

分科会審議品目（添加物）

1. 添加物として新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定

・2-ペンタノール	1
・プロピオンアルデヒド	29
・6-メチルキノリン	63

2. 使用基準の一部改正

・亜塩素酸ナトリウム	95
------------	----

各剤について、

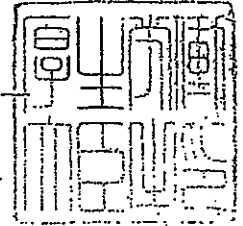
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。

厚生労働省発食安第0421004号

平成21年4月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 2-ペンタノールの添加物としての指定の可否について
2. 2-ペンタノールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成 21 年 6 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 21 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0421004 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 2-ペンタノールの添加物としての指定の可否について
2. 2-ペンタノールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

2-ペンタノールの食品添加物の指定に関する部会報告書

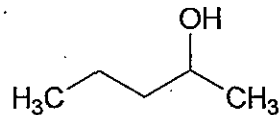
1. 品目名：2-ペンタノール

2-Pentanol, Pentan-2-ol, *sec*-Amyl alcohol

[CAS 番号：6032-29-7]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₅H₁₂O 88.15

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2-ペンタノールは、果実、チーズ等の食品中に天然に存在する成分である。欧米では焼き菓子、清涼飲料、肉製品、ゼリー、プリン、シリアル等、様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている。

5. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 10 月 14 日付け厚生労働省発食安第 1014001 号により食品安全委員会あて意見を求めた 2-ペンタノールに係る食品健康影響評価については、平成 20 年 11 月 11 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 21 年 1 月 22 日付けで通知されている。

評価結果：2-ペンタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量はそれぞれ1.4、6.3 µgである。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ1.4から6.3 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約60倍であると報告されている。

7. 新規指定について

2-ペンタノールを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

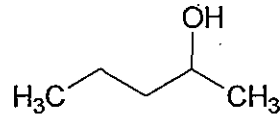
成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。)

2-ペンタノール (案)

2-Pentanol

sec-Amyl Alcohol

sec-アミルアルコール



C₅H₁₂O

分子量 88.15

Pentan-2-ol [6032-29-7]

含 量 本品は、2-ペンタノール (C₅H₁₂O) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

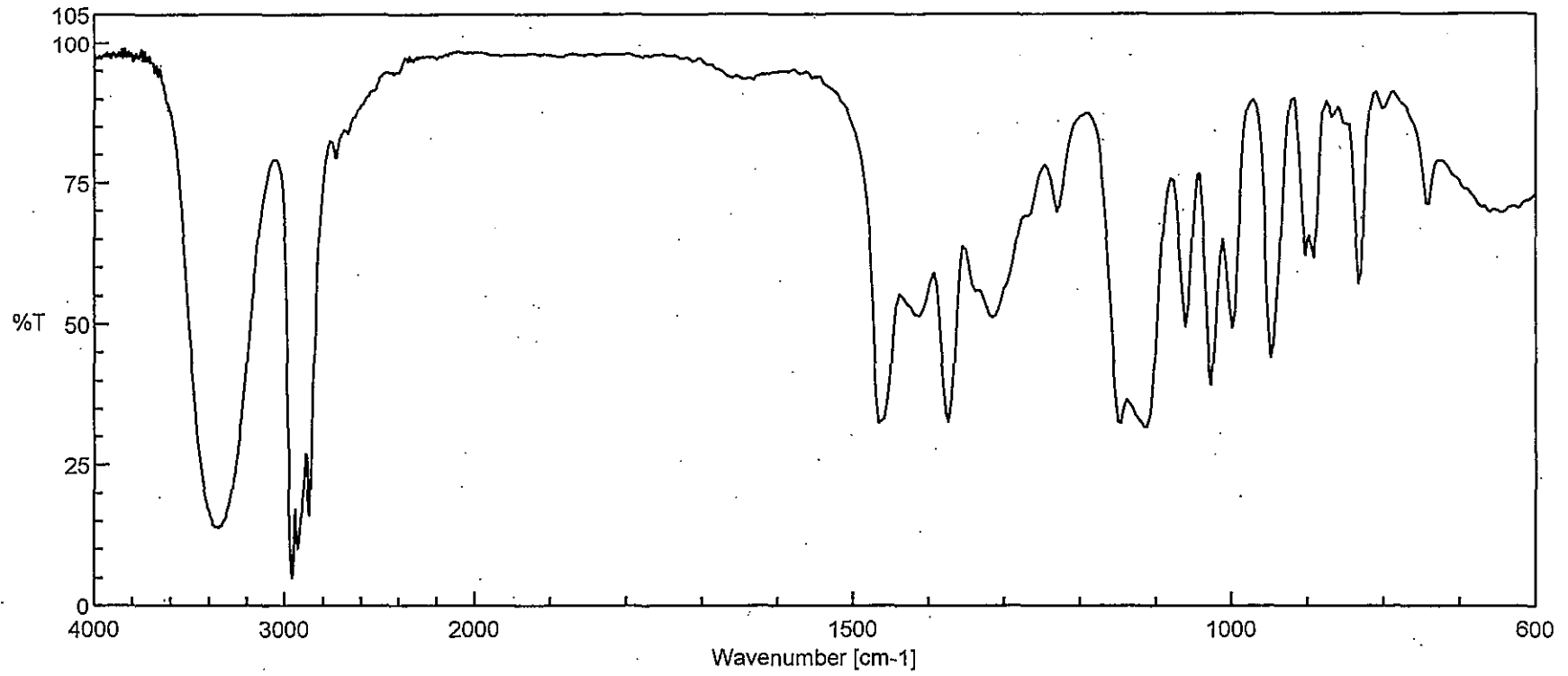
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.403 \sim 1.409$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.802 \sim 0.809$

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル

2-ペンタノール



2-ペンタノールに係る成分規格設定の根拠

含量

JECFA は「97.9%以上」としている。FCC 規格は設定されていない。市販品 6 社 18 製品を分析した結果、99.1~99.9%、平均 99.5%であった。本規格案では、分析した市販品 18 製品の純度が高かったことから、規格値を JECFA より 0.1%高くしても、国際整合性に影響を及ぼすものではないと判断し、他の添加物の規格値との整合性を考慮して「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「ワイン、エーテル様香気の色無液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA、いずれも確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.403~1.409 (20℃)」としている。市販品 6 社 18 製品を分析した結果、1.406~1.407 (20℃)、平均 1.407 であった。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.403~1.409 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.802~0.808 (25℃/25℃)」としている。市販品 6 社 18 製品を分析した結果、0.807~0.809 (25℃/25℃)、平均 0.808 であった。そこで、本規格案では、市販品の実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.802 \sim 0.809$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

2-ペンタノールは、沸点が 150℃未満(118~119℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

「溶解性」として JECFA は「水によく溶け、アルコール、エーテルに溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率、比重を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

なお、実際には、水、アルコール、エーテルに極めて溶けやすい。

沸点

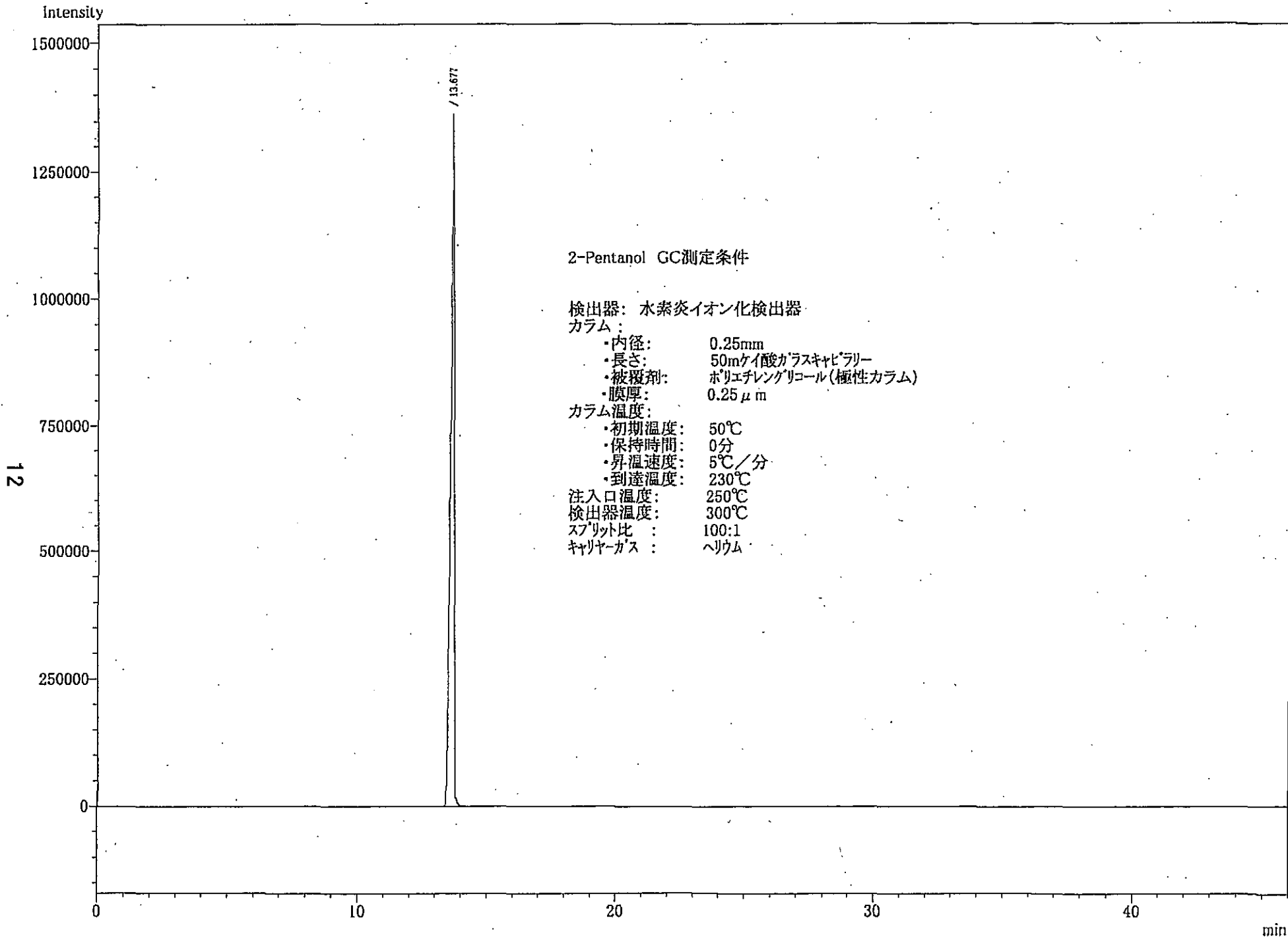
沸点の規格を JECFA は「118～119℃としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

旋光度

旋光度の規格を JECFA では *d* 体:+13.9(20℃)、*l* 体:+13.4(15℃)としている。しかしながら、一般流通品は *d**l* 体であるため本規格案では旋光度に係わる規格を採用しないこととした。また、*d*, *l* は dextro-rotatory (右旋性、IUPAC : (+))、levo-rotatory (左旋性、IUPAC (-)) に由来しており、JECFA の「*d*: +13.9 at 20° ; *l*: +13.4 at 15°」は、誤りと考えられる。

香料「2-ペンタノール」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	97.9%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless liquid with a winey, ethereal odour
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.403~1.409(20°C)	1.403~1.409(20°C)
	比重	0.802~0.809(25/25°C)	0.802~0.808(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	very soluble in water, soluble in alcohol and ether
沸点		(設定せず)	118~119°C
旋光度		(設定せず)	$d: +13.9$ at 20° ; $l: +13.4$ at 15°
定量法		GC法(2)	GC法



(参考)

2-Pentanol GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- ・内径: 0.25mm
- ・長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
- ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- ・膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:

- ・初期温度: 50°C
- ・保持時間: 0分
- ・昇温速度: 5°C/分
- ・到達温度: 230°C

注入口温度: 250°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 100:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成20年10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20年10月23日	第259回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年11月11日	第64回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年12月4日 ～平成21年1月2日	第265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21年1月22日	第270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21年4月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年4月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成21年7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成21年4月28日開催）

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
棚元 憲一	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部
村田 容常	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
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
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

答申（案）

2-ペンタノールについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり使用基準及び成分規格を設定することが適当である。

使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

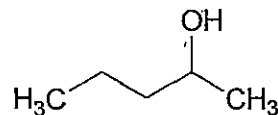
成分規格

2-ペンタノール

2-Pentanol

sec-Amyl Alcohol

sec-アミルアルコール



$C_5H_{12}O$

分子量 88.15

Pentan-2-ol [6032-29-7]

含 量 本品は、2-ペンタノール ($C_5H_{12}O$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

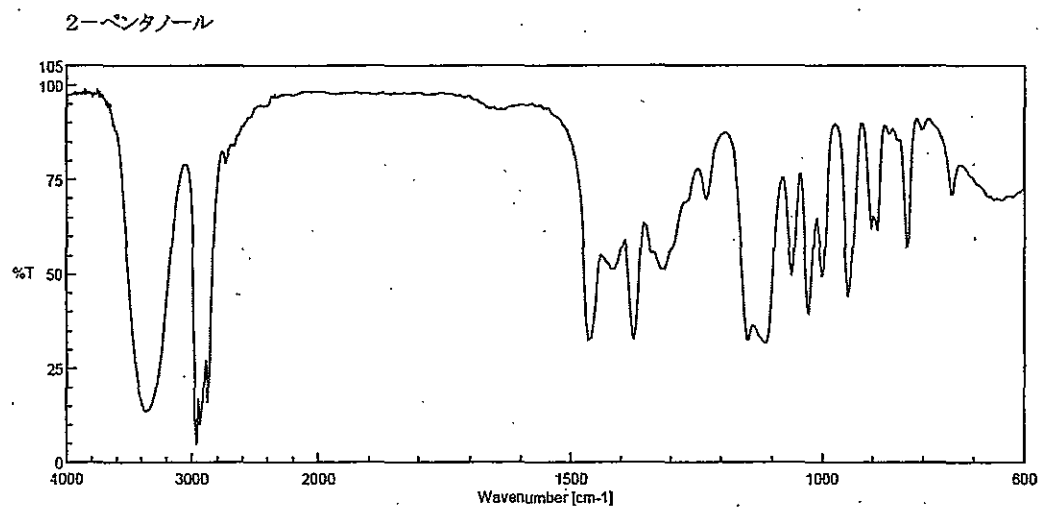
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

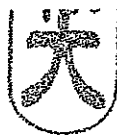
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.403 \sim 1.409$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.802 \sim 0.809$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル





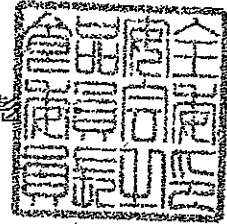
府 食 第 8 3 号
平成 2 1 年 1 月 2 2 日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年10月14日付け厚生労働省発食安第1014001号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2-ペンタノール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

2-ペンタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

2-ペンタノール

2009年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
4. その他.....	5
5. 摂取量の推定.....	5
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価.....	6
8. JECFAにおける評価.....	6
9. 食品健康影響評価.....	6
<別紙：香料構造クラス分類（2-ペンタノール）>.....	7
<参照>.....	8

<審議の経緯>

2008年10月16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1014001号）、関係書類の接受

2008年10月23日 第259回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年11月11日 第64回添加物専門調査会

2008年12月4日 第265回食品安全委員会（報告）

2008年12月4日より2009年1月2日 国民からの御意見・情報の募集

2009年1月21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

2009年1月22日 第270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>

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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>

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「2-ペンタノール」(CAS 番号 : 6032-29-7) 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、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

本物質には、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。また、本調査会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラス I に分類され、安全マージン (92,000~430,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (1.4~6.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

2-ペンタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1、2、3)

和名：2-ペンタノール

英名：2-Pentanol、Pentan-2-ol、sec-Amyl alcohol

CAS.番号：6032-29-7

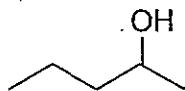
3. 分子式 (参照 2)

$C_5H_{12}O$

4. 分子量 (参照 2)

88.15

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

2-ペンタノールは、果実、チーズ等の食品中に天然に存在する成分である (参照 1)。欧米では焼き菓子、清涼飲料、肉製品、ゼリー、プリン、シリアル等、様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている (参照 2)。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合 (EU) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般香料の成分として、2-ペンタノールについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。(参照 4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

雌雄の5週齢のSDラット（各群各10匹）への強制経口投与による90日間反復投与毒性試験（0、0.12、1.2、12 mg/kg 体重/日）では、全ての投与群の一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、病理解剖検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。この結果より、NOAELは本試験の最高用量である12 mg/kg 体重/日と算出された。（参照5）

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験を以下にまとめた。

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いて GLP 下で行われた復帰突然変異試験（最高濃度 5,000 µg/plate）では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照6）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いて GLP 下で行われた染色体異常試験（最高濃度 882 µg/mL、短時間処理法及び代謝活性化系の非存在下の連続処理法）では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照7）

以上の結果から、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量はそれぞれ1.4、6.3 µgである（参照2、8）。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから（参照9）、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ1.4から6.3 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分とし

ての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 60 倍であると報告されている (参照 10)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 12 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (1.4~6.3 µg/人/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.000028~0.00013 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 92,000~430,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。炭素数 5 の 2 級アルコールで、主要な代謝排泄の経路には、本物質がグルクロン酸抱合体に変換されて尿中に排泄される経路と、ケトン体に酸化された後に尿中または呼気に排泄される経路がある。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、比較的速やかに代謝されると考えられる。(参照 8、11、12、13)

8. JECFA における評価

JECFA では、1998 年に飽和脂肪族非環式 2 級アルコール類、ケトン類および関連の飽和・不飽和エステル類のグループとして評価され、推定摂取量 (0.04~6 µg /人/日) は、クラス I の摂取許容値 (1,800 µg /人/日) を下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 8)

9. 食品健康影響評価

本物質には、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。また、本調査会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照 4) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (92,000~430,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (1.4~6.3 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

2-ペンタノールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (2-ペンタノール)

YES : → , NO :→

START

1. 主成分、或いはその光学異性体であるか

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, inazeno, 第4級窒素 (例外あり)

3. 構造に C, H, O, N, 2 個の S 以上の要素があるか

4. 脚注の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na, K, Mg, NH₄ 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na, K, Ca-sulphonate, sulphanate or sulphate

5. 単独に分離した、非環状脂肪族炭化水素が炭水化物か

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a. の炭化水素のパラ位

16. 普通の terpene-hydrocarbon, alcohol, aldehyde, または carboxylic acid (not a ketone) であるか

9. 他の環に結合しているか、5 又は 6 員環の β -不飽和 lactone か lacte の場合に 10 を添えて扱う。 cyclic 結合はそれらの置換基として扱う。
複素環 Q20 開環 Q23 炭素環

19. open chain か

17. 普通の terpene, alcohol, aldehyde, 又は carboxylic acid に容易に加水分解されるか

10. 3 員の heterocyclic 化合物か

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単独に分離した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以上
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene (n<4), 1 級又は 3 級 amine

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が接近、末端の vinyl 基に ketone, ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に 2 級アルコールがそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetal, ketal 又は ester, 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein, 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered

11. いくつもの環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素 (架橋及び単環 aryl or alkyl を含む), alkyl alcohol, aldehyde, acetal, ketone, ketal, acid, ester (ラクトン以外のエステル), mercaptan, sulphide, methyl ethers, 水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環 (hetero 又は aryl)

21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を一つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。 (alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid ester, 又は Na, K, Ca, sulphone, sulphanate, acyclic acetal or ketal)

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか

27. 環は置換基を持つか

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

29. 加水分解を受けて単環式残基となるか

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか、すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる) を含む 脂肪族置換基

31. Q30 の acyclic acetal, ketal or ester の何れかか

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖

※単純 ester が加水分解されると、芳香族以外は Q19

7 ※単純 ester が加水分解されると、芳香族は Q18

<参照>

- 1 TNO Volatile Compounds in Food. Ed. By L.M.Nijssen., C.A. Visscher, H. Maarse, L.C. Willemsens., M.H. Boelens. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist. (1996)
- 2 RIFM-FEMA database (Accessed in 2008) , Material Information on 2-Pentanol (未公表)
- 3 JECFA database (Accessed in 2008), Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives on 2-Pentanol
参考 : <http://jecfa.ilsa.org/evaluation.cfm?chemical=2-PENTANOL>
- 4 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) . 平成 15 年 11 月 4 日
- 5 2-ペンタノールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (株) 化合物安全性研究所 (2005)
- 6 2-ペンタノールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験) (2005)
- 7 2-ペンタノールの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験) (2005)
- 8 第 51 回 JECFA Monograph, WHO Food Additives Series:42, Saturated aliphatic acyclic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters. (1999)
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je15.htm>
- 9 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」日本香料工業会
- 10 Stofberg, J. and Grundschober, F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12 (4) :27-56
- 11 Kamil I. A., Smith J.N., Williams R.T. The metabolism of aliphatic alcohols. The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols, *Biochem*. (1953) 53 :29-136
- 12 Haggard H. W., Miller D.P., Greenberg L.A. The amyl alcohols and their ketones: Their metabolic fates and comparative toxicities, *The journal of industrial hygiene and toxicology*. (1945) 27 (1) :1-14
- 13 2-ペンタノールの構造クラス (要請者作成資料)

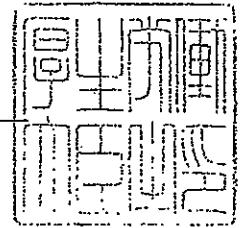
厚生労働省発食安第0421006号

平成21年4月21日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. プロピオンアルデヒドの添加物としての指定の可否について
2. プロピオンアルデヒドの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成 21 年 6 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 21 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0421006 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

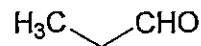
1. プロピオンアルデヒドの添加物としての指定の可否について
2. プロピオンアルデヒドの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

プロピオンアルデヒドの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：プロピオンアルデヒド
Propionaldehyde、Propanal
〔CAS 番号：123-38-6〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

プロピオンアルデヒドは、発酵、加熱等により生成し、酒類等に含まれるほか、果実、乳製品等に天然に存在する成分である。欧米では焼菓子、清涼飲料、アルコール飲料、冷凍乳製品、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンディー類等、様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1120004 号により食品安全委員会あて意見を求めたプロピオンアルデヒドに係る食品健康影響評価については、平成 21 年 2 月 2 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 21 年 4 月 2 日付けで通知されている。

評価結果：プロピオンアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 230、330 μg である。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 230 から 330 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 460 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

プロピオンアルデヒドを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

プロピオンアルデヒド (案)

Propionaldehyde

C₃H₆O

分子量 58.08

Propanal [123-38-6]

含 量 本品は、プロピオンアルデヒド (C₃H₆O) 97.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.360 \sim 1.380$

(2) 比重 $d_4^{25} = 0.796 \sim 0.814$

(3) 酸価 5.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法により次の操作条件で定量する。なお、検液注入後、0～60 分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対するプロピオンアルデヒドのピーク面積百分率を求め、含量とする。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器又は熱伝導度検出器

カラム 内径 0.25～0.53mm、長さ 30～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン又はポリエチレングリコールを 0.25～1μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で昇温し、230℃に到達後、19 分間保持する。

注入口温度 125～175℃

検出器温度 250～300℃

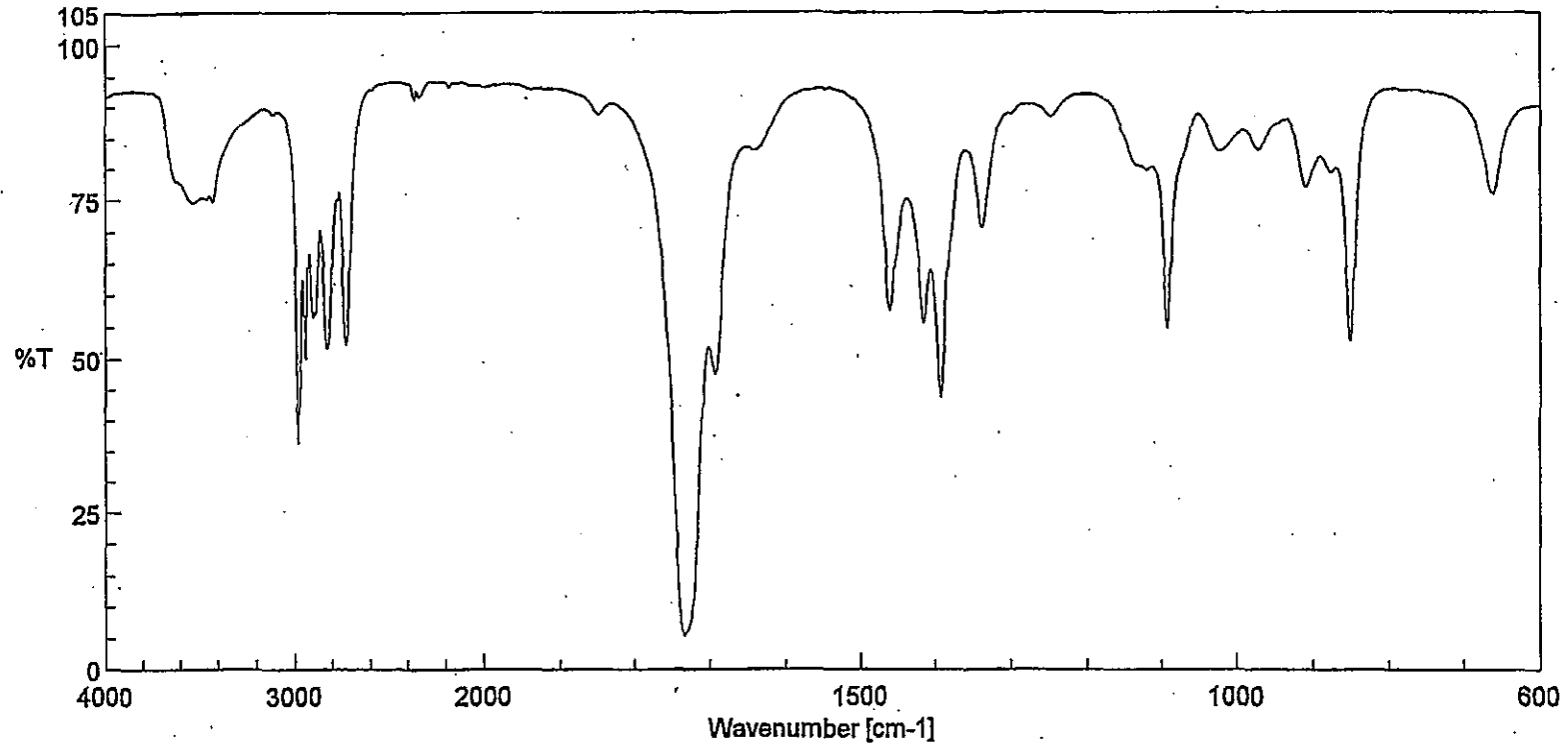
注入方式 スプリット(30 : 1～250 : 1)。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 被検成分のピークが 5～10 分間に現れるように調整する。

参照赤外吸収スペクトル

プロピオンアルデヒド



プロピオンアルデヒドに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「97.0%以上」とした。

性状

JECFA は「鋭い刺激性の香気の無色の流動性の液体」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は規格値を「1.360~1.380 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.360~1.380 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は規格値を「0.800~0.805 (25/25℃)」としている。市販品 9 社 22 製品を分析した結果、0.796~0.814 (25/25℃)、平均 0.806 であった。一方、プロピオン酸の比重は、0.990~0.994 (JECFA) であり、プロピオンアルデヒドトリマーの比重は 1.011 (25/25℃) であったことから、これらの化合物が増えることにより、比重は大きくなるものと考えられた。そこで、本規格案では、市販品の実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.796 \sim 0.814$ 」とした。
- (3) 酸価 JECFA は規格値を「5.0 以下」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「5.0 以下」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、プロピオンアルデヒド (沸点 49℃) は、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により試験を行うと、保持時間の関係から、不純物であるプロピオン酸、プロピオンアルデヒドトリマーを測定できない可能性が懸念される。故に、「検液注入後、0~60 分の間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対するプロピオンアルデヒドのピーク面積百分率を求め、含量とする」とした。また、操作条件(2)を基に、移動相の流量を「被検成分のピークが 5~10 分の間に現れるように調整する」と変更するとともに、カラム温度を「50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で、230℃

に到達後、19 分間保持する」と変更することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は「溶解性：アルコール、エーテル、水に溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として酸価、含量を規定しており、「溶解性」等の必要性は低いため、採用しないこととした。

なお、実際には、アルコール、エーテル、水に極めて溶けやすい。

沸点、蒸留範囲

JECFA は沸点の規格を「49℃」としている。また、蒸留範囲を 46～50℃としている。しかしながら、一般に香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点および蒸留範囲は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点および蒸留範囲に係る規格を採用しないこととした。

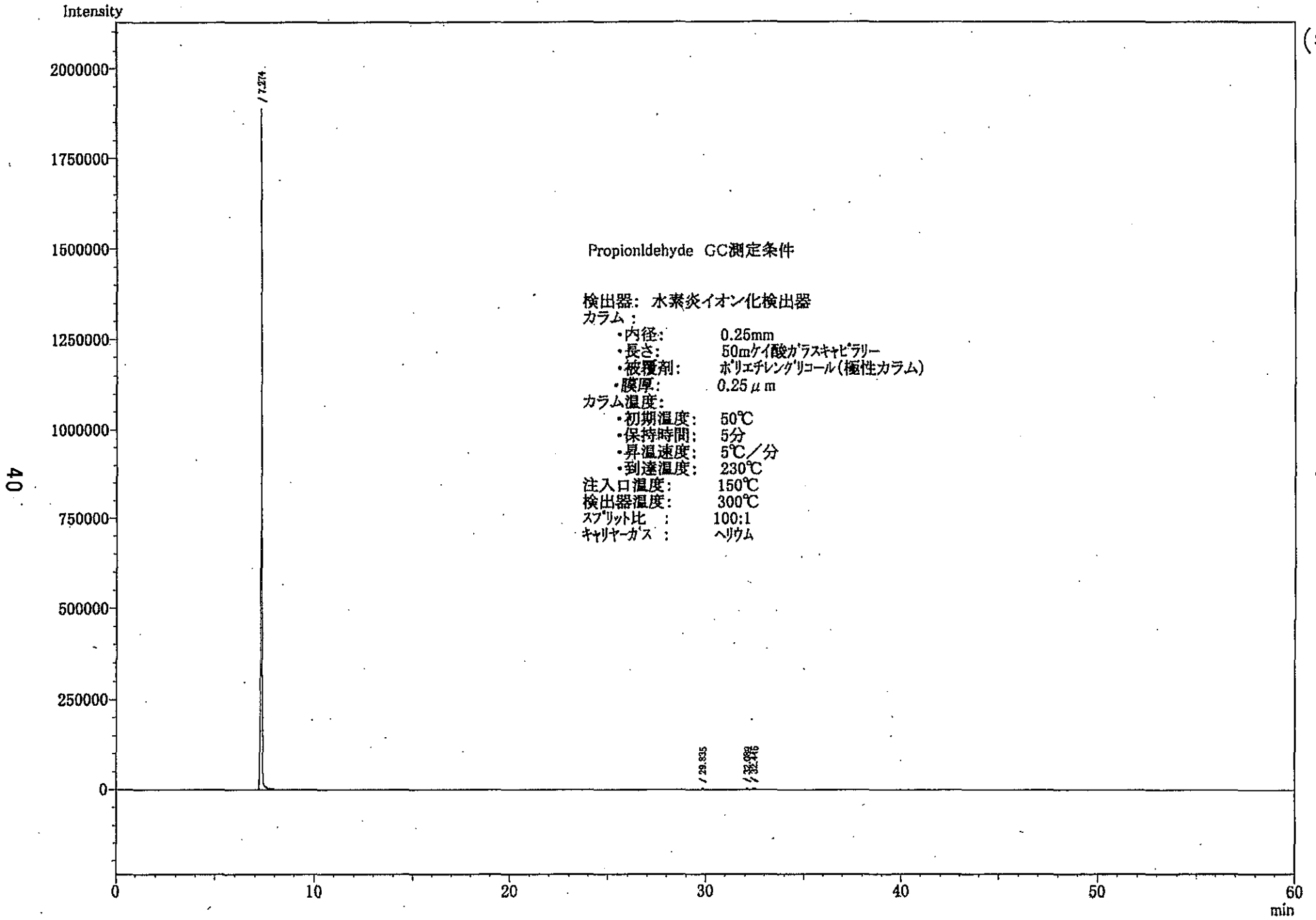
水分

JECFA には水分含量 (2.5%以下) の規定がある。本品は蒸留精製され製造過程で生じる水は十分除去されていること、また水分含量は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では「水分」に係る規格を設定しないこととした。

香料「プロピオンアルデヒド」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		97.0%以上	97%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless, mobile liquid/sharp, pungent odour
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.360~1.380(20°C)	1.360~1.380(20°C)
	比重	0.796~0.814(25/25°C)	0.800~0.805(25/25°C)
	酸価	5.0以下	5.0以下
沸点		(設定せず)	49°C
溶解性		(設定せず)	アルコール、エーテル、水に溶ける
蒸留範囲		(設定せず)	46~50°C
水分		(設定せず)	2.5%以下
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成20年11月20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20年11月27日	第264回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年2月2日	第67回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年2月19日 ～平成21年3月20日	第274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21年4月2日	第280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21年4月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年4月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成21年7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成21年4月28日開催）

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
棚元 憲一	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部
村田 容常	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
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
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

答申（案）

プロピオンアルデヒドについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり使用基準及び成分規格を設定することが適当である。

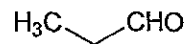
使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

プロピオンアルデヒド（案）

Propionaldehyde



$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

分子量

58.08

Propanal [123-38-6]

含 量 本品は、プロピオンアルデヒド ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) 97.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.360 \sim 1.380$

(2) 比重 $d_4^{25} = 0.796 \sim 0.814$

(3) 酸価 5.0 以下（香料試験法）

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法により次の操作条件 で定量する。なお、検液注入後、0～60 分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対するプロピオンアル

デヒドのピーク面積百分率を求め、含量とする。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器又は熱伝導度検出器

カラム 内径 0.25~0.53mm, 長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に, ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン又はポリエチレングリコールを 0.25~1 μ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50°Cで 5 分間保持し, その後毎分 5°Cで昇温し, 230°Cに到達後, 19 分間保持する。

注入口温度 125~175°C

検出器温度 250~300°C

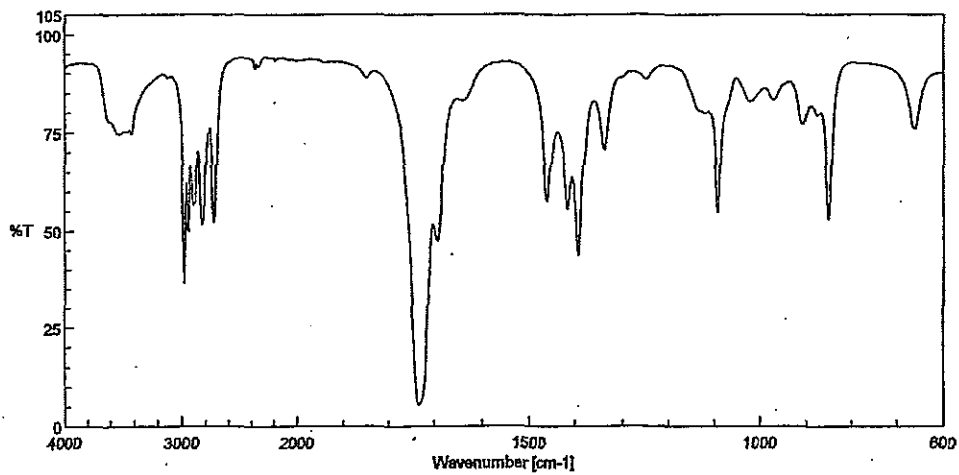
注入方式 スプリット(30 : 1~250 : 1)。ただし, いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

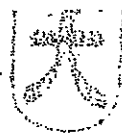
キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 被検成分のピークが 5~10 分間に現れるように調整する。

参照赤外吸収スペクトル

プロピオンアルデヒド





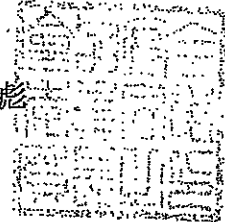
府食第311号
平成21年4月2日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年11月20日付け厚生労働省発食安第1120004号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプロピオンアルデヒド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

プロピオンアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

プロピオンアルデヒド

2009年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
4. その他.....	7
5. 摂取量の推定.....	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	8
8. JECFA における評価.....	8
III. 食品健康影響評価.....	8
<別紙：香料構造クラス分類（プロピオンアルデヒド）>.....	9
<参照>.....	10

<審議の経緯>

- 2008年11月21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1120004号）、関係書類の接受
- 2008年11月27日 第264回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年2月2日 第67回添加物専門調査会
- 2009年2月19日 第274回食品安全委員会（報告）
- 2009年2月19日より2009年3月20日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年4月1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
- 2009年4月2日 第280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>

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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>

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「プロピオンアルデヒド」(CAS 番号: 123-38-6) 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、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖毒性に関するものである。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラス I に分類され、安全マージン (15,000~22,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (230~330 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

プロピオンアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1)

和名：プロピオンアルデヒド

英名：Propionaldehyde、Propanal

CAS 番号：123-38-6

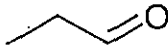
3. 分子式 (参照 1)

C_3H_6O

4. 分子量 (参照 1)

58.08

5. 構造式 (参照 1)



6. 評価要請の経緯

プロピオンアルデヒドは、発酵、加熱等により生成し、酒類等に含まれるほか、果実、乳製品等に天然に存在する成分である (参照 2)。欧米では焼菓子、清涼飲料、アルコール飲料、冷凍乳製品、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンディー類等、様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合 (EU) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、香料の成分として、プロピオンアルデヒドについて評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知) にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0、1、10、100、1,000 mg/kg 体重/日）において、1,000 mg/kg 投与群の雌に投与期間を通じて体重の低値がみられた。臓器重量に関しては、1,000mg/kg 投与群の雄で胸腺の重量及び比重量の有意な低値、雌においても減少傾向が認められた。また、雌の下垂体比重量の有意な高値がみられた。尿検査、剖検及び病理組織学的検査から、雌雄の最高用量群において、食道から空腸にわたって壊死/潰瘍、細胞浸潤、出血等の変化が認められ、消化管への強い傷害性が観察された。雄の最高用量群では、精巣の精細胞の減少と精母細胞の変性等の生殖器への影響が認められ、また、摂水量及び尿量の高値並びに尿 pH の低値を伴う尿管管上皮細胞の変性、壊死、好塩基性化等の変化が観察され、雌においても尿 pH の低値、比重量の増加が観察され、腎臓への影響も認められた。胸腺の重量低下については、病理組織学的検査において最高用量群の雌雄ともに萎縮がみられたが、消化管傷害によるストレス性の二次的な変化の可能性が考えられた。また、雌の下垂体比重量増加については、病理組織学的検査において変化はみられず、毒性学的意義は不明であった。

これら以外の全ての投与群の一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び眼科的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。

これらの結果より、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験を以下にまとめた。

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験では、0.1~10 mg/plate の用量で陰性の結果が報告されている。膜透過性に係る遺伝子が野生型の変異株 TA1950、TA1952、TA1534 を用いた試験では、TA1534 のみ代謝活性化系非存在下の用量 20 mM (1.16 mg/mL) 以上で陽性とされたが、膜透過性が高く被験物質を細胞内により多く取り込みうると考えられる TA98 等で陰性であった前述の試験結果と矛盾していた。（参照 5、6、7、8、9）

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (V79 細胞) を用いた前進突然変異

試験（最高濃度 90 mM (5.2 mg/mL)）で陽性、V79 細胞を用いた試験（1 μ M (0.000058 mg/mL)）では陰性の結果が報告されている。（参照 10、11）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO-k1 細胞）を用いた DNA 損傷試験（最高濃度 4.5 mM (0.26 mg/mL)）においては、用量依存的に DNA の 1 本鎖の切断が認められたが、DNA-DNA 架橋は認められないとされている。（参照 12）

大腸菌（*Escherichia coli* HB101）由来のプラスミド（pUC13）DNA と子牛の胸腺ヒストンを用いた DNA-タンパク質架橋形成試験（最高濃度 250 mM (15 mg/mL)）では、1 架橋形成当たりに必要な濃度は 294 mM (17 mg/mL) と推定されており（参照 13）、EB ウイルスによる形質転換後のヒト Burkitt リンパ腫細胞を用いた DNA-タンパク質架橋試験（最高濃度 75 mM (4.4 mg/mL)）では、細胞毒性のみられた最高用量群においてのみ弱い架橋形成が認められたとされている（参照 14）。

不定期 DNA 合成（UDS）試験（最高濃度 100 mM (5.8 mg/mL)）では、雄のラット肝細胞を用いた試験、ヒト肝細胞を用いた試験とも陰性であったとされている。（参照 15、16）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験（最高濃度 0.5 mg/mL）では代謝活性化の有無に関わらず陽性であったが（参照 17）、ヒトリンパ球を用いた試験（0.002% (0.016 mg/mL) で 24 時間及び 48 時間処理、0.003% (0.024 mg/mL) で 48 時間処理）においては陰性の結果が報告されている（参照 18）。

CHO 細胞、チャイニーズ・ハムスター胚二倍体細胞（CHED 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1.6 mg/mL）では、代謝活性化の有無に関わらずいずれも陽性とされている。（参照 19、20）

7 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与（オリーブ油）による GLP 下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 2,000 mg/kg 体重/日）では陰性の結果が報告されている。（参照 21）

以上の結果から、TA1534を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、①10 mMでは陰性にも関わらず、2倍の濃度でしかない20 mM又はそれ以上の濃度で極端に顕著な陽性が認められており、②TA1534と同様のフレームシフト型の変異を検出する株として通常用いられ、TA1534と比べて一般に化学物質の膜透過性がより高いと考えられるTA98を用いた場合には約70 mM (10 mg/plate) まで陰性の結果であった。よって、TA1534で陽性が得られたメカニズムについては疑問が残り、これをもって復帰突然変異試験結果が陽性であるとは判断できない。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験等で陽性の結果が得られているものの、現行ガイドラインの限界用量である2,000 mg/kg 体重/日まで試験されたマウス *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。ラット肝細胞及

びヒト肝細胞を用いたUDS試験はいずれも陰性であった。したがって、本物質には、少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

4. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

CDラット（各群雌雄各15匹）を用いてGLP下で行われた吸入による反復投与・生殖毒性併合試験（0、150、750、1,500 ppm、親動物の雄は52日間、雌は交配14日前から妊娠20日までの最長48日間、6時間/日、7日/週暴露。その後雌は児分娩後4日まで児動物とともに暴露させず。）について、EPAがピアレビューを行い、以下のように評価している。

親動物の雌では、暴露第1週の750 ppm及び1,500 ppm暴露群並びに妊娠前半の1,500 ppm暴露群で体重増加抑制がみられ、妊娠期間中の1,500 ppm暴露群で摂餌量の減少が認められた。親動物の雄では、1,500 ppm暴露群でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の上昇、単球数及び赤血球数の増加が認められたが、これらは脱水状態を示唆するものとされた。親動物の雌雄においてみられた鼻腔の病変の程度は、150 ppm暴露群において軽微、750 ppm暴露群において軽度～中等度、1,500 ppm暴露群において中等度～重度と用量に応じて増加していた。親動物が1,500 ppm暴露群の児動物では、生後4日間における体重増加の有意な抑制がみられたが、観察期間が短いこと等から生物学的意義はないものとされた。これらの結果より、LOAELは150 ppm (360 mg/m³) とされている。

本試験は経口投与による試験成績ではないことから、食品健康影響評価には用いなかった。（参照6、22、23）

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ230、330 µgである（参照1、24）。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから（参照25）、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ230から330 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約460倍であると報告されている（参照26）。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (230～330 µg/人/日) を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取

量 (0.0046~0.0066 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 15,000~22,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。本物質は、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によりプロピオン酸に代謝され、プロピオン酸は脂肪酸の代謝経路に入り二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄されると考えられる。(参照 6、25、27)

なお、ALDH の遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が報告されており、日本人では ALDH2 の活性が消失しているヒトが多いことが知られている。ALDH2 の活性消失により、アルコール感受性が高いヒトの場合は、感受性が低いヒトと比較して血中アルデヒド濃度が上昇しやすい可能性はあるが、少なくとも香料として用いられる低用量域では、別の代謝経路が補完的に働くものと考えられる。(参照 6、28、29、30)

8. JECFA における評価

JECFA は、本物質を飽和脂肪族非環式直鎖状 1 級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価し、推定摂取量 (230~330 µg/人/日) は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回るため、本物質の香料としての安全性に問題はないとしている。(参照 24)

III. 食品健康影響評価

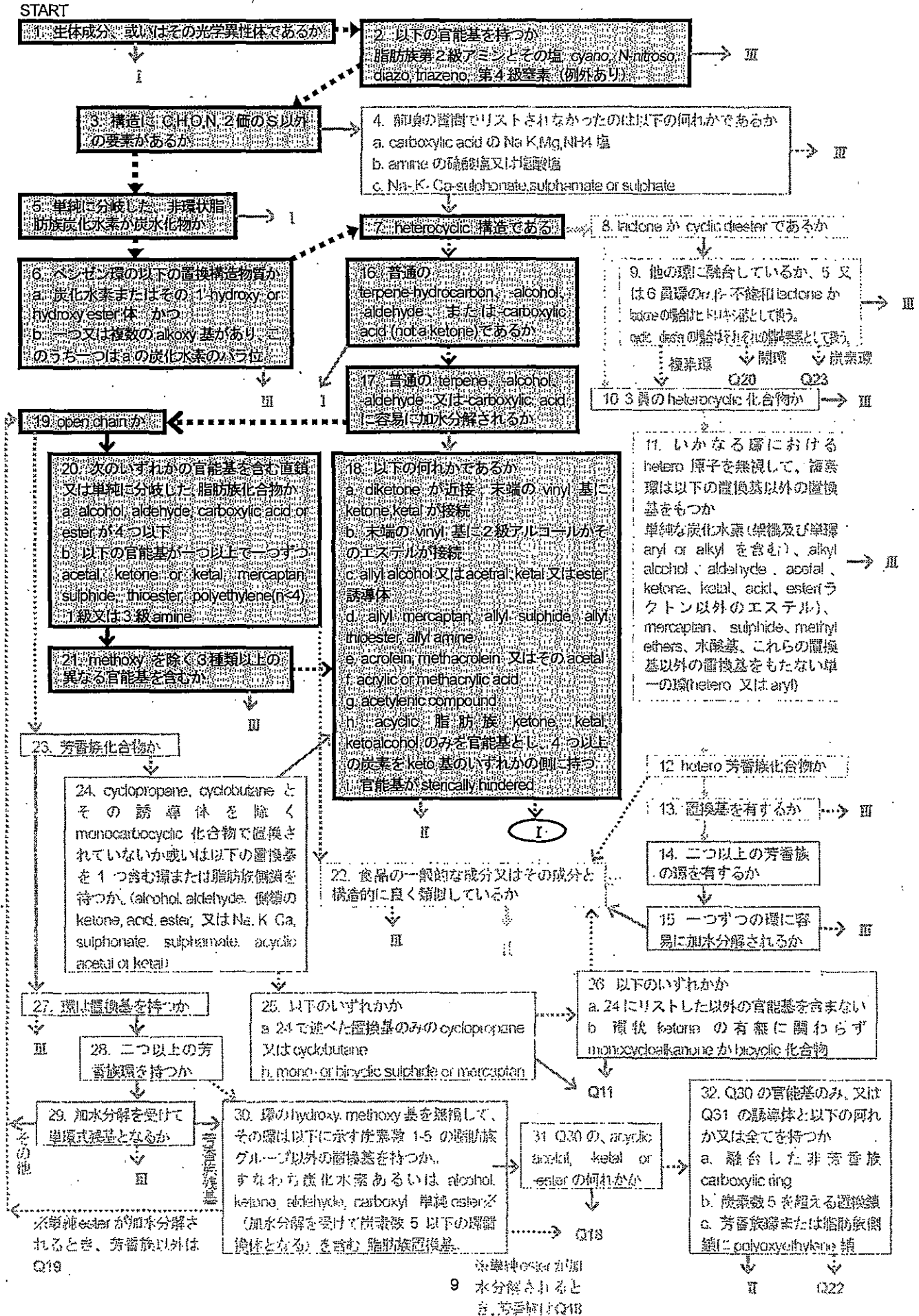
本物質の遺伝毒性試験において、TA1534 を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、そのメカニズムについては疑問が残り、これをもって復帰突然変異試験結果が陽性であるとは判断できない。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験等で陽性の結果が得られているものの、現行ガイドラインの限界用量である 2,000 mg/kg 体重/日まで試験されたマウス *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。したがって、本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照 3) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (15,000~22,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (230~330 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

プロピオンアルデヒドは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (プロピオンアルデヒド)

YES: —→ , NO:→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in 2008) (未公表)
- 2 TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek) Nutrition and Food Research Institute: Volatile compounds in food, qualitative and quantitative data, seventh edition; 1996
- 3 香料安全性評価法検討会: 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成15年11月4日)
- 4 (株) ボゾリサーチセンター: 平成15年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 ラットによるプロパナールの90日間反復強制経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験)。2004
- 5 Sampson EM and Bobik TA: Microcompartments for B₁₂-dependent 1,2-propanediol degradation provide protection from DNA and cellular damage by a reactive metabolic intermediate. J Bacteriology 2008; 190: 2966-2971
- 6 U.S. EPA: Toxicological review of propionaldehyde (CAS 123-38-6) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS); 2008
- 7 Aeschbacher HU, Wolleb U, Loeliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chemistry and Toxicology 1989; 27(4): 227-232
- 8 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B and Zeiger E: Salmonella mutagenicity tests: II results from the testing of 270 chemicals. Environmental Mutagenesis 1986; 8(Supplement 7): 1-119
- 9 Dillon D, Combes R and Zeiger E: The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. Mutagenesis 1998; 13(1):19-26
- 10 Brambilla G, Cajelli E, Canonero R, Martelli A and Marinari UM: Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of *n*-alkanals produced by lipid peroxidation. Mutagenesis 1989; 4(4): 277-279
- 11 Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-498
- 12 Marinari UM, Ferro M, Sciaba L, Finollo R, Bassi AM and Brambilla G: DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. Cell Biochemistry and Function 1984; 2: 243-248
- 13 Kuykendall JR and Bogdanffy MS: Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. Mutation Research 1992; 283: 131-136

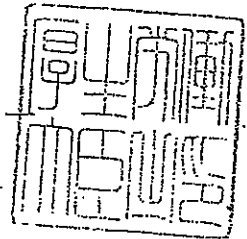
- 14 Costa M and Zhitkovich A: DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1997; 50: 433-449
- 15 Martelli A, Canonero R, Cavanna M, Ceradelli M and Marinari UM: Cytotoxic and genotoxic effects of five *n*-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutation Research* 1994; 323(3): 121-126
- 16 Martelli A: Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *In Vivo* 1997; 11: 189-194
- 17 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009)
- 18 Obe G and Beek B: Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence* 1979; 4: 91-94
- 19 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009)
- 20 Furnus CC, Ulrich MA, Terreros MC and Dulout FN: The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis* 1990; 5(4): 323-326
- 21 (財)残留農薬研究所: 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について プロパナールのマウスを用いた小核試験(厚生労働省委託試験)。2006
- 22 European Chemicals Bureau: IUCLID Dataset, propionaldehyde, year 2000 CD-ROM edition
- 23 OECD: SIDS (Draft) Initial Assessment Report for SIAM 3, Williamsburg, Virginia, 13-15 February 1995
- 24 WHO: Food Additives Series 40, saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids. (report of 49th JECFA meeting (1998))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>
- 25 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度厚生労働科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 26 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 27 プロピオンアルデヒドの構造ガラス (要請者作成資料)
- 28 Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1984; 81: 258-261
- 29 Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O. Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. *Free Radic Biol Med.* 2000; 29: 721-729

30. Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T, et al.: Effects of Aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(1): 69-73

厚生労働省発食安第0421005号
平成21年4月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舂添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 6-メチルキノリンの添加物としての指定の可否について
2. 6-メチルキノリンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成 21 年 6 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 21 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0421005 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 6-メチルキノリンの添加物としての指定の可否について
2. 6-メチルキノリンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

6-メチルキノリンの食品添加物の指定に関する部会報告書

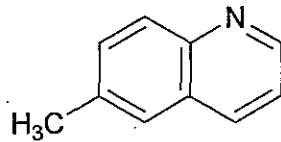
1. 品目名：6-メチルキノリン

6-Methylquinoline

[CAS.番号：91-62-3]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₁₀H₉N 143.19

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

6-メチルキノリンは、ウイスキーに含まれる成分である（製造工程においてピート（泥炭）の煙で乾燥させた麦芽に含まれるといわれている。）。欧米では焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンディー類等様々な加工食品に、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成20年11月20日付け厚生労働省発食安第1120005号により食品安全委員会あて意見を求めた6-メチルキノリンに係る食品健康影響評価については、平成21年2月2日及び同年3月23日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成21年5月21日付けで通知されている。

評価結果：6-メチルキノリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果（案）によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量はそれぞれ 0.01、4 μg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 0.01 から 4 μg の範囲になると推定される。なお、本物質の香料としての摂取量と、食品中にもともと存在する成分としての摂取量との比に関する情報は得られていない。

7. 新規指定について

6-メチルキノリンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

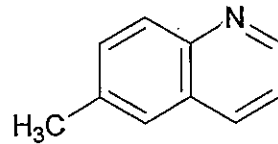
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

6-メチルキノリン (案)

6-Methylquinoline

C₁₀H₉N

分子量 143.19

6-Methylquinoline [91-62-3]

含 量 本品は、6-メチルキノリン (C₁₀H₉N) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.611 \sim 1.617$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 1.060 \sim 1.066$

(3) 酸価 1.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法により次の操作条件で定量する。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器又は熱伝導度検出器

カラム 内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン又はガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25~1 μ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 150°Cから毎分 5°Cで昇温し、230°Cに到達後、24 分間保持する。

注入口温度 225~275°C

検出器温度 250~300°C

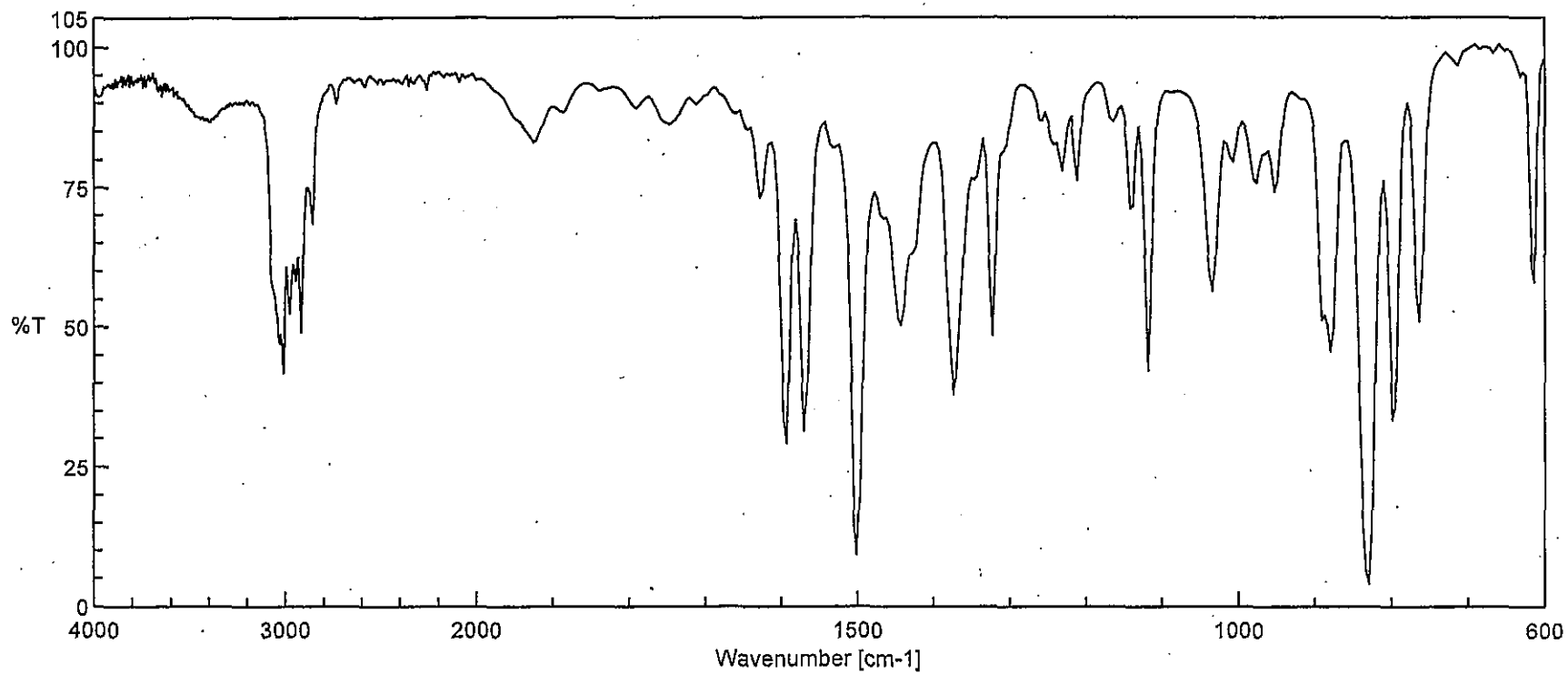
注入方式 スプリット(30 : 1~250 : 1)。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 被検成分のピークが 5~20 分間に現れるように調整する。

参照赤外吸収スペクトル

6-メチルキノリン



6-メチルキノリンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「刺激的な重いキノリン様香気の無色の油性液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では、6-メチルキノリンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、我が国では、これまで指定された香料については赤外吸収スペクトル(IR)を確認試験法として採用しており、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカー等において NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。

一方、本品 6-methylquinoline とその異性体である 2-methylquinoline、4-methylquinoline、7-methylquinoline、8-methylquinoline の5つの赤外吸収スペクトルを比較しても十分に違いが確認できるので、赤外吸収スペクトル測定法を確認試験とすることに問題はないと考えられる(各異性体のスペクトルについては別添を参照のこと)。

ゆえに本規格案では赤外吸収スペクトル測定法を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.611~1.617 (20℃)」を規格値としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.611~1.617 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「1.060~1.066 (25℃/25℃)」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.060~1.066 (25℃/25℃)」を採用した。
- (3) 酸価 JECFA は「1以下」を規格値としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA の規格値を採用することとした。なお、本規格案では、他の香料の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「1.0以下」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、6-メチルキノリンは、沸点が 259℃と高いため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグ

ラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量しても、6-メチルキノリンのピークを5～20分間に現れるように流量調整することが困難な可能性が懸念される。故に、操作条件(1)を基に、カラム温度を「150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24分間保持する」と変更することとした。

JECFAでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFAは、「溶解性：ベンゼン、エーテルに溶け、水に溶けにくい」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案ではIRによる確認試験、純度試験として酸価、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

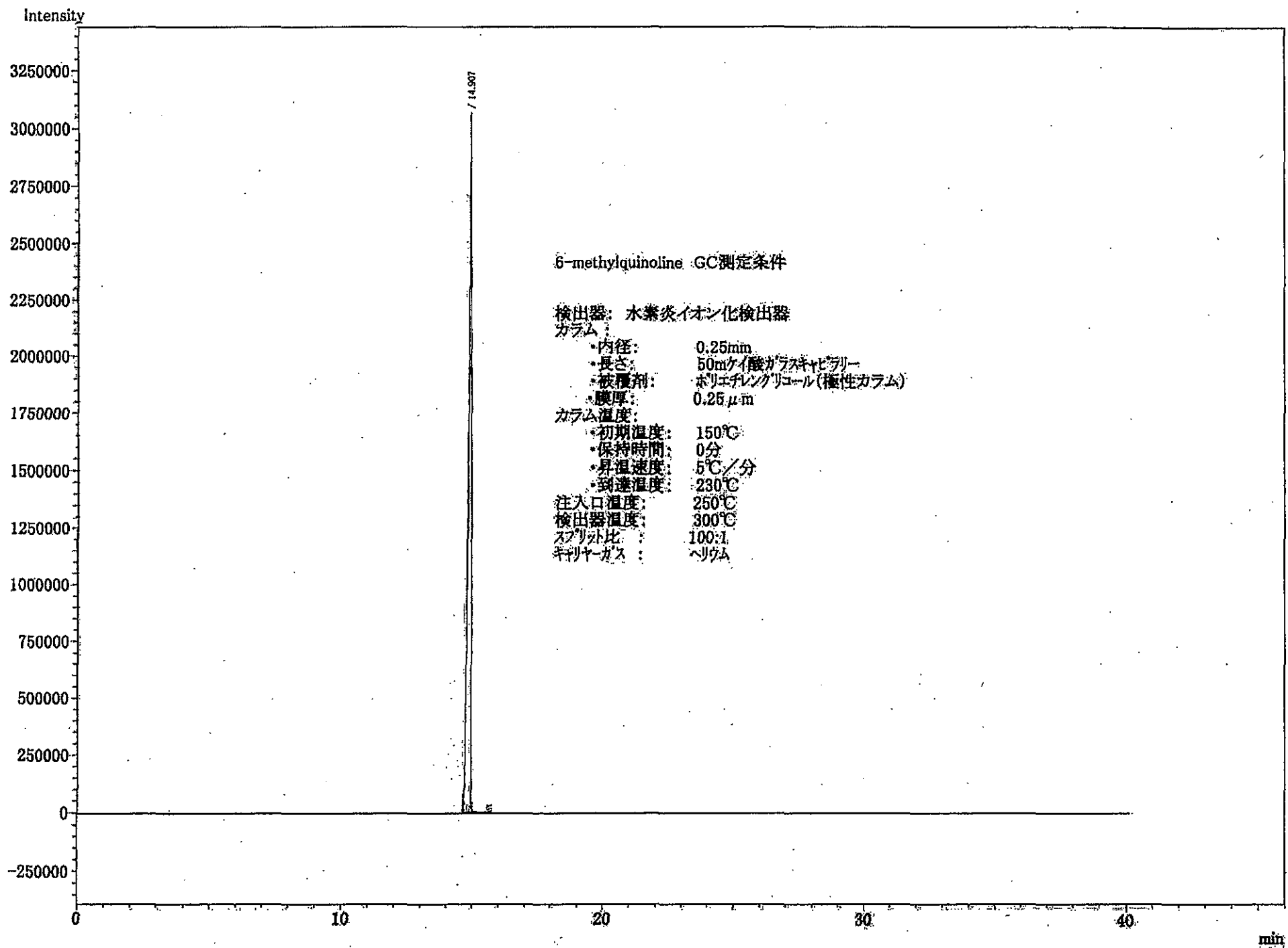
沸点

JECFAは沸点の規格を「259℃」としている。しかしながら、一般に香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理はGC法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「6-メチルキノリン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	98%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	Colourless oily liquid; Pungent heavy quinoline-like odour
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR
純度試験	屈折率	1.611~1.617(20°C)	1.611~1.617(20°C)
	比重	1.060~1.066(25/25°C)	1.060~1.066(25/25°C)
	酸価	1.0以下	1以下
沸点		(設定せず)	259°C
溶解性		(設定せず)	Soluble in benzene and ether; Slightly soluble in water
アルコールへの溶解性		(設定せず)	Soluble
定量法		GC法(特定)	GC法

7A



(参考)

これまでの経緯

平成20年11月20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20年11月27日	第264回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年2月2日	第67回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年3月23日	第69回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年4月9日 ～平成21年5月8日	第281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21年4月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年4月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成21年7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成21年4月28日開催）

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
棚元 憲一	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部
村田 容常	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
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
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

答申（案）

6-メチルキノリンについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり使用基準及び成分規格を設定することが適当である。

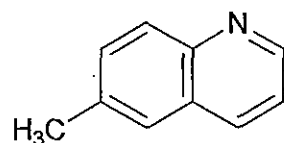
使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

6-メチルキノリン（案）

6-Methylquinoline



$C_{10}H_9N$

分子量

143.19

6-Methylquinoline [91-62-3]

含 量 本品は、6-メチルキノリン ($C_{10}H_9N$) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.611 \sim 1.617$

(2) 比重 $d_4^{25} = 1.060 \sim 1.066$

(3) 酸価 1.0 以下（香料試験法）

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法により次の操作条件 で定量する。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器又は熱伝導度検出器

カラム 内径 0.25~0.53mm, 長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に, ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン又はガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25~1 μ m の厚さで被覆したものの。
カラム温度 150°Cから毎分 5°Cで昇温し, 230°Cに到達後, 24 分間保持する。

注入口温度 225~275°C

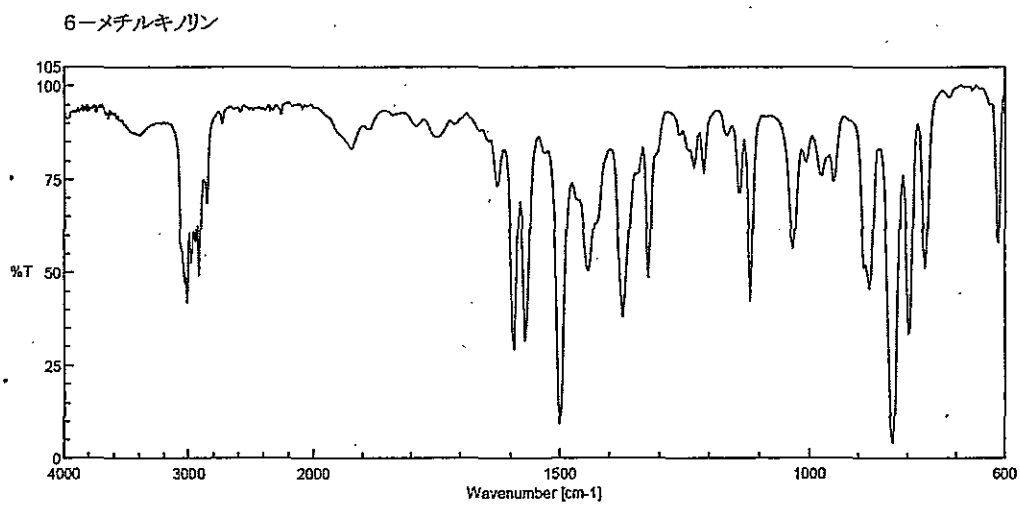
検出器温度 250~300°C

注入方式 スプリット(30 : 1~250 : 1)。ただし, いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 被検成分のピークが 5~20 分間に現れるように調整する。

参照赤外吸収スペクトル





府食第499号

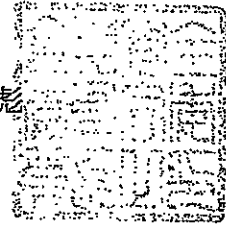
平成21年5月21日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年11月20日付け厚生労働省発食安第1120005号をもって貴省から当委員会に意見を求められた6-メチルキノリン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

6-メチルキノリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

6-メチルキノリン

2009年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定.....	6
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFA における評価.....	8
III. 食品健康影響評価.....	8
<別紙：香料構造クラス分類（6-メチルキノリン）>.....	9
<参照>.....	10

<審議の経緯>

2008年11月21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1120005号）、関係書類の接受

2008年11月27日 第264回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年3月23日 第69回添加物専門調査会

2009年4月9日 第281回食品安全委員会（報告）

2009年4月9日より2009年5月8日 国民からの御意見・情報の募集

2009年5月19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

2009年5月21日 第286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>

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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>

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「6-メチルキノリン」(CAS 番号 : 91-62-3) 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、反復投与毒性、発がん性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラスⅢに分類され、安全マージン (28,000~11,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.01 µg~4 µg /人/日) は構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg /人/日) を下回ることを確認した。

6-メチルキノリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1、2)

和名：6-メチルキノリン

英名：6-Methylquinoline

CAS 番号：91-62-3

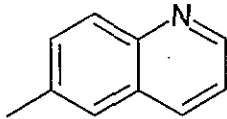
3. 分子式 (参照 1)

$C_{10}H_9N$

4. 分子量 (参照 1)

143.19

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

6-メチルキノリンは、ウイスキーに含まれる（製造工程においてピート（泥炭）の煙で乾燥させた麦芽に含まれるといわれている。）成分である（参照 1、3、4）。欧米では焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンディー類等様々な加工食品に、風味の向上等の目的で添加されている（参照 2）。

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合（EU）諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、香料の成分として 6-メチルキノリンについて評価資料がまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知）にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。（参照 5）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

CD ラット（雌雄）への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験（雄 0、2.2 mg/kg 体重/日、雌 0、2.7 mg/kg 体重/日）では、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は、本試験での雄の最高用量である 2.2 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 6）

2. 発がん性

8 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 43~46 匹）への混餌投与による 104 週間の発がん性試験（0、0.05% ; 0、25 mg/kg 体重/日¹）において、被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていない。（参照 7）

なお、国際機関（International Agency for Research on Cancer（IARC）、European Chemicals Bureau（ECB）、U. S. Environmental Protection Agency（EPA）及び National Toxicology Program（NTP））による発がん性評価は行われていない。

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が報告されている。代謝活性化系非存在下ではいずれも陰性であった。（参照 8、9、10、11、12、13、14）

ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）を用いた伴性劣性致死試験（10 mM（1.4 mg/mL））では、陰性とされた。（参照 10）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験においては、代謝活性化系存在下（最高濃度 0.25 mg/mL）では陽性、代謝活性化系非存在下（最高濃度 0.17 mg/mL）では陰性の結果が報告されている。（参照 15）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた姉妹染色分体交換試験（最高濃度 0.17 mg/mL）では、代謝活性化の有無に関わらず陽性とされた。（参照 16）

SD ラットより摘出した肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験（最高濃度 500 μ M（0.07 mg/mL））では、陰性とされた。（参照 17）

9 週齢の BDF₁ マウス（各群雄各 6 匹）への 2 日間強制経口投与（コーン油）

¹ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定。（参照 18）

種	体重 (kg)	一日摂餌量 (g/動物/日)
ラット (老)	0.40	20

による GLP 下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 900 mg/kg 体重/日) では陰性の結果が報告されている (参照 19)。また、10~14 週齢の NMRI マウス (各群雌雄各 4~6 匹) への単回腹腔内投与 (オリーブ油) による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 572 mg/kg 体重) でも陰性とされた (参照 10)。

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験において代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られているものの、ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験では陰性であった。当該 UDS 試験については、4-メチル体のほか、復帰突然変異試験では 6-メチル体よりも作用の弱い 8-メチル体が陽性となっていることから、生体内においては、遺伝毒性のある物質に代謝されにくいのか、又は遺伝毒性のある物質に代謝されてもさらに他の物質に速やかに代謝されるものと推察された。さらに、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験においても代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られているが、高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。したがって、発がん性試験において被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていないことも勘案すると、本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.01 µg、4 µg である (参照 20)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 21)、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.01 から 4 µg の範囲になると推定される。なお、本物質の香料としての摂取量と、食品中にもともと存在する成分としての摂取量との比に関する情報は得られていない。

6. 安全マージンの算出

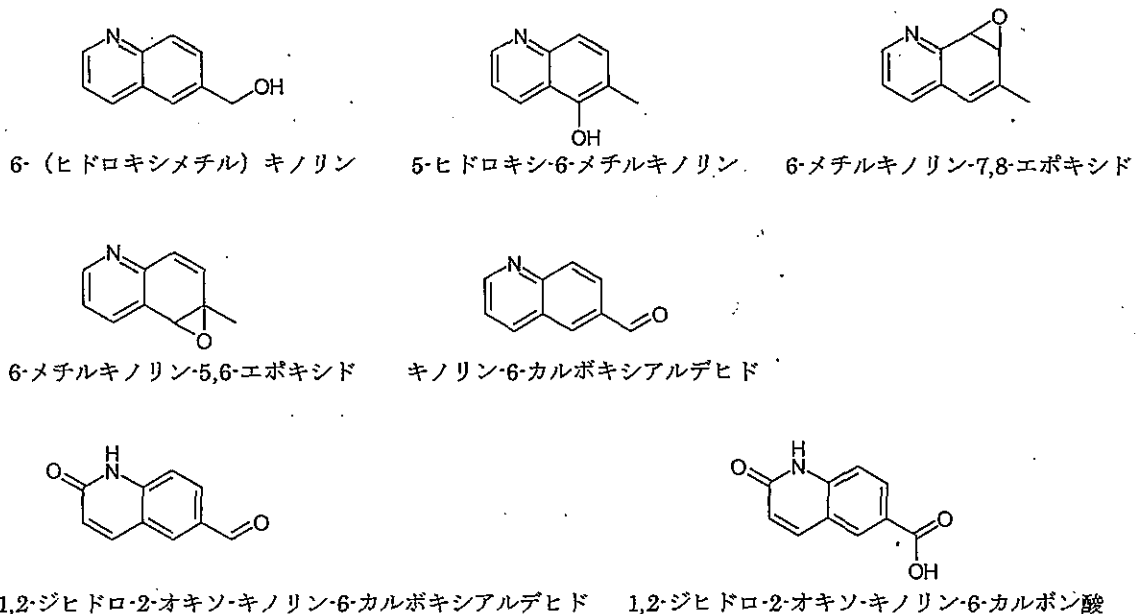
90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 2.2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01~4 µg /人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000002~0.00008 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 28,000~11,000,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、アルキル置換基を持つキノリン誘導体である。このようなキノリン誘導体には、主として側鎖のアルキル基の酸化を受けるほか、環のエポキシ化及び環の水酸化を受ける代謝経路があるとされている（参照 20）。本物質は、アルデヒドオキシダーゼにより、メチル基が酸化されてキノリン-6-カルボキシアルデヒドとなった後、2位の炭素が酸化を受け、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリン-6-カルボキシアルデヒド、さらに 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリン-6-カルボン酸に代謝されるとの報告がある（参照 22）。本物質をラット肝ミクロソームと反応させる *in vitro* 試験においては、6-（ヒドロキシメチル）キノリンと 6-メチルキノリン-5,6-エポキシドが主要な代謝物であった。フェノバルビタールによる誘導を行ったラット肝ミクロソームを用いた場合は、6-メチルキノリン-5,6-エポキシドを生成する割合が増した。一方、3-メチルコラントレンで誘導したラット肝ミクロソームを用いた場合は、6-（ヒドロキシメチル）キノリンに加えて 5-ヒドロキシ-6-メチルキノリンが主に認められたほか、6-メチルキノリン-7,8-エポキシド、6-メチルキノリン-5,6-エポキシドが代謝物として特定された（参照 20、23）。したがって、本物質の主な代謝経路は、メチル基の酸化及び環の酸化とそれに引き続くグルクロン酸抱合や硫酸抱合による尿中への排泄と、環のエポキシ化とそれに続くグルタチオン等との抱合による無毒化と考えられる（参照 20）。

本物質及びその推定代謝物は生体成分ではなく、キノリン環の水酸化等の代謝経路が存在するものの、二つ以上の芳香環を有し、一つずつの環に容易に加水分解されないことより構造クラスⅢに分類される。（参照 20、23、24）

図 6-メチルキノリンのラット肝との反応で生じる代謝物



8. JECFA における評価

JECFA は、本物質をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、遺伝毒性に関して「6-メチルキノリンについては、代謝活性化系存在下の復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験では陰性の結果が得られており、含窒素ヘテロ芳香族誘導体の速やかな吸収、分布、生体内変換及び排泄のための十分な解毒メカニズムが存在することを示唆して」おり、「入手可能な証拠に基づく遺伝毒性の可能性を示さない」とし、推定摂取量 (0.01 ~ 4 µg/人/日) が構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を下回るため、本物質の香料としての安全性に問題はないとしている。(参照 20)

Ⅲ. 食品健康影響評価

遺伝毒性に関しては、代謝活性化系存在下の細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られているものの、ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験や、高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。さらに、安全マージンの算出において参照した 90 日間反復投与毒性試験の約 10 倍の高用量による発がん性試験においても被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていない。

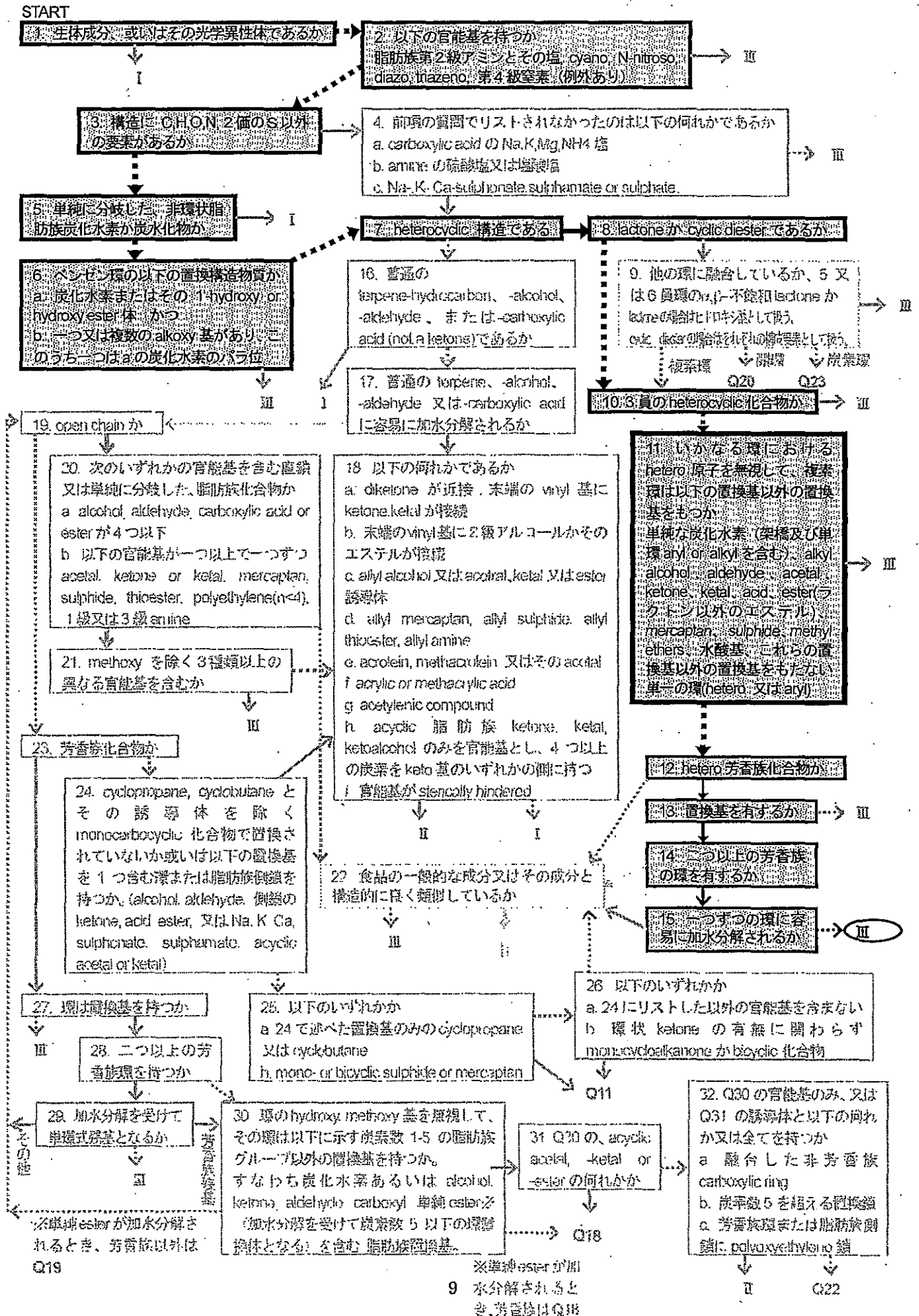
したがって、本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。

また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照 5) により、構造クラスⅢに分類され、安全マージン (28,000 ~ 11,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.01 µg ~ 4 µg/人/日) は構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を下回ることを確認した。

6-メチルキノリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (6-メチルキノリン)

YES: →, NO:→



※単純 ester が加水分解されると、芳香族以外 Q19

※単純 ester が加水分解されると、芳香族は Q18

<参照>

- 1 TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek) Nutrition and Food Research Institute: Volatile compounds in food (website accessed in October, 2005) (未公表)
- 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in 2008) (未公表)
- 3 Nishimura K, Masuda M: Minor constituents of whisky fusel oils. 1. basic, phenolic and lactonic compounds. Journal of Food Science. 1971; 36: 819-822
- 4 Viro M: Heterocyclic nitrogen compounds in whisky and beer. Chromatographia 1984; 19: 448-451
- 5 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日)
- 6 Posternak J.M and Linder A: Summaries of toxicological data. Fd. Cosmet. Toxicol. 1969; 7: 405-407
- 7 Fukushima S, Ishihara Y, Nishio O, Ogiso T, Shirai T. et al.: Carcinogenicities of quinoline derivatives in F344 rats. Cancer Letters 1981; 14(2): 115-123
- 8 Nagao M, Yahagi T, Seino Y, Sugimura T and Ito N: Mutagenicities of quinoline and its derivatives. Mutation Research 1977; 42: 335-342
- 9 Dong M, Schmeltz I, LaVoie E and Hoffmann D: Aza-arenes in the respiratory environment: analysis and assays for mutagenicity. Carcinogenesis Vol. 3: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons 1978; 97-108.
- 10 Wild D, King M.T, Gocke E and Eckhardt K: Study of artificial flavouring substances for mutagenicity in the salmonella/microsome, BASC and micronucleus tests. Fd. Chem. Toxic 1983; 21(6): 707-719
- 11 Takahashi K, Kamiya M, Sengoku Y, Kohda K and Kawazoe Y: Deprivation of the mutagenic property of quinoline: inhibition of mutagenic metabolism by fluorine substitution. Chem. Pharm. Bull 1988; 36(11): 4630-4633
- 12 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests : v. results from the testing of 311 chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis 1992; 19(suppl. 21): 2-141
- 13 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SA
- 14 Debnath A.K, Lopez de Compadre R.L and Hansch C: Mutagenicity of quinolines in *Salmonella typhimurium* TA100. A QSAR study based on hydrophobicity and molecular orbital determinants. Mutation Research 1992; 280: 55-65

- 15 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitroca.cadata&endpointlist=CAB&study%5Fno=741114&cas%5Fno=91%2D62%2D3&crumbspot=1
- 16 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitrosce.scedata&study_no=741114&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SCE
- 17 La Voie E.J, Defauw J, Fealy M, Way B.M and McQueen C.A: Genotoxicity of fluoroquinolones and methylquinolones. *Carcinogenesis* 1991; 12(2): 217-220
- 18 IPCS. Environmental Health Criteria 70, Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food 1987
- 19 (財)食品農医薬品安全性評価センター: 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査について 6-メチルキノリンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験)。2004
- 20 WHO: Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives(report of 63rd JECFA meeting (2004))
- 21 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成 14 年度厚生労働科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 22 Beedham C: Molybdenum hydroxylases as drug-metabolizing enzymes. *Drug Metabolism Reviews* 1985; 16(1&2): 119-156
- 23 Scharping C.E, Duke C.C, Holder G.M and Larden D: The hepatic metabolism of two methylquinolones. *Carcinogenesis* 1993; 14(5): 1041-1047
- 24 6-メチルキノリンの構造クラス (要請者作成資料)

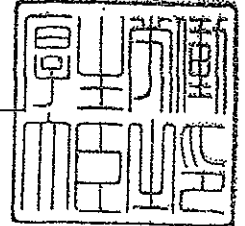
厚生労働省発食安第0623006号

平成21年6月23日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

亜塩素酸ナトリウムの添加物としての使用基準の一部改正について

平成 21 年 6 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0623006 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

亜塩素酸ナトリウムの添加物としての使用基準の一部改正について

亜塩素酸ナトリウムの使用基準の改正に関する部会報告書

1. はじめに

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殺菌料、漂白剤の一つであり、1963年7月に指定、2005年9月に使用基準の一部が改正されており、食品衛生法に基づく現行の使用基準は、「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、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。なお、わが国において許可されている殺菌、漂白等の目的で用いられるその他の塩素化合物の食品添加物として、1948年に「過酸化水素」、1950年に「次亜塩素酸ナトリウム」、1953年に「二酸化塩素」、1959年に「高度さらし粉」、2002年に「次亜塩素酸水」が指定されている。

2. 使用基準改正の概要

現在、かずのこ加工品には、ニシンの卵巣を調味液に浸漬するか、又は調味料、香辛料等を添加して加工処理を施したもののほか、軽度の施塩を行ったものである調味加工品（醤油漬け、山海漬け、松前漬け、刺身かずのこなど）、長期間の貯蔵を目的として塩に漬け込んだ塩蔵加工品（塩かずのこ）及び水洗いの後に乾燥した乾燥加工品（干しかずのこ）がある。

今回の使用基準の改正内容は、現行の使用基準の対象食品の「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。）」を「かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）」と改め、現在、亜塩素酸ナトリウムの使用が認められていない「塩蔵加工品」への適応拡大を行うものである。なお、使用量については、現行のかずのこの調味加工品の使用量（浸漬液 1kg につき 0.50g 以下）に準じるとともに、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こととする。

3. 諸外国における状況

米国においては、殺菌料として亜塩素酸ナトリウム溶液と一般的に安全とされる酸（GRAS 物質）を混合させた酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液の食肉・食肉製品、農産物への使用のほか、水産物の洗浄、解凍、輸送及び保存などの目的に使用が認められている。

欧州連合（EU）では、亜塩素酸ナトリウムは加工助剤であり、現時点では規制の対象とされていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、2007 年の第 68 回会合において、酸性化亜塩素酸ナトリウム（ADP）の一日摂取許容量（ADI）を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日に設定している。また、WHO は、2005 年に亜塩素酸を飲料水質ガイドライン対象物の一つとして評価し、耐容一日摂取量（TDI）を 30 μg/kg 体重/日に設定している。

4. 有効性

(1) 食品添加物としての有効性¹

① 大腸菌群等への殺菌効果について

亜塩素酸ナトリウム（ADP）の有効性を評価するために、かずのこの殺菌に用いた場合の大腸菌群に対する亜塩素酸ナトリウム（ADP）の殺菌効果を検討した。（表 1）

大腸菌群数は、対照区が 24 時間後に初発菌数に比べ約 10 倍増加したのに対し、次亜塩素酸ナトリウム処理の 6 時間後に減少、24 時間後まで同レベルを示した。一方、亜塩素酸ナトリウム処理で 6 時間後、24 時間後に減少を示し、初発菌数 10⁶ レベル/g 試料が 6 時間後には約 1/100 に、24 時間後には約 1/1000 に減少している。なお、一般細菌数についても大腸菌群への殺菌効果と同様の傾向である。（表 3）

表 1 大腸菌群および pH の変化

暴露時間	対照区		亜塩素酸 Na (500ppm)		次亜塩素酸 Na (500ppm)	
	MPN (CFU/g)	pH	MPN (CFU/g)	pH	MPN (CFU/g)	pH
調製時		6.7		7.3		9.5
0h	1.4×10 ⁶	6.2	1.4×10 ⁶	6.2	1.4×10 ⁶	9.1
6h	1.2×10 ⁶	6.2	1.1×10 ⁴	6.2	1.9×10 ⁵	6.4
24h	1.2×10 ⁷	6.0	8.5×10 ³	6.1	1.6×10 ⁵	6.1

② 殺菌工程中の濃度変化について

浸漬液中の亜塩素酸ナトリウム及び次亜塩素酸ナトリウムの濃度変化について検討した。（表 2）次亜塩素酸ナトリウムについては、卵中の血液や汚れに反応して分解し、24 時間後には濃度が減少するため、徐々に殺菌効果を失うことが確認された。

¹ 輸入かずのこの原卵に関する試験（北海道立中央水産試験場）

表2 浸漬液の亜塩素酸 Na および次亜塩素酸 Na 濃度の変化

暴露時間	ロシア産		アメリカ産	
	亜塩素酸 Na (ppm)	次亜塩素酸 Na (ppm)	亜塩素酸 Na (ppm)	次亜塩素酸 Na (ppm)
0 h	577 (100%)	521 (100%)	577 (100%)	521 (100%)
6 h	489 (84.7%)	376 (72.2%)	477 (82.7%)	46 (8.0%)
24h	404 (70.0%)	18 (3.5%)	401 (69.5%)	11 (2.1%)

③ 殺菌に係る至適濃度の検討について

亜塩素酸ナトリウムの至適濃度を定める目的で、異なる濃度 (50ppm、100ppm、250ppm、500ppm、1000ppm) の亜塩素酸ナトリウム溶液をかずのこの殺菌に用いた場合の一般細菌数の変化を測定した。(表3)

かずのこに対する亜塩素酸ナトリウム濃度による殺菌効果の比較では、250ppm以上の濃度で菌数が減少し、その濃度が高いほど、また浸漬時間が長いほどかずのこに対する殺菌効果は高まる傾向が明らかになった。

表3 亜塩素酸 Na 濃度による一般生菌数と pH の変化

暴露時間	対照区 (0ppm)		50ppm 区		100ppm 区	
	(CFU/g)	pH	(CFU/g)	pH	(CFU/g)	pH
調製時		6.7		6.8		6.9
0h	2.9×10^4	6.3	2.9×10^4	6.3	2.9×10^4	6.3
6h	2.9×10^4	6.1	1.5×10^4	6.2	1.2×10^4	6.2
24h	8.8×10^3	5.9	3.6×10^4	6.0	2.9×10^4	6.0
暴露時間	250ppm 区		500ppm 区		1000ppm 区	
	(CFU/g)	pH	(CFU/g)	pH	(CFU/g)	pH
調製時		7.0		7.3		7.8
0h	2.9×10^4	6.3	2.9×10^4	6.3	2.9×10^4	6.4
6h	1.0×10^3	6.2	1.0×10^4	6.1	1.4×10^4	6.2
24h	4.3×10^3	6.0	2.8×10^3	6.0	9.3×10^2	6.0

④ 漂白作用について

殺菌処理時の亜塩素酸ナトリウムの浸漬液において、亜塩素酸ナトリウムによるかずのこの漂白は若干起こる。

(2) かずのこに残存する亜塩素酸ナトリウムについて²

² 塩かずのこにおける亜塩素酸ナトリウムに関する試験 (北海道水産物加工協同組合連合会)

実際の製造ラインに準じて殺菌処理されたかずのこについて、洗浄による亜塩素酸ナトリウムの残存量の推移を検討した。(表4) 亜塩素酸ナトリウム 500ppm で 24 時間処理したかずのこ 5kg をボーメ 5°³の塩水 15kg 浸漬し、3 時間後に同塩水を捨て、再び塩水 15kg を加え、合計 32 時間まで計 4 回浸漬洗浄を行った。亜塩素酸ナトリウムの残存量は、電気伝導度検出器を用いたイオンクロマトグラフィー(「第 2 版 食品中の食品添加物分析法」試験 B:平成 17 年 9 月 16 日付厚生労働省通知食安基発第 0916001 号)によって測定した。

その結果、亜塩素酸ナトリウムの残存量は換水毎に減少し、洗浄 32 時間後に検出限界以下 (5mg/kg) になることが分かった。

表 4 実際の製造ラインに準じた時のかずのこの亜塩素酸ナトリウム残存量

工 程		合計時間 (hr)	残存亜塩素酸ナトリウム NaClO ₂ (mg/kg)		
①	亜塩素酸ナトリウム殺菌処理後	0	297.6	277.5	284.2
②	ボーメ 5° の塩水洗浄 (1 回目)	3	112.7	108.8	96.2
③	ボーメ 5° の塩水洗浄 (2 回目)	8	49.2	42.9	41.5
④	ボーメ 5° の塩水洗浄 (3 回目)	24	7.7	7.0	8.2
⑤	ボーメ 5° の塩水洗浄 (4 回目)	32	N.D	N.D	N.D

N.D < NaClO₂ 5 mg/kg

また、実際の製造ラインに準じて製造されたかずのこ塩蔵加工品 (5 検体) について亜塩素酸ナトリウムの残存量を調べたところ、亜塩素酸ナトリウムは検出されなかった。

なお、塩蔵形態のかずのこにおける亜塩素酸ナトリウムの分析精度を確認するために、かずのこ塩蔵原卵及び実際の製造ラインに準じて製造された塩かずのこ製品に 5mg/kg の亜塩素酸ナトリウムを添加した場合の回収率を求めた。その結果、5 回の繰り返し試験では、かずのこ塩蔵原卵における添加回収率はカナダ産 92.7±3.7%、アメリカ産 80.9±1.6%、ロシア産 81.4±1.3%、オランダ産 86.7±1.7% であり、実際の製造ラインに準じて製造された塩かずのこ製品 (アメリカ産) における添加回収率は 93.7±2.8% であった。

³ ボーメとは比重を示すもので、水溶液 100g 中に含まれる塩の量を表す。

5. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成21年4月13日付け厚生労働省発食安第0413001号により食品安全委員会あて意見を求めた亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価については、平成21年5月18日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が平成21年6月11日付けで公表されている。

亜塩素酸ナトリウムの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。

ADI	0.029mg/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）	2.9mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）
（安全係数）	100

なお、その詳細は下記の通りである。

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整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。

ADI	0.029mg/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)	2.9mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(安全係数)	100

6. 1日摂取量の推計等

上記の食品安全委員会の評価結果によると次の通りである。

亜塩素酸ナトリウムの使用が認められている食品は、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。）、ふき、ぶどう、ももである。過剰な見積もりとなることを前提に、野菜及び果実については平成19年国民健康・栄養調査の「野菜類」及び「果実類」の推定摂取量、かずのこの調味加工品及び塩蔵加工品については国内生産量をもとに1日摂取量を算出した（卵殻からの摂取量は無視しうると考えた。）ところ、それぞれ390g/日、0.25g/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50kgとし、野菜及び果実については該当する食品に係る現公定法上の検出下限値（1mg/kg）程度、かずのこの調味加工品及び塩蔵加工品に係る現公定法上の検出下限値（5mg/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0.0078mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして0.0058mg/kg 体重/日）と推定される。

7. 使用基準の改正について

食品衛生法第 11 条第 1 項の規定に基づき、亜塩素酸ナトリウムを「かずのこの塩蔵加工品（塩かずのこ）」に使用できるように、現行の使用基準を次のとおり改める。

（現行）

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（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）生食用野菜類、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。

（改正案）

亜塩素酸ナトリウムは、かずのこの加工品（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、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、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）生食用野菜類、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。

(参考)

これまでの経緯

平成21年4月13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使用基準の改正に係る食品健康影響評価について依頼
平成21年4月23日	第283回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年5月18日	第71回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年6月11日 ～平成21年7月10日	第289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21年6月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年6月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成21年7月3日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成21年7月現在）

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
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
棚元 憲一	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部
村田 容常	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
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
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

答申（案）

亜塩素酸ナトリウムについては、以下のとおり使用基準を改正することが適当である。

亜塩素酸ナトリウムは、かすのこの加工品（干しかすのこ及び冷凍かすのこを除く。）、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、かすのこの加工品（干しかすのこ及び冷凍かすのこを除く。）、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。

(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.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 化学名.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 性状.....	5
6. 評価要請の経緯.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）.....	6
2. 毒性.....	6
(1) 急性毒性.....	6
(2) 反復投与毒性.....	7
(3) 発がん性.....	10
(4) 生殖発生毒性.....	11
(5) 遺伝毒性.....	14
(6) 細胞毒性.....	15
(7) 抗原性.....	15
(8) ヒトにおける知見.....	15
(9) その他.....	16
3. 一日摂取量の推計等.....	17
III. 国際機関等における評価.....	18
1. JECFA における評価.....	18
2. 米国環境保護庁（EPA）における評価.....	18
3. FDA における評価.....	18
4. WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価.....	19
5. EU における評価.....	19
6. 国際がん研究機関（IARC）における評価.....	19
7. わが国における評価.....	19
IV. 食品健康影響評価.....	20
<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」(NaClO₂) (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 (HClO₂) になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO₂) のほか、塩化物イオン (Cl⁻)、二酸化塩素 (ClO₂)、亜塩素酸イオン (ClO₂⁻) 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内摂取許容量 (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「高度サラシ粉」、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、膵臓、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

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考ええる。

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考ええる。

（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

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える。

(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 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、

2.4 mg/L、1 L/日を含む飲料水を用量漸増法で投与した結果、血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の比（群平均値）の変化が認められたが、本論文の著者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 19、38）

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 週間観察したところ、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 19、38）

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臨床病理学的意義のある変化は認められなかった。（参照 39）

（9）その他

① 次亜塩素酸水に係る知見

添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007 年 1 月）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 21）

② 臭素酸について

添加物評価書「亜塩素酸水」（2008年6月）の付帯事項に従って、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤のロットの異なるもの3品それぞれを希釈して調製した亜塩素酸ナトリウムの500 µg/mL（亜塩素酸ナトリウムの使用基準の上限）水溶

液中の臭素酸含量について、繰り返し3回ずつ分析測定したところ、いずれも検出下限値 (0.002 µg/mL) 未満であった。(参照52、53)

清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008年11月)においては、臭素酸の非発がん毒性を指標とした場合のTDIを11 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを $2.8 \times 10^{-2}/(\text{mg/kg 体重/日})$ とされている。飲料水中の濃度は、前者に基づき寄与率を10%として体重50 kgの人が1日あたり2 L摂水すると仮定して算定すると0.03 µg/mLとなり、一方、後者に基づき生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベルを算定すると0.009 µg/mLとなる。(参照51)

上記試験における検出下限値はこれらのいずれをも下回っており、試験に用いた亜塩素酸ナトリウム500 µg/mL水溶液中の臭素酸は存在したとしてもさらに低い濃度でしか存在しないと判断される。

③ トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について

亜塩素酸ナトリウムは、次亜塩素酸ナトリウムと比較して有機物と反応しにくく刺激臭が少ない等の特徴があり、トリハロメタンの生成が少ないと考えられている。さらに、豆腐300 gを亜塩素酸ナトリウム100 ppm水溶液100 mL中に2~96時間浸漬処理してクロロホルムを指標に検索したところ、トリハロメタンの生成を認めなかった。(参照52)

また、亜塩素酸水 (pH5.5、有効塩素濃度100 mg/kg) に10分間浸漬した後に10分間すすぎ洗いしたキャベツを被験物質として測定した試験でも、トリハロメタンの生成を認めなかった。(参照12)

亜塩素酸ナトリウムを500 ppm (亜塩素酸ナトリウムの使用基準の上限) の濃度で含有する5%塩化ナトリウム水溶液に24時間浸漬することによるかずのこの中のビタミンE含量の低下は認められないことから、亜塩素酸ナトリウム処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種等は発生していないと推測される。(参照52)

また、亜塩素酸水 (有効塩素濃度100 mg/kg) に10分間浸漬処理したキャベツにおいても、還元型アスコルビン酸レベルの低下は認められていないことから、亜塩素酸水処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種等は生成していないと推測される。(参照12)

3. 一日摂取量の推計等

亜塩素酸ナトリウムの使用が認められている食品は、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。)、

¹ WHO 飲料水水質ガイドラインにおいては、10%発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベルと判断している。(参照51)

ふき、ぶどう及びももである。過剰な見積もりとなることを前提に、野菜及び果実については平成19年国民健康・栄養調査の「野菜類」及び「果実類」の推定摂取量、かずのこの調味加工品及び塩蔵加工品については国内生産量をもとに1日摂取量を算出した（卵殻からの摂取量は無視しうると考えた。）ところ、それぞれ390 g/日、0.25 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、野菜及び果実については該当する食品に係る現公定法上の検出下限値（1 mg/kg）程度、かずのこの調味加工品及び塩蔵加工品については調味加工品に係る現公定法上の検出下限値（5 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0.0078 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして0.0058 mg/kg 体重/日）と推定される。（参照52）

III. 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、ASC²の ADI は、ラット二世代生殖毒性試験結果（参照 29）に基づき、亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日、塩素酸イオン（ClO₃⁻）として 0.01 mg/kg 体重/日と設定することとされた。（参照 44）

2. 米国環境保護庁（EPA）における評価

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 14、19、32）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。

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。

3. FDA 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 9、8、11、45、46）

² 亜塩素酸ナトリウム（NaClO₂）水溶液（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。pH2.3～3.0 の範囲では HClO₂ は理論上 5～20% 生成するとされている。（参照 7～9、11））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。

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 47)

4. WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価

亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの二世世代生殖毒性試験(参照 14、29)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。

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している。

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 19)

5. EU 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 15)

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 19、48)

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。

亜塩素酸水については、添加物の指定に係る食品健康影響評価の結果、「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る。亜塩素酸ナトリウムの ADI は、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 49)

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 21)

IV. 食品健康影響評価

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 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 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。

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

<別紙1：亜塩素酸ナトリウム 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	17 19
	ウズラ	単回	経口				LD ₅₀ : ClO ₂ ⁻ として 493 mg/kg 体重	18 19
	ネコ	単回	経口	雄		ClO ₂ ⁻ として 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。	20	
	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。
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))	14 22
	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。	14 22
	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))	19 20

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 (つじき)	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)〉	14 19 23 24
	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。	14 24 25
	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)〉	14 19 24
	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。	14 19 26

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 (つぎ)	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))	14 19 24
	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))	14 19 24
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。	14 19 27
	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。	14 19 27
	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。	14 19
	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。	21
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))	22 19 14
	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))	14 19 24 28
	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))	14 19 24 28

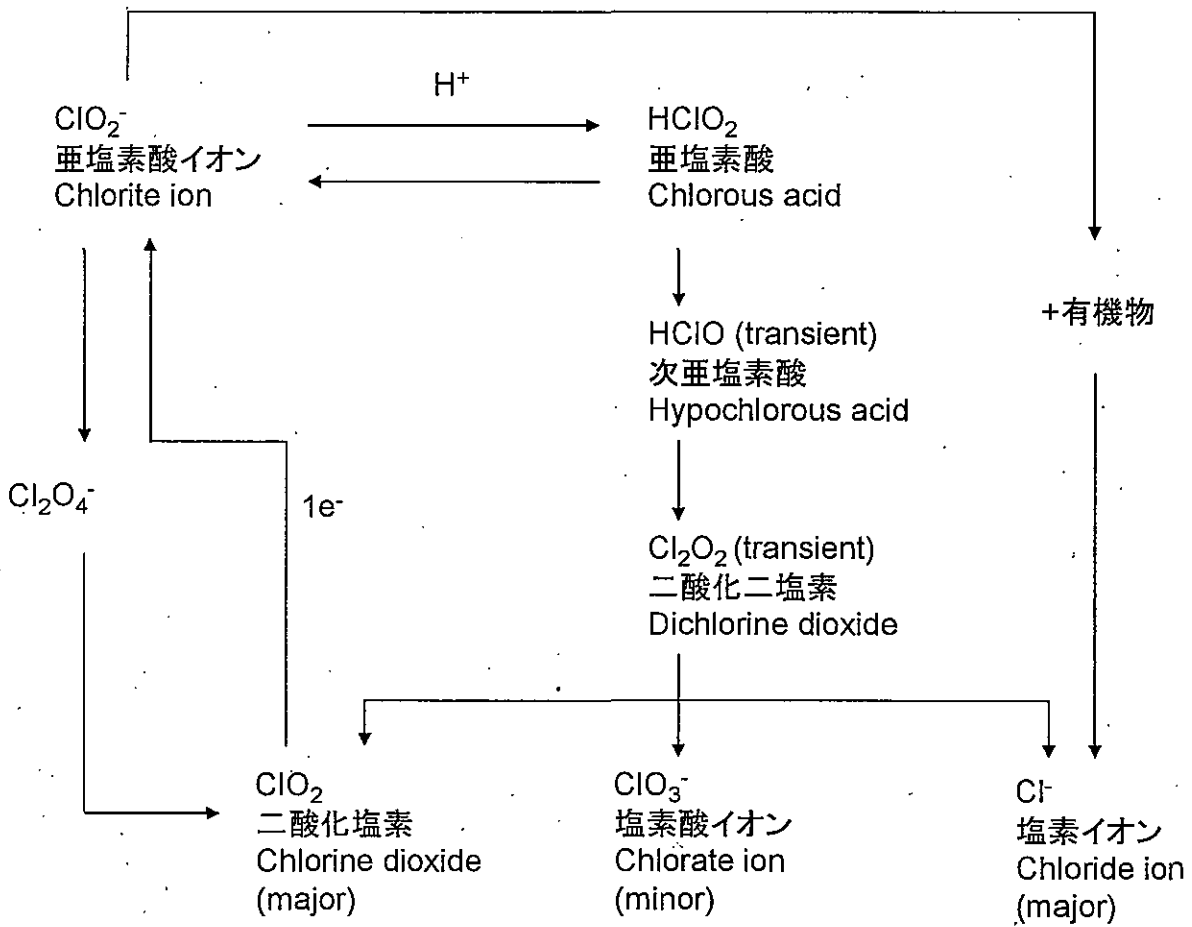
試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	参照 No.
生殖発生毒性 (ウサギ)	ラット	雄:交配前10日間、交配期間中 雌:交配前10日間、交配、妊娠、授乳期間	飲水	雌雄各30 (F0)	亜塩素酸ナトリウム	0、35、70、300 mg/L (ClO ₂ ⁻ として) F0: 雄:0、3.0、5.6、20.0、雌:0、3.8、7.5、28.6 F1: 雄:0、2.9、5.9、22.7、雌:0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日)	生殖、生殖器官の病理組織学的所見、精子数及び精子の形態に投与の影響は認められなかった。主に70及び300 mg/L 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))	14 19 24 29
	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腎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))	14 31
	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))	32 14 19
	ラット	2.5ヶ月間(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。	14 19 24 33
	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))	
	ラット	2.5ヶ月間(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)))	19 24 33
	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)	19 24 35

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	S. typhimurium 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)。	14 19 36
		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。	14 36
	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。	14 37
		小核試験	強制経口 5回	雌雄5	亜塩素酸ナトリウム	0、8、20、40 mg/kg 体重/日	陰性。	14 30
		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。	14 19 37
	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。	14 19 30
		精子形態異常試験					陰性。	
	In vitro	復帰突然変異試験	S. typhimurium TA98 TA100 TA1535 TA1537 Escherichia Coli WP2uvrA		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	21
	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。	21
	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。
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))	19 38
	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、数値は正常範囲内にあった。 (NOAEL : ClO ₂ ⁻ として 5 mg/L (36 µg/kg 体重/日相当))	19 38

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.
ヒトにおける知見(続き)	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。	39

*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2：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 Ni Y and Yin G: Disproportionation of chlorous acid at a strong acidity. *Ind. & Engin. Chem. Res.* 1998; 37: 2367-2372
- 2 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
- 3 International Dioxide Inc.: chlorine dioxide. sodium chlorite. disinfectant, sanitizer
(<http://www.idiclo2.com/clo2chem/onsite.html>)
- 4 Yin G and 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
- 5 Colman JE and Tilak BV: Sodium Chlorate, In: McKetta JJ et al., eds. *Encyclopedia of Chemical Processing and Design*, vol. 51, Marcel Dekkaer, Publisher 1994: 126-188
- 6 Cayce Worf C and Kere Kemp G: Acidified sodium chlorite (ASC)-Chemistry and mode of action. Alcide Corporation
- 7 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-siryou1-2.pdf>)
- 8 Kemp GK, Alcide Corp.: Food Additive Petition 0A4724-Acidified solutions of sodium chlorite for processing water applied to processed, comminuted or formed meat roducts 2001
- 9 FDA 21 CFR §173.325
- 10 Cayce Worf C and Kere Kemp G: Acidified sodium chloride solutions in food processing: a review
- 11 FDA 21CFR § 172. 325
- 12 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>)
- 13 Abdel-Rahman MS, Couri D and 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: 431-449
- 14 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
- 15 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)

- 16 Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1984; 3: 261-267
- 17 Musil J, Knotek Z, Chalupa J and Schmidt P: Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Technol. Water* 1964; 8:327-346
- 18 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)
- 19 WHO: Chlorite and Chlorate in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. (2005)
- 20 Heffernan WP, Guion C and Bull RJ: Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology* 1979; 2: 1487-1499
- 21 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007年1月））（平成19年1月25日府食第94号）。
(<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-hypochlorite190125.pdf>)
- 22 Moore GS and Calabrese EJ: Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 31-37
- 23 Harrington RM, Romano RR, Gates D and Ridgway P: Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1995; 14: 21-33
- 24 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)
- 25 Couri D and 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
- 26 Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig A and Boston J: Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in nonhuman primate. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 47-55
- 27 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. *Environ. Hlt. Perspect.* 1986; 69: 221-235
- 28 Carlton BD, Habash DL, Basaran AH, George EL and Smith MK: Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ. Res.* 1987; 42: 238-245
- 29 Gill MW, Swanson MS, Murphy SR and Bailey GP: Two-generation

- reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 2000; 20: 291-303
- 30 Meier JR, Bull RJ, Stober JA and 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
 - 31 Couri D, Miller CH, Bull RJ, Delphia JM and Ammer EM: Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague-Dawley rats. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 25-29
 - 32 Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD and Pfohl RJ: Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotone activity in young rats. *The Toxicology.* 1990: 347-524
 - 33 Suh DH, Abdel-Rahman MS and Bull RJ: Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1983; 3: 75-79
 - 34 Harrington RM, Romano RR and Irvine L: Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1996; 14: 108-118
 - 35 Toth GP: Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1990; 31: 29-44
 - 36 Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food. Chem. Toxicol.* 1984; 22: 623-636
 - 37 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T and Ishidate M: Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food. Chem. Toxicol.* 1988; 26: 487-500
 - 38 Lubbers JR, Chauhan S and Bianchine JR: Controlled clinical evaluation of chlorine dioxide, chlorite, and chlorate in man. *Fund. Appl. Toxicol.* 1981 1: 334-338
 - 39 Lubbers JR, Chauhan S, Miller JL and 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
 - 40 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
 - 41 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）。
 - 42 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）
 - 43 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）
 - 44 JECFA, Sixty-eight meeting Geneva, 19-28 June 2007

- (<http://www.fsc.go.jp/sonota/shokutyudoku.html>)
- 45 CFR Title 21 Volume 3 Part 173.322, 173.325 and 173.340
 - 46 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)
 - 47 FDA 21CFR § 173. 300
 - 48 International Agency for Research on Cancer: Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human 1991; 52: 145-139
 - 49 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（添加物評価書「亜塩素酸水」（2008年6月））（平成20年6月19日府食第677号）
(http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-chlorous_acid_aqueous_k_200619.pdf)
 - 50 厚生労働省：第8版食品添加物公定書，2007
 - 51 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（清涼飲料水評価書「臭素酸」（2008年11月））（平成20年11月6日府食第1190号）
 - 52 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（要請者作成資料）
 - 53 亜塩素酸ナトリウム液中の臭素酸試験法（当会考案法）に関する照会事項への回答書（要請者作成資料）