

(案)

添加物評価書

亜塩素酸ナトリウム

(第3版)

2009年6月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○要 約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 化学名.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状.....	6
6. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	7
2. 毒性.....	7
(1) 急性毒性.....	7
(2) 反復投与毒性.....	8
(3) 発がん性.....	11
(4) 生殖発生毒性.....	12
(5) 遺伝毒性.....	15
(6) 細胞毒性.....	16
(7) 抗原性.....	16
(8) ヒトにおける知見.....	16
(9) その他.....	17
3. 一日摂取量の推計等.....	18
III. 国際機関等における評価.....	19
1. JECFA における評価.....	19
2. 米国環境保護庁（EPA）における評価.....	19
3. FDA における評価.....	19
4. WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価.....	20
5. EU における評価.....	20
6. 国際がん研究機関（IARC）における評価.....	20
7. わが国における評価.....	20
IV. 食品健康影響評価.....	21
<別紙1：亜塩素酸ナトリウム 安全性試験結果>.....	21
<別紙2：塩素系化合物の関係図>.....	27
<参照>.....	28

<審議の経緯>

第1版

- 2003年10月20日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1020004号）、関係書類の接受
- 2003年10月23日 第16回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年11月18日 第2回添加物専門調査会
- 2004年9月8日 第12回添加物専門調査会
- 2004年9月30日 第63回食品安全委員会（報告）
- 2004年9月30日より2004年10月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年11月16日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年11月18日 第70回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第2版関係（亜塩素酸水の食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2008年4月15日 第57回添加物専門調査会（NOAEL設定根拠所見の変更を確認）
- 2008年6月17日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年6月19日 第243回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第3版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2009年4月16日 厚生労働大臣から使用基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0413001号）、関係書類の接受
- 2009年4月23日 第283回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年5月18日 第71回添加物専門調査会
- 2009年6月11日 第289回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* 2007年2月1日から

** 2007年4月1日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

梅村 隆志

(2007年10月1日から)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

久保田 浩樹
森田 明美

要 約

漂白剤及び殺菌料として使用される添加物「亜塩素酸ナトリウム」(NaClO_2) (CAS No.7758-19-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、亜塩素酸ナトリウム等を被験物質とした反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等に関するものである。

亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸 (HClO_2) になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO_2) のほか、塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等の生成も考えられるものである。そのため、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトでの実験から得られた安全性データを基に、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) に係る知見も適宜参照しつつ亜塩素酸ナトリウムの毒性を検討することとした。

亜塩素酸ナトリウム等の安全性試験成績 (別紙) を評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化的ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。発がん性は認められなかった。遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験でみられた陽性反応は弱いものであり、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られているものの、高用量まで試験された小核試験において陰性であったことから、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えられた。

さらに、混入の可能性が指摘された臭素酸について、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて調製した水溶液中の実測データを基に評価した限りにおいて、臭素酸が検出されないことを確認した。

亜塩素酸ナトリウムの無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラットを用いた二世世代繁殖試験結果に基づき、聴覚驚愕反応の低下を根拠に亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日と考えられることから、亜塩素酸ナトリウムの一日本摂取許容量 (ADI) は、安全係数を 100 とし、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日と評価した。

なお、ヒトへの亜塩素酸ナトリウム投与による試験データは、いずれも上記 ADI を支持するものと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

漂白剤及び殺菌料

2. 化学名

和名：亜塩素酸ナトリウム

英名：Sodium chlorite

CAS No.7758-19-2 (参照 50)

3. 分子式

NaClO_2

4. 分子量

90.44 (参照 50)

5. 性状

白色の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。(参照 50)

6. 評価要請の経緯

わが国では、殺菌、漂白等の目的で用いられる塩素化合物の食品添加物として、1948年に「亜塩素酸ナトリウム」、1950年に「次亜塩素酸ナトリウム」、1953年に「二酸化塩素」、1959年に「高度サラン粉」、2002年に「次亜塩素酸水」が指定されている。

亜塩素酸ナトリウムは、わが国において食品添加物として指定されている漂白剤及び殺菌料の一つである。食品衛生法に基づく使用基準においては、「亜塩素酸ナトリウムは、かずのこの調味加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。)、かんきつ類果皮(菓子製造に用いるものに限る。)、さくらんぼ、生食用野菜類、卵類(卵殻の部分に限る。以下この目において同じ。)、ふき、ぶどう及びもも以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸ナトリウムの使用量は、亜塩素酸ナトリウムとして、かずのこの調味加工品、生食用野菜類及び卵類にあつては浸漬液1kgにつき0.50g以下でなければならない。また、使用した亜塩素酸ナトリウムは、最終食品の完成前に分解し、又は除去しなければならない。」とされている。

今般、亜塩素酸ナトリウムの使用基準にかずのこの塩蔵加工品を追加することについて事業者から厚生労働省に要請がなされたことから、厚生労働省は、添加物の使用基準改正の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したものである。

II. 安全性に係る知見の概要

亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸 (HClO_2) になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO_2) のほか、塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等の生成も考えられるものである。(参照 1)

そのため、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトでの実験から得られた安全性データを基に、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) に係る知見も適宜参照しつつ亜塩素酸ナトリウムの毒性を検討することとした。

また、亜塩素酸ナトリウムによる食品処理におけるトリハロメタン及び活性酸素種等の生成、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて使用基準上限濃度に調製した水溶液中の臭素酸含有量についても検討した。

1. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

SDラット (各群雄4匹) に $^{36}\text{ClO}_2$ 水 (100 mg/Lを3 mL又は15日間100 mg/Lを投与した後に300 mg/Lを3 mL) を投与したところ、 ^{36}Cl の半減期は順に43.9 時間、31.0 時間であった。 $^{36}\text{ClO}_2$ (100 mg/L) を単回投与した72時間後に、肝臓に分布していた ^{36}Cl 化合物の約25%はそのタンパク画分に残存していた。各2匹で2回実験を行ったところ、投与後72時間までに約30%が尿中に、約10%が糞中に排泄され、臓器、皮膚、屠体及び排泄物からの総回収率は95%であった。呼気中には標識塩素は検出されなかった。また、投与後72時間までの代謝を標識同位元素測定で追跡すると、 ClO_2 は Cl^- 、 ClO_2^- 、 ClO_3^- に代謝されるとされている。(参照13~15)

SDラット (各群雄4匹) における $^{36}\text{ClO}_2^-$ (10 mg/Lを3 mL) 及び $^{36}\text{ClO}_3^-$ (5 mg/Lを3 mL) を投与したところ、血漿中濃度はそれぞれ2時間後、30分後にピーク値に達し、半減期はそれぞれ35時間、36.7時間であった。投与から72時間後、放射活性は血液、胃、精巣、皮膚、肺、腎臓、小腸、屠体、脾臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に高い濃度で認められた。排泄については、尿中排泄が主要な経路であり、各2匹で2回実験を行ったところ、投与後72時間までに約35% ($^{36}\text{ClO}_2^-$)、約40% ($^{36}\text{ClO}_3^-$) が尿中に、約5% ($^{36}\text{ClO}_2^-$)、約3% ($^{36}\text{ClO}_3^-$) が糞中に排泄された。呼気中には標識塩素は検出されなかった。また、48~72時間後には両イオンのほとんどが Cl^- に変化し、一部は ClO_2^- として、わずかに ClO_3^- として排泄された。(参照14~16)

2. 毒性

(1) 急性毒性

ラット及びウズラの経口投与試験による LD_{50} は、亜塩素酸イオンとしてそれぞれ 105 mg/kg 体重、493 mg/kg 体重と報告されている。(参照 17~19)

雄のネコに亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸イオンとして 20、64 mg/kg 体重）をタブレットとして単回経口投与したところ、64 mg/kg 体重の投与で 40～90 分後にメトヘモグロビン化のピーク（約 40%）が、20 mg/kg 体重の投与でそれより遅い時点でピーク（10～30%）がみられ、両投与群でメトヘモグロビン血症がみられた。（参照 20）

（微酸性次亜塩素酸水）

雌雄の ICR マウス（各群 5 匹）に微酸性次亜塩素酸水（pH 5.0～5.5、有効塩素濃度 50～80 mg/kg、50 mL/kg 体重）を単回経口投与した結果、雌雄ともに死亡例は認められず、中毒症状を示す動物も認められなかった。（参照 21）

（2）反復投与毒性

① マウス 30 日間反復投与毒性試験

性別不詳の A/J（G6PD 活性が正常な系統）マウス及び C57L/J（G6PD 活性が低下している系統）マウス（各群 11～23 匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、1、10、100 mg/L）を 30 日間飲水投与した結果、何れの系統のマウスにおいても 100 mg/L 投与群で赤血球のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）活性、浸透圧脆弱性及び平均容積の有意な上昇が認められた。EPA は、NOAEL を 10 mg/L（亜塩素酸イオンとして 1.9 mg/kg 体重/日）としている。（参照 14、22）

本調査会としては、当該試験の最小毒性量（LOAEL）と NOAEL の間の用量差が 10 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないと考ええる。

② マウス 30、90、180 日間反復投与毒性試験

雄の C57L/J マウス（各群 55～60 匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、4、20、100 mg/L；亜塩素酸イオンとして 0、3、15、75 mg/L）を 30、90 又は 180 日間飲水投与した結果、腎病理組織学的検査、腎重量及びその比重量、体重並びに飲水量に有意な影響は認められなかった。（参照 14、22）

③ ラット 30～90 日間反復投与毒性試験

雄の CD ラット（各群 6 匹）に亜塩素酸イオン（0、10、50、100、250、500 mg/L；0、1、5、10、25、50 mg/kg 体重/日相当）を含む蒸留水を 30～90 日間投与したところ、血液学的検査の結果、100 mg/L 以上の投与群で一時的な貧血が認められた。30 日後には 50 及び 100 mg/L 投与群で赤血球グルタチオン濃度が対照群よりもそれぞれ 15 及び 31%減少し、90 日後には 50 及び 100 mg/L 投与群で 30 及び 40%減少した。亜塩素酸イオンの摂取による主要な影響は、赤血球の損傷と考えられた。WHO は、NOAEL を亜塩

素酸イオンとして 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日) としている。(参照 19、20)

本調査会としては、供試動物数が少なく、また、当該試験の用量設定は公比にばらつきがみられ、LOAEL と NOAEL の間の用量差が 5 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないと考え。なお、特に溶血性貧血に対し感受性の高い G6PD 欠損のヒトにおける試験（後述）では、亜塩素酸ナトリウムとして 42 µg/kg 体重/日相当の投与量レベルにおいて赤血球への影響が認められていない。

④ ラット 13 週間反復投与毒性試験

雌雄の CrI: CD(SD)BR ラット（各群 15 匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、10、25、80 mg/kg 体重/日；亜塩素酸イオンとして 0、7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日相当）を 13 週間強制経口投与したところ、80 mg/kg 体重/日投与群で被験物質によると考えられる 4 例の死亡例が認められた。

血液学的検査では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、赤血球数の有意な減少が認められた。また、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の有意な減少と、メトヘモグロビン濃度及び好中球数の有意な上昇が認められた。一方、80 mg/kg 体重/日投与群の雌では、メトヘモグロビン濃度の有意な減少がみられたほか、3 匹に赤血球の形態変化を観察した。

80 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、脾臓比重量の有意な増加が、80 mg/kg 体重/日の投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、副腎比重量の有意な増加が認められた。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群の雄 7 匹及び雌 8 匹に、前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫が認められた。潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫は、25 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹にも認められた。本論文の著者及び WHO は、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして 7.4 mg/kg 体重/日）としている。(参照 14、19、23、24)

⑤ ラット 1 年間反復投与毒性試験

雄の SD ラット（各群 4 匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、10、100 mg/L）を 1 年間飲水投与（20 時間/日、7 日/週）した結果、10 mg/L 投与群で投与開始後 10、11 ヶ月目に有意な体重増加抑制が認められ、100 mg/L 投与群では 2 ヶ月目以降から認められた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値には変化は認められなかった。その他にも種々の変化を認めたが、EPA は、一貫した用量反応関係がみられず、また供試動物数が少なく、影響自体が軽微であることから、結果の解釈は複雑であるとしている。(参照 14、24、25)

本調査会としては、EPA の評価が妥当と考える。

⑥ ラット 2 年間反復投与毒性試験

雌雄のアルビノラット（各群 7 匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L；亜塩素酸イオンとして 0、0.09、0.18、0.35、0.7、9.3、81 mg/kg 体重/日相当）を 2 年間飲水投与したところ、全ての投与群でラットの生存期間に変化は認められなかった。100 及び 1,000 mg/L 投与群では、投与に起因すると考えられる腎病変が認められた。本論文の著者は、これはナトリウムによる影響であると結論しているが、腎病変に基づいて、NOAEL を 8 mg/L（亜塩素酸イオンとして 0.7 mg/kg 体重/日）としている。EPA は、供試動物数が少なく、また、より感受性の高い指標を用いた評価が行われていないとしている。（参照 14、19、24）

本調査会としては、EPA の評価が妥当であり、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないとする。

⑦ サル 30～60 日間反復投与毒性試験

雄 5 匹、雌 7 匹のアフリカミドリザルへの rising dose 法（用量漸増法）により亜塩素酸ナトリウムを 30～60 日間飲水投与（亜塩素酸イオンとして 0、25、50、100、400 mg/L；0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日相当（WHO による換算）、400 mg/L が 58.4 mg/kg 体重/日に相当（EPA による換算））したところ、メトヘモグロビン血症と貧血が用量依存的に認められた。（参照 14、19、26）

本調査会としては、当該試験は同一個体を用いた用量漸増法による実験であり、NOAEL の設定に使用できるものでないとする。

（二酸化塩素）

WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価における二酸化塩素の飲水投与試験のうち、亜塩素酸イオンの安全性評価に関与すると考えられるものは、「（3）生殖発生毒性」に記載の報告以外は以下のとおりである。

① ラット 90 日間反復投与毒性試験

ラット（雌雄各群 10 匹）に二酸化塩素水溶液（0、25、50、100、200 mg/L；雄：0、2、4、6、12 mg/kg 体重/日相当、雌：0、2、5、8、15 mg/kg 体重/日相当）を 90 日間飲水投与したところ、200 mg/L 投与群において摂餌量の減少が認められ、100 mg/L 以上の投与群の雌で鼻甲介の杯細胞の過形成が認められた。また、50 mg/L 以上の投与群で水の味の変化に起因すると考えられる飲水量の減少、25 mg/L 以上の投与群の雌雄で鼻腔の炎症、雄で鼻甲介の杯細胞の過形成が認められた。本論文の著者は、LOAEL を 25 mg/L（2 mg/kg 体重/日相当）としている。EPA は、本試験で認められた鼻腔の炎症

等の病変は、他の同様の試験では観察されないことから、経口によるものではなく、本物質の鼻からの吸入による直接的な作用によるものとしている。

(参照 14、19、24)

本調査会としては、EPA の評価が妥当と考える。

②ラット 2 年間反復投与毒性試験

ラット (各群 7 匹) に二酸化塩素水溶液 (0、0.5、1、5、10、100 mg/L ; 0、0.07、0.13、0.7、1.3、13 mg/kg 体重/日相当) を 2 年間飲水投与したところ、100 mg/L 投与群の雌雄で生存率の大きな低下がみられ、対照群に比べ平均生存期間が減少した。しかしながら、病理組織学的な所見との明らかな相関関係は認められなかった。本論文の著者は、NOAEL を 10 mg/L (1.3 mg/kg 体重/日相当) としている。WHO は、1949 年に行われた試験であるため現在の評価に用いる価値が限定的である (1949 study has serious limitations) としている。EPA は、供試動物数が少なく、感受性の高いエンドポイントが限られていることから、本試験の解釈が困難であるとしている。

(参照 14、19、24)

本調査会としては、WHO 及び EPA の評価が妥当と考える。

これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性がある。このことも踏まえ、本調査会としては、これらの報告を ADI 設定において考慮すべきでないと考ええる。

(3) 発がん性

雌雄の B6C3F1 マウス (各群 50 匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、250、500 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして 0、36、71 mg/kg 体重/日相当) を 85 週間飲水投与したところ、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。(参照 14、19、27)

雌雄の F344 ラット (各群 50 匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、300、600 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして、雄 : 0、18、32 mg/kg 体重/日、雌 : 0、28、41 mg/kg 体重/日相当) を 85 週間飲水投与したところ、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。(参照 14、19、27)

亜塩素酸ナトリウムのラット 2 年間飲水投与試験 (「(2) ⑥ラット 2 年間反復投与毒性試験」) においても腫瘍はみられていない。(参照 14、19)

(次亜塩素酸ナトリウム)

マウスに次亜塩素酸ナトリウム (500、1,000 mg/kg 体重/日) を 103 週間、ラットに次亜塩素酸ナトリウム (500~2,000 mg/kg 体重/日) を 104 週間投与し、発がん性について研究した結果が報告されている。それによると、生存率及び腫瘍発生率については次亜塩素酸ナトリウム濃度に関わらず、対照群と有意差がなかった。(参照 21)

(4) 生殖発生毒性

① マウス生殖毒性試験

妊娠 A/J マウス (F0: 各群 10 匹) に亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして 0、100 mg/L; 0、22 mg/kg 体重/日相当) を、妊娠期から授乳期にかけて飲水投与したところ、受胎率は対照群で 56%、投与群で 39%であり、児動物の離乳時の体重は対照群と比べて 14%減少した。LOAEL は亜塩素酸イオンとして 100 mg/L (22 mg/kg 体重/日相当) と推定されている。(参照 14、19、22)

② ラット生殖毒性試験

Long-Evans ラット (各群雄 12 匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、1、10、100、500 mg/L; 亜塩素酸イオンとして 0、0.075、0.75、7.5、27 mg 体重/日相当) を 72~76 日間飲水投与したところ、投与に関連する一般状態の変化、生殖能及び生殖器官の病理組織学的変化は認められなかったが、異常精子数の増加及び精子の直進運動性の低下が 100 mg/L 以上の投与群で認められた。本論文の著者はこれらの変化は毒性学的に比較的小さいものであるとしている。WHO 及び EPA は、精子への影響に基づいて、NOAEL を 10 mg/L (亜塩素酸イオンとして 0.75 mg/kg 体重/日) としている。(参照 14、19、24、28)

本調査会としては、精子への影響が認められているが軽微であり、設定された用量の公比が大きく、また、他の報告 (参照 29、30) において、より高用量まで同様の影響がみられていないことから、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないと考える。

Long-Evans ラット (各群雄 12 匹、雌 24 匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、1、10、100 mg/L; 亜塩素酸イオンとして 0、0.075、0.75、7.5 mg/kg 体重/日) を雄の交配前 56 日間及び交配中 10 日間飲水投与した。雌では交配前 14 日から分娩後 21 日の離乳時まで、交配、妊娠及び授乳期間中を通じて飲水投与した。母動物の生殖及び児動物の生存及び成長に投与の影響はみられなかった。100 mg/L 投与群において 21 日齢の雌児、40 日齢の雄児のトリヨードチロニン (T₃) の低下及び 40 日齢の雌雄児のチロキシン (T₄) 濃度の低下が認められた。WHO は、生殖毒性が認められなかったことから、

NOAEL を 100 mg/L (亜塩素酸イオンとして 7.5 mg/kg 体重/日) としている。(参照 14、19、24、28)

EPA 試験ガイドラインに従い、GLP 下にて実施された SD ラット (F0 : 各群雌雄各 30 匹) を用いて亜塩素酸ナトリウム (0、35、70、300 mg/L) を投与した生殖毒性試験では、雄の交配前 10 週間及び交配期間中、雌の交配前 10 週間、交配、妊娠及び授乳期間中を通じて飲水投与した。F0 及び F1 における各群の 25 母体から初産の雌雄の離乳児各 1 匹を次世代を得るための親動物として選抜し、親動物と同濃度の飲水を加え、生後 14 週齢で同群内の雌雄を交配させた。70 mg/L 投与群で、F2a 児数が減少したため、F2a の離乳後に F1 を再交配して得られた児を F2b とした。亜塩素酸イオン摂取量は、F0 の雄で 0、3.0、5.6、20.0 mg/kg 体重/日、雌で 0、3.8、7.5、28.6 mg/kg 体重/日、F1 の雄で 0、2.9、5.9、22.7 mg/kg 体重/日、雌で 0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日であった。生殖、生殖器官の病理組織学的所見、精子数及び精子の形態に投与の影響は認められなかった。主に 70 及び 300 mg/L 投与群の全世代の雌雄で嗜好性の低下による飲水量、摂餌量、体重増加の減少が認められた。300 mg/L 投与群の F1、F2 の生存率低下、出生時及び授乳期間中の体重減少、正向反射達成率の低下及び雌雄の性成熟の遅延、F1 の生後 11 日雄の脳重量の低下、F1 の赤血球指標の低下が認められた。また、70 及び 300 mg/L 投与群で F2b の生後 24 日に聴覚驚愕反応の低下が認められた。35 及び 70 mg/L 投与群の F1 では赤血球指標の軽微であるが有意な変化がみられたが、背景データの範囲内の変化であった。本論文の著者は、血液毒性に対する NOAEL を 70 mg/L、神経毒性に対する NOAEL を 300 mg/L 投与群としているが、WHO は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F1 及び F2 における脳重量の低下、F0 及び F1 における肝重量の低下を根拠に、また EPA は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F0 及び F1 における肝重量の低下を根拠に、NOAEL を 35 mg/L (亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日) としている²。(参照 14、19、24、29)

本調査会としては、F2b の 70 mg/L 投与群で認められた聴覚驚愕反応の低下に基づいて、NOAEL を 35 mg/L (亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日) と評価した。

③ ラット発生毒性試験

SD ラット (各群 4~13 匹) の妊娠 8~15 日に亜塩素酸ナトリウム (0、0.1、0.5、2% ; 亜塩素酸イオンとして 0、70、440、610 mg/kg 体重/日) を飲水投与、又は 200 mg/kg 体重を強制経口投与し、胎児及び新生児に対する影響を検査した。200 mg/kg 体重強制経口投与群では全てのラットが死亡し

² WHO において亜塩素酸イオンとしての耐容一日摂取量 (TDI) の設定根拠とされた試験成績である。

たが、飲水投与では死亡はみられなかった。0.5 及び 2% 投与群では体重、摂餌量及び飲水量の低下がみられ、0.1% 投与群で摂水量の低下がみられた。2% 投与群で吸収胚の増加がみられた。0.1% 以上投与群で分娩児の頭臀長の短縮がみられたが、体重には差は認められなかった。奇形の発現頻度及び児の生後発育には投与の影響はみられなかった。EPA は影響レベルを亜塩素酸イオンとして 0.1% としている。しかし、本論文の著者は、0.1 及び 0.5% 投与群では発生毒性はみられなかったとしている。(参照 14、31)

本調査会としては、0.1% 以上投与群でみられた分娩児の頭臀長の短縮を毒性とはみなさず、2% 投与群でみられた吸収胚の増加に基づいて、NOAEL を亜塩素酸イオンとして 0.5% (亜塩素酸イオンとして 440 mg/kg 体重/日) と評価した。

雌ラット (各群 12 匹) への亜塩素酸ナトリウム (0、20、40 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして 0、3、6 mg/kg 体重/日相当) の 9 週間 (交配 10 日前～受胎後 35～42 日後) 飲水投与し、無処置雄ラットと交配させて児を得た。40 mg/L 投与群の受胎後 36～39 日の児に一貫した探索行動の低下が認められたが、40 日では変化は認められなかった。WHO 及び EPA は、行動影響から、NOAEL を 20 mg/L (亜塩素酸イオンとして 3 mg/kg 体重/日) としている³。
(参照 14、19、32)

SD ラット (各群 6～9 匹) に亜塩素酸イオン (0、1、10 mg/L ; 0、0.1、1 mg/kg 体重/日) を含む蒸留水を、交配前と妊娠期間中の 2.5 ヶ月間投与したところ、投与群で異常発生率が増加したが、投与群の匹数が少ないため、統計学的に有意とはみなされなかった。(参照 14、19、24、33)

④ ウサギ発生毒性試験

ニュージーランドホワイトウサギ (各群 16 匹) に亜塩素酸ナトリウム (0、200、600、1,200 mg/L ; 亜塩素酸イオンとして 0、10、26、40 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から 19 日まで飲水投与したところ、600 mg/L 以上の投与群で、妊娠ウサギの飲水量及び摂餌量の減少がみられ、胎児重量のわずかな低下及び化骨遅延胎児のわずかな増加がみられた。催奇形性は認められなかった。本論文の著者は、NOAEL を 200 mg/L (亜塩素酸イオンとして 10 mg/kg 体重/日) と推定している。(参照 14、19、34)

(二酸化塩素)

WHO 飲料水質ガイドラインにおける評価における二酸化塩素の飲水投与試験のうち、亜塩素酸イオンの安全性評価に関与すると考えられるものは、

³ EPA において亜塩素酸イオンとしての参照用量 (RfD) の設定根拠とされた試験成績である。

「(2) 反復投与毒性」に記載の報告以外は以下のとおりである。

SD ラット (各群雌 6~8 匹) に二酸化塩素水溶液 (0、1、10、100 mg/L ; 0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日相当) を交配前と妊娠期間中の 2.5 ヶ月間飲水投与したところ、100 mg/L 投与群で着床数及び出生児数の減少が認められた。WHO は、NOAEL を 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日) としている。しかし、本実験では使用動物数が少なく、用量の公比が大きく設定されている。(参照 19、24、33)

その他、以下の強制経口投与試験の報告がある。

Long-Evans ラットに二酸化塩素水溶液 (14 mg/kg 体重/日) を生後 1~20 日に強制経口投与したところ、生後 11、21 及び 35 日に体重の低値、投与後 21 及び 35 日に前脳の重量及びタンパク質量の低下がみられ、生後 11 及び 21 日に前脳の DNA 量の低下がみられた。小脳、嗅球の細胞増殖には対照群との間に有意な差はなく、前脳、小脳、脳幹の病理組織学的変化も認められなかった。WHO は、LOAEL を 14 mg/kg 体重/日としている。(参照 19、24、35)

本調査会としては、認められた影響は、ラットの低体重に起因するものであり、毒性学的に重要な所見ではないと考える。

これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性がある。このことも踏まえ、本調査会は、これらの報告を ADI 設定において考慮すべきでないと考えている。

(5) 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた亜塩素酸ナトリウムによる復帰突然変異試験 (最高用量 0.3 mg/plate) では、S9mix 存在下において TA100 の最高用量のみで弱い陽性 (対照群の 2 倍程度) の結果が得られた。(参照 14、19、36)

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL) を用いた亜塩素酸ナトリウムによる染色体異常試験 (最高用量 0.02 mg/L) では、最高用量のみで陽性の結果が得られた。(参照 14、36)

ddY マウス (各群 6 匹) への亜塩素酸ナトリウムの単回強制経口投与 (37.5~300 mg/kg 体重) による小核試験 (参照 14、37) 及び Swiss CD-1 マウス (各群雌雄各 5 匹) への 5 回強制経口投与 (0、8、20、40 mg/kg 体重/日) による小核試験 (参照 14、30) では、陰性の結果が得られた。ただし、参考データではあるが、ddY マウスへの亜塩素酸ナトリウムの腹腔内投与 (7.5~60 mg/kg

体重)による小核試験においては陽性の結果が得られたとの報告(参照 14、19、37)がある。

Swiss CD-1 マウスを用いた亜塩素酸ナトリウムによる骨髄染色体異常試験及び B6C3F1 マウスを用いた精子形態異常試験では、陰性の結果であった。(参照 14、19、30)

(微酸性次亜塩素酸水)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5、有効塩素濃度 50~80 mg/kg) の復帰突然変異試験 (3.91~1,000 mL/plate) において、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった (参照 21)

以上を総合的に判断すると、細菌を用いた復帰突然変異試験でみられた陽性反応は弱いものであり、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られているものの、高用量まで試験された小核試験において陰性であったことから、これらの遺伝毒性が生体内で発現するとは考えがたい。従って、亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水のデータを基に亜塩素酸水の遺伝毒性を評価すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(6) 細胞毒性

微酸性次亜塩素酸水に関し、以下の報告がある。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (V79 細胞) を用いた微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5、有効塩素濃度 50~80 mg/kg) のコロニー形成阻害試験を行った結果、次亜塩素酸水の含有率 12.5%以上で明確な細胞毒性作用が認められた。50.0%以上ではコロニーの出現が観察されず、試験から試算した IC₅₀ 値は 20.0%以下であった。(参照 21)

(7) 抗原性

微酸性次亜塩素酸水に関し、以下の報告がある。

雌ニュージーランドホウライウサギを用いた微酸性次亜塩素酸水の皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及び眼刺激試験、並びにハートレイモルモットを用いた感作性試験において、いずれの動物にも異常は認められなかった。(参照 21)

(8) ヒトにおける知見

21~35 歳の男性 (各群 10 名) に亜塩素酸イオン 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、