

二酸化塩素の自主運営基準設定のための評価について

—液剤—

2013年1月

日本二酸化塩素工業会

<審議の経緯>

2011年10月7日 第1回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2011年11月7日 第2回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2011年12月14日 第3回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年1月13日 第4回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年2月17日 第5回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年3月19日 第1回 日本二酸化塩素工業会親委員会・第6回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年3月29日 第7回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年4月25日 第8回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年5月24日 第9回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年6月4日 第10回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年6月12日 第2回 日本二酸化塩素工業会親委員会・第11回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年8月8日 第12回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年9月19日 第13回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年10月17日 第3回 日本二酸化塩素工業会親委員会・第14・15回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2012年11月22日 第16回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2013年1月16日 第17回 日本二酸化塩素工業会規格委員会
2013年1月17日 第4回 日本二酸化塩素工業会親委員会・第18回 日本二酸化塩素工業会規格委員会

<親委員会名簿>

西川秋佳（委員長）

石田誠一

梅村隆志

森田健

<日本二酸化塩素工業会規格委員会委員名簿>

森口展明（委員長）

小山宏昭（副委員長）

井上和文

加藤諒

河田稔

近藤博

逆瀬川三有生

橋本光司

松村英明

森勝

目次

| | |
|--------------------------|---|
| I. 要約 | 1 |
| II. 評価対象物質の概要 | 2 |
| 1. 用途・使用実績 | 2 |
| 2. 化学名、分子式、分子量 | 2 |
| 3. 物理化学的性状 | 2 |
| 4. 測定方法 | 2 |
| 5. 安全性に関する検討 | 3 |
| 1) 体内動態及び代謝 | 3 |
| 2) 毒性 | 3 |
| (1) 急性毒性試験 | 3 |
| (2) 短期毒性試験 | 3 |
| (3) 長期毒性試験 | 4 |
| (4) 生殖・発生毒性 | 4 |
| (5) 発がん性試験 | 5 |
| (6) 遺伝毒性 | 6 |
| (7) ヒトへの影響 | 6 |
| 6. 国際機関等における評価 | 7 |
| 1) WHO | 7 |
| 2) 国際がん研究機関 (IARC) | 7 |
| 3) 米国 EPA | 7 |
| 4) 米国 ATSDR | 7 |
| 5) 日本の食品安全委員会 | 7 |
| 7. 二酸化塩素工業会における自主運営基準の設定 | 7 |
| 1) 設定の根拠とした試験の概要 | 7 |
| 2) 不確実係数について | 8 |
| 3) 自主運営基準としての TDI | 9 |
| 8. 処理技術 | 9 |
| 9. 参考文献 | 9 |

I. 要約

二酸化塩素は水溶液中で急速に分解され、主要な分子種として亜塩素酸イオンを生成する。また、動物試験において、経口投与された二酸化塩素は急速に亜塩素酸イオンと塩化物イオンに転換される¹⁾。

WHO は飲料水水質ガイドライン第4版で、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素による毒性を十分カバーできるとして、二酸化塩素のガイドライン値を設定していない²⁾。一方、米国環境保護庁 (EPA) はこれまでに得られている情報から、亜塩素酸の毒性は二酸化塩素と同程度であるとして、亜塩素酸の試験結果は二酸化塩素にも適用できるとしている³⁾。米国有害物質疾病登録局 (ATSDR) もこの考えのもとに二酸化塩素、亜塩素酸の評価を行っている¹⁾。わが国では食品安全委員会において、清涼飲料水における二酸化塩素の評価が亜塩素酸ナトリウムの試験結果を基になされている⁴⁾。このようなことから当工業会も、二酸化塩素の評価を亜塩素酸で行うことは妥当であると考え評価を行った。

亜塩素酸の毒性については、米国化学工業会 (CMA) が亜塩素酸ナトリウムで行ったラット二世世代繁殖試験が評価されている⁵⁾。その結果は、70 ppm 投与群で聴覚驚愕反応の低下及び肝臓重量の低下が見られている。EPA はこの結果を基に、最小毒性量 (LOAEL) を 70 ppm (亜塩素酸イオンとして 5.9 mg/kg 体重/日)、無毒性量 (NOAEL) を 35 ppm (亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日) としている³⁾。

食品安全委員会は、清涼飲料水に係る食品健康影響評価に加え、食品添加物として使われている亜塩素酸ナトリウムについても、CMA の試験結果を基に検討し、NOAEL は 35 ppm (亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日) であるとしている⁶⁾。

米国では、EPA 及び FDA は法の施行を伴う規制機関と位置付けられている。一方、ATSDR は人の健康を保護するための目安 (ガイドライン) を与える推奨機関と位置付けられている¹⁾。その為、基準の設定において EPA にはより厳格な設定が求められているものと思われる。

EPA は基準の設定において、CMA の試験結果に基づく NOAEL に 100 倍の不確実係数 (UF: 個体差及び種差各 10 倍) を掛け、1 日の参照用量 (RfD) を 0.03 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) と設定している³⁾。わが国の (公的機関である) 食品安全委員会も、EPA と同様不確実係数を 100 倍として、二酸化塩素の耐容一日摂取量 (TDI) を 0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)、亜塩素酸ナトリウムの 1 日摂取許容量 (ADI) を、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日としている^{4) 6)}。一方、推奨機関と位置付けられる ATSDR は、不確実係数を 30 倍 (個体差 3 倍及び種差 10 倍) として、最小リスク水準 (MRL) を 0.1 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) とすることを推奨している¹⁾。

日本ではエンドユース製品として、床等の殺菌・消毒に液剤或いはスプレー製品が広く使われている。これ等の製品は、主として幼児がスプレーした床等をなめることにより生じる誤飲が問題となる可能性がある。この場合は単回急性毒性が問題とされるが、最近のラットを用いた単回毒性試験結果では、2,000 mg 体重/kg (亜塩素酸イオンとして 20 mg 体重/kg) の強制経口投与で、一般状態に変化を認めなかったとされており⁷⁾、この値は、二酸化塩素 100 ppm 含有スプレー液 5 mL/kg に相当する。また、現在日本での使用実績はないが、上下水処理に二酸化塩素を使用した場合、飲用する水道水の暴露が問題となる可能性が想定される。参考までにこの点に関して見ると、日本における水道水の水質管理目標値は 0.6 mg/L 以下とされているが⁸⁾、平成 21 年度の水道統計における亜塩素酸の検出状況は、原水及び浄水においてすべて水質管理目標値の 10% 以下 (183/183 地点) であった⁹⁾。水質管理目標値の 10% である濃度 0.06 mg/L の水を、体重 53.3 kg (国民栄養調査 2001~2003 年の平均体重) の人が、1 日当り 2L 摂水した場合の体重 1 kg 当りの摂取量は 0.0023 mg/kg 体重/日となり、この値は食品安全委員会が清涼飲料水について定めた TDI 0.029 mg/kg 体重/日の 13 分の 1、ATSDR が定めた MRL 0.1 mg/kg 体重/日の 43 分の 1 程度である。

以上のことを勘案し、当工業会は二酸化塩素の自主運営基準を亜塩素酸イオンとして設定すること。また、各機関のUFも考慮し、二酸化塩素（液剤）の暫定TDIを0.029 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）と設定する。

注) 本自主運営基準の適用範囲：

1. 本基準は以下を適用範囲とする。

日本で広く使われている床等の殺菌・消毒或いは防かびを目的とした液剤或いはスプレー剤等のエンドユース製品及びそれに類する製品

2. 本基準は以下を適用範囲から除外する。

水の消毒及び臭味の制御は、水道法。また、食品添加物は、食品衛生法に準じる。

II. 評価対象物質の概要

1. 用途・使用実績

日本で広く使用されているエンドユース製品は、床等の殺菌・消毒或いは防かびを目的とした液剤或いはスプレー製品である。

なお、日本での使用実績はないが水の消毒及び臭味の制御。また、食品添加物として小麦粉の漂白等にも使用されている。

2. 化学名、分子式、分子量

| | | |
|---------|---------------------------|-------------------------------|
| 名称 | 二酸化塩素 | 亜塩素酸（イオン） |
| CAS No. | 10049-04-4 | 1318-59-8 |
| 分子式 | ClO ₂ | ClO ₂ ⁻ |
| 分子量 | 67.5 | 67.5 |
| 備考 | 亜塩素酸は二酸化塩素による消毒副生成物として生ずる | |

3. 物理化学的性状

| | |
|----------------|----------------------|
| 名称 | 二酸化塩素 |
| 物理的性状 | 刺激臭のある、常温において赤～黄色の気体 |
| 融点（℃） | -59 |
| 沸点（℃） | 11 |
| 比重 | 1.6（水＝1、液体：5℃） |
| 水溶解度（g/100ml） | 0.8（20℃） |
| 蒸気圧（kPa(20℃)） | 101 |
| 相対蒸気密度（空気＝1） | 2.3 |
| 爆発限界（vol%（空気）） | 10 |

4. 測定方法（二酸化塩素）

SBT法、DPD法、イオンクロマト法、滴定法（電流法）により測定できる。

SBT法、DPD法、イオンクロマト法、滴定法（電流法）による定量下限（CV 10%）は、それぞれ20 μg/L、50 μg/L、50~100 μg/L、10 μg/L、である。

試験方法については別紙2、別紙3-1、別紙3-2を参照。

5. 安全性に関する検討

1) 体内動態及び代謝

二酸化塩素は水溶液中で急速に分解され、主要な分子種として亜塩素酸イオンを生成する¹⁰⁾。また、動物試験において、経口投与された二酸化塩素は急速に亜塩素酸イオンと塩化物イオンに転換される¹¹⁾。

亜塩素酸イオンは、ラットへの経口投与後直ちに吸収され、各組織に分布し¹²⁾、主に塩化物に代謝されたが、少量は亜塩素酸イオンのままであった。主に尿を介し排泄され、糞便中にも排泄された¹³⁾。

2) 毒性

亜塩素酸イオンと塩化物イオンは、共に強力な酸化剤であり、いずれも可溶性である。二酸化塩素の薬物動態を考えた場合、経口投与された二酸化塩素がそのまま消化管から吸収されることは少なく、従って、全身毒性は主として亜塩素酸によるものと考えられる¹⁾。

当工業会は、二酸化塩素のこのような物性にに基づき、以下に示す二酸化塩素の経口毒性、経皮毒性について、二酸化塩素溶存液の成績に加え、亜塩素酸（塩）の成績も二酸化塩素の毒性とみなしうると考え評価を行った。

(1) 急性毒性試験

i) 経口投与試験

ラットの二酸化塩素溶存液強制経口投与試験において、2,000 mg/kg 体重で一般状態に変化は認められず、5,000 mg/kg 体重で自発運動の低下及び腹臥位が認められたが、投与翌日には回復し、致死量は5,000 mg/kg 体重（亜塩素酸イオンとして50 mg/kg 体重）以上と推定された⁷⁾。

ii) 経皮投与試験

ラット（雌）の二酸化塩素溶存液経皮投与試験において、2,000 mg/kg 体重の24時間背部皮膚貼付で死亡及び一般状態に変化は認められず、致死量は2,000 mg/kg 体重（亜塩素酸イオンとして20 mg/kg 体重）以上と推定された⁷⁾。

(2) 短期毒性試験

ラット（雌雄各群6匹）の二酸化塩素溶存液21日間反復強制経口投与試験（0、100、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日）において、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄或いはそのいずれかに赤血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球色素濃度の低値、網状赤血球数の高値、更に1,000及び3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に白血球数の高値が認められた。また、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の前胃に扁平上皮過形成が認められた。この結果、無影響量（NOEL）は雄300 mg/kg 体重/日（同3 mg/kg 体重/日）、雌300 mg/kg 体重/日（同3 mg/kg 体重/日）、無毒性量（NOAEL）は、雄1,000 mg/kg 体重/日（同10 mg/kg 体重/日）、雌300 mg/kg 体重/日（同3 mg/kg 体重/日）と結論された⁷⁾。

ラット（雌雄各群10匹）の二酸化塩素溶存液90日間反復強制経口投与試験（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日）において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に前胃の扁平上皮過形成が認められ、糜爛並びに粘膜下組織の浮腫或いは線維化を伴う例も見られた。また、前胃の傷害に起因する血液学的変化として、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に赤血球数の有意な低値が認められた。この結果、NOAELはいずれも200 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして2 mg/kg 体重/日）と結論された⁷⁾。

ラット（雌雄各群15匹）を用いた亜塩素酸ナトリウムの13週間強制経口投与試験（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）において、80 mg/kg 体重/日投与群で多くの死亡、赤血球の形態変化及びヘモグロビン濃度の著しい減少が認められ、雄で

は赤血球数の減少が認められた。25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球数の著しい減少、脾臓重量、副腎重量の増加が認められた。病理組織検査では、80 mg/kg 体重/日投与群の雄 15 匹中 7 匹及び雌 15 匹中 8 匹に、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。このような影響は 25 mg/kg 体重/日投与群では 15 匹中 2 匹のみに認められ、10 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。鏡検での評価が追加で行われたが、投与に起因する異常は認められなかった¹⁴⁾。NOAEL は、亜塩素酸イオンとして 7.4 mg/kg 体重/日とされた。

ネコの亜塩素酸ナトリウム単回投与（亜塩素酸イオンとして 20、64 mg/kg 体重）においてメトヘモグロビン血症が認められ、20 mg/kg 体重投与で 32%のヘモグロビンがメトヘモグロビンになるとされた¹⁵⁾。

アフリカミドリザル（12 匹）への漸増法による亜塩素酸ナトリウムの 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、約 0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日に相当）において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¹⁶⁾。

(3) 長期毒性試験

ラット（雌雄各群 7 匹）の亜塩素酸ナトリウム 2 年間飲水投与（亜塩素酸イオンとして 0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L）において、全ての投与群でラット生存期間に変化は見られなかった。また、8 mg/L（0.7 mg/kg 体重/日相当）以下の投与群では、投与による影響は見られなかった。100 及び 1,000 mg/L（それぞれ 9.3、81 mg/kg 体重/日相当）投与群では、投与に起因した腎における病変が認められたが、著者はこれは塩による非特異的影響と結論している¹⁷⁾。

(4) 生殖・発生毒性

交尾が確認された 1 群 25 匹の雌ラットに、二酸化塩素溶存液 0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日を、胎仔器官形成期を含む妊娠 6 日から 19 日まで強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開して胎仔検査を行ったところ、生存胎仔数、胚・胎仔死亡率、性比、生存胎仔体重並びに胎仔の外表、内臓及び骨格検査に変化は認められず、胎仔に催奇形性を示唆する変化も認められなかった。また、妊娠母動物に及ぼす影響は、各群とも一般状態、体重、飼料摂取量、臓器、子宮内状態、黄体数、着床数、着床率、子宮重量及び胎盤重量の各指標に変化は認められなかった。この結果、二酸化塩素溶存液の母動物及び胎仔に対する NOAEL はいずれも 1,000 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして 18 mg/kg 体重/日）以上と結論された⁷⁾。

交尾が確認された 1 群 12 匹の雌ウサギに、二酸化塩素溶存液 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日を胎仔の器官形成期を含む妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開して胎仔検査を行ったところ、生存胎仔数、胚・胎仔死亡率、性比、生存胎仔体重並びに胎仔の外表、内臓及び骨格検査において変化は認められず、胎仔に催奇形性を示唆する変化も認められなかった。また、妊娠母動物に及ぼす影響は、各群とも一般状態、体重、飼料摂取量、臓器、子宮内状態、黄体数、着床数、着床率、子宮重量及び胎盤重量の各指標に変化は認められなかった。この結果、二酸化塩素溶存液の母動物及び胎仔に対する NOAEL はいずれも 1,000 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして 18 mg/kg 体重/日）以上と結論された⁷⁾。

雌マウス（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、それぞれ 0、22 mg/kg 体重/日相当）を妊娠 1 日から授乳終了まで飲水投与したところ、受胎率は対照群で 56%、投与群 39%であり、仔動物の離乳時の体重は対照群より 14%減少し、この実験における LOAEL は、亜塩素酸イオンとして 22 mg/kg 体重/日と考えられた¹⁸⁾。

雄ラットは交配前の 56 日間及び交配期間中の 10 日間、雌ラットは交配前の 14 日間及び交配期間中

の10日間、更に妊娠期間及び分娩21日後の離乳時まで、亜塩素酸ナトリウム（0、0.1、1、10、100 mg/L、それぞれ亜塩素酸イオンとして0、0.1、1.0、10、100 mg/kg 体重/日）を飲水投与したところ、受胎率、同腹仔数、開眼日、臍開口日に明らかな毒性は認められなかった。100 mg/L 投与群で出生仔の雌雄の血中トリヨードチロニン（T₃）及びチロキシン（T₄）濃度の低下が出生後21日及び40日に認められた¹⁹。

雌ラット（各群6-9匹）に亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸イオンとして1、10 mg/L）を交配前と妊娠中の2.5ヶ月間飲水投与したところ、投与群で奇形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見なされなかった²⁰。

雌ラット（各群12匹）への亜塩素酸ナトリウム（0、20、40 mg/L、それぞれ亜塩素酸イオンとして0、3、6 mg/kg 体重/日相当）を9週間（交配10日前から受胎後35~42日）飲水投与したところ、6 mg/kg 体重/日投与群の仔の探索行動において、受胎後36~39日に一貫した顕著な減少が認められたが、40日後には認められなかった。探索行動は受胎後39日より後では対照群と投与群で同程度であった²¹。

ラット（雌雄各群30匹）を用いた亜塩素酸ナトリウム（0、35、70、300 mg/L）の飲水投与による二世世代繁殖試験で、雄は交配前10日間及び交配期間中、雌は交配前10日間、交配、妊娠、授乳期間中投与された。その後、1群あたり初産の25腹からの出生仔を、離乳後に各群雌雄25匹ずつ選択し、F1世代とした。F1世代にも親世代と同様に投与し、約14週齢で交配して得た仔をF2a世代とした。70 mg/L 投与群で、F1のF2a分娩時に一腹の仔数が少なかったため、F1をF2aの離乳後に再交配し、得られた仔をF2bとした。投与量は、亜塩素酸イオンとして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/日と算出された。試験期間中の不定期に、雌雄で飲水量、飼料摂取量、体重増加の減少が主として70及び300 mg/L 投与群で認められたが、これ等の変化は水の味の変化によるものと考えられた。300 mg/L 投与群のF1、F2に胎仔生存率の低下、出生時及び授乳期間中の体重減少が認められ、両世代の胸腺重量及び脾臓重量の低下、正常な立ち直り反応を示す率の低下、雌雄の性成熟の遅延、F1の赤血球検査値の低下が認められた。また、70及び300 mg/L 投与群で、F0の雌及びF1の雌雄に肝の絶対重量及び相対重量の有意な減少、F1、F2の脳重量の減少、分娩後24日の聴覚性驚愕刺激に対する最大応答の減少が認められた（分娩後60日には認められず）。35及び70 mg/L 投与群のF1では赤血球検査値の軽微な変化が見られたが、背景データにおける正常範囲内の変化であった⁵、²²。

ウサギ（各群16匹）に亜塩素酸ナトリウム（0、200、600、1,200 mg/L、それぞれ亜塩素酸イオンとして0、10、26、40 mg/kg 体重/日相当）を妊娠7日から19日まで飲水投与したところ、飲水量は全ての投与群で減少し、特に600 mg/L以上の投与群で顕著であった。また、600 mg/L 投与群以上では飼料摂取量の減少がみられ、平均胎仔重量がわずかに減少したことに伴い、化骨遅延の発生がわずかに増加したが、用量反応関係は認められなかった²³。

(5) 発がん性試験

マウスに250、500 mg/Lの亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸イオンとして約36、71 mg/kg 体重/日相当）を85週間飲水投与したところ、投与群の雄に肺及び肝腫瘍が認められたが、対照群の背景データの範囲内であった。また、肝腫瘍の増加に明らかな用量反応関係は認められず、肺及び肝臓ともに良性腫瘍の発生にのみ有意な増加が認められた²⁴。

ラットに300、600 mg/Lの亜塩素酸ナトリウム（亜塩素酸イオンとして雄で18、32 mg/kg 体重/日、

雌で 28、41 mg/kg 体重/日相当) を 85 週間飲水投与したところ、有意な腫瘍の増加は認められなかった²⁴⁾。

ラットへの亜塩素酸ナトリウムの 2 年間飲水投与試験において腫瘍の発生増加は見られなかった¹⁷⁾。

(6) 遺伝毒性

二酸化塩素溶存液 (0、156、313、625、1250、2500、5000 μg /プレート) による細菌を用いた復帰突然変異試験 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA) では、代謝活性化の有無にかかわらず、全ての菌株で復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。菌の生育阻害については、S9 mix 非存在下の直接法ではいずれの菌株とも 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で生育阻害が認められ、S9 mix 存在下の代謝活性化法ではいずれの菌株とも生育阻害を認めなかった。この結果、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定された⁷⁾。

亜塩素酸ナトリウムによる細菌を用いた復帰突然変異試験 (TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537、最高用量 0.3 mg/plate) では、S9 mix 存在下において TA100 の最高用量のみで陽性が認められた^{25)・26)}。

二酸化塩素溶存液 (0、313、625、1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) によるチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験で、短時間処理法による S9 mix 非存在下では 625 及び 1,250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、また、S9 mix 存在下では 2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で染色体構造異常細胞の増加が認められた。なお、S9 mix 非存在下の 2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および S9 mix 存在下の 5,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では、細胞毒性のため観察可能な分裂中期像は認められなかった。以上の結果から、CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性は陽性と判定された⁷⁾。

亜塩素酸ナトリウムによるほ乳類培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.02 mg/L) では、最高用量でのみ陽性が認められた^{25)・27)}。

雄マウス (各群 6 匹) を用い、24 時間間隔で 2 回腹腔内投与した小核試験 (二酸化塩素溶存液 0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重) は陰性で、染色体異常誘発あるいは紡錘体形成阻害作用はないものと結論された⁷⁾。

ddY マウスを用いた単回経口投与による小核試験 (亜塩素酸ナトリウム 37.5-300 mg/kg 体重)²⁸⁾ 及び CD-1 マウスを用いた強制経口投与による小核試験 (亜塩素酸ナトリウム 0、8、20、40 mg/kg 体重/日) は陰性であった²⁹⁾。

Swiss CD-1 マウスを用いた亜塩素酸ナトリウムの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は陰性であった²⁹⁾。

(7) ヒトへの影響

各グループ 10 名の男性 (21~35 歳) ボランティアに飲料水中の亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L、1 L/日) を漸増法で単回投与したところ、血清尿素窒素、クレアチニン及びその両者の割合 (群平均値) に変化がみられたが、この変化の生理学的意義はないと結論された³⁰⁾。

同じ男性ボランティアに亜塩素酸ナトリウム (亜塩素酸イオンとして飲水中 5 mg/L、0.5 L/日) を約 12 週間摂取させたところ、平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) に変化がみられたが、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあり、生理的意義はないと結論された³⁰⁾。

Glucose-6-phosphate dehydrogenase 欠損の健康な成人男性 (3 名) に亜塩素酸ナトリウム 5 ppm、500 mL/日 (体重を 60kg と仮定すると、42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日相当) を 12 週間飲水させ、その後 8 週間観察した結果、生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオンの摂取による临床上重要な生理

学的影響は認められなかった³¹⁾。

6. 国際機関等における評価

1) WHO²⁾

WHO 飲料水水質ガイドライン第4版は、二酸化塩素が急速に分解されて亜塩素酸イオンになること及び亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素による毒性を十分カバーできるとして二酸化塩素のガイドライン値を設定していない。

亜塩素酸については、ラットにおける二世世代繁殖試験の結果を基に、耐容一日摂取量 (TDI) を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日としている。

2) 国際がん研究機関 (IARC)³²⁾

二酸化塩素の発がん性について安全性評価を行っていないが、亜塩素酸ナトリウムの発がん性については Group3 (ヒトへの発がん性について分類できない) と評価している。

3) 米国 EPA³⁾

二酸化塩素は亜塩素酸として毒性を発現すると考え、ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの二世世代繁殖試験の結果から NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、不確実係数を 100 倍 (個体差及び種差に各 10 倍) とし、参照用量 (RfD) を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日としている。

4) 米国 ATSDR⁴⁾

ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの二世世代繁殖試験の結果から、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、不確実係数を 30 倍 (個体差 3 倍及び種差 10 倍) とし、最少リスク水準 (MRL) を 0.1 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) とすることを推奨している。

5) 日本の食品安全委員会^{4)、6)}

清涼飲料水に使われる二酸化塩素及び食品添加物に使われる亜塩素酸ナトリウムについて食品安全委員会は、ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの二世世代繁殖試験の結果から、いずれも NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、不確実係数を 100 倍 (個体差及び種差に各 10 倍) とし、二酸化塩素の耐容 1 日摂取量 (TDI) を 0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)、亜塩素酸ナトリウムの 1 日摂取許容量 (ADI) を、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日としている。

7. 二酸化塩素工業会における自主運営基準の設定

1) 設定の根拠とした試験の概要

米国化学工業会 (CMA) は、ラットを用いた亜塩素酸ナトリウムの飲水投与による二世世代繁殖試験を行い (1996 年)、その後、この内容が Gill 等 (2000 年) により報告されている⁵⁾。

雌雄夫々 30 匹の Sprague-Dawley ラット (F0 世代) に、0、35、70、300 ppm の亜塩素酸ナトリウムを含む飲料水 (雄は 0、3、5.6、20 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.8、7.5、28.6 mg/kg 体重/日の亜塩素酸イオン相当) を、雄は交配前の 10 週間及び交配期間中、雌は交配前の 10 週間、交配、妊娠・授乳期間中投与した。F1 世代にも親世代と同様に投与 (F1 雄雌共に夫々 0、2.9、5.9、22.7 mg/kg 体重/日、0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日の亜塩素酸イオン相当) し、凡そ 14 週間後に交配して得た仔を F2_a 世代とした。70 ppm 群で、F1 の F2_a 分娩時に一腹の仔数が減少したため、F1 は F2_a の離乳後に再交配し、得られた仔を F2_b として実施された。

主に 70 ppm、300 ppm 群で、両性に試験期間を通じ不定期に飲水量、飼料摂取量、体重増加の減少が見られたが、これ等は水の味の変化によるものと考えられた。

300 ppm 群で見られた有意な作用は、F0 雌と F1 雄で肝臓重量の減少、F1 と F2 で生存率の低下、出生時及び授乳期の体重減少、両世代で胸腺及び脾臓重量の減少、生後 15 日齢における正常な立ち直り反応を示す率及び開眼した割合の低下、F1 雄と F2 雌で脳重量の減少、雌雄で性成熟の遅延、F1 で赤血球検査値の低下及び白血球数の減少であった。

70 ppm 群で F0 雌と F1 雄で肝臓重量の有意な減少が見られた。加えて、300 及び 70 ppm 群で、分娩後 24 日の聴覚性驚愕刺激に対する最大応答の有意な減少が認められた（分娩後 60 日には認められなかった）。マイナーな変化として、35 及び 70 ppm 群の F1 で赤血球検査値の軽微な変化が見られた^{1) 3) 5)}。

EPA は、70 ppm 群で見られた変化のうち赤血球検査値の変化については、これ等の変化は背景データにおける正常範囲の変化であり、この変化の毒性学的有意性は明らかでないとした。そして、70 ppm 群で見られた聴覚驚愕反応の低下、F0 及び F1 世代における肝臓重量の減少に基づき、LOAEL を 70 ppm、NOAEL は 35 ppm（亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日）であると結論した³⁾。

著者は、70 ppm 群で見られた赤血球検査値の変化に加え、70 ppm 群における聴覚驚愕反応の低下も正常範囲の変化であるとし、300 ppm 群で見られた弱い溶血性貧血及びメトヘモグロビン血症を示唆する血液学的変化を基に、LOAEL を 300 ppm、NOAEL は 70 ppm（亜塩素酸イオンとして 5.9 mg/kg 体重/日）とした⁵⁾。

当工業会は、米国 ATSDR¹⁾、食品安全委員会^{4) 6)}も EPA と同様に 70ppm 群における聴覚驚愕反応の低下等を根拠に NOAEL を 35 ppm（亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日）としていることから、これ等に準じ自主運営基準における NOAEL を 35 ppm（亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日）とする。

2) 不確実係数 (UF) について

米国では、EPA 及び FDA は法の施行を伴う規制機関と位置付けられている。一方、ATSDR は人の健康を保護するための目安（ガイドライン）を与える推奨機関と位置付けられている¹⁾。その為、基準の設定において EPA にはより厳格な設定が求められているものと思われる。

EPA は基準の設定において、CMA の試験結果に基づく NOAEL に 100 倍の不確実係数 (UF : 個体差及び種差各 10 倍) を加え、1 日の参照用量 (RfD) を 0.03 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）と設定している³⁾。わが国の（公的機関である）食品安全委員会も、EPA と同様 UF を 100 倍として、二酸化塩素の耐容一日摂取量 (TDI) を 0.029 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）⁴⁾、亜塩素酸ナトリウムの 1 日摂取許容量 (ADI) を、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日としている⁶⁾。一方、推奨機関と位置付けられる ATSDR は、UF を 30 倍（個体差 3 倍及び種差 10 倍）として、最小リスク水準 (MRL) を 0.1 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）とすることを推奨している¹⁾。

日本ではエンドユース製品として床等の殺菌・消毒に液剤あるいはスプレー製品が広く使われている。これ等の製品は、主として幼児がスプレーした床等をなめることにより生じる誤飲が問題となる可能性がある。この場合は単回急性毒性が問題とされるが、最近のラットを用いた単回毒性試験結果では、2,000 mg 体重/kg（亜塩素酸イオンとして 20 mg 体重/kg）の強制経口投与で、一般状態に変化を認めなかったとされており⁷⁾、この値は二酸化塩素 100 ppm 含有スプレー液 5 mL/kg に相当する。また、現在日本での使用実績はないが、上下水処理に二酸化塩素を使用した場合、飲用する水道水の暴露が問題となる可能性が想定される。参考までにこの点に関して見ると、日本における水道水の水質管理目標値は 0.6 mg/L 以下とされているが⁸⁾、平成 21 年度の水道統計における亜塩素酸の検出状況は、原水及び浄水において、すべて水質管理目標値の 10%以下（183/183 地点）であった⁹⁾。水質管理目標値の 10%である濃度 0.06 mg/L

の水を、体重 53.3kg（国民栄養調査 2001～2003 年の平均体重）の人が、1 日当り 2L 摂水した場合の体重 1kg 当りの摂取量は 0.0023 mg/kg 体重/日となり、この値は食品安全委員会が定めた TDI 0.029 mg/kg 体重/日の 13 分の 1、ATSDR が定めた MRL 0.1 mg/kg 体重/日の 43 分の 1 程度である。

3) 自主運営基準としての TDI

以上のことを勘案し、当工業会は二酸化塩素の自主運営基準を亜塩素酸イオンとして設定すること。また、各機関の UF も考慮し、二酸化塩素（液剤）の暫定 TDI を 0.029 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）と設定する。

| | |
|----------------|------------------------------|
| 暫定 TDI | 0.029 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして） |
| （暫定 TDI 設定根拠） | 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） | 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） |
| （不確実係数） | 100 倍（暫定） |

8. 処理技術

二酸化塩素：自己分解により減少するが、活性炭によっても除去される^{33),34)}。

亜塩素酸イオン：オゾン、活性炭により除去できる。

9. 参考文献

- 1) Toxicological Profile for Chlorine Dioxide and Chlorite : U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry September 2004
- 2) Guidelines for drinking-water quality, fourth edition : World Health Organization 2011
- 3) Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite : U.S. Environmental Protection Agency September 2000
- 4) 清涼飲料水評価書（二酸化塩素）：食品安全委員会 2008 年 6 月
- 5) Gill MW, Swanson MS, Murphy SR, Bailey GP. Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *J. Appl. Toxicol.* (2000) 20: 291-303.
- 6) 添加物評価書（亜塩素酸ナトリウム第 2 版）：食品安全委員会 2008 年 6 月
- 7) クレベリンの安全性の概要. 畜産安全性研究所から大幸薬品への報告書：畜産安全性研究所 2002 年 2 月
- 8) 水質基準の見直しにおける検討概要：厚生科学審議会 生活環境水道部会 水質管理専門委員会 2003 年 4 月
- 9) 水道水質データベース（平成 21 年度調査結果）：日本水道協会 2009 年
- 10) Michael GE, Miday RK, Bercz JP, Miller RG, Greathouse DG, Kraemer DF, Lucas JB. Chlorine dioxide water disinfection: A prospective epidemiology study. *Arch Environ Health* (1981) 36:20-27.
- 11) Abdel-Rahman MS, Couri D, Jones JD. Chlorine dioxide metabolism in rat. *J Environ. Pathol. Toxicol.* (1980) 3:421-430.
- 12) Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ. Health perspect.* (1982) 46: 19-23.

- 13) Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* (1985) 6: 97-103.
- 14) Harrington RM, Romano RR, Gates D, Ridgway P. Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1995) 14: 21-33.
- 15) Hefferman WP, Guion C, Bull RJ. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* (1979) 2: 1487-1499.
- 16) Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig DA, Boston J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 47-55.
- 17) Haag HB. The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. *Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia* (1949). (Cited in 10)
- 18) Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Health Perspect.* (1982) 46: 31-37.
- 19) Carlton BD, Habash DL, Basaran AH, George EL, Smith MK. Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ. Res.* (1987) 42: 238-245.
- 20) Suh DH, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J. Appl. Toxicol.* (1983) 3: 75-79.
- 21) Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects*. Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc. (1990) vol 6, pp 347-360.
- 22) 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).
- 23) Harrington RM, Romano RR, Irvine L. Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1995) 14: 108-118.
- 24) Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M, Maekawa A, Hayashi Y. Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.* (1986) 69: 221-235.
- 25) Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* (1984) 22: 623-636.
- 26) 石館基監修, 「微生物を用いる変異原性試験データ集」, (株) エル・アイ・シー.
- 27) 祖父尼俊雄監修, 「染色体異常試験データ集 (改訂 1998 年版)」, (株) エル・アイ・シー .
- 28) Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.* (1988) 26: 487-500.
- 29) Meier JR, Bull RJ, Stober JA, Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ. Mutagen.* (1985) 7: 201-211.

- 30) Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam. Appl. Toxicol.* (1981) 1: 334-338
- 31) Lubbers JR, Chauhan S, Miller JK, Bianchine JR. The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* (1984) 5: 239-242
- 32) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 52 : IARC 1991
- 33) 尾方壮行, 田辺新一, 他. 新型インフルエンザ感染防止対策に関する研究 (その 11) 各種フィルターを用いた中濃度二酸化塩素ガス濃度低減実験. 日本建築学会大会学術講演梗概集 (東海) 2012 : 817
- 34) 篠田文彦, 田辺新一, 他. 新型インフルエンザ感染防止対策に関する研究 (その 12) 中濃度燻蒸時の二酸化塩素濃度低減装置の効果検証実測 日本建築学会大会学術講演梗概集 (東海) 2012 : 819

二酸化塩素（亜塩素酸イオン）安全性試験結果

| 試験種類 | 投与期間 | 投与経路 | 動物種・動物数/群 | 投与物質及び投与量又は濃度 | 結果 (NOAEL 又は LOAEL) | 参考文献 No. |
|---------|-------------------|------|---------------------|--|---|--|
| 急性毒性 | 単回 | 経口 | ラット | 二酸化塩素溶存液 | 致死量：>5,000 mg/kg (ClO ₂ として>50 mg/kg 体重) | 7 |
| | 単回 | 経皮 | ラット | 二酸化塩素溶存液 | 致死量：>2,000 mg/kg (ClO ₂ として>20 mg/kg 体重) | 7 |
| 短期毒性 | 21 日間 | 経口 | ラット 雌雄 各 6 匹 | 二酸化塩素溶存液 0、100、300、1,000、 3,000 mg/kg 体重/日 | 3,000 mg/kg 投与群の雌雄或いはそのいずれかに赤血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球色素濃度の低値、網状赤血球数の高値が、1,000 及び 3,000 mg/kg 投与群の雄に白血球数の高値が認められた。また、3,000 mg/kg 投与群の雌雄及び 1,000 mg/kg 投与群の雌の前胃に扁平上皮過形成が認められた。 〈NOAEL：雄；1,000 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として 10 mg/kg 体重/日)、雌；300 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として 3 mg/kg 体重/日)〉 | 7 |
| | 90 日間 | 経口 | ラット 雌雄 各 10 匹 | 二酸化塩素溶存液 0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日 | 1,000 mg/kg 投与群の雌雄に前胃の扁平上皮過形成が認められ、糜爛並びに粘膜下組織の浮腫或いは線維化を伴う例も見られた。また、前胃の傷害に起因する変化として、1,000 mg/kg 投与群の雌雄に赤血球数の有意な低値が認められた。 〈NOAEL：200 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として 2 mg/kg 体重/日)〉 | 7 |
| | 13 週間 | 経口 | ラット 雌雄 各 15 匹 | 亜塩素酸ナトリウム 0、10、25、80 mg/kg 体重/日 (ClO ₂ として 7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日) | 80 mg/kg 投与群で、多くの死亡、赤血球の形態の変化及びヘモグロビン濃度の著しい減少、雄では赤血球の減少が認められた。25 mg/kg 投与群以上の雌で赤血球の著しい減少、脾臓重量及び副腎重量の増加が認められた。80 mg/kg 投与群の雄 15 匹中 7 匹及び雌 15 匹中 8 匹に、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。このような影響は 25 mg/kg 投与群では 15 匹中 2 匹のみに認められ、10 mg/kg 投与群では全く認められなかった。 〈NOAEL：10 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として 7.4 mg/kg 体重/日)〉 | 14 |
| | 単回 | 経口 | ネコ | 亜塩素酸ナトリウム (ClO ₂ として 20、64 mg/kg 体重) | 投与群でメトヘモグロビン血症がみられ、20 mg/kg 体重の投与で 32%のヘモグロビンがメトヘモグロビンになった。 | 15 |
| | 30-60 日間 (漸増法) | 飲水 | サル 12 匹 | 亜塩素酸ナトリウム (ClO ₂ として 0、25、 50、100、400 mg/L (約 0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日)〉) | 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。 | 16 |
| | 長期毒性 | 2 年間 | 飲水 | ラット 雌雄 各 7 匹 | 亜塩素酸ナトリウム (ClO ₂ として 0、1、2、 4、8、100、1,000 mg/L) | 全ての投与群でラットの生存期間に変化は認められず、8 mg/L (0.7 mg/kg 体重/日) 投与群以下では投与による影響は見られなかった。100 及び 1,000 mg/L (9.3、81 mg/kg 体重/日) 投与群では、投与に起因した腎における病変が認められたが、著者は塩素による非特異的影響と結論している。 |
| 生殖・発生毒性 | 妊娠 6～19 日 | 経口 | ラット雌 各 25 匹 | 二酸化塩素溶存液 0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日 | 生存胎子数、胚・胎子死亡率、性比、生存胎子体重及び胎子の外表、内臓及び骨格検査で変化は見られず、胎子に催奇形性を示唆する変化は認められなかった。妊娠母動物の一般状態、体重、飼料摂取量、臓器、子宮内状態、黄体数、着床数、着床率、子宮重量及び胎盤重量に変化は認められなかった。 〈NOAEL：>1,000 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として>18 mg/kg 体重/日)〉 | 7 |

| 試験種類 | 投与期間 | 投与経路 | 動物種・動物数/群 | 投与物質及び投与量又は濃度 | 結果 (NOAEL 又は LOAEL) | 参考文献 No. |
|---------|---|------|---------------------|--|--|----------|
| 生殖・発生毒性 | 妊娠 6～18 日 | 経口 | ウサギ雌 各 12 匹 | 二酸化塩素溶液 0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日 | 胎仔に催奇形性を示唆する変化は認められなかった。 妊娠母動物に変化は認められなかった。 〈NOAEL : >1,000 mg/kg 体重/日(ClO ₂ として>18 mg/kg 体重/日)〉 | 7 |
| | 妊娠 1 日～授乳終了 | 飲水 | マウス雌 10 匹 | 亜塩素酸ナトリウム (ClO ₂ として 0、 100mg/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、仔動物 の離乳時の体重は対照群より 14%減少した。 〈LOAEL : (ClO ₂ として) 22 mg/kg 体重/日)〉 | 18 |
| | 雄：交配前 56 日間及び 交配期間 雌：交配前 14 日間、交 配、妊娠、授 乳期間 | 飲水 | ラット 雌雄 | 亜塩素酸ナトリウム 0、0.1、1、10、100 mg/L (0、0.1、1.0、10、100 mg/kg 体重/日) | 100 mg/L 投与群において出生仔の雌雄の血中トリヨード チロニン及びチロキシン濃度の低下が出生後 21 日及 び 40 日に認められた。 〈NOAEL : (NaClO ₂ として) 10 mg/kg 体重/日)〉 | 19 |
| | 2.5 ヶ月間 (交配前と 妊娠中) | 飲水 | ラット雌 6-9 匹 | 亜塩素酸ナトリウム ClO ₂ として 1、10 mg/L | 投与群で奇形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。 | 20 |
| | 9 週間 (交配 10 日前から 受胎後 35～ 42 日) | 飲水 | ラット雌 12 匹 | 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) | 6 mg/kg 投与群の仔の探索行動において、受胎後 36～ 39 日に一貫した顕著な減少が認められたが、40 日には 認められなかった。探索行動は受胎後 39 日より後では 対照群と投与群では同程度であった。 〈NOAEL : (ClO ₂ として) 3 mg/kg 体重/日)〉 | 21 |
| | 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 | ラット 雌雄 各 30 匹 | 亜塩素酸ナトリウム (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) | 300 mg/L 投与群の F1、F2 に生存率低下、出生時及び 授乳期間中の体重減少が認められ、兩世代の胸腺重量及 び脾臓重量の低下、正常な立ち直り反応を示す率の低 下、雌雄の性成熟の遅延、F1 に赤血球検査値の低下が 認められた。70 及び 300 mg/L 投与群で F0 の雌及び F1 の雌雄に肝の絶対重量及び相対重量の有意な減少、 F1、F2 に脳重量の減少、分娩後 24 日の聴覚性驚愕刺 激に対する最大応答の減少が認められた (分娩後 60 日 では認められず)。35 及び 70 mg/L 投与群の F1 では赤 血球検査値の軽微な変化が認められたが、背景データに おける正常範囲内の変化であった。 〈NOAEL : (ClO ₂ として) 2.9 mg/kg 体重/日)〉 | 5 22 |
| | 妊娠 7～9 日 | 飲水 | ウサギ 16 匹 | 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) | 飲水量は全ての投与群で減少したが、特に 600 mg/L 投 与群以上で顕著であった。600 mg/L 投与群以上では、 摂餌量の減少がみられ、平均胎仔重量がわずかに減少し たことに伴い、化骨遅延の発生がわずかに増加したが、用 量反応関係は認められなかった。用量の増加に伴う軽度 の骨格異常、母動物の飼料摂取量の抑制が認められた。 〈NOAEL : (ClO ₂ として) 10 mg/kg 体重/日)〉 | 23 |
| 発がん性 | 85 週間 | 飲水 | マウス | 亜塩素酸ナトリウム 250、500 mg/L (ClO ₂ として約 36、71 mg/kg 体重/日) | 投与群の雄には肺及び肝腫瘍が認められたものの、対照 群の背景データの正常範囲内であった。肝腫瘍の増加に 典型的な用量反応関係は認められず、良性腫瘍の発生に のみ有意の増加が認められた。 | 24 |
| | 85 週間 | 飲水 | ラット | 亜塩素酸ナトリウム 300、600 mg/L (ClO ₂ として雄 : 18、32、雌 : 28、41 mg/kg 体重/日) | 有意な腫瘍の増加は認められなかった。 | 24 |
| | 2 年間 | 飲水 | ラット 雌雄 各 7 匹 | 亜塩素酸ナトリウム 0、1、2、4、8、100、 1,000 mg/L | 腫瘍の発生増加は見られなかった。 | 17 |

| | | | | | | |
|------------------|---------------|-------------|--|--------------------------------------|---|--|
| 遺伝毒性 | 復帰突然変異試験 | | TA1535、 TA98、 | 二酸化塩素溶液 最高用量 5 mg/plate | 陰性 | 7 |
| 試験種類 | 投与期間 | 投与経路 | 動物種・ 動物数/群 | 投与物質及び 投与量又は濃度 | 結果 (NOAEL 又は LOAEL) | 参考 文献 No. |
| 遺 伝 毒 性 | | | TA1537、 <i>E.coli</i> WP2 uvrA | | | |
| | | | TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 | 亜塩素酸ナトリウム 最高用量 0.3 mg/plate | S9 mix の存在下において TA100 の最高用量のみで陽性 | 25 26 |
| | 染色体異常試験 | | CHL細胞 | 二酸化塩素溶液 最高用量 5 mg/mL | 陽性 | 7 |
| | | | CHL細胞 | 亜塩素酸ナトリウム 最高用量 0.02 mg/L | 陽性 (最高用量のみ) | 25 27 |
| | 小核試験 | 腹腔内 | マウス | 二酸化塩素溶液 500-2,000 mg/kg 体重 ×2回 | 陰性 | 7 |
| | | 経口 | マウス | 亜塩素酸ナトリウム 37.5-300 mg/kg 体重 | 陰性 | 28 |
| | | 経口 | マウス | 亜塩素酸ナトリウム 8、20、40 mg/kg 体重/日 | 陰性 | 29 |
| | 骨髄染色体 異常試験 | 経口 | マウス | 亜塩素酸ナトリウム 8、20、40 mg/kg 体重/日 | 陰性 | 29 |
| | 精子形態 異常試験 | 経口 | マウス | 亜塩素酸ナトリウム 8、20、40 mg/kg 体重/日 | 陰性 | 29 |
| | ヒトへの 影響 | 単回 (漸増法) | 飲水 | 男性ボラン ティア 10名 | 亜塩素酸ナトリウム ClO ₂ として 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 の割合 (群平均値) の変化が認められたが、この変 化の生理的意義はないとされた。 (NOAEL : (ClO ₂ として) 0.034 mg/kg 体重/日) |
| 約 12 週間 | | 飲水 | 男性ボラン ティア 10名 | 亜塩素酸ナトリウム 5 mg/L、0.5 L/日 | 平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の変化が認め られたが、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲 内であった。 (NOAEL : (ClO ₂ として) 0.036 mg/kg 体重/日) | 30 |
| 12 週間 | | 飲水 | G6PD* 欠 損健常 男性 3名 | 亜塩素酸ナトリウム 5 ppm、500 mL/日 | 生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオン の摂取による臨床上重要な生理学的影響は認められ なかった。 (NOAEL : (ClO ₂ として) 0.031 mg/kg 体重/日) | 31 |

*G6PD : Glucose-6-phosphate dehydrogenase

試験手順書(錠剤、粉末、発生装置用)

| 試験名 | 亜塩素酸イオン及び 二酸化塩素濃度測定法(ヨウ素滴定法) | | 頁数 |
|---|----------------------------------|--|--------|
| | | | 2 |
| 規格 | 作業時間 | | |
| | 40分 | | |
| 試薬 | | | |
| リン酸緩衝液(pH7)組成及び調整方法 | | | |
| リン酸水素ナトリウム(Na_2HPO_4) | 4.57g | 全量 | 1000mL |
| リン酸二水素カリウム(KH_2PO_4) | 9.228g | | |
| 蒸留水(H_2O) | 約 1000mL | | |
| リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムをそれぞれ定量し、全量が 1000mL となるよう蒸留水で溶解させる。 | | | |
| ヨウ化カリウム | | | |
| 0.01M チオ硫酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)Factor の決まった市販品を使用 | | | |
| 2.3M 塩酸(HCl) | | | |
| 5%臭化カリウム溶液※1 | | | |
| 12N 塩酸※1 | | | |
| 2.3M 塩酸(HCl)※1 | | | |
| 飽和リン酸ナトリウム溶液※1 | | | |
| 機器 | 器具 | | |
| pH メーター (自動滴定装置を使用する場合は白金電極を使用すること) | ・10mL ビュレット ・100mL 共栓付き三角フラスコ | ・必要量のホールピペット ・必要量のメスフラスコ | |
| ヨウ素滴定法試験手順 | | | |
| 操作手順(手早く行う、測定液にできるだけ空気を入れない) | | 備考 | |
| 本試験 | | 基本的に1Lの蒸留水にサンプルを溶解させる。ただし、二酸化塩素濃度が 100ppm に満たない溶液の場合、錠剤溶解後に二酸化塩素濃度が 100ppm 溶液となるように蒸留水に溶解する。 | |
| 試験準備 | | | |
| 容器に指定量の蒸留水を取り、錠剤を投入する。 | | | |
| 反応終了後、均一な溶液になるようにポリ瓶を攪拌する。 | | | |
| メスシリンダーを用いて上記二酸化塩素溶液を 10mL 秤量し、蒸留水にて約 100ppm の二酸化塩素溶液に希釈する。 | | | |
| 試験 1 | | | |
| 300mL 三角フラスコに約 200mL の蒸留水を取り、ヨウ化カリウム約 0.5g と pH=7 の緩衝液 約 1mL を添加する。 | | | |
| 10mL 量の二酸化塩素溶液を、ピペットにて正確に秤量し、加える。 | | | |
| 直ちに調整した溶液を「0.01N チオ硫酸ナトリウム溶液」にて滴定する。 この滴定量を A(mL)とする。 $A(\text{mL}) = \text{Cl}_2 + 1/5\text{ClO}_2$ | | | |
| 上記滴定した溶液に 2.3M 塩酸を 2~3mL を加え、暗所にて約 5 分間反応を進行させる。そして、再び「0.01N チオ硫酸ナトリウム溶液」にて滴定する。この滴定量を B(mL)とする。 $B(\text{mL}) = 4/5\text{ClO}_2 + \text{ClO}_2^-$ | | | |
| 試験2 | | | |
| ガス洗浄ビンの中に、pH=7 の緩衝液 約 1mL を加えた蒸留水約 200mL を用意する。 | | | |
| 上記試験1と同様に、10mL 量の二酸化塩素溶液をピペットにて正確に秤量し加える。 | | | |

| | | |
|---|--|---------------------------------------|
| 次に、約 10 分間、窒素ガスで曝気(0.4L/min)して二酸化塩素を除去する。そして、そのサンプルを 300mL 三角フラスコに移し替え、ヨウ化カリウム 約 0.5g を加える。 | | |
| 直ちに調整した溶液を「0.01N チオ硫酸ナトリウム溶液」にて滴定する。この滴定量を C(mL)とする。 $C(mL) = Cl_2$ | | 滴定量 C は計算に使用しない。(塩素もパーズされている可能性があるため) |
| 上記滴定した溶液に 2.3M 塩酸を 2~3mL を加え、暗所にて約 5 分間反応を進行させる。そして、再び「0.01N チオ硫酸ナトリウム溶液」にて滴定する。この滴定量を D(mL)とする。 この滴定量 $D(mL) = ClO_2^-$ | | |
| 試験3※1 | | |
| 5%臭化カリウム溶液 約 1mL と、12N 塩酸 約 10mL とを、50mL ガラス栓付フラスコに取る。 | | |
| 注意深く、二酸化塩素溶液をピペットにて 10mL 正確に秤量し、上記フラスコに加える。直ちに栓をしめ、攪拌後、暗所にて 20~30 分反応させる。 | | |
| ヨウ化カリウム約 1g を加え、攪拌する。これを 300mL 三角フラスコに移し、飽和リン酸ナトリウム溶液 25mL を加え、蒸留水にて 200mL まで希釈する。 | | |
| 「0.01N チオ硫酸ナトリウム溶液」にて滴定する。このサンプリングを 3 回繰り返す。さらに、通常の供給水を使って(つまり、二酸化塩素溶液サンプルを添加しないで)、同様の手順で資料調製し測定を行い、ブランク値とする。 結果 $E(mL) = \text{サンプル滴定量} - \text{ブランク滴定量}$ この滴定量 $E(mL) = Cl_2 + ClO_2 + ClO_2^- + ClO_3^-$ | | 測定誤差が出る可能性があるため3回サンプリングを行う。 |
| 計算方法 | | |
| 下記の計算式より各酸化剤の含量を計算する。 $D \times F \times 0.01 \times 16,863$ 注: 67,450 / 4 = 16,863 亜塩素酸イオン ppm = $\frac{\quad}{10}$ $(B - D) \times F \times 0.01 \times 16,863$ 二酸化塩素 ppm = $\frac{\quad}{10}$ $[A - (B - D) / 4] \times F \times 0.01 \times 35,450$ 遊離塩素 ppm = $\frac{\quad}{10}$ $[E - (A + B)] \times F \times 0.01 \times 13,908$ 注: 83,450 / 6 = 13,908 塩素酸イオン ppm = $\frac{\quad}{10}$ F: 0.01M チオ硫酸ナトリウム溶液のファクター 10: サンプル量 10mL | | |
| 参考文献 | | 経歴 |
| 作成日 | | 実施開始日 |
| 作成者 | | |

※1 塩素酸イオン濃度測定をする場合のみ必要。

試験手順書(溶液)

| 試験名 | | 亜塩素酸イオン濃度測定法(ヨウ素滴定法) | | 頁数 |
|---|--------------------------|--|--|--|
| | | | | 1 |
| 規格 | | 作業時間 | | |
| | | 40分 | | |
| 試薬 | | | | |
| 0.2M リン酸緩衝液(pH9.5) 組成及び調整方法 | | | | |
| リン酸二水素ナトリウム(NaH ₂ PO ₄) 24.0g 全量 1000mL | | | | |
| 蒸留水(H ₂ O) 500~600mL | | | | |
| 10%水酸化ナトリウム(NaOH) 適量 | | | | |
| リン酸二水素ナトリウムを24.0g量り、500~600mLの蒸留水で溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH9.5(±0.5)に調整後、蒸留水を加えて全量1000mLとする。 | | | | |
| 10%ヨウ化カリウム溶液 組成及び調整方法 | | | | |
| ヨウ化カリウム(KI) 10g | | | | |
| 蒸留水(H ₂ O) 40~50mL | | | | |
| 全量 100mL | | | | |
| ヨウ化カリウムを10.0g量り、40~50mLの蒸留水で溶解後、蒸留水を加えて全量100mLとする。 | | | | |
| 2.3M 塩酸(HCl) | | | | |
| 0.1M チオ硫酸ナトリウム(Na ₂ S ₂ O ₃) Factor の決まった市販品を使用 | | | | |
| 機器 | | 器具 | | |
| pHメーター (自動滴定装置を使用する場合は白金電極を使用すること) | | <ul style="list-style-type: none"> ・10mLピュレット ・100mL 共栓付き三角フラスコ ・必要量のホールピペット ・必要量のメスフラスコ | | ・パストツール |
| ヨウ素滴定法試験手順 | | | | |
| 操作手順(手早く行う、測定液にできるだけ空気を入れない) | | | | 備考 |
| 本試験 | | | | |
| 0.2M リン酸緩衝液 20mL を共栓付き三角フラスコに入れる。 | | | | |
| 試験液 25mL を加えて穏やかに攪拌する。 | | | | |
| この液を 5.0mL とり、あらかじめ用意した蒸留水を 10mL の入った共栓付三角フラスコに加える。 | | | | |
| 20分間窒素ガスで曝気(0.4L/min)して二酸化塩素を除去する。 | | | | 曝気はパストツールピペットを垂直に固定して行う。 (パストツールの先端をテーブルから約5mm離す) |
| 10%ヨウ化カリウム溶液 5mL を加えて穏やかに攪拌する。 | | | | |
| 2.3M 塩酸 4mL を加えて穏やかに攪拌し、栓をして暗室で5分間静置。 | | | | |
| 0.1M チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する。 | | | | |
| 計算方法 | | | | |
| 下記の計算式より試験液中の亜塩素酸イオンの含量を計算する。 | | | | |
| $\text{亜塩素酸イオン ppm} = \frac{A \times F \times 1.686 \times 1000 \times 45}{25 \times 5}$ | | | | |
| A: 消費した 0.1M チオ硫酸ナトリウム溶液の体積(mL) | | | | |
| F: 0.1M チオ硫酸ナトリウム溶液の力価 | | | | |
| 1.686: 67.45 (亜塩素酸イオンの分子量) × 1/4 × 0.1M | | | | |
| 25: 試験液の体積(mL) | | | | |
| 5: 亜塩素酸イオンの試験に使用した試料(mL) | | | | |
| 45: 0.2M リン酸緩衝液 20mL + 試験液 25mL | | | | |
| 参考文献 | 上水試験方法 2001年度版 日本水道協会 | 経歴 | | |
| 作成日 | | 実施開始日 | | |
| 作成者 | | | | |

※製品の濃度によっては0.01M チオ硫酸ナトリウム溶液を使用すること。

試験手順書(溶液)

| 試験名 | | 二酸化塩素濃度測定法(ヨウ素滴定法) | | 頁数 |
|---|---------------------------|---------------------------------|--|----|
| | | | | 1 |
| 規格 | | 作業時間 | | |
| | | 30分 | | |
| 試薬 | | | | |
| 0.2M リン酸緩衝液(pH9.5) 組成及び調整方法 | | | | |
| リン酸二水素ナトリウム(NaH ₂ PO ₄) | 24.0g | 全量 1000mL | | |
| 蒸留水(H ₂ O) | 500~600mL | | | |
| 10%水酸化ナトリウム(NaOH) | 適量 | | | |
| リン酸二水素ナトリウムを 24.0g 量り、500~600mL の蒸留水で溶解させ、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5(±0.5)に調整後、蒸留水を加えて全量 1000mL とする。 | | | | |
| 10%ヨウ化カリウム溶液 組成及び調整方法 | | | | |
| ヨウ化カリウム(KI) | 10g | | | |
| 蒸留水(H ₂ O) | 40~50mL | | | |
| 全量 | 100mL | | | |
| ヨウ化カリウムを 10.0g 量り、40~50mL の蒸留水で溶解後、蒸留水を加えて全量 100mL とする。 | | | | |
| 0.01M チオ硫酸ナトリウム(Na ₂ S ₂ O ₃) Factor の決まった市販品を使用※ | | | | |
| 機器 | | 器具 | | |
| pHメーター (自動滴定装置を使用する場合は白金電極を使用すること) | | ・10mLビュレット ・100mL 共栓付き三角フラスコ | ・必要量のホールピペット ・必要量のメスフラスコ | |
| ヨウ素滴定法試験手順 | | | | |
| 操作手順(手早く行う、測定液にできるだけ空気を入れない) | | | 備考 | |
| 本試験 | | | 試験原液の入った容器は予め氷で冷やしてから開封する、測定項目が全て終了するまで氷で冷やしておくこと。 | |
| 0.2M リン酸緩衝液 20mL を共栓付き三角フラスコに入れる。 | | | | |
| 10%ヨウ化カリウム溶液 5mL を加えて穏やかに攪拌する。 | | | | |
| 試験液 25mL を加えて穏やかに攪拌し、暗所にて 5分静置する。 | | | | |
| 0.01M チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する。 | | | 測定精度を上げるため、0.01M チオ硫酸ナトリウムを使用。 | |
| 計算方法 | | | | |
| 下記の計算式より試験液中の亜塩素酸イオンの含量を計算する。 | | | | |
| $A \times F \times 67.45 \times 0.1 \times 1000$ | | | | |
| 亜塩素酸イオン ppm = $\frac{\quad}{25}$ | | | | |
| A: 消費した 0.01M チオ硫酸ナトリウム溶液の体積(mL) | | | | |
| F: 0.01M チオ硫酸ナトリウム溶液の力価 | | | | |
| 67.45: 亜塩素酸イオンの分子量 | | | | |
| 25: 試験液の体積(mL) | | | | |
| 参考文献 | 上水試験方法 2001 年度版 日本水道協会 | 経歴 | | |
| 作成日 | | 実施開始日 | | |
| 作成者 | | | | |

※製品の濃度によっては 0.1M チオ硫酸ナトリウム溶液を使用すること。