

(案)

添加物評価書

亜塩素酸ナトリウム

(第 4 版)

2015年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	5
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	6
要 約	9
I. 評価対象品目の概要	10
1. 用途.....	10
2. 化学名	10
3. 分子式.....	10
4. 分子量.....	10
5. 性状.....	10
6. 安定性.....	10
7. 関連物質等.....	10
(1) 塩素酸について.....	10
(2) 臭素酸について.....	11
(3) トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について	11
8. 我が国及び諸外国における使用状況.....	13
(1) 我が国における使用状況	13
(2) 諸外国における使用状況	14
9. 国際機関等における評価	15
(1) 我が国における評価	15
(2) JECFA における評価	16
(3) 米国における評価	16
(4) WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価.....	17
(5) EU における評価.....	18
(6) IARC における評価	18
10. 評価要請の経緯	19
11. 使用基準の改正の概要	19
II. 安全性に係る知見の概要	20
1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）	20
(1) 亜塩素酸イオン及び二酸化塩素.....	20
(2) 塩素酸イオン	22
(3) 体内動態のまとめ	27
2. 毒性.....	28
(1) 亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素	28
(2) 塩素酸イオン	53

1	(3) その他.....	81
2	Ⅲ. 一日摂取量の推計等	81
3	1. 最終食品への残留	81
4	(1) 牛肉及び鶏肉における亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留性試験	82
5	2. 一日摂取量の推計	83
6	(1) JECFA における摂取量推計.....	83
7	(2) 我が国における一日摂取量の推計	83
8	Ⅳ. 食品健康影響評価	85
9	<別紙1：略称>	87
10	<別紙2：塩素系化合物の関係図>	89
11	<別紙3：一日摂取量の推計>	90
12	<参照>	91
13		
14		

- 1 <審議の経緯>
- 2 **第1版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価）**
- 3 2003年10月20日 厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正に係る食品健康
- 4 影響評価について要請（厚生労働省発食安第1020004号）、
- 5 関係書類の接受
- 6 2003年10月23日 第16回食品安全委員会（要請事項説明）
- 7 2003年11月18日 第2回添加物専門調査会
- 8 2004年9月8日 第12回添加物専門調査会
- 9 2004年9月30日 第63回食品安全委員会（報告）
- 10 2004年9月30日より2004年10月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 11 2004年11月16日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 12 2004年11月18日 第70回食品安全委員会（報告）
- 13 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 14 2005年9月16日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成17
- 15 年厚生労働省告示第245号）公布
- 16
- 17 **第2版関係（亜塩素酸水の食品健康影響評価に伴う改訂）**
- 18 2008年4月15日 第57回添加物専門調査会（NOAEL設定根拠所見の変更
- 19 を確認）
- 20 2008年6月17日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 21 2008年6月19日 第243回食品安全委員会（報告）
- 22 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 23
- 24 **第3版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）**
- 25 2009年4月16日 厚生労働大臣から使用基準の改正に係る食品健康影響評価
- 26 について要請（厚生労働省発食安第0413001号）、関係書
- 27 類の接受
- 28 2009年4月23日 第283回食品安全委員会（要請事項説明）
- 29 2009年5月18日 第71回添加物専門調査会
- 30 2009年6月11日 第289回食品安全委員会（報告）
- 31 2009年6月11日より2009年7月10日 国民からの御意見・情報の募集
- 32 2009年7月17日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 33 2009年7月23日 第295回食品安全委員会（報告）
- 34 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 35 2010年5月28日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成22
- 36 年厚生労働省告示第222号）公布
- 37
- 38 **第4版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）**

- 1 2015年8月12日 厚生労働大臣から使用基準の改正に係る食品健康影響評価
- 2 について要請（厚生労働省発食安0811第1号）、関係書類
- 3 の接受
- 4 2015年8月18日 第573回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2015年9月9日 第147回添加物専門調査会
- 6

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* 2007年2月1日から

** 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

梅村 隆志

2

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

久保田 浩樹
森田 明美

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2013年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穠山 浩
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
今井田 克己
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

佐藤 恭子
高須 伸二

1

2

要 約

漂白剤及び殺菌料として使用される添加物「亜塩素酸ナトリウム」(NaClO₂) (CAS No.7758-19-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、亜塩素酸ナトリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

事務局より：

(1) 第3版からの追記部分等について

この事前I版では、第3版からの修正・追記の有無について、各項目に【第3版評価書で審議済】、【今回の評価書から 一部 新たに記載】、【今回の評価書から新たに記載】等の記載をしております。

【第3版評価書で審議済】のものは、既に審議頂いた知見について、表形式とする等の体裁の修正を行ったものです。

(2) 文献について

【第3版1】のように、【第3版○】とした文献は、今回の要請に伴い提出された文献ではなく、第3版で審議済みのものです。

9
10

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途【第3版評価書で審議済】

3 漂白剤及び殺菌料（参照 1、2）【本体、委員会資料】

5 2. 化学名【第3版評価書で審議済】

6 和名：亜塩素酸ナトリウム

7 英名：Sodium chlorite

8 CAS 登録番号：7758-19-2（参照 3）【第3版 1】

10 3. 分子式【第3版評価書で審議済】

11 NaClO_2 （参照 3）【第3版 1】

13 4. 分子量【第3版評価書で審議済】

14 90.44（参照 3）【第3版 1】

16 5. 性状【第3版評価書で審議済】

17 白色の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。（参照 3）【第
18 3版 1】

20 6. 安定性【今回の評価書から新たに記載】

21 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規
22 格基準改正要請者」という。）によれば、本品は溶液の pH の状態により、塩
23 化物イオン (Cl^-)、塩素酸イオン (ClO_3^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イ
24 オン (ClO_2^-) に解離し、溶液中に存在する可能性があるとしている。また、
25 亜塩素酸ナトリウム水溶液を酸性化した際には、亜塩素酸イオンが酸性化さ
26 れ、亜塩素酸が生成されるとしている。（参照 1）【本体】

27
28 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) ⁽¹⁾によれば、クエン酸、
29 リン酸等により酸性化した亜塩素酸ナトリウム (Acidified Sodium
30 Chlorite ; ASC) において、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) から亜塩素酸が生成さ
31 れ、続いて、亜塩素酸イオン (ClO_2^-)、塩素酸イオン (ClO_3^-)、二酸化塩
32 素 (ClO_2)、塩化物イオン (Cl^-) が生成されるとしている。（参照 4）
33 【12(JECFA(2008)) p4】)

35 7. 関連物質等

36 (1) 塩素酸について【今回の評価書から新たに記載】

37 JECFAは、ASCを使用した場合、二酸化塩素は揮発性であるとしている。

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 また、ASC処理に由来する塩化物イオンは、食品に既に存在する量と比較し
2 て無視できるとしている。したがって、JECFAは、ASCの毒性を評価するに
3 あたり、亜塩素酸イオンと塩素酸イオンを対象としたとしている。(参照4)
4 【12(JECFA(2008)) p5】)

5
6 オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) によれば、酸
7 性化した亜塩素酸ナトリウムを食品表面に用いる際に、混合溶液中及び食品表
8 面接触後に、塩素酸が生成されるとされている。(参照5) 【8 p9】

9 10 (2) 臭素酸について【第3版評価書で審議済】

11 添加物評価書「亜塩素酸水」(第1版)(2008)の付帯事項に従って、市販
12 の亜塩素酸ナトリウム製剤のロットの異なるもの3品それぞれを希釈して調
13 製した亜塩素酸ナトリウムの500 µg/mL(亜塩素酸ナトリウムの使用基準の
14 上限²⁾水溶液中の臭素酸含量について、繰り返し3回ずつ分析測定したと
15 ころ、いずれも検出下限値(0.002 µg/mL)未満であったとされている。(参
16 照6、7)【第3版30、第3版31】

17
18 清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008)においては、臭素酸の非発がん毒性
19 を指標とした場合のTDIを11 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の
20 発がんユニットリスクは 2.8×10^{-2} (mg/kg 体重/日)とされている。飲料水
21 中の濃度は、前者に基づき寄与率を10%として体重50 kgの人が1日あたり
22 2 L摂水すると仮定して算定すると0.03 µg/mLとなり、一方、後者に基づ
23 き生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベル³⁾を算定すると0.009 µg/mL
24 となる。(参照8)【第3版32】

25
26 上記試験における検出下限値はこれらのいずれをも下回っており、試験に
27 用いた亜塩素酸ナトリウム500 µg/mL水溶液中の臭素酸は存在したとして
28 も0.002 µg/mLより低い濃度で存在すると判断される。

29 30 (3) トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について【第3版評価書で審議 31 済】

32 亜塩素酸ナトリウムは、次亜塩素酸ナトリウムと比較して有機物と反応しに
33 くく刺激臭が少ない等の特徴があり、トリハロメタンの生成が少ないと考えら
34 れている。さらに、豆腐300 gを亜塩素酸ナトリウム100ppm水溶液100 mL中
35 に2~96時間浸漬処理してクロロホルムを指標に検索したところ、トリハロメ

² 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(第3版)(2009)当時の記載

³ WHO飲料水水質ガイドラインにおいては、 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベルと判断している。(参照26)【第3版9(35)】

1 タンの生成を認めなかった。(参照 6)【第3版 30】

2
3 また、亜塩素酸水 (pH5.5、有効塩素濃度 100 mg/kg) に 10 分間浸漬し
4 た後に 10 分間すすぎ洗いしたキャベツを被験物質として測定した試験でも、
5 トリハロメタンの生成を認めなかった。(参照 9)【第 3 版 33】

6
7 亜塩素酸ナトリウムを500ppm (亜塩素酸ナトリウムの使用基準の上限^②)
8 の濃度で含有する5%塩化ナトリウム水溶液に24時間浸漬することによるか
9 のこ中のビタミンE含量の低下は認められないことから、亜塩素酸ナトリウム
10 処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種等は発生していないと推
11 測される。(参照 6)【第3版 30】

12
13 また、亜塩素酸水 (有効塩素濃度 100 mg/kg) に 10 分間浸漬処理したキ
14 ャベツにおいても、還元型アスコルビン酸レベルの低下は認められていない
15 ことから、亜塩素酸水処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種等
16 は生成していないと推測される。(参照 9)【第 3 版 33】

17
18 事務局より：

第 3 版では、臭素酸及びトリハロメタンの記載については、安全性の末尾にありま
したが、昨今の評価書の記載を参照し、「品目の概要」の項目に「関連物質等」とし
て、記載いたしました。

森田専門委員：

今回の使用基準の改正で 0.50~1.20g/kg の亜塩素酸ナトリウム水溶液となってお
りますので、第 3 版評価書内にいくつか 500ppm について亜塩素酸ナトリウムの使
用基準上限値という表現がありますが、これは第 4 版からは削除下さい。

従って、臭素酸の量や活性酸素は発生しないという記述は使用基準上限で使われた
場合どうなるかわかりません。

必要であれば使用基準上限量が使われた場合のデータを出してもらおうという流れ
になると思います。

佐藤専門参考人：

「亜塩素酸ナトリウムの使用基準上限値」につきましては、削除されてもよいです
が、500 µg/mL の根拠を示すために、(2009 年当時)を追記されても良いかと思いま
す。

臭素酸：仮に、亜塩素酸ナトリウム 500 µg/mL に 0.002 µg/mL が含まれていると
した場合、1200 µg/mL に外挿すると、0.0048 µg/mL となり、生涯剰余発がんリス

クが 10^{-5} になるレベル(0.009 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を下回るため、追加データは不要と思われます。

トリハロメタン：JECFA (WHO food additives series, 59,p92)によると、ASCの活性成分は亜塩素酸であり、その反応生成物が二酸化塩素と亜塩素酸イオンと塩素酸イオンで、二酸化塩素は酸化剤として働くため、トリハロメタンや亜塩素酸や塩素酸以外の副生成物は生成しないとありますので、トリハロメタンについては、追加データは不要と考えられます。

Acidified sodium chlorite (ASC), which is produced by combining sodium chlorite with a food-grade acid, is used as a broad-spectrum disinfectant. The active ingredient is chlorous acid, and its reaction products are chlorine dioxide, chlorite and chlorate.

ASC was evaluated by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) in 2007 (WHO, 2008a). JECFA noted that residual chlorine dioxide is lost by evaporation; hence, chlorite, chlorate and chloride are the principal residues expected. The chloride generated as a result of treatment with ASC is negligible compared with the chloride already present in food. As chlorine dioxide acts as an oxidizing agent, it does not form trihalomethanes (THMs) or by-products other than chlorite and chlorate ions.

活性酸素種：活性酸素は、非常に不安定です。活性酸素種は食品に接触するとすぐに分解し、もともと食品に存在する活性酸素種のレベルと変わらないのではないのでしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

8. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況【今回の評価書から一部新たに記載】

① 亜塩素酸ナトリウム

添加物「亜塩素酸ナトリウム」は、我が国において、殺菌及び漂白を目的とした添加物として1963年に指定され、さくらんぼ、ふき、ぶどう及びももへの使用が認められた。

その後、1995年、2005年、2010年に使用基準の拡大が認められ、現在は、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、卵類（卵殻の部分に限る。）、ふき、ぶどう及びももに使用が認められている。（参照1）【本体】

② その他の塩素化合物

我が国では、殺菌、漂白等の目的で用いられる塩素化合物の添加物として、添加物「亜塩素酸ナトリウム」以外に、1950年に「次亜塩素酸ナトリウム」、1953年に「二酸化塩素」、1959年に「高度サラシ粉」、2002

1 年に「次亜塩素酸水」、2013年に「亜塩素酸水」が指定されている。(参
2 照1)【本体】

3
4 (2) 諸外国における使用状況【今回の評価書から新たに記載】

5 ① コーデックス委員会

6 コーデックス委員会において、加工助剤に関するデータベースが作成
7 されており、ASCが登録されている。(参照10)【追加1】

8
9 ② 米国における使用状況

10 米国では、ASC⁴は、1990年代後半にFDAと米国農務省(USDA)
11 により、殺菌料として、家きん肉、赤身肉、魚介類、生食用の野菜や果
12 物等に対しての使用が認可されている。

13 また、二酸化塩素についても、殺菌料として、鶏肉加工や生食用以外
14 の果物や野菜への使用が認められている。(参照11、12、13、14)

15 【3、第3版35、第3版39、第3版41】

16
17 ③ 欧州における使用状況

18 欧州連合(EU)では、ASCは、現在までのところ殺菌料としての食
19 品への使用は認められていない。

20
21 ④ カナダにおける使用状況

22 カナダでは、ASCは、1999年以降に、殺菌料(microbial control agent)
23 として家きん肉、赤身肉、魚介類に対して使用することが認められてい
24 る。(参照15)【6】

25
26 ⑤ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

27 オーストラリア及びニュージーランドでは、ASCは、2004年に、家
28 きん肉、食肉、食肉加工品、魚、果実及び野菜に対して殺菌目的で加工
29 助剤としての使用が認められている。(参照5、16)【8、7】

30
31 事務局より：

要請資料に、チリ、メキシコ、イスラエル等の国々でも殺菌料として使用が認めら
れている旨について記載がありましたが、原著が提出されておらず、殺菌料が“ASC”
としてのものを指すのか、“亜塩素酸ナトリウム”としてのものを指すのか確認でき
ないため、その点については記載しておりません。

⁴ 亜塩素酸ナトリウム水溶液に一般的に安全とみなされる(GRAS)酸類を反応させることにより生成される酸性の水溶液。FDAでは、亜塩素酸ナトリウムの調製時の使用濃度を50~1,200ppmと規定している。pH2.3~3.0の範囲ではHClO₂は理論上5~20%生成するとされている。⁵ 特定の集団に対するADIに相当する指標

9. 国際機関等における評価

(1) 我が国における評価【今回の評価書から一部新たに記載】

食品安全委員会において、2004年、2008年、2009年及び2013年に添加物「亜塩素酸ナトリウム」、2007年に添加物「次亜塩素酸水」、2008年及び2012年に添加物「亜塩素酸水」、2007年に清涼飲料水「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について 塩素酸」の評価が実施されている。

① 亜塩素酸ナトリウム

a. 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(2004)

2004年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準の改正に係る食品健康影響評価の結果、「亜塩素酸ナトリウムのADIを亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評価している。(参照 17)【追加2】

b. 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(第2版)(2008)及び(第3版)(2009)

2008年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」に係る食品健康影響評価に伴い、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の評価書を改訂し、また、2009年、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準の改正に係る食品健康影響評価を行い、2004年の食品健康影響評価を追認している。(参照 18、19)【追加3、22】

c. 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の食品健康影響評価(2013)

2013年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準の改正に係る食品健康影響評価の結果、「改正後の使用基準においても、当該添加物は最終食品の完成前に分解又は除去しなければならないとされており、同添加物の分解により新たな物質が生成されることがないことを前提とする限りにおいて、同添加物を改正後の使用基準に則り使用したとしても人の健康に悪影響を及ぼすおそれはなく、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる」と評価している。(参照 20)【追加4】

② 亜塩素酸水

a. 添加物評価書「亜塩素酸水」(2008)

2008年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」の指定に係る食品健康影響評価の結果、「添加物として適切に使用され、最終食品の完

1 成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り、安全性に特段の懸念
2 はないと考えられる。亜塩素酸水の ADI は、亜塩素酸イオンとして
3 0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評価している。(参照 2 1)【第
4 3 版 43】

5
6 **b. 添加物評価書「亜塩素酸水」(第 2 版)(2012)**

7 2012 年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」の規格基準の改
8 正に係る食品健康影響評価の結果、2008 年の食品健康影響評価を追認
9 している。(参照 2 2)【52】

10
11 **③ 添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007)**

12 2007 年、食品安全委員会は、添加物「次亜塩素酸水」の成分規格の改
13 正に係る食品健康影響評価の結果、「今回、食品健康影響評価を求められ
14 た 2 種類の次亜塩素酸水は、使用后、最終食品の完成前に除去される場
15 合、安全性に懸念がないと考えられる。」と評価している。(参照 2 3)
16 【第 3 版 11】

17
18 **④ 清涼飲料水評価書「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価に
19 ついて 塩素酸」(2007)**

20 2007 年、食品安全委員会は、清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品
21 健康影響評価の結果、「塩素酸の耐容一日摂取量を 30 µg/kg 体重/日と設
22 定する。」と評価している。(参照 2 4)【25】

23
24 **(2) JECFA における評価【今回の評価書から一部新たに記載】**

25 2007 年、JECFA は、ASC について評価を行っている。

26 JECFA は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラット二世世代生殖毒性試験結
27 果に基づき、F₀ と F₁における肝重量の低下を根拠に、亜塩素酸イオンの
28 NOAEL を 3.0 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 100 として、亜塩素酸
29 イオンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。

30 また、JECFA は、塩素酸ナトリウムを用いたラット二年間発がん性試
31 験結果に基づき、甲状腺の非腫瘍性所見を根拠に塩素酸イオンの BMDL₁₀
32 を 1.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 100 として、塩素酸イオンの ADI
33 を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4)【12(JECFA(2008))】

34
35 **(3) 米国における評価**

36 **① EPA における評価【今回の評価書から一部新たに記載】**

37 **a. 2000 年(亜塩素酸イオン)**

38 2000 年、米国環境保護庁(EPA)は、亜塩素酸ナトリウムを用い

1 たラットの発生毒性試験の結果に基づき、兎動物に認められた探索行
2 動の低下を根拠に、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断している。こ
3 の NOAEL に不確実係数として 100 を用い、参照用量 (RfD) を亜
4 塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。(参
5 照 25、26、27)【第3版 4 (EPA(2000))、第3版 9(35)、第
6 3版 22】

7
8 EPA は、亜塩素酸及び二酸化塩素について、二酸化塩素は亜塩素
9 酸として毒性を発現すると考え、両化合物の神経行動学的影響や発達
10 毒性の知見から、二酸化塩素について NOAEL は設定せず、亜塩素
11 酸イオンの NOAEL を設定することで十分に安全を確保できるとし
12 ている。

13
14 **b. 2006 年 (塩素酸イオン)**

15 2006 年、EPA は、塩素酸ナトリウムを用いたラットの 2 年間慢性
16 毒性試験の結果に基づき、甲状腺濾胞上皮肥大及び石灰化の増加を根
17 拠に、BMDL を 0.9 mg/kg 体重/日と判断している。この BMDL に
18 不確実係数として 30 を用い、cPAD⁽⁵⁾ (Chronic Population Adjusted
19 Dose) を塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。
20 (参照 28)【追加 6】

21
22 **② FDA における評価【第3版評価書で審議済】**

23 FDA は、ASC について、亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の安全
24 性評価は EPA の評価を引用して行っている。

25 また、二酸化塩素についても、亜塩素酸イオンとして評価している。
26 (参照 11、12、14)【3、第3版 35、第3版 41】

27
28 **(4) WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価【第3版評価書で審議済】**

29 2004 年、WHO は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの二世世代生殖毒
30 性試験 (参照 25、29)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 19】に基づき、
31 驚愕反応の低下、F₁と F₂における脳重量の減少及び F₀と F₁における肝
32 重量の低下を根拠に、NOAEL を 2.9 mg/kg 体重/日と判断している。この
33 NOAEL に不確実係数として 100 (個体差及び種差に各 10) を用い、TDI
34 は亜塩素酸イオンとして 30 µg/kg 体重/日と設定している。亜塩素酸の暴
35 露による最も重要な影響は、その酸化ストレスに基づく赤血球の変化であ
36 るとしている。また、慢性毒性試験及び二世世代生殖試験を含め、亜塩素酸
37 のヒトの TDI を評価するための十分なデータが存在するとしている。

⁵ 特定の集団に対する ADI に相当する指標

1
2 なお、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の安全性を十分確保
3 できると考えられることから、二酸化塩素のガイドライン値は設定されて
4 いない。(参照 2 6) 【第 3 版 9(35)】
5

6 (5) EU における評価 【今回の評価書から一部新たに記載】

7 ① 2003 年 (ASC)

8 2003 年、SCF は、二酸化塩素、ASC 等により殺菌された家きん肉に
9 ついて、毒性学的なリスクは無視しうると評価している。しかし、二酸
10 化塩素、ASC 等反応性の高い物質は、家きん肉中で化学変化を起こす可
11 能性があるが、反応生成物は同定されておらず、結果として、毒性学的
12 評価はできないとされている。(参照 3 0) 【第 3 版 5】
13

14 ② 2005 年 (ASC)

15 2005 年、EFSA は、ASC 処理した家きん肉について安全性の評価を
16 行っている。

17 EU における摂取量の平均、95 パーセンタイル、99 パーセンタイル値
18 は、亜塩素酸イオンとして 0.04、0.07、0.09 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、塩素酸イオ
19 ンとして 0.05、0.08、0.11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と、いずれも IPCS、EPA 及び
20 WHO が設定した TDI を下回るものであった。このことから、ASC 処理
21 した家きん肉について安全性の懸念はないと結論付けている。(参
22 照 3 1) 【9】
23

24 ③ 2008 年 (ASC)

25 2008 年、EFSA は、ASC を含む殺菌料の使用による薬剤耐性菌の出
26 現の可能性について評価している。評価の結果、この可能性を肯定する
27 報告はないものの、さらなる資料が必要であるとしている。(参照 3 2)
28 【10】
29

30 ④ 2015 年 (塩素酸 (汚染物質として))

31 2015 年、EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネ
32 ル (CONTAM パネル) は、甲状腺のヨウ素取り込みを塩素酸が持続的
33 に拮抗阻害することで生じる甲状腺腫を、ヒトにおけるエンドポイント
34 として、過塩素酸で定められている TDI (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) に、10 倍
35 の係数を乗じて、塩素酸の TDI を 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。(参照 3 3)
36 【13(EFSA(2015))】
37

38 (6) IARC における評価 【第 3 版評価書で審議済】

1 1991年、国際がん研究機関（IARC）は、亜塩素酸ナトリウムの発がん
 2 性について Group 3（ヒトへの発がん性について分類できない）と評価し
 3 ている。（参照 26、34）【第3版 9(35)、第3版 42】

4
 5 **10. 評価要請の経緯**

6 今般、添加物「亜塩素酸ナトリウム」について、厚生労働省に使用基準改正
 7 の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから食品安全基本法第24
 8 条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価
 9 の依頼がなされたものである。

10
 11 **11. 使用基準の改正の概要**

12 規格基準改正要請者によれば、今般の使用基準改正は、ASCとして使用する
 13 ことを要請するものとされている。（参照1）【本体】

14 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
 15 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準について、表1のとおり改正を検討
 16 するものであるとしている。

17
 18 **表1 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正**

現 行 基 準	<p>亜塩素酸ナトリウムは、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、卵類（卵殻の部分に限る。以下この目において同じ。）ふき、ぶどう及びもも以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸ナトリウムの使用量は、亜塩素酸ナトリウムとして、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、生食用野菜類及び卵類にあつては浸漬液1kgにつき0.50g以下でなければならない。また、使用した亜塩素酸ナトリウムは、最終食品の完成前に分解し、又は除去しなければならない。</p>
改 正 案	<p>亜塩素酸ナトリウムは、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、<u>食肉及び食肉製品</u>、卵類（卵殻の部分に限る。以下この目において同じ。）、ふき、ぶどう及びもも以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸ナトリウムの使用量は、亜塩素酸ナトリウムとして、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、生食用野菜類及び卵類にあつては浸漬液1kgにつき0.50g以下、<u>食肉及び食肉製品</u>にあつては浸漬液又は噴霧液1kgにつき0.50～1.20gでなければならない。また、使用した亜塩素酸ナトリウムは、最終食品の完成前に分解し、又は除去しなければならない。</p> <p>亜塩素酸ナトリウムは、食肉及び食肉製品に使用するとき、pH2.3～2.9の浸</p>

6 最終の使用基準改正は2010年

漬液又は噴霧液を 30 秒以内で使用しなければならない。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

II. 安全性に係る知見の概要

本専門調査会としては、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトにおける試験成績を基に、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウムに係る知見も適宜参照しつつ、亜塩素酸ナトリウムの安全性を検討することとした。

さらに、上述 (p10) のとおり、塩素酸イオンが生成されるとされていることから、塩素酸ナトリウム及び塩素酸イオンの試験成績を基に、塩素酸イオンの安全性を検討することとした。

また、亜塩素酸ナトリウムによる食品処理におけるトリハロメタン及び活性酸素種等の生成、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて使用基準上限濃度に調製した水溶液中の臭素酸含有量についても検討した。

1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

(1) 亜塩素酸イオン及び二酸化塩素

① 関連物質の生成 (Ni and Yin (1998)) **【第3版評価書で審議済】**

亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸 (HClO_2) になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO_2) のほか、塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等の生成も考えられるとされている。(参照 35) **【第3版 2】**

事務局より：

第3版評価書では、例えば“亜塩素酸イオン”といった化学物質名を“ ClO_2^- ”といった形の化学式で記載しておりました。本評価書案では、日本語で記載しておりますが、よろしいでしょうか。

伊藤専門委員：

日本語の表記にすることは問題ないと思いますが、各々の物質名について、評価書全体で表記を統一する必要があると思います。

石井専門委員：

項目ごとに、本文中（タイトルは除く）の最初に出てくる箇所で両方を併記しておけば、その後は化学式でよろしいような気がします。私にとっては、その方が直感的に理解しやすいです。尤も、一番明快なのはすべて両方併記だと思いますが。

1
2 ② 亜塩素酸イオンのラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1984))
3 **【第3版評価書で審議済】**

4 SD ラット (雄 4 匹) に ^{36}Cl 亜塩素酸イオン (10 mg/L を 3 mL) を
5 投与する試験が実施されている。その結果、以下のとおりであった。
6

7 血漿中濃度は 2 時間後にピーク値に達し、半減期は 35 時間であった
8 とされている。

9 投与から 72 時間後、放射活性は血液、胃、精巣、皮膚、肺、腎臓、
10 小腸、と体、膵臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に高い濃度で認められたと
11 されている。

12 48~72 時間後には ^{36}Cl 亜塩素酸イオンのほとんどが塩化物イオンに
13 変化し、一部は亜塩素酸イオンとして、また僅かに塩素酸イオンとして
14 排泄されたとされている。

15 尿中排泄が主要な経路であり、その結果、投与後 72 時間までに約 35%
16 が尿中に、約 5%が糞中に排泄され、呼気中には ^{36}Cl は検出されなかつ
17 たとされている。(参照 36) **【第3版 6】**

18
19 ③ ASC のラット強制経口投与試験 (JECFA (2008) で引用 (Scatina
20 ら (1983)) **【今回の評価書から新たに記載】**

21 SD ラット (各群雌 3~5 匹、体重 200~300 g) に ^{36}Cl 亜塩素酸イ
22 オンを 19.05 mg (平均 70 mg/kg 体重) 含有する ASC を 3 mL 単回強
23 制経口投与する試験が実施されている。その結果は、以下のとおりであ
24 った。
25

26 ^{36}Cl の血漿中濃度は 8 時間後にピーク値に達し、半減期は 48 時間で
27 あったとされている。

28 投与から 144 時間後、放射活性は血漿中で最も高く、続いて肺、腎臓、
29 皮膚、骨髄、胃、卵巣、十二指腸、回腸、脾臓、脂肪、脳、肝臓及びと
30 体で認められたとされている。

31 144 時間後、 ^{36}Cl 亜塩素酸イオンの 45%が塩化物イオン及び亜塩素
32 酸イオンとして尿中に排泄され、塩素酸イオンは検出されなかった。ま
33 た、 ^{36}Cl の 10%が糞中に排泄され、呼気中には検出されなかったとさ
34 れている。(参照 4) **【12(JECFA(2008))】**
35

事務局より：

今回の改正要請は ASC としての使用であることから、JECFA(2008)に記載のあつた ASC の知見についても記載しております。

石井専門委員：
結構だと思います。

1
2 ④ 二酸化塩素のラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1980)) **【第3**
3 **版評価書で審議済】**

4 SD ラット (各群雄 4 匹) に^[36Cl] 二酸化塩素水 (100 mg/L を 3 mL、
5 又は、15 日間 100 mg/L を投与した後に 300 mg/L を 3 mL) を飲水投与
6 する試験が実施されている。その結果は、以下のとおりであった。(参
7 照 3 7) **【第3版 3】**

8
9 ^[36Cl]の半減期はそれぞれ 43.9 時間、31.0 時間であったとされている。

10 ^[36Cl] 二酸化塩素 (100 mg/L) を単回投与した 72 時間後に、肝臓に
11 分布していた^[36Cl]化合物の約 25%は、タンパク画分に残存していたとさ
12 れている。

13 投与後 72 時間までの代謝を標識同位元素測定で追跡したところ、二
14 酸化塩素は塩化物イオン、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンに代謝され
15 たとされている。

16 各 2 匹で 2 回試験を実施したところ、投与後 72 時間までに約 30%が
17 尿中に、約 10%が糞中に排泄され、臓器、皮膚、と体及び排泄物からの
18 総回収率は 95%であったとされている。呼気中には標識塩素は検出され
19 なかったとされている。

20
21 (2) 塩素酸イオン

22 ① ラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1982) (JECFA (2008) で
23 引用)) **【今回の評価書から新たに記載】**

24 SD ラット (雄 4 匹) に^[36Cl]塩素酸カリウム (KClO₃) (0.065 mg/kg
25 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。

26
27 その結果、50% 吸収時間は 1.74±0.66 時間であり、血漿中から
28 ^[36Cl]が 50% 排泄される時間は 36.7±5.8 時間であったとされている。
29 72 時間後の放射活性は、血漿中に最も高く検出され、続いて、胃、肺、
30 精巣、腎臓、皮膚、十二指腸、脾臓、回腸、と体、肝臓及び骨髄に検
31 出されたとされている。血液中には、主に血漿中に分布したとされて
32 いる。尿中の主な代謝物は塩化物であり、投与量の 20.5%であったと
33 されている。また、その他に、投与量の 3.95%が亜塩素酸イオンとし
34 て、8.2%が塩素酸イオンとして排泄されたとされている。投与後 72
35 時間以内に、投与量の 43%が排泄され、約 40%が尿中へ、約 3%が糞

中に排泄されたが、呼気中には排泄されなかったとされている。(参照 3 8) 【26】

② ラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1984) (EFSA (2015) で引用)) (再掲) 【第 3 版評価書で審議済】

上述 (p21) の報告において、SD ラット (雄 4 匹) に³⁶Cl 塩素酸イオン (5 mg/L を 3 mL) を経口投与する試験が実施されている。

その結果、血漿中濃度は 30 分後にピーク値に達し、半減期は 36.7 時間であったとされている。投与から 72 時間後、放射活性は血液、胃、精巣、皮膚、肺、腎臓、小腸、と体、脾臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に高濃度で認められたとされている。48~72 時間後には³⁶Cl 塩素酸イオンのほとんどが塩化物イオンに変化し、一部は亜塩素酸イオンとして、また僅かに塩素酸イオンとして排泄されたとされている。吸収された ³⁶Cl の主要な消失経路は尿中排泄であり、投与後 72 時間までに約 40%が尿中に、約 3%が糞中に排泄され、呼気中には検出されなかったとされている。(参照 3 6) 【第 3 版 6】

③ ラット経口投与試験 (Hakk ら (2007) (EFSA (2015) で引用)) 【今回の評価書から新たに記載】

SD ラット (各群雄 4 匹) に³⁶Cl 塩素酸ナトリウム (3 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、³⁶Cl の吸収率は 88~95%であったとされている。投与 72 時間後の放射活性は、と体で投与量の 4.6%、皮膚で 3.2%、消化管で 1.3%であり、その他の組織においては投与量の 1%以下であったとされている。尿中の代謝物は塩素酸イオンと塩化物イオンのみであったとされている。吸収された ³⁶Cl の主要な消失経路は尿中排泄であったとされている。投与 6 時間後の尿中 ³⁶Cl における塩素酸イオンの割合はおよそ 98%であり、48 時間後にはその割合は 10%に低下したとされている。(参照 3 9) 【32】

④ ウシ経口投与試験 (Smith ら (2005a) (EFSA (2015) で引用)) 【今回の評価書から新たに記載】

ウシ (去勢雄 2 頭) に³⁶Cl 塩素酸ナトリウム (62.5 及び 130.6 mg/kg 体重) を 3 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、³⁶Cl の吸収率は 62~68%であったとされている。投与後

1 の骨格筋における放射活性の 28~57%が塩素酸イオンであり、肝臓、
2 腎臓、脂肪組織では塩素酸イオンの割合がより小さかったとされてい
3 る。塩素酸イオン以外の代謝物は塩化物イオンのみであったとされて
4 いる。吸収された ^{36}Cl の主要な消失経路は尿中排泄であったとされて
5 いる。投与期間中及びその後 8 時間の尿中 ^{36}Cl における塩素酸イオン
6 の割合は 65~100%であり、残りは塩化物イオンであったとされてい
7 る。(参照 4 0) 【28】

8
9 ⑤ ウシ経口投与試験 (Smith ら (2005b) (EFSA (2015) で引用)) 【今
10 回の評価書から新たに記載】

11 ウシ (去勢雄及び若雌各 1 頭) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウム (総量 21、
12 42 及び 63 mg/kg 体重) を 4 回に分けて第一胃内投与する試験が実施
13 されている。

14
15 その結果、最終投与 24 時間後の肝臓、腎臓、骨格筋及び脂肪組織
16 における総放射活性のうち、98%以上が塩化物イオンであり、塩素酸
17 イオンは検出限界以下もしくは微量が検出された。いずれの組織にお
18 いても亜塩素酸イオンは認められなかった。最終投与 24 時間後まで
19 の糞及び尿中への ^{36}Cl の排泄率は、各投与群 (21、42 及び 63 mg/kg
20 体重) でそれぞれ投与量の 20、33 及び 48%であったとされている。
21 尿中からは塩素酸イオンと塩化物イオンのみが検出されたとされてい
22 る。(参照 4 1) 【29】

23
24 ⑥ ブタ経口投与試験 (Smith ら (2006) (EFSA (2015) で引用)) 【今回
25 の評価書から新たに記載】

26 ブタ (各群去勢雄 1 頭及び未経産雌 1 頭) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウ
27 ム (20、40 及び 60mg/kg 体重) を飲水投与する試験が実施されてい
28 る。その結果は、以下のとおりであった。

29
30 塩素酸イオンの肝臓、腎臓、骨格筋及び脂肪組織の濃度は、各投与
31 群平均で、それぞれ 0.01~0.04ppm、0.18~0.20ppm、0.07~0.18ppm
32 及び 0.13~0.49ppm の濃度範囲であり、甲状腺への残留は、7.7~
33 25.4ppm の濃度範囲であったとされている。総放射活性に対する尿中
34 排泄率の平均は、各投与群でそれぞれ 81.6%、83.7%及び 83.9%であ
35 り、糞中への排泄率は、全投与群平均で 1.1%であったとされている。

36 また、全投与群において、尿中の ^{36}Cl のうち 97.4%以上が塩素酸イ
37 オン、残りが塩化物イオンであり、糞中では、各投与群でそれぞれ 38.8
38 ~65.1%、50.9~73.1%及び 53.3~76.6%が塩素酸イオンであったと

1 されている。

2 なお、亜塩素酸イオンは排泄物中又は組織中に確認されなかったと
3 されている。(参考 4 2) 【30】

4
5 ⑦ ニワトリ経口投与試験 (Smith ら (2007) (EFSA (2015) で引用))
6 **【今回の評価書から新たに記載】**

7 ニワトリ (各群 4 羽) に³⁶Cl]塩素酸ナトリウム (7.4、15.0 及び 22.5
8 mmol/L) を 24 時間飲水投与する試験が実施されている。その結果、
9 以下のとおりであった。

10
11 投与終了 30 時間後の脂肪組織、砂嚢、肝臓、白筋、赤筋及び皮膚
12 における総放射活性は、投与量に比例しており、総放射活性の 98.5%
13 以上が塩化物イオンであったとされている。

14 塩素酸イオンの濃度は、特に皮膚 (0.33~0.82ppm)、砂嚢 (0.10
15 ~0.14ppm) 及び赤筋 (0.05~0.14ppm) で高く、脂肪組織で 0.05
16 ~0.13ppm、肝臓で 0.06~0.10ppm、白筋で 0.03~0.09ppm であっ
17 たとされている。³⁶Cl は速やかに排泄され、投与終了 30 時間後まで
18 の排泄率は、各投与群で平均 69.4%~77.9%であったとされている。
19 (参照 4 3) 【31】

20
21 ⑧ レビュー (Smith ら (2012) (EFSA (2015) で引用)) **【今回の評価**
22 **書から新たに記載】**

23 反芻動物及び非反芻動物に³⁶Cl]塩素酸塩を経口投与する試験の報
24 告がレビューされている。その結果は、以下の表 2 及び表 3 のとお
25 りであった。

26 なお、反芻動物及び非反芻動物に経口投与された塩素酸塩は、急速
27 に吸収されたとされている。(参考 4 4、3 3) 【33(Smith(2012)、
28 13(EFSA(2015))】

29
30 表 2 ³⁶Cl]塩素酸塩を経口投与した動物における消化管吸収率

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	被験物質	採取 時間 (時 間)	動 物 数	測定対象	累積吸収率 (%)	参照文献			
ラット	1.3	$[^{36}\text{Cl}]\text{KClO}_3$	8	4	総放射活 性	21.6	Abdel-Rahma n ら (1984) (EFSA (2015) で引 用)			
			16			27.8				
			24			36.4				
			48			37.4				
			72			40.1				
	3	$[^{36}\text{Cl}]\text{NaClO}_3$	6	4	総放射活 性	36.1	Hakk ら (2007) (EFSA (2015) で引 用)			
			12			62.4				
			18			68.2				
			24			70.5				
			32			71.9				
			40			73.3				
			48			74.9				
			60			76.7				
			72			79.1				
イヌ	500	KClO_3	2	6 ⁽⁷⁾	塩素酸イ オン	19.8±6.0	Ross (1925) (EFSA (2015) で引 用)			
			4			46.0±6.9				
			6			59.9±4.0				
			24			84.4±7.0				
			48			88.9±7.4				
ウシ	63	$[^{36}\text{Cl}]\text{NaClO}_3$	56	各	総放射活 性	67.9	Smith ら (2005a)			
			131	56		1		62.1		
	21		各	2	総放射活 性	1.4±0.4	Smith ら (2005b)			
						24		5.1±2.3		
						36		10.3±1.7		
						48		15.1±1.4		
						12		3.8±2.2		
						24		12.5±0.9		
	42		36	48	17.3±1.0	22.7±3.4				
							12	10.9±13.2		
							24	20.3±14.8		
							36	28.3±17.7		
	63		48	35.6±16.3						
					12	50.8±5.9	Smith ら (2006) (EFSA (2015) で引 用)			
24		77.7±3.5								
30		81.6±2.7								
12	62.7±0.5									
20	40	60	24	30	総放射活 性	75.4±12.8				
							30	83.7±4.4		
									12	55.1±13.5
									60	83.9±1.2
							24	81.0±2.9		

1
2 表 3 $[^{36}\text{Cl}]\text{塩素酸ナトリウム}$ を経口投与した動物における組織中塩素酸イオン濃
3 度

⁷ 採取時間が 6 時間の場合のみ、n=5

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	剖検 時間	動物 数	組織中濃度 (µg/g)							参照文献
				脂肪	腎臓	肝臓	筋肉	砂囊	皮膚	甲状 腺	
ラ ット	3	72	4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—	—	—	Hakk ら (2007)
ウ シ	63	8	各 1 ⁽⁸⁾	2.0	25.9	0.7	14.1	—			Smith ら (2005a)
	131			11.7	67.0	1.3	21.1	—			
	21	24	各 2	0.02	0.27	0.13	0.05	—			Smith ら (2005b)
	42			0.13	0.40	0.10	0.20	—			
	63			0.21	0.04	0.08	0.41	—			
ブ タ	20	24	各 2	0.19	0.18	0.01	0.07	—		8.4	Smith ら (2006)
	40			0.13	0.20	0.02	0.07	—		7.7	
	60			0.49	0.19	0.04	0.18	—		25.4	
ニ ワ トリ	164	30	各 4	0.077	—	0.063	0.068 ⁽⁹⁾	0.136	0.329	—	Smith ら (2007)
	0.053 ⁽¹⁰⁾										
	292			0.050		0.095	0.090 ⁽⁹⁾	0.137	0.570		
							0.097 ⁽¹⁰⁾				
	407			0.129		0.087	0.030 ⁽⁹⁾	0.100	0.819		
			0.135 ⁽¹⁰⁾								

(3) 体内動態のまとめ

Ni and Yin (1998) によれば、亜塩素酸ナトリウムは、生体内で亜塩素酸、塩化物イオン、二酸化塩素及び亜塩素酸イオン等に変換されるとされている。

また、Abdel-Rahman ら (1984) は、ラットにおいて、塩素酸イオンはほとんどが塩化物イオンに代謝されるが、一部は亜塩素酸イオンに代謝されるとしているものの、Hakk ら (2007) は、塩素酸イオンの代謝によって亜塩素酸イオンが生成することはないとしている。

JECFA (2008) によれば、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンは速やかに吸収された後に全身に分布するが、他の組織中濃度に比較して、血漿中濃度が最も高いとされている。また、主に塩化物イオンとして尿中に排泄され、その他、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの形で排泄されるとしている。

EFSA (2015) は、塩素酸イオンは速やかに吸収され、全身に分布し、主として塩化物イオンに代謝され、尿中に排泄されるとしている。

事務局より：

塩素酸イオンの代謝物について、Abdel-Rahman ら (1984) は、亜塩素酸イオ

⁸ 被検物質は 0、24 及び 48 時間に投与された。

⁹ 白筋における残留量

¹⁰ 赤筋における残留量

ンが生成するとしていますが、Hakk ら（2007）は亜塩素酸イオンの生成を否定し、塩化物イオンが生成するとしております。

1
2
3
4
5
6
7

2. 毒性

(1) 亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素

① 遺伝毒性【今回の評価書から一部新たに記載】

亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水に関する遺伝毒性の試験成績は、表 4 のとおりである。

事務局より：

「ほ乳類培養細胞（HepG2）を用いた in vitro 小核試験」（Feretti ら（2008）【45】）の記載につきましては、本評価書から新たに記述しております。

「マウス（Swiss CD-1）を用いた in vivo 染色体異常試験」及び「マウス（B6C3F₁）を用いた in vivo 精子形態異常試験」（いずれも Meier ら（1985）【42】）の記載につきましては、第 3 版評価書の記載に加え、原著【42】及び JECFA（2008）【12】を参照し、追記しております。

8

北條専門委員、宇佐見専門委員：

マウス精子形態異常試験については、第 3 版評価書では遺伝毒性の項目に記載されておりましたが、生殖毒性の評価項目に該当すると思われるので、生殖発生毒性の項目に記載しました。

山田専門委員：

精子の形態は遺伝毒性と密接な関係はありませんので、遺伝毒性試験からは削除し、適切なところに記載することで問題ありません。

9

10 表 4 亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.3 mg/plate	TA100 の最高用量でのみ弱い陽性 (代謝活性化系存在下、対照群の2倍程度)	Ishidate ら (1984) (EPA (2000)、WHO (2005) で引用) (参照 25、26、45) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 26】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5)	有効塩素濃度 50~80 mg/kg; 3.91~1,000 mL/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) (参照 23) 【第3版 11】
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	染色体異常試験	ほ乳類培養細胞 (CHL)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.02 mg/L	最高用量のみで陽性	Ishidate ら (1984) (EPA (2000) で引用) (参照 25、45) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 26】
	小核試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.2 mg/L	陰性	Feretti ら (2008) (参照 46) 【45】
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	染色体異常試験	マウス (Swiss CD-1、各群雌雄 4 匹、骨髄)	亜塩素酸ナトリウム	10、25、50 mg/kg 体重/日 強制経口投与 (24 時間間隔で 5 回)	陰性	Meier ら (1985) (EPA (2000)、WHO (2005) で引用) (参照 25、26、47) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、42】
	小核試験	マウス (ddY、各群 6 匹)	亜塩素酸ナトリウム	37.5~300 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性	Hayashi ら (1988) (EPA (2000) で引用) (参照 25、48) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 27】
		マウス (Swiss CD-1、各群雌雄各 5 匹)	亜塩素酸ナトリウム	10、25、50 mg/kg 体重/日	陰性	Meier ら (1985) (EPA (2000) で引用) (参

				強制経口投与(24時間間隔で5回)		照25、47) 【第3版 4(EPA(2000)) 、42】
		マウス (ddY) (参考資料)	亜塩素酸ナ トリウム	7.5~60 mg/kg 体重 腹腔内投与	陽性	Hayashi ら (1988) (EPA (2000) で引 用) (参照2 5、48) 【第 3版 4(EPA(2000)) 、第3版 27】

1
2 以上を総合的に判断すると、細菌を用いた復帰突然変異試験で認め
3 られた陽性反応は弱いものであり、また、染色体異常試験では *in vitro*
4 試験で陽性の結果が得られているものの、*in vivo* 試験では陰性であっ
5 した。さらに、マウスを用いて経口投与で高用量まで試験された小核試験
6 においても陰性であったことから、*in vitro* の系で検出された遺伝毒性
7 が生体内で発現する可能性は低いと考えられた。

8 したがって、本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウム及び微酸
9 性次亜塩素酸水のデータを基に亜塩素酸イオンの遺伝毒性を評価し、生
10 体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

11
12 **② 急性毒性【今回の評価書から一部新たに記載】**

13 亜塩素酸ナトリウム及び ASC を被験物質とした急性毒性に関する試
14 験成績は、表 5 のとおりである。

15 事務局より：

「ラット LD₅₀：105 mg/kg 体重」「ウズラ LD₅₀：493 mg/kg 体重」の
記載につきましては、第3版評価書から内容の修正はございません。

それ以外の記載につきましては、本評価書から新たに記述しております。

16
17 **表 5 亜塩素酸ナトリウム及び ASC 単回経口投与試験における LD₅₀**

動物種	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	350 (267-433) ¹¹⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980)))
ラット	亜塩素酸ナトリウム	105 ¹²⁾	4、26、49 【12(JECFA(2008))p10 表 2、第3版 9(35)、第3版 7】 (Musil ら (1964) (JECFA

¹¹ 亜塩素酸ナトリウムとして又は亜塩素酸イオンとして、のいずれで LD₅₀ を設定しているか不明。

¹² 亜塩素酸イオンとして、LD₅₀ を設定

			(2008) 及び WHO (2005) で引用))
ラット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	350 (251-449) ⁽¹¹⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980))
ラット ⁽¹³⁾	ASC	雄 292 ⁽¹²⁾ 雌 340 ⁽¹²⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 1】 (JECFA (2008) で引用 (Abdel-Rahman ら (1982b))
ラット	亜塩素酸ナトリウム	雄 158 ⁽¹¹⁾ 雌 177 ⁽¹¹⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Seta ら (1991))
ラット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	165 ⁽¹¹⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Perry ら (1994))
モルモット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	300 ⁽¹¹⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980))
ウズラ(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	493 ⁽¹²⁾	4、26、50 【12(JECFA(2008))、第3版 9(35)、第3版 8】 (Fletcher (1973) (JECFA (2008) 及び WHO (2005) で引用))

1

事務局より：

第3版評価書には、亜塩素酸ナトリウムのネコ単回経口投与試験 (Heffernan (1979)) 及び微酸性次亜塩素酸水のマウス単回経口投与試験 (添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) で引用) の記載がありましたが、LD₅₀が求められていないため、削除いたしました。

2

3

③ 反復投与毒性

4

a. マウス 30 日間経口投与試験 (Moore & Calabrese (1982) (EPA (2000) で引用)) **【第3版評価書で審議済】**

5

6

7

8

9

10

11

12

表 6-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
------	-----------------------

13

¹³ 14 日観察期間

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 6-2 のとおりである。

表 6-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L (A/J 及び C57L/J マウス)	赤血球の G6PD 活性、浸透圧脆弱性及び平均容積の上昇

EPA は、本試験における NOAEL を 10 mg/L (1.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 25、51) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 12】

本専門調査会としては、当該試験の最小毒性量(LOAEL)と NOAEL の間の用量差が 10 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないと考えた。

b. マウス 30、90、180 日間経口投与試験 (Moore & Calabrese (1982) (EPA (2000) で引用)) (再掲) 【第 3 版評価書で審議済】

上述 (p31) の報告において、C57L/J マウス (各群雄 55~60 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 7 のような投与群を設定して、30、90 又は 180 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 7 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4、20、100 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	0、3、15、75 mg/L

その結果、全ての投与群において、腎病理組織学的検査、腎重量及びその比重量、体重並びに飲水量に有意な影響は認められなかったとされている。(参照 25、51) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 12】

c. ラット 30~90 日間経口投与試験 (Heffernan ら (1979) (WHO (2005) で引用)) 【第 3 版評価書で審議済】

CD ラット (各群雄 6 匹) に亜塩素酸イオンを含む蒸留水を表 8-1 のような投与群を設定して、30~90 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 8-1 用量設定 (亜塩素酸イオンとして)

用量設定	0 (対照群)、10、50、100、250、500 mg/L
------	--------------------------------

mg/kg 体重/日 として換算	0、1、5、10、25、50 mg/kg 体重/日
---------------------	---------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 8-2 のとおりである。

表 8-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L 以上	一時的な貧血
100 mg/L	赤血球グルタチオン濃度（対照群に対して）： 31%減少（30 日後）及び 40%減少（90 日後）
50 mg/L	赤血球グルタチオン濃度（対照群に対して）： 15%減少（30 日後）及び 30%減少（90 日後）

Heffernan らは、亜塩素酸イオンの摂取による主要な影響は、赤血球の損傷と考えられるとしている。

WHO は、本試験における NOAEL を 10 mg/L（1 mg/kg 体重/日）（亜塩素酸イオンとして）としている。（参照 2 6、5 2）【第 3 版 9(35)、第 3 版 10】

本専門調査会としては、供試動物数が少なく、また、当該試験の用量設定は公比にばらつきがみられ、LOAEL と NOAEL の間の用量差が 5 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用いることが適切でないと考えた。

なお、特に後述（p51）の溶血性貧血に対し感受性の高い G6PD 欠損のヒトにおける試験では、42 µg/kg 体重/日（亜塩素酸ナトリウムとして）相当の投与量レベルにおいて赤血球への影響が認められていない。

- d. ラット 13 週間経口投与試験（Harrington ら（1995）（TERA（1995）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）【第 3 版評価書で審議済】
CD ラット（各群雌雄各 15 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 9-1 のような投与群を設定して、13 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 9-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、10、25、80 mg/kg 体重/日
亜塩素酸イオン として換算	0、7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 9-2 のとおりである。

表 9-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
80 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> ・被験物質によると考えられる死亡 (4 匹) ・脾臓相対重量及び副腎相対重量の増加 ・前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (7 匹) 	<ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン濃度の減少 ・赤血球の形態変化 (3 匹) ・前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (8 匹)
25 mg/kg 体重/ 日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少 ・メトヘモグロビン濃度及び好中球数の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球数の減少 ・脾臓相対重量及び副腎相対重量の増加
25 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (2 匹) 	

なお、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 10 mg/kg 体重/日投与群で、赤血球数の減少

Harrington ら及び WHO は、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日 (7.4 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 25、26、53、54)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 13、第3版 14】

- e. ラット 1 年間経口投与試験 (Couri & Abdel-Rahman (1980) (EPA (2000) 及び TERA (1998) で引用)) **【第3版評価書で審議済】**

SD ラット (各群雄 4 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 10-1 のような投与群を設定して、1 年間飲水投与 (20 時間/日、7 日/週) する試験が実施されている。

表 10-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、100 mg/L
------	---------------------

1 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 10-2 のとおりであ
2 る。

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

表 10-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L	体重増加抑制（2 か月目以降から）
10 mg/L	体重増加抑制（投与開始後 10、11 か月目）

22 なお、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値には変化は
23 認められなかったとされている。

24 EPA は、上記の他にも種々の変化を認めたが、一貫した用量反応関
25 係がみられず、また供試動物数が少なく、影響自体が軽微であること
26 から、結果の解釈は複雑であるとしている。（参照 2 5、5 4、5 5）
27 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 14、第 3 版 15】

28 本専門調査会としては、EPA の評価を妥当と考えた。

29 f. ラット 2 年間経口投与試験（EPA（2000）、WHO（2005）及び TERA
30 （1998）で引用（Haag（1949）））【第 3 版評価書で審議済】

31 アルビノラット（各群雌雄各 7 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 11-1
32 のような投与群を設定して、2 年間飲水投与する試験が実施されてい
33 る。

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

表 11-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、1、2、4、8、100、1,000 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、0.09、0.18、0.35、0.7、9.3、81 mg/kg 体重/日

101 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりであ
102 る。

103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

表 11-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L 以上	腎病変

201 なお、全ての投与群でラットの生存期間に変化は認められなかった
202 とされている。

203 Haag によれば、認められた腎病変は、ナトリウムによる影響であ

1 ると結論しているが、腎病変に基づいて、NOAEL を 8 mg/L (0.7
2 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。

3
4 EPA は、供試動物数が少なく、また、より感受性の高い指標を用い
5 た評価が行われていないとしている。(参照 25、26、54)【第3
6 版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 14】

7
8 本専門調査会としては、EPA の評価が妥当であり、当該試験の
9 NOAELをそのままADI設定の根拠として用いることが適切でない
10 と考えた。

11
12 g. サル 30～60 日間経口投与試験 (Bercz ら (1982) (JECFA (2008)、
13 EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用))【第3版評価書で審議済】
14 アフリカミドリザル (雄 5 匹及び雌 7 匹) に用量漸増法で亜塩素酸
15 ナトリウムを表 12 のような投与群を設定して、30～60 日間飲水投与
16 する試験が実施されている。

17
18 表 12 用量設定 (亜塩素酸イオンとして)

用量設定	0 (対照群) 、25、50、100、400 mg/L
mg/kg 体重/日と して換算 ⁽¹⁴⁾	0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日

19
20 その結果、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
21 とされている。(参照 4、25、26、56)【12(JECFA(2008))、
22 第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、39】

23
24 本専門調査会としては、当該試験は同一個体を用いた用量漸増法に
25 よる試験であり、NOAEL の設定に使用できるものではないと考えた。

26
27 h. 参考資料 (二酸化塩素)【第3版評価書で審議済】

28 事務局より：

二酸化塩素を被験物質とした試験については、第3版において、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性があることから、亜塩素酸イオンの毒性を評価する上で参考資料として扱っておりますので、そのように整理いたしました。

¹⁴ WHO による換算。なお、EPA による換算では、400 mg/L が 58.4 mg/kg 体重/日とされている。

昨今の評価書では、参考資料については、本専門調査会としての判断を記載いた
いておりませんが、本試験については、第3版評価書に本専門調査会の判断が書かれ
ておりましたので、このままの記載とさせていただきます。

WHO 飲料水水質ガイドラインにおける飲水投与試験のうち、亜塩素酸イオンの安全性評価に
関与すると考えられるものは以下のとおりである。

なお、これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性がある。

このことも踏まえ、本専門調査会としては、これらの報告を ADI 設定において考慮すべきでないと考えたため、参考資料として記載する。

(a) ラット 90 日間経口投与試験 (TERA (1998)、EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用 (Daniel ら (1990))) **【第3版評価書で審議済】**

ラット (各群雌雄各 10 匹) に二酸化塩素水溶液を表 13 のような投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、25、50、100、200 mg/L
mg/kg 体重/日として換算	雄 : 0、2、4、6、12 mg/kg 体重/日 雌 : 0、2、5、8、15 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 200 mg/L 投与群で、摂餌量の減少
- ・ 100 mg/L 以上投与群で、鼻甲介の杯細胞の過形成 (雌)
- ・ 50 mg/L 以上投与群で、水の味の変化に起因すると考えられる飲水量の減少
- ・ 25 mg/L 以上投与群で、鼻腔の炎症 (雌雄) 及び鼻甲介の杯細胞の過形成 (雄)

Daniel らによれば、本試験における LOAEL は 25 mg/L (2 mg/kg 体重/日相当) であるとされている。

EPA は、本試験で認められた鼻腔の炎症等の病変は、他の同様の試験では観察されないことから、経口によるものではなく、本物質の鼻からの吸入による直接的な作用によるものとされている。(参照 25、26、54) **【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3**

1 版 14】

2
3 本専門調査会としては、EPA の評価が妥当と考えた。

4
5 (b) ラット 2 年間経口投与試験 (TERA (1998)、EPA (2000) 及
6 び WHO (2005) で引用 (Haag (1949))) 【第 3 版評価書で審議済】
7 ラット (各群 7 匹) に二酸化塩素水溶液を表 14 のような投与群
8 を設定して、2 年間飲水投与する試験が実施されている。

9
10 表 14 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、0.5、1、5、10、100 mg/L
mg/kg 体重/日と して換算	0、0.07、0.13、0.7、1.3、13 mg/kg 体重/日

11
12 その結果、以下のような所見が認められたとされているが、病理
13 組織学的な所見との明らかな相関関係は認められなかったとされ
14 ている。

15 ・100 mg/L 投与群で、生存率の大きな低下 (雌雄) 及び平均生
16 存期間の減少 (対照群に対して)

17
18 Haag によれば、本試験の NOAEL は 10 mg/L (1.3 mg/kg 体重/
19 日相当) とされている。

20
21 WHO は、1949 年に行われた試験であるため、現在の評価に用い
22 る価値は限定的である (1949 study has serious limitations) とし
23 ている。

24
25 EPA は、供試動物数が少なく、感受性の高いエンドポイントが限
26 られていることから、本試験の解釈が困難であるとしている。(参
27 照 25、26、54) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3
28 版 14】

29
30 本専門調査会としては、WHO 及び EPA の評価を妥当と考えた。

31
32 ④ 発がん性

33 a. マウス 85 週間発がん性試験 (Kurokawa ら (1986) (EPA (2000)
34 及び WHO (2005) で引用)) 【第 3 版評価書で審議済】

35 B6C3F₁マウス (各群雌雄各 50 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 15
36 のような投与群を設定して、85 週間飲水投与する試験が実施されてい

る。

表 15 用量設定

用量設定	0 (対照群)、250、500 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	0、36、71 mg/kg 体重/日

その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参照 25、26、57)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 17】

b. ラット 85 週間発がん性試験 (Kurokawa ら (1986) (EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用))【第3版評価書で審議済】

F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 16 のような投与群を設定して、85 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定	0 (対照群)、300、600 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	雄：0、18、32 mg/kg 体重/日相当 雌：0、28、41 mg/kg 体重/日相当

その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参考 25、26、57)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 17】

c. ラット 2 年間発がん性試験 (EPA (2000)、WHO (2005) 及び TERA (1998) で引用 (Haag (1949))) (再掲)【第3版評価書で審議済】

上述 (p35) の試験においても、腫瘍は認められなかったとされている。

d. 参考資料 (次亜塩素酸ナトリウム)

事務局より：

次亜塩素酸ナトリウムを被験物質とした試験については、第3版において「適宜参照する」とされていることから、亜塩素酸イオンの毒性を評価する上で参考資料として整理しております。

(a) マウス 103 週間及びラット 104 週間発がん性試験 (添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) で引用 (Kurokawa (1986)))【第3版評価書で審議済】

1 マウス又はラットに次亜塩素酸ナトリウムを表 17 のような投与
2 群を設定して、103 週間又は 104 週間飲水投与する試験が実施され
3 ている。
4

5 表 17 用量設定

用量設定	500、1,000 mg/kg 体重/日 (マウス) 500~2,000 mg/kg 体重/日 (ラット)
------	--

6
7 その結果、用量依存的な体重増加抑制が認められたが、生存率及
8 び腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参
9 照 2 3)【第 3 版 11】

10
11 ⑤ 生殖発生毒性

12 a. マウス生殖毒性試験 (Moore & Calabrese (1982) (EPA (2000)
13 及び WHO (2005) で引用)) (再掲)【第 3 版評価書で審議済】

14 上述 (p31) の報告において、A/J マウス (F₀: 各群 10 匹) に亜塩
15 素酸ナトリウムを表 18-1 のような投与群を設定して、妊娠期から授
16 乳期にかけて飲水投与する試験が実施されている。
17

18 表 18-1 用量設定 (亜塩素酸イオンとして)

用量設定	0 (対照群)、100 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、22 mg/kg 体重/日

19
20 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 18-2 のとおりであ
21 る。
22

23 表 18-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L	・受胎率 39% (対照群 56%) ・児動物の離乳時体重の 14%減少 (対照群比)

24 Moore & Calabrese によれば、本試験の LOAEL は 100 mg/L (22
25 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) と推定されている。(参照
26 2 5、2 6、5 1)【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3 版 12】

27
28 b. ラット生殖毒性試験 (Calton ら (1987) (EPA (2000)、WHO (2005)
29 及び TERA (1998) で引用))【第 3 版評価書で審議済】

30 Long-Evans ラット (各群雄 12 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 19

1 のような投与群を設定して、72～76 日間飲水投与する試験が実施され
2 ている。

3
4 **表 19 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、1、10、100、500 mg/L
亜塩素酸イオンとして	0、0.075、0.75、7.5、27 mg/kg 体重/日

5
6 その結果、以下のような所見が認められたとされているが、Calton
7 らは、毒性学的に比較的小さいものであるとしている。

8 ・100 mg/L 以上投与群で、異常精子数の増加及び精子の直進運動性の
9 低下

10
11 なお、投与に関連する一般状態の変化、生殖能及び生殖器官の病理
12 組織学的変化は認められなかった。

13
14 WHO 及び EPA は、精子への影響に基づいて、NOAEL を 10 mg/L
15 (0.75 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照
16 25、26、54、58) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、
17 第3版 14、第3版 18】

18
19 本専門調査会としては、精子への影響が認められているが軽微であ
20 り、設定された用量の公比が大きく、また、他の報告 (Gill (2000)
21 (参照 29) 【第3版 19】、Meier (1985) (参照 59) 【第3
22 版 20】) において、より高用量まで同様の影響がみられていないこ
23 とから、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用い
24 ることは適切でないと判断した。

25
26 c. ラット生殖毒性試験 (Calton ら (1987) (TERA (1998)、EPA (2000)
27 及び WHO (2005) で引用)) (再掲) 【第3版評価書で審議済】

28 上述 (p40) の報告において、Long-Evans ラット (各群雄 12 匹又
29 は雌 24 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 20 のような投与群を設定して、
30 雄では交配前 56 日間及び交配中 10 日間飲水投与し、雌では交配前
31 14 日から分娩後 21 日の離乳時まで、交配、妊娠及び授乳期間中を通
32 じて飲水投与する試験が実施されている。

33
34 **表 20 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
------	-----------------------

亜塩素酸イオン として換算	0、0.075、0.75、7.5 mg/kg 体重/日
------------------	-----------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・100 mg/L 投与群で、トリヨードチロニン (T₃) の低下 (21 日齢の雌児、40 日齢の雄児) 及びチロキシン (T₄) 濃度の低下 (40 日齢の雌雄児)

なお、母動物の生殖及び児動物の生存及び成長に投与の影響はみられなかったとされている。

WHO は、生殖毒性が認められなかったことから、NOAEL を 100 mg/L (7.5 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 25、26、54、58)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 14、第3版 18】

d. ラット生殖毒性試験 (Gill ら (2000) (TERA (1998)、EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用)、GLP) 【第3版評価書で審議済】

SD ラット (F₀: 各群雌雄各 30 匹) を用いて亜塩素酸ナトリウムを表 21-1 のような投与群を設定して、雄の交配前 10 週間及び交配期間中、雌の交配前 10 週間、交配、妊娠及び授乳期間中を通じて飲水投与する試験が実施されている。

F₀及びF₁における各群の25母体から初産の雌雄の離乳児各1匹を、次世代を得るための親動物として選抜し、親動物と同濃度の飲水を加え、生後14週齢で同群内の雌雄を交配させている。70 mg/L 投与群で、F_{2a} 児数が減少したため、F_{2a} の離乳後に F₁ を再交配して得られた児を F_{2b} としている。

表 21-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、35、70、300 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	F ₀ (雄) : 0、3.0、5.6、20.0 mg/kg 体重/日
	F ₀ (雌) : 0、3.8、7.5、28.6 mg/kg 体重/日
	F ₁ (雄) : 0、2.9、5.9、22.7 mg/kg 体重/日
	F ₁ (雌) : 0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 21-2 のとおりである。

表 21-2 毒性所見

投与群		毒性所見
300 mg/L	F ₁	<ul style="list-style-type: none"> ・脳重量の低下（生後 11 日雄） ・赤血球指標の低下
	F ₁ 、F ₂	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・出生時及び授乳期間中の体重減少 ・正向反射達成率の低下 ・性成熟の遅延
70 mg/L 以上	F ₂	<ul style="list-style-type: none"> ・聴覚驚愕反応の低下（F_{2b}：生後 24 日）
	F ₀ 、F ₁ 、 F ₂	<ul style="list-style-type: none"> ・嗜好性の低下による飲水量、摂餌量及び体重増加の減少

1

事務局より：

WHO、EPA が所見としている、F₁及び F₂における脳重量の低下、F₀及び F₁における肝重量の低下については、毒性所見の表には記載しておりません。

2

また、以下のような所見が認められたとされている。

3

4

・35 及び 70 mg/L 投与群の F₁で、赤血球指標の軽微であるが有意な変化。なお、背景データの範囲内の変化であったとされている。

5

6

7

なお、生殖、生殖器官の病理組織学的所見、精子数及び精子の形態に投与の影響は認められなかったとされている。

8

9

10

Gill らは、血液毒性に対する NOAEL を 70 mg/L、神経毒性に対する NOAEL を 300 mg/L としている。(参照 2 9、5 4)【第 3 版 19、第 3 版 14】

11

12

13

14

WHO は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F₁及び F₂における脳重量の低下、F₀及び F₁における肝重量の低下を根拠に、NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている⁽¹⁵⁾。(参照 2 6)【第 3 版 9(35)】

15

16

17

18

19

20

21

22

EPA は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F₀及び F₁における肝重量の低下を根拠に、NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(2 5、)【第 3 版 4(EPA(2000))】

23

¹⁵ WHO において亜塩素酸イオンとしての耐容一日摂取量 (TDI) の設定根拠とされた試験成績である。

1 本専門調査会としては、F_{2b}の 70 mg/L 投与群で認められた聴覚驚
2 愕反応の低下に基づいて、NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体重/日 (亜
3 塩素酸イオンとして)) と評価した。

4
5 e. ラット発生毒性試験 (Couri ら (1982) (EPA (2000) で引用)) 【第
6 3版評価書で審議済】

7 SD ラット (各群 4~13 匹) の妊娠 8~15 日に亜塩素酸ナトリウム
8 を表 22-1 のような投与群を設定して、飲水投与する第 1 試験と強制
9 経口投与する第 2 試験が実施されており、胎児及び新生児に対する影
10 響を検査している。

11 事務局より：

第 3 版では、用量設定が表形式ではないことから、「第 1 試験」「第 2
試験」とはしておりませんが、第 4 版においては、明確にするため追記
いたしました。

12
13 表 22-1 用量設定

第 1 試験	用量設定	0 (対照群)、0.1、0.5、2%
	亜塩素酸イオンとして 換算	0、70、440、610 mg/kg 体重/日
第 2 試験	用量設定	200 mg/kg 体重/日

14
15 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 22-2 のとおりであ
16 る。

17 表 22-2 毒性所見

	投与群	毒性所見
第 1 試験	2%	吸収胚の増加

18
19 また、第 1 試験において、以下のような所見が認められたとされて
20 いる。

- 21 ・ 0.5%以上投与群で、体重、摂餌量及び飲水量の低下
- 22 ・ 0.1%以上投与群で、分娩児の頭臀長の短縮 (体重には差は認めら
23 れなかった。)
- 24 ・ 0.1%投与群で、飲水量の低下

25
26 さらに、第 2 試験においては、全ての母動物が死亡したとされてい
27 る。

1 なお、奇形の発現頻度及び児の生後発育には投与の影響はみられな
2 かったとされている。

3
4 Couri らは、0.1 及び 0.5% 投与群では発生毒性はみられなかったと
5 している。

6
7 EPA は、影響レベルを 0.1% (亜塩素酸ナトリウムとして) として
8 いる。(参照 25、60) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 21】

9
10 本専門調査会としては、0.1%以上投与群で、分娩児の頭臀長の短縮
11 を毒性とは判断せず、2%投与群でみられた吸収胚の増加に基づいて、
12 NOAEL を 0.5% (亜塩素酸ナトリウムとして) (440 mg/kg 体重/日 (亜
13 塩素酸イオンとして)) と評価した。

14
15 f. ラット生殖毒性試験 (Mobley ら (1990) (EPA (2000) 及び WHO
16 (2005) で引用) 【第3版評価書で審議済】

17 ラット (各群雌 12 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 23-1 のような投
18 与群を設定して、9 週間 (交配 10 日前～受胎後 35～42 日後) 飲水投
19 与し、無処置雄ラットと交配させて児を得る試験が実施されている。

20
21 表 23-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、20、40 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、3、6 mg/kg 体重/日

22
23 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりであ
24 る。

25 表 23-2 毒性所見

投与群	毒性所見
40 mg/L	一貫した探索行動の低下 (受胎後 36～39 日の児、40 日では変化は認められなかった)

26
27 WHO 及び EPA は、行動影響から、NOAEL を 20 mg/L (3 mg/kg
28 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている⁽¹⁶⁾。(参照 25、26、
29 27) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 22】

30
31 g. ラット発生毒性試験 (Suh ら (1983) (TERA (1998)、EPA (2000)

¹⁶ EPA において亜塩素酸イオンとしての参照用量 (RfD) の設定根拠とされた試験成績である。

1 及び WHO (2005) で引用) 【第3版評価書で審議済】

2 SD ラット (各群 6~9 匹) に亜塩素酸イオンを含む蒸留水を表 24
3 のような投与群を設定して、交配前と妊娠期間中の 2.5 か月間投与す
4 る試験が実施されている。

6 表 24 用量設定 (亜塩素酸イオンとして)

用量設定	0 (対照群)、1、10 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、0.1、1 mg/kg 体重/日

7
8 その結果、投与群で異常発生率が増加したが、被験動物数が少ない
9 ため、統計学的に有意とはみなされなかったとされている。(参照 25、
10 26、54、61) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 14、
11 第3版 23】

12
13 h. ウサギ発生毒性試験 (Harrington ら (1996) (EPA (2000) 及び
14 WHO (2005) で引用) 【第3版評価書で審議済】

15 ニュージーランドホワイトウサギ (各群 16 匹) に亜塩素酸ナトリ
16 ウムを表 25-1 のような投与群を設定して、妊娠 7 日から 19 日まで飲
17 水投与する試験が実施されている。

18
19 表 25-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、200、600、1,200 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、10、26、40 mg/kg 体重/日

20
21 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりであ
22 る。

23 表 25-2 毒性所見

投与群	毒性所見
600 mg/L 以上	・妊娠ウサギの飲水量及び摂餌量の減少 ・胎児重量の僅かな低下及び化骨遅延胎児の僅かな増 加

24
25 なお、催奇形性は認められなかったとされている。

26
27 Harrington らは、NOAEL を 200 mg/L (10 mg/kg 体重/日 (亜塩
28 素酸イオンとして)) と推定している。(参照 25、26、62) 【第
29 3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 24】

1
2 i. ラット発生毒性試験（酒見ら（1999））

3 Wistar ラット（各群雌 20～24 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 26-1
4 のような投与群を設定して、妊娠 6～15 日の間、強制経口投与し、妊
5 娠 20 日に胎児検査をする試験が実施されている。

6
7 表 26-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、25、50、100 mg/kg 体重/日
------	-----------------------------

8
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりであ
10 る。

11 表 26-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/kg 体重 /日	・死亡 ・摂餌量の減少 ・貧血、鎮静、血尿

12
13 なお、胎児に対する影響は認められなかったとされている。（参
14 照 6 3）【追加 5】

15
16 本専門調査会としては、本試験における、母動物の一般毒性に係る
17 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL を最高用量で
18 ある 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、ラットにおける催奇形性
19 は認められないと判断した。

20
21 北條専門委員、宇佐見専門委員：

22 第 3 版評価書の記載に加え、ラットの催奇形性に関する文献を 1 報、追加しました。

23 j. 参考資料

24 (a) マウス精子形態異常試験（Meier ら（1985））

25 B6C3F1 マウス（各群雄 10 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 27
26 のような投与群を設定して、5 日間強制経口投与した後の 1、3 及
27 び 5 週に精巣上体尾部から採取した精子頭部の形態を観察する試
28 験が実施されている。

29 表 27 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.2、0.5、1 mg/mL
------	------------------------

亜塩素酸イオン として換算	0、8、20、40 mg/kg 体重/日
------------------	----------------------

1
2
3
4

その結果、形態異常精子の出現率に被験物質投与の影響は認められなかったとされている。(参照 4 7) 【42】

北條専門委員、宇佐見専門委員：
 マウス精子形態異常試験については、第3版評価書では遺伝毒性の項目に記載されておりましたが、生殖毒性の評価項目に該当すると思われるので、生殖発生毒性の項目に記載しました。ただし、当該試験は精子の形態異常にのみ着目した特殊な試験なので、NOAELの判断に用いない参考資料としてよいと思います。

5
6
7

k. 参考資料（二酸化塩素）【第3版評価書で審議済】

事務局より：
 二酸化塩素を被験物質とした試験については、第3版において、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性があることから、亜塩素酸イオンの毒性を評価する上で参考資料として扱っておりますので、そのように整理いたしました。

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

WHO 飲料水水質ガイドラインにおける飲水投与試験のうち、亜塩素酸イオンの安全性評価に関与すると考えられるものは以下のとおりである。

なお、これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いていることから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性がある。

このことも踏まえ、本専門調査会としては、これらの報告を ADI 設定において考慮すべきでないと考えたため、参考資料として記載する。

(a) ラット発生毒性試験 (Suh ら (1983) (TERA (1998) 及び WHO (2005) で引用)

SD ラット (各群雌 6~8 匹) に二酸化塩素水溶液を表 28 のような投与群を設定して、交配前と妊娠期間中の 2.5 か月間飲水投与する試験が実施されている。

表 28 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 100 mg/L 投与群で、着床数及び出生児数の減少

WHO は、NOAEL を 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日) としている。(参照 26、54、61)【第3版 9(35)、第3版 14、第3版 23】

本専門調査会としては、被験動物数が少なく用量の公比が大きく設定されているため、NOAEL は判断できないと考えた。

(b) ラット発生毒性試験 (Toth (1990) (TERA (1998) 及び WHO (2005) で引用))

Long-Evans ラットに二酸化塩素水溶液を表 29 のような投与群を設定して、生後 1~20 日に強制経口投与する試験が実施されている。

表 29 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、14 mg/kg 体重/日
------	------------------------

その結果、以下のような所見が認められている。

- ・ 体重の低値 (生後 11、21 及び 35 日)
- ・ 前脳重量及びタンパク質量の低下 (生後 21 及び 35 日)
- ・ 前脳の DNA 量の低下 (生後 11 及び 21 日)

なお、小脳、嗅球の細胞増殖には、対照群との間に有意な差は認められず、前脳、小脳、脳幹の病理組織学的変化も認められなかったとされている。

WHO は、LOAEL を 14 mg/kg 体重/日としている。(参照 26、54、64)【第3版 9(35)、第3版 14、第3版 25】

本専門調査会としては、認められた影響は、ラットの低体重に起因するものであり、毒性学的に重要な所見ではないと判断した。

⑥ その他 (細胞毒性) 【第3版評価書で審議済】

a. 参考資料 (微酸性次亜塩素酸水)

事務局より：

微酸性次亜塩素酸水を被験物質とした試験については、亜塩素酸イオンの毒性を評

価する上で参考資料として整理いたしました。

1
2 (a) コロニー形成阻害試験（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）
3 で引用）

4 チャイニーズ・ハムスター培養細胞（V79 細胞）を用いた微酸性
5 次亜塩素酸水（pH5.0～5.5、有効塩素濃度 50～80 mg/kg）のコロ
6 ニー形成阻害試験が実施されており、次亜塩素酸水の含有率 12.5%
7 以上で明確な細胞毒性作用が認められたとされている。また、50.0%
8 以上ではコロニーの出現が観察されず、試験から試算した IC₅₀ 値は
9 20.0%以下であったとされている。（参照 2 3）【第 3 版 11】

10
11 ⑦ アレルゲン性【第 3 版評価書で審議済】

12 a. 参考資料（微酸性次亜塩素酸水）
13

事務局より：

微酸性次亜塩素酸水を被験物質とした試験については、亜塩素酸イオンの毒性を評
価する上で参考資料として整理いたしました。

14
15 (a) ウサギ抗原性試験（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）で
16 引用）

17 ニュージーランドホワイトウサギ（雌）を用いた微酸性次亜塩
18 素酸水の皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及び眼刺激試
19 験が実施されており、異常は認められなかったとされている。（参
20 照 2 3）【第 3 版 11】

21
22 (b) モルモット抗原性試験（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）
23 で引用）

24 ハートレイモルモットを用いた微酸性次亜塩素酸水の感作性試
25 験が実施されており、異常は認められなかったとされている。（参
26 照 2 3）【第 3 版 11】

27
28 ⑧ ヒトにおける知見

29 a. 介入試験（Lubbers ら（1981、1982、1984a）（WHO（2005）で
30 引用））【第 3 版評価書で審議済（参照文献のみ追加）（Lubbers ら（1982、
31 1984a））】

32 21～35 歳の健常男性（各群 10 名）に亜塩素酸イオンを含む飲料水
33 （1 L/日）を表 30 のような投与群を設定して用量漸増法で飲水経口
34 摂取させる試験が実施されている。

1
2 表 30 用量設定 (亜塩素酸イオンとして)

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
------	-------------------------------

3
4 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 5 ・血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の比 (群平均値)
6 の変化。Lubbers らは、臨床病理学的意義はないと結論付けてい
7 る。(参照 6 5、6 6、6 7) 【48、49、50】

8
9 WHO は、NOAEL を 2.4 mg/L (0.034 mg/kg 体重/日) とすること
10 が可能であると判断している。(参照 2 6) 【第 3 版 9(35)】

- 11
12 b. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (WHO (2005) で
13 引用)) 【第 3 版評価書で審議済(参照文献のみ追加) (Lubbers ら (1982、
14 1984a))】

15 上述 (p50) の報告において、同じ被験者に、亜塩素酸ナトリウム
16 を表 31 のような投与群を設定して、約 12 週間摂取させ、その後 8
17 週間観察する試験が実施されている。

18
19 表 31 用量設定

用量設定	5 mg/L (飲水中、0.5 L/日、亜塩素酸イオンとして)
------	---------------------------------

20
21 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 22 ・平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の変化。(Lubber らは、
23 時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあることから、臨
24 床病理学的意義を否定している。)(参照 6 5、6 6、6 7) 【48、
25 49、50】

26
27 WHO は、NOAEL を 5 mg/L (36 µg/kg 体重/日相当) (亜塩素酸
28 イオンとして) としている。(参照 2 6) 【第 3 版 9(35)】

- 29
30 c. 介入試験 (Lubber ら (1984b)) 【第 3 版評価書で審議済】

31 G6PD 欠損の健康な成人男性 (3 名) に亜塩素酸ナトリウムを表 32
32 のような投与群を設定して、12 週間摂取させ、その後 8 週間観察する
33 試験が実施されている。

1 表 32 用量設定

2 用量設定	3 5 mg/L (500 mL/日、42 µg/kg 体重/日相当 ⁽¹⁷⁾)
--------	--

4 その結果、生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオンの
5 摂取による臨床病理学的意義のある変化は認められなかったとされて
6 いる。(参照 6 8) 【51】

7 d. 参考資料 (飲料水の副生成物としての亜塩素酸イオン、塩素酸イオン)

8 事務局より：

要請者より、飲料水の副生成物としての亜塩素酸イオン、塩素酸イオンに関連する
知見が提出されましたので、参考資料として整理いたしました。

9 (a) 症例対照研究 (Righi ら (2012) (EFSA (2015) で引用)) 【今回
10 の評価書から新たに記載】

11 2002 年から 2005 年の間に、イタリアにおいて、先天性異常をもつ
12 子供 1917 名とその母親を対象に、子供の先天性異常と飲料水に含ま
13 れる消毒剤 (次亜塩素酸ナトリウム又は二酸化塩素) の副生成物 (ト
14 リハロメタン、亜塩素酸、塩素酸) への母親のばく露量の関連を検証
15 する症例対照研究が実施されている。妊娠初期の母親の亜塩素酸への
16 平均ばく露量は 427±184 µg/L、塩素酸への平均ばく露量は 283±79
17 µg/L であったとされている。

18
19
20 その結果、700 µg/L を超える亜塩素酸にばく露した女性では、腎臓
21 障害 (OR (調整オッズ比) : 3.30 ; 95% IC (信頼区間) : 1.35~8.09)、
22 腹壁障害 (OR: 6.88 ; 95% IC: 1.67~28.33)、口蓋裂 (OR: 4.1 ; 95%
23 IC: 0.98~16.8) をもつ子供が生まれるリスクが高いことが示され、
24 また、200 µg/L を超える塩素酸にばく露した女性では、閉塞性尿路障
25 害 (OR: 2.88 ; 95%IC: 1.09~7.63)、口蓋裂 (OR: 9.60 ; 95%IC: 1.04
26 ~88.9)、二分脊椎 (OR: 4.94 ; 95%IC: 1.10~22) をもつ子供が生ま
27 れるリスクが高いことが示された。

28
29 Righi らは、上記の異常の母体由来の原因 (食事、アルコール及び
30 コーヒーの摂取、喫煙習慣、水道水の摂取、水泳及びシャワーや入浴
31 の習慣) は認められず、異常例数も 13~36 例 (塩素酸の場合) と少
32 数であることから、他の試験で確認する必要があるとしている。(参照
33 3 3、6 9) 【13(EFSA(2015) p49)、24Table6】

¹⁷ 体重を 60 kg として換算

(b) 疫学試験 (Aggazzotti ら (2004) (JECFA (2008) 及び EFSA (2015) で引用) 【今回の評価書から新たに記載】

1999 年から 2000 年の間に、イタリアにおいて、症例対照研究が実施されている。総症例数 1,194 例において、343 例が早産 (26~37 週)、239 例が低体重出生児、612 例が正常児であったとされている。消毒剤の副産物のばく露は、妊娠中の母親の習慣についてのアンケート、母親の自宅に供給されている水を直接サンプリングすることにより評価されている。

その結果、トリハロメタンレベルは低く (中央値 1.1 µg/L)、亜塩素酸塩及び塩素酸塩レベルは比較的高い (亜塩素酸塩 : 中央値 216.5 µg/L、塩素酸塩 : 中央値 76.5 µg/L) とされている。(参照 7 0) 【23】

Aggazzotti らは、消毒剤の副産物と早産の関連はないが、低体重出生児との用量相関性を示唆している。しかし、本試験結果は、統計学的に有意ではなく (信頼区間は 1.0 と低い)、吸入ばく露も含まれることから、亜塩素酸塩又は塩素酸塩の直接的ばく露の影響の証拠であるとは説明できないとしている。(参照 4、3 3、7 0) 【12(JECFA(2008) p37)、13(EFSA(2015) p49)、23】

(2) 塩素酸イオン

① 遺伝毒性 【今回の評価書から新たに記載】

塩素酸塩に関する遺伝毒性の試験成績は、表 33 のとおりである。

表 33 塩素酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷 (<i>in vitro</i>)	コメット試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	塩素酸ナトリウム	0.001、0.01、0.1、0.2 mg/L	0.001 mg/L (最低用量) で陽性	Feretti ら (2008) (参照 4 6) 【45p4080 表 8】
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537)	塩素酸ナトリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2015) で引用 (Hossack ら (1978)) (参照 3 3) 【13(EFSA(2015))p43 表 14】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、	塩素酸ナトリウム	最高用量 3,600 µg/plate	陽性 (TA1535、12 µmole/plate、代	Gocke ら (1981) (EFSA (2015) で

		TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538)			謝活性化系存在下のみ)	引用) (参照 33、71) 【13(EFSA(2015))p43表 14、追加7】
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538)	塩素酸ナトリウム	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2015) で 引用 (May & Hodson-Walker (1989)) (参照33) 【13(EFSA(2015))p43表 14】
	復帰突然変異試験 (GLP)	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、 TA102、 TA104、 TA1535)	塩素酸ナトリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	NTP (2005) (参照72) 【41(NTPp 219表E1)】
	変異原性試験	チャイニーズ ハムスター卵 巣由来細胞	塩素酸ナトリウム	最高用量 5,000 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	ECHA (2015) (参 照73) 【44】
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	小核試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	塩素酸ナトリウム	最高用量 0.2 mg/L	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Feretti ら (2008) (参照46) 【45p4080 表9】
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	染色体異常試験	マウス (CD-1、 各群雌雄各 4 匹、骨髄)	塩素酸ナトリウム	0.2、0.5、1 mg/日 単回又は 5 日間強制経 口投与	陰性	Meier ら (1985) (参照47) 【42p206表 II】
	小核試験	マウス (NMRI)	塩素酸ナトリウム	2,128~ 4,265 mg/kg 体重 強制経口投 与	陰性	Gocke ら (1981) (EFSA (2015) で 引用) (参照 33、71) 【13(EFSA(2015))p45表 15、追加7】
		マウス (CD-1、 各群雌雄各 5 匹、骨髄)	塩素酸ナトリウム	0.2、0.5、1 mg/日 5日間強制経 口投与	陰性	Meier ら (1985) (参照47) 【42p206表 1】
		マウス (CD-1、 骨髄)	塩素酸ナトリウム	200~5,000 mg/kg 体重 強制経口投	陰性	EFSA (2015) で 引用 (Mackay &

				与		Bootman (1989) (参照 3 3) 【13(EFSA(2015))p45 表 15】
	小核試験 (GLP)	マウス (B6C3F ₁ 、末 梢血)	塩素酸ナト リウム	125~2,000 mg/L 3 週間飲水投 与	陰性	NTP (2005) (参照 7 2) 【41(NTP)p 219】

1

【評価書に引用した試験について】

事務局より：

要請者から提出された知見と 3 点セット（復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験）に関する知見を記載しました。EFSA（2015）では、他の試験も引用されておりますが、要請者から提出されたものより古い時期のものであることから記載しておりません。

要請者より、光合成細菌及びコナミドリムシを用いた *in vitro* の変異原性試験の知見が提出されておりますが、評価書に記載する必要はありますでしょうか。ご判断をお願いいたします。

山田専門委員：

細菌・光合成細菌・コナミドリムシを用いた *in vitro* の変異原性試験については、塩素酸塩耐性変異体がコナミドリムシで単離されたことに基づき、その原因がニトロ還元酵素の活性には関係ないことを明らかにした文献です。環境影響を調べているのなら参考になるのかもしれませんが、食品の安全を考える上での参考にする必要はないと考えます。よって記載する必要はないと思います。

【*in vitro* コメントアッセイについて】

事務局より：

コメントアッセイにおいて、最低用量のみ陽性とされていますが、これについてはどのように考えたらよろしいでしょうか。

山田専門委員：

著者らは論文の中で下記のように考察しています。

今回の実験条件で、クロスリンクのような別のクラスの DNA 損傷も生じていることがわかっており、おそらくそれが原因で電気泳動の際の移動度が遅れたのではないかと？

※コメントアッセイはケミカルで処理した DNA をスライドグラスに乗せて（アガ

ロースゲルで包む) 電気泳動して、DNA 損傷がある DNA ほど、溶け出して先へと流れていくという原理なので、DNA の移動が遅れるような条件になると、一見陰性のような結果になるわけです。

We also noted that chlorate treatment decreased in a dose-dependent manner the cells' tail intensity values. The comet assay indicates DNA damage arising from single or double strand breaks and, in our experimental conditions (electrophoresis pH > 13), also reveals other classes of DNA damage (e.g. DNA:DNA or DNA:protein cross-linking, alkali-labile sites) and incomplete DNA repair. The results obtained in this study following chlorate *in vitro* treatment might be due to the formation of DNA:DNA cross-links, which are in fact the only known DNA modifications causing an actual decrease in DNA migration (Hartmann and Speit, 1994).

DNA 損傷は生じている、種類が違うだけという考察なので、結論としては、やはり「陽性」の記述は残すべきと考えます。

戸塚専門委員：

コメットアッセイ陽性の件ですが、私も山田先生と同じく、陽性とするべきと考えます。DNA-DNA あるいは DNA-protein クロスリンクを起こすような薬剤には抗がん剤などがあり、こういった薬剤は直接 DNA やタンパクと結合して DNA 同士や DNA とタンパク質を架橋するので、突然変異も誘発します。

中江専門委員：

陽性結果である *in vitro* コメットアッセイについて言及する必要があります。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

以上より、塩素酸ナトリウムは、細菌を用いた復帰突然変異試験において TA1535 で弱い陽性の結果が得られているが、GLP 準拠試験を含む他の 2 試験では陰性であることから、*in vitro* では遺伝子突然変異誘発の懸念はないと考えられた。したがって、最低用量でのみ観察され用量依存的に減少する DNA 損傷が突然変異に結び付くとは考えにくいと判断した。さらに、ほ乳類培養細胞を用いた小核試験でも陰性の結果が得られていることから、塩素酸ナトリウムの *in vitro* での遺伝毒性は問題ないと考えられた。加えて、*in vivo* のマウスを用いた染色体異常試験及び小核試験でも陰性の結果が得られている。このように、塩素酸塩のデータを基に塩素酸イオンの遺伝毒性を評価した結果、本専門調査会としては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

1 ② 急性毒性【今回の評価書から新たに記載】

2 塩素酸ナトリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表
3 34 のとおりである。

4
5 表 34 塩素酸ナトリウムの経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット	7,000~8,000	4 4 【33(Smith(2012))表 4】 (Smith (2012) で引用 (Frank (1948)))
ラット	雄 4,950 雌 6,250	3 3 【13(EFSA(2015))p36】 (EFSA (2015) で引用 (Damske & Meckler (1981)))
ラット	雌雄 >5,000	3 3 【13(EFSA(2015))p36】 (EFSA (2015) で引用 (Shapiro (1991)))

6 事務局より：

要請者より Smith ら (2012) 【33】 で引用されている急性毒性のデータが提出されましたが、LD₅₀が書かれていないものは記載しておりません。また、投与方法について、経口かどうか不明なものは記載しておりませんが、よろしいでしょうか。

中江専門委員：

投与方法が不明なものについては、記載しなくてよいと思います。

石塚専門委員：

注意書きがあればよいと思いました。

7
8 ③ 反復投与毒性（甲状腺毒性を除く）【今回の評価書から新たに記載】

9 塩素酸イオンを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として
10 以下のような報告がある。なお、重要なエンドポイントと考えられる甲
11 状腺毒性を確認している試験については、別途「④ 反復投与毒性（甲
12 状腺毒性）」にまとめている。

13 事務局より：

甲状腺については、別項目としておりますので、その旨を記載いたしましたが、よろしいでしょうか。

中江専門委員：

問題ありません。

14 a. ラット 90 日間経口投与試験 (WHO (2005)、JECFA (2008) 及び
15 EFSA (2015) で引用 (Barrett (1987a) (原著論文未確認)))
16

1 SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に塩素酸ナトリウムを表 35-1 のよ
2 うな投与群を設定して、3 か月間強制経口投与する試験が実施されて
3 いる。

4
5 表 35-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁸⁾	0、8、79、788 mg/kg 体重/日

6
7 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 35-2 のとおりであ
8 る。

9 表 35-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体 重/日	・赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の 低下（貧血、ただし統計学的有意差は雌のみ） ・副腎の絶対・相対重量減少

10
11 なお、死亡率、肉眼的所見、行動、体重、摂餌量、臨床化学的所見、
12 解剖学的所見、病理組織学的所見において、投与に関連した影響はな
13 かったとしている。（参照 4、26）【12(JECFA(2008))、第 3 版 9(35)】

14
15 JECFA（2008）は、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日
16 （79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断している。また、
17 WHO（2005）及び EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を
18 100 mg/kg 体重/日（79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判
19 断している。（参照 4、26、33）【12(JECFA(2008))、第 3 版 9(35)p12、
20 13(EFSA(2015)p38)】

21
22 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日（79
23 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

24
25 b. ラット 90 日間経口投与試験（McCauley ら（1995）（WHO（2005））、
26 JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用）

27 SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 36-1 のよ
28 うな投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

29

¹⁸ JECFA による換算

1
2
3
4
5
6

表 36-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、3、12、48 mmol/L
mg /kg 体重/日として換算 (塩素酸イオンとして) ⁽¹⁹⁾	雄：0、30、100、510 mg/kg 体重/日 雌：0、41、158、797 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 36-2 のとおりである。

表 36-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
48 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> 最終体重の減少 相対重量の減少 (心臓、腎臓及び肝臓) 相対重量の増加 (脳及び精巣) 赤血球数、白血球数及びヘマトクリット値の減少 血清コレステロール増加 脳下垂体前葉クロム親和性細胞及び好酸性細胞の細胞質空砲化の重篤度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 最終体重の減少 相対重量の減少 (副腎、胸腺及び脾臓) 相対重量の増加 (脳) 脳下垂体前葉クロム親和性細胞及び好酸性細胞の細胞質空砲化の頻度及び重篤度の増加
12 mmol/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの減少、小型でコロイドを持たない腺管の増加) の頻度及び重篤度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの減少、小型でコロイドを持たない腺管の増加) の頻度及び重篤度の増加

7
8
9
10
11
12
13
14

なお、以下のような臨床化学的所見が認められたとされているが、McCauley らは、雄の血清コレステロール増加も含めて、正常値の範囲内であることから、塩素酸塩に由来する所見であるか疑わしいとしている。

- ・48 mmol/L 投与群の雄で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び無機リンの血中濃度の減少

¹⁹ EFSA による換算

- 1 • 12 mmol/L 以上投与群の雄で、カルシウム及びクレアチニンの血
- 2 中濃度の減少
- 3 • 3.0 mmol/L 投与群の雌で、尿素窒素の血中濃度の減少

4
5 McCauley らは、本試験の NOAEL を、雄で 30 mg/kg 体重/日（塩

6 素酸イオンとして）、雌で 41 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）⁽²⁰⁾

7 としている。（参照 3 3、7 4）【13(EFSA(2015)p38)、38】

8
9 WHO (2005) 及び JECFA (2008) は、本試験の NOAEL を 30 mg/kg

10 体重/日（塩素酸イオンとして）と判断している。（参照 4、2 6）

11 【12(JECFA(2008)p18)、第 3 版 9(35p12)】

12
13 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を雄で 30 mg/kg 体重/

14 日（塩素酸イオンとして）、雌で 41 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンと

15 して）と判断した。

16
中江専門委員：

雌雄で NOAEL の値を分けて記載するか、低い方の値を当該試験の NOAEL とし

て記載するかは、評価書中で統一した方がいいと思います。仮に雌雄で同一の値が得

られる場合には“雌雄ともに NOAEL は～”と記載するのがいいと思います。

事務局より：

これまでの評価書の書き方も踏まえ、本評価書案では、雌雄で値が異なる場合のみ、

“雄で～、雌で～”と記載させていただきました。

17
18 c. イヌ 90 日間経口投与試験（WHO (2005)、JECFA (2008) 及び

19 EFSA (2015) で引用（Barrett (1987b)（原著論文未確認））

20 ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に塩素酸ナトリウムを表 37 のよう

21 な投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

22
23 表 37 用量設定

用量設定	0（対照群）、10、60、360 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算	0、8、47、284 mg/kg 体重/日

24 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 25 • 60 mg/kg 体重/日以上投与群（第 6 週）及び 10 mg/kg 体重/日以

26

20 原著では、本試験の NOAEL を、雄で 0.36 mM/kg 体重/日、雌で 0.50 mM/kg 体重/日としているが、本評価書では、EFSA (2015) による換算値を用いて記載した。

1 上投与群の雌において、メトヘモグロビン血症。なお、試験実施
2 者によれば、これらの所見は、正常範囲であり、投与に関連する
3 影響ではないとされている。

4
5 体重、摂餌量、臨床化学的所見、臓器重量、肉眼所見、解剖学的所
6 見、病理組織学的所見に投与に関連した影響はなかったとされている。

7
8 WHO (2005)、JECFA (2008) 及び EFSA (2015) は、本試験に
9 おける NOAEL を、360 mg/kg 体重/日 (282 mg/kg 体重/日 (塩素酸
10 イオンとして)) と判断している。(参照 4、26、33)
11 【12(JECFA(2008))、第3版 9(35p12)、13(EFSA(2015)p40)】

12
13 本専門調査会としては、メトヘモグロビン血症に関する詳細が不明
14 であるため、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

15
16 中江専門委員：
必要なら原著を。

石塚専門委員：
塩素酸イオンにつきましては、同じ論文が汚染物質専門調査会の評価と
異なっても大丈夫でしたでしょうか？

17 d. サル 30～60 日間経口投与試験 (Bercz ら (1982) (JECFA (2008)
18 及び EFSA (2015) で引用)

19 アフリカミドリザル (雄 5 匹及び雌 7 匹) に用量漸増法で塩素酸ナ
20 トリウムを表 38-1 のような投与群を設定して、投与期間に 6～9 週間
21 の休薬期間を設けて 30～60 日間飲水投与する試験が実施されている。

22
23 表 38-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、25、50、100、200、400 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算 ⁽²¹⁾	0、3、6、12、23、46 (54.2±38) mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、2.3、4.7、9.4、18、36 mg/kg 体重/日

24
25 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 38-2 のとおりであ
26 る。

27
²¹ JECFA (2008) により、飲水量 580 mL/日、平均体重 5 kg として換算された。

表 38-2 毒性所見

投与群	毒性所見
400 mg/L	・血清チロキシン (T ₄) 量の減少
25 mg/L 以上	・赤血球数、赤血球指数及びヘモグロビン量の減少 (ただし、安定した変化ではない)

なお、亜塩素酸塩の投与途中にみられたヘモグロビン及び赤血球の合成についてのリバウンド効果は、塩素酸ナトリウム投与の場合、明らかでなかったとされている。

EFSA (2015) は、本試験は、実験手法に不備があるため、用量を正確に判断することは難しいとしている。(参照 4、33、56) 【12(JECFA(2008))、13(EFSA(2015)p40)、39】

本専門調査会としては、当該試験は同一個体を用いた用量漸増法による試験であり、NOAEL を判断できないと考えた。

④ 反復投与毒性 (甲状腺毒性) 【今回の評価書から新たに記載】

a. マウス 21 日間飲水投与試験 (NTP (2005) 及び EFSA (2015) で引用 (Hooth ら (2001)))

B6C3F₁マウス (各群雌雄各 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 39 のような投与群を設定して、21 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 39 用量設定

用量設定	0 (対照群)、125、250、500、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、20、45、90、175、350 mg/kg 体重/日 雌：0、20、45、95、190、365 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、16、35、70、137、273 mg/kg 体重/日 雌：0、16、35、74、148、285 mg/kg 体重/日

その結果、平均体重及び摂水量に変化はなく、臨床学的所見にも投与に関連した影響は認められなかったとしている。(参照 33、72、75) 【13(EFSA(2015) p36)、41(NTP) p5・40、46】

また、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の僅かな減少が雌雄で認められたが、溶血がないことから投与に関係していないとしている。

EFSA (2015) は、本試験の NOAEL を最高用量である 2,000 mg/L

1 (雄：350 mg/kg 体重/日、雌：365 mg/kg 体重/日)としている。(参
2 照 3 3) 【13(EFSA(2015)p36)】

3
4 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を最高用量である 2,000
5 mg/L (雄：350 mg/kg 体重/日 (273 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンと
6 して))、雌：365 mg/kg 体重/日 (285 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオ
7 ンとして)))と判断した。

8
9 b. マウス 105 日間飲水投与試験 (EFSA (2015) で引用 (Hooth ら
10 (2001)))

11 B6C3F₁マウス (各群雌 6 匹) に塩素酸ナトリウムを表 40 のよう
12 な投与群を設定して、105 日間飲水投与する試験が実施されている。

13
14 表 40 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 g/L
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日

15
16 その結果、甲状腺において投与に関連した毒性所見は、観察されな
17 かった (参照 7 5) 【46】

18
19 EFSA (2015) は、甲状腺に組織学的な影響は認められなかったが、
20 詳細は報告されていないとしている。(参照 3 3) 【13(EFSA(2015)
21 p37)】

22
23 本専門調査会としては、甲状腺に毒性所見がないことを除き、詳細
24 が不明であるため、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

25
26 中江専門委員：
27 必要なら原著を。

28 c. ラット 21 日間飲水投与試験 (Hooth ら (2001) (NTP (2005) 及び
29 EFSA (2015) で引用))

30 F344/N ラット (各群雌雄各 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 41-1
31 のような投与群を設定して、21 日間飲水投与する試験が実施されてい
32 る。

33 表 41-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、125、250、500、1,000、2,000 mg/L
------	--------------------------------------

mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、20、35、75、170、300 mg /kg 体重/日 雌：0、20、40、75、150、340 mg /kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、16、27、59、133、234 mg /kg 体重/日 雌：0、16、31、59、117、265 mg /kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 41-2 のとおりである。

表 41-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/L	心臓重量の減少（雄）
1,000 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイド枯渇・濾胞上皮過形成）の頻度及び重篤度の増加（雌）
500 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイド枯渇・肥大・濾胞上皮過形成）の頻度及び重篤度の増加（雄）
250 mg/L 以上	甲状腺肥大頻度の増加（雌）
125 mg/L 以上	用量依存的な分葉核好中球数の減少（2,000 mg/L 投与群での減少率は、雄で 64%及び雌で 51%）

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2,000 mg/L 投与群の雄で、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の僅かな減少

平均体重及び摂水量に変化はなかったとされている。

また、分葉核好中球数の減少の原因については、明らかでないとしながらも、循環好中球プールから辺縁好中球プールに再分配されたことを意味する可能性があると考えしている。（参照 7 5、7 2）【46、41(NTP) p29】

なお、EFSA（2015）は、以下の所見を追加している。

- ・ 1,000 mg/L 投与群以上の雌で、ヘモグロビン濃度の減少

EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を雄で 35 mg /kg 体重/日（27 mg /kg 体重/日（塩素酸イオンとして））、雌で 40 mg /kg 体重/日（31 mg /kg 体重/日（塩素酸イオンとして））としている。（参照 3 3）【13(EFSA(2015) p37)】

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を 20 mg/kg 体重/日（16 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））、甲状腺毒性に係る

1 NOAEL を 20 mg/kg 体重/日 (16 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとし
2 て)) と判断した。

3
4 d. ラット 4、21、90 日間飲水投与試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015)
5 で引用))

6 F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 42-1 の
7 ような投与群を設定して、4、21 及び 90 日間飲水投与する試験が実施
8 されている。

9
10 表 42-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.125、1.0、2.0 g/L
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄 : 0、16、133、234 mg /kg 体重/日 雌 : 0、16、117、265 mg /kg 体重/日

11
12 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 42-2 のとおりであ
13 る。(参照 7 5) 【46】

14
15 表 42-2 毒性所見

投与群	投与期 間	毒性所見
2.0 g/L	21 日	・ T ₃ 量及び T ₄ 量の減少 (雌雄) ・ TSH 量の増加 (雌)
	90 日	・ TSH 量の増加 (雌雄)
1.0 g/L 以上	4 日	・ T ₃ 量及び T ₄ 量の減少 (雌雄) ・ TSH 量の増加 (雌雄)
	21 日	・ TSH 量の増加 (雄) ・ 甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの枯渇、濾 胞上皮過形成) (雌雄)

16
17
18 EFSA (2015) は、本試験における NOAEL を 16 mg /kg 体重/日
19 (塩素酸イオンとして) としている。(参照 3 3) 【13(EFSA(2015)
20 p37)】

21
22 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 16 mg/kg 体重
23 /日 (塩素酸イオンとして) と判断した。

24
25 e. ラット 90 日間飲水投与試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015) で
26 引用))

1 F344 ラット（各群雄 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 43-1 のよう
2 な投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

3
4 表 43-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、1、10、100、1,000、2,000 mg/L
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、0.07、0.7、7、70、140 mg /kg 体重/日

5
6 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 43-2 のとおりであ
7 る。

8
9 表 43-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/L 以上	甲状腺濾胞上皮過形成の増加
1 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイドの枯渇、肥大 ⁽²²⁾ ）の頻度の増加

10
11 Hooth らは、甲状腺におけるコロイドの枯渇の頻度は、1.0 g/L 以上
12 投与群の雌雄で同等であったとしている。肥大の頻度については、用
13 量依存的でないとしている。（参照 7 5）【46】

14 事務局より：

肥大については 1,000 mg/L では認められていない旨を脚注に、また、著者の考えについても記載頂ければと存じますが、いかがでしょうか。（【46】 p255 右側の段落）

中江専門委員：

かまいませんが、それなら、後の総合的まとめで言及する重篤度や限局性に関する記載も必要になります。さらに、重篤度や限局性に関する情報は、別の試験についてもあるので、ここで書くならそれらでも書かねばならなくなります。

15
16 EFSA（2015）は、甲状腺濾胞細胞の過形成の発生と重症度は、投
17 与量に依存しており、1,000 mg/L 以上で有意に増加しているとしてい
18 る。（参照 3 3）【13(EFSA(2015) p37)】

19
20 本専門調査会としては、本試験における LOAEL を 0.07 mg/kg 体
21 重/日（塩素酸イオンとして）と判断した。

²² 1,000 mg/L においては有意差が認められていない。

1
2 f. ラット 105 日間飲水投与毒性試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015)
3 で引用))

4 F344 ラット (各群雌 6 匹) に塩素酸ナトリウムを表 44-1 のような
5 投与群を設定して、105 日間飲水投与する試験が実施されている。
6

7 表 44-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500、1,000、2,000、4,000、6,000 mg/L
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、35、70、140、281、421 mg/kg 体重/日

8
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 44-2 のとおりであ
10 る。
11

12 表 44-2 毒性所見

投与群	毒性所見
6,000 mg/L	甲状腺肥大の頻度及び重篤度の増加
2,000 mg/L 以 上	甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの枯渇、濾胞上 皮過形成) の頻度及び重篤度の増加

13 (参照 3 3、7 5) 【13(EFSA(2015) p38)、46】

14
15 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 70 mg/kg 体重
16 /日 (塩素酸イオンとして) と判断した。
17

18 g. 反復投与毒性 (甲状腺毒性) のまとめ
19

中江専門委員：

- ・甲状腺毒性に関するまとめを設定する
- ・e の試験 (ラット 90 日) において、重篤度が高く限局性が低いのは、1,000 及び 2,000 mg/L
- ・f の試験 (ラット 105 日、e よりも長期) において、2,000、4,000 及び 6,000 mg/L で毒性影響が認められる (500 及び 1,000 mg/L では認められない)
- ・c の試験 (ラット 21 日) において、125 mg/L では甲状腺に係る毒性影響は認められない
- ・以上より、低用量では、重篤度が低く限局性が高いことから、可逆性で一過性の変化と言えるのではないかと。よって、高用量での毒性と低用量での毒性は質的に異なると言えるのではないかと
- ・それぞれの試験に対する NOAEL/LOAEL 等の値は記載したとおりだが、これらの試験から総合的に判断した場合、低用量での毒性所見から甲状腺に係る

NOAEL/LOAEL 等の値をとる必要はないと考える

吉田委員・山添委員：

・複数の試験を総合的に考えて、投与による影響と毒性影響の境目を判断いただくことは可能でしょうか。

・dの試験（ラット4、21、90日）において、ホルモンへの影響が測定されており、短期間における影響の方が長期間よりも大きいと推察される。よって、一過性の変化と言えるのではないかと（Figure1参照）

・同じくdの試験において、125 mg/Lで毒性影響は認められない。よって、eの試験（ラット90日）における100 mg/L以下、とりわけ、1及び10 mg/Lで認められる所見については、投与に関連する影響としてはとらざるを得ないが、dの試験においてホルモンへの影響がないことも踏まえ、毒性影響とする必要はないのではないかと。（発がん性のbの試験（ラット2年）においては、125 mg/Lで甲状腺濾胞上皮肥大が認められているため、100 mg/Lについては明確に判断できない可能性がある）

中江専門委員：

用量依存的に規模が拡大する一連の変化について、あるところを毒性でない影響、別のところを毒性影響と区別することは、科学的に好ましくありませんし、科学と異なる次元でも、結論ありきでの恣意的な判断であるとの謗りを受ける怖れがあり、それら両方の観点から避けるべきです。このひとつの試験の評価はあくまで最低用量をLOAELとせざるを得ず、しかし複数の試験を総合的に評価した場合に「低用量の変化は、毒性影響であるが、恒常性・進展性を獲得しホルモンレベル異常も伴うようになった高用量の変化と質的に違う」という立場を取るべきと考えます。

石塚専門委員：

最後に総合的な判断をするとし、eおよびdのそれぞれの論文に関してはそれぞれの判断評価をする方が良いと思いました。そういたしますと、やはり一旦、各論文で、dの試験では、NOAELは16 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）eの試験では、LOAELが0.07 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）との評価になると思われます。その後に、「まとめ」として総合的な評価を記載してはいかがでしょうか？

1
2
3
4
5
6
7
8

⑤ 発がん性／慢性毒性【今回の評価書から新たに記載】

a. マウス2年間発がん性／慢性毒性試験（NTP（2005）、JECFA（2008）及びEFSA（2015）で引用）

B6C3F₁マウス（各群雌雄各50匹）に塩素酸ナトリウムを表45-1のような投与群を設定して、2年間飲水投与する試験が実施されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

表 45-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、40、80、160 mg/kg 体重/日 雌：0、30、60、120 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、31、62、125 mg/kg 体重/日 雌：0、23、47、94 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 45-2 のとおりである。

表 45-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/L	・ 軽微な甲状腺濾胞細胞肥大の増加 (雌) ・ 卵巣の顆粒膜細胞過形成の増加 (雌)
500 mg/L 以上	・ 睪島の腺腫及び癌合算での増加傾向 (2,000 mg/L で背景値を超える) (雌) ・ 骨髄の過形成の増加 (雌)

なお、生存率及び飲水量は対照群と変わらず、投与 84 週以後の 500 mg/L 又は 1,000 mg/L 投与群及び投与 88 週以後の 2,000 mg/L 投与群の雌では、対照群より体重が低かったとしている。

試験実施者によれば、雄では、本試験の投与量で発がん性は認められないとしている。また、雌では、500 mg/L 又は 1,000 mg/L 投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に高く、2,000 mg/L 投与群でも統計学的に有意でないが増加していたが、一次的な用量相関性がないこと及び肝細胞腺腫と合算すると発生頻度の増加がないことより、投与に関連した変化でなかったとしている。さらに、1,000 mg/L 投与群の雌では、甲状腺の嚢胞状変性が有意に増加していたが、一次的な用量相関性がないことより、加齢性病変であって投与に関連した変化でなかったとしている。

EFSA (2015) は、本試験の最低用量投与群の雌で認められた体重増加の抑制及び睪臓ランゲルハンス島細胞の腺腫発生の増加の結果では、NOAEL を設定できず、LOAEL を 30mg/kg 体重 (23 mg/kg 体重 (塩素酸イオンとして)) と判断している。(参照 4、33、72)

【12(JECFA(2008) p18)、13(EFSA(2015) p40)、41(NTP) p53】

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を雄で最高用量である 125 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)、雌で 23 mg/kg 体

重/日（塩素酸イオンとして）と判断した。

事務局より：

500 mg/L以上の豚島の腺腫及び癌合算での増加傾向につきましては、背景データ（0～4%）の範囲内とも思われます（【41】 p48 Table13）が、毒性とすることよろしいでしょうか。

中江専門委員：

毒性としてけっこうです。これも、「用量依存性に規模が拡大する変化」です。生物学的有意性は、統計学的有意性を凌駕するものです。

b. ラット2年間発がん性／慢性毒性試験（NTP（2005）、JECFA（2008）及びEFSA（2015）で引用、GLP）

F344/Nラット（各群雌雄各50匹）に塩素酸ナトリウムを表46-1のような投与群を設定して、2年間飲水投与する試験が実施されている。

表 46-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、125、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日として換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、5、35、75 mg/kg 体重/日 雌：0、5、45、95 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、4、27、59 mg/kg 体重/日 雌：0、4、35、74 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表46-2のとおりである。

表 46-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2,000 mg/L	・脾臓の造血細胞の増加 ・甲状腺濾胞細胞癌の増加	・甲状腺濾胞上皮石灰化の増加 ・甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌合算での増加
1,000 mg/L 以上	骨髄の過形成の増加	甲状腺濾胞上皮の肥大及び石灰化の増加
125 mg/L 以上	甲状腺濾胞上皮肥大の増加	

なお、生存率、平均体重及び飲水量は対照群と変わらなかったとしている。

1 また、雄の 2,000 mg/L 投与群で単核球性白血病が増加したが、試験
2 実施者は、その頻度が全投与群で背景値の範囲であるとともに、対照群
3 の頻度が背景値の下限及び投与群の頻度の平均値に近似することより、
4 この病変の増加が塩素酸ナトリウムの投与に関係したものでないと結論
5 付けている。(参考 7 2) 【41(NTP)】

6
7 EFSA (2015) は、雌における甲状腺濾胞細胞に局限した石灰化の重
8 症度は、2,000 mg/L で増加していたが、これが一般的な加齢変化である
9 もの、塩素酸ナトリウムのばく露で発生が増加した可能性があるとし
10 ている。

11
12 EFSA (2015) は、雄の最低投与量での甲状腺濾胞細胞の肥大の増加
13 の結果からでは NOAEL は設定できず、LOAEL を 5 mg/kg 体重/日 (4
14 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) と判断している。

15
16 JECFA (2008) は、本試験から NOAEL を得られなかったことから、
17 雄における甲状腺濾胞細胞の肥大の増加を根拠にベンチマークドース
18 (BMD) アプローチを適用し、BMDL₁₀ を 1.1 mg/kg 体重/日 (塩素酸
19 イオンとして) としている。(参照 4、3 3) 【12(JECFA(2008))、
20 13(EFSA(2015) p41・42)】

21
22 本専門調査会としては、本試験における一般毒性の LOAEL を 4 mg/kg
23 体重/日 (塩素酸イオンとして) と判断した。

24
事務局より：

本試験の LOAEL は、非発がん性の所見由来であることから、一般毒性の、とさせて
いただいでよろしいでしょうか。

中江専門委員：

結構ですが、それなら、発がん性に関する評価を別に記載する必要があります。さら
に、少なくともこの評価書に記載されている発がん性試験については、全て、発がん
性と非発がん毒性の評価を併記せねばなりません。

25
26 c. ラット 27 週間二段階発がん性試験 (JECFA (2008) 及び EFSA (2015)
27 で引用 (Kurokawa ら (1985)))

28 F344 ラット (各群雄 15 匹) に *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチル
29 -ニトロサミン (EHEN) (0.05%) 又は蒸留水をイニシエーション
30 処理期の 2 週間に、3 回/週投与した後、塩素酸ナトリウム又は塩素酸
31 カリウムを表 47 のような投与群を設定して、25 週間飲水投与する試

1 験が実施されている。

2
3

表 47 用量設定

用量設定	EHEN イニシエーション処理 (+) 0% (対照群：蒸留水)、1% (塩素酸ナトリウム)、1% (塩素酸カリウム)
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0%、1% (塩素酸ナトリウム)、1% (塩素酸カリウム)
mg/kg 体重/日 として換算	EHEN イニシエーション処理 (+) 0、686.2 (塩素酸ナトリウム)、675.0 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0、654.4 (塩素酸ナトリウム)、667.2 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
塩素酸塩として 換算 ⁽¹⁹⁾	EHEN イニシエーション処理 (+) 0、535 (塩素酸ナトリウム)、510 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0、459 (塩素酸ナトリウム)、460 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日

4
5
6
7
8
9

その結果、EHEN イニシエーション処理をしない群では、腎腫瘍の発生がなく、イニシエーション処理後に塩素酸ナトリウムを投与した群では、腎臓がんの発生数が増加したが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかったとされている。

10
11
12
13

Kurokawa らによれば、塩素酸ナトリウム及び塩素酸カリウムの腎臓がんに対するプロモーション作用はないとされている。(参照 4、33) 【12(JECFA(2008)p19)、13(EFSA(2015) p42)】

14
15
16
17

本専門調査会としては、塩素酸ナトリウムに腎がんプロモーション作用がないことを評価するが、本試験が二段階発がんモデルを用いていることから、本試験における NOAEL を判断すべきでないと考えた。

18
19

⑥ 生殖発生毒性 【今回の評価書から新たに記載】

事務局より：

EFSA (2015) で引用されている知見のうち、アフリカツメガエルに対する知見 (Brennan ら (2005)) は記載しておりません。

20

北條専門委員、宇佐見専門委員：

生殖発生毒性試験の NOAEL の判断の表記は、NOAEL の判断が可能な場合は原則として以下のようなルールにしてはどうかと思い、御提案させていただきます。

まず、被験物質を暴露された親動物を交配・妊娠・分娩させて児動物を得る生殖毒性試験（農薬等では繁殖毒性試験）については、親動物の体重低下等を評価する「親動物の一般毒性」、親動物の生殖能を評価する「生殖毒性（農薬等では繁殖毒性）」、および生まれた児動物の体重低下や生存性等を評価する「児動物に対する毒性」の3項目について NOAEL の判断を表記する。

また、妊娠期間中に被験物質を暴露された母動物を分娩前に安楽死させて妊娠子宮を摘出し、子宮内での胚の死亡率の確認、生存胎児の体重等の測定、および生存胎児の奇形学的検査を行う発生毒性試験（農薬等では催奇形性試験）については、母動物の体重低下等を評価する「母動物の一般毒性」と、子宮内での胚死亡率の変化、生存胎児の体重等の低下、生存胎児の奇形学的検査結果を評価する「発生毒性」の2項目について NOAEL の判断を表記し、発生毒性試験ではさらに奇形学的検査結果に基づく奇形誘発性（催奇形性）の有無の判断も表記する。

なお、NOAEL の判断ができない場合は、当該 NOAEL に関して記載しないこととなります。

そのほか、投稿論文のように変則的な実験設計で行なわれた試験では、生殖毒性試験でも奇形が認められる場合や、発生毒性試験でも分娩障害などの生殖能に関わる変化がみられる場合が想定され、それぞれの場合には発生毒性や生殖毒性に係る判断も表記すると思われます。

1

北條専門委員、宇佐見専門委員：

「CD ラット」はチャールス・リバーで生産された SD (Sprague Dawley) 系ラットのことで、一般的な系統名ではなく、商標に類する表記と思われます。評価書（案）内での系統名の表記に関するルールを決めていただけると幸いです。

2

3

a. ラット発生毒性試験 (WHO (2005)、NTP (2005) 及び JECFA (2008) で引用 (Bio/dynamics Inc. (1987b) (原著論文未確認)))

4

5

CD ラット (雌、匹数不明) に塩素酸ナトリウムを表 48 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠 20 日に剖検する試験が実施されている。

6

7

8

9

表 48 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

10

1 その結果、母動物の体重・体重増加量、摂餌量、臨床所見、子宮内
2 着床数及び剖検所見に、投与に関連した影響はなかったとしている。

3 また、胎児の体重と性比に影響はなく、外表、内臓及び骨格の検査
4 で被験物質投与に関連する影響は認められなかったとしている。

5
6 試験実施者は、本試験条件下における生殖発生毒性の NOAEL を、
7 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 6、7 2)【第 3 版 9(35)、
8 41(NTPp16)】

9
10 JECFA(2008)は、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg
11 体重/日としている。(参照 4)【12(JECFA(2008)p29)】

12
13 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000
14 mg/kg 体重/日と判断した。

15
16 **b. ラット発生毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) で引
17 用 (Schroeder (1987b) (未公表))、GLP)**

18 SD ラット (各群雌 24 匹、9 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 49 の
19 ような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠
20 20 日に胎児検査をする試験が実施されている。

21
22 **表 49 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、8、78、780 mg/kg 体重/日

23
24 その結果、被験物質投与による母動物及び胎児に対する毒性は認め
25 られなかったとしている。

26
北條専門委員、宇佐見専門委員：

胎児の外表異常は対照群にも認められており、記載する必要はないと思います。

また、本試験の予備試験についても記載がありましたが、投与量の範囲も同じで、
動物数が少ないだけなので、記載する必要は無いと思います。

27
28 EU 評価報告書素案 (DAR : Draft Assessment Report) DAR (2008)
29 及び EFSA (2015) は、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000
30 mg/kg 体重/日 (780 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) として
31 いる。また、EU DAR (2008) は、ラットにおける催奇形性は認めら

れないとしている。(参照 3 3、7 6)【13(EFSA(2015) p47)、37 p243】

本専門調査会としては、本試験における、母動物の一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。また、ラットにおける催奇形性は認められないと判断した。

c. ラット一代生殖毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) で引用 (Gaoua (2004a) (未公表)))

SD ラット (各群雌雄各 6 匹、6 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 50-1 のような投与群を設定して、交配前 10 週間から離乳又は交尾後 25 日まで (雄については交配期間終了まで) 強制経口投与し、投与終了時に剖検する試験が実施されている。

表 50-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、40、200、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、31、156、780 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 50-2 のとおりである。

表 50-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物: 雌) ・下垂体前葉細胞の空胞化 (親動物: 雌雄) ・低体重、体重増加の抑制 (児動物)
200 mg/kg 体重/日以上	甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物: 雄)

なお、親動物について、死亡、臨床所見及び摂餌量に、投与に関連した影響はなかったとされている。

EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) は、生殖毒性に係る NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日 (780 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) とし、親動物の一般毒性に係る NOAEL を雄で 40 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日と判断している。また、児動物に対する毒性に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3 3、7 6)【13(EFSA(2015) p46)、37 p233】

本専門調査会としては、本試験における親動物の一般毒性に係る NOAEL は 40 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラット二世代生殖毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) で引用 (Gaoua (2004b) (未公表))、GLP)

SD ラット (各群雌雄各 25 匹、6 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 51-1 のような投与群を設定して、F₀ 及び F₁ 動物について、交配前 10 週間からそれぞれ F₁ 及び F₂ 動物の離乳まで強制経口投与し、投与終了時に剖検する試験が実施されている。

表 51-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、70、500 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、8、55、390 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 51-2 のとおりである。

表 51-2 毒性所見

投与群	毒性所見
500 mg/kg 体重/日	F ₀ <ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (雌雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (雌) ・赤血球数及びヘモグロビン量の減少 (雄) ・平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少 (雌雄)
	F ₁ <ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (親動物：雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物：雌雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (親動物：雌)
70 mg/kg 体重/日以上	F ₀ <ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (雄) ・赤血球数及びヘモグロビン量の減少 (雌)
	F ₁ <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (親動物：雄)

なお、以下のような所見も認められている。

- ・ 500 mg/kg 体重/日投与群で、原始卵胞数の増加 (F₀雌)、発育卵

1 胞数の減少 (F₀雌) 及び下垂体細胞の空胞化 (F₀雄及び F₁雄)
2 なお、F₁ラットでは血液学的検査は実施されていない。

3
4 また、F₀雄及び F₁雄で認められた脾臓重量の増加は、損傷した赤
5 血球が脾臓で除去される時に見られる現象と推測されている。

6 さらに、F₀雌で認められた卵胞数の変化は、個体変動の範囲内とさ
7 れ、F₀雄及び F₁雄で認められた下垂体細胞の空胞化は被験物質の投与
8 とは関連していないとされている。

9 なお、離乳時までの児動物には、被験物質の投与に関連した影響は
10 認められなかったとされている。

11
12 EU DAR (2008) は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL
13 を雌雄とも 70 mg/kg 体重/日とし、生殖毒性及び児動物に対する毒性
14 に係る NOAEL を雌雄とも 500 mg/kg 体重/日としている。(参照 7
15 6) 【37 p235】

16
17 EFSA (2015) は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL を雄
18 で 10 mg/kg 体重/日、雌で 70 mg/kg 体重/日とし、生殖毒性及び児動
19 物に対する毒性に係る NOAEL を雌雄とも 500 mg/kg 体重/日として
20 いる。(参照 3 3) 【13(EFSA(2015) p47)】

21
22 本専門調査会としては、本試験における親動物の一般毒性に係る
23 NOAEL を 10 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg
24 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と
25 判断した。

26
27 e. ウサギ発生毒性試験 (EU DAR (2008)、NTP (2005) 及び EFSA
28 (2015) で引用 (George ら (2002)))

29 ニュージールランドホワイトウサギ (各群雌 24 匹) に塩素酸ナトリ
30 ウムを表 52-1 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 29 日の間、
31 強制経口投与し、妊娠 30 日に胎児検査をする試験が実施されている。

32
33 表 52-1 用量設定

用量設定	0、100、250、475 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、78、195、371 mg/kg 体重/日

34
35 その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 52-2 のとおりで
36 ある。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

表 52-2 毒性所見

投与群	毒性所見
250 mg/kg 体重/日以上	・ 橙色/暗橙色の尿、あるいは褐色/濃褐色の尿：頻度の増加（母動物） ・ 無尿/乏尿：頻度の増加（母動物）

また、投与期間中に各投与群で妊娠雌ウサギが1匹ずつ死亡したが、被験物質投与に関連するものではないとされている。

さらに、胚の死亡・吸収、胎児の生存率、胎児の体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格の所見に被験物質投与に関連する影響は認められなかったとされている。

EU DAR (2008)、NTP (2005) 及び EFSA (2015) によれば、本試験条件下において、被験物質投与に関連した発生毒性は認められないとしている。(参照 3 3、7 2、7 6) 【13(EFSA(2015) p47)、41(NTP p16)、37p244】

EU DAR (2008) は、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に臨床所見としてみられた血尿を示唆する尿の色及び腎疾患を示唆する尿の排泄量の変化を毒性影響とし、本試験の母動物の一般毒性に係る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、発生毒性に係る NOAEL を 475 mg/kg 体重/日としている。(参照 7 6) 【37p244】

本専門調査会としても、本試験における母動物の一般毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 475 mg/kg 体重/日と判断した。また、ウサギにおける催奇形性は認められないと判断した。

f. 参考資料

(a) マウス精子形態異常試験 (Meier ら (1985))

B6C3F1 マウス (各群雄 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 53 のような投与群を設定して、5 日間強制経口投与した後の 1、3 及び 5 週に精巣上体尾部から採取した精子頭部の形態を観察する試験が実施されている。

表 53 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.2、0.5、1 mg/mL
------	-------------------------

塩素酸イオンとして換算	0、8、20、40 mg/kg 体重/日
-------------	----------------------

1
2
3
4

その結果、形態異常精子の出現率に被験物質投与の影響は認められなかったとされている。(参照 4 7) 【42】

北條専門委員、宇佐見専門委員：
 マウス精子形態異常試験については、第3版評価書では遺伝毒性の項目に記載されておりましたが、生殖毒性の評価項目に該当すると思われるので、生殖発生毒性の項目に記載しました。ただし、当該試験は精子の形態異常にのみ着目した特殊な試験なので、NOAELの判断に用いない参考資料としてよいと思います。

5
6
7
8
9
10
11
12
13

⑦ ヒトにおける知見【今回の評価書から新たに記載】

a. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (EFSA (2015) で引用))

上述 (p50) の報告において、21～35 歳の健常男性 (各群 10 名) に塩素酸イオンを含む飲料水 (1 L/日) を表 54 のような投与群を設定して用量漸増法で飲水経口摂取させる試験が実施されている。

表 54 用量設定 (塩素酸イオンとして)

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
------	-------------------------------

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

その結果、いずれの処理群においても、摂取に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 6 5、6 6、6 7) 【48、49、50】

EFSA (2015) は、総ビリルビン量、血清鉄及びメトヘモグロビン量に僅かな変化が認められたが、臨床的に重要な所見はなかったとしている。(参照 3 3) 【13(EFSA(2015) p48)】

b. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (EFSA (2015) で引用))

上述 (p50) の報告において、同じ被験者に、塩素酸ナトリウムを表 55 のような投与群を設定して、12 週間飲水経口摂取させる試験が実施されている。

表 55 用量設定

用量設定	5 mg/L (飲水中、0.5 L/日、塩素酸イオンとして)
------	--------------------------------

塩素酸イオンと
して換算⁽²³⁾

36 µg/kg 体重/日

1
2 その結果、ヘモグロビン電気泳動において異常ヘモグロビンの僅か
3 な産生が認められたが、投与群・対照群のいずれも散在していたとさ
4 れている。

5
6 また、尿素窒素量及び平均赤血球ヘモグロビン量に線形傾向は認め
7 られなかったとされている。その他、いずれの処理群においても、摂
8 取に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 6 5、6 6、
9 6 7) 【48、49、50】

10
11 EFSA (2015) は、尿素窒素量に変化の傾向が認められたが、生理学的
12 に重要な所見は認められなかったとしている。(参考 3 3)
13 【13(EFSA(2015) p49)】

14
15 c. 介入試験まとめ

16 EFSA (2015) は、以上の 2 試験を踏まえ、NOAEL を 36 µg/kg 体
17 重/日 (塩素酸イオンとして) と判断している。(参考 3 3)
18 【13(EFSA(2015) p49)】

19
20 本専門調査会としても以上の 2 試験を踏まえ、介入試験における
21 NOAEL を最高用量である 36 µg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)
22 と判断した。

23
事務局より：

上記の他に、ヒトにおける知見として、要請者からは、塩素酸ナトリウムによる中
毒事故の知見 (Helliwell & Nunn (1979) 【47】) が提出されましたが、記載してお
りません。

祖父江専門委員：

高濃度の中毒事故の知見ですので、記載しなくていいと思います。

介入試験の NOAEL は、36 µg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして) と考えます。

森田専門委員：

問題ありません。

24

²³ EFSA により、体重を 70 kg として換算されている。

1 (3) その他

2 ① 次亜塩素酸水に係る知見（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）よ
3 り引用）【第3版評価書で審議済】

4 次亜塩素酸水の安全性については、強酸性（pH 2.5、有効塩素濃度 50
5 ～60 mg/kg）及び微酸性（pH 5.5、有効塩素濃度 70 mg/kg）次亜塩素
6 酸水について多くの報告があり、その中で急性経口毒性試験、皮膚刺激
7 性試験、急性眼刺激性試験、皮膚感作性試験、口腔粘膜刺激性試験、復
8 帰突然変異試験及び染色体異常試験において、変化は認められなかつた
9 とされている。また、細胞毒性に関しては、高濃度においてやや細胞の
10 増殖が抑制されたが、他の市販の消毒薬と比較して毒性の少ないことを
11 認めている。弱酸性次亜塩素酸水（pH 2.7～5.0、有効塩素濃度 10～60
12 mg/kg）については、「弱酸性次亜塩素酸水（pH 2.7～5.0）の主要な化
13 学種は、現在、食品添加物として使用されている強酸性次亜塩素酸水、
14 次亜塩素酸ナトリウム、高度サラン粉等に含まれるものとほぼ同じであ
15 り、また、使用後の残留性も無いことから、申請者は安全性に問題はな
16 いと考えている」とされている。（参照 2 1）【第 3 版 43】

17 事務局より：

上記については、第3版評価書に記載されておりましたが、本評価書では、次亜塩素酸水に関する知見は参考資料としており、直接の毒性に関する知見でもないことから、その他として整理いたしました。

18 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

19 1. 最終食品への残留

20 規格基準改正要請者によれば、ASC で処理した食品に残留が考えられる化合
21 物として、亜塩素酸塩及び塩素酸塩を対象とした残留性試験が実施されている。

22 なお、規格基準改正要請者によれば、二酸化塩素（ClO₂）については、ASC
23 を使用した場合の生成量は非常に少ないこと、また生成されたとしても揮発性
24 が非常に高く残留が考えられないこと、塩化物イオンについては、食品に本来
25 含まれる塩化物成分と比較してごく僅かであることから、いずれも試験の対象
26 としなかったとされている。（参照 1）【本体】

27
28 JECFA によれば、二酸化塩素の生成量は、どのような場合も 1～3 mg/L を
29 超えない程度であるという報告があるとされている。また、上述（p10）のと
30 おり、二酸化塩素は揮発性であることから、ASC が適切に使用された場合、二
31 酸化塩素は対象食品に残留しないとしている。ASC 処理に由来する塩化物イオ
32 ンは、食品に既に存在する量と比較して無視できるとしている。（参照 4）
33 【12(JECFA(2008)p38)】
34

1
2 (1) 牛肉及び鶏肉における亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留性試験

3 規格基準改正要請者によれば、EPA の公定法 (Method 300.1
4 Determination of Inorganic Anions in Drinking Water by Ion
5 Chromatography) に準じて残留性試験が実施されている。

6 市販の赤身肉及び鶏肉 (3×1×1.5 インチ (約 7.62×2.54×3.81 cm、重
7 量 40~50 g)) を、100 mL の ASC 水溶液 (1200 µg/mL、pH2.5) に 30
8 秒間浸漬させ、1、2、18、22 及び 48 時間液切りをし、液切り完了後、試
9 料を 100 mL の水に浸漬させ 30 秒間攪拌し、表面に付着している ASC 水
10 溶液残渣を水中に抽出し、抽出液中の亜塩素酸イオン又は塩素酸イオン含
11 量の残留濃度をイオンクロマトグラフィーにより測定する試験が実施さ
12 れている。

13 その結果、表 56 のとおり、赤身肉、鶏肉いずれにおいても、48 時間ま
14 までに亜塩素酸イオン、塩素酸イオン共に検出下限値を下回る残留量に減少
15 した。亜塩素酸イオンは、赤身肉では液切り 1 時間以降で検出下限値未満、
16 鶏肉では液切り 18 時間以降で定量下限値未満、48 時間で検出下限値未満
17 となった。塩素酸イオンについては、赤身肉では液切り 48 時間で検出下
18 限値未満、鶏肉では液切り 18 時間以降で検出下限値未満となったとされ
19 ている。

20 なお、試料中の各イオンの残留濃度は、抽出液中の各イオン濃度 (µg/mL)
21 ×101⁽²⁴⁾ (mL) / (赤身肉 : 45 g 又は鶏肉 : 40 g) を用いて換算されて
22 いる。また、抽出液中の濃度が検出下限値 (亜塩素酸イオン < 0.025 µg/mL
23 及び塩素酸イオン < 0.043 µg/mL) 又は定量下限値 (亜塩素酸イオン <
24 0.075 µg/mL 及び塩素酸イオン < 0.074 µg/mL) を下回った場合、試料中
25 の残留濃度は、検出下限値又は定量下限値を用いて換算されている。(参
26 照 77) 【20】

27
28 表 56 亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留濃度

時間	赤身肉		鶏肉	
	亜塩素酸イオン残留濃度 (mg/kg)	塩素酸イオン残留濃度 (mg/kg)	亜塩素酸イオン残留濃度 (mg/kg)	塩素酸イオン残留濃度 (mg/kg)
1	<0.056 ⁽²⁵⁾	1.481	1.338	<0.187 ⁽²⁶⁾
2	<0.056 ⁽²⁵⁾	0.651	0.354	<0.187 ⁽²⁶⁾
18	<0.056 ⁽²⁵⁾	0.224	<0.189 ⁽²⁶⁾	<0.109 ⁽²⁵⁾

²⁴ 抽出液 100 mL + エチレンジアミン溶液(亜塩素酸イオンおよび塩素酸イオンの保存料として添加) 1 mL = 試料液 101 mL

²⁵ 検出下限値を下回った試料

²⁶ 定量下限値を下回った試料

22	<0.056 ⁽²⁵⁾	0.224	<0.189 ⁽²⁶⁾	<0.109 ⁽²⁵⁾
48	<0.056 ⁽²⁵⁾	<0.097 ⁽²⁵⁾	<0.063 ⁽²⁵⁾	<0.109 ⁽²⁵⁾

2. 一日摂取量の推計

(1) JECFAにおける摂取量推計

2007年、JECFAは、ASC残留物である亜塩素酸塩及び塩素酸塩の摂取量を推計している。この推計は、使用対象である食肉類、魚介類、果実類及び野菜類の全ての食品が、500～1,200 mg/L、pH2.5～2.9のASCに噴霧又は浸漬、又は50～150 mg/L、pH2.8～3.2のASCに浸漬によって処理されたと仮定して行われている。対象食品の摂取量は、WHO/FAOが提供する13 GEMS/Food Consumption Cluster Diets データベース及びEUの食品摂取データベースを基に推計されている。

JECFAは、GEMS/Foodのデータベースを用いた場合、亜塩素酸塩の摂取量は0.2～0.7 µg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）、塩素酸塩の摂取量は0.1～0.6 µg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）であったとしている。また、EUの食品摂取データベースを用いた場合、亜塩素酸塩の摂取量の平均値～95パーセンタイル値は0.9～2.8 µg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）、塩素酸塩は0.3～0.6 µg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）であったとしている。いずれのデータベースを使った結果も、亜塩素酸イオン、塩素酸イオンの各ADIの10%以下であったとしている。（参照4）【12(JECFA(2008))】

(2) 我が国における一日摂取量の推計

規格基準改正要請者は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の一日摂取量を、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンについて、別紙3の表57及び表58のように推計している。

食品の摂取量は平成24年の国民健康・栄養調査を用い、日本人の平均体重を55.1 kgとしている。なお、卵殻からの摂取量は無視しうる量と考えられるため、推計には含めていない。（参照78、19）【55、22】

上述（p82）の報告のように、牛肉又は鶏肉に残留する亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンはASC処理の48時間後には検出されていないが、摂取量の推計にあたっては、過大な見積りとして検出下限値の量が残留すると仮定している。推計に当たっては、既に使用が認められている添加物「亜塩素酸ナトリウム」及び添加物「亜塩素酸水」が使用された場合に残留する亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの摂取量も含めたとされている。

なお、複数の亜塩素酸系の殺菌料の使用が認められている食品群については、亜塩素酸系の殺菌料の性質から同じ食品が二度以上はこれら殺菌料で処理されることが考えにくいため、いずれか一つの殺菌料で処理される

1 と仮定されている。

2
3 **a. 亜塩素酸イオンの摂取量推計**

4 規格基準改正要請者は、亜塩素酸イオンの検出下限値について、ASC
5 処理時の検出下限値と、食品安全委員会による添加物評価書「亜塩素酸
6 ナトリウム」(第3版)及び添加物評価書「亜塩素酸水」(第2版)にお
7 いて使用された検出下限値を比較し、より過大な見積もりになるように
8 以下のように値を使用している。(参照19、22)【22、52】

9 添加物「亜塩素酸水」のみが対象である精白米、豆類及び藻類には、
10 亜塩素酸水の分析法の検出下限値 1 mg/kg を、添加物「亜塩素酸ナトリ
11 ウム」又は添加物「亜塩素酸水」の対象となる肉類には、亜塩素酸ナト
12 リウムの分析法の検出下限値より高い値である亜塩素酸水の分析法の検
13 出下限値 5 mg/kg を、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩
14 素酸水」の対象となる魚介類には、亜塩素酸水の分析法の検出下限値よ
15 り高い値である亜塩素酸ナトリウムの分析法の検出下限値 5 mg/kg を、
16 添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の対象となる
17 野菜類及び果実類には、いずれの分析法でも同じ検出下限値 1 mg/kg が
18 用いられている。

19 その結果、別紙3の表 57 のように、亜塩素酸イオンの一日摂取量は
20 0.0254 mg/kg 体重/日と推定されている。

21
22 **b. 塩素酸イオンの摂取量推計**

23 規格基準改正要請者は、塩素酸イオンの検出下限値について、添加物
24 「亜塩素酸ナトリウム」の対象である肉類には、上述 (p82) の報告の抽
25 出液の検出下限値である 0.043 µg/mL を牛肉又は鶏肉の重量当りに換
26 算した残留濃度のうち、最も高い値である鶏肉の 0.109 mg/kg が用いら
27 れている。添加物「亜塩素酸ナトリウム」以外の亜塩素酸系殺菌料の使用
28 を仮定した肉類以外の食品群については、JECFA (2008) で用いられた
29 塩素酸イオンの残留データを使用し、野菜類及び果実類には検出下限
30 値の 0.01 mg/kg、魚介類には検出下限値の 0.1 mg/kg が用いられている。
31 残留データがない精白米、豆類及び藻類については、過剰な見積もりと
32 なる魚介類の検出下限値の 0.1 mg/kg が用いられている。(参照4)
33 【12(JECFA(2008))、55】

34 その結果、別紙3の表 58 のように、塩素酸イオンの一日摂取量は
35 0.0008 mg/kg 体重/日と推定されている。

36
森田専門委員：

表現として、過剰な見積もり、過大な見積もりという表現ではなく、保守

的などという用語の方がよいと考えます。もしくは単に「検出限界値の量が残存すると仮定して」「より高いほうの検出限界値を採用して」といった表現のみでよいと思います。

事務局より：

第3版評価書では、“過剰な見積もり”と記載しておりますが、いかがでしょうか。

1

2

3

IV. 食品健康影響評価

事務局より：

第3版の記載は以下のとおりです。

亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸 (HClO_2) になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO_2) のほか、塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等の生成も考えられるものである。そのため、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトでの試験から得られた安全性データを基に、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) に係る知見も適宜参照しつつ亜塩素酸ナトリウムの毒性を検討することとした。

亜塩素酸ナトリウム等の安全性試験成績を評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。発がん性は認められなかった。遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験でみられた陽性反応は弱いものであり、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られているものの、高用量まで試験された小核試験において陰性であったことから、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えられた。

さらに、混入の可能性が指摘された臭素酸について、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて調製した水溶液中の実測データを基に評価した限りにおいて、臭素酸が検出されないことを確認した。

亜塩素酸ナトリウムの NOAEL の最小値は、ラットを用いた二世世代繁殖試験結果に基づき、聴覚驚愕反応の低下を根拠に亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日と考えられることから、亜塩素酸ナトリウムの ADI は、安全係数を 100 とし、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日と

評価した。

なお、ヒトへの亜塩素酸ナトリウム投与による試験データは、いずれも上記 ADI を支持するものと考えられる。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(ADI 設定根拠資料)	生殖毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F _{2b} : 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)
(安全係数)	100

1

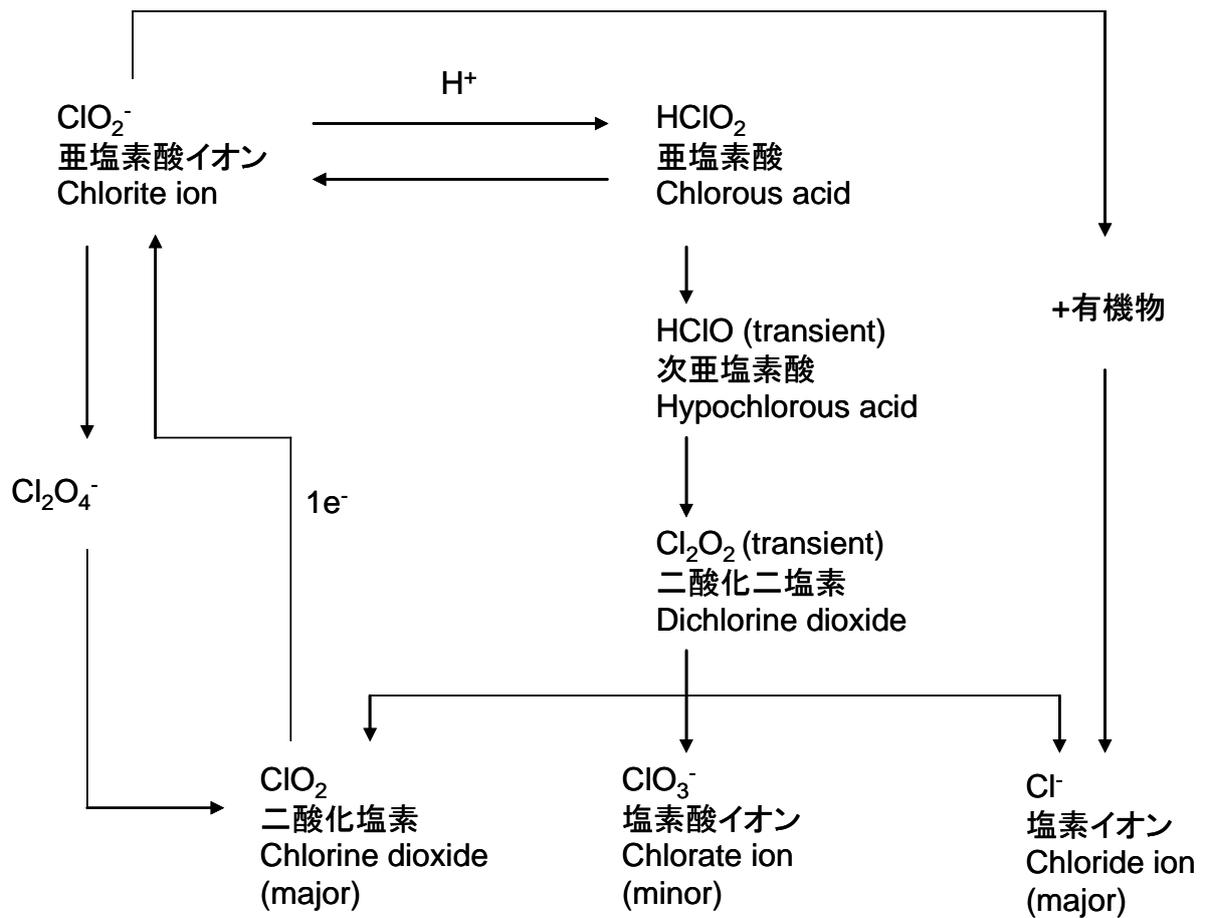
2

1 <別紙1：略称>

略称	名称等
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASC	Acidified Sodium Chlorite：酸性化亜塩素酸ナトリウム
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMD	Benchmark Dose：ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit：ベンチマークドーズ信頼性下限値
CONTAM パネル	Panel on Contaminants in the Food Chain：EFSAの「フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル」
cPAD	Chronic Population Adjusted Dose
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EHEN	N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)nitrosamine：N-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロサミン
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
EU DAR	European Union Draft Assessment Report：欧州連合 評価報告書素案
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GEMS	Global Environment Monitoring System：地球環境モニタリングシステム
GLP	Good Laboratory Practice：優良試験所規範
GRAS	generally recognized as safe：一般的に安全とみなされる
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase：グルコース-6-リン酸デヒドロギナーゼ
HSDB	Hazardous Substances Data Bank：有害物質データバンク
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
RfD	reference dose：参照用量
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
TERA	Toxicology excellence for risk assessment
TSH	Thyroid Stimulating Hormone：甲状腺刺激ホルモン
T3	Triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T4	Thyroxine：チロキシン
USDA	United States Department of Agriculture：米国農務省
WHO	World Health Organization：世界保健機関
WTO	World Trade Organization：世界貿易機関

1
2

1 <別紙 2 : 塩素系化合物の関係図>



2

3

4 参考資料 : U.S.FDA Environmental Assessment (1999): 64 Federal Register (1999) Sep.15

5

p.49982

6

1 <別紙3：一日摂取量の推計>

2 表 57 亜塩素酸イオンの摂取量推計

食品分類	食品の摂取量 (g/日)	食品への亜塩素酸イオン の残留量 (mg/kg)	亜塩素酸イオンの摂取量 (mg/kg 体重/日) 日本人の平均体重：55.1 kg
肉類	88.9	5.0	0.0081
魚介類	70.0	5.0	0.0064
精白米	154.7	1.0	0.0028
豆類	57.9	1.0	0.0011
野菜類	274.6	1.0	0.0050
果実類	107.0	1.0	0.0019
藻類	9.9	1.0	0.0002
合計			0.0254

3

4 表 58 塩素酸イオンの摂取量推計

食品分類	食品の摂取量 (g/日)	食品への塩素酸イオンの 残留量 (mg/kg)	塩素酸イオンの摂取量 (mg/kg 体重/日) 日本人の平均体重：55.1kg
肉類	88.9	0.109	0.0002
魚介類	70.0	0.100	0.0001
精白米	154.7	0.100	0.0003
豆類	57.9	0.100	0.0001
野菜類	274.6	0.010	0.0000
果実類	107.0	0.010	0.0000
藻類	9.9	0.100	0.0000
合計			0.0008

5

6

1 <参照>

- 1 エコラボ合同会社, 食品添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正に関する要請資料, 平成 27 年 8 月【本体】
- 2 厚生労働省, 亜塩素酸ナトリウムに係る添加物使用基準改正に関する食品健康影響評価について, 第 573 回食品安全委員会 (平成 27 年 8 月 18 日)【委員会資料】
- 3 亜塩素酸ナトリウム. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 195【第 3 版 1】
- 4 JECFA/WHO. WHO FOOD ADDITIVES SERIES 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Acidified Sodium Chlorite. 2008; 3-54. 【12(JECFA(2008))】
- 5 FSANZ. Final Assessment Report, Application A476 Acidified Sodium Chlorite as a Processing aid. 2003. Available online at: <http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/applicationa476acidifiedsodiumchloriteasaprocessingaid/index.aspx> [Accessed on March 24, 2015].【8】
- 6 カズノコに係わる亜塩素酸ナトリウムの使用認可申請に関する資料 (要請者作成資料)【第 3 版 30】
- 7 亜塩素酸ナトリウム液中の臭素酸試験法 (当会考案法) に関する照会事項への回答書 (要請者作成資料)【第 3 版 31】
- 8 食品安全委員会 : 食品健康影響評価の結果の通知について (清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008 年 11 月)) (平成 20 年 11 月 6 日府食第 1190 号)【第 3 版 32】
- 9 亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について (2007 年 12 月 25 日第 52 回添加物専門調査会資料 2-4) (<http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai52/tenkabutu52-siryoku2-4.pdf> (http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai52/tenkabutu52-siryoku1-1.pdf)【第 3 版 33】
- 10 IPA Database by CCFA. <http://www.ccfa.cc/IPA/>【追加 1】
- 11 Code of Federal Regulations, Title 21, Sec. 173.325. Available online at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=173.325> [Accessed on March 24, 2015].【3】
- 12 Kemp GK, Alcide Corp.: Food Additive Petition 0A4724-Acidified solutions of sodium chlorite for processing water applied to processed, comminuted or formed meat roducts 2001【第 3 版 35】

-
- ¹³ Food Safety and Inspection Service, USDA: Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat and Poultry Products 7120.1_Amend_6, June 1 (2006) 【第3版 39】
- ¹⁴ FDA 21CFR § 173.300 【第3版 41】
- ¹⁵ Health Canada. No objection letters (poultry, red meat, fish) 【6】
- ¹⁶ FSANZ. STANDARD 1.3.3 Processing Aids Table 14 【7】
- ¹⁷ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム. 2004. 【追加2】
- ¹⁸ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム (第2版). 2008. 【追加3】
- ¹⁹ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム (第3版). 2009. 【22】
- ²⁰ 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (回答). 府食第212号 (平成25年3月18日) 【追加4】
- ²¹ 食品安全委員会, 添加物評価書 亜塩素酸水 (2008年6月) (平成20年6月19日府食第677号) 【第3版 43】
- ²² 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸水 (第2版). 2012. 【52】
- ²³ 食品安全委員会, 添加物評価書 次亜塩素酸水 (2007年1月) (平成19年1月25日府食第94号) 【第3版 11】
- ²⁴ 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について 塩素酸. 2007. 【25】
- ²⁵ U.S. EPA: Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite, in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS), September 2000, EPA/635/R-00/007 【第3版 4】
- ²⁶ WHO: Chlorite and Chlorate in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. (2005) 【第3版 9(35)】
- ²⁷ Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD and Pfohl RJ: Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotone activity in young rats. The Toxicology. 1990: 347-524 【第3版 22】
- ²⁸ U.S. EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Inorganic Chlorates, July 2006, EPA/738/R-06/014 【追加6】

-
- ^{2 9} 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. 【第 3 版 19】
- ^{3 0} European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on the Evaluation of Antimicrobial Treatments for Poultry Carcasses (adopted on 14-15 April 2003) 【第 3 版 5】
- ^{3 1} EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. Question N° EFSA Q-2005-002. *The EFSA Journal* (2005) 297, pp.1-27. Available online at: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/297.htm> [Accessed on: February 27, 2015]. 【9】
- ^{3 2} EFSA. Assessment of the possible effect of the four antimicrobial treatment substances on the emergence of antimicrobial resistance, Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2007-203). *The EFSA Journal* (2008) 659, pp. 1-26. Available online at: www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/659.pdf [Accessed on: March 24, 2015]. 【10】
- ^{3 3} EFSA. Opinion of Risks for public health related to the presence of chlorate in food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *The EFSA Journal* (2015) 13 (5):4135. Available online at: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4135.htm>[Accessed on: July 6, 2015]. 【13(EFSA(2015))】
- ^{3 4} International Agency for Reseach on Cancer: Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human* 1991; 52: 145-139 【第 3 版 42】
- ^{3 5} Ni Y and Yin G: Disproportionation of chlorous acid at a strong acidity. *Ind. & Engin. Chem. Res.* 1998; 37: 2367-72 【第 3 版 2】
- ^{3 6} Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1984; 3: 261-267 【第 3 版 6】
- ^{3 7} Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: Kinetics of ClO₂ and effects of ClO₂, 亜塩素酸イオン and 塩素酸イオン in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *J. Environ. Path. & Toxicol.* 1980; 3: 431-49 【第 3 版 3】
- ^{3 8} Abdel-Rahman, M.S., Couri, D. & Bull, R.J. (1982) Metabolism and

-
- pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ. Health Perspect.*, 46, 19-23. **【26】**
- ^{3 9} Hakk, H., Smith, D. J. & Shappell, N. W. Tissue residues, metabolism and excretion of radiolabeled sodium chlorate (Na[³⁶Cl]O₃) in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 2034-2042. **【32】**
- ^{4 0} Smith D. J., Anderson R. C., Ellig D. A. & Larsen G. L. Tissue distribution, elimination, and metabolism of dietary sodium [³⁶Cl] chlorate in beef cattle. *J Agric Food Chem.* 2005a; 53(10): 4272-80. **【28】**
- ^{4 1} Smith, D. J., Oliver, C. E., Caron, J. S. & Anderson R. C. Effect of sodium [³⁶Cl] chlorate dose on total radioactive residues and residues of parent chlorate in beef cattle. *J. Agric. Food Chem.* 2005b; 53: 7352-7360. **【29】**
- ^{4 2} Smith D.J., Anderson R.C. and Huwe J.K.: Effect of sodium [³⁶Cl]chlorate dose on total radioactive residues and residues of parent chlorate in growing swine. *J Agric Food Chem.* 2006 Nov 1;54(22):8648-53. **【30】**
- ^{4 3} Smith DJ, Byrd JA, and Anderson RC: Total radioactive residues and residues of [³⁶Cl]chlorate in market size broilers. *J Agric Food Chem.* 2007 Jul 11;55(14):5898-903. Epub 2007 Jun 16. **【31】**
- ^{4 4} Smith, D. J., Oilver, C. E., Taylor, J. B. & Anderson, R. C. Invited review: Efficacy, metabolism, and toxic responses to chlorate salts in food and laboratory animals. *J. Anim. Sci.* 2012; 90: 4098-4117. **【33(Smith(2012))】**
- ^{4 5} Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food. Chem. Toxicol.* 1984; 22: 623-36 **【第 3 版 26】**
- ^{4 6} Feretti, D., Zerbini, I., Ceretti, E., Villarini, M., Zani, C., Moretti, M., Fatigoni, C., Orizio, G., Donato, F., & Monarca, S. Evaluation of chlorite and chlorate genotoxicity using plant bioassays and in vitro DNA damage tests. *Water Research.* 2008; 42: 4075-4082. **【45】**
- ^{4 7} Meier JR, Bull RJ, Stober JA and 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: 201–11. **【42】**
- ^{4 8} Hayashi M, Kishi M, Sofuni T and Ishidate M: Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food. Chem. Toxicol.* 1988; 26: 487-500 **【第 3 版 27】**
- ^{4 9} Musil J, Knotek Z, Chalupa J and Schmidt P: Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Technol.*

-
- Water 1964; 8:327-46 【第 3 版 7】
- 5 0 Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. IndustrialBio-Test Laboratory's report to Olin Corporation (1973) (IBT No. J2119). (Cited in 10)). 【第 3 版 8】
- 5 1 Moore GS and Calabrese EJ: Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 31-37 【第 3 版 12】
- 5 2 Heffernan WP, Guion C and Bull RJ: Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology* 1979; 2: 1487-1499 【第 3 版 10】
- 5 3 Harrington RM, Romano RR, Gates D and Ridgway P: Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1995; 14: 21-33【第 3 版 13】
- 5 4 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) 【第 3 版 14】
- 5 5 Couri D and Abdel-Rahman MS: Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology.* 1980; 3: 451-460 【第 3 版 15】
- 5 6 Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig A and Boston J: Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in nonhuman primate. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 47-55 【39】
- 5 7 Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M et al.: Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Hlt. Perspect.* 1986; 69: 221-235 【第 3 版 17】
- 5 8 Carlton BD, Habash DL, Basaran AH, George EL and Smith MK: Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ. Res.* 1987; 42: 238-245 【第 3 版 18】
- 5 9 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. 【第 3 版 20】
- 6 0 Couri D, Miller CH, Bull RJ, Delphia JM and Ammer EM: Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague-Dawley rats. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 25-29 【第

- ^{6 1} Suh DH, Abdel-Rahman MS and Bull RJ: Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1983; 3: 75-79 【第 3 版 23】
- ^{6 2} Harrington RM, Romano RR and Irvine L: Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1996; 14: 108-118 【第 3 版 24】
- ^{6 3} 酒見 和枝, 宇佐見 誠, 紅林 秀雄, 大野 泰雄: 亜塩素酸ナトリウム (NaClO₂) のラットを用いた経口投与による催奇形性試験. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 1999; 117: 99-103
- ^{6 4} Toth GP: Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1990; 31: 29-44 【第 3 版 25】
- ^{6 5} Lubbers, J.R., Chauhan, S. & Bianchine, J.R.: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1981; 1: 334-338. 【48】
- ^{6 6} Lubbers, J.R., Chauhan, S. & Bianchine, J.R.: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environ. Health Perspect.* 1982; 46: 57-62. 【49】
- ^{6 7} Lubbers, J.R. & Bianchine, J.R.: Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1984; 5: 215-228. 【50】
- ^{6 8} Lubbers JR, Chauhan S, Miller JL and Bianchine JR: The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult, and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. & Oncol.* 1984; 5: 239-42 【51】
- ^{6 9} Righi, E., Bechtold, P., Tortorici, D., Lauriola, P., Calzolari, E., Astolfi, G., Nieuwenhuijsen, M. J., Fantuzzi, G. & Aggazzotti, G. Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: A population-based case-control study in Northern Italy. *Environmental Research.* 2012; 116: 66-73. 【24】
- ^{7 0} Aggazzotti G, Righi E, Fantuzzi G, Biasotti B, Ravera G, Kanitz S, et al.: Chlorination byproducts (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *J. Water Health* 2004; 2(4): 233-47. 【23】
- ^{7 1} Gocke E, King M-T, Eckhardt K and Wild D. Mutagenicity of cosmetics

-
- ingredients licensed by the European Communities. Mutation Research. 1981; 90: 91-109 【追加 7】
- ^{7 2} National Toxicology Program (2005) TR-517: Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). Research Triangle Park, MD, USA, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health
<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=00132319-F1F6-975E-778A4E6504EB9191> 【41(NTP)】
- ^{7 3} ECHA. REACH registered substances and published dossiers(25 February 2015). Sodium chlorate. Exp Key Genetic toxicity in vitro. 002. 【44】
- ^{7 4} McCauley PT, Robinson M, Daniel FB and Olson GR: The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug Chem. Toxicol. 1995; 18: 185–199. 【38】
- ^{7 5} Hooth MJ, DeAngelo AB, George MH, Gaillard ET, Travlos GS, Boorman GA, et al. : Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. Toxicol. Pathol. 2001; 29(2): 250–59. 【46】
- ^{7 6} EU DAR (EU Draft Assessment Report). Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State France for the existing active substance chlorate of the third stage (part B) of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 1. 2008. 【37】
- ^{7 7} Ecolab. Chlorite and Chlorate Decay on Meat and Poultry and Validation of Iron Chromatography Method. 2014. 【20】
- ^{7 8} 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 2014. 【55】