

亜塩素酸水

Chlorous Acid Water

定義 本品は、飽和塩化ナトリウム溶液に塩酸を加え、酸性条件下で、無隔膜電解槽（隔膜で隔てられていない陽極及び陰極で構成されたものをいう。）内で電解して得られる水溶液に、硫酸を加えて強酸性とし、生成する塩素酸に過酸化水素水を加えて反応させて得られる水溶液である。

含量 本品は、亜塩素酸 ($\text{HClO}_2=68.46$) 4.0~6.0%を含む。

性状 本品は、うすい黄緑~黄赤色の透明な液体で、塩素のにおいがある。

確認試験 (1) 本品の水溶液 (1→20) 5ml に過マンガン酸カリウム溶液 (1→300) 0.1ml を加えるとき、液は赤紫色となり、これに硫酸 (1→20) 1ml を追加するとき、液は淡黄色に変わる。

(2) 本品の水溶液 (1→20) は、波長 258nm~262nm 及び 346nm~361nm に極大吸収部がある。

(3) 本品にヨウ化カリウム・デンプン紙を浸すとき、ヨウ化カリウム・デンプン紙は青変し、次に退色する。

純度試験 (1)鉛 鉛として 1.0 $\mu\text{g/g}$ 以下

5.0 g を量り、硝酸 2ml 及び塩酸 20ml を加え、水浴上で蒸発乾固した後、残留物に硝酸(1→150)を加えて 10ml とし、検液とする。また、鉛標準液 1.0ml を量り、硝酸(1→150)を加えて 20ml とし比較液とする。鉛試験法第 1 法により試験を行う。

(2) ヒ素 As_2O_3 として 1.0 $\mu\text{g/g}$ 以下 (2.0g, 第 2 法, 装置 B)

定量法 本品約 5g を精密に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液をガス洗淨瓶に入れ、液が無色となるまで、窒素をガス洗淨瓶に吹き込み、試料液とする。試料液 20ml を正確に量り、ヨウ素瓶に入れ、硫酸 (1→10) 10ml を加えた後、ヨウ化カリウム 1g を加え、直ちに密栓してよく振り混ぜる。ヨウ素瓶の上部にヨウ化カリウム試液 5ml を入れ、暗所に 15 分間放置する。次に栓を緩めてヨウ化カリウム試液を流し込み、直ちに密栓してよく振り混ぜた後、遊離したヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 デンプン試液 5ml)。指示薬は液の色が淡黄色に変化した後に加える。別に空試験を行い補正する。

0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 1ml=1.711mg HClO_2

亜塩素酸水の規格設定根拠

既指定添加物に、亜塩素酸ナトリウムがあり、第8版食品添加物公定書には、亜塩素酸ナトリウム及び亜塩素酸ナトリウム液(製剤)の規格が収載されている。また、JECFA規格(以下JECFA)には、Sodium Chlorite(亜塩素酸ナトリウム)が、FCC規格(以下FCC)には、Acidified Sodium Chlorite Solutions(酸性化亜塩素酸ナトリウム, ASC)の規格がある。これらを参考に成分規格案を設定した。

含量 実測を踏まえ、4.0~6.0%とした。

性状 製品の性状に基づき、「うすい黄緑~黄赤色の透明な液体で、塩素のにおいがある。」とした。

確認試験

- (1) 亜塩素酸塩の確認試験として、一般試験法 25.定性反応試験法 亜塩素酸塩(1)及び(2)がある。(1)の反応は、「亜塩素酸塩の溶液(1→20) 5mlに塩酸(1→4) 5mlを加えるとき、黄色のガスを発生し、液は黄褐色を呈する。」というものであるが、本品は、既にうすい黄緑~黄赤色を呈し、判定しにくいいため、(2)のみとした。ただし、(2)は、亜塩素酸塩の溶液(1→20)を用いるが、本品は液体であるため、希釈の要不要が判断しにくいいため、各条に試験法を記載することとした。
- (2) 紫外部極大吸収：本品の水溶液は、258~262nm及び346~361nmに吸収極大を持ち、亜塩素酸ナトリウム液との識別のため、設定した。
- (3) 酸化漂白作用：本品には、酸化漂白作用があることから、本規格を設定した。

純度試験

- (1) 鉛 FCCのASCでは1mg/kg以下とされている。本規格案では、これに倣い、Pbとして1.0 μ g/g以下とした。
- (2) ヒ素 JECFA及びFCCでは規格を設けていない。公定書において、亜塩素酸ナトリウム及び亜塩素酸ナトリウム液は1.0 μ g/g以下としていることから、本規格案では、これらに倣い、As₂O₃として1.0 μ g/g以下とした。なお、亜塩素酸水は、強い酸化力を持つため、第2法を用いた。

定量法 他の塩素系殺菌料の定量と同様、ヨウ素滴定法とした。ただし、本品に混在する二酸化塩素は定量を妨害するため、液が無色となるまで、窒素を吹き込んだ液を試料液とすることとした。

亜塩素酸ナトリウム(液)に設定され、本規格では採用しなかった項目

確認試験

液性 本品は、酸性～中性の溶液であり、酸化力が強く、リトマス紙を速やかに退色するため、判定が困難であることから採用しなかった。

純度試験

重金属 食品添加物の重金属試験は、今後、JECFAに倣い、鉛試験に置き換えることとなるため本規格案では、鉛を設定することとした。

亜塩素酸水規格案及び塩素系殺菌料の国際規格との対比表

	本規格	JECFA (2007)	FCC	
品目名	亜塩素酸水	Sodium Chlorite	Acidified Sodium Chlorite Solutions	
CAS番号	設定せず	7758-19-2	-	
分子量	設定せず	90.44	-	
定義	本品は、飽和塩化ナトリウム溶液に塩酸を加え、酸性条件下で、無隔膜電解槽(隔膜で隔てられていない陽極及び陰極で構成されたものをいう。)内で電解して得られる水溶液に、硫酸を加えて強酸性とし、生成する塩素酸に過酸化水素水を加えて反応させて得られる水溶液である	亜塩素酸ナトリウムは以下のように製造する。はじめに、塩素酸ナトリウムを、塩酸の存在下で、化学的または電気化学的に還元し、二酸化塩素を生成する。次に、二酸化塩素を、水酸化ナトリウム溶液中で、過酸化水素で還元し、30～50%亜塩素酸ナトリウムを含む溶液を得る。この液を乾燥すると、約80%亜塩素酸ナトリウムを含む固形分を得る。 または、塩素酸ナトリウム、過酸化水素及び硫酸を反応させて得られる二酸化塩素を、水酸化ナトリウム溶液中の過酸化水素で還元し、亜塩素酸ナトリウムの溶液を得る。この液を硫酸で中和し、得られた溶液を乾燥させ、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、または炭酸ナトリウムの添加により亜塩素酸ナトリウムの含有量を80%に調整することができる。	酸性化亜塩素酸ナトリウム(ASC)の溶液は、無～淡黄色の透明な液体。ASC溶液は、亜塩素酸ナトリウム(NaClO ₂)と亜塩素酸(HClO ₂)の平衡混合物である。ASC溶液は、使用時に、亜塩素酸ナトリウム溶液に安全で適切な酸を加えて2.3～3.9の範囲内のpHとなるようpHを低下させて調製する。	
含量	4.0～6.0%(亜塩素酸として)	79～86%(亜塩素酸ナトリウムとして)	40～1200ppm*1(亜塩素酸ナトリウムとして)	
性状	うすい黄緑～黄赤色の透明な液体で、塩素のにおいがある。	白色の結晶性粉末又は無～緑黄色の液体	無～淡黄色の澄明な液体	
確認試験	亜塩素酸塩	硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液による脱色	ヨウ化カリウムによる呈色	
	紫外外部極大吸収	258～262nm及び346～361nm(水溶液)	-	
	酸化漂白作用	ヨウ化カリウム・デンプン紙を青変した後、脱色	-	
	ナトリウム	-	i) 酢酸ウラニルコバルト試液による呈色 ii) 炎色反応	
	溶解性	設定せず	水に溶やすく、極性溶媒にやや溶けにくく、非極性溶媒に溶けない	
純度試験	鉛 Pbとして	1.0 µg/g以下	5 mg/kg以下(乾燥物換算)	1 mg/kg以下
	ヒ素 As ₂ O ₃ として	1.0 µg/g以下	-	-
	水銀	設定せず	-	1 mg/kg以下
	炭酸ナトリウム	-	8%以下(乾燥物換算)	-
	水酸化ナトリウム	-	3%以下(乾燥物換算)	-
	硫酸ナトリウム	-	5%以下(乾燥物換算)	-
	塩素酸ナトリウム	-	4%以下(乾燥物換算)	-
	塩化ナトリウム	-	19%以下(乾燥物換算)	-
pH	設定せず	-	2.3～3.9	
乾燥減量	設定せず	6%以下(105℃, 24時間, 5g)	-	
定量法	通気後、ヨウ素滴定法	ヨウ素滴定法	ヨウ素滴定法	

*1:純度試験に記載

(参考)

これまでの経緯

平成18年8月14日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成18年8月24日	第156回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19年12月25日	第52回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年1月15日	第53回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年2月25日	第55回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年3月13日 ～平成20年4月11日	第230回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年5月26日	第58回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年6月19日	第243回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年3月28日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年5月11日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成23年11月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成24年3月30日	厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請
平成24年4月5日	第426回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成24年5月30日	第106回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年6月25日	第107回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年7月9日	第439回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成24年8月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮 ※※	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二 ※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院化学環境研究室教授

※部会長

※※平成24年5月29日まで



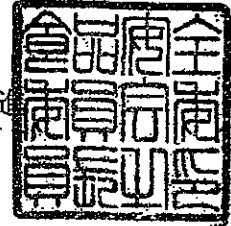
府食第652号
平成24年7月9日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年3月30日付け厚生労働省発食安0330第4号をもって貴省から当委員会に意見を求められた亜塩素酸水に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

亜塩素酸水の一摂取許容量を亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書

亜塩素酸水

(第2版)

2012年7月

食品安全委員会

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	6
I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途	7
2. 主成分の名称	7
3. 分子式	7
4. 分子量	7
5. 存在状態	7
6. 性状	7
7. 製造方法等	8
8. 臭素酸の混入可能性について	8
9. 評価要請の経緯	9
10. 添加物指定の概要	10
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	11
2. 毒性	11
(1) 急性毒性	11
(2) 反復投与毒性	12
(3) 発がん性	16
(4) 生殖発生毒性	16
(5) 遺伝毒性	20
(6) 細胞毒性	21
(7) 抗原性	21
(8) ヒトにおける知見	22
(9) その他	22
III. 一日摂取量の推計等	23
IV. 国際機関等における評価	23
1. JECFA における評価	23
2. 米国環境保護庁（EPA）における評価	23

3. 米国における評価	24
4. WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価	24
5. 欧州における評価	24
6. 国際がん研究機関 (IARC) における評価	24
7. わが国における評価	25
 V. 食品健康影響評価	 25
 <別紙 1 : 略称>	 27
 <別紙 2 : 亜塩素酸水 安全性試験結果>	 28
 <別紙 3 : 塩素系化合物の関係図>	 34
 <参照>	 35

<審議の経緯>

第1版関係（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

- 2006年 8月14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0814001号）、関係書類の接受
- 2006年 8月24日 第156回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年12月25日 第52回添加物専門調査会
- 2008年 1月15日 第53回添加物専門調査会
- 2008年 2月25日 第55回添加物専門調査会
- 2008年 3月13日 第230回食品安全委員会（報告）
- 2008年 3月13日から 2008年 4月11日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月26日 第58回添加物専門調査会
- 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2版関係（規格基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2012年 4月 2日 厚生労働大臣から添加物の規格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0330第4号）、関係書類の接受
- 2012年 4月 5日 第426回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 5月30日 第106回添加物専門調査会
- 2012年 6月25日 第107回添加物専門調査会
- 2012年 7月 5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
- 2012年 7月 9日 第439回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(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

(2009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
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

<専門参考人>

若栗 忍

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年7月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

<専門参考人>
青木 康展
長谷川 隆一
広瀬 明彦

要 約

殺菌料として使用される添加物「亜塩素酸水」(CAS 登録番号: 13898-47-0) 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、亜塩素酸水に関するものではなく、類縁の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、遺伝毒性等である。

申請物質の毒性に関する試験報告はないが、既にわが国で使用の認められている亜塩素酸ナトリウム (NaClO_2) の試験成績のほか、二酸化塩素 (ClO_2)、次亜塩素酸水又は次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) の試験成績も参考に、総合的に評価することは可能と判断した。

亜塩素酸ナトリウム等の安全性試験成績(別紙2)を評価した結果、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。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。

なお、亜塩素酸水に遺伝毒性発がん物質と疑われている臭素酸が混入する可能性があるが、提案された製造基準が遵守されれば、臭素酸の生成量を水道水質基準以下に抑えることが可能であると考えられた。

以上から、亜塩素酸水の主たる有効成分である亜塩素酸は、添加物として適切に使用され、最終食品の完成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り、安全性に特段の懸念はないと考えられた。

以上より、亜塩素酸水の無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラット生殖毒性試験で認められた聴覚驚愕反応の低下に基づき、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、安全係数を 100 とし、亜塩素酸水の日摂取許容量 (ADI) を 0.029 mg/kg 体重/日 と設定した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

殺菌料（参照 1、2、3）

2. 主成分の名称

和名：亜塩素酸水

英名：Chlorous acid aqueous solution

CAS 登録番号：13898-47-0（亜塩素酸として）（参照 1、2、3）

3. 分子式

HClO_2 （亜塩素酸、主たる有効成分として）（参照 1、2、3）

4. 分子量

68.45（参照 1、2）

5. 存在状態

Ni & Yin (1998)、Warf ら (2001) の報告によれば、 HClO_2 のほか、亜塩素酸イオン (ClO_2^-)、二酸化塩素 ($\text{ClO}_2 \cdot \text{in water phase}$) 等が混在しうるとされている。（参照 4、5）

HClO_2 は、解離状態の $\text{H}^+ \cdot \text{ClO}_2^-$ と非解離状態の HClO_2 とが平衡状態になった状態を指し（参照 6）、pH 2.3～6.9 の範囲内で安定的に存在するとされている。

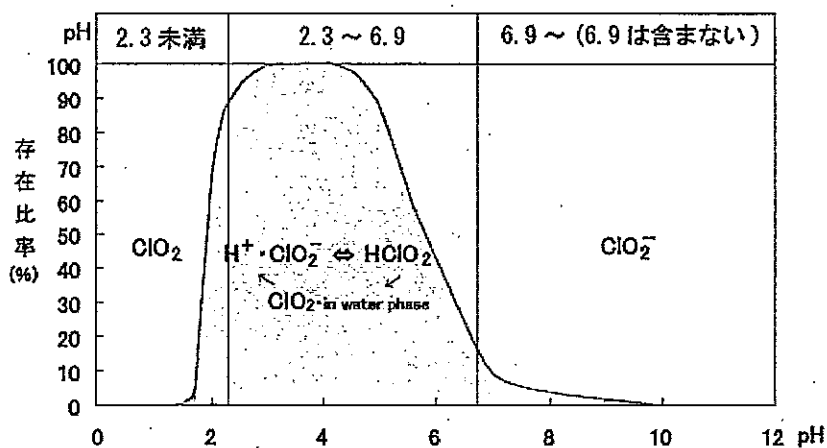


図 1 添加物「亜塩素酸水」に含有する塩素酸化物の pH による存在比の変化（参照 2）

6. 性状

今般、厚生労働省に本品目の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「亜塩素酸水」の成分規格案では、黄色～茶褐色の透明な液体で、塩素のにおいを有す

るとされている。(参照2)

7. 製造方法等 (参照7、8、9、10、11、12)

種類	製造方法	含量	pH	特徴
添加物「亜塩素酸水」	塩酸を加えて酸性条件下にした飽和食塩水 [*] を、無隔膜方式で電気分解することで得られた塩素酸ナトリウム (NaClO ₃) 水溶液に硫酸を添加することで塩素酸 (HClO ₃) を得、さらに低濃度の過酸化水素水を加えることで得られる亜塩素酸 (HClO ₂) を主たる有効成分とする酸性～微酸性の水溶液。 (反応式) $2\text{NaClO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow 2\text{HClO}_3 + \text{Na}_2\text{SO}_4 \downarrow$ $\text{HClO}_3 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HClO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \uparrow$	HClO ₂ 1～6% ※使用時に必要な濃度にまで希釈して使用。	2.3～6.9	・用時調製が不要。 ・ClO ₂ の発生が少なく、HClO ₂ 含量を長期に渡り保持できる。
(参考) 添加物「酸化亜塩素酸塩」(ナトリウム) 水溶液 (ASC ⁽¹⁾ ; Acidified Sodium Chlorite solutions)	亜塩素酸ナトリウム (NaClO ₂) 水溶液 ^{**} に GRAS の酸類を反応させることにより生成される酸性の水溶液。	—	2.3～3.2	・用時調製が必要。 ・急激に ClO ₂ が発生し、HClO ₂ 含量を長期に渡り保持できない。

^{*}評価要請者より提案された製造基準(案)によれば、「亜塩素酸水を製造する場合に原料として用いる塩化ナトリウムは、日本薬局方塩化ナトリウムでなければならない。」とされている。(参照3、12)

^{**}FDA では、亜塩素酸ナトリウムの調製時の使用濃度を 50～1,200 ppm と規定している。なお、事業者からの提供資料によると、pH2.3～3.0の範囲では理論上、HClO₂は5～20%生成するとされている。(参照10、11、13、16)

8. 臭素酸の混入可能性について

評価要請者の報告によれば、亜塩素酸水の原料である塩化ナトリウムは微量の臭化物 (Br⁻) を含むため、飽和塩化ナトリウム溶液にも微量の臭化物が含まれ、製造工程において塩素酸を生成する際に、より反応性の高い臭化物が塩化物より先に反応するために臭素酸が生成すると考えられるとされている。そこ

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

で、塩化ナトリウムに含まれる臭化物 (Br⁻) と亜塩素酸水中の臭素酸 (BrO₃⁻) の関係についての調査が行われている。その結果、塩化ナトリウムに含まれる臭化物量と、それを原料として製造した亜塩素酸水 (亜塩素酸濃度: 0.4 g/kg) の臭素酸濃度及び推定最大濃度に相関性が認められたとされている。併せて、塩化ナトリウムに含まれる臭化物濃度が 100 µg/g であれば、実際に使用する濃度に希釈された添加物「亜塩素酸水」中の臭素酸推定濃度が、水道水質基準に定められる臭素酸濃度 (0.01 mg/L (≒10 ng/g)) 以下になるとされている。以上より、評価要請者は、亜塩素酸水を製造する場合には、日本薬局方に収載されている「塩化ナトリウム」(臭化物濃度: 100 µg/g 以下) を原料として用いることにより、臭素酸の生成量を水道水質基準以下に抑えることが可能であるとされている。(参照 1 2、1 4)

9. 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「高度サラシ粉」、2002 年に「次亜塩素酸水」が指定されている。

FDA において間接食品添加物として許可されている ASC は、亜塩素酸ナトリウムの希釈液に GRAS (一般に安全とみなされる物質; Generally Recognized as Safe Substances) の酸類を用いて pH 2.3~3.2 の酸性領域下に調製することにより生成する亜塩素酸 (HClO₂) を含有するものであるとされている (参照 1 3、1 5)。指定等要請者によれば、ASC について①使用時に調製が必要であること、②塩類の含有が多いために HClO₂、ClO₂・in water phase 及び ClO₂⁻間のサイクル反応 (図 2) が持続せず、HClO₂ 量を長期に持続させることは困難であり、かつ急激に ClO₂ が発生して毒性が増長する可能性が高まることなどから、新たに、用時調製が不要でかつ HClO₂ 含量の持続性を改善させた亜塩素酸水が開発されたとされている (参照 2)。

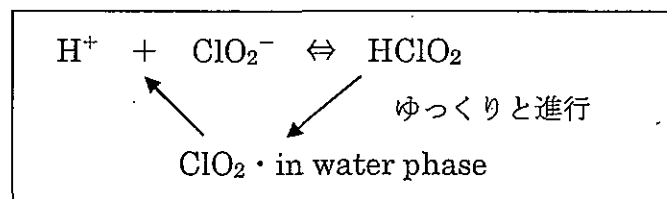


図 2. 弱酸性領域での酸性 ClO₂⁻、HClO₂ 及び ClO₂・in water phase 間サイクル反応の持続 (参照 6)

亜塩素酸水の添加物指定等について、厚生労働省に指定要請がなされたことから、2006 年 8 月に厚生労働省から食品安全委員会に、食品安全基本法 (平

成 15 年法第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号に基づき、食品健康影響評価の要請がなされた。(参照 1)

2008 年 6 月、食品安全委員会は「亜塩素酸水の一日摂取許容量を亜塩素酸イオンとして 0.029mg/kg 体重/日と設定する」との食品健康影響評価をとりまとめ、付帯事項において、遺伝毒性発がん物質と疑われている臭素酸が混入する可能性があることから、厚生労働省が臭素酸の混入の実態を調査した上で、規格基準の設定の必要性について検討し、同調査結果及び検討結果を添加物の新規指定の前に食品安全委員会に報告することとした。

今般、厚生労働省より、付帯事項に係る調査結果及び検討結果について報告がなされた。それとともに、本添加物の規格基準を改正し、製造基準案を「亜塩素酸水を製造する場合に原料として用いる塩化ナトリウムは、日本薬局方塩化ナトリウムでなければならない」とすることについて、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされた。(参照 3)

10. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価の通知を受けた後に、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について検討するとしている。なお、使用基準案は、「亜塩素酸水は、穀類(精白米に限る。)、豆類、野菜類、果実類、藻類、魚介類、肉類以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸水の使用量は、亜塩素酸水として、穀類(精白米に限る。)、豆類、野菜類、果実類、藻類、魚介類、肉類にあつては、浸漬液又は噴霧液 1 kg につき(精白米にあつては、加し水 1 kg につき) 0.4 g 以下でなければならない。また、使用した亜塩素酸水は、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」としている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

上述の Ni & Yin (1998) の報告によれば、亜塩素酸水は、 HClO_2 を主たる有効成分としているが、pH の変動により ClO_2 、 ClO_2^- 等を発生するとされている。また、 NaClO_2 溶液は経口投与すると、胃液中で HClO_2 になると推定され、生体中では代謝等により HClO_2 のほか、 Cl^- 、 ClO_2 、 ClO_2^- 等の生成も考え得るものであるとされている。(参照 4)

本委員会としては、申請物質の毒性に関する試験報告は認められないが、種々の動物及びヒトでの実験データから得られた亜塩素酸ナトリウム (NaClO_2)、二酸化塩素 (ClO_2) に関する安全性データを基に、亜塩素酸水の毒性を検討するこ

とした。

なお、指定等要請者により提出された資料において、亜塩素酸水による食品処理時の食品への塩素の残留、トリハロメタンの生成は認められないことを確認した。また、酸素ラジカルの生成に伴って生じると考えられる還元型アスコルビン酸レベルの低下は認められなかった。(参照 17)

1. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

Abdel-Rahman ら (1980) の報告によれば、SD ラット (各群雄 4 匹) に $^{36}\text{ClO}_2$ 水 (100 mg/L を 3 mL または 15 日間 100 mg/L を飲水投与した後に 300 mg/L を 3 mL) を経口投与する試験が実施されている。その結果、 ^{36}Cl の半減期は順に 43.9 時間、31.0 時間であったとされている。 $^{36}\text{ClO}_2$ (100 mg/L) の単回投与後 72 時間までに、肝臓において、標識した ^{36}Cl 化合物の約 25% がタンパク質と結合した。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% であったとされている。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 18、19、20)

Abdel-Rahman ら (1984) の報告によれば、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) を経口投与する試験が実施されている。その結果、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 時間であったとされている。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とされている。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とされている。呼気中には標識塩素は検出されなかったとされている。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^- として排泄されたとされている。(参照 19、20、21)

2. 毒性

(1) 急性毒性

Musil ら (1964)、Fletcher (1973) の報告によれば、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 22、23、24)

Heffernan ら (1979) の報告によれば、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とされている。(参照 25)

(微酸性次亜塩素酸水)

添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) に記載のとおり、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とされている。(参照 26)

(2) 反復投与毒性

① マウス 30 日間反復投与毒性試験

Moore & Calabrese (1982) の報告によれば、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 日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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 19、27)。本委員会としては、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る。

② マウス 30、90、180 日間反復投与毒性試験

上述の Moore & Calabrese (1982) の報告によれば、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 日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。(参照 19、27)

③ ラット 30~90 日間反復投与毒性試験

上述の Heffernan ら (1979) の報告によれば、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 日間投与する試験が

実施されている。その結果、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とされている。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%減少したとされている。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とされている。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 24、25) 本委員会としては、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られる。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

Harrington ら (1995) の報告によれば、雌雄の Crl: 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 週間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。

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とされている。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とされている。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とされている。

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とされている。

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とされている。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。Harrington ら及び 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 19、24、28、29)

⑤ ラット 1 年間反復投与毒性試験

Couri & Abdel-Rahman (1980) の報告によれば、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) する試験が実施されている。その結果、10 mg/L 投与群で投与開始後 10、11 か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 か月目以降から認められたとされている。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とされている。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 19、29、30)。本委員会としては、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

EPA (2000) 及び WHO (2005) の評価にも記載があるとおおり、雌雄のアルピノラット (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 年間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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とされている。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 19、24、29)。本委員会としては、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考える。

⑦ サル 30~60 日間反復投与毒性試験

Bercz ら (1982) の報告によれば、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)) する試験が実施されている。その結果、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とされている。(参照 19、24、31) 本委員会としては、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考える。

(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

EPA (2000) 及び WHO (2005) の評価にも記載があるとおり、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 日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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とされている。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 19、24、29)。本委員会としては、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

EPA (2000) 及び WHO (2005) の評価にも記載があるとおり、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 年間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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とされている。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 19、24、29)。本委員会としては、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、本委員会としては、これらの報告を ADI 設定において考慮すべきでないとする。

(3) 発がん性

Kurokawa ら (1986) の報告によれば、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 週間飲水投与する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参照 19、24、32)

上述の Kurokawa ら (1986) の報告によれば、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 週間飲水投与する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参照 19、24、32)

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 19、24)

(次亜塩素酸ナトリウム)

添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) でも記載しているとおり、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とされている。(参照 26)

(4) 生殖発生毒性

① マウス生殖毒性試験

上述の Moore & Calabrese (1982) の報告によれば、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する試験が実施されている。その結果、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% 減少したとされている。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 19、24、27)

② ラット生殖毒性試験

Carlton ら (1987) の報告によれば、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日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。Carlton ら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19、24、29、33)

本委員会としては、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34、35)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らる。

上述のCarlton ら(1987)の報告によれば、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する試験が実施されているその結果、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とされている。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(T_3)の低下及び40日齢の雌雄児のチロキシン(T_4)濃度の低下が認められたとされている。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19、24、29、33)

Gill ら(2000)の報告によれば、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において、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が行われている。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ている。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としている。その結果、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/日であったとされている。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とされている。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とされている。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とされている。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とされている。Gillらは、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19、24、29、34)。本委員会としては、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

Couriら(1982)の報告によれば、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、または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の検査が行われている。その結果、200 mg/kg 体重強制経口投与群では全てのラットが死亡したが、飲水投与では死亡はみられなかったとされている。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とされている。2%投与群で吸収胚の増加がみられたとされている。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とされている。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とされている。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、Couriらは、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19、36)。本委員会としては、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⁾ 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。

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。

Mobleyら（1990）の報告によれば、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る試験が実施されている。その結果、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とされている。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19、24、37）

Suhら（1983）の報告によれば、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か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19、24、29、38）

④ ウサギ発生毒性試験

Harringtonら（1996）の報告によれば、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日まで飲水投与する試験が実施されている。その結果、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骨化遅延胎児のわずかな増加がみられたとされている。催奇形性は認められなかったとされている。Harringtonらは、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19、24、39）

（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、「（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。

上述のSuhら（1983）の報告によれば、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か月間飲水投与する試験が実施され

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。

ている。その結果、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24、29、38)

その他、以下の強制経口投与試験の報告がある。

Toth (1990) の報告によれば、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日に強制経口投与する試験が実施されている。その結果、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とされている。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とされている。WHOは、LOAELを14 mg/kg 体重/日としている。(参照24、29、40) 本委員会としては、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、本委員会は、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る。

(5) 遺伝毒性

Ishidateら(1984)の報告によれば、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)が実施されており、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)の結果が得られたとされている。(参照19、24、41)

上述のIshidateら(1984)の報告によれば、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(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)が実施されており、最高用量のみで陽性の結果が得られた。(参照19、41)

Hayashiら(1988)及び上述のMeier(1985)の報告によれば、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)による小核試験が実施

され、陰性の結果が得られたとされている（参照19、35、42）。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がある（参照19、24、42）。

上述の Meier（1985）の報告によれば、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19、24、35）

（微酸性次亜塩素酸水）

添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）に記載のとおり、細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 uvrA）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）が実施されており、S9mix の有無にかかわらず、陰性であったとされている。（参照26）

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。

添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）に記載のとおり、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26）

（7）抗原性

微酸性次亜塩素酸水に関し、以下の報告がある。

添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）に記載のとおり、雌ニュージージーランドホワイト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 2 6)

(8) ヒトにおける知見

Lubbers ら (1981) の報告によれば、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、2.4 mg/L、1 L/日を含む飲料水を用量漸増法で投与する試験が実施されている。その結果、血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の比 (群平均値) の変化が認められたが、Lubbers らはこの変化の臨床病理学的意義はないと結論付けている。WHO は、NOAEL は 2.4 mg/L (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。(参照 2 4、4 3)

同じ男性に、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、その後 8 週間観察する試験が実施されている。その結果、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ることから、本論文の著者はこの変化の臨床病理学的意義を否定している。WHO は、NOAEL は亜塩素酸イオンとして 5 mg/L (36 µg/kg 体重/日相当) としている。(参照 2 4、4 3)

Lubbers ら (1984) の報告によれば、G6PD 欠損の健康な成人男性 (3 名) に亜塩素酸ナトリウム (5 mg/L、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 週間観察する試験が実施されている。その結果、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臨床病理学的意義のある変化は認められなかったとされている。(参照 4 4)

(9) その他

添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) において、次亜塩素酸水の安全性については、強酸性 (pH 2.5、有効塩素濃度 50~60 mg/kg) 及び微酸性 (pH 5.5、有効塩素濃度 70 mg/kg) 次亜塩素酸水について多くの報告があり、その中で急性経口毒性試験、皮膚刺激性試験、急性眼刺激性試験、皮膚感作性試験、口腔粘膜刺激性試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において、変化は認められなかったとされている。また、細胞毒性に関しては、高濃度においてやや細胞の増殖が抑制されたが、他の市販の消毒薬と比較して毒性の少ないことを認めている。弱酸性次亜塩素酸水 (pH 2.7~5.0、有効塩素濃度 10~60 mg/kg) については、「弱酸性次亜塩素酸水 (pH 2.7~5.0) の主要な化学種は、現在、食品添加物として使用されている強酸性次亜塩素酸水、次亜塩素酸ナトリウム、高度サラン粉等に含まれるものとはほぼ同じであり、また、使用後の残留性も無いことから、申請者は安全性に問題はないと考え

ている」とされている。(参照26)

III. 一日摂取量の推計等

「平成16年国民健康・栄養調査報告」(参照45)における「野菜類」、「穀類(米・加工品)」、「果実類」、「魚介類」、「肉類」、「豆類」、「藻類」の推定摂取量の平均値(一人一日当たり(g))をもとに、最終食品の完成前に除去するとの使用基準案に基づき、亜塩素酸水の一日摂取量を推定した。なお、指定等要請者は、対象食品群を限定していないが、「平成17年度食中毒発生状況の概要について」(厚生労働省食品安全部 平成18年7月)を踏まえ、今後わが国の食中毒事件の発生件数の削減にとって重点的に微生物管理が必要と考えられる食品群を選定したとしている。(参照46、47)

摂取量は、「野菜類」は253.9g、「精白米」は161.2g(「穀類(米・加工品)」343.0gに換算係数0.47(参照48)を掛けたもの)、「果実類」は119.2g、「魚介類」は82.6g、「豆類」は61.5g、「藻類」は12.9gであった。これらの食品群の摂取量には、現公定法における検出限界(1mg/kg)程度のHClO₂が含まれていると仮定し、さらに日本人の平均体重を50kgと仮定した場合、1日に摂取されるHClO₂の量は、0.014mg/kg体重/日と推定される。同様に、「肉類」の摂取量は77.9gであり、この食品群の摂取量に対し、検出限界(5mg/kg)程度のHClO₂が含まれていると仮定した場合、1日に摂取されるHClO₂の量は、0.008mg/kg体重/日と推定される。「果実類」に関しては、果皮の殺菌が一般的な用途であると仮定すると、果実類の摂取時には、通常、果皮は除去されるものと考えられるので、1日に摂取されるHClO₂の量は、過剰な見積もりとなることを前提に、計0.022mg/kg体重/日と推定される。

IV. 国際機関等における評価

1. JECFAにおける評価

2007年の第68回JECFA会合において、ASCのADIは、ラット二世代生殖毒性試験結果(参照34)に基づき、亜塩素酸イオンとして0.03mg/kg体重/日、塩素酸イオン(ClO₃⁻)として0.01mg/kg体重/日と設定することとされた。(参照49)

2. 米国環境保護庁(EPA)における評価

亜塩素酸及び二酸化塩素について、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。

亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの発生毒性試験の結果(参照37)に基

づき、児に認められた探索行動の低下を根拠に、NOAELは3 mg/kg 体重/日とされている。このNOAELに不確実係数として100を用い、参照用量 (RfD) は亜塩素酸イオンとして0.03 mg/kg 体重/日とされている。(参照19)

3. 米国における評価

ASCについて、亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の安全性評価はEPAの評価を引用して行われている。FDA、米国農務省(USDA)は、全家禽胴体肉、未処理の家禽胴体の部分、肉及び挽肉形成肉、果実、野菜、香辛料、水産物への使用並びに食品の加工工程での使用を認めている。(参照11、13、16、50、51)

また、二酸化塩素についても、亜塩素酸イオンとして評価され、殺菌料として鶏肉加工や生食用以外の果物や野菜への使用が認められている。(参照52)

4. WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価

亜塩素酸の暴露による最も重要な影響は、その酸化ストレスに基づく赤血球の変化であるとしている。また、慢性毒性試験及び二世代生殖試験を含め、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としている。

亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの二世代生殖毒性試験(参照19、34)に基づき、驚愕反応の低下、F1とF2における脳重量の減少及びF0とF1における肝重量の低下を根拠に、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、TDIは亜塩素酸イオンとして30 µg/kg 体重/日とされている。

なお、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の安全性を十分確保でき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。(参照24)

5. 欧州における評価

EUにおいて加工助剤は規制の対象とされていないが、二酸化塩素、ASC、過酸(peroxyacids)、リン酸三ナトリウムにより殺菌された家禽肉について、毒性学的なリスクは無視しうるとされている。しかしながら、二酸化塩素、ASC、過酸等の反応性の高い物質は、家禽肉中で化学変化を起こす可能性があるが、反応生成物は同定されておらず、結果として毒性学的評価はできないとされている。(参照20)

6. 国際がん研究機関(IARC)における評価

1991年、亜塩素酸ナトリウムの発がん性についてGroup 3(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。(参照24、53)

7. わが国における評価

塩素化合物に関し、次の評価がなされている。

亜塩素酸ナトリウムについては、カズノコ（調理加工品に限る）に使用するための使用基準改正に係る食品健康影響評価の結果、「亜塩素酸ナトリウムのADIを亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評価されている。（参照5・4）

次亜塩素酸水については、成分規格改正に係る食品健康影響評価の結果、「今回、食品健康影響評価を求められた2種類の次亜塩素酸水は、使用后、最終食品の完成前に除去される場合、安全性に懸念がないと考えられる。」と評価されている。（参照2・6）

V. 食品健康影響評価

亜塩素酸水は、亜塩素酸 (HClO_2) を主たる有効成分としているが、pHの変動により二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等も発生しうるものであり、また、生体中では代謝等により亜塩素酸のほか、塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素、亜塩素酸イオン等の生成も考えられる。

よって、申請物質の毒性に関する試験報告はないが、既にわが国で使用の認められている亜塩素酸ナトリウム (NaClO_2) の試験成績のほか、二酸化塩素、次亜塩素酸水又は次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) の試験成績も参考に、総合的に評価することは可能と判断した。

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、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。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。

なお、亜塩素酸水に遺伝毒性発がん物質と疑われている臭素酸が混入する可能性があるが、提案された製造基準が遵守されれば、臭素酸の生成量を水道水質基準以下に抑えることが可能であると考えられた。

以上から、亜塩素酸水の主たる有効成分である亜塩素酸は、添加物として適切に使用され、最終食品の完成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り、安全性に特段の懸念はないと考えられた。

上記を踏まえ、亜塩素酸水の ADI は、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日と評価した。

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)	生殖毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F2b：聴覚驚愕反応の低下
(NOAEL)	2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(安全係数)	100

なお、既に使用の認められている次亜塩素酸ナトリウム等、臭素酸の混入する可能性のある食品添加物についても、混入の実態を調査した上で、規格基準の設定の必要性について検討すべきと考える。

<別紙1：略称>

略称	名称等
ASC	Acidified Sodium Chlorite Solutions：添加物「酸性化亜塩素酸塩」(ナトリウム)水溶液
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：生物実験科学連合
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good manufacturing practice：適正使用規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO：合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adversed Effect Level
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<別紙2：亜塩素酸水 安全性試験結果>

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.
急性毒性	ラット	単回	経口		亜塩素酸ナトリウム		LD ₅₀ : ClO ₂ ⁻ として 105 mg/kg 体重	2 2 2 4
	ウズラ	単回	経口				LD ₅₀ : ClO ₂ ⁻ として 493 mg/kg 体重	2 3 2 4
	ネコ	単回	経口	雄		ClO ₂ ⁻ として 20、64 mg/kg 体重	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。	2 5
	マウス	単回	経口	雌雄各 5	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	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。	2 6
反復投与毒性	マウス	30 日間	飲水	*A/J マウス及び C57L/J マウス (各 11-23)	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100 mg/L	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 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。 〈NOAEL : ClO ₂ ⁻ として 10 mg/L (1.9 mg/kg 体重/日) (EPA による)〉	1 9 2 7
	マウス	30、90、180 日間	飲水	雄 55～60	亜塩素酸ナトリウム	0、4、20、100 mg/L (ClO ₂ ⁻ として 0、3、15、75 mg/L)	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。	1 9 2 7
	ラット	30～90 日間	飲水	雄 6	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)	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。 〈NOAEL : ClO ₂ として 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日) (WHO による)〉	2 4 2 5

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.
反復投与毒性 (つづき)	ラット	13週間	経口	雌雄各15	亜塩素酸ナトリウム	0、10、25、80 mg/kg 体重/日 (ClO ₂ ⁻ として0、7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日相当)	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。 (NOAEL : 10 mg/kg 体重/日 (ClO ₂ ⁻ として7.4 mg/kg 体重/日))	19 24 28 29
	ラット	1年間	飲水	雄4	亜塩素酸ナトリウム	0、10、100 mg/L (20時間/日、7日/週)	10 mg/L 投与群で投与開始後10、11か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か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。	19 29 30
	ラット	2年間	飲水	雌雄7	亜塩素酸ナトリウム	0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、0.09、0.18、0.35、0.7、9.3、81 mg/kg 体重/日相当)	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。 (NOAEL : 8 mg/L (ClO ₂ として0.7 mg/kg 体重/日) (著者による))	19 24 29
	サル	30~60日間 (rising dose 法)	飲水	雄5、雌7	亜塩素酸ナトリウム	亜塩素酸ナトリウム (ClO ₂ ⁻ 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)、400 mg/L が58.4 mg/kg 体重/日に相当 (EPAによる))	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。	19 24 31

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.
反復投与毒性 (つゞき)	ラット	90日間	飲水	雌雄各10	二酸化塩素	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)	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。 (LOAEL: ClO ₂ として25 mg/L (2 mg/kg 体重/日相当) (著者による))	19 24 29
	ラット	2年間	飲水	7		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)	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: ClO ₂ として10 mg/L (1.3 mg/kg 体重/日相当) (著者による))	19 24 29
発がん性	マウス	85週間	飲水	雌雄各50	亜塩素酸ナトリウム	0、250、500 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、36、71 mg/kg 体重/日)	腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。	19 24 32
	ラット	85週間	飲水	雌雄各50		0、300、600 mg/L (ClO ₂ ⁻ として雄: 0、18、32、雌: 0、28、41 mg/kg 体重/日)	腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。	19 24 32
	ラット	2年間	飲水	雌雄各7		0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L	腫瘍はみられなかった。	19 24
	マウス ラット	103週 104週				500、1,000 mg/kg 体重/日 (マウス) 500~2,000 mg/kg 体重/日 (ラット)	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。	26
生殖発生毒性	マウス	妊娠期~授乳期	飲水	雌10	亜塩素酸ナトリウム	ClO ₂ ⁻ として0、100 mg/L (0、22 mg/kg 体重/日)	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より14%減少した。 (LOAEL: ClO ₂ ⁻ として100 mg/L (22 mg/kg 体重/日))	19 24 27
	ラット	72~76日間	飲水	雄12	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100、500 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、0.075、0.75、7.5、27 mg/kg 体重/日相当)	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。 (NOAEL: 10 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0.75 mg/kg 体重/日) (WHO 及び EPA による))	19 24 29 33
	ラット	雄: 交配前56日間及び交配中10日間 雌: 交配前14日から分娩後21日の離乳時まで	飲水	雄12、雌24 (F0)	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、0.075、0.75、7.5 mg/kg 体重/日)	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T ₃ の低下及び40日齢の雌雄児のT ₄ 濃度の低下が認められた。 (NOAEL: 100 mg/L (ClO ₂ として7.5 mg/kg 体重/日))	19 24 29 33

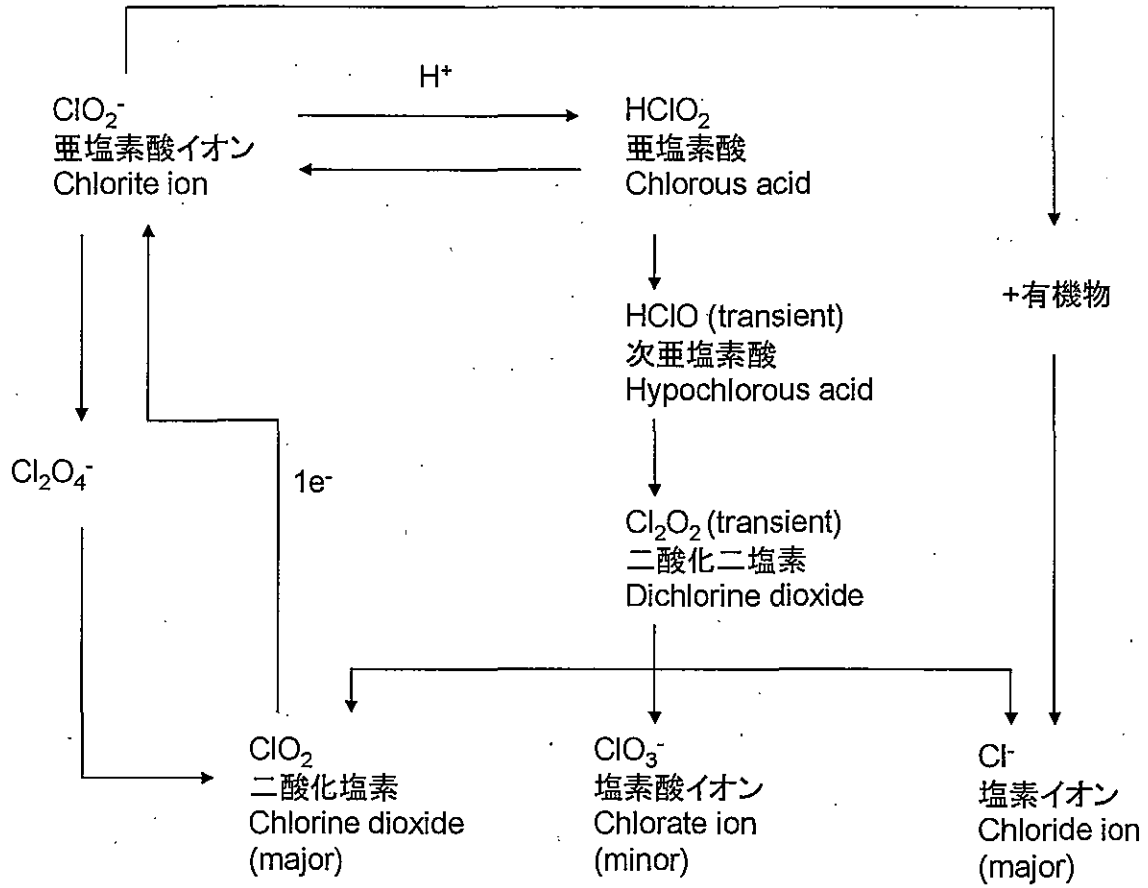
試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.
生殖発生毒性 (き)	ラット	雄：交配前10日間、交配期間中 雌：交配前10日間、交配、妊娠、授乳期間	飲水	雌雄各30 (F0)	亜塩素酸ナトリウム	0、35、70、300 mg/L (ClO ₂ ⁻ として) F0： 雄：0、3.0、5.6、20.0、雌：0、3.8、7.5、28.6 F1： 雄：0、2.9、5.9、22.7、雌：0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日)	生殖、生殖器官の病理組織学的所見、精子数及び精子の形態に投与の影響は認められなかった。主に70及び300 mg/L 投与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。 (NOAEL：70 mg/L (ClO ₂ ⁻ として2.9 mg/kg 体重/日))	19 24 29 34
	ラット	妊娠8～15日目	飲水 強制経口	雌4～13	亜塩素酸ナトリウム	0、0.1、0.5、2%；ClO ₂ ⁻ として0、70、440、610 mg/kg 体重/日 200 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重強制経口投与群では全てのラットが死亡したが、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%以上投与群の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。 (NOAEL：ClO ₂ ⁻ として0.5% (440 mg/kg 体重/日))	19 36
	ラット	9週間(交配10日前～受胎後35～42日後)	飲水	雌12	亜塩素酸ナトリウム	0、20、40 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、3、6 mg/kg 体重/日)	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。 (NOAEL：20 mg/L (ClO ₂ ⁻ として3 mg/kg 体重/日))	19 24 37
	ラット	2.5か月間(交配前と妊娠期間中)	飲水	各6・9	亜塩素酸イオン	0、1、10 mg/L (0、0.1、1 mg/kg 体重/日)	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。	19 24 29 38
	ウサギ	妊娠7～19日	飲水	16	亜塩素酸ナトリウム	0、200、600、1,200 mg/L (ClO ₂ ⁻ として0、10、26、40 mg/kg 体重/日)	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。 (NOAEL：200 mg/L (ClO ₂ ⁻ として10 mg/kg 体重/日) (著者による))	19 24 39
	ラット	2.5か月間(交配前と妊娠期間中)	飲水	雄6～8	二酸化塩素	0、1、10、100 mg/L (0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日相当)	100 mg/L 投与群で着床数及び出生児数に減少が認められた。 (NOAEL：ClO ₂ として10 mg/L (1 mg/kg 体重/日 (WHOによる)))	24 29 38
	ラット	生後1～20日	強制経口			14 mg/kg 体重/日	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。 (LOAEL：14 mg/kg 体重/日)	24 29 40

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.	
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA92 TA94 TA98 TA100 TA1535 TA1537		亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.3 mg/plate (+/- S9mix)	S9mixの存在下においてTA100の最高用量のみで弱い陽性(対照群の2倍程度)。	19 24 41	
		染色体異常試験	CHL		亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.02 mg/L	最高用量のみ陽性。	19 41	
	マウス	小核試験	強制経口	6		亜塩素酸ナトリウム	37.5~300 mg/kg 体重	陰性。	19 42
		小核試験	強制経口	雌雄5回	5	亜塩素酸ナトリウム	0、8、20、40 mg/kg 体重/日	陰性。	19 35
		小核試験	腹腔内			亜塩素酸ナトリウム	7.5~60 mg/kg 体重	陽性。	19 24 42
	マウス	骨髄染色体異常試験	経口			亜塩素酸ナトリウム		陰性。	19 24 35
		精子形態異常試験						陰性。	
	In vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 <i>Escherichia Coli</i> WP2uv rA			微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5、有効塩素濃度 50~80 mg/kg)	3.91 ~ 1,000 ml/plate	S9mixの有無にかかわらず、陰性であった	26
	細胞毒性			チャイニー ズ・ハム スター 培養細胞 (V79細胞)		微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5、有効塩素濃度 50~80 mg/kg)		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 IC ₅₀ 値は 20.0%以下であった。	26
	抗原性	ウサギ モルモット			雌	微酸性次亜塩素酸水		ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及び眼刺激性試験、並びに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。	26
ヒトにおける知見	ヒト	rising dose 法	飲水	男性 10名	亜塩素酸イオン	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L、1 L/日	血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の比(群平均値)の変化が認められた。 (NOAEL : ClO ₂ ⁻ として 2.4 mg/L (0.034 mg/kg 体重/日))	24 43	

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照No.
	ヒト	約12週間	飲水	男性10名	亜塩素酸ナトリウム	5 mg/L、0.5 L/日	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、数値は正常範囲内であった。 〈NOAEL：ClO ₂ ⁻ として5 mg/L（36 µg/kg 体重/日相当）〉	2 4 4 3
ヒトにおける知見（続）	ヒト	12週間	飲水	G6PD* 欠損健康男性3名	亜塩素酸ナトリウム	5 mg/L、500 mL/日（体重60 kgと仮定すると42 µg/kg 体重/日相当）	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臨床病理学的意義のある変化は認められなかった。	4 4

*G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase
A/J マウス：G6PD 活性が正常な系統
C57L/J マウス：G6PD 活性が低下している系統

<別紙3：塩素系化合物の関係図>



参考資料：U.S.FDA Environmental Assessment (1999): 64 Federal Register (1999) Sep.15 p.49982.

<参照>

- 1 厚生労働省, 「亜塩素酸水」の食品添加物としての指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価の依頼について (平成 18 年 8 月 14 日付けで食品健康影響評価を依頼した事項), 平成 18 年 8 月 24 日第 156 回食品安全委員会資料 1-2
- 2 本部三慶 (株), 亜塩素酸水 指定申請書, 平成 18 年 8 月 3 日
- 3 厚生労働省, 「亜塩素酸水」の規格基準の設定に関する食品健康影響評価について (付帯事項への対応), 平成 24 年 4 月 5 日第 426 回食品安全委員会資料 3-5
- 4 Ni Y, Yin G. Disproportionation of chlorous acid at a strong acidity. *Ind. & Engin. Chem. Res.* (1998) 37: 2367-2372.
- 5 Warf CC, et. Al, The chemistry & mode of action of acidified sodium chlorite, Alcide Corp., Session 91, 2001-06-27, IFT Annual Meeting, New Orleans, Louisiana.
- 6 International Dioxide Inc. chlorine dioxide. sodium chlorite. disinfectant, sanitizer.
<http://www.idiclo2.com/clo2chem/onsite.html>
- 7 Yin G., Ni Y. Mechanism of the ClO_2 generation from the $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HClO}_3$ reaction. *Canad. J. Chem. Engin.* (2000)78: 827-833.
- 8 Colman JE, Tilak BV. Sodium Chlorate, In: McKetta, JJ. et al., eds. *Encyclopedia of Chemical Processing and Design.*, Vol. 51, Marcel Dekkaer, Publisher. (1994): 126-188.
- 9 Cayce Worf C, Kere Kemp G.. Acidified sodium chlorite(ASC)-Chemistry and mode of action. Alcide Corporation.
- 10 カズノコに係わる亜塩素酸ナトリウムの使用認可申請に関する資料(追補版)の概要. (2004 年 9 月 8 日第 12 回添加物専門調査会資料 1-2).
<http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai12/tenkabutu12-siryoku1-2.pdf>
- 11 Kemp G.K. Alcide Corp. Food Additive Petition 0A4724-Acidified solutions of sodium chlorite for processing water applied to processed, comminuted or formed meat roducts. (2001).
- 12 厚生労働省, 添加物評価書「亜塩素酸水」付帯事項 (臭素酸) に関する報告書, 平成 24 年 3 月 30 日
- 13 FDA 21 CFR § 173.325. (1998).

-
- 14 水質基準に関する省令 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号)
 - 15 Cayce Worf C, Kere Kemp G. Acidified sodium chloride solutions in food processing: A review.
 - 16 FDA 21CFR § 172. 325
 - 17 亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について (2007 年 12 月 25 日第 52 回 添加物専門調査会資料 2-4).
<http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai52/tenkabutu52-siryou2-4.pdf-siryou1-1.pdf>
 - 18 Abdel-Rahman M.S, Couri D, Bull RJ. Kinetics of ClO_2 and effects of ClO_2 , ClO_2^- and ClO_3^- in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *J. Environ. Path. & Toxicol.* (1980) 3: 531-449.
 - 19 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.
 - 20 European Commission, Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on the Evaluation of Antimicrobial Treatments for Poultry Carcasses (Adopted on 14-15 April 2003).
 - 21 Abdel-Rahman M.S, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1984) 3: 261-267.
 - 22 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.
 - 23 Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. IndustrialBio-Test Laboratory's report to Olin Corporation (1973) (IBT No. J2119). (Cited in 10)).
 - 24 WHO. Chlorite and Chlorate in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. (2005).
 - 25 Heffernan WP, Guion C, Bull RJ. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology.* (1979)2: 1487-1499.
 - 26 添加物 次亜塩素酸水の成分規格改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果(平成 19 年 1 月 25 日府食第 94 号).
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-hypochlorite190125.pdf>

-
- ²⁷ Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 31-37.
- ²⁸ Harrington RM, Romano RR, Gates D, Ridgway P. Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1995)14: 21-33.
- ²⁹ 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).
- ³⁰ Couri D, Abdel-Rahman MS. Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology.* (1980)3: 451-460.
- ³¹ Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig A, Boston J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in nonhuman primate. *Environ. Hlt. Perspect.* (1982)46: 47-55.
- ³² Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M et al. Long-term in Vivo Carcinogenicity Tests of Potassium Bromate, Sodium Hypochlorite and Sodium Chlorite Conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives.* (1986)69: 221-235.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Couri D, Miller CH, Bull RJ, Delphia JM, Ammer EM. Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague-Dawley rats. *Environ. Hlt. Perspect.* (1982) 46: 25-29.
- ³⁷ Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotone activity in young rats. *The Toxicology.* (1990):347-524.

-
- 38 Suh DH, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J. Appl. Toxicol.* (1983) 3: 75-79.
- 39 Harrington RM, Romano RR, Irvine L. Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1996) 14: 108-118.
- 40 Toth GP. Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *J. Toxicol. Environ. Health.* (1990) 31: 29-44.
- 41 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.
- 42 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M. Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food. Chem. Toxicol.* (1988) 26: 487-500.
- 43 Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluation of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate in man. *Fund. Appl. Toxicol.* (1981) 1: 334-338.
- 44 Lubbers JR, Chauhan S, Miller JL, Bianchine JR. The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult, and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. & Oncol.* (1984) 5: 239-242.
- 45 厚生労働省／健康・栄養情報研究会編. 平成 16 年 国民健康・栄養調査報告／栄養素等摂取量. 平成 16 年国民健康・栄養調査報告(第一出版). (2006) 72-80.
- 46 厚生労働省食品安全部、「平成 17 年食中毒発生状況の概要について」、(2006).
- 47 食品衛生調査会食中毒部会、「食中毒サーベイランス分科会の検討概要」、(2007).
- 48 科学技術庁資源調査会報告第 124 号(平成 12 年 11 月 22 日)、日本食品標準成分表の改訂に関する調査報告－五訂日本食品標準成分表－(2000).
- 49 JECFA, Sixty-eight meeting Geneva, 19-28 June 2007.
- 50 FDA 2006 CFR Title 21 Volume 3 Part 173 322, 173 325, 173 340.
- 51 Food Safety and Inspection Service, USDA, Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat and Poultry Products 7120.1_Amend_6, June 1 (2006).

⁵² FDA 21CFR § 173. 300.

⁵³ International Agency for Reseach on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some othe halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon (1991) 145-139 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, Volume 52).

⁵⁴ 添加物 亜塩素酸ナトリウムの使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果(平成 16 年 11 月 18 日府食第 1166 号).

<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-chlorousna-151020-hyouka.pdf>