

強酸性電解水の安全性を追求して

小宮山寛機

財団法人 北里環境科学センター

2009.2.26 受理

1. はじめに

水に食塩を加えて陽極より生成される強酸性電解水は、1990年代初めに登場し^{1,2)}、当時深刻な院内感染問題を引き起こしていた MRSA をはじめ各種の病原菌や食中毒菌に優れた殺菌作用を示すことから、医療や食品の分野での利用が期待された³⁻⁷⁾。電解水の殺菌要因は当初、酸化還元電位 (ORP) の高いことであると喧伝されていたが、やがて次亜塩素酸であることが明らかにされた^{8,9)}。化学的にみて同族である次亜塩素酸ナトリウムは、消毒薬として医療分野での使用が認可されており、また、食品添加物としても指定されている。しかしながら、強酸性電解水の殺菌要因は酸化還元電位と信じられていたために次亜塩素酸に基づく使用の動きは行われなかった。一方、食品分野では、次亜塩素酸は1993年まで食品添加物 (殺菌料) リストに掲載されていたが、90年代初めに食品添加物の見直しが行われた際に使用実態が無いとの理由でリストから除かれたが、その際も電解水装置メーカーは見すごしていた。この様なことから、新たな技術によって生成された強酸性電解水を医療目的に使用するにはその生成機器を医療用具として、また食材の殺菌に用いるには食品添加物としての認可を受ける必要があるとの見解が厚生省 (当時) から示された。認可申請のためには、物性、有効性と安全性に関する科学的データを揃えることが必要で、新たに安全性試験を行うことが必須であった。

筆者は、術前の手洗いを用途とした強酸性電解水生成装置の医療機器認可申請に際しての有効性試験および安全試験を実施し、最近もラットを用いて腹腔洗浄の安全性に関する試験を実施・経験した。本稿では、認可に至るまでに求められる事柄、特に安全性の確認に求められる法的な決まりとともに強酸性電解水に関して実際に確認された安全性に関して概説する。

2. 薬事認可に関する法的決まり

図1に医療機器の認可に係るプロセスを示した。先ず、機器と生成物 (電解水) の基礎研究を行った後、特許申請や目的医療用途のための電解水の最適化が行われる。次いで、非臨床試験 (有効性、作用機序、安全性試験) が行われた後、治験としての臨床試験 (臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験) が行われる。以上の試験結果をもとに厚労省へ薬事認可申請が行われ、審議会における審議 (評価)、パブリックコメントを通過すると製造販売認可がおりる。

さらに、一般的に新しい化合物が世の中に送り出される時は、それが環境生物およびヒトを含めた動物などに対して悪影響を及ぼさないか否か調べる必要がある。地球上に生物が出現して以来、生物は自然界のあらゆるストレスに対して対処できる術を学び進化してきた。しかし、ここ100年の間に (地球の歴史から見ればほんの一瞬)、人類が化学的に合成した800万~1千万種とも言われている莫大な種類の化学物質に曝さ

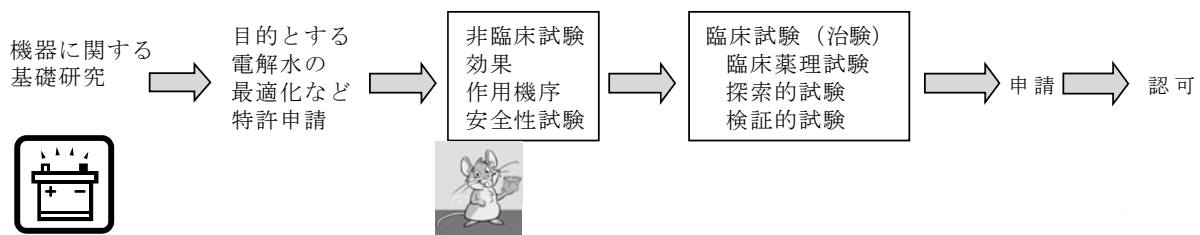


図1. 強酸性電解水生成装置の開発から認可までのステップ

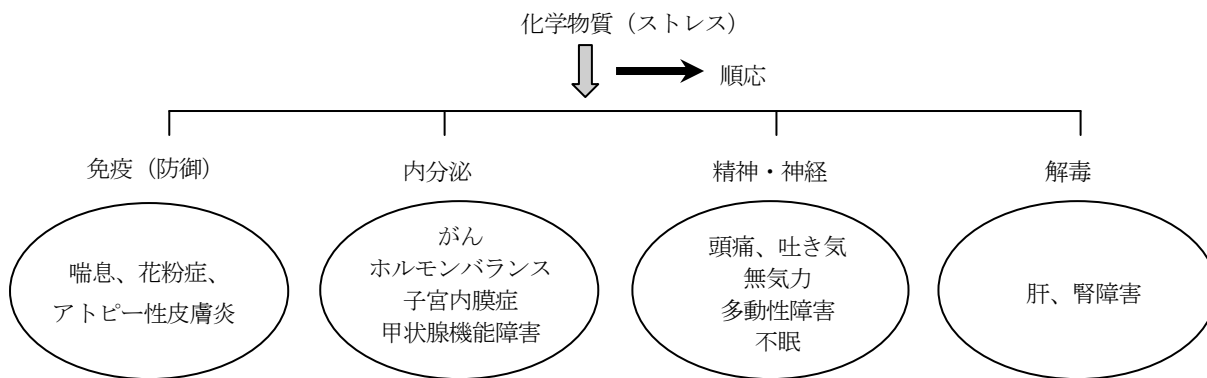


図2. 化学物質による影響

ヒトは進化の過程で、自然界のストレスに対して対処してきたが、ここ 100 年間に合成された化学物質に対処する術を持っていないために、どのように対処して良いか分からず、さまざまな病気になる。

れたときに、微生物の様な生物は比較的容易に対処できる（例えば抗菌物質に対する耐性菌の出現）が、高度に進化した生物である人類は、環境のストレスに対して容易に対応できず、様々な病気が引き起こされる（図2）。現在、環境中に拡散して地球規模で問題になっている物質としては、フロン、エストロゲン様活性物質（ビスフェノール）、DDT、PCB、クロルデン、ダイオキシンなど様々な物質が挙げられる。これらの化合物のように安定な化学物質は、一旦自然界に拡散すると回収は困難である。そのために近年、各国で条約を取り決めて人工化学物質の自然界への拡散予防の法律を作り、拡散の予防を図っている（図3）。

験を行って承認されてから販売される（物質によっては販売制限がある）。特に、薬剤のように直接体内に取り入れられる化合物は厳格な安全性の確認が必要である。しかし、消費者側からみた場合、安全が証明された物質であっても食品添加物や農薬の様に無毒性量が分かっている不安を感じる。従って単に効果と無毒性の幅だけではなく、残留性などを含めてより安全性の範囲が広い物質が必要であろう。

化学物質の安全性試験を行う場合、一般的に応用目的によって行う項目が異なる。強酸性電解水の手指洗浄を目的とした場合、非臨床試験として何を行うかを定めることが重要である。こうした中、筆者は電解水の安全性試験の実施を要請された。安全性試験は多大な試験費用を必要とする。電解水の主な化学種は過去に食品添加物リストに収載されていた次亜塩素酸であったことから、出来る限り少ない項目で行うべく当時の厚生省と何回か話し合ったが、電解水の認可には新たに安全性に関する科学的データが示される必要があるとの見解であった。そこで文献などを参考に単回投与毒性、反復投与毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、抗原性、変異原性、細胞毒性などの試験の必要性が考えられた。また、臨床試験としては健康成人を対象とした全身（特に皮膚）に対する安全性を調べることを計画した。

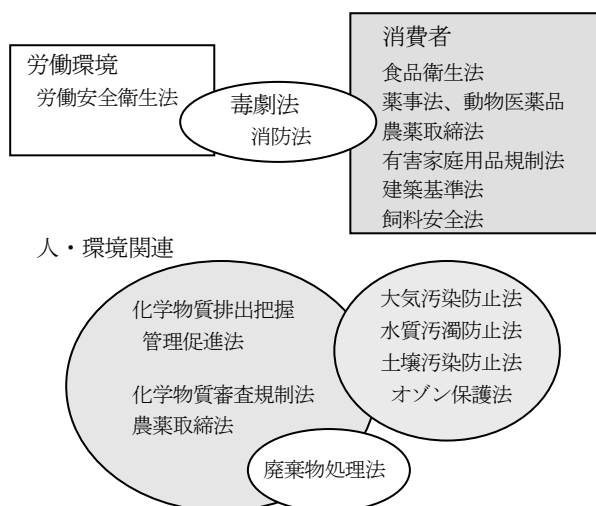


図3. 化学物質管理に関する日本の法令など

3. 強酸性電解水生成機器の製造販売の承認に必要な試験

化学物質の製造販売のステップとしては、安全性試

1) 非臨床試験

一般的に農薬、一般的な化学物質、医薬品などの安全性を調べるには、毒性の兆候を把握できる適切な容量段階が必要であるが、電解水の場合は数倍の濃度の電解水を得ることは困難であり、投与容積（量）も限られており1濃度のみのデータで審議会に受け付けて

表 1. 強酸性電解水の安全性 -1

項目	対象	投与量/作用時間	結果	文献
培養細胞	ヒト、マウス、ハムスター	1~10%/3日	高濃度で細胞増殖抑制	10, 11
復帰突然変異*	サルモネラ、大腸菌 (5種)	1~10%/1日	変化見られず	12, 13
染色体異常*	ハムスター細胞	1~10%/1日	変化見られず	14

* S-9 ミックス法併用

フェノバルビタールおよび5,6,ベンゾフラボンを7週齢のSprague Dawley ratに腹腔内投与した肝臓から調製されたS-9薬物代謝酵素による電解水の変化を調べる。

表 2. 強酸性電解水の安全性 -2

項目	対象	投与量	結果	文献
急性毒性・亜急性毒性(経口)	マウス	50 ml/kg	毒性症状見られず	15,16,17
皮膚一次刺激性	無傷皮膚 ウサギ 有傷皮膚	貼付 (1日)	変化見られず 変化見られず	18
皮膚累積	ウサギ	貼付 (5日間)	変化見られず	18
皮膚亜急性	ラット	浸漬 (30回/日、15,30秒/回)、3ヶ月	変化見られず	14
眼刺激	ウサギ	0.1 ml	変化見られず	19, 20
皮膚感作	モルモット	1回/週×3	変化見られず	21
口腔粘膜刺激	ハムスター	流水、30分	変化見られず	22
食道粘膜刺激	ラット	20秒×3 (30分間隔)	変化見られず	23
胃粘膜刺激	ラット	3回 (30分間隔)	軽微な刺激性	24

もらえるか疑問があった。また、どの程度の範囲内で試験を行うかも定まっていなかった。そうした状況の中で、非臨床試験の計画段階でヒトの手指洗浄消毒を想定して試験管内試験および動物試験を計画した。

まず試験管内試験として変異原性試験および細胞毒性を行った。変異原性を示す物質は体細胞の遺伝子に変異を起こさせヒトにがんを発生させる。また、同様な変異が我々の生殖細胞に起こるとすれば、もっと問題は深刻である。我々の子孫に悪い遺伝的な影響、即ち、本来の意味での遺伝学的毒性が伝わって行く可能性がある。そこで変異原性試験として細菌を用いる復帰突然変異試験(エームテスト)^{12,13)}およびチャイニーズハムスター繊維芽細胞を用いた染色体異常試験¹⁴⁾を行った。その結果、いずれの方法でも変異原性は全く認められなかった(表1)。

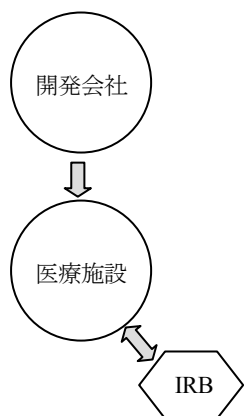
次に、「動物の愛護および管理に関する法律」を遵守し、マウス、ラット、モルモット、ウサギなどを対象として表2に示す項目について安全性試験を実施した。その結果、問題となる所見は認められなかった。特に、手指消毒を想定してラットの手足を1日30回(1回15および30秒間)、3ヶ月間電解水に浸した(皮膚亜急

性毒性試験)が何ら変化は認められなかった¹⁴⁾。他の施設においても同様な試験が行われ、いずれの報告でも安全性が高いことが確認されている¹⁵⁻²⁴⁾。

2) 臨床試験

試験管内試験および動物試験の結果、特に問題がなかったので臨床試験(治験)に移行した。実験動物の成績はヒトに応用する場合の参考にはなるが、実験動物とヒトの間には大きな種差があるので、これらの成績を基に電解水を即手指消毒に応用する事は出来ない。言い換えれば「人のことはヒトで調べなければ分からない」のである。また、ヒトでは動物では測ることの出来ない心理的な要因がある。治験で特に注意しなければならないことは、ヘルシンキ宣言(図4参照)に従った「科学性の確保、倫理性の確保、科学性と倫理性の調和」の3点である。

ここでの治験の目的は電解水の副作用と認容性、予測される副作用の種類と程度を知ることにある。試験に際し、実際の手指消毒を想定してどの程度の安全性試験を行ったらよいか、計画作成にかなり苦慮した。ヒトを対象とした試験で、1日何回手洗いをするか、



治験審査委員会とは

治験に直接関わる者から独立した第三者委員会。
英語では「Institutional Review Board」と言い、略してIRBと呼ぶ。
被験者の人権保護、臨床試験（治験）の科学的・倫理的妥当性を、
弁護士や医者、毒性学の専門家女性、一般の人などが集まって審査・
検討する。
治験はIRBでの承認なくして実施できない。

ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）

医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を
擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な
保護を必要とする研究対象集団等に対する特別な注意を払うこと。

図4. ヒトを対象とした臨床試験（治験）：IRBの役割

その時間は、何日間行かうか、被験者（手指）の生活様式の管理、被験者の募集方法、選択と除外基準、インフォームドコンセントの内容など、明確に説明できる条件設定に苦心した（厚労省では行え・・と言うだけで、特にガイドラインを示すわけではなかった）。莫大な費用を掛けて試験を行っても、不備の場合やり直しあるいは追加試験があると、依頼者に多大な迷惑がかかる。通常薬剤の開発では、会社側がプロトコルを作成してから評価を依頼してくるが、電解水生成機器メーカーは医薬などの開発経験が全くなかったので、評価する側が審議会の要求するデータを想定して、細心の注意を払ってプロトコル作成をしなければならなかった。治験審査委員会で治験の妥当性が審議され承認された後、治験計画書（表3）に従って実施し、試験計画に対する逸脱例もなく治験を計画書通り終わることが出来た。治験期間中（手洗いの前後2日間を含めて8日間）皮膚用クリーム、石けんなどの使用を禁止したので皮膚にとっては過酷な試験であったが、表4に示したように、ヒトによっては手指皮膚の“荒れ”が認められたが、特に重篤な変化ではなく治験後は速やかに回復した²⁵⁾。

この様にして行われた非臨床および臨床試験データなどを含む申請書類を機器メーカーが作成し、製造販売承認を申請した。次いで申請資料の信頼性の調査のために厚労省の担当者による試験施設の査察が行われた。査察内容として、試験責任医師を含めて試験施設が適切であったか、試験が計画書通り行われたか、試験で不備な点はなかったか、ヘルシンキ宣言に従った被験者への配慮は適切であったか、生データのチェックなどが行われた。電解水の治験は世界で初めてであり、査察は細部に亘って行われた。治験に関する様々な質問がなされたが、重篤な問題点もなく無事に査察

を終えることができ、まもなく厚労省で医療機器として認可された（三浦電子、ホシザキ電機、旭硝子、アマノ、塩野義）。安全性試験を担当した筆者らにとっては本当にやり甲斐のある試験であった。世界初の医療機器の承認審査であり、各社は製造販売承認を得るまでに相当エネルギーを費やしたと思われる。

表3. 治験計画書（例）

開発の経緯（背景情報）
治験薬の物理化学的性質
非臨床試験の成績の重要な所見
治験の目的
対象（選択基準、除外基準）、募集方法
被験者のとの中止基準、手順
同意取得および情報提供（説明文書）
治験薬（剤型、含量、包装、表示、用法、用量、投与期間、設定根拠）
治験デザイン（例数、観察項目）実施手順、盲検化の方法
評価項目（心電図、有害事象）
有害事象発生時の処置、重篤な有害事象の定義と報告
統計解析（薬物動態、安全性、有意水準）
治験実施計画の合意、逸脱
症例報告書
治験の終了、中止、中断
治験審査委員会
記録の保存
金銭の支払いおよび保険
治験実施体制（モニター、医学専門家、統計担当、分析機関）
治験責任医師および実施機関
治験薬割付責任者
臨床試験緊急センター

表 4. ヒト手指を対象とした安全性試験（臨床試験）

1. 対象と試験内容： 健常成人男女を対象として手指の皮膚の変化および体調、血液学、血清生化学的検査を行った。
2. 手洗い： 強酸性電解水による2分間の流水洗浄を1日15回、5日間行った。
3. 結果
 - 1) 自覚症状： 手指の乾燥感、皮むけ、ツルツル感、つっぱり感、掻痒感、亀裂、紅斑、紋消失があった（23.4%）。
 - 2) 皮膚科医師による所見： 乾燥、紅斑、紋消失は認めたものの、いずれも軽度であり、ほぼ全例が治験後速やかに回復した。
 - 3) その他： 3種類の電解水についても同様な方法で調べたが、ほぼ同様な結果が得られ、従来の消毒剤に比べて手荒れは軽度であった。

4. 食品添加物としての申請

食品添加物としての承認については安全性試験についてのハードルが高かった。そこで速やかな製造承認を得るには企業が個々に行うよりも、各企業の知的財産を持ち寄ってより優れた資料を提出した方が良いのではないかと考えのもと、医療機器の認可を取得した企業が中心となって強電解水企業協議会が設立された。安全性の報告書を含めた資料を持ち寄って1千ページにも及ぶ申請資料を作成し、一致団結して厚労省に提出した。食品安全委員会食品添加物分科会での審議を経て食品添加物委員会を通過し、パブリックコメントおよびWTOへの通知を経て、強酸性電解水は微酸性電解水とともに次亜塩素酸水という名称で生成機器とセットで食品添加物に（殺菌料）に指定された。認可の理由は、「人の健康を害する恐れがないことから」というものであった。安全性試験を担当した筆者らにとってもたいへん喜ばしいことであった。

5. 新たな電解水の利用を目的にした安全性試験

手指消毒、食品分野の消毒などに利用されている電解水であるが、電解水の優れた特性（比較的低濃度の有効塩素濃度で殺菌効果が見られ、残留性が無く、細胞に対する毒性が低いなど）を利用して、以前より創

部感染、熱傷、褥創、腹腔感染などに対する消毒が試みられてきた。また最近では化膿性膝関節炎などで効果が報告されている。しかし、これらの症例報告がなされてはいるが、電解水の新たな用法承認を得るための体系的な研究はなされては来なかった。そこで、機能水研究振興財団を中心にして、小児穿孔性腹膜炎の術後腹腔洗浄液としての利用を目的に研究班（医療における強酸性電解水の評価委員会）が平成17年度に発足した。筆者らは腹腔洗浄の安全性についてラットを用いて検討した。その結果、50 ppmでは腹腔臓器の癒着などを認めたが、実際に使用する濃度（30 ppm）では癒着は軽微であり、臨床での使用には問題がないと思われた（表5）²⁶。現在、数カ所の医療施設で臨床試験が行われており、その結果が待たれる。

一方、農業分野では強酸性電解水の抗菌作用を利用して農作物への散布が試みられている。散布によるミストの吸引で呼吸器、眼の粘膜などへの影響が懸念されるが、ラットを用いたミストの吸入毒性試験では何ら影響は認められてはいない。農薬の代替あるいは農薬との併用で減農薬が期待できることから、特定防除資材に指定されれば消費者や農業従事者だけではなく自然環境中の生物にとっても福音となろう。

表 5. 強酸性電解水による腹腔洗浄による影響

1. 方法： 強酸性電解水（有効塩素濃度 30 および 50 ppm）100 ml/kg を5～10分ラットの腹腔に注入した。
2. 結果（30 ppm）
 - 1) 50 ppmに比べて、臓器の癒着は認められず病理組織学的変化でも全体的に極く軽度であった。
 - 2) 3日目に腸管膜の極めて軽度の炎症とそれに続く繊維化が認められたが、5日にはすでに炎症像が軽減しており回復傾向が見られた。
3. 考察： 臨床での使用時間は5分間程度を想定しているが電解水の作用時間が少なくとも10分以内であれば生体への影響は変わらない。
4. 結論： 30 ppmでは安全性は比較的高いと考えられる。

おわりに

電解水は従来の消毒薬に比べて人体への安全性だけではなく、自然に放出した場合は自然界の有機物（水中の有機物、土壌など）によって容易に中和されるので自然への影響は考えられないが、例えあったとしても極めて軽微である。日本の技術者によって苦心して開発された機器から生成される電解水であるだけに、よりいっそう人類の福祉に役立つことを期待したい。

謝辞

本稿の執筆中に財機能水研究振興財団の堀田国元博士に多くの有益なコメントを頂いた。感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 岡田淳 ほか：アクア酸化水の殺菌効果について。 *環境感染*, **5**: 86-87, 1990
- 2) 岩沢篤郎 ほか：臨床分離株に対するアクア酸化水の効果。 *日環感*, **8**: 11-16, 1993
- 3) 宮崎崇 ほか：術後創傷感染予防に対する酸化水の使用経験。 *脳神経外科速報*, **3**: 779-782, 1993
- 4) 武田研 ほか：局所創感染に対する酸化電位水の使用経験。 *福大医紀*, **22**: 37-42, 1995
- 5) 山中信介：電解酸化水を利用した衛生管理技術。 *食品加工技術*, **15**: 7-16, 1993
- 6) 鈴木哲 ほか：食品殺菌への利用とその可能性。 *食品と開発*, **31**: 9-13, 1996
- 7) 堀田国元：電解水の生い立ちと行方。 *月刊フー
ドケミカル*, **5**: 19-24, 1998
- 8) 堀田国元：強酸性電解水の殺菌機構と応用。 *食品と開発*, **33**: 5-7, 1998
- 9) Nakagawara S, Goto T, Nara M *et al* : Spectroscopic characterization and the pH dependence of bacterial activity of the aqueous chlorine solution. *Analytical Sciences* **14**: 691- 698, 1998
- 10) 葛城啓彰 ほか：強酸性電解水の細胞毒性について。 *歯基礎誌*, **38**: 57-64, 1996
- 11) 岩澤篤郎、中村良子：生体消毒薬の細胞毒性 ; *in vitro, in vivo* における強酸性電解水、ポビドンヨード製剤、グルコン酸クロルヘキシジン製剤、塩化ベンザルコニウム製剤の比較検討。 *感染症誌*, **77**, 316-322, 2003
- 12) 稲井恒彦 ほか：超酸化水の安全性試験（第3報）細菌を用いる復帰突然変異試験。 *応用薬理*, **48**: 179-181, 1994

- 13) 小宮山寛機：変異原性試験（Ames 試験）報告書。 *社北里研究所*, 1990
- 14) 小宮山寛機：電解水の安全性。 *食品と開発*, **33**: 8-9, 1998
- 15) 小宮山寛機：ラットを用いたアクア酸化水の急性毒性試験報告書。 *社北里研究所*, 1991
- 16) 今田中伸哉 ほか：超酸化水の安全性試験（第1報）ラットにおける単回、28日間反復経口投与毒性試験。 *応用薬理*, **48**: 159-171, 1994
- 17) 森義雄 ほか：強酸性生成水溶液の生体毒性一経口投与によるラットの亜急性毒性試験と口腔組織への影響一。 *歯学*, **84**: 619-925, 1997
- 18) 小宮山寛機：皮膚累積刺激試験報告書。 *社北里研究所*, 1991
- 19) 小宮山寛機：ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験報告書。 *社北里研究所*, 1992
- 20) 武吉正博 ほか：超酸化水の安全性試験（第2報）ウサギにおける眼刺激性および5日間皮膚累計刺激性試験。 *応用薬理*, **48**: 173-177, 1994
- 21) 小宮山寛機：強酸性水のモルモットを用いた感受性試験報告書。 *社北里研究所*, 1996
- 22) 小宮山寛機：ハムスターを用いたアクア酸化水の口腔粘膜刺激試験報告書。 *社北里研究所*, 1992
- 23) 小宮山寛機：ラットを用いたアクア酸化水の食道粘膜刺激試験報告書。 *社北里研究所*, 1992
- 24) 小宮山寛機：ラットを用いたアクア酸化水の胃粘膜刺激試験報告書。 *社北里研究所*, 1992
- 25) 乙黒一彦 ほか：グローブジュース法による2種の酸性電解水生成水溶液の手指消毒効果について。 *環境感染*, **11**: 117 -122, 1996
- 26) 平久治 ほか：強酸性電解水によるラット腹腔洗浄の安全性。 *応用薬理*, **75**: 97-102, 2008