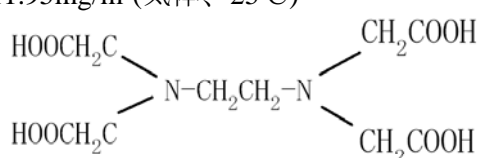


[6] エチレンジアミン四酢酸

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：エチレンジアミン四酢酸 (別の呼称：エチレンジアミンテトラ酢酸、EDTA) CAS 番号：60-00-4 化審法官報告示整理番号：2-1263 化管法政令番号：1-47 RTECS 番号：AH4025000 分子式：C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈ 分子量：292.25 換算係数：1ppm=11.95mg/m ³ (気体、25℃) 構造式： 
--

(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	245℃(分解) ²⁾ 、220℃(分解) ³⁾ 、240℃(分解) ⁴⁾
沸点	
比重	1.651 (25/4℃) ⁵⁾
蒸気圧	4.98×10 ⁻¹³ mmHg(=6.64×10 ⁻¹¹ Pa) (25℃) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	-3.86 (推定値) ⁶⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =2.0, pKa ₂ =2.67, pKa ₃ =6.16, pKa ₄ =10.26 ¹⁾
水溶性	0.50g/L(25℃) ³⁾ 、1g/L(25℃) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

エチレンジアミン四酢酸の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> 分解率：BOD 0%、TOC 0%、VIS 0% (試験期間：4週間、被験物質濃度：30mg/L、 活性汚泥濃度：100mg/L) ⁷⁾ <u>嫌氣的分解</u> 嫌氣的条件下、4μg/Lで順化後の分解度は0.1%という報告がある ⁸⁾ 。
化学分解性 <u>OHラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：1.82×10 ⁻¹⁰ cm ³ /(分子・sec) (25℃、AOPWIN ⁹⁾ による計算値) 半減期：0.35～3.5時間 (OHラジカル濃度を3×10 ⁶ ～3×10 ⁵ 分子/cm ³ ¹⁰⁾ と仮定して計算)
生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質 ¹¹⁾) 生物濃縮係数 (BCF)：<2.7～12 (試験期間：6週間、試験濃度：2.0mg/L ⁷⁾ 、<27～123 (試

験期間：6週間、試験濃度：0.2mg/L) ⁷⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量は、3,873t（平成12年度）、3,006t（平成13年度）、3,555t（平成14年度）である。「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると平成13年度実績はエチレンジアミン四酢酸塩（Na, Al, K, Ca, Mg）（官報告示番号2-1265）として100～1,000t未満、二水素二ナトリウム塩として1,000～10,000t未満、四ナトリウム塩として1,000～10,000t未満、ナトリウムカルシウム塩として10～100t未満である¹²⁾。本物質のOECDに報告している生産量は1,000～10,000tである。

② 用途

本物質の主な用途は、染色助剤、繊維処理助剤、石鹼洗浄剤、化粧品添加剤、血液凝固防止剤、農薬、安定剤、酵素の活性賦与剤、合成ゴムの重合剤、塩化ビニル樹脂の熱安定剤、重金属の定量分析などとされている¹³⁾。エチレンジアミン四酢酸塩（Na, Al, K, Ca, Mg）の用途は、有機化学製品用（洗剤等、防汚剤）、添加剤（色素(塗料、顔料)）、その他製品用（その他）で、二水素二ナトリウム塩の用途は、溶剤（洗浄剤）、中間物、有機化学製品用（洗剤等、防汚剤）、電子材料等製品用（半導体、写真、複写機）、四ナトリウム塩の用途は、溶剤（洗浄剤）、中間物、有機化学製品用（防汚剤、洗剤等）、添加剤（その他）、電子材料等製品用（写真、複写機）、ナトリウムカルシウム塩の用途は、添加剤（繊維用、土壌改良材）、有機化学製品用（防汚剤）とされている¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

化学物質審査規制法第二種監視化学物質（通し番号：388）及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：47）として指定されているほか、水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、原則としてデータの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

エチレンジアミン四酢酸は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成 13 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 2.1 に示す。

表 2.1 平成 13 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	25787	0	0	65111	129455	496585				25787	496585	522372

業種別届出量(割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外
酒類製造業	0	0	0	0	32000 (49.1%)	0
その他の製造業	0	52 (0.2%)	0	0	0	242 (0.2%)
プラスチック製品製造業	0	24900 (96.6%)	0	0	0	71000 (54.8%)
化学工業	0	524 (2%)	0	0	266 (0.4%)	4137 (3.2%)
食料品製造業	0	0	0	0	7200 (11.1%)	0
電気機械器具製造業	0	311 (1.2%)	0	0	15400 (23.7%)	53906 (41.6%)
金属製品製造業	0	0	0	0	10245 (15.7%)	170 (0.1%)

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
5	95

本物質の平成 13 年度における環境中への総排出量は、522 t と報告されており、そのうち届出排出量は 26 t で全体の 5% であった。届出排出量はすべて公共用水域への排出であり、排出が多い業種はプラスチック製品製造業（96.6%）であった。その他に下水道への移動量が 65 t 届け出られている。

表 2.1 に示したように PRTR 公表データでは、届出排出量は媒体別に報告されその集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果¹⁾と届出排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

	推定排出量(kg)
大 気	2
水 域	522, 372
土 壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した²⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった愛知県（水域への排出量 32 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	0.0
水	域	99.3
土	壤	0.0
底	質	0.7

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/50	全国	2001	3 ²⁾
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	0.62	5.8	<0.2	63	0.2	9/15	全国	2001	4
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	4.4	14.5	<0.2	85	0.2	62/65	全国	2001	4
		<6.2	6.4	<6.2	24	6.2	2/7	全国	1994	5
公共用水域・海水	μg/L	0.21	0.4	<0.2	1.9	0.2	4/11	全国	2001	4
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.14	<0.14	<0.14	<0.14	0.14	0/7	全国	1994	5
底質(公共用水域・海水)	μg/g									

注：1) 検出下限値の欄において、斜体で示されている値は定量下限値として報告されている値を示す。

2) 陰膳調査。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の
人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m³、
2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.62µg/L 程度(2001)	0.025µg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	4.4µg/L 程度(2001)	0.18µg/kg/day 程度
	食 物	0.2µg/g 未満(2001)	8µg/kg/day 未満
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値 等	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	63µg/L 程度(2001)	2.5µg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	85µg/L 程度(2001)	3.4µg/kg/day 程度
	食 物	0.2µg/g 未満(2001)	8µg/kg/day 未満
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露量を算定できるデータはなかった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水及び食物のデータより算定すると 2.5
µg/kg/day 以上 11 µg/kg/day 未満であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、本物
質の大気及び土壌からの暴露量は少ないと推定される。

表 2.6 人の一日暴露量

大気	一般環境大気 室内空気	平均暴露量 (μg/kg/day)	予測最大暴露量 (μg/kg/day)
水質	飲料水		
	地下水	0.025	2.5
	公共用水域・淡水	(0.18)	(3.4)
食物		<u>8</u>	<u>8</u>
土壌			
経口暴露量合計		0.025+ <u>8</u>	2.5+ <u>8</u>
総暴露量 ^{注2)}			

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 85μg/L 程度、同海水域では 1.9μg/L 程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値
水質		
公共用水域・淡水	4.4μg/L 程度(2001)	85μg/L 程度(2001)
公共用水域・海水	0.21μg/L 程度(2001)	1.9μg/L 程度(2001)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

^{14}C でラベルした CaNa_2EDTA 50 mg/kg を雄の Sprague-Dawley ラットに強制経口、腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与の 4 経路で投与した試験では、24 時間後には強制経口投与で尿中に 10.3%、糞中に 88.3%、腹腔内投与では尿中に 99%、静脈内投与では尿中 97%、筋肉内投与では尿中に 96% が未変化のまま排出されており、酸化されて呼気中に排出されたものは 0.1% 以下で、特異的に蓄積されるような臓器はなかった。経口投与の場合、胃内の強酸で一部解離して遊離酸になるもののほとんどが未変化であり、腸管の通過率は 2~18% (多くが 2~4%) であった¹⁾。また、Sprague-Dawley ラットに ^{14}C でラベルした CaNa_2EDTA を 400 mg/kg 腹腔内投与した試験²⁾、300、436 mg/kg/day を 10 日間連続腹腔内に投与した試験³⁾ では、尿への排出はそれぞれ 81%、86~103% であり、共に腎臓での残留割合が測定されているが、1% 以下の低い値であった。

ヒトでは、ボランティアに ^{14}C で標識した CaNa_2EDTA を経口、皮膚貼付、静脈内投与、筋肉内投与の 4 経路で投与した試験で、 CaNa_2EDTA は 45 時間以内に未変化で体内を通過し、経口投与では糞中に 91.2%、尿中に 4.2%、静脈内投与で尿・糞中に 98.1%、筋肉内投与で尿中に 98.8% が排出された。しかし、皮膚貼付の場合、尿からの回収率は貼付量の 0.001% であったことから、皮膚への透過性は実質的にないものと考えられた。経口投与の場合、腸管の通過率は尿への排出を考慮し、最大でも 5% と見積もられている⁴⁾。

なお、イヌに CaNa_2EDTA を皮下投与した試験で、尿中に Zn、Cu、Mn が排出され、十二指腸、皮膚、被毛で Zn 濃度の減少、腎臓で Mn 濃度の増加がみられたが、これは体内の定常金属貯蔵組織からこれらの金属が CaNa_2EDTA のキレート化によって流動化し、再分布、排出されたことによるとされている⁵⁾。

CaNa_2EDTA は鉛中毒に対する解毒剤として市販されており、その解毒機序は体内で Pb^{2+} と結合し、 Ca^{2+} との置換作用により水溶性の鉛錯塩となって体外に鉛を排泄する⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁷⁾

表 3.1 急性毒性

	動物種	経路	致死量、中毒量等	
EDTA	ラット	経口	LD ₅₀	397 mg/kg
〃	マウス	経口	LD ₅₀	30 mg/kg
〃	マウス	腹腔内	LD ₅₀	250 mg/kg
〃	マウス	静脈	LD ₅₀	28.5 mg/kg
Na ₂ EDTA	ラット	経口	LD ₅₀	2,000 mg/kg
〃	マウス	経口	LD ₅₀	2,050 mg/kg
〃	マウス	腹腔内	LD ₅₀	260 mg/kg

	//	マウス	静脈	LD ₅₀	56 mg/kg
	//	ウサギ	経口	LD ₅₀	2,300 mg/kg
	//	ウサギ	静脈	LD ₅₀	47 mg/kg
	Na ₃ EDTA	ラット	経口	LD ₅₀	2,150 mg/kg
	//	マウス	経口	LD ₅₀	2,150 mg/kg
	//	マウス	腹腔内	LD ₅₀	300 mg/kg
	Na ₄ EDTA	マウス	腹腔内	LD ₅₀	330 mg/kg
	CaNa ₂ EDTA	ラット	経口	LD ₅₀	10,000 mg/kg
	//	ラット	腹腔内	LD ₅₀	3,850 mg/kg
	//	ラット	静脈	LD ₅₀	3,000 mg/kg
	//	マウス	経口	LD ₅₀	10,000 mg/kg
	//	マウス	腹腔内	LD ₅₀	4,500 mg/kg
	//	イヌ	経口	LD ₅₀	12,000 mg/kg
	//	ウサギ	経口	LD ₅₀	7,000 mg/kg
	//	ウサギ	腹腔内	LD ₅₀	6,000 mg/kg

鉛中毒解毒剤として Na₂EDTA を静脈投与した場合、手と口のしびれ、ヒリヒリ感がみられ、また、15 mg/分を超える急速な静脈投与によって、血清中の Ca²⁺濃度の減少し、それに伴って高カルシウム腎症の発生が報告されている⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄 10～13 匹を 1 群とし、0、375、750 mg/kg/day の Na₂EDTA をミネラル分を半減させた飼料 (Ca : 0.54%、Fe : 0.013%) に混ぜて 205 日間混餌投与した結果、750 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、雌雄で下痢、赤血球数・白血球数の減少、血液凝固時間の延長、血中 Ca 濃度の有意な増加、骨灰分の有意な減少、臼歯の顕著な侵食などを認めたが、主要な臓器の外観や組織には異常を認めなかった。一方、同様にして CaNa₂EDTA を 205 日間混餌投与した結果では、750 mg/kg/day 群の雌で体重増加の抑制を認めただけであった⁹⁾。これらの結果から、NOAEL は 375 mg/kg/day であった。

イ) Wistar ラット雌雄 6～7 匹を 1 群とし、0、375、750、3,750 mg/kg/day の Na₂EDTA を 2 年間混餌投与した結果、3,750 mg/kg/day 群の雌雄で 12 週まで下痢と摂餌量の低下 (その後回復) がみられた以外には、体重、血液、骨の灰分、臓器の外観や組織などに異常を認めなかった。なお、対照群及び 375、750 mg/kg/day で肺炎による死亡がみられたが、対照群で最も高い死亡率であった⁹⁾。この結果から、NOAEL は 750 mg/kg/day であった。

ウ) Holtzman ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、500、2,500、5,000 mg/kg/day の Na₂EDTA を 13 週間混餌投与した結果、2,500 mg/kg/day 群の 20%、5,000 mg/kg/day 群の 60%が死亡した。2,500 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、下痢、るい瘦がみられ、5,000 mg/kg/day 群ではヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の間欠的な減少がみられ、肝臓は青白かったが、すべての投与群で病理組織検査に異常を認めなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL は 500 mg/kg/day であった。

エ) 雄ウサギ各 3 匹を 1 群とし、0、50、100、500、1,000 mg/kg/day の Na₂EDTA を 1 ヶ月間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群はすべて死亡し、肝小葉中心の著しい変性、副腎網状層の壊死、骨髄に出血を認めた。また、100 mg/kg/day 群では副甲状腺に明調細胞の軽度の増加がみられ、500 mg/kg/day 群では肝臓、腎臓、副腎の上皮細胞の変性、心筋、消化管、平滑筋等の非上皮組織の変性及び浮腫を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 50

mg/kg/day であった。

オ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、250、500 mg/kg/day、マウスに 0、470、970 mg/kg/day の Na₃EDTA を 103 週間混餌投与した結果、ラットでは投与に関連した影響を認めなかった。マウスでは 970 mg/kg/day 群の雄で一貫した体重増加の抑制を認め、470 mg/kg/day 以上の群の雌でわずかな体重増加の抑制傾向がみられた以外には、影響はなかった¹²⁾。この結果から、NOAEL はラットで 500 mg/kg/day、マウスで 470 mg/kg/day であった。

カ) 雑種イヌ雄 1 匹雌 3 匹を 1 群とし、0、50、100、250 mg/kg/day の CaNa₂EDTA を 12 ヶ月間混餌投与した結果、体重、主要臓器の重量・外観・組織検査、血液及び尿検査等に異常を認めず、250 mg/kg/day 群の胸部 X 線写真でも骨に影響を認めなかった。この結果から、NOAEL は 250 mg/kg/day であった¹³⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 2 匹雌 4 匹を 1 群とし、0、300、600、3,000 mg/kg/day の Na₂EDTA を 12 週間混餌投与した結果、3,000 mg/kg/day 群で下痢と摂取量の低下を認めた。その後、100 日齢時に交尾させ、さらに仔の離乳 10 日目に再度交尾させた結果、300、600 mg/kg/day 群では 1、2 回目ともに正常な仔を出産したが、3,000 mg/kg/day 群では 2 ヶ月間まで交尾期間を延長しても出産はみられなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL は 600 mg/kg/day であった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 5 匹を 1 群とし、妊娠 0 日目から 21 日目まで 0、2% の Na₂EDTA を含む飼料 (Zn 濃度 : 100 ppm) を混餌投与した結果、2% 投与群の胎仔で低体重、口唇裂、口蓋裂、脳奇形、小眼球や無眼球、小顎や無顎、肢の弯曲、指の癒着や欠損、尾の奇形を認め、奇形発生率は 7% であった。また、3% の Na₂EDTA を含む飼料 (Zn 濃度 : 100 ppm) を雌 11 匹に妊娠 6 日目から 14 日目まで、雌 16 匹に妊娠 6 日目から 21 日目まで混餌投与した結果、両投与群の胎仔で投与期間に依存した低体重、奇形を認め、奇形発生率はそれぞれ 87%、100% であった。一方、雌 8 匹に妊娠 6 日目から 21 日目まで 3% の Na₂EDTA を含む飼料 (Zn 濃度 : 1,000 ppm に補強) を混餌投与した結果、胎仔の体重はやや低かったものの、奇形の発生は認められず、Zn の補強によって有害な影響が防止された¹⁴⁾。Zn 欠乏ラットの胎仔では、体内の Zn 濃度も明らかに低い¹⁴⁾ことから、低体重や奇形などの有害な影響は胎仔の発生過程における母ラットの代謝異常に伴う間接的なものではなく、胎仔の Zn 欠乏による直接的なものと考えられる^{14,15)}。

ウ) CD ラット雌 8~42 匹を 1 群とし、妊娠 7 日目から 14 日目まで Na₂EDTA を混餌投与 (0、954 mg/kg/day)、強制経口投与 (0、1,250、1,500 mg/kg/day)、皮下投与 (0、375 mg/kg/day) した結果、混餌投与の 954 mg/kg/day 群で胎仔の 33% が死亡し、生存胎仔の体重は有意に低く、71% に奇形の発生を認めた。強制経口投与では 1,250 mg/kg/day 群の母ラットで 36% が死亡し、胎仔の奇形発生率は 21%、1,500 mg/kg/day 群の母ラットでは 8 匹中 7 匹 (88%) が死亡し、生存していた母ラットの胎仔は 1 匹のみであったが、正常個体であった。皮下投与の 375 mg/kg/day 群では母ラットの 24% が死亡し、胎仔では 32% が死亡し、生存胎仔の体重は有意に低く、4% に奇形の発生を認めた。また、各投与群の母ラットで激しい下痢と体重低下がみられた¹⁶⁾。

エ) CD ラット雌 20 匹を 1 群とし、妊娠 7 日目から 14 日目まで EDTA、Na₂EDT、Na₃EDTA、

Na₄EDTA、CaNa₂EDTA を強制経口投与 (EDTA 換算で 1,000 mg/kg/day) した結果、Na₂EDTA 群の母ラット 3 匹が死亡し、各投与群の母ラットで下痢 (発生率は Na₃EDTA : 90%、EDTA : 80%、Na₂EDT : 65%、CaNa₂EDTA : 10%)、体重増加の抑制、活動の低下がみられたが、胎仔の死亡率、体重、奇形発生率に有意な影響を認めなかった¹⁷⁾。

オ) Wistar ラット雌雄 25 匹 (F₁ 世代以降は雌雄各 10 匹) を 1 群とし、0、50、125、250 mg/kg/day の CaNa₂EDTA をビタミン、ミネラルで補強した餌に混ぜて F₀ 世代に 2 年間混餌投与した 4 世代試験の結果、すべての投与群で受胎率、出産率、出生 4 日目及びそれ以降の生残率に有意な影響を認めず、奇形の発生もなかった。また、親世代で生殖行動に異常はみられず、体重、血液、尿、生殖腺を含む主要臓器の重量及び組織でも有意な影響を認めなかった。この結果から、NOAEL は 250 mg/kg/day であった¹³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 鉛中毒の解毒剤として市販されている CaNa₂EDTA 製剤では、使用上の副作用情報として、錠剤では長期投与により尿細管障害、悪心、軟便、食欲不振等が、点滴注射剤では一過性蛋白尿、長期投与により尿細管障害、胸部圧迫感、頭痛、眠気、皮疹があげられており、共にその他の注意事項として、急速、大量投与の結果、腎毒性により死亡等の重大な結果を招くことがあるとされている^{6,18)}。

イ) CaNa₂EDTA 製剤の臨床成績として、職業性鉛中毒患者を主とした錠剤投与では、1 日 1～2 g を 2～3 回に分けて投与し、1～7 日間投与後約 1 週間の休薬期間をおき、これを 1 クルーとして 1～3 クルーを繰り返した結果、鉛中毒症状の改善が全例に効果がみられたとされている。注射剤投与では、1～2 g/day または 75 mg/kg/day を 1 週間に 4～7 日間投与し、3～21 日間の休薬期間をおき、再び同様の投与を繰り返した方法で、鉛中毒性脳疾患 68 例の 85%、職業性鉛中毒 209 例の 100% で改善治癒がみられたとされている^{6,18)}。

ウ) Na₂EDTA 及び CaNa₂EDTA はわが国でも食品添加物としても使用されており、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議では上記の生殖・発生毒性試験のオ) に示した知見 (NOAEL 250 mg/kg/day) をもとに、CaNa₂EDTA の 1 日許容摂取量 (ADI) として 0～2.5 mg/kg/day を設定している¹⁹⁾。

エ) 鉛中毒症状の妊婦 2 人に対して、それぞれ分娩 4 週、12 週前に CaNa₂EDTA を用いて治療した事例では、共に正常に新生児を出産しており、母子ともに異常はみられていない^{20,21)}。

オ) EDTA の 1% 溶液を皮膚に塗布したパッチテストでは、被検者の 0.06%²²⁾、0.9%²³⁾ で陽性反応がみられており、10% 溶液では 1.7%²⁴⁾、2.8%²⁵⁾ で陽性であったと報告されている。また、歯科治療で麻酔された 34 才の男性で 24 時間後に顔の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結果、麻酔剤の安定剤と含有されていた Na₂EDTA に陽性反応がみられと報告されている²⁶⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH	— 評価されていない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、Na₃EDTA についてはネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが^{27, 28)}、本物質ではマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異²⁹⁾ 及び DNA 一本鎖切断³⁰⁾ も誘発した。

in vivo 試験系では、Na₂EDTA はマウス末梢血で小核の誘発性が陽性³¹⁾ 及び陰性³²⁾ で、マウス骨髄細胞で小核³³⁾、染色体異数性及び姉妹染色分体交換³⁴⁾を誘発しなかったが、マウス精母細胞で染色体異数性³⁴⁾、マウス精原細胞で染色体異常³³⁾及び優性致死突然変異³¹⁾を誘発した。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、248、495 mg/kg/day、マウスに 0、469、938 mg/kg/day の Na₃EDTA を 2 年間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に用量に依存した増加を認めなかった¹²⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトに関する発がん性の知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性エ) のウサギの試験から得られた Na_2EDTA の NOAEL 50 mg/kg/day が最小値であった。しかし、EDTA 及びその塩の大量投与と強力なキレート作用によって Zn 等の必須金属元素が体外に排出され、Zn 等の欠乏を起こしたことが有害な影響の現れた第一の原因と考えられ、事実、Zn を補強した飼料を投与した試験では、親・仔で有害な影響を認めていない。このため、飼料中のミネラル分を考慮して実施された試験が最も信頼性があると考えられる。従って、生殖・発生毒性オ) のラットの試験から得られた CaNa_2EDTA の NOAEL 250 mg/kg/day (受胎率や出産率、体重や臓器等に影響を認めない) が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを EDTA に換算した 190 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

吸入暴露についてはデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

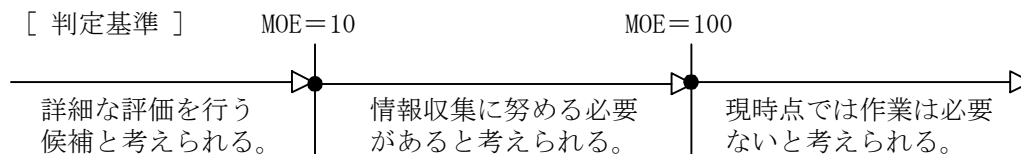
表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・ 食物	—	—	190 mg/kg/day	ラット	—
	地下水・ 食物	0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満			1,700 超 ~7,600

経口暴露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満、予測最大暴露量は 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。無毒性量等 190 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 1,700 超 7,600 以下となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、暴露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。本物質は揮発性が低く、環境中では大気への分配はほとんどないと予測されており、本物質の一般環境大気からの暴露による健康リスクの評価に向けて知見の収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したもののについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類		○	100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3			○	2)
		○	320	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)*	3			○	2)
	○		1,100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3		○		2)
	○		6,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)*	3		○		2)
甲殻類		○	5,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			2)
	○		57,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	○			2)
	○		113,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2		○		1)-16601
	○		625,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	1			○	1)-5718
魚類	○		41,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-493
	○		59,800	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノ	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-2965
	○		74,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	○			2)
	○		159,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-493
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明
 エンドポイント) EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容) IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内) 試験結果の算出法 : AUG (Area Under Growth Curve) 生長曲線下の面積により求めた結果、RATE 生長速度より求めた結果

*) : 文献 2) をもとに、試験時の設定濃度を用いて 0-72 時間の毒性値を再計算したもの³⁾。

本物質は、藻類生長阻害試験に関する OECD テストガイドラインが推奨する培地に含まれており、文献 2) の藻類生長阻害試験では本物質を除いた培地を用いた予備試験は生長に支障が生じたことにより、本物質を含んだ培地をそのまま使用して実施されたが、得られた NOEC は培地中の本物質の濃度と同じレベルとなったため、ここではその信頼性を c とした。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の 72 時

間半数影響濃度 (EC₅₀) が 6,000 µg/L、甲殻類では *Daphnia magna* に対する遊泳阻害の 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 57,000 µg/L、魚類では *Pimephales promelas* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 59,800 µg/L であった。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうちその他の生物を除いた最も低い値 (藻類の 6,000 µg/L) にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 60 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、甲殻類では *Daphnia magna* に対する繁殖阻害の 21 日間無影響濃度 (NOEC) が 5,500 µg/L であった。慢性毒性値について 1 生物群 (甲殻類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、慢性毒性値による PNEC として 55 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 55 µg/L を採用する。

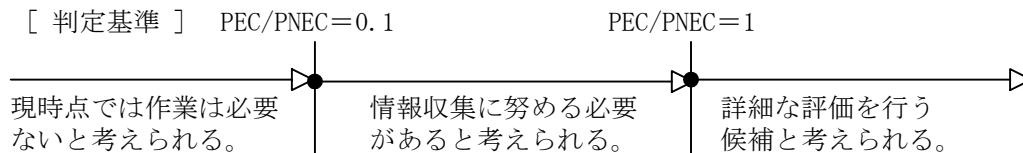
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	4.4µg/L程度 (2001)	85µg/L程度 (2001)	55µg/L	1.5
	公共用水域・海水	0.21µg/L程度 (2001)	1.9µg/L程度 (2001)	L	0.03

注) : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 4.4µg/L 程度、海水域で 0.21µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 85 µg/L 程度、海水域で 1.9 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 1.5、海水域では 0.03 となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 、1、共立出版、pp.911-912.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-174.
- 3) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 4) VERSCHUEREN, K., ed. (1996) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 3rd ed., New York, Albany, Bonn, Boston, Detroit, London, Madrid, Melbourne, Mexico City, Paris, San Francisco, Singapore, Tokyo, Toronto, Van Nostrand Reinhold, p. 961.
- 5) 化学品検査協会測定データ (1995). [財団法人化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート]
- 6) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p. 29.
- 7) 製品評価技術基盤機構, 既存化学物質安全性点検データ 0092
- 8) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base), EU. [財団法人化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート]
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v1.91
- 10) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, p. xiv.
- 11) 通産省公報 (1994.12.28)
- 12) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値.
- 13) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) (財) 日本食品分析センター (2002) : 平成 13 年度内分泌かく乱化学物質等食事調査報告書 (環境省請負業務)
- 4) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成 12 年度要調査項目測定結果
- 5) 環境庁環境保健部環境安全課 (1995) : 平成 7 年版化学物質と環境

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Foreman, H., M. Vier and M. Magee (1953): The metabolism of ¹⁴C-labeled ethylenediamine tetraacetic acid in the rat. *J. Biol. Chem.* 203: 1045-1053.

- 2) Miller, C.R., S.Y. Zhu, W. Victory and R.A. Goyer (1986): Partitioning of renal zinc between metallothionein and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) after treatment of rats with $\text{Ca}(\text{Na})_2\text{EDTA}$. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84: 584-592.
- 3) Doolan, P.D., S.L. Schwartz, J.R. Hayes, J.C. Mullen and N.B. Cummings (1967): An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10: 481-500.
- 4) Foreman, H. and T.T. Trujillo (1954): The metabolism of ^{14}C -labeled ethylenediaminetetraacetic acid in human beings. *J. Lab. Clin. Med.* 43: 566-571.
- 5) Ibim, S.E.M., J. Trotman, P.I. Musey and W.E.B. Semafuko (1992): Depletion of essential elements by calcium disodium EDTA treatment in the dog. *Toxicology.* 73: 229-237.
- 6) 日新製薬株式会社 (1999): 鉛解毒剤 ブライアンS錠.
- 7) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 8) Seven, M.J. (1960): Observations on the toxicity on intravenous chelating agents. *Metal-binding in medicine.* 95-102.
- 9) Yang, S.S. and M.S. Chan (1964): Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* 2: 763-767.
- 10) Wynn, J.E., B. van't Riet and J.F. Borcelleca (1970): The toxicity and pharmacodynamics of EDTA: Oral administration to rats and comparison with EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16: 807-817.
- 11) 柴田章次 (1956): EDTA (Disodium ethylenediamine tetraacetic acid) 塩の毒性. *日薬理誌* 52: 113-119.
- 12) NTP (1977): Bioassay of Trisodium Ethylenediaminetetraacetate Trihydrate (EDTA) for Possible Carcinogenicity. TR-11.
- 13) Oser, B.L., M. Oser and H.C. Spencer (1963): Safety evaluation studies of calcium EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 5: 142-162.
- 14) Swenerton, H. and L.S. Hurley (1971): Teratogenic effects of a chelating agent and their prevention by zinc. *Science.* 173: 62-64.
- 15) Hurley, L.S. and H. Swenerton (1966): Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 123: 692-696.
- 16) 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.
- 17) Schardein, J.L., R. Sakowski, J. Petrere and R.R. Humphrey (1981): Teratogenesis studies with EDTA and its salts in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61: 423-428.
- 18) 日新製薬株式会社 (1999): 鉛解毒剤 ブライアン注.
- 19) JECFA (1974): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents, WHO Food additives series No. 5.
- 20) Abendroth, V.K. (1971): Ausgezeichnete Wirksamkeit der Natriumzitat-EDTA-Kombinationstherapie bei schwerer Bleivergiftung in der Schwangerschaft. *Dtsch. Ges. Wissen.* 26: 2130-2131.

- 21) Angle, C.R. and M.S. McIntire (1964): Lead poisoning during pregnancy. Amer. J. Dis. Child. 108: 436-439.
- 22) Raymond, J.Z. and P.R. Gross (1969): EDTA: Preservative dermatitis. Arch. Derm. 100: 436-440.
- 23) Rudner, E.J. (1977): North American group results. Contact Dermatitis. 3: 208-209.
- 24) Pevny, I. and U. Schäfer (1980): Äthylendiamin-Allergie. Dermatosen. 28: 35-40.
- 25) Pevny, I., U. Hundertmark and K. Deuchert (1981): Ethylendiamin (ED)-, Ethylendiamin-tetraacetat (EDTA)- und Formalin-Allergien. Dermatosen. 29: 151-156.
- 26) Bhushan, M. and M.H. Beck (1998): Allergic contact dermatitis from disodium ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. Contact Dermatitis. 38: 183.
- 27) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz, V.F. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ. Mutagen. 7(Suppl. 5): 1-248.
- 28) Zeiger E, B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 11 (suppl. 12): 1-158.
- 29) Wangenheim, J. and G. Bolcsfoldi (1988): Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagen. 3: 193-205.
- 30) Garberg, P., E.L. Akerblom and G. Bolcsfoldi (1988): Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. Mutat. Res. 203: 155-176.
- 31) Muralidhara, A. and K. Narasimhamurthy (1991): Assessment of *in vivo* mutagenic potency of ethylenediaminetetraacetic acid in albino mice. Food. Chem. Toxicol. 29: 845-849.
- 32) BASF AG (2000): Cytogenetic study *in vivo* with Trilon BD in the mouse micronucleus test after two oral administrations. Cited in: EU (2003): Risk Assessment. Edetic acid (EDTA). Draft.
- 33) Russo, A. and A.G. Levis (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.
- 34) Zordan, M., A. Russo, R. Costa, N. Bianco, C. Beltrame and A.G. Levis (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.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- データベース : U.S.EPA 「AQUIRE」

493 : Batchelder, T.L., H.C. Alexander, and W.M. McCarty (1980) : Acute Fish Toxicity of the Versene Family of Chelating Agents. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 24(4):543-549.

2965 : Curtis, M.W., and C.H. Ward (1981) : Aquatic Toxicity of Forty Industrial Chemicals: Testing in Support of Hazardous Substance Spill Prevention Regulation. J. Hydrol. 51:359-367.

5718 : Bringmann, G., and R. Kuhn (1977) : The Effects of Water Pollutants on *Daphnia magna*. Z.Wasser-Abwasser-Forsch.10(5):161-166.

16601 : Janssen, C.R., E.Q. Espiritu, and G. Persoone (1993) : Evaluation of the New "Enzymatic Inhibition" Criterion for Rapid Toxicity Testing with *Daphnia magna*. In: A.Soaes and P.Calow (Eds.), Progress in Standardization of Aquatic Toxicity Tests, Lewis Publ.:71-81.

2) 環境省 (2003) : 平成 14 年度 生態影響試験実施事業報告

3) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書