

性が認められた^{23), 24)}。また、ほ乳類培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.02 mg/L) において、最高用量のみで陽性が認められた^{23), 25)}。

単回経口投与による ddY マウスを用いた小核試験 (37.5-300 mg/kg 体重)²⁶⁾ 及び強制経口投与による CD-1 マウスを用いた小核試験 (0、8、20、40 mg/kg 体重/日)²¹⁾ において陰性であった。また、腹腔内投与による ddY マウスを用いた小核試験 (7.5-60 mg/kg 体重) において陽性の報告がある²⁶⁾。

Swiss CD-1 マウスを用いた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であった²¹⁾。

本物質の遺伝毒性は陽性を示すものの弱いものと考えられる。腹腔内投与による小核試験において陽性との報告があるが、さらに高用量で行われている経口投与では陰性であり、生体にとって特段問題となるものとは考えられない。

(7) ヒトへの影響

各グループ 10 名の男性 (21 ~ 35 歳) ボランティアに飲料水中の亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L、1 L/日) を rising dose 法で単回投与した結果、血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の割合 (群平均値) の変化が認められたが、著者はこの変化の生理学的意義はないと結論付けている²⁷⁾。WHO は、NOAEL は 2.4 mg/L (亜塩素酸イオンとして 0.034 mg/kg 体重/日) とすることが可能であると判断している。

同じ男性ボランティアに、亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして飲水中 5 mg/L、0.5 L/日) を約 12 週間摂取させたところ、平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の変化が認められたが、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあり、著者はこの変化の生理学的意義を否定している²⁷⁾。WHO は、NOAEL は亜塩素酸イオンとして 36 µg/kg 体重/日相当としている。

Glucose-6-phosphate dehydrogenase 欠損の健康な成人男性 (3 名) に亜塩素酸ナトリウム (5 ppm、500 mL/日 (体重を 60 kg と仮定すると、42 µg/kg 体重/日相当)) を 12 週間摂取させ、その後 8 週間観察したところ、生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオンの摂取による临床上重要な生理学的影響は認められなかった²⁸⁾。

6 国際機関等における評価

JECFA においては、亜塩素酸ナトリウムについて安全性評価は行われていない。

国際がん研究機関 (IARC) では、亜塩素酸ナトリウムの発がん性について Group3 (ヒトへの発がん性について分類できない) と評価されている²⁹⁾。

WHO 飲料水質ガイドライン、米国 EPA 及び米国 FDA における評価は以下のとおり。

1) WHO 飲料水質ガイドラインにおける評価¹⁰⁾

亜塩素酸の暴露による一番重要な影響は、その酸化力による赤血球の変化である。慢性毒性試験及び二世世代繁殖試験を含め、亜塩素酸のヒトの耐容一日摂取量 (TDI) を評価するための十分なデータが存在する。

ラットにおける二世世代繁殖試験では、驚愕反応の低下、脳重量及び肝重量の減少から NOAEL は 2.9 mg/kg 体重/日とされている。この NOAEL に不確実係数として 100 (個体差及び種差に各 10) を用い、耐容一日摂取量 (TDI) は亜塩素酸イオンとして 30 µg/kg 体重/日とされている。

2) 米国 EPA における評価³⁰⁾

亜塩素酸及び二酸化塩素について、米国 EPA は、二酸化塩素は亜塩素酸として毒性を発現すると考え、両化合物の神経行動学的影響や発達毒性の知見から、二酸化塩素について NOAEL は設定せず、亜塩素酸イオンの NOAEL を設定することで十分に安全を確保できるとしている。

ラットを用いた二世世代繁殖試験の結果から、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、不確実係数を 100 として参照用量 (RfD) を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日としている。

3) 米国 FDA における評価^{31), 32)}

酸性化亜塩素酸ナトリウムについて、米国の申請者が FDA に提出した資料において、亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の安全性評価は米国 EPA の評価を引用している。申請者から提出された資料及び関連資料に基づき、米国 FDA は申請された使用条件では安全であるとしている。

7 1日摂取量の推計等

亜塩素酸ナトリウムの使用が認められている食品は、生食用野菜類、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、ふき、ぶどう、ももであり、それらの 1 日摂取量について、過剰な見積もりとなることを前提に「平成 13 年度統計局食糧需給」³³⁾の果実、野菜の値をもとに推定し、カズノコ (調理加工品) については、国内生産量をもとに推定した (0.2 g/日) ところ、対象食品の 1 日摂取量は、398 g/日と推定された。

過剰な見積もりではあるが、日本人の平均体重を 50 kg とし、対象食品に現公定法における検出限界 (1 mg/kg) 程度の亜塩素酸ナトリウムが含まれていたと仮定した場合、1 日に摂取される亜塩素酸ナトリウムの量は 0.00796 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして 0.00594 mg/kg 体重/日) と推定される。

8 その他

亜塩素酸イオンは、二酸化塩素が水溶液中で急速に加水分解された際に生成する主要な分子種と考えられている¹⁰⁾。

二酸化塩素について、WHO 飲料水質ガイドラインにおいては、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の潜在的毒性に対し十分保護を与えると考えられることから、二酸化塩素のガイドライン値は設定されていない。また、米国 EPA の評価では、これまでに得られている情報から、亜塩素酸の毒性は二酸化塩素と同程度であると考えられるとしている。

なお、WHO 飲料水質ガイドラインにおける評価において、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以下のとおりである。

ラット（雌雄各群 10 匹）に二酸化塩素水溶液を 90 日間飲水投与（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）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 投与群以上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 投与群以上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 投与群以上で雌雄で鼻腔の炎症、雄で鼻甲介の杯細胞の過形成が認められた³⁴⁾。著者は、LOAEL を 2 mg/kg 体重/日としている。米国 EPA は、同様の影響は他の試験では報告されていないとしており、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考えられる。

ラット（各群 7 匹）を用いた 2 年間飲水投与試験（0、0.5、1、5、10、100 mg/L、最高用量は 13 mg/kg 体重/日に相当）において、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。NOAEL は 10 mg/L（1.3 mg/kg 体重/日相当）とされている¹²⁾。WHO は、1949 年に行われた試験であるため現在の評価より限定的である（1949 study has serious limitations）としている。米国 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おり十分でないことから、本試験の解釈は困難であるとしている。

雌ラットに交配前 2.5 ヶ月から妊娠期間中まで、二酸化塩素を 0、1、10、100 mg/L（0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日相当）飲水投与したところ、100 mg/L 投与群で母動物あたりの着床数及び出生児数にわずかな減少が認められた。10 mg/L 投与群では、投与による影響は認められなかった¹⁶⁾。WHO は、NOAEL を 1 mg/kg 体重/日であるとしている。

注) 引用文献 19)では、雄の繁殖毒性に付随する機能のエンドポイントがないので、リスク

評価には特に用いないとしている。

これらの報告については、亜塩素酸ナトリウムの ADI 設定に影響を与えるものではないと考えられる。

9 評価結果

亜塩素酸ナトリウムの各種動物試験データを評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の変化と考えられ、また、生体にとって特段問題になる遺伝毒性を有するとは考えられず、発がん性も認められなかった。

亜塩素酸ナトリウムの NOAEL は、ラットを用いた二世世代繁殖試験結果に基づき、驚愕反応の低下、脳重量及び肝重量の減少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、本物質の ADI は、安全係数を 100 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。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(ADI 設定根拠資料)	二世世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	驚愕反応の低下、脳重量及び肝重量の減少
(NOAEL)	2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(安全係数)	100

【引用文献】

- 1) FDA 21CFR § 172.325
- 2) FDA 21CFR § 172.892
- 3) FDA 21CFR § 173.300
- 4) Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 19-23.
- 5) Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* (1985) 6: 97-103.
- 6) Musil J, Knotek Z, Chalupa J, Schmidt P. Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Technol. Water* (1964) 8: 327-346.

- 7) Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. *Industrial Bio-Test Laboratory's report to Olin Corporation* (1973) (IBT No. J2119). (Cited in 10))
- 8) Harrington RM, Romano RR, Gates D, Ridgway P. Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1995) 14: 21-33.
- 9) Heffernan WP, Guion C, Bull RJ. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* (1979) 2: 1487-1499.
- 10) WHO/Guidelines for drinking water quality, third edition, 2003; Draft documents on chemicals; Chlorinedioxide, chlorite and chlorate.
- 11) Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig DA, Boston J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 47-55.
- 12) Haag HB. The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. *Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia* (1949). (Cited in 10))
- 13) U.S. EPA. Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), September 2000, EPA/636/R-00/007.
- 14) Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 31-37.
- 15) Carlton BD, Habash DL, Basaran AH, George EL, Smith MK. Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ. Res.* (1987) 42: 238-245.
- 16) Suh DH, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *Journal of applied toxicology* (1983) 3: 75-79.
- 17) Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects.* Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc. (1990) vol 6, pp 347-360.
- 18) Gill MW, Swanson MS, Murphy SR, Bailey GP. Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *J. Appl. Toxicol.* (2000) 20: 291-303.
- 19) TERA Toxicology excellence for risk assessment - Health risk assessment/characterization of the drinking water disinfection by-products chlorine dioxide and chlorite (8W-0766-NTLX). Cincinnati, Ohio (1998).
- 20) Harrington RM, Romano, RR, Irvine, L. Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1995) 14: 108-118.

- 21) Meier JR, Bull RJ, Stober JA, Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ. Mutagen.* (1985) 7: 201-211.
- 22) Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M, Maekawa A, Hayashi Y. Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.* (1986) 69: 221-235.
- 23) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* (1984) 22: 623-636.
- 24) 石館基監修, 「微生物を用いる変異原性試験データ集」, Life-Science Information Center.
- 25) 祖父尼俊雄監修, 「染色体異常試験データ集 (改訂 1998 年版)」, Life-Science Information Center.
- 26) Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.* (1988) 26: 487-500.
- 27) Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam. Appl. Toxicol.* (1981) 1: 334-338.
- 28) Lubbers JR, Chauhan S, Miller JK, Bianchine JR. The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* (1984) 5: 239-242.
- 29) International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon (1991) 145-139 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, Volume 52).
- 30) U.S. EPA, Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite, in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS), September 2000, EPA/635/R-00/007
- 31) U.S.FDA. Environmental Assessment : 64 Federal Register 49982, Sep 15 (1999) Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
- 32) U.S.FDA. Environmental Assessment : 66 Federal Register 31841, Jun 13 (2001) Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
- 33) 平成 13 年度 食糧需給 (総務省統計局 日本の統計 2004 第 7 章 農林水産業 7-41)
- 34) Daniel FB, Condie LW, Robinson M, Stober JA, York RG, Olson GR, Wang SR. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *J. Am. Water Works Assoc.* (1990) 82:61-69.