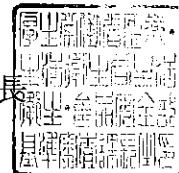


生食基発 1029 第 1 号
平成 27 年 10 月 29 日

内閣府
食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局

生活衛生・食品安全部基準審査課長



食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

平成 24 年 9 月 18 日付け府食第 786 号により提出依頼のありました過酸化水素の食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



平成 27 年 10 月 27 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
生活衛生・食品安全部
基準審査課長 殿

株式会社カワクボ製作所

平成 24 年 9 月 18 日付けの食品安全委員会からの「過酸化水素」の提出依頼（別添 1）に対し、以下の通り回答申し上げます。

- 1 文献検索等を行い、「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010 年 5 月 27 日食品安全委員会決定）」（以下「指針」という。）の別表 1 に掲げる評価に必要な資料に該当するものがあれば、提出すること。
- 2 指針の別表 1 に掲げる評価に必要な資料を全て提出できない場合、「食品添加物の指針及び使用基準改正に関する指針について（平成 8 年 3 月衛化第 29 号）」の表 2 の 1～5 の検討事項が満たされることを確認し、食品常在成分であること又は食品若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかであることを示して、資料不足を補うこと。
- 3 低カタラーゼ血症又は無カタラーゼ血症の人が過酸化水素を摂取した場合について、過酸化水素の体内動態及び毒性を考察するに資する資料を提出すること。

平成 27 年 6 月 30 日、食品安全委員会が添加物評価書「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）」（以下「評価書」という。）を公表し、評価書の中で過酸化水素の評価がなされています。これを参照し、I. 添加物の概要、II. 有効性に関する知見及びIII. 安全性に係る知見について概要書を修正しました。

併せて、文献検索を行い、過酸化水素の最新の知見を調査しましたが、評価書で記載された以降の新しい知見を確認することはできませんでした。

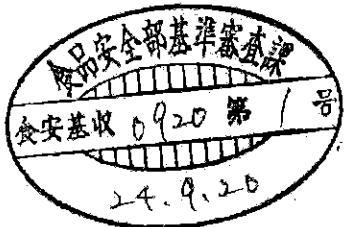
- 4 我が国における、過酸化水素の使用基準改正前と改正後の一日摂取量をそれぞれ指針に掲げる方法により推計し、報告すること。

過酸化水素の我が国における摂取量について、「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010 年 5 月 27 日食品安全委員会決定）」を基に再度算出しました。現行基準等に基づく過酸化水素の摂取量は評価書に記載のとおり

0.105mg/人/日（0.0019mg/kg 体重/日）であり、使用基準改正後の添加物由来の過酸化水素の推定一日摂取量は、使用基準改正に伴う過酸化水素の摂取量 0.0096mg/人/日（0.00017mg/kg 体重/日）を合算し、0.1146mg/人/日（0.0021mg/kg 体重/日）となっています。

5 上記1～4に関連する資料や考察があれば、あわせて提出すること。

上記1～4の回答を踏まえ、既に提出しています「食品添加物使用基準改正の要請資料　過酸化水素」を修正いたしましたので、別添2のとおり提出いたします。



府食第786号
平成24年9月18日

厚生労働省医薬食品局食品安全部
基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

平成24年5月18日付け厚生労働省発食安0518第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた過酸化水素に係る食品健康影響評価について、平成24年8月21日開催の食品安全委員会添加物専門調査会（第109回会合）における審議の結果、別紙のとおり補足資料が必要となりましたので、平成25年9月末までに提出をお願いいたします。

なお、平成25年9月末までに補足資料を提出できないことが明らかとなつた場合は、速やかに提出できない理由及び今後の対応方針について提出をお願いいたします。

(別紙)

過酸化水素の食品健康影響評価に必要な補足資料

	補足資料	要求の理由
1	文献検索等を行い、「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月27日食品安全委員会決定）」（以下「指針」という。）の別表1に掲げる評価に必要な資料に該当するものがあれば、提出すること。	過酸化水素の安全性評価に必要であるため。
2	指針の別表1に掲げる評価に必要な資料を全て提出できない場合、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について（平成8年3月衛化第29号）」の表2の1~5の検討事項が満たされることを確認し、食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかであることを示して、資料不足を補うこと。	同上
3	低カタラーゼ血症又は無カタラーゼ血症のヒトが過酸化水素を摂取した場合について、過酸化水素の体内動態及び毒性を考察するに資する資料を提出すること。	同上
4	我が国における、過酸化水素の使用基準改正前と改正後の一日摂取量をそれぞれ指針に掲げる方法により推計し、報告すること。	同上
5	上記1~4に関連する資料や考察があれば、併せて提出すること。	同上

(別添2)

過酸化水素概要書

株式会社カワクボ製作所

平成24年（2012年）5月
平成27年（2015年）10月差し替え

目次

項目	ページ No.
I. 添加物の概要	1
1. 名称及び用途	1
2. 起源又は発見の経緯	1
3. 諸外国における使用状況	1
4. 國際機関等における安全性評価	2
5. 物理化学的性質	4
(1) 構造式等	4
(2) 製造方法	4
(3) 成分規格	4
(4) 食品添加物の安定性	4
(5) 食品中の食品添加物の分析法	4
6. 使用基準案	5
II. 有効性に関する知見	5
(1) 食品添加物としての有効性	5
(2) 食品中での安定性	5
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	5
III. 安全性に係る知見	5
1. 体内動態試験	6
2. 毒性試験	12
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	12
(2) 発がん性試験	19
(3) 生殖毒性試験	24
(4) 遺伝毒性試験	27
(5) アレルゲン性試験	31
(6) 一般薬理試験	31
(7) その他の試験	31
3. ヒトにおける知見	31
4. 残留試験	32
5. 一日摂取量の推計等	32
IV. 引用文献一覧	34

I. 添加物の概要（資料 1）

1. 名称及び用途

(1) 名称

和名：過酸化水素

英名：Hydrogen Peroxide

(2) CAS 登録番号等

CAS 登録番号：7722-84-1

(3) 用途

殺菌料、漂白剤

2. 起源又は発見の経緯（資料、2、3、4）

1918 年、フランスの Thenard が過酸化バリウムに対する硫酸、硝酸、ヒ素、リン酸などの作用を研究中に発見したもので、当時は過酸化バリウムを原料として製造し、3～7 % 程度の薄い濃度のものが造られていた。その後 1930 年ドイツにおいて、電解法による製法が開発され、30% 濃度を有する製品が工業的に製造されるようになった。

本品は、強力な殺菌作用があり、我が国では、昭和 23 年 7 月、食品添加物として指定され、殺菌料又は漂白剤として使用が認められた。ただし、昭和 53 年、食品衛生法第 11 条に基づく、使用基準として「最終食品の完成前に分解又は除去すること」と規定され、現在、カズノコ以外の食品には事実上使用されていない。

現在、シラス加工品には、有効な殺菌方法がないそのため、水分活性の高い釜揚げシラスやシラス干しの消費期限は短い。釜揚げシラスでは通常の製造で消費期限は 3 日程度であるが、過酸化水素処理を行うことで 5 日程度に延伸することができる。

以上のように過酸化水素処理はシラス加工品を安全かつ安価に提供できるようにすることが可能であることから、今回の使用基準改正に至ったものである。

3. 諸外国における使用状況

米国では、アメリカ食品医薬局 (Food and Drug Administration: FDA) において GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質として評価している。デンプンの殺菌に使用された二酸化硫黄を除去するため最高、0.15%、コーンシロップの漂白に 0.15%、ワインビネガーの製造に際し、発酵前のワインの二酸化硫黄の除去、インスタントティーの製造過程での抽出液の漂白に 1～3%、ワイン製造に使用する赤又は黒ブドウの果汁から色を除去するため 0.05% 以下などで使用される。いずれも使用した場合は、適切な物理的及び化学的手段により残留過酸化水素を除去することとなっている。（資料 4、5）

4. 国際機関等における安全性評価

(1) JECFAにおける評価（資料6、7、8）

2004年 第63回会合において、「ADI：設定しない（＝現在の使用を認め）(acceptable)」とされている。JECFA評価におけるコメントとして、「摂食時、抗菌洗浄水で処理した食品中の残存はわずかであり、安全性上の懸念はない」とされている。

(2) IARC（国際がん研究機関）における評価（資料9）

1999年、IARCは、グループ3（人に発がん性があるとは分類できない）と評価している。

(3) 米国における評価（資料5、10）

過酸化水素は、CFR (Code of Federal Regulations)において、GRAS物質（一般に安全とみなされる物質）として掲載されている。牛乳、チーズ、ホエイ、ニシン、インスタント紅茶等に抗菌・漂白目的で使用可能であり、残留については、「処理中に適切な物理的、化学的方法で除去する」とされている。

(4) 欧州連合（EU）における評価（資料11、12）

過酸化水素は「加工助剤」に該当すると考えられるが、EUでは加工助剤は個別指定の対象ではない。また、EUはEuropean Union RiskAssessment 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。

(5) 我が国における評価

平成27年6月30日、食品安全委員会は、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）」（資料13）において、以下のとおり、評価がなされている。

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）」11頁より引用（資料13）

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

過酸化水素の体内動態に係る知見を検討した結果、カタラーゼ等の酵素により速やかに代謝され、また、熱及び金属イオン存在下等で分解されることで、水及び酸素となると考えられた。また、食品表面においても、前述のメカニズムにより、過酸化水素は水及び酸素に分解される場合

が多いと考えられた。なお、カタラーゼ活性については、種差及び個体差が知られており、ヒトにおける無カタラーゼ血症等の症例も報告されている。一方、仮に食品表面に過酸化水素が残留し、ヒトが摂取したとしても、口腔内で分解されると考えられた。

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

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

本委員会としては、現在得られている試験結果からは、過酸化水素について発がん性の有無を判断することはできないものの、ラット18か月間飲水投与試験において発がん性が認められなかつ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。』

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

分子式 : H₂O₂

分子量 : 34.01

(2) 製造方法 (資料 4)

第 8 版食品添加物公定書解説書による。

(3) 成分規格 (資料 1、4)

第 8 版食品添加物公定書及び同解説書による。

(4) 食品添加物の安定性 (資料 1 4)

異物（重金属、アルカリ、酸化され易い有機物等）が混入しない限り非常に安定である。種々の無機化合物を酸化し、有機化合物に対しても酸化作用がある。白金、銀、銅、鉄、クロム、マンガン等と接触すると、急激に分解して酸素ガス及び熱を発生し、密閉容器では破裂する事がある。分解すると水と酸素ガスになり、この時 98.05kJ/mol-H₂O₂ の熱を発生する。加熱すると分解を促進する。（温度が 10°C 上昇すると、分解速度は約 2.2 倍速くなる。）

適切な包装資材

金属) アルミニウム、ステンレス鋼 (SUS304, SUS316)

樹脂) ポリ塩化ビニール、ポリエチレン、フッ素樹脂

不適な包装資材

金属) 鉄、銅、銅合金、ニッケル・モリブデン合金（商品名：ハステロイ）チタン、チタン合金など

樹脂) ナイロン、ポリブタジエン、エポキシ樹脂、天然ゴムなど

(5) 食品中の食品添加物の分析法

「食品中の食品添加物分析法について」（平成 12 年 3 月 30 日付け衛化第 15 号厚生省生活衛生局食品化学課長通知。最終改正平成 22 年 10 月 20 日）の別添「第 2 版食品中の食品添加物分析法」による。

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

過酸化水素は、過酸化水素として、釜揚げしらす、しらす干し及びちりめんにあってはその1kgにつき0.005g以上残存しないように使用しなければならない。その他の食品にあっては、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。

使用基準改正案	使用基準（現行）
過酸化水素は、 <u>過酸化水素として、釜揚げしらす、しらす干し及びちりめんにあってはその1kgにつき0.005g以上残存しないように使用しなければならない。その他の食品にあっては、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。</u>	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。

(2) 使用基準案の設定根拠

使用基準改正案については、生しらす及びしらす加工品の過酸化水素含有量、実験室レベルでの試験結果、実生産レベルでの試験結果等をもとにしたものである。

II. 有効性に係る知見

(1) 食品添加物としての有効性（資料2）

現在、シラス加工品には、有効な殺菌方法がないそのため、水分活性の高い釜揚げシラスやシラス干しの消費期限は短い。釜揚げシラスでは通常の製造で消費期限は、3日程度であるが、過酸化水素処理を行うことで、5日程度（）に延伸することができた。

(2) 食品中の安定性（資料12、15）

過酸化水素は高濃度、高温で分解されやすいが、水溶液は比較的安定である。食品中の有機物、金属イオン、還元剤、カタラーゼなどにより、発生期の酸素と水に分解する。

・家禽肉を過オキシ酸で洗浄・浸漬した場合、表面は僅かに脱色するが、極端な高濃度で処理しない限り、処理後24時間までに元に戻る。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響（資料10）

食品を過酸化水素で激しく処理すると、アスコルビン酸、メチオニン及びシスチンの分解を起こす可能性があるが、通常使用される条件下では、その損失は栄養的に重要でないと考えられている。

III. 安全性に係る知見

過酸化水素に関しては、食品安全委員会の添加物評価書「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）」（資料13）で記載された以降の新しい知見を確認することができなかつたので、当該報告書の評価を最新の知見として採用した。

1. 体内動態試験

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）」30頁より引用（資料13）

『(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まとめた。

① 内因性の過酸化水素

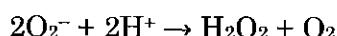
a. 内因性の過酸化水素の分布、生成、細胞内濃度 (IARC (1999)、Chance ら (1979))

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。

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マダ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。

(a) スーパーオキシドジスマダ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。

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つたとされている。

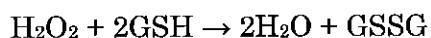
③ 代謝

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

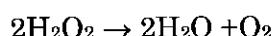
過酸化水素の代謝酵素としてカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 、ペルオキシレドキシン (Prx) 等があるとされている。

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。

(a) GPxによる代謝

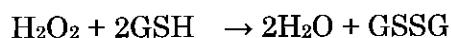
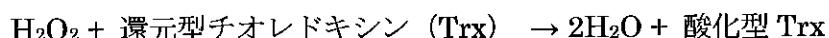


(b) カタラーゼによる代謝



(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。

- 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。

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。

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

金属イオン (鉄イオン) の触媒作用による過酸化水素の反応 (フェントン反応) によ

り、ヒドロキシルラジカルが生成するとされている。

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

(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。

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。

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

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

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

ラット消化管におけるカタラーゼ活性の測定が実施されており、その結果は表 1 のとおりである。

表 1 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。

(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察している。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。

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

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

(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 4 及び表 5 のとおりである。

表 2 マウス肝臓、腎臓におけるカタラーゼ活性⁽¹⁾

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 3 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⁽²⁾

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 ⁽³⁾	34,400±1,400 ⁽³⁾	68,000±1,000 ⁽³⁾
腎臓	6	36,000±800 ⁽³⁾	21,000±500 ⁽³⁾	20,000±600 ⁽³⁾
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) ⁽³⁾	2,600±40 (U/mL) ⁽³⁾	2,520±70 (U/mL) ⁽³⁾

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

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

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

¹ 分光光度法で測定

² 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。

³ 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。

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。

(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 4 のとおりである。

表 4 マウス十二指腸、全血、肝臓におけるカタラーゼ活性

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

なお、後述 (p23) 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。

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 年時点での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 5 のとおりである。

表 5 ヒト血液、虫垂、腹筋におけるカタラーゼ活性

	カタラーゼ活性 ($k/dry weight$)

	血液	虫垂	腹筋
健常人	89.29	11.30	2.08
無カタラーゼ 血症患者	検出限界 以下	0.30	検出限界 以下

(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年時点でのG6PD 欠損症のヒトは人口比で0.1%であるとされている。

⑤ 体内動態のまとめ

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. 毒性試験

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

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）」81頁より引用（資料13）

『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6のような報告がある。

表6 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)	参考

ラット (雄)	70%過酸化水素	75	EU (2003) の引用 (FMC (1979))
ラット (雌) (雄)	70%過酸化水素	1,026 694	EU (2003) の引用 (Du pont (1996))
Wistar ラット (雌) (雄)	60%過酸化水素	872 801	EU (2003) の引用 (Mitsubishi (1981))
SD ラット (雌) (雄)	35%過酸化水素	1,193 1,270	EU (2003) の引用 (FMC (1983))
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))
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)

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 7 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 7 用量設定⁽⁴⁾

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

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 (Kihlstrom 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 8 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 8 投与群設定⁽⁴⁾

用量設定 (%)	0、0.5
----------	-------

⁴ 被験物質の安定性については、不明である。

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・0.5%投与群で飲水量減少、体重増加抑制

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 9 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 9 用量設定⁴⁾

用量設定 (ppm)	0、200、1,000、3,000、6,000
雄 (mg/kg 体重/日として換算)	0、42.4、164、415、536
雌 (mg/kg 体重/日として換算)	0、48.5、198、485、774

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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⁽⁵⁾))

C57BL/6N マウス (各群雌雄各 15 匹) に過酸化水素を表 10-1 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 10-1 用量設定⁽⁶⁾

用量設定 (ppm)	0、100、300、1,000、3,000
------------	-----------------------

⁵ 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。

⁶ 被験物質の安定性は確認されたとしている。

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 10-2 のとおりである。

表 10-2 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

(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 11 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 11 投与群設定⁽⁴⁾

	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 ⁽⁷⁾	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

⁷ 投与の頻度、投与形態を変えて計 5 群を設定している。

- ・ 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

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

(b) ラット 290 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Roma-nowski ら (1960)
原著論文未確認))

ラット（雄、匹数不明）に過酸化水素を表 12 のような投与群を設定し、290 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 12 投与群設定⁽⁴⁾

	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

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 13-1 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 13-1 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 13-2 のとおりである。

表 13-2 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。

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 14 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 14 用量設定⁽⁴⁾

用量設定 (mg/餌 20 g)	0、0.6、1、3、6
mg/kg 体重/日として換算 ⁽⁸⁾	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つたとされている。

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。

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 15-1 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 15-1 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 15-2 のとおりである。

表 15-2 毒性所見

⁸ 文献中に示された平均摂餌量及び最終体重をもとに換算した。

用量	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、胃粘膜びらん上の痴皮、筋層の小円形細胞浸潤

なお、以下の所見については毒性と判断しなかった。

- ・ 血液生化学的検査において、56.2 mg/kg 体重/日以上投与群で GOT の減少

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

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

Fisher ラット（各群雌雄各 10 匹、最高用量群のみ 10 週齢、それ以外は 8 週齢）に過酸化水素を表 53 のような投与群を設定し、10 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定⁽⁴⁾⁽⁹⁾

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 匹で肝うつ血、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。

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。

⁹ 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

(g) ラット 56 日間飲水投与試験 (EU (2003) で引用 (Kihlstrom ら (1986) 原著論文未確認))

Wistar ラット (対照群雄 8 匹、投与群雄 8 匹) に過酸化水素を表 54 のような投与群を設定し、56 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 17 用量設定⁽⁴⁾

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

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。』

(2) 発がん性試験

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）」88 頁より引用（資料 13）

『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 18 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 18 用量設定⁽⁴⁾

用量設定 (%) ⁽¹⁰⁾	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

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

本委員会としては、本試験は、低カタラーゼ活性マウスである C57BL マウス⁽¹¹⁾を用いた試験であることを踏まえると、発がん性の判断はできないと判断した。

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

C57BL/6N マウス、DBA マウス及び BALB マウス（雌雄、匹数不明）に過酸化水素を表 56 のような投与群を設定して 30~740 日間飲水投与する試験が実施されている。投与 30、60、90、120、150、180、210、300、360、420、490、560、630 及び 700 日に 2~29 匹をと殺し、胃及び十二指腸について病理組織学的検査を実施している。

表 19 用量設定⁽¹²⁾

用量設定 (%) ⁽¹⁰⁾	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

¹⁰ 摂水量が報告されていないことから、mg/kg 体重に換算することはできなかった。

¹¹ 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。

¹² 被験物質は毎日調製され、安定性は確認されたとしている。

- ・ 0.1%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

本試験において、カタラーゼ活性が低い C57BL/6N⁽¹³⁾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 (p12) 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 (p13) の Rechcigl ら (1963) の試験で肝臓及び腎臓について測定され、C57BL 亜系統マウス (C57BL/He 及び C57BL/An を除く) より高いとされていることから、本委員会としては、これらのマウスのカタラーゼ活性については、十二指腸についても低くないと推察できると考えた。

したがって、本委員会としては、本試験において十二指腸癌の発生率についての統計学的解析が行われていないことも踏まえ、カタラーゼ活性が低くないマウスに対する発がん性は認められないと考えた。

(c) マウス 6 か月間飲水投与試験 (Ito ら (1984) (EU (2003) で引用) 再掲 (p13))

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%) ⁽⁴⁾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。

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))

¹³ 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。

F344 ラット(各群雌雄各 50 匹)に過酸化水素を表 20-1 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 20-1 用量設定⁽¹⁴⁾

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

その結果、各投与群で表 20-2 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 20-2 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 ⁽¹⁵⁾ 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。

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つ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 21 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 21 投与群設定⁽⁴⁾

¹⁴ 被験物質は週に 4 回調製し、遮光したとしている。

¹⁵ 回復期間に解消

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 5群で1群と比較して胃底部腺腫様過形成の発生率増加及び1、10群と比較して前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加
- ・ 10群で1群と比較して前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加

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。

(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。

d. 発がん性のまとめ

上述 (p13) 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 (p11) の Rechcigl ら (1963) の報告においては、ほとんどの C57BL マウスの亜系統で、腎臓及び肝臓のカタラーゼ活性が低いことが示されている。さらに、上述 (p24) 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つたことに留意するが、6 か月の回復期間が設けられており、現在の一般的な発がん性試験として実施されていない。

なお、低カタラーゼ活性マウスである C57BL 系統のマウスを用いた 100 週間飲水投与試験 (Ito ら (1981)) 及び 30~740 日間飲水投与試験 (Ito ら (1982)) において十二指腸癌の発生が認められたが、30~740 日間飲水投与試験における DBA マウス及び BALB マウスにおいては、十二指腸癌の発生は認められていない。さらに、十二指腸癌の発生率についての統計学的解析も行われておらず、カタラーゼ活性が低くないマウスに対する発がん性は認められない。

一方、上述 (p15) 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 (p11) 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つ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。』

(3) 生殖毒性試験

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）」94 頁より引用（資料

『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22のような投与群を設定して飲水投与（投与液は週に2回交換）し、0.33と1%の投与群は4つの小群（各小群雄3匹）に分けて、投与7日、21日、あるいは28日に各雄を雌マウス2匹と交配させる又は投与21日に雄を屠殺して精巣上体の精子を検査する試験が実施されている。

表 22 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	<p>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。</p> <p>② 投与 21 日に各雄を雌マウス 2 匹と同居させる。</p> <p>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。)</p> <p>④ 投与 21 日に雄を屠殺して精巣上体の精子を検査する。</p>

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。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。

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

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

Osborne-Mendel系ラットの離乳雌3匹に過酸化水素（0.45%）を5か月間飲水投与した後、正常な雄ラットと交配させる試験が実施されており、その結果、正常な同腹児が得

られたとされている。

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

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。

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を判断できなかつた。

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

ラット(雌雄、匹数不明)に過酸化水素(LD_{50} の1/10~1/5量/日¹⁶⁾を45日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

本委員会としては、詳細が不明であることから、NOAELを判断できなかつた。

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23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 23 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つた)
- ・ 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つた)
- ・ 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

16 詳細な用量が報告されていない。

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。

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24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 24 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。

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。』

（4）遺伝毒性試験

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）」78頁より引用（資料13）

『① 遺伝毒性

IARC (1999) 及び EU (2003) の報告において、過酸化水素の遺伝毒性に関する知見が多数引用されている。両報告とも、過酸化水素は、内因性、外因性にかかわらずヒドロキシルラジカルの発生、細胞における脂質の過酸化により DNA 傷害及び細胞死の原因となるとしている。

IARC は、認められた知見を総括し、微生物及び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。

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つたとしている。

本委員会としては、過酸化水素によりヒドロキシルラジカルが発生し、DNA 傷害の原因となるという IARC、EU の考察を是認し、過酸化水素は *in vitro* 代謝活性化系非存在下における試験では遺伝毒性が認められると考えた。一方で、添加物としてヒトが過酸化水素を摂取した場合に懸念される遺伝毒性を評価するために、*in vitro* 代謝活性化系存在下における試験及び *in vivo* 試験を中心に検討を行った。検討に用いた試験成績は、表 25-1 及び表 25-2 のとおりである。

表 25-1 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))
	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))
	<i>in vitro</i> UDS 試験	Wistar ラット (雄) 肝臓	0、25、50 mg/kg 体重 30 分かけて静脈内投与	記載なし	陰性	EU (2003) の引用 (CEFIC (1997b))
	SCE 試験	ヒト血液 (全血； WBC、リンパ球； PLC)	最高用量 2,000 μmol/L	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	陽性 (PLC)、陰性 (WBC)	Mehnert ら (1984b)

		ほ乳類培養細胞 (V79、CHO)	最高用量 40 μmol/L	陽性 (V79、CHO)	陽性 (CHO) 陰性 (V79)	Mehnert ら (1984a)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、TA102、TA1537、TA1538)	インキュベーション法: 最高用量 6 mmol/L プレインキュレーション法: 最高用量 340 μmol/L リキッドインキュベーション法: 最高用量 4.5 μmol/L	陽性 (TA97、TA98、TA102、TA1537) 陰性 (TA100、TA1538)	陰性	Kensee & Smith (1989) (EU (2003), IARC (1999) の引用)
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 0.9 μg/mL	陰性	陰性	IARC (1999) の引用 (Xu ら (1984))
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、100)	最高用量 50 μg/plate	陰性	陰性	Yamaguchi & Yamashita (1980))
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、 <i>E. coli</i> WP2	最高用量 0.67 mg/plate (代謝活性化系非存在下) 3.3 mg/plate (代謝活性化系存在下)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (Prival ら (1991))
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、 <i>E. coli</i> WP2	最高用量 3.3 mg/plate	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	陽性 (TA100) 陰性 (TA98、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	EU (2003) の引用 (SRI international (1980))
	マウスリンパ腫細胞 TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 0.1 μg/mL (代謝活性化系非存在下) 30 μg/mL (代謝活性化系存在下)	陽性	陰性	EU (2003) の引用 (Procter & Gamble (1986))

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))
-------	--------------	--------------	--	----	----	---

表 25-2 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	宿主經由試験	<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)
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))
		低カタラーゼ活性マウス(C57BL/6N Cr1BR)骨髄	0、200、1,000、3,000、6,000ppm (雄0、42.4、164、415、536 mg/kg 体重/日 雌0、48.5、198、485、774 mg/kg 体重/日) 2週間連続経口投与	陰性	EU(2003)の引用(Dupontら(1995))
		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))
	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)

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經由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。

宿主經由試験は、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はばく露された結果生じる突然変異を評価する試験であり、本試験結果によりマウス本体への遺伝毒性を判断することはできない。

一方、全ての *in vivo* 小核試験で陰性が確認されており、投与された過酸化水素が吸収され、骨髄に分布されるまでに代謝・分解を受け、マウス本体に対する遺伝毒性は陰性を示したものと考えられた。

したがって本委員会としては、過酸化水素は代謝を受けていない形態では遺伝毒性を示すものの、適切に使用された添加物「過酸化水素」としてヒトが摂取するに当たっては、代謝、分解を受けるため、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。』

(5) アレルゲン性試験

食品安全委員会の添加物評価書「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）」（資料13）で記載された以降の新しい知見を確認することができなかった。

(6) 一般薬理試験

食品安全委員会の添加物評価書「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）」（資料13）で記載された以降の新しい知見を確認することができなかった。

(7) その他の試験

食品安全委員会の添加物評価書「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）」（資料13）で記載された以降の新しい知見を確認することができなかった。

3. ヒトにおける知見

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）」97頁より引用（資料13）

『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、漂白作業者、毛皮職人) が過酸化水素のばく露を受けていたと考えられたが、癌の発生率との関連は認められなかつたとされている。

(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。

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。』

4. 残留試験（資料 16）

今回、「釜揚げしらす、しらす干し及びちりめん」に使用基準を設定することから、以下の方法に基づき、過酸化水素処理後の釜揚げしらす、しらす干し及びちりめん中の過酸化水素の測定を行った。

3 %過酸化水素水で噴霧処理後、10 分間放置した生しらすを用いて調製された釜揚げしらす、しらす干し及びちりめんと過酸化水素処理を行っていない釜揚げしらす、しらす干し及びちりめんについて、酸素電極法により過酸化水素の濃度を測定した。その結果、無処理群で 0.2~3.2 µg/g、過酸化水素処理群で 0.2~2.4 µg/g であった。釜揚げ、シラス干し、ちりめんについて、処理の有無により過酸化水素含量を比較したところ有意差はなかった（表 26）。

表 26 無処理、過酸化水素処理シラス製品の過酸化水素含有量 (µg/g)

サンプル名	最大	最小	平均	標準偏差	検体数
無処理釜揚げ	2.8	0.3	1.1	±0.8	10
無処理シラス干し	1.6	0.2	0.6	±0.6	10
無処理ちりめん	3.2	0.2	1.1	±1.0	10
過酸化水素処理釜揚げ	1.6	0.2	0.8	±0.5	10
過酸化水素処理シラス干し	1.4	0.2	0.5	±0.5	10
過酸化水素処理ちりめん	2.4	0.3	0.8	±0.7	10

有意差なし

5. 一日摂取量の推計等

(1) 現行基準等に基づく過酸化水素の摂取量

我が国において、過酸化水素は指定添加物として指定されていることに加え、今後

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1成分として使用が想定されている。現行の「過酸化水素」の推定一日摂取量については、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）」（資料13）の中で、0.105mg/人/日（0.0019mg/kg 体重/日）と判断されている。

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）」104頁より引用（資料13）

『② 我が国における摂取量

指定等要請者は、平成24年国民健康・栄養調査を基に、我が国における野菜類（野菜ジュース及び漬け物を除く。）、果実類（ジャム及び果汁・果汁飲料を除く。）、畜肉（ハム、ソーセージ類を除く。）、鳥肉及び肉類（内臓）の摂取量はそれぞれ251.6 g/人/日、94.1 g/人/日、48.7 g/人/日、25.4 g/人/日及び1.4 g/人/日であり、その合計を421.2 g/人/日としている。これらの食品全てに添加物製剤「過酢酸製剤」を使用すると仮定し、上述（p103）の欧州の鶏肉1kg当たりの過酢酸の残留量0.25 mg/kg以下から、我が国における過酸（過酢酸及び過オクタン酸）及び過酸化水素の推定一日摂取量を0.105 mg/人/日以下（47）（0.0019 mg/kg 体重/日以下）と算出している。（資料17、18）

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

以上より、本委員会としては、指定等要請者の考え方を是認し、添加物「過酢酸」、過オクタン酸、添加物「過酸化水素」の推定一日摂取量は、0.105 mg/人/日（0.0019 mg/kg 体重/日）と判断した。』

（2）使用基準改正に伴う過酸化水素の摂取量（資料15、19、20）

今回、「釜揚げしらす、しらす干し及びちりめん」に使用基準を設定することから、残留試験において、過酸化水素未処理群で0.2～3.2mg/kg、処理群で0.2～2.4mg/kgであり、添加物使用による摂取量の増加は明らかではないが対象食品に今回適用する使用基準上限（5mg/kg）まで残留すると仮定して、推定一日摂取量を求めた。

食品摂取量は総務省統計局から出されている「家計調査（二人以上の世帯） 品目別都道府県庁所在市及び政令指定都市ランキング（平成24年（2012年）～26年（2014

年) 平均)」¹⁷及び「都道府県・市区町村別統計表(一覧表)」から算出した。

しらす干しを最も消費する静岡市では一年・1世帯(二人以上の世帯)あたり、2252gが消費されている。「都道府県・市区町村別統計表(一覧表)」によると静岡市の単身世帯を除く人口及び世帯は635,537人及び197,984世帯で、1世帯あたり平均で3.21人となる。

したがって、1日・一人あたりのしらす干しの消費量は1.92gとなり、使用基準改正に伴う過酸化水素の摂取量は0.0096mg/人/日(0.00017mg/kg 体重/日)と算出された。

$$2252\text{g} \div (635,537 \text{人}/197,984 \text{世帯}) \div 365 \text{日} = 1.92 \text{ (g/人/日)}$$

$$1.92\text{g} \times 5\text{mg/kg} = 0.0096 \text{ (mg/人/日)} (0.00017 \text{ mg/kg 体重/日})$$

(3) 過酸化水素の推定一日摂取量

上記の結果を踏まえ、現行基準等に基づく過酸化水素の摂取量 0.105mg/人/日(0.0019mg/kg 体重/日)と使用基準改正に伴う過酸化水素の摂取量 0.0096mg/人/日(0.00017mg/kg 体重/日)を合算し、使用基準改正後の添加物由来の過酸化水素の推定一日摂取量は、0.1146mg/人/日(0.0021mg/kg 体重/日)となる。

(4) その他(資料21)

天然に含有する過酸化水素の含有量調査が国立医薬品食品衛生研究所において実施されており、その結果が食品添加物含有量データベース(<http://www.nihs.go.jp/dfa/food-db/food-index.html>)として公表されている。

それによると、魚介加工品中に元々含まれる過酸化水素の含有量は、ND~11.2μg/gと報告されている。

IV. 引用文献

番号	資料
1	第8版食品添加物公定書
2	平成22年3月5日 薬事・食品衛生審議会添加物部会 資料3-1、3-2
3	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
4	第8版食品添加物公定書解説書
5	21CFR184.1366 Hydrogen peroxide http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1366

¹⁷ 二人以上の世帯に限定したデータを使用した理由は以下の3点で、まず、総世帯のシラス干しの支出額の24年~26年の平均したものから算出した1人あたりの支出額が2人以上世帯で算出したほうが高かったため。(シラス干し支出額比較) 次に、購入数量についてのデータもあったため。最後に、多くの量を摂取される方での評価ができるため。

6	<u>Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) HYDROGEN PEROXIDE</u> http://apps.who.int/ipsc/database/evaluations/chemical.aspx?chemID=2369
7	WHO Technical Report Series 928 EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES <u>Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Geneva 2005)</u> p. 26-33 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_928.pdf
8	Safety Evaluation of certain food additives Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva, 2006 p. 87~115 http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf
9	IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide VOLUME 71p671-689 http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71.pdf
10	Database of Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Reviews Hydrogen peroxide http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASSubstancesSCOGSDatabase/ucm260427.htm
11	COUNCIL DIRECTIVE of 21December 1988 on the approximation of the laws of the Member States concerning food additives authorized for use in foodstuffs intended for human consumption (89/107/EEC)
12	European Union Risk Assessment Report hydrogen peroxide CAS No: 7722-84-1 2nd Priority List, Volume 38, 2003Report http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/hydrogenperoxidereport022.pdf
13	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）」
14	製品安全データシート（35%過酸化水素）
15	サイエンスフォーラム 佐藤順ら 食の安全安心に過酢酸はここまで使える。 pp. 11-27, 30-34, 36-42, 131-137, 139-145. 2009
16	シラス加工品と過酸化水素含有量
17	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有する製剤の食品健康影響評価に係る補足資料、2015年3月
18	厚生労働省、平成24年国民健康・栄養調査、2014
19	家計調査（二人以上の世帯） 品目別都道府県所在市及び政令指定都市ランキング（平成24年（2012年）～26年（2014年）平均）
20	国勢調査 都道府県・市区町村別統計表（一覧表）
21	食品添加物含有量データベース http://www.nihs.go.jp/dfa/food-db/food-index.html