溶液 B の効果が確認された (表 I- 5)。
		播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ・チフィウム、大腸菌に対して、溶液 B の効果が確認された (表 I- 6)。
溶液 C (生鮮及び加工野菜・果物用)	野菜	野菜を洗浄した後の水を溶液 C で処理したところ、未処理水と比較して、処理水で効果が確認された (表 I- 7)。
溶液 D (加工野菜・果物用)	野菜 (トマト)	トマト表面に播種したリステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ属菌の一種、腸管出血性大腸菌 0157:H7 に対して、溶液 D で効果が確認された (表 I- 8)。
	野菜 (チェリートマト)	リステリア・モノサイトゲネス、サルモネラ属菌の一種 ( <i>S. javiana</i> )、腸管出血性大腸菌 0157:H7 を播種したチェリートマトと播種していないチェリートマトを水又は溶液 D に浸漬した後、非播種のチェリートマトの菌数を比較したところ、全ての病原菌について、溶液 D で処理したものは $\log_{10}2$ より大きい減少が見られた。

表 I-2 溶液 A~D の成分組成

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

NS:未記載

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

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

※3: 過オキシ酸類を過酢酸に換算した濃度

※4: 理論値 (分析に基づいたものではない。)

表 I-3 鶏肉 (枝肉) に対して水又は溶液 A で処理した場合の微生物減少量  
(平均 log<sub>10</sub> 減少)

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

※水に対する溶液 A の相対 log<sub>10</sub> 減少

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

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

表 I-5 牛枝肉を溶液 B で処理した場合の形成されたコロニー数(CFU/cm<sup>2</sup>)の対数減少値※

菌種	処理直後	最終検査
一般生菌数、大腸菌、 大腸菌群	0.434 (SD 1.083) ~ 1.05 (SD 0.495)	0.246 (SD 1.221) ~ 0.573 (SD 0.567)

※3回（10、30、128 検体）の試験結果

SD：標準偏差

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

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

※水に対する溶液 B の相対  $\log_{10}$  減少

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

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

表 I- 8 トマトに播種した病原菌に対して、水又は溶液 D で処理した場合の微生物減少量  
(トマト表面の菌数 (log<sub>10</sub>CFU))

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

※水に対する溶液 D の相対 log<sub>10</sub> 減少

過酢酸製剤の各種微生物に対する殺菌効果に関する国内研究結果例を表 I- 9 に示す。同研究では過酢酸製剤 (0.3%過酢酸) の細菌類、抗酸菌、真菌及びウイルスに対する効果を 2%グルタルアルデヒド (医療機器、機器の殺菌に使用される。) を対照として検討された。過酢酸製剤は、細菌類では芽胞型の細菌を除き 15 秒以内で死滅するが、芽胞型の細菌 (*Bacillus subtilis*, IFO 3134) では 1 分であった。過酢酸製剤はグルタルアルデヒドに比べ、芽胞型細菌及び抗酸菌に対する効果が優れている。

表 I- 9 過酢酸 (過酢酸製剤) の抗微生物活性

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

使用温度: 25°C、 ±: まれに殺菌されない

表 I-10 市販されている果物と野菜の殺菌料の長所と短所

殺菌料	使用水準	長所	短所
塩素	50-200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡便</li> <li>・安価</li> <li>・すべての微生物に対して効果的</li> <li>・硬水によって影響されない</li> <li>・FDA 認可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有機物によって分解</li> <li>・反応生成物が有害</li> <li>・金属の腐敗性</li> <li>・皮膚刺激性</li> <li>・pH 依存性活性</li> <li>・細菌数減少に限界がある (<math>10^1 \sim 10^2</math> の減少のみ)</li> </ul>
オゾン	0.1-2.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩素よりもっと強力な抗微生物効果</li> <li>・塩素系反応生成物がない</li> <li>・経済的</li> <li>・pH 依存的な活性ではない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現場で生成が必要</li> <li>・良好な換気が必要</li> <li>・高い濃度で植物も有害</li> <li>・金属腐敗性</li> <li>・濃度測定が困難</li> <li>・塩素より初期費用が高い</li> <li>・残留効果がない</li> </ul>
二酸化塩素	1-5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩素よりもっと強力な抗微生物効果</li> <li>・pH 依存的な活性ではない</li> <li>・塩素より塩素系反応生成物が少ない</li> <li>・生物膜に対して効果的</li> <li>・FDA 認可</li> <li>・残留性抗菌作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現場で生成が必須</li> <li>・高い濃度で爆発性</li> <li>・FDA ではカット果実や野菜では許可されていない</li> <li>・細菌数減少に限界がある (<math>10^1 \sim 10^2</math> の減少のみ)</li> <li>・高い濃度で人体に有害で、爆発性があるため、生成を調整するためのシステム構築が高価</li> </ul>
過酢酸	80 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・広範囲な抗微生物効果</li> <li>・pH の調整必要なし</li> <li>・土壌との低反応性</li> <li>・生物膜に対して効果的</li> <li>・FDA 認可</li> <li>・有害分解物なし</li> <li>・安全な濃度で利用可能</li> <li>・濃度測定は容易</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細菌数減少に限界がある (<math>10^1 \sim 10^2</math> の減少のみ)</li> <li>・強い酸化性のため、濃縮溶液は扱いに危険性の可能性がある (濃縮溶液は販売されていない)</li> </ul>

Microbiology of Fruits and Vegetables, p379, Edited by Gerald M. Sapers et al.

Taylor & Francis, 2006 をもとに作成

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

## 6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準の設定のため、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、平成25年11月20日付け厚生労働省発食安1120第3号により食品安全委員会の意見を求めた過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）、オクタン酸及びこれらを含有する製剤に係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会での議論を踏まえ、以下の評価結果が平成27年6月30日付け府食第562号により通知されている。

### 【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

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 (p112) 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 であるのに対し、過オクタン酸は 14~25 ppm であるとされていることから、その量には 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(0.0014 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3.11 mg/人/日(0.056 mg/kg 体重/日)と判断した。一方、指定等要請者によ

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、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、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。

## 7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

### 【一日摂取量の推計（添加物評価書抜粋）】

#### (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、評価要請者によれば、FDAが作成した食品接触物質の累積推定一日摂取量（CEDI）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（p98）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<sup>(46)</sup>）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 $0.38 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と推計している。（参照2 3）

##### 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（p98～99）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

指定等要請者は、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251.6 g/人/日、94.1 g/人/日、48.7 g/人/日、25.4 g/人/日及び1.4 g/人/日であり、その合計を421.2 g/人/日としている。これらの食品全てに添加物製剤「過酢酸製剤」を使用すると仮定し、上述(p103)の欧州の鶏肉1 kg当たりの過酢酸の残留量0.25 mg/kg以下から、我が国における過酸(過酢酸及び過オクタン酸)及び過酸化水素の推定一日摂取量を0.105 mg/人/日以下<sup>(47)</sup>(0.0019 mg/kg 体重/日以下)と算出している。(参照141、142)

なお、指定等要請者は、過酢酸製剤により表面殺菌された食品において、過酢酸は、酢酸及び過酸化水素に分解され、また、添加物「過酸化水素」の使用基準において、最終食品の完成前に分解又は除去されなければならないと規定されていることから、実際に流通する食品において、過酸化水素が残留することのないよう、製造等の管理がなされており、これを踏まえれば、過酢酸も残留することは想定されないとしており、上述(p100)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、指定等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(p99)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63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  $0.753 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、「高めの推定」で  $3.623 \mu\text{g}/\text{kg}$  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  $0.08 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $5 \mu\text{g}/\text{人/日}$ )<sup>(48)</sup>、他用途への使用を含めた累積推定摂取量を  $17 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $1,025 \mu\text{g}/\text{人/日}$ )<sup>(48)</sup> 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  $132 \mu\text{g}/\text{人/日}$  を当時の累積推定摂取量  $502 \mu\text{g}/\text{人/日}$  に加算し、 $640 \mu\text{g}/\text{人/日}$  と算定している。(参照 1、27、28、29)

#### c. 欧州における摂取量

SCVPH (2003) は、上述 (p98) の試験結果に基づき、体重  $65 \text{kg}$  の成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉  $1 \text{kg}$  を摂取した場合の過酢酸製材由来の HEDP の摂取量を  $0.17 \text{mg}/\text{人/日}$  以下 ( $0.0026 \text{mg}/\text{kg}$  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  $32 \text{g}/\text{人/日}$  との報告から、この値をより現実的に過大に見積った  $100 \text{g}/\text{人/日}$  を用いて、過酢酸製剤由来の HEDP の一日摂取量を  $0.26 \times 10^{-3} \text{mg}/\text{kg}$  体重/日と推計している。(参照 23)

#### d. オーストラリア・ニュージーランドにおける摂取量

FSANZ (2005) によれば、過酢酸製剤を使用した鶏肉、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  $0.11 \sim 0.15 \text{mg}/\text{日}$ 、95 パーセンタイル値では  $0.28 \sim 0.35 \text{mg}/\text{日}$  であったとされている。(参照 4)

### ② 我が国における摂取量

指定等要請者は、上述 (p105) の JECFA による過酢酸製剤由来の HEDP の残留量(「高めの推定」と、平成 24 年国民健康・栄養調査から得られる食品



の一日摂取量を基に、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64のとおり、添加物「HEDP」の一日摂取量を0.0014 mg/kg 体重/日程度と推定している。（参照141、142）

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、0.0014 mg/kg 体重/日と判断した。

### （3）オクタン酸

#### 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してされている。

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104、143）

##### 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。指定等要請者によれば、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、一日推定摂取量を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144、145、146)

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、指定等要請者は、油脂の種類による摂取量比が日米間で同等と仮定し、日本人の食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平均で123 mg/人/日<sup>(49)</sup>と推計している。(参照3、147、148)

### b. 新たな指定を踏まえた摂取量

指定等要請者は、JECFAによる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、指定要請者によれば、上述 (p102) 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 137)

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は、3.11 mg/人/日 (0.056 mg/kg 体重/日<sup>(50)</sup>) 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、19、22、133)

##### ② 我が国における摂取量

###### a. 現在、既に摂取されている量

指定等要請者は、現在既に摂取されている酢酸の量について、国民健康・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. 新たな指定及び基準改正によって摂取が増加する量

また、指定等要請者は、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 ( $1.9 \times 5 = 10$ ) としている。(参照 1)

指定等要請者は、この摂取量（約 10 mg/人/日）と現在既に摂取されている量（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。

## 8. 新規指定について

過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸（HEDP）及びオクタン酸については、食品安全委員会における食品健康影響評価を踏まえ、安全性に懸念はないと考えられることから、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。

## 9. 規格基準の設定について

同法第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおりとすることが適当である。

### (1) 使用基準について

有効性及び安全性並びに諸外国での使用実態を踏まえ、過酢酸製剤及び同製剤に含有される成分について次のとおりとする。

#### ① 過酢酸製剤

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、食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.220 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 0.080 g 以下、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸として、食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.013 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。

#### ② 過酢酸

過酢酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。

#### ③ 1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

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。

④ オクタン酸

オクタン酸は、着香の目的で使用する場合及び過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。

⑤ その他、過酢酸製剤に含有される物質

我が国で食品添加物として指定されている酢酸及び過酸化水素の使用基準については今回の過酢酸製剤の規格基準の設定に伴う改正はしない。

(参考)

過酸化水素

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。

酢酸

使用基準なし

(2) 製造基準について

過酢酸及び同製剤について次のとおりとする。

① 過酢酸

過酢酸を製造する場合は、酢酸と過酸化水素を原料としたものでなければならない。

② 過酢酸製剤

過酢酸製剤を製造する場合は、過酢酸又はそれぞれの成分規格に適合する酢酸及び過酸化水素並びにそれぞれの成分規格に適合する1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸及びオクタン酸を原料とし、過酢酸若しくは酢酸及び過酸化水素に1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸を混合したもの又はこれにオクタン酸を混合したものでなければならない。

(3) 成分規格について

過酢酸製剤及び同製剤に含有される成分の成分規格を別紙1-1、2-1及び3-1のとおりとすることが適当である(設定根拠は別紙1-2、2-2及び3-2、JECFA規格等との対比表は別紙2-3及び3-3のとおり。)

## 成分規格

## 過酢酸製剤

## Peracetic acid Composition

[79-21-0, 過酢酸]

定 義 本品は、過酢酸、「酢酸」、「過酸化水素」及び「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」又はこれに「オクタン酸」を含む水溶液である。「オクタン酸」を含むことにより、過オクタン酸が生成することがある。

含 量 本品は、過酢酸 12~15%、酢酸 30~50%、過酸化水素 4~12%、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸 1%未満又はこれにオクタン酸 10%以下を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特異な刺激性のにおいがある。

定 量 法 (1) 過酢酸及び酢酸

本品約 1g を精密に量り、水を加えて正確に 100ml とし、試料液とする。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (500mg) にメタノール 5ml、続いて水 10ml を注入し、流出液は捨てる。このカラムに正確に 10ml の試料液を注入し、流出液を 100ml のビーカーにとる。次に、水 10ml を注入し、流出液を先のビーカーに合わせ、水約 50ml を加え、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液で電位差計を用いて滴定する。第一変曲点及び第二変曲点における 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量 a ml 及び b ml を求め、次式により含量を求める。

$$\text{過酢酸 (C}_2\text{H}_4\text{O}_3\text{) の含量 (\%)} = \frac{(b - a) \times 0.1 \times 76.05}{\text{試料の採取量 (g)}}$$

$$\text{酢酸 (C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{) の含量 (\%)} = \frac{a \times 0.1 \times 60.05}{\text{試料の採取量 (g)}}$$

(2) 過酸化水素

本品約 1g を精密に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 10ml を正確に量り、250ml の三角フラスコに入れ、氷冷した硫酸試液 (0.5mol/L) 75ml を加え検液とする。この検液にフェロイン試液 2 滴を加えて、0.1mol/L 硫酸セリウム (IV) 溶液で滴定する。ただし、滴定の終点は液のだいたい色が淡赤色を経て無色になるときとする。次式により含量を求める。

過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の含量 (%)

$$0.1\text{mol/L 硫酸セリウム (IV) 溶液の消費量(ml)} \times 0.1 \times 17.00$$

=

試料の採取量 (g)

(3) 1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸

本品約0.2gを精密に量り、水を加えて正確に50mlとする。この液3mlを正確に量り、100mlのビーカーに入れ、水50mlを加える。これにフェノールフタレイン試液1滴を加え、液が淡赤色を呈するときは、淡赤色が消えるまで硫酸試液(2.5mol/L)を加える。この液に更に、硫酸試液(2.5mol/L)2mlを加えて混ぜ、ペルオキシ二硫酸アンモニウム0.4gを加えて混ぜた後、沸石を入れ、蒸発する水を補いながら、ホットプレート上で90分間加熱した後、約10mlとなるまで加熱を続ける。冷後、フェノールフタレイン試液2滴を加え、液が微赤色になるまで1mol/L水酸ナトリウム試液を加える。この液を50mlのメスフラスコに移す。次に少量の水で沸石及びビーカーを数回洗い、洗液をメスフラスコに合わせ、水を加えて50mlとし、試料液とする。試料液10mlを正確に量り、酒石酸アンチモン・モリブデン酸試液2.0mlを加えてよく混ぜ、20分間放置し、検液とする。対照液は、水10mlを用いて試料液と同様に操作し調製する。別にリン酸一カリウム0.2195gを量り、水を加えて正確に1,000mlとし、この液5mlを正確に量り、水を加えて正確に1,000mlとし、標準原液とする。標準原液0ml, 3ml, 5ml, 10ml, 15ml及び20mlを正確に量り、それぞれに水を加え、それぞれを正確に50mlとし、それぞれ10mlずつ正確に量り、試料液と同様に操作し、標準液とする。検液及び6濃度の標準液につき、波長650nmにおける吸光度を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液の吸光度から検液中のリンの濃度を求め、次式により含量を求める。

1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸 (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>) の含量 (%)

$$\text{検液中のリンの濃度 } (\mu\text{g/ml}) \times 206.0$$

=

試料の採取量 (g)  $\times 61.94 \times 12$

(4) オクタン酸

本品約0.7gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に50mlとする。この液5mlを正確に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に20mlとし、検液とする。別に、オクタン酸約0.2gを精密に量り、水/アセトニトリル混液(1:1)を加えて正確に100mlとし、標準原液とする。標準原液0.5ml, 1ml, 2.5ml, 5ml及び10mlを正確に量り、それぞれに水/アセトニトリル混液(1:1)を加え、それぞれを正確に20mlとし、標準液とする。検液及び5濃度の標準液をそれぞれ20μlずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。それぞれの標準液の

オクタン酸のピーク面積を測定し、検量線を作成する。この検量線と検液のオクタン酸のピークの面積から検液中のオクタン酸の濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を求め、次式により含量を求める。

$$\begin{aligned} & \text{オクタン酸 (C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{) の含量 (\%)} \\ & \quad \text{検液中のオクタン酸の濃度 (\mu\text{g}/\text{ml})} \\ & = \frac{\quad}{\quad} \\ & \quad \text{試料の採取量 (g)} \times 50 \end{aligned}$$

#### 操作条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 210nm)

カラム充てん剤 5 $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 25cm のステンレス管

カラム温度 30 $^{\circ}\text{C}$

移動相 酢酸 0.12 g を水 350ml に溶かし, アセトニトリル 650ml を加える。

流量 1.0ml/分

#### 試薬・試液

アスコルビン酸試液 L-アスコルビン酸 1.76 g を量り, 水を加えて溶かし, 100ml とする。

塩化 1, 10-フェナントロリニウム 1 水和物  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [K 8202]

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (500mg) 内径 10~25mm のポリエチレン製のカラム管に, オクタデシルシリル化シリカゲル 0.5 g を充てんしたもの, 又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

オクタン酸, 定量用  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$  本品は, 無~淡黄色で, 澄明の液体である。

含量 本品は, オクタン酸 ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) 98.0%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定するとき, 波長 2,930 $\text{cm}^{-1}$ , 2,860 $\text{cm}^{-1}$ , 1,710 $\text{cm}^{-1}$ , 1,460 $\text{cm}^{-1}$ , 1,420 $\text{cm}^{-1}$ , 1,280 $\text{cm}^{-1}$ , 1,230 $\text{cm}^{-1}$ , 1,200 $\text{cm}^{-1}$ , 1,110 $\text{cm}^{-1}$ , 940 $\text{cm}^{-1}$  及び 720 $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収帯を認める。

凝固点 15~17 $^{\circ}\text{C}$

屈折率  $n_D^{20} = 1.425 \sim 1.431$

比重  $d_{20}^{20} = 0.909 \sim 0.915$

定量法 本品約 0.05 g を精密に量り, N, O-ビストリメチルシリルトリフルオロアセトアミド 1 ml を加え, 密閉して混合し, 水浴上で 30 分間加熱する。冷後, 次の操作条



件でガスクロマトグラフィーを行い、主ピークの面積百分率を求める。

#### 操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.53 mm, 長さ 15m のケイ酸ガラス製の細管にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 1.5 $\mu$ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50℃から毎分 10℃で昇温し, 280℃に到達後, 2分間保持する。

注入口温度 280℃

検出器温度 280℃

注入方式 スプリット(20:1)。ただし, いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム

流量 被検成分のピークが 5~20 分の間に現れるように調整する。

酒石酸アンチモニルカリウム試液 ビス[(+)-タルトラト]ニアンチモン(III)酸二カリウム 3水和物 1.37 g を量り, 水 350ml に徐々に加えて溶かし, 更に水を加えて 500ml とする。

酒石酸アンチモン・モリブデン酸試液 硫酸試液 (2.5mol/L) 50ml を量り, 酒石酸アンチモニルカリウム試液 5ml, セモリブデン酸六アンモニウム 4水和物溶液 (1→25) 15ml 及びアスコルビン酸試液 30ml を加えてよく混ぜる。用時調製する。

定量用オクタン酸 オクタン酸, 定量用を見よ。

ビス[(+)-タルトラト]ニアンチモン(III)酸二カリウム 3水和物

$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$  [ビス[(+)-タルトラト]ニアンチモン(III)酸二カリウム三水和物, K 8533]

フェロイン試液 硫酸鉄(II) 7水和物 0.70 g を量り, 水 70ml 及び塩化 1, 10-フェナントロリニウム 1水和物 1.78 g を加えて溶かし, 更に水を加えて 100ml とする。

硫酸試液 (0.5mol/L) 硫酸 14ml を量り, 水 350ml に徐々に加え, 冷後, 更に水を加えて 500ml とする。

硫酸試液 (2.5mol/L) 硫酸 70ml を量り, 水 350ml に徐々に加え, 冷後, 更に水を加えて 500ml とする。

硫酸セリウム(IV) 4水和物  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [硫酸セリウム(IV)四水和物, K 8976]

0.1mol/L硫酸セリウム(IV)溶液 1,000ml 中硫酸セリウム4水和物

( $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 分子量 404.30) 40.43 g を含む。

硫酸セリウム(IV) 4水和物約 40.4 g を量り, 硫酸 50ml を加えてかき混ぜる。更に, 発熱に注意してかき混ぜながら, 水 900ml を 20ml ずつ徐々に加える。24 時間放置した後, ガラスろ過器でろ過した後, 水を加えて 1,000ml とする。

標定 本液 25ml を正確に量り, 硫酸 (1→6) 30ml を加え, 0.1mol/L 硫酸第一鉄アンモニウム溶液で滴定する (指示薬 フェロイン試液 約 0.2ml)。終点は, 液の色が青緑色から黄赤色になるときとする。

ファクターは, 次の式によって算出する。

$$f = f_1 \times V / 25$$

ただし,  $f$  : 0.1mol/L 硫酸セリウム(IV) 溶液のファクター

$f_1$  : 0.1mol/L 硫酸第一鉄アンモニウム溶液のファクター

$V$  : 0.1mol/L 硫酸第一鉄アンモニウム溶液の消費量 (ml)

## 過酢酸製剤に係る成分規格等の設定根拠

過酢酸は単一物質として存在しないため、過酢酸製剤として成分規格を設定することとした。過酢酸製剤は、過酢酸、酢酸、過酸化水素及び1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸を含む添加物製剤である。また、過酢酸製剤は、オクタン酸を含むこともある。指定要請者により提出された成分規格案（指定要請規格案）を検討し、海外の製品情報を調査して得られた分析法（海外の分析法）及び第8版食品添加物公定書（8版公定書）を参考に成分規格案を設定した。

## 定義

JECFA は、2004年の第63回会合において、酢酸、オクタン酸（単独又は併用）、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）から作られた殺菌溶液の安全性評価を実施しており、成分として、過酢酸、酢酸、過酸化水素及びHEDP、更にオクタン酸を配合した場合には、過オクタン酸及びオクタン酸を規定している。以上を踏まえ、本規格案では、指定要請規格案の記載を参考に、「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」又はこれに「オクタン酸」を含む水溶液である。「オクタン酸」を含むことにより、過オクタン酸が生成することがある。」とした。

## 含量

第63回 JECFA 会議（Food Additives Series:54）において殺菌効果の概要について取りまとめられた際に示された4種類の殺菌溶液（溶液A～溶液D）の組成を参考に規格値を設定した。

	過酢酸	酢酸	過酸化水素	オクタン酸	過オクタン酸	HEDP	水
成分規格案	12-15%	30-50%	4-12%	10%以下	-	<1%	-
溶液 A	12.0%	40.6%	6.2%	3.2%	0.8%	0.6%	36.6%
溶液 B	12.2%	49.4%	4.5%	8.8%	1.4%	0.6%	23.1%
溶液 C	15.0%	32.0%	11.1%	0.0%	0.0%	0.9%	41.0%
溶液 D	12.0%	42.0%	4.0%	10.0%	3.4%	0.6%	28.0%

## 性状

本品は、30～50%の酢酸を含む製剤であり、主なにおいは酢酸由来であることから、酢酸の性状を参考に、「本品は、無色透明な液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とした。

## 定量法

## (1)過酢酸及び酢酸

海外の分析法は、オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムに通液することによりオクタン酸及び過オクタン酸を除去した液につき、水酸化ナトリウム溶液により中和滴定法を行い、酢酸及び過酢酸を定量する方法である。そこで、この方法について検討した結果、酢酸を試料とした場合、99.0%以上の回収率であり、過酢酸製剤中の酢酸と過酢酸を同時に求められることが確かめられたことから、これを採用した。

## (2)過酸化水素

海外の分析法は、過酢酸及び過酸化水素の連続分析方法である。過酢酸は酢酸との同時定量することから、過酸化水素の分析法を検討し、設定した。

## (3) 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 (HEDP)

海外の分析法は、ペルオキシ二硫酸アンモニウムでHEDPを分解し、モリブデン青法により定量する方法である。この方法を検討し、これを採用した。

## (4)オクタン酸

海外の分析法は、オクタデシルシリル化シリカゲルカラムを用いたHPLCである。この方法を検討し、これを採用した。なお、4種類のカラム (InertSustain C18 (粒径5 $\mu$ m, 内径4.6mm, 長さ250nm), Inertsil ODS-3 (粒径5 $\mu$ m, 内径4.6mm, 長さ250nm), Inertsil ODS-3V (粒径5 $\mu$ m, 内径4.6mm, 長さ250nm), L-column2 ODS (粒径5 $\mu$ m, 内径4.6mm, 長さ250nm)) を検討したところ、試料中にはオクタン酸と近接するピークが観察され、カラムにより挙動が異なり、L-column2 ODSでの分離が最も良好であった(参考1)。

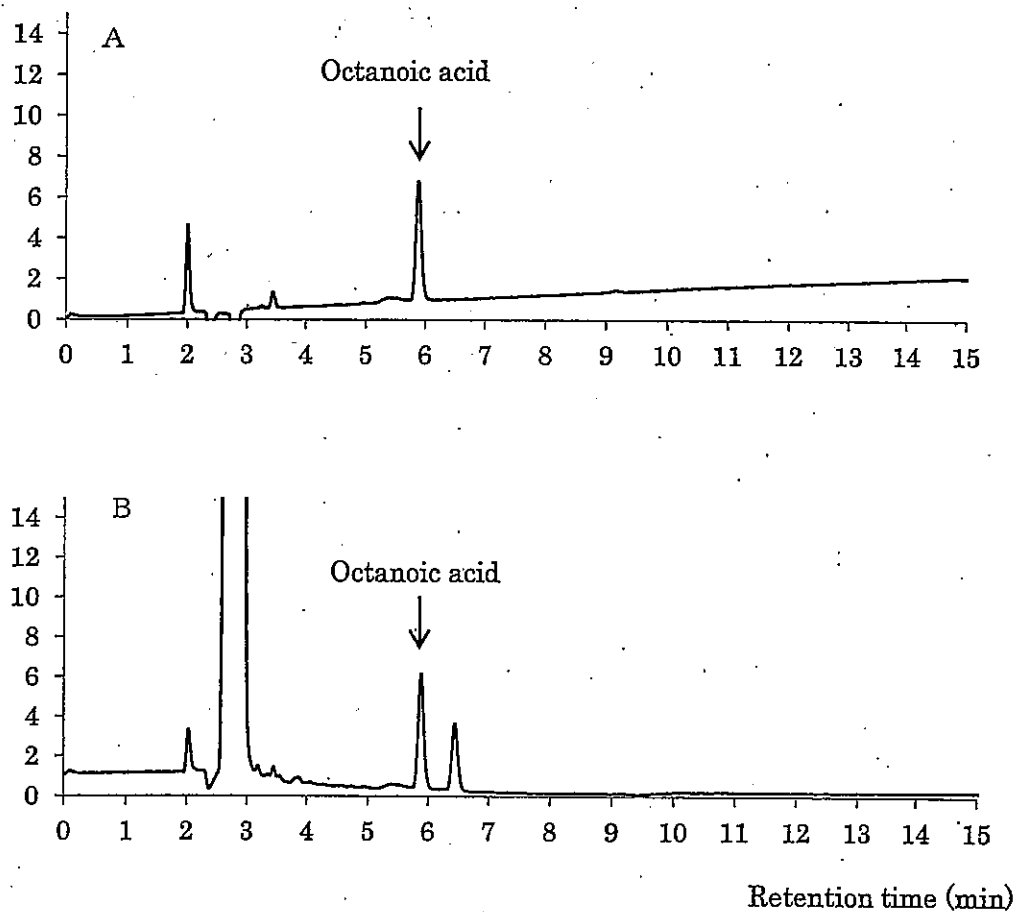


Fig. 過酢酸製剤中のオクタン酸の定量における HPLC クロマトグラム

A : オクタン酸 標準液 100µg/ml

B : 検液

操作条件

検出器 紫外吸光度計 (測定波長 210nm)

カラム充填剤 5 µm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 25cm のステンレス管

L-Column2 ODS (Lot No.4311246-M)

カラム温度 30°C

移動相 酢酸 0.12 g を水 350ml に溶かし, アセトニトリル 650ml を加える。

流量 1.0ml/分

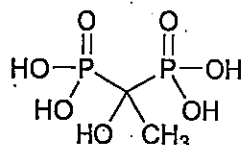
## 成分規格

1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸

1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid

エチドロン酸

HEDP

 $C_2H_8O_7P_2$ 

分子量 206.03

(1-Hydroxyethane-1,1-diyl)diphosphonic acid [2809-21-4]

含 量 本品は、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 ( $C_2H_8O_7P_2$ ) 58.0 ~ 62.0% を含む。

性 状 本品は、無~淡黄色の澄明な液体である。

純度試験 (1) 比重 1.430~1.471

(2) 液性 pH2.0 以下 (1.0 g, 水 100ml)

(3) 塩化物 Cl として 0.004% 以下

本品約 25 g を精密に量り、水約 50 ml 及び硝酸 3 ml を加える。0.005mol/L 硝酸銀溶液で電位差計を用いて滴定する。終点における 0.005mol/L 硝酸銀溶液の消費量 a ml を求め、次式により塩化物の量を求める。ただし、変曲点が 2 つ以上ある場合は、終点は、最終の変曲点とする。

$$a \times 0.005 \times 3.545$$

$$\text{塩化物 (Cl) の量 (\%)} = \frac{\quad}{\text{試料の採取量 (g)}}$$

(4) 亜リン酸  $H_3PO_3$  として 4.0% 以下

本品約 1.5 g を精密に量り、ヨウ素フラスコに精密に量り、水 20 ml 及びリン酸緩衝液 (pH7.3) 50 ml を加え、水酸化ナトリウム溶液 (1 → 2) で pH7.3 に調整する。次に 0.05 mol/L ヨウ素溶液 25 ml を正確に量って加え、直ちに密栓して暗所に 15 分間放置した後、酢酸 5 ml を加え、過量のヨウ素を 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 デンプン試液 1 ~ 3 ml)。ただし、滴定の終点は液が終点近くで淡黄色になったとき、デンプン試液を加え、生じた青色が脱色されるときとする。別に空試験を行い補正する。

$$0.05 \text{ mol/L ヨウ素溶液 } 1 \text{ ml} = 4.10 \text{ mg } H_3PO_3$$

(5) 鉛 Pb として 5.0  $\mu\text{g/g}$  以下

本品 0.80 g を量り，白金製，石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーカーに入れる。硫酸 1 ml を加え，徐々に温度を上げ，試料が炭化し，硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。必要があれば硫酸を更に加え，試料がほとんど炭化するまで加熱する。必要があれば，容器に緩く蓋をして電気炉に入れ，徐々に温度を上げて 450～600℃ で強熱して灰化する。炭化物が残る場合は，必要があればガラス棒で炭化物を砕き，硫酸（1→4）1 ml 及び硝酸 1 ml で潤し，白煙が発生しなくなるまで加熱した後，電気炉で強熱して完全に灰化する。残留物に塩酸（1→4）10 ml を入れ，水浴上で加熱して蒸発乾固する。残留物に塩酸（1→4）20 ml を入れ，時計皿等で覆い，5 分間沸騰させ，冷後，試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液（1→2）10 ml を加え，チモールブルー試液 1 ml を指示薬として，アンモニア水を液の色が黄色から淡黄緑色に変わるまで加える。この液を分液漏斗又は遠心管に移し，灰化容器を少量の水又は温水で洗い，洗液を分液漏斗又は遠心管に合わせる。これにピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液（3→100）5 ml を加えて 5 分間放置し，酢酸ブチル 10 ml を正確に加えて 5 分間振とうした後，放置又は遠心分離する。その後，酢酸ブチル層をとり，これを検液とする。別に鉛標準液 4 ml を正確に量り，試料液の場合と同様に操作し，比較液とする。検液及び比較液につき，鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(5) 鉄 Fe として 10 $\mu$ g/g 以下

本品約 0.2 g を精密に量り，容器に入れ，硝酸 5 ml を加えて，マイクロ波を照射して試料を分解する装置で 230℃ に昇温し灰化する。冷後，メスフラスコに移し，水を加えて正確に 50 ml とし，試料液とする。別に鉄標準液適量を正確に量り，硝酸（1→10）を加えて 1 ml 中に鉄（Fe=55.85）10 ng，25 ng，50 ng，100 ng 及び 200 ng を含むように調製して，標準原液とする。試料液及び 5 濃度の標準原液をそれぞれ 10 ml ずつ正確に量り，内標準溶液 40  $\mu$ l ずつを正確に加え，検液及び標準液とする。ただし，内標準溶液は，イットリウム標準原液 1.0 ml を量り，硝酸（1→10）を加えて 100 ml とする。検液及び標準液につき，誘導結合プラズマ発光強度測定法の内標準法により検量線を作成する。検量線から検液中の鉄の濃度（ng/ml）を求め，次式により鉄の量を求める。

$$\text{鉄 (Fe) の量 } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{検液中の鉄の濃度 (ng/ml)}}{\text{試料の採取量 (g)} \times 20}$$

(7) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として 6.7 $\mu$ g/g 以下 (0.30 g, 第 1 法, 装置 B)

定量法 本品約 3 g を精密に量り，水 150 ml を加えて溶かし，かくはんしながら 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で電位差計を用いて滴定する。終点は，第二変曲点とする。終点における 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液の消費量を a ml とする。

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

$$= \frac{a \times 206.0}{\text{試料の採取量 (g)} \times 30} \times \text{亜リン酸の量}(\%) \times 1.675$$

#### 試薬・試液

イットリウム標準原液 本液 1 ml は、イットリウム(Y) 1 mg を含む。誘導結合プラズマ発光強度測定用に調製したものをを用いる。

0.005 mol/L 硝酸銀溶液 1,000 ml 中硝酸銀 ( $AgNO_3$ , 分子量 169.87) 0.8493 g を含む。

0.1 mol/L 硝酸銀溶液に水を加えて正確に 20 倍容量に薄める。

リン酸緩衝液 (pH7.3) リン酸一ナトリウム 138 g を量り、水 800 ml を加えて溶かし、水酸化ナトリウム溶液(1 → 2)で pH7.3 に調整し、水を加えて 1,000 ml とする。



## 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 (HEDP) に係る成分規格等の設定根拠

主に、JECFA 規格 (以下 JECFA) 及び第 8 版食品添加物公定書 (公定書) を参考にして成分規格案を設定した。

## 含量

JECFA は「総活性酸 58 ~62%」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA と同水準の規格値とするが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して、小数第 1 位までを有効数字とし「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸 ( $C_2H_3O_7P_2$ ) 58.0 ~62.0%を含む。」とした。

## 性状

JECFA は「透明な淡黄色の液体で、浮遊物を含まない。」としている。JECFA に倣うが、公定書では透明で浮遊物を含まない状態を「澄明」としていることから、本規格案では「本品は、無~淡黄色の澄明な液体である。」とした。

## 確認試験

JECFA は確認試験に溶解性、pH (液性)、比重及び氷点 (Freezing point) を採用している。pH (液性) 及び比重については、他の品目に習い、純度試験に設定した。溶解性 (水、リン酸、エチレングリコールと混和できる、ほとんどの有機溶媒に可溶である。) は確認試験として設定する必要性は低いため、設定しないこととした。また、JECFA では、氷点 (Freezing point)  $-25^{\circ}C$  と規定されているが、JECFA の Combined Compendium of Food Additive Specifications の Analytical method (Volume 4) に、試験法が規定されておらず、試験法が不明であるため、設定を見送った。

## 純度試験

- (1) 比重 JECFA では「1.430~1.471 ( $20^{\circ}C$ )」と設定されていることから、本規格案では同規格値を設定することとした。
- (2) 液性 JECFA では「pH2.0 以下(1%溶液)」と設定されていることから、本規格案では同規格値を設定することとした。
- (3) 塩化物 JECFA では「40mg/kg 以下」と設定されている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA と同水準の規格値とするが、他の食品添加物の塩化物の規格値の単位は%で表記されていることから、「塩化物 Cl として 0.004%以下」とした。試験法は JECFA に倣った。ただし、JECFA では、第 1 変曲点までの硝酸銀溶液の量より塩化物の量を求めることとしているが、実際の試薬の HEDP を測定した際、変曲点が 2 つ存在した。硝酸銀と反応する物質として他のハロゲン化物が考えられたことから、ヨウ化物イオン標準液、臭化物イオン標準液及び塩化物イオン標準液を添加して試験を行ったところ、臭化物イオン標準液を添加した場合には第 1 変曲点までに要する硝酸銀溶液量が、塩化物イオン標準液を添加した場合には第 2 変曲点までに要する硝酸銀溶液量が増加したことから、HEDP に

は、臭化物イオン及び塩化物イオンが含まれていると考えられた(参考2)。なお、臭化物も測定対象とすべきと考えられたが、JECFAでは、塩化物としての規格値を定めていることから、本規格案でも、塩化物として求めることとした。また、JECFAでは塩素の原子量に相当する係数を『3.55 (=35.5×100/1000)』と有効数字3桁で表示しているが、公定書では、原子量等に係わる係数を有効数字4桁で表示していることから、本規格案では『3.545』とした。(参考2)

- (4) 亜リン酸 JECFAでは「4.0%以下」と設定されていることから、同規格値及び試験法を設定することとした。
- (5) 鉛 JECFAでは「5 mg/kg 以下」と設定されている。本規格案では、国際整合性を考慮してJECFAと同水準の規格値とするが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して、小数第1位までを有効数字とし「Pbとして5.0µg/g以下」と設定することとした。試験法については、リン酸塩を含むことから、灰化後、APDC-溶媒抽出法を用いることとした。
- (6) 鉄 JECFAは「10mg/kg以下」と設定され、試験法については、「原子吸光光度法で規格値に適切な方法を用いる」としている。試薬のHEDPについて、乾式灰化を行ったところ、規格値を大幅に超え、るつぼの腐食や灰化作業中の鉄による汚染が考えられたことから、作業工程の少ないマイクロ波照射自動分解装置での灰化を行うこととした。今回、18分間かけて230℃とし、230℃を20分間保持することにより、灰化することができたが、試料のマイクロ波照射による灰化は、温度制御できる装置により温度条件の調整ができると考えられるため、詳細な条件は設定しないこととした。マイクロ波照射自動分解装置では、灰化できる試料量が少ないため、分析には、原子吸光光度法ではなく、誘導プラズマ発光強度測定法(ICP)を用いることとした。また、結果のばらつきを抑えるため、イットリウムを内標準元素とする内標準法により行うこととした。
- (7) ヒ素 JECFAは「Asとして5mg/kg以下」と設定されている。本規格案では、国際整合性を考慮してJECFAと同水準の規格値とするが、他の食品添加物のヒ素の規格を考慮して「As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として6.7µg/g以下(0.30g, 第1法, 装置B)」とした。

定量法 JECFAでは、中和滴定で行うこととしている。1mol/L水酸化ナトリウム溶液を1mlずつ添加するという操作方法である。本規格案では、精度を考慮し、電位差計を用いることとした。

JECFAでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

酢酸 JECFAはイオンクロマトグラフィーで行うこととしている。本品は酢酸を40~50%含む過酢酸製剤中に使用されるため、酢酸の量は規定しないこととした。

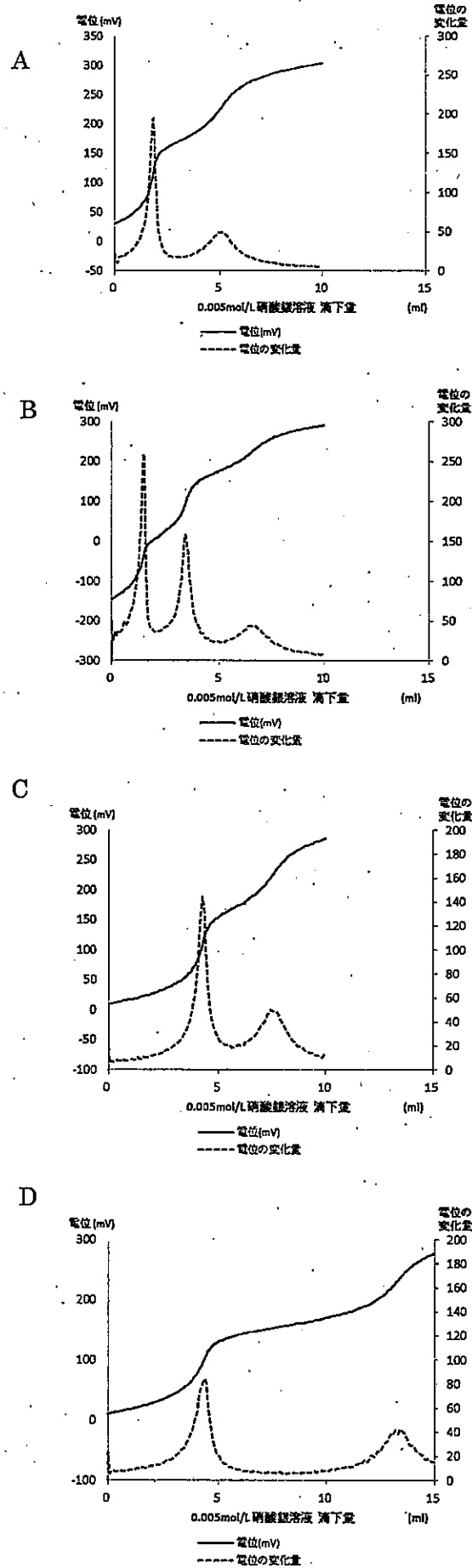


Fig 1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸 (HEDP) 純度試験(3)塩化物における滴定曲線

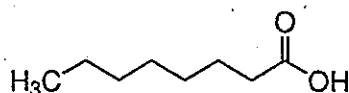
- A: HEDP
- B: I 標準液添加 HEDP
- C: Br 標準液添加 HEDP
- D: Br 及  $UCl$  標準液添加 HEDP

## 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 他の規格との比較

	本規格案	JECFA
定義	設定しない	1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) は商業的に亜リン酸と1つ以上のアセチル化剤(無水酢酸, 塩化アセチル及び/又は酢酸)の反応によって製造される。最終製品は、一般に60% HEDP水溶液である。
含量	1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>7</sub> P <sub>2</sub> ) 58.0 ~62.0%を含む。	総活性酸58 ~62%
性状	本品は、無~淡黄色の澄明な液体である。	本品は、透明な淡黄色の液体で、浮遊物を含まない。
確認試験		
溶解性	設定しない	水, リン酸, エチレングリコールと混和できる, ほとんどの有機溶媒に可溶である。
氷点	設定しない	-25℃
純度試験		
(1)比重	1.430~1.471(20℃)	1.430~1.471(20℃)(確認試験)
(2)液性	pH2.0以下(1.0g, 水100ml)	pH2.0以下(1%溶液)(確認試験)
(3)塩化物	Clとして0.004%以下	Clとして40mg/kg以下
(4)亜リン酸	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> として 4.0%以下	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> として 4.0%以下
(5)鉛	Pbとして 5.0µg/g以下	Pbとして 5mg/kg以下
(6)鉄	Feとして 10µg/g以下 (ICP)	Feとして 10mg/kg以下 (原子吸光度法)
(7)ヒ素	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として 6.7µg/g以下	Asとして5mg/kg以下
酢酸	設定しない	酢酸として1.0%以下(IC)
定量法	中和滴定	中和滴定

## 成分規格

オクタン酸  
Octanoic Acid  
Caprylic Acid  
カプリル酸



$C_8H_{16}O_2$

分子量 144.21

Octanoic Acid [124-07-2]

含 量 本品は、オクタン酸 ( $C_8H_{16}O_2$ ) 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色の油状の液体で、わずかににおいがある。

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

純度試験 (1) 酸価 366~396

本品約0.3 gを精密に量り、香料試験法中の酸価の試験を行う。

(2) 鉛 Pbとして $2.0\mu\text{g/g}$ 以下

本品2.0 gを量り、白金製、石英製若しくは磁製のるつぼ又は石英製のビーカーに入れる。徐々に加熱し、炭化し始める前に加熱をやめ、硫酸1 mlを加え、徐々に温度を上げ、試料が炭化し、硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。必要があれば硫酸を更に加え、試料がほとんど炭化するまで加熱する。必要があれば容器に緩く蓋をして電気炉に入れ、徐々に温度を上げて $450\sim 600^\circ\text{C}$ で強熱して灰化する。炭化物が残る場合は、必要があればガラス棒で炭化物を砕き、硫酸(1→4) 1 ml及び硝酸1 mlで潤し、白煙が発生しなくなるまで加熱した後、電気炉で強熱して完全に灰化する。残留物に塩酸(1→4) 10 mlを入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。残留物に少量の硝酸(1→100)を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸(1→100)を加えて正確に10 mlとし、検液とする。なお、 $500^\circ\text{C}$ 以下で灰化操作を行う場合には、耐熱ガラス製のビーカーを使用することができる。別に、鉛標準原液1 mlを正確に量り、水を加えて正確に100 mlとする。この液4 mlを正確に量り、硝酸(1→100)を加えて正確に10 mlとしたものを比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第1法により試験を行う。

(3) デカン酸 3.0%以下

定量法の操作条件でガスクロマトグラフィーを行い、測定時間内に現れるすべての成分のピーク面積の総和を100とし、それに対するデカン酸のピーク面積百分率を求め、デカン酸の含量とする。

水分 0.4%以下 (5 g, 直接滴定)

強熱残分 0.1%以下 (10 g, 800℃, 15分間)

#### 定量法

香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。ただし、カラムは内径0.25~0.53mm, 長さ30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを0.25~1 $\mu$ mの厚さで被覆したものを使用する。カラム温度は、150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24分間保持する。

#### 試薬・試液

デカン酸  $C_{10}H_{20}O_2$  本品は、無~淡黄色の澄明な液体又は白~微淡黄色の結晶若しくは塊である。

含量 99.0%以上

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、2676 $cm^{-1}$ , 1700 $cm^{-1}$ , 1299 $cm^{-1}$ , 1268 $cm^{-1}$ , 1232 $cm^{-1}$ , 1200 $cm^{-1}$ , 1075 $cm^{-1}$ , 934 $cm^{-1}$ , 825 $cm^{-1}$ 及び686 $cm^{-1}$ のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

純度試験

凝固点 29~33℃

定量法 本品約0.05 gを精密に量り、N, O-ビストリメチルシリルトリフルオロアセトアミド1 mlを加え、密閉して混合し、水浴上で30分間加熱する。その後、室温まで冷却したものを検液とし、次の条件でガスクロマトグラフィーを行い、主ピークの面積百分率を求める。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.53 mm, 長さ 15m のケイ酸ガラス製細管にガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを1.5 $\mu$ mの厚さで被覆したもの。

カラム温度 60℃から280℃まで毎分10℃で昇温する。

注入口温度 280℃

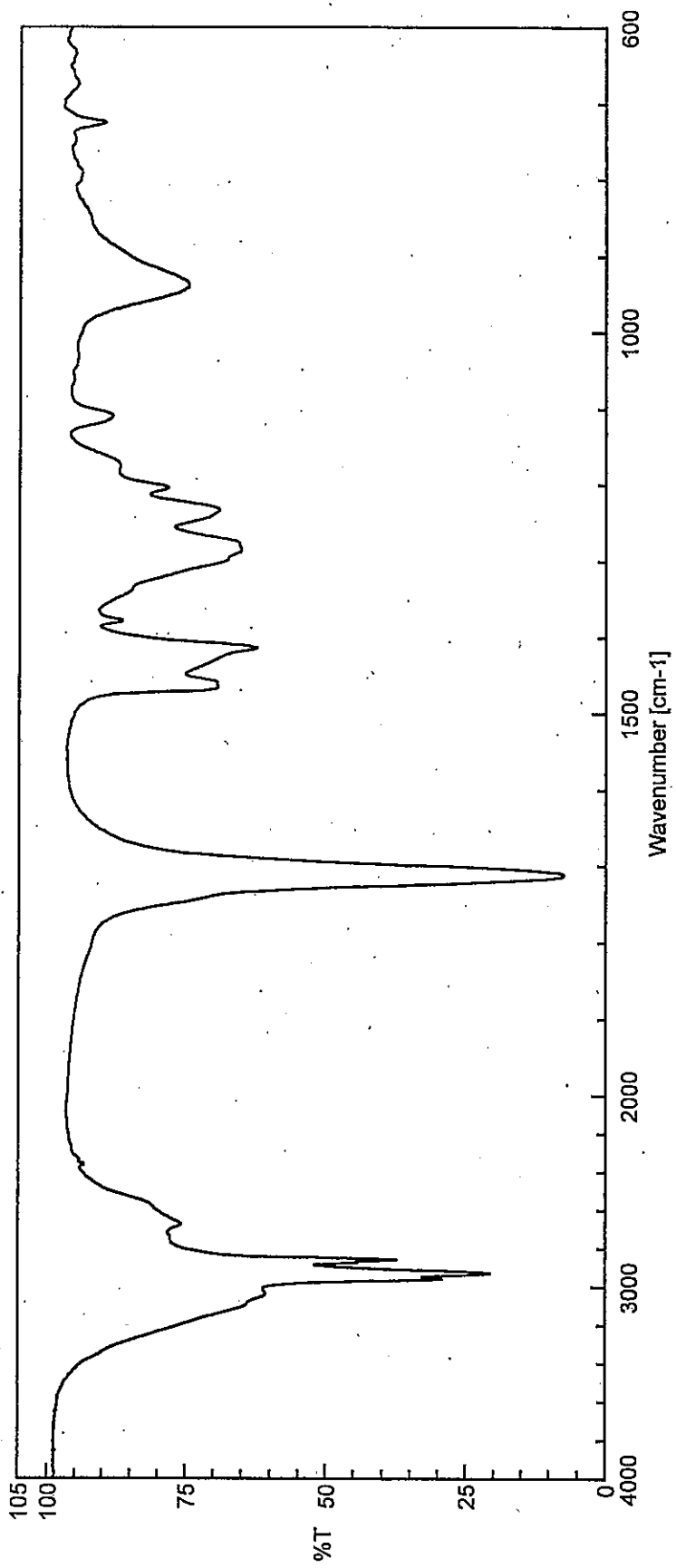
検出器温度 280℃

注入方式 スプリット(20:1)。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム

流量 被検成分のピークが5~20分間に現れるように調整する。

オクタン酸



## オクタン酸に係る成分規格等の設定根拠

主に、JECFA 規格 (以下 JECFA)、FCC 9th 規格 (以下 FCC) 及び第 8 版食品添加物公定書 (公定書) を参考にして成分規格案を設定した。なお、EU において規格はない。

## 含量

JECFA は「95%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA と同水準の規格値とするが、他の食品添加物の規格値との整合性を考慮して、小数第 1 位までを有効数字とし「95.0%以上」とした。

## 性状

JECFA は「本品は、無色の油状の液体で、わずかに不快なおいがある」とし、FCC は「無色の油状の液体」としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「本品は、無色の油状の液体で、わずかにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用している。そこで、本規格案では、赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法を採用した。なお、FCC では規格試験は設定されていない。

## 純度試験

- (1) 酸価 JECFA 及び FCC は「366~396」と設定されていることから、同規格値を設定することとした。JECFA では試料 5g に対し、0.5N 水酸化カリウム溶液で、FCC では試料 5g に対し、0.5N 水酸化ナトリウム溶液で滴定を行うこととしている。酸価とは、試料 1g を中和するのに要する水酸化カリウム (KOH) の mg 数であり、試料 5g の場合、1830~1980mg の KOH に相当する、0.5N 水酸化カリウム溶液 65~71ml を要するが、滴定液量としては多すぎると考えられる。一方、公定書の香料試験法中の酸価では、0.1mol/L 水酸化カリウム溶液で滴定を行うこととしている。そこで、本規格案では、滴定液を香料試験法で使用する 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液とし、滴定液量が 20ml 程度となるよう、試料採取量を 0.3g とすることとした。
- (2) 鉛 JECFA に 2mg/kg 以下が設定されていることから、他の品目の成分規格に倣い、「Pb として 2.0 $\mu$ g/g 以下」と設定することとした。なお、FCC では設定されていない。
- (3) デカン酸 JECFA では定量法の条件で、面積百分率でデカン酸の量を求めることとしている。本規格案では香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件 (1) により定量を行うこととするため、オクタン酸に規格値相当量のデカン酸を添加して試験を行った。その結果、面積百分率の平均 3.12%、RSD1.17%と、問題なく試験を行うことができたので、定量法の操作条件で試験



を行うこととした。なお、FCC では設定されていない。

**水分** JECFA 及び FCC に 0.4%以下と設定されていることから、同規格を設定することとした。

**強熱残分** JECFA 及び FCC に 0.1%以下と設定されていることから、同規格を設定することとした。強熱条件は、JECFA は 800℃で 15 分、FCC は 800℃で 30 分を規定している。800℃で 15 分強熱したところ、強熱残分は 0%となったことから、加熱時間は 15 分とした。

**定量法** JECFA では、「適切なガスクロマトグラフィー技術を用いて定量する。」とされている。しかしながら、試料量と試料調製の方法について JECFA では「AOCS Method Cc 1-62 及び Ce 1f-96 に基づき、FNP 5 に記述された方法の原理に従う。オクタン酸の百分率はオクタン酸メチルの面積百分率とする。」と記載されているのみで、具体的な操作方法は記載されていない。一方、オクタン酸は、類又は誘導体として指定されている 18 項目の香料の中の脂肪酸類の 1 品目であり、香料としてのオクタン酸の定量には、香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーが採用されていることから、これを採用することとした。なお、FCC では含量の規定はない（参考 3）。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

**溶解性** JECFA 規格は確認試験に、また、FCC 規格は Description に「水に難溶、ほとんどの有機溶媒に可溶である」としている。しかしながら、本規格案では GC による含量測定、IR による確認試験及び純度試験として酸価、ヨウ素価等を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

**純度試験**

- (1) **ヨウ素価** JECFA 及び FCC は「2.0 以下」と設定されている。ヨウ素価は、対象となる物質 100g と結合するハロゲンの量をヨウ素(I)に換算した g 数であり、主として、油脂中の不飽和結合量の指標となる。オクタン酸は、飽和脂肪酸であるため、ヨウ素価を設定する必要性は低いと考えられることから、設定しないこととした。
- (2) **不けん化物** JECFA 及び FCC は「0.2%以下」と設定されている。オクタン酸は蒸留精製により得られるものであり、対象となる不けん化物は、オクタナール等のアルコールと考えられる。今回、定量法にガスクロマトグラフィー（面積百分率法）を採用しており、アルコール類は脂肪酸よりも保持時間が短いため、検出可能である。また、オクタナールは JECFA で評価され、香料として用いられていることから、安全性上の問題はない。以上のことから、不けん化物は設定しないこととした。

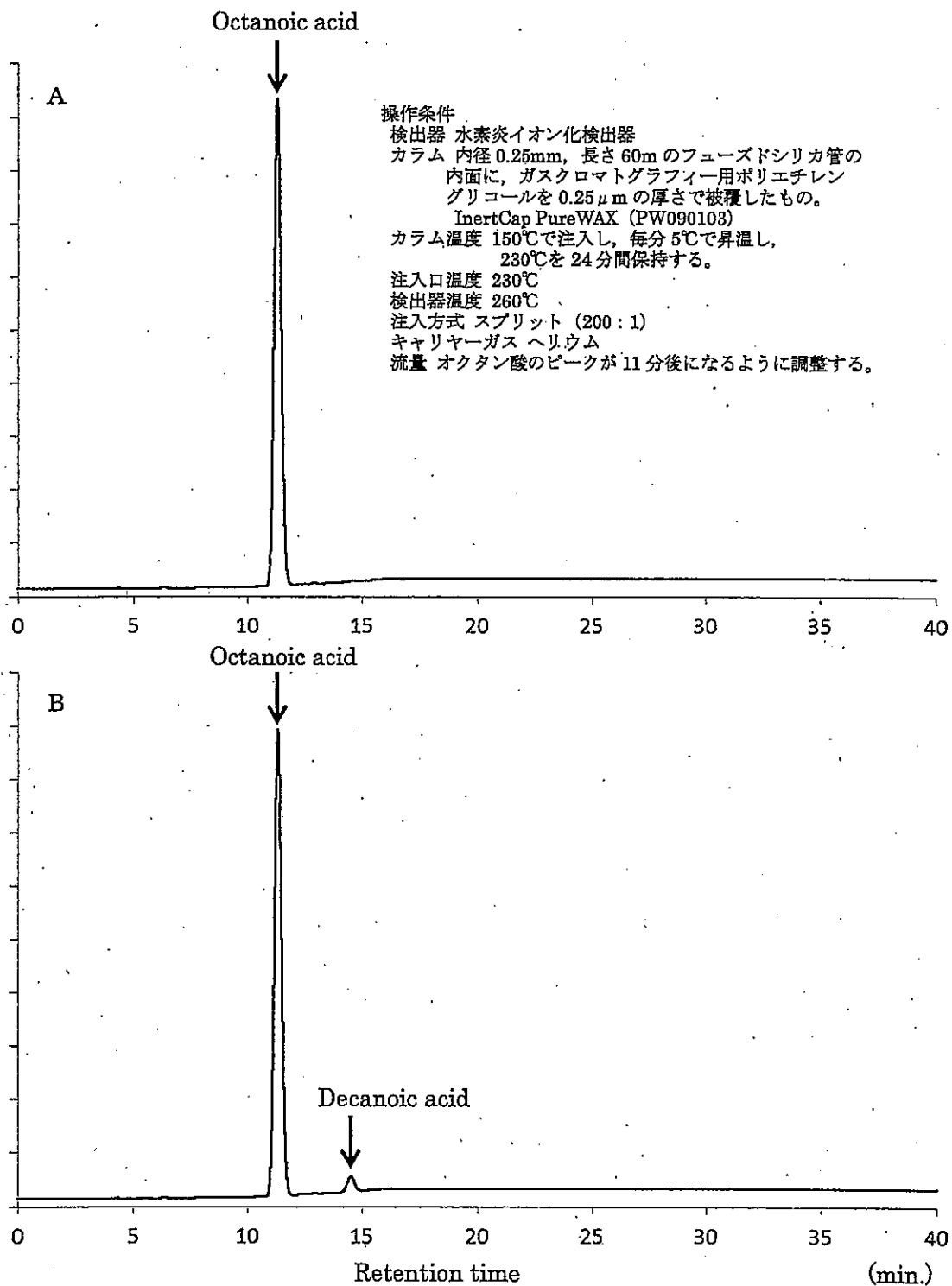


Fig オクタン酸の定量及び純度試験 (5) デカン酸 GCクロマトグラム

A : オクタン酸

B : 規格値相当 (3%) のデカン酸を添加したオクタン酸

## オクタン酸 他の規格との比較

	本規格	JECFA	FCC9
定義	設定しない	オクタン酸は、野菜油(ココナッツ、パーム、核、又は palm stearene) から、油の精製、メチルエステル交換、蒸留による分離によって製造される。分離されたオクタン酸メチルはけん化され、酸性化され、オクタン酸を与える。	—
含量	95.0%以上	95%以上	—
性状	本品は、無色の油状の液体で、わずかににおいがある	本品は、無色の油状の液体で、わずかに不快なおいがある	無色の油状の液体
確認試験			
IR	液膜法(参照スペクトル)	参照スペクトル	—
溶解性	設定しない	水に難溶、ほとんどの有機溶媒に可溶	水に難溶、ほとんどの有機溶媒に可溶 (DESCRIPTION)
純度試験			
(1)酸価	366~396 香料試験法:酸価 試料0.3g 0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定	366~396 (確認試験) Vol.4:FATS, OILS AND HYDROCARBONS:Acid Value 試料5g 0.5N水酸化カリウム溶液で滴定	366~396 (Appendix VII:Fats and substances) Method I (Commercial Fatty Acids) 試料5 g 0.5N水酸化ナトリウム溶液で滴定
(2)鉛	Pbとして2.0 $\mu$ g/L以下 (2.0g, 第1法)	Pbとして2mg/kg以下 (原子吸光光度法)	—
(3)デカン酸	3.0%以下(GC法)	3%以下(誘導体化GC法)	—
ヨウ素価	設定しない	2.0以下 (Modified Wijs Method)	2.0以下 (Modified Wijs Method)
不けん化物	設定しない	0.2%以下	0.2%以下
水分	0.4%以下(5g, 直接滴定)	0.4%以下	0.4%以下
強熱残分	0.1%以下 (10g, 800 $\pm$ 25 $^{\circ}$ C, 15分間以上)	0.1%以下 (10g, 800 $\pm$ 25 $^{\circ}$ C, 15分間以上)	0.1%以下 (10g, 800 $\pm$ 25 $^{\circ}$ C, 30分間以上)
定量法	GC法	GC法	—

## これまでの経緯

平成25年11月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成25年11月25日	第495回食品安全委員会(要請事項説明)
平成25年12月25日	第125回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年1月21日	第126回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年2月13日	第127回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年3月13日	第128回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年4月17日	第129回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年6月30日	第131回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年11月17日	第136回食品安全委員会添加物専門調査会
平成26年12月12日	第137回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年2月5日	第139回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年3月23日	第140回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年5月12日	第560回食品安全委員会(報告)
平成27年5月13日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成27年6月11日)
平成27年6月16日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年6月19日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成27年6月30日	食品安全委員会から食品健康影響評価の結果の通知

## ●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成27年6月19日現在)

[委員]

※部会長

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石見 佳子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター発がんシステム研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会環境事業推進部部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授



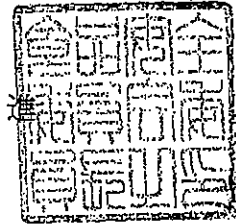
府食第562号  
平成27年6月30日

厚生労働大臣

塩崎 恭久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年11月20日付け厚生労働省発食安1120第3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15年法律第48号）第23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。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

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）

2015年6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 .....	4
○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 .....	13
1. 添加物製剤「過酢酸製剤」 .....	13
2. 添加物「過酢酸」 .....	14
3. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」(HEDP) .....	14
4. 添加物「オクタン酸」 .....	15
5. 添加物「酢酸」 .....	16
6. 添加物「過酸化水素」 .....	16
7. 過オクタン酸 .....	17
8. 起源又は発見の経緯等 .....	17
9. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	17
(1) 我が国における使用状況 .....	17
(2) 諸外国における使用状況 .....	18
10. 国際機関等における評価 .....	19
(1) JECFA における評価 .....	19
(2) 欧州における評価 .....	20
(3) 米国における評価 .....	22
(4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価 .....	22
11. 評価要請の経緯、添加物指定の概要 .....	22
II. 安全性に係る知見の概要 .....	24
1. 体内動態 .....	24
(1) 過酢酸 .....	24
(2) HEDP .....	26
(3) オクタン酸 .....	28
(4) 過酸化水素 .....	30
(5) 過オクタン酸 .....	36
(6) 体内動態のまとめ .....	37
2. 毒性 .....	37
(1) 過酢酸、過オクタン酸 .....	37
① 遺伝毒性 .....	37
② 急性毒性 .....	40

③ 反復投与毒性 .....	40
④ 発がん性 .....	46
⑤ 生殖発生毒性 .....	46
⑥ ヒトにおける知見 .....	48
(2) HEDP .....	48
① 遺伝毒性 .....	48
② 急性毒性 .....	49
③ 反復投与毒性 .....	50
④ 発がん性 .....	58
⑤ 生殖発生毒性 .....	58
⑥ アレルゲン性 .....	65
⑦ 一般薬理 .....	66
⑧ ヒトにおける知見 .....	67
(3) オクタン酸 .....	69
① 遺伝毒性 .....	70
② 急性毒性 .....	71
③ 反復投与毒性 .....	71
④ 発がん性 .....	74
⑤ 生殖発生毒性 .....	75
⑥ ヒトにおける知見 .....	77
(4) 過酸化水素 .....	78
① 遺伝毒性 .....	78
② 急性毒性 .....	81
③ 反復投与毒性 .....	81
④ 発がん性 .....	88
⑤ 生殖発生毒性 .....	94
⑥ ヒトにおける知見 .....	97
III. 一日摂取量の推計等 .....	98
1. 最終食品への残留 .....	98
(1) 海外における残留試験 .....	98
(2) 我が国における残留試験 .....	100
2. 一日摂取量の推計 .....	103
(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素 .....	103
(2) HEDP .....	105
(3) オクタン酸 .....	106
(4) 酢酸 .....	108



IV. 食品健康影響評估 .....	109
別紙 1 : 略称 .....	115
別紙 2 : 毒性試驗成績 .....	116
別紙 3 : HEDP 残留量、推定摂取量 .....	137
参照 .....	139

### <審議の経緯>

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）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）  
佐藤 洋 （委員長代理）  
山添 康 （委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子

村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

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 であるのに対し、過オクタン酸は 14~25 ppm であるとされていることから、その量には 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 (0.0014 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 3.11 mg/人/日（0.056 mg/kg 体重/日）と判断した。一方、指定等要請者によれば、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、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、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

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

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<sup>(2)</sup>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

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

#### (4) 安定性

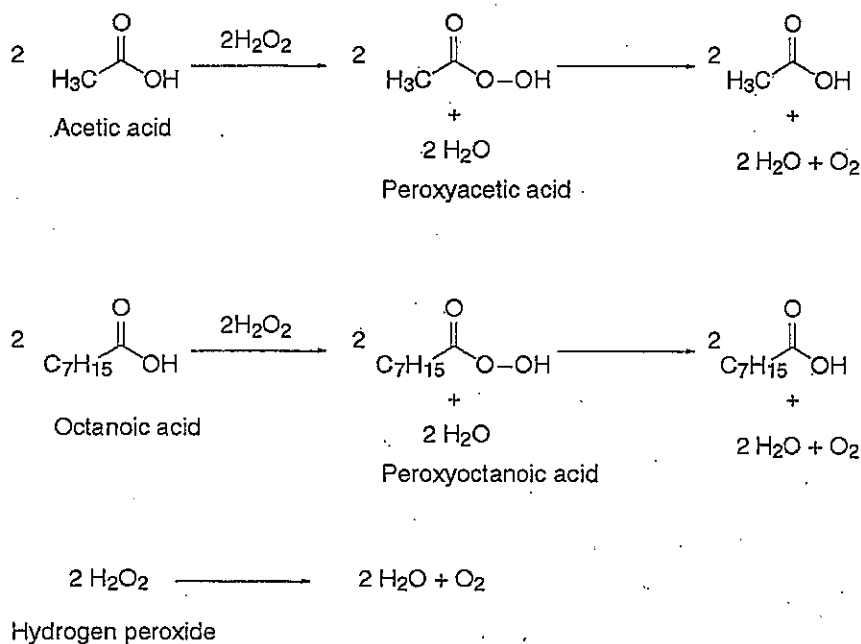
FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）（2004）、豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）（2005）は、過酢酸製剤に含まれる物質のうち、過酢酸、過オクタン酸及び過酸化水素については、図 1 の化学反応式

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

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

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)

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

CH<sub>3</sub>COOOH (参照 1)

### (3) 分子量

76.05 (参照 1)

### (4) 性状

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

## 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)

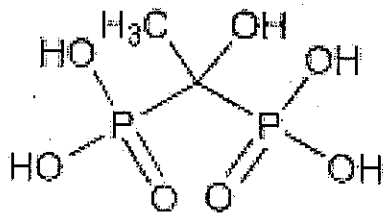
英名：1-Hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid

(別名：Etidronic acid、HEDP)

CAS 登録番号：2809-21-4 (参照 1)

(2) 分子式、構造式

$C_2H_8O_7P_2$



(参照 1)

(3) 分子量

206.03 (参照 1)

(4) 性状等

指定等要請者による添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸」の成分規格案では、含量として「本品は、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸 ( $C_2H_8O_7P_2$ ) 58.0~62.0 %を含む。」、性状として「本品は、淡黄色の澄明な液体である。」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)

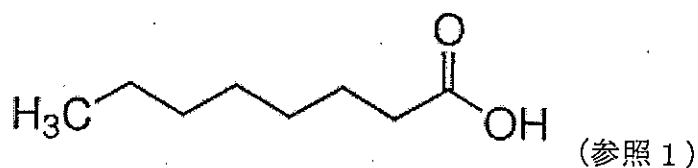
英名：Octanoic Acid

(別名：Caprylic acid)

CAS 登録番号：124-07-2 (参照 1)

(2) 分子式、構造式

$C_8H_{16}O_2$  (参照 1)



(3) 分子量

144.21 (参照 1)

(4) 性状等

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

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

CH<sub>3</sub>COOH (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 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>=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

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (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 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 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

CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>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」<sup>3)</sup>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

指定等要請者によれば、添加物製剤「過酢酸製剤」は、米国、カナダ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、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

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



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

また、米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる制度（Food Contact 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）

### ③ 欧州における使用状況

2009年、欧州理事会は、後述（p21）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<sup>4</sup>。（参照 16）

### 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 17）

## 10. 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

#### ① 1965年、1974年の添加物「酢酸」の評価

1965年の第9回会合及び1974年の第17回会合において、JECFAは、添加物「酢酸」について評価を実施し、ADIを「not limited」としている。（参照 18、19）

#### ② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

1980年の24回会合において、JECFAは、ミルクの保存料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

<sup>4</sup> 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。

合のみ使用されるべきとしている。(参照 20)

③ 1999年の添加物(香料)「オクタン酸」の評価

1999年の49回会合において、JECFAは、添加物(香料)「オクタン酸」の評価を実施し、香料として想定される使用量において安全性に懸念はないとしている。(参照 2.1)

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<sup>(5)</sup>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 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、22)

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 22)

(2) 欧州における評価

① 2003年の「過酢酸製剤」の評価

2003年、Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health (SCVPH) は、過酢酸製剤<sup>(5)</sup>を抗菌剤として鶏肉に使用し

<sup>5</sup> 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。

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 23)

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 24)

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 25)

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 26)

### (3) 米国における評価

指定等要請者によれば、上述 (p19) 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 27、28、29)

### (4) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価

2005年、FSANZは、過酢酸製剤<sup>(5)</sup>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)

### (5) 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 30、31、32)

## 1.1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

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

なお、添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、我が国で現在使用が認められている添加物「酢酸」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。（参照 2）

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

表 2 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、野菜、果実、食肉及び食鳥肉の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。過酢酸製剤は、野菜及び果実にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.080 g 以下かつ 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として 0.0048 g 以下、食肉及び食鳥肉にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき、過酢酸として 0.220 g 以下かつ 1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸として 0.013 g 以下の濃度でなければならない。 (注 1) 野菜、果実には軽微な加工（切断、細切、皮むき等）のものを含む。 (注 2) 食肉及び食鳥肉には、内臓を含む。
過酢酸	指定	新たに指定する。
	成分規格	設定しない。
	使用基準	過酢酸は、過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。
HEDP	指定	新たに指定する。
	成分規格	設定する。
	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)<sup>(6)</sup>において酢酸の安全性に係る知見が検討されており、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められず、これ以降、体内動態、毒性ともに添加物「酢酸」の安全性に懸念を生じさせる知見は認められていない。

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 33)

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))

<sup>6</sup> 添加物「酢酸カルシウム」について、2013年4月に厚生労働省に対し「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はない」と評価結果を通知している。

*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 3 4）

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<sup>7)</sup>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 3 0）

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  $\mu\text{L}$ のヒト唾液を添加する試験が実施されている。その結果、添加後直ちに過酢酸の2~42%が酢酸に還元されたとされている。（参照 3 5）

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（p25）））

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 0）

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（p25）））

<sup>7</sup> 体内動態試験、毒性試験において被験物質が過酢酸とのみ記載されている場合は「過酢酸」、過酢酸、過酸化水素、酢酸等との混合物とされている場合は「過酢酸混合物」としている。

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 30)

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 30)

(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・2Na (20 mg/kg 体重) 及び $^{32}\text{P}$ HEDP・2Na (40  $\mu\text{Ci}$ ) を経口摂取させる試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の糞中排泄率は 70~90%であったとされている。

同報告において、ヒト (7 例) に HEDP・2Na (100 mg) の経口摂取及び $^{32}\text{P}$ HEDP・2Na (20  $\mu\text{Ci}$ ) の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の $^{32}\text{P}$ HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35~50%、糞中排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・2Na (1 日量 30 mg/kg 体重を 3 回に分割) を 2~3 週間経口摂取させ、最終摂取 1 時間後に 30 mg/kg 体重の HEDP・2Na とともに 150  $\mu\text{Ci}$  の $^{14}\text{C}$ HEDP・2Na を経口摂取させる試験が実施されている。その結果、 $^{14}\text{C}$ 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 HEDP・2Na とともに 150  $\mu\text{Ci}$  の $^{14}\text{C}$ HEDP・2Na を経口摂取させる試験も実施されている。その結果、HEDP 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 36)



③ ヒト経口摂取試験 (Heaney & Savile (1976) )

閉経後骨粗鬆症患者 (各群女性 5 例) に HEDP・2Na (20 mg/kg 体重/日) を 6 か月間又は 12 か月間経口摂取させる試験が実施されている。その結果、HEDP の吸収率は約 10%であったとされている。(参照 37)

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<sup>14</sup>C] HEDP・2Na (50 mg/kg 体重) 又は<sup>32</sup>P] HEDP・2Na (20 mg/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、吸収率は、ラット、ウサギ及びサルで 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、38)

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<sup>14</sup>C]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<sup>14</sup>C]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 Cmax 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 39）

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 $[^{14}\text{C}]$ 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 $[^{14}\text{C}]$ 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 40）

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  $^{14}\text{C}$ -HEDP・2Na を添加する試験が実施されている。その結果、添加した HEDP・2Na 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 41）

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 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ 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 42）

(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、 $[^{14}\text{C}]$ オクタン

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

② ラット空腸への添加試験 (Greenberger (1965))

ラット (雌 4 匹) の空腸を摘出し、その薄切片に $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸を添加する試験が実施されている。その結果、回収した放射性化合物のうち、1.66%が $\text{CO}_2$ に、2.09%が水溶性の物質に代謝されていたとされている。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、その後長鎖脂肪酸に取り込まれるとしている。(参照 4 4)

③ ヒト経口摂取試験 (Schwabe (1964))

ヒト (27 例) に $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸 (2~3  $\mu\text{Ci}$ ) を経口摂取又は静脈内投与する試験が実施されている。その結果、呼気中への $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排出は、経口摂取の場合は 3~6 分後から、また静脈内投与の場合は 1~2 分後から認められ、経口摂取後及び静脈内投与後の 50 分間における呼気からの回収率は、それぞれ 15.4%及び 15.7%であったとされている。

Schwabe は、オクタン酸は、少量であれば投与後すぐに全量が吸収され、その一部が代謝を受けるとしている。(参照 4 5)

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 4 6)

#### (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 3 2)

##### ① 内因性の過酸化水素

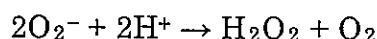
###### a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance ら (1979) )

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 4 7、4 8)

###### 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 4 9、5 0)

###### (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 4 8)

###### 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 5 1)

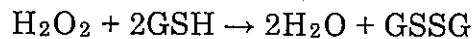
### ③ 代謝

- a. 酵素による代謝 (Chance ら (1979)、Fridovich (1978、1983) (再掲 (p30))、Rhee ら (2001)、Manevich ら (2005))

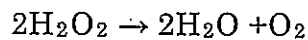
過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、ペルオキシレドキシシン (Prx) 等があるとされている。

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 48、49、50、52、53)

- (a) GPxによる代謝

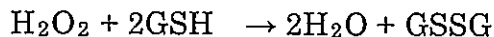
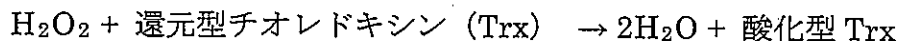


- (b) カタラーゼによる代謝



- (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 54)

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

上述 (p31) 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 55、56)

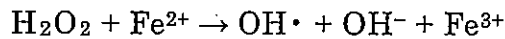
また、ミオグロビンが過酸化水素を代謝するとされている。(参照 57)

- 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してされている。（参照 58、59）

(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 32）

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 60）

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 61）

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 3 のとおりである。（参照 62）

表 3 ラット消化管におけるカタラーゼ活性

カタラーゼ活性 (U/mg protein)		
胃	十二指腸	空腸

2.42±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したとされている。(参照 63)

##### (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 64)

##### (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<sup>b</sup>)、低カタラーゼ血症モデルマウス (Cs<sup>c</sup>、Cs<sup>d</sup>、Cs<sup>e</sup>、Cs<sup>f</sup>) 及びその野生型マウス (Cs<sup>a</sup>) 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<sup>d</sup>と Cs<sup>f</sup>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 65)

(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 F<sub>1</sub> (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 4 及び表 5 のとおりである。

表 4 マウス肝臓、腎臓におけるカタラーゼ活性<sup>(8)</sup>

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 <sub>1</sub> (C57BL/6×DBA/2)	12	73±1	48±1
F <sub>1</sub> (C57BL/Ha×DBA/2)	10	71±2	44±1
F <sub>1</sub> (C57BL/6×C57BL/Ha)	6	51±2	34±1

表 5 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<sup>(9)</sup>

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 <sup>(10)</sup>	34,400±1,400 <sup>(10)</sup>	68,000±1,000 <sup>(10)</sup>
腎臓	6	36,000±800 <sup>(10)</sup>	21,000±500 <sup>(10)</sup>	20,000±600 <sup>(10)</sup>
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) <sup>(10)</sup>	2,520±70 (U/mL) (10)

<sup>8</sup> 分光光度法で測定

<sup>9</sup> 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。

<sup>10</sup> 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。



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 であつたとされている。また、C57BL/Ha マウスでは、カタラーゼ活性が肝臓で高く、腎臓で低かつたとされている。

F<sub>1</sub> (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、F<sub>1</sub> (C57BL/6×C57BL/Ha) 系統では C57BL/6 系統と同様であつたとされている。また、F<sub>1</sub> (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 66)

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

表 6 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 <sup>-4</sup> 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 <sub>1</sub>	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 <sup>b</sup>	0.4±0.1	0.4±0.2	33.3±2.6

なお、後述 (p90) 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つたとされている。(参照 32、67)

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 of 36~55% のヒト (低カタラーゼ血症)、0~3.2% のヒト (無カタラーゼ血症) がおり、無カタラーゼ血症のヒトでは、口腔細菌が生成した過酸化水素が代謝されないことによる口腔内潰瘍 (高原病 (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 7 のとおりである。(参照 32、68)

表 7 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 69、70)

(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 71)

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 8 のとおりである。

表 8 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 30、31)
	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	Buschini ら (2004) (参照

	<i>vitro</i> )				距離の用量依存的な増加	72)
	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 30、31)
	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 30、31)
		ラット (F344, 各群雄 3 匹)	過酢酸混合物 (過酢酸 5.2%、過酸化水素 14.1%、酢酸 17.6%)	52、104 mg/kg 体重 (過酢酸として) 単回強制経口投与試験	陰性	OECD (2008) の引用 (Nesslany (2002)) (参照 31)
遺伝子突然変異	スポット試験 ( <i>in vivo</i> 、非 GLP)	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、TA1978 <sup>(11)</sup> 、LT-2 <sup>(12)</sup> )	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 µg/plate) のみ)	ECETOC (2001) の引用 (Agneta ら (1977)、Dorange ら (1974)) (参照 30)
	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 30)
		<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 72)
	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、	過酢酸混合物 (過酢酸 9~40%、過酸化水素 ~25.5%、酢酸	最高用量 40 µg/mL (TA1978 のみ、過酢酸として)	陽性 (TA1978、代謝活性化系非存在下ののみ)	Yamaguchi & Yamashita (1980)、ECETOC (2001) の引

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

<sup>12</sup> 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。

		TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA1978 <sup>(11)</sup>	酸 ~ 37%)	4,576 µg/plate (TA98を 除く、過酢 酸として)		用 (Agneta ら (1977)、 Wallat (1984)、 Zeiger (1988)) (参 照 3 0、 7 3)
		<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 2)
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 0、3 1)
	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 体重	陽性 ECETOC (2001) は、 本試験の詳細 や染色体の分 析法について は明確ではな いとしている。	ECETOC (2001) の引 用 (Paldy ら (1984)) (参 照 3 0)
	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 3 0)
		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 3 0)

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、LD<sub>50</sub>は5.8~314.8 mg/kg 体重(過酢酸として)とされている。(参照 30、31)

### 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LD<sub>50</sub>は、550~2,000 mg/kg 体重であったとされている。(参照 74、75)

## 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 9 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 9 群設定

試験	動物	投与期間	用量設定 (過酢酸として) <sup>(13)</sup>
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 30、76)

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。

- 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 10 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 10 用量設定 <sup>(14)</sup>

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

<sup>13</sup> 原著論文では、速やかに分解されるとされている。

<sup>14</sup> 溶液は新鮮なものを毎日調製したとされている。

- ・ 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 23、30、31、77)

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) )

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 11 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 11 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<sup>15)</sup>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 30、35)

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<sup>15)</sup>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 30、35)

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))

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 12-1 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 12-1 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	各群雌雄各 10 匹

<sup>15)</sup> 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。

	投与 23 日以降、0.25 mg/kg 体重/日 (16)	
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 12-2 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 12-2 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	

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、

<sup>16</sup> 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。

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 1)

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 13 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 13 用量設定（過酢酸として）

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
雄 (mg/kg 体重) <sup>(17)</sup>	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg 体重) <sup>(17)</sup>	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 1）

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日間のみの試験

<sup>17</sup> 雄について147 mL/kg 体重として、雌について189 mL/kg 体重として換算されている。

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30)

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30、35)

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 (p43) 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 30、35)

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 14-1 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 14-1 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 14-2 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 14-2 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 3 1)

#### 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/m<sup>3</sup> (0.16ppm) 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 3 0)

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 15 のとおりである。

表 15 HEDP に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	HEDP (60%水溶液)	0.001~10 $\mu$ L/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 $\mu$ L/plate 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Monsant (1977)) (参照 3)
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> )	HEDP・2Na	最高用量 5,000 $\mu$ g/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 7 8)
	マウスリンフォーマ TK 試験 ( <i>in vitro</i> )	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	HEDP (60%水溶液)	0.064~0.6 $\mu$ L/mL (代謝活性化非存在下) 0.125~0.8 $\mu$ L/mL (代謝活性化存在下)	陰性 <sup>18)</sup> (代謝活性化系の有無に関わらず) 0.5 $\mu$ L/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 vitro</i> )	CHO-K <sub>1</sub>	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 7 8)

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 16

<sup>18)</sup> 0.8  $\mu$ L/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。

のような報告がある。

表 16 HEDP・2Na 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
SD ラット	1,340	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、79)
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 80)
(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)
ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 80)
(雌)	2,250	
NZ ウサギ (雌雄)	581~1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、79)
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 3、79)
ビーグル犬 (雌雄)	概略の致死量 500~1,500	永田ら (1989) (参照 81)

### 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 17-1 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 17-1 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 <sup>19)</sup> )	(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 17-2 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 17-2 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

<sup>19</sup> JECFA による換算



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、79)

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 18 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 18 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 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、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 20-1 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 20-1 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 20-2 のとおりである。

表 20-2 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、82、83)

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 21-1 のような投与群を設定して、12 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、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 21-2 のとおりである。

表 21-2 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、83、84、85)

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 22-1 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 22-1 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 22-2 のとおりである。

表 22-2 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、83、86)

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23-1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 23-1 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23-2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 23-2 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、消瘦、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、<math>\gamma</math>-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、腎臓の割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 1）

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 24-1 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 24-1 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 24-2 のとおりである。

表 24-2 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。回復期間中に頃目的に回復傾向、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 87)

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としている。(参照 88)

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 25 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 25 群設定

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

その結果、発がん性は認められなかったとされている。(参照 10、83、89、90)

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 26-1 のような投与群を設定して混餌投与を行う二世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験が実施されている。

表 26-1 群設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。F<sub>1c</sub>、F<sub>2b</sub> に催奇形性は認められなかったとされている。

表 26-2 毒性所見

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

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 91)

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 (p58))

NZ ウサギ (各群雌各 25 匹) に HEDP・2Na を、表 27-1 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 27-1 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 27-2 のとおりである。

表 27-2 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 27-3 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 27-3 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 27-4 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 27-4 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 1)

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 28-1 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 28-1 用量設定

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

<sup>20</sup> 雄のみの投与。同用量で 2 群を設定。2 群中、1 群の雄 10 例は 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。

<sup>21</sup> 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。

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。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 28-2 毒性所見

投与群	毒性所見
雌 1,000 mg/kg 体重/日 以上	親動物： 体重増加抑制、妊娠時体重増加抑制、摂餌量低下 自発運動減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂、軟便、死亡 (1,000 mg/kg 体重/日投与群で 14/24 匹、1,500 mg/kg 体重/日投与群で 17/24 匹) 消化管粘膜の出血 肋軟骨の結節様膨大化 生殖能： 500 mg/kg 体重/日投与群の雄との交配で、交尾率と着床率の低下 胚・胎児： 死亡胚・児率の増加と生存胎児数の低下
雄 500 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下 呼吸緩徐、呼吸不規則、自発運動減少、流涎、流涙 肋軟骨の念珠状・結節・結節様膨大化、大腿骨及び頸骨の脆弱様変化 生殖能： 無処置雌との交配で、交尾率・黄体数・着床数・着床率の低下
雄 300 mg/kg 体重/日	親動物： 体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下
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 92)

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 29-1 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 F<sub>1</sub>児を哺育させ、分娩後 21 日にと殺・剖検した。F<sub>1</sub>児の一部は生後 21 日にと殺・剖検し、残りの F<sub>1</sub>児は F<sub>1</sub>親動物として生後 10 週齢に達するまで育成した後に雌雄を交配させ、交尾成立 F<sub>1</sub>雌は妊娠 20 日に帝王切開して子宮内所見と胎児を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 F<sub>1</sub>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 29-1 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 29-2 のとおりである。

表 29-2 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/日以上で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 2）

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 30-1 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、F<sub>1</sub>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、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 30-2 のとおりである。

表 30-2 毒性所見

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

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 of 投与群の児動物で用量依存性の認められない体重及び臓器重量（離乳時；肝臓と腎臓）の低値

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 2)

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（茶園ら（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 93)

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 31 のような所見が認められたとされている。

表 31 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 <sup>-4</sup> g/mL 以上	KCl 収縮抑制
	非妊娠及び妊娠ラット摘出子宮筋適用	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	自動運動抑制
ウサギ	経口投与	300 mg/kg 体重	自発脳波(大脳皮質波及び扁桃核波)の高振幅徐波化
ネコ	静脈内投与	3 mg/kg 体重以上	血圧下降、後肢血流量増加
	静脈内投与	10 mg/kg 体重	心拍数減少、呼吸抑制
モルモット	摘出右心房適用	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上	心収縮力抑制、心拍数減少
	摘出回腸適用	10 <sup>-4</sup> g/mL 以上	BaCl <sub>2</sub> 収縮抑制
	摘出輸精管適用	3×10 <sup>-4</sup> g/mL	ノルアドレナリン収縮抑制



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 94)

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 95)

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 32、表 33 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、96)

表 32 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 33 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 97）

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97）

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（400 mg/人/日）を2週間投与して10週間休薬する計12週間で1クールとし、13クール（156週間）経口摂取させる試験が実施されている。その結果、副作用の頻度は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97）

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

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

また、健康成人男性（6例）に HEDP・2Na（10 mg/kg 体重）を1日1回5日間経口摂取させる試験が実施されており、その結果、特記すべき所見は認められなかったとされている。（参照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（20 mg/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98）

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（200～1,000 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。

### （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 34 のとおりである。

表 34 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 21)
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 99)
		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 100)
		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 21)
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 101)

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 35 のような報告がある。

表 35 オクタン酸の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD <sub>50</sub>	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 102)

## 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 103)

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 104)

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 104) 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 36 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 36 用量設定

用量設定 (%)	0、5.23、10.23、15
(mg/kg 体重/日に換算 <sup>(22)</sup> )	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<sup>(22)</sup>) (雄で 13,200 mg/kg 体重/日<sup>(23)</sup>、雌で 14,600 mg/kg 体重/日<sup>(23)</sup>) としている。(参照 105)

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) )

<sup>22</sup> FSANZ (2005) による換算

<sup>23</sup> 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 37 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 37 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 106）

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<sup>(24)</sup>を、表 38 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 38 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 106）

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 107）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、

<sup>24</sup> 脂肪酸の構成比率は不明である。

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、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%）<sup>(25)</sup>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108）

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

<sup>25</sup> 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。



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 39 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 39 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 109)

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<sup>(24)</sup>を表 40 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 40 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103)

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))

McCollum-Wisconsin系ラット (F<sub>0</sub>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 41 のような投与群を設定して、F<sub>0</sub>世代の交配前3週間から妊娠中及び授乳中を経た F<sub>2</sub>世代の離乳後まで、三世代にわたって混餌投与する試験が実施されている。

表 41 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 1.10）。

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26）

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1g/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26）

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こるとされている。

25例のボランティアにオクタン酸（1%）をワセリンに混じり閉鎖パッチで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103）

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 3 2、4 7)

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 4 7)

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 2)

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 42-1 及び表 42-2 のとおりである。

表 42-1 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 2)
	コメット試験	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 2)
	<i>in vitro</i>	Wistar ラット	0、25、50	記載なし	陰性	EU (2003)

	UDS 試験	ト (雄) 肝臓	mg/kg 体重 30 分かけて静脈内投与			の引用 (CEFIC (1997b)) (参照 3 2)
	SCE 試験	ヒト血液 (全血; WBC、リンパ球; PLC)	最高用量 2,000 $\mu\text{mol/L}$	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b) (参照 1 1 1)
		ほ乳類培養細胞 (V79、CHO)	最高用量 40 $\mu\text{mol/L}$	陽性 (V79、CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a) (参照 1 1 1)
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 $\mu\text{mol/L}$ リキッドインキュベーション法: 最高用量 4.5 $\mu\text{mol/L}$	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 2)
		<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 4 7)
		<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 3)
		<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 2)
		<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 2)
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (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

染色体異常	染色体異常試験 (GLP)	ほ乳類培養細胞 (CHO)	最高用量 45.0 nL/mL (代謝活性化系非存在下) 100 µL/mL (代謝活性化系存在下)	陽性	陽性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1985)) (参照 3 2)
-------	---------------	---------------	--	----	----	--

表 42-2 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 3)
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 1 1 3)
		低カタラーゼ活性マウス (C57BL/6N Cr1BR) 骨髄	0、200、1,000、3,000、6,000ppm (雄0、42.4、164、415、536 mg/kg 体重/日 雌0、48.5、198、485、774 mg/kg 体重/日)  2週間連続経口投与	陰性	EU (2003) の引用 (Du pont ら (1995)) (参照 3 2)
		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 3 2)
	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 1 1 4)

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、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、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 43 のような報告がある。

表 43 過酸化水素の単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

動物種・性別	被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
ラット (雄)	70%過酸化水素	75	EU (2003) の引用 (FMC (1979)) (参照 3 2)
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 2)
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981)) (参照 3 2)
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 2)
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 2)
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 5)

## 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 44 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 44 用量設定<sup>(26)</sup>

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 2、1 1 6）

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。

(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 45 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 45 投与群設定<sup>(26)</sup>

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 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 46 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 46 用量設定<sup>(26)</sup>

<sup>26</sup> 被験物質の安定性については、不明である。



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 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<sup>(27)</sup>) ) )

C57BL/6N マウス (各群雌雄各 15 匹) に過酸化水素を表 47-1 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 47-1 用量設定<sup>(28)</sup>

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 47-2 のとおりである。

表 47-2 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 2、1 1 7)

<sup>27</sup> EU (2003) において、FMC (1997) の報告が引用されており、これは Weiner (2000) の報告と群設定や結果が同様のものである。このことから、Weiner (2000) の報告は、FMC (1997) の報告を査読論文にした同じ試験成績に基づく報告であると考えた。

<sup>28</sup> 被験物質の安定性は確認されたとしている。

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48のような投与群を設定して8週間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。

表 48 投与群設定<sup>(26)</sup>

	匹数 (匹)	投与経路	用量 (%)
試験 1	各群 24	飲水	0、0.5、1.0、1.5%
試験 2	各群 2	混餌 <sup>(29)</sup>	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 2）

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（Romanowskiら（1960）原著論文未確認））

<sup>29</sup> 投与の頻度、投与形態を変えて計5群を設定している。

ラット（雄、匹数不明）に過酸化水素を表 49 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 49 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 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））

Wistar ラット（各群雄 9～12 匹）に過酸化水素を表 50-1 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 50-1 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 50-2 のとおりである。

表 50-2 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 3 2、1 1 8)

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 51 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 51 用量設定<sup>(26)</sup>

用量設定 (mg/餌 20 g)	0、0.6、1、3、6
mg/kg 体重/日として換算 <sup>(30)</sup>	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 3 2、1 1 8)

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 52-1 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 52-1 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 52-2 のとおりである。

<sup>30</sup> 文献中に示された平均摂餌量及び最終体重をもとに換算した。

表 52-2 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 2、1 1 5）

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 53 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 53 用量設定 (26)(31)

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2.4%投与群で鼻出血、胃で多発性のびらん及び潰瘍、雄 2 匹で精巣萎縮、1 匹で肝うっ血、精巣及び肝における組織重量減少及び死亡 (雌雄各 1 匹)。なお、病理組織学的検索は、全例ではなく、各群 5 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

<sup>31</sup> 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

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 1 9)

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 54 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 54 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 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 55 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 55 用量設定<sup>(26)</sup>

用量設定 (%) <sup>(32)</sup>	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 20、32、120、121)

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<sup>(33)</sup>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 56 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 56 用量設定<sup>(34)</sup>

用量設定 (%) <sup>(32)</sup>	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。

<sup>32</sup> 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。

<sup>33</sup> 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、Rechciogl (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。

<sup>34</sup> 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。

- ・ 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 2、1 2 2)

本試験において、カタラーゼ活性が低い C57BL/6N<sup>(35)</sup>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 (p34) 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 (p33) の Rechcigl ら (1963) の試験で肝臓及び腎臓について測定され、C57BL 亜系統マウス (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くな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 (p35) )

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<sub>1</sub>) 及び低カタラーゼ活性マウス (C3H/Csb) (各 18～24 匹) に過酸化水素 (0.4%)<sup>(26)</sup>を 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。その結果、十二指

<sup>35</sup> 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。



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(B6C3F<sub>1</sub>)で31.8%、低カタラーゼ活性のマウス(C57BL、C3H/Cs<sup>b</sup>)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32、68)

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 57-1 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 57-1 用量設定<sup>(36)</sup>

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 57-2 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 57-2 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 <sup>(37)</sup> 初期・数匹に鼻出血

<sup>36</sup> 被験物質は週に 4 回調製し、遮光したとしている。

<sup>37</sup> 回復期間に解消

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 2、1 1 9)

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 58 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 58 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 2、1 2 3)

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 3 2、1 2 4)

#### (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  $\mu$ 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 3 2、1 2 5)

### d. 発がん性のまとめ

上述 (p35) 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 (p33) 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 (p90) 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いマウスに対する発がん性は認められない。

一方、上述 (p37) 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 (p33) 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 59 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 59 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32、126）

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系ラットの雌乳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127）

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32）

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（LD<sub>50</sub>の1/10～1/5量/日<sup>(38)</sup>）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3.2）

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 60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 60 群設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 50及び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3.2）

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 61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 61 群設定

<sup>38</sup> 詳細な用量が報告されていない。

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

その結果、各投与群で以下のような所見が認められたとされている。

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

EU は、本試験について、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 2、1 2 8）

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ったことから、NOAELを判断できなかった。

#### f. 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、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、判断できなかった。

### 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った。

#### a. 参考資料

以降の知見については、労働環境中の過酸化水素への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 (Siemietycki (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

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  
業者、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ったとされている。(参照 4 7)

#### (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 2、  
1 2 9、1 3 0、1 3 1)

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、23、132)

- 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、133、134)

- 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、133)

## 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°C)、残りの 3 体を②液 (2~4°C) 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 23)

- 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62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

#### 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<sup>39)</sup>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<sup>40)</sup>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<sup>41)</sup>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 135、136）

<sup>39)</sup> 報告書中の原液濃度及び希釈倍率から換算

<sup>40)</sup> ミニトマトは10 mL

<sup>41)</sup> 過酸及び過酸化水素の定量限界は10 µmol/Lとされている。

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<sup>42</sup>を15 mm×10 mm×2 mmの短冊形に切り出し、スライドグラス上に置き、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<sup>(42)</sup>。

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<sup>(43)</sup>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<sup>(41)</sup>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

<sup>42</sup> 単位表面積あたりの過酢酸製剤溶液の容量は50 µL/cm<sup>2</sup>であった。

<sup>43</sup> ハンドルを1秒間に1回転の速度で1分間回転させた。

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<sup>(41)</sup>未満になっているものと結論できたとされている。(参照136)

(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見つかることから、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136)

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<sup>(44)</sup>) 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<sup>(45)</sup>未満であったとされている。(参照135)

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135)

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

<sup>44</sup> ラズベリーは妨害ピークにより測定不能とされている。

<sup>45</sup> 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。

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 137)

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 $1.7 \pm 0.1$  mg/kg含まれていたとされており、(参照 138) 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 $0.27 \mu\text{g/g}$  ( $0.27$  mg/kg)含まれ、(参照 139) 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 $0.01 \sim 0.02$  mg/g ( $10 \sim 20$  mg/kg)含まれたとされている。(参照 140)

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指定等要請者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、評価要請者によれば、FDAが作成した食品接触物質の累積推定一日摂取量(CEDI)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(p98)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、 $0.25$  mg/人/日以下 ( $0.0038$  mg/kg

体重/日以下<sup>(46)</sup>と推計している。さらに、ECETOC (2001) の EUにおける鶏肉の一日摂取量が 32 g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った 100 g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来の過酸及び過酸化水素の一日摂取量を  $0.38 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と推計している。(参照 2 3)

#### 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 (p98~99) 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

指定等要請者は、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251.6 g/人/日、94.1 g/人/日、48.7 g/人/日、25.4 g/人/日及び1.4 g/人/日であり、その合計を421.2 g/人/日としている。これらの食品全てに添加物製剤「過酢酸製剤」を使用すると仮定し、上述 (p103) の欧州の鶏肉1 kg当たりの過酢酸の残留量0.25mg/kg以下から、我が国における過酸（過酢酸及び過オクタン酸）及び過酸化水素の推定一日摂取量を0.105 mg/人/日以下<sup>(47)</sup>（0.0019 mg/kg 体重/日以下）と算出している。(参照 1 4 1、1 4 2)

なお、指定等要請者は、過酢酸製剤により表面殺菌された食品において、過酢酸は、酢酸及び過酸化水素に分解され、また、添加物「過酸化水素」の使用基準において、最終食品の完成前に分解又は除去されなければならないと規定されていることから、実際に流通する食品において、過酸化水素が残留することのないよう、製造等の管理がなされており、これを踏まえれば、過酢酸も残留することは想定されないとしており、上述 (p100) 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、指定等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。

<sup>46</sup> SCVPH による体重65 kgとした換算

<sup>47</sup>  $0.25 \times 421.2 / 1000 = 0.105$

## (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(p99)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に乗じて、欧州におけるHEDPの推定一日摂取量を別紙3表63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<sup>(48)</sup>)、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<sup>(48)</sup>)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、27、28、29)

#### c. 欧州における摂取量

SCVPH(2003)は、上述(p98)の試験結果に基づき、体重65 kgの成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉1 kgを摂取した場合の過酢酸製材由来のHEDPの摂取量を0.17mg/人/日以下(0.0026 mg/kg 体重/日以下)と推定している。さらに、ECETOC(2001)のEUにおける鶏肉の一日摂取量が32 g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った100 g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来のHEDPの一日摂取量を $0.26 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と推計している。(参照23)

<sup>48</sup> FDAによる、成人の体重を60 kgとした換算

d. オーストラリア・ニュージーランドにおける摂取量

FSANZ (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

指定等要請者は、上述 (p105) の JECFA による過酢酸製剤由来の HEDP の残留量 (「高めの推定」) と、平成 24 年国民健康・栄養調査から得られる食品の一日摂取量を基に、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 64 のとおり、添加物「HEDP」の一日摂取量を 0.0014 mg/kg 体重/日程度と推定している。(参照 141、142)

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、0.0014 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) オクタン酸

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 104、143)

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。指定等要請者によれば、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、一日推定摂取量を 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 144、145、146)

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、指定等要請者は、油脂の種類による摂取量比が日米間で同等と仮定し、日本人の食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平均で 123 mg/人/日<sup>49)</sup>と推計している。(参照 3、147、148)

### b. 新たな指定を踏まえた摂取量

<sup>49)</sup>  $200 \times 53.3 / 86.7 = 123$

指定等要請者は、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、指定要請者によれば、上述 (p102) 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 1 3 7)

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は、3.11 mg/人/日 (0.056 mg/kg 体重/日<sup>50</sup>) 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、19、22、133)

##### ② 我が国における摂取量

###### a. 現在、既に摂取されている量

指定等要請者は、現在既に摂取されている酢酸の量について、国民健康・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. 新たな指定及び基準改正によって摂取が増加する量

また、指定等要請者は、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

<sup>50</sup> 体重 55.1kg として換算

酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約 10 mg/人/日 ( $1.9 \times 5 = 10$ ) としている。(参照 1)

指定等要請者は、この摂取量(約 10 mg/人/日)と現在既に摂取されている量(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（p112）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 であるのに対し、過オクタン酸は 14～25 ppm であるとされていることから、その量には 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 (0.0014 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 3.11 mg/人/日（0.056 mg/kg 体重/日）と判断した。一方、指定等要請者によれば、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、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、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
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ソ
SCVPH	Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health
Trx	チオレドキシソ
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76)
			28日間		雄20匹		0、6、21、420 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)		
			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。
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35)
10か月間試験		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	雄、匹数不明 雌、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35)
18週間試験		ラット	13週間	強制経口	各群雄各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、肺うつ血、肺水腫、体重増加抑制が認め	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
					各群雄 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) で雄雄各 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、犠死性気管支炎、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。	(2008) 原著 論文未確認 (参照 3 1)
					各群雄 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)		
					各群雄 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 雌 0、1.9、19、 38 mg/kg 体重 (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 1)
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 5)
	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 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
		マウス モルモット ハムスター スナネズミ			雄雄、 匹数不 明	40%、過酸 化水素 14%、酢酸 27%)			照35)
	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った。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31)
反復投与毒性 (HEDP)	91日間試験	ラット	①91日間  ②1週間	混餌	各群雄 雌各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79)

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 (2006) 及び JECFA (2006) で引用 (Industrial Biotech 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 (2006) 及び JECFA (2006) で引用 (Industrial Biotech 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硬化、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 2) (非公表)

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、軽度の食血傾向、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	HAZLETON LABORATOIRES AMERICA, INC. (1984)、NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC. (1989) (参照84、85) (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	Huntingdon Research Centre Ltd. (1988b) (参照86) (未公表)
								NOAEL 20 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	

	3か月間試験	イス	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)	<p>160 mg/kg 体重/日投与群で、死亡 (雌雄各1匹)</p> <p>一般状態：死亡例で食欲廃絶、嘔吐、血便、自発運動の減少、粘膜炎、白血、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、割腹、流涎、粘膜炎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：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、<math>\gamma</math>-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：タンパク尿 (雌1例)</p> <p>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</p> <p>剖検：死亡例及び切迫と殺例では、消化管粘膜炎、腎臓の断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、生存例の高殺与量群で腎臓表面の粗雑化</p> <p>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、胃小腸内のこわれた細胞塊、胃小腸の拡張、胃の腺細胞の再生後、粘膜炎有層の線維</p>		永田ら (1989a) (参照81)
--	--------	----	------	----	---------	----------	--	---	--	--------------------

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
								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 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 NOAEL 10 mg/kg 体重/日 (HEDP として 8.24 mg/kg 体重/日)	
	52 週間試験	イス	52 週間	経口	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)	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。回復期間中に頃日的に回復傾向、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) 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	永田ら(1989b)(参照 87)
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	NOAEL 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP として 1.3 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
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	24か月	無処置対照 混餌	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 <sub>1a</sub> ) 数の減少、死産児 (F <sub>1b</sub> ) 数の増加、生存胎児 (F <sub>2a</sub> ) 数の減少	(1990)、Huntingdon Research Centre Ltd, (1991) (参照89、90) (未公表)
							②0.1% ; 50 mg/kg 体重/日		
出生前発生毒性試験	ウサギ	ウサギ	妊娠2~16日 (人工授精日を妊娠1日と計算)	強制経口 混餌	各群雌各25匹 各群雌各20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91)
							0、0 (無処置対照群)、25、50、100 mg/kg 体重/日 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實施</p> <p>1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・胚：胎児：死亡胚・児率の増加と生存胎児数の低下</li> <li>500 mg/kg 体重/日投与群の雄</li> <li>・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、助軟骨の念珠状・結節・結節様膨大化、大腿骨及び頸骨の脆弱様変化</li> <li>・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</li> <li>300 mg/kg 体重/日投与群の雄</li> <li>・親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下</li> <li>300 mg/kg 体重/日投与群の雌</li> <li>・親動物で妊娠時体重増加抑制、着床率低下</li> </ul> <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 92)

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
アレルギー性 (HEDP)	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：肩甲骨及び肋骨の湾曲(骨格 奇形) 仙尾椎化骨数の低下(化骨進 行度) 300 mg/kg 体重/日以上投与群 ・胎児：波状肋骨(骨格異常)	広橋ら (1989) (参 照92)
					各群雌 27匹		(追加試験) 0、 10、30、100、 300、1,000 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、膵胃部に 出血痕、小腸及び盲腸に着色性内容物 300 mg/kg 体重/日以上投与群で、F <sub>1</sub> 児について、用量相関性のある腎重量 の増加(生後56日)	広橋ら (1989) (参 照92)
					各群雌 20匹		(追加試験) 0、 30、100、300、 600 mg/kg 体重/ 日		
	皮内投与試験	モルモット		皮内	雄	HEDP・ 2Na			茶藨ら (1989) (参 照93)

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緯)	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、顎骨骨髄炎、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96)
	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97)
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)	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、18クール)	経口	本剤群 95例 対照群 104例	HEDP・2Na 対照薬 (アルファカルシドール)	200 mg/人/日	HEDP・2Naの採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97)
忍容性試験	ヒト	ヒト	単回 5日間 (1日1回)	経口	各群成人男性3例 各群成人男性6例	HEDP・2Na	5、10、20 mg/kg 体重 10 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)

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 くる病様症状	参照
反復投与毒性 (オクタン酸又は トリアシルグリ セロール)	症例報告	ヒト(外傷性脳 障害で、骨形成 抑制のコンドロ ール目的)	7か月		12歳男 児	HEDP・ 2Na	20 mg/kg 体重/日		Silverman (1994) (参 照 9 8)
	混餌投与試験	イス ラット		混餌		オクタン酸	1~5 % 3~13 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。	Bingham ら (2001) (参照 1 0 3)
	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 1 0 4)
	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 9 9)
	91日間試験	ラット	91日間	混餌	各群雌 雄各 25 匹	カブレニン (オクタン 酸(23.2%)、 アカン酸 (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 (1998) (参照 1 0 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
	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10 6)
	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10 6)
	47週間試験	ラット	47週間	混餌	各群雄 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10 7)
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	トリカブリ 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108)
生殖発生毒性 (オクタタン酸又 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	各群雄 16~20 匹	オクタタン酸	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
ヒトにおける知見(オクタン酸)	三世代生殖発生源試験	ラット	三世代	混餌		トリアシログリセロール(オクタン酸及びビデカン酸からなる)	オクタン酸(7.4 mg/kg 体重/日)及びビデカン酸(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103)
	三世代生殖発生源試験	ラット	三世代	混餌	F <sub>0</sub> 世代の雌、匹数不明	中鎖トリアシログリセロール(オクタン酸(75%)及びビデカン酸(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110)
	介入試験	ヒト	10週間		8例	トリアシログリセロール(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26)
	介入試験	ヒト	一晚絶食後、単回		4例	トリアシログリセロール(オクタン酸(71%)等からなる)	1 g/kg 体重(トリアシログリセロールとして)	毒性所見なし	EFSA(2009)で引用(CTFA(1980))(参照26)
	Maximizatio n 試験 (レビュー)	ヒト	48時間	アセリンに湿し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103)

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から、本試験による試験では得られないと判断した。	青木、谷 (1972) (参 照 1.1.6)
	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から、本試験による試験では得られないと判断した。	EU (2003) で引用 (Kihlstrom ら (1986) 原 著論文未確 認) (参照 3 2)
	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 (1996) 原著論文未確 認) (参照 3 2)



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 体重/日 雌：0、37、103、328、785 mg/kg 体重/日	試験結果概要及び本委員会の判断 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)、体重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117)
	8週間試験	ラット	8週間	飲水 混餌	各群24匹 各群2匹	過酸化水素	①0、0.5、1.0、1.5% ②1、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32)
	290日間試験	通常ラット 高血圧誘発ラット	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% 0、0.25、0.5、2.5%	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32)

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1118)
	90日間試験	ラット	90日間	経餌	各群雄9 ~12匹	過酸化水素	0、0.6、1、3、6 mg/餌 20g；0、 1.9、3.2、9.8、 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は得られなないと判断した。	川崎ら (1969) (参 照1118)
	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1115)
	10週間試験	ラット	10週間	飲水	各群雄 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	NOAEL 168.7 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は得られなないと判断した。	Takayamaら (1980) (参 照1119)

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 2)
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	各群雄 雌各約 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、発がん性の判断はできないと判断した。	Itoら (1981) (参 照120、1 21)
	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122)
	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 <sub>1</sub> )、低 カタラーゼ活性 マウス (C3H/Cs <sup>b</sup> ))	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、発がん性の判断はできないと判断した。	Itoら (1984) (参 照68)

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・教匹に鼻出血 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119)
	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 2~4群: a. 8週間 b. 32週間 5群: a. 8週間 b. 32週間 6~9群: a. 8週間 b. 32週間 10群: a. 8週間 b. 32週間	飲水	30匹 17~21匹 21匹 10匹	a. イニエーション段階: MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階: 無処置 a. イニエーション段階: 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 a. イニエーション段階: MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階: 過酸化水素 (1%) a. イニエーション段階: 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 a. イニエーション段階: 無処置 b. プロモーション段階: 過酸化水素 (1%)	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123)	

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、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 判断できなかつた。	Walesら (1959) (参 照126)
				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匹と教日 間交配					
				④投与21日に雄をと 殺して精巢上体の精 子を検査					
	生殖毒性試験	ラット	5か月間	飲水	離乳雄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 判断できなかつた。	Hankinら (1958) (参 照127)
	生殖毒性試験	ラット	45日間	強筋経口	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	LD <sub>50</sub> の1/10~1/5 量/日	詳細が不明であることから、NOAEL を判断できなかつた。	EU (2003) で引用 (Antonova ら (1974) ) (参照32)
	生殖毒性試験	ラット	6か月間	強筋経口	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 を判断できなかつた。	EU (2003) で引用 (Antonova ら (1974) ) (参照32)
	発生毒性試験	ラット	妊娠の産界 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 なかつたことから、NOAELを判断で きなかつた。	森山ら (1982) (参 照128)

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 残留量、推定摂取量>

表 62 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 63 欧州における HEDP の推定摂取量

GEMS /FOOD コード	食品	低めの設定		高めの設定	
		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 64 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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ppb)	国民健康・栄養調査 対象食品	食品摂取量 (g/人/日)	HEDP摂取量 (mg/人/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	68	畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）	48.7	0.0033	0.060
家禽肉	198	鳥肉	25.4	0.0050	0.091
家禽肉内臓	198	肉類（内臓）	1.4	0.0003	0.005
合計				0.079	1.4



<参照>

---

- 1 株式会社ピースガード，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/>

- 
- <sup>1 3</sup> 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.
- <sup>1 4</sup> Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid.
- <sup>1 5</sup> 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).
- <sup>1 6</sup> 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
- <sup>1 7</sup> Australia New Zealand Food Standards code- Standard 1.3.3- Processing Aids
- <sup>1 8</sup> Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases. In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: 15-6
- <sup>1 9</sup> WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 539, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications , Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1973; 23-4, 35-8
- <sup>2 0</sup> WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 653, Evaluation of Certain Food Additives. Twenty- Fourth Report of he Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1980; 12-4
- <sup>2 1</sup> Saturated Aliphatic Acyclic Linear Primary Alcohols, Aldehydes, and Acids. In WHO and FAO (ed.), WHO Food Additives Series 40, Safety Evaluations of Certain Food Additives and Contaminants. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva, 1998, IPCS INCHEM
- <sup>2 2</sup> 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.

- 
- <sup>23</sup> The Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Opinion of The Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on The Evaluation of Antimicrobial Treatments for Poultry Carcasses, adopted on 14-15 April
- <sup>24</sup> 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
- <sup>25</sup> 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
- <sup>26</sup> European Food Safety Authority (EFSA): SCIENTIFIC OPINION Calcium caprylate and magnesium caprylate added for nutritional purposes as sources of calcium and magnesium to food supplements. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (Questions No EFSA-Q-2008-017, EFSA-Q-2008-018) Adopted on 5 June 2009. The EFSA Journal 2009; 1146, 1-20.
- <sup>27</sup> Food and Drug Administration: FCN140: Use of Peroxyacetic acid, Acetic Acid, Hydrogen Peroxide, and 1-Hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic Acid As An Antimicrobial Agent on Red Meat. Final Toxicology Review. June 13, 2001 (未公表)
- <sup>28</sup> Food and Drug Administration: FCN00880: Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water. April 3, 2009a (未公表)
- <sup>29</sup> Food and Drug Administration: FCN000880: FMC Corp, Philadelphia, PA. "Use of an aqueous mixture of peroxyacetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid, and 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP) as an antimicrobial agent on poultry carcasses in finish-chiller water." April 16, 2009b (未公表)
- <sup>30</sup> European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC): Peracetic Acid (CAS No. 79-21-0) and its Equilibrium Solutions. JACC No. 40. Brussels, Jan 2001

- 
- <sup>31</sup> OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008:
- 
- <sup>32</sup> Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2<sup>nd</sup> Priority List. 2003; 38.
- <sup>33</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム，2013年4月
- <sup>34</sup> Kirk O: Enzyme Catalyzed Degradation and Formation of Peroxycarboxylic Acids. Biocatalysis 1994; 11: 65-77
- <sup>35</sup> Jühr VN-C: Tränkwassersterilisation mit Peressigsäure Z Versuchstierk 1978; 20: 65-72
- <sup>36</sup> Recker RR and Saville PD: Intestinal absorption of disodium ethane -1-hydroxyl -1,1- diphosphate (Disodium Etidronate) using a deconvolution technique. Toxicol appl Pharm. 1973; 24: 580-9
- <sup>37</sup> Heaney RP and Saville PD: Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. Clin Pharmacol Ther. 1976; 20(5): 593-604
- <sup>38</sup> Michael WR, King WR and Wakim JM: 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
- <sup>39</sup> 水野圭子，三島昭宏，木村寛三，吉武彬：SM-5600のマウス，ラットおよびイヌにおける体内動態。薬物動態 1989; 4(1): 63-81
- <sup>40</sup> 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
- <sup>41</sup> Gural RP, Chung VS, Shrewbury RP and Ditterts LW: Dose-dependent Absorption of Disodium Etidronate. J Pharm Pharmacol. 1985; 37: 443-5
- <sup>42</sup> Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilsons MA and Bevan JA: Absorption of Oral Diphosphonate in Normal Subjects. Clin Endocrinol. 1986; 24: 57-62
- <sup>43</sup> Hyun SA, Vahouny GV and Treadwell CR: Portal Absorption of Fatty Acid in Lymph- and Portal Vein- Canulated Rats. Biochim Biophys Acta. 1967; 137: 296-305

- 
- <sup>44</sup> Greenberger NJ, Franks JJ and Isselbacher KJ: Metabolism of 1-C<sup>14</sup> Octanoic and 1-C<sup>14</sup> Palmitic Acid by Rat Intestinal Slices. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1965; 120: 468-72
- <sup>45</sup> Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. *J. Appl physiol.* 1964; 19: 335-7
- <sup>46</sup> 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
- <sup>47</sup> 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
- <sup>48</sup> Chance B, Sies H and Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews* 1979; 59: 527-605
- <sup>49</sup> Fridovich I: The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-80
- <sup>50</sup> Fridovich I: Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 239-57
- <sup>51</sup> Shaw A, Cooperman A and Fusco J: Gas embolism produced by hydrogen peroxide. *New England J. Med* 1967; 277(5): 238-41
- <sup>52</sup> Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W and Kim K: Peroxiredoxin, a Novel Family of Peroxidases. *IUBMB Life* 2001; 52(1): 35-41
- <sup>53</sup> 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
- <sup>54</sup> Carlsson J: Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. *J. Oral. Pathol* 1987; 16: 412-6
- <sup>55</sup> 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
- <sup>56</sup> 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
- <sup>57</sup> Witting PK, DouglasDJ and Mauk AG: Reaction of Human Myoglobin and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(27): 20391-8

- 
- <sup>5 8</sup> Gutteridge JM: Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol. Interact.* 1994; 91: 133-40
- <sup>5 9</sup> 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
- <sup>6 0</sup> Makino N, Mochizuki Y, Bannai S and Sugita Y: Kinetic Studies on the Removal of Extracellular Hydrogen Peroxide by Cultured Fibroblast. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269(2): 1020-6
- <sup>6 1</sup> Winterbourn CC and Stern A: Human red cells scavenge extracellular hydrogen peroxide and inhibit formation of hypochlorous acid and hydroxyl radical. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1486-91
- <sup>6 2</sup> Manohar M and Balasubramanian KA: Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1986; 23(5) : 274-8
- <sup>6 3</sup> Calabrese EJ and Canada AT: Catalase: Its role in xenobiotic detoxification. *Pharmac. Ther.* 1989; 44: 297-307
- <sup>6 4</sup> Rechcigl MJR and Heston WE: Tissue Catalase Activity In Several C57BL Substrains and In Other Strains of Inbred Mice. 1963; 30: 855-64
- <sup>6 5</sup> Feinstein RN, Braun JT and Howard JB: Acatalasemic and Hypocatalasemic Mouse Mutants. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1967; 120: 165-9
- <sup>6 6</sup> 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
- <sup>6 7</sup> 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
- <sup>6 8</sup> Ogata M: Acatalasemia. *Hum. Genet.* 1991; 86: 331-40
- <sup>6 9</sup> Hochstein P: Perspectives of hydrogen peroxide and drug-induced hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Free Radic. Biol. Med.* 1988; 5: 387-92
- <sup>7 0</sup> Sodeinde O: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Buillieres-Clin. Haematol* 1992; 5(2): 367-82

- 
- 7<sup>1</sup> Food and Drug Administration: 21 CFR Part 173. Secondary Direct Food Additives Permitted in Food Human Consumption. Federal Register 2000; 65(228): 70660-1.
- 7<sup>2</sup> Buschini A, Carboni P, Furlini M, Poli P and Rossi C: Sodium hypochlorite-, chlorine dioxide- and peracetic acid- induced genotoxicity detected by the Comet assay and *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutagenesis*. 2004; 19(2): 157-62
- 7<sup>3</sup> Yamaguchi T and Yamashita Y: Mutagenicity of Hydroperoxides of Fatty Acids and Some Hydrocarbons. *Agric Biol Chem*. 1980; 44(7): 1675-8
- 7<sup>4</sup> CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION PUBLIC REPORT 2006-4 Peroxyoctanoic acid
- 7<sup>5</sup> An Acute Oral Toxicity Study in Rats with KX-6176 Final Report, 2004 (未公表)
- 7<sup>6</sup> Krüger VS: Toxikologische Aspekte der Zwischendesinfektion am Beispiel der Peressigsäure. *Monatshefte vet med* 1977; 32: 785-8
- 7<sup>7</sup> Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicité subchronique du Persteril par voie Buccale. *Ceskoslovenska Hygiene*. 1977; 22(2): 59-63
- 7<sup>8</sup> 小木曾重文, 山田文博, 加藤日路士, 原正樹, 吉武彬, 山田宏彦: SM-5600 の変異原性試験-細菌を用いた復帰変異試験およびチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験-. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 97-104
- 7<sup>9</sup> Nixon GA, Buehler EV and Newmann EA: Preliminary Safety Assessment of Disodium Etidronate as an Additive to Experimental Oral Hygiene Products. *Toxicol Appl Pharm*. 1972; 22: 661-71
- 8<sup>0</sup> 三崎義則, 井上忠志, 田中康晴, 鈴木隆, 甲田彰, 加藤暉成他: SM-5600 のラットおよびマウスにおける急性毒性試験. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 5-9
- 8<sup>1</sup> 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄: SM-5600 のビートルにおける急性毒性試験. *基礎と臨床* 1989; 23(4): 11-42
- 8<sup>2</sup> SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO RATS FOR 13 WEEKS (Final Report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 (未公表)
- 8<sup>3</sup> 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

- 
- <sup>84</sup> ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN RATS M7022.02 FINAL REPORT VOLUME 1, HAZLETON LABORATORIES AMERICA. INC, 1984 (未公表)
- <sup>85</sup> 830.59.00-CR, One Year Chronic Toxicity of M7022.02 in Rats Special Report, NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, 1989 (未公表)
- <sup>86</sup> SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO MICE FOR 13 WEEKS (Final report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 (未公表)
- <sup>87</sup> 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
- <sup>88</sup> 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
- <sup>89</sup> SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO MICE VOLUME I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1990 (未公表)
- <sup>90</sup> 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)
- <sup>91</sup> 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
- <sup>92</sup> 広橋敦子, 河南昇, 松本安雄, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600のラットにおける生殖試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 71-89
- <sup>93</sup> 茶菌義文, 中西とし子, 鈴木隆, 加藤暉成, 山田宏彦: SM-5600の抗原性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 91-6
- <sup>94</sup> 原洋一, 中村三孝, 広瀬彰, 宮岸明, 杉本真一, 古閑義彦他: SM-5600の一般薬理作用. 基礎と臨床 1989; 23(4): 105-27
- <sup>95</sup> Dziedzic-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



- 
- <sup>96</sup> 医薬品添付文書 骨代謝改善剤 日本薬局方 エチドロン酸二ナトリウム錠  
ダイドロネル錠 200, 大日本住友製薬株式会社, 2011年11月改訂
- <sup>97</sup> 医薬品医療機器総合機構: 再審査報告書 (ダイドロネル錠 200) .平成 21年 11  
月 4日
- <sup>98</sup> 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
- <sup>99</sup> Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Environ Mol  
Mutagen. 1988; 11(12): 1-158
- <sup>100</sup> Litton Bionetics, Inc. Prepared for FDA: Mutagenic Evaluation of  
Compound. FDA75-38.000124-07-2, Caprylic Acid, 98%: National Technical  
Information Service(NTIS) PB-257 872, 31 March 1976
- <sup>101</sup> Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. Ann N Y  
Acad Sci. 1983; 407: 186-96
- <sup>102</sup> 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
- <sup>103</sup> 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
- <sup>104</sup> LARO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of  
Caprylic Acid as a Food Ingredient. National Technical Information  
Service(NTIS) PB-254 530, 1974
- <sup>105</sup> 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
- <sup>106</sup> Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric  
Triglyceride. J Environ Pathol Toxicol. 1980; 4(4): 105-20
- <sup>107</sup> Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain  
Triglycerides in the Rat. J Am Oil Chem Soc. 1968; 45(1): 26-30
- <sup>108</sup> 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

- 
- 109 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
- 110 Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30
- 111 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
- 112 Kenesese SM and Smith LL: Hydrogen peroxide mutagenicity towards *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1989; 9: 211-8
- 113 Keck M, Stehlik G and binder W: Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelter Milch. *Österreichische Milchwirtschaft.* 1980; 2: 7-14
- 114 (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
- 115 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
- 116 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
- 117 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
- 118 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
- 119 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
- 120 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<sup>21</sup> 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<sup>22</sup> 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<sup>23</sup> 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<sup>24</sup> 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<sup>25</sup> 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<sup>26</sup> 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<sup>27</sup> Hankin L: Hydrogen peroxide, Ingestion and the growth of rats. *Nature* 1958; 182: 1453
- 1<sup>28</sup> 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<sup>29</sup> Chalmers RL: Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: A literature review. *Optometry and Vision Science.* 1989; 66: 796-803
- 1<sup>30</sup> Harry LS and Knoph MD: Reaction to hydrogen peroxide in a contact-lens wearer. *Amer. J. Ophthalmol*
- 1<sup>31</sup> 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
- 1<sup>32</sup> 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)

- 
- 1<sup>33</sup> 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.
- 1<sup>34</sup> 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)
- 1<sup>35</sup> 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
- 1<sup>36</sup> 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
- 1<sup>37</sup> 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
- 1<sup>38</sup> 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
- 1<sup>39</sup> 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
- 1<sup>40</sup> 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
- 1<sup>41</sup> 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
- 1<sup>42</sup> 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査報告, 2014
- 1<sup>43</sup> National research council, 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, 1989.
- 1<sup>44</sup> 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
- 1<sup>45</sup> 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

---

146 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

147 CDC, Age-Adjusted Kilocalorie and Macronutrient Intake Among Adults Aged  $\geq 20$  Years, by Sex, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2008

148 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.



報道関係者 各位

平成 25 年 4 月 3 日

【照会先】

医薬食品局食品安全部

基準審査課

課長：森口

担当：高橋、山本、大井

(内線 4282、2453)

(電話代表) 03(5253)1111

(電話直通) 03(3595)2341

監視安全課輸入食品安全対策室

室長：道野

担当：吉原 (内線 2498)

(電話代表) 03(5253)1111

(電話直通) 03(3595)2337

### 過酢酸製剤が使用された食品についての対応

- 本日、食品衛生法第 10 条の規定による指定がなされていない食品添加物「過酢酸製剤」について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会における議論を踏まえ、下記のとおり取り扱うこととしましたので、お知らせします。

#### 1 経緯

このたび、過酢酸製剤<sup>※1</sup>について添加物としての指定の相談があり、諸外国の使用実態を調査したところ、すでに米国、カナダ、オーストラリアにおいて、野菜、果物、食肉等の幅広い食品に対して使用されており、当該添加物を含む食品が輸入されている可能性があることが判明しました。

食品添加物並びにこれを含む製剤及び食品については、食品衛生法第 10 条に基づき、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、人の健康を損なうおそれのない場合として定める場合を除いては、我が国での流通は認められていません。

過酢酸製剤は、国際的な専門家会議 (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 JECFA) 及び欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority EFSA) 等で評価を受けており、国際的にも食中毒の原因となる微生物<sup>※2</sup>への有効性及び安全性が確認され、国外で広く使用されています。

このような状況を踏まえ、今後の対応について薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会で検討されました。

※1：過酢酸製剤は、食品表面の殺菌目的で使用され、過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸 (HEDP)、過オクタン酸、オクタン酸の 6 物質の混合溶液である (過オクタン酸、オクタン酸を含まない 4 物質の混合溶液として使用される場合もある。)

※2：腸管出血性大腸菌 O157、サルモネラ菌等

#### 2 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会での検討概要

本日開催した薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会では、過酢酸製剤については、JECFA 等において有効性及び安全性が確認されていることから、人の健康を損なう恐れはなく安全性に懸念はないものと考えられる、とされました。

### 3 今後の対応

- ・ 過酢酸製剤について、食品安全委員会への食品健康影響評価の依頼及びその評価を踏まえた添加物の指定手続きを速やかに行うこととします。
- ・ 過酢酸製剤を使用された食品を輸入することは、形式的には食品衛生法により制限されることとなりますが、同部会での検討を踏まえ、安全性の懸念はないと考えられることから市場への影響も踏まえ、食品安全委員会における評価がなされるまでの間、過酢酸製剤を使用した食品の輸入・販売等の規制は行わないこととします。
- ・ 過酢酸製剤が添加物としての指定がなされるまでの間、食品中に残留する成分について分析法を検討し、残留量のモニタリングを行い、定期的に添加物部会へ状況を報告することとします。
- ・ 本件と同様の事例が起きないように、各国に対し、我が国の添加物に関する規制の内容の周知を図ることとします。

#### <参考1> 食品衛生法（昭和22年法律第233号）

##### 第10条

人の健康を損なうおそれのない場合として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める場合を除いては、添加物（天然香料及び一般に食品として飲食に供されているものであつて添加物として使用されるものを除く。）並びにこれを含む製剤及び食品は、これを販売し、又は販売の用に供するために、製造し、輸入し、加工し、使用し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

##### 第54条

- ① 厚生労働大臣又は都道府県知事は、営業者が第6条、第9条、第10条、第16条若しくは第18条第2項の規定に違反した場合又は第8条第1項若しくは第17条第1項の規定による禁止に違反した場合においては、営業者若しくは当該職員にその食品、添加物、器具若しくは容器包装を廃棄させ、又はその他営業者に対し食品衛生上の危害を除去するために必要な処置をとることを命ずることができる。
- ② （略）

#### <参考2> 過去の事例

平成14年 フェロシアン化カリウム（欧米等で幅広く使用されている塩の固結防止剤）が含まれる加工食品について、輸入・販売の規制を行わなかった例がある。

## 過酢酸製剤が使用された食品への対応について

### 1. 経緯

- 食品表面の殺菌目的で使用される「過酢酸製剤」（過酢酸、酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）、オクタン酸、過オクタン酸の6物質の混合溶液）について、添加物としての指定の相談があった。（その後、申請あり。）
- 過酢酸製剤について、諸外国の使用実態を調査したところ、米国、カナダ、オーストラリアにおいて、野菜、果物、食肉等の幅広い食品に対して殺菌目的で既に使用されており、当該添加物を含む食品が輸入されている可能性があることが判明した。
- 食品衛生法第10条<sup>1</sup>では、指定がなされていない添加物を含む食品の輸入、販売等が禁止されているため、過酢酸製剤が使用された食品を輸入することは、形式的には、第10条により制限されることとなる。
- しかし、過酢酸製剤は、JECFA（FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives；FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）及びEFSA（European Food Safety Authority；欧州食品安全機関）等で評価を受けており、国際的にも有効性及び安全性が確認されている。
- また、過酢酸製剤は、国外で広く使用されているため、過酢酸製剤を使用した、野菜、果物、食肉及びそれらの加工品等について回収等を行った場合、食品の流通に大きな混乱を招くことが予想される。
- このため、過酢酸製剤を使用した食品の輸入の取扱いについて、平成25年4月3日、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会で検討し、同部会の見解が示されたことから、これを踏まえ今後の対応を行うこととなった。

### 2. 過酢酸製剤の有効性等

#### （1）物理化学的性質

過酢酸製剤は、6つの成分から構成されている。JECFA の評価書によれば、①各成分の役割及び②平衡状態の溶液中の割合（%）は表1のとおりである。なお、製造元によれば、実際の流通品（6成分を含むもの）は、JECFA で評価がなされた範囲のものである。

<sup>1</sup> 食品衛生法第10条：人の健康を損なうおそれのない場合として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める場合を除いては、添加物（天然香料及び一般に食品として飲食に供されている物であつて添加物として使用されるものを除く。）並びにこれを含む製剤及び食品は、これを販売し、又は販売の用に供するために、製造し、輸入し、加工し、使用し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。



表 1 過酢酸製剤中の各成分の役割及び溶液中の割合 (%)

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

※1 低濃度のため殺菌作用はない（本剤より高濃度であれば殺菌作用あり）。

※2 オクタン酸と過オクタン酸については、含まれない場合もある。

## (2) 有効性

### ① 過酢酸製剤の有効性

JECFA の評価書によれば、過酢酸製剤は、サルモネラ属 (*Salmonella* sp.)、リステリア・モノサイトゲネス (*L. monocytogenes*)、腸管出血性大腸菌 O157:H7 (*E. coli* O157:H7) の殺菌目的で使用されている。なお、過酢酸製剤の4種類の殺菌溶液（溶液 A～溶液 D）に関する殺菌効果の概要については表 2、それぞれの溶液の組成については表 3、殺菌効果の詳細については、表 4～表 9 のとおりである。

表2 過酢酸製剤の殺菌効果

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

表3 溶液A～Dの成分組成

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

NS:未記載

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

※<sup>2</sup>: 溶液Aと溶液Bは、総過酸化物の濃度が200mg/kgになるように希釈される。溶液Cと溶液Dは、総過酸化物の量が40mg/kgになるよう希釈される。

※<sup>3</sup>: 総過酸化物を過酢酸に換算した濃度。

※<sup>4</sup>: 理論値 (分析に基づいたものではない。)

表4 鶏肉 (枝肉) に対して水又は溶液Aで処理した場合の微生物減少量 (平均log<sub>10</sub> reduction)

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

※水に対する溶液Aの相対log<sub>10</sub>減少

表5 鶏肉 (枝肉、手羽、レバー) に播種した病原菌に対して溶液Aで処理した場合の微生物減少量 (平均log<sub>10</sub> reduction)

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

表6 牛枝肉を溶液Bで処理した場合の形成されたコロニー数(CFU/cm<sup>2</sup>)の対数減少値\*

菌種	処理直後	最終検査
一般生菌数、大腸菌、大腸菌群	0.434 (SD 1.083) ~ 1.05 (SD 0.495)	0.246 (SD 1.221) ~ 0.573 (SD 0.567)

SD : 標準偏差

※3回(10、30、128検体)の試験結果

表7 牛肉に播種した病原菌に対して、水又は溶液Bで処理した場合の微生物減少量(平均 log<sub>10</sub> reduction)

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

※水に対する溶液Bの相対 log<sub>10</sub> 減少

表8 未処理水に対する溶液C処理水中の微生物減少量(平均 log<sub>10</sub> reduction)

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

表9 トマトに播種した病原菌に対して、水又は溶液Dで処理した場合の微生物減少量

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

※水に対する溶液Dの相対 log<sub>10</sub> 減少

## ② 他の殺菌剤との比較について

現在我が国で市販されている果物、野菜に使用されている殺菌剤の長所及び短所は表10の通りである。

表 10 市販されている果物と野菜の殺菌剤の長所と短所

殺菌剤	使用水準	長所	短所
塩素	50-200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・簡便</li> <li>・安価</li> <li>・すべての微生物に対して効果的</li> <li>・硬水によって影響されない</li> <li>・FDA 認可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有機物によって分解</li> <li>・反応生成物が有害</li> <li>・金属の腐敗性</li> <li>・皮膚刺激性</li> <li>・pH 依存性活性</li> <li>・細菌数減少に限界がある(10<sup>1</sup>~10<sup>2</sup> の減少のみ)</li> </ul>
オゾン	0.1-2.5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩素よりもっと強力な抗微生物効果</li> <li>・塩素系反応生成物がない</li> <li>・経済的</li> <li>・pH 依存的な活性ではない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現場で生成が必要</li> <li>・良好な換気が必要</li> <li>・高い濃度で植物も有害</li> <li>・金属腐敗性</li> <li>・濃度測定が困難</li> <li>・塩素より初期費用が高い</li> <li>・残留効果がない</li> <li>・細菌数減少に限界がある(10<sup>1</sup>~10<sup>2</sup> の減少のみ)</li> </ul>
二酸化塩素	1-5 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩素よりもっと強力な抗微生物効果</li> <li>・pH 依存的な活性ではない</li> <li>・塩素より塩素系反応生成物が少ない</li> <li>・生物膜に対して効果的</li> <li>・FDA 認可</li> <li>・残留性抗菌作用</li> <li>・塩素やオゾンより腐食性が少ない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現場で生成が必須</li> <li>・高い濃度で爆発性</li> <li>・FDA ではカット果実や野菜では許可されていない</li> <li>・細菌数減少に限界がある(10<sup>1</sup>~10<sup>2</sup> の減少のみ)</li> <li>・高い濃度で人体に有害で、爆発性があるため、生成を調整するためのシステム構築が高価</li> </ul>
過酢酸	80 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・広範囲な抗微生物効果</li> <li>・pH の調製必要なし</li> <li>・土壌との低反応性</li> <li>・生物膜に対して効果的</li> <li>・FDA 認可</li> <li>・有害分解物なし</li> <li>・安全な濃度で利用可能</li> <li>・濃度測定は容易</li> <li>・現場で生成は必要なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細菌数減少に限界がある(10<sup>1</sup>~10<sup>2</sup> の減少のみ)</li> <li>・強い酸化性のため、濃縮溶液は扱いに危険性の可能性がある(濃縮溶液は販売されていない)</li> </ul>

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

### 3. 過酢酸製剤の安全性

#### (1) JECFA における評価 (参考文献 1～4)

2004 年に第 63 回 JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) 会合において評価しており、過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素は酢酸、オクタン酸、水及び酸素に分解され、食品に残留する少量の酢酸及びオクタン酸は安全性に懸念をもたらすものでなく、また、残留する HEDP についても、食品に残留すると予想される量では安全性に懸念はないと結論づけている (詳細は別紙)。

#### (2) 各国における評価

##### ① 米国 (参考文献 5)

FDA (アメリカ食品医薬品局) が評価を行っており、安全性に懸念はないと結論づけている。

##### ② EU (参考文献 6)

2005 年に EFSA (欧州食品安全機関) が家禽枝肉への使用に関して評価しており、安全性に懸念はないと結論づけている。

##### ③ オーストラリア・ニュージーランド (参考文献 7)

2005 年に FSANZ (オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関) が牛肉、家禽肉、果実、野菜への使用について評価しており、安全性に懸念はないと結論づけている。

### 4. 食品衛生法上における現在の取扱い等

過酢酸製剤は、過酢酸、酢酸、過酸化水素、HEDP、オクタン酸、過オクタン酸の 6 成分から構成される。各成分の現在の食品衛生法上の取扱いは以下のとおりである。

#### (1) 添加物として指定されている 2 成分 (酢酸、過酸化水素)

##### ① 酢酸

「氷酢酸」として指定されており、食品衛生法第 11 条に基づく使用基準はない。

##### ② 過酸化水素

食品衛生法第 11 条に基づく使用基準として、「最終食品の完成前に分解又は除去すること」と規定されている。

#### (2) 添加物として指定されていない 4 成分 (過酢酸、HEDP、オクタン酸、過オクタン酸)

過酢酸、HEDP、オクタン酸、過オクタン酸については、食品衛生法第 10 条に基づく指定がなされていない。

なお、オクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」の一つであり、香料としては使用可能であるとともに、パーム油、ココナッツオイル、乳・乳製品等に含まれる成分である。

## 5. 添加物部会での検討概要

過酢酸製剤については、JECFA 等において有効性及び安全性が確認されていることから、人の健康を損なうおそれはなく安全性に懸念はないものと考えられる、とされた（別紙）。

## 6. 今後の対応

- 過酢酸製剤について、食品安全委員会への食品健康影響評価の依頼及びその評価を踏まえた添加物の指定手続きを速やかに行うこととする。
- 過酢酸製剤が使用された食品を輸入することは、形式的に食品衛生法により制限されることとなるが、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会での検討を踏まえ、安全性に懸念はないと考えられることから市場への影響も踏まえ、食品安全委員会における評価がなされるまでの間、過酢酸製剤を使用した食品の輸入・販売等の規制は行わないこととする。
- 過酢酸製剤が添加物としての指定がなされるまでの間、食品中の残留する成分について分析法を検討し、残留量のモニタリングを行い、定期的に添加物部会へ状況を報告することとする。
- 本件と同様の事例が起きないように、各国に対し、我が国の添加物に関する規制の内容の周知を図ることとする。（平成25年4月各国大使館への説明会を開催。）

### <参考>

平成14年 フェロシアン化カリウム（欧米等で幅広く使用されている塩の固結防止剤）が含まれる加工食品について、輸入・販売の規制を行わなかった例がある。

### 【参考文献】

参考文献1 WHO Technical Report series 928 (2005): Evaluation of Certain Food Additives. 26-33 pp

参考文献2 WHO FOOD ADDITIVES SERIES 54 (2006): Safety evaluation of certain food additives. 87-115 pp

参考文献3 Report of a Joint FAO/WHO Expert Meeting(2008). pp 33-36, pp 74-76, pp 105-107, p 206

参考文献4 chemical and technical assessment. FAO(2004).

参考文献5 FDA 関係資料

参考文献6 EFSA(2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing

aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. The EFSA Journal 297, 1-27

参考文献 7 FSANZ(2005) FINAL ASSESSMENT REPORT APPLICATION A513 OCTANOIC ACID AS A PROCESSING AID.



過酢酸製剤に係る食品衛生法第10条及び第11条の指定及び規格基準について

	指定	使用基準	成分規格	製造基準
過酢酸製剤	—	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、食肉にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき0.220g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、HEDPとして、食肉にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき0.013g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0.0048g以下でなければならない。	○	○
過酢酸	○	過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。	—	○
酢酸（氷酢酸）	●	（変更なし） （参考：現行、使用基準は設けられていない）	●	—
HEDP	○	過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。	○	—
過酸化水素	●	（変更なし） （参考：現行基準） 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。	●	—
オクタン酸	○	着香の目的で使用する場合及び過酢酸製剤として使用する場合以外に使用してはならない。	○	—

（注） ○：新たに指定又は規格基準を設定するもの

●：既に指定又は規格基準が設定されているもの（今回、変更は行わない）

—：新たに指定又は規格基準を設定しないもの