

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

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

2005年5月

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

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

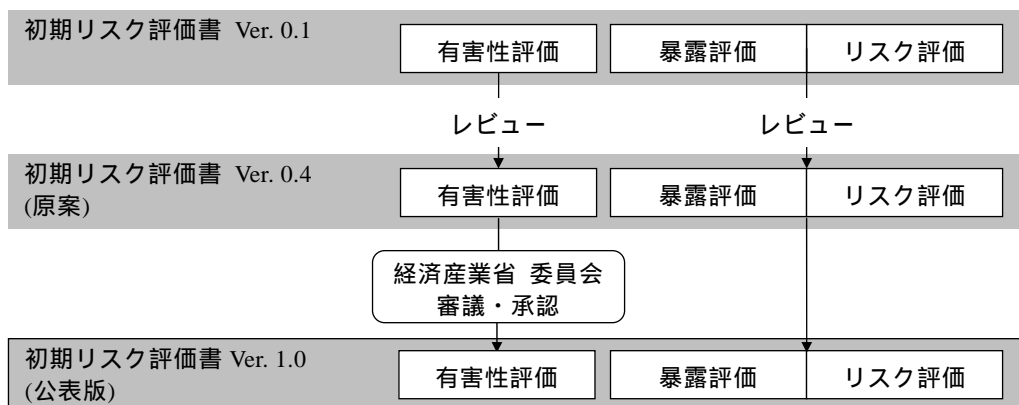
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

本評価書では、対象物質としてエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を挙げているが、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。そのため、暴露評価において、様々な EDTA 塩を含む暴露を評価した。そこで、本評価書においては、推定環境濃度及び推定摂取量をすべて毒性の最も高い物質であると仮定してリスク評価を行った。

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) には、石鹼洗浄剤、金属洗浄剤等の用途がある。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」によると、EDTA の届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、公共用水域に 26 トン排出され、廃棄物として 129 トン、下水道へ 65 トン移動している。大気、土壌への排出はない。届出外排出量として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、移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: EDTA の河川水中濃度は、化学物質評価研究機構による 2001 年の調査結果によると、AA~C 類型の河川水中濃度の 95 パーセントイルは $71 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $71 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、魚類であるファットヘッドミノアの 96 時間 LC_{50} の 59.8 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 840 は、本評価における不確実係数積 1,000 より小さく、現時点の EDTA の EEC においては、環境中の水生生物に悪影響を及ぼしていることが示唆される。詳細な調査、解析及び評価等を行う候補物質である。なお、本評価は急性毒性試験結果を用いたものであるため、今後、長期毒性試験を実施することが望ましい。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: EDTA は、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定される。飲料水 ($29 \mu\text{g/L}$)、食物 (缶詰・瓶詰飲料水: $27 \mu\text{g/g}$ 、缶詰・瓶詰食品: $19 \mu\text{g/g}$) を経由した経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を $75 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。EDTA のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。経口経路では、飼料にミネラルを添加して実施された、ラットの 2 年間経口 (混餌) 投与試験において影響がみられなかった CaNa_2EDTA での最高用量 250 mg/kg/日 (EDTA 換算 190 mg/kg/日) を NOAEL として用いた。経口経路の MOE 2,500 はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 よりも大きく、現時点では EDTA がヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

目 次

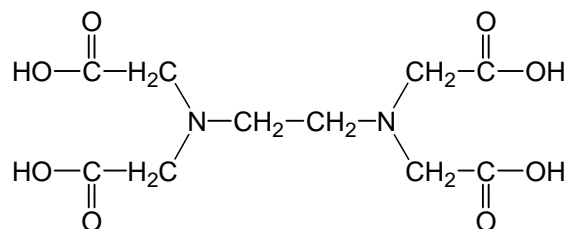
| | |
|---------------------------------|---|
| 1. 化学物質の同定情報..... | 1 |
| 1.1 物質名 | 1 |
| 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号..... | 1 |
| 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号..... | 1 |
| 1.4 CAS 登録番号..... | 1 |
| 1.5 構造式 | 1 |
| 1.6 分子式 | 1 |
| 1.7 分子量 | 1 |
| 2. 一般情報 | 1 |
| 2.1 別 名 | 1 |
| 2.2 純 度 | 1 |
| 2.3 不純物 | 1 |
| 2.4 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. 暴露評価 | 6 |
| 6.1 環境中分布予測..... | 6 |

| | | |
|-------|--------------------|----|
| 6.2 | 環境中濃度 | 7 |
| 6.2.1 | 環境中濃度の測定結果 | 7 |
| 6.2.2 | 環境中濃度の推定 | 9 |
| 6.3 | 水生生物生息環境における推定環境濃度 | 10 |
| 6.4 | ヒトへの暴露シナリオ | 11 |
| 6.4.1 | 環境経由の暴露 | 11 |
| 6.4.2 | 消費者製品経由の暴露 | 11 |
| 6.5 | 推定摂取量 | 11 |
| 7. | 環境中の生物への影響 | 13 |
| 7.1 | 水生生物に対する影響 | 13 |
| 7.1.1 | 微生物に対する毒性 | 13 |
| 7.1.2 | 藻類に対する毒性 | 14 |
| 7.1.3 | 無脊椎動物に対する毒性 | 15 |
| 7.1.4 | 魚類に対する毒性 | 16 |
| 7.1.5 | その他の水生生物に対する毒性 | 17 |
| 7.2 | 陸生生物に対する影響 | 18 |
| 7.2.1 | 微生物に対する毒性 | 18 |
| 7.2.2 | 植物に対する毒性 | 18 |
| 7.2.3 | 動物に対する毒性 | 18 |
| 7.3 | 環境中の生物への影響 (まとめ) | 18 |
| 8. | ヒト健康への影響 | 19 |
| 8.1 | 生体内運命 | 19 |
| 8.2 | 疫学調査及び事例 | 21 |
| 8.3 | 実験動物に対する毒性 | 22 |
| 8.3.1 | 急性毒性 | 22 |
| 8.3.2 | 刺激性及び腐食性 | 22 |
| 8.3.3 | 感作性 | 24 |
| 8.3.4 | 反復投与毒性 | 25 |
| 8.3.5 | 生殖・発生毒性 | 33 |
| 8.3.6 | 遺伝毒性 | 39 |
| 8.3.7 | 発がん性 | 42 |
| 8.4 | ヒト健康への影響 (まとめ) | 43 |
| 9. | リスク評価 | 44 |
| 9.1 | 環境中の生物に対するリスク評価 | 44 |
| 9.1.1 | リスク評価に用いる推定環境濃度 | 44 |
| 9.1.2 | リスク評価に用いる無影響濃度 | 44 |

| | |
|------------------------------|----|
| 9.1.3 暴露マージンの算出 | 45 |
| 9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果..... | 45 |
| 9.2 ヒト健康に対するリスク評価 | 45 |
| 9.2.1 ヒトの推定摂取量 | 45 |
| 9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 | 46 |
| 9.2.3 暴露マージンの算出 | 46 |
| 9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 | 47 |
| 文 献 | 48 |

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 (分解)

(Merck, 2001 ; EU:IUCLID, 2000)

沸 点 : 該当せず

引 火 点 : 200 で引火せず

(EU:IUCLID, 2000)

発火点: 350 で発火せず (EU:IUCLID, 2000)
 爆発限界: データなし
 比重: 0.86 (20) (EU:IUCLID, 2000)
 蒸気密度: 該当せず
 蒸気圧: 該当せず
 分配係数: オクタン-1/水分配係数 $\log K_{ow} = -3.86$ (推定値) (SRC:KowWin, 2002)
 解離定数: $pK_{a1} = 1.99$ 、 $pK_{a2} = 2.67$ 、 $pK_{a3} = 6.16$ 、 $pK_{a4} = 10.26$ (Dean, 1999)
 スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント
 m/z 42 (基準ピーク= 1.0)、44 (0.76)、146 (0.72)、18 (0.52) (NIST, 1998)
 吸脱着性: データなし
 溶解性: 水: 0.5 g/L (IPCS, 1999)
 有機溶媒: データなし
 ハンリー定数: 該当せず
 換算係数: 該当せず
 その他: 重金属イオンと強固な溶解性錯塩を容易に形成する
 (化学物質評価研究機構, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の 2001 年度の製造・輸入量は 3,006 トンと報告されている (経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、EDTA 及びその塩の 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 エチレンジアミン四酢酸及びその塩の製造・輸入量等 (トン)

| 年 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 製造量 ¹⁾ | 7,000 | 6,000 | 7,000 | 7,000 | 6,000 |
| 輸入量 ¹⁾ | | | | | |
| 輸出量 ²⁾ | 1,505 | 1,290 | 1,505 | 1,505 | 1,290 |
| 国内供給量 | 5,495 | 4,710 | 5,495 | 5,495 | 4,710 |

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 金属塩を含む。ただし、EDTA・4H に換算した。

2) 製造・輸入量に 2001 年度の輸出割合 21.5% を乗じた。

4.2 用途情報

EDTA は EDTA 塩として使用されており、EDTA 塩の用途別使用割合及び使用方法は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

EDTA 塩は金属イオンと強固な可溶性錯塩を形成する性質を利用して、主に石鹼洗浄剤とし

て使用され、家庭用及び業務用の洗剤、工業用洗剤に配合される。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 |
|----------|-------------------------|-------------------|
| 石鹼洗剤 | 48.4 | 家庭用洗剤、業務用洗剤、工業用洗剤 |
| 金属洗剤 | 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⁾ | | | 排出計 ³⁾ | 割合 (%) |
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 下水道 | 廃棄物 | 大気 | 水域 | 土壌 | | |
| 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、合計があっていない場合がある。

-: 届出なし

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. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を設定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

EDTA は、大気に放出された場合は、水域及び土壌に分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域及び土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 エチレンジアミン四酢酸のフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

| シナリオ | 分布 (%) | | | |
|--------------------------|--------|------|------|-----|
| | 大気 | 水域 | 土壌 | 底質 |
| シナリオ 1 (大気中に 100% 放出) | 0.0 | 50.9 | 48.9 | 0.2 |
| シナリオ 2 (水域中に 100% 放出) | 0.0 | 99.6 | 0.0 | 0.4 |
| シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出) | 0.0 | 45.3 | 54.5 | 0.2 |

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

調査した範囲において、EDTA の大気中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

EDTA の公共用水域中濃度として、環境庁による 1979 年度及び 1994 年度の調査結果を表 6-2 に整理した (環境庁, 1980, 1995)。1979 年度には検出されていなかったが、1994 年度に検出されており、その測定値の 95 パーセンタイルは 24 $\mu\text{g/L}$ であった。なお、分析法からは EDTA 塩を含んでいるものと考えられる。

表6-2 エチレンジアミン四酢酸の環境水中の濃度 (1)

| 調査年度 | 検出地点数 /調査地点数 | 検出数 /検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/L}$) |
|------|-----------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 1979 | 0/12 | 0/18 | nd | | 10-20 |
| 1994 | 3/9 | 6/21 | nd-27 | 24 | 0.79-20 |

(環境庁, 1980, 1995)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出
分析法からは EDTA 塩を含んでいるものと考えられる。

また、環境庁による 2000 年度の要調査項目調査結果を表 6-3 に整理した (環境省, 2001)。この調査について河川 (AA~C 類型) での測定値の 95 パーセンタイルを求めると 52 $\mu\text{g/L}$ となる。ただし、分析法から判断して、測定された濃度は EDTA 塩を含んだものであり、すべてフリーの EDTA 濃度に換算された値である。

表6-3 エチレンジアミン四酢酸の環境水中の濃度 (2)

| 調査対象 | 検出地点数 /調査地点 数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$) | |
|---------|---------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|----|
| 河川及び湖沼 | 62/65 | 62/65 | nd-85 | 67 | |
| 河川 | AA-C 類型 | 42/44 | 42/44 | nd-85 | 52 |
| | D, E, 無指定 | 15/15 | 15/15 | 0.7-85 | 77 |
| 海域 (内湾) | 4/11 | 4/11 | nd-1.9 | 1.4 | |
| 地下水 | 9/15 | 9/15 | nd-63 | 29 | |

(環境省, 2001)

検出限界: 0.2 $\mu\text{g/L}$

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出
分析法からは EDTA 塩を含んでいるものと考えられる。

2001 年 11 月に実施された多摩川、利根川、荒川、淀川及び筑後川における測定結果を表 6-4

に整理した。なお、分析法から判断して、分析値はフリーの EDTA だけでなくその塩を含むものである (化学物質評価研究機構, 2002b)。この調査における測定値の 95 パーセンタイルは 71 $\mu\text{g/L}$ であった。

なお、同時に底質についても測定されたが、いずれも検出されていない (検出限界 100 $\mu\text{g/dry-kg}$) (化学物質評価研究機構, 2002b)。

表 6-4 エチレンジアミン四酢酸の公共用水域中の濃度

| 水域 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/L}$) | 幾何平均 ($\mu\text{g/L}$) | 95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/L}$) |
|------------|-----------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 河川 AA-C 類型 | 23/35 | 23/35 | nd-100 | 9 | 71 | 6 |

(化学物質評価研究機構, 2002b)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出
分析法からは EDTA 塩を含んでいるものと考えられる。

また、EDTA の底質中濃度として、環境庁による 1979 年度及び 1994 年度の調査結果を表 6-5 に整理する (環境庁, 1980,1995)。1994 年度の調査における測定値の 95 パーセンタイルを求めると、0.070 $\mu\text{g/g-dry}$ であった。

表 6-5 エチレンジアミン四酢酸の底質中の濃度

| 調査年度 | 検出地点数/ 調査地点数 | 検出数/ 検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$) | 95 パーセンタイル ($\mu\text{g/g-dry}$) | 検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$) |
|------|-----------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1979 | 2/14 | 5/24 | nd-13 | 8.6 | 0.20-2.0 |
| 1994 | 3/9 | 3/21 | nd-0.068 | 0.070 | 0.010-0.14 |

(環境庁, 1980,1995)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、EDTA の水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

EDTA の魚体内濃度として、環境庁による 1994 年度の調査結果があるが、18 検体いずれにおいても不検出 (検出限界: 0.109 ~ 0.33 $\mu\text{g/g-wet}$) であった (環境庁, 1995)。

また、個別食品中の EDTA 濃度を表 6-6 に整理した (Hamano et al., 1993; 山口ら, 1985)。これら調査の 95 パーセンタイルを求めると、カニ (缶詰) で 65 $\mu\text{g/g}$ 、マッシュルーム (缶詰) で 76 $\mu\text{g/g}$ 、サラダドレッシングで 90 $\mu\text{g/g}$ 、マヨネーズで 250 $\mu\text{g/g}$ となる。

表 6-6 エチレンジアミン四酢酸及びその塩の食物中の濃度

| 食品名 | 検出品目数 /調査品目数 | 検出数 /検体数 | 検出範囲 ($\mu\text{g/g}$) | 95 パーセン タイル ($\mu\text{g/g}$) | 文献 |
|------------------|-----------------|----------------------|---|---------------------------------------|------------------------|
| カニ (缶詰) | 1/1 | 6/6 | 60-65 (EDTA) | 65 | Hamano et al., 1993 |
| マッシュルーム (缶詰) | 1/1 | 6/6 | 72-76 (EDTA) | 76 | |
| サラダドレッシング | 1/1 | 6/6 | 81-90 (EDTA) | 90 | |
| マヨネーズ | 1/1 | 6/6 | 240-250 (EDTA) | 250 | |
| サンドイッチスプレッド (瓶詰) | 1/4 | 0/20 5/20 5/20 | < 10 (EDTA) 11.0 \pm 3.5% (Fe-EDTA) 29.2 \pm 4.7% (Ca-EDTA) | | 山口ら, 1985 |

また、EDTA はエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (Na_2EDTA) 又はエチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム (CaNa_2EDTA) として食品添加物に使われており、 CaNa_2EDTA の食物中濃度としては、厚生省による 2000 年の食品添加物 1 日摂取量総点検調査の結果がある (厚生省, 2000)。この調査は、346 種類の食品を対象にしたマーケットバスケット方式で行われ、年齢階層別食品群別の 1 日あたりの平均摂取量に対する CaNa_2EDTA の濃度が測定されているが、いずれの検体でも検出されていない (検出限界: 群 0.5 $\mu\text{g/g}$, ~ 群 1.0 $\mu\text{g/g}$)。

なお、 Na_2EDTA 及び CaNa_2EDTA は缶詰又は瓶詰食品以外には使用することができず、さらに、最終食品の完成前には、すべて CaNa_2EDTA にしなければならない。また、その使用量は、缶詰又は瓶詰の清涼飲料水で 35 $\mu\text{g/g}$ 以下、その他の缶詰又は瓶詰食品で 250 $\mu\text{g/g}$ 以下と定められている (厚生省, 1983)。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

EDTA の全国における環境媒体別排出量を表 6-7 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-7 エチレンジアミン四酢酸の全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

| 排出区分 | 大気 | 水域 | 土壌 |
|-----------------------|----|-----|----|
| 対象業種届出 | 0 | 26 | 0 |
| 対象業種届出外 ¹⁾ | 0 | 505 | 0 |
| 合計 | 0 | 530 | 0 |

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

EDTAは、2001年度PRTRデータによると、大気への排出がないので、モデルによる大気中濃度の推定は行わない(製品評価技術基盤機構, 2004)。なお、本評価書では水域、土壌から大気への移動は考慮しない。

c. 河川水中濃度の推定

EDTAの2001年度PRTRデータ(届出及び届出外排出量)から推定した全国における水域への排出量530トン/年のうち、河川への排出量は522トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は112トン/年であった。

EDTAの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定する。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル(化学物質評価研究機構, 2002c, 2003)を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川(利根川、荒川、多摩川)水域の水文データ(流量、流域)及び気象データ等を用いた。

推定の結果、EDTAの河川の利水目的類型AA~Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で36 µg/L、荒川水系で51 µg/L、多摩川水系で2.2 µg/Lであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度(EEC)を、6.2.1 b及び6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求めた。

EDTAの公共用水域中の濃度としては、化学物質評価研究機構による2001年の調査結果(表6-4)があり、河川(AA~C類型)での測定値の95パーセンタイルは71 µg/Lであった。

また、EDTAの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型AA~Cの水質基準点での最大値は、利根川水系で36 µg/L、荒川水系で51 µg/L、多摩川水系で2.2 µg/Lであった。

そこで、本評価書では化学物質評価研究機構による測定結果が、測定年度が新しく測定地点も多いことから、これから算出した95パーセンタイル71 µg/LをEECとして適切であると判断し、採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

EDTA の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

なお、2001 年度 PRTR データから EDTA の大気への排出はないと考えられるため、呼吸からの吸入暴露は無視できる判断する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

EDTA のアルカリ金属（ナトリウムあるいはカリウム）塩（2～4 塩）は金属封鎖剤として、いくつかの家庭用製品に使用されている。例えば石鹸、シャンプー、ボディシャンプー、浴槽やトイレ用洗浄剤に使用されている。なお、これらはいずれも EDTA のアルカリ金属塩であって、フリーの EDTA ではない。表 6-8 に市販の化粧品中の EDTA 塩含有量を示した（鈴木ら, 1993）。

表 6-8 市販化粧品中のエチレンジアミン四酢酸塩の含有量

| 製品 | 検体数 | 配合成分 | 含有量 (%) |
|--------------|-----|----------------------------|-----------|
| シャンプー | 8 | EDTA・2Na・2H ₂ O | 0.06-0.45 |
| | 2 | EDTA・4Na・4H ₂ O | 0.1-0.43 |
| 化粧石けん | 4 | EDTA・4Na・2H ₂ O | 0.08-0.25 |
| | 2 | EDTA・4Na・4H ₂ O | 0.12-0.31 |
| 除毛剤 | 2 | EDTA・2Na・2H ₂ O | 0.09-0.1 |
| スキนครリーム | 1 | EDTA・2Na・2H ₂ O | 0.09 |
| | 1 | EDTA・3Na・2H ₂ O | 0.1 |
| マスカラ | 2 | EDTA・2Na・2H ₂ O | 0.18-0.19 |
| 化粧水 | 1 | EDTA・3Na・2H ₂ O | 0.05 |
| パーマメントウェーブ用剤 | 1 | EDTA・4Na・2H ₂ O | 0.09 |

(鈴木ら, 1993)

石けん、シャンプー、ボディシャンプー等の使用による経皮暴露が考えられるが、用途が洗い流すタイプであって接触時間が限られており、オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = -3.86$ (3. 参照) から皮膚に吸着しにくいと考えられる。したがって、その暴露量は無視し得ると判断し、経皮暴露については考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、飲料水摂取量を 2 L/人/日とした。また、缶詰又は瓶詰の清涼飲料水及び食品の年齢階層別 1 日摂取量を表 6-9 に示した（厚生省, 2000）。ここでは、各年齢階層における摂取量から最大の値を採用し、缶詰又は瓶詰の清涼飲料水の摂取量を 97 g/人/日、缶詰又は瓶詰食品の摂取量を 5.9 g/人/日と仮定した。

表 6-9 缶詰又は瓶詰の清涼飲料水及び食品の年齢階層別1日摂食量

| 年齢階層 | | 1-6 歳 (g/人/日) | 7-14 歳 (g/人/日) | 15-19 歳 (g/人/日) | 20-64 歳 (g/人/日) | 65 歳 (g/人/日) |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 缶詰 又は 瓶詰 の 清涼 飲料 水 | コーヒー飲料 (缶詰) | 0.68 | 2.43 | 14.06 | 27.78 | 4.15 |
| | スポーツ飲料 | 10.28 | 12.55 | 14.14 | 3.38 | 0.97 |
| | 栄養飲料 | 0.71 | 1.01 | 1.13 | 1.61 | 2.03 |
| | 炭酸飲料 (コーラ) | 2.39 | 5.01 | 11.52 | 4.51 | 0.44 |
| | 炭酸飲料 (果実色) | 2.93 | 5.28 | 6.35 | 1.96 | 0.44 |
| | 炭酸飲料 (サイダー) | 0.93 | 5.37 | 4.89 | 1.6 | 0.58 |
| | レモン (果汁) | 0.25 | 0.39 | 0.59 | 0.59 | 0.55 |
| | うんしゅうみかん (濃縮果汁) | 10.36 | 5.33 | 7.31 | 2.43 | 0.7 |
| | りんご (濃縮果汁) | 10.36 | 5.33 | 7.31 | 2.43 | 0.7 |
| | うんしゅうみかん (果汁飲料) | 9.53 | 6.32 | 14.86 | 3.7 | 1.74 |
| | りんご (果汁飲料) | 4.76 | 3.16 | 7.43 | 1.85 | 0.87 |
| | ぶどう (果汁入り 10%) | 0.95 | 0.63 | 1.49 | 0.37 | 0.17 |
| | グレープフルーツ (果汁飲料) | 0.95 | 0.63 | 1.49 | 0.37 | 0.17 |
| | もも (果肉飲料ネクター) | 0.95 | 0.63 | 1.49 | 0.37 | 0.17 |
| | トマト (ミックスジュース) | 1.58 | 1.28 | 2.96 | 2.98 | 2.02 |
| | 合計 | 57.61 | 55.35 | 97.02 | 55.93 | 15.7 |
| | 缶詰 又は 瓶詰 の 食品 | あずき (ゆで缶詰) | 0.21 | 0.21 | 0.14 | 0.3 |
| かに (水煮缶詰) | | 0.05 | 0.1 | 0.14 | 0.2 | 0.15 |
| まぐろ (フレーク水煮缶詰) | | 0.15 | 0.18 | 0.24 | 0.33 | 0.31 |
| さけ (水煮缶詰) | | 0.04 | 0.06 | 0.14 | 0.11 | 0.17 |
| うなぎ (蒲焼き缶詰) | | 0.19 | 0.33 | 0.45 | 0.53 | 0.76 |
| さば (みそ煮缶詰) | | 0.19 | 0.33 | 0.45 | 0.53 | 0.76 |
| あさり (つくだ煮缶詰) | | 0.07 | 0.1 | 0.31 | 0.25 | 0.15 |
| 牛肉 (コンビーフ缶詰) | | 0.04 | 0.07 | 0.02 | 0.05 | 0.04 |
| 鶏肉 (焼鳥缶詰) | | 0.22 | 0.08 | 0.45 | 0.33 | 0.33 |
| うんしゅうみかん (缶詰) | | 0.6 | 0.7 | 0.47 | 0.21 | 0.27 |
| もも (缶詰) | | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.19 | 0.11 |
| おうとう (缶詰) | | 0.16 | 0.08 | 0 | 0.04 | 0.01 |
| パイナップル (缶詰) | | 0.63 | 0.54 | 0.41 | 0.33 | 0.28 |
| あんず (缶詰) | | 0.01 | 0.05 | 0.05 | 0.07 | 0.05 |
| トマト (缶詰) | | 0.33 | 0.43 | 0.56 | 0.37 | 0.12 |
| たけのこ (水煮缶詰) | | 0.45 | 0.98 | 1.07 | 1.27 | 0.98 |
| アスパラガス (水煮缶詰) | | 0.09 | 0.09 | 0.11 | 0.12 | 0.06 |
| えのきだけ (味付け缶詰) | 0.06 | 0.09 | 0.15 | 0.13 | 0.1 | |
| なめこ (缶詰) | 0.2 | 0.23 | 0.27 | 0.26 | 0.15 | |
| 合計 | 4.11 | 5.07 | 5.85 | 5.62 | 5.14 | |

(厚生省, 2000)

太字は摂取量推定に用いた摂食量を示す。

推定摂取量は、以下の仮定に従って求めた。

飲料水については、EDTA の水道水 (浄水) 中濃度の測定結果を入手できなかったため、ここでは地下水中濃度を採用する。EDTA の地下水中の測定濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、95 パーセンタイルは 29 µg/L であった (表 6-3)。ここでは、環境庁による

2000年度の調査結果が、調査年度が新しく調査地点も多いことから、飲料水からの摂取量算出に採用する濃度として適切と判断し、その地下水中測定濃度の29 µg/Lを用いることとした。

食物中濃度としては、評価の安全側に立ち、CaNa₂EDTAの使用基準である缶詰又は瓶詰の清涼飲料水で35 µg/g (EDTA換算27 µg/g)以下、その他の缶詰又は瓶詰食品で250 µg/g (EDTA換算190 µg/g)以下(厚生省, 1983)を最大濃度として採用する。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

飲料水からの摂取量： $29 (\mu\text{g/L}) \times 2 (\text{L/人/日}) = 58 (\mu\text{g/人/日})$

缶詰・瓶詰清涼飲料水からの摂取量： $27 (\mu\text{g/g}) \times 97 (\text{g/人/日}) = 2,600 (\mu\text{g/人/日})$

缶詰・瓶詰食品からの摂取量： $190 (\mu\text{g/g}) \times 5.9 (\text{g/人/日}) = 1,100 (\mu\text{g/人/日})$

食物(合計)からの摂取量： $2,600 (\mu\text{g/人/日}) + 1,100 (\mu\text{g/人/日}) = 3,700 (\mu\text{g/人/日})$

成人の体重を平均50 kgと仮定して、体重1 kgあたりの摂取量を求めると次のようになる。

経口摂取量： $(58 + 3,700) (\mu\text{g/人/日}) / 50 (\text{kg/人}) = 75 (\mu\text{g/kg/日})$

7. 環境中の生物への影響^{注)}

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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7-1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)。又、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 pardouci*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)。

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。

表 7-1 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

(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 pardouczyi</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)

7.1.2 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 7-2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 () 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 7-2 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 () | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|---|-------------------|-----------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------|
| <i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム) | OECD 201 止水 | 23±2 | 72 時間 EC ₅₀ | 生長阻害 バイアス 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 () | エンドポイント | | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|--|------------|-----------|---|--------------|----------------|--|
| <i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネ スム) | 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 スム) | 止水 | ND | EC ₅₀ (期間 ND) EC ₁₀ (期間 ND、 Na ₄ EDTA と等モ ルの Fe() 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)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3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 7-4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 Silanpaa, 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 7-4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 Silanpaa, 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 7-3 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 () | 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 & Kühn, 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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

(2) Na₄EDTA

| 生物種 | 大きさ/ 成長段階 | 試験法/ 方式 | 温度 () | 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 & Kühn, 1977b |
| | | ND | ND | 25 ± 2 | ND | ND | 24 時間 EC ₅₀ | 610 |

ND: データなし、(n): 設定濃度

表 7-4 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 & Silanpaa, 1996 |
| Mn() (MnCl ₂) | 56 | 940 | |
| Fe() (FeCl ₃ · 6H ₂ O) | 16 | 17 | |
| Cu() (CuCl ₂ · 2H ₂ O) | 0.052 | 38 | |
| Zn() (ZnCl ₂) | 5.5 | 910 | |
| Hg() (HgCl ₂) | 0.0016 | 0.00032 | |
| Cd() (Cd(CH ₃ COO) ₂ · 2H ₂ O) | 0.98 | 310 | |

7.1.4 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 7-5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 7-5 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 () | 硬度 (mg CaCO ₃ /L) | pH | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|--|-----------------|--------------------|-----------|---------------------------------|-------------|--|------------------------------------|----------------------------|
| <i>Pimehales promelas</i> (フットヘッド ミノ) | 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> (ブルーギル) | 0.74 g 34 mm | 止水 | 22 ± 1 | 軟水 10-13 | ND | 96 時間 LC ₅₀ | 41 | Batchelder et al., 1980 |
| | | | | 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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

(2) Na₄EDTA

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

7.1.5 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 7-6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 7-6 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 () | 硬度 (mgCaCO ₃ /L) | pH | 96 時間 LC ₅₀ | | 文献 |
|---|--------------|------------|-----------|------------------------------------|-----|------------------------|--------|------------------------|
| | | | | | | | (mg/L) | |
| <i>Rana hexadactyla</i> (カトヘリガエル、アカガエル科) | 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 | |

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 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はいるが、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ムスの72時間EC₁₀は必須金属のFe () 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。

8. ヒト健康への影響^{注)}

8.1 生体内運命

EDTAの塩の生体内運命試験結果を表 8-1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

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。

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)。

雌雑種イヌにCaNa₂EDTA 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CaNa₂EDTA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¹⁴Cで標識したCaNa₂EDTA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、CaNa₂EDTA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±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 8-1 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 ₂ EDTA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 ₂ EDTA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 ₂ EDTA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 |

| 動物種 | 投与条件 | 投与量 | 結 果 | 文献 |
|-------------------------------------|---|--|---|---------------------------------|
| SD Long -Evans ラット 雄 雌 | ¹⁴ C で標識した CaNa ₂ EDTA 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 ₂ EDTA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 ₂ EDTA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 |
| 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%ブドウ糖溶 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 |

8.2 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)。

環境経由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 1~2 g、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。15 mg/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5 g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)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-2、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 8-2 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

8.3.2 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 8-3、表 8-4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 8-3 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 8-4 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

8.3.3 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 8-5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 8-5 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 |

8.3.4 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 8-6、表 8-7、表 8-8、表 8-9、表 8-10、表 8-11 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 8-6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ッ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、 Na_2EDTA 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 CaNa_2EDTA 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 Na_2EDTA 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 Na_2EDTA 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 Na_2EDTA 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 8-6 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、腎臓尿細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 につき 4 週間 の回復 試験 | 0 1.0 5.0 10.0 % (約 0、1,000 5,000 10,000 mg/kg/日 相当) | 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、 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) | Wynn et al., 1970 |
| 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 8-7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、骨髄に出血がみられた (柴田, 1956)。

表 8-7 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、骨髄の出血 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 8-8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、骨髄に出血がみられた (柴田, 1956)。

表 8-8 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 8-9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量の増加に伴って悪化した（Reuber and Schmieler, 1962）。

表 8-9 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 | 0 250 400 500 mg/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 8-10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、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）。何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 8-10 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 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

b-2 腹腔内投与試験

CaNa₂EDTA の腹腔内投与試験結果を表 8-11 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 8-11 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NOEL CaNa₂EDTA 250 mg/kg/日 [EDTA (遊離酸) 換算190 mg/kg/日] を反復毒性のNOELとする。

8.3.5 生殖・発生毒性

a. 生殖毒性

Na₂EDTA の生殖毒性試験結果を表 8-12 及び表 8-13 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 (F₁b) 各10匹には投与を継続しながら親世代と同様にF₂a,b、F₃a,b、F₄a,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 8-12 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 & Narasimhamur- thy, 1991 |

表 8-13 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 |

太字はリスク評価に用いた文献を示す。

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 8-14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 8-14 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 8-15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 8-15 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): 4.6 g (対照5.3 g) 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) : 3.7 g 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) : 1.8 g 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) : 5.0 g 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 (同腹児当た 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 8-16 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 8-16 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 8-17に示す。

雌SDラット (20匹/群) にNa₄EDTA1,374 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 μ g 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 8-17 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 8-18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 8-18 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 8-19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 8-19 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。

8.3.6 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 8-20及び表 8-21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、マウスリンホーマを用いた試験、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 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 8-20 *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)

| | 試験系 | 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 1,000 µg/plate | ND ND | - - | 伊藤と浜口, 1981 |
| | 前進突然変異 | マウスリンパ腫細胞 L5178/TK | 3 時間処理 | 2,949 5,894 8,874 11,826 14,775 | - - + ND + + | ND ND ND ND ND | Garberg et al., 1988 |

| | 試験系 | 試験材料 | 処理条件 | 用量 mg/L | 結果 -S9 +S9 | 文献 |
|--|---------|---------------------------------|-----------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| | 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 -S9 +S9 | 文献 |
|-----------------|------------|--|------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| <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 w+ NT w+ NT | Fukuda, 1987 |
| | 染色体異常 | ヒト白血球 | | NaEDTA 0.1 1 mM | F D P 0 1 14 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 μg/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 8-21 *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、骨髓 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

8.3.7 発がん性

Na₃EDTA の発がん性試験結果を表 8-22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 8-22 Na₃EDTAの発がん性試験結果

| 動物種 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 | 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 ppm 3,750 ppm 7,500 ppm | 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 ppm 3,750 ppm 7,500 ppm | 3,750 ppm 以上 投与に関連する影響なし。 | |

8.4 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バクテリアには遺伝子突然変異を起こさない。一方、マウスリンホ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。国際機関等ではEDTAの発がん性を評価していない。

9. リスク評価

エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) については、暴露評価 (6 章) において、様々な EDTA 塩を含む暴露を評価した。有害性評価 (7、8 章) では、EDTA 及びその塩を取り上げて評価した。本章では、推定環境濃度及び推定摂取量をすべて毒性の最も高い物質であると仮定してリスク評価を行う。

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の EEC として、測定年度が新しく測定地点も多い測定結果が得られているため、化学物質評価研究機構の2001年の調査におけるAA～Cタイプの測定値の95パーセンタイルである71 µg/Lを用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる EDTA の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1に示した。3つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類については長期毒性試験結果 (BASF AG, 1995b)、甲殻類及び魚類については急性毒性試験結果 (Curtis and Ward, 1981; 通商産業省, 1995) を用いた (7.参照)。

これらの結果から、EDTA の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるファットヘッドミノアの96時間 LC_{50} の59.8 mg/L (Curtis and Ward, 1981) を採用した。

表 9-1 エチレンジアミン四酢酸の水生生物に対する無影響濃度等

| 生物レベル | 生物種 | エンドポイント | 濃度 (mg/L) | 文献 |
|-------|---|--------------------------------|--|---------------------|
| 藻類 | <i>Scenedesumus subpicatus</i> (セネズムス) | 72 時間 EC ₁₀ 生長阻害 | Na ₄ EDTA 100 EDTA 換算 76 | BASF AG, 1995b |
| 甲殻類 | <i>Daphnia magna</i> (オミジノコ) | 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 | EDTA 65 | 通商産業省, 1995 |
| 魚類 | <i>Pimehales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ) | 96 時間 LC ₅₀ | EDTA 59.8 | Curtis & Ward, 1981 |

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

EDTA の環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の 96 時間 LC₅₀ の 59.8 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 59,800 (\mu\text{g/L}) / 71 (\mu\text{g/L}) \\ &= 840 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 840 であり、不確実係数積 1,000 より小さく、現在の EDTA の EEC においては、環境中の水生生物に悪影響を及ぼしていることが示唆される。詳細な調査、解析及び評価等を行う候補物質である。なお、本評価は急性毒性試験結果を用いたものであるため、今後、長期毒性試験の実施が望まれる。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。EDTA のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

EDTA は、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定される。1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 75 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 エチレンジアミン四酢酸の1日推定摂取量

| 摂取経路 | | 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) | 体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) |
|------|---------|--|---|
| 吸入 | 大気 (呼吸) | 0 | 0 |
| 経口 | 飲料水 | 58 | 75 |
| | 食物 | 3,700 | |
| | 小計 | 3,758 | |

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

反復投与毒性に関しては、EDTA及びその塩のキレート形成能によって体内のCa等の金属を除去すること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試験を実施することが困難である。そのため、経口経路については、通常の飼料にミネラルを添加して実施されたラットの2年間経口（混餌）投与試験（Oser et al., 1963）及びイヌの1年間経口（混餌）投与試験（Oser et al., 1963）が一番信頼のおける試験である。したがって、本評価書では、これらのうち、より試験期間の長いラットの2年間経口（混餌）投与試験において影響がみられなかったCaNa₂EDTA最高用量250 mg/kg/日（EDTA換算190 mg/kg/日）(Oser et al., 1963) をNOAELとして採用した。

吸入経路については試験報告が得られなかった。

生殖・発生毒性試験でも、同じくEDTA及びその塩のキレート形成能によって妊娠中に亜鉛が不足し、児に奇形が発生する。多くの試験では、餌に亜鉛が補強されたために毒性が現れないか、あるいは、補強されていない場合では、投与濃度が非常に高いため高率に発生毒性が現れている。本評価書では、餌にミネラルは補強されているものの、ラットを用いた経口投与による3世代生殖毒性試験において親動物にも児動物にも影響がみられなかったCaNa₂EDTA最高用量250 mg/kg/日（EDTA換算190 mg/kg/日）(Oser et al., 1963) を生殖・発生毒性のNOAELとして採用した。

EDTA及びその塩の遺伝毒性については、バクテリアには遺伝子突然変異を起こさないが、マウスリンホ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。また、*in vivo* 試験系で遺伝子影響を示唆するいくつかの報告がある。発がん性に関しては、ラット及びマウスを用いた試験があり、投与による影響はみられなかった。

なお、我が国の環境省は、経口暴露による健康リスクの初期評価に本評価書と同じ試験結果（Oser et al., 1963）をNOAELとして採用している。吸入経路については評価していない（環境省, 2003）。IPCS、EU、米国EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省ではEDTAのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

EDTA は、ヒトに対して主として経口経路からの摂取が推定される。ここでは経口経路の摂取量からMOEを算出した（表 9-3）。

a. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの2年間経口(混餌)投与試験のNOAEL 250 mg/kg/日(EDTA換算190 mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL (EDTA 換算値)} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 190,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 75 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 2,500 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

表 9-3 エチレンジアミン四酢酸の暴露マージンと不確実係数積

| 摂取経路 | 体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$) | NOAEL (mg/kg/日) | MOE | 不確実係数積 |
|------|--|--------------------|-----------------|-------------------|
| 吸入 | 0 | - ¹⁾ | - ²⁾ | - ²⁾ |
| 経口 | 75 | 190 ³⁾ | 2,500 | 100 ⁴⁾ |

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 算出せず

3) EDTA 換算値

4) 種差 (10) × 個人差 (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

EDTAの経口経路のMOE 2,500はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100よりも大きいため、EDTAは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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. /44/46). (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1970) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. 91). (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1973a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. /1). (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1973b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. /2) . (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1978a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. /290). (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1978b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. /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 Zellvemehrung der Grunnalge Scenedesmus subspicatus. Projektnummer 94/1080/60/I. Unveröffentlichte Angabene. (GDCh BUA (1995) から引用)
- BASF AG (1995b) Bestimmung der Hemmwirkung von EDTA in Gegenwart aqimolaren Mengen an FeCl₃ · 6H₂O auf die Zellvermerung der Grunalge 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

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。

- tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. Contact Dermatitis, **38**,183.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. Z. Wasser Abwasser Forschung, **11**,210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, 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 Kühn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). Z. Wasser Abwasser Forschung, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen Schädigung Wasser gefährdender Stoffe gegen Protozoen . Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1982) Ergebnisse der Schädigung wassergefährdender Stoffe Ciliate bzw. auf holozoische bakterienfressende sowie saprozoische Protozoen. Gwf-wasser/Abwasser, **122**, 308-312.
- Bringmann, G., Kühn, R. and Winter, A. (1980b) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen . Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977b) Befund der Schädigung wassergefährdender Stoffe *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser, **10**, 161-166.
- 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.
- De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. Carcinogenesis, **2**, 283-298.
- Dean, J.A. (1972) Lange's Handbook of Chemistry, 13th. Ed.
- 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: . Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Esherichia 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 ¹⁴C-labeled ethylenediaminetetraacetic acid in human beings. J. Lab. Clin. Med., **43**, 566-571.
- Foreman, H., Vier, M. and Magee, M. (1953) The metabolism of ¹⁴C-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. . 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 () 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 (H₄EDTA / Na₄EDTA, BUA Report No. **168**, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Hamano, T., Mitsunashi, Y., Kojima, N., Aoki, N., Shibata, M., Ito, Y., Oji, Y. (1993) Sensitive Spectrophotometric Method for the Determination of Ethylenediaminetetraacetic Acid in Foods.Analyst, **118**, 909-912.
- 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 Na₂EDTA and CaNa₂EDTA in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **30** (Suppl.), 234.
- Khangarot, B.S., Sehgal, A. and Bhasin, M.K. (1984) Protective action of chelating agent EDTA on copper and zinc toxicity to frog tadpoles. *Nat. Acad. Sci. Lett.*, **7**, 201-203.
- 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.
- Kimmel, C.A. and Sloan, C.S. (1975) Studies on the mechanism of EDTA teratogenesis. *Teratology*, **12**, 330-331.
- 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)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Matsuura, A., Okumura, H., Asakura, R., Ashizawa, N., Takahashi, M., Kobayashi, F., Ashikawa, N. and Arai, K. (1993) Pharmacological profiles of aspergillomarasmies 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 Lee, C.W. (1966) Calcium disodium edetate nephrosis in inbred rats. *Arch. Environ. Health*, **13**, 554-557.

- Reuber, M.D. and Schmieler, G.C. (1962) Edetate kidney lesions in rats. *Arch. Environ. Health*, **5**, 430-436.
- 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) *Appl. Microbiol.* **30**, 327. (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 (2003) 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 (2001) 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.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002a) 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home, http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_cot.html).
- 化学物質評価研究機構 (2002b) 平成 13 年度河川モニタリング報告書 - 平成 13 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2002c) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.
- 環境省 (2001) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査) (<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html>)
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻
- 環境庁 (1980) 昭和 55 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1995) 平成 7 年版 化学物質と環境.

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報, 平成 14 年 3 月 29 日) .

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).

厚生省 (1983) 食品衛生法施行規則、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について (環食化第 38 号), 法令データベースシステム (<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>).

厚生省 (2000) 食品添加物1日摂取量総点検調査報告書 (<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/98a5d7b766af9bfb492565a10020c601/ce7101d177b43f05492569df000ba6e6?OpenDocument>).

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 .

鈴木助治, 岸本清子, 雨宮敬, 伊藤弘一, 中村弘 (1993) 高速液体クロマトグラフィーによる化粧品中のエデト酸の定量.東京衛研年報, 44, 85-88.

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>)

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」化学品検査会

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.

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, 産業衛生学会誌, 43, 95 - 119.

山口昭弘, 松木容彦, 白石由美子, 清水良夫, 高杉信夫 (1985) 高速液体クロマトグラフィーによる缶詰、瓶詰食品中のエチレンジアミン四酢酸とそのカルシウム() 及び鉄() キレート分析定量法について.食品衛生学, 26, 253-259.

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 |
| 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 |

| 動物種 | 投与経路 | 結 果 | 症 状 | 文 献 |
|-----|------|------------------------------|------|-------------------------|
| 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 |

化学物質の初期リスク評価書

No.14 エチレンジアミン四酢酸

作成経緯

| | |
|----------|--|
| 2002年3月 | 原案作成 |
| 2002年12月 | 有害性評価部分 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 |
| 2003年9月 | Ver.0.9(暫定版) 公表 |
| 2004年3月 | PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成 |
| 2004年7月 | 有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加 (経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会安全評価管理小委員会に報告) |
| 2005年5月 | Ver.1.0 公表 |

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学名誉教授 小林邦男

ヒト健康への影響 (8章)

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 山下敬介

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 金井勝彦

高久正昭

林浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小藤めぐみ

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
