

## 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 4 5 塩素 ( 残留塩素 ) ( 案 )

### 1. 当該化学物質の概要

厚生労働省 2003 . 水質基準の見直しにおける検討概要<sup>31</sup>を基にその概要を整理した。

#### 1 . 物質特定情報<sup>31</sup>

名 称	塩 素	次亜塩素酸	次亜塩素酸 ナトリウム
CAS No.	7782-50-5	7790-92-3	7681-52-9
分子式	Cl <sub>2</sub>	HOCl	NaOCl
分子量	70.91	-	74.44

備考：残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸などの遊離型有効塩素（遊離残留塩素）及びクロラミンのような結合型有効塩素（結合残留塩素）に区分され、いずれも酸化力を有する。

#### 2 . 物理化学的性状<sup>31</sup>

融点 ( ) :	-101
沸点 ( ) :	-34.6
密度 (g/L(0 )):	3.214
水溶解度 (g/L ( )):	14.6
蒸気圧 (kPa (0 )):	0.48

#### 3 . 主たる用途<sup>31</sup>

水道では塩素消毒を行い、水道水に一定量の塩素を保持しなければならないことになっているが、水道水中に残留する塩素は、水にいわゆるカルキ臭を与える。わずかな残留塩素は、一般にはほとんど気にならないが、濃度の高い場合には水の味をまずくし、特に、緑茶の味を悪くする。また、原水中に含まれている物質と結びついて、塩素臭を強めたり、特に不快なおいを付けることがある。(昭和 60 年おいしい水研究会検討結

果)残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸などの遊離型有効塩素(遊離残留塩素)及びクロラミンのような結合型有効塩素(結合残留塩素)に区分され、いずれも酸化力を有する。(H4 専門委員会快適水質項目)

#### 4. 現行規制等

##### (1) 法令の規制値等

水道法施行規則 (mg/L): 給水栓末端で 0.1 以上 (遊離塩素濃度)

水質管理目標値 (mg/L): 1

環境基準値 (mg/L): なし

その他基準:

労働安全衛生法: 作業環境基準 0.5ppm

##### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 5 (第3版)

EU (mg/L) : なし

USEPA (mg/L) : 4

#### . 毒性に関する科学的知見

##### 1. 体内動態及び代謝

塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸塩の薬物動態に関する実験のほとんどは、反応性  $^{36}\text{Cl}$  ラベル化合物を用いており、恐らくは親化合物から発生する塩化物イオンあるいは他の反応生成物の運命を反映するものである (WHO 2003<sup>27</sup>)。次亜塩素酸  $\text{HO}^{36}\text{Cl}$  ; 3.26mg/kg 体重 (250mg/L を 3mL 投与) をラットに経口投与した試験では、1/2 吸収時間は、4.42hr で、投与 72 時間後の分布は、血漿中濃度が 0.77% で最も高く、続いて、骨髄 0.4%、腎臓 0.39%、精巣 0.37%、肺 0.34%、皮膚 0.32%、十二指腸 0.28%、脾臓 0.23%、肝臓 0.2%、であった (Abdel-Rahman et al. 1982<sup>1</sup>)。次亜塩素酸ナトリウムは体内で代謝されてトリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、クロロホルム、ジクロロアセトニトリルを生じた (Mink et al. 1983<sup>23</sup>)。  $^{36}\text{Cl}$  ラベルした次亜塩素酸を投与したラットでは、排泄は、大部分が塩化物イオンの形で、投与 72 時間後に尿から 21.5%、糞から 7.1%であった。呼気には排泄されなかった (Abdel-Rahman et al. 1982<sup>1</sup>)。

## 2. ヒトへの影響

### (1) 事故

子供では家庭用漂白剤の誤飲による塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸イオン暴露がしばしば起こる。少量の漂白剤の摂取は一般に食道の刺激、口内及び咽頭の灼熱感、自然の嘔吐をひきおこす。これらの場合、組織損傷を引き起こすのは次亜塩素酸ナトリウムのもつ強アルカリによるものか、あるいは酸化反応によるものかは明らかではない（WHO 1996<sup>26</sup>、WHO 2003<sup>27</sup>）。

### (2) ボランティア試験

#### 1) 単回投与試験

健康な男性ボランティア（1群 10人）に対し、段階的濃度の塩素（0、0.1、1.0、5.0、10.0、18.0、24.0 mg/L：WHO<sup>27</sup>換算によると 0、0.001、0.014、0.071、0.14、0.26、0.34 mg/kg）の飲水投与での影響を調べたところ、いずれの群にも、生理学的に意味のある有害な毒性学的影響は認められなかった（Lubbers et al. 1982<sup>20</sup>）。

#### 2) 反復投与試験

rising-dose 法により、塩素濃度 0.1 mg/L から 24 mg/L（WHO EHC<sup>32</sup>換算によると、0.34 mg/kg 体重/日に相当）の飲料水 1 L（500 mL×2）の飲水投与を行った。臨床的に重要な変化は認められなかった（Lubbers & Bianchine 1984<sup>19</sup>）。

塩素 5 mg/L を含む溶液を毎日 500 mL、12 週間にわたり飲水する追加反復投与試験でも、臨床的に重要な所見は認められなかった（Lubbers et al. 1984a<sup>21</sup>）。

### (3) 疫学調査（米国ウィスコンシン州）

水中の塩素が 0.2 から 1 mg/L の範囲であるウィスコンシン州中央部の 46 の地域での調査では、塩素処理水を使用している地域住民の血清コレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルは、他地域より高かった。高密度リポタンパク質レベル（HDL）およびコレステロール対 HDL の比率は、塩素処理水を用いている地域住民でのみ、飲料水中のカルシウム濃度に相関して有意に上昇した。Zeighami らは、飲料水中の塩素とカルシウムが何らかの形で相互作用し、脂質レベルに影響するのではないかと推測している（Zeighami et al. 1990<sup>30</sup>）。

### (3) - ボランティア試験

上記の研究に関連して、塩素消毒処理した飲料水の摂取が血中コレステロール値に影響するか否かを明らかにするために、男性及び女性各 30 人を対象に長期試験が行われた。被験者には試験期間中、管理された食事が与えられた。最初の 4 週間は馴化期間とし、すべての被験者に蒸留水が与えられた。続く 4 週間は、半数に 20 mg/L の塩素濃度の水 1.5 L が与えられた。各 4 週間の投与終了後、血液中のコレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパクコレステロール(HDL)、低密度リポタンパクコレステロール(LDL)又はアポリポタンパク質 A1、A2 及び B が測定されたが、有意な影響は認められなかった。塩素を摂取した男性で甲状腺ホルモン値の軽度な低下傾向が認められたが、臨床的には有意ではなかった (Wones et al. 1993a<sup>29</sup>)。

## 3. 実験動物等への影響

### (1) 急性毒性試験

塩素のイヌにおける LC<sub>50</sub> は、800-900ppm との報告がある (NIOSH 1976<sup>24</sup>)。WHO では、次亜塩素酸カルシウムのラットにおける経口 LD<sub>50</sub> は 850 mg/kg としている (WHO 2003<sup>27</sup>)。

### (2) 短期毒性試験

#### 1) ラット (90日間 飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) における塩素 (0、25、50、100、175、250 mg/L [雄: 0、2、7.5、12.8、16.7 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.5、12.6、19.5、24.9 mg/kg 体重/日相当]) の 90 日間飲水投与試験では、臓器重量又は組織に一貫性のある変化は認められなかった (Daniel et al. 1990<sup>4</sup>)。

#### 2) マウス (90日間 飲水投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄各群 10 匹) における塩素 (12.5、25、50、100、200 mg/L [雄: 2.7、5.1、10.3、19.8、34.4 mg/kg 体重/日相当、雌: 2.8、5.8、11.7、21.2、39.2 mg/kg 体重/日相当]) の 90 日間飲水投与試験を行った。雄の高濃度群 (100 及び 200 mg/L) で、脾臓及び肝の絶対・相対重量の減少が認められたが、雌では最高濃度 (200mg/L) 群で、心臓の絶対・相対重量の増加が認められた。血清中の酵素値から、標的器官へのその他の一貫した影響は認められず、塩素投与に関連する解剖学的病変及び病理組織学

的病変も認められなかった(Daniel et al. 1991<sup>5</sup>)。

3) ラット(6週間 飲水投与)

ラット(雄各群10匹)における塩素(0、20、40、80 mg/L〔0、4.1、8.1、15.7 mg/kg 体重/日相当])の6週間飲水投与試験では、全ての投与群に体重増加が認められ、対照群と比較して有意であったのは、40mg/L群のみであった(Cunningham 1980<sup>3</sup>)。

4) マウス(4週間 飲水投与)

C57BL/6N マウス(雌)における高濃度塩素処理した水道水(WHO<sup>27</sup>換算によると、4.8~5.8 mg/kg 体重/日相当)の4週間飲水投与試験では、マクロファージ防御機構反応への悪影響が認められた(Fidler 1977<sup>8</sup>)。

5) ラット(9週間 飲水投与)

Sprague-Dawley ラット(雄各群12匹)における次亜塩素酸ナトリウム(5、15、30 mg/L〔WHO EHC<sup>32</sup>換算によると0.7、2.1、4.2 mg/kg 体重/日相当])の9週間飲水投与試験を行った。最高濃度投与群で、ウシ血清アルブミンに対する遅延型過敏症反応の抑制が認められた。腹膜付着性大食細胞(adherent resident peritoneal cell)による酸化的代謝は15及び30 mg/L群で減少し、これらの細胞のプロスタグランジンE<sub>2</sub>濃度は有意に上昇した。ナチュラルキラー細胞への細胞毒性、抗体反応、インターロイキン2の産生及び食細胞活性には影響は認められなかった。マクロファージ活性への悪影響は、高濃度の塩素処理による飲料水で起こると考えられ、環境中で考えられる濃度よりもかなり高い用量でのみで示唆されている(Exon et al. 1987<sup>7</sup>)。WHO EHCは、これらは比較的軽度な影響であるが、マクロファージの機能変化は塩素又は次亜塩素酸塩を投与された動物で、最も感受性が高い変化の1つであるとしている(WHO EHC 2000<sup>32</sup>)。

6) マウス(2週間 飲水投与)

C57BL/6 マウス(雌各群6匹)における次亜塩素酸塩(7.5、15、30 mg/L〔1.6、3.2、6.3mg/kg 体重/日の塩素に相当])の2週間飲水投与試験を行った。脾臓及び胸腺重量、溶血斑形成細胞反応、血球凝集反応力価及びリンパ球の増殖能に見られる免疫系への影響は認められなかった(French et al. 1998<sup>10</sup>)。

7) マウス(120日間 飲水投与)

CR-1: CD-1 マウス(雄各群 30 匹)における塩素処理水(0.1、0.9、15、30 mg/L [WHO<sup>27</sup> 換算によると、0.02、0.2、2.9、5.8 mg/kg 体重/日相当])の120日間飲水投与試験を行った。体液、あるいは細胞性の免疫応答において統計学的に有意な変化の証拠は認められなかった(Herman et al. 1982<sup>11</sup>)。WHOは、この試験におけるNOAELを5.8 mg/kg 体重/日としている(WHO 2003<sup>27</sup>)。

(3) 長期毒性試験

1) ラット(2年間 飲水投与)

F344 ラット(雌雄各群 50 匹)における次亜塩素酸ナトリウム(雄:0.05%又は0.1% [WHO<sup>27</sup> 換算によると、75 又は 150mg/kg 体重/日相当]、雌:0.1%又は0.2% [WHO<sup>27</sup> 換算によると、150 又は 300 mg/kg 体重/日相当])の2年間飲水投与試験を行った。全ての群で投与量に関連する体重増加の低下、肝臓重量の低下、雄の0.1%群で脳、心臓重量の低下、雌の両群で唾液腺重量の低下、また投与量0.2%の雌で腎臓重量の低下が認められた(Hasegawa et al. 1986<sup>10a</sup>)。

2) ラット(2年間 飲水投与)

F344 ラット(雌雄各群 70 匹、中間評価に用いる各 10 匹×2回を含む)における塩素(0、70、140、275 mg/L [原文データより計算 雄:0、4.2、7.3、13.6 mg/kg 体重/日、雌:0、4.2、7.8、14.4 mg/kg 体重/日相当。WHO<sup>27</sup> 換算によると、雄:0、8、13、24mg/kg 体重/日相当、雌:0、5、7、15 mg/kg 体重/日相当])の2年間飲水投与試験を行った。投与量に依存して摂水量が減少した。何れの投与動物にも、体重あるいは生存率への影響は認められなかった(NTP 1992<sup>25</sup>)。

3) マウス(2年間 飲水投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス(雌雄各群 70 匹、中間評価に用いる各 10 匹×2回を含む)における(0、70、140、275 mg/L [原文データより計算 雄:0、7.3、14.0、23.8mg/kg 体重/日、雌:0、7.6、14.2、24.2 mg/kg 体重/日相当。WHO<sup>27</sup> 換算によると、雄:0、8、15、24mg/kg 体重/日相当、雌:0、1、13、22 mg/kg 体重/日相当])の2年間飲水投与試験を行った。

投与量に依存して摂水量が減少した。何れの投与動物にも、体重あるいは生存率への有意な影響は認められなかった(NTP 1992<sup>25</sup>)。

#### (4) 生殖・発生毒性試験

WHO EHC の報告書は、一般に動物実験では塩素に生殖・発生毒性は示されていないとしている(WHO EHC 2000<sup>32</sup>)。

##### 1) マウス(6ヶ月間 飲水投与)

C3H/HeJ 及び C57BL/6J マウスにおける残留塩素(10 mg/L〔WHO<sup>27</sup>換算によると、1.9mg/kg 体重/日相当])の6か月間飲水投与試験では、生殖への悪影響は認められなかった(Les 1968<sup>18</sup>)。

##### 2) ラット(7世代 飲水投与)

ラットにおける塩素(100 mg/L〔WHO<sup>27</sup>換算によると、10mg/kg 体重/日相当])の7世代にわたる飲水投与試験では、処理に関係した受胎(受精)能に対する影響は認められなかった(Druckrey 1968<sup>6</sup>)。

##### 3) マウス(5週間間 強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス(雄各群10匹)における次亜塩素酸イオン(hypochlorite ion)又は次亜塩素酸(hypochlorous acid)(100、200、400 mg 塩素/L〔WHO<sup>27</sup>換算によると、1.6、4.0、8.0mg/kg 体重/日相当])の5週間強制経口投与試験を行った。pH 8.5(次亜塩素酸イオンが大半を占める投与液)では、次亜塩素酸イオン(hypochlorite ion)により親動物で精子頭部異常の数が用量に依存して増加した(Meier et al. 1985<sup>22</sup>)。投与液中で次亜塩素酸が大半を占める pH 6.5 においては、投与による影響は認められなかった。WHO は、本研究における次亜塩素酸(hypochlorous acid)のNOAELを8.0mg/kg 体重/日、次亜塩素酸イオン(hypochlorite ion)のLOAELを1.6mg/kg 体重/日とした(WHO 2003<sup>27</sup>)。

しかし、WHO EHC の報告書は、他の試験では塩素(chlorine)又は次亜塩素酸ナトリウム(sodium hypochlorite)の投与による生殖への影響は認められていないとしている(WHO EHC 2000<sup>32</sup>)。

4) ラット(66~76日間 飲水投与)

Long-Evans ラット(1群雄12匹、雌24匹)における塩素溶液(0、1.0、2.0、5.0mg/kg 体重/日)の飲水投与試験を行った。雄は交配前56日間と繁殖期の10日間、雌は交配前14日から、繁殖期・妊娠・授乳(胎児が離乳する21日目まで)期間を通じて投与された。この試験では、最高投与量の5 mg/kg 体重/日でも、親動物における精子頭部異常又は生殖作用への悪影響は認められなかった(Carlton et al. 1986<sup>2a</sup>)。塩素溶液はpH 8.5に調整しているため、飲水中の塩素はほとんどが次亜塩素酸イオン(hypochlorite)である(WHO EHC 2000<sup>32</sup>)。

(5) 遺伝毒性試験

in vitro 試験

次亜塩素酸カルシウム及び次亜塩素酸ナトリウムはサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*) TA100株に対して代謝活性化系(S9mix)存在下で変異原性を示した(Ishidate et al. 1984<sup>14</sup>)。また次亜塩素酸ナトリウムはTA1530株に対してS9mixなしで弱い変異原性を示すことが報告されている(Wlodkowski & Rosenkranz 1975<sup>28</sup>)。

次亜塩素酸カルシウム及び次亜塩素酸ナトリウムは、いずれも代謝活性化なしで、チャイニーズハムスターCHL細胞に染色体異常を誘発した(Ishidate et al. 1984<sup>14</sup>)。

in vivo 試験

次亜塩素酸イオン化合物及び次亜塩素酸を経口投与したマウスの骨髄細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験では、いずれも陰性であった(Meier et al. 1985<sup>22</sup>)。

(6) 発がん性試験

1) ラット(104週間=2年間 飲水投与)

F344 ラット(雌雄各群50匹)における次亜塩素酸ナトリウム(雄:0.05%、0.1%〔WHO EHC<sup>32</sup>換算によると、13.5、27.7mg/kg 体重/日相当〕、雌:0.1%、0.2%〔WHO EHC<sup>32</sup>換算によると、34.3、63.2 mg/kg 体重/日相当〕)の104週間飲水投与試験を行った。腫瘍発生率及び平均生存期間に投与群と対照群の違いは認められず、認められた腫瘍のほとんどはF344ラットに通常自然発生するタイプのものであった。Hasegawaらは、次亜塩素酸ナトリウムはラットに対し発がん性を示さないと結論している(Hasegawa et



al. 1986<sup>10a</sup> )

2) ラット(7世代 飲水投与)

ラットにおける遊離塩素(100 mg/L〔WHO<sup>27</sup>換算によると、10 mg/kg 体重/日相当〕)の7世代にわたる飲水投与試験では、悪性腫瘍発生率は、対照と異ならなかった(Druckerey 1968<sup>6</sup>)

3) ラット(104週間 飲水投与)

F344 ラット(雌雄各群50匹)における次亜塩素酸ナトリウム(雄:500、1,000ppm〔WHO<sup>27</sup>換算によると、70、140 mg/kg 体重/日相当〕、雌:1,000、2,000ppm〔WHO<sup>27</sup>換算によると、95、190 mg/kg 体重/日相当〕)の104週間飲水投与試験では、投与群中の腫瘍発生率は有意に上昇しなかった(Kurokawa et al. 1986<sup>16</sup>)

4) ラット(2年間 飲水投与)

F344 ラット(雌雄各群70匹、中間評価に用いる各10匹×2回を含む)における塩素(0、70、140、275 mg/L〔原文データより計算 雄:0、4.2、7.3、13.6 mg/kg 体重/日、雌:0、4.2、7.8、14.4 mg/kg 体重/日相当。WHO<sup>27</sup>換算によると、雄:0、8、13、24mg/kg 体重/日相当、雌:0、5、7、15 mg/kg 体重/日相当〕)の2年間飲水投与試験を行った。140及び275mg/Lを投与した雌で単核球性白血病がわずかに増加したが、雄ではいずれの投与群でも発がん影響は認められなかった。対照群に比較して発生率が有意に上昇したのは雌の中用量群のみであり、対照群における白血病発生率が背景データにおける発生率の平均値より低かったことから、これは発がん性の証拠と判断できないとされた(NTP 1992<sup>25</sup>)

5) マウス(103週間 飲水投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス(雌雄各群50匹)における次亜塩素酸ナトリウム(500、1,000ppm〔WHO<sup>27</sup>換算によると、84又は140 mg/kg 体重/日相当〕)の103週間飲水投与試験では、投与群中の腫瘍発生率は有意に上昇しなかった(Kurokawa et al. 1986<sup>16</sup>)

## 6) マウス(2年間 飲水投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス(雌雄各群 70 匹、中間評価に用いる各 10 匹×2 回を含む)における塩素(0、70、140、275 mg/L〔原文データより計算 雄:0、7.3、14.0、23.8mg/kg 体重/日、雌:0、7.6、14.2、24.2 mg/kg 体重/日相当。WHO<sup>27</sup> 換算によると、雄:0、8、15、24mg/kg 体重/日相当、雌:0、1、13、22 mg/kg 体重/日相当])の2年間飲水投与試験では、雌雄とも、いずれの投与群でも発がん影響は認められなかった(NTP 1992<sup>25</sup>)。

## . 国際機関等の評価

### 1. International Agency for Research on Cancer (IARC 1991<sup>12</sup>)

塩素(chlorine): 項目なし

次亜塩素酸塩(hypochlorite salts): Group 3(ヒトの発がん性に関して分類できない)

### 2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

なし

### 3. WHO 飲料水質ガイドライン

#### (1) 第2版(1996<sup>26</sup>)

飲料水中の遊離塩素のガイドライン値はNOAEL 15mg/kg 体重/日から導かれる。この値は、次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水を2年間摂取したげっ歯類に毒性が認められないことに基づいている(NTP 1992<sup>25</sup>)。このNOAELに不確実係数100(種差及び個体差)を適用することにより、TDIは150 µg/kg 体重/日となる。

〔参考〕

TDIは100%飲料水に割り当てられることから、ガイドライン値は5 mg/L(端数処理値)となる。しかし、この試験では有害影響レベルが確認されていないことから、この値は安全側の値であることに留意すべきである。ほとんどの人は5 mg/L未満で塩素あるいはその副生成物(例、クロラミン)の味を感知し、0.3 mg/Lという低レベルで感知する人もいる。

#### (2) 第3版(2003<sup>27</sup>)

第2版ガイドライン値設定根拠と同様の内容を要約。

## 4. 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S. EPA1994<sup>13</sup>)

EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスドース(経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供するとともに、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係 数(UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
有害影響は認められず ラット慢性飲水投与試験 (NTP 1992)	NOAEL: 14.4 mg/kg-day LOAEL: None	100	1	0.1 mg/kg-day

\*動物の体重及び飲水量からの換算値

発がん性: 評価なし

5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価(厚生労働省 2003<sup>31</sup>)

基本的には、WHO第2版の毒性評価を支持。

飲料水中の遊離塩素酸のガイドライン値は、NOAEL 15mg/kg体重/日から得られるが、この値はげっ歯類に次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水を最高2年間与えたときの毒性に基づいている。このNOAELへの(種間及び種内変動の)不確実係数100の適用により、TDI 150µg/kg体重/日となる。

表1 WHO等による塩素(残留塩素)のTDI法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg体重/日)
WHO/DWGL 第2版 げっ歯類を用いた次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水の2年間の毒性試験(NTP 1992)において、有害影響認められず。	15	-	100 10(種差) ×10(個体差)	150
第3版	同上	同上	-	同上

EPA/IRIS	同上	14.4	-	同上	100
水道水	同上	15	-	同上	150

## ．食品健康影響評価

WHO飲料水水質ガイドライン(第2版、第3版)、WHO EHC及び我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質(残留塩素のうち遊離塩素に限る。)に係る食品健康影響評価を行った。評価に供した毒性試験は、ヒトへの健康影響として、事故、ボランティア試験、疫学調査等であり、実験動物試験として、急性毒性試験、短期毒性試験(ラット、マウス)、長期毒性試験(ラット、マウス)、生殖・発生試験(ラット、マウス)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット、マウス)等である。各試験における無毒性量(または最小毒性量)を表2に示した。

### 1．有害性の確認

#### ヒトへの影響

子供における家庭用漂白剤の誤飲による塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸イオン暴露の報告によると、少量の漂白剤の摂取は一般に食道の刺激、口内及び咽頭の灼熱感、自然の嘔吐をひき起こす。これらの場合、組織損傷を引き起こすのは次亜塩素酸ナトリウムのもつ強アルカリによるものか、あるいは酸化反応によるものかは明らかではない(WHO 1996<sup>26</sup>)とされている。

飲料水中の塩素又は次亜塩素酸塩の潜在的な影響は、常に副生成物が共存しているため不明瞭である。

ボランティアに、塩素を含む飲水の単回投与を行ったところ、生理学的に意味のある有害な毒性学的影響は認められなかった。また、塩素 0.34 mg/kg 体重/日に相当する飲料水 500 mL を 2 回投与した試験、及び、5 mg/L を含む溶液を毎日 500 mL を 12 週間にわたり飲む反復投与試験においても、臨床的に重要な所見は認められなかった。

疫学調査において、水中の塩素が 0.2 から 1 mg/L の範囲である地域調査によると、塩素処理水を使用している地域住民の血清コレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルは、他の地域より高かった。しかし、この報告を明らかにするために行われたボラン

ティアによる4週間、20 mg/Lの塩素濃度の水1.5 Lが与えられた試験によると、投与終了後の血液中のコレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパクコレステロール(HDL)、低密度リポタンパクコレステロール(LDL)又はアポリポタンパク質 A1、A2 及び B に、有意な影響は認められなかった。男性で認められた甲状腺ホルモン値の軽度な低下傾向においても、臨床的には有意ではなかった。

#### 実験動物等への影響

##### (1) 急性毒性試験

現時点で入手可能な知見から、WHO では、ラットにおける経口 LD<sub>50</sub> は 850mg/kg 体重としている。

##### (2) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、9 週間の飲水投与で得られた腹膜付着性大食細胞による酸化的代謝及び PGE<sub>2</sub> 濃度の上昇をエンドポイントとし、0.7mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの LOAEL は、4 週間の飲水投与で得られたマクロファージ防御反応への悪影響をエンドポイントとし、4.8mg/kg 体重/日と判断できる。

##### (3) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの無毒性量は、2 年間の飲水投与の最高投与量においても、有害な影響の認められなかった 14.4mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの無毒性量は、2 年間の飲水投与の最高投与量においても、有害な影響の認められなかった 24.2mg/kg 体重/日と判断できる。

##### (4) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、唯一有害影響が認められたのが、pH8.5 (次亜塩素酸イオンが大半を占める溶液) の 5 週間の強制経口投与による B6C3F<sub>1</sub> マウスにおける親動物での精子頭部異常の増加であった。このエンドポイントに基づき、LOAEL を 1.6mg/kg 体重/日とも判断できるが、他の試験においては、生殖・発生毒性は認められず、また、pH8.5 溶液のラットへの投与においても、精子頭部異常は認められなかった。

##### (5) 遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、塩素(残留塩素)に関して、*in vitro* 試験では、サルモネラ菌に対して、代謝活性化系(S9mix)存在下で変異原性、S9mix なしで弱い変異原性、チャイニーズハムスター-CHL 細胞に代謝活性化なしで染色体異常を誘発しているが、*in*

*vivo* 試験の経口投与したマウスの骨髄細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験では陰性であった。

発がん性試験に関して、現時点で入手可能な知見から、長期発がん試験の結果では、がん発生率の有意な増加は報告されていない。また、IARC (1991<sup>12</sup>) では、次亜塩素酸が Group 3 (ヒトの発がん性に関して分類できない) とされている。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性発がん物質 (genotoxic carcinogen) には分類されない。

## 2. 用量反応評価

次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水をラットに2年間の反復投与試験を実施した結果、毒性が認められなかったことから、NOAEL 14.4 mg/kg 体重/日 (NTP 1992<sup>25</sup>) とすることが適当と考えられ、この NOAEL に不確実係数 100 (種差及び個体差) を適用することにより、TDI は 144 µg/kg 体重/日とした。なお、マウスの90日間飲水投与試験(表2) でみられた相対・絶対脾臓及び肝重量の増加における NOAEL 10.3mg/kg 体重/日については、血清中の酵素値から、標的器官へのその他の一貫した影響は認められず、塩素投与に関連する解剖学的病変及び病理組織学的病変も認められなかったことから、TDI 設定の根拠とするのは不適切と判断した。

また、ラットの6週間飲水投与試験(表2) でみられた体重増加における NOAEL 4.1mg/kg 体重/日については、用量相関性は認められなかったことから、TDI 設定の根拠とするのは不適切と判断した。

さらに、マウスの4週間飲水投与試験(表2) でみられた免疫系への影響における LOAEL 4.8mg/kg 体重/日及びラットの63日間飲水投与試験(表2) でみられた免疫系への影響における NOAEL 0.7mg/kg 体重/日は、比較的軽度な影響でかつ免疫系の影響のみをみた特殊な試験であり、また、総摂取量よりも単回における高濃度に関連する可能性も考えられるため、TDI 設定の根拠とするのは不適切と判断した。

表2 各試験における無毒性量

番号	動物種・系統性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
	ヒト	単回飲水投与	生理学的に意味のある有害影響なし。	0.34	-	
	ヒト	2回飲水投与	臨床的に重要な所見なし。	0.34	-	

## (45)塩素(残留塩素)

	ヒト	12週間 飲水投与	臨床的に有意な影響なし。	2.5mg	-	
短	ラット SD 雌雄 10	90日間 飲水投与	臓器重量または組織に変化なし。	雄 16.7 (A) 雌 24.9 (A)		影響認められず。
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 10	90日間 飲水投与	相対・絶対脾臓及び肝重量の減少(雄 100mg/L-)、相対・絶対心臓重量の増加(雌 200mg/L)	10~12 (A) 雄 50 mg/L 10.3 雌 100mg/L 21.2	雄 100mg/L 19.8 雌 200mg/L 39.2	
	ラット 雄 10	6週間 飲水投与	体重増加	4.1	8.1	用量相関性は、認められず。
	マウス C57BL/6N 雌	4週間 飲水投与	マクロファージ防御反応への悪影響		4.8 (W)	
	ラット SD 雄 12	9週間 飲水投与	ウシ血清アルブミンに対する遅延型過敏症反応の抑制(4.2)、腹膜付着性大食細胞による酸化的代謝の減少及び PGE <sub>2</sub> 濃度の上昇(2.1-)	0.7	2.1	比較的軽度な影響(WHO)。
	マウス C57BL/6N 雌 6	2週間 飲水投与	免疫系への影響なし	6.3		影響認められず。
	マウス CR-1:CD-1 雄 30	120日間 飲水投与	体液あるいは細胞性の免疫応答に有意な影響なし	5.8 (W)		影響認められず。
長	ラット F344 雌雄 50	2年間 飲水投与	体重増加、肝臓重量の低下(雄 0.05%-、雌 0.1%-)、脳・心臓重量の低下(雄 0.1%-)、唾液腺重量の低下(雌 0.1%-)、腎臓重量の低下(雌 0.2%-)。		雄 0.05% 75 雌 0.1% 150	
	ラット F344 雌雄 70	2年間 飲水投与	用量依存的摂水量の減少。その他、体重、生存率への有意な影響は認められず。	雄 13.6 雌 14.4 (WHO換算) 雄 24 雌 15		摂水量の減少は、有害影響とせず。
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 70	2年間 飲水投与	用量依存的摂水量の減少。その他、体重、生存率への有意な影響は認められず。	雄 23.8 雌 24.2 (WHO換算) 雄 24 雌 22		摂水量の減少は、有害影響とせず。
生	マウス C3H/HeJ 及び C57BL/6J	6ヶ月間 飲水投与	生殖への影響はみられず。	10 mg/L 1.9		生殖毒性認められず。
	ラット	7世代 飲水投与	受胎(受精)能に影響みられず。	100 mg/L 10		生殖毒性認められず。
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 10	5週間 強制経口投与	精子頭部異常の数が用量に依存して増加(pH8.5[次亜塩素酸イオンが大半を占める溶液において])。	次亜塩素酸 8.0(W)	次亜塩素酸 イオン 1.6 (W)	

ラット Long- Eavns 雄 11~12 雌 23~24	雄：交配前 56 日間 雌：交配前 14 日間から妊娠 期間 飲水投与	親動物における精子頭部 異常または生殖発生作用 への悪影響は認められず (pH8.5)。	5		生殖・発生毒性 認められず。
---	--	---	---	--	-------------------

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO 無印：WG

### 3. TDIの設定

(1) NOAEL 14.4 mg/kg 体重/日

<根拠>ラットを用いた2年間飲水投与試験(NTP 1992<sup>25</sup>)による有害影響認められず。

(2) 不確実係数として、100

(個体差、種差各々：10)

(3) 以上を適用して、TDIを設定する場合は、144 µg/kg 体重/日

### .まとめ

物質名：塩素(残留塩素)

耐容一日摂取量(暫定値) 144 µg/kg 体重/日

(根拠)ラットを用いた2年間飲水投与試験(NTP 1992<sup>25</sup>)による有害影響認められず。

NOAEL 14.4 mg/kg 体重/日

不確実係数 100



本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
AST	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ALT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間

## 参考文献

- 1 <sup>45W2-9</sup> Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. 1982. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, 46:19-23.
- 2 <sup>E216-6, 45W2-10</sup> Abdel-Rahman MS, Waldron DM, Bull RJ. 1983. A comparative kinetics study of monochloramine and hypochlorous acid in rat. *Journal of Applied Toxicology*, 3: 175-179.
- 2a <sup>E216-101</sup> Carlton BD, Bartlett A, Basaran AH et al. 1986. Reproductive effects of alternative disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, 69: 237-241.
- 3 <sup>45W2-14</sup> Cunningham HM. 1980. Effect of sodium hypochlorite on the growth of rats and guinea pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 41:295-297.
- 4 <sup>45W2-12</sup> Daniel FB, Ringhand P, Robinson M et al. 1990. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82:61-69.
- 5 <sup>E216-158</sup> Daniel FB, Ringhand HP, Robinson M et al. 1991. Comparative subchronic toxicity of chlorine and monochloramine in the B6C3F<sub>1</sub> mouse. *Journal-American Water Works Association*, 83: 68-75.
- 6 <sup>E216-185, 45W2-21</sup> Druckrey H. 1968. Chlorinated drinking water, toxicity tests involving seven generations of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6: 147-154.
- 7 <sup>E216-192</sup> Exon JH, Koller LD, O'Reilly CA et al. 1987. Immunotoxicologic evaluation of chlorine-based drinking water disinfectants, sodium hypochlorite and monochloramine. *Toxicology*, 44: 257-269.
- 8 <sup>45W2-15</sup> Fidler IJ. 1977. Depression of macrophages in mice drinking hyperchlorinated water. *Nature*, 270:735- 736.
- 10 <sup>E216-214</sup> French AS, Copeland CB, Andrews DL et al. 1998. Evaluation of the potential immunotoxicity of chlorinated drinking water in mice. *Toxicology*, 125: 53-58.
- 10a Hasegawa R, Takahashi M, & Kobulo T (1986) Carcinogenicity study of sodium hypochlorite in F344 rats. *Food chem.Toxicol.*,24,1295-1302.
- 11 <sup>45W2-16</sup> Hermann LM, White WJ, Lang CM. 1982. Prolonged exposure to acid, chlorine, or tetracycline in drinking water: effects on delayed-type hypersensitivity, hemagglutination titers, and reticuloendothelial clearance rates in mice. *Laboratory Animal Science*, 32:603-608.
- 12 <sup>E216-305, 45W2-17</sup> IARC 1991. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 52:45-359. Lyon.
- 13 IRIS. 1994. U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System. Chlorine (CASRN 7782-50-5). [wysiwyg://13/http://epa.gov/iris/subst/0405.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0405.htm)

- 14 <sup>45W2-24</sup> Ishidate M, Sofuni JrT, Yoshikawa K et al. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chemistry and Toxicology*, 22:623-636.
- 15 JECFA. 1985. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Evaluation. [http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec\\_327.htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_327.htm)
- 16 <sup>45W2-25</sup> Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al. 1986. Long-term *in vivo* carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 69:221-235.
- 17 <sup>45W2-13</sup> Lehman A. 1959. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of the United States, quarterly bulletin.
- 18 <sup>45W2-20</sup> Les EP. 1968. Effect of acidified-chlorinated water on reproduction in C3H/HeJ and C57BL/6J mice. *Laboratory Animal Care*, 18:210-213.
- 19 <sup>E216-445</sup> Lubbers JR and Bianchine JR. 1984. Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 215-228.
- 20 <sup>45W2-27</sup> Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. 1982. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46:57-62.
- 21 <sup>E216-448</sup> Lubbers JR, Chauhan S, Miller JK et al. 1984a. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 229-238.
- 22 <sup>E216-478, 45W2-22</sup> Meier JR, Bull RJ, Stober JA et al. 1985b. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7: 201-211.
- 23 <sup>E216-495, 45W2-11</sup> Mink FL, Coleman WE, Munch JW et al. 1983. *In vivo* formation of halogenated reaction products following peroral sodium hypochlorite. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 30: 394-399.
- 24 <sup>45W2-2</sup> National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard for occupational exposure to chlorine. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, 1976 (NIOSH Publication No. 760170; NTIS PB-266367/2).
- 25 <sup>E216-544, 45W2-18</sup> NTP. 1992. National Toxicology Program Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated and chloraminated water in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (drinking water studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, (NTP TR 392; NIH Publication No. 91-2847).
- 26 WHO 1996. Guidelines for drinking water quality, second edition.
- 27 WHO 2003. Guidelines for drinking water quality, third edition, background document Chlorine 2003 .
- 28 <sup>45E216-790, 45W2-23</sup> Wlodkowski TJ and Rosenkranz HS. 1975. Mutagenicity of sodium hypochlorite for *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 31: 39-42.

- 29 <sup>45E216-794</sup> Wones RG, Deck CC, Stadler B. 1993a. Lack of effect of drinking water chlorine on lipid and thyroid metabolism in healthy humans. Environmental Health Perspectives 99: 375-381.
- 30 <sup>45W2-31</sup> Zeighami EA, Watson AP, Craun GF. Serum lipid levels in neighboring communities with chlorinated and nonchlorinated drinking water. Fundamental and Applied Toxicology, 1990, 6:421-432.
- 31 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しに係る検討対象項目(化学物質)根拠資料(抜粋)
- 32 WHO/IPCS(2000) Environmental Health Criteria (EHC) Monographs. DISINFECTANTS AND DISINFECTANT BY-PRODUCTS, Environmental Health Criteria 216