

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 1 塩素酸 (案)

. 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¹を基にその概要を整理した。

1 . 物質特定情報¹

名称	塩素酸 (イオン)	塩素酸塩	
		塩素酸ナトリウム	塩素酸カリウム
CAS No.	7790-93-4	7775-09-0	3811-04-9
分子式	ClO_3^-	NaClO_3	KClO_3
分子量		106.44	122.6

備考：塩素酸塩の例 (塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム)

2 . 物理化学的性状¹

名称	塩素酸ナトリウム	塩素酸カリウム
物理的性状	無臭で無色の結晶又は白色の顆粒	無色の結晶又は白色粉末
融点 ()	248	368
沸点 ()	沸点以下約 300 で分解	沸点以下 400 で分解
密度 (g/cm ³)	2.5	2.3
水溶解度 (g/100mL)	100(20)	7.3

3 . 主たる用途¹

塩素酸イオンは、二酸化塩素の分解生成物として存在する (WHO 2005²)。

塩素酸ナトリウム：雑草の除草剤、分析用試薬、酸化剤、パルプ漂白用二酸化塩素の原料、ウラン抽出、染色、金属表面処理剤、爆薬、マッチ、花火。

4 . 現行規制等¹

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L): 0.6

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L): 0.7 (P) (第3版)

EU (mg/L): なし

USEPA (mg/L): なし

・毒性に関する科学的知見

1 体内動態及び代謝

塩素酸イオン ($^{36}\text{ClO}_3^-$) 0.065mg/kg 体重 (5mg/L を 3mL 投与) を Sprague-Dawley ラットに経口投与した試験が実施され、吸収速度定数 (rate constant for absorption)、1/2 吸収時間 ($T_{1/2}$ for absorption)、排泄速度定数 (rate constant for elimination)、1/2 排泄時間 ($T_{1/2}$ for elimination)、投与 72 時間後の体内分布、尿・糞・呼気からの排出率、尿中の代謝物について報告されている。吸収速度定数は、0.399/hr、1/2 吸収時間は、1.74hr であった。投与 72 時間後の分布は、各臓器にランダムに分布しており、血漿中濃度が、0.68%で最も高く、続いて、胃 0.46%、肺 0.45%、精巣 0.45%、腎臓 0.42%、皮膚 0.42%であった。一方、肝臓では、0.25%と低く、骨髄では、0.15%で最も低かった。排泄速度定数は、0.019/hr、1/2 排泄時間は、36.7hr であり、投与 72 時間後の排泄は、尿から 40%、糞から、3.14%であり、呼気からの排泄はなかった。尿からの排泄された代謝物は、塩素イオン (Cl^-) が 20.5%、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) が 3.95%、塩素酸イオン (ClO_3^-) が、8.2% であった (Abdel-Rahman MS et al., 1982³)。

2 . ヒトへの影響

(1) 中毒事故

除草剤の使用による塩素酸中毒の多くの事故例が報告されている (National Academy of Sciences, 1987⁵)。症状としてはメトヘモグロビン血症、無尿症、腹痛及び腎不全等である (National Academy of Sciences, 1987⁵ から引用)。

(2) 致死量

3才～55才の14例の塩素酸ナトリウム中毒の報告では、死亡例の最低用量は、46才の女性の例で、15g (塩素酸として 218mg/kg 体重) であった。一方で、100g (塩素酸として 1.45g/kg 体重) の用量の18才の男性は、治療により回復している (National Academy of Sciences, 1987⁵)。

WHO では、成人の経口摂取による致死量は塩素酸ナトリウムとして 20 g (塩素酸として 230 mg/kg 体重) 程度の低さと推測されている (WHO 2005²)。

(3) ヒトのボランティア試験

単回投与試験

10人の男性ボランティアに飲料水中の塩素酸ナトリウム（塩素酸イオンとして0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L）を1 L単回投与した結果が報告されている。血清中のビリルビン、鉄、メトヘモグロビン濃度（群平均値）の軽微な変化が認められたが、Lubbersらはこの変化の生理学的意義はないと結論付けている（Lubbers JR et al., 1981⁷）。WHOは、単回投与でのNOAELは、本試験での最高用量である2.4 mg/L（約0.034 mg/kg体重/日）としている（WHO 2005²）。

反復投与試験

同じ男性ボランティアが塩素酸ナトリウムを5 mg/L含む水を、毎日0.5リットルずつ約12週間にわたり飲み、その後8週間観察された結果、血清中のBUN及びMCH（群平均値）の軽微な変化が認められたが、正常範囲内であった。Lubbersらはこの変化の生理学的意義を否定している（Lubbers JR et al., 1981⁷）。WHOは、長期投与でのNOAELは36 µg/kg体重/日としている（WHO 2005²）。

3. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

イヌを用いた塩素酸ナトリウムの経口投与試験において、死亡例の投与量は、コリで、2g/kg体重であり、ボクサーで1g/kg体重であった。症状として、投与後最初の3時間は、興奮がみられたが、5時間後には、抑制され、頻脈が認められた。粘膜では、徐々にチアノーゼが起こり、茶色に変色した。2頭とも、投与12～20時間後に死亡した（Sheahan BJ et al., 1971⁸）。

WHOでは、塩素酸ナトリウムを用いたイヌ〔種の記載なし〕における経口急性毒性（単回投与）試験の結果、致死量は塩素酸イオンとして600 mg/kg以下であるとしている（WHO 2005²）。

(2) 短期毒性試験

1) イヌ（3ヶ月間 強制経口投与）

ビーグル犬（雌雄各群4頭）における塩素酸ナトリウム（0、10、60、360 mg/kg体重/日）の3か月間強制経口投与試験を行った。いずれの投与群においても、体重、摂

餌量、臨床化学検査、臓器重量、眼検査、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群にのみメトヘモグロビン値の軽度な上昇が認められたが、正常範囲内の変化であり、被験物質の投与に起因する変化でないと判断された。この試験により、イヌにおける NOAEL は 360mg/kg 体重/日とされた (Bio/dynamics 1987a⁹ : WHO 2005² から引用)。

2) ラット (3ヶ月間 強制経口投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 14 匹) における塩素酸ナトリウム (0、10、100、1,000mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口投与試験を行った。いずれの投与群においても、死亡率、外観及び行動、体重、摂餌取量、臨床化学検査、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群においてのみ貧血傾向 (赤血球、Hb 及び Ht の低下) が示唆された。この試験による NOAEL は 100 mg/kg 体重/日とされた (Bio/dynamics1987b¹⁰ : WHO 2005² から引用)。

3) ラット (90日間 飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄、各群 10 匹) における塩素酸ナトリウム (3、12、48 mmol/L、WHO 換算によると、雄 : 30、100、510mg/kg 体重/日、雌 : 42、164、800mg/kg 体重/日相当) の 90 日間飲水投与試験を行った。両性ともに最高用量群において、著しい体重増加抑制が認められ、臓器相対重量の低下が、雄の心臓・腎臓・肝臓、雌の副腎・胸腺・脾臓で認められた。雄の最高用量群において、ヘマトクリット値及び赤血球・白血球数の減少が認められた。脳下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化について、雌雄の最高用量群において認められ、甲状腺のコロイド枯渇については、対照群で 30%であったのに対し、中用量群以上で、100%認められた。McCaughey は、NOAEL を雄が 0.36mM(=30mg)/kg 体重/日、雌が 0.50mM(=42mg)/kg 体重/日と判断している (McCaughey PT et al., 1995¹¹)。WHO では、NOAEL を 30mg/kg 体重/日としている (WHO 2005²)。

(3) 生殖・発生毒性試験

塩素酸に関する生殖毒性及び胎児毒性に関する有用な試験報告はない (WHO 2005²)。

1) ラット (妊娠 6 ~ 15 日 強制経口投与)

CD ラットにおける塩素酸ナトリウム(0、10、100、1,000mg/kg 体重/日)の妊娠 6 ~ 15 日の強制経口投与試験を行った。母動物の体重増加、摂餌量、臨床観察、着床数及び解剖学的検査を行った結果、塩素酸投与に起因する変化は認められなかった。妊娠 20 日に実施した胎児検査において、胎児の体重、性比、内臓検査及び骨格検査における変化や異常は認められなかった。この試験により、発生毒性における NOAEL は 1,000mg/kg 体重/日とされた (Bio/dynamics1987c¹² : WHO 2005² から引用)。

(4) 遺伝毒性試験

in vitro 試験

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の BA-13 株を用いた His⁺復帰突然変異試験、アラビノース耐性突然変異試験において、塩素酸は陰性であった。(Prieto R et al., 1993¹⁵)。

in vivo 試験

マウスにおける塩素酸の強制経口投与後の骨髓細胞を用いた小核試験および染色体異常試験では共に染色体異常誘発は認められなかった (Meier JR et al., 1985¹⁶)。

(5) 発がん性試験

塩素酸単独についての発がん性試験の報告はない (WHO 2005²)。

1) ラット (27週間 飲水投与、プロモーション作用)

塩素酸ナトリウムと塩素酸カリウムについて、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN) でイニシエートされたラットを用いて腎臓癌のプロモーション作用の有無を評価した報告がある。F344 ラット (雄、各群 15 匹) に EHEN : 0.05 % の 2 週間飲水投与後、塩素酸ナトリウムと塩素酸カリウム 1% の 25 週間飲水投与試験を行った。塩素酸カリウム群は腎臓癌数を増加させたが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかった。塩素酸ナトリウム群ではこの変化は認められなかった。Kurokawa らは、塩素酸カリウム及び塩素酸ナトリウムの腎臓癌に対するプロモーション作用はないと結論づけている (Kurokawa Y et al., 1985¹³)。

・国際機関等の評価

1 . International Agency for Research on Cancer (IARC)

なし

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

評価書なし

3 . WHO 飲料水質ガイドライン

第3版 (WHO 2005²)

塩素酸の暴露による一番重要な悪影響はその酸化力による赤血球の変化である。さらに亜塩素酸と同様に、12週間のヒトのボランティアによる調査研究では、最高用量である36 µg/kg 体重/日においても血液検査結果への影響は認められなかった (Lubbers JR et al., 1981⁷)。

塩素酸のデータベースは亜塩素酸ほど広範囲ではないが、最近、ラットを用いた90日間の強制投与試験が実施され、100 mg/kg 体重/日群で甲状腺のコロイド枯渇が認められたことに基づき、NOAELは30 mg/kg 体重/日とされた (McCaulley PT et al. 1995¹¹)。このNOAELに不確実係数として1000 (個体差、種差、短期間の試験であることから各10の係数)を用い、TDIは30 µg/kg 体重/日と算出している。この結果はヒトのボランティアにおける調査研究結果を裏付ける結果である。

〔参考〕

TDIとして30 µg/kg 体重/日及び典型的なヒトにおける条件(体重60 kg、飲料水の寄与率80%、一日の水摂取量2L)を用いて計算すると、暫定ガイドライン値は0.7 mg/L(端数処理値)となる。このガイドライン値は暫定的なものである。その理由は、消毒剤としての二酸化塩素の使用により、塩素酸のガイドライン値を超過するおそれがあるが、指針値の達成が困難であることを適切な消毒を行わない理由としてはならないためである。長期暴露による研究(慢性毒性試験)が現在進行中であり、この結果からより多くの情報が提供されると考えられる。

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

評価書なし。

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 2003¹)

亜塩素酸同様、塩素酸の主要な懸念は赤血球細胞へのダメージである。さらに亜塩素酸同様、1 2 週間の塩素酸 0.036mg/kg 体重/日の経口投与はボランティアにいかなる有害影響もおこさなかった (Lubbers ら 1981)。

発がん性に関して評価できる知見は報告されていない。塩素酸ナトリウム及び塩素酸カリウムは N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN) でイニシエートした 2 段階発がん試験では明らかな(腎への)発がんのプロモーション作用は示さなかった (Kurokawa ら 1985)。塩素酸のマウスへの経口投与による小核試験や骨髄細胞の細胞遺伝学試験で染色体異常は示さなかった (Meier ら 1985)。

亜慢性研究において、濃度 3, 12, 48 mmol/L の塩素酸を飲水で雌雄の Sprague-Dawley ラットに 90 日間投与した。この濃度は塩素酸にすると 250, 1000, 4000mg/L で各群の水摂取量から、雄では 30, 100, 510mg/kg 体重/日、雌では 42, 164, 800mg/kg 体重/日に相当する。体重増加量は雌雄の最高用量群で急激に減少した。ヘモグロビン・血球容量・赤血球数も最高用量で減少した。脳下垂体障害(下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化)と甲状腺コロイドの枯渇が雌雄の中間用量以上で認められたことにより NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった (McCauley ら 1995)。

発がん性に関する知見は十分ではないが、TDI 法による評価値の算定が適当であると考えられた。90 日試験で得られた NOAEL : 30mg/kg 体重/日に不確実係数 : 1000 (種差と個体差にそれぞれ : 10、短期試験であることによる因子 : 10) を適用して、TDI は 30 μ g/kg 体重/日と求められた。この値は、ヒトにおける NOAEL : 0.036 mg/kg 体重/日によって支持される。亜塩素酸と同様に塩素酸は浄水処理し直接使用されることを考慮し、TDI に占める飲料水の寄与率を 80%とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.6 mg/L と算定される。

表 1 WHO 等による塩素酸の 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 (μ g/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第 3 版	ラットの 90 日間の強制経口投与試験 (McCauley PT et al. 1995 ¹¹) における甲状腺のコロイド枯渇	30	-	1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験)	30

水道水	ラットの 90 日間の強制経口投与試験(McCauley PT et al. 1995 ¹¹) における甲状腺のコロイド枯渇と脳下垂体障害(下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化)	同上	-	同上	同上
-----	---	----	---	----	----

食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(第3版)、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、中毒事故、ボランティア試験、実験動物として、急性毒性試験(イヌ)、短期毒性試験(イヌ、ラット)、生殖発生毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット)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にまとめた。

1. 有害性の確認

ヒトへの影響

- (1) 除草剤による塩素酸の中毒事故における主な症状は、メトヘモグロビン血症、無尿症、腹痛及び腎不全である。
- (2) 成人の経口摂取において、15g(塩素酸として 218mg/kg 体重)での死亡例が報告されている。
- (3) ボランティア試験において、塩素酸ナトリウムの単回飲水投与試験における最高用量 2.4mg/L(34 µg/kg 体重/日)及び、12 週間の飲水投与試験における 36 µg/kg 体重/日(相当)では有害影響は認められなかった。

実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

イヌにおける投与量 1g/kg 体重での死亡例の報告がある。WHO では、イヌにおける致死量は、塩素酸イオンとして 600mg/kg 体重/日以下であるとしている。

(2) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、イヌの無毒性量は、3 ヶ月間の経口投与試験で有

害影響が認められなかった最高投与量の 360mg/kg 体重/日と判断できる。ラットの無毒性量は、90 日間の飲水投与で得られた甲状腺のコロイド枯渇をエンドポイントとして 30mg/kg 体重/日と判断できる。

(3) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの無毒性量は、妊娠 6～15 日目の経口投与試験で有害影響が認められなかった最高投与量の 1,000mg/kg 体重/日と判断できる。

(4) 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、塩素酸は、*In vitro* 試験では、サルモネラ菌をもちいた突然変異試験で変異原性は認められていない。また、*In vivo* 試験では経口投与したマウスの骨髄細胞における染色体異常誘発は認められていない。

発がん性に関して、現時点で、長期発がん試験が実施されていなく、評価できる知見は報告されていないが、塩素酸のプロモーション作用は、認められないとの報告がある。

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

WHO 第 3 版の評価では、ラットを用いた 90 日間の飲水投与試験における甲状腺のコロイド枯渇を最も鋭敏なエンドポイントとして、それらが 100 mg/kg 体重/日群で認められたことに基づき、NOAEL は 30mg/kg 体重/日とされた。これらの評価は、妥当と考えられる。

よって、WHO 第 3 版の評価と同様に、甲状腺のコロイド枯渇を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とする。

なお、12 週間のヒトのボランティア試験において最高用量である 36 μg/kg 体重/日においては血液検査結果への影響は認められなかったことについては、詳細なデータが記述されておらず、検証することができないことから、TDI の設定の直接の根拠とするのは適当ではないと判断した。

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 (3日間×6回)	ビリルビン、鉄、メトヘモグロビン濃度の軽微な変化(生理学的意義はなし)	0.034(W)		
	ヒト	12週間 飲水投与	MCHの軽微な変化(生理学的意義はなし)	0.036(W)		
短	イヌ ビーグル 雌雄 4	3ヶ月間 強制経口投与	体重、摂餌量、臨床化学検査、臓器重量、眼検査、解剖学的検査及び病理組織学的検査で変化なし。	360(W)		メトヘモグロビン値に軽微な変化が認められるが、生理学的意義はない。
	ラットSD 雌雄 14	3ヶ月間 強制経口投与	貧血傾向(赤血球、Hb、Htの低下)(1000)	100(W)	1000	
	ラットSD 雌雄 10	90日間 飲水投与	体重増加抑制(雄510、雌800)、Ht、赤血球、白血球の減少(雄510)、脳下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化(雄510、雌800)、甲状腺のコロイド枯渇(雄100-、雌164-)	雄30(A,W) 雌42(A)	雄100 雌164	
生	ラット CD	妊娠6~15日 強制経口投与	母動物の体重、摂餌量、臨床観察、着床数、解剖学的検査に変化なし。胎児の体重、性比、内臓検査及び骨格検査に異常なし。	1000(W)		発生毒性認められず。

短：短期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO 無印：WG

3. TDIの設定

(1) NOAEL 30 mg/kg 体重/日

(根拠) ラットを用いた90日間の飲水投与試験(McCauley PT et al. 1995¹¹)による

甲状腺のコロイド枯渇

(2) 不確実係数として1000

(個体差、種差各々：10、短期試験：10)

(3) 以上を適用して、TDI = 30 µg/kg 体重/日

(4) この値は、人のボランティア試験の結果36 µg/kg 体重/日を裏付けるものである。

まとめ

物質名：塩素酸

耐容一日摂取量(暫定値) 30 µg/kg 体重/日

(根拠) ラットを用いた90日間の飲水投与試験(McCauley PT et al. 1995¹¹)による

甲状腺のコロイド枯渇

NOAEL 30mg/kg 体重/日

不确实係数 1000

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 _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	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 _{1/2}	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 _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

参考文献

- ¹ 厚生労働省 . 2003 . 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
- ² WHO(2005), Background documents for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality. Chlorite and Chlorate in Drinking - water.
- ³ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.
- ⁴ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology, 1985, 6(1):97-103.
- ⁵ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 7. Washington, DC, National Academy Press, 1987.
- ⁶ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 4. Washington, DC, National Academy Press, 1980.
- ⁷ Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied toxicology, 1981, 1:334-338.
- ⁸ Sheahan BJ, Pugh DM, Winstanley EW. Experimental sodium chlorate poisoning in dogs. Research in veterinary science, 1971, 12:387-389.
- ⁹ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorate. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987a (unpublished report no. 86-3114, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹⁰ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study of sodium chlorate in the rat via gavage. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987b (unpublished report no. 86-3112, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹¹ McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug and Chemical Toxicology, 1995, 18:185-199.
- ¹² Oklahoma City, A teratogenicity study in rats with sodium chlorate. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987c (unpublished report no. 86-3117, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]
- ¹³ Kurokawa Y, Imazawa T, Matsushima Y, Takamura N, Hayashi Y. Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. Journal of the American College of Toxicology, 1985, 4:331-337.
- ¹⁴ Cove DJ. Chlorate toxicity in *Aspergillus nidulans*: Studies of mutants altered in nitrate assimilation. Mol Gen Genet, 1976, 146:147-159.
- ¹⁵ Prieto R, Fernandez E. Toxicity and mutagenesis by chlorate are independent of nitrate reductase in *Chlamydomonas reihardtii*. Mol Gen Genet, 1993, 237:429-438.
- ¹⁶ Meier JR et al. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environmental mutagenesis, 1985, 7:201-211.