

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.14

エチレンジアミン四酢酸

Ethylenediaminetetraacetic acid

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-47

CAS 登録番号：60-00-4

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 環境中の生物への影響.....	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	11
6.2.1 微生物に対する毒性.....	11
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性.....	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	15
7.3.3 感作性.....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	25
7.3.6 遺伝毒性.....	31
7.3.7 発がん性.....	34
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	35
文 献.....	37
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	45
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	45

1. 化学物質の同定情報

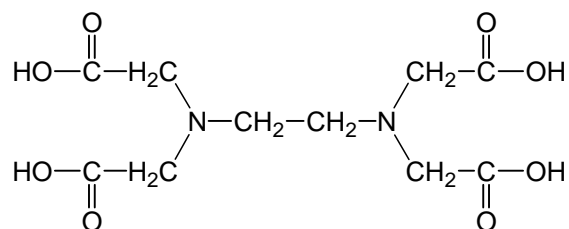
1.1 物質名 : エチレンジアミン四酢酸

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1263

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-47

1.4 CAS登録番号 : 60-00-4

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₁₀H₁₆N₂O₈

1.7 分子量 : 292.25

2. 一般情報

2.1 別名

EDTA、*N,N'*-1,2-エタンジイルビス[*N*-(カルボキシメチル)グリシン]、エデト酸

2.2 純度

99% 以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

3. 物理化学的性状

外 観 : 白色固体

(U.S. NLM:HSDB, 2001)

融 点 : 220°C (分解)

(Merck, 2001 ; EU:IUCLID, 2000)

沸 点 : 該当せず

引 火 点 : 200°C で引火せず

(EU:IUCLID, 2000)

て使用され、家庭用及び業務用の洗剤、工業用洗浄剤に配合される。また EDTA 塩は工業用水等の軟水化や繊維等に付着した金属イオンの洗浄に用いられるほか、無電解メッキ薬剤、化粧品添加物、試薬としても使われている。化粧品には、酸化や変色の防止剤として添加され、試薬としては、重金属の定量分析に使用される。

その他の用途としては、写真の現像及び定着に使う写真薬剤、医薬品用の酸化防止剤及び抗菌剤、合成ゴムや樹脂を合成する際の反応調整剤等に用いられる。

表 4-2 エチレンジアミン四酢酸塩の用途別使用割合及び使用方法

用途	割合 ¹⁾ (%)	使用方法
石鹼洗浄剤	48.4	家庭用洗剤、業務用洗剤、工業用洗浄剤
金属洗浄剤	10.6	軟水化、繊維の洗浄等
無電解メッキ薬剤	7.9	金属酸化物の生成防止等
化粧品添加物	0.6	酸化防止剤等
試薬	0.4	重金属の定量分析
その他	32.1	写真薬剤、医薬品、反応調整剤等
合計	100	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 金属塩は含まない。

EDTA の金属塩は、写真現像の際の脱銀剤 (EDTA 鉄塩) や農業用肥料の微量元素 (各種金属塩)、缶詰・瓶詰の食品及び飲料品の酸化防止剤 (Na_2EDTA 、 CaNa_2EDTA)、医薬用の重金属解毒剤 (EDTA カルシウム塩) 等として用いられる (製品評価技術基盤機構, 2004)。しかし、EDTA 金属塩の用途別使用割合についての情報は、調査した範囲では入手できなかった。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、EDTA は 1 年間に全国合計で届出事業者から公共用水域へ 26 トン排出され、廃棄物として 129 トン、下水道に 65 トン移動している。大気、土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 497 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、EDTA の対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 エチレンジアミン四酢酸の届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
写真業	—	—	—	—	—	0	340	0	340	65
化学工業	0	1	0	0	4	0	93	0	94	18
電気機械器具製 造業	0	0	0	15	54	0	25	0	25	5
プラスチック製 品製造業	0	25	0	0	71	0	<0.5	0	25	5
一般機械器具製 造業	—	—	—	—	—	0	11	0	11	2
機械修理業	—	—	—	—	—	0	8	0	8	2
繊維工業	—	—	—	—	—	0	7	0	7	1
金属製品製造業	0	0	0	10	<0.5	0	3	0	3	1
その他の製造業	0	<0.5	0	0	<0.5	0	3	0	3	0
その他 ²⁾	0	0	0	39	0	0	7	0	7	1
合計 ³⁾	0	26	0	65	129	0	497	0	523	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

—: 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のEDTAの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からEDTAの製造段階における排出量は、水域へ245 kgと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのEDTAの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

ただし、EDTAはEDTA塩として使用されているため、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのEDTA排出量及び移動量は、フリーのEDTAではなく、EDTA塩の形態での排出及び移動と考えられる。また、EDTA塩は化学物質排出把握管理促進法の対象ではないため、2001年度PRTRデータでは、EDTA塩排出量のすべてを把握しているわけではない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータでは、EDTAの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

その他、EDTA塩の排出源としては、EDTA塩を含む肥料から、粒子として0.3~1.5 kg/haの割合で大気への排出があると報告されている（Lubbe, 1989）。また、除草剤の使用からもわずかながら排出する（U.S.NLM:HSDB, 2003）。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では入手できなかった。

さらに、EDTA 塩については、洗剤や化粧品に使用されており、家庭からの排出が考えられるが、2001 年度 PRTR 届出外排出量の推計は EDTA そのものを推計対象としており、EDTA 塩は排出量の推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.4 排出経路の推定

EDTA は、EDTA 塩として洗浄剤や写真薬剤として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、その主たる排出経路は、EDTA 塩を使用する段階であり、写真の現像工程及び各種洗浄工程からの EDTA 塩の排出と考えられる。肥料及び除草剤、化粧品等からの排出については、詳細な情報が得られていないため、排出量としては考慮しない。

EDTA の放出シナリオとして、1 年間に全国で、少なくとも水域へ 523 トンが EDTA 塩の形態で排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) は白色の固体であり、水溶解度が 0.5 g/L であることから (3 章参照)、大気中には長期間留まらず雨水に溶解して沈降することが考えられる。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、EDTA と OH ラジカルとの反応速度定数が 1.8×10^{-10} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 1~2 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

EDTA とオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

EDTA と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

EDTA には加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

EDTA は化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は

0%であった (通商産業省, 1994)。

EDTAは馴化した嫌氣的条件下でも、分解度は0.1%であり、ほとんど分解しない (Tiedje, 1975)。

以上から、EDTA は、好氣的条件及び嫌氣的条件で生分解され難いと考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

EDTAは、通常の下水处理場では除去されないと考えられる。しかし、オゾン分解と活性炭処理を組み合わせた高度処理場では90%除去されるとの報告がある (Verschueren, 2001)。

5.3 環境水中での動態

EDTA は環境水中では加水分解はせず、また生分解もし難い。なお、EDTA は自然環境中に存在する重金属イオンと容易に錯塩を形成し、酸の状態ではほとんど存在しないと考えられる。

5.4 生物濃縮性

EDTA は化学物質審査規制法のコイを用いた 6 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 2 mg/L 及び 0.2 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 2.7 未満～12 及び 27 未満～123 であり、高濃縮性ではないと判定されている (経済産業省, 1994)。

6. 環境中の生物への影響^{注)}

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) のナトリウム塩の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。細菌については、シュードモナスと藍色細菌のデータがあり、最も強い影響を示しているものは、シュードモナスの酸素消費を指標としたEC₁₀の55 mg/Lである (BASF AG, 1990)。また、原生動物については、繊毛虫類、鞭毛虫類のデータがあり、最も強い影響を示しているものは繊毛虫類*Uronema pardouctzi*に対する増殖阻害を指標とした20時間毒性閾値 (EC₅) の17 mg/L である (Bringmann and Kuhn, 1980a)。

表 6-1 EDTAナトリウム塩の微生物に対する毒性試験結果

(1) Na₂EDTA

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	ND	EC ₁₀	酸素消費	55	BASF AG, 1990

ND: データなし

注) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) はその化学的性質上、自然環境へ排出された場合は、環境中に存在する金属イオンと塩を形成し、酸の状態ではほとんど存在しないと考えられる。そのため、環境中の生物への影響を評価するにあたっては、その Na 塩、CaNa 塩等の金属塩を含めた試験結果で評価を行った。

(2) Na₄EDTA

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	105 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977a
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	76 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976
原生動物 <i>Uronema pardouczii</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	17 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980a
<i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	36 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	663 (n)	Bringmann et al., 1980b

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃), 2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

EDTA 及びそのナトリウム塩の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。淡水緑藻類に対する影響濃度を数値の小さい順に並べると、1.01、3.34、7.18、11、100 mg/L 以上と大きく異なった値が報告されている (BASF AG, 1995a,b; Bringmann and Kuhn, 1977a; 通商産業省, 1995)。

淡水緑藻 (セネデスムス) の最小値である生長阻害を指標とした EC₅₀: 1.01mg/L (BASF AG, 1995a) は GDCh BUA (1995) によると、EDTA それ自身の環境毒性によるものではなく、試験系から EDTA のキレート効果により藻類生長の必須金属が除去されたことが原因で、同じ試験系で Fe (III) を等モル添加した場合、EC₁₀は 100 mg/L 以上になる (BASF AG, 1995b)。同じく、淡水緑藻 (セレナストラム) に対する生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀: 3.34 mg/L (通商産業省, 1995) も試験培地は人工の AAP 培地を使用している。そのため、添加必須金属の量は藻類生長の最適濃度であり、キレート化して除去されることを考慮していない。この結果も生長に必須な微量元素の不足の影響が考えられる。

表 6-2 EDTA及びそのナトリウム塩の藻類に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレナストラム)	OECD 201 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 生長速度	3.34 7.18 (a, n)	通商産業省, 1995

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

(2) Na₄EDTA

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	27	8日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	11 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	ND	EC ₅₀ (期間 ND) EC ₁₀ (期間 ND、 Na ₄ EDTA と等モ ルの Fe(III)を添 加)	生長阻害 生長阻害	1.01 100 以上	BASF AG, 1995a BASF AG, 1995b

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

EDTA及びそのナトリウム塩の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表6-3に、EDTA金属キレート化合物のオオミジンコに対する毒性試験結果を表6-4に示す。

オオミジンコに対する24時間EC₅₀は65～1,033 mg/Lであり、24時間LC₅₀は610～625mg/Lであった (Bringmann and Kuhn, 1977b; Bringmann and Kuhn, 1982; Sorvari and Sillanpaa, 1996; 通商産業省, 1995)。

オオミジンコに対する毒性もEDTAの金属キレート形成能力が結果に大きく影響を及ぼし、環境中における毒性は、どの金属イオンとキレートを形成するかによって異なる。

表6-4に示すように、Mn(II)、Zn(II)のEDTAキレートは金属イオンとしての毒性を弱めることは勿論、EDTA四ナトリウム塩よりも弱い毒性となっている。Cd(II)、Cu(II)のキレートは金属イオンの毒性を大幅に弱めるが、EDTAよりは毒性が強くなる。Fe(III)のキレートの毒性は金属イオンと同程度であり、EDTAそれ自身より強い。Hg(II)はEDTAとキレートを形成することによりその毒性が飛躍的に強くなる (Sorvari and Sillanpaa, 1996)。

以上のようにミジンコに対するEDTAの毒性も環境中に存在するどの金属イオンとキレートを形成するかによって毒性が変化することは明らかであり、水銀のような例もあるが、一般にEDTAが重金属の毒性を緩和する。

表 6-3 EDTA及びそのナトリウム塩の無脊椎動物に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間以内	止水	20-22	286	7.6- 7.7	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀	939 1,033 1,136 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		OECD 202 半止水	20±1	42.5	7.8	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀	65 65 (a, n)	通商産業省, 1995

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(n): 設定濃度

(2) Na₄EDTA

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間以内	止水	20-22	286	7.6- 7.7	24 時間 LC ₀ 24 時間 LC ₅₀ 24 時間 LC ₁₀₀	310 625 1,250 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
	ND	ND	25±2	ND	ND	24 時間 EC ₅₀	610	Sorvari & Sillanpaa, 1996

ND: データなし、(n): 設定濃度

表 6-4 EDTA金属キレート化合物のオオミジンコに対する毒性試験結果

金属	金属イオンの 24 時間 EC ₅₀ (mg/L)	EDTA 金属錯体の 24 時間 EC ₅₀ (mg/L)	文献
		(Na ₄ EDTA: 610)	Sorvari & Sillanpaa, 1996
Mn(II) (MnCl ₂)	56	940	
Fe(III) (FeCl ₃ · 6H ₂ O)	16	17	
Cu(II) (CuCl ₂ · 2H ₂ O)	0.052	38	
Zn(II) (ZnCl ₂)	5.5	910	
Hg(II) (HgCl ₂)	0.0016	0.00032	
Cd(II) (Cd(CH ₃ COO) ₂ · 2H ₂ O)	0.98	310	

6.1.4 魚類に対する毒性

EDTA及びその塩の魚類に対する毒性試験結果を表6-5に示す。

ファットヘッドミノーに対する EDTA (遊離酸) の 96 時間 LC₅₀ は 59.8 mg/L (Curtis and Ward, 1981)、メダカでは 246 mg/L である (通商産業省, 1995)。ブルーギルに対する EDTA (遊離酸) の毒性は試験用水の硬度により異なり (96 時間 LC₅₀: 41~532 mg/L)、硬度が高いほどその毒性は弱まる。また、同じ硬度では、毒性は EDTA より、その塩の方が減少する (Batchelder et al., 1980)。日本の河川水硬度 (軟~中軟水: 50~100 mg CaCO₃/L) を考慮したブルーギルに対する EDTA の 96 時間 LC₅₀ は 159 mg/L であった (Batchelder et al., 1980)。

表 6-5 EDTA及びその塩の魚類に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Pimehales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	ND	止水	22±1	40-48	7.2- 7.9	96 時間 LC ₅₀	59.8 (a, n)	Curtis & Ward, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i>	0.74 g 34 mm	止水	22±1	軟水 10-13	ND	96 時間 LC ₅₀	41	Batchelder et al., 1980

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
(フールギール)				103	3.7- 5.8	96 時間 LC ₅₀	159	
				硬水 280-320	3.5- 4.4	96 時間 LC ₅₀	532	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2±1 cm	OECD 203 半止水	24±1	101	7.3	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 72 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	267 260 254 246 (a, n)	通商産業省, 1995

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(n): 設定濃度

(2) Na₄EDTA

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lepomis macrochirus</i> (フールギール)	0.74 g 34 mm	止水	22±1	103	8.6	96 時間 LC ₅₀	486	Batchelder et al., 1980

(3) CaNa₂EDTA

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lepomis macrochirus</i> (フールギール)	0.74 g 34 mm	止水	22±1	103	7.5	96 時間 LC ₅₀	2,340	Batchelder et al., 1980

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

カエル幼生に対する金属毒性とEDTAの関係を表6-6に示す。

この報告はカエルの幼生（オタマジャクシ）に対するEDTAそのものの毒性を示した結果ではないが、金属毒性はEDTA溶液が添加された場合、金属がキレート化されることにより弱くなることを示している (Khangarot et al., 1984)。

表 6-6 カエル幼生に対する金属毒性とEDTAの関係

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	96 時間 LC ₅₀		文献
							(mg/L)	
<i>Rana hexadactyla</i> (カカトハリカエル、アカカエル科)	幼生 20 mm	止水	15±2	15-25	6.2	Cu	0.039	Khangarot et al., 1984
					-	Cu + 1 mg/L EDTA	0.176	
					6.8	Cu + 5 mg/L EDTA	0.770	
						Cu + 10 mg/L EDTA	3.162	
						Zn	2.10	
						Zn + 1 mg/L EDTA	4.80	
						Zn + 2 mg/L EDTA	9.87	
						Zn + 3 mg/L EDTA	11.73	
						Zn + 5 mg/L EDTA	11.32	

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、EDTAの金属毒性との関係以外、EDTAそのものの微生物（土壌中の細菌や菌類等）に対する毒性に関する報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、EDTAの金属毒性との関係以外、EDTAそのものの陸生植物に対する毒性に関する報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、EDTAの動物に対する毒性に関する報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

EDTA及びその塩の環境中の生物に対する影響については、EDTAそれ自身の毒性の結果ではなく、この化合物が配位化合物を作ることによって大きく影響される。このキレート効果は多価イオンのEDTAキレート形成能とその濃度に依存し、藻類培養液中でFe(III)のような藻類生長の必須金属がキレート除去されれば、例えば緑藻類の生長を阻害する。この作用形態については、実験室における試験結果を評価する時には十分に注意を払う必要があり、標準化された試験法では、個々のイオン濃度は生理学的必要性に従って規定されているが、EDTAによる錯化可能な金属イオンの幅広いレンジまでは考慮されていない。しかしながら、環境を評価する場合には、環境中には自然条件下に排出されたEDTAと比較して、より過剰な溶存金属イオンが存在しているので、EDTAによる必須金属不足を考慮する必要はない。又、EDTAのキレート化能力は非常に強く、環境に出た場合は遊離酸で存在する可能性はまずなく、何らかの金属の錯化合物になっている可能性が大きい。錯化された金属は一般的には、オオミジンコやオタマジャクシの金属毒性影響に示されるように、より高濃度条件まで毒性を発現せず、環境中の生物への悪影響を改善する方向に作用すると考えられるが、オオミジンコに対するHg(II)のように更に低濃度で毒性が発現する例もあり、一概には言えない。環境中に放出された時に、どのような金属と錯化合物を作ったかによって評価は大幅に変化する。

環境中での一次生産者である藻類に対する生長阻害試験では、EC₅₀は、1.01～7.18 mg/Lの結果が報告されている。藻類の長期毒性とされるセネデスマスの72時間EC₁₀は必須金属のFe(III)を等モル添加した場合、100 mg/L以上になる。

無脊椎動物（オオミジンコ）に対する急性毒性としての24または48時間のLC₅₀（EC₅₀）は65.0～1,033 mg/Lの範囲にあり、最小値は遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀の65.0 mg/Lであった。GHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。

魚類に対する急性毒性の96時間LC₅₀は41～2,340 mg/Lである。毒性値は試験水の硬度により異なり、日本の河川水の硬度を考慮した試験結果の最小値はファットヘッドミノーの96時間LC₅₀の59.8 mg/Lであり、GHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。

以上から、EDTA の水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるファットヘッドミノーに対する LC₅₀ の 59.8 mg/L である。

7. ヒト健康への影響^{注)}

7.1 生体内運命

EDTAの塩の生体内運命試験結果を表7-1に示す。

EDTA (遊離酸) を直接投与した生体内運命 (体内吸収、組織分布、代謝、排泄等) に関する文献はない。しかしEDTAは動物または人体に投与された場合には速やかに体中のCa、Zn等とキレートを形成し、又経口投与されたCaNa₂EDTAは胃内で強酸によりCaキレートが一部解離し遊離酸になるが、未変化で体内を通過する (Foreman, et al., 1953) との報告もあり、EDTAの塩を投与した試験結果でEDTAの生体内運命を代表できると考えられる。

通常経口投与では腸管を通過するEDTA及びその塩の割合はラットで2~18% (大部分は2~4%) (Foreman et al., 1953)、ヒトで最大5% (Foreman and Trujillo, 1954) 程度であり、経口投与量のほとんどは未変化で糞中に排泄される。

非経口 (静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内) 投与されたEDTA及びその塩は体液中を速やかに拡散し、体中のCa、Zn等とキレートを形成し尿中に排出される。代謝回転時間はラット筋肉内投与で約50分、ヒト静脈内及び筋肉内投与で1~1.5時間と非常に短い。呼気中への排出及び皮膚透過性は実質的にない (Foreman et al., 1953; Foreman and Trujillo, 1954)。EDTAが体内の各種金属とキレートを作ることにより、体内の金属 (Ca、Zn、Mn等) が定常貯蔵組織から移動しバランスをくずす (Ibim et al., 1992)。又、特異的に蓄積される器官はなく、経口投与を除きそのほとんどが尿中へ排出される。その際に腎臓にわずかに残留する (Foreman et al., 1953; Miller et al., 1986)。

雄SDラットに¹⁴Cで標識したCaNa₂EDTA 50 mg/kgを強制経口、腹腔内、静脈内、筋肉内の4経路で投与した試験で、24時間後の回収率は強制経口投与で99% (尿10.3%、糞88.3%)、腹腔内投与で99% (尿中)、静脈内投与で97% (尿中)、筋肉内投与で96% (尿中)であり、酸化され呼気に排出されるものは0.1%以下であった。CaNa₂EDTAが特異的に蓄積される器官はなかった (Foreman et al., 1953)。

雄SDラットに¹⁴Cで標識したCaNa₂EDTAを400 mg/kg腹腔内投与した試験で、28時間の尿からの回収率は81%であり、腎臓中の残量は0.1%であった (Miller et al., 1986)。

雄、雌SDラットに¹⁴Cで標識したCaNa₂EDTA 300及び436 mg/kg/日を10日間連続腹腔内に投与した試験で、尿、糞中からの回収率は86~103%であった。最終投与24時間後の腎臓における残留は0.1%以下であった (Doolan et al., 1967)。

注) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) はその化学的性質上、生体内に取り込まれた場合は、生体内の金属イオンと塩を形成し、酸の状態ではほとんど存在しないと考えられる。そのため、ヒト健康への影響を評価するにあたっては、そのNa塩、CaNa塩等の金属塩を含めた試験結果で評価を行った。

雌雑種イヌに CaNa_2EDTA 0.75 mmol/kg/6 時間の割合で 9 クール (54 時間) 皮下投与した試験で、投与後尿量が増えると共に尿中に Zn、Cu、Mn が排出された。十二指腸、皮膚、被毛中の Zn 濃度の減少、腎臓中 Mn 濃度の増加がみられた。これは CaNa_2EDTA を投与することにより、体内の定常金属貯蔵組織からこれらの金属がキレート化によって流動化、再分布、排出されたために生じたと報告されている (Ibim et al., 1992)。

ヒト (ボランティア) に ^{14}C で標識した CaNa_2EDTA を静脈内、筋肉内、経口、皮膚貼付の 4 経路で投与した試験で、 CaNa_2EDTA はヒト体内を未変化で通過し、45 時間以内にほぼ 100% が尿及び糞中から回収された。経口投与の場合、尿からの回収率は $4.2 \pm 2.0\%$ であり、腸管からの吸収は最大 5% と見積もっている。皮膚貼付の場合、尿からの回収率は貼付量の 0.001% であり、皮膚への透過性は実質的にない (Foreman and Trujillo, 1954)。

表 7-1 EDTAの塩の生体内運命試験結果

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
SD ラット 雄 26匹	^{14}C で標識した CaNa_2EDTA を単回 投与 腹腔内 静脈内 筋肉内 経口 (強制)	50 mg/kg	腹腔内投与：尿中への回収(24時間)：98.67% 静脈内投与：尿中への回収(24時間)：96.91% 筋肉内投与：尿中への回収(24時間)：95.92% 経口 (強制) 投与：回収率(24時間)尿10.30%、 糞88.32 % CaNa_2EDTA は未変化で体内を通過する 胃内の強酸で解離し遊離酸ができる 腸管の通過率は2~18%(多くは2~4%) 筋肉内投与における血液からの代謝回転時間は約 50分間 0.1%以下が酸化され呼気中に排泄される。 どの器官にも蓄積性はない	Foreman et al., 1953
SD ラット 雄 18匹	^{14}C で標識した CaNa_2EDTA を腹腔 内単回投与	400 mg/kg	尿中への回収率： 16時間 70.59±3.90% 22時間 80.18±3.34% 28時間 80.92±6.27% 腎臓中の含量率： 16時間 0.186±0.015% 22時間 0.173±0.014% 28時間 0.135±0.018%	Miller et al., 1986
SD Long -Evans ラット 雄 雌	^{14}C で標識した CaNa_2EDTA 10連続 日腹腔内投与	300、 436 mg/kg/日	尿中への全回収率：66-92.3% 尿+糞中への回収率：86-103% 最終投与の24時間後の両腎臓における ^{14}C の放射能 は投与放射能の0.1%以下	Doolan et al., 1967
イヌ 雑種 メス	CaNa_2EDTA 皮下	0.75 mmol/kg/6時 間の割合で9 クール (54時 間)	投与後尿排出量が約2倍になる 投与後尿中にZn、Cu、Mnの排泄量が増える 十二指腸、皮膚、被毛中のZn濃度が減少する 腎臓中のMn濃度が増加する これらの必須金属が CaNa_2EDTA の投与により貯蔵 組織から流動化し再分布、排泄される	Ibim et al., 1992

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ヒト 若い成人 各投与 経路ごと3人	¹⁴ Cで標識した CaNa ₂ EDTA を単回投与 静脈内 筋肉内 経口 皮膚	静脈内： 2.2 mg+2 g cold in 10.5 ml 水 筋肉内： 2.2 mg+1 g cold in 2 ml 1%プロピオン溶液 経口： 1.5 mg in 水 皮膚： 2.0 mg+1g cold	静脈内：糞、尿への平均回収率 98.1±4.6% 筋肉内：尿への平均回収率 98.8±1.6% 経口：糞への平均回収率 91.2±2.0%、 尿への平均回収率 4.2±2.0% 皮膚：尿への平均回収率 0.001% ヒト体内を未変化で通過する 糸球体ろ過と管排泄により腎臓を通過する 血液からの代謝回転時間は静脈注入後約1時間、 筋肉内注射後1.5時間 赤血球、脊髄液中を除いて体液中への拡散は迅速 腸管からの吸収は少ない(最大5%) 皮膚の透過性は実質的にない	Foreman & Trujillo, 1954

7.2 疫学調査及び事例

ヒトに対してはまれに交差反応を示したという報告がある。

歯科治療のため局所麻酔をした34歳の男性の顔に24時間後に紅潮と腫脹が起こり、腫脹は36時間以内に回復したことから、パッチテストを行ったところ、局所麻酔剤の安定剤として含まれているNa₂EDTAに対して紅斑、及び強い丘疹反応があった。構造類似のエチレンジアミン、ゴムアレルギー、他の局所麻酔剤、金属には反応がなかった (Bhushan and Beck, 1998)。

環境経路での暴露例の報告はないが、過去に医療目的で使用された際の症例がある。職業性鉛中毒の解毒剤として使用される治療薬としてエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) カルシウム二ナトリウム塩 (CaNa₂EDTA) を服用 (1日1~2g、2~3回に分け、5~7日間服用し、その後3~7日間休薬期を置き、1~3クール繰り返す) した患者 (280人) に尿細管障害、悪心、軟便、食欲不振等の副作用が見られた。静脈投与では一過性タンパク尿、尿細管障害、胸部圧迫感、頭痛、眠気、皮疹が副作用としてみられている (日本医薬情報センター編, 2002)。

同様に、鉛中毒解毒剤としてEDTA二ナトリウム塩 (Na₂EDTA) を静脈投与した場合の急性的症状としては手と口の周辺に現れる、しびれとヒリヒリ感が報告されている。15mg/分を超える急速な静脈投与は血清中のCaイオン濃度の減少、それに伴う高カルシウム腎症の症状が報告されている (Seven, 1960)。

悪性腫瘍とビタミンD中毒を併発している高カルシウム血症の患者 (2人) に1日5gを超えるNa₂EDTAを投与し、重篤な腎障害で死亡した例が報告されている。腎臓の病理所見はラットにEDTAを大量投与したときと酷似していた (Seven, 1960)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

EDTA及びその塩の実験動物に対する急性毒性試験結果を表7-2、付表-1に示す。

経口で摂取されたEDTA及びその塩の大部分は消化管から吸収されず大部分糞中に直接排泄される。一方、静脈内投与された場合は速やかに体液中に分散されるため、そのLD₅₀は注入速度に大きく影響される。例えば、注入速度が速いと血清中のCaが急速にキレート除去され、急

激なCaイオンの濃度の低下により、テタニー症状をきたし四肢遠位筋、咽頭筋、呼吸器筋等に拘縮が起こり死亡する。このため、LD₅₀を単純に比較することはできない (柴田,1956)。

表 7-2 EDTA及びその塩の急性毒性試験結果 (付表 - 1参照)

	ラット mg/kg	マウス mg/kg	ウサギ mg/kg	イヌ mg/kg
EDTA (遊離酸)				
経口 LD ₅₀	2580 - 4,500	ND	ND	ND
吸入 LD ₅₀	20℃飽和空气中で 8時間生存	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	397	250	ND	ND
静脈内 LD ₅₀	ND	28.5	ND	ND
Na₂EDTA				
経口 LD ₅₀	2,000 - 2,800	2,050	2,300	ND
吸入 LD ₅₀	20℃飽和空气中で 8時間生存	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	ND	260 - 340	ND	ND
静脈内 LD ₅₀	ND	ND	47	ND
Na₃EDTA				
経口 LD ₅₀	2,150	2,150	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	ND	300	ND	ND
Na₄EDTA				
経口 LD ₅₀	1,658- 2,000	ND	ND	ND
吸入 LD ₅₀	20℃飽和空气中で 8時間生存	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	ND	330	ND	ND
CaNa₂EDTA				
経口 LD ₅₀	10,000	ND	7,000	12,000
腹腔内 LD ₅₀	ND	4,250 - 4,300	ND	

ND : データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

EDTA及びその塩の実験動物に対する皮膚刺激性、眼刺激性の試験結果を表 7-3、表 7-4に示す。

EDTA (遊離酸) 及び、Na₂EDTAはいずれも皮膚刺激性なし、と報告されている (BASF AG, 1973a; BASF AG, 1973b)。Na₄EDTAは試験方法により刺激性ありと刺激性なしの報告がある (Astra-Werke AG, 1984; BASF AG, 1970; BASF AG, 1978a; BASF AG, 1978b BASF AG, 1982)。又、眼刺激性もNa₂EDTAの刺激性なし (BASF AG, 1973a) からEDTA (遊離酸) 及びNa₄EDTAの刺激性ありと各種のデータが存在する (Astra-Werke AG, 1984; BASF AG, 1970; BASF AG, 1973b; BASF AG, 1978a; BASF AG, 1978b)。

EDTA及びそのNa塩は固体であり、通常粉末として市販されている。固体の刺激性に関する試験結果は試験に用いたサンプルの性状 (有姿、粒度調整、ペースト化、水溶液化等) によって異なるといわれている。EDTA及びその塩の水溶液のおよそのpHはそれぞれEDTA (2.9)、Na₂EDTA (4.4)、Na₄EDTA (11.0) であり、これらの刺激性はその物質のpHと水溶性に関連する要素が大きく、又同一物質でも試験結果が異なるのは試験したサンプルの性状に由来する点が大きいのと思われる。

表 7-3 EDTA及びその塩の皮膚刺激性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	Draize	ND	皮膚刺激性なし	BASF AG, 1973b

(2) Na₂EDTA

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	ND	ND	皮膚刺激性なし	BASF AG, 1973a

(3) Na₄EDTA

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	改良Draize	80%水ペースト	皮膚刺激性 20時間後：強い発赤 8日後：皮膚剥落	BASF AG, 1970
ウサギ	Draize	ND	中程度の刺激性 P.D.I.値:4.1、8日後に回復	BASF AG, 1978a
ウサギ	OECD 401	ND	刺激性なし わずかな発赤、可逆性	BASF AG, 1982
ウサギ	OECD パッチテスト	40%水溶液	刺激性なし	Astra-Werke AG, 1984
ウサギ	改良Draize	40%水溶液	刺激性なし	BASF AG, 1978b

表 7-4 EDTA及びその塩の眼刺激性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	ND	ND	浮腫、発赤、角膜混濁、8日で症 状消滅	BASF AG, 1973b

(2) Na₂EDTA

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	ND	ND	刺激性なし	BASF AG, 1973a

(3) Na₄EDTA

動物種	試験法 投与方法	投与量	結 果	文 献
ウサギ	改良Draize	80%水ペースト	刺激性あり 顕著な発赤、混濁、浮腫、炎症、 8日後もわずかに混濁残存	BASF AG, 1970
ウサギ	改良Draize	80%水ペースト	刺激性あり 発赤、混濁、浮腫、8日後も発赤、 混濁残存	BASF AG, 1978a
ウサギ	OECD	40%水溶液	刺激性あり	Astra-Werke AG, 1984
ウサギ	改良Draize	40%水溶液	わずかに刺激性 わずかな発赤、8日後に回復	BASF AG, 1978b

ND：データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲ではEDTA（遊離酸）の感作性に関する報告は得られていない。EDTAナトリウム塩の実験動物に対する感作性の試験結果を表 7-5に示す。

動物試験ではEDTAナトリウム塩が感作性を示す報告はない。

雄モルモットに初回0.1 % Na₂EDTAを0.1 mL、次回以降0.2 mLで計10回皮下注射により感作し、2週間後0.1 % Na₂EDTAを0.1 mL皮下注射して誘発した試験で感作性は認められなかった (Yang and Chan, 1964)。

モルモット雄の背部に0.1 % Na₃EDTA 0.1 mL (溶媒：ジエチレングリコールモノメチルエーテルとポリオキシエチレンソルビタンモノオレイド9:1) を10日間に4回貼付して感作(3回目にフロインドアジュバンド0.2 mlを皮下注射)、2週間後腹部に0.1 % Na₃EDTA 0.1 mlを貼付して誘発した試験で、Na₃EDTAには感作性は認められなかった (Henck et al., 1980)。

表 7-5 EDTAナトリウム塩の皮膚感作性試験結果

(1) Na₂EDTA

動物種	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット 雄 5 匹	Maximization 皮下注射	感作：計 10 回 (期間不明) 惹起：2 週間後 1 回	感作：初回 0.1 ml 次回 以降 0.2 ml 0.1% Na ₂ EDTA 皮下 注射 惹起：0.1 % Na ₂ EDTA 0.1 ml 皮下注射 誘発	皮膚感作性なし	Yang & Chan, 1964

ND：データなし

(2) Na₃EDTA

動物種	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット Hartley アルビノ 雄	改良 Maguire 法 感作：背部皮膚貼 付 惹起：腹部皮膚貼 付	Na ₃ EDTA 感作：4 回貼付/ 10 日 惹起：2 週間後 1 回貼 付誘発	10%溶液 0.1 ml	皮膚感作性なし	Henck et al., 1980

7.3.4 反復投与毒性

EDTA の反復投与試験はその二ナトリウム塩 (Na₂EDTA) 及び、カルシウム二ナトリウム塩 (CaNa₂EDTA) で実施されている。その結果を表 7-6、表 7-7、表 7-8、表 7-9、表 7-10、表 7-11 に示す。

a. 二ナトリウム塩 (Na₂EDTA) に関する反復投与試験

a-1 混餌投与試験

Na₂EDTA の混餌投与試験結果を表 7-6 に示す。

アルビノラットにNa₂EDTAを0、0.5、1.0、5.0% (0、375、750、3,750 mg/kg/日相当) 含む飼料を12週間投与した試験で、5%投与群に継続的な下痢と摂餌量の低下がみられた。この試験はさらに2年間まで継続延長され、2年間の試験結果は全投与群とも摂餌量、血液学的検査、死亡、骨中の灰分、歯、肉眼的剖検、病理組織検査に影響はみられなかった (Yang and Chan, 1964)。

同じ試験者等によるアルビノラット (1群雌雄各25匹、離乳直後) にNa₂EDTAを0、0.5、1% (0、375、750 mg/kg/日相当) 含む低ミネラル含有飼料 (0.54% Ca、0.013% Fe) を205日間投与した試験で、1%投与群に貧血、下痢、体重増加抑制、血液学的には赤血球数及び白血球数の減少、血液凝固時間の延長、Ca濃度の上昇、病理組織学的にはクーパー細胞数の増加に伴う肝臓類洞の拡張、腎臓尿管上皮の辺縁部の不明瞭化がみられ、その他脛骨中灰分含有量の著しい減少、臼歯の舌側面の腐食等、キレート形成による体内カルシウムの欠乏に関連する所見が観察された (Yang and Chan, 1964)。これも又、同じ試験者らによる試験であるがラットにCaNa₂EDTAを0、0.5、1% (0、375、750mg/kg/日相当) 含む低ミネラル含有飼料 (0.54% Ca、0.013% Fe) を205日間投与した試験で同じ低ミネラル飼料を与えたにもかかわらず1%投与群の雌に体重増加抑制が現れた以外は影響が認められない (Yang and Chan, 1964)。

この投与期間が共に200日を超える試験で第1番目の試験では1%投与群まで血液学的、病理学的に影響が出ていないのに対し、2番目の試験では1%投与群に大きな影響がみられる。この差は一番目の試験において飼料中のミネラル分に関する言及はされていないが、通常のラット用飼料を用いたためと思われる。2番目の試験は低ミネラル分の飼料を意識的に用いており、Na₂EDTAが体内のCaをキレート化除去したため、血液凝固時間、腎臓障害、骨中灰分減量、臼歯の腐食等のCa不足に伴う症状が現れたと考えられる。3番目の試験では低ミネラル分の飼料ではあるが投与物質がCaNa₂EDTAであるため、体内Caを除去しなかったため影響が出なかったと考えられる。

雄Holtzmanラット (10匹/群) にNa₂EDTAを0、1.0、5.0、10.0% (約0、1,000、5,000、10,000 mg/kg/

日相当) 含む飼料を13週間投与した。投与直後に半数を、残り半数にはNa₂EDTAの無添加飼料4週間を与えた後に屠殺・解剖した試験で、5%投与群の動物の20%、10%投与群の60%が投与期間中に死亡した。5.0%以上の投与群では摂餌量及び体重増加量の低値、摂水量の高値、下痢、持続性勃起、尿中へのCa排出量の増加が観察された。投与中止後24時間以内に下痢症状は消失し、EDTAキレート化物の尿中、糞中への排出は3日及び7日以降消失した。肉眼的剖検及び組織学的検査の結果では異常はなかった。10%投与群では体重増加はなく、投与中止後の観察期間内に残り全てが死亡した (Wynn et al., 1970)。

SD ラット (1 群雌雄各 15 匹) に Na₂EDTA 0、1.00、2.25、5.00%含む飼料を 1 か月間投与した試験で、5.00%投与群に死亡 (数不明) と体重増加の抑制、白血球数・リンパ球数の減少、血中尿素窒素の増加、血清 Ca 濃度の増加、肝臓、腎臓及び胸腺重量の減少がみられた。なお、半数に実施した 10 日目の組織学的検査では食道及び前胃に不全角化がみられた (Kawamata et al., 1980)。

表 7-6 Na₂EDTA の混餌投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット アルビノ 6-7 匹/群	経口 (混餌)	2 年間	0 0.5 1.0 5.0% (0、375、 750、3,750 mg/kg/日 相当)	0.5 % 影響なし 1.0 % 影響なし 5.0 % 継続的な下痢 摂餌量の低下 (12 週まで) 成長率(各群とも) 1 年後に各動物とも正常値到達、2 年目 はほぼ正常値を維持 死亡 肺炎による死亡が対照群、0.5、1.0%投与 群に起こり、対照群最大(投与との関連な し) 以下各投与群とも 摂餌量、血液学、骨中の灰分、歯、肉眼 的剖検、組織病理検査：投与に関連する 影響なし NOAEL : 1 % (750 mg/kg/日相当)	Yang & Chan, 1964
ラット アルビノ 雌雄 25 匹/群	経口 (混餌) (低ミネラ ル分： Ca 0.54%、 Fe 0.013%の 物)	205 日 間	0 0.5 1.0 % (0、375、 750 mg/kg 日相当)	0.5 % 雄に投与開始の数か月間成長促進 肉眼的剖検では主要器官、組織に異常な し 1.0% 摂餌量の低下、体重増加抑制 下痢と無気力症状、雄に成長の遅れ 貧血、赤血球数及び白血球数の減少 血液凝固時間の延長 血液中の Ca 濃度の上昇 脛骨中の灰分の著しい減少 白歯の舌面側の腐食 クッパー細胞増加を伴った肝臓類洞の拡 張、腎臓尿管上皮の辺縁部不明瞭化 NOAEL : 0.5% (375 mg/kg/日相当)	Yang & Chan, 1964
ラット Holtzman 雄 10 匹/群	経口 (混餌)	13 週間 投与群 の半数	0 1.0 5.0 10.0 %	5.0 % 以上 摂餌量低値、体重増加量低値、摂水量高 値 下痢、持続性勃起、尿中 Ca 排出量増加、	Wynn et al., 1970

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		につき 4 週間 の回復 試験	(約0、1,000 5,000 10,000 mg/kg/日 相当)	死亡 20% 回復期間 下痢症状消失、 10% 体重の増加なし、衰弱 死亡率 60%、回復期間中に全て死亡 NOAEL: 1.0 % (1,000 mg/kg/日相当)	
ラット SD 雌雄 15 匹/群	経口 (混餌)	10 日間 (半数) 1 か月 (半数)	0 1.00 2.25 5.00 %	5.00% 死亡 (数不明)、体重増加抑制、白血数・ リンパ球数の減少、血中尿素窒素の増加、 血清 Ca 濃度の増加、肝臓・腎臓・胸腺の 重量減少、食道・前胃の不全角化 (10 日目の組織学的検査) NOAEL: 2.25 %	Kawamata et al., 1980

a-2 強制経口投与試験

Na₂EDTA の強制経口投与試験結果を表 7-7 に示す。

雄ウサギ (各群3匹) にNa₂EDTA 0、50、100、500、1,000 mg/kg/日を30日間強制経口投与した試験で、1,000 mg/kg/日投与群は投与期間中に全て死亡した。組織学的検査の結果、100 mg/kg/日以上で副甲状腺に明調細胞の軽度な増加がみられた。500 mg/kg/日以上で肝臓、腎臓、副腎の上皮性細胞の変性、心筋、消化管、平滑筋、脳等の非上皮性組織変性及び浮腫、1,000 mg/kg/日では肝小葉中心性の変性が著しく、又副腎の網状層の壊死、骨髓に出血がみられた (柴田, 1956)。

表 7-7 Na₂EDTAの強制経口投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
家ウサギ 雄 3 匹/群	強制経口 投与	30 日	0 50 100 500 1,000 mg/kg/日	組織学的検査 50 mg/kg/日 影響なし 100 mg/kg/日以上 副甲状腺に明調細胞の軽度な増加 500 mg/kg/日以上 肝臓、腎臓、副腎の上皮性細胞の変性、 心筋、消化管、平滑筋、脳等の非上皮性組 織の変性及び浮腫 1,000 mg/kg/日 期間中全匹死亡 肝小葉中心の著しい変性、副腎の網状層の 壊死、骨髓の出血 NOAEL: 50 mg/kg/日	柴田, 1956

a-3 耳静脈内投与試験

Na₂EDTA の耳静脈内投与試験結果を表 7-8 に示す。

雄ウサギ (各群3匹) にNa₂EDTA 0、0.1、1、10、20 mg/kg/日を30日間耳静脈内に投与した。組織学的検査では1 mg/kg/日以上でリンパ腺に網状細胞及び副甲状腺に明調細胞の軽度な増加

がみられた。10 mg/kg/日以上で肝臓、腎臓、副腎の上皮性細胞の変性、心筋、消化管、平滑筋、脳等の非上皮性組織変性及び浮腫がみられた。20 mg/kg/日では副腎の網状層の壊死、腎臓に石灰円柱、骨髓に出血がみられた (柴田, 1956)。

表 7-8 Na₂EDTAの耳静脈内投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
家ウサギ 雄 3匹/群	耳静脈 内	30日	0、0.1、1、 10、20 mg/kg/日	0、0.1 mg/kg/日 影響なし 1.0 mg/kg/日以上 リンパ腺に網状細胞の軽度な増加 副甲状腺に明調細胞の軽度な増加 10 mg/kg/日以上 肝臓、腎臓、副腎の上皮性細胞の変性 心筋、消化管、平滑筋、脳等の非上皮性 組織の変性及び浮腫、 20 mg/kg/日 副腎の網状層の壊死、腎臓に石灰円柱、 骨髓の出血 NOAEL: 0.1 mg/kg/日	柴田, 1956

a-4 腹腔内投与試験

Na₂EDTAの腹腔内投与試験結果を表 7-9 に示す。

雄SDラットにNa₂EDTAの0、250、400、500 mg/kg/日を腹腔内に21日間投与し、250 mg/kg/日群の一部のラットは更に2週間の無投与期間観察を行った試験で、500 mg/kg/日の投与群の全ラットは9日以内に死亡した。腎臓の蒼白化及び腫脹、腸管の拡大と漿膜下出血がみられた。器官の病理組織検査は腎臓にのみ組織変化がみられた。400 mg/kg/日以上の投与群は14日以内に全て死亡した。250 mg/kg/日投与群には死亡はなかった。病理組織検査ではいずれの投与群とも程度の差はあるが腎臓 (近位尿細管) に変性がみられ、障害の程度は投与期間の長さと同投与量の増加に伴って悪化した (Reuber and Schmieler, 1962)。

表 7-9 Na₂EDTAの腹腔内投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 全65匹	腹腔内	3-21日間 3、6、9、 14、21日 に屠殺解 剖 250 mg/kg/ 日は更に 無投与14 日間観察	0 250 400 500mg/kg/日	250 mg/kg/日 腎臓腫脹、近位尿細管変性 無投与14日間で障害解消 400 mg/kg/日 14日までに全て死亡 腎臓腫脹、近位尿細管変性、腸管拡大 500 mg/kg/日 9日までに全て死亡 腎臓の蒼白化及び腫脹、近位尿細管水 腫壊死、腸管拡大、漿膜下出血	Reuber & Schmieler, 1962

b. カルシウム二ナトリウム塩 (CaNa₂EDTA) の反復投与試験

b-1 混餌投与試験

CaNa₂EDTA の混餌投与試験結果を表 7-10 に示す。

アルビノラット (1群雌雄各25匹、離乳直後) にCaNa₂EDTAを0、0.5、1% (0、375、750mg/kg/日相当) 含む低ミネラル含有飼料 (0.54% Ca、0.013% Fe) を205日間投与した試験で、1%投与群の雌に体重増加の抑制がみられた。骨中の灰分含量、主要器官の肉眼検査、又肝臓、腎臓、脾臓の組織学的検査の結果は異常なかった (Yang and Chan, 1964)。同試験者らの低ミネラル飼料を用いたNa₂EDTAの経口投与 (a-1参照) は体内カルシウム不足による、血液、肝臓、腎臓等への影響がみられたが、この試験では投与試料にカルシウムを含むためその影響はみられなかった。

SD ラット (1 群 30 匹、雌雄各 15 匹) に CaNa₂EDTA を 5.50% 含む飼料を 1 か月間投与した試験で、体重増加抑制、白血球数及びリンパ球数の減少、血中尿素窒素の増加、血清 Ca 濃度の増加、肝臓、腎臓及び胸腺重量の減少がみられた。なお半数例に実施した 10 日目の組織学的検査では食道及び前胃に不全角化がみられた (Kawamata et al., 1980)。

雌雄各25匹のWistar系ラットにCaNa₂EDTA 0、50、125、250 mg/kg/日の割合で含む飼料を4世代にわたり投与した。飼料は通常のラット飼料にビタミン及びミネラルを補強したものが用いられた。親世代の雌雄は12週間の投与後に同一群内で交配し、2産児を得た。第2産児雌雄 (F_{1b}) 各10匹には投与を継続しながら親世代と同様にF_{2a,b}、F_{3a,b}、F_{4a,b}の各産児を得た。各第1産児及び各第2産児の対照と最高投与群についてはF₀の2年間の試験が終了するまで投与を継続した (F₀ : 2年間、F₁ : 1.5年間、F₂ : 1.0年間、F₃ : 0.5年間)。いずれの世代においても症状や行動の異常は観察されなかった (Oser et al., 1963)。

雑種イヌ (1匹の雄及び3匹の雌/群) にCaNa₂EDTA 0、50、100、250 mg/kg/日を1年間混餌で投与した試験で、試験の終了時までいずれの群のイヌも健康状態は良好であり、血液、尿及び組織学的検査に対照と有意な変化はなかった。肋骨及び肋軟骨結合部のX線写真は250 mg/kg/日の投与群でも影響なかった (Oser et al., 1963)。

表 7-10 CaNa₂EDTAの混餌投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット アルビノ 雌雄	経口 (混餌) (低ミネラル分の物)	205 日	0、0.5、1.0% (0、375、 750mg/kg/ 日 相 当)	0.5 % 影響なし 1% 雌に体重増加の抑制 NOAEL= 0.5% (375 mg/kg/日相当)	Yang & Chan, 1964
ラット SD 雌雄各 15 匹/群	経口 (混餌)	10 日間 (半数) 1 か月 (半 数)	0、5.50%	5.50 % 体重増加抑制、白血球数・リンパ球数の 減少、血中尿素窒素の増加、血清 Ca 濃度 の増加、肝臓・腎臓・胸腺の重量減少、 食道・前胃の不全角化 (10 日目の組織学 的所見)	Kawamata et al., 1980

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 系 (FDRL) 雌雄 25 匹/群	経口 (混餌、通 常のラッ ト餌にミ ネラル、 ビタミン を強化)	F ₀ 2 産を経 て2年間	0、50、 125、 250 mg/kg/日相 当に濃度調整	評価項目 体重、摂餌量、 血液中ヘモグロビン、 赤血球・白血球数、ヘマトクリット値、 プロトロンビン時間、血糖値、非タンパ ク性窒素、血清中 Ca、尿中のアルブミ ンと糖尿、尿沈査の顕鏡検査、 12 週後の一部動物 (雌雄各 2 匹)、途 中死亡動物及び終了時の肉眼的剖検と 組織重量測定、組織病理検査 (肝臓、 腎臓、脾臓、心臓、副腎、生殖腺、甲状 腺) 結果 雌雄いずれの群にも影響なし NOAEL : 250 mg/kg/日	Oser et al., 1963
		F ₁ :1.5 F ₂ :1.0 F ₃ :0.5 年	0、50、 125、 250 mg/kg/日相 当に濃度調整	評価項目 体重、摂餌量 各世代 12 週後の血液、尿試験、試験終了 時最高投与群と対照の肉眼的剖検と組 織重量測定、組織病理検査 (肝臓、腎 臓、脾臓、心臓、副腎、生殖腺、甲状 腺) 結果 雌雄いずれの群にも影響なし NOAEL : 250 mg/kg/日	
イヌ 雑種 雌 3、雄 1 匹/投与 群 雌 2、雄 2 匹/対照 群	経口 (混餌)	1 年間	0、50、100 250 mg/kg/日	評価項目 概観、行動、体重、血液検査、尿検査 剖検 (主要器官の重量測定、保存) 組織病理検査 肝臓、腎臓、下垂体/全動物 胃、小腸、大腸、脾臓、心臓、甲状腺、 リンパ節、膀胱、生殖腺、副腎、骨髄、 骨の X 線/最高投与群 結果 雌雄いずれの群にも影響なし NOAEL: 250 mg/kg/日	Oser et al., 1963

b-2 腹腔内投与試験

CaNa₂EDTA の腹腔内投与試験結果を表 7-11 に示す。

SD及びLong-Evansラット (雌雄109匹) にCaNa₂EDTAの0、300、500 mg/kg/日を10日間腹口腔内投与した試験で、300、500 mg/kg/日とも死亡、体重増加抑制、自発運動低下、下痢、腎臓尿管上皮細胞の空胞化がみられた (Doolan et al., 1967)。

雄 SD ラットに CaNa₂EDTA 0、250、500 mg/kg/日を腹腔内に 21 日間投与した試験で 500 mg/kg/日投与群の腎臓近位尿管に水腫変性が認められた (Reuber and Schmieler, 1962)。

Marshall、Buffalo、Fischer 及び ACI 系ラット (雄、各 12 匹/群) に CaNa₂EDTA を 0、500 mg/kg/日で 21 日間腹腔内投与した試験で、若干の系統差はみられたが、全ての系統で体重の減少、腎臓近位尿管の水腫変性が観察された (Reuber and Lee, 1966)。

表 7-11 CaNa₂EDTA の腹腔内投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD Long-Evans 雄雌 109 匹	腹腔内	10 日間連 続	0 300 500 mg/kg/ 日	300、500 mg/kg/日 体重増加抑制、死亡 6/109 (対照 1/97)、 自発運動低下、下痢、腎臓近位尿細管 上皮細胞の細胞質空胞化	Doolan et al., 1967
ラット SD 雄 155 匹	腹腔内	3-21 日間 3、6、9、 14、21 日 に屠殺解 剖	0 250 500 mg/kg/日	250 mg/kg/日 遠位尿細管の腫脹 500 mg/kg/日 腎臓近位尿細管の水腫変性	Reuber & Schmieler, 1962
ラット Marshall Buffalo Fischer ACI 雄 12 週齢 各 12 匹/群(投 与 6 対照 6)	20% 溶 液を 1 日 1 回 腹腔内 投与	21 日間	0 500 mg/kg/ 日	500 mg/kg/日 体重の減少 腎臓近位尿細管の水腫変性	Reuber & Lee, 1966

EDTAの反復投与試験はその二ナトリウム塩 (Na₂EDTA) 及び、カルシウム二ナトリウム塩 (CaNa₂EDTA) で実施されている。投与方法は混餌、強制経口、耳静脈内、及び腹腔内投与と多岐にわたる。これらの結果として現れてくるものは、いずれもEDTAのキレート形成作用による体内カルシウムの変動によるものと考えられる。同一試験者 (Yang and Chan, 1964) のNa₂EDTAを用いたラットによる2年間の試験で、低ミネラル分 (Ca 0.54%) の飼料を用いた場合は1%の混餌で血液中のCa濃度増加、血液凝固時間の延長、脛骨灰分の減少、多量のカルシウム排泄処理に基づくと思われる腎臓尿細管障害等、EDTAの体内カルシウムの変動による影響が出るのに対し、通常の餌を用いた場合は5%混餌投与でも継続的な下痢、摂取量の低下が初期に現れた以外影響は見られていない。混餌投与以外の投与経路では、強制経口投与で副甲状腺、肝臓、腎臓、副腎等に、静脈内投与でリンパ腺、副甲状腺、肝臓、腎臓、副腎等に、腹腔内投与では腎臓に影響を及ぼす。

混餌による反復投与毒性試験はEDTA及びその塩のキレート形成能による体内のCa等の金属除去に伴う腎臓尿細管障害が発生するため、通常の方法では長期の試験を実施することが困難である。そのため、通常の飼料にミネラルを添加して実施されたOser et. al. (1963) のCaNa₂EDTAをラットに最長2年間、及びイヌに1年間投与し、又ラットについては同時に生殖・発生毒性をも観察した試験が、一番信頼のおける試験である。この試験はFAO/WHOが食品添加物としてCaNa₂EDTAのADI (一日許容摂取量: CaNa₂EDTAとして2.5 mg/kg (ヒト体重/日) の算定根拠 (JECFA, 1974; Whittaker et al., 1993)、またWHOの「飲料水水質基準 (EDTAとして600 µg/L)」を設定する際の根拠試験 (WHO,1988) としても採用されており、この試験結果を修正すべき動物の反復投与及び生殖毒性試験結果は見出せなかった。したがって、この試験のNOAEL CaNa₂EDTA 250 mg/kg/日 [EDTA (遊離酸) 換算 190 mg/kg/日] を反復毒性のNOAELとする。

7.3.5 生殖・発生毒性

a. 生殖毒性

Na₂EDTA の生殖毒性試験結果を表 7-12 及び表 7-13 に示す。

雄CFTマウスにNa₂EDTAを飲水で0~15 mg/kg/日を5日間連続投与した。体重、精巣及び精巣上体の重量・顕鏡検査、精巣上体尾部の精子数・異常精子数を調べたが、投与による影響はなかった (Muralidhara and Narasimhamurthy, 1991)。

Wistar系(FDRL)ラット (F₀雌雄各25匹/群、F₁₋₃雌雄各10匹/群) にCaNa₂EDTA 0、50、125、250 mg/kg/日を4世代 (F₀:2年、F₁:1.5年、F₂:1年、F₃:0.5年) 混餌投与した。飼料は通常のラット飼料にミネラル、ビタミンを強化したものが用いられた。親世代の雌雄は12週間の投与後同一群内で交配し、2産児を得た。対照及び250mg/kg群の第2産児雌雄 (F_{1b}) 各10匹には投与を継続しながら親世代と同様にF_{2a,b}、F_{3a,b}、F_{4a,b}の各産児を得た。すべての投与量群で受胎率、出産率、生死率、授乳率、試験終了後の病理検査に影響はなかった (Oser et al., 1963)。

表 7-12 Na₂EDTAの生殖毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス CFT 雄 8-10週齢	飲水	5日連続 投与終了後 1、3、5、7週 目に屠殺、解剖	0、5、10、15 mg/kg/日	5、10、15mg/kg/日 とも 体重、精巣及び精巣上体重量: 影響なし 精巣及び精巣上体顕鏡検査: 影響なし 精巣上体尾部の精子数、異常精子数: 影響なし	Muralidhara & Narasimhamurthy, 1991

表 7-13 CaNa₂EDTAの生殖毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 系 (FDRL) F ₀ 雌雄 25 匹/群 F ₁ 、F ₂ 、 F ₃ 雌雄 10 匹/群	経口 (混餌、通常のラット餌にミネラル、ビタミンを強化)	F ₀ : 2 年 F ₁ :1.5 年 F ₂ :1.0 年 F ₃ :0.5 年 F ₁ 、F ₂ 、F ₃ とも親と同じ餌を投与	0、50、125、 250 mg/kg/日 (飼料摂取量に応じ濃度調整)	評価項目 受胎率 (妊娠動物数/交尾動物数) 出産率 (生児出産数/妊娠動物数) 生死率 (4日生存児数/産児数) 授乳率 (離乳児数/4日生存児数) 試験終了時の病理検査 結果 (F ₀ 、F ₁ 、F ₂ 、F ₃ とも) 50 mg/kg/日: 125 mg/kg/日: 250 mg/kg/日: 影響なし	Oser et al., 1963

b. 発生毒性

b-1 EDTA (遊離酸)

EDTA (遊離酸) の発生毒性試験結果を表 7-14 に示す。

雌SDラット (20匹/群) にEDTA 0、967 mg/kg/日を妊娠7～14日に強制経口投与し、妊娠21日目に帝王切開した試験で、親動物では死亡、下痢の発生、行動抑制等の影響がみられたが、児に対しては影響なかった (Schardein et al., 1981)。

雌ICR-JCLマウス (50匹/群) にEDTA 500 mg/kg/日を妊娠9～15日に腹腔内投与し、妊娠19日目に開腹した試験で、児に口蓋裂、小顎、大頭蓋、欠指、多指が発生した (Nozue, 1988)。

表 7-14 EDTA(遊離酸)の発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	0、967 mg/kg/日	F ₀ : 下痢 80%発生、 行動抑制 (1日目) 死亡 (3/20) 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981
マウス ICR-JCL 雌 50匹/群	腹腔内投 与	妊娠9-15日	500 mg/kg/日	妊娠19日開腹 児に口蓋裂、小顎、大頭蓋、欠指、多 指発生	Nozue, 1988

b-2 Na₂EDTA

Na₂EDTA の発生毒性試験結果を表 7-15 に示す。

雌SDラット (20匹/群) にNa₂EDTA 1,243 mg/kg/日 (EDTA換算975mg/kg/日) を妊娠7～14日に強制経口投与し、妊娠21日目に帝王切開した試験で、親動物では死亡、下痢の発生、行動抑制等の影響が見られたが、児に対しては影響なかった (Schardein et al., 1981)。

雌SDラットにNa₂EDTAを混餌で妊娠期に投与し、投与時期、餌中の亜鉛濃度による奇形の発生の差を調べた。試験条件は (1) 0 (Zn 濃度 100 ppm)、(2) 2%混餌 (Zn濃度 100 ppm、投与期間 妊娠0～21日)、(3) 3%混餌 (Zn濃度 100 ppm、投与期間 妊娠6～14日)、(4) 3%混餌 (Zn濃度 100 ppm、投与期間 妊娠6～21日)、(5) 3%混餌 (Zn濃度 1,000 ppm、投与期間 妊娠6～21日) であった。各ラットは妊娠21日目に屠殺開腹した。親動物にはいずれの投与濃度でも中程度から激しい下痢が発生している。餌中の亜鉛濃度を一定 (100 ppm) にするとEDTAの濃度増加と投与期間の延長に伴って児の数、児の平均重量の低下、奇形 (口唇裂、口蓋裂、脳奇形、小眼球または無眼球等) 発生率の増加がみられた。亜鉛濃度を1,000 ppmにすると児の数、児の平均重量、奇形の発生率とも対照と差がなかった (Swenerton and Hurley, 1971)。

雌SDラットの妊娠7～14日にNa₂EDTAを混餌 (0、954 mg/kg/日)、強制経口 (0、1,250、1,500 mg/kg/日)、皮下 (0、375 mg/kg/日) の3経路で投与し、妊娠21日目に屠殺開腹した試験で、混餌では親動物に顕著な下痢症状と共に体重の減少がみられた。児の奇形 (口蓋裂、小顎、小眼、アザラシ肢等) の発生率 (同腹児当たり) は71%であった。強制経口では1,250 mg/kg/日投与の親動物の死亡率は36%であった。生存親動物は下痢症状と共に体重増加が抑制された。児の奇形発生率 (同腹児当たり) は21%であった。1,500 mg/kg/日投与の親動物の死亡率は88% (7/8) と

ほとんどが死亡している。生存親動物の着床数は1しかなかったが児は正常であった。皮下では24%の親動物が死亡している。生存親動物は下痢症状と共に体重の減少があった。児の奇形発生率(同腹児当たり)は21%であった(Kimmel, 1977)。

ウサギ(雌、4匹/群)の妊娠6~18日目にNa₂EDTAの0.1、3.0%水溶液を6回/日、毎回2滴点眼し、妊娠29日目に開腹した試験で、死産、流産、吸収の割合は0.1%投与群で11%、3.0%投与群で70%であったが、生まれた児に奇形は発生しなかった(Gasset and Akaboshi, 1977)。

表 7-15 Na₂EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	0 1,243mg/kg/日 (EDTA換算 975mg/kg/日)	F ₀ : 下痢65%発生、死亡3/20、 死亡ラットの肉眼的解剖所見: 異常なし 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981
ラットSD 雌 5-16匹/群	混餌 自由摂餌	妊娠0-21日 (5匹/群)	0 (Zn含有 100 ppm) 2%混餌 (Zn含 量 100 ppm)	F ₀ : 中程度から激しい下痢の発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 児の数(平均): 11.6(対照11.4) 児の重量(平均): 4.6g(対照5.3g) 児の奇形(口唇裂、口蓋裂、脳奇形、小 眼球または無眼球、小顎または無顎、 肢の湾曲、指の癒着または欠損、短尾、 曲尾または無尾)発生率: 7%	Swenerton & Hurley 1971
		妊娠6-14日 (11匹/群)	3%混餌 (Zn含 量 100ppm)	F ₀ : 中程度から激しい下痢の発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 児の数(平均): 7 児の重量(平均): 3.7g 児の奇形(種類同上)発生率: 87%	
		妊娠6-21日 (16匹/群)	3%混餌 (Zn含 量 100ppm)	F ₀ : 中程度から激しい下痢の発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 児の数(平均): 7 児の重量(平均): 1.8g 児の奇形(種類同上)発生率: 100%	
		妊娠6-21日 (8匹/群)	3%混餌 (Zn含 量 1,000 ppm)	F ₀ : 中程度から激しい下痢の発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 児の数(平均): 11.6 児の重量(平均): 5.0g 児の奇形(種類同上)発生率: 0%	
ラット	混餌	妊娠7-14日	0、 3%混餌	産児の奇形の発生、生殖腺発達の変化が同 時期に亜鉛不足の餌 (Zn 1 ppm含有) を投与 したラットの試験結果に酷似している。	Kimmel & Sloan, 1975
ラットSD 雌 42匹/群	混餌	妊娠7-14日	0 954 mg/kg/日	F ₀ : 体重の顕著な減少、顕著な下痢症状 妊娠21日目開腹 F ₁ : 奇形(口蓋裂、小顎、小眼、アザラシ 肢、内反足、欠指、腸ヘルニア、短尾、 心室間中隔欠損、肺葉欠損、胸腺欠損、 水腎症等)の発生率(同腹児当 り): 71%	Kimmel, 1977

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラットSD 雌 1,250 mg/kg/日 22匹/群 1,500 mg/kg/日 8匹/群	強制経口	妊娠7-14日	0、1,250 1,500 mg/kg/ 日	F ₀ : 1,250 : 死亡率 36%、体重増加の抑制 下痢症状 1,500 : 死亡率 88%(7/8)、下痢症状 妊娠21日目開腹 F ₁ : 1,250 : 奇形 (同上) 発生率(同腹児当り) : 21% 1,500 : (生存母獣1匹)、着床数1、正常な 胎児	
ラットSD 雌 25匹/群	皮下	妊娠7-14日 妊娠21日目開 腹	0、375 mg/kg/ 日	F ₀ : 死亡率 24%、体重の減少、下痢症状 妊娠21日目開腹 F ₁ : 奇形 (同上) 発生率 (同腹児当り) : 21%	
ウサギ 雌 4匹/群	結膜嚢へ 点眼	妊娠6-18日	0.1 3.0 % 6回/日、2滴点 眼	妊娠29日開腹 奇形の発生 0.1、3.0%共なし 児の死、流産、吸収の割合 0.1%投与 : 11%発生 3.0%投与 : 70%発生	Gasset & Akaboshi, 1977

b-3 Na₃EDTA

Na₃EDTA の発生毒性試験結果を表 7-16 に示す。

雌SDラット (20匹/群) にNa₃EDTA 0、1,245 mg/kg/日 (EDTA換算967 mg/kg/日) を妊娠7～14日に強制経口投与し、妊娠21日目に開腹した試験で、親動物では死亡、下痢の発生、行動抑制等の影響が見られたが児に対しては影響なかった (Schardein, et al., 1981)。

表 7-16 Na₃EDTA の発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	1,243mg/kg/ 日 (EDTA 換 算 967mg/kg/日)	F ₀ : 死亡、下痢35%発生、 行動抑制 (1日目) 1/20 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981

b-4 Na₄EDTA

Na₄EDTA の発生毒性試験結果を表 7-17 に示す。

雌SDラット (20匹/群) にNa₄EDTA 1,374 mg/kg/日 (EDTA換算964 mg/kg/日) を妊娠7～14日に強制経口投与し、妊娠21日目に開腹した試験で、親動物では死亡、下痢の発生、行動抑制等の影響が見られたが、児に対しての影響はみられなかった (Schardein, et al., 1981)。

雌SDラットの妊娠15日目にNa₄EDTA 20 μg を子宮内投与し、妊娠20日目に開腹した試験で、この投与量では児に口蓋裂、四肢奇形は発生しなかった (Wilk et al., 1978)。

表 7-17 Na₄EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日	0、1,374mg/kg/日 (EDTA 換算 964mg/kg/日)	F ₀ : 死亡、行動抑制 親動物の90%に下痢発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981
ラット SD 雌	子宮内	妊娠15日	20 μg	妊娠20日目開腹 F ₁ : 口蓋裂、四肢奇形発生せず	Wilk et al., 1978

b-5 CaNa₂EDTA

CaNa₂EDTA の発生毒性試験結果を表 7-18 に示す。

雌SDラット (20匹/群) にCaNa₂EDTA 0、1,340 mg/kg/日 (EDTA換算954 mg/kg/日) を妊娠7～14日に強制経口投与し、妊娠21日目に開腹した試験で、親動物では死亡、下痢の発生、行動抑制等の影響が見られたが、児に対しては影響なかった (Schardein et al., 1981)。

雌SDラットの妊娠15日目にCaNa₂EDTA20 μg を子宮内投与し、妊娠20日目に開腹した。児にこの投与量では口蓋裂、四肢奇形は発生しなかった (Wilk et al., 1978)。

表 7-18 CaNa₂EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	0、1,340mg/kg/日 (EDTA 換算 954mg/kg/日)	F ₀ : 母獣の10%に下痢 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし 死亡、行動抑制	Schardein et al., 1981
ラット SD 雌	子宮内	妊娠15日	20 μg	妊娠20日目開腹 F ₁ : 口蓋裂、四肢奇形発生せず	Wilk et al., 1978

b-6 Ca₂EDTA、Zn₂EDTA、CaZnEDTA

Ca₂EDTA、Zn₂EDTA、ZnCaEDTA の発生毒性試験結果を表 7-19 に示す。

雌Long-Evansラット (20匹/投与群、30匹/対照) の妊娠11～15日にCa₂EDTAを0、2、4、6、8 mmol/m²/日 (0、120、240、360、480 mg/kg/日相当)、Zn₂EDTAを0、8、20 mmol/m²/日 (0、560、1,600 mg/kg/日相当)、ZnCaEDTAを0、8、20 mmol/m²/日 (0、510、1,280 mg/kg/日相当)の割合で皮下投与した試験で、Ca₂EDTAの児への投与において、投与量に関連したいくつかの奇形 (口蓋骨粘膜下裂、口蓋裂、曲尾、肋骨・脊椎骨の異常) が発生した。Zn₂EDTA投与群、CaZnEDTAの低投与群では発生しなかった。しかし、CaZnEDTA高投与群には口蓋骨粘膜下裂が6/20発生した (Brownie et al., 1986)。

表 7-19 Ca₂EDTA、Zn₂EDTA、ZnCaEDTA の発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Long-Evans 雌 20匹/群 (対照30匹/ 群)	皮下	妊娠11-15日 開腹21日	Ca ₂ EDTA 0、2、4、6、8 mmol/m ² /日 (0、120、240、360、 480 mg/kg/日相当) Zn ₂ EDTA 0、8、20 mmol/m ² / 日 (0、560、1,600 mg/kg/日相当) CaZnEDTA 0、8、20 mmol/m ² /日 (0、510、1,280 mg/kg/日相当) 対照 0.9%NaCl 溶液	Ca ₂ EDTA 2 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 胸骨分裂・癒着、 4 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 欠指・合指、胸骨分裂・癒着、 6 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 欠指・合指、胸骨分裂・癒着、短顎 8 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 浮腫、欠指・合指、水頭、ヘルニア、波状 肋骨、胸骨分裂・癒着、短顎、脊椎異常 Zn ₂ EDTA 20 mmol/m ² /日まで 対照と有意差のある奇形発生せず CaZnEDTA 8 mmol/m ² /日：対照と有意差のある奇形発生 せず 20 mmol/m ² /日：口蓋骨粘膜下裂 (6/20)	Brownie et al., 1986

EDTAに関する発生毒性の報告は、EDTAそのものによる発生毒性ではなく、妊娠期間中にEDTAを投与した場合、体内の必須金属である亜鉛をキレート化除去することにより発生する亜鉛欠乏に基づく奇形の発生と関連付けている (Brownie et al., 1986; Kimmel and Sloan, 1975; Swenerton and Hurley, 1971)。

Schardein等はラットの妊娠期にEDTA、Na₂EDTA、Na₃EDTA、Na₄EDTA、CaNa₂EDTAをEDTA換算値として約1,000 mg/kg/日相当を強制経口投与したが児に影響はなかった (Schardein et al., 1981)。一方、Kimmel (1977) はラットの妊娠期にほぼ同量のNa₂EDTA (954~1,500 mg/kg/日) を混餌または強制経口投与した結果、児に多くの奇形が発生している。この差については、Schardeinの原報告には記載がないがGDCh BUA (1995) によれば「著者に確認したところ飲料水中に十分な亜鉛が含有されていた。」と解説されており、これもやはり必須金属の亜鉛の有無による影響と思われる。

今回調査した混餌または強制経口投与の生殖・発生毒性試験はミネラル (亜鉛) が補強されたために、生殖・発生毒性が現れないか、または補強されていない場合は、投与濃度が非常に高く投与段階も少なく、高率に発生毒性が現れているため、これらの試験からは適切なNOAELは求められない。しかし、餌にミネラルは補強されているものの、ラットにカルシウム二ナトリウム塩の0、50、125、250 mg/kg/日を4世代に渡り混餌投与した結果250 mg/kg/日まで影響は見られなかった試験 (Oser et al., 1963) のNOAELが実質上生殖・発生毒性のNOAELと考えられる。

7.3.6 遺伝毒性

EDTA及びそのNa塩について、種々の遺伝毒性試験の結果を表 7-20及び表 7-21に示す。

バクテリアを用いた復帰突然変異性では陰性であるが、マウスリンフォーマを用いた試験、DNA損傷試験及び*in vivo*の試験で遺伝子に対する影響を示唆する報告がある。

a. *in vitro* 試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異誘発性は陰性と報告されている (De Flora, 1981; Dunkel et al., 1985; Gava et al., 1989; McCann, et al., 1975; 伊藤と浜口, 1981)。

EDTAの高濃度では哺乳類動物細胞に遺伝子影響を引き起こす。8,874 mg/Lまたはそれ以上でTK遺伝子座に突然変異を引き起こす (Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)。11,826 mg/L及びそれ以上の濃度でマウスリンパ腫細胞にDNA一本鎖損傷を引き起こす (Garberg et al., 1988)。

*in vitro*での染色体異常試験結果では異なった結果が報告されている (Basrur and Baker, 1963 ; Le Boeuf et al., 1990 ; Thompson et al., 1990)。Fukuda (1980) はシリアンハムスター胎児 (SHE) 細胞を用いた*in vitro* 姉妹染色分体交換試験で弱い陽性、不定期DNA合成試験で陽性、形質転換試験で陰性と報告している。BALB/c3T3細胞を用いた細胞形質転換試験では陰性であった (Matthews et al., 1993)。

b. *in vivo* 試験

マウスの骨髄細胞と脾臓細胞を指標とした*in vivo*での染色体異常試験で陽性の結果が報告されている (Das and Manna, 1972)。骨髄細胞を指標としたマウスを用いた小核試験では、Na₂EDTAを5～20 mg/kg単回経口投与した結果は用量相関性の陽性結果が得られた (Muralidhara and Narasimhamurthy, 1991)。雄マウスの優性致死試験で陰性の報告があり、投与2～3週において生存胚に境界の減少が見られる (Muralidhara and Narasimhamurthy, 1991)。マウスにNa₂EDTAを186 mg/kg腹腔内投与した骨髄細胞での小核試験結果は陰性と陽性の結果がある (Russo and Levis, 1992)。マウスの精母細胞での染色体異常試験でわずかではあるが統計的に有意な上昇がみられた (Russo and Levis, 1992)。マウスにEDTAの93、186 mg/kgを腹腔内投与した*in vivo*姉妹染色分体交換試験では、陰性の結果であった (Zordan et al., 1990)。

表 7-20 *in vitro* における EDTA 及びそのナトリウム塩の遺伝毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/L	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100	プレインキュベーション法	1,000	ND	—	伊藤と浜口, 1981
				1,000 μ g/plate	ND	—	
<i>in vitro</i>	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178/TK	3 時間処理	2,949	—	ND	Garberg et al., 1988
				5,894	—	ND	
				8,874	+		
				11,826	ND		
				14,775	+	ND	

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/L	結果		文献
					-S9	+S9	
	鎖切断検出	マウスリンパ腫細胞 L5178/TK	ND	11,826		+	Garberg et al., 1988
	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178/TK+/-	4 時間処理	2,920 4,409 5,869 8,094 8,818	-	ND ND ND ND ND	Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988
	DNA 損傷性	チャイニーズハムスター肺繊維芽 (CHL) 細胞 V79 細胞	1、2、4 時間処理 アルカリ溶出法	0.29 0.88 2.92	-	- - -	Swenberg et al., 1976

+: 陽性 -: 陰性 NT: Not tested

(2) Na₂EDTA

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/L	結果		文献	
					-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法	最高 10,000 μg/plate	-	-	McCann et al., 1975	
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法	最高 403 mg/plate	-	-	De Flora, 1981	
		ネズミチフス菌 TA92	プレート法	5 10 50	-	NT NT NT	Gava et al., 1989	
	不定期 DNA 合成	シリアンハムスター胎児 (SHE) 細胞	1 時間処理	11.1 37.2 111.6L	-	- + +	Fukuda, 1987	
	姉妹染色分体交換	SHE 細胞	15-17 時間処理	11.1 37.2 111.6	w+	NT NT NT	Fukuda, 1987	
	染色体異常	ヒト白血球		NaEDTA 0.1 1 mM	F 0 14	D 1 1	P 1 1	Basrur & Baker, 1963
	細胞形質転換	SHE 細胞	48 時間処理	11.1 37.2 111.6	-	NT NT NT	Fukuda, 1987	

+: 陽性 w+: 弱い陽性 -: 陰性 NT: Not tested

F: Fragments D: Dicentrics P: Polyploids

(3) Na₃EDTA

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538 大腸菌 WP2uvrA	プレート法	最低 最高 0.3 - 10,000 0.3 - 10,000 0.3 - 10,000 0.3 - 10,000 0.3 - 10,000 0.3 - 10,000 $\mu\text{g/plate}$	-	-	Dunkel et al., 1985
	細胞形質転換	BALB/c 3T3 細胞	48 時間処理	0、0,837 - 2.79 (4 用量) mM/L	-	-	Matthews et al., 1993

- : 陰性

(4) Na₄EDTA

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣(CHO) 細胞	4 時間処理 8-24 時間培養	4.1 - 13.1 mM	-	NT	Le Boeuf et al., 1990
	細胞形質転換	SHE 細胞	7 時間処理	0.13 - 0.39 mM	-	NT	
	染色体異常	CHO 細胞	HamF-12 培地 4 時間処理 8-24 時間培養	最高 7 mM	-	NT	Thompson et al., 1990

- : 陰性 NT : Not tested

表 7-21 *in vivo*におけるEDTA及びその塩の遺伝毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果	文献
<i>in vivo</i>	染色体異常	マウス	投与 70 時間 後屠殺、骨髄 細胞塗沫標本作製	0 0.05 mol 溶液 用量不明	+	Das & Manna, 1972
		マウス	投与 70 時間 後屠殺、脾臓 細胞塗沫標本作製	0 0.05 mol 溶液 用量不明	+	

+ : 陽性

(2) Na₂EDTA

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/kg	結果	文献
<i>in vivo</i>	小核	Swiss系 (CFT) マウス 雄	単回強制経口 投与、24時間 後屠殺、大腿 骨骨髓塗沫標 本作成	0 5 10 15 20	+	Muralidhara & Narsimhamurthy, 1991
	マウス精巢上 体尾部中の精 子数及びその 形態	Swiss系 (CFT) マウス 雄	5日間連続強 制経口投与 1、3、5、7週 間後に屠殺	0 5 10 15	-	Muralidhara & Narsimhamurthy, 1991
	優性致死	Swiss系 (CFT) マウス 雄	5日間連続強 制経口投与後 8週間、1週間 毎に2匹の雌 と交配、交尾 確認後14日 の子宮内観察	10	-	Muralidhara & Narsimhamurthy, 1991
	小核	BALB/c マウス 雄	単回腹腔内 投与、24、48 時間後屠殺、 大腿骨骨髓塗 沫標本作成	0 93 186	-	Russo & Levis, 1992
	小核	BALB/c マウス 雄	単回腹腔内 投与、24、48 時間後屠殺、 精原細胞中の 小核観察	0 93 186	+	
	染色体異常	BALB/c マウス 雄	単回腹腔内 投与、24、48 時間後屠殺、 2次精母細胞 中染色体異常 観察	0 93 186	-	
	姉妹染色分体 交換試験	BALB/c マウス 雄	単回腹腔内 投与 骨髓細胞観察	0 93 186	-	Zordan et al., 1990

+ : 陽性 - : 陰性

7.3.7 発がん性

Na₃EDTA の発がん性試験結果を表 7-22 に示す。

F344ラット及びB6C3F₁マウスにNa₃EDTA 0、3,750、7,500 ppmを103週間連続混餌投与した試験でマウス、ラットのいずれも投与と関連する腫瘍の発生はなかった (NIST, 1977)。

国際機関等 (IARC, 2001; ACGIH, 2001; 日本産業衛生学会, 2001; U.S. EPA, 2002; NTP, 2000) では EDTA の発がん性を評価していない。

表7-22 Na₃EDTAの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量 ppm	結 果	文 献
マウス B6C3F1 4週齢 投与群 雌雄各20匹 対照群 雌雄各50匹	混餌	103週間	0 3,750 7,500	3,750 ppm 以上 体重低値	NIST, 1977
ラット F344 4週齢 投与群 雌雄各20匹 対照群 雌雄各50匹	混餌	103週間	0 3,750 7,500	3,750 ppm 以上 投与に関連する影響なし。	

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトが、EDTA及びその塩 (ナトリウム、カルシウム二ナトリウム) を長期にわたり多量経口摂取した場合、腎臓尿細管障害、悪心、軟便、食欲不振がみられる。EDTAの塩は鉛中毒治療薬として使用されるため静脈内投与の副作用も調べられている。それによれば急性的には口、手のヒリヒリ感、一過性のタンパク尿、長期的には腎臓尿細管障害、胸部圧迫感、頭痛、眠気、皮疹が記されている。

EDTA及びその塩の実験動物への急性毒性は経口投与LD₅₀でEDTA (遊離酸) (ラット 2,580～4,500 mg/kg)、Na₂EDTA (ラット2,000～2,800 mg/kg、マウス2,050 mg/kg、ウサギ2,300 mg/kg)、Na₃EDTA (ラット2,150 mg/kg、マウス2,150 mg/kg)、Na₄EDTA (ラット1,658～2,000 mg/kg)、CaNa₂EDTA (ラット10,000 mg/kg、ウサギ7,000 mg/kg、イヌ12,000 mg/kg)であった。その他に吸入、腹腔内、静脈内投与のLD₅₀も報告されている。

刺激性については皮膚に遊離のEDTA及びNa₂EDTAは刺激性を示さないが、塩基性Na₄EDTAは刺激性を示す。又、眼刺激性も刺激性なし (Na₂EDTA) から刺激性 (EDTA遊離酸)、顕著な発赤・混濁 (Na₄EDTA) と各種のデータが存在する。感作性は動物試験では検出されていない。ヒトの症例では歯科麻酔剤の安定剤成分として用いられているNa₂EDTAにアレルギー性の反応を起こした例が報告されている。

混餌による反復投与毒性試験はEDTA及びその塩のキレート形成能による体内のCa等の金属除去に伴う腎臓尿細管障害が発生するため、通常の方法では長期の試験を実施することが困難である。そのため、通常の飼料にミネラルを添加して実施されたCaNa₂EDTAをラットに最長2年間、及びイヌに1年間投与した反復投与試験のNOAELは、CaNa₂EDTA 250 mg/kg/日 [EDTA (遊離酸) 換算190 mg/kg/日]であった。

生殖・発生毒性はEDTA及びその塩の直接影響による毒性ではなく、EDTAのキレート形成作用により体内の必須金属であるZnが妊娠期に不足することによって、児に奇形が発生している。経口または混餌で実施されている試験は非常に高濃度を投与し、亜鉛不足による奇形を発生さ

せるか、または飼料・飲水に亜鉛を補給し、奇形の発生を防ぐ試験であるため、ヒトの健康影響を評価するには適切な試験ではない。しかしながら、上記反復投与試験のNOAELに採用した Oser et al. (1963) の試験では餌にミネラルを添加して4世代の生殖毒性を実施し、最高投与量 CaNa_2EDTA 250 mg/kg/日でも影響は出ていない。したがって、生殖・発生毒性においてもNOAELは CaNa_2EDTA として250 mg/kg/日と考える。

EDTA及びその塩に関する遺伝毒性は細菌には遺伝子突然変異を起こさない。一方、マウスリンフォーマを用いた試験では高濃度でDNA損傷と突然変異を引き起こす。*in vivo*での遺伝子影響を示唆する幾つかの報告がある。

発がん性に関してはNTPのラット、マウスを用いた混餌による Na_3EDTA の103週間の試験があるが、投与による影響はなかった。国際機関等 (ACGIH, 2001; IARC, 2001; NTP, 2000; U.S. EPA, 2002; 日本産業衛生学会, 2001) ではEDTAの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2001年4月¹⁾)

- ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.
- Astra-Werke AG (1984) Toxikologisches Institut Degussa-Asta, Bericht Nr.: Ind. -Tox-495-83/84, 16.087.84. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1955) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No.IV/44/46). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1970) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X 91). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1973a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X III/1). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1973b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X III/2) . (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1978a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. X X VI/290). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1978b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. X X VI/321). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1982) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. 82/108) (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1983) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. 83/108). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1990) Unveröffentlichte Untersuchungen: Sauerstoffkonsumptionstest nach Robra mit Na₂EDTA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1995a) Bestimmung der Hemmwirkungen von Ethylenediaminetetracessigsäure, Tetranatriumsaltz auf die Zellvermehrung der Grünalge *Scenedesmus subspicatus*. Projektnummer 94/1080/60/I. Unveröffentlichte Angaben. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1995b) Bestimmung der Hemmwirkung von EDTA in Gegenwart aquimolaren Mengen an FeCl₃ · 6H₂O auf die Zellvermehrung der Grünalge *Scenedesmus subspicatus*. Projektnummer 95/999/60/1. Unveröffentlichte Angaben. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Basrur, V.R. and Baker, D.G. (1963) Human chromosome breakage in low-calcium cultures. *Lancet.*, **1**, 1106-1107.
- Batchelder, T.L., Alexander, H.C. and McCarty, W.M. (1980) Acute fish toxicity of the versene family of chelating agent. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 543-549.
- Bhushan, M. and Beck, M.H. (1998) Allergic contact dermatitis from disodium ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. *Contact Dermatitis*, **38**,183.
- Bringmann, G and Kuhn, R. (1977b) Befund der schadwirkung wassergefährdender Stoffe *Daphnia*

¹⁾ データベースの検索を2001年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- magna*. Z. Wasser Abwasser, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). Z. Wasser Abwasser Forschung, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. Z. Wasser Abwasser Forschung, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980b) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schädigung wassergefährdender Stoffe Ciliate bzw. auf holozoische bakterienfressende sowie saprozoische Protozoen. Gwf-wasser/Abwasser, **122**, 308-312.
- Brownie, C.F., Brownie, C., Noden, D., Krook, L., Haluska, M. and Aronson, A.L. (1986) Teratogenic effect of calcium edetate (CaEDTA) in rats and the protective effect of zinc. Toxicol. Appl. Pharmacol., **82**, 426-443.
- Chiadot, P. and Lafuma, J. (1962) Toxite aigue des chelateurs therapeutiques utilisables dans l'industrie nucleaire. Revue d'Epidemiologie, Medecine Sociale Publique (Masson Editeur, 120 Blev. Saint-Germain, F-75280 Paris Cedex 06, France), **10**, 391 – 401.
- Ciba-Geigy AG (1974) Acute oral LD₅₀ or FAT 60022/A in the rat; 10.06.74. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Curtis, M.W. and Ward, C.H. (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals: Testing in support of hazardous substance spill prevention regulation. J. Hydrol. (Amsterdam), **51**, 359-367.
- Das, R.K. and Manna, G.K. (1972) Differential chromosomal aberrations produced in the bone marrow and spleen cells of mice treated with two chemicals. Proc. Ind. Sci. Congr., **59**, 413-413.
- Dean, J.A. (1972) Lange's Handbook of Chemistry, 13th. Ed.
- De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. Carcinogenesis, **2**, 283-298.
- Doolan, P.D., Schwartz, S.L., Hayes, J.R., Mullen, J.C. and Cummings, N.B. (1967) An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in the rat., Toxicol. Appl. Pharmacol., **10**, 481 – 500.
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Moltelmanns, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assay: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ. Mutagen., **7**, (Suppl.) **5**, 1-248.

- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- Foreman, H. and Trujillo, T.T. (1954) The metabolism of ^{14}C -labeled ethylenediaminetetraacetic acid in human beings. *J. Lab. Clin. Med.*, **43**, 566-571.
- Foreman, H., Vier, M. and Magee, M. (1953) The metabolism of ^{14}C -labeled ethylenediamine tetraacetic acid in the rat. *J. Biol. Chem.*, **203**, 1045–1053.
- Fukuda, S. (1987) Assesment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. I . Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by carbol-camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride, and benzethonium chloride. *Shigaku*, **74**, 1365-1384.
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkakine unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, **203**, 155-176.
- Gasset, A.R. and Akaboshi, T. (1977) Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. *Invest. Ophthal, Visual Sci.*, **16**, 652-654.
- Gava, C., Costa, R., Zordan, M., Venier, P., Bianchi, V. and Levis, A.G. (1989) Induction of gene mutation in Salmonella and Drosophila by soluble Cr (VI) compounds: Synergistic effects of nitrilotriacetic acid. *Toxicol. Environ. Chem.*, **22**, 27-38.
- GDCh BUA-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) Ethylenediaminetetraacetic acid / Tetrasodium ethylenediamine- tetraacetate (H_4EDTA / Na_4EDTA , BUA Report No. **168**, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Henck, J.W., Lockwood, D.D. and Olson, K.J. (1980) Skin sensitization potential of trisodium ethylenediaminetetraacetate. *Drug Chem. Toxicol.*, **3**, 99-103.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographas on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ibim S. E. M., Trotman, J., Musey, P.I. and Semafuko, W.E.B. (1992) Depletion of essential elements by calcium disodium EDTA treatment in the dog. *Toxicology*, **73**, 229-237.
- IPCS , International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, emulsifiers and thicken agents. WHO Tech. Ser. 539; FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. **53**, 173-182.
- Kawamata, K., Yoshimoto, H., Monma, J., Aida, Y., Takada, K., Kobayashi, K. and Tobe, M. (1980) Comparative toxicity studies of Na_2EDTA and CaNa_2EDTA in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **30** (Suppl.), 234.
- Khargarot, B.S., Sehgal, A. and Bhasin, M.K. (1984) Protective action of chllating agent EDTA on copper and zinc toxicity to frog tadpoles. *Nat. Acad. Sci. Lett.*, **7**, 201-203.

- Kimmel, C.A. and Sloan, C.S. (1975) Studies on the mechanism of EDTA teratogenesis. *Teratology*, **12**, 330-331.
- Kimmel, C.A. (1977) Effect of route of administration on the toxicity and teratogenicity of EDTA in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **40**, 299-306.
- Le Boeuf, R.A., Thompson, E.D., Kerckaert, G.A., Reeder, B.A., Putman, D.L. and Morris, M.J. (1990) Gentoxicity of zinc chelates of nitriloacetic acid (NTA) and EDTA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **15**,(Suppl.) 17, 117.
- Lubbe, E. (1989) Unveroffentlichte Mitteilung an den Bundesminister fur Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Bundesministerium fur Ernährung, Landwirtschaft und Forsten. (BUA からの引用)
- Matsuura, A., Okumura, H., Asakura, R., Ashizawa, N., Takahashi, M., Kobayashi, F., Ashikawa, N. and Arai, K. (1993) Pharmacological profiles of aspergillomarasmine as endothelin converting enzyme inhibitors. *Japan J. Pharmacol.*, **63**, 187-193.
- Matthews, E.J., Spalding, J.W. and Tennant, R.W. (1993) Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.*, **101** (Suppl.), 347-482.
- McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 5135-5139.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc. , Whitehouse Station, NJ.
- Miller, C.R., Zhu, S.Y., Victory, W. and Goyer, R.A. (1986) Partitioning of renal zinc between metallothionein and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) after treatment of rats with Ca(Na)₂EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **84**, 584-592.
- Muralidhara and Narasimhamurthy, K. (1991) Assessment of *in vivo* mutagenic potency of ethylenediaminetetraacetic acid in albino mice. *Food. Chem. Toxic.*, **29**, 845-849.
- Nozue, A. T. (1988) Effects of EDTA in newborn mice with special reference to neutral crest cells. *Anat. Anz.(Jena)*, **166**, 209-217.
- Oser, B.L., Oser, M. and Spencer, H.C. (1963) Safety evaluation studies of calcium EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, 142-162.
- Reuber, M.D. and Schmieler, G.C. (1962) Edetate kidney lesions in rats. *Arch. Environ. Health*, **5**, 430-436.
- Reuber, M.D. and Lee, C.W. (1966) Calcium disodium edetate nephrosis in inbred rats. *Arch. Environ. Health*, **13**, 554-557.
- Russo, A. and Levis, A.G. (1992) Further evidence for the aneuploidogenic properties of chelating agents: Induction of micronuclei in mouse male germ cells by EDTA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**, 125 - 131.
- Schardein, J.L., Sakowski, R., Petrere, J. and Humphrey, R.R. (1981) Teratogenesis studies with EDTA and its salts in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 423 - 428.
- Seven, M.J. (1960) Observations on the toxicity on intravenous chelating agents. Metal-binding in

- medicine, 95-102.
- Sorvari, J. and Sillanpaa, M. (1996) Influence of metal complex formation on heavy metal and free EDTA and DTPA. Acute toxicity determined by *Daphnia magna*. Chemosphere, **33**, 1119-1127.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2001) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Swenberg, J.A., Petzold, G.L. and Harbach, P.R. (1976) In vitro DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. Biochem. Biophys. Res. Comm., **72**, 732-738.
- Swenerton, H. and Hurley, L.S. (1971) Teratogenic effects of a chelating agent and their prevention by zinc. Science, **173**, 62-64.
- Thompson, E.D., Reeder, B.A., Le Boeuf, R.A., Aardema, M.J., Putman, D.L. and Morris, M.J. (1990) Determinations of genotoxic and cytotoxic effects of chelators and metal deprivation to CHO cells. Environ. Mol. Mutagen., **15**, (Suppl. 17), 224.
- Tiedje, J.M. (1975) Microbial degradation of ethylene diaminetetracetate in soils and sediments. Appl. Environ. Microbiol. **30**, 327-329. (U.S. NLM: HSDB, 2001 から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.
- U.S. NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, USA, STN online.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1977) Bioassay of trisodium ethylenediaminetetraacetate trihydrate (EDTA) for possible carcinogenicity . PB-270 938, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002) NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000) 9th Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of environmental data on organic chemicals, 4th Ed., Van Nostrand Reinhold Co.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis **3**, 193-205.
- Whittaker, P., Vanderveen, J.E., Dinovi, M.J., Kuznesof, P.M. and Dunke, V.C. (1993) Toxicological profile, current use and regulatory issues on EDTA compounds for assessing use of sodium iron EDTA for food fortification. Regul. Toxicol. Pharmacol., **18**, 419-427.
- WHO, World Health Organization (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd. ed., Addendum to

Volume 2.

- Wilk, A.L., King, C.T.G. and Pratt, R.M. (1978) Enhancement of chlorcyclizine teratogenicity in the rat by coadministration of calcium chelating agents. *Teratology*, **18**, 193-198.
- Wynn, J.E., van't Riet, B. and Borzelleca, J.F. (1970) The Toxicity and pharmacodynamics of EDTA: Oral administration to rats and comparisons with EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **16**, 807-817.
- Yang, S.S. and Chan, M.S. (1964) Summaries of toxicological data. *Toxicology of EDTA. Food. Cosmet. Toxicol.*, **2**, 763-767.
- Zordan, M., Russo, A., Costa, R., Bianco, N., Betrame, C. and Levis, A.G. (1990) A concerted approach to the study of the aneuploidogenic properties of two chelating agents (EDTA and NTA) in the germ and somatic cell lines of *Drosophila* and the mouse. *Environ. Mutagen.*, **15**, 205-213.
- 伊藤義明, 浜口彰 (1981) 水質検査に使われている試薬の変異原性について, *水質汚濁研究*, **4**, 97-101.
- 日本医薬情報センター編 (2002) 医療薬 日本医薬品集 第 25 版, じほう発行.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).
- 柴田章次 (1956) EDTA (Disodium ethylenediamine tetraacetic acid) 塩の毒性, *日薬理誌* **52**, 113-119.
- 柴田章次, 豊田博 (1956) Ethylenediamine tetraacetic acid 塩の薬理作用補遺, *日薬理誌* **52**, 126.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1994) 通商産業省広報 (1994 年 12 月 28 日) 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1995) 平成 6 年度通商産業省委託研究「生態影響評価法の検討報告書」化学品検査協会.
- 日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, *産衛誌*, **43**, 95 - 119.

付表 - 1

EDTA 及びその塩の急性毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

動物種	投与経路	結果	症状	文献
ラット	経口	LD ₅₀ : 4,500 mg/kg	呼吸困難、異常姿勢、痙攣歩行	BASF AG, 1973b
ラット	経口	LD ₅₀ : 2,580 mg/kg	呼吸困難、眼球突出、屈曲姿勢	Ciba-Geigy AG, 1974
ラット	吸入 20 及び 80℃における微粉末飽和状態	12 匹全て 8 時間生存	記載なし	BASF AG, 1973b
ラット	腹腔内	LD ₅₀ : 397 mg/kg	記載なし	U.S. NIOSH, 2002
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 250 mg/kg	呼吸困難、異常姿勢、	BASF AG, 1973b
マウス	静脈内	LD ₅₀ : 28.5 mg/kg	記載なし	Matsuura et al., 1993

(2) Na₂EDTA

動物種	投与経路	結果	症状	文献
ラット	経口	LD ₅₀ : 2,000-2,200 mg/kg	小腸出血	Yang and Chan, 1964
ラット	経口	LD ₅₀ : 2,800 mg/kg	下痢、腸及び中枢神経障害、	BASF AG, 1973a
マウス	経口	LD ₅₀ : 2,050 mg/kg	記載なし	柴田 & 豊田, 1956
ラット	吸入 20℃における微粉末飽和状態	8 時間暴露で死亡なし	記載なし	BASF AG, 1973a
ウサギ	経口	LD ₅₀ : 2,300 mg/kg	記載なし	柴田, 1956
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 340 mg/kg	記載なし	Chiadot & Lafuma., 1962
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 300 mg/kg	呼吸困難、無気力症状	BASF AG, 1973a
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 260 mg/kg	記載なし	柴田 & 豊田, 1956
ウサギ	静脈内 (20mg/分の割合で注入)	LD ₅₀ : 47 mg/kg	強直性痙攣、後肢伸展	柴田, 1956
	静脈内 (30mg/kg を 5 秒以内に注入)	全例注射終了後直ちに死亡	強直性痙攣	

(3) Na₃EDTA

動物種	投与経路	結果	症状	文献
ラット	経口	LD ₅₀ : 2,150 mg/kg	記載なし	U.S. NIOSH, 2002
マウス	経口	LD ₅₀ : 2,150 mg/kg	記載なし	U.S. NIOSH, 2002
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 300 mg/kg	記載なし	Chiadot & Lafuma, 1962

(4) Na₄EDTA

動物種	投与経路	結果	症状	文献
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,700 mg/kg	下痢、痙攣、身震い、脱水症	BASF AG, 1978a
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,658 mg/kg	無気力症、失調性歩行、身震い、痙攣歩行	BASF AG, 1978b

動物種	投与経路	結 果	症 状	文 献
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,780-2,000 mg/kg	下痢、脱水症、腸粘膜への刺激	BASF AG, 1983
ラット	吸入 20℃における 微粉末飽和状態	8時間暴露で死亡なし	記載なし	BASF AG, 1983
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 330 mg/kg	記載なし	Chiadot & Lafuma., 1962

(5) CaNa₂EDTA

動物種	投与経路	結 果	症 状	文 献
ラット	経口	LD ₅₀ : 10,000 mg/kg	記載なし	Oser et al., 1963
ウサギ	経口	LD ₅₀ :7,000 mg/kg	記載なし	Oser et al., 1963
イヌ	経口	LD ₅₀ :12,000 mg/kg	記載なし	Oser et al., 1963
マウス	腹腔内	LD ₅₀ :4,250 mg/kg	記載なし	BASF AG, 1955
マウス	腹腔内	LD ₅₀ :4,300 mg/kg	記載なし	Chiadot & Lafuma., 1962

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭
6. 生態影響評価	金井 勝彦
7. ヒト健康影響評価	金井 勝彦

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響

小林邦男 九州大学名誉教授

ヒト健康への影響

山下敬介 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科

改訂記録

2002年3月 原案作成

2002年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第14回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加

2007年6月 語句の修正（正誤表参照）

正誤表

修正日時：2007年6月

頁・行	該当部分	修正後
18 頁、a-1 の 5 行目	骨中の灰分、歯、肉眼的剖検、 <u>組織病理</u> 検査に	骨中の灰分、歯、肉眼的剖検、 <u>病理組織</u> 検査に
35 頁、7.4 第 3 段落 2 行目	又、眼刺激性も刺激性なし (<u>NA₂</u> EDTA) から	又、眼刺激性も刺激性なし (<u>Na₂</u> EDTA) から