

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
CHLORINE**

CAS No: 7782-50-5

December 2007

欧州連合
リスク評価書(2007年12月最終版)
塩素

CHLORINE

CAS No: 7782-50-5

EINECS No: 231-959-5

RISK ASSESSMENT

(Human Health)

Final version, December 2007

Italy

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

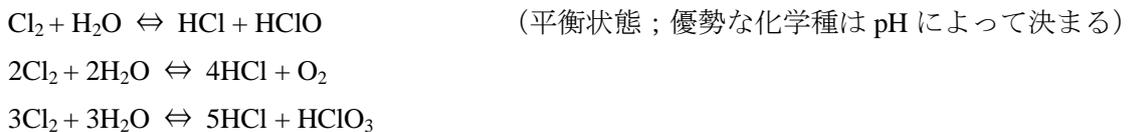
2015年10月

本部分翻訳文書は、chlorine (CAS No: 7782-50-5)に関する EU Risk Assessment Report, (December 2007)の、第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、
http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/chlorinereport317.pdf
 を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)関係

塩素はガス状の化学物質であるため、最も重要な曝露経路は吸入である。しかし、飲用水の殺菌に広範に用いられているため、残留塩素による経口曝露が起こり得る。生理学的条件下(37°C, pH 7.4)では、塩素は組織中の水と反応して、酸素を発生させたり、塩化水素や次亜塩素酸を生成したりする。

以下の様な反応が生じ得る(CEC, 1992)：



水溶液中に生成してくる主要な塩素系化学物質は、同じ pH の下で次亜塩素酸から生じてくる塩素系化学物質と変わらない。したがって、塩素ガスを水にバブリングさせ、かつ pH を(やや塩基性条件に)調節することで調製した塩素溶液を用いて行った試験は、pH を調節した次亜塩素酸溶液を用いて行った試験と同等ということになる。

塩素ガスや亜塩素酸塩ないしは次亜塩素酸塩のかたちの塩素は、強い酸化力を有し、有機化合物分子と速やかに反応し、様々な塩素化化合物を生成する。生体内でこのように反応性が高いため、塩素の薬物毒物動態を調べることは難しく、また、塩素による影響を、派生的に生じた塩素系誘導体やその代謝産物による影響と区別することも困難である。

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

塩素は強い酸化剤であり、粘膜との接触により、多くの場合、次亜塩素酸と塩酸の両方を生じる。次亜塩素酸は塩酸と酸素ラジカル(O₂[•])に分解する。この強い酸化的性質のため、細胞のタンパク質が崩壊し、損傷へとつながる。

水溶液中に生成してくる主要な塩素系化学物質は、同じ pH の下で次亜塩素酸から生じてくる塩素系化学物質と変わらない。通常 pH の範囲が 6~8 である生物系においては、最も多量に出現する活性化学種は HClO であり、これは ClO⁻と平衡状態にある。アルカリ性の pH 域では ClO⁻が優勢であり、4 未満の pH 域では主として Cl₂が存在する。したがって、本文書では、次亜塩素酸およびその塩を用いて実施された ADME 試験(吸収、分布、代謝および排泄に係る試験)をとり挙げる。なお、経口曝露に関するデータは、非常に乏しい。

次亜塩素酸は、アミノ酸、タンパク質、核酸、脂質および炭水化物といった有機物質と反応しやすい。反応により生成した有機化学物質は、まず細胞の損傷を引き起こす可能性があり、さらに固有の毒性を示す場合もある(BIBRA, 1990)。

塩素が高い反応性を有することから、観察されるいずれの影響についても、それが塩素によるのか反応副産物によるのかに関し、疑問が生じ得る。消化管における塩素系副産物の生成を検討する試験では、塩素処理飲料水を摂取した場合に生じる塩素の濃度と比べ、より高い濃度での塩素投与が行われている。したがって、そのような試験で生成する反応副産物は、塩素処理飲料水を介して摂取される少量もしくは中等度量の塩素で生じる反応副産物と、必ずしも整合していない可能性がある。低濃度の塩素を含む水を摂取した際に消化管で生じる塩素の濃度に比べ、そうした環境における有機炭素の濃度は高く、塩素が酸化力を発揮して基質を小分子に分解する前に、消毒薬としての塩素は消費されてしまうと考えられる。反応によって生じる副産物は、高分子体のままであり、それらには毒性学的重要性はほとんど無いと考えられる。〔国際化学物質安全性計画(International Programme on Chemical Safety, IPCS) 1999, 消毒剤由来の反応副産物に関する環境保健基準(Environmental Health Criteria for disinfectants by-products, EHC for disinfectants by-products) 216〕。

4.1.2.1.1 動物試験

吸入

ラットやマウスを塩素に曝露した場合、濃度依存性の影響が認められる。中~高濃度の塩素の場合は、気道全体におよぶ影響が生じ得る。Barrow *et al.* (1979) の 6 週間吸入試験では、9 ppm の濃度で曝露されたラットの細気管支、肺胞管および肺胞において、上皮細胞の過形成や肥厚が認められた。一方、低濃度の(2.5 ppm 以下、すなわち 7.5 mg/m³ 以下)塩素への曝露の場合には、影響は上部気道だけに生じており、例えば、ラットやマウスの 2 年間吸入曝露試験では、病変は鼻道に限局して認められた(Wolf DC *et al.*, 1995)。

経皮

塩素は通常ガス状態であるため、経皮に特化した試験のデータは得られていない。水に溶かした塩素を経皮適用した場合のトキシコキネティクス関連情報も得られていない。

経口

ラットにおいて、 ^{36}Cl ラベルした次亜塩素酸を用い、一連の薬物動態学的試験が実施されている (Abdel-Rahman *et al.*, 1983)。これらの試験では、ラットの体の各部分で ^{36}Cl がどのような化学的形態をとっていたかが決定されていないため、その価値は限定的である。4 匹ずつ 3 群の Sprague-Dawley ラットに、 H^{36}ClO が、さまざまな用量で経口投与された。血漿中の放射活性が最大となったのは、絶食させたラットでは、 H^{36}ClO 投与 2 時間後、絶食させなかったラットでは同 4 時間後であった。 H^{36}ClO 投与後 96 時間の時点では、 ^{36}Cl の放射活性は、主要な組織にわたって分布していた。高濃度で検出された部位は、血漿、全血、骨髄、精巣、皮膚、腎臓および肺であった。低濃度であった部位は、肝臓、屠体(カーカス:臓器を取り除いた死骸)および脂肪組織であった。試験期間の 96 時間にわたって、呼気には、 H^{36}ClO 由来の放射活性は検出されなかった。試験期間中、尿を介して排泄されたのは、投与量の $36.43\% \pm 5.67$ (平均 \pm S.E.) であり、糞中に回収されたのは $14.8\% \pm 3.7$ で、総回収率は $51.23\% \pm 1.97$ と低かった (Abdel-Rahman *et al.*, 1983)。

Vogt *et al.* (1979) は、ラットに、5 mL の水を媒体として、次亜塩素酸ナトリウムを、20、50 ないしは 80 mg の用量で強制経口投与し、その結果、血液、脳、肝臓、腎臓および脂肪にクロロホルムが検出されたことを報告している。すなわち、消化管内容物と塩素の反応によって、副生成物としてクロロホルムが生じ得る。

In vivo において、塩素と消化管内容物との相互反応によって生じ得る他の副生成物として、ジクロロアセトニトリル (DCAN)、ジクロロ酢酸 (DCA) およびトリクロロ酢酸 (TCA) が報告されている (Mink *et al.*, 1983)。この試験では、次亜塩素酸ナトリウムの 8 mg/mL 溶液 (pH 7.9) を、絶食させたラットおよび絶食させていないラットに 7 mL 強制経口投与した (約 140 mg/kg 体重)。投与の 1 時間後の時点で、消化管内容物および血漿中に TCA が検出され、このことから、消化管において、外因性の有機物質の有無に関係なく TCA が生じることが示唆された。

クロロホルムや DCA も、たいていの場合 TCA と一緒に検出された。絶食させていないラットでは、DCAN が検出された例も認められた (Mink, 1983)。

Scully *et al.* は、遊離アミノ酸の塩素化により、消化管内容物中に、有機クロラミン類が形

成されることを報告している。消化管内容物中の有機アミノ酸による塩素要求量は、総塩素要求量のうち約 4%に過ぎないことが判っている。したがって、飲用水中に残留物として検出される塩素の濃度では、このプロセスは基質濃度により規定される可能性がある。しかし、高濃度の塩素が使用された場合には、消化管液状物中に存在するタンパク質の分解が導かれる可能性がある。つまり、動物試験で用いられるような濃度まで上げられた場合、トリハロメタン類 (THM) やハロゲン化酢酸類 (HAA) の様な副生成物での現象と同様に、有機クロラミン類のような化合物も、高濃度で生成してくると考えられる (Scully *et al.*, 1990)。

ラットに次亜塩素酸の溶液を、8 ないしは 16 mg/kg 体重/日の用量で 8 日間経口投与した試験では、尿抽出物中に、塩素化反応による生成物は検出されなかった (Kopfler, 1985)。

4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

塩素ガス、亜塩素イオンまたは次亜塩素酸塩などの形の塩素に曝露された際に生じると考えられる影響は、様々な曝露経路ごとによく知られているが、副産物の量的な数値、すなわちそれらの生成速度、分布率、代謝率および排泄率のデータは、ほとんど得られていない。

吸入

ヒトにおいても、塩素による影響は、主に上気道に限定されるものと考えられる。

各群男女 5 人ずつを、様々な濃度で塩素に曝露した試験が実施されている。塩素は、ピーク濃度 3 ppm (9 mg/m³) で、呼吸流量 150、250 ないしは 1000 mL/sec でボーラス (大量瞬時) 投与された。口で吸入される量と鼻で吸入される量との差異が調べられた。Cl₂ は水溶液中では速やかに可逆的に加水分解されるため、呼吸流量が増加しても、鼻ないしは口呼吸の間に (肺の) 呼吸空間に達する Cl₂ は増加しない。吸い込まれた Cl₂ のうち、上気道を超えて行くのは 5% 未満で、呼吸空間に達するのは 0% であった。全例で、吸入された塩素の 95% をこえる分量が、上気道で吸収された (Nodelman and Ultman, 1999)。

経皮

経皮試験のデータは得られていない。水に溶かした塩素をヒトに経皮適用した場合のトキシコキネティクス関連情報も得られていない。

経口

塩素ガスを経口投与した試験のデータは得られていない。水に溶かした塩素をヒトに経口投与した場合のトキシコキネティクス関連情報も得られていない。

4.1.2.1.3 トキシコキネティクス、代謝および分布の要約

塩素は接触部位で反応を生ずるが、そこでは最初の段階で、存在している有機分子の崩壊を引き起こす。そうした場合、吸収されて血流に乗ることはないと考えられる。

上皮を覆う体液に対する塩素の溶解性は中等度に過ぎないが、表層にある物質や気道の組織と即座に反応する性質は、塩素が有毒ガスとなり得るという根拠となる。マウスやラットはもっぱら鼻で呼吸し、ヒトよりも複雑な鼻部構造を有しており、吸入毒性物質に対する鼻部の反応は、ヒトよりも重篤に現れる。ただし、得られたデータからは、ヒトでもげっ歯類でも、低濃度(2.5 ppm 未満、すなわち 7.5 mg/m³ 未満)の場合は、ほぼすべての塩素が上気道で吸収され、下気道には達しないことが示されている。

次亜塩素酸溶液をラットに経口投与した場合、速やかに吸収され血液中に塩素イオンとして分布する。その血中最高濃度は 2~4 時間後に現れ、半減期は 2~4 日の間である。塩素は、消化管での相互反応により、クロロホルム、DCAN、DCA、TCA および塩素化アミノ酸といった塩素化有機化合物を生成し得る。

経皮曝露時の塩素ガスの動態学的挙動に関するデータは、得られていない。塩素への全身曝露が経皮吸収の結果として生じることはないと考えられる。したがって、経皮吸収については考慮しないこととする。

4.1.2.2 急性毒性

これまでに、塩素ガスの急性吸入毒性について、多くの動物試験が実施されている。また、ヒトに関するデータも、数多く得られている。

塩素の水溶液は、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を含んでいる。これらの溶液の急性毒性は、「次亜塩素酸ナトリウム」の EURAR に記載されている。

4.1.2.2.1 動物試験

In vivo 試験

吸入

塩素ガスの急性吸入毒性については、げっ歯類、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコおよびブタといった、様々な動物種において検討されている。

致死性

ラットおよびマウス

Weedon *et al.* (1940) は、1000 ppm (3000 mg/m³) の濃度で曝露した場合の半数死亡時間 (LT₅₀) を、マウスでは 28 分、ラットでは 53 分としている。ラットやマウスを最長 60 分間塩素へ曝露した場合について得られている致死性データ (それぞれの死亡率データ、LC₅₀) を、Table A-1、Table A-2、Table A-3 および Table A-4 (Appendix の項に収載) に示した。

60 分を超える時間曝露した場合の致死性データは、あまり得られていない。

マウスやラットを 250 ppm (750 mg/m³) の濃度で曝露した場合の LT₅₀ は、440 分であった。この濃度では、ラットの最初の死亡例は曝露開始の 6.4 時間後に、最後の死亡例は同 16 時間後に認められた (Weedon *et al.*, 1940)。

170 ppm (510 mg/m³) の濃度で 85~160 分間曝露されたマウスでは、30 日間の観察期間後の時点における死亡率は、57~71% であった (Bitron and Aharonson, 1978)。雌マウスを 22 ppm (66 mg/m³) の濃度で 3 時間曝露した場合、死亡率は 100% であった。また、10 ppm (30 mg/m³) の濃度の場合、3 時間曝露の時点での死亡率は 80%、6 時間曝露の時点での死亡率は 90% であった (Schlagbauer and Henschler, 1967)。

イヌ

イヌを塩素に 3 分間曝露した試験からは、LC₅₀ として、7500 ppm (22500 mg/m³) という値が報告されている (NRC, 1976)。イヌを 30 分間 800~900 ppm (2400~2700 mg/m³) の塩素に曝露した場合、死亡率は 85% を超えた (Barbour, 1919)。イヌを同じく 30 分間曝露した試験からは、観察期間 5 日目における LC₅₀ として、636 ppm (1908 mg/m³) という値が得られている (Table 4-13 参照; Underhill, 1920)。

Table 4-13 Acute inhalation toxicity dog (mortality)

Concentration (ppm – mg/m ³)	Animal number	Exposure time (minutes)	Mortality % (Observation days)	Reference
1583 - 4749	14	30	93 (5)	Underhill, 1920
928 - 2784	23	30	91(5)	Underhill, 1920
819 - 2417	18	30	61(5)	Underhill, 1920
710 - 2130	21	30	67(5)	Underhill, 1920
600 - 1800	10	30	40(5)	Underhill, 1920
491 - 1473	17	30	30(5)	Underhill, 1920
164 - 492	9	30	11(5)	Underhill, 1920

ウサギ

ウサギを 1000 ppm (3000 mg/m³) の濃度で 30 分間曝露した場合、1 時間以内に死亡例が生じた。ウサギを 500 ppm (1500 mg/m³) の濃度で 30 分間曝露した場合、2 日間の観察期間中に 100% が死亡したが、250 ppm (750 mg/m³) の場合は全例が生残した (Barrow and Smith, 1975)。ウサギを 280～630 ppm (840～1890 mg/m³) の濃度で 65 分間曝露した場合、死亡例が認められた (Lehmann, 1887)。

ネコ

ネコを 400～1430 ppm (1200～4290 mg/m³) の濃度で 15 分間曝露した場合、死亡例が認められた (Hill, 1915)。

268～630 ppm (804～1890 mg/m³) の濃度で曝露されたネコは、65 分間以内に死亡した (Lehmann, 1887)。

ブタ

麻酔が施され人工呼吸器を装着されたブタでは、110 ないしは 140 ppm (330 ないしは 420 mg/m³) の濃度の塩素に 10 分間曝露された場合、6 時間以内に 6 匹中 5 匹が死亡した (Gunnarsson et al., 1998)。

モルモット

モルモットを 30 分間曝露した試験では、3300 ppm (9900 mg/m³) を超える濃度で死亡例が認められた (Zeehuisen, 1922)。280～810 ppm (840～2430 mg/m³) の濃度で曝露されたモルモット

トは、50～190 分の間に死亡した。

結論(急性吸入の場合の致死性について)

- ラットにおける 4 時間吸入 LC₅₀ 値は、得られていない。ラットにおける 60 分間 LC₅₀ 値は、448 ppm (1.3 mg/L, 1344 mg/m³) である。急性吸入毒性に関する EU の分類は、「有毒」(T, R23) となる。
- 致死性 (LC₅₀) の動物種差は、Table 4-14 に示したとおりである：

Table 4-14 Acute inhalation toxicity (LC50)

Species	10 min	30 min	60 min
mouse	290-1033 ppm [870-3099 mg/m ³]	127-496 ppm [381-1488 mg/m ³]	137-170 ppm [411-510 mg/m ³]
rat	1913 ppm, 5739 mg/m ³	689 ppm [2067 mg/m ³]	448 (-689) ppm [1344 (-2067) mg/m ³]
dog		636 ppm [1908 mg/m ³]	
rabbit		250-500 ppm [750-1500 mg/m ³]	

- 専門評議委員会の毒性作業部会 (The Toxicity Working Party of Major Assessment Panel) (UK, 1985) は、重要とされた 8 つの試験 (*参照) のデータに基づき、動物における妥当な 30 分間 LC₅₀ として、300～400 ppm (900～1200 mg/m³) という汎用的概算値を提唱するに至った。この結論は、曝露時間が 2 時間までの試験のデータに基づいており、それらのデータは、マウスのデータ (30 分間 LC₅₀ の全体的な平均値は約 250 ppm、すなわち 750 mg/m³) がかなりを占め、その他にいくつかのラットのデータ (400 ppm, 1200 mg/m³)、および 1 件のイヌのデータ (600 ppm, 1800 mg/m³) を含んでいる。
(* Bitron and Aharonson (1978)、Schlagbauer and Henschler (1967)、Underhill (1920)、Weedon (1940)、Silver and Mc Grath (1942)、Alarie (1980)。
- 動物における致死閾値は、用量-反応関係から導出することが可能である。Zwart (1987) および Ten Berge *et al.* (1986) の手法により算出された LC₀₁ は、30 分間曝露については、マウスで 112 ppm (336 mg/m³)、ラットで 424 ppm (1272 mg/m³) である。
- 60 分間までの曝露における動物種ごとの致死データによると、62 ppm (186 mg/m³) 未満では、死亡例は認められていない (Table A-1)。雌マウスでは、22 ppm (66 mg/m³) の塩素への 3 時間曝露で、致死率が 100% という結果が得られているが、10 ppm (30 mg/m³) の場合は、致死率は 80% であった (Schlagbauer and Henschler, 1967)。

影響

マウス

2000 ppm (6000 mg/m³) の塩素に 10 分間曝露されたマウスでは、4 日目の観察時に、誘導気管支の上皮に、過形成が認められた。450～1181 ppm (1350～3543 mg/m³) での曝露を受けて生残したマウスでは、肺の相対重量の増加が認められ、これは 14 日間の観察期間の終了時でも持続していた。肺の相対重量の (10 g/kg 体重を超える) 増加は、曝露時間および曝露濃度と正の相関を示していた (Zwart, 1987)。

1000 ppm (3000 mg/m³) で曝露されたマウスでは、まず、活動性の低下が認められた。その後、中等度の呼吸困難、鼻孔における泡状の分泌物および顕著な流涙が認められた。全てのマウスが、衰弱や末期痙攣を呈して、50 分以内に死亡した。250 ppm (750 mg/m³) で曝露されたマウスでは、曝露開始から 1 時間の期間には、流涙以外にほとんど影響は認められなかった (Weedon *et al.*, 1940)。

Silver *et al.* (1942) は、380～842 ppm (1140～2526 mg/m³) の塩素に 10 分間曝露されたマウスにおいて、肺水腫、肺鬱血および続発性肺炎により死亡した例が認められたことを報告している。曝露から 14 日後に屠殺した被験動物の肺には、実質的に、病理学的変化は認められなかった。

122～193 ppm (366～579 mg/m³) の塩素に 1 時間曝露されたマウスでは、流涙、鼻漏および喘ぎ呼吸が認められた。試験における最低濃度の曝露を受けて生残したマウスでは、曝露後の観察期間において、体重増加量が正常よりも低値であった (MacEwen and Vernot, 1972)。

Schlagbauer and Henschler (1967) は、62～179 ppm (186～537 mg/m³) で 30 分間の曝露により死亡したマウスにおいて、主として、肺重量の増加や肺の損傷が生じていたことを報告している。肺の損傷は、気管上皮の重度の壊死性損傷、気管支および細気管支の細胞剥離、および肺胞水腫を特徴としていた。55～160 ppm (165～480 mg/m³) の塩素に曝露された後、8～10 日間生残していた被験動物では、呼吸上皮にわずかな遺残損傷が観察されただけであった。

9 ppm (27 mg/m³) の塩素に 6 時間曝露されたマウス (およびラット) では、主として鼻腔に、上皮の壊死、細胞剥離、糜爛、潰瘍および扁平上皮化生などの病変が認められた (Jiang *et al.*, 1983)。

ラット

317～5695 ppm (951～17085 mg/m³) の塩素に曝露されたラットでは、急激に呼吸が浅くなる反応が認められ、これは数秒間だけ持続した (Zwart, 1987; Weedon *et al.*, 1940)。その後、ラットの呼吸は努力性になり、呼吸数の低下、吸気量の最大化および吸気相の延長を特徴とする呼吸が認められた。呼気は急速に終結し、その後すぐに吸気が起こるようになった。曝露期間 (60 分) の終わりに近くなると、呼吸様式は喘ぎ呼吸へと変化し、これはおそらく水腫が発生したことにより誘発されたと考えられた。曝露期間中、ラットはじっとしていられず、また、刺激症状を示した (閉眼、鼻孔の濡れ、鼻汁分泌および気泡形成)。565～585 ppm (1695～1755 mg/m³) の塩素に 30～60 分間曝露した場合には、早期 (1 日未満) 死亡例が生じたが、それらのラットにおいては、気道への影響は認められなかった。曝露の 2 日後に屠殺したラットでは、鼻腔の上皮への影響は認められなかったが、喉頭および器官の上皮には軽微な過形成が (場合によっては扁平上皮化生を伴って) 認められた。曝露の 2 および 14 日後の観察時点で、肺において、以下の様な影響が認められた。

- 場合によっては扁平上皮化生を伴う、細気管支上皮の巣状不整
- 多形核や単一形状の核を有する炎症性細胞からなる (血管周囲および細気管支周囲の) 巣状凝集
- 中隔における巣状の細胞充実度増高部位の出現
- 局所的な肺炎および水腫

これらの変化は、全般的に軽微であったと報告されている。高濃度短期間曝露の場合、例えば 5700 ppm (17100 mg/m³) で 5 分間の曝露の場合、鼻や喉頭/気管への影響は、曝露後 14 日の時点でも持続していた。LC₀₁ (424 ppm、1272 mg/m³、30 分間) よりも高い濃度で塩素への曝露を受けたラットでは、肺の相対重量が増加し、それは 14 日間の観察期間終了時にも持続していた。この増加は、曝露濃度および曝露時間と正の相関を示していた。

1500 ppm (4500 mg/m³) で 2 分間の曝露により、気道の太い部分の粘膜において、軽度の血管周囲性水腫と多形核白血球からなる散発的な小集塊形成が引き起こされた。1500 ppm (4500 mg/m³) で 5 分間曝露されたラットは、最長で曝露後 3 日目まで、肺抵抗の上昇と炎症性反応 (気管支肺胞洗浄液中への好中球の出現) を示し、また、最長で曝露後 7 日目まで、メタコリンに対する反応性の上昇を示した。1500 ppm (4500 mg/m³) の塩素に 5 ないしは 10 分間曝露されたラットでは、曝露後 1 日以内に肺に重篤な症状 (中等度の血管周囲および肺胞内水腫、上皮の壊死および剥離) が認められ、その後 3 日間炎症性反応が続いた。曝露後 72 時間の時点では、肺の上皮に変性の徴候が認められ、これは 7 日後の時点でも顕著であった。完全な回復には約 30 日を要した (Demnati *et al.*, 1995; Demnati *et al.*, 1998ab)。

213～427 ppm (639～1281 mg/m³) の塩素に 1 時間曝露されたラットは、流涙、鼻漏および喘

ぎ呼吸を示した。268 ppm(804 mg/m³)の塩素に曝露されて生残したラットでは、発育抑制が認められた。剖検で最もよく認められた所見は、肺組織における斑紋形成であった(MacEwen and Vernot, 1972)。

50~100 ppm(150~300 mg/m³)で2分間曝露されたラットの肺は、曝露後72時間以内に正常な状態となった。200~500 ppm(600~1500 mg/m³)で2~5分間曝露されたラットでは、軽微な血管周囲性水腫だけが認められた(Demnati *et al.*, 1995)。

9.1 ppm(27.3 mg/m³)の塩素に6時間曝露されたラットでは、中等度から重度の病変が、上気道に限局して認められた(Jiang *et al.*, 1983)。

イヌ

イヌを塩素に30分間曝露した試験(Underhill, 1920; Winternitz *et al.*, 1920; Barbour, 1919)では、全身的な興奮(じっとしてられない、吠える、排尿および排便)、刺激症状(まばたき、くしゃみ)、流涎、吐き気、嘔吐および努力性の窮迫した呼吸といった症状が引き起こされた。最高濃度(2000 ppm、6000 mg/m³)で曝露されたイヌでは、曝露後もこれらの症状が持続した。さらに、食欲消失、抑うつ、衰弱、および体温と脈拍数の変化といった症状も認められた。曝露後24時間以内に死亡したイヌでは、上気道の粘膜における重度の損傷、および気管支の不規則な拡張と収縮がみられ、そのため交互に変色帯が現れ、急性肺気腫や無気肺が生じていた。それより後(2~5日目)に死亡したイヌでは、重度の炎症と気管支肺炎が見られ、膿瘍の形成、壊疽および気管支痙攣も認められた。後期(5~15日目)に死亡した例の死因としては、肺の感染症、肺炎および気管支炎が挙げられている。生残したイヌ(164~200 ppm、すなわち492-600 mg/m³で30分間の曝露を受けた後、15~193日間生存)では、曝露による影響(線維症、慢性気管支炎、気腫および閉塞性細気管支炎)が後遺していた。

イヌを80~90 ppm(240~270 mg/m³)の塩素に30分間曝露した試験では、アシドーシスが認められた(Hjort and Taylor, 1919)。

イヌを24~30 ppm(72~90 mg/m³)の塩素に30分間曝露した試験では、体温の上昇、刺激症状、流涎、吐き気および嘔吐が認められた。これらの影響は、曝露終了後すぐに消失した(Barbour, 1919)。

ウサギ

ウサギから摘出した肺を500 ppm(1500 mg/m³)の塩素に10分間曝露し、肺における急性の

損傷影響が調べられている。曝露により、肺の微小循環における透過性が上昇して肺水腫が生じ、30分以内に肺重量の増加が認められた。顕微鏡学的には、孤立性の肺胞毛細血管鬱血から広範な肺胞内水腫まで、様々な所見が認められた。気管支上皮の壊死や剥離も認められた(Menaouar *et al.*, 1997)。

ウサギを 100 ないしは 200 ppm(300 ないしは 600 mg/m³) で 30 分間曝露させた場合には、3 および 14 日目の剖検で、肺に軽度の出血性変化(慢性肺炎、肺気腫、気管支炎、細気管支炎)が認められた。同様の曝露を受けたウサギでは、60 日目の時点でも、肺コンプライアンスへの影響が残っていた。50 ppm(150 mg/m³) の塩素に 30 分間曝露されたウサギでは、肺コンプライアンスへの可逆的な影響が認められた(Barrow and Smith, 1975)。

33~66 ppm(99~198 mg/m³) で数時間曝露されたウサギは、落ち着かない様子となり、呼吸困難を示した。66 ppm(198 mg/m³) で曝露されたウサギでは、曝露の 3~4 日後、気管支炎、細気管支炎、気腫および出血斑が認められた。33 ppm(99 mg/m³) での曝露の場合は、認められた影響は、はるかに軽度(無気肺、泡沫状物質分泌)であった(Lehmann, 1887)。

ネコ

18~66 ppm(54~198 mg/m³) の塩素に 3~5 時間曝露されたネコは、曝露期間中、流涎、呼吸困難および刺激症状を示し、また嘔吐を繰り返した。曝露終了後の主要な症状は、咳であった。肺への影響(水腫、出血、気腫)は、曝露終了直後から 3 日後まで認められた(Lehmann, 1887)。

ブタ

麻酔が施され人工呼吸器を装着されたブタでは、110 ないしは 140 ppm(330 ないしは 420 mg/m³) の濃度の塩素に 10 分間曝露された場合、重度の肺機能障害(肺血管抵抗の上昇および動脈血酸素分圧 PaO₂ の低下)が生じた。顕微鏡検査では、曝露後 6 時間の時点において、気管支上皮の剥離、間質性水腫および白血球の早期浸潤が認められたが、肺胞は概ね無傷であった(Gunnarsson *et al.*, 1998; Gunnarsson *et al.*, 2000)。

モルモット

33~66 ppm(99~198 mg/m³) の塩素に 3.5~6.5 時間曝露されたモルモットでは、呼吸困難、刺激症状および呼吸抑制が認められた。曝露終了直後、肺には、水腫、出血および気腫の徴候が認められた(Lehmann, 1887)。

結論(急性吸入による影響)

塩素ガスの吸入により、肺への影響が誘発される。ラットやマウスの短時間曝露では、500 ppm(1500 mg/m³)の濃度まで、明らかな組織学的変化は引き起こされなかった。すなわち、50~500 ppm(150~1500 mg/m³)で60分以内の曝露では、可逆的な呼吸器系への影響が誘発され、それらの影響は2週間で消失した。18~66 ppm(54~198 mg/m³)の塩素に数時間曝露された後には、供試動物種の全てにおいて、刺激症状や呼吸器抑制以外に、体温上昇、流涎、泡沫状物質分泌、嘔吐、出血、気管上皮の壊死性損傷、気管支および細気管支の細胞剥離、肺胞水腫、無気肺および気腫といった影響が認められた。9 ppm(27 mg/m³)の塩素に6時間曝露されたラットやマウスでは、気道に中等度から重度の病変が認められた。

経皮

経皮経路に特化した試験のデータは得られていない。塩素は気体であり、そのため急性曝露における標的器官は肺とされ、このことが塩素ガスを用いた経皮試験のデータが得られない理由となっている。塩素は、水に入れられると反応して、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる(2.2.2章参照)[訳注：4.1.2章と思われる]。これらの溶液の急性経皮毒性については、「次亜塩素酸ナトリウム」のEU RAR(4.1.2.2項)に記載されている。

経口

経口経路に特化した試験のデータは得られていない。塩素は気体であり、そのため急性曝露における標的器官は肺とされ、このこと経口試験のデータが得られない理由となっている。塩素ガスへの急性経口曝露は、非現実的な曝露形態である。塩素は、水に入れられると反応して、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる(2.2.2章参照)[訳注：4.1.2章と思われる]。これらの溶液の急性経口毒性については、「次亜塩素酸ナトリウム」のEU RAR(4.1.2.2項)に記載されている。

In vitro 試験

Cralley(1942)は、ウサギから摘出した気管の標本を用い、粘膜線毛の活動性に対して塩素が及ぼす影響を調べた。摘出された気管組織は、定温・定湿度のチャンバーに入れられ、顕微鏡による観察に供された。30 ppm(90 mg/m³)で5分間、ないしは18~20 ppm(54~60 mg/m³)で10分間の塩素への曝露により、線毛の運動が不可逆的に停止した。線毛運動を停止させるのに必要な濃度は、喉に即時的な刺激を生ずる濃度と同程度で、15 ppm(45 mg/m³)と報告されている。200 ppm(600 mg/m³)で1分未満から、20 ppm(60 mg/m³)で約2.5分の範囲では、可逆的な線毛運動障害が引き起こされた。

4.1.2.2.2 ヒトにおける試験

In vivo 試験

吸入

塩素ガスへのヒトの曝露は、戦争において、あるいは偶発的な放出事故において起こっており、死亡例も認められている。それにも関わらず、致死濃度や致死曝露期間に関する正確なデータの報告は、得られていない。曝露の程度が比較的示されており、曝露されたヒトにおける影響が提示されている偶発的曝露の事例について、報告が得られているものを以下に示す。

- 鉄道車両から大量の塩素ガスが漏出し、19名が1000 ppm(3000 mg/m³)を超える濃度で数秒～数分間曝露された。死亡例は無かった(Charan et al., 1985)。
- ボンベイ(インド)近郊の化学工場で、21～60歳の88名が、66 ppm(198 mg/m³)の塩素に1時間近く曝露された。彼らは全員、呼吸困難や咳を発症し、さらに、喉や目の刺激症状、頭痛、眩暈、胸部の疼痛および腹部の不快感を訴えた。病院で放射線検査が行われ、何名かにおいて、肺門部の鬱血や気管支脈管構造の顕著な結像が認められた。曝露後48時間の時点で、呼吸不全を示す患者が62名いた。5日後の気管支鏡検査では、56名に気管気管支の鬱血が、12名に慢性気管支炎が確認された。28名において、気管支粘膜下に散在性の出血斑が認められた。7名において、気管支に糜爛の所見が確認され、また、持続性の咳および呼吸困難も認められた。気管支擦過細胞診では、曝露の25日目まで、細胞病理学的影響が観察された(Shroff et al., 1988)。
- ノルウェーのMjondalenで、7～8トンの塩素が放出され85名が病院へ搬送された。そのうち3名が死亡した(2名は即死、1名は5日後に死亡)。推定曝露濃度は30～60 ppm(90～180 mg/m³)であった(Romcke and Evensen, 1940; Hoveid, 1956)。
- 鉄道タンク車が破裂し、30トンの液体塩素が放出された。10 ppm(30 mg/m³)で3時間、ないしは400 ppm(1200 mg/m³)で7時間の曝露の後、100名が手当を受けたが、1名(幼児)が死亡した(Joyner and Durel, 1962; Weill et al., 1969)。
- 潜水艦の中で47名が曝露された。ほとんどが臭気閾値以上の濃度で曝露を受け、34 ppm(102 mg/m³)以上の濃度で15分間曝露された者もいた。それらのうち26名は、深刻な影響を受けた(Tatarelli, 1946)。
- Flix(スペイン)のErkimia社の施設から6トンの塩素が漏出した。空気中の塩素濃度は、平均5 ppm(15 mg/m³)であったが、短時間ながら20 ppm(60 mg/m³)に達した。12名が被害を受け、そのうち6名は施設の従業員で、6名は施設の近くの住民であった。全員が数日以内に退院した(Chemical Week 31 January 1996)。
- 米国ピッツバーグのDow Chemical社の施設から、塩素蒸気を吸入した2名の従業員が医療センターに搬送され、手当てを受けた。配管から約75ポンド(34 kg)の塩素が漏れ

出したことによるもので、彼らは意識朦朧感と喉の痛みを訴えた。塩素蒸気の濃度は、2 ppm (6 mg/m³) と記録されている (San Francisco Chronicle, 3 February 1998)。

塩素への曝露により死亡したほとんど全ての例で、死因は肺水腫と記録されている。非常に高濃度の塩素に非常に短時間曝露されて死亡した例では、死因について、以下のものが報告されている。

- 気管支狭窄
- ショック
- 即時性の呼吸停止
- 心合併症

塩素に急性曝露された場合の全般的な徴候や症状は、以下のとおりである。

- 非常に重症な症例：悪心、意識喪失や昏睡状態での嘔吐、痙攣
- 重症例：チアノーゼ、体温低下、筋肉痛、ピンク色の痰、ラッセル音、および肺水腫
- 中等度から重度の曝露においては、曝露の 10 分以内に症状が出始めるが、機能障害は 1 ～3 ヶ月以内に消失する (Kaufman and Burkons, 1971; Beach et al., 1969; Ploysongsang et al., 1982)。

肺水腫がみられず、主訴が咳であった症例では、症状は 1 週間以内に解消した。最初の主訴が呼吸困難であった患者では、回復はそれよりも遅かった。そうした患者では、曝露後 2 週間たっても、肺機能の障害が続いていた (Hasan et al., 1983)。

低濃度の場合でも認められた、塩素曝露により生じるより一般的な症状は、以下の通りである。

- 咳
- 呼吸困難
- 浮動性眩暈
- 頭痛
- 刺激症状 (肺、皮膚)
- 口腔咽頭粘膜の乾燥
- 結膜および鼻咽頭の刺激症状
- 流涙
- 胸部疼痛
- 発熱
- 労作時の疲労

低濃度の塩素への曝露で自覚症状が何も認められない場合でも、肺機能には悪影響が及ん

でいる。

ボランティアの被験者を 1 ppm(3 mg/m³)で 4~8 時間曝露した場合、感覚刺激と肺機能の変化が生じたが、1 日以内に回復した。0.5 ppm(1.5 mg/m³)で最長 8 時間曝露した場合は、軽微な変化しか認められなかった(Rotman *et al.*, 1983)。

Anglen(1980)の試験でも、同様の結果が得られている。この試験では、肺機能の測定が行われ、2.0 ppm(6 mg/m³)で 4 時間ないしは 1.0 ppm(3 mg/m³)で 8 時間の曝露により、鼻からの粘液分泌の増加および下咽頭における粘液の増加が認められた。2.0 ppm(6 mg/m³)で 2 時間ないしは 0.5 ppm(1.5 mg/m³)で 8 時間の曝露によっては、肺機能への影響は引き起こされなかった。

ヒトにおける NOAEL が 0.5 ppm(1.5 mg/m³)であることを示す詳細な証拠が、Schins *et al.*(2000)が公表した Emmen and Hoogendijk(1997)の試験によって示されている。この試験は、十分な記載がなされており、また臨床試験の実施基準(GCP)に準拠している。この試験の目的は、以下の通りである。

- 1) 低濃度の塩素への曝露により、げっ歯類で誘発される様な鼻への影響が、人間でも誘発されるかどうかを見極める。
- 2) ヒトのボランティアを 0、0.1、0.3 ないしは 0.5 ppm(0、0.3、0.9 ないしは 1.5 mg/m³)の塩素に曝露し、曝露により生じ得る呼吸器系への影響を確認する。

8 名の男性ボランティアが、4 つのうちのいずれかの濃度で、1 日 6 時間で連続 3 日間曝露された。1 名のボランティアは、試験とは無関係な理由により参加を中止したため、データ分析は 7 名の被験者のものに限られた。

いくつかの有害影響がボランティアから報告され、医師がそれを記録した。それらのほとんどは、曝露に関連していると考えるのは「難しい」ものであるか「妥当性が低い」ものであった。以下に示す影響が、投与に関連していると考えるのが「妥当である」と判断された。鼻洞の緊張(1 例)、眼の刺激症状(5 例)、咳(2 例)、鼻詰まり(2 例)、喉の渇き(1 例)、口の渇き(1 例)、喉の刺激症状(1 例)、呼気喘鳴(1 例)、鼻腔における粘液産出(1 例)。

この試験では、鼻腔洗浄液の検査からは、鼻上皮における炎症性反応やの刺激性影響を支持する結果は得られなかったと結論づけられている。また、肺機能パラメータへの有意な影響も認められなかった。この試験の結果から、0.5 ppm(1.5 mg/m³)までの反復投与では、鼻への炎症性影響は生じず、また呼吸機能の変化も現れないことが示された。Shusterman *et al.*(1998)の試験でも、ヒト被験者が 0.5 ppm(1.5 mg/m³)で 15 分間曝露されたが、鼻気道抵抗に特段の変化は認められていない。

D'Alessandro *et al.*(1996)は、通常の被験者と感受性の高い被験者を、0.4ないしは1.0 ppm (1.2ないしは3 mg/m³)の塩素に60分間曝露した。0.4 ppm(1.2 mg/m³)での曝露では、感受性の高い被験者でも、有意な変化は何も認められなかった。1.0 ppm(3 mg/m³)で曝露された被験者では、1秒間努力呼気量(FEV1)の有意な低下が認められ、この低下は、感受性の高い被験者において、より顕著であった。

Benjamin and Pickles(1997)は、塩素により誘発された嗅覚障害の1症例を報告している。1人の男性が、20秒間にわたって、塩素を3~4回吸い込んだ。彼は、急性の呼吸困難に陥り、胸部痛を訴えた。彼は、肺水腫の状態になっていると診断され、4日間入院した。彼は、味覚が低減し、嗅覚が完全に欠失した。嗅覚の欠失は、その後少なくとも2年間持続した。

塩素への急性曝露により神経に慢性的な有害影響が及ぶか否かについては、文献中にほとんど証拠が示されていない。Kilburn(2000)は、家庭や職場で塩素に急性曝露された22名を対象に、曝露の7~48か月後に、一連の神経行動学的試験および視覚試験を行った。2つの地域から化学物質へ曝露されていない約300名を選抜し、方程式を用いてそれぞれの試験の各項目について予測値を算出し、曝露群の被験者のそれぞれの試験における値と比較した。被験者には、健康上の不調や化学物質への職業曝露および他の曝露に関する問診が行われ、また、呼吸に関する標準的な問診も行われた。曝露を受けた被験者は、塩素に偶発的に曝露されており、どの例においても空気中の塩素濃度は測定されていない。急性曝露後に認められた慢性影響は、物忘れ、難聴、平衡感覚障害、振動に対する感度低下、色の判別力低下、反応性低下、握力低下および言語想起力低下であった。

この試験の著者を除くと、一般的に、塩素が神経学的影響を直接生じさせることは支持されていない。

塩素への急性曝露が、Brooks *et al.*(1985)が定義する反応性気道機能不全症候群(RADS)と関係を有することが示されている。この症候群は、感受性の高い患者に生ずる突発性の喘息様疾患で、肺の生理学的状態は正常であり、気管支過敏症症状も無いが、高用量の刺激性ガスを急性吸引した後に発症する。

高濃度の塩素に急性曝露された場合に生じた気道の過敏性反応についての報告が、文献中に何例か認められている。

多くの試験により、以前に高用量で塩素に曝露されたことのある労働者で、慢性的な閉塞性変化[FEV1 および FEV1/FVC(努力呼気肺活量)の低下]が生じ得ることが示されている。塩素に曝露された労働者において、気道の反応性の変化(メタコリン負荷試験などの負荷

試験で測定)も調べられている。これらの試験は、気管支過敏症症状が、塩素に曝露された労働者における慢性的影響である可能性を示唆している。

- Schwartz *et al.*(1990)は、平均で 8.5 年におよぶ追跡調査を行い、曝露を受けた労働者において呼吸気流の閉塞が見られたことを報告しているが、これはおそらく曝露によるものではないことを示唆している。一方で著者は、13 名中 5 名の被験者で、曝露 12 年後における気道の過敏症症状を報告しており、この症状は、曝露直後に見られる呼吸気流の閉塞や空気の閉じ込め現象の程度に直結していることから、曝露に関係している可能性があるとしている。
- 金属製造工場の 239 名の労働者を対象とした縦断的調査(1992~94)では、19 名の労働者で見られた気道過敏反応性の上昇が、塩素への偶発的曝露と関係がある可能性が示されている(Gautrin *et al.*, 1999)。また、これらの労働者に見られた慢性鼻炎は、塩素への急性曝露と有意な関連性を示していた(Leroyer *et al.*, 1998)。

一定期間の間に 1 回以上塩素への曝露を受けた可能性のある労働者についての調査に加え、塩素に単回急性曝露されて、その曝露により呼吸器への慢性的な影響を被ったと思われる事例についても、報告が得られている。

- Kowitz *et al.*(1967)は、塩素への曝露の 2~3 年後に、肺拡散能の低下を伴う拘束性換気障害が現れた例を報告している。
- Boulet(1988)は、2 件の曝露事例を報告している。1 件は塩酸に、もう 1 件は塩素を含む漂白剤に曝露された事例で、それぞれ曝露の 1 および 6 年後に、気管支の過敏症症状が認められた。1 件目の事例では、以前より軽度の喘息があったため、曝露による影響が増悪して現れた可能性がある。
- Schonhofer *et al.*(1996)は、曝露を受けた 3 名についての追跡調査を行い、曝露の 2.5 年よりも後になって、気管支の過敏症症状および反応性気道機能不全症候群が認められたことを報告している。

上述の調査以外では、いくつかの調査において、塩素への曝露により慢性影響が生じないことが示唆されている。Weill *et al.*(1969)および Jones *et al.*(1986)は、塩素に偶発的に曝露された被験者において、曝露から 6 年後までの間に、他の基礎的な肺疾患や喫煙が原因であるとする事ができない異常は認められなかったことを報告している。また、Leroyer *et al.*は、塩素に偶発曝露された 13 名の労働者について 4 年間の追跡調査を行い、FEV1 の低下が見られた 1 名と PC20(メタコリン負荷試験で FEV1 の 20%低下がみられる濃度)の低下が見られた 2 名において、3 ヶ月間で完全な回復が示されたことを報告している。Hasan *et al.*(1983)は、5 ヶ月以内に、呼吸器症状、FVC および FEV1 の改善が認められたことを報告している。ただし、この調査では、気管支の過敏症反応については検討が行われていな

い。

経皮

塩素ガスの急性経皮毒性に特化した試験の情報は、得られていない。

経口

塩素ガスの急性経口毒性に特化した試験の情報は、得られていない。

4.1.2.2.3 急性毒性の要約

臨床的観察、形態学的観察および肺機能検査の結果から、塩素への曝露により、肺機能および呼吸器系の組織学的正常性に対し、影響が及ぼされることが確かめられた。

ヒトのボランティアを対象とした信頼性の高い試験では、最高 0.5 ppm(1.5 mg/m³)の塩素に数日間曝露しても、鼻腔に炎症性の影響が生じることはなく、また、呼吸機能にも変化は示されなかった(NOAEI)。

主要な動物試験のデータに基づくと、30 分間曝露での LC₅₀ 値は、300~400 ppm(900~1200 mg/m³)であった。1000 ppm(3000 mg/m³)を超える濃度は、短時間曝露(約 10 分間)でも致死性である。

塩素は、水に加えられた場合、反応を起こして次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる(第 2.2.2 章参照)[訳注：4.1.2 章と思われる]。これらの溶液の急性経皮毒性ならびに急性経口毒性については、「次亜塩素酸ナトリウム」の EU RAR(4.1.2.2 項)に記載されている。

ハーバーの法則の適用可能性と分類の提示

急性毒性に関する分類に必要な 4 時間 LC₅₀ 値が、得られている試験データから、外挿により求められるべきである。

Table 4.13[訳注：Table 4-14 とと思われる]には、ラットやマウスにおける、10、30 および 60 分間 LC₅₀ 値が示されている。ハーバーの法則(濃度 × 時間 = 定数)は、10~30 分の間は当てはまっているようであるが、60 分ではすでに直線関係が崩れて、数値が 30 分曝露の半分を上回っている。したがって、60 分から 4 時間への外挿には、係数 4 は必ずしも必要

とならない。また、違う動物種のデータを比較するのは困難である。マウスは、おそらくはその呼吸数の多さのため、他の動物種よりも急性毒性への感受性が高い(LC₅₀ はラットの 4 分の 1 未満)。したがって、動物データは、ヒトにおける状況を反映しているとは言い難い。

米国環境保護庁(US EPA)が急性曝露ガイドライン濃度(AEGL)を導出するために書き表した文書(Acute Exposure Guideline Levels, 2004)では、より一般化された関係式 $C^n \times t = k$ が用いられている。塩素に関する EPA の AEGL 文書では、深刻な影響(AEGL 3)に関しては 1 時間から 4 時間へ外挿して濃度を得る場合に n として 2 が用いられており、不快や刺激(AEGL 1)に関しては曝露時間に関係なく一定濃度が提示されている。

得られているデータだけでは、ハーバーの法則の適用可能性について最終的な判断を下すのには不十分であると考えられる。関係式 $C^n \times t = k$ については、 n は、外挿する時間や動物種によって決まり、別々の評価試験のデータ間で用いる場合、変動が大きくなる。

分類を目的とする場合、以下の事を考慮すべきである。

- 指令 67/548/EEC の附属書 VI によれば、ラットにおける 4 時間 LC₅₀ が 0.5 mg/L 以下である場合、T+(強い毒性を示す)に分類される。
- ヒトはラットよりも感受性が低いと予想される(4.1.2.6.3 項「反復投与毒性の要約」の結論を参照)。
- 最も妥当なラットにおける LD₅₀ は、1.3~2 mg/L である(Table 4.13[訳注: Table 4-14 と思われる]参照)。
- 関係式 $C^n \times t = k$ に、US EPA が深刻な影響に関して用いている $n=2$ を採用した場合、4 時間へ外挿して得られる値は、0.65 mg/L となる(T+の分類基準を下回る)。

米国の AEGL と同様の手法を採用することが提唱される。その場合、外挿で得られる 4 時間 LC₅₀ は 0.65 mg/L であることから、現行の塩素の分類、すなわち「吸入すると有毒」(T, R23)が支持される。

4.1.2.3 刺激性

塩素は、刺激性ガスであり、最初に接触した部位において即座に重度の刺激性ないしは腐

食性影響を生ずる。低濃度では、主として眼粘膜や上咽頭粘膜の損傷を引き起こす。濃度が高い場合や呼吸数が増加している場合には、気管気管支粘膜や肺実質組織にも影響が及ぶ(Beach *et al.*, 1969)。

4.1.2.3.1 皮膚

動物試験

塩素は常温で気体であるため、標準的なガイドライン試験で刺激性や腐食性を調べることができない。動物を用いた急性経皮毒性試験も不可能であり、そうした試験のデータは得られていない。多くの動物試験で塩素への短期曝露による影響が調べられているが、主要な標的器官が気道であるため、ほとんどの場合、皮膚への影響については報告がなされていない。塩素の水溶液には、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩が含まれている。これらの溶液は、動物の皮膚に対して刺激性や腐食性を示すことが明らかにされている(「次亜塩素酸ナトリウム」の EU RAR 第 4.1.2.3 項参照)。

ヒトにおける試験

具体的な試験データは、得られていない。

4.1.2.3.2 眼

動物試験

塩素は常温で気体であるため、標準的なガイドライン試験では、眼における刺激性や腐食性を調べることができない。しかし、塩素ガスを用いた急性吸入毒性試験では、塩素が眼に顕著な刺激性を示すことが明らかにされている(4.1.2.2.1 項参照)。塩素の水溶液には、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩が含まれている。これらの溶液は、眼に対して刺激性や腐食性を示す可能性がある(「次亜塩素酸ナトリウム」の EU RAR 参照)。

ヒトにおける試験

Matt は、3.5~4 ppm の塩素により眼に即時的な灼熱感が生じること、2.5 ppm(7.5 mg/m³)では 5~16 分で眼に重度の火傷が生じることを、1889 年の時点ですでに報告している。ヒ

トが塩素に曝露された場合の直接的影響を、Table 4-15 に示す。多くの場合、報告されているのは、「結膜の熱感」や「眼の刺激」の様な、眼への影響である。眼へのこうした影響は、塩素濃度範囲 0.2~4 ppm (0.6~12 mg/m³) で報告されている。

4.1.2.3.3 気道

動物試験

マウス

塩素がマウスに誘発する感覚刺激の程度を、呼吸数は何パーセント減少するかを測定することにより調べた。

マウスは、0.7~38.4 ppm (2.1~115.2 mg/m³) の濃度で、10 分間曝露された。38.4 ppm (115.2 mg/m³) で、最も強い反応 (80~85% 減少) が観察された。曝露による影響からの回復には、10 ppm (30 mg/m³) よりも高い濃度の場合、遅れが生じた。10 分間曝露の場合の呼吸数半減濃度 (RD₅₀) は、9.30 ppm (27.9 mg/m³) と算出された。一方、曝露濃度が 19 ppm (57 mg/m³) の場合には、2 分以内に呼吸数が 50% 減に達した (Barrow *et al.*, 1977; Chang and Barrow, 1984)。

Gagnaire *et al.* (1994) は、マウスにおける観察を行い、塩素の 10 分間 RD₅₀ は 8 ppm (24 mg/m³)、60 分間 RD₅₀ は 3.5 ppm (10.5 mg/m³) と報告している。回復は速やかで、4.6 ppm (13.8 mg/m³) までの濃度では、曝露後 120 分間で完全な回復がみられた。

0.7 ppm (2.1 mg/m³) の濃度では、マウスにおいて感覚刺激反応は現れなかった (Barrow *et al.*, 1977)。

近年、Morris *et al.* (2005) によって、マウスにおける、塩素に対する急性呼吸器反応が調べられている。雌の C57Bl/6J マウスを 0.8~4.0 ppm (2.4~12 mg/m³) の塩素ガスに曝露し、呼吸器の生理学的反応を観察した。塩素は、RD₅₀ が 2.3 ppm (6.9 mg/m³) の、強力な感覚刺激性物質であることが確認された。塩素ガスは、気道の閉塞を誘発し、15 分間の曝露により、特異的気道抵抗 (sRaw) の濃度依存的な増加を引き起こした。0.8 ppm (2.4 mg/m³) の塩素では、軽度の感覚刺激 (呼吸数の減少は 20% 未満) と sRaw の 65% 増加が引き起こされた。

ラット

雄ラットについては、RD₅₀ として、10.9 ppm (32.7 mg/m³) という値 (Chang and Barrow,

1984)と 25 ppm(75 mg/m³)という値(Barrow and Steinhagen, 1982)が報告されている。10 ppm(30 mg/m³)を超える曝露濃度では、回復の遅延も認められた。

ラットでは、0.4 ppm(1.2 mg/m³) (4 時間)が、刺激性反応を生ずる閾値であり、このレベルの曝露により、肺や気管支や鼻腔の洗浄液中の好中球の割合が上昇し、一方、多核球の割合は低下した(Ponomereva, 1980)。

ネコ、ウサギおよびモルモット

1 ppm(3 mg/m³)の塩素に 7.5 時間曝露されたネコでは、くしゃみと多少の流涎が見られただけであった。ウサギとモルモットは感受性が低く、18 ppm(54 mg/m³)で 5 時間の曝露で最初の影響が認められた(Lehmann, 1887)。

ヒトにおける試験

Matt(1889)は、3.5~4 ppm(10.5~12 mg/m³)の塩素に曝露された場合、即座に眼の灼熱感や鼻詰まりが生じ、2.5 ppmの塩素に曝露された場合は、5~16 分後に、眼の重度の火傷、口やのどの痒み、鼻詰まり、重度の咳および呼吸時の疼痛が認められたことを報告している。

Joosting and Verberk(1975)は、ボランティアを 0.5、1、2 ないしは 4 ppm(1.5、3、6 ないしは 12 mg/m³)の塩素に 2 時間曝露する試験を行った。呼吸数や換気能への影響は認められなかった。主観的な徴候(嗅覚や味覚の変化、咳、眼や鼻や喉の刺激)は、濃度依存性に現れた。刺激性は 2 ppm(6 mg/m³)では明確に認められたが、1 ppm(3 mg/m³)で認められた眼の刺激症状および咳は、被験者によって感受性にばらつきがあった。0.5 ppm(1.5 mg/m³)の曝露では、不明確な影響しか認められなかった。健常な被験者が確実に耐容できるのは、2 ppm(6 mg/m³)で 2 時間であると結論付けられた。

30 名の学生を塩素に曝露した試験では、0.5 ないしは 1.0 ppm(1.5 ないしは 3 mg/m³)で 4 時間曝露された被験者で、嗅覚の違和感、喉の刺激症状および咳の衝動が認められた。2 ppm(6 mg/m³)で曝露した場合には、0.5 ないしは 1.0 ppm(1.5 ないしは 3 mg/m³)で同じ期間曝露した場合よりも、はるかに強い刺激性が認められた。0.5 ppm(1.5 mg/m³)で 8 時間曝露した場合や 2 ppm(6 mg/m³)で 15 分間曝露した場合には、認知への影響以外に有意な影響(肺機能変化など)は生じなかった(Anglen *et al.*, 1980)。

他にも、Beck(1959)や Rupp and Henschler(1967)によって実施された試験において、塩素の呼吸器刺激性が報告されている。これらの試験の結果を、Table 4-15 にまとめた。

ヒトにおける NOAEL が 0.5 ppm (1.5 mg/m³) であることを示す詳細な証拠が、Schins *et al.* (2000) が公表した Emmen and Hoogendijk (1997) の試験によって示されている。この試験は、十分な記載がなされており、また臨床試験の実施基準 (GCP) に準拠している。この試験の目的は、以下の通りである。

- 1) 低濃度の塩素への曝露により、げっ歯類で誘発される様な鼻への影響が、人間でも誘発されるかどうかを見極める。
- 2) ヒトのボランティアを 0、0.1、0.3 ないしは 0.5 ppm (0、0.3、0.9 ないしは 1.5 mg/m³) の塩素に曝露し、曝露により生じ得る呼吸器系への影響を確認する。

男性ボランティアが、4 つのうちのいずれかの濃度で、1 日 6 時間で連続 3 日間曝露された。ボランティアの総数は 8 名 (1 名のボランティアは、試験とは無関係な理由により参加を中止したため、データ分析は 7 名の被験者のものに限られた) で、彼らの年齢は 20～50 歳であった。また、彼らは、健康診断および臨床検査の結果、健康状態は良好であるとみなされ、肺機能も正常であった。この試験では、鼻腔洗浄液の検査が行われたが、鼻上皮における炎症性反応や刺激性影響を支持する結果は得られなかった。また、肺機能パラメータへの有意な影響も認められなかった。この試験の結果から、0.5 ppm (1.5 mg/m³) までの反復投与では、鼻への炎症性影響は生じず、また呼吸機能の変化も現れないことが示された。

臭気感知および刺激閾値

塩素は独特な刺激臭を有する。ヒトにおける臭気感知に関する試験の要約を、塩素に曝露された場合に生じる刺激症状や塩素への耐容性と対比させて、Table 4-16 に示す。臭気閾値は、約 0.1～約 1 mg/m³ (0.03～0.3 ppm) の範囲と思われる。塩素を嗅覚で検出する能力は、短時間の曝露で失われる。

EURAR CHLORINE

Table 4-15 Direct effects in humans of controlled exposure to chlorine

Concentration (exposure time)	Number exposed	Effect (cases observed)	Reference
3.5-4.0 ppm 10.5-12 mg/m ³	1	Immediate burning of eyes, nasal congestion	Matt (1889)
2.3 ppm [6.9 mg/m ³] (5 - 16 min)	1	Severe burning in eyes, itching in mouth and throat, nasal congestion, heavy coughing, breathing pains	Matt (1889)
2 ppm [6 mg/m ³] (2 hr)	31	Itching or burning of the throat, urge to cough	Anglen (1981)
2 -4 ppm [6 - 12 mg/m ³] (2 hr)	8	No change in pulmonary function. Cough, irritation of eyes, nose and throat	Joosting & Verberk (1975)
1.4 ppm [4.2 mg/m ³] (concentrations increasing from 0-1.8 ppm [0- 5.4 mg/m ³], 30 min)	4	Neck pain, substernal pain conjunctival irritation (1), headache (1)	Beck (1959)
1.3 ppm [3.9 mg/m ³] (7 min)	1	Burning sensation in eyes and nose	Matt (1889)
1.0-1.3 ppm , 3-3.9 mg/m ³] (increasing from 0 to 1.3 ppm [0 to 3.9 mg/m ³], 35 min)	1	Severe shortness of breath and cough with violent headache	Rupp & Henschler (1967)
1.0 ppm [3.0 mg/m ³] (2 hrs)	8	Eye irritation and cough in some individuals	Joosting & Verberk (1975)
1.0 ppm [3.0 mg/m ³]	10	Tickling and stinging in the nose (6), scratchiness and dryness in the throat (4), dull sensation in the teeth and a slight metallic taste (1), headache and pressure, burning of ocular conjunctiva/ outer skin, coughing, constriction of breathing(1)	Beck (1959)
1.0 ppm [3 mg/m ³] (increasing from 0 to 1.0 ppm, 0 to 3 mg/m ³ , 35 min)	3	Headache	Rupp & Henschler (1967)
0.1-0.5 ppm [0.3-1.5 mg/m ³] (6 hrs per day, 3 days)	7	No inflammatory effect in the nose, no changes in respiratory function (FVC, FEV1 and FVC/FEV1), no indication of irritant effect on the nasal epithelium	Emmen & Hoogendijk (1997); Schins et al. (2000)
0.5 ppm [1.5 mg/m ³] (increasing from 0 to 1.3 ppm, 0 to 3.9 mg/m ³ , 50 min)	5	Cough, stinging	Rupp & Henschler (1967)
0.45 ppm [1.35 mg/m ³] (ranging from 0.35 to 0.72 ppm, [1.05 to 2.16 mg/m ³])	19	Burning of conjunctiva, pain after 15 min	Rupp & Henschler (1967)
0.36 ppm [1.08 mg/m ³]	4	Sensation of choking (1)	Beck (1959)
0.3 ppm [0.9 mg/m ³]	4	Stinging in the throat (3)	Beck (1959)
0.2 ppm [0.6 mg/m ³]	13	Slight tickling in the nose and throat (7), cough (1), sensations in the ocular conjunctiva (3)	Beck (1959)
0.09 ppm [0.27 mg/m ³]	10	Tickling and stinging in the nose (4), cough (1), dryness in throat (1)	Beck (1959)
0.06-0.2 ppm [0.18-0.6 mg/m ³]	3	Itching in the nose	Rupp & Henschler (1967)
0.058 ppm [0.174 mg/m ³] (ranging from 0.04 to 0.097 ppm [0.12 to 0.291 mg/m ³])	20	Tickling in throat	Rupp & Henschler (1967)
0.027 ppm [0.081 mg/m ³] (ranging from 0.014 to 0.054 ppm [0.042 to 0.162 mg/m ³])	20	Tickling of nose	Rupp & Henschler (1967)

Table 4-16 Odour and irritation thresholds

Odour threshold		Threshold of irritation		Intolerable concentration		Reference
mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	
3.8	1.3	3.8-8.7	1.3-2.3	11.6	4.0	Matt (1889)
1.5	0.5	2.9-5.8	0.9-1.7	11.6	4.0	Joosting & Verberk et al. (1975)
0.6-1.5	0.2-0.5 (100%)					Rupp and Henschler (1967)
0.9	0.3 (100%)					Leonardes et al. (1969)
0.8-1.3	0.24-0.39	1.3-2	0.39-0.6			Takirev (1967)
0.7-0.75	0.24-0.26					Styazkin (1963)
0.3	0.09					Ugryomova-Spaznikova (1952)
0.23	0.8					Dixon & Ikels (1977)
0.12-0.29	0.04-0.09 0.05-0.10 (70-90%)	0.9	0.3	2.9-4.1	0.9-1.4	Beck (1959)
0.06-0.15	0.02-0.06 (50%)*	0.06-0.15	0.02-0.06	1.45	0.4	Rupp & Henschler (1967)

* recognisable over the first 5 to 10 min: 0.02 ppm; 5 to 15 min: 0.05 ppm; 5 to 20 min: 0.1 ppm; 5 to 30 min: 0.2 ppm; 5 > 60 min: 1 ppm

4.1.2.3.4 刺激性の要約

現在、ヨーロッパ共同体では、5～10%の活性塩素を含む次亜塩素酸ナトリウム溶液を、刺激性物質 (R36、眼に刺激性有り; R38、皮膚に刺激性有り) に分類しており、一方、10%以上の活性塩素を含む次亜塩素酸ナトリウム溶液は、腐食性物質に分類している。

塩素は常温で気体であるため、標準的なガイドライン試験で刺激性や腐食性を調べることができない。また、ヒトの皮膚に対する塩素の影響についての記載がなされている一次文献も見当たらない。

近年承認された有害性評価書(スクリーニング用データセット初期評価プロファイル、SIDS Initial Assessment Profile, SIAP)に基づくと、塩素は皮膚に対する腐食性を有すると認められる(OECD, 2003)。さらに、二次文献や塩素製造業者の内部資料では、ガス状塩素(および液状塩素)が皮膚に対する刺激性や腐食性を有することが示されている。液状塩素に皮膚が接触すると、火傷や凍傷を生じるものと考えられる。しかし、ガス状塩素については、データが得られる状況になく、一方で、皮膚への影響は曝露期間にも依存していると考えられることから、皮膚刺激性ないしは皮膚腐食性に関する閾値濃度を導出することは不可能である。塩素の標的器官は気道であることから、そうした閾値濃度を決定する必要はな

いと理解されるべきである。

動物を用いた急性吸入試験において、ガス状塩素が眼に刺激性を有することが示されている。ヒトのデータに基づくと、眼に対する刺激性影響は、0.2～4 ppm(0.6～12 mg/m³)の濃度の塩素で認められている。二次文献によると、塩素への曝露により、角膜の損傷および不可逆性の視覚障害ならびに失明(腐食性影響)が生じ得る。

動物やヒトで実施された数多くの試験において、塩素が気道へ及ぼす影響についての報告が挙げられている。十分な記載がなされ、臨床試験の実施基準(GCP)に準拠して行われた試験では、0.5 ppm(1.5 mg/m³)において炎症性反応も刺激性影響も認められておらず、そのため、0.5 ppm(1.5 mg/m³)は、呼吸器刺激に関する NOAEC(無影響濃度)とみなされる。

4.1.2.4 腐食性

近年承認された有害性評価書(SIAP)に基づくと、塩素は皮膚に対する腐食性を有する(OECD, 2003)。

液状塩素ないしは高濃度塩素蒸気に直接接触すると、重度の化学火傷および凍傷が生じる恐れがあり、それらは細胞死および潰瘍形成につながる。

二次文献や塩素製造業者の内部資料では、ガス状塩素(および液状塩素)が皮膚や眼に対して腐食性を示し得る(そのため例えば失明が起こり得る)ことが記載されている。皮膚や眼における腐食性影響は、ヒトや動物で呼吸器への急性影響が観察された試験により支持されている。

得られたデータに基づくと、塩素の分類および表記としては、「腐食性(C)」、R35(重度の火傷を引き起こす)が提唱される。現在、塩素は、「刺激性物質(Xi)」、R36/37/38(眼、呼吸器系および皮膚に刺激性有り)に分類されている。

4.1.2.5 感作性

4.1.2.5.1 動物試験

皮膚

特にこの目的のために塩素ガスを用いて行われた試験のデータは得られていない。

気道

特にこの目的のために塩素ガスを用いて行われた試験のデータは得られていない。

4.1.2.5.2 ヒトにおける試験

皮膚

特にこの目的のために塩素ガスを用いて行われた試験のデータは得られていない。

気道

塩素ガスへ偶発曝露されたヒトの事例に関連して、過敏反応性および過感受性に関する報告がなされているが、それらは仮性アレルギーと思われ、免疫が介在した反応ではなく、個人的な体質に関連したものと考えられた。

4.1.2.5.3 感作性の要約

塩素の水溶液は、次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を含んでいる。次亜塩素酸ナトリウムの EU リスク評価書(第 4.1.2.4 章)には、以下の様な結論が記載されている。

動物やヒトにおける全身性影響を検討した試験のデータに基づき、また、市場から挙げられた感作事例が希少であることに基づくと、次亜塩素酸ナトリウムは皮膚感作の危険をもたらさないと結論付けられる。

塩素ガスへ偶発曝露されたヒトの事例に関連して、過敏反応性および過感受性に関する報告がなされているが、それらは仮性アレルギーと思われ、免疫が介在した反応ではなく、

個人的な体質に関連したものと考えられた。症例報告には、ヒトにおける感作性を示唆するものは見当たらない(OECD, 2003)。

次亜塩素酸ナトリウムが皮膚感作の危険をもたらさないこと、および、塩素が感作性を有することを示すヒトの症例報告が見当たらないことから、塩素は、皮膚および呼吸器感作の危険性を有していないものとみなされる。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.6.1 動物試験

In vivo 試験

第 4.1.2 章に記載したように、塩素は、水溶性溶液の場合、水と反応して次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる。次亜塩素酸ナトリウムを反復もしくは連続投与した場合の毒性については、塩素処理水を介した曝露、および経皮曝露により、多くの動物種において広範に検討されている。次亜塩素酸塩の水溶液を用いた経口および経皮毒性試験については、EURAR の次亜塩素酸ナトリウムの文書に記載されており、したがって、本報告書ではこれ以上検討を行わない。

吸入

ラット

各群雌雄 10 匹ずつの F344 ラットを用いて、6 週間試験が実施されている。0、1、3 ないしは 9 ppm (0、3、9 ないしは 27 mg/m³) の塩素ガスへの、1 日 6 時間、週 5 日の全身曝露が行われた。曝露に関連した体重の減少が、1、3 および 9 ppm (3、9 および 27 mg/m³) 群で認められた (1 ppm 群では雌のみ)。9 ppm (27 mg/m³) 群の雌 3 匹が、試験終了前に死亡した。9 ppm (27 mg/m³) 群の雌雄のラットでは、気道全体にわたって炎症が認められ、呼吸細気管支、肺胞管ならびに肺胞の上皮細胞の過形成および肥厚も認められた。1 および 3 ppm (3 および 9 mg/m³) 群の雄ラットでは、鼻甲介の限局性炎症と、呼吸細気管支および肺胞管周囲に、軽度から中等度の炎症性反応が認められた (Barrow *et al.*, 1979)。

各群雌雄約 70 匹ずつの F344/N ラットを用いて、2 年間試験が実施されている。0、0.4、1.0 ないしは 2.5 ppm (0、1.2、3 ないしは 7.5 mg/m³) の塩素ガスへの、1 日 6 時間の全身曝露が、雄では週 5 日、雌では 1 日おきに週 3 日で実施された。12 ヶ月の時点で、中間剖検

が行われた(各濃度群雌雄 10 匹ずつ)。全ての動物について、全身解剖が行われた。雌雄どちらにおいても、いずれの濃度群についても、曝露に関連した病変が見られた箇所は、鼻道に限られていた。

塩素は、鼻腔前部に最も深刻な病変を誘発し、呼吸上皮ならびに嗅上皮の変性、鼻中隔裂孔の形成、粘膜の炎症、呼吸上皮過形成、扁平上皮化生、杯細胞の肥大ならびに過形成、および側鼻道の移行上皮の分泌上皮化生などが認められた。呼吸上皮、移行上皮および嗅上皮では、好酸性のタンパク質様物質の細胞内蓄積が、顕著な反応として認められ、それが鼻前庭の扁平上皮に認められる例もあった。これらの鼻部病変の多くでは、その発生率や重症度が、曝露された塩素濃度に関連した増高を示し、全ての塩素濃度において、統計学的に有意な発生率増加を示していた。げっ歯類に吸入された塩素は、上気道に対する毒性を示し、気道刺激に関する LOAEL は、0.4 ppm である (CIIT 1993; Wolf *et al.*, 1995)。腫瘍発生率については、4.1.2.8 の「発がん性」の項で述べる。

マウス

各群雌雄約 70 匹ずつの B6C3F1 マウスを用いて、2 年間試験が実施されている。0、0.4、1.0 ないしは 2.5 ppm (0、1.2、3 ないしは 7.5 mg/m³) の塩素ガスへの、1 日 6 時間の全身曝露が、週 5 日で実施された。12 ヶ月の時点で、中間剖検が行われた。曝露による病変は鼻道に限局しており、最も深刻な病変は鼻腔前部に誘発され、呼吸上皮ならびに嗅上皮の変性、鼻中隔裂孔の形成、粘膜の炎症、呼吸上皮過形成、扁平上皮化生、杯細胞の肥大ならびに過形成、および側鼻道の移行上皮の分泌上皮化生などが認められた。これらの鼻部病変の多くは、その発生率や重症度が、曝露された塩素濃度に関連して、統計学的に有意に増高していた (Wolf *et al.*, 1995)。上部気道の病変に関する LOAEL は、0.4 ppm (1.2 mg/m³) であった。NOAEL は確立されなかった。

サル

アカゲザル (*Macaca mulatta*) を用いて、塩素への吸入曝露による慢性的影響が検討されている。0、0.1、0.5 ないしは 2.3 ppm (0、0.3、1.5 ないしは 6.9 mg/m³) の濃度の塩素への全身曝露が、1 日 6 時間、週 5 日で 1 年間実施された (Klonne *et al.*, 1987)。肺の生理学的機能検査、体重測定、尿検査、心電図検査、血液学的検査および臨床生化学的検査が、試験期間中毎月実施された。血中ガス分析が、試験期間中 3 ヶ月おきに実施された。組織病理学的検査、眼科的検査および神経学的パラメータの分析が、1 年間の曝露期間後に実施された。2.3 ppm (6.9 mg/m³) の塩素に曝露されたサルは、曝露日の曝露中、眼の刺激症状を示し、1 年間の曝露期間終了後、同群のサルの結膜表面に、刺激性反応が存在していた。組織病理学的検査では、曝露によって誘発された病変が、気道に限局して認められた。それらの病

変は、鼻道や気道の呼吸上皮に認められ、影響を受けた部位における線毛の喪失と杯細胞の減少を伴う、限局性で、曝露濃度に関連した上皮の過形成からなっていた。鼻部や気道におけるこうした変化は、2.3 ppm(6.9 mg/m³)で曝露されたサルでも限局性で軽度であり、この曝露群の全例で認められたわけではなかった。気道の病変は、2.3 ppm(6.9 mg/m³)群でのみ認められた。これより塩素濃度が低かった群では、同様の呼吸上皮病変が認められたが、それらはより軽度のものであった。この試験の結果から、塩素は、サルにおいては、2.3 ppm(6.9 mg/m³)の濃度で上部気道刺激剤として作動するが、0.5 および 0.1 ppm(1.5 および 0.3 mg/m³)では、臨床的意義に疑いのある変化しか誘発しないことが示された。また、サルは、ラットよりも、塩素による毒性に対して感受性が低いと思われた。

Ibanes *et al.*(1996)は、Klonne *et al.*(1987)のサルにおける試験と Wolf *et al.*(1995)のげっ歯類における発がん試験を比較し、塩素により気道に限局して誘発される病変は、げっ歯類と霊長類とで、同様な面もあるが、相違しているところもあると結論付けている。空気中濃度が同じ(約 2.5 ppm、7.5 mg/m³)場合、塩素が誘発する影響は、サルの方が軽いものの気道から気管へとより遠位に及んでおり、一方、ラットやマウスでは、曝露により誘発される病変は、鼻部に限局していた。げっ歯類でもサルでも、気流によって塩素の局所的な濃度分布が決まり、それが病変の分布に大きく影響しているものと考えられる。

4.1.2.6.2 ヒトにおける試験

In vivo 試験

文献中にヒトにおける慢性毒性を示唆する報告は見当たらなかった。いくつかの疫学調査において、塩素処理飲用水の摂取が一般のヒトの健康に及ぼす影響について、報告がなされている。これらの調査では、健康への長期的な影響(発がんリスクの上昇を含む)と塩素処理飲用水の接種との間に、何ら因果関係は認められなかった(IARC, 1991)。より詳細には、次亜塩素酸ナトリウムの EU RAR 第 4.1.2.7 項を参照のこと。

吸入

吸入試験のデータは得られていない。

経皮

経皮試験のデータは得られていない。

4.1.2.6.3 反復投与毒性の要約

吸入経路に関しては、ラットの 6 週間試験とラットやマウスの 2 年間反復投与試験の情報が得られている。6 週間試験では、9 ppm (27 mg/m³) で曝露されたラットにおいて、主要な影響として気道全体にわたる炎症が認められ、呼吸細気管支、肺胞管ならびに肺胞の上皮細胞の過形成および肥厚も認められた。1 ないしは 3 ppm (3 ないしは 9 mg/m³) で曝露された雄ラットで認められた変化は、鼻甲介の限局性炎症と、呼吸細気管支や肺胞管の周囲の軽度から中等度の炎症性反応であった。

ラットやマウスの 2 年間試験では、塩素に誘発された病変として、呼吸上皮ならびに嗅上皮の変性、鼻中隔裂孔の形成、粘膜の炎症、呼吸上皮過形成、扁平上皮化生、杯細胞の肥大ならびに過形成、および側鼻道の移行上皮の分泌上皮化生などが、鼻腔前部に認められた。これらの鼻部病変の多くでは、その発生率や重症度が、曝露された塩素濃度に関連した増高を示し、試験したどの塩素濃度においても、発生率の増加は統計学的に有意であった。げっ歯類に吸入された塩素は、上気道に対して毒性を示す。慢性吸入曝露の場合、ラットやマウスにおける気道刺激に関する LOAEL は、0.4 ppm (1.2 mg/m³) と判断される。

サル の 1 年間試験では、2.3 ppm の塩素で上部気道に影響が認められたが、0.5 および 0.1 ppm で見られた変化は、臨床的意義に疑いのあるものであった (Klönne *et al.*, 1987)。サルは、ラットよりも、塩素に対して感受性が低いと思われた。この試験では、0.5 ppm (1.5 mg/m³) という NOAEL が確立された。Ibanes *et al.* (1996) は、サルを用いた試験とラットやマウスを用いた試験を対比し、サルについてはより高い値を提示している。気道における気流の特性が、病変の分布や重症度の動物種差を決めるのに大きな役割を果たしている。サルにおける病変は、気道よりも奥深くでも認められたのに対し、ラットやマウス (もっぱら鼻で呼吸する動物種) における病変は、鼻部領域に限局していた。この試験では、サルの方がげっ歯類よりもヒトのモデルとして適切であると結論付けられている。

ヒトのボランティアを 3 日間曝露した Schins *et al.* (2000) の試験 (4.1.2.2.2 項参照) では、0.5 ppm (1.5 mg/m³) の濃度で何も影響は認められず、そのことにより、サルでの試験で得られた NOAEL が再確認された。

ラット、マウスおよびサルにおける反復曝露試験では、全身性の影響は何も認められなかった。ヒトを塩素に反復曝露した場合も、Schins *et al.* (2000) の試験で観察された刺激症状以外には、影響は引き起こされないと予想される。これらのことから、ボランティアのヒトで行われた試験で得られ、サルを用いた反復曝露試験により支持されている、0.5 ppm (1.5 mg/m³) という NOAEL を考慮に入れて、リスクの総合評価を進めることができる。また、職業曝露限度に関する科学評議会 (SCOEL) は塩素についての討議を行い、これらの試

験に基づいて、職業曝露限度濃度(OEL)にとして 0.5 ppm(1.5 mg/m³)という値を承認し、従来の 8 時間加重平均許容曝露濃度(8h-TWA)を撤廃した。こうした措置の妥当性は、生じる影響が空気中の塩素濃度に関連しているが、曝露期間とは関連していないと考えられることに基づいている(SCOEL, 1998)。

次亜塩素酸ナトリウムに関するリスク評価書(4.1.2.5 項)では、飲用水中に添加された場合(13.75 mg/kg bw/day)に得られる 275 ppm という塩素濃度が、慢性経口曝露に関する NOAEL であると判断されると結論付けている。経皮曝露に関しては、得られた情報から、1000 mg/L 溶液で軽度の刺激性影響が生じるが、1000 mg/L では全身性影響は何も生じないことが示されている。

4.1.2.7 変異原性

In vitro の変異原性試験は、水溶性の培地で実施されるものであることから、塩素の *in vitro* 遺伝毒性の評価においては、次亜塩素酸塩の試験データが重要であり、それらのデータがこのリスク評価書でも用いられる。それらの試験の記載については、次亜塩素酸ナトリウムの EU RAR を参照のこと。

次亜塩素酸ナトリウムについては、*in vitro* と *in vivo* の両方で、かなり広範に変異原性試験が実施されてきている。ただし、それらの試験の多くでは、その手法や報告内容に欠点が見うけられる。それでも、*In vitro* 試験の大多数で陽性反応が認められたことから、次亜塩素酸ナトリウムは *in vitro* で変異原性を示す可能性がある。

次亜塩素酸ナトリウムを用いた *in vivo* 試験(精子の頭部異常試験およびマウスにおける小核形成試験)のいくつかで、軽度の陽性影響が示されている。しかし、認められた影響はわずかな増加にとどまっており、既存累積データの対照範囲からわずかに逸脱しただけであることから、これらの陽性影響の有意性は疑わしいと判断される。別の適切に実施されたマウス小核試験では、次亜塩素酸ナトリウムは、明確に陰性であった。

得られた変異原性データに基づくと、塩素や次亜塩素酸ナトリウムは、*in vivo* では変異原性を示さないと考えられる。

4.1.2.8 発がん性

第 4.1.2 章に記載したように、塩素は、水溶性溶液においては、水と反応して次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる。次亜塩素酸ナトリウムを反復もしくは連続投与した場合の毒性については、多くの動物種において、塩素処理水を介した曝露により、広範に検討されている。次亜塩素酸塩の水溶液を用いた経口試験については、EU RAR の次亜塩素酸ナトリウムの文書に記載されており、したがって、本報告書ではこれ以上検討を行わない。

4.1.2.8.1 動物試験

吸入

各群雌雄約 70 匹ずつの F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスを用いて、2 年間試験が実施されている。0、0.4、1.0 ないしは 2.5 ppm(0、1.2、3 ないしは 7.5 mg/m³)の塩素ガスへの、1 日 6 時間の全身曝露が、週 5 日(マウスおよび雄ラット)もしくは 1 日おきに週 3 日(雌ラット)で実施された。12 ヶ月の時点で、中間剖検が行われた(各濃度群雌雄 10 匹ずつ)。全ての動物について、全身解剖が行われた。雌雄どちらにおいても、いずれの動物種についても、曝露に関連した病変が見られた箇所は、鼻道に限られていた。塩素は、鼻腔前部に最も深刻な病変を誘発し、呼吸上皮ならびに嗅上皮の変性、鼻中隔裂孔の形成、粘膜の炎症、呼吸上皮過形成、扁平上皮化生、杯細胞の肥大ならびに過形成、および側鼻道の移行上皮の分泌上皮化生などが認められた。呼吸上皮、移行上皮および嗅上皮では、好酸性のタンパク質様物質の細胞内蓄積が、顕著な反応として認められ、それが鼻前庭の扁平上皮に認められる例もあった。これらの鼻部病変の多くでは、その発生率や重症度が、曝露された塩素濃度に関連した増高を示し、全ての塩素濃度において、統計学的に有意な発生率増加を示していた。腫瘍発生率は曝露によって上昇しなかったことから、げっ歯類においては、吸入された塩素は、上気道に対する毒性を示すが、発がん性は示さないものと考えられた(CIIT 1993; Wolf *et al.*, 1995)。呼吸器の刺激に関する LOAEL は、0.4 ppm であった。

経皮

試験データは、得られていない。

4.1.2.8.2 ヒトにおける試験

吸入

塩素のヒトに対する発がん性については、塩素製造施設や塩素処理施設といった現場における長期曝露調査の情報が得られているが、十分な評価が行われていない。

経皮

経皮試験のデータは、得られていない。

4.1.2.8.3 発がん性の要約

吸入経路に関しては、ラットやマウスにおける発がん性試験の情報が得られている。これらの試験では、腫瘍発生率は、曝露によって上昇せず、げっ歯類において、吸入された塩素は、上気道に対する毒性を示すが、発がん性は示さないものと考えられた。

塩素処理飲用水に関する動物における長期発がん性試験については、次亜塩素酸ナトリウムの EU RAR 第 4.1.2.7 項に記載されている。結論としては、得られている動物試験データは、飲用水中に含まれる次亜塩素酸ナトリウムの経口摂取と発がんとの間の関連性を、十分明確に示しているとは言えない。

発がん性に関してヒトにおけるデータは得られていない。塩素処理飲用水については、データは得られているが、疫学的データは不十分で、塩素処理水の使用と発がんリスクの上昇との因果関係を示唆するものではない。

国際がん研究機関 (IARC, 1991) は、動物における次亜塩素酸ナトリウムの発がん性に関しては、証拠が不十分であり、次亜塩素酸ナトリウムは、ヒトにおける発がん性に関して分類できない (Group 3) と結論付けている。この結論は、この結論以降に得られたデータを考慮に入れても、依然として有効である。

4.1.2.9 生殖毒性

塩素をげっ歯類に吸入させて、発生・発達への影響や生殖能への影響を検討した試験のデータは、得られていない。

第 4.1.2 章に記載したように、塩素は、水溶性溶液においては、水と反応して次亜塩素酸や次亜塩素酸塩を生じる。次亜塩素酸ナトリウムを反復もしくは連続投与した場合の毒性については、多くの動物種において、塩素処理飲用水を介した曝露により、広範に検討されている。

塩素の催奇形性および生殖能へ影響を及ぼす可能性については、主に 3 件の試験で検討が行われている。

- Long-Evans ラットに塩素を強制経口投与した試験 (Carlton *et al.*, 1986)
- Sprague-Dawley ラットに妊娠前および妊娠期間中に塩素処理飲用水を与えた試験 (Abdel-Rahman *et al.*, 1982)
- BDII ラットに塩素処理飲用水を与えた「多世代試験」(Druckrey, 1968)

Carlton (1986) の試験では、Long-Evans ラットにおいて、生殖能力への影響が調べられた。その試験手法は、現行の標準的な手法と良く整合していた。

雄ラット(各群 12 匹)に、水溶性塩素(HClO のかたち)が、0、1、2 ないしは 5 mg/kg 体重の用量で投与された。投与は、強制経口投与で行われ、交配に供する 56 日前から始められ、その後、10 日間周期の交配期間にも続けられた。雌ラット(各群 24 匹)も同じ用量で強制経口投与を受け、投与は、交配に供する 14 日前に始められ、交配期間中、妊娠および授乳期間中を経て、出生 21 日目の仔動物の離乳時まで続けられた。交配期間後、雄は、採血して、全血球計算と甲状腺ホルモン濃度の測定を行い、また、全身の肉眼剖検と気道の組織病理学的検査に供した。

雌親については、受胎率、妊娠期間、体重増加量および母性行動の観察を行い、授乳 21 日目に採血して全血球計算を行い、それから屠殺して、肉眼剖検および気道の組織病理学的検査に供した。

仔動物については、生存率、一腹仔数、開眼日(この日は同じ腹の全仔動物に当てはまる日とした。すなわち、同じ腹の全仔動物の眼が開いたとき、その日を腹仔全体の開眼日とした)、体重増加量、肉眼的な外表異常、および膈開口日(選択した仔動物のみ)の観察を行った。

投与を受けた成体の雄ラットおよび雌ラットのいずれにおいても、毒性の徴候、血液学的変化および体重増加抑制は認められなかった。精子数、精子運動性および精子の形態には異常は認められなかった。また、1~5 mg/kg 体重の水溶性塩素の投与を受けた成体の雄ラットおよび雌ラットのいずれにおいても、生殖器官に組織病理学的病変は認められなかった。受胎率、胎仔生存率、一腹仔数、胎仔重量、開眼日および膈開口日については、投与

に関連した影響は何も認められなかった。

注目すべきことに、マウスでの試験(Meier, 1985)では精子の頭部異常が観察されているのに対し、Carlton によるラットでの試験(上述)では、Meier の試験と同様の用量で、投与期間は Meier の試験の 5 日に対し 56 日で、その様な影響は認められていない。

Abdel-Rahman(1982)の試験では、雌の SD ラット(各群 6 匹)に、塩素が、次亜塩素酸(HCIO)のかたちで、0、1、10 ないしは 100 mg/L の濃度で、妊娠前の 2.5 ヶ月間と妊娠期間中、飲水投与された。次亜塩素酸の投与用量は、その系統のラットの固有の体重(225～250 g)および 1 匹当たりの通常の飲水量(20 mL/日、実際の飲水量は文献に示されていない)に基づく、それぞれ 0.1、1、および 10 mg/kg 体重と算出される。ラットは妊娠 20 日目に屠殺され、胎仔の検査を行った。胎仔の半数については軟部組織の異常が、残りの半数については骨格異常が調べられた。母体毒性についての情報は、どの曝露濃度についても示されていない。

胎仔は全て、生存能力を有しており、外表も正常であった。吸収胚数および胎仔重量には、対照群と投与群との間で統計学的に有意な相違は認められなかった。骨格異常の割合や軟部組織以上の割合に、対照群と投与群との間で統計学的に有意な相違は認められなかった。骨格変異の発生率については、対照群での観察結果と投与群での観察結果とに、統計学的有意差は存在しなかった。不完全骨化胸骨分節もしくは胸骨分節欠損または肋骨の発育不良が見られたが、これらは用量に関連したものではなく、投与が原因であるとみなすことはできなかった。

高用量群(HCIO 100 mg/L)では、軟部組織に稀有な異常が見られたが、それらは対照群でも同様に認められており、一方、低濃度群(1 および 10 mg/L)では、そのような異常は生じなかった。100 mg/L で著者により観察されたそれらの異常は、副腎の発育不全が 3 例、右胸心が 1 例、心尖の配向不正が 1 例、および心房心室弁膜の腫脹が 1 例であった。これらの事例が実際の妊娠例や胎仔わたってどのように分布していたかは示されていないが、著者は、同様の異常を、その具体的な例数を示していないものの、対照群においても認めている。また、投与群における発生率と対照群における発生率との差は、胎仔数を単位として分析した場合、統計学的に有意ではなかった。妊娠例数ではなく胎仔数を単位として選択することにより、統計学的分析力が高くなり、したがって、雌親数が少なく、そのため群当たりの妊娠例数が少ないことが相殺される。同様の組織異常が対照群と高用量群で認められており、低用量群では認められていないこと、また、発生率の差が統計学的に有意でないことから、これらの軟部組織の異常は、投与に関連したものではなく、自然発生的なものであることが強く示唆される。

さらに、Carlton の試験では、発生・発達への毒性影響は示唆されておらず(異常な仔動物無し、一腹仔数、周産期死亡率、仔動物の発育および新生仔体重への影響無し)、このことは、US-EPA(1986)でも支持されている。

Druckrey(1968)の試験では、雌雄の BDII ラット 60 匹(雌雄比は示されていない)に、塩素ガスで調製して得られた 100 mg/L の濃度の塩素を含む飲用水が与えられた(安定性データに応じて毎週新しく調製)。被験動物は交配に供され、投与は生涯にわたって続けられた。また、それに続く 1955~1964 年の世代についても、F3 および F4 世代以外は一生涯の投与が行われた。F3 および F4 世代については、離乳期にのみ投与が行われた。合計すると、5 世代にわたる 236 匹が、投与を受けた(親世代、F1、F2、F5 および F6)。対照群は 2 群設けられた(性別と年齢は示されていない)。一方(n = 20)は 1955 年に試験に組み入れられ、他方(n = 36)は 1962 年に試験に組み入れられた。

結果の記載は不十分であるが、生殖能力、成長、生存能力および主要臓器の組織学的所見に関しては、毒性影響は何も認められなかった。

4.1.2.9.1 生殖毒性の要約

数多くの動物試験のデータが得られており、それらを用いて、塩素溶液を強制経口投与した場合の生殖毒性影響を評価することができる。ラットを用いて適切に実施された 1 世代生殖毒性試験では、5 mg/kg 体重までの用量で有効塩素が投与(HClO のかたちで投与)されたが、試験した最大用量でも影響は認められず(Carlton, 1986)、この値は、次亜塩素酸ナトリウムの生殖毒性に関する NOEL とみなされる。

疫学データは、実質的に塩素処理飲用水に関するものであるが、わずかしき得られていない。2 件の症例対象調査では、妊娠成績(流産を含む)に関して、何ら懸念を生ずるような結果は示されていない。1 件の横断調査では、塩素処理された水道水を飲んでいていた母親から生まれる新生児において、身長が低くなったり、頭蓋骨外周長が短くなったりするリスクが増加する可能性が報告されている。

方法論に明らかに欠陥があり、偏向性も明らかであることから、この調査の結果は信頼できるものとはみなされない。自然流産のリスクと塩素処理水道水引用との間の関連性については、一連の後ろ向き調査のレビューにおいて報告されている(しかし偏向性があきらかであることから結論は導けない)。最近実施された前向き調査では、以前に塩素処理飲用水と流産との関連性の記録が採られていたある地域における、流産のリスクの増加が報告されているが、この増加は、冷たい水道水の多量の摂取にのみ関連していることが示さ

れており、他の 2 つの地域ではリスクの増加は示されなかった。塩素処理飲用水と流産の因果関係については、特にトリハロメタンといった塩素処理飲用水中の副産物によるものとする仮説が立てられているが、冷たい水道水の多量摂取が流産に関連するとする上述の説は、この仮説と整合性がない。

得られている疫学的データに基づくと、ヒトの胎仔の発育に対して毒性影響が及ぶという、明確な証拠は示されていない。それらの疫学調査の詳細については、次亜塩素酸ナトリウムの EU リスク評価書の 4.1.2.8.2 項を参照のこと。

次亜塩素酸ナトリウムの EU リスク評価書では、情報が得られた試験は、そのデザインや品質が結論を導くのに十分であり、そうした試験に、次亜塩素酸ナトリウムが発生・発達や生殖能力に対して有害影響を及ぼすことを示唆する証拠は見当たらない、と判断されている。同様に、塩素処理飲用水を摂取する集団についての疫学的調査からも、そうした証拠は上がってきていない。

げっ歯類の発生・発達や生殖能力への、吸入経路による影響を検討した試験のデータは、得られていない。しかし、塩素ガスが腐食性であることを考えると、血中の HClO や塩化物は、次亜塩素酸ナトリウムを用いた場合に得られる濃度に近い濃度にさえも、達することは不可能である。したがって、吸入曝露による生殖毒性は、有害性の観点からは重要ではないと結論付けられる。