

CERI 有害性評価書

エチレンジアミン四酢酸

(別名 EDTA)

Ethylenediaminetetraacetic acid

CAS 登録番号 : 60-00-4

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

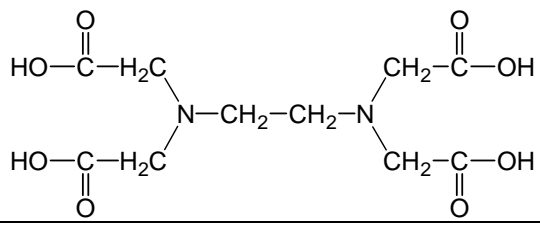
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	9
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性.....	22
7.3.7 発がん性.....	25
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	25
文 献.....	27

1. 化学物質の同定情報

物質名	エチレンジアミン四酢酸 EDTA、 <i>N,N'</i> -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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-47
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-1263
CAS登録番号	60-00-4
構造式	
分子式	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈
分子量	292.25

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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

項目	特性値	出典
外観	白色固体	U.S.NLM:HSDB, 2001
融点	220°C(分解)	Merck, 2001 ; EU:IUCLID, 2000
沸点	該当せず	
引火点	200°Cで引火せず	EU:IUCLID, 2000
発火点	350°Cで発火せず	EU:IUCLID, 2000
爆発限界	データなし	
比重	0.86 (20°C)	EU:IUCLID, 2000
蒸気密度	該当せず	
蒸気圧	該当せず	
分配係数	log Kow= -3.86 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	pKa ₁ = 1.99、pKa ₂ = 2.67、 pKa ₃ = 6.16、pKa ₄ = 10.26	Dean, 1999
土壌吸着係数	データなし	
溶解性	水 : 0.5 g/L	IPCS, 1999
	有機溶媒 : データなし	
ヘンリー定数	該当せず	
換算係数 (気相、20°C)	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. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量 ^{注1)}	7,000	6,000	7,000	7,000	6,000
輸入量 ^{注1)}					
輸出量 ^{注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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

注1：金属塩を含む。ただし、EDTA に換算した。

注2：製造・輸入量に2001年度の輸出割合21.5%を乗じた。

表 4-2 用途別使用割合

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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

注：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) 等として使われる (製品評価技術基盤機構, 2004)。しかし、調査した範囲では、EDTA の金属塩の用途別使用割合に関する報告は得られていない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.8×10 ⁻¹⁰ (25℃、推定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	1~2 時間
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	0	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4 週間

出典：通商産業省 (1994) 通商産業公報 (1994 年 12 月 28 日)

b 嫌氣的生分解性

詳細な条件は不明ではあるが、馴化した嫌氣的条件下では、分解率は0.1%であり、ほとんど分解しないとの報告がある (Tiedje, 1975)。

以上のことから、EDTA は好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解され難いと推定される。

5.3 環境水中での動態

EDTA は環境水中では加水分解せず、また生分解もし難い。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するので、酸の状態ではほとんど存在しないと推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	2	6	2.7 未満～12	高濃縮性ではない
	0.2		27 未満～123	

出典：通商産業省 (1994) 通商産業公報 (1994 年 12 月 28 日)

6. 環境中の生物への影響^{注)}

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表6-1)

淡水緑藻類に対する影響濃度を数値の小さい順に並べると、1.01、3.34、7.18、11、100 mg/L 以上と大きく異なった値が報告されている (BASF AG, 1995a,b; Bringmann and Kuhn, 1977a; 通商産業省, 1995)。

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

表 6-1 EDTA及びそのナトリウム塩の藻類に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

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

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

(2) Na₄EDTA

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

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2、表6-3)

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6-3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 6-2 EDTA及びそのナトリウム塩の無脊椎動物に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mgCaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間以内	止水	20-22	286	7.6- 7.7	24 時間 EC ₅₀	1,033 (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

(2) Na₄EDTA

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

ND: データなし、(n): 設定濃度

表 6-3 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(II) (MnCl ₂)	56	940	
Fe(III) (FeCl ₃ · 6H ₂ O)	16	17	
Cu(II) (CuCl ₂ · 2H ₂ O)	0.052	38	
Zn(II) (ZnCl ₂)	5.5	910	
Hg(II) (HgCl ₂)	0.0016	0.00032	
Cd(II) (Cd(CH ₃ COO) ₂ · 2H ₂ O)	0.98	310	

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-4)

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

表 6-4 EDTA及びその塩の魚類に対する毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Pimehales promelas</i> (フアットヘッドミノ)	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	96 時間 LC ₅₀	246 (a, n)	通商産業省, 1995

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

(2) Na₄EDTA

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lepomis macrochirus</i> (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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Lepomis macrochirus</i> (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

6.2 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に比較して、より過剰な溶存金属イオンが存在しているので、EDTAによる必須金属不足を考慮する必要はない。又、EDTAのキレート化能力は非常に強く、環境に出た場合は遊離酸で存在する可能性はまずなく、何らかの金属の錯化合物になっている可能性が大きい。錯化された金属は一般的には、オオミジンコ やオタマジャクシの金属

毒性影響に示されるように、より高濃度条件まで毒性を発現せず、環境中の生物への悪影響を改善する方向に作用すると考えられるが、オオミジンコに対するHg (II) のように更に低濃度で毒性が発現する例もあり、一概には言えない。環境中に放出された時に、どのような金属と錯化合物を作ったかによって評価は大幅に変化する。

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

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

魚類に対する急性毒性の96時間LC₅₀は41～2,340 mg/Lである。毒性値は試験水の硬度により異なり、日本の河川水の硬度を考慮した試験結果の最小値はファトヘッドミノアの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、魚類であるファトヘッドミノアに対する LC₅₀ の 59.8 mg/L である。

7. ヒト健康への影響^{注)}

7.1 生体内運命 (表 7-1)

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% (Foreman et al., 1953)、ヒトで最大5% (Foreman and Trujillo, 1954) 程度であり、経口投与量のほとんどは未変化で糞中に排泄される。

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

^{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。

表 7-1 EDTAの塩の生体内運命試験結果

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
SD ラット 雄 26匹	¹⁴ Cで標識した CaNa 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
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%プロカイン溶 液 経口： 1.5 mg in 水 皮膚： 2.0 mg+1g cold	静脈内：糞、尿への平均回収率 98.1±4.6% 筋肉内：尿への平均回収率 98.8±1.6% 経口：糞への平均回収率 91.2±2.0% 尿への平均回収率 4.2±2.0% 皮膚：尿への平均回収率 0.001% ヒト体内を未変化で通過する。 糸球体ろ過と管排泄により腎臓を通過する。 血液からの代謝回転時間は静脈注入後約1時間、 筋肉内注射後1.5時間。 赤血球、脊髄液中を除いて体液中への拡散は迅速 腸管からの吸収は少ない(最大5%)。 皮膚の透過性は実質的にない。	Foreman & Trujillo, 1954

7.2 疫学調査及び事例

歯科治療のため局所麻酔をした男性の顔に24時間後に紅潮と腫脹が起こった、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。(Bhushan and Beck, 1998)。

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 (CaNa_2EDTA) を服用した患者に尿細管障害、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のタンパク尿、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)。

鉛中毒解毒剤としてEDTA二ナトリウム塩 (Na_2EDTA) を静脈投与した場合、急性的症状として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に1日5 gを超える Na_2EDTA を投与し、重篤な腎障害で死亡した例が報告されている。(Seven, 1960)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

表 7-2 EDTA及びその塩の急性毒性試験結果

	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

出典 : 柴田, 1956

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3、表 7-4)

EDTA (遊離酸) 及び、 Na_2EDTA 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)。

表 7-3 EDTA及びその塩の皮膚刺激性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

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

(2) Na₂EDTA

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

(3) Na₄EDTA

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

表 7-4 EDTA及びその塩の眼刺激性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

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

(2) Na₂EDTA

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

(3) Na₄EDTA

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

ND：データなし

7.3.3 感作性 (表 7-5)

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。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。

表 7-5 EDTAナトリウム塩の皮膚感作性試験結果

(1) Na₂EDTA

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

ND：データなし

(2) Na₃EDTA

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

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-6～表7-11)

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ら (1963) のCaNa₂EDTAをラットに最長2年間、及びイヌに1年間投与し、又ラットについては同時に生殖・発生毒性をも観察した試験が、一番信頼のおける試験である。この試験はFAO/WHOが食品添加物としてCaNa₂EDTAのADI (一日許容摂取量：CaNa₂EDTAとして2.5 mg/kg (ヒト体重/日) の算定根拠 (JECFA, 1974; Whittaker et al., 1993)、またWHOの「飲料水水質基準 (EDTAとして600 µg/L)」を設定する際の根拠試験 (WHO,1988) としても採用されており、この試験結果を修正すべき動物の反復投与及び生殖毒性試験結果は見出せなかった。したがって、この試験のNOAEL CaNa₂EDTA 250 mg/kg/日 [EDTA (遊離酸) 換算190 mg/kg/日] を反復毒性のNOAELとする。

a. ニナトリウム塩 (Na₂EDTA) に関する反復投与試験

a-1 混餌投与試験

表 7-6 Na₂EDTA の混餌投与試験結果

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

表 7-7 Na₂EDTAの強制経口投与試験結果

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

a-3 耳静脈内投与試験

表 7-8 Na₂EDTAの耳静脈内投与試験結果

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

a-4 腹腔内投与試験

表 7-9 Na₂EDTAの腹腔内投与試験結果

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

b. カルシウム二ナトリウム塩 (CaNa₂EDTA) の反復投与試験

b-1 混餌投与試験

表 7-10 CaNa₂EDTAの混餌投与試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット アルビノ 雌雄	経口 (混餌) (低ミネラ ル分物)	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
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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		F ₁ :1.5 F ₂ :1.0 F ₃ :0.5 年	0、50、125、 250 mg/kg/日相 当に濃度調整	評価項目 体重、摂餌量 各世代 12 週後の血液、尿試験、試験終了 時最高投与群と対照の肉眼的剖検と組 織重量測定、組織病理検査（肝臓、腎 臓、脾臓、心臓、副腎、生殖腺、甲状腺） 結果 雌雄いずれの群にも影響なし NOAEL : 250 mg/kg/日	
イヌ 雑種 雌 3、雄 1 匹/投与 群 雌 2、雄 2 匹/対照 群	経口 (混餌)	1 年間	0、50、100 250 mg/kg/日	評価項目 概観、行動、体重、血液検査、尿検査 剖検（主要器官の重量測定、保存） 組織病理検査 肝臓、腎臓、下垂体/全動物 胃、小腸、大腸、脾臓、心臓、甲状腺、 リンパ節、膀胱、生殖腺、副腎、骨髄、 骨の X 線/最高投与群 結果 雌雄いずれの群にも影響なし NOAEL: 250 mg/kg/日	Oser et al., 1963

b-2 腹腔内投与試験

表 7-11 CaNa₂EDTA の腹腔内投与試験結果

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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-12～表7-19)

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。

a. 生殖毒性

表 7-12 Na₂EDTAの生殖毒性試験結果

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

表 7-13 CaNa₂EDTAの生殖毒性試験結果

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

b. 発生毒性

b-1 EDTA (遊離酸)

表 7-14 EDTA(遊離酸)の発生毒性試験結果

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

b-2 Na₂EDTA

表 7-15 Na₂EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	0 1,243mg/kg/ 日 (EDTA 換算 975mg/kg/日)	F ₀ : 下痢65%発生、死亡3/20、 死亡ラットの肉眼的解剖所見: 異常な し 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981
ラットSD 雌 5-16匹/群	混餌 自由摂餌	妊娠0-21日 (5匹/群)	0 (Zn 含有 100 ppm) 2%混餌 (Zn 含 量 100 ppm)	F ₀ : 中程度から激しい下痢の発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 児の数 (平均): 11.6 (対照11.4) 児の重量 (平均): 4.6 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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		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 時期に垂鉛不足の餌 (Zn 1 ppm含有) を投与 したラットの試験結果に酷似している。	Kimmel & Sloan, 1975
ラットSD 雌 42匹/群	混餌	妊娠7-14日	0 954 mg/kg/日	F ₀ : 体重の顕著な減少、顕著な下痢症状 妊娠21日目開腹 F ₁ : 奇形 (口蓋裂、小顎、小眼、アザラシ 肢、内反足、欠指、腸ヘルニア、短尾、 心室間中隔欠損、肺葉欠損、胸腺欠損、 水腎症等) の発生率 (同腹児当 り) : 71%	Kimmel, 1977
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	結膜囊へ 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

表 7-16 Na₃EDTA の発生毒性試験結果

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

b-4 Na₄EDTA

表 7-17 Na₄EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日	0、1,374mg/kg/日 (EDTA 換算 964mg/kg/日)	F ₀ : 死亡、行動抑制 親動物の90%に下痢発生 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし	Schardein et al., 1981
ラット SD 雌	子宮内	妊娠15日	20 μg	妊娠20日目開腹 F1: 口蓋裂、四肢奇形発生せず	Wilk et al., 1978

b-5 CaNa₂EDTA

表 7-18 CaNa₂EDTAの発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 20匹/群	強制経口	妊娠7-14日 投与	0、1,340mg/kg/日 (EDTA 換算 954mg/kg/日)	F ₀ : 母獣の10%に下痢 妊娠21日目開腹 F ₁ : 影響なし 死亡、行動抑制	Schardein et al., 1981
ラット SD 雌	子宮内	妊娠15日	20 μg	妊娠20日目開腹 F1: 口蓋裂、四肢奇形発生せず	Wilk et al., 1978

b-6 Ca₂EDTA、Zn₂EDTA、CaZnEDTA

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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Long-Evans 雌 20匹/群 (対照30匹/ 群)	皮下	妊娠11-15日 開腹21日	Ca ₂ EDTA 0、2、4、6、8 mmol/m ² /日 (0、120、240、360、 480 mg/kg/日相当) Zn ₂ EDTA 0、8、20 mmol/m ² / 日 (0、560、1,600 mg/kg/日相当) CaZnEDTA 0、8、20 mmol/m ² /日 (0、510、1,280 mg/kg/日相当) 対照 0.9%NaCl 溶液	Ca ₂ EDTA 2 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 胸骨分裂・癒着、 4 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 欠指・合指、胸骨分裂・癒着、 6 mmol/m ² /日：口蓋裂、口蓋骨粘膜下裂、曲尾、 欠指・合指、胸骨分裂・癒着、短頸 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、短頸、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

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-20、表 7-21)

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。

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

(1) EDTA (遊離酸)

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/L	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス 菌 TA98 TA100	プレインキュ ベーション法	1,000 1,000 μg/plate	ND	-	伊藤・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 +	
	鎖切断検出	マウスリンパ 腫細胞 L5178/TK	ND	11,826		+	Garberg et al., 1988

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

+ : 陽性 - : 陰性 NT : Not tested

(2) Na₂EDTA

	試験	試験材料	処理条件	用量 mg/L	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	プレート法	最高 10,000 μg/plate	-	-	McCann et al., 1975
		ネズミチフス菌 TA98、TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法	最高 403 mg/plate	-	-	De Flora, 1981
		ネズミチフス菌 TA92	プレート法	5 10 50	-	NT NT NT	Gava et al., 1989
	不定期 DNA 合成	シリアンハムスター胎児 (SHE) 細胞	1 時間処理	11.1 37.2 111.6L	-	- + +	Fukuda, 1987
	姉妹染色分体交換	SHE 細胞	15-17 時間処理	11.1 37.2 111.6	w+	NT NT NT	Fukuda, 1987
	染色体異常	ヒト白血球		NaEDTA 0.1 1 mM	F	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
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌	プレート法					Dunkel et al., 1985
		TA98		0.3 - 10,000	—	—		
TA100		0.3 - 10,000		—	—			
TA1535		0.3 - 10,000		—	—			
TA1537		0.3 - 10,000		—	—			
TA1538		0.3 - 10,000		—	—			
	大腸菌 WP2uvrA	0.3 - 10,000	—	—				
	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
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	4 時間処理 8-24 時間培養	4.1 - 13.1 mM		—	NT	Le Boeuf et al., 1990
	細胞形質転換	SHE 細胞	7 時間処理	0.13 - 0.39 mM		—	NT	
	染色体異常	CHO 細胞	HamF-12 培地 4 時間処理 8-24 時間培養	最高 7 mM		—	NT	Thompson et al., 1990

— : 陰性

NT : Not tested

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

(1) EDTA (遊離酸)

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

+: 陽性

(2) Na₂EDTA

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

+ : 陽性 - : 陰性

7.3.7 発がん性

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。

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)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトが、EDTA及びその塩 (ナトリウム、カルシウム二ナトリウム) を長期にわたり多量経口

摂取した場合、腎臓尿細管障害、悪心、軟便、食欲不振がみられる。EDTAの塩は鉛中毒治療薬として使用されるため静脈内投与の副作用も調べられている。それによれば急性的には口、手のヒリヒリ感、一過性のタンパク尿、長期的には腎臓尿細管障害、胸部圧迫感、頭痛、眠気、皮疹が記されている。

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

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

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

生殖・発生毒性はEDTA及びその塩の直接影響による毒性ではなく、EDTAのキレート形成作用により体内の必須金属であるZnが妊娠中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CaNa₂EDTA 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CaNa₂EDTAとして250 mg/kg/日と考える。

EDTA及びその塩に関しての遺伝毒性は細菌には遺伝子突然変異を起こさない。一方、マウスリン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Na₃EDTA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。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- ACGIH (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.
- Astra-Werke AG (1984) Toxikologisches Institut Degussa-Asta, Bericht Nr.: Ind. -Tox-495-83/84, 16.087.84. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1955) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No.IV/44/46). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1970) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X 91). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1973a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X III/1). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1973b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber.-No. X X III/2). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1978a) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. X X VI/290). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1978b) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. X X VI/321). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1982) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. 82/108) (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1983) Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen (Ber. Nr. 83/108). (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1990) Unveröffentlichte Untersuchungen: Sauerstoffkonsumptionstest nach Robra mit Na₂EDTA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1995a) Bestimmung der Hemmwirkungen von Ethylenediaminetetracessigsäure, Tetranatriumsalz auf die Zellvermehrung der Grünalge *Scenedesmus subspicatus*. Projektnummer 94/1080/60/I. Unveröffentlichte Angaben. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF AG (1995b) Bestimmung der Hemmwirkung von EDTA in Gegenwart aqimolaren Mengen an FeCl₃ · 6H₂O auf die Zellvermehrung der Grünalge *Scenedesmus subspicatus*. Projektnummer 95/999/60/1. Unveröffentlichte Angaben. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Basrur, V.R. and Baker, D.G. (1963) Human chromosome breakage in low-calcium cultures. *Lancet.*, **1**, 1106-1107.
- Batchelder, T.L., Alexander, H.C. and McCarty, W.M. (1980) Acute fish toxicity of the versene family of chelating agent. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 543-549.
- Bhushan, M. and Beck, M.H. (1998) Allergic contact dermatitis from disodium ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. *Contact Dermatitis*, **38**, 183.
- Bringmann, G and Kühn, R. (1977b) Befund der schadwirkung wassergefährdender Stoffe *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser*, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen schadwirkung Wasser gefährdender Stoff gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 26-31.
- Bringmann, G., Kühn, R. and Winter, A. (1980b) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kühn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender Stoffe Ciliate bzw. auf holozoische bakterienfressende sowie saprozoische Protozoen. *Gwf-wasser/Abwasser*, **122**, 308-312.
- Brownie, C.F., Brownie, C., Noden, D., Krook, L., Haluska, M. and Aronson, A.L. (1986) Teratogenic effect of calcium edetate (CaEDTA) in rats and the protective effect of zinc. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **82**, 426-443.
- Chiadot, P. and Lafuma, J. (1962) Toxite aigue des chelatants therapeutiques utilisables dans l'industrie nucleaire.

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。

- Revue d'Epidemiologie, Medecine Sociate Publique (Masson Editeur, 120 Blev. Saint-Germani, 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) Acuatic toxicity of forty industrial chemicals: Testing in support of hazardous substance spill prevention regulation. *J. Hydrol. (Amsterdam)*, **51**, 359-367.
- Das, R.K. and Manna, G.K. (1972) Differential chromosomal aberrations produced in the bone marrow and spleen cells of mice treated with two chemicals. *Proc. Ind. Sci. Congr.*, **59**, 413-413.
- Dean, J.A. (1972) Lange's Handbook of Chemistry, 13th. Ed.
- De Flora, S. (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis*, **2**, 283-298.
- Doolan, P.D., Schwartz, S.L., Hayes, J.R., Mullen, J.C. and Cummings, N.B. (1967) An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in the rat., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 481 – 500.
- Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Moltelmans, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F. (1985) Reproducibility of microbial mutagenicity assay: II. 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. I. Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by carbol-camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride, and benzethonium chloride. *Shigaku*, **74**, 1365-1384.
- Garberg, P., Akerblom, E.L. and Bolcsfoldi, G. (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkakine unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat. Res.*, **203**, 155-176.
- Gasset, A.R. and Akaboshi, T. (1977) Embryopathic effect of ophthalmic EDTA. *Invest. Ophthal, Visual Sci.*, **16**, 652-654.
- Gava, C., Costa, R., Zordan, M., Venier, P., Bianchi, V. and Levis, A.G. (1989) Induction of gene mutation in Salmonella and Drosophila by soluble Cr (VI) compounds: Synergistic effects of nitrilotriacetic acid. *Toxicol. Environ. Chem.*, **22**, 27-38.
- GDCh BUA-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) Ethylenediaminetetraacetic acid / Tetrasodium ethylenediamine- tetraacetate (H₄EDTA / Na₄EDTA, BUA Report No. **168**, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Henck, J.W., Lockwood, D.D. and Olson, K.J. (1980) Skin sensitization potential of trisodium ethylenediaminetetraacetate. *Drug Chem. Toxicol.*, **3**, 99-103.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographas on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ibim S. E. M., Trotman, J., Musey, P.I. and Semafuko, W.E.B. (1992) Depletion of essential elements by calcium disodium EDTA treatment in the dog. *Toxicology*, **73**, 229-237.
- IPCS , International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, emulsifiers and thicken agents. WHO Tech. Ser. 539; FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. **53**, 173-182.
- Kawamata, K., Yoshimoto, H., Monma, J., Aida, Y., Takada, K., Kobayashi, K. and Tobe, M. (1980) Comparative toxicity studies of Na₂EDTA and CaNa₂EDTA in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **30** (Suppl.), 234.
- Khangarot, B.S., Sehgal, A. and Bhasin, M.K. (1984) Protective action of chlating agent EDTA on copper and zinc toxicity to frog tadpoles. *Nat. Acad. Sci. Lett.*, **7**, 201-203.
- Kimmel, C.A. and Sloan, C.S. (1975) Studies on the mechanism of EDTA teratogenesis. *Teratology*, **12**, 330-331.
- Kimmel, C.A. (1977) Effect of route of administration on the toxicity and teratogenicity of EDTA in the rat. *Toxicol. Appl. Phrmacol.*, **40**, 299-306.
- Le Boeuf, R.A., Thompson, E.D., Kerckaert, G.A., Reeder, B.A., Putman, D.L. and Morris, M.J. (1990) Gentoxicity of zinc chelates of nitriloacetic acid (NTA) and EDTA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **15**,(Suppl.) **17**, 117.
- Lubbe, E. (1989) Unveroeffentlichte Mitteilung an den Bundesminister fur Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Bundesministerium fur Ernahrung, Landwirtschaft und Forsten. (BUA からの引用)

- Matsuura, A., Okumura, H., Asakura, R., Ashizawa, N., Takahashi, M., Kobayashi, F., Ashikawa, N. and Arai, K. (1993) Pharmacological profiles of 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 Schmieler, G.C. (1962) Edetate kidney lesions in rats. *Arch. Environ. Health*, **5**, 430-436.
- Reuber, M.D. and Lee, C.W. (1966) Calcium disodium edetate nephrosis in inbred rats. *Arch. Environ. Health*, **13**, 554-557.
- Russo, A. and Levis, A.G. (1992) Further evidence for the aneuploidogenic properties of chelating agents: Induction of micronuclei in mouse male germ cells by EDTA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**, 125 - 131.
- Schardein, J.L., Sakowski, R., Petre, J. and Humphrey, R.R. (1981) Teratogenesis studies with EDTA and its salts in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 423 - 428.
- Seven, M.J. (1960) Observations on the toxicity on intravenous chelating agents. *Metal-binding in medicine*, 95-102.
- Sorvari, J. and Sillanpaa, M. (1996) Influence of metal complex formation on heavy metal and free EDTA and DTPA. Acute toxicity determined by *Daphnia magna*. *Chemosphere*, **33**, 1119-1127.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2001) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Swenberg, J.A., Petzold, G.L. and Harbach, P.R. (1976) In vitro DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **72**, 732-738.
- Swenerton, H. and Hurley, L.S. (1971) Teratogenic effects of a chelating agent and their prevention by zinc. *Science*, **173**, 62-64.
- Thompson, E.D., Reeder, B.A., Le Boeuf, R.A., Aardema, M.J., Putman, D.L. and Morris, M.J. (1990) Determinations of genotoxic and cytotoxic effects of chelators and metal deprivation to CHO cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, **15**, (Suppl. 17), 224.
- Tiedje, J.M. (1975) Microbial degradation of ethylene diaminetetraacetate in soils and sediments. *Appl. Environ. Microbiol.* **30**, 327-329. (U.S. NLM: HSDB, 2001 から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.
- U.S. NIOSH, National Institute of Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, USA, STN online.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1977) Bioassay of trisodium ethylenediaminetetraacetate trihydrate (EDTA) for possible carcinogenicity . PB-270 938, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002) NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000) 9th Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of environmental data on organic chemicals, 4th Ed., Van Nostrand Reinhold Co.
- Wangenheim, J. and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* **3**, 193-205.
- Whittaker, P., Vanderveen, J.E., Dinovi, M.J., Kuznesof, P.M. and Dunke, V.C. (1993) Toxicological profile, current use and regulatory issues on EDTA compounds for assessing use of sodium iron EDTA for food fortification.

- Regul. Toxicol. Pharmacol., **18**, 419–427.
- WHO, World Health Organization (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd. ed., Addendum to Volume 2.
- Wilk, A.L., King, C.T.G. and Pratt, R.M. (1978) Enhancement of chlorcyclizine teratogenicity in the rat by coadministration of calcium chelating agents. *Teratology*, **18**, 193-198.
- Wynn, J.E., van't Riet, B. and Borzelleca, J.F. (1970) The Toxicity and pharmacodynamics of EDTA: Oral administration to rats and comparisons with EDTA. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **16**, 807–817.
- Yang, S.S. and Chan, M.S. (1964) Summaries of toxicological data. *Toxicology of EDTA. Food. Cosmet. Toxicol.*, **2**, 763-767.
- Zordan, M., Russo, A., Costa, R., Bianco, N., Betrame, C. and Levis, A.G. (1990) A concerted approach to the study of the aneuploidogenic properties of two chelating agents (EDTA and NTA) in the germ and somatic cell lines of *Drosophila* and the mouse. *Environ. Mutagen.*, **15**, 205-213.
- 伊藤義明, 浜口彰 (1981) 水質検査に使われている試薬の変異原性について, 水質汚濁研究, **4**, 97-101.
- 日本医薬情報センター編 (2002) 医療薬 日本医薬品集 第 25 版, じほう, 東京.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).
- 柴田章次 (1956) EDTA (Disodium ethylenediamine tetraacetic acid) 塩の毒性, 日薬理誌, **52**, 113-119.
- 柴田章次, 豊田博 (1956) Ethylenediamine tetraacetic acid 塩の薬理作用補遺, 日薬理誌, **52**, 126 .
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1994) 通商産業省広報 (1994 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1995) 平成 6 年度通商産業省委託研究「生態影響評価法の検討報告書」化学品検査協会.
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95 – 119.

付表 - 1

EDTA 及びその塩の急性毒性試験結果

(1) EDTA (遊離酸)

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

(2) Na₂EDTA

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

(3) Na₃EDTA

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

(4) Na₄EDTA

動物種	投与経路	結果	症状	文献
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,700 mg/kg	下痢、痙攣、身震い、脱水症	BASF AG, 1978a
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,658 mg/kg	無気力症、失調性歩行、身震い、痙攣歩行	BASF AG, 1978b
ラット	経口	LD ₅₀ : 1,780-2,000 mg/kg	下痢、脱水症、腸粘膜への	BASF AG, 1983

動物種	投与経路	結 果	症 状	文 献
			刺激	
ラット	吸入 20℃における 微粉末飽和状態	8時間暴露で死亡なし	記載なし	BASF AG, 1983
マウス	腹腔内	LD ₅₀ : 330 mg/kg	記載なし	Chiadot & Lafuma., 1962

(5) CaNa₂EDTA

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

CERI 有害性評価書 エチレンジアミン四酢酸

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。