

食品衛生分科会 文書による報告事項等

- ・アザジラクチン（対象外物質の削除）
..... 2～47
- ・フルチアセットメチル（適用拡大申請）
..... 48～107
- ・農薬等 56 品目の残留基準の一括削除
..... 108～195
- ・過酢酸及び過酢酸製剤（規格基準改正）
..... 196～349

平成29年3月22日
基準審査課

食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが
明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質から
アザジラクチンを削除することについて（報告）

1. 概要

本剤はポジティブリスト制度導入時に食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下、「対象外物質」という。）として暫定的に定められている。

食品安全基本法第24条第2項の規定に基づき、平成24年7月18日付けで食品安全委員会に対して、「食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして、アザジラクチンを定めること。」という観点から、食品健康影響評価を依頼した。

2. 食品健康影響評価の結果（平成25年8月26日付け）

厚生労働省からの依頼を受けて、食品安全委員会が当該物質に係る食品健康影響評価を実施した。食品安全委員会は、以下のことから、「アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。」と結論した。

- 動物体内における蓄積性及び食経験、アザジラクチンを農薬として使用した際の農作物等への残留量、その他の使用実績に基づく摂取量についての情報が不足しており、対象外物質評価書（資料7-2）に挙げた資料から食品に残留するアザジラクチンがヒトに与える影響を評価することは困難である。
- 各種毒性試験結果から、アザジラクチンの毒性が極めて低いとは判断できず、EFSAにおいては一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）が設定されている。

3. 対応

食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、当該物質を対象外物質から削除し、今後、一律基準で管理することとする。

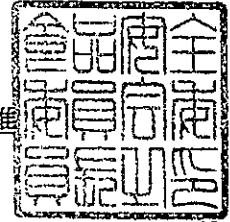
以上



府食第 698 号
平成 25 年 8 月 26 日

厚生労働大臣
田村 憲久 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 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアザジラクチン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。

記

アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。

対象外物質※評価書

アザジラクチン

2013年8月

食品安全委員会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかなものとして厚生労働大臣が定める物質

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	9
2. 毒性に関する知見.....	9
(1) 急性毒性試験.....	9
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット①).....	10
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット②).....	11
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット③).....	12
(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット④).....	12
(7) 繁殖試験<参考資料>.....	12
(8) 発生毒性試験(ラット).....	13
(9) 発生毒性試験(ウサギ).....	14
(10) 遺伝毒性試験.....	15
(11) ヒトにおける知見<参考資料>.....	17
(12) その他.....	17
3. 国際機関における評価の概要.....	17
(1) JMPS.....	17
(2) 米国(EPA).....	18
(3) EU(EFSA).....	19
(4) カナダ(PMRA).....	21
III. 食品健康影響評価.....	25

・別紙1：検査値等略称	26
・別紙2：作物残留試験成績（海外）	27
・参照	28

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 対象外物質告示（参照1）
- 2012年 7月 18日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718第1号）、関係書類の接受（参照2～22、24～26、29）
- 2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 6月 27日 第94回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 7月 8日 第481回食品安全委員会（報告）
- 2013年 7月 9日 から8月7日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 8月 22日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2012年4月1日から）

・幹事会

納屋聖人（座長）	三枝順三	松本清司
西川秋佳（座長代理）	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

田村廣人

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

増村健一

森田 健

山手丈至

與語靖洋

<第 93 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第 94 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされている殺虫剤「アザジラクチン」（CAS No.11141-17-6、No.95507-03-2）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。

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売され一般に使用されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量、原体組成等の情報は得られていない。

また、動物体内における蓄積性及び食経験、アザジラクチンを農薬として使用した際の農作物等への残留量、その他の使用実績等に基づく摂取量についての情報が不足しており、参照に挙げた資料から食品に残留するアザジラクチンがヒトに与える影響を評価することは困難である。

さらに、各種毒性試験結果から、アザジラクチンの毒性が極めて低いとは判断できず、EFSA においては一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）が設定されている。

以上のことから、アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アザジラクチン

英名：azadirachtin

3. 化学名

IUPAC

<アザジラクチン A>

和名：ジメチル(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-10-アセトキシ
-3,5-ジヒドロキシ-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-
メチル-3*a*,6*a*,7,7*a*-テトラヒドロ-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ
[*e*]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル]-4-メチル-8-{[(2*E*)-2-メチルブタ-2-
エノイル]オキシ}オクタヒドロ-1*H*-ナフト[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]ジフラン
-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名：dimethyl(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-10-acetoxy
-3,5-dihydroxy-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-hydroxy-7*a*-
methyl-3*a*,6*a*,7,7*a*-tetrahydro-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno
[*e*]oxepin-1*a*(2*H*)-yl]-4-methyl-8-{[(2*E*)-2-methylbut-2-
enoyl]oxy}octahydro-1*H*-naphtho[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]difuran
-5,10*a*(8*H*)-dicarboxylate

<アザジラクチン B>

和名：ジメチル(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-3,8-
ジヒドロキシ-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-メチル
-3*a*,6*a*,7,7*a*-テトラヒドロ-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ
[*e*]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル]-4-メチル-10-{[(2*E*)-2-メチルブタ-2-
エノイル]オキシ}オクタヒドロ-1*H*-ナフト[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]ジフラン
-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名：dimethyl(2*aR*,3*S*,4*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*,8*S*,10*R*,10*aS*,10*bR*)-3,8-
dihydroxy-4-[(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aS*,7*S*,7*aS*)-6*a*-hydroxy-7*a*-methyl
-3*a*,6*a*,7,7*a*-tetrahydro-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno
[*e*]oxepin-1*a*(2*H*)-yl]-4-methyl-10-{[(2*E*)-2-methylbut-2-
enoyl]oxy}octahydro-1*H*-naphtho[1,8*a-c*:4,5-*b'c'*]difuran

-5,10a(8*H*)-dicarboxylate

CAS

<アザジラクチン A : No.11141-17-6>

和名 : ジメチル

[2*aR*:[2*aα*,3*β*,4*β*(1*aR**,2*S**,3*aS**,6*aS**,7*S**,7*aS**)],4*aβ*,5*α*,7*aS**,8*β*(*E*),10*β*,10*aα*,10*bβ*)]-10-(アセチルキシ)オクタヒドロ-3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-8-[(2-メチル-1-オキシ-2-ブテニル)オキシ]-4-(3*a*,6*a*,7,7*a*)-テトラヒドロ-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-メチル-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ[e]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル)-1*H*,7*H*-ナフト-[1,8-*bc*:4,4*a-c'*]ジフラン-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名 : dimethyl

[2*aR*:[2*aα*,3*β*,4*β*(1*aR**,2*S**,3*aS**,6*aS**,7*S**,7*aS**)],4*aβ*,5*α*,7*aS**,8*β*(*E*),10*β*,10*aα*,10*bβ*)]-10-(acetyloxy)octahydro-3,5-dihydroxy-4-methyl-8-[(2-methyl-1-oxo-2-butenyl)oxy]-4-(3*a*,6*a*,7,7*a*)-tetrahydro-6*a*-hydroxy-7*a*-methyl-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno[e]oxepin-1*a*(2*H*)-yl)-1*H*,7*H*-naphtho-[1,8-*bc*:4,4*a-c'*]difuran-5,10*a*(8*H*)-dicarboxylate

<アザジラクチン B : No.95507-03-2>

和名 : ジメチル

[2*aR*:[2*aα*,3*β*,4*β*(1*aR**,2*S**,3*aS**,6*aS**,7*S**,7*aS**)],4*aβ*,5*α*,7*aS**,8*β*(*E*),10*β*,10*aα*,10*bβ*)]-10-[(2-メチル-1-オキシ-2-ブテニル)オキシ]-オクタヒドロ-3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-8-ヒドロキシ-4-(3*a*,6*a*,7,7*a*)-テトラヒドロ-6*a*-ヒドロキシ-7*a*-メチル-2,7-メタノフロ[2,3-*b*]オキシレノ[e]オキセピン-1*a*(2*H*)-イル)-1*H*,7*H*-ナフト-[1,8-*bc*:4,4*a-c'*]ジフラン-5,10*a*(8*H*)-ジカルボキシレート

英名 : dimethyl

[2*aR*:[2*aα*,3*β*,4*β*(1*aR**,2*S**,3*aS**,6*aS**,7*S**,7*aS**)],4*aβ*,5*α*,7*aS**,8*β*(*E*),10*β*,10*aα*,10*bβ*)]-10-[(2-methyl-1-oxo-2-butenyl)oxy]-octahydro-3,5-dihydroxy-4-methyl-8-hydroxy-4-(3*a*,6*a*,7,7*a*)-tetrahydro-6*a*-hydroxy-7*a*-methyl-2,7-methanofuro[2,3-*b*]oxireno[e]oxepin-1*a*(2*H*)-yl)-1*H*,7*H*-naphtho-[1,8-*bc*:4,4*a-c'*]difuran-5,10*a*(8*H*)-dicarboxylate

4. 分子式

アザジラクチン A : $C_{35}H_{44}O_{16}$

アザジラクチン B : $C_{33}H_{42}O_{14}$

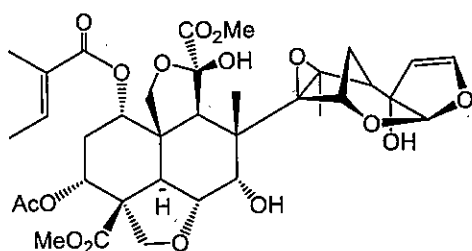
5. 分子量

アザジラクチン A : 720.7

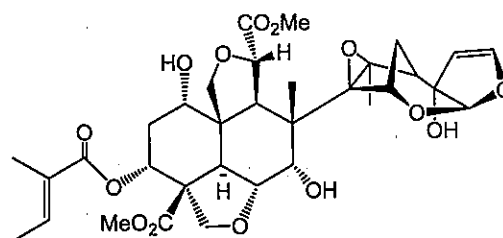
アザジラクチン B : 662.7

6. 構造式

アザジラクチン A



アザジラクチン B



7. 開発の経緯

アザジラクチンは、ニーム（インドセンダン、*Azadirachta indica*）種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子に含まれており、アルコール等の親水性有機溶媒により抽出された分画から回収される混合物である。代表的な殺虫活性を有する成分としてアザジラクチン A 及びアザジラクチン B が存在し、そのほかにアザジラクチン類縁体、サランニン・ニンビンのようなテルペノイド類等を含んでいる。昆虫の前胸腺ホルモンであるエクダイソンとの構造上の類似性から、昆虫の生理機構に働き、産卵の抑制、孵化率の低下、摂食阻害、忌避、脱皮・変態阻止作用等により効果を示すものと考えられている。

国内では農薬として登録されていない。

アザジラクチンは、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法（平成 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として、暫定的に定められている。今回、対象外物質アザジラクチンについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録、JMPS 資料、米国資料、欧州資料、カナダ資料等を基に、アザジラクチンに関する科学的知見を整理した。(参照 3~34)

検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量及び原体組成、使用実態等についての詳細は不明である。(参照 3)

アザジラクチン原体は、現在のところインドセンダン種子からの抽出によるのみ得られる混合物であり、化学的に合成し放射性同位体による標識を行うことができないため、薬物動態試験を実施することができず、原体の動物体内における吸収・分布・代謝・排泄の情報は得られていない。(参照 3、29)

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

アザジラクチン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 3、4~7)

表 1 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	濃度 ¹	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	A:8.6% B:2.9%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	静穏、円背位、流涎(雄 1 匹)、投与 1 日後には消失 死亡例なし
	A:10% B:3.4%	SD ラット 雌 5 匹	/	>5,000	症状及び死亡例なし
	A:10% B:3.4%	SD ラット 雌 5 匹	/	>5,000	症状及び死亡例なし
	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	流涎、呼吸緩徐、自発運動の低下、体温低下、振戦、横臥、外尿道口及び口周囲の被毛汚れ 死亡例：両群各 1 匹
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、四肢の蒼白、体重増加抑制 死亡例なし

¹ アザジラクチン A 及びアザジラクチン B の含有量を示す (以下同じ)。

経皮	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅斑 死亡例なし
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	A:8.6% B:2.9%	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	浮腫、紅斑、痂皮形成 死亡例なし
吸入	A:14.7% B:3.67%	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸異常音、眼周囲部被毛の汚れ、鼻周囲部被毛の汚れ 死亡例なし
			>6.39	>6.39	
	A:32.1% B:6.37%	SD ラット 雌雄各 5 匹	>0.72	>0.72	部分閉眼及び円背 死亡例なし

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験 (A:8.6%、B:2.9%) が実施された結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 3)

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験 (A:32.1%、B:6.37%) が実施された結果、眼粘膜に対し軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して、一過性の僅かな紅斑が認められた。(参照 4、8、9)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法) (A:19.2%、B:6.5%) が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 3)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (A:14.7%、B:3.67%及び A:32.1%、B:6.37%) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 3、4、10)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 (A:7.74%、B:2.6%) : 0、500、2,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 2 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	145	585
	雌	34.5	178	680

各投与群で認められた主な毒性所見は表 3 に示されている。

病理組織学的検査において検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、2,500 ppm 以上投与群の雌で GGT 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (145

mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (34.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 3 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALT 減少 ・BUN 及び Cre 増加
2,500 ppm 以上	2,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm		毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 (A:25.2%、B:4.54%) : 0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm : 平均検体摂取量は表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	6,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.7	31.6	123	487
	雌	9.4	35.7	135	525

各投与群で認められた主な毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄で TP 及び Glob 増加が、同投与群の雌で門脈周囲性脂肪沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 31.6 mg/kg 体重/日、雌 : 35.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、11)

表 5 90 日間亜急性毒性試験 (ラット②) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対[§]及び比重量²増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・TT 及び APTT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 増加 ・PLT 増加 ・MCV 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
1,600 ppm 以上	・TP 及び Glob 増加	<ul style="list-style-type: none"> ・Glob 増加 ・肝門脈周囲性脂肪沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット③）＜参考資料³＞

ラット（系統及び匹数不明、雄）を用いた強制経口〔原体（アザジラクチン 12%（A及びBの含有率は不明））：0、80、160及び320 mg/kg 体重/日〕投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

320 mg/kg 体重/日投与群の10%が死亡した。

160 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓、肺及び腎臓におけるP450、脳におけるシトクロム b5、肝臓及び脳におけるP450還元酵素が顕著に減少した。

160 mg/kg 体重/日投与群で行動異常、流涙並びに摂餌量及び体重減少が認められた。認められた毒性影響は最終投与後28日までに消失した。（参照31、32）

(6) 90日間亜急性毒性試験（ラット④）＜参考資料⁴＞

SDラット（一群雌雄各20匹）を用いた強制経口〔原体（アザジラクチン 12%（A及びBの含有率は不明））：0、80、160及び320 mg/kg 体重/日〕投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

320 mg/kg 体重/日投与群雌で10%の死亡、体重及び摂餌量減少、鈍感、興奮、流涙並びに下痢が認められた。160 mg/kg 体重投与群においても死亡以外の臨床症状が認められたが、程度はより軽度であった。

160 mg/kg 体重/日以上投与群雄の肝臓、腎臓及び肺、同投与群雌の血清、肝臓及び肺、320 mg/kg 体重/日投与群雄の血清、同投与群雌の腎臓でACP増加が認められた。80 mg/kg 体重/日以上投与群雄の血清、160 mg/kg 体重/日以上投与群雄の肺、同投与群雌の血清、肝臓及び肺、320 mg/kg 体重投与群雄の肝臓及び腎臓、同投与群雌の腎臓でALP増加が認められた。これらの変化は最終投与後28日で正常となった。（参照31、33）

(7) 繁殖試験＜参考資料⁵＞

① マウス（雄）及びラット（雄）にニーム葉抽出物を反復経口投与したところ、発生に影響は与えなかったが、可逆的な不妊を引き起こした。精子形成に影響は認められず、精子の運動性減少によるものと考えられた。（参照31、32）

② ラット（雌）の妊娠8～10日にニーム種子抽出物を経口投与した結果、妊娠15日までに胚吸収が認められ、投与終了後に受胎能力が回復した。（参照31、32）

³ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁴ 病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

⁵ アザジラクチン含有量等の詳細が不明なため、参考資料とした。

- ③ Wistar ラット (雌) にニームオイル 100 μ L を子宮内投与した結果、着床前 (交尾後 3~5 日) における子宮上皮への白血球浸潤による不妊が認められた。催奇形性は認められず、受胎能力は最終投与 5 か月後に回復した。(参照 31、32)
- ④ ラット (雄) にニームオイル (250 及び 500 mg/kg) を 8 日間筋肉内注射した結果、精子数、精巣上体重量及びグリコーゲンの顕著な減少、ACP 減少、ALP 増加並びに LDH への影響が認められた。精巣の著しい構造変化及び精子形成阻害が認められ、ニームオイルは精巣及び精巣上体組織に対するアンドロゲン作用を阻害すると考えられた。(参照 31、32)
- ⑤ ラット (一群雌 5 匹) の妊娠 1~10 日に、ニームオイル (0 及び 1 mL) を膈内投与した結果、と殺時 (妊娠 16 日) において、投与群及び対照群各 1 例で子宮角に胎児が認められなかった。投与群の 3 例で、対照群と比較して小さい胎児が子宮角に認められ、吸収の可能性が示唆された。(参照 31、34)
- ⑥ ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 1~10 日に、ニームオイル (0 及び 2 mL/kg) を強制経口投与した結果、投与群 1 例が妊娠 14 日に死亡した。と殺時 (妊娠 16 日) において、対照群 1 例及び投与群 4 例で子宮角に胎児が認められなかった。投与群の 5 例で、対照群と比較して小さい胎児が認められ、吸収の可能性が示唆された。(参照 31、34)
- ⑦ ラット (対照群雌 10 匹、投与群雌 17 匹) の妊娠 1~10 日に、ニームオイル (0 及び 2 mL/kg) を強制経口投与した結果、投与群 6 匹が試験期間中に死亡した。対照群では投与 22~24 日に全例が出産したが、投与群で出産したのは 2/11 例であり、2 例のうち 1 例は投与 27 日に 1 匹を出産し、胎児は 4 日後に死亡した。(参照 31、34)

(8) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に経口 (原体 (A:32.1%、B:6.37%) : 0、50、225 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児 (4/308 例、1 腹) で斑状胎児症候群 (斑状皮膚、低体重、眼瞼開存、浮腫、口蓋裂、欠指・合指等) が、225 mg/kg 体重/日投与群の胎児 (3/306 例、1 腹) でスクワット胎児症候群 (前肢屈曲、脊柱後弯) が認められたが、いずれも背景データ (0~1.9% 及び 0~2.9%) の範囲内であり、1 腹のみの発生であること、スクワット胎児症候群には用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、225 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流涎が、胎児で心室中隔欠損が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母動物に毒性が認められる用量 (225 mg/kg 体重/日以上) で、心室中隔欠損及び骨格変異増加が認められた。(参照 4、12)

表 6 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 飲水量増加	・ 骨格変異 (14 肋骨) 増加
225 mg/kg 体重/日以上	・ 流涎	・ 心室中隔欠損 [§]
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(9) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 (A:7.74%、B:2.6%) : 0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に認められた摂餌量低下は、試料のかさと粘度の増大が影響していると考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産、体重増加抑制等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母動物に著しい体重増加抑制及び摂餌量減少が認められる用量 (500 mg/kg 体重/日) で、吸収胚数増加、生存胎児数減少、骨格変異増加等が認められた。(参照 3)

表 7 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・ 吸収胚数増加 ・ 生存胎児数減少 ・ 低体重 ・ 無脳症 ・ ドーム型頭 ・ 外表奇形 (無腕症、胃壁破裂、臍ヘルニア、指欠損症、無眼瞼症、彎曲肢) 増加 ・ 骨格変異 (不完全な頭骨の骨化及び胸部の肢帯、前肢の骨及び骨盤の肢帯、後肢の骨

		の欠損又は不完全骨化) 増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・流産 [§] ・体重増加抑制 ・摂餌量減少	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§: 100 mg/kg 体重/日投与群では1例、500 mg/kg 体重/日投与群では9例。統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

(10) 遺伝毒性試験

アザジラクチン(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)及び肺由来細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表8に示されている。

CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性であったが、ヒト末梢血及びマウスを用いた染色体異常試験並びにラット及びマウスを用いた小核試験で陰性であったことから、アザジラクチンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3、4、13～19)

表8 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	濃度	結果
		処理濃度・投与量	
in vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株)	A:8.6%、B:2.9% 5~5,000 µg/7 [°] V-1(+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	A:14.7%、B:3.67% 9.8~5,000 µg/7 [°] V-1(+/-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株)	A:32.1%、B:6.37% 50~5,000 µg/7 [°] V-1(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター CHO細胞	A:32.1%、B:6.37% 25~1,250 µg/mL (+/-S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	A:12.7%、B:3.46% ----- ①9.77~156.3 µg/mL (-S9) ②78.13~1,250 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター CHL/IU 細胞	A:14.7%、B:3.67% ----- ①37.5~300 µg/mL (-S9) 75~600 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ②15~120 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陽性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	A+B:15% ----- ①62.5~500 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理) ②125~1,000 µg/mL (+S9) (4 時間処理) ③15.6~125 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	A:11.1%、B:3.8% ----- 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 3 匹)	不明 ----- ①500、1,125、1,750、2,375、3,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) ②4,000、5,000 mg/kg 体重 (単回 強制経口投与)	陰性
	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5~7 匹)	A:14.7%、B:3.67% ----- 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	A:25.2%、B:4.54% ----- 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	A:12.7%、B:3.46% ----- 250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(11) ヒトにおける知見<参考資料⁶>

Sinniah 及び Baskaran により、インド及びマレーシアの伝統療法におけるニームオイル（種子由来）投与による有害事象が 13 件（うち 2 件は致命的）報告されている。

ニームオイル 5～10 mL を軽度の病状を示す子供に経口投与した結果、嘔吐、傾眠、アシドーシスを伴う頻呼吸、多核白血球増加及び脳症が認められ、いくつかのケースでは昏睡を伴う発作が認められた。剖検の結果、肝臓及び近位尿細管における脂肪浸潤、脳浮腫並びにライ症候群様の変化が認められた。（参照 31、32）

(12) その他

① 作物残留試験

海外において、イチゴを用いてアザジラクトイド類を分析対象とした作物残留試験並びにトマトを用いてアザジラクチン A 及び B を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 2 に示されている。（参照 20～22）

3. 国際機関における評価の概要

(1) JMPS

アザジラクチン原体（アザジラクチン A 含有量：250～500 g/kg）を用いた各種毒性試験が行われた。結果は表 9～11 に示されている。また、ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験の結果、皮膚刺激性は認められず、弱い眼刺激性が認められた。モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、弱い感作性が認められた。亜急性毒性は低く、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。（参照 23）

表 9 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット、雌雄	>5,000
	マウス、雌雄	>3,370
経皮	ラット、雌雄	>2,000
吸入		LC ₅₀ (mg/m ³)
	ラット、雌雄	>720

⁶ アザジラクチン含有量等の詳細が不明なため、参考資料とした。

表 10 各種毒性試験結果概要

試験名	動物種	無毒性量等
90 日間亜急性毒性試験	ラット、雌雄	10 mg/kg 体重/日
105 週間発がん性試験	ラット、雌雄	(発がん性は認められない)
2 世代繁殖試験 (105 週間)	ラット、雌雄	750 mg/kg 体重/日 (最高用量)
催奇形性試験 (105 週間)	ラット、雌	500 mg/kg 体重/日 (催奇形性は認められない)
発生毒性試験 (20 日間)	ラット、雌	50 mg/kg 体重/日 (催奇形性は認められない)

表 11 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	50~5,000 µg/プレート	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	25~1,250 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

(2) 米国 (EPA)

米国では 1985 年に農薬として登録されている。

急性毒性試験の結果は表 12 に示されている。ウサギを用いた急性経皮毒性試験の結果、軽度な刺激性が認められた。(参照 24、25)

ウサギを用いた眼刺激性試験の結果、刺激性が認められ、皮膚刺激性試験の結果は陰性であった。モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性陽性と判断された。細菌を用いた復帰突然変異試験の結果、陰性であった。(参照 24、25)

毒性試験の結果、毒性が低いことから、一日摂取許容量 (ADI) 及び最大摂取許容量の設定、また人の健康を保護するために何らかの耐容量を設定することは不要とされており、ニーム種子から抽出されたアザジラクチンを農薬として 20 g/エーカー (0.49 g/a) 又はそれ以下で使用するに当たっては、残留基準値の設定が免除されている。(参照 3、24)

一方、当初のリスク評価においては評価されていないデータがあり、最終的なリスク評価結果は出されていない。急性毒性に関するデータは適切なものと考えられるが、発生毒性に関するデータ等については評価中であり、リスク評価が完了するまで、追加の試験成績の要・不要について判断することはできないとされている。(参照 25、26)

表 12 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
経口	ラット	>3,540	24
	ラット、雌	>5,000	25
経皮	ラット、雌雄	>2,000	25
吸入	LC ₅₀ (mg/L)		
	ラット	2.41	24
	ラット、雌雄	0.72	25

(3) EU (EFSA)

アザジラクチンは、アザジラクチン A 以外にも生物活性を有する成分を含有しており、アザジラクチン A のデータは混合物としてのアザジラクチンを評価するには不十分であるとされている。EFSA では 3 種の異なる原体について評価が行われており、それぞれアザジラクチン A の含有量が異なっている（原体①：250～500 g/kg、原体②：111～180 g/kg、原体③：120～180 g/kg）。（参照 28、29）

① 急性毒性試験

アザジラクチン原体①、②及び③のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 29）

表 13 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	原体	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	原体①	>5,000
	原体②	>5,000
	原体③	>5,000
経皮	原体①	>2,000
	原体②	>2,000
	原体③	>2,000
吸入	LC ₅₀ (mg/L)	
	原体①	>0.72
	原体②	>2.45

② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

原体①、②及び③について、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。原体①、②及び③について、皮膚感作性が認められた。（参照 29）

③ 90日間亜急性毒性試験（ラット）

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の結果、肝臓及び甲状腺において、臓器重量変化及び血液生化学的変化が認められ、無毒性量は原体①、②及び③について、それぞれ32 mg/kg 体重/日、33 mg/kg 体重/日及び35 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 29）

④ 多世代繁殖試験（ラット）

原体①を用いた繁殖試験の結果、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められず、無毒性量は50 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 29）

⑤ 発生毒性試験（ラット及びウサギ）

原体①を用いた発生毒性試験（ラット）の結果、母動物に体重増加抑制及び90日間亜急性毒性試験 [3. (3)③] と同様の毒性所見が認められた用量で、過剰肋骨の発生頻度増加が認められた。無毒性量は、母動物及び胎児とも225 mg/kg 体重/日と考えられた。

原体②を用いた発生毒性試験（ラット）の結果、母動物で体重増加抑制が認められ、胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で300 mg/kg 体重/日、胎児で1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

原体③を用いた発生毒性試験（ウサギ）の結果、生存同腹児数（number of viable litters）及び腹当たりの生存胎児数の減少が認められ、母動物に体重減少が認められた用量で吸収胚数の増加（number of *in utero* deaths）が認められた。無毒性量は、母動物で20 mg/kg 体重/日、児動物で100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 29）

⑥ 遺伝毒性試験

原体①、②及び③のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験の結果、陽性であった。原体①及び②については、*in vivo* 染色体異常試験で陰性であり、生体において問題のある遺伝毒性はないものと考えられた。原体③については、遺伝毒性に関する結論を得ることはできなかった。（参照 29）

⑦ 一日摂取許容量及び急性参照用量

アザジラクチン原体①及び②について、ADI (0.1 mg/kg 体重/日) 及びARfD (0.75 mg/kg 体重) が設定されている (表 14 参照)。原体③については設定できないとされている。（参照 29）

なお、これらの用量は、アザジラクチン A に対する用量ではなく、リード化合物の考え方に基づいた混合物としてのアザジラクチンに対する用量であるとされている。（参照 28）

表 14 EFSA における評価結果

	数値	設定根拠	安全係数
ADI	0.1 mg/kg 体重/日	90日間亜急性毒性試験 (原体①及び②)	300 (長期試験、発がん性試験、ウサギを用いた発生毒性試験の不足による追加係数 3)
ARfD	0.75 mg/kg 体重	発生毒性試験 (原体①)	300 (ウサギを用いた発生毒性試験の不足による追加係数 3)

ADI：一日摂取許容量 ARfD：急性参照用量

⑧ その他

ニーム抽出物は毒性又は強い毒性を有する物質に分類されていないため、体液及び組織における残留物の分析手法は不要とされている。

また、ニーム抽出物を用いた試験では植物中の残留物が明確でないため、妥当なリスク評価を実施することはできないとされている。(参照 29)

(4) カナダ (PMRA)

アザジラクチン含有率 (A 及び B の合計) が異なる 2 種類の原体 (原体④: 4.5%、原体⑤: 15%) について評価が行われている。(参照 30)

① 急性毒性試験

アザジラクチン原体④及び⑤のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 30)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	原体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	④	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000
	⑤	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000
経皮	④	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000
	⑤	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000
吸入			LC ₅₀ (mg/L)
	④	SD ラット 雌雄不明 5 匹	0.54~5.33
	⑤	SD ラット	>2.41

② 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

原体④について、眼に対する弱い刺激性及び皮膚に対する軽微な刺激性が認められた。皮膚感作性は認められなかった。原体⑤について、眼に対する僅かな刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

③ 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた原体④(0及び1,000 mg/kg 体重/日)の混餌投与による90日間亜急性毒性試験及びSDラット(一群雌雄各10匹)を用いた原体⑤(0、500、2,500及び10,000 ppm:平均検体摂取量は表16参照)の混餌投与による90日間亜急性毒性試験が実施され、2試験を総合して評価が行われている。

表16 90日間亜急性毒性試験(原体⑤)の平均検体摂取量

投与群(ppm)	500	2,500	10,000
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	32.1	161	632

632 mg/kg 体重/日以上投与群において、MCV及びMCH減少が、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、白血球、リンパ球、単球及び網状赤血球への影響、胆管増殖等が認められた。主な影響は肝臓(重量増加及び血液生化学的変化)に認められ、また腎臓及び心臓重量変化並びに副腎及び卵巣重量減少が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量は雄で161 mg/kg 体重/日、雌で32 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 30)

④ 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群25匹)を用いて妊娠6~15日に原体④を強制経口(0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日)投与して、発生毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 30)

⑤ 遺伝毒性試験

原体④及び⑤の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体④を用いたマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表17に示されているとおり全て陰性であり、原体④及び⑤に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 30)

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

原体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
④	<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i>	100~5,000 µg/7 ^レ レ -ト(+/-S9)	陰性
⑤	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i>	5~5,000 µg/7 ^レ レ-ト (+/-S9)	陰性
④	遺伝子突然 変異試験	マウスリンフオーマ L5178Y 細胞	12.5~150 µg/mL (+/-S9)	陰性
④	<i>in vivo</i> 小核試験	マウス	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重	陰性

⑥ 30日間免疫毒性試験 (原体④)

B₆C₃F₁ マウス (一群 40 匹) を用いた原体④の強制経口 (0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 30 日間免疫毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制、摂餌量減少、胸腺重量及び NK 細胞活性への影響等が認められたことから、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。原体④は免疫応答に影響を与える可能性が示唆された。(参照 30)

⑦ 30日間免疫毒性試験 (原体⑤)

B₆C₃F₁ マウス (一群 40 匹) を用いた原体⑤の混餌 (0、500、1,250 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 30 日間免疫毒性試験が実施された。

表 18 30日間免疫毒性試験 (原体⑤) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	500	1,250	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	112	295	1,110

5,000 ppm 投与群においても 30 日間免疫毒性試験 (原体④) [3. (4) ⑥] で認められた影響は認められなかったが、500 ppm 以上投与群において細胞障害性 T 細胞の機能抑制が認められた。本試験では脾臓細胞の生存率に関する情報は得られていないが、認められた細胞障害性 T 細胞の機能抑制は、投与の影響ではなく脾臓細胞の生存率減少によることも考えられる。無毒性量は 500 ppm 未満 (112 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 30)

⑧ まとめ

本剤の毒性評価に当たってのエンドポイント選定において最も適切な試験は、原体⑤を用いた免疫毒性試験であると考えられ、当該試験では細胞障害性 T 細胞

の機能抑制が認められており、最小毒性量は 112 mg/kg 体重/日であった。

免疫抑制が示唆されたこと及び免疫毒性が腫瘍形成に与える影響を除外するための長期毒性試験のデータがないこと、本剤は昆虫に対して内分泌系に対する作用を有しているが、90 日間亜急性毒性試験（ラット）において副腎及び卵巣重量増加が認められており、繁殖毒性試験が実施されていないことから、内分泌系に影響を及ぼす可能性が否定できないこと、ニームオイルの繁殖能への影響（精子運動性及び着床障害）に関する文献が報告されていることから、適用拡大又は長期に暴露するような使用に当たっては、追加の毒性試験成績が必要とされている。なお ADI は設定されていないが、上記の免疫毒性試験で求められた最小毒性量を用いる際には、追加の安全係数として 10 が推奨されている。（参照 30）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、対象外物質「アザジラクチン」の食品健康影響評価を実施した。

アザジラクチンは、ニーム種子から搾取されたニームオイルやその脱脂種子から抽出される物質である。ニームに関しては、ニームの葉抽出物が含有されている化粧品、ニームを原材料とした茶等が販売されているが、当該製品におけるアザジラクチン含有量、原体組成等についての詳細は不明である。

また、動物体内における蓄積性及び食経験、アザジラクチンを農薬として使用した際の農作物等への残留量、その他の使用実績等に基づく摂取量についての情報が不足しており、参照に挙げた資料から食品に残留するアザジラクチンがヒトに与える影響を評価することは困難である。

さらに、各種毒性試験結果から、アザジラクチンの毒性が極めて低いとは判断できず、EFSA においては一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) が設定されている。

以上のことから、アザジラクチンは、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ACP	酸性フォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALP	アルカリフォスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP)]
Glob	グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
TP	総タンパク質
TT	トロンボテスト

<別紙 2 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名	使用量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					合計
			アザジラ クチン A	アザジラ クチン B	ジアセチル サラニン	ジアセチル ニンビン	サラ ニン	
イチゴ	0.125	0	0.50± 0.08	0.09± 0.03	0.25±0.08	0.08±0.02	0.48± 0.09	1.40
		1	0.18± 0.04	0.04± 0.02	0.09±0.02	0.04±0.01	0.07± 0.03	0.42
		3	0.03± 0.02	0.01± 0.01	0.02±0.00	<0.01	<0.01	0.06
		5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
イチゴ	0.125	0	0.28± 0.05	0.07± 0.02	0.09±0.05	0.06±0.01	0.13± 0.03	0.63
		1	0.20± 0.02	0.07± 0.02	0.09±0.02	0.03±0.01	<0.01	0.39
		3	0.22± 0.04	<0.01	0.02±0.01	<0.01	<0.01	0.30
		5	0.06± 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06
		8	0.02± 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02
トマト	150 mL/100 L	3	<0.5					
		11	<0.5					
トマト	49.1~ 50.1	0	<0.02	<0.02				
		1	<0.02	<0.02				
		3	<0.02	<0.02				

<参照>

- 1 食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成17年厚生労働省告示第498号）
- 2 食品健康影響評価について（平成24年7月18日付け厚生労働省発食安第0718第1号）
- 3 農薬抄録 アザジラクチン（殺虫剤）（平成23年7月26日作成）：アグロカネショウ株式会社、一部公表予定
- 4 農薬抄録 アザジラクチン「殺虫剤」（平成21年2月26日改訂）：石原産業株式会社、一部公表予定
- 5 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 6 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性経皮毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 7 NEEMAZAL 原体：ラットにおける急性吸入毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 8 NEEMAZAL 原体：ウサギ皮膚刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1996年、非公表
- 9 NEEMAZAL 原体：ウサギ眼刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1996年、非公表
- 10 NEEMAZAL 原体：モルモット皮膚感作性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 11 NEEMAZAL 原体：ラットにおける13週間混餌投与毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 12 NeemAzal™ 原体：ラットにおける発生毒性試験（経口投与）修正報告書：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 13 NeemAzal 原体：細菌を用いる復帰突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 14 NEEMAZAL 原体：ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 15 NEEMAZAL 原体：マウス小核試験：Huntingdon Life Sciences Ltd. 1997年、非公表
- 16 MUTAGENICITY STUDY OF AZATIN TECHNICAL IN MAMMALIAN CELLS (V79) IN THE *IN VITRO* GENE MUTATION ASSAY (HPRT TEST) : LABORATORY OF PHARMACOLOGY and TOXICOLOGY、2011年
- 17 *IN VITRO* ASSESSMENT OF THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF AZADIRACHTIN (A+B) IN CULTURED HUMAN PERIPHERAL LYMPHOCYTES : LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND

- TOXICOLOGY KG、2006年
- 18 DOSE RANGE FINDING STUDY FOR CHROMOSOMAL ABERATIONS IN VIVO MOUSE BONE MARROW CELLS WITH ATI-720 : Hazleton Washington, Inc. 1993年
 - 19 MICRONUCLEUS TEST OF AZATIN TECHNICAL IN BONE MARROW CELLS OF THE NMRI MOUSE BY ORAL ADMINISTRATION : LABORATORY of PHARMACOLOGY and TOXICOLOGY、2011年
 - 20 CABONI P, SARAI S G, ANGIANI A, GARCIA A, LAI F, DEDOLA F et al. Residue and Persistence of Neem Formulations on Strawberry after Field Treatment. J.Agric.Food Chem. (2006) 54, 10026-10032
 - 21 RESIDUE DETERMINATIONS OF AZADIRACTIN IN TOMATOES ACCORDING TO THE OECD PRINCIPLES OF GLP : neutron、2001年
 - 22 Determination of the Magnitude of Residues of Azadirachtin A and Azadirachtin B in outdoor Tomato specimens after three applications of AZATIN XL (Azadirachtin A+B 4.5%, EC) : SIPCAM INAGRA, S.A. 2005年
 - 23 JMPS : "AZADIRACTIN", FAO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR AGRICULTURAL PESTICIDES (2006)
 - 24 EPA : 40 CFR Part 180, Azadirachtin; Tolerance Exemption
 - 25 EPA : Azadirachtin Summary Document Registration Review: Initial Docket. (2008)
 - 26 EPA : Azadirachtin Final Work Plan Registration Review – Case 6021 (2009)
 - 27 EPA : Azadirachtin (121701) Clarified Hydrophobic Extract of Neem Oil (025007) Fact Sheet (2008.10)
 - 28 EFSA : Review report for the active substance azadirachtin finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 11 March 2011 in view of the inclusion of azadirachtin to Annex I of Directive 91/414/EEC (2011)
 - 29 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance azadirachtin. EFSA Journal; 9(3):1858 (2011)
 - 30 Health Canada PMRA : Neemix 4.5 (2000)
 - 31 食品安全委員会 : 平成 21 年度 農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査報告書 (平成 22 年 3 月)
 - 32 Krieger, R. Handbook of Pesticide Toxicology (2nd ed). (2001) 1: 130-134
 - 33 Rahman M. F., Siddiqui M. K. J. Biochemical effects of vepacide (from *Azadirachta indica*) on Wistar rats during subchronic exposure. Ecotoxicology and Environmental Safety. (2004) 59: 332-339
 - 34 Lal Ramesh, Sankaranarayanan A., Mathur V. S., Sharma P.L. Antifertility effect of neem oil in female albino rats by the intravaginal & oral routes.

Indian Journal of Medical Research. (1986) 83: 89-92

**対象外物質（アザジラクテン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成25年7月9日～平成25年8月7日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>資料は良く整理され、分かり易い資料です。以下の意見を述べさせていただきます</p> <p>1. 当該化学物質に対する専門家の評価は妥当です。</p>	<p>【回答1】</p> <p>御意見ありがとうございました。</p>

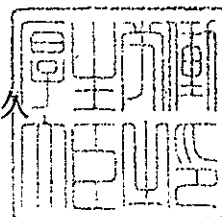
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発生食 0508 第 2 号
平成 29 年 5 月 8 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 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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

農薬 E P N
農薬スピネトラム
農薬ピリダリル
農薬プロフェジン
農薬フルチアセットメチル
農薬ホセチル

平成 29 年 6 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 5 月 8 日付け厚生労働省発生食 0508 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルチアセットメチルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で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。

フルチアセットメチル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省から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、農薬・動物用医薬品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. 概要

(1) 品目名：フルチアセットメチル [Fluthiacet-methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

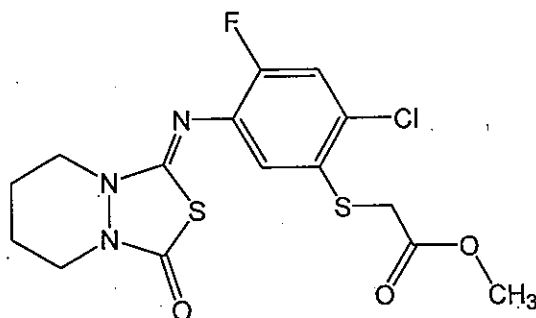
イソウラゾール系の除草剤である。光合成におけるクロロフィル生合成経路のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することで、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Methyl (Z)-2-((2-chloro-4-fluoro-5-[(3-oxotetrahydro-1*H*, 3*H*-[1, 3, 4]thiadiazolo[3, 4-*a*]pyridazin-1-ylidene)amino]phenyl)thio)acetate
(IUPAC)

Acetic acid, 2-((2-chloro-4-fluoro-5-[(tetrahydro-3-oxo-1*H*, 3*H*-[1, 3, 4]thiadiazolo[3, 4-*a*]pyridazin-1-ylidene)amino]phenyl)thio)-, methyl ester (CAS : No. 117337-19-6)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃ S ₂
分子量	403.88
水溶解度	0.78 mg/L (25°C、pH 5、pH 7) 0.22 mg/L (25°C、pH 9)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.769 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 5.0%フルチアセットメチル乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルチアセットメチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
とうもろこし	イチビ	イチビ3～5葉期（とうもろこし4葉期以降）ただし、は種後45日まで	5～10 mL/10 a	100 L/10 a	1回	雑草茎葉散布	全域（北海道を除く）	1回
		イチビ5～8葉期（とうもろこし4葉期以降）ただし、は種後45日まで	10 mL/10 a					

② 2.0%フルチアセットメチル乳剤

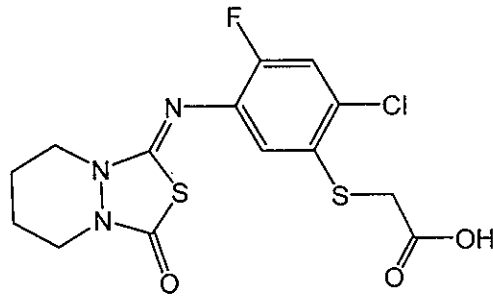
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルチアセットメチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
だいず	一年生広葉雑草	だいずの2～4葉期（雑草の草丈10 cmまで）ただし、収穫45日前まで	30～50 mL/10 a	100 L/10 a	1回	雑草茎葉散布	全域（北海道を除く）	1回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フルチアセットメチル
- ・[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1H,3H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-a]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニル]チオ]酢酸（以下、代謝物M-5という）



代謝物M-5

② 分析法の概要

i) フルチアセトメチル

試料からメタノール・水 (2 : 1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル/*n*-ヘキサン分配で脱脂し、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム、又はシリカゲル・NH₂ 連結カラム、あるいはC₁₈カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ (GC-FTD) 又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) 若しくは液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料に0.1 mol/L塩酸を加えて放置した後、アセトニトリル又はメタノール・水 (2 : 1) 混液で抽出する。C₁₈カラム及び逆相-陽イオン交換ミックスモードカラム又はC₁₈カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、LC-MS又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

ii) 代謝物M-5

試料からメタノール・水 (2 : 1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。酢酸を加えてpH 3として*n*-ヘキサン・酢酸エチル (1 : 1) 混液に転溶する。C₁₈カラム及びSAXカラムを用いて精製し、さらにC₁₈カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、試料からメタノール・水 (2 : 1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。0.2 mol/L酢酸塩緩衝液 (pH 4) を加え、*n*-ヘキサン・酢酸エチル (1 : 1) 混液に転溶する。C₁₈カラムを用いて精製し、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲル・NH₂ 連結カラムを用いて精製した後、GC-FTDで定量する。

あるいは、試料に0.1 mol/L塩酸を加えて2時間放置した後、メタノール・水 (2 : 1) 混液で抽出する。C₁₈カラム及びSAXカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたフルチアセットメチルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.1 mg/kg 体重/day
(動物種) マウス
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 発がん性試験
(期間) 18 か月間

安全係数：100

ADI：0.001 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度の、雄のラットで膵外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、*in vitro*試験である染色体異常試験においては代謝活性化系非存在下で陽性であったが、染色体異常試験では陰性であり、DNA 修復試験及びUDS 試験においてもDNA 損傷性は認められなかった。また、*in vivo* 小核試験はいずれも陰性であったことから、フルチアセットメチルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に、ニュージーランドにおいてとうもろこしに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルチアセットメチルとする。

作物残留試験において、代謝物M-5の分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物M-5は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルチアセットメチル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.8
幼小児 (1~6歳)	1.6
妊婦	0.6
高齢者 (65歳以上)	0.9

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

フルチアセットメチル作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量(ppm) ^{注1)} 【フルチアセットメチル/代謝物M-5】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (未成熟)	2	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20 mL/100 L/10 a	1	76, 83, 90	圃場A:<0.01/<0.01(1回, 76日) (#) ^{注2)}
					38, 45, 52	圃場B:<0.01/<0.01(1回, 45日) (#)
とうもろこし (乾燥子実)	4	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20 mL/100 L/10 a	1	121, 128, 135	圃場A:<0.01/<0.01(1回, 121日) (#)
					91	圃場B:<0.01/<0.01(1回, 91日) (#)
					63, 84	圃場C:<0.01/<0.01(1回, 63日) (#)
					43, 63	圃場D:<0.01/<0.01(1回, 43日) (#)
とうもろこし (乾燥子実)	7	5.0%乳剤	2000倍散布 50 mL/100 L/10 a	1	45, 53, 75	圃場A:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45, 60, 75	圃場B:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45, 59, 75	圃場C:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45	圃場D:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45	圃場E:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45	圃場F:<0.01/<0.01
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45	圃場G:<0.01/<0.01

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.01	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)(未成熟)/ <0.01(n=4)(#)(乾燥子実)
大豆	0.01		申			<0.01(n=7)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

フルチアセツトメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.01	0.0	0.1	0.1	0.0
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
計		0.4	0.3	0.4	0.5
ADI比 (%)		0.8	1.6	0.6	0.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成14年	8月29日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成23年	11月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	12月2日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	9月18日	残留農薬基準告示
平成28年	4月18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:だいで)
平成28年	10月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年	1月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	5月8日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	5月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 嵯山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○:部会長)

答申(案)

フルチアセツメチル

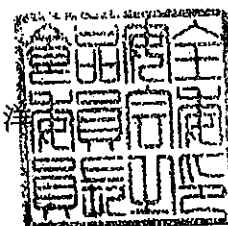
食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.01



府食第13号
平成29年1月17日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成28年10月11日付け厚生労働省発生食1011第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルチアセットメチル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。

記

フルチアセットメチルの一日摂取許容量を0.001mg/kg体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別 添

農薬評価書

フルチアセットメチル

(第2版)

2017年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要 約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) 畜産動物(ヤギ).....	15
(3) 畜産動物(ニワトリ).....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) とうもろこし.....	17
(2) だいず①.....	18
(3) だいず②.....	19
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液及び滅菌自然水).....	23
(3) 水中光分解試験(滅菌自然水).....	23
5. 土壌残留試験.....	23
6. 作物残留試験.....	24
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	25
(1) 急性毒性試験.....	25
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	26

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	28
(3) 4~8週間亜急性毒性試験(イヌ).....	28
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	33
12. 生殖発生毒性試験.....	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	34
(2) 発生毒性試験(ラット).....	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	35
13. 遺伝毒性試験.....	35
14. その他の試験.....	38
(1) フルチアセットメチルのProtox阻害作用試験(ラット).....	38
(2) ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄への影響試験(マウス).....	38
(3) 肝臓における脂質過酸化作用に対する影響試験(ラット及びマウス).....	38
(4) ヘム合成関連酵素に対する影響試験.....	40
(5) 血漿及び肝臓におけるフルチアセットメチルの加水分解等速度の種間比較試験及びエステラーゼ阻害試験(<i>in vitro</i>).....	41
(6) 肝臓及び膵臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類測定.....	43
III. 食品健康影響評価.....	45
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	51
・別紙2: 検査値等略称.....	53
・別紙3: 作物残留試験成績.....	55
・参照.....	58

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2002年 8月 29日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設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1115第10号）
2011年 11月 18日 関係書類接受（参照2～4）
2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 9月 17日 第38回農薬専門調査会評価第三部会
2014年 10月 8日 第114回農薬専門調査会幹事会
2014年 10月 21日 第534回食品安全委員会（報告）
2014年 10月 22日 から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 11月 27日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年 12月 2日 第540回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照5）
2015年 9月 18日 残留農薬基準告示（参照6）

—第2版関係—

- 2016年 4月 18日 農林水産省から厚生労働省へ農薬の適用拡大申請の連絡
及び基準値の設定依頼（適用拡大：だいず）
2016年 10月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評
価について要請（厚生労働省発生食1011第7号）
2016年 10月 18日 関係書類の接受（参照7～12）
2016年 10月 25日 第627回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年 12月 21日 第143回農薬専門調査会幹事会
2017年 1月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年 1月 17日 第635回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有
林 真 (座長代理)	代田眞理子
相磯成敏	高木篤也
赤池昭紀	玉井郁巳
浅野 哲**	田村廣人
石井康雄	津田修治
泉 啓介	津田洋幸
上路雅子	長尾哲二
臼井健二	永田 清
太田敏博	長野嘉介*
小澤正吾	西川秋佳
川合是彰	布柴達男
川口博明	根岸友恵
桑形麻樹子***	根本信雄
小林裕子	八田稔久
三枝順三	

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子
西川秋佳* (座長代理)	永田 清
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介
赤池昭紀	本間正充

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

・評価第二部会

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

相磯成敏

小澤正吾

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

豊田武士

林 真

平林容子

本多一郎

森田 健

山本雅子

若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)

小野 敦 (座長代理)

納屋聖人 (座長代理)

腰岡政二

杉原数美

高木篤也

中島美紀

中島裕司

中山真義

根岸友恵

八田稔久

福井義浩

本間正充

美谷島克宏

義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

與語靖洋 (座長代理)

石井雄二

太田敏博

加藤美紀

川口博明

久野壽也

篠原厚子

代田眞理子

高橋祐次

塚原伸治

中塚敏夫

増村健一

吉田 充

<第143回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

上路雅子

永田 清

松本清司

要 約

イソウラゾール系の除草剤「フルチアセットメチル」(CAS No.117337-19-6)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、植物体内運命試験(だいず)及び作物残留試験(だいず)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし及びだいず)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルチアセットメチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液系(貧血)及び肝臓(変性壊死等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度が、雄ラットで膵外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種毒性試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験の0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルチアセットメチル

英名：fluthiacet-methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=[2-クロロ-4-フルオロ-5-[5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*,3*H*[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-*a*]ピリダジン-1-イリデンアミノ]フェニルチオ]アセタート

英名：methyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5,6,7,8-tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*[1,3,4]thiadiazolo[3,4-*a*]pyridazin-1-ylideneamino]phenylthio]acetate

CAS (No.117337-19-6)

和名：メチル=[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*,3*H*[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-*a*]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニルチオ]アセタート

英名：methyl [[2-chloro-4-fluoro-5-[(tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*[1,3,4]thiadiazolo[3,4-*a*]pyridazin-1-ylidene) amino] phenyl]thio] acetate

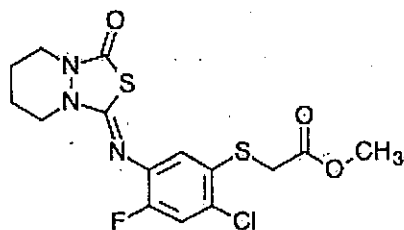
4. 分子式



5. 分子量

403.87

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルチアセットメチルは、クミアイ化学工業株式会社、イハラケミカル株式会社及びケイ・アイ研究所の共同研究によって開発されたイソウラゾール系の除草剤であり、葉緑体中のクロロフィル生合成経路における酵素の働きを抑制することにより除草効果を示すと考えられている。

国内では2002年に初回農薬登録されており、海外では米国で登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいでず）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、フルチアセットメチルのテトラヒドロピリダジン環の 6、7 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルチアセットメチル」という。）及びフルチアセットメチルのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルチアセットメチル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルチアセットメチルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr- ^{14}C]フルチアセットメチルを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、 C_{max} 及び AUC は雌で雄よりも低い値を示した。（参照 2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1				200			
	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
$T_{1/2}$ (α 相) (hr)	5.7	5.8	5.4	5.4	5.9	5.8	6.4	5.9
$T_{1/2}$ (β 相) (hr)	45.6	45.6	48.0	50.4	43.2	50.4	40.8	45.6
T_{max} (hr)	3.0	3.5	1.5	1.5	3.0	4.0	1.0	1.0
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.401	0.225	0.157	0.096	115	66.6	36.7	20.6
$\text{AUC}_{0-168\text{hr}}$ (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	5.75	3.30	2.15	1.30	1,730	1,020	631	384
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/mL}$)	5.92	3.48	2.33	1.47	1,770	1,050	657	406

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた単回投与後 48 時間の尿及び胆汁の放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で 55.9%、雌で 62.2%であった。

(参照 2)

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]フルチアセトメチルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、T_{max} 付近では肝臓中の放射能濃度は血漿中の濃度より高かったが、その後、放射能濃度は速やかに減少した。同様の傾向は腎臓、胆管、腸間膜リンパ節及び消化管でも認められた。各臓器及び組織中の放射能は、投与 168 時間後に低用量群で 0.01 µg/g 以下、高用量群で 0.5 µg/g 未満となり、特定の臓器及び組織への蓄積は認められなかった。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後
1	雄	肝臓(3.54)、十二指腸(2.69)、回腸(1.99)、腎臓(0.663)、空腸(0.627)、胆管(0.563)、腸間膜リンパ節(0.356)、血漿(0.306)、膀胱(0.218)、全血(0.179)	腎臓(0.005)、肝臓(0.002)、盲腸(0.001)、その他(nd)
	雌	肝臓(1.98)、十二指腸(1.52)、回腸(1.44)、腎臓(0.921)、胆管(0.563)、空腸(0.416)、腸間膜リンパ節(0.234)、胃(0.192)、膀胱(0.184)、血漿(0.124)、全血(0.080)	腎臓(0.010)、肝臓(0.002)、盲腸(0.002)、回腸(0.001)、その他(nd)
200	雄	十二指腸(309)、回腸(273)、肝臓(230)、胆管(193)、膀胱(122)、腎臓(105)、血漿(74.3)、全血(44.9)	血漿(0.359)、腎臓(0.323)、肝臓(0.181)、褐色脂肪(0.142)、皮膚(0.137)、その他(nd)
	雌	肝臓(115)、腎臓(80.3)、十二指腸(72.8)、回腸(54.8)、胆管(47.9)、胃(34.9)、膀胱(34.2)、空腸(29.6)、血漿(20.1)、腸間膜リンパ節(19.1)、全血(12.5)	盲腸(0.429)、腎臓(0.424)、回腸(0.372)、肝臓(0.310)、血漿(0.280)、結腸(0.268)、皮膚(0.171)、褐色脂肪(0.135)、その他(nd)

^a: 雄: 投与 4 時間後、雌: 投与 1.5 時間後

血漿及び全血の単位: µg/mL

nd: 検出されず

b. 分布-2

排泄試験 [1. (1)④a.] で採取された投与 168 時間後の主要臓器及び組織を用いて残留放射能が測定された。

各臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

全ての臓器及び組織において、放射能濃度は低用量単回投与群及び低用量反復投与群では 0.018 µg/g 以下、高用量投与群では 0.833 µg/g 以下であった。反復投与による組織中残留への影響は認められなかった。（参照 2）

表3 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	1	雄	骨(0.014)、全血(0.006)、血漿(0.004)、腎臓(0.003)、肝臓(0.002)、血球(0.002)
		雌	骨(0.014)、脚部筋肉(0.013)、腎臓(0.007)、全血(0.005)、血漿(0.003)、肝臓(0.002)、血球(0.002)
反復経口	1	雄	脚部筋肉(0.009)、血漿(0.006)、腎臓(0.005)、血球(0.005)、骨(0.004)、全血(0.002)
		雌	脚部筋肉(0.018)、腎臓(0.007)、血漿(0.006)、血球(0.005)、骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、肝臓(0.002)、全血(0.002)
単回経口	200	雄	血漿(0.833)、脚部筋肉(0.574)、全血(0.244)、血球(0.221)
		雌	カーカス(0.548)、全血(0.504)、腎臓(0.476)、脚部筋肉(0.421)、血球(0.418)、血漿(0.368)

血漿及び全血の単位：µg/mL

③ 代謝

a. 尿及び糞中

排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた投与後 72 時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のフルチアセットメチルは高用量投与群の糞中にのみ認められた。主要代謝物は M-6 及び M-9 であり、ほかに M-15、M-18、M-21 及び M-22 が認められた。また、代謝物 M-23 は代謝物 M-21 の互変異性体と推定された。

フルチアセットメチルのラット体内における主な代謝経路は、チアジアゾール環の転位及びメチルエステルの加水分解による代謝物 M-6 及び M-9 の生成で、代謝物 M-6 の酸化、加水分解、水酸化反応により代謝物 M-15、M-18、M-21 及び M-22 が生成されると考えられた。(参照 2、3)

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	フルチアセットメチル	代謝物
単回経口	1	尿	雄	nd	M-23 (5.4)、M-9(4.2)、M-15(3.6)、M-22(2.0)
			雌	nd	M-9(18.0)、M-6(16.1)、M-15(3.6)、M-22(2.6)、M-23 (2.5)
		糞	雄	nd	M-9(27.3)、M-6(15.4)、M-18(4.6)、M-22(4.6)、M-15(3.6)、M-23 (2.0)
			雌	nd	M-6(18.3)、M-9(13.1)、M-18(3.9)、M-15(3.5)、M-23 (1.8)、M-5(0.9)、M-22(0.8)

¹ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

反復 経口	1	尿	雄	nd	M-9(3.4)、M-23 (2.8)、M-15(2.1)、 M-6(0.9)、M-22(0.6)、M-21(0.4)
			雌	nd	M-6(14.8)、M-9(13.5)、M-15(4.6)、 M-22(2.6)、M-23 (1.7)
		糞	雄	nd	M-6(26.2)、M-9(24.1)、M-18(5.7)、 M-15(4.7)、M-22(3.1)、M-23 (2.7)
			雌	nd	M-6(28.5)、M-9(7.1)、M-23 (2.5)、 M-15(1.9)、M-22(1.9)
単回 経口	200	尿	雄	nd	M-6(11.3)、M-9(5.4)、M-15(2.4)、 M-23 (1.3)、M-22(0.5)
			雌	nd	M-6(38.7)、M-9(6.1)、M-15(1.5)、 M-18(0.5)、M-23 (0.5)
		糞	雄	11.2	M-6(26.1)、M-9(7.6)、M-18(5.9)、 M-15(4.3)、M-22(3.5)、M-5(3.2)、 M-23 (1.3)
			雌	8.1	M-6(12.1)、M-9(3.8)、M-18(3.4)、 M-15(3.3)、M-22(3.2)、M-5(2.2)、 M-23 (1.9)

試料採取時間は投与後 72 時間。反復投与群では最終投与後 72 時間

nd：検出されず

b. 組織及び臓器中

Fischer ラット (雄 1 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1 時間後に血液及び肝臓を採取して代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓及び血漿中に未変化のフルチアセットメチルは認められず、肝臓では代謝物 M-6 及び M-9 が、血漿中では代謝物 M-6 が認められた。(参照 2)

c. 胆汁

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 12 時間の胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には未変化のフルチアセットメチルは認められず、主要代謝物として M-6 (6.3% TAR ~ 7.1% TAR)、M-9 (2.0% TAR ~ 8.7% TAR) 及び M-15 (3.7% TAR ~ 6.6% TAR) が認められたほか、代謝物 M-18、M-22 及び M-23 が認められた。(参照 2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量でフルチアセットメチルを 14 日間反復経口投与後、15 日目に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを単回経口投与 (以下 [1. (1)] において「反復投与」という。) して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群でも排泄は速やかで、投与後 48 時間で尿及び糞中へ 80%TAR 以上が排泄された。投与放射能は雄では主に糞中に、雌では尿及び糞中に同程度排泄された。(参照 2、3)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	糞	ケージ 洗浄液	排泄 合計	全血	組織・ カーカス	総合計
単回 経口	1	雄	15.5	74.2	0.13	89.8	0.04	0.07	89.9
		雌	45.6	50.5	0.25	96.4	0.03	0.13	96.5
反復 経口	1	雄	21.1	67.1	0.11	88.3	0.01	0.07	88.4
		雌	48.3	38.8	0.26	87.3	0.02	0.25	87.6
単回 経口	200	雄	11.3	86.7	0.00	98.0	0.02	0.07	98.1
		雌	40.4	51.8	0.14	92.3	0.01	0.34	92.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 0.8 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中への総排泄率は雄で 85.9%TAR、雌で 92.0%TAR であり、雄で 37.4%TAR、雌で 18.8%TAR が胆汁中に排泄された。雄では胆汁中への排泄が、雌では尿中への排泄が主であった。(参照 2、3)

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (時間)	雄	雌
胆汁	0~4	11.9	8.76
	4~8	16.0	7.51
	8~12	5.73	1.58
	12~24	2.92	0.79
	24~48	0.82	0.11
	計	37.4	18.8
尿	0~24	17.7	42.1
	24~48	0.71	1.21
	計	18.5	43.4
糞	0~24	29.0	29.0
	24~48	1.06	0.85
	計	30.1	29.9
総排泄量		85.9	92.0

(2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ヤギ (アルパイン種、雌 2 頭) に、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 150 mg/頭/日 (100 mg/kg 飼料相当) で 1 日 1 回 4 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 時間後にと殺して動物体内運命試験が実施された。

試料中残留放射能は表 7、試料中代謝物は表 8 にそれぞれ示されている。

投与放射能は、最終投与後 6 時間で 47.8%TAR が糞中に、21.9%TAR が尿中に排泄された。尿中で認められた主要代謝物は M-6 (70.1%TRR) 及び M-9 (27.8%TRR) であった。糞中では 54.0%TRR が未変化のフルチアセットメチルで、主要代謝物として M-6 (25.4%TRR) 及び M-5 (15.3%TRR) が認められた。

可食組織及び乳汁中では、主な代謝物として M-6 が肝臓で最大 69.5%TRR (0.521 µg/g) 及び M-9 が腎臓で最大 25.7%TRR (0.211 µg/g) 認められた。ほかに代謝物 M-12、M-15 及び M-16 が認められた。(参照 2、3)

表 7 試料中残留放射能

試料	%TAR	µg/g
尿	21.9	
糞	47.8	
消化管内容物	19.5	
胆汁	0.03	7.41
全血	0.04	0.094
筋肉	0.03	0.012
脂肪	<0.01	0.011
肝臓	0.10	0.750
腎臓	0.02	0.824
乳汁	第 1 日午後	<0.01
	第 2 日午後	<0.01
	第 3 日午後	<0.01
	第 4 日午後	<0.01
	第 1 日午前	<0.01
	第 2 日午前	<0.01
	第 3 日午前	<0.01
合計	89.3	

尿、糞及び組織については最終投与約 6 時間後の残留放射能
全血の単位 : µg / mL

表 8 試料中代謝物

試料	尿 ^a	糞 ^a	腎臓		肝臓		筋肉		脂肪		乳汁 ^b		
	%TRR	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	
フルチアセ ットメチル	nd	54.0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
代謝物	M-5	nd	15.3	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
	M-6	70.1	25.4	0.445	56.1	0.521	69.5	0.005	43.5	0.005	41.0	0.016	42.5
	M-9	27.8	2.0	0.211	25.7	0.117	15.7	0.002	14.0	0.002	13.3	0.001	3.9
	M-15	2.1	nd	0.033	3.6	0.016	2.1	<0.001	2.0 ^a	<0.001	1.8 ^a	0.001	2.6
	M-12	nd	nd	nd	nd	0.019	2.5 ^a	<0.001	2.8 ^a	nd	nd	nd	nd
	M-16	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	3.7 ^a	nd	nd	nd	nd

nd: 検出されず

^a: ヤギ 1 頭の数値。その他の値はヤギ 2 頭の平均値

^b: 第 4 日午後採取した乳汁を試料とした。

(3) 畜産動物 (ニワトリ)

産卵鶏 (白色レグホン種、雌 5 羽) に、[pyr-¹⁴C]フルチアセツトメチルを 12.5 mg/羽/日 (100 mg/kg 飼料相当) で 1 日 1 回 8 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 時間後にと殺して動物体内運命試験が実施された。

試料中代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能の 91.7% TAR が排泄物中に排泄され、血液及び組織における残留放射能は 0.02% TAR 以下であった。また、卵黄及び卵白では、いずれの採取時期においても、残留放射能は 0.01% TAR 未満であった。

試料中の主要代謝物は M-6 で、肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪で 10% TRR を超えて認められた (0.002~0.120 μg/g)。腹腔内脂肪では未変化のフルチアセツトメチルも認められた。

糞中では未変化のフルチアセツトメチルが 51.9% TRR、代謝物 M-6 が 39.2% TRR 認められ、ほかに代謝物 M-5、M-15 及び M-18 がいずれも 2% TRR 程度認められた。(参照 2、3)

表 9 試料中代謝物

試料	肝臓		全卵		筋肉		腹腔内脂肪		
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	
フルチアセ ットメチル	nd	nd	0.001	3.1	nd	nd	0.002	10.7	
代謝物	M-5	nd	nd	<0.001	0.4	nd	nd	nd	
	M-6	0.120	44.8	0.005	9.9	0.002	13.8	0.002	10.3
	M-15	0.014	5.4	nd	nd	0.001	4.1	<0.001	2.9
	M-18	0.016	5.9	0.001	2.1	<0.001	0.8	<0.001	1.1

nd: 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

高さが約 30 インチ (約 76 cm) に達したとうもろこし (品種 : cv.4393) に、 $[phe-^{14}C]$ フルチアセトメチル又は $[pyr-^{14}C]$ フルチアセトメチルを 15 g ai/ha (通常施用量の 3 倍量) 又は 150 g ai/ha (通常施用量の 30 倍量) の用量で茎葉部に 1 回散布処理し、処理直後及び 30 日後に採取した地上部 (青刈り試料)、38 日後に採取した地上部 (サイレージ試料)、71 日後の収穫期に採取した茎葉部、穀粒及び穂軸試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能の分布は表 10、試料中の代謝物は表 11 に示されている。

いずれの処理区においても、収穫期の放射能は主に茎葉部に残留し、穀粒及び穂軸では 0.005 mg/kg 以下であった。

有機溶媒画分中の主な成分は未変化のフルチアセトメチル (1.1%TRR ~ 15.1%TRR)、代謝物 M-5 (3.5%TRR ~ 19.7%TRR) 及び M-8 (0.8%TRR ~ 22.9%TRR) であり、ほかに代謝物 M-1 (1.0%TRR ~ 5.4%TRR) が認められた。

水溶性画分はさらに 5 画分に分画され、通常施用量の 3 倍量処理区ではいずれの画分も 0.003 mg/kg 以下であった。水溶性放射能成分の一部は代謝物 M-23、M-25 及び M-26 と推定された。(参照 2、3)

表 10 各試料中の放射能の分布 (mg/kg)

散布量		15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)	
		$[phe-^{14}C]$	$[pyr-^{14}C]$	$[phe-^{14}C]$	$[pyr-^{14}C]$
散布直後	青刈り	0.086	0.173	/	/
散布 30 日後		0.028	0.030	0.120	0.245
散布 38 日後	サイレージ	0.019	0.023	0.085	0.093
散布 71 日後 (収穫期)	茎葉部	0.027	0.033	0.283	0.303
	穀粒	0.000	0.003	0.000	0.005
	穂軸	0.000	0.002	0.000	0.003

/ : 試料なし

表 11 試料中の代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルチアセットメチル							
試料	サイレージ				茎葉部			
処理区	15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)		15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留量	100	0.019	100	0.023	100	0.027	100	0.033
有機溶媒画分	24.8	0.005	31.6	0.027	15.3	0.004	24.7	0.070
フルチアセ ットメチル	4.0	0.001	7.7	0.007	1.1	<0.001	15.1	0.043
M-1	2.5	<0.001	1.9	0.002	1.5	<0.001	5.4	0.015
M-5	9.9	0.002	17.1	0.015	4.3	0.001	3.5	0.010
M-8	8.4	0.002	4.9	0.004	8.4	0.002	0.8	0.002
未同定代謝物	—	—	—	—	—	—	—	—
水溶性画分	39.0	0.007	32.9	0.028	24.7	0.007	28.7	0.081
抽出残渣	20.8	0.004	20.3	0.017	29.3	0.008	25.9	0.073
回収率 (%)	84.6	/	84.8	/	69.3	/	79.3	/
標識体	[pyr- ¹⁴ C]フルチアセットメチル							
試料	サイレージ				茎葉部			
処理区	15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)		15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留量	100	0.023	100	0.093	100	0.033	100	0.303
有機溶媒画分	44.8	0.010	38.1	0.035	21.1	0.007	24.1	0.073
フルチアセ ットメチル	3.9	0.001	10.8	0.010	5.4	0.002	5.1	0.015
M-1	1.0	<0.001	1.8	0.002	1.5	<0.001	2.0	0.006
M-5	13.7	0.003	19.7	0.018	3.5	0.001	13.2	0.040
M-8	22.9	0.005	4.5	0.004	10.3	0.003	2.2	0.007
未同定代謝物	3.3	—	1.2	0.001	0.4	<0.001	1.5	0.004
水溶性画分	31.7	0.007	25.6	0.024	28.7	0.009	25.6	0.077
抽出残渣	16.0	0.004	20.6	0.019	33.5	0.011	31.0	0.094
回収率 (%)	92.5	/	84.3	/	83.3	/	80.7	/

/ : 試料なし

— : データなし

(2) だいず①

屋外ほ場に移植後 26 日の第三 3 葉期のだいず (品種 : DPL105) に、[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル又は[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 15 g ai/ha の用量で茎葉部に 1 回散布処理し、処理 7~14 日後及び 37~44 日後に未成熟植物体全体、処理 132 日後 (収穫期) に子実及び茎葉部 (さやを含む。) を採取して、植物体内運命試験が実施された。代謝物の同定・定量には、処理 7~14 日後に採取した未成熟植物体を用いた。

各試料中の放射能の分布は表 12、処理 7~14 日後の未成熟植物体における代

謝物は表 13 に示されている。

いずれの標識体においても、残留放射能は処理 7~14 日後から 37~44 日後にかけて速やかに減少し、収穫期には子実で 0.001 mg/kg、茎葉部で 0.005 mg/kg 以下であった。

有機溶媒画分では、未変化のフルチアセトメチルのほか 5 種類の代謝物が検出されたが、10%TRR を超えるものは認められなかった。水溶性画分については、特徴付けにより多数の極性酸性化合物が含まれていることが確認された。(参照 8、9)

表 12 各試料中の放射能の分布 (mg/kg)

標識体		[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]
処理 7~14 日後	未成熟植物体	0.145	0.293
処理 37~44 日後		0.005	0.009
処理 132 日後 (収穫期)	茎葉部(さやを含む)	0.005	0.002
	子実	0.001	0.001

表 13 処理 7~14 日後の未成熟植物体における代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルチアセトメチル		[pyr- ¹⁴ C]フルチアセトメチル	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.145	100	0.293
有機溶媒画分	37.6	0.055	28.9	0.084
フルチアセトメチル	4.4	0.006	0.9	0.003
M-1	1.9	0.003	1.6	0.005
M-5	1.8	0.003		
M-8	2.8	0.004		
M-10	5.0	0.007	2.0	0.006
M-18	1.2	0.002	5.7	0.017
未同定代謝物	11.8	0.017	10.3	0.029
未分離物質	4.2	0.006	3.7	0.011
原点物質	4.5	0.007	2.9	0.008
水溶性画分	33.0	0.048	33.4	0.098
抽出残渣	17.0	0.025	26.8	0.079

(3) だいで②

室内でポット栽培しただいず(品種: cv.3197)に、[phe-¹⁴C]フルチアセトメチル又は[pyr-¹⁴C]フルチアセトメチルを 1 倍量(通常施用量)処理区では移植後 16 日の第三 3 葉期に 15 g ai/ha、5 倍量処理区では第三 3 葉期に 15 g ai/ha 及び移植後 23 日の第五 3 葉期に 60 g ai/ha の計 75 g ai/ha、10 倍量処理区では第三 3 葉期及び第五 3 葉期にそれぞれ 15 g ai/ha 並びに移植後 30 日の第

七3葉期に 120 g ai/ha の計 150 g ai/ha の用量を茎葉部に散布処理し、移植後 100 日の収穫期に採取した子実及び茎葉部（さやを含む。）を用いて、植物体内運命試験が実施された。代謝物の同定・定量には茎葉部のみを用いた。

各試料中の放射能の分布は表 14、茎葉部における代謝物は表 15 に示されている。

茎葉部中の残留放射能は処理量の増加に応じて高くなった。子実中の残留放射能は 0.020 mg/kg 以下であった。

有機溶媒画分中の主要成分は、未変化のフルチアセットメチル（20.2%TRR ~50.4%TRR）であった。ほかに 5 種類の代謝物が同定されたが、10 倍量の [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区において代謝物 M-1 が 10%TRR を超えて認められた。（参照 8、10）

表 14 各試料中の放射能の分布 (mg/kg)

処理区	茎葉部		子実	
	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]
15 g ai/ha (1 倍量処理区)	0.022	0.029	0.003	0.007
75 g ai/ha (5 倍量処理区)	0.156	0.187	0.003	0.010
150 g ai/ha (10 倍量処理区)	0.408	0.476	0.004	0.020

表 15 茎葉部における代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルチアセットメチル					
処理区	15 g ai/ha (1 倍量処理区)		75 g ai/ha (5 倍量処理区)		150 g ai/ha (10 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.022	100	0.156	100	0.408
有機溶媒画分	66.0	0.014	53.0	0.083	49.6	0.203
フルチアセットメチル	40.7	0.009	25.5	0.040	20.2	0.082
M-1	5.1	0.001	7.7	0.012	6.7	0.027
M-5	5.3	0.001	4.4	0.007	2.0	0.008
M-8			3.1	0.013		
M-18			0.6	0.001	1.4	0.006
M-10	0.8	<0.001	0.8	0.001	0.9	0.004
未同定代謝物	1.6	<0.001	12.5	0.020	11.9	0.049
原点物質	/		1.5	0.002	3.4	0.014
水溶性画分	27.0	0.006	19.1	0.031	28.7	0.117
抽出残渣	13.1	0.003	9.5	0.015	9.6	0.039
標識体	[pyr- ¹⁴ C]フルチアセットメチル					
処理区	15 g ai/ha (1 倍量処理区)		75 g ai/ha (5 倍量処理区)		150 g ai/ha (10 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.029	100	0.187	100	0.476
有機溶媒画分	69.6	0.021	54.4	0.103	63.6	0.302
フルチアセットメチル	50.4	0.015	35.5	0.066	28.8	0.137
M-1	5.4	0.002	6.0	0.011	10.5	0.050
M-5	2.3	0.001	1.4	0.003	1.7	0.008
M-8	1.6	<0.001	2.1	0.004	2.8	0.013
M-18			0.4	0.001	1.0	0.005
M-10	0.4	<0.001	0.4	0.001	1.1	0.005
未同定代謝物	0.7	<0.001	8.0	0.016	17.1	0.081
原点物質	/		0.6	0.001	0.6	0.003
水溶性画分	13.5	0.004	13.6	0.025	24.3	0.116
抽出残渣	11.2	0.003	6.3	0.012	10.0	0.048

/ : 検出されず

フルチアセットメチルの植物体内における主な代謝経路は、メチルフェニルチオアセテートのチオール基の酸化による代謝物 M-1 の生成、メチルエステルの加水分解による代謝物 M-5、それらの代謝物である M-8 の生成、代謝物 M-5 のチアジアゾール環の転移と異性化による推定代謝物 M-6 を経由したさらなる酸化、加水分解及び水酸化による代謝物 M-23、M-25 及び M-26 の生成と、代謝物 M-8 の転移及び脱硫化による代謝物 M-18 及び M-10 の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

壤土（米国）に、[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル又は[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルをそれぞれ 10.2 mg/kg 乾土又は 10.5 mg/kg 乾土（10,000 g ai/ha 相当）となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 360 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区とも、未変化のフルチアセットメチルは、処理直後の 97.2% TAR～97.4% TAR から速やかに減少し、7 日後に 1.3% TAR～4.8% TAR となった。残留成分としては、分解物 M-5 が処理 2 日後に 52.6% TAR～55.1% TAR 認められた後、14 日後には 2.4% TAR～6.7% TAR に減少した。分解物 M-6 が処理 14～30 日後に 18.5% TAR～20.8% TAR 認められた後、360 日後には 1.0% TAR～1.1% TAR に減少した。ほかには分解物 M-1、M-8、M-15 及び M-18 が認められた。さらに、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区では揮発成分が最大で 29.6% TAR、[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区では推定分解物 2 種（M-24 及び M-27）が認められた。

推定半減期は、1.1～1.2 日と考えられた。（参照 2）

(2) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [砂質埴壤土（福島）、埴壤土 2 種（茨城及び静岡）及び壤質砂土（静岡）] を用いたフルチアセットメチルの土壤吸着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 5.41～18.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 427～1,460 であった。（参照 2）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 1.5 mg/kg となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5 における主要成分は未変化のフルチアセットメチルで、処理 30 日後に 92.6% TAR であった。ほかには分解物として M-1 及び M-5 が僅かに認められた。

pH 7 では、未変化のフルチアセットメチルは処理 10 日後に 61.4% TAR、30 日後に 26.2% TAR に減少した。主要分解物は M-5 で、30 日後には 65.2% TAR に増加した。ほかには分解物 M-1、M-8 及び M-18 が認められたが、いずれも 3% TAR 以下であった。

pH 9 では、未変化のフルチアセットメチルは急激に減少して処理 1 日後に 3.0% TAR となり、処理 3 日後以降は検出されなかった。主要分解物は M-5 で、3 日後に最高値 90.1% TAR を示した後減少し、30 日後には 80.5% TAR となった。ほかに分解物 M-1、M-8 及び M-18 が認められたが、いずれも 4% TAR 以下であった。

未変化のフルチアセットメチルの安定性は緩衝液の pH に依存しており、推定半減期は pH 5 で 485 日、pH 7 で 17.7 日及び pH 9 で 0.2 日であった。

(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液及び滅菌自然水)

滅菌したリン酸緩衝液 (pH 7) 及び自然水 [河川水 (茨城)] に、フルチアセットメチルを 0.4 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で最長 10 時間、キセノン光 (光強度: 44.7 W/m^2 、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

リン酸緩衝液及び河川水中でフルチアセットメチルは光照射により速やかに分解され、推定半減期は pH 7 の緩衝液中で 4.95 時間、自然水中で 5.88 時間であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌した自然水 (フミン酸ナトリウム水溶液) に、 $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ フルチアセットメチルを 0.4 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 75 時間、キセノン光 (光強度: 53.8 W/m^2 、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

自然水中におけるフルチアセットメチルの光分解による推定半減期は 12.8 時間 (東京春の太陽光換算値で 3.7 日) であった。光照射区における分解物として M-1 及び M-5 が認められた。暗所対照区では、フルチアセットメチルの加水分解は認められなかった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土 (群馬) 及び洪積土・軽埴土 (兵庫) を用いて、フルチアセットメチル及び分解物 M-5 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

土壌残留試験結果は表 16 に示されている。

畑地ほ場 (乳剤: 10 g ai/ha) においてはいずれの土壌でも全ての経過日数で定量限界 (0.005 mg/kg) 未満であり、推定半減期は算出できなかった。(参照 2)

表 16 土壌残留試験結果

試験	濃度	土壌	推定半減期 (hr)	
			フルチアセット メチル	フルチアセット メチル+分解物 M-5
容器内試験	0.2 mg/kg ^a	火山灰土・砂壤土	1.3	7.4
		洪積土・軽埴土	1.0	5.5

^a: 純品

6. 作物残留試験

日本国内において、とうもろこし（青刈り、未成熟及び乾燥子実）及びだいず（乾燥子実）を用いたフルチアセットメチル及び代謝物 M-5（とうもろこしのみ）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されているとおり、全て定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。なお、可食部におけるいずれの試料においてもフルチアセットメチルは定量限界未満であったため、推定摂取量は算出しなかった。（参照 2、8、11、12）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2）

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 8 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	収縮期血 圧、心拍数	SD ラット	雄 6 0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 5 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-3} g/mL	—	影響なし

消化器系	小腸 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
固系 血液凝	APTT、 PT、フィブ リノーゲン	SD ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

溶媒は全て 0.5%CMC を用いた。

—：最小作用量は設定できず

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルチアセットメチル（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、3）

表 18 急性毒性試験概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 (ダスト)	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛及び呼吸困難、死亡例なし
		>5.05	>5.05	

代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 2）

表 19 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-1	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎 死亡例なし
代謝物 M-5/ 原体混在物 I-1	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	3,160~ 5,000	3,160	流涎、下痢、下腹部被毛の汚れ、 5,000 mg/kg 体重の雌雄で死亡例
代謝物 M-6	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	3,160	2,630	流涎、下痢、下腹部被毛の汚れ、自 発運動減少、体温低下 2,000 mg/kg 体重の雌及び 5,000 mg/kg 体重の雌雄で死亡例
代謝物 M-8	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、肛門周囲の汚れ、下痢 死亡例なし
代謝物 M-9	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、下痢、肛門周囲の汚れ、自発 運動減少 死亡例なし
代謝物 M-24	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下腹部被毛の汚れ 死亡例なし
原体混在物 I-16	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 I-19	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、10、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による変化は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルチアセットメチル（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では中等度の陽性であった。（参照 2、3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、3,500、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	100	3,500	7,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.60	6.19	216	427	1,220
	雌	0.69	6.80	249	490	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞変性/壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.19 mg/kg 体重/日、雌：6.80 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 21 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 肝色素沈着(ヘモジデリン) 腎色素沈着
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少(投与 3 週以降) Hb 減少 脾絶対及び対脳重量比²減少 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄 M/E 比及び MCH 減少 SDH 増加 尿ウロビリノーゲン増加 尿の色調変化(黄色・琥珀色) 肝絶対及び比重量³増加
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制^a Ht、MCV、MCH、骨髄 M/E 比及び骨髄赤血球成熟指数⁴減少 PT 短縮 ALP 及び 5'-N 増加 尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加 肝色素沈着(ヘモジデリン) 小葉中心性肝細胞変性/壊死、細胞浸潤 脾色素沈着減少(ヘモジデリン) 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄赤血球成熟指数減少 5'-N 及び Glu 増加 小葉中心性肝細胞変性/壊死、細胞浸潤及び脂肪変性
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：3,500 ppm 投与群では投与 4 週以降、7,000 及び 20,000 ppm 投与群では投与 3 週以降に体重増加抑制が認められた。

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁴ 増殖性赤血球系細胞（原始赤芽球+前赤芽球+正赤芽球）数を非増殖性赤血球系細胞（後赤血球）数で除した値（以下同じ。）。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、1、10、500及び5,000 ppm:平均検体摂取量は表22参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表22 90日間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		1	10	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg/体重日)	雄	0.13	1.3	66	655
	雌	0.17	1.6	83	782

各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

本試験において、500 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 ppm(雄:1.3 mg/kg体重/日、雌:1.6 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2、3)

表23 90日間亜急性毒性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PLT増加 ALP増加 骨髓顆粒球系細胞造血亢進 脾色素沈着[§](ヘモジデリン) 	<ul style="list-style-type: none"> MCV及びMCH減少 胆汁酸増加 肝細胞色素沈着(セロイド/リポフスチン) 脾色素沈着[§](ヘモジデリン)
500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht、MCV、MCH、骨髓M/E比及び骨髓赤血球成熟指数減少 SDH、ALT、AST、5'-N及び胆汁酸増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞脂肪変性、細胞浸潤、核大小不同、単細胞壊死及び色素沈着(セロイド/リポフスチン) 	<ul style="list-style-type: none"> Hb、Ht、骨髓M/E比及び骨髓赤血球成熟指数減少 PLT増加 SDH、ALT、5'-N及びChol増加 肝絶対及び比重量増加 肝細胞脂肪変性、細胞浸潤、核大小不同^{§§}及び単細胞壊死
10 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]:統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}:500 ppm投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 4~8週間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬[一群雌雄各3匹(50,000 ppm投与群は雌雄各2匹)]を用いた混餌(原体:0、500、2,000、6,500、20,000及び50,000 ppm⁵:平均検体摂取量は表24参照)投与による4~8週間亜急性毒性試験が実施された。各投与群の投与期間は表25に示されている。

⁵ 本試験の投与開始後2週で20,000 ppm投与群に毒性が認められなかったため、50,000 ppm投与群が追加された。

表 24 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	2,000	6,500	20,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.1	75.1	236	709	1,940
	雌	19.6	77.7	232	766	2,130

表 25 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）の投与期間

投与群 (ppm)		0	500	2,000	6,500	20,000	50,000
投与期間 (週)	雄	8	6	6	6	8	6
	雌	8	6	6	8	8	4

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄及び 6,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 3 週以降）等が認められたので、無毒性量は雄で 6,500 ppm (236 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (77.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、3）

表 26 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・ 体重減少(投与 1 週以降) ・ MCHC 及び Alb 減少(いずれも投与 6 週)	・ MCH(投与 2 週以降)及び MCV 減少(投与 4 週)
20,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 [§] (投与 1 週以降)	・ 体重減少 ^{a、b}
6,500 ppm 以上	6,500 ppm 以下毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ^{§、b}
2,000 ppm 以下		毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^a：20,000 ppm 投与群のみで認められた。

^b：6,500 ppm 以上投与群における体重増加抑制及び 20,000 ppm 投与群における体重減少はいずれも投与 1 週以降に認められた。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.576	556	1,130
	雌	0.652	668	1,350

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量減少（投与 3 週以降）が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 10 ppm（0.576 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、150、1,000、2,000、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	150	1,000	2,000	5,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.351	4.19	/	57.6	/	582
	雌	0.313	5.00	30.3	/	145	/

/：実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝クッパー細胞黒褐色色素沈着等が認められたため、無毒性量は雄で 150 ppm（4.19 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（30.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週から体重増加抑制傾向) ・MCV 及び MCH 減少 ・ALP 増加 ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン) 	
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§](投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 減少 ・ALP 増加[§] ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン)及びクッパー細胞黒褐色色素沈着(ヘモジデリン)
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝クッパー細胞黒褐色色素沈着(ヘモジデリン) 	
1,000 ppm		1,000 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	150 ppm 以下毒性所見なし	

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

/ : 実施せず

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、51 週時中間と殺群：一群雌雄各 10 匹（中間用量群）及び 20 匹（対照群及び最高用量群）] を用いた混餌（原体：0、5、50、3,000、5,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	50	3,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	2.1	130	219	
	雌	0.2	2.5	154		368

/ : 実施せず

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31、脾臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 32 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雄で脾外分泌腺細胞及び島細胞に腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝胆管増生、細胞浸潤、クッパー細胞色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV、MCH 及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ Alb 減少 ・ AST 及び SDH 増加 ・ 肝細胞細胞質内色素沈着 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 子宮出血性壊死を伴う細胞浸潤^b
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下痢(投与 71 日以降) ・ Hb 及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ Alb 減少 	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a(投与 2 週以降)及び摂餌量減少^a(投与 3 週以降) ・ リンパ球細胞質内異型封入物増加 ・ RBC 及び PLT 増加 ・ PT 延長^b ・ Ht、MCV、MCH、Eos、赤血球浸透圧抵抗性及び骨髄 M/E 比減少 ・ カルシウム、Glu、TP、Glob、T.Chol 及び TG 減少 ・ T.Bil、ALP、ALT、AST、GGT、SDH 及び 5'-N 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 尿ケトン体、Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 尿色調変化(琥珀色) ・ 肝胆管増生、細胞浸潤、クッパー細胞色素沈着及び変異細胞巣増加^b ・ 膵腺房細胞過形成^b、腺房萎縮^b、細胞浸潤^b、脂肪変性^b、傍膵臓リンパ節反応性増生^b、色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚の蒼白化 ・ リンパ球細胞質内異型封入物増加 ・ 骨髄 M/E 比減少 ・ ALT、GGT 及び 5'-N 増加 ・ 尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 尿色調変化(琥珀色) ・ 肝胆管増生及び細胞浸潤
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：実施せず

^a：3,000 ppm 投与群では投与 57 日以降、7,000 ppm 投与群では投与 155 日以降

^b：発がん性試験群のみで認められた所見

表 32 雄の膵外分泌腺細胞腫及び島細胞腺腫の発生頻度

投与群 (ppm)	0	5	50	3,000	5,000
検査動物数	69	59	60	60	69
外分泌腺細胞腺腫	1 [#]	2	1	5	7*
島細胞腺腫	1 [#]	3	2	4	8*
島細胞癌	1	0	0	1	0

[#]: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)。

*: p<0.05 (Fisher の直接確率検定法 (片側検定))。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、10、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	10	100	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.1	1.0	10	32
	雌	0.1	1.2	12	37

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 34、肝腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

腫瘍性病変として、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が、300 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 78 週) ・肝胆管増生[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・肝脂肪化及び単細胞壊死
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加 ・肝変異細胞巢 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞変性、単細胞壊死、核大小不同及び細胞内色素沈着 ・腸間膜リンパ節リンパ球増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞変性、核大小不同及び細胞内色素沈着
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 35 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	1	10	100	300	0	1	10	100	300
投与群 (ppm)	0	1	10	100	300	0	1	10	100	300
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	12 [#]	9	10	19	22	2 [#]	0	1	7	7
肝細胞癌	3 [#]	5	6	12 [*]	13 [*]	1	0	1	2	2
肝細胞腺腫及び/ 又は肝細胞癌	15	13	15	26	31 [*]	3	0	2	9	8

[#]: p<0.01 (Cochran-Armitage の傾向検定法)。

^{*}: p<0.05 (累積 χ^2 検定及び χ^2 検定法)。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			25	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.59	31.8	313
		雌	1.79	36.2	369
	F ₁ 世代	雄	1.72	35.2	361
		雌	1.86	37.2	388

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

親動物では 500 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で肝細胞脂肪変性、核肥大等が認められ、児動物では 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 25 ppm (P 雄: 1.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.72 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.2 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 500 ppm (P 雄: 31.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 35.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	・摂餌量減少(投与 30 日以降)	・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着、核肥大及び胆管増生	・摂餌量減少(投与 8 日以降)	・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着、核肥大及び胆管増生
	500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 8 日以降) ・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着及び核肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(500 ppm:投与 70 日以降、5,000 ppm:投与 8 日以降) ・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着及び核肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：3%コーンスターチ溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：3%コーンスターチ溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

1.3. 遺伝毒性試験

フルチアセトメチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺

伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにラット肝細胞及び骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

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においては、代謝活性化系非存在下で陽性であったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ではより高用量まで調べた結果、陰性であった。また、DNA 修復試験及び UDS 試験においても DNA 損傷性は認められなかった。In vivo 小核試験 (肝細胞及び骨髄細胞) はいずれも陰性であったことから、フルチアセットメチルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2、WP67、CM871 株)	100~10,000 µg/mL(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO-K1)	50~200 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理)	-S9 で 陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①37.5~150 µg/mL(-S9) (20 時間処理) 150~600 µg/mL(+S9) (20 時間処理) ②75~300 µg/mL(-S9) (20 時間処理) 75~300 µg/mL(+S9) (3 時間処理 17 時間回復) ③150 µg/mL(-S9) (42 時間処理) 300 µg/mL(+S9) (3 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(V79)	①3.3~90 µg/mL(-S9) 31.7~857 µg/mL(+S9) ②3.7~100 µg/mL(-S9) 31.7~857 µg/mL(+S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット初代培養肝細胞	3.7~200 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重(単回経口投与)	陰性
		SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体 重(1 日 1 回 2 日間経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M-1 (植物、土壌及び水中由来)、M-5/原体混在物 I-1 (動物、植物、土壌及び水中由来)、M-6 (動物及び土壌由来)、M-8 (植物、土壌及び水中由来)、M-9 (動物由来) 及び M-24 (土壌由来) 並びに原体混在物 I-16 及び I-19 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 39 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

検体	対象	処理濃度	結果
代謝物 M-1	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA98、TA100、TA1535、TA1537 : 39.1~1,250 µg/プレート(-S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(-S9)	陰性
代謝物 M-5/ 原体混在物 I-1		TA98、TA100、TA1535、TA1537、 WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(+S9)	
代謝物 M-6		156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
代謝物 M-8		156~5,000 µg/プレート(+/-S9)	
代謝物 M-9		TA98、TA1537 : 9.77~313 µg/プレート(-S9) TA100、TA1535 : 39.1~1,250 µg/プレート(-S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(-S9) TA100、TA1535、TA1537 : 39.1~1,250 µg/プレート(+S9) TA98、WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(+S9)	
代謝物 M-24	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)		
原体混在物 I-16	TA98、TA100、TA1535、TA1537 : 4.88~156 µg/プレート(-S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(-S9) TA1537 : 39.1~2,500 µg/プレート(+S9) TA98、TA100、TA1535、WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性	
原体混在物 I-19			TA98: 2.44~156 µg/プレート(-S9) TA1537: 9.77~313 µg/プレート(-S9) TA100、TA1535、WP2 <i>uvrA</i> : 19.5~1,250 µg/プレート(-S9) TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2

		uvrA: 156~5,000 µg/プレート(+S9)	
--	--	---------------------------------	--

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) フルチアセットメチルの Protox 阻害作用試験 (ラット)

Fischer ラット (雄) の肝臓から調製したミトコンドリアをフルチアセットメチル (0, 0.01, 0.1, 1 及び 10 µM) 存在下で 60 分間インキュベートして、フルチアセットメチルの Protox 阻害作用が検討された。比較対照としてオキサジアゾン及びニトロフェンが用いられた。

フルチアセットメチルは 10 µM でラット肝ミトコンドリア画分の Protox をほぼ完全に阻害し、その IC₅₀ 値は約 0.1 µM であった。(参照 2)

(2) ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄への影響試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雄 5 匹) に 4 週間混餌 (原体: 0, 10, 50, 500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は不明) 投与して、ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄に対するフルチアセットメチルの影響試験が実施された。比較対照としてオキサジアゾン及びアシフルオルフェンが用いられた。

試験結果概要は表 40 に示されている。

フルチアセットメチルの投与量の増加に伴い、肝 Proto-IX、尿ウロポルフィリン I 及び尿コプロポルフィリン I の増加が認められた。(参照 2)

表 40 試験結果概要

検体	投与量 (ppm)	肝 (nmol/g 肝)		尿 (nmol/mL)	
		ポルフィリン		ポルフィリン	
		Proto-IX	コプロポルフィリン I	ウロポルフィリン I	コプロポルフィリン I
フルチアセットメチル	0	trace	nd	nd	trace
	10	0.22	nt	trace	0.157
	50	1.05	nt	0.230	0.956
	100	0.96	nt	8.35	1.11
	500	3.22	nt	32.0	5.01
	5,000	5.27	1.33	61.6	4.60
オキサジアゾン	500	4.87	nt	53.6	3.96
アシフルオルフェン	500	0.50	nt	trace	1.18

trace: 検出されるが、定量限界未満。

nd: 検出されず。

nt: 分析せず。

(3) 肝臓における脂質過酸化作用に対する影響試験 (ラット及びマウス)

Fischer ラット (雄) 及び B6C3F₁ マウス (雄) に単回経口又は混餌投与して、フルチアセットメチルの肝臓における脂質過酸化作用が検討された。試験群構成

は表 41 に示されている。

試験結果概要は表 42 に示されている。

ラットにおいて、フルチアセットメチルの単回投与及び 4 週間混餌投与では肝 TBARS (チオバルビツール酸反応生成物量) に変化は認められなかったが、陽性対照である四塩化炭素 4,000 mg/kg 体重の単回投与では肝 TBARS は溶媒対照群の約 22 倍に増加した。

また、マウスにおいては、フルチアセットメチルの単回投与では肝 TBARS に変化はなかったが、4 週間混餌投与では 50 ppm 以上投与群で溶媒対照群の 3 ~10 倍の増加が認められ、陽性対照の四塩化炭素 4,000 mg/kg 体重の単回投与では、肝 TBARS は溶媒対照群の約 3 倍に増加した。(参照 2)

表 41 試験群構成

投与方法	動物種	検体	投与量 ^a
単回経口	ラット	フルチアセットメチル	0 ^b , 1,000, 5,000
		オキサジアゾン ^c	1,000
		アシフルオルフェン ^c	1,000
		トブチルヒドロパーオキシド ^d	1,000
		四塩化炭素 ^d	1,000, 4,000
	マウス	フルチアセットメチル	0 ^b , 5,000
		四塩化炭素 ^d	4,000
4 週間混餌	ラット	フルチアセットメチル	0, 500 (52.6), 7,000 (680), 20,000 (1,980)
		オキサジアゾン ^c	500 (51.0)
	マウス	フルチアセットメチル	0, 10 (2.0), 50 (10.5), 100 (21.7), 500 (101), 5,000 (1,070)
		オキサジアゾン ^c	500 (107)
		アシフルオルフェン ^c	500 (111)

a: 単位は単回経口投与では mg/kg 体重。4 週間混餌投与では ppm (平均検体摂取量: mg/kg 体重/日)。

b: 溶媒対照として 0.5%CMC を用いた。

c: 比較対照化合物 (いずれも Prottox 阻害剤)

d: 陽性対照化合物

表 42 試験結果概要

投与方法	動物種	検体	投与量 (mg/kg 体重又は ppm) ^a	動物数	肝 TBARS	肝 Proto-IX
					(nmol/g 肝)	
単回経口	ラット	フルチアセットメチル	0	3	49	/
			1,000	1	46	
			5,000	2	36	
		オキサジアゾン	1,000	1	43	
		アシフルオルフェン	1,000	1	42	
		γ-ブチルヒドロパーオキシド	1,000	1	184	
		四塩化炭素	1,000	1	44	
			4,000	1	1,060	
	マウス	フルチアセットメチル	0	2	110	
			5,000	2	108	
四塩化炭素		4,000	1	310		
4週間混餌	ラット	フルチアセットメチル	0	5	27	0
			500	5	28	0
			7,000	5	42	0.7
			20,000	5	40	1.3
		オキサジアゾン	500	5	48	0.5
	マウス	フルチアセットメチル	0	5	66	trace ^b
			10	5	85	0.22 ^b
			50	5	441*	1.05 ^b
			100	5	305	0.96 ^b
			500	5	227	3.22 ^b
			5,000	5	660*	5.27 ^b
		オキサジアゾン	500	5	122	4.87
アシフルオルフェン	500	5	50	0.50		

a: 単回経口投与の投与量単位は mg/kg 体重、4週間混餌投与の投与量単位は ppm。

b: 14 (2)の試験データを引用した。

/: 実施せず

*: Dunnett's t-test p<0.01

(4) ヘム合成関連酵素に対する影響試験

フルチアセットメチル及び代謝物 (M-5、M-6 及び M-12) の Protox 阻害に関連する作用を検討するために、ラット、マウス又はヒトの初代培養肝細胞における細胞毒性作用、ALA 合成 (ヘム合成の律速酵素) に対する作用及びフェロキラーターゼ (プロトポルフィリン中への Fe²⁺付加酵素) に対する作用が検討された。(参照 2)

① Protox に対する作用

Protox 阻害作用の動物種による差を検討するために、RAIf ラット、MAGf マウス (いずれも雄) 及びヒトの肝臓から調製したミトコンドリアをフルチアセットメチル又は代謝物 M-5、M-6 及び M-12 存在下でインキュベートする試験が

実施された。

試験結果概要は表 43 に示されている。

ラット、マウス及びヒトにおいて、フルチアセットメチルによる Protox の IC₅₀ 値はそれぞれ 75、18 及び 300 nM であったことから、Protox 阻害作用はマウスで最も強く、次いでラット、ヒトの順であると考えられた。また、代謝物 M-5、M-6 及び M-12 の Protox 阻害作用もマウスで最も強く、ヒトの 5.2 倍以上であった。

表 43 試験結果概要

検体	IC ₅₀ 値 (nM)		
	ラット	マウス	ヒト
フルチアセットメチル	75	18	300
代謝物 M-5	600	53	>1,000
代謝物 M-6	66	27	140
代謝物 M-12	49	23	147
オキシフルオフェン	8	2	40

② 細胞毒性作用

初代培養肝細胞を 0.1~1,000 µM のフルチアセットメチル並びに代謝物 M-5 及び M-6 溶液中で最長 19 時間インキュベートした結果、マウスでは 200 µM 以上の濃度で細胞顆粒形成を主な所見とする障害がみられ、培養液への LDH の漏出も認められた。ラットでは 300 µM でも細胞の形態に変化はみられず、培養液への LDH の漏出も認められなかった。

③ ALA 合成酵素及びフェロキラーゼに対する作用

初代培養肝細胞を 10 及び 100 µM のフルチアセットメチル並びに代謝物 M-5 及び M-6 溶液中で 48 時間インキュベートした結果、各検体によって ALA 合成酵素の軽度な誘導が認められたが、その程度に濃度依存性はなく、ラット及びマウスで差もなかった。

肝細胞フェロキラーゼに対しては、ラット及びマウスともに各検体の 100 µM よっても阻害作用又は活性作用は認められなかった。

(5) 血漿及び肝臓におけるフルチアセットメチルの加水分解等速度の種間比較試験及びエステラーゼ阻害試験 (in vitro)

雄 RAIf ラット、雄 MAGf マウス及びヒトの血漿及び肝ホモジネート中におけるフルチアセットメチルの加水分解及び異性化速度に関する検討が実施された。

(参照 2)

① 代謝試験 (*in vitro*)

フルチアセットメチル 300 μ M 存在下、*in vitro* における代謝試験が実施された。

試験結果概要は表 44 に示されている。

ラット及びマウスの血漿中では、フルチアセットメチルはほぼ完全に加水分解され、主要代謝物 M-5 (カルボン酸体) となった。ヒト血漿中における代謝は緩やかで、フルチアセットメチルのチアジアゾール基が異性化した異性体エステル M-12 が代謝物として認められたが、フルチアセットメチルの 10% 以下の生成であった。

ラット及びマウスの肝ホモジネート中では、フルチアセットメチルは 10 分間で 75% 以上がカルボン酸体の異性体である M-6 に代謝された。

ヒトの肝ホモジネート中でも代謝物が認められたが、その生成速度はラット及びマウスに比べて緩やかであった。10 分間のインキュベーションでフルチアセットメチルは検出されなくなり、代謝物 M-6 と同量の M-5 が認められたが、60 分後にはほとんどが M-6 となった。

表 44 試験結果概要 (*in vitro* 代謝)

血漿 ^a						
動物種	血漿濃度 (%)	回収率 (%)	検体 (nmol/mL)			
			フルチアセ ットメチル	M-5	M-6	M-12
ラット	10	94	nd	283	nd	nd
マウス		100	1	300	nd	nd
ヒト		97	272	<1	nd	18
肝ホモジネート ^b						
動物種	インキュ ベーション 時間 (分)	回収率 (%)	検体 (nmol/mL)			
			フルチアセ ットメチル	M-5	M-6	M-12
ラット	0	101	301	4	nd	nd
	0.5	91	nd	16	203	53
	10	76	2	nd	226	nd
	60	83	nd	nd	250	nd
マウス	0	100	293	6	nd	2
	0.5	94	2	14	241	25
	10	87	nd	nd	260	nd
	60	94	nd	nd	281	nd
ヒト	0	100	293	6	nd	2
	0.5	104	90	189	7	7
	10	90	nd	135	134	nd
	60	85	nd	nd	256	nd

nd: 検出されず。

a: 血漿濃度 10%、フルチアセトメチル 300 μM で 37°C、4 分間のインキュベーション。

b: 肝ホモジネート濃度 2.5w/v%、フルチアセトメチル 300 μM で 37°C、所定時間のインキュベーション。

② エステラーゼ阻害試験 (*in vitro*)

フッ化ナトリウム (以下「NaF」という。)、エゼリン及びリン酸フッ化ジイソプロピル (以下「DFP」という。) の各 100 μM を用いて、エステラーゼ阻害が検討された。

ラット及びマウス血漿中では、フルチアセトメチルの代謝物 M-5 への加水分解は、コリンエステラーゼ阻害剤であるエゼリン及び NaF により阻害されなかったが、血清 B-エステラーゼ阻害剤である DFP によって強く阻害された。ヒト血漿中でも、DFP は代謝物 M-12 への異性化を部分的に阻害した。ラット、マウス及びヒトの肝ホモジネート中においても、フルチアセトメチルの M-5 への代謝は DFP によって阻害された。

(6) 肝臓及び膵臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類測定

ICR マウス又は SD ラット (一群各雄 5 匹) に 4 週間又は 13 週間混餌 (マウ

ス：原体：0及び5,000 ppm：平均検体摂取量：730 mg/kg 体重/日、ラット：
原体：0及び20,000 ppm：平均検体摂取量：1,300 mg/kg 体重/日) 投与して、
肝臓及び膵臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類の蓄積が検討された。

マウスにおいて、肝臓及び膵臓の過酸化脂質(指標としてTBARSを測定)
並びに6種類のポルフィリンの濃度を測定したところ、肝及び膵TBARSは
5,000 ppm投与4週後に対照群と比べてそれぞれ約1.9倍及び1.3倍に増加した。
投与13週後では、肝TBARSは対照群の約1.5倍に増加したが、膵臓では変化
が認められなかった。ラットでは、肝及び膵TBARSは20,000 ppm投与4週後
に対照群と比べて増加傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。投与13
週後では、肝TBARSは対照群の約2倍に増加したが、膵臓では変化が認められ
なかった。

ポルフィリン類は、マウスにおいて5,000 ppm投与4週後に肝臓のウロポル
フィリン、proto-IX、コプロポルフィリン、ヘプタカルボキシルポルフィリン及
びペンタカルボキシルポルフィリンの増加が認められた。膵臓のウロポルフィ
リン及びProto-IXも投与4週後に軽度な増加が認められた。投与13週後では、
肝臓及び膵臓とも投与4週後の結果とほぼ同様であった。また、ラットでは、
5,000 ppm投与4週後に肝臓のウロポルフィリン、Proto-IX、コプロポルフィ
リン、ヘプタカルボキシルポルフィリン及びペンタカルボキシルポルフィリンに
増加が認められた。特にウロポルフィリン及びプロトポルフィリンIXの蓄積量
が多かった。膵臓では、いずれのポルフィリン類にも有意な増加は認められな
かった。投与13週後では、肝臓及び膵臓ともウロポルフィリン及びプロトポル
フィリンIXの蓄積量が多かった。(参照2)

以上(1)～(6)の試験結果から、フルチアセットメチルは、Protox阻害作
用によりラット及びマウスにおいて肝臓及び膵臓にプロトポルフィリンを蓄積さ
せることが明らかとなった。また、ラット肝臓並びにマウス肝臓及び膵臓の過酸
化脂質量を増加させることが確認された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルチアセットメチル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、植物体内運命試験（だいず）及び作物残留試験（だいず）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したフルチアセットメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルチアセットメチルの吸収率は、少なくとも雄で 55.9%、雌で 62.2%と算出された。排泄は比較的速やかで、投与後 48 時間で 80%TRR 以上が排泄され、雄では主に糞中に、雌では尿及び糞中に同程度排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では肝臓、腎臓及び消化管で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿、糞及び胆汁中における主要成分は代謝物 M-6 及び M-9 であった。

¹⁴C で標識されたフルチアセットメチルの畜産動物体内運命試験の結果、未変化のフルチアセットメチルはニワトリでは全卵及び腹腔内脂肪で認められたが、ニワトリの他の組織及びヤギの組織においては検出されなかった。主要代謝物として M-6 及び M-9 がヤギの肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪、M-6 がヤギの乳汁並びにニワトリの肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪において 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識されたフルチアセットメチルの植物体内運命試験の結果、未変化のフルチアセットメチルが認められたほか、とうもろこしの茎葉部及びサイレージで代謝物 M-5 (3.5%TRR~19.7%TRR) 及び M-8 (0.8%TRR~22.9%TRR)、だいずの茎葉部で代謝物 M-1 (10.5%TRR) が 10%TRR を超えて認められた。

フルチアセットメチル及び代謝物 M-5 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルチアセットメチル及び代謝物 M-5 は全ての試料において定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

各種毒性試験結果から、フルチアセットメチル投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液系 (貧血) 及び肝臓 (変性壊死等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度の、雄のラットで膵外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M-1、M-5 及び M-8 が認められた。代謝物 M-5 はラットにおいても検出される代謝物であること、代謝物 M-1 及び M-8 はラットでは認められていないが、急性毒性試験における LD_{50} 値が 5,000 mg/kg 体重超であったこと、遺伝毒性試験で陰性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考え

られる毒性影響等は表 46 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

参考

<米国 (2005 年) >

cRfD	0.001 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

(参照 3)

表 45 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、 3,500、7,000、 20,000 ppm	雄：6.19 雌：6.80	雄：6.19 雌：6.80	雄：6.19 雌：6.80
		雄：0、0.60、 6.19、216、 427、1,220 雌：0、0.69、 6.80、249、 490、1,420	体重増加抑制、血 液、臨床化学及び 尿検査値異常、肝 重量減少、肝病理 学組織学的異常	雄雌：小葉中心性 肝細胞変性/壊死等	雄：ALP、5'-N 増加及び肝へモ ジデリン沈着等 雌：5'-N 増加及 び肝小葉中心性 細胞変性/壊死等
	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、10、10,000、 20,000 ppm	雄：0.576 雌：1,354	雄：0.576 雌：1,350	雄：1,128 雌：1,354
		雄：0、0.576、 556、1,130 雌：0、0.652、 668、1,350	体重増加抑制及び 摂餌量減少	雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性 はみられない)	雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性はみられな い)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、5、50、 3,000、5,000 ppm 雌：0、5、50、 3,000、7,000 ppm	雄：2.1 雌：2.5	雄：2.1 雌：2.5	雄：2.1 雌：2.5	
	雄：0、0.2、 2.1、130、219 雌：0、0.2、 2.5、154、368	雄：体重増加抑制 及び小球性貧血、 肝及び脾形態異常 (脾外分泌腺細胞 腺腫及び島細胞腺 腫の増加) 雌：小球性貧血、 肝及び子宮形態異 常	雌雄：肝胆管増 生、細胞浸潤等 (雄：脾外分泌腺 細胞腺腫及び島細 胞腺腫の増加)	雌雄：5'-N 増 加、肝胆管増生 及び反応性細胞 浸潤等 (雄：脾外分泌 腺細胞腺腫及び 島細胞腺腫の増 加)	
2世代 繁殖試験	0、25、500、 5,000 ppm	親動物 雄：1.59 雌：1.73	親動物 P 雄：1.59 P 雌：36.2 F ₁ 雄：1.72 F ₁ 雌：37.2	親動物 P 雄：1.41 P 雌：28.3 F ₁ 雄：1.51 F ₁ 雌：29.6	
	P 雄：0、1.59、 31.8、313 P 雌：0、1.79、 36.2、369	児動物 雄：31.8 雌：37.1	児動物 P 雄：31.8 P 雌：36.2	児動物 P 雄：28.2 P 雌：28.3	
	F ₁ 雄：0、1.72、	児動物：			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		35.2、361 F ₁ 雌：0、1.86、 37.2、388	体重増加抑制	F ₁ 雄：35.2 F ₁ 雌：37.2 親動物 雌雄：肝細胞脂肪 変性等 児動物：体重増加 抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	F ₁ 雄：31.1 F ₁ 雌：29.6 親動物 雌雄：肝脂肪変 性及び核肥大等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性試験	0、5、300、 1,000	母動物：1,000	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物及び胎 児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、500、 5,000 ppm	雄：1.3 雌：1.6	雄：1.3 雌：1.6 雌雄：肝細胞脂肪 変性等	雄：1.3 雌：1.6 雌雄：5'-N 増 加、肝絶対重 量、比重量及び 脳重量比増加等
		雄：0、0.13、 1.3、66、655 雌：0、0.17、 1.6、83、782	赤血球合成系異常 (Ht、Hb、M/E 比、赤血球成熟指 数等)、肝関連検 査値異常(肝絶対 及び比重量増加、 SDH、5'-N、病理 学的形態等)		
	18か月間 発がん性試験	0、1、10、100、 300 ppm	雌雄：0.1	雌雄：0.1 雌雄：肝細胞変性 等 (雄：肝細胞癌の 発生頻度増加)	雌雄：0.1 雌雄：肝細胞変 性、核大小不 同、細胞質内色 素沈着 (雄：肝細胞癌 の発生頻度増 加)
		雄：0、0.1、 1.0、10、32 雌：0、0.1、 1.2、12、37	肝における非腫瘍 性病変の発生 雄：100 ppm 以上 で肝細胞腺腫及び 肝細胞癌の発生数 増加 雌：100 ppm 以上 で肝細胞腺腫及び/		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			又は肝細胞癌の発生数増加		
ウサギ	発生毒性試験	0、5、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：骨格変異 (胸骨分節形態異常) (有意ではない)	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：300 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節形態異常頻度増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	4～8週間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、 6,500、20,000、 50,000 ppm	雄：236 雌：77.7	雄：236 雌：77.7	雄：236 雌：77.7
		雄：0、18.1、 75.1、236、 709、1,940 雌：0、19.6、 77.7、232、 766、2,130	体重増加抑制	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性試験	雄：0、10、 150、2,000、 20,000 ppm 雌：0、10、 150、1,000、 5,000 ppm 雄：0、0.351、 4.19、57.6、582 雌：0、0.313、 5.00、30.3、145	雄：57.6 雌：30.3 赤血球合成系異常 (MCH、MCV)、 肝関連検査値異常 (病理学的形態等)	雄：4.19 雌：30.3 雌雄：肝クッパー 細胞黒褐色色素沈 着等	雄：57.6 雌：30.3 雌雄：体重増加 抑制及び肝細胞 褐色色素沈着等
ADI			NOAEL：0.1 UF：100 cRfD：0.001	NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001	NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001
ADI 設定根拠資料			マウス 18 か月間 発がん性試験	マウス 18 か月間 発がん性試験	マウス 18 か月 間発がん性試験

ADI：一日摂取許容量 UF：不確実係数、SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 46 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント (mg/kg 体重)
ラット	急性神経毒性試験	0、10、1,000、 2,000	>2,000 雌雄：関連する毒性所見なし
ARfD			設定の必要なし

ARfD：急性参照用量

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
M-1	SO-9201	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> [1,3,4]チアジアゾロ[3,4- <i>a</i>]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニル]スルフィニル]アセタート
M-5	—	—
M-6	FA-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]トリアゾロ[1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-8	FA-SO-9201	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> [1,3,4]-チアジアゾロ [3,4- <i>a</i>]ピリダジン-1-イリデンアミノ)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-9	FA-6 or 7-OH-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-10	Des-FA-SO-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-12	KIB-2602	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-15	DES-FA-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-16	6/7-OH-2602	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-18	FA-SO-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-21	FA-Py-N-CHO-Anilide	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(2-フォルミル-ペルヒドロピリダジン-1-イルカルボニルアミノ)フェニル]チオ]アセタート
M-22	DES-FA-6-OH-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-23	Polar-8 (B-1)	[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニルチオ]アセタート (推定構造)

記号	名称 (略称)	化学名
M-24	A-CFPSA	(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニルスルフィニル)アセタート (推定構造)
M-25	代謝物 C'-1	[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニルスルフィニル]アセタート (推定構造)
M-26	代謝物 D-1	[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニルスルホニル]アセタート (推定構造)
M-27	ACA-CFPSA	[5-(アミノカルボニル)アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニルスルフィニル]アセタート (推定構造)
原体混在物 I-1		—
原体混在物 I-16		—
原体混在物 I-19		—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
5'-N	5'-ヌクレオチダーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALA	δ-アミノレブリン酸
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
M/E 比	顆粒系細胞/赤芽球系細胞比
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
Proto-IX	プロトポルフィリン IX
Prottox	プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{max}	最高濃度到達時間

T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルチアセットメチル			
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2013年度	1	10 EC	1	45	<0.01	<0.01	/	/
				58	<0.01	<0.01	/	/
				75	<0.01	<0.01	/	/
だいず (乾燥子実) 2014年度	1	10~10.6 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01
				60	/	/	<0.01	<0.01
				75	/	/	<0.01	<0.01
	1	10.3~ 10.9 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01
				59	/	/	<0.01	<0.01
				75	/	/	<0.01	<0.01
	1	10 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01
	1	10.2 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01
	1	9.67 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01
	1	9.9 EC	1	45	/	/	<0.01	<0.01

EC：乳剤

全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

/：実施せず

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)												
					公的分析機関						社内分析機関						
					フルチアセット メチル			M-5			フルチアセット メチル			M-5			
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	
とうもろこし (青刈り) 1998年度	1	10 EC	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
とうもろこし (未成熟) 1998年度	1	10 EC	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
とうもろこし (乾燥子実) 1998年度	1	10 EC	1	121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
とうもろこし (青刈り) 1998年度	1	10 EC	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					フルチアセト メチル		M-5		フルチアセト メチル		M-5	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (未成熟) 1998年度	1	10 ^{EC}	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		10 ^{EC}	1	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

EC：乳剤
 全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。
 /：実施せず

<参照>

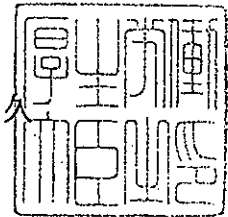
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録フルチアセットメチル（除草剤）（平成 23 年 1 月 31 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、一部公表
3. US EPA: Fluthiacet-methyl: Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Cotton. PC Code: 108803, Petition No: 7F4821, DP Barcode: D269687, Decision #301228. 2005.
4. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 10 号）
5. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 12 月 2 日付け府食第 927 号）
6. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年 9 月 18 日付け平成 27 年厚生労働省告示第 384 号）
7. 食品健康影響評価について（平成 28 年 10 月 11 日付け厚生労働省発生食 1011 第 7 号）
8. 農薬抄録フルチアセットメチル（除草剤）（平成 27 年 7 月 10 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、一部公表
9. 14C-CGA-248757: Nature of the Residue in Field Grown Soybeans (GLP 対応) : Ciba-Geigy Corporation. 1995 年、未公表
10. 14C-CGA-248757: Nature of the Residue in Greenhouse Soybeans (GLP 対応) : Ciba-Geigy Corporation. 1995 年、未公表
11. フルチアセットメチルのだいでずへの作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2014 年、未公表
12. フルチアセットメチル (MBH-135) 乳剤のだいでずにおける作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 株式会社エスコ、2014 年、未公表



厚生労働省発生食 0508 第 3 号
平成 29 年 5 月 8 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 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

別添の 56 品目の農薬等の食品中の残留基準設定について

平成 29 年 6 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 5 月 8 日付け厚生労働省発生食 0508 第 3 号をもって諮問された、食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 1 項の規定に基づく別紙の 56 品目の農薬及び動物用医薬品に係る食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で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。

(別紙)

1. 2,2-DPA
2. アザメチホス
3. アスポキシシリン
4. イマザメタベンズメチルエステル
5. 塩酸メトセルペイト
6. エンドタール
7. オキサシリン
8. オキサベトリニル
9. オキシカルボキシシン
10. カルベタミド
11. キタサマイシン
12. クロジナホップ酸
13. クロロネブ
14. シクロエート
15. 脂肪族アルコールエトキシレート
16. スルファエトキシピリダジン
17. スルファグアニジン
18. スルファセタミド
19. スルファトロキサゾール
20. スルファニトラン
21. スルファニルアミド
22. スルファピリジン
23. スルファプロモメタジンナトリウム
24. スルファベンズアミド
25. スルファメトキシピリダジン
26. スルファメラジン
27. セファセトリル
28. テトラクロルビンホス
29. テブチウロン
30. テメホス
31. テルブトリン
32. トリフロキシスルフロン
33. トリペレナミン
34. ナフトロホス

35. 2-(1-ナフチル)アセタミド
36. ノボビオシン
37. バクイノレート
38. バクイロプリム
39. ハロクソン
40. ピリチオバックナトリウム塩
41. ファムフル
42. フェノトリン
43. フェンプロスタレン
44. Sec-ブチルアミン
45. ブトロキシジム
46. フラチオカルブ
47. フルプロパネート
48. フロラスラム
49. ペブレート
50. ベンスリド
51. ホスファミドン
52. ポリミキシム B
53. メチルベンゾクエート (ネクイネート)
54. メトスラム
55. ライドロマイシン
56. 硫化カルボニル

農薬等 56 品目 (2, 2-DPA 等)

今般の残留基準の検討については、ポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、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、農薬・動物用医薬品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. 経緯

我が国では、2006年より食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）に関し、ポジティブリスト制度を導入しているところであるが、制度を開始する際に円滑な施行を図るために農薬等 758 品目に国際基準やデータの提供等について協力を申し出た米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランド（以下「海外主要国」という。）の基準値などを参考として暫定的に残留基準を定めた。暫定基準については、基準値を参照した海外主要国等から提出される科学的データに基づき順次見直しを行っているところである。

今般、制度開始から 11 年近く経過して、改めて暫定基準を確認したところ、56 品目において国内の食用及び飼料の用に供される農作物に使用される農薬の登録、飼料添加物としての指定又は食用に供される動物（食用に供される乳、卵等の生産物を生産している動物を含む）を対象とする動物用医薬品の承認がなく、また、国際基準が設定されていないことが確認された。さらに、これらの当該 56 品目について、海外主要国を含めた 52 ケ国・地域に対して、我が国の基準値の設定の要望の有無と基準値設定に必要なデータの提供を求めたところ、基準値設定の要望等がなかったこと、過去 5 年間の輸入時検査において当該 56 品目の検出事例は認められていないことも踏まえると、国内において当該 56 品目が残留する食品が流通する可能性は非常に低いことから、基準値を削除することを検討する。

2. 対象品目

	品目名	英名	主な用途
1	2, 2-DPA	2, 2-DPA	農薬・除草剤
2	アザメチホス	AZAMETHIPHOS	農薬/動物用医薬品・殺虫剤
3	アスポキシシリン	ASPOXICILLIN	動物用医薬品・抗生物質
4	イマザメタベンズメチルエステル	IMAZAMETHABENZ METHYL ESTER	農薬・除草剤
5	塩酸メトセルペイト	METOSERPATE HYDROCHLORIDE	動物用医薬品
6	エンドタール	ENDOTHAL	農薬・除草剤

	品目名	英名	主な用途
7	オキサシリン	OXACILLIN	動物用医薬品・抗生物質
8	オキサベトリニル	OXABETRINIL	農薬・薬害軽減剤
9	オキシカルボキシ	OXYCARBOXIN	農薬・殺菌剤
10	カルベタミド	CARBETAMIDE	農薬・除草剤
11	キタサマイシン	KITASAMYCIN	動物用医薬品・抗生物質
12	クロジナホップ酸	CLODINAFOP ACID	農薬・除草剤
13	クロロネブ	CHLORONEB	農薬・殺菌剤
14	シクロエート	CYCLOATE	農薬・除草剤
15	脂肪族アルコールエトキシ レート	ALIPHATIC ALCOHOL ETHOXYLATES	動物用医薬品
16	スルファエトキシピリダジ ン	SULFAETHOXYPYRIDAZ INE	動物用医薬品・合成抗菌剤
17	スルファグアニジン	SULFAGUANIDINE	動物用医薬品・合成抗菌剤
18	スルファセタミド	SULFACETAMIDE	動物用医薬品・合成抗菌剤
19	スルファトロキサゾール	SULFATROXAZOLE	動物用医薬品・合成抗菌剤
20	スルファニトラン	SULFANITRAN	動物用医薬品・合成抗菌剤
21	スルファニルアミド	SULFANILAMIDE	動物用医薬品・合成抗菌剤
22	スルファピリジン	SULFAPYRIDINE	動物用医薬品・合成抗菌剤
23	スルファブロモメタジンナ トリウム	SULFABROMOMETHAZIN E SODIUM	動物用医薬品・合成抗菌剤
24	スルファベンズアミド	SULFABENZAMIDE	動物用医薬品・合成抗菌剤
25	スルファメトキシピリダジ ン	SULFAMETHOXYPYRIDA ZINE	動物用医薬品・合成抗菌剤
26	スルファメラジン	SULFAMERAZINE	動物用医薬品・合成抗菌剤
27	セファセトリル	CEFACETRILE	動物用医薬品・抗生物質
28	テトラクロルビンホス	TETRACHLORVINPHOS	農薬/動物用医薬品・ 殺虫剤・ダニ駆除剤
29	テブチウロン	TEBUTHIURON	農薬・除草剤
30	テメホス	TEMEPHOS	動物用医薬品
31	テルブトリン	TERBUTRYN	農薬・除草剤
32	トリフロキシスルフロ	TOLYFLOXYSULFURON	農薬・除草剤
33	トリペレナミン	TRIPLENNAMINE	動物用医薬品
34	ナフタロホス	NAPHTHALOPHOS	農薬・殺虫剤

	品目名	英名	主な用途
35	2-(1-ナフチル)アセタミド	2-(1-NAPHTHYL) ACETAMIDE	農薬・成長調整剤
36	ノボビオシン	NOVOBIOCIN	動物用医薬品・抗生物質
37	バクイノレート	BAQUINOLATE	動物用医薬品・合成抗菌剤
38	バクイロプリム	BAQUILOPRIM	動物用医薬品・合成抗菌剤
39	ハロクソン	HALOXON	動物用医薬品
40	ピリチオバックナトリウム 塩	PYRITHIOBAC-SODIUM	農薬・除草剤
41	ファミフル	FAMPHUR	動物用医薬品
42	フェノトリン	PHENOTHRIN	農薬・動物用医薬品・殺虫剤
43	フェンプロスタレン	FENPROSTALENE	動物用医薬品
44	Sec-ブチルアミン	Sec-BUTYLAMINE	農薬・除草剤・殺藻剤
45	ブトロキシジム	BUTROXYDIM	農薬・除草剤
46	フラチオカルブ	FURATHIOCARB	農薬・殺虫剤
47	フルプロパネート	FLUPROPANATE	農薬・除草剤
48	フロラスラム	FLORASULAM	農薬・除草剤
49	ペブレート	PEBULATE	農薬・除草剤
50	ベンスリド	BENSULIDE	農薬・除草剤
51	ホスファミドン	PHOSPHAMIDON	農薬・殺虫剤・ダニ駆除剤
52	ポリミキシムB	POLYMYXINE B	動物用医薬品・抗生物質
53	メチルベンゾクエート (ネクイネート)	METHYLBENZOQUATE (NEQUINATE)	動物用医薬品
54	メトスラム	METOSULAM	農薬・除草剤
55	ライドロマイシン	LAIDLAMYCIN	動物用医薬品・抗生物質
56	硫化カルボニル	CARBONYL SULPHIDE	農薬・殺虫剤

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた56品目に係る食品健康影響評価において、以下のとおり示されている。

別紙に掲載の56品目について、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）に定める食品中の残留基準を削除することは、当該56品目が国外において、食用及び飼料の用に供される農作物（以下「農作物」という。）並びに食用に供される動物及び食用に供される乳、卵等の生産物を生産している動物（以下「対象動物」という。）に使用される可能性は低いと考えられ、かつ当該56品目が国内において農作物及び対象動物に使

用されておらず、かつ当該56品目が使用された農作物及び対象動物の肉、乳その他の食用に供される生産物が輸入されていないことを前提とした場合、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

なお、当該56品目について、国内外において使用や残留が確認された場合及び当該物質に関する食品を介した健康被害等の情報があつた場合は、必要に応じてリスク管理措置を見直すことを検討されたい。

4. 諸外国における状況

国際基準は設定されていない。

海外主要国について調査した結果は、a) 基準値が設定されていない、b) 分析法の定量下限値を残留基準としている、c) 定量下限以外の基準が設定されている、であつた。a)～c) の状況については別紙1を参照。

5. 基準案

別紙2-1から別紙2-56のとおり、食品中の基準値を設定しないこととする。

当該56品目については、現時点において申請される予定はないこと、現在設定されている基準値は一律基準以上であること、諸外国及び国際機関においてADIが設定できない物質とはされていないことを踏まえ、基準値を削除しても支障はないと判断出来る。

今後は、合成抗菌剤または抗生物質である20品目については「含有してはならない。」の規定が適用され、その他の36品目については一律基準の0.01 ppmが適用されることになる。

海外主要国における残留基準等設定状況

	品目名	英名	主な用途	残留基準等設定状況(海外主要国)		
				a)基準が設定されていないもの	b)分析法の定量下限を基準値としているもの	c)定量下限以外の基準値が設定されているもの
1	2,2-DPA	2,2-DPA	農薬 除草剤			○
2	アザメチホス	AZAMETHIPHOS	農薬/動物用医薬品 殺虫剤			○
3	アスポキシシリン	ASPOXICILLIN	動物用医薬品 抗生物質	○		
4	イマザメタベンズメチルエステル	IMAZAMETHABENZ METHYL ESTER	農薬 除草剤			○
5	塩酸メセルペイト	METOSERPATE HYDROCHLORIDE	動物用医薬品			○
6	エンドタール	ENDOTHAL	農薬 除草剤		○	○
7	オキサシリン	OXACILLIN	動物用医薬品 抗生物質			○
8	オキサベトリニル	OXABETRINIL	農薬 葉害軽減剤		○	
9	オキシカルボキシ	OXYCARBOXIN	農薬 殺菌剤		○	○
10	カルベタミド	CARBETAMIDE	農薬 除草剤			○
11	キタサマイシン	KITASAMYCIN	動物用医薬品 抗生物質			○
12	クロジナホップ酸	CLODINAFOP ACID	農薬 除草剤		○	○
13	クロロネブ	CHLORONEB	農薬 殺菌剤	○		
14	シクロエート	CYCLOATE	農薬 除草剤	○		
15	脂肪族アルコールエトキシレート	ALIPHATIC ALCOHOL ETHOXYLATES	動物用医薬品			○
16	スルファエトキシピリダジン	SULFAETHOXYPYRIDAZINE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
17	スルファグアニジン	SULFAGUANIDINE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
18	スルファセタミド	SULFACETAMIDE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
19	スルファトロキサゾール	SULFATROXAZOLE	動物用医薬品 合成抗菌剤	○		
20	スルファニトラン	SULFANITRAN	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
21	スルファニルアミド	SULFANILAMIDE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○

	品目名	英名	主な用途	残留基準等設定状況(海外主要国)		
				a)基準が設定されていないもの	b)分析法の定量下限を基準値としているもの	c)定量下限以外の基準値が設定されているもの
22	スルファピリジン	SULFAPYRIDINE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
23	スルファブロモメタジン ナトリウム	SULFABROMOMETHAZINE SODIUM	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
24	スルファベンズアミド	SULFABENZAMIDE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
25	スルファメトキシピリダジン	SULFAMETHOXYPYRIDAZINE	動物用医薬品 合成抗菌剤	○		
26	スルファメラジン	SULFAMERAZINE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
27	セファセトリル	CEFAZETRILE	動物用医薬品 抗生物質			○
28	テトラクロルピホス	TETRACHLORVINPHOS	農薬/動物用医薬品 殺虫剤・ダニ駆除剤			○
29	テブチuron	TEBUTHIURON	農薬 除草剤			○
30	テメホス	TEMEPHOS	動物用医薬品			○
31	テルブトリン	TERBUTRYN	農薬 除草剤			○
32	トリフロキシスルフロ ン	TOLYFLOXYSULFURON	農薬 除草剤		○	○
33	トリペレナミン	TRIPLENNAMINE	動物用医薬品			○
34	ナフタロホス	NAPHTHALOPHOS	農薬 殺虫剤		○	
35	2-(1-ナフチル)アセ タミド	2-(1-NAPHTHYL) ACETAMIDE	農薬 成長調整剤			○
36	ノボビオシン	NOVOBIOCIN	動物用医薬品 抗生物質			○
37	バクイノレート	BAQUINOLATE	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
38	バクイロプリム	BAQUILOPRIM	動物用医薬品 合成抗菌剤			○
39	ハロクソン	HALOXON	動物用医薬品			○
40	ピリチオバックナトリ ウム塩	PYRITHIOPAC-SODIUM	農薬 除草剤		○	○
41	ファミフル	FAMPHUR	動物用医薬品			○
42	フェノトリン	PHENOTHRIN	農薬・動物用医薬品 殺虫剤		○	○
43	フェンプロスタレン	FENPROSTALENE	動物用医薬品			○

	品目名	英名	主な用途	残留基準等設定状況(海外主要国)		
				a)基準が設定されていないもの	b)分析法の定量下限を基準値としているもの	c)定量下限以外の基準値が設定されているもの
44	Sec-ブチルアミン	Sec-BUTYLAMINE	農薬 除草剤・殺藻剤	○		
45	ブトロキシジム	BUTROXYDIM	農薬 除草剤		○	
46	フラチオカルブ	FURATHIOCARB	農薬 殺虫剤			○
47	フルプロパネート	FLUPROPANATE	農薬 除草剤			○
48	フロラスラム	FLORASULAM	農薬 除草剤		○	○
49	ペブレート	PEBULATE	農薬 除草剤		○	
50	ベンスリド	BENSULIDE	農薬 除草剤		○	○
51	ホスファミドン	PHOSPHAMIDON	農薬 殺虫剤・ダニ駆除剤		○	○
52	ポリミキシンB	POLYMYXINE B	動物用医薬品 抗生物質			○
53	メチルベンゾクエート (ネクイネート)	METHYLBENZOQUATE (NEQUINATE)	動物用医薬品			○
54	メスラム	METOSULAM	農薬 除草剤		○	
55	ライドロマイシン	LAIDLAMYCIN	動物用医薬品 抗生物質			○
56	硫化カルボニル	CARBONYL SULPHIDE	農薬 殺虫剤			○

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
その他の豆類		0.1				
ばれいしょ		0.1				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1				
かんしょ		0.1				
やまいも(長いもをいう。)		0.1				
こんにゃくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい		0.1				
さとうきび		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.1				
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレンソウ		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		0.1				
チコリ		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.1				
その他のきく科野菜		0.1				
たまねぎ		0.1				
ねぎ(リーキを含む。)		0.1				
にんにく		0.1				
にら		0.1				
アスパラガス		0.1				
わけぎ		0.1				
その他のゆり科野菜		0.1				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		0.05				
セロリ		0.1				
みつば		0.05				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろりり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.1				
たけのこ		0.1				
オクラ		0.1				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.1				
なつみかんの果実全体		0.1				
レモン		0.1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.1				
グレープフルーツ		0.1				
ライム		0.1				
その他のかんきつ類果実		0.1				
りんご		0.1				
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		1				
ネクタリン		1				
あんず(アブコットを含む。)		1				
すもも(ブルーンを含む。)		1				
うめ		1				
おうとう(チェリーを含む。)		1				
いちご		0.05				
ラズベリー		0.05				
ブラックベリー		0.05				
ブルーベリー		0.05				
クランベリー		0.05				
ハuckleベリー		0.05				
その他のベリー類果実		20				
ぶどう		3				
かき		0.05				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実		0.05				
なたね		0.05				
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.05				
コーヒー豆		0.05				
カカオ豆		0.05				
ホップ		0.05				
その他のスパイス		0.05				
その他のハーブ		0.05				
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
乳		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦 大麦		0.1 0.1				
ひまわりの種子		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
鶏の食用部分		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
ばれいしょ		0.1				
綿実		0.1				
ホップ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.3				
豚の筋肉		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.3				
牛の脂肪		0.3				
豚の脂肪		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.3				
牛の肝臓		0.3				
豚の肝臓		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.3				
牛の腎臓		0.3				
豚の腎臓		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.3				
牛の食用部分		0.3				
豚の食用部分		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.3				
乳		0.03				
鶏の筋肉		0.3				
その他の家さんの筋肉		0.3				
鶏の脂肪		0.3				
その他の家さんの脂肪		0.3				
鶏の肝臓		0.3				
その他の家さんの肝臓		0.3				
鶏の腎臓		0.3				
その他の家さんの腎臓		0.3				
鶏の食用部分		0.3				
その他の家さんの食用部分		0.3				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.3				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.3				
魚介類(貝類に限る。)		0.3				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.3				
その他の魚介類		0.3				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.05				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
未成熟いんげん		5				
その他の野菜		5				
ブルーベリー		10				
その他のスパイス		5				
その他のハーブ		5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.1				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉		0.2				
豚の脂肪		0.2				
豚の肝臓		0.2				
豚の腎臓		0.2				
豚の食用部分		0.2				
鶏の筋肉 その他の家さんの筋肉		0.2 0.2				
鶏の脂肪 その他の家さんの脂肪		0.2 0.2				
鶏の肝臓 その他の家さんの肝臓		0.2 0.2				
鶏の腎臓 その他の家さんの腎臓		0.2 0.2				
鶏の食用部分 その他の家さんの食用部分		0.2 0.2				
鶏の卵 その他の家さんの卵		0.2 0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦		0.1				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.1				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆 小豆類 えんどう そら豆 その他の豆類		0.1				
てんさい		0.1				
その他の野菜		0.1				
綿実		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.2				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.2				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.2				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.2				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.2				
乳		0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
てんさい		0.05				
ほうれんそう		0.05				
その他の野菜		0.05				
その他のスパイス		0.05				
その他のハーブ		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
乳		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
豚の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
豚の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
豚の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
豚の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
豚の食用部分		0.1				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1 0.1				
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1 0.1				
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1 0.1				
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1 0.1				
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1 0.1				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1 0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1 0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1 0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1 0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1 0.1				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.02 0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
豚の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
豚の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
豚の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
豚の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
豚の食用部分		0.1				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
豚の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
豚の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
豚の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
豚の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
豚の食用部分		0.1				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の筋肉		0.03				
豚の脂肪		0.05				
豚の肝臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
豚の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
乳		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.3				
かぶ類の根		0.3				
かぶ類の葉		0.3				
西洋わさび		0.3				
クレソン		0.3				
はくさい		0.3				
キャベツ		0.3				
芽キャベツ		0.3				
ケール		0.3				
こまつな		0.3				
きょうな		0.3				
チンゲンサイ		0.3				
カリフラワー		0.3				
ブロッコリー		0.3				
その他のあぶらな科野菜		0.3				
ごぼう		0.3				
サルシフィー		0.3				
アーティチョーク		0.3				
チコリ		0.3				
エンダイブ		0.3				
しゅんぎく		0.3				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.3				
その他のきく科野菜		0.3				
たまねぎ		0.3				
ねぎ(リーキを含む。)		0.3				
にんにく		0.3				
にら		0.3				
アスパラガス		0.3				
わけぎ		0.3				
その他のゆり科野菜		0.3				
にんじん		0.3				
パースニップ		0.3				
パセリ		0.3				
セロリ		0.3				
みつば		0.3				
その他のせり科野菜		0.3				
トマト		0.3				
ピーマン		0.3				
なす		0.3				
その他のなす科野菜		0.3				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.3				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.3				
しろり		0.3				
その他のうり科野菜		0.3				
ほうれんそう		0.3				
たけのこ		0.3				
オクラ		0.3				
しょうが		0.3				
未成熟えんどう		0.3				
未成熟いんげん		0.3				
えだまめ		0.3				
マッシュルーム		0.3				
しいたけ		0.3				
その他のきのこ類		0.3				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の野菜		0.3				
りんご		10				
ぶどう		10				
その他のスパイス		0.3				
その他のハーブ		0.3				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.3 0.3 0.05				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		2 2 0.5				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.3 0.3 0.05				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.3 0.3 0.05				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.3 0.3 0.05				
乳		0.3				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.3 0.3				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.3 0.3				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.3 0.3				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.3 0.3				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.3 0.3				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.1 0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.2				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アブリコットを含む。)		0.02				
すもも(ブルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハuckleベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パパイヤ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
牛の筋肉		0.02				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.02				
豚の脂肪		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.02				
豚の肝臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02				
牛の腎臓		0.02				
豚の腎臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02				
牛の食用部分		0.02				
豚の食用部分		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02				
乳		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		2 0.5				
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		4 3				
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		2 0.5				
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		2 0.5				
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		2 0.5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
さとうきび		0.05				
未成熟えんどう		0.1				
その他の野菜		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉		0.1				
豚の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
豚の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
豚の肝臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
豚の腎臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				
豚の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.1				
鶏の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
さとうきび		0.01				
トマト		0.01				
みかん		0.03				
なつみかんの果実全体		0.03				
レモン		0.03				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.03				
グレープフルーツ		0.03				
ライム		0.03				
その他のかんきつ類果実		0.03				
綿実		0.03				
アーモンド		0.02				
その他のスパイス		0.03				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓		0.01				
豚の肝臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓		0.01				
豚の腎臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分		0.01				
豚の食用部分		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.01				
その他の家さんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家さんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家さんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家さんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家さんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家さんの卵		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.2				
牛の脂肪		0.2				
牛の肝臓		0.2				
牛の腎臓		0.2				
牛の食用部分		0.2				
乳		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

農薬名 2-(1-ナフチル)アセタミド

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
りんご 西洋なし		0.1 0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.7				
牛の脂肪		1				
牛の肝臓		0.7				
牛の腎臓		0.7				
牛の食用部分		0.7				
乳		0.08				
鶏の筋肉 その他の家さんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪 その他の家さんの脂肪		1				
鶏の肝臓 その他の家さんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓 その他の家さんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分 その他の家さんの食用部分		0.05				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉		0.2				
鶏の脂肪		0.4				
鶏の肝臓		0.2				
鶏の腎臓		0.4				
鶏の食用部分		0.2				
鶏の卵 その他の家さんの卵		0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.04				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.04				
牛の肝臓		0.3				
豚の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.2				
豚の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.2				
豚の食用部分		0.05				
乳		0.03				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実		0.02				
牛の筋肉		0.02				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.02				
豚の脂肪		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.02				
豚の肝臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02				
牛の腎臓		0.02				
豚の腎臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02				
牛の食用部分		0.02				
豚の食用部分		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02				
乳		0.02				
鶏の筋肉		0.02				
その他の家きんの筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
その他の家きんの脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
その他の家きんの肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
その他の家きんの腎臓		0.02				
鶏の食用部分		0.02				
その他の家きんの食用部分		0.02				
鶏の卵		0.02				
その他の家きんの卵		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.03				
豚の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪		0.1				
豚の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓		0.03				
豚の肝臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓		0.03				
豚の腎臓		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分		0.03				
豚の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				
乳		0.02				
鶏の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				
その他の家きんの食用部分		0.1				
鶏の卵		0.02				
その他の家きんの卵		0.02				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		0.02				
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.02				
魚介類(貝類に限る。)		0.02				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.02				
その他の魚介類		0.02				
はちみつ		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		2				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.02				
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アプリコットを含む。)		0.02				
すもも(ブルーーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハックルベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パパイヤ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
牛の筋肉		0.5				
豚の筋肉		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.5				
牛の脂肪		0.5				
豚の脂肪		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.5				
牛の肝臓		0.5				
豚の肝臓		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.5				
牛の腎臓		0.5				
豚の腎臓		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.5				
牛の食用部分		0.5				
豚の食用部分		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.5				
乳		0.05				
鶏の卵		0.5				
その他の家さんの卵		0.5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.04				
牛の肝臓		0.02				
牛の腎臓		0.03				
牛の食用部分		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
ばれいしょ		0.1				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1				
かんしょ		0.1				
やまいも(長いもをいう。)		0.1				
こんにゃくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい		0.1				
さとうきび		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.1				
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		0.1				
チコリ		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.1				
その他のきく科野菜		0.1				
たまねぎ		0.1				
ねぎ(リーキを含む。)		0.1				
にんにく		0.1				
にら		0.1				
アスパラガス		0.1				
わけぎ		0.1				
その他のゆり科野菜		0.1				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		0.1				
セロリ		0.1				
みつば		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろりり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.1				
たけのこ		0.1				
オクラ		0.1				
しょうが		0.1				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
みかん		30				
なつみかんの果実全体		30				
レモン		30				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		30				
グレープフルーツ		30				
ライム		30				
その他のかんきつ類果実		30				
りんご		0.1				
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず(アプリコットを含む。)		0.1				
すもも(プルーンを含む。)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む。)		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハックルベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.1				
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.1				
コーヒー豆		0.1				
カカオ豆		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆		0.01				
小豆類		0.01				
えんどう		0.01				
そら豆		0.01				
らっかせい		0.01				
その他の豆類		0.01				
未成熟えんどう		0.01				
未成熟いんげん		0.01				
えだまめ		0.01				
その他の野菜		0.01				
ひまわりの種子		0.01				
ごまの種子		0.01				
べにばなの種子		0.01				
綿実		0.01				
なたね		0.01				
その他のオイルシード		0.01				
その他のナッツ類		0.01				
その他のスパイス		0.01				
その他のハーブ		0.01				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓		0.01				
豚の肝臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓		0.01				
豚の腎臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分		0.01				
豚の食用部分		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにやくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
さとうきび		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.3				
かぶ類の根		0.3				
かぶ類の葉		0.3				
西洋わさび		0.3				
クレソン		0.3				
はくさい		0.3				
キャベツ		0.3				
芽キャベツ		0.3				
ケール		0.3				
こまつな		0.3				
きょうな		0.3				
チンゲンサイ		0.3				
カリフラワー		0.3				
ブロッコリー		0.3				
その他のあぶらな科野菜		0.3				
ごぼう		0.3				
サルシフィー		0.3				
アーティチョーク		0.3				
チコリ		0.3				
エンダイブ		0.3				
しゅんぎく		0.3				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.3				
その他のさく科野菜		0.3				
たまねぎ		0.3				
ねぎ(リーキを含む。)		0.3				
にんにく		0.3				
にら		0.3				
アスパラガス		0.3				
わけぎ		0.3				
その他のゆり科野菜		0.3				
にんじん		0.3				
パースニップ		0.3				
パセリ		0.3				
セロリ		0.3				
みつば		0.3				

農薬名

フラチオカルブ

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.3				
トマト		0.3				
ピーマン		0.3				
なす		0.3				
その他のなす科野菜		0.3				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.3				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.3				
しろうり		0.3				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜		0.3				
ほうれんそう		0.3				
たけのこ		0.3				
オクラ		0.3				
しょうが		0.3				
未成熟えんどう		0.3				
未成熟いんげん		0.3				
えだまめ		0.3				
マッシュルーム		0.3				
しいたけ		0.3				
その他のきのこ類		0.3				
その他の野菜		0.3				
みかん		0.1				
なつみかんの果実全体		0.1				
レモン		0.1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.1				
グレープフルーツ		0.1				
ライム		0.1				
その他のかんきつ類果実		0.1				
りんご		0.1				
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず(アブリコットを含む。)		0.1				
すもも(ブルーンを含む。)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む。)		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハックルベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.1				
ホップ		5				
その他のスパイス		0.3				
その他のハーブ		0.3				
牛の筋肉		0.3				
豚の筋肉		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.3				
牛の脂肪		0.3				
豚の脂肪		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.3				
牛の肝臓		0.3				
豚の肝臓		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.3				
牛の腎臓		0.3				
豚の腎臓		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.3				
牛の食用部分		0.3				
豚の食用部分		0.3				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.3				
乳		0.05				
鶏の筋肉		0.3				
その他の家さんの筋肉		0.3				
鶏の脂肪		0.5				
その他の家さんの脂肪		0.5				
鶏の肝臓		0.3				
その他の家さんの肝臓		0.3				
鶏の腎臓		0.3				
その他の家さんの腎臓		0.3				
鶏の食用部分		0.3				
その他の家さんの食用部分		0.3				
鶏の卵		0.05				
その他の家さんの卵		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

農薬名 フルプロパネート

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.1				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.1				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.1				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦 大麦 その他の穀類		0.01 0.01 0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

農薬名

ペブレート

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし		0.1				
てんさい		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
オクラ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
その他の果実		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.03				
大麦		0.03				
ライ麦		0.03				
とうもろこし		0.03				
そば		0.03				
その他の穀類		0.03				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
ばれいしょ		0.5				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.5				
かんしょ		0.5				
やまいも(長いもをいう。)		0.5				
こんにやくいも		0.5				
その他のいも類		0.5				
てんさい		0.03				
さとうきび		0.03				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.1				
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		0.1				
チコリ		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.1				
その他のきく科野菜		0.1				
たまねぎ		0.1				
ねぎ(リーキを含む。)		0.1				
にんにく		0.1				
にら		0.1				
アスパラガス		0.1				
わけぎ		0.1				
その他のゆり科野菜		0.1				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		0.1				
セロリ		0.1				
みつば		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろうり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.1				
たけのこ		0.1				
オクラ		0.1				
しょうが		0.1				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.03				
なつみかんの果実全体		0.03				
レモン		0.03				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.03				
グレープフルーツ		0.03				
ライム		0.03				
その他のかんきつ類果実		0.03				
りんご		0.03				
日本なし		0.03				
西洋なし		0.03				
マルメロ		0.03				
びわ		0.03				
もも		0.03				
ネクタリン		0.03				
あんず(アブリコットを含む。)		0.03				
すもも(ブルーンを含む。)		0.03				
うめ		0.03				
おうとう(チェリーを含む。)		0.03				
いちご		0.03				
ラズベリー		0.03				
ブラックベリー		0.03				
ブルーベリー		0.03				
クランベリー		0.03				
ハuckleベリー		0.03				
その他のベリー類果実		0.03				
ぶどう		0.03				
かき		0.03				
バナナ		0.03				
キウイ		0.03				
パパイヤ		0.03				
アボカド		0.03				
パイナップル		0.03				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ		0.03				
マンゴー		0.03				
パッションフルーツ		0.03				
なつめやし		0.03				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.03				
ごまの種子		0.03				
べにばなの種子		0.03				
綿実		0.03				
なたね		0.03				
その他のオイルシード		0.03				
ぎんなん		0.03				
くり		0.03				
ペカン		0.03				
アーモンド		0.03				
くるみ		0.03				
その他のナッツ類		0.03				
茶		0.03				
コーヒー豆		0.03				
カカオ豆		0.03				
ホップ		0.03				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
えんどう		0.2				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.2				
かんしょ		0.2				
やまいも(長いもをいう。)		0.2				
こんにやくいも		0.2				
その他のいも類		0.2				
てんさい		0.2				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.2				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.2				
かぶ類の根		0.2				
かぶ類の葉		0.2				
西洋わさび		0.2				
クレソン		0.2				
はくさい		0.2				
キャベツ		0.2				
芽キャベツ		0.2				
ケール		0.2				
こまつな		0.2				
きょうな		0.2				
チンゲンサイ		0.2				
カリフラワー		0.2				
ブロッコリー		0.2				
その他のあぶらな科野菜		0.2				
ごぼう		0.2				
サルシフィー		0.2				
アーティチョーク		0.2				
チコリ		0.2				
エンダイブ		0.2				
しゅんぎく		0.2				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.1				
その他のきく科野菜		0.2				
たまねぎ		0.2				
ねぎ(リーキを含む。)		0.2				
にんにく		0.2				
にら		0.2				
アスパラガス		0.2				
わけぎ		0.2				
その他のゆり科野菜		0.2				
にんじん		0.2				
パースニップ		0.2				
セロリ		0.2				
みつば		0.2				
その他のせり科野菜		0.2				
トマト		0.1				
ピーマン		0.2				
なす		0.2				
その他のなす科野菜		0.2				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
すいか		0.1				
メロン類果実		0.2				
ほうれんそう		0.2				
しょうが		0.2				
未成熟えんどう		0.2				
未成熟いんげん		0.2				
えだまめ		0.2				
マッシュルーム		0.2				
しいたけ		0.2				
その他のきのこ類		0.2				
その他の野菜		0.2				
みかん		0.4				
なつみかんの果実全体		0.4				
レモン		0.4				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.4				
グレープフルーツ		0.4				
ライム		0.4				
その他のかんきつ類果実		0.4				
りんご		0.5				
日本なし		0.5				
西洋なし		0.5				
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.2				
ネクタリン		0.2				
あんず(アブリコットを含む。)		0.2				
すもも(プルーンを含む。)		0.2				
うめ		0.2				
おうとう(チェリーを含む。)		0.2				
いちご		0.2				
ラズベリー		0.2				
ブラックベリー		0.2				
ブルーベリー		0.2				
クランベリー		0.2				
ハックルベリー		0.2				
その他のベリー類果実		0.2				
ぶどう		0.2				
かき		0.2				
バナナ		0.2				
キウイ		0.2				
アボカド		0.2				
パイナップル		0.2				
グアバ		0.2				
マンゴー		0.2				
パッションフルーツ		0.2				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.2				
ぎんなん		0.2				
くり		0.2				
ペカン		0.2				
アーモンド		0.2				
くるみ		0.2				
その他のナッツ類		0.2				
茶		0.1				

農薬名 ホスファミドン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のスパイス		0.4				
その他のハーブ		0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
乳		0.5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.02				
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
その他の豆類		0.02				
その他のスパイス		0.02				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓		0.01				
豚の肝臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓		0.01				
豚の腎臓		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分		0.01				
豚の食用部分		0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.01				
その他の家きんの筋肉		0.01				
鶏の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪		0.01				
鶏の肝臓		0.01				
その他の家きんの肝臓		0.01				
鶏の腎臓		0.01				
その他の家きんの腎臓		0.01				
鶏の食用部分		0.01				
その他の家きんの食用部分		0.01				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉		0.2				
牛の脂肪		0.2				
牛の肝臓		0.2				
牛の腎臓		0.2				
牛の食用部分		0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.2				
小麦		0.2				
大麦		0.2				
ライ麦		0.2				
とうもろこし		0.2				
そば		0.2				
その他の穀類		0.2				
大豆		0.2				
小豆類		0.2				
えんどう		0.2				
そら豆		0.2				
その他の豆類		0.2				
なたね		0.2				
その他のスパイス		0.2				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成29年 3月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年 3月30日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について回答
平成29年 5月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年 5月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

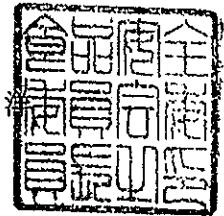
2,2-DPA、アザメチホス、アスポキシシリン、イマザメタベンズメチルエステル、塩酸メトセルペイト、エンドタール、オキサシリン、オキサベトリニル、オキシカルボキシシ、カルベタミド、キタサマイシン、クロジナホップ酸、クロロネブ、シクロエート、脂肪族アルコールエトキシレート、スルファエトキシピリダジン、スルファグアニジン、スルファセタミド、スルファトロキサゾール、スルファニトラン、スルファニルアミド、スルファピリジン、スルファブromoメタジンナトリウム、スルファベンズアミド、スルファメトキシピリダジン、スルファメラジン、セファセトリル、テトラクロルビンホス、テブチウロン、テメホス、テルブトリン、トリフロキシスルフロ、トリペレナミン、ナフトロホス、2-(1-ナフチル)アセタミド、ノボピオシン、バクイノレート、バクイロプリム、ハロクソン、ピリチオバックナトリウム塩、ファミフル、フェノトリン、フェンプロスタレン、Sec-ブチルアミン、ブトロキシジム、フラチオカルブ、フルプロパネート、フロラスラム、ペブレート、ベンスリド、ホスファミドン、ポリミキシシB、メチルベンズクエート（ネクイネート）、メトスラム、ライドロマイシン、硫化カルボニルについては食品中の残留基準を設定しないことが妥当である。



府食第 199 号
平成 29 年 3 月 28 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 29 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食 0322 第 4 号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答いたします。

記

別紙に掲載の 56 品目について、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）に定める食品中の残留基準を削除することは、当該 56 品目が国外において、食用及び飼料の用に供される農作物（以下「農作物」という。）並びに食用に供される動物及び食用に供される乳、卵等の生産物を生産している動物（以下「対象動物」という。）に使用される可能性は低いと考えられ、かつ当該 56 品目が国内において農作物及び対象動物に使用されておらず、かつ当該 56 品目が使用された農作物及び対象動物の肉、乳その他の食用に供される生産物が輸入されていないことを前提とした場合、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 11 条第 1 項第 2 号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。

なお、当該 56 品目について、国内外において使用や残留が確認された場合及び当該物質に関する食品を介した健康被害等の情報があった場合は、必要に応じてリスク管理措置を見直すことを検討されたい。

(別紙)

1. 2-(1-ナフチル)アセタミド
2. 2,2-DPA (DPA)
3. Sec-ブチルアミン
4. イマザメタベンズメチルエステル
5. エンドタール
6. オキサベトリニル
7. オキシカルボキシシン
8. カルベタミド
9. クロジナホップ酸
10. クロロネブ
11. シクロエート
12. テブチウロン
13. テルプトリン
14. トリフロキシスルフロソ
15. ナフトロホス
16. ピリチオバックナトリウム塩
17. プトロキシジム
18. フラチオカルブ
19. フルプロパネート
20. フロラスラム
21. ペブレート
22. ベンスリド (SAP)
23. ホスファミドン
24. メトスラム
25. 硫化ガルボニル
26. アザメチホス
27. テトラクロルビンホス (CVMP)
28. フェノトリン
29. アスポキシシリン
30. 塩酸メトセルペイト
31. オキサシリン
32. キタサマイシン
33. 脂肪族アルコールエトキシレート
34. スルファエトキシピリダジン
35. スルファグアニジン
36. スルファセタミド

(別紙)

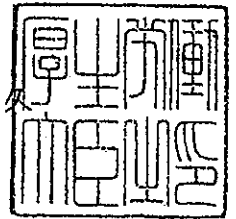
37. スルファトロキサゾール
38. スルファニトラン
39. スルファニルアミド
40. スルファピリジン
41. スルファプロモメタジンナトリウム
42. スルファベンズアミド
43. スルファメトキシピリダジン
44. スルファメラジン
45. セファセトリル
46. テメホス
47. トリペレナミン
48. ノボビオシン
49. バクイノレート
50. バクイロプリム
51. ハロクソン
52. ファムフル
53. フェンプロスタレン
54. ポリミキシンB
55. メチルベンゾクエート (ネクイネート)
56. ライドロマイシン



厚生労働省発生食0308第1号
平成29年3月8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11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴審議会の意見を求めます。

記

過酢酸の添加物としての規格基準並びに過酢酸、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を含む添加物製剤の規格基準の改正について

平成 29 年 5 月 8 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
会長 村 田 勝 敬 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 29 年 3 月 8 日付け厚生労働省発生食 0308 第 1 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

過酢酸の添加物としての規格基準並びに過酢酸、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を含む添加物製剤の規格基準の改正について

過酢酸及び過酢酸製剤の規格基準の改正に関する部会報告書

1. 経緯

過酢酸並びに過酢酸、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（以下「過酢酸製剤」という。）の食品添加物としての指定等については、事業者からの要請を受け、平成27年6月19日及び平成28年1月29日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会において審議し、了承した。その後、平成28年10月6日付けで、過酢酸については、添加物としての指定がなされるとともに、製造基準及び使用基準が告示され、過酢酸製剤については、製造基準、使用基準及び成分規格が告示された。

今般、過酢酸製剤の成分である過酢酸は、酢酸と過酸化水素との反応によって生成されるが、その原料である酢酸が、製造基準に定める「成分規格に適合する酢酸」（酢酸濃度29.0～31.0%）ではなく濃度が高い「成分規格に適合する氷酢酸」（酢酸濃度99.0%以上）又はそれを水で薄めたものを用いていることが明らかとなった。この内容を踏まえ、過酢酸及び過酢酸製剤の製造基準並びに過酢酸製剤の成分規格を改正する。

なお、本改正は、過酢酸製剤の成分規格の含量、性状、定量法の変更を伴わず、かつ、使用基準の変更を伴わない改正であり、また、過酢酸が添加物として指定等された際から製造の原料や手順について変更はないとのことであることから、有効性、安全性等の評価に変更はないものとする。

2. 規格基準の改正について

食品衛生法（昭和22年法律第233号）法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

	改正案	現行
製造基準	<p>過酢酸</p> <p>過酢酸を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する氷酢酸又はそれを水で薄めたもの及び過酸化水素を原料としたものでなければならない。</p> <p>過酢酸製剤</p> <p>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氷酢酸若しくはそれを水で薄めたもの、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸又はオクタン酸を原料とし、過酢酸又は氷酢酸若しくはそれを水で薄めたもの及び過酸化水素に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。</p>	<p>過酢酸</p> <p>過酢酸を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する酢酸及び過酸化水素を原料としたものでなければならない。</p> <p>過酢酸製剤</p> <p>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、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸若しくは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。</p>
成分規格	<p>過酢酸製剤</p> <p>定義 本品は、過酢酸、「氷酢酸」、「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。</p>	<p>過酢酸製剤</p> <p>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。</p>

これまでの経緯

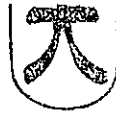
- 平成29年 3月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成29年 3月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
- 平成29年 3月21日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価を依頼
- 平成29年 3月28日 第644回食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成29年 4月18日 第646回食品安全委員会（審議）
- 平成29年 4月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
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
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
笹本 剛生	東京都健康安全研究センター食品化学部食品成分研究科長
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
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研究所発がん・予防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
原 俊太郎	昭和大学薬学部社会健康薬学講座衛生薬学部門教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部長
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

※部会長



府食第278号

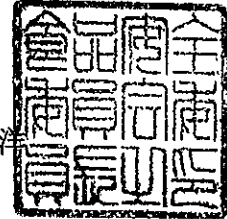
平成29年4月18日

厚生労働大臣

塩崎 恭久 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成29年3月21日付け厚生労働省発生食0321第27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、氷酢酸、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。

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

氷酢酸：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、氷酢酸、過酸化水素）
（第3版）

2017年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	5
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	6
○要 約	7
I. 評価対象品目の概要	12
1. 添加物製剤「過酢酸製剤」	12
2. 添加物「過酢酸」	13
3. 添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」(HEDP)	13
4. 添加物「オクタン酸」	14
5. 添加物「氷酢酸」	15
6. 添加物「過酸化水素」	15
7. 過オクタン酸	16
8. 起源又は発見の経緯等	16
9. 我が国及び諸外国における使用状況	16
(1) 我が国における使用状況	16
(2) 諸外国における使用状況	18
10. 国際機関等における評価	19
(1) 食品安全委員会における評価	19
(2) JECFA における評価	20
(3) 欧州における評価	21
(4) 米国における評価	22
(5) 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	23
II. 安全性に係る知見の概要	25
1. 体内動態	25
(1) 過酢酸	25
(2) HEDP	26
(3) オクタン酸	29
(4) 過酸化水素	30
(5) 過オクタン酸	36
(6) 体内動態のまとめ	36
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	45
⑤ 生殖発生毒性	46
⑥ ヒトにおける知見	47
(2) HEDP	48
① 遺伝毒性	48
② 急性毒性	49
③ 反復投与毒性	49
④ 発がん性	56
⑤ 生殖発生毒性	57
⑥ アレルゲン性	63
⑦ 一般薬理	64
⑧ ヒトにおける知見	65
(3) オクタン酸	67
① 遺伝毒性	67
② 急性毒性	68
③ 反復投与毒性	68
④ 発がん性	71
⑤ 生殖発生毒性	72
⑥ ヒトにおける知見	74
(4) 過酸化水素	75
① 遺伝毒性	75
② 急性毒性	78
③ 反復投与毒性	78
④ 発がん性	85
⑤ 生殖発生毒性	90
⑥ ヒトにおける知見	93
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	94
1. 最終食品への残留	94
(1) 海外における残留試験	94
(2) 我が国における残留試験	96
2. 一日摂取量の推計	99
(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素	99
(2) HEDP	100
(3) オクタン酸	102
(4) 酢酸	104

IV. 食品健康影響評価.....	105
別紙1：略称	111
別紙2：毒性試験成績.....	112
別紙3：HEDP、オクタン酸、酢酸 残留量、推定摂取量.....	133
参照	135

＜審議の経緯＞

第1版（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

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

第2版（添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

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

第3版（添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2017年 3月21日 厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0321 第 27 号）
- 2017年 3月28日 第 644 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 4月18日 第 646 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2015年6月30日まで）

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

（2017年1月6日まで）

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

（2017年1月7日から）

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015年9月30日まで)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

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「氷酢酸」（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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経路で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「氷酢酸」については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

本委員会としては、これらの知見を踏まえ、総合的に添加物製剤「過酢酸製剤」の安全性に関する評価を行うこととした。

1. 過酢酸、過オクタン酸

(1) 過酢酸

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

過酢酸の体内動態に係る知見を検討した結果、熱及び金属イオン存在下で、

速やかに酢酸、過酸化水素及び酸素に分解され、血液循環への移行も少ないと考えられた。また、食品表面において、過酢酸は主に酢酸、過酸化水素及び酸素に分解されると考えられた。一方、仮に食品表面に過酢酸が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分解され、さらに消化管内に入ったとしても、pHの低い胃内では安定であるが、腸管内や細胞内では非酵素的に分解されると考えられた。

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

本委員会としては、過酢酸について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、過酢酸に胃粘膜刺激性があるとは認められず、ラット13週間強制経口投与試験において少なくとも0.25 mg/kg 体重/日（過酢酸として）では毒性影響が認められなかったと考えた。また、発がん性について判断できる知見は認められなかった。

本委員会としては、添加物「過酢酸」及び過オクタン酸の我が国における推定一日摂取量を0.105 mg/人/日（0.0019 mg/kg 体重/日）と判断しているものの、推定一日摂取量の値は残留試験における検出限界値から算出したものであり、食肉及び食鳥肉は、加工又は調理等により加熱工程を経ることが多く、野菜及び果実においても、調理等により加工過程を経るものもあることから、過酢酸の安定性及び体内動態のメカニズムを考慮すれば、実際の摂取量は、上述の推定一日摂取量よりも相当低い値であると考えた。

したがって、本委員会としては、過酢酸の安定性、体内動態のメカニズム、各種毒性試験における結果及び実際の摂取量を考慮するとともに、分解物である酢酸については食品由来の摂取量が多く、ADIを特定する必要はないと考えていることから、添加物「過酢酸」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。なお、同じく分解物である過酸化水素については、後述する。

(2) 過オクタン酸

過オクタン酸については、FDA（2000）が、過酢酸と過オクタン酸の毒性を過酸として総合的に考えていることを踏まえ、本委員会としては、過酢酸を被験物質とした試験成績を評価することで、過酢酸及び過オクタン酸を併せた総合的な評価が可能と判断した。添加物製剤「過酢酸製剤」の定義において、「オクタン酸の含有により、過オクタン酸が生成される場合がある。」とされており、JECFA（2006）によれば、使用時の過酢酸製剤中の濃度は、過酢酸が213～220 ppmである場合、過オクタン酸は14～25 ppmであるとされていること、また、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は、過酢酸が2,000 ppm以下、過オクタン酸が233 ppm以下であるとされていることから、いずれの場合においても過酢酸及び過オクタン酸

のそれぞれの濃度には 10 倍程度の差があり、過オクタン酸の摂取量は実質的には過酢酸よりも少ないと考えられ、添加物製剤「過酢酸製剤」が添加物として適切に使用される場合、過オクタン酸に関する安全性に懸念はないと判断した。

2. HEDP

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

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

本委員会としては、HEDP について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、イヌ 52 週間混餌投与試験から、1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) を HEDP の NOAEL と判断した。

本委員会としては、HEDP について発がん性の懸念はないものと判断した。

また、ヒトにおける知見を検討した結果、HEDP・2Na を有効成分とする医薬品による副作用は医薬品としての用法・用量 (200~1,000 mg/人/日) に基づき使用した場合に認められるものであり、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

本委員会としては、添加物「HEDP」の我が国における推定一日摂取量 (0.0024 mg/kg 体重/日) を勘案すると、HEDP の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、イヌ 52 週間混餌投与試験から得られた NOAEL 1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を HEDP の ADI とした。

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

3. オクタン酸

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

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

本委員会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、オクタン酸を含むトリアシルグリセロールを摂取した場合、一時的に嘔気、腹部膨満感が認められたものの、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

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

することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を23.2%含むトリアシルグリセロールを投与したラット91日間混餌投与試験から、トリアシルグリセロールのNOAELについて、最高用量である15,000 mg/kg 体重/日（雄で13,200 mg/kg 体重/日、雌で14,600 mg/kg 体重/日（トリアシルグリセロールとして））と判断した。また、オクタン酸の発がん性について判断する知見は認められなかった。

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

本委員会としては、オクタン酸を投与した試験からはNOAELを判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を23.2%含むトリアシルグリセロールを投与したラット91日間混餌投与試験から、トリアシルグリセロールのNOAELについて、最高用量である15,000 mg/kg 体重/日（雄で13,200 mg/kg 体重/日、雌で14,600 mg/kg 体重/日（トリアシルグリセロールとして））が得られていること、また、食事成分由来のオクタン酸の摂取量は、添加物由来の推定一日摂取量を大きく上回るものであることも考慮すれば、添加物「オクタン酸」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

4. 過酸化水素

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

過酸化水素の体内動態に係る知見を検討した結果、カタラーゼ等の酵素により速やかに代謝され、また、熱及び金属イオン存在下等で分解されることで、水及び酸素となると考えられた。また、食品表面においても、前述のメカニズムにより、過酸化水素は水及び酸素に分解される場合が多いと考えられた。なお、カタラーゼ活性については、種差及び個体差が知られており、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。一方、仮に食品表面に過酸化水素が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分解されると考えられた。

本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、代謝、分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。

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

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

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

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

したがって、本委員会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、過酸化水素の安定性、体内動態のメカニズム、実際の摂取量、現在のリスク管理措置を考慮し、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

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

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

I. 評価対象品目の概要

要請者による添加物を含む製剤（以下「添加物製剤」という。）「過酢酸製剤」の成分規格案では、定義として「本品は、過酢酸、「氷酢酸」、「過酸化水素」及び「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸（HEDP）⁽¹⁾」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「氷酢酸」及び添加物「過酸化水素」の用途、名称、分子式、分子量、性状等をまとめた。また、過オクタン酸⁽²⁾について、分子式等をまとめた。

1. 添加物製剤「過酢酸製剤」

(1) 用途

殺菌料（参照 2、3）

(2) 名称

和名：過酢酸製剤

英名：Peracetic Acid Composition（参照 4）

(3) 性状等

添加物製剤「過酢酸製剤」の成分規格では、含量として「本品は過酢酸 12～15%、酢酸 30～50%、過酸化水素 4～12%及び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。」、性状として「本品は、無色透明な液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とされている。（参照 4）

(4) 安定性

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

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

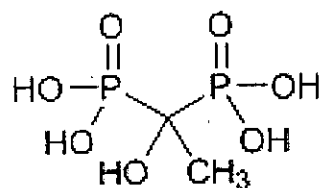
² 意図的に添加されるものではなく、厚生労働省により添加物としての指定及び規格基準の設定はなされていない。

(別名：HEDP)

CAS 登録番号：2809-21-4 (参照 4)

(2) 分子式、構造式

$C_2H_8O_7P_2$



(参照 4)

(3) 分子量

206.03 (参照 4)

(4) 性状等

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、無～淡黄色の澄明な液体である。」とされている。(参照 4)

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)

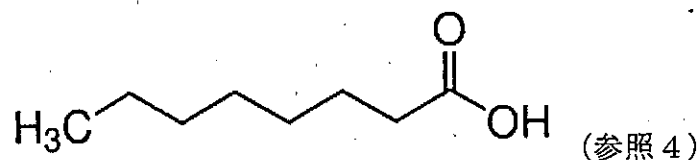
英名：Octanoic Acid

(別名：Caprylic Acid)

CAS 登録番号：124-07-2 (参照 4)

(2) 分子式、構造式

$C_8H_{16}O_2$ (参照 4)



(参照 4)

(3) 分子量

144.21 (参照 4)

(4) 性状等

添加物「オクタン酸」の成分規格では、含量として「本品は、オクタン酸 ($C_8H_{16}O_2$) 95.0%以上を含む。」、性状として「本品は、無色の油状の液体で、わずかににおいがある。」とされている。(参照4)

5. 添加物「氷酢酸」

(1) 主成分の名称

和名：氷酢酸、酢酸

英名：Glacial Acetic Acid、Acetic Acid

CAS登録番号：64-19-7 (参照7)

(2) 分子式

CH_3COOH (参照7)

(3) 分子量

60.05 (参照7)

(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「氷酢酸」には氷酢酸及び酢酸の成分規格が設定されている。氷酢酸の成分規格において、含量として「本品は、酢酸 ($C_2H_4O_2$) 99.0%以上を含む。」、性状として「本品は、無～白色の結晶塊又は無色澄明な液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とされ、酢酸の成分規格において、含量として「本品は、酢酸 ($C_2H_4O_2=60.05$) 29.0～31.0%を含む。」、性状として「本品は、無色澄明の液体で、特異な刺激性のにおいがある。」とされている。(参照7)

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7)

(2) 分子式

H_2O_2 (参照7)

(3) 分子量

34.01 (参照7)

(4) 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「過酸化水素」の成分規格において、含量として「本品は、過酸化水素 (H₂O₂ = 34.01) 35.0~36.0%を含む。」、性状として「本品は、無色澄明な液体で、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 7)

7. 過オクタン酸

(1) 名称

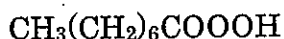
和名：過オクタン酸

英名：Peroxyoctanoic acid

(別名：Peroctanoic acid)

CAS 登録番号：33734-57-5 (参照 2、8)

(2) 分子式



8. 起源又は発見の経緯等

Cords & Dychdala (1993) の報告によれば、過酢酸製剤は 1902 年に殺菌効果が報告され、その後、様々な菌種への効果や他の殺菌剤との比較研究などが実施されてきたとされている。(参照 9)

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」並びに同製剤に含有される物質である添加物「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」及び添加物「過酸化水素」は指定されており、その使用基準及び製造基準は、表 1 のとおりである。(参照 4、7、10) 添加物「氷酢酸」は指定されており、使用基準は定められていない。(参照 7)

表 1 添加物製剤「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質に関する使用基準及び製造基準

添加物名	規格基準の概要
------	---------

過酢酸製剤	使用基準	<p>過酢酸製剤は、牛、鶏及び豚の食肉、果実並びに野菜の表面殺菌の目的以外に使用してはならない。</p> <p>過酢酸製剤の使用量は、過酢酸として、鶏の食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 2.0 g 以下、牛及び豚の食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 1.80 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 以下並びに 1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸として、鶏の食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.136 g 以下、牛及び豚の食肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.024 g 以下、果実及び野菜にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.0048 g 以下でなければならない。</p>
	製造基準	<p>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、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸若しくは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。</p>
過酢酸	使用基準	<p>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。</p>
	製造基準	<p>過酢酸を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する酢酸及び過酸化水素を原料としたものでなければならない。</p>
HEDP	使用基準	<p>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。</p>
オクタン酸	使用基準	<p>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。</p>
過酸化水素	使用基準	<p>過酸化水素は、釜揚げしらす及びしらす干しにあつてはその 1 kg につき 0.005 g 以上残存しないように使用しなければならない。その他の食品にあつては、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。</p>

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 1 1) 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 1 2)

(2) 諸外国における使用状況

要請者によれば、添加物製剤「過酢酸製剤」は、米国、カナダ及びオーストラリアにおいて、野菜、果物、食肉等の幅広い食品に対して食品表面の殺菌目的で使用されている食品添加物であるとされている。(参照 2)

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 1 3、1 4)

② 米国における使用状況

米国では、添加物「過酢酸製剤」は、過酢酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素、過オクタン酸、HEDP の混合剤と定義され、Code of Federal Regulations (CFR) 173.315 及び 173.370 により、表 2 の使用基準等の下で使用が認められている。(参照 1 5、1 6)

表 2 米国における添加物「過酢酸製剤」の使用基準

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

また、米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる制度 (Food Contact Notification (FCN)) があり、過酢酸製剤については、表 2 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 1 7)

さらに、要請者によれば、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は表 3 のとおりであったとされている。(参照 1 8、1 9)

表 3 米国における添加物「過酢酸製剤」中の各成分の使用時の濃度（食肉及び家禽肉）

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

③ 欧州における使用状況

2009年、欧州理事会は、後述（p22）のEuropean Food Safety Authority（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、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³⁾。

（参照 20）

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 21）

10. 国際機関等における評価

(1) 食品安全委員会における評価

2015年6月及び12月、食品安全委員会は、過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素）に係る食品健康影響評価の結果、以下のとおり評価している。

過酢酸：

添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない

HEDP：

一日摂取許容量を 0.013 mg/kg 体重/日と設定する

オクタン酸：

添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない

酢酸：

³⁾ 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。

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
(参照 22、23)

2016年2月、食品安全委員会は、過酸化水素の規格基準の改正に係る食品健康影響評価の結果、上述の評価と同様、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と評価をしている。(参照 24)

(2) JECFA における評価

① 1965年、1974年の添加物「酢酸」⁴⁾の評価

1965年の第9回会合において、JECFAは、酢酸の安全性について評価し、食品添加物として適切に用いられるとの条件下で、使用量を制限する必要はない(not limited)としている。さらに、酢酸の酸味により、過剰摂取を予防できるだろうとしている。

1974年の第17回会合において、JECFAは、添加物「酢酸」について再評価を実施し、ADIを「not limited」としている。(参照 25、26)

② 1980年の添加物「過酸化水素」の評価

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

③ 1999年の添加物(香料)「オクタン酸」の評価

1999年の第49回会合において、JECFAは、添加物(香料)「オクタン酸」の評価を実施し、香料として想定される使用量において安全性に懸念はないとしている。(参照 28)

⁴ JECFAは氷酢酸(acetic acid, glacial)として成分規格を設定しているが、評価書における記載は酢酸(acetic acid)としている。

④ 2004年の「過酢酸製剤」の評価

2004年の第63回会合において、JECFAは、酢酸、過酢酸、過酸化水素、オクタン酸、過オクタン酸及びHEDPを含む過酢酸製剤⁽⁵⁾について評価を実施している。

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

HEDPについては、ラット生殖発生毒性試験成績に基づき、NOAELを50 mg/kg 体重/日とし、パジェット病治療薬としてヒトに使用される量（5 mg/kg 体重/日）が過酢酸製剤を使用した食品の摂取に係るHEDPの摂取量（0.004 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5、29）

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5）

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29）

(3) 欧州における評価

① 2003年の「過酢酸製剤」の評価

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

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

② 2005年の「過酢酸製剤」の評価

2005年、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8）

⁵ コーデックス委員会、欧州、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、過酢酸製剤は添加物として規制されないと考えられるため、ここでは添加物「過酢酸製剤」と記載しなかった。

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 3 1)

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 3 2)

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 3 3)

(4) 米国における評価

要請者によれば、上述 (p18) のFCNにおける、特定の過酢酸製剤についてのFDAの評価の経緯とされる文書が得られている。

当該文書によれば、2001年、FDAは、red meatに使用する特定の過酢酸製剤について評価を実施し、安全性の懸念はないとしている。また、2009年、FDAは、家禽肉に使用する別の過酢酸製剤について評価を実施し、異議はないとしている。(参照 3 4、3 5、3 6)

(5) オーストラリア、ニュージーランドにおける評価

2005年、FSANZは、過酢酸製剤⁽⁶⁾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6）

（6）その他

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) (2001) 及びOrganisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2008) が過酢酸について体内動態、毒性等の試験成績をまとめ、報告している。また、EUはEuropean Union Risk Assessment Report (2003) として過酸化水素について体内動態、毒性等の試験成績をまとめ、報告している。（参照37、38、39）

1.1. 評価要請の経緯、添加物指定の概要

2013年11月、添加物製剤「過酢酸製剤」について添加物としての規格基準の設定並びに添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、添加物「過酢酸」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」及び添加物「オクタン酸」について添加物としての指定及び規格基準の設定について、厚生労働省に要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされ、2015年6月、前述（p19）のとおり、食品健康影響評価結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知された。

2015年12月、添加物製剤「過酢酸製剤」の使用基準の改正について、厚生労働省に要請がなされ、関係資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされ、同月、前述（p19）のとおり、食品健康影響評価結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知された。2016年10月6日、厚生労働省は、添加物製剤「過酢酸製剤」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又は規格基準の設定を行った。なお、添加物製剤「過酢酸製剤」の成分のうち、我が国で2016年10月6日以前より使用が認められていた添加物「氷酢酸」及び添加物「過酸化水素」⁶⁾については、規格基準の改正は行われていない。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れていない。

⁶⁾ 添加物「過酸化水素」については、本件とは別に、2016年10月28日に使用基準の改正が行われた。

今般、添加物「過酢酸」及び添加物製剤「過酢酸製剤」の製造基準並びに添加物製剤「過酢酸製剤」の成分規格の改正について、関係資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

添加物製剤「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される添加物の規格基準の改正案については、表4のとおりである。(参照1)

表4 添加物製剤「過酢酸製剤」及び同製剤に含有される物質に関する規格基準及び改正案

	改正案	現行
成分規格	<p>過酢酸製剤</p> <p>定義 本品は、<u>過酢酸</u>、「<u>氷酢酸</u>」、「<u>過酸化水素</u>」及び「<u>1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸</u>」又はこれに「<u>オクタン酸</u>」を含む水溶液である。「<u>オクタン酸</u>」を含むことにより、<u>過オクタン酸</u>が生成することがある。</p>	<p>過酢酸製剤</p> <p>定義 本品は、<u>過酢酸</u>、「<u>酢酸</u>」、「<u>過酸化水素</u>」及び「<u>1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸</u>」又はこれに「<u>オクタン酸</u>」を含む水溶液である。「<u>オクタン酸</u>」を含むことにより、<u>過オクタン酸</u>が生成することがある。</p>
製造基準	<p>過酢酸</p> <p>過酢酸を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する<u>氷酢酸又はそれを水で薄めたもの及び過酸化水素を原料としたものでなければならない。</u></p> <p>過酢酸製剤</p> <p>過酢酸製剤を製造する場合は、<u>過酢酸又はそれぞれの成分規格に適合する氷酢酸若しくはそれを水で薄めたもの、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸又はオクタン酸を原料とし、過酢酸又は氷酢酸若しくはそれを水で薄めたもの及び過酸化水素に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。</u></p>	<p>過酢酸</p> <p>過酢酸を製造する場合は、それぞれの成分規格に適合する<u>酢酸及び過酸化水素を原料としたものでなければならない。</u></p> <p>過酢酸製剤</p> <p>過酢酸製剤を製造する場合は、<u>過酢酸又はそれぞれの成分規格に適合する酢酸、過酸化水素、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸若しくは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。</u></p>

(改正部分は下線箇所)

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「氷酢酸」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「氷酢酸」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）⁷⁾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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」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 40）

本委員会としては、以上を踏まえ、総合的に添加物製剤「過酢酸製剤」の安全性に関する評価を行うこととした。

1. 体内動態

(1) 過酢酸

① 各種酵素による分解試験（Kirkら（1994））

*In vitro*において、多くの異なった酵素を用いた過酸類の分解試験が実施されている。その結果、過酢酸はリパーゼ、プロテアーゼ及びブチリルコリンエステラーゼによって有意な分解を受けず、ほとんどの酵素で分解速度は0.05 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 以下（酸濃度0.02 mmol/L、酵素濃度0.3 mmol/L、pH8、25°C、15分間）であったが、ブタ肝臓エステラーゼで2.3 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ 、アセチルコリンエステラーゼで0.48 $\mu\text{mol}/\text{分}/\text{mL}$ と僅かに高かったとされている。（参照 41）

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⁸⁾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 37）

⁷⁾ 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。

⁸⁾ 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

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 μ 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 4 2)

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 7)

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)))

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

また、過酢酸の加水分解の速度は、温度を上げることで上昇するとされている。(参照 3 7)

⑥ 血液循環への移行について (ECETOC (2001))

過酢酸は高い水溶性と低い脂溶性を有し、速やかに代謝されることから、毛細血管や曝露された組織の周辺組織への吸収は悪く、血液循環への移行は少ないと考えられるとされている。(参照 3 7)

(2) HEDP

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

ヒト (10 例) に HEDP \cdot 2Na (20 mg/kg 体重) 及び 32 P]HEDP \cdot 2Na (40 μ 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。

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。

同報告において、ヒト（7例）に HEDP・2Na（100 mg）の経口摂取及び ^{32}P HEDP・2Na（20 μCi ）の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結果、投与6日後の ^{32}P HEDP 未変化体の尿中排泄率は35～50%、糞中排泄率は無視できるレベル、血中残存率は0.03%未満であったとされている。

JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中にはほとんど移行しないとしている。（参照5）

② ヒト経口摂取試験（Recker & Saville（1973））

ヒト（男性5例）に HEDP・2Na（1日量30 mg/kg 体重を3回に分割）を2～3週間経口摂取させ、最終摂取1時間後に30 mg/kg 体重の HEDP・2Na とともに150 μCi の ^{14}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}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 μCi の ^{14}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43）

③ ヒト経口摂取試験（Heaney & Saville（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44）

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

SD ラット（離乳期雄3匹、成熟期雄4匹）、NZ ウサギ（雄3匹）、イヌ（若年期11匹、老年期4匹）及びサル（3匹）に ^{14}C HEDP・2Na（50 mg/kg 体重）又は ^{32}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5、6、45）

⑤ マウス、ラット、イヌ経口投与試験（水野ら（1989））

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

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

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

その結果、総放射能の C_{max} について5、50 mg/kg 体重投与群を比較すると投与量の増加と一致した増加（10倍）が認められたが、50、500 mg/kg 体重投与群を比較すると、投与量の増加より高い（20倍）増加が認められたとされている。また、血清中濃度の減少速度について、500 mg/kg 体重で遅れが認められたとされている。（参照46）

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

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

また、分娩後14日のSDラットに $[^{14}\text{C}]\text{HEDP}$ （50 mg/kg）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、乳汁中への移行が認められたとされている。（参照47）

⑦ ラット空腸内腔への添加試験（Guralら（1985））

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

Guralは、 HEDP の吸収には受動輸送以外の吸収経路が存在すると考察している。しかし、リン酸イオン吸収に関与する担体機構は介在していないであろうとしている。（参照48）

⑧ ヒト経口摂取試験（Fogelmanら（1986））

絶食した健常成人（10例）に HEDP （400 mg/人）を経口摂取させ、同時に $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{HEDP}$ を静脈内投与する試験（試験①）と、絶食していない健常成人（9

例)に同様の処置を行う試験(試験②)が実施されている。試験①については4例に同様の追加試験及び6例に食物と HEDP (400 mg/人)を同時に経口摂取させる追加試験が実施されている。その結果、HEDP の平均吸収率は試験①で3.5% (4例の追加試験で3.9%)、試験②で1.5%であったとされている。試験①について食物と同時摂取した追加試験では、平均吸収率は0%であったとされている。(参照 49)

(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 5.0)

② ラット空腸への添加試験 (Greenberger (1965))

ラット (雌4匹) の空腸を摘出し、その薄切片に $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸を添加する試験が実施されている。その結果、回収した放射性化合物のうち、1.66%が CO_2 に、2.09%が水溶性の物質に代謝されていたとされている。試験液中及び組織中から回収された脂溶性放射性化合物のうち、それぞれ99.4% (そのうち99.0%が炭素数8) 及び80.6% (そのうち8.6%が炭素数10~20) が遊離脂肪酸であったとされている。

Greenberger は、投与されたオクタン酸の一部は酢酸に代謝され、その後長鎖脂肪酸に取り込まれるとしている。(参照 5.1)

③ ヒト経口摂取試験 (Schwabe (1964))

ヒト (27例) に $[^{14}\text{C}]$ オクタン酸 (2~3 μCi) を経口摂取又は静脈内投与する試験が実施されている。その結果、呼気中への $[^{14}\text{C}]$ 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 5.2)

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 5 3)

(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 9)

① 内因性の過酸化水素

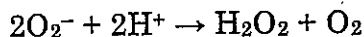
a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance ら (1979))

過酸化水素はヒト血清や肝臓で検出できるとされている。細胞内のミトコンドリア、小胞体、ペルオキシソームや可溶性画分において生成され、酵素により分解され、細胞内濃度は $10^{-9} \sim 10^{-7}$ mol/L の範囲で調節されているとされている。(参照 5 4、5 5)

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 5 6、5 7)

(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 5 5)

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 8)

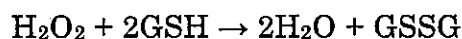
③ 代謝

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

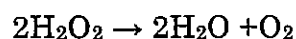
過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、ペルオキシレドキシシン (Prx) 等があるとされている。

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 5 5、5 6、5 7、5 9、6 0)

(a) GPxによる代謝

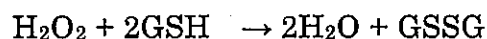
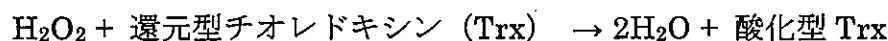


(b) カタラーゼによる代謝



(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 6 1)

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 6 2、6 3)

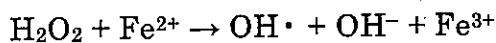
また、ミオグロビンが過酸化水素を代謝するとされている。(参照 6 4)

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

金属イオン(鉄イオン)の触媒作用による過酸化水素の反応(フェントン反応)により、ヒドロキシルラジカルが生成するとされている。

通常、細胞内の鉄イオンはタンパク質と結合しており、フェントン反応に基づく酸化ストレスの原因にはならないが、pHの低下やキレート剤が存在する場合、タンパク質から鉄イオンが分離し、ヒドロキシルラジカルが生成する可能性があるとされている。(参照 6 5、6 6)

(a) フェントン反応



d. 非生物学的分解 (EU (2003))

過酸化水素は、酵素により生物学的に分解されるほか、過酸化水素自身との反応、遷移金属、有機化合物との反応並びにラジカル、熱及び光による反応によって、非生物学的に分解するとされている。(参照 3 9)

e. ヒト細胞への添加試験 (Makino ら (1994))

ヒト培養線維芽細胞 (IMR-90) に過酸化水素 (2~500 $\mu\text{mol/L}$) 及びカタラーゼ又は GPx の阻害剤を添加する試験が実施されている。その結果、10 $\mu\text{mol/L}$ 未満の過酸化水素を添加した場合、その 80~90% が GPx によって分解され、過酸化水素濃度が上昇すると、用量相関的なカタラーゼの寄与率上昇が認められたとされている。(参照 6 7)

f. ヒト赤血球への添加試験 (Winterbourn & Stern (1987))

ヒト赤血球に過酸化水素及びカタラーゼ又は GPx 阻害剤を添加する試験が実施されている。その結果、過酸化水素の分解にはカタラーゼの寄与度が高く、GPx の寄与は僅かであることが認められたとされている。(参照 6 8)

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 5 のとおりである。(参照 6 9)

表 5 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 70)

(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 71)

(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 (Csb)、低カタラーゼ血症モデルマウス (Csc、Csd、Cse、Csf) 及びその野生型マウス (Csa) 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、Csd と Csf 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 72)

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

C3H/Bi マウス、Swiss-Webster マウス、DBA/2 マウス、C57BL/6 マウス、C57BL/Ha マウス及び各種交配動物 F₁ (C57BL/6×DBA/2、C57BL/Ha×DBA/2、C57BL/6×C57BL/Ha) の肝臓及び腎臓におけるカタラーゼ活性を測定する試験が実施されている。さらに、DBA/2 マウス、C57BL/6 マウス及び C57BL/Ha マウスについては、脾臓、心臓、脳及び血液におけるカタラーゼ活性を測定する試験が実施されている。その結果は、以下の表 6 及び表 7 のとおりである。

表 6 マウス肝臓、腎臓におけるカタラーゼ活性⁽⁹⁾

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

表 7 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⁽¹⁰⁾

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 ⁽¹¹⁾	34,400±1,400 ⁽¹¹⁾	68,000±1,000 ⁽¹¹⁾
腎臓	6	36,000±800 ⁽¹¹⁾	21,000±500 ⁽¹¹⁾	20,000±600 ⁽¹¹⁾
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) ⁽¹¹⁾	2,600±40 (U/mL) ⁽¹¹⁾	2,520±70 (U/mL) ⁽¹¹⁾

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

⁹ 分光光度法で測定

¹⁰ 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。

¹¹ 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。

で低かったとされている。

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

Ganschow & Schimke によれば、C57BL/Ha マウスの肝臓では、C57BL/6 マウスに比べてカタラーゼ含量とカタラーゼの半減期が二倍であるため、高い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 73)

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

C3H/HeN マウス、B6C3F₁ マウス、C57BL/6N マウス及び C3H/Cs^b マウスの各部位におけるカタラーゼ活性の測定が実施されており、その結果は表 8 のとおりである。

表 8. マウス十二指腸、全血、肝臓におけるカタラーゼ活性

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

なお、後述 (p87) のとおり、同報告においてこれらのマウスに過酸化水素を飲水投与する試験が実施されており、カタラーゼ活性の低いマウスでは、十二指腸の増殖性病変の発生率が高かったとされている。(参照 39、74)

b. 個体差

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

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

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

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

また、健常人と無カタラーゼ血症のヒトのカタラーゼ活性の測定値は、表9のとおりである。(参照39、75)

表9 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76、77)

(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 78)

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 10 のとおりである。

表 10 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 37、38)
	コメット試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	過酢酸	0.1~5 ppm	0.5~5 ppm で DNA 移動距離の用量依存的な増加	Buschini ら (2004) (参照 79)
	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 37、38)
	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 37、38)

		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 3 8)
遺伝 子突 然変 異	スポット 試験 (<i>in vivo</i> 、非 GLP)	細菌 (<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA1535、 TA1536、 TA1537、 TA1538、 TA1978 ⁽¹²⁾ 、 LT-2 ⁽¹³⁾)	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 3 7)
	微生物を 用いる遺 伝子組換 え/有糸分 裂組換え 試験 (<i>in vitro</i>)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	過酢酸混合物 (過酢酸 36%、過酸化水素 8.5%、酢酸 37%)	最高用量 過酢酸とし て 40 µg/mL	陰性 (代謝活性化 系非存在下)	ECETOC (2001) の引 用 (Dorange ら (1974)) (参照 3 7)
		<i>S. cerevisiae</i> D7	過酢酸	0.2~15 ppm	10 ppm で陽 性 15 ppm で細 胞毒性 代謝活性化酵 素 (P450) 誘 導条件下では 陰性	Buschini ら (参照 7 9)
	復帰突然 変異試験 (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 TA1978 ⁽¹²⁾	過酢酸混合物 (過酢酸 9 ~40%、過 酸化水素 ~25.5%、酢 酸 ~ 37%)	最高用量 40 µg/mL (TA1978 のみ、過酢 酸として) 4,576 µg/plate (TA98 を 除く、過酢 酸として)	陽性 (TA1978、 代謝活性化系 非存在下の み)	Yamaguchi & Yamashita (1980)、 ECETOC (2001) の引 用 (Agneta ら (1977)、 Wallat (1984)、 Zeiger (1988)) (参 照 3 7、 8 0)
		<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 9)
染色体異 常	染色体異 常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	過酢酸混合物 (過酢酸 5.17%、過酸化水素 14.1%、酢酸 17.6%)	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	ECETOC (2001)、 OECD

¹² TA1978 株は、TA1538 株とほぼ同じ遺伝的背景を持ち、uvrA⁺である。

¹³ 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。

	<i>vitro</i> , GLP)		化水素 20%、酢酸 10%)	して)	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)	(2008) の引 用 (Philips (1994)) (参 照 3 7、3 8)
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 7)
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 7)
	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 7)

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

また、過酢酸の染色体異常を指標とした試験の結果、*in vitro* 染色体異常試験で陽性の所見が認められたが、その用量は細胞毒性が認められた最高用量のみであり、細胞応答の二次的な影響を受けたものと考えられることから、生体内での遺伝毒性を懸念する根拠にはならないと考えた。*In vivo* の染色体異常試験においても、陽性と報告されているものが認められたが、試験の詳細や分析法について明確でないとされ、信頼性に乏しいと考えた。

一方、適切に実施されたと考えられるマウスを用いた *in vivo* 小核試験の結果には陰性の所見が認められた。

以上より、本委員会としては、過酢酸に生体にとって特段問題となるような

遺伝毒性はないと考えた。

② 急性毒性

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

ラット (雌雄) に過酢酸混合物 (過酢酸、過酸化水素及び酢酸を含む。) を経口投与する複数の急性毒性試験が実施されている。その結果、LD₅₀ は 5.8~314.8 mg/kg 体重 (過酢酸として) とされている。(参照 37、38)

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

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

ラットに過オクタン酸混合物 (過オクタン酸 0.94%、過酸化水素 7.52%、オクタン酸 2.72%) を経口投与する急性毒性試験が実施されている。その結果、過オクタン酸混合物の LD₅₀ は、550~2,000 mg/kg 体重であったとされている。(参照 81、82)

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 11 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 11 群設定

試験	動物	投与期間	用量設定 (過酢酸として) ⁽¹⁴⁾
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。

¹⁴ 原著論文では、速やかに分解されるとされている。

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 37、83)

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 12 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 12 用量設定⁽¹⁵⁾

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

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

¹⁵ 溶液は新鮮なものを毎日調製したとされている。

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 30、37、38、84)

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 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。

表 13 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¹⁶⁾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 37、42)

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。

¹⁶⁾ 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。

ECETOC は、被験物質は不安定であり、被験物質⁽¹⁶⁾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 37、42）

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 14-1 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 14-1 用量設定

群	用量（過酢酸として）	匹数
①	全投与期間で 0 mg/kg 体重/日	各群雌雄各 10 匹
②	投与 1～22 日で 0.75 mg/kg 体重/日 投与 23 日以降、0.25 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁷⁾	各群雌雄各 10 匹
③	投与 1～22 日で 2.5 mg/kg 体重/日 投与 23 日以降、0.75 mg/kg 体重/日 ⁽¹⁷⁾	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 ⁽¹⁷⁾	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 14-2 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 14-2 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、

¹⁷ 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。

			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ピリンの低下が認められた。しかし、これらの値は背景データの範囲内であった。

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

以上より、OECDは、本試験における NOAELを0.75 mg/kg 体重/日、また、NOELを0.25 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 3 8)

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 15 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 15 用量設定 (過酢酸として)

用量設定 (ppm)	0、10、100、200
------------	--------------

雄 (mg/kg 体重) ⁽¹⁸⁾	0、1.5、15、29
雌 (mg/kg 体重) ⁽¹⁸⁾	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38)

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

g. 反復投与毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から得ることのできる過酢酸のNOAELは、ラット7日間飲水投与試験の200 ppm (雄で29 mg/kg 体重/日、雌で38 mg/kg 体重/日) (過酢酸として) であるが、ラット13週間強制経口投与試験において、より低い濃度で毒性影響が認められていることに留意し、少なくとも0.25 mg/kg 体重/日 (過酢酸として) では毒性影響が認められなかったものと判断した。

④ 発がん性

経口投与による過酢酸の発がん性に関する試験成績は認められなかった。

a. 参考資料

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

ECETOC (2001) によれば、マウスに過酢酸混合物をイニシエーション段階、プロモーション段階で皮膚に塗布する試験が実施されており、皮膚腫瘍の増加が示唆されたが、報告の詳細は不明であり、認められた所見は発がんの可能性というより皮膚の損傷に基づく二次的な影響と考えられるとされている。(参照37)

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。

¹⁸ 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。

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 37、42)

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 (p42) 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 37、42)

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 16-1 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 16-1 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 16-2 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 16-2 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38)

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浄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、手の洗浄剤としては、過酢酸の濃度が0.2%以下、眼の添加では0.1%以下、呼吸器ばく露は空気中の濃度が0.5 mgPAA/m³ (0.16 ppm) 以下であれば、刺激性は認められなかったとされている。(参照37)

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 17 のとおりである。

表 17 HEDP に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	HEDP (60%水溶液)	0.001~10 $\mu\text{L}/\text{plate}$	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず) 5 $\mu\text{L}/\text{plate}$ 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Monsant (1977)) (参照 5)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	HEDP · 2Na	最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 8 5)
	マウスリンフォーマ TK 試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	HEDP (60%水溶液)	0.064~0.6 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (代謝活性化非存在下) 0.125~0.8 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (代謝活性化存在下)	陰性 ¹⁹⁾ (代謝活性化系の有無に関わらず) 0.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 以上で細胞毒性	JECFA (2005) の引用 (Litton Bionetics (1978)) (参照 5)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	CHO-K ₁	HEDP · 2Na	最高用量 0.01 mol/L 24 時間及び 48 時間連続処理 (代謝活性化非存在下) 6 時間処理後 18 時間の回復時間 (代謝活性化系)	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	小木曾ら (1989) (参照 8 5)

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。

¹⁹⁾ 0.8 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (代謝活性化系存在下) で陰性対照と比べ 2~2.5 倍の突然変異が認められたとされている。

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 18 のような報告がある。

表 18 HEDP・2Na 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
SD ラット	1,340	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 5、86)
SD ラット (雌)	3,095	三崎ら (1989) (参照 87)
(雄)	3,136	
SD ラット	2,400	JECFA (2005) の引用 (参照 5)
SD ラット	3,130	JECFA (2005) の引用 (参照 5)
ICR マウス (雄)	1,900	三崎ら (1989) (参照 87)
(雌)	2,250	
NZ ウサギ (雌雄)	581~1,140	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 5、86)
イヌ	約 1,000	Nixon (1972) (JECFA (2005) の引用) (参照 5、86)
ビーグル犬 (雌雄)	概略の致死量 500~1,500	永田ら (1989) (参照 88)

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 19-1 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 19-1 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 ²⁰)	(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 19-2 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 19-2 毒性所見

用量	毒性所見
----	------

²⁰ JECFA による換算

2,500 mg/kg 体重/日 (試験 2)	死亡、重度な体重減少 剖検において、腺胃のびらん
-------------------------	-----------------------------

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

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

以上より、JECFA は、本試験における NOEL を 500 mg/kg 体重/日としている。(参照 5、86)

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 20 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 20 用量設定

用量設定	0、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 5、6）

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 21 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 21 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 5、6）

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 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
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 12、89、90)

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 23-1 のような投与群を設定して、12 ヶ月間混餌投与する試験が実施されている。

表 23-1 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 23-2 のとおりである。

表 23-2 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 12、90、91、92)

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 24-1 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 24-1 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 24-2 のとおりである。

表 24-2 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 12、90、93)

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 25-1 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 25-1 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 25-2 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 25-2 毒性所見

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

40 mg/kg 体重/日 以上	便潜血陽性 生存例で、嘔吐、軟便、血便、流涎、自発運動の減少あるいは舌なめずりが見られたが、いずれも回復期間で回復したとされている。
---------------------	---

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 88)

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 26-1 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 26-1 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 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

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

以上より、永田らは、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 1.6 mg/kg 体重/日としている。(参照 94)

本委員会としても、本試験における NOAEL を 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDP として 1.3 mg/kg 体重/日) と判断した。

i. 参考資料

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

(a) イヌ 1~2 年間皮下投与試験 (Flora (1981))

ビーグル犬 (各群雌 3~4 匹) に HEDP・2Na (0~10 mg/kg 体重/日) を 1~2 年間皮下投与する試験が実施されている。その結果、Flora らは、HEDP が骨のリモデリングに用量依存性で可逆的な影響を与えている。(参照 95)

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 27 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 27 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 12、90、96、97)

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 28-1 のような投与群を設定して混餌投与を行う二世世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験が実施されている。

表 28-1 群設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。F_{1c}、F_{2b} に催奇形性は認められなかったとされている。

表 28-2 毒性所見

投与群	毒性所見
-----	------

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

以上より、JECFAは、被験物質に催奇形性は認められなかったとし、本試験におけるNOELを50 mg/kg 体重/日としている。(参照98)

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 (p57))

NZウサギ(各群雌各25匹)にHEDP・2Naを、表29-1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 29-1 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29-2のとおりである。

表 29-2 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 29-3 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 29-3 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 29-4 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 29-4 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 8）

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 30-1 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 30-1 用量設定

用量設定	0、100、300、500 ⁽²¹⁾ 、1,000 ⁽²²⁾ 、1,500 ⁽²²⁾ 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。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 30-2 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

²¹ 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。

²² 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。

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 を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日としている。(参照 99)

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 31-1 のような投与群を設定して、妊娠 7~17 日まで強制経口投与し、1,500 mg/kg 体重/日投与群については生存例を全て妊娠 20 日に帝王切開した。1,500 mg/kg 体重/日未満の投与群は、24 匹は妊娠 20 日に帝王切開・剖検した。残りの 12 匹は自然分娩させて F₁ 児を哺育させ、分娩後 21 日にと殺・剖検した。F₁ 児の一部は生後 21 日にと殺・剖検し、残りの F₁ 児は F₁ 親動物として生後 10 週齢に達するまで育成した後に雌雄を交配させ、交尾成立 F₁ 雌は妊娠 20 日に帝王切開して子宮内所見と胎児を観察する試験が実施されている。

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

表 31-1 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 31-2 のとおりである。

表 31-2 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 99）

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 32-1 のような投与群を設定して、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで経口投与し、母動物については分娩及び哺育状態、児については発達・発育を調べて生殖能検査を行い、次世代の胎児についても観察する試験が実施されている。

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

表 32-1 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 32-2 のとおりである。

表 32-2 毒性所見

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

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

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

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

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、ラット二世世代生殖毒性・出生前発生毒性併合試験及びウサギ出生前発生毒性試験から、50 mg/kg 体重/日と判断した。また、一般毒性に係る NOAEL については、上記試験においては判断できなかったが、ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験及びラットにおける器官形成期投与試験から、100 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥ アレルゲン性

a. モルモット皮内投与試験等（茶藪ら（1989））

Hartly モルモット（雄）の HEDP・2Na に対する皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応及びゲル内沈降反応による検討が実施されている。その結果、いずれの試験においても陰性であり、HEDP・2Na は抗原性を有しないとされている。（参照 100）

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 33 のような所見が認められたとされている。

表 33 薬理作用

動物種	投与方法	用量	薬理作用
マウス	経口投与	300 mg/kg 体重以上	hexobarbital 麻酔時間の短縮
	経口投与	1,000 mg/kg 体重	自発運動量の減少
ラット	経口投与	300 mg/kg 体重以上	肝臓における胆汁停滞率の減少
	経口投与	1,000 mg/kg 体重	解熱
	十二指腸内投与	300 mg/kg 体重	胃液分泌抑制
	摘出大動脈条片適用	10 ⁻⁴ g/mL 以上	KCl 収縮抑制
	非妊娠及び妊娠ラット摘出子宮筋適用	3×10 ⁻⁴ g/mL	自動運動抑制
ウサギ	経口投与	300 mg/kg 体重	自発脳波（大脳皮質波及び扁桃核波）の高振幅徐波化
ネコ	静脈内投与	3 mg/kg 体重以上	血圧下降、後肢血流量増加
	静脈内投与	10 mg/kg 体重	心拍数減少、呼吸抑制
モルモット	摘出右心房適用	10 ⁻⁴ g/mL 以上	心収縮力抑制、心拍数減少
	摘出回腸適用	10 ⁻⁴ g/mL 以上	BaCl ₂ 収縮抑制
	摘出輸精管適用	3×10 ⁻⁴ g/mL	ノルアドレナリン収縮抑制

なお、筋弛緩作用、協調運動抑制作用、抗けいれん作用、正常体温に対する作用、心電図に対する作用、消化管輸送能に対する作用、局所麻酔作用、血液凝固系に対する作用、溶血作用、胆汁分泌に対する作用、脂質・糖代謝に対する作用及び抗炎症作用は認められなかったとされている。（参照 101）

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 102)

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 34、表 35 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 12、103)

表 34 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 35 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104）

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（200 mg/人/日）又は対照薬（アルファカルシドール）を2週間投与して10週間休薬する計12週間で1クールとし、13クール（156週間）経口摂取させる無作為二重盲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104）

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104）

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

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

かったとされている。

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

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 1 0 5）

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 36 のとおりである。

表 36 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 2 8)
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 1 0 6)

		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 107)
		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 2 8)
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 108)

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 37 のような報告がある。

表 37 オクタン酸の急性毒性

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀	参照
Osborne Mendelラット (雌雄不明)	オクタン酸	10,080 mg/kg 体 重	Jennerら(1964) (参照 109)

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 110)

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 111)

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 111) 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) にカブレニン (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 38 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 38 用量設定

用量設定 (%)	0、5.23、10.23、15
(mg/kg 体重/日に換算 ⁽²³⁾)	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。

²³ FSANZ (2005) による換算

- ・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⁽²³⁾ (雄で 13,200 mg/kg 体重/日⁽²⁴⁾、雌で 14,600 mg/kg 体重/日⁽²⁴⁾) としている。(参照 1 1 2)

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))

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 39 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 39 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・21.3 mL/kg 体重/日投与群で試験開始 5～7 日に食欲減退、脂肪便及び脱毛し、その後消失 (参照 1 1 3)

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⁽²⁵⁾を、表 40 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 40 用量設定

用量設定	0、1、5%
------	--------

²⁴ EFSA (2009) による換算

²⁵ 脂肪酸の構成比率は不明である。

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113)

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

本委員会としては、本試験は単用量のみで実施されており、NOAELは得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%)⁽²⁶⁾ を、2.5、5、10

²⁶ 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。

mL/kg の投与群を設定して2年間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 10 mL/kg 投与群で、生存率の低下、平均体重の減少、昏睡、運動失調、呼吸不全、膵腺房細胞腺腫発生率の増加
 - ・ 5 mL/kg 投与群で、膵腺房細胞過形成発生率の増加、前胃の増殖性病変、扁平上皮乳頭腫及び基底細胞過形成発生率の増加
- (参照 1 1 5)

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

本委員会としては、トリアシルグリセロールを被験物質とした本試験にはジカプリリン等の不純物による前胃への影響、代謝（グリセリンと脂肪酸の切断）のための膵臓への負荷の問題があると考えた。オクタン酸を添加物として摂取するに当たって、ジカプリリン等の不純物による前胃への影響、膵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 41 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 41 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 116）

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⁽²⁵⁾を表 42 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 42 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 110）

本委員会としては、詳細が不明であり、NOAELは得られないと判断した。

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

McCullum-Wisconsin 系ラット（F₀ 世代の雌雄：匹数不明）に、オクタン酸及びデカン酸からなる中鎖トリアシルグリセロールを表 43 のような投与

群を設定して、F₀世代の交配前3週間から妊娠中及び授乳中を経たF₂世代の離乳後まで、三世代にわたって混餌投与する試験が実施されている。

表 43 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 117）

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33）

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33）

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110）

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 9、5 4)

IARC は、認められた知見を総括し、微生物及びほ乳類培養細胞を用いた試験で DNA 傷害が認められ、細菌、チャイニーズハムスター由来培養細胞株及びマウスリンフォーマ細胞を用いた試験で遺伝子突然変異が認められ、ヒト及びその他のほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験で染色体異常が認められたとしている。一方、*in vivo* マウス小核試験において、染色体異常は認められなかったとしている。(参照 5 4)

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 9)

本委員会としては、過酸化水素によりヒドロキシラジカルが発生し、DNA 傷害の原因となるという IARC、EU の考察を是認し、過酸化水素は *in vitro* 代謝活性化系非存在下における試験では遺伝毒性が認められると考えた。一方で、添加物としてヒトが過酸化水素を摂取した場合に懸念される遺伝毒性を評価するために、*in vitro* 代謝活性化系存在下における試験及び *in vivo* 試験を中心に検討を行った。検討に用いた試験成績は、表 44-1 及び表 44-2 のとおりである。

表 44-1 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 9)
	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 9)
	<i>in vitro</i> UDS 試験	Wistar ラッ ト (雄) 肝臓	0、25、50 mg/kg 体重 30 分かけて静 脈内投与	記載なし	陰性	EU (2003) の引用 (CEPIC (1997b)) (参照 3 9)
	SCE 試験	ヒト血液 (全血 ; WBC、リン パ球 ; PLC)	最高用量 2,000 μ mol/L	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、 陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b) (参 照 1 1 8)
		ほ乳類培養細 胞 (V79、 CHO)	最高用量 40 μ mol/L	陽性 (V79、 CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a) (参 照 1 1 8)
遺伝子 突然変 異	復帰突然変 異試験	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA97、 TA98、 TA100、 TA102、 TA1537、 TA1538)	インキューベ 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 μ mol/L リキッドイン キューベーショ ン法 : 最高用 量 4.5 μ 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 9)
		<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA98、 100)	最高用量 0.9 μ g/mL	陰性	陰性	IARC (1999) の引 用 (Xu ら (1984)) (参照 5 4)
		<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA98、 100)	最高用量 50 μ g/plate	陰性	陰性	Yamaguchi & Yamashita (1980) (参照 8 0)
		<i>S.</i> <i>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.</i> <i>coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E.</i> <i>coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (Prival ら (1991)) (参照 3 9)
		<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538) 、 <i>E. coli</i> WP2	最高用量 3.3 mg/plate	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (SRI international (1980)) (参照 3 9)
		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 μ g/mL (代 謝活性化系非 存在下)	陽性	陰性

			30 µg/mL (代謝活性化系存在下)			(1986) (参照 3 9)
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 9)

表 44-2 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 2 0)
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 2 0)
		低カタラーゼ活性マウス (C57BL/6N Cr1BR) 骨髄	0、200、1,000、3,000、6,000 ppm (雄0、42.4、164、415、536 mg/kg 体重/日 雌0、48.5、198、485、774 mg/kg 体重/日) 2週間連続経口投与	陰性	EU (2003) の引用 (Dupontら (1995)) (参照 3 9)
		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 9)
	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 2 1)

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

宿主経路試験は、マウスに飲水投与した被験物質が体内で代謝され、あらかじめ腹腔内投与しておいたバクテリアがそれにばく露された結果生じる突然変異を評価する試験であり、本試験結果によりマウス本体への遺伝毒性を判断することはできない。

一方、全ての *in vivo* 小核試験で陰性が確認されており、投与された過酸化水素が吸収され、骨髄に分布されるまでに代謝・分解を受け、マウス本体に対する遺伝毒性は陰性を示したものと考えられた。

したがって、本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、代謝、分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。

② 急性毒性

過酸化水素を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として、表 45 のような報告がある。

表 45 過酸化水素の単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雄)	70%過酸化水素	75	EU (2003) の引用 (FMC (1979)) (参照 3 9)
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 9)
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981)) (参照 3 9)
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 9)
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 9)
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 2 2)

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 46 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 46 用量設定⁽²⁷⁾

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 9、1 2 3）

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 47 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 47 投与群設定⁽²⁷⁾

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 9）

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 48 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 48 用量設定⁽²⁷⁾

用量設定 (ppm)	0、200、1,000、3,000、6,000
------------	-------------------------

²⁷ 被験物質の安定性については、不明である。

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 39).

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⁽²⁸⁾))

C57BL/6N マウス (各群雌雄各 15 匹) に過酸化水素を表 49-1 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 49-1 用量設定⁽²⁹⁾

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 49-2 のとおりである。

表 49-2 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 39、124)

²⁸ 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。

²⁹ 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50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 50 投与群設定⁽²⁷⁾

	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 ⁽³⁰⁾	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 9)

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))

ラット(雄、匹数不明)に過酸化水素を表51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。

³⁰ 投与の頻度、投与形態を変えて計5群を設定している。

表 51 投与群設定⁽²⁷⁾

	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 9）

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 52-1 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 52-1 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 52-2 のとおりである。

表 52-2 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 9、1 2 5）

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 53 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 53 用量設定⁽²⁷⁾

用量設定 (mg/餌 20 g)	0、0.6、1、3、6
mg/kg 体重/日として換算 ⁽³¹⁾	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 39、125)

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 54-1 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 54-1 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 54-2 のとおりである。

表 54-2 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

³¹ 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。

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 9、1 2 2）

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 55 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 55 用量設定⁽²⁷⁾⁽³²⁾

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、肺及び腎重量の変化はなく、雄の最高用量投与群においては、肺重量の変化は非常に軽微である。
- ・0.15%以上投与群で体重増加抑制。なお、統計学的解析がなされていない。(参照 1 2 6)

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 56 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。

³² 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

表 56 用量設定⁽²⁷⁾

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 9）

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 57 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 57 用量設定⁽²⁷⁾

用量設定 (%) ⁽³³⁾	0、0.1、0.4
--------------------------	-----------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・0.4%投与群で十二指腸癌発生率の増加及び体重増加抑制
- ・0.1%以上投与群で腺胃のびらん、十二指腸過形成発生率の増加 (参照 2 7、3 9、1 2 7、1 2 8)

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。

³³ 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。

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⁽³⁴⁾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 58 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 58 用量設定⁽³⁵⁾

用量設定 (%) ⁽³³⁾	0、0.1、0.4
--------------------------	-----------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。ただし、投与開始 150～210 日に胃及び十二指腸に認められた病変は、10～30 日の投与休止により減少するか、消失したとされている。

- ・ 0.4%投与群の C57BL/6N マウスにおいて、67%以上で投与開始 120 日に胃のびらんや過形成、80%以上で投与開始 60 日に十二指腸の過形成、5%で投与開始 420～740 日に十二指腸癌
- ・ 0.4%投与群の DBA マウスにおいて、30%で投与開始 90～210 日に胃のびらん、60-100%で投与開始 90・150・210 日に十二指腸の過形成
- ・ 0.4%投与群の BALB マウスにおいて、10%で投与開始 90～210 日に胃のびらん、40～69%で投与開始 90・150・210 日に十二指腸の過形成
- ・ 0.1%投与群の C57BL/6N マウスにおいて、1%で投与開始 420～740 日に十二指腸癌

(参照 3 9、1 2 9)

本試験において、カタラーゼ活性が低い C57BL/6N⁽³⁶⁾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 (p33) 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

³⁴ Ito ら (1984) において、C57BL/6N の十二指腸におけるカタラーゼ活性は低いとされているが、本文献で用いられている近縁系の C57BL/6J については、Rechcigl (1963) において肝・腎におけるカタラーゼ活性は低いとされている。

³⁵ 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。

³⁶ 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。

(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 (B6C3F₁) 及び低カタラーゼ活性マウス (C3H/Cs^b) (各 18～24 匹) に過酸化水素 (0.4%) ⁽²⁷⁾ を 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。その結果、十二指腸の増殖性病変の発生率について、高カタラーゼ活性のマウス (C3H) で 11.1%、中～高カタラーゼ活性マウス (B6C3F₁) で 31.8%、低カタラーゼ活性のマウス (C57BL、C3H/Cs^b) で 91.7%、100%であったとされている。

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 39、75)

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 59-1 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 59-1 用量設定⁽³⁷⁾

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

³⁷ 被験物質は週に 4 回調製し、遮光したとしている。

その結果、各投与群で表 59-2 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 59-2 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 ⁽³⁸⁾ 初期・数匹に鼻出血

EU (2003) は、本試験は適切に実施されているが、報告内容に不備があることから、発がん性について確かな結論は得られないとしている。(参照 39、126)

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 60 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 60 投与群設定⁽²⁷⁾

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%)

³⁸ 回復期間に解消

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 39、130)

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 39、131)

(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 µL) 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 39、132)

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 マウスの垂系統で、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 (p87) 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 (p36) 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 61 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 61 群設定

用量設定 (%)	0.33、1、3
0.33 と 1% の投与群での小群設定	① 投与 7 日及び投与 28 日に各雄を雌マウス 2 匹と同居させる。

	②	投与 21 日に各雄を雌マウス 2 匹と同居させる。
	③	投与 21 日に各雄を雌マウス 2 匹と数日間交配させる。(同居時に、投与液を水道水に取り換えて雌マウスには過酸化水素を投与しない。)
	④	投与 21 日に雄をと殺して精巣上体の精子を検査する。

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

なお、同報告においてウサギ（3 匹）に過酸化水素を、マウスと同様の投与群を設定して飲水投与し、6 週間にわたって毎週精液を検査する試験が実施されている。その結果、過酸化水素を投与されたウサギ（3 匹）の精子は正常であったとされているが、その詳細は不明である。EU は、本試験について、対照群が設定されていないことを指摘している。（参照 3 9、1 3 3）

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

雄の同腹児6匹を2群に分けて過酸化水素（0.45%）又は水道水を9か月間飲水投与する試験が実施されており、その結果、過酸化水素投与群に体重増加抑制が認められたが、雌ラットの繁殖に悪影響は認められなかったとされている。（参照 1 3 4）

EU は、本試験について、動物数が少なく限定的であると指摘している。（参照 3 9）

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

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

ラット（雌雄、匹数不明）に過酸化水素（LD₅₀の1/10～1/5量/日³⁹⁾を45日

³⁹⁾ 詳細な用量が報告されていない。

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39）

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62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 62 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39）

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63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 63 群設定

用量設定 (%)	0, 0.02, 0.1, 2.0, 10%	
試験	匹数	観察対象

A	各群 4～8 匹	妊娠 20 日に母動物から摘出した胎児
B	各群 4～5 匹	自然分娩させた児動物を約 4 週間観察

その結果、各投与群で以下のような所見が認められたとされている。

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

EU は、本試験について、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 9、1 3 5）

本委員会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であり、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 (Siemiatycki (1991)))

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

その結果、調査した労働者のうち 0.7%（ヘアードレッサー、漂白作業員、毛皮職人）が過酸化水素のばく露を受けていたと考えられたが、癌の発生率との関連は認められなかったとされている。（参照 5 4）

(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 39、136、137、138)

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 6、30、139)

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 6、140、141)

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 6、140)

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

牛肉 (67.42 g～102.5 g) 及び鶏肉 (101.4 g～143.74 g) を過酢酸製剤 (過酢酸 15.2%、過酸化水素 11.2%、酢酸 31.4%、HEDP 0.9%を含む) 2,000～2,300 ppm (過酢酸として) に室温で 30 秒間浸漬・振とう後、浸漬液から除去し、牛肉では 0.5、1、2、2.75、4、8、16 分後、鶏肉では 1、2、4、8、16、30 分後に、すすぎ液 205 g に浸し 30～35 秒間振り、過酢酸及び過酸化水素の残留濃度を測定する試験が実施されている。その結果、過酢酸については、牛肉で 4～16 分後、鶏肉で 30 分後に、すすぎ液中の濃度が検出限界 (0.08 ppm) 未満であったとされ、過酸化水素については、牛肉で 16 分後、鶏肉で 30 分後に、すすぎ液中の濃度が検出限界 (0.03 ppm) 未満であったとされている。なお、これらの検出限界値を牛肉及び鶏肉に残留する濃度に換算すると、過酢酸については、牛肉で 0.24 ppm、鶏肉で 0.16 ppm、過酸化水素については、牛肉で 0.09 ppm、鶏肉で 0.06 ppm であったとされている⁴⁰⁾。(参照 18、142)

② HEDP

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

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

①液を室温で 15 秒間噴霧後、3 体を①液 (2～4℃)、残りの 3 体を②液 (2～4℃) にそれぞれ 30 分間浸漬し、枝肉を浸漬液から引き上げた後、30 秒間緩やかに振とうした。その後、枝肉からモモ肉を切り取り、硝酸液 (30 mmol/L) で HEDP を溶出させ残留濃度を測定した。

その結果、鶏肉に残留する HEDP 濃度は、鶏肉 1 kg 当たり、①液で 2 回処理した場合は 120～170 µg/kg、1 回目①液、2 回目②液で処理した場合は 40～50 µg/kg であり、HEDP の検出限界に近い値であったとされている。(参照 30)

⁴⁰⁾ 牛肉及び鶏肉に残留する濃度が最大となるように見積もるため、使用された検体の内、最低重量のもの (牛肉: 67.42 g、鶏肉: 101.4 g) を用いて換算した。

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 64 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 5)

(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⁽⁴¹⁾ 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°C に調整した過酢酸製剤溶液 3 L 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⁽⁴²⁾ 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⁽⁴³⁾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らないと判断され、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 143、144)

⁴¹ 報告書中の原液濃度及び希釈倍率から換算

⁴² ミニトマトは 10 mL

⁴³ 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⁴⁴を15 mm×10 mm×2 mmの短冊形に切り出し、スライドガラス上に置き、その上に過酢酸製剤溶液（過酸及び過酸化水素として0.925 mmol/L及び0.129 mmol/L）200 µLを重層し、過酸及び過酸化水素の分解反応を確認している⁽⁴⁴⁾。

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⁽⁴⁵⁾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⁽⁴³⁾未満であったとされている。

試験実施者によれば、キャベツやブロッコリーの表面は撥水効果があり、回転乾燥処理により、表面への濡れによる残留は極めて小さいものと考えられるとされている。また、カット面では、過酸より生じる過酸化水素が内在性酵素等により速やかに分解消失すると考えられるとしている。よって、回転乾燥処置を行い、パッケージングまでの放置の間に、これらカット野菜に残留する過酸並びに過酸化水素は定量限界⁽⁴³⁾未満になっているものと結論できたとされている。（参照144）

(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

⁴⁴ 単位表面積あたりの過酢酸製剤溶液の容量は50 µL/cm²であった。

⁴⁵ ハンドルを1秒間に1回転の速度で1分間回転させた。

酸化水素は、内在性酵素等により速やかに分解消失すると考えられるとしている。

仮に、密封保存されたカット野菜に微量の過酸及び過酸化水素が残留した場合には、これらの成分が、野菜の内部に浸透せず、撥水性のある葉又は茎の付着の状態で残留することから、水洗いにより容易に除去することが可能であるとされている。(参照 1 4 4)

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⁴⁶⁾) 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⁴⁷⁾未満であったとされている。(参照 1 4 3)

③ オクタン酸 (国立医薬品食品衛生研究所 (2013))

国内で購入した食肉類 (牛肉、豚肉、鶏肉、ラム肉) 20 検体、輸入された野菜類 9 検体及び果実類 39 検体について、細切又はすりつぶした試料中のオクタン酸含有量を GC/MS 法により測定する試験が実施されている。その結果、オクタン酸は全ての検体から検出され、平均値で野菜類 (輸入検体) では 0.03 mg/kg~0.18 mg/kg、果実類 (輸入検体) では 0.02 mg/kg~1.7 mg/kg、食肉類 (検体全体) では 0.05 mg/kg~0.56 mg/kg であり、このうち、過酢酸製剤が使用される可能性のあるオーストラリア、ニュージーランド及び米国を産地とするものでは 0.12 mg/kg~0.51 mg/kg のオクタン酸が定量された。(参照 1 4 3)

また、厚生労働省によれば、本試験の前に行った分析法開発時に、国産のリンゴから 0.40 及び 0.60 mg/kg、国産のオレンジから 0.64 及び 0.71 mg/kg のオクタン酸が検出されたとされている。さらに、厚生労働省によれば、国産検体が輸入検体に比べオクタン酸の含有量が高い場合もあったこと、検出量の標準偏差が大きい結果であったこと、天然由来か過酢酸製剤由来かの区別ができないことを合わせて考慮すると、過酢酸製剤由来のオクタン酸が残留するとは明確に判断できず、検出されたオクタン酸は天然由来の可能性が高いことが示唆されたとされている。(参照 1 4 5)

さらに、Beatriz ら (2011) の報告によれば、スペインで購入したリンゴジュース中には、オクタン酸が 1.7 ± 0.1 mg/kg 含まれていたとされており、(参照 1 4 6) Takahashi ら (2008) の報告によれば、フリーズドライ処理したタマネギの芽中には、オクタン酸が 0.27 μ g/g (0.27 mg/kg) 含まれ、(参照 1 4 7)

⁴⁶ ラズベリーは妨害ピークにより測定不能とされている。

⁴⁷ 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。

Arnáizら(2011)の報告によれば、フリーズドライ処理したブロッコリーの葉中には、オクタン酸が0.01~0.02 mg/g (10~20 mg/kg)含まれたとされている。(参照148)

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

2. 一日摂取量の推計

(1) 過酢酸、過オクタン酸、過酸化水素

① 海外における摂取量

a. 国際機関における摂取量の推計

2004年の第63回会合において、JECFAは、過酸化物の一般的な性質から、洗浄、噴霧等の処理をした食品には、過酢酸、過オクタン酸及び過酸化水素は残留しないと、これらについては摂取量の算出はしていない。(参照5)

b. 米国における摂取量

FDAによれば、殺菌料として食品に使用された過酢酸は一般に安全と認められる物質(GRAS物質)である酢酸及び酸素、水に容易に分解され、ヒトの摂取量は無視できるとしている。また、要請者によれば、FDAが作成した食品接触物質の累積推定一日摂取量(CEDI)のリストにおいて、過酢酸及び過酸化水素の摂取量は0と記されている。(参照2)

c. 欧州における摂取量

SCVPH(2003)は、上述(p94)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⁴⁸⁾)と推計している。さらに、ECETOC(2001)のEUにおける鶏肉の一日摂取量が32g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った100g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来の過酸及び過酸化水素の一日摂取量を 0.38×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計している。(参照30)

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(p94~95)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6)

⁴⁸ SCVPHによる体重65kgとした換算

② 我が国における摂取量

要請者は、平成24年国民健康・栄養調査を基に、我が国における野菜類（野菜ジュース及び漬け物を除く。）、果実類（ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。）、畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）、鳥肉及び肉類（内臓）の摂取量はそれぞれ251.6 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（p99）の欧州の鶏肉1 kg当たりの過酸及び過酸化水素の残留量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⁴⁹⁾（0.0019 mg/kg 体重/日以下）と算出している。（参照 149、150）

なお、要請者は、上述（p95）の牛肉及び鶏肉における残留試験においては、過酢酸及び過酸化水素の残留量がそれぞれ最大でも0.24 ppm又は0.09 ppmであり、上記推計で用いた残留量（0.25 mg/kg）を下回っていることから、当該残留試験結果を摂取量推計に用いる必要はないとしている。また、過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（p96）の我が国における密閉系での残留試験結果を摂取量推計に用いる必要はないとしている。

以上より、本委員会としては、要請者の考えを是認し、添加物製剤「過酢酸製剤」の使用に係る添加物「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。

さらに、本委員会は、添加物「過酸化水素」の使用基準改正に係る食品健康影響評価において、しらす加工品由来の摂取量0.0096 mg/人/日（0.00017 mg/kg 体重/日）を合算し、添加物「過酸化水素」の推定一日摂取量を0.1146 mg/人/日（0.0021 mg/kg 体重/日）と判断している（参照 24）。

(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（p95）の試験結果に、

⁴⁹⁾ $0.25 \times 421.2 / 1000 = 0.105$

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 65 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 5）

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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ⁵⁰）、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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ⁵⁰）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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を当時の累積推定摂取量 502 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ に加算し、640 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と算定している。（参照 2、34、35、36）

c. 欧州における摂取量

SCVPH（2003）は、上述（p94）の試験結果に基づき、体重 65 kg の成人が、過酢酸製剤で処理した鶏肉 1 kg を摂取した場合の過酢酸製剤由来の HEDP の摂取量を 0.17mg/人/日以下（0.0026 mg/kg 体重/日以下）と推定している。さらに、ECETOC（2001）の EU における鶏肉の一日摂取量が 32 g/人/日との報告から、この値をより現実的に過大に見積った 100 g/人/日を用いて、過酢酸製剤由来の HEDP の一日摂取量を 0.26×10^{-3} mg/kg 体重/日と推計している。（参照 30）

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 6）

② 我が国における摂取量

上述（p100）の JECFA による過酢酸製剤由来の HEDP の一日摂取量の「高めの推定」において、HEDP を 13 ppm 含む過酢酸製剤を用いた場合の HEDP の

⁵⁰ FDA による、成人の体重を 60 kg とした換算

残留量は、野菜及び果実で202.4 µg/kg、食肉で68 µg/kg、家禽肉及び家禽肉内臓で198 µg/kgとされている。(参照5) また、要請者は、一定濃度のHEDPを含む過酢酸製剤を用いて食肉を処理した後に、食肉中に残存するHEDP濃度を分析したところ、過酢酸製剤中のHEDP濃度と食肉中のHEDP濃度には直線関係があるとしている。(参照18、35) したがって、要請者は、使用基準案の上限であるHEDP濃度(食肉(食鳥肉を除く。))で24 ppm、食鳥肉で136 ppm)を含む過酢酸製剤を用いた場合のHEDPの残留量を、食肉で125.5 µg/kg⁽⁵¹⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で2071.4 µg/kg⁽⁵²⁾と推計している。これらを踏まえ、要請者は、平成24年国民健康・栄養調査から得られる食品の一日摂取量を基に、野菜類(野菜ジュース及び漬け物を除く。)、果実類(ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。)、畜肉(ハム、ソーセージ類を除く。)、鳥肉及び肉類(内臓)に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙3表66のとおり、添加物「HEDP」の一日摂取量を0.0024 mg/kg 体重/日程度と推定している。(参照149、150)

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

(3) オクタン酸

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5)

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111、151)

⁵¹ $68 \mu\text{g}/\text{kg} \times (24 \text{ ppm}/13 \text{ ppm}) = 125.5 \mu\text{g}/\text{kg}$

⁵² $198 \mu\text{g}/\text{kg} \times (136 \text{ ppm}/13 \text{ ppm}) = 2071.4 \mu\text{g}/\text{kg}$

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 6)

② 我が国における摂取量

a. 現在既に摂取されている量

我が国においてオクタン酸は指定添加物「脂肪酸類」に含まれており、香料としての使用が認められている。現在、既に摂取されている「脂肪酸類」としてのオクタン酸の量について、日本食品添加物協会（平成 22 年度）によれば「脂肪酸類」の年間出荷量調査に基づく一日摂取量は 1.147 mg/人/日、日本香料工業会（平成 24 年度）によれば「脂肪酸類」に含まれるオクタン酸の年間使用量に基づく一日摂取量は 0.868 mg/人/日、とされている。

また、我が国においてオクタン酸は既存添加物「高級脂肪酸」にも含まれている。要請者によれば、既存添加物「高級脂肪酸」の年間出荷量は 100,000 kg/年と報告されていることから、「高級脂肪酸」の 2 割がオクタン酸と仮定して、オクタン酸の年間使用量を 20,000 kg/年とし、これより食品廃棄量 20%分を除き、日本の人口 12,800 万人で除し、推定一日摂取量は 0.342 mg/人/日と算出されている。

したがって、年間使用量に基づく指定添加物由来の一日摂取量 0.868 mg/人/日と既存添加物由来の一日摂取量 0.342 mg/人/日を合計し、現在のオクタン酸の既に添加物として摂取されている一日摂取量を 1.21 mg/人/日と算出している。(参考 152、153、154)

また、オクタン酸の米国における摂取量は 200 mg/人/日と推定されている。米国人の一日脂肪摂取量は、米国政府による全国健康栄養調査 (NHANES、2007～2008) により、男女平均値で 86.7 g/人/日とされ、一方、日本人の脂肪摂取量は、国民健康・栄養調査により、男女平均値は 53.3 g/人/日とされている。以上のことから、要請者は、油脂の種類による摂取量比が日米間で同等と仮定し、日本人の食事成分由来のオクタン酸の摂取量は男性、女性平均で 123 mg/人/日⁵³⁾と推計している。(参照 5、155、156)

b. 2015 年 6 月の評価結果通知時の使用基準案を踏まえた摂取量

要請者は、JECFA による過酢酸製剤由来のオクタン酸の一日摂取量 (1.9

⁵³⁾ 200×53.3/86.7=123

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5) なお、要請者によれば、上述(p98)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145)

c. 今回の使用基準改正案を踏まえた摂取量

要請者は、食肉において、オクタン酸はHEDPと同様に残留すると考え、
米国で使用されている過酢酸製剤中のオクタン酸濃度の最大値(533 ppm)及
び上述(p101)のHEDPの残留量の推計を基に、過酢酸製剤を用いた場合の
オクタン酸の残留量を、食肉で2.79 mg/kg⁽⁵⁴⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で8.12
mg/kg⁽⁵⁵⁾と推計している。(参照18) これらを踏まえ、要請者は、平成24年
国民健康・栄養調査から得られる食品の一日摂取量を基に、畜肉(ハム、ソー
セージ類を除く)、鳥肉及び肉類(内臓)に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用
されると仮定して、別紙3表67のとおり、一日摂取量を0.35 mg/人/日と推
定し、b.で算出した3.11 mg/人/日を加算して、添加物製剤「過酢酸製剤」由
来の添加物「オクタン酸」及び既に指定されている他の添加物由来のオクタン
酸の推定一日摂取量の合計を3.46 mg/人/日と算出している。

以上より、本委員会としては、添加物由来のオクタン酸の推定一日摂取量
は、3.46 mg/人/日(0.062 mg/kg 体重/日⁽⁵⁶⁾)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5、26、29、140)

② 我が国における摂取量

a. 現在、既に摂取されている量

⁵⁴ $125.5 \mu\text{g}/\text{kg} \times (533 \text{ ppm}/24 \text{ ppm}) = 2.79 \text{ mg}/\text{kg}$

⁵⁵ $2071.4 \mu\text{g}/\text{kg} \times (533 \text{ ppm}/136 \text{ ppm}) = 8.12 \text{ mg}/\text{kg}$

⁵⁶ 体重55.1 kgとして換算

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 2）

b. 2015 年 6 月の評価結果通知時の使用基準案を踏まえて摂取が増加する量

要請者は、添加物製剤「過酢酸製剤」には、酢酸がオクタン酸の約 5 倍量含まれていると仮定しており、JECFA による過酢酸製剤由来のオクタン酸の一日摂取量（1.9 mg/人/日）に基づき、添加物「過酢酸製剤」由来の酢酸の一日摂取量を約 10 mg/人/日（ $1.9 \times 5 = 10$ ）としている。（参照 2）

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。

c. 今回の使用基準改正案を踏まえて摂取が増加する量

要請者は、食肉において、酢酸は HEDP と同様に残留すると考え、米国で使用されている過酢酸製剤中の酢酸濃度の最大値（6,767 ppm）及び上述（p101）の HEDP の残留量の推計を基に、過酢酸製剤を用いた場合の酢酸の残留量を、食肉で 35.39 mg/kg⁽⁵⁷⁾、家禽肉及び家禽肉内臓で 103.07 mg/kg⁽⁵⁸⁾と推計している。（参照 1 8）これらを踏まえ、要請者は、平成 24 年国民健康・栄養調査から得られる食品の一日摂取量を基に、畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）、鳥肉及び肉類（内臓）に添加物製剤「過酢酸製剤」が使用されると仮定して、別紙 3 表 68 のとおり、一日摂取量を 4.49 mg/人/日と推定している。

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

IV. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物製剤「過酢酸製剤」に関する安全性に係る知見が体内動態、毒性ともに認められなかったこと及び添加物製剤「過酢酸製剤」が、添加物「過酢酸」、添加物「1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸」、添加物

⁵⁷ $125.5 \mu\text{g}/\text{kg} \times (6,767 \text{ ppm}/24 \text{ ppm}) = 35.39 \text{ mg}/\text{kg}$

⁵⁸ $2071.4 \mu\text{g}/\text{kg} \times (6,767 \text{ ppm}/136 \text{ ppm}) = 103.07 \text{ mg}/\text{kg}$

「オクタン酸」、添加物「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」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「氷酢酸」の体内動態及び毒性に係る知見の検討は行わず、さらに、酢酸は食事経路で既に摂取されている量が相当多いことも踏まえ、添加物「氷酢酸」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 (p109) する。

(2) 過オクタン酸

過オクタン酸については、FDA (2000) が、過酢酸と過オクタン酸の毒性を過酸として総合的に考えていることを踏まえ、本委員会としては、過酢酸を被験物質とした試験成績を評価することで、過酢酸及び過オクタン酸を併せた総合的な評価が可能と判断した。添加物製剤「過酢酸製剤」の定義において、「オクタン酸の含有により、過オクタン酸が生成される場合がある。」とされており、JECFA (2006) によれば、使用時の過酢酸製剤中の濃度は、過酢酸が 213~220 ppm である場合、過オクタン酸は 14~25 ppm であるとされていること、また、米国における実態調査の結果、食肉及び家禽肉に使用されている過酢酸製剤中の各成分の濃度は、過酢酸が 2,000 ppm 以下、過オクタン酸が 233 ppm 以下であるとされていることから、いずれの場合においても過酢酸及び過オクタン酸のそれぞれの濃度には 10 倍程度の差があり、過オクタン酸の摂取量は実質的には過酢酸よりも少ないと考えられ、添加物製剤「過酢酸製剤」が添加物として適切に使用される場合、過オクタン酸に関する安全性に懸念はないと判断した。

2. HEDP

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

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

本委員会としては、HEDP について急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、イヌ 52 週間混餌投与試験から、1.3 mg/kg 体重/日 (HEDP として) を HEDP の NOAEL と判断した。

本委員会としては、HEDP について発がん性の懸念はないものと判断した。

また、ヒトにおける知見を検討した結果、HEDP・2Na を有効成分とする医薬

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

本委員会としては、添加物「HEDP」の我が国における推定一日摂取量（0.0024 mg/kg 体重/日）を勘案すると、HEDP の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、イヌ 52 週間混餌投与試験から得られた NOAEL 1.3 mg/kg 体重/日（HEDP として）を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を HEDP の ADI とした。

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

3. オクタン酸

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

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

本委員会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、オクタン酸を含むトリアシルグリセロールを摂取した場合、一時的に嘔気、腹部膨満感が認められたものの、食品添加物としての少量の摂取に係る安全性の懸念は認められないと判断した。

本委員会としては、オクタン酸について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2% 含むトリアシルグリセロールを投与したラット 91 日間混餌投与試験から、トリアシルグリセロールの NOAEL について、最高用量である 15,000 mg/kg 体重/日（雄で 13,200 mg/kg 体重/日、雌で 14,600 mg/kg 体重/日（トリアシルグリセロールとして））と判断した。また、オクタン酸の発がん性について判断する知見は認められなかった。

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

本委員会としては、オクタン酸を投与した試験からは NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、オクタン酸を 23.2% 含むトリアシルグリセロールを投与したラット 91 日間混餌投与試験から、トリアシルグリセロールの NOAEL について、最高用量である 15,000 mg/kg 体重/日（雄で 13,200 mg/kg 体重/日、雌で 14,600 mg/kg 体重/日（トリアシルグリセロールとして））

が得られていること、また、食事成分由来のオクタン酸の摂取量は、添加物由来の推定一日摂取量を大きく上回るものであることも考慮すれば、添加物「オクタン酸」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

4. 過酸化水素

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

過酸化水素の体内動態に係る知見を検討した結果、カタラーゼ等の酵素により速やかに代謝され、また、熱及び金属イオン存在下等で分解されることで、水及び酸素となると考えられた。また、食品表面においても、前述のメカニズムにより、過酸化水素は水及び酸素に分解される場合が多いと考えられた。なお、カタラーゼ活性については、種差及び個体差が知られており、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。一方、仮に食品表面に過酸化水素が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分解されると考えられた。

本委員会としては、過酸化水素は代謝活性化系非存在下では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、代謝、分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。

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

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

本委員会としては、添加物「過酸化水素」の我が国における推定一日摂取量を 0.105 mg/人/日 (0.0019 mg/kg 体重/日)⁵⁹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。

⁵⁹ 食品安全委員会は、しらす加工品由来の摂取量 0.0096 mg/人/日 (0.00017 mg/kg 体重/日) を合算した場合、添加物「過酸化水素」の推定一日摂取量を 0.1146 mg/人/日 (0.0021 mg/kg 体重/日) としている。

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

したがって、本委員会は、毒性試験成績から NOAEL が得られているものの、過酸化水素の安定性、体内動態のメカニズム、実際の摂取量、現在のリスク管理措置を考慮し、添加物「過酸化水素」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADIを特定する必要はないと判断した。

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

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

<別紙1：略称>

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

＜別紙2：毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
反復投与毒性 (過酢酸)	5又は28日 間試験	ラット	5日間	混餌	雄 10匹	過酢酸混合 物 (過酢酸 38%、過酸 化水素 14%、酢酸 27%)	0、60、120、 240、480、960 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)	詳細が不明であり本試験における NOAELを得られないと判断した。	Krügerら (1977) (参 照83)
			28日間		雌 20匹		0、6、21、420 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)		
		ブタ	5日間				0、約 1,400 ppm (過酢酸として)		
			8週間		各群雄 各 12匹		0、1、10、50 mg/L; 0、0.13~ 0.15、1.3~1.5、 6.5~7.6 mg/kg 体重/日		
	8週間試験	ラット	8日間	飲水		過酢酸		詳細が不明であり、本試験における NOAELは得られないと判断した。	Vegerら (1977) (参 照84)
	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42)
	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 雌雄、 匹数不 明	過酢酸混合 物 (過酢酸 40%、過酸 化水素 14%、酢酸 27%)	200 mg/L	詳細が不明であり、本試験における NOAELは得られないと判断した。	Juhrら (1978) (参 照42)
	13週間試験	ラット	13週間	強制経口	各群雄 雌各 10 匹	過酢酸混合 物 (過酢酸 5%、過酸	①全投与期間で 0 mg/kg 体重/日 (過酢酸として)	投与群③2.5 mg/kg 体重/日 (投与1~ 22日)で雄1匹死亡。死亡動物に、 肺うっ血、肺水腫、体重増加抑制が認	OECD (2008)で引 用 (Gaouら

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
生殖発毒性 (過酢酸)	7日間試験	ラット	7日間	飲水	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) で雄各2匹死亡、5.0 mg/kg 体重/日 (投与11~22日) で雌4匹死 亡、5.0 mg/kg 体重/日 (投与11~22 日) で雄1匹、雌3匹死亡。死亡動 物に、壊死性気管支炎、呼吸不全が認 められた。 本試験は、試験の途中で投与用量を漸 減しているとともに、OECDの指摘 する手技の問題も含めてその詳細は不 明であることから、本試験における NOAELは得られないと判断したが、 投与群②において、被験物質の投与に 関連する毒性所見が認められなかった ことから、少なくとも0.25 mg/kg 体 重/日 (過酢酸として) では毒性影響 は認められなかったと考えられる。	(2003) 原著 論文未確認) (参照38)
					各群雌 雌各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)		
生殖発毒性 (過酢酸)	7日間試験	ラット	7日間	飲水	各群雌 雌各12 匹	過酢酸混合 物 (過酢酸 15.16%及 び過酸化水 素14.39% を含む)	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)	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。 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。	OECD (2008) で引 用 (Leuschner ら(2004) 原 著論文未確 認) (参照3 8)
					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)				
生殖発毒性 (過酢酸)	多世代生殖毒 性試験	ラット	数世代	飲水	雄、匹 数不明	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42)
					雄、匹 数不明	過酢酸混合 物、(過酢酸)	200 mg/L		
生殖発毒性 (過酢酸)	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42)
					雄、匹 数不明	過酢酸混合 物、(過酢酸)	200 mg/L		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
		マウス モルモット ハムスター スナネズミ			雌雄、 匹数不 明	40%、過酸 化水素 14%、酢酸 27%)			照42)
	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38)
反復投与毒性 (HEDP)	91日間試験	ラット	①91日間 ②1週間	混餌	各群雌 雄各20 匹	HEDP・2Na	0、0.2、1.0%、 ; 0、100、500 mg/kg 体重/日 (HEDP とし て) 0、5.0% ; 0、 2,500 mg/kg 体 重/日 (HEDP と して)	②2,500 mg/kg 体重/日投与群において、死亡、重度な体重減少、剖検において、腺胃のびらん NOAEL 500 mg/kg 体重/日 (HEDP として)	Nixon ら (1972) (参 照86)

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	各群雄 雌各15 匹	HEDP	0、3,000、 10,000、30,000 ppm；0、150、 500、1,500 mg/kg 体重/日	詳細が不明であることから、本試験の NOAELを判断することはできないと 考えた。	FSANZ (2005) 及び JECFA (2006) で引 用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975a) 原著論文未確 認) (参照 5、6)
	90日間試験	イス	90日間	混餌	各群雄 雌各4 匹	HEDP	0、1,000、 3,000、10,000 ppm、0、25、 75、250 mg/kg 体重/日	詳細が不明であることから、本試験の NOAELを判断することはできないと 考えた。	FSANZ (2005) 及び JECFA (2006) で引 用 (Industrial Biotest Labs Inc. (1975b) 原 著論文未確 認) (参照 5、6)
	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、再生傷及び石灰化、 60 mg/kg 体重/日以上投与群で骨の変 化、20 mg/kg 体重/日以上投与群で、 体重増加抑制 LOAEL 20 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Naとして)	Huntingdon Research Centre Ltd, (1988a) (参照89) (未公表)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	12か月間試験	ラット	12か月間	混餌		HEDP・2Na	0、2.2、8.6、30、86、216 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	216 mg/kg 体重/日投与群で、状態悪化に伴う死亡、死亡例で消化管における変化、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制、病理組織学的検査において腸間膜リンパ節における変化、8.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、軽度の貧血傾向、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨の変化、病理組織学的検査において下垂体に変化	HAZLETON LABORATOIRES AMERICA, INC. (1984)、NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC. (1989) (参照91、92) (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、再生後及び石灰化、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93) (未公表)
								NOAEL 20 mg/kg 体重/日 (HEDP・2Na として)	

	3 か月間試験	イヌ	3 か月間	混餌	各群雄 雌各 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> <ul style="list-style-type: none"> ・一般状態：死亡例で食欲廃絶、嘔吐、血便、自発運動の減少、粘膜の蒼白、横臥位、鎮静状態、切迫と殺例で死亡例の症状に加えて、摂水量減少傾向、軟便、起立不能、脱力状態、振戦、前瘦、流涎、粘膜の赤色化及び体温の低下など、死亡例、生存例ともに摂餌量減少 ・血液学的及び血液生化学的検査：赤血球、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、GOT、総ビリルビン、GPT、CPK、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、総タンパク、BUN、クレアチニン及び尿酸の上昇又は増加など ・尿検査：タンパク尿 (雌 1 例) ・器官重量：死亡例及び切迫と殺例に胸腺の減少傾向、死亡例に肺、肝臓及び腎臓の増加傾向 ・剖検：死亡例及び切迫と殺例では、消化管粘膜、腎臓の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 ・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限局した炎症性細胞反応を伴った潰瘍と食道のうっ血、肝臓の脂肪沈着。切迫と殺例では胃のエオジン好性分泌液、胃小窩内のこわねた細胞塊、胃小窩の拡張、胃の腺細胞の再生像、粘膜固有層の線維 	永田ら (1989a) (参照 8 8)
--	---------	----	-------	----	------------------	--------------	--	---	----------------------------

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
								<p>化、粘膜下組織における浮腫、炎症性細胞浸潤、動脈炎及び線維化</p> <p>40 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血陽性、生存例で、嘔吐、軟便、血便、流涎、自発運動の減少あるいは舌なめずり、いずれも回復期間で回復</p> <p>NOAEL 10 mg/kg 体重/日 (HEDPとして 8.24 mg/kg 体重/日)</p>	
	52 週間試験	イス	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)	<p>40 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血陽性(雌雄)、腎臓の相対重量の増加剖検：消化管粘膜の暗赤色化、肋骨の変形病理組織学的検査：骨端軟骨の厚さの増加、オステオイド様物質の出現、軟骨細胞の配列の乱れ、歩行状態の異常(投与期間後半から。回復期間中に項日的に回復傾向、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)</p> <p>8.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血陽性(雌)、組織学的検査について、骨端軟骨の厚さの増加、オステオイド様物質の出現、軟骨細胞の配列の乱れ</p> <p>NOAEL 1.6 mg/kg 体重/日 (HEDPとして 1.3 mg/kg 体重/日)</p>	永田ら (1989b) (参照 94)
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	<p>発がん性なし</p>	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 S	無処置対照 混餌	各群雄 雌各22 匹	HEDP・ 2Na	①0% ; 0 mg/kg 体重/日	⑤250 mg/kg 体重/日 (妊娠6~15日投与) 投与群で、産児 (F _{1a}) 数の減少、死産児 (F _{1b}) 数の増加、生存胎児 (F _{2a}) 数の減少 ③250 mg/kg 体重/日 (2世代連続投与) 投与群で、離乳児体重について、F ₁ と比較してF _{2a} で減少、F _{1b} 母動物での妊娠黄体 (排卵) 数と着床数の減少、5群における生存胎児 (F _{2a}) 数の減少 (胚死亡率の増加)、F _{1b} 動物での妊娠率の低下とF _{1b} 母動物からの産児数/生存胎児数の低下 生殖毒性及び発生殖毒性に係る NOAEL 50 mg/kg 体重/日	Nolen & Buehler (1971) (参 照98)
							②0.1% ; 50 mg/kg 体重/日		
③0.5% ; 250 mg/kg 体重/日									
④0.1% ; 50 mg/kg 体重/日									
⑤0.5% ; 250 mg/kg 体重/日									
出生前発生毒性試験	ウサギ	ウサギ	妊娠2~16日 (人工授精日を妊娠1日と起算)	強制経口	各群雌 各25匹	HEDP・ 2Na	0, 0 (無処置対 照群)、100, 500 (途中から250 に変更) mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日投与群で、投与4~5日までに母動物20匹が死亡 100 mg/kg 体重/日投与群で、受胎率の減少	Nolen & Buehler (1971) (参 照98)
				混餌	各群雌 各20匹		100 mg/kg 体重/日 (強制経口) 投与群で、胎児体重の減少 発生殖毒性に係る NOAEL, 50 mg/kg 体重/日		
			強制経口				0, 100 mg/kg 体 重/日		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	妊娠前・妊娠初期投与試験	ラット	雄：交配から交尾成立まで 雌：交配15日前から妊娠7日	強制経口	各群雄雌各24匹	HEDP・2Na	0、100、300、500 (雄のみ)、1,000 (雌のみ)、1,500 (雌のみ) mg/kg 体重/日	<p>1,500 mg/kg 体重/日投与群で、雌24例中17例が死亡し、残りの雌も中毒症状のため全例切迫と殺を実施</p> <p>1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・親動物：体重増加抑制、妊娠時体重増加抑制、摂餌量低下、自発運動減少、呼吸緩徐、眼輪下垂、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)、消化管粘膜炎の出血、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 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 ・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、流産、流産、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 300 mg/kg 体重/日投与群の雄 ・親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、着床率低下 300 mg/kg 体重/日投与群の雌 ・親動物で妊娠時体重増加抑制、着床率低下 <p>一般毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL 300 mg/kg 体重/日</p>	広橋ら (1989) (参照 9.9)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群数定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	器官形成期投 与試験	ラット	妊娠 7~17 日	強制経口	各群雌 36 匹	HEDP・ 2Na	(本試験) 0、 100、300、 1,000、1,500 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以上投与群 ・母動物：妊娠期間中の体重と摂餌量 の低下、自発運動減少、呼吸深大、 流涙、閉眼、妊娠時死亡、妊娠時切 迫と殺、胃又は小腸の出血、内容物 の着色変化 ・胎児：肩甲骨及び肋骨の湾曲（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） 本試験の 100 及び 300 mg/kg 体重/日 投与群でみられた胎児及び出生児の体 重の高値は、追加試験では認められな かった。 一般毒性及び発毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日	広橋ら (1989) (参 照 9 9)
					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 (追加試験) 0、 30、100、300、 600 mg/kg 体重/ 日	600 mg/kg 体重/日投与群 ・母動物：体重増加抑制、摂餌量低 下、死亡 (2/23 匹)、自発運動減 少、呼吸緩徐及び眼瞼下垂、腺胃部に 出血痕、小腸及び盲腸に着色性内容物 300 mg/kg 体重/日以上投与群で、F ₁ 児について、用量相関性のある腎重量 の増加 (生後 56 日) 一般毒性に係る NOAEL 300 mg/kg 体重/日、発毒性に係る NOAEL 100 mg/kg 体重/日 抗原性を有しない	広橋ら (1989) (参 照 9 9)
				各群雌 20 匹					
アレルギー性 (HEDP)	皮内投与試験	モルモット		皮内	雄	HEDP・ 2Na			茶蘭ら (1989) (参 照 100)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (HEDP)	症例報告 (医薬品としての使用経験)	ヒト				HEDP・2Na	200~1,000 mg/人/日	消化性潰瘍 (0.1%未満)、肝機能障害、黄疸、汎血球減少 (0.1%未満)、無顆粒球症、頸骨壊死、頸骨骨髄炎、大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型的骨折 その他の副作用	医薬品添付文書 (2011) (参照103)
	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104)
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、13クール)	経口	本剤群 95例	HEDP・2Na	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104)
					対照群 104例	対照薬 (アルファカルシドール)			
介入試験	ヒト (重症の骨粗しょう症患者)	ヒト (重症の骨粗しょう症患者)	156週間 (2週間投与して10週間休薬する計12週間を1クールとし、13クール)	経口	55例	HEDP・2Na	400 mg/人/日	副作用の頻度は45.5%であり、悪心、胃部不快感が各4例、下痢、腹部膨満感が各3例認められたとされている。	医薬品医療機器総合機構 (2009) (参照104)
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12)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	症例報告	ヒト(外傷性脳障害で、骨形成抑制のコントロール目的)	7か月		12歳男児	HEDP・2Na	20 mg/kg 体重/日	くる病様症状	Silverman (1994) (参照105)
反復投与毒性(オクタタン酸又はトリアシルグリセロール)	混餌投与試験	イヌ ラット		混餌	-	オクタタン酸	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110)
	6週間試験	ラット	6週間	混餌	雄、匹数不明	オクタタン酸、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111)
	56日間試験	ラット	56日間	混餌	-	オクタタン酸 ナトリウム	6 g/kg 体重/日	詳細が不明でありNOAELは得られないと判断した。	FASEB(1974)で引用(King(1960)(参照99)
	91日間試験	ラット	91日間	混餌	各群雄 雄各25匹	カブレニン(オクタタン酸(23.2%)、デカン酸(26.6%)及びドデカン酸(45.0%)からなるトリアシルグリセロール)	0、5.23、10.23、15%; 0、約5,000、約10,000、約15,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量NOAEL 15% (約15,000 mg/kg 体重/日 (雄で13,200 mg/kg 体重/日、雌で14,600 mg/kg 体重/日 (トリアシルグリセロールとして))	Webb(1993)(参照112)

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	試験結果概要及び本委員会の判断 詳細が不明であり、NOAELは得られ ないと判断した。	Elder (1980) (参照11 3)
	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11 3)
	47週間試験	ラット	47週間	混餌	各群雄 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11 4)
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	トリアシル 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採取により オクタンのばく露があることは確か ではあるものの、オクタンの以外の要 因による影響が大きい。そのため、本試験に 基づきオクタンの評価を行うことは 適切ではないと判断した。	NTP (1994) (参 照115)
生殖発生毒性 (オクタ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、見動物に對する 検査が不十分であることから、本試験 成績に基づき添加物「オクタ酸」の 生殖発生毒性の評価は困難と判断し た。	Narotsky (1994) (参 照116)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	試験物質	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 生毒性試験	ラット	三世代	混餌		トリアシル グリセロール (オクタ ン酸及びデ カン酸から なる)	オクタン酸(7.4 mg/kg 体重/日) 及びデカン酸 (2.5 mg/kg 体重 /日) 含有	詳細が不明であり、NOAELは得られ ないと判断した。	Binghamら (2001)(参 照110)
	三世代生殖発 生毒性試験	ラット	三世代	混餌	F ₀ 世代 の雄、匹 数不明	中鎖トリア シルグリセ ロール(オ クタン酸 (75%)及 びデカン酸 (25%)か らなる)	対照群、19.6%	単用量のみで実施されていること及び 詳細が不明であることから、NOAEL は得られないと判断した。	Harkins & Sarett (1968)(参 照117)
	介入試験	ヒト	10週間		8例	トリアシル グリセロール (オクタ ン酸 (77.7%) 等からな る)	総摂取カロリーの 40%量	投与3日程度に一時的な嘔気、腹部膨 満感が認められたとされている。	EFSA (2009)で引 用(Hashim ら(1960)) (参照33)
	介入試験	ヒト	一晩絶食 後、単回		4例	トリアシル グリセロール (オクタ ン酸 (71%)等 からなる)	1g/kg 体重(ト リアシルグリセロ ールとして)	毒性所見なし	EFSA (2009)で引 用(CTFA (1980)) (参照33)
	Maximization 試験 (レビュー)	ヒト	48時間	ワセリン に混じ閉 鎖パッチ で皮膚に 適用	25例	オクタン酸	1%	刺激性なし	Bingham (2001) (参照11 0)

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 四、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及び単用量による試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。	青木、谷 (1972) (参 照123)
	40日間試験	マウス	40日間	飲水	投与群 雄8 四、対 照群雄8 匹	過酸化水素	0、0.5%	投与した過酸化水素の安定性が不明であること及び単用量での試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。	EU (2003) で引用 (Kihlstrom ら (1986) 原 著論文未確 認) (参照3 9)
	14日間試験	マウス	14日間	飲水	各群雌 雄10匹	過酸化水素	0、200、1,000、 3,000、6,000 ppm； 雄：0、42.4、 164、415、536 mg/kg 体重/日 雌：0、48.5、 198、485、774 mg/kg 体重/日	投与した過酸化水素の安定性が不明であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。	EU (2003) で引用 (Du pont (1995) 原著論文未確 認) (参照3 9)

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	各群雄 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	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)	Weinerら (2000) (参 照124)
	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%	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。 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39)
	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 (Roma- nowskiら (1960)原著 論文未確認) (参照39)

22

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、血糖たんぱく濃度の減少 NOAEL 30 mg/kg 体重/日	川崎ら (1969) (参 照125)
	90日間試験	ラット	90日間	混餌	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、9.3、 18.5 mg/kg 体重/ 日	投与した過酸化水素の安定性が不明であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。	川崎ら (1969) (参 照125)
	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：胃粘膜びらん上の痙攣、筋層の小円形細胞浸潤 NOAEL 168.7 mg/kg 体重/日	伊藤ら (1976) (参 照122)
	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	試験方法に問題があり、統計学的解析がなされていないことから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。	Takayamaら (1980) (参 照126)

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(Kihlstromら(1986)原著論文未確認)(参照39)
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127、128)
	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な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129)
	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(B6C3F1)、低カタラーゼ活性マウス(C3H/Cs*))	6か月間	飲水	各18~ 24匹	過酸化水素	0.4%	カタラーゼ活性の違いによる十二指腸の増殖性病変の発生率の差を検討することを目的とする試験であり、本試験の目的及び試験方法を踏まえると、発がん性の判断はできないと判断した。	Itoら(1984)(参照75)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	発がん性試験	ラット	18か月間	飲水	各群雌雄各50匹	過酸化水素	0、0.3、0.6% ; 雄：0、195、433 mg/kg 体重/日 雌：0、306、677 mg/kg 体重/日	0.3%以上投与群で、体重増加抑制、初期・数匹に鼻出血 過酸化水素に発がん性が認められなかったことに留意するが、本試験では6か月間の回復期間を設けていることから現在の一般的な発がん性試験と異なる方法で行われており、本試験の結果によって過酸化水素の発がん性の有無を判断することができないと考えた。	Takayamaら (1980) (参照 126)
	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 10匹	a. イニシエーション段階: MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階: 無処置 a. イニシエーション段階: MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階: エタノール、ピロ亜硫酸カリウム又はホルムアルデヒド a. イニシエーション段階: MNNG (100 mg/L) b. プロモーション段階: 過酸化水素 (1%) a. イニシエーション段階: 無処置 b. プロモーション段階: 無処置又はエタノール、ピロ亜硫酸カリウム若しくはホルムアルデヒド a. イニシエーション段階: 無処置 b. プロモーション段階: 過酸化水素 (1%)	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 130)	

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) ①投与7日及び投与 28日に各雄を雌マウ ス2匹と同居 ②投与21日に各雄を 雌マウス2匹と同居 ③投与21日に各雄を 雌マウス2匹と数日 間交配 ④投与21日に雄をと 殺して精巣上体の精 子を検査	各群雄 12匹	過酸化水素	0.33、1、3% 0.33、1%投与群 ではさらに①~④ 群(各小群雄3 匹)に分けた	対照群が設定されていないことや詳細 が確認できないことから、NOAELを 判断できなかった。	Walesら (1959) (参 照133)
	生殖毒性試験	ラット	5か月間	飲水	雌乳雄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 も確認できなかった。	Hankinら (1958) (参 照134)
	生殖毒性試験	ラット	45日間	強制経口	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	LD ₅₀ の1/10~1/5 量/日	詳細が不明であることから、NOAEL を判断できなかった。	EU (2003) で引用 (Antonova ら (1974)) (参照39)
	生殖毒性試験	ラット	6か月間	強制経口	雌雄、 匹数不 明	過酸化水素	0、0.005、0.05、 0.5、5.0、50 mg/kg 体重/日	詳細が不明であることから、NOAEL を判断できなかった。	EU (2003) で引用 (Antonova ら (1974)) (参照39)
	発生毒性試験	ラット	妊娠の臨界 期に1週間	混餌	A: 各群 4~8匹 (妊娠 20日に 母動物 から摘 出した 胎児)	過酸化水素	0、0.02、0.1、 2.0、10%	投与した過酸化水素の安定性が不明で あり、また、本試験の詳細を確認でき なかったことから、NOAELを判断で きなかった。	森山ら (1982) (参 照135)

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 せた母 動物を 約4週 間観 察)				

<別紙3：HEDP、オクタン酸、酢酸 残留量、推定摂取量>

表 64 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 65 欧州における HEDP の推定摂取量

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

表 66 我が国における HEDP の推定摂取量

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

表 67 我が国におけるオクタン酸の推定摂取量

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

表 68 我が国における酢酸の推定摂取量

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

<参照>

- 1 厚生労働省, 食品健康影響評価について, 第 644 回食品安全委員会 (平成 29 年 3 月 28 日)
- 2 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)
- 3 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)
- 4 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令 (平成 28 年厚生労働省令第 160 号) 及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成 28 年厚生労働省告示第 363 号) (平成 28 (2016) 年 10 月 6 日)
- 5 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.
- 6 Food Standards Australia New Zealand, Final Assessment Report Application A513, Octanoic Acid as a Processing Aid, 23 March 2005.
- 7 酢酸、過酸化水素、氷酢酸. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 275, 358, 552-3
- 8 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
- 9 Cords BR and Dychdala GR: Sanitizers: Halogens, Surface-Active Agents, and Peroxides. Antimicrobials in foods, 2nd ed. 1993; 469-537
- 10 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成 28 年厚生労働省告示第 382 号) (平成 28 (2016) 年 10 月 27 日)
- 11 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

-
- 12 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
- 13 Codex Alimentarius Commission. JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (CRD23)
- 14 IPA Database by CCFA. <http://www.ccfa.cc/IPA/>
- 15 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.
- 16 Food and Drug Administration: The Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs), §173.370 Peroxyacid.
- 17 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).
- 18 米国食肉輸出連合会, 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質 (過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素) の使用基準改正に係る概要書, 2015年12月
- 19 Steptoe & Johnson LLP: Safety Assessment For Use of Peroxyacetic Acid Antimicrobials on Meat, 2015
- 20 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
- 21 Australia New Zealand Food Standards code Standard 1.3.3 Processing Aids
- 22 食品安全委員会: 添加物評価書 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質 (過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素), 2015年6月
- 23 食品安全委員会: 添加物評価書 過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質 (過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1, 1-ジホスホン酸、オクタン酸、酢酸、過酸化水素) (第2版), 2015年12月
- 24 食品安全委員会: 添加物評価書 過酸化水素, 2016年2月

-
- ²⁵ 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
- ²⁶ 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
- ²⁷ WHO and FAO (ed.), Technical Report Series 653, Evaluation of Certain Food Additives. Twenty-Fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1980; 12-4
- ²⁸ 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
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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
- ³¹ 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
- ³² 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

-
- ³³ 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.
- ³⁴ 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)
- ³⁵ 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)
- ³⁶ 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)
- ³⁷ 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
- ³⁸ OECD (ed.), Peracetic acid, OECD HPV Chemical Programme, SIDS Dossier, approved at SIAM26. 15-18 April 2008
- ³⁹ Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report Hydrogen Peroxide, 2nd Priority List. 2003; 38.
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ Kirk O: Enzyme Catalyzed Degradation and Formation of Peroxycarboxylic Acids. Biocatalysis 1994; 11: 65-77
- ⁴² Juhr VN-C: Tränkwassersterilisation mit Peressigsäure Z Versuchstierk 1978; 20: 65-72

-
- 4³ 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
- 4⁴ Heaney RP and Saville PD: Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 20(5): 593-604
- 4⁵ 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
- 4⁶ 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
- 4⁷ 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
- 4⁸ Gural RP, Chung VS, Shrewbury RP and Ditterts LW: Dose-dependent Absorption of Disodium Etidronate. *J Pharm Pharmacol.* 1985; 37: 443-5
- 4⁹ Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilsons MA and Bevan JA: Absorption of Oral Diphosphonate in Normal Subjects. *Clin Endocrinol.* 1986; 24: 57-62
- 5⁰ 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
- 5¹ Greenberger NJ, Franks JJ and Isselbacher KJ: Metabolism of 1-C¹⁴ Octanoic and 1-C¹⁴ Palmitic Acid by Rat Intestinal Slices. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1965; 120: 468-72
- 5² Schwabe AD, Bennett LR and Bowman LP: Octanoic acid Absorption and Oxidation in Humans. *J. Appl physiol.* 1964; 19: 335-7
- 5³ 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
- 5⁴ 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
- 5⁵ Chance B, Sies H and Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews* 1979; 59: 527-605

-
- ⁵⁶ Fridovich I: The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-80
- ⁵⁷ Fridovich I: Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 239-57
- ⁵⁸ Shaw A, Cooperman A and Fusco J: Gas embolism produced by hydrogen peroxide. *New England J. Med* 1967; 277(5): 238-41
- ⁵⁹ Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W and Kim K: Peroxiredoxin, a Novel Family of Peroxidases. *IUBMB Life* 2001; 52(1): 35-41
- ⁶⁰ 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
- ⁶¹ Carlsson J: Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. *J. Oral. Pathol* 1987; 16: 412-6
- ⁶² 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
- ⁶³ 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
- ⁶⁴ Witting PK, DouglasDJ and Mauk AG: Reaction of Human Myoglobin and H₂O₂. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(27): 20391-8
- ⁶⁵ Gutteridge JM: Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol. Interact.* 1994; 91: 133-40
- ⁶⁶ 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
- ⁶⁷ 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
- ⁶⁸ 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
- ⁶⁹ Manohar M and Balasubramanian KA: Antioxidant enzymes in rat gastrointestinal tract. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1986; 23(5) : 274-8

-
- ⁷⁰ Calabrese EJ and Canada AT: Catalase: Its role in xenobiotic detoxification. *Pharmac. Ther.* 1989; 44: 297-307
- ⁷¹ Rechcigl MJR and Heston WE: Tissue Catalase Activity In Several C57BL Substrains and In Other Strains of Inbred Mice. 1963; 30: 855-64
- ⁷² Feinstein RN, Braun JT and Howard JB: Acatalasemic and Hypocatalasemic Mouse Mutants. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1967; 120: 165-9
- ⁷³ 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
- ⁷⁴ 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
- ⁷⁵ Ogata M: Acatalasemia. *Hum. Genet.* 1991; 86: 331-40
- ⁷⁶ 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
- ⁷⁷ Sodeinde O: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Buillieres-Clin.-Haematol* 1992; 5(2): 367-82
- ⁷⁸ Food and Drug Administration: 21 CFR Part 173. Secondary Direct Food Additives Permitted in Food Human Consumption. *Federal Register* 2000; 65(228): 70660-1.
- ⁷⁹ 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
- ⁸⁰ Yamaguchi T and Yamashita Y: Mutagenicity of Hydroperoxides of Fatty Acids and Some Hydrocarbons. *Agric Biol Chem.* 1980; 44(7): 1675-8
- ⁸¹ CALIFORNIA DEPARTMENT OF PESTICIDE REGULATION PUBLIC REPORT 2006-4 Peroxyoctanoic acid
- ⁸² An Acute Oral Toxicity Study in Rats with KX-6176 Final Report, 2004 (未公表)

-
- ⁸³ Krüger VS: Toxikologische Aspekte der Zwischendesinfektion am Beispiel der Peressigsäure. Monatshefte vet med 1977; 32: 785-8
- ⁸⁴ Veger J, Svihovcova P, Benesova O and Nejedly K: Toxicité subchronique du Persteril par voie Buccale. Ceskoslovenska Hygiene. 1977; 22(2): 59-63
- ⁸⁵ 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
- ⁸⁶ 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
- ⁸⁷ 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
- ⁸⁸ 永田良一, 永田貴久, 鬼丸俊夫, 田中薫, 大西端男, 永田次雄: SM-5600のビーグルにおける急性毒性試験. 基礎と臨床 1989; 23(4): 11-42
- ⁸⁹ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO RATS FOR 13 WEEKS (Final Report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 (未公表)
- ⁹⁰ 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
- ⁹¹ ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN RATS M7022.02 FINAL REPORT VOLUME 1, HAZLETON LABORATORIES AMERICA. INC, 1984 (未公表)
- ⁹² 830.59.00-CR, One Year Chronic Toxicity of M7022.02 in Rats Special Report, NORWICH EATON PHARMACEUTICALS INC, 1989 (未公表)
- ⁹³ SM-5600 SUBACUTE ORAL TOXICITY TO MICE FOR 13 WEEKS (Final report), Huntingdon Research Centre Ltd, 1988 (未公表)
- ⁹⁴ 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
- ⁹⁵ 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

-
- ⁹⁶ SM-5600 POTENTIAL TUMORIGENIC EFFECTS IN PROLONGED ORAL ADMINISTRATION TO MICE VOLUME I, Huntingdon Research Centre Ltd, 1990 (未公表)
- ⁹⁷ 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)
- ⁹⁸ 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
- ⁹⁹ 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
- ¹⁰⁰ 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
- ¹⁰¹ 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
- ¹⁰² Dziejcz-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
- ¹⁰³ 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
- ¹⁰⁴ 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
- ¹⁰⁵ 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
- ¹⁰⁶ Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: *Environ Mol Mutagen.* 1988; 11(12): 1-158
- ¹⁰⁷ 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
- ¹⁰⁸ Zimmermann FK: Mutagenicity screening with fungal systems. *Ann NY Acad Sci.* 1983; 407: 186-96

-
- ¹⁰⁹ Jenner PM, Haan EC, Taylor JM, Cook EL and Fitzhugh OG: Food Flavourings and Compounds of Related Structure I. Acute Oral Toxicity. *Fd Cosmet Toxcol.* 1964; 2: 327-43
- ¹¹⁰ Bingham E, Cohrssen B and Powell CH: Aliphatic carboxylic acids, saturated- 13.0 Caprylic acid *Patty's Toxicology.* 5th ed. 2001; 5: 725-7,775-81
- ¹¹¹ 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
- ¹¹² Webb DR, Wood FD, Bertram TA and Fortier NE: A 91-Day Feeding Study in Rats with Caprenin. *Fd Cosmet Toxcol.* 1993; 31(12): 935-46
- ¹¹³ Elder RE: Final Report of the Safety Assessment for Caprylic/Capric Triglyceride. *J Environ Pathol Toxicol.* 1980; 4(4): 105-20
- ¹¹⁴ Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30
- ¹¹⁵ 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
- ¹¹⁶ 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
- ¹¹⁷ Harkins RW and Sarett HP: Nutritional Evaluation of Medium-Chain Triglycerides in the Rat. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45(1): 26-30
- ¹¹⁸ 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
- ¹¹⁹ Kenesese SM and Smith LL: Hydrogen peroxide mutagenicity towards *Salmonella typhimurium.* *Teratog Carcinog Mutagen.* 1989; 9: 211-8
- ¹²⁰ Keck M, Stehlik G and binder W: Mutagenitätsuntersuchungen von Wasserstoffperoxid- bzw. Wasserstoffperoxid- Katalase Behandelte Milch. *Österreichische Milchwirtschaft.* 1980; 2: 7-14

-
- 1²¹ (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
- 1²² 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
- 1²³ 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
- 1²⁴ 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
- 1²⁵ 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
- 1²⁶ 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
- 1²⁷ 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
- 1²⁸ 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
- 1²⁹ 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
- 1³⁰ 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
- 1³¹ 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
- 1³² Padma PR, Lalitha VS, Amonkar AJ and Bhide SV: Carcinogenicity studies on the two tobacco-specific Nnitrosamines, N'-nitroso-nornicotine and 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 1989; 10(11): 1997-2002

-
- 133 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
- 134 Hankin L: Hydrogen peroxide, Ingestion and the growth of rats. Nature 1958; 182: 1453
- 135 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
- 136 Chalmers RL: Hydrogen peroxide in anterior segment physiology: A literature review. Optometry and Vision Science. 1989; 66: 796-803
- 137 Harry LS and Knoph MD: Reaction to hydrogen peroxide in a contact-lens wearer. Amer. J. Ophthalmol
- 138 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
- 139 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)
- 140 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.
- 141 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)
- 142 Residue Validation Study for Antimicrobial Treatment for Meat and Poultry, ECOLAB, 2015 (未公表)
- 143 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
- 144 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
- 145 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

-
- 146 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
- 147 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
- 148 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
- 149 厚生労働省, 過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジオキソホン酸、オクタノ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
- 150 厚生労働省, 平成24年国民健康・栄養調査報告, 2014
- 151 National research council, 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, 1989.
- 152 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
- 153 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
- 154 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
- 155 CDC, Age-Adjusted Kilocalorie and Macronutrient Intake Among Adults Aged ≥ 20 Years, by Sex, National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2008
- 156 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.