資料３

添加物専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価（平成 27 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 1 号）については、平成 27 年 9 月 30 日に開催された第 148 回添加物専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．亜塩素酸ナトリウムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

平成 27 年 11 月 10 日（火）開催の食品安全委員会（第 583 回会合）の翌日の平成 27 年 11 月 11 日（水）から平成 27 年 12 月 10 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上)、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

添加物評価書

亜塩素酸ナトリウム

（第４版）

２０１５年１１月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

頁
〇審議の経緯 3
〇食品安全委員会委員名簿 5
〇食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 6
〇要　約 9

Ⅰ．評価対象品目の概要 11
１．用途 11
２．化学名 11
３．分子式 11
４．分子量 11
５．性状 11
６．安定性 11
７．関連物質等 11
８．我が国及び諸外国における使用状況 13
９．国際機関等における評価 14
１０．評価要請の経緯 18
１１．使用基準の改正の概要 18

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 19
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 21
（３）体内動態のまとめ 25
２．毒性 25
（１）亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素 25
①　遺伝毒性 25
②　急性毒性 27
③　反復投与毒性 27
④　発がん性 33
⑤　生殖発生毒性 35
⑥　その他（細胞毒性） 42
⑦　アレルゲン性 42
⑧　ヒトにおける知見 43
（２）塩素酸イオン 45
①　遺伝毒性 45

② 急性毒性 47
③ 反復投与毒性 47
④ 発がん性 58
⑤ 生殖発生毒性 59
⑥ ヒトにおける知見 64
（３）その他 65
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）より引用） 65

Ⅲ．一日摂取量の推計等 65
１．最終食品への残留 65
（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 . 66
２．一日摂取量の推計 67
（１）JECFA における摂取量推計 67
（２）我が国における一日摂取量の推計 67

Ⅳ．食品健康影響評価 69

＜別紙１：略称＞ 72

＜別紙２：塩素系化合物の関係図＞ 73

＜別紙３：一日摂取量の推計＞ 74

＜別紙４：各種毒性試験成績＞ 75

＜参照＞ 89

＜審議の経緯＞

第１版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価）

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影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1020004 号）、関係書類の接受

2003 年 10 月 23 日　第 16 回食品安全委員会（要請事項説明）

2003 年 11 月 18 日　第 2 回添加物専門調査会

2004 年 9 月 8 日　第 12 回添加物専門調査会

2004 年 9 月 30 日　第 63 回食品安全委員会（報告）

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

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

2004 年 11 月 18 日　第 70 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

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 年厚生労働省告示第 245 号）公布

第２版関係（亜塩素酸水の食品健康影響評価に伴う改訂）

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を確認）

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

2008 年 6 月 19 日　第 243 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

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）

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について要請（厚生労働省発食安第 0413001 号）、関係書類の接受

2009 年 4 月 23 日　第 283 回食品安全委員会（要請事項説明）

2009 年 5 月 18 日　第 71 回添加物専門調査会

2009 年 6 月 11 日　第 289 回食品安全委員会（報告）

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

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

2009 年 7 月 23 日　第 295 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

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 年厚生労働省告示第 222 号）公布

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）

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について要請（厚生労働省発食安 0811 第 1 号)、関係書類の接受
2015 年 8 月 18 日	第 573 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年 9 月 9 日	第 147 回添加物専門調査会
2015 年 9 月 30 日	第 148 回添加物専門調査会
2015 年 11 月 10 日	第 583 回食品安全委員会（報告）

＜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

＜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　　真
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　　真
三森　国敏
吉池　信男

＜参考人＞
梅村　隆志

（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　　真
三森　国敏
吉池　信男

＜参考人＞
久保田　浩樹
森田　明美

（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　　真
三森　国敏
森田　明美
山田　雅巳

（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　　真
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
髙橋　智
塚本　徹哉
頭金　正博
中江　大
森田　明美
山田　雅巳

（2015 年 9 月 30 日まで）
梅村　隆志　（座長）
頭金　正博　（座長代理）
穐山　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
髙橋　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
髙須　伸二

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」（$NaClO_2$）（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及び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、ヒトにおける知見等に関するものである。

添加物「亜塩素酸ナトリウム」は、溶液の pH の状態により、塩化物イオン（Cl^-）、塩素酸イオン（ClO_3^-）、二酸化塩素（ClO_2）、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）に解離し、溶液中に存在する可能性があり、クエン酸、リン酸等により酸性化した亜塩素酸ナトリウム（Acidified Sodium Chlorite ; ASC）においては、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）から亜塩素酸（$HClO_2$）が生成され、続いて、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）、塩素酸イオン（ClO_3^-）、二酸化塩素（ClO_2）、塩化物イオン（Cl^-）が生成される。

JECFA（2008）によれば、二酸化塩素は揮発性であり、塩化物イオンは食品に既に存在する量と比較して無視できるとされている。

規格基準改正要請者は、今般の添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正は、ASC として使用することを要請するものとしている。

本専門調査会としては、以上を踏まえ、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の安全性を評価するにあたっては、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの安全性を評価することが適当であると考えた。

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。

１．亜塩素酸イオン

本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムは、生体中で亜塩素酸、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考えた。また、亜塩素酸イオンは速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄されると考えた。

そのため、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、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知見を基に、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イオンの毒性を検討することとした。

亜塩素酸ナトリウム等の知見を評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化的ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。

本専門調査会としては、亜塩素酸イオンについて、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムについて急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット二世代生殖毒性試験から、2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）を亜塩素酸イオンの NOAEL と判断した。また、発がん性は認められなかった。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.025 mg/kg 体重/日）を勘案すると、亜塩素酸イオンの ADI を特定することが必要と判断した。

本専門調査会としては、ラット二世代生殖毒性試験から得られた NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を亜塩素酸イオンの ADI 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た。

２．塩素酸イオン

塩素酸イオンは、速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄されると考えた。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット 2 年間慢性毒性／発がん性試験から、4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）を塩素酸イオンの LOAEL と判断した。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて発がん性があるとは判断できないと考えた。

また、ヒトにおける知見を検討した結果、介入試験において NOAEL が 36 μg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と得られたものの、当該試験における最高用量であることから、上記 LOAEL を支持するものと考えた。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.0008 mg/kg 体重/日）を勘案すると、LOAEL 4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）との間に十分なマージンが存在することから、添加物「亜塩素酸ナトリウム」が添加物として適切に使用される場合、塩素酸イオンの安全性に懸念がないと考えた。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

漂白剤及び殺菌料（参照 １、２）

２．化学名

和名：亜塩素酸ナトリウム
英名：Sodium chlorite
CAS 登録番号：7758-19-2（参照 ３）

３．分子式

$NaClO_2$（参照３）

４．分子量

90.44（参照３）

５．性状

白色の粉末で、においがないか又はわずかににおいがある。（参照３）

６．安定性

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「規格基準改正要請者」という。）は、本品は溶液の pH の状態により、塩化物イオン（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、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れ、亜塩素酸（$HClO_2$）が生成されるとしている。（参照１）

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）(1)によれば、クエン酸、リン酸等により酸性化した亜塩素酸ナトリウム（Acidified Sodium 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^-）、二酸化塩素（ClO_2）、塩化物イオン（Cl^-）が生成されるとしている。（参照 ４）

７．関連物質等

（１）塩素酸について

JECFAは、ASCを使用した場合、二酸化塩素は揮発性であり、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て無視できることから、ASCの毒性を評価するにあたり、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）

---

[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。

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面接触後に、塩素酸が生成されるとされている。（参照５）

（２）臭素酸、トリハロメタン及び活性酸素種等について

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　臭素酸

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ころ、いずれも定量下限値（0.002 μg/mL）未満であったとされている。（参照 ６、７）

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 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 となる。（参照 ８）

上記試験における定量下限値はこれらのいずれをも下回っており、試験に用いた亜塩素酸ナトリウム 500 μg/mL 水溶液中の臭素酸濃度は存在したとしても生涯剰余発がんリスクが 10^{-5}になるレベルに相当する濃度より低いものと判断される。したがって、亜塩素酸ナトリウム水溶液の濃度が 500～1,200 μg/mL の範囲で当該水溶液中の臭素酸濃度が亜塩素酸ナトリウム濃度に比例して直線的に推移すると仮定した場合、亜塩素酸ナトリウム 1,200 μg/mL 水溶液中の理論的な臭素酸濃度は 0.0048 μg/mL より低いものと推定され、この濃度は生涯剰余発がんリスクが 10^{-5}になるレベルである 0.009 μg/mL を下回ると判断した。

②　トリハロメタン

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れて

[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２８）

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、トリハロメタンの生成を認めなかった。（参照６）

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、トリハロメタンの生成を認めなかった。（参照 ９）

JECFA（2008）によれば、ASC から生成された二酸化塩素は酸化剤として働くため、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオン以外の副生成物やトリハロメタンは生成しないとされている。（参照４）

③ 活性酸素種等

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)）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ずのこ中のビタミン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測される。（参照６）

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は生成していないと推測される。（参照９）

JECFA（2008）においては、ASC の使用における活性酸素種の評価は行っていない。（参照４）また、亜塩素酸ナトリウムの食肉への処理で活性酸素種が発生するという報告もないことから、本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウム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生成していないものと考えた。

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

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）

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 年に「次亜塩素酸水」、2013 年に「亜塩素酸水」が指定されている。（参照１）

（２）諸外国における使用状況

①　コーデックス委員会

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されており、ASC が登録されている。（参照 １０）

②　米国における使用状況

米国では、ASC[4]は、1990 年代後半に FDA と米国農務省（USDA）により、殺菌料として、家きん肉、赤身肉、魚介類、生食用の野菜や果物等に対しての使用が認可されている。

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の果物や野菜への使用が認められている。（参照 １１、１２、１３、１４）

③　欧州における使用状況

規格基準改正要請者は、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品への使用は認められていないとしている。（参照１）

④　カナダにおける使用状況

カナダでは、ASC は、1999 年以降に、殺菌料（microbial control agent）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る。（参照 １５）

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

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助剤としての使用が認められている。（参照５、１６）

９．国際機関等における評価

（１）我が国における評価

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」、2008 年に清涼飲料水「亜塩素酸」、2007 年に清涼

[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 50～1,200 ppm と規定している。pH2.3～3.0 の範囲では $HClO_2$ は理論上 5～20%生成するとされている。

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）

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）

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）

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 0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評価している。（参照 ２１）

ｂ．添加物評価書「亜塩素酸水」（第２版）（2012）

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している。（参照 ２２）

③　添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）

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た 2 種類の次亜塩素酸水は、使用後、最終食品の完成前に除去される場合、安全性に懸念がないと考えられる。」と評価している。（参照 ２３）

④　清涼飲料水評価書「亜塩素酸」（2008）

2008 年、食品安全委員会は、清涼飲料水中の亜塩素酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果、添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」（第２版）（2008）の評価結果を妥当であるとし、「亜塩素酸の耐容一日摂取量を 29 μg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）とする。」と評価している。（参照 ２４）

⑤　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）

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/日と設定する。」と評価している。（参照 ２５）

（２）JECFA における評価

2007 年、JECFA は、ASC について評価を行っている。

JECFA は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラット二世代生殖毒性試験結果に基づき、F_0と F_1における肝重量の低下を根拠に、亜塩素酸イオンの NOAEL を 3.0 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 100 として、亜塩素酸イオンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。

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 $BMDL_{10}$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 を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。（参照４）

（３）WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価

2004 年、WHO は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの二世代生殖毒性試験（参照 ２６、２７）に基づき、驚愕反応の低下、F_1と F_2における脳重量の減少及び F_0と F_1における肝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 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 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るとしている。また、慢性毒性試験及び二世代生殖試験を含め、亜塩素酸のヒトの 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。

なお、亜塩素酸の暫定ガイドライン値で二酸化塩素の安全性を十分確保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いない。（参照 ２８）

（４）米国における評価

① EPA における評価

ａ．2000 年（亜塩素酸イオン）

2000 年、米国環境保護庁（EPA）は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの発生毒性試験の結果に基づき、児動物に認められた探索行動の低下を根拠に、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断している。この NOAEL に不確実係数として 100 を用い、参照用量（RfD）を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。（参照２６、２８、２９）

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ている。

ｂ．2006 年（塩素酸イオン）

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拠に、BMDL を 0.9 mg/kg 体重/日と判断している。この BMDL に不確実係数として 30 を用い、cPAD[5]（Chronic Population Adjusted 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。（参照 ３０）

② FDA における評価

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性評価は EPA の評価を引用して行っている。

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。（参照１１、１２、１４）

（５）EU における評価

① 2003 年（ASC）

2003 年、SCF は、二酸化塩素、ASC 等により殺菌された家きん肉について、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、毒性学的評価はできないとされている。（参照 ３１）

---

[5] 特定の集団に対する ADI に相当する指標

② 2005 年（ASC）

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

EU における摂取量の平均、95 パーセンタイル、99 パーセンタイル値は、亜塩素酸イオンとして 0.04、0.07、0.09 μg/kg 体重/日、塩素酸イオンとして 0.05、0.08、0.11 μg/kg 体重/日と、いずれも IPCS、EPA 及び 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。（参照 ３２）

③ 2008 年（ASC）

2008 年、EFSA は、ASC を含む殺菌料の使用による薬剤耐性菌の出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 ３３）

④ 2015 年（塩素酸（汚染物質として））

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として、過塩素酸で定められている TDI（0.3 μg/kg 体重/日）に、10 倍の係数を乗じて、塩素酸の TDI を 3 μg/kg 体重/日としている。（参照 ３４）

（６）IARC における評価

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）と評価している。（参照２８、３５）

１０．評価要請の経緯

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 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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

１１．使用基準の改正の概要

規格基準改正要請者は、今般の使用基準改正は、ASC として使用することを要請するものとしている。（参照１）

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、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す

るものであるとしている。

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[6]	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っては浸漬液 1 kg につき 0.50 g 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。
改正案	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、食肉及び食肉製品、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っては浸漬液 1 kg につき 0.50 g 以下、食肉及び食肉製品にあっては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.50～1.20 g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。 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 の浸漬液又は噴霧液を 30 秒以内で使用しなければならない。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本専門調査会としては、上述（p11）の安定性に係る知見及び上述（p18）の使用基準の改正の概要を踏まえれば、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の安全性を評価するにあたっては、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの安全性を評価することが適当であると考えた。

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、亜塩素酸イオンの安全性を検

[6] 最終の使用基準改正は 2010 年

討することとした。

また、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。

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））

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 ３６）

②　亜塩素酸イオンのラット経口投与試験（Abdel-Rahman ら（1984））

SD ラット（雄 4 匹）に[^{36}Cl]亜塩素酸イオン（10 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 2 時間後にピーク値に達し、半減期は 35 時間であった。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、膵臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に高い濃度で認められた。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。尿中排泄が主要な経路であり、投与後 72 時間までに約 35%が尿中に、約 5%が糞中に排泄され、呼気中には ^{36}Cl は検出されなかった。（参照 ３７）

③　ASC のラット経口投与試験（JECFA（2008）で引用（Scatina ら（1983））

SD ラット（各群雌 3～5 匹）に[^{36}Cl]亜塩素酸イオンを 19.05 mg（平均 70 mg/kg 体重）含有する ASC を 3 mL 単回強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、^{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 時間であった。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、皮膚、骨髄、胃、卵巣、十二指腸、回腸、脾臓、脂肪、脳、肝臓及びと体で認められた。また 144 時間後までに、^{36}Cl の 45%が塩化物イオン及び亜塩素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。さらに、^{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。（参照４）

④　二酸化塩素のラット経口投与試験（Abdel-Rahman ら（1980））

SD ラット（各群雄 4 匹）に[^{36}Cl] 二酸化塩素水（100 mg/L を 3 mL、又は、15 日間 100 mg/L を投与した後に 300 mg/L を 3 mL）を飲水投与する試験が実施されている。

その結果、^{36}Cl の半減期はそれぞれ 43.9 時間、31.0 時間であった。[^{36}Cl] 二酸化塩素（100 mg/L）を単回投与した 72 時間後に、肝臓に分布していた ^{36}Cl の約 25%は、タンパク画分に残存していた。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た。各 2 匹で 2 回試験を実施したところ、^{36}Cl は投与後 72 時間までに約 30%が尿中に、約 10%が糞中に排泄され、臓器、皮膚、と体及び排泄物からの総回収率は 95%であった。また、呼気中には ^{36}Cl は検出されなかった。（参照 ３８）

（２）塩素酸イオン

①　ラット経口投与試験（Abdel-Rahman **ら**（1982）（JECFA（2008）**で引用**））

SD ラット（雄 4 匹）に[^{36}Cl]塩素酸カリウム（$KClO_3$）（0.065 mg/kg 体重）を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、50% 吸収時間は 1.74±0.66 時間であり、血漿中から ^{36}Cl が 50%排泄される時間は 36.7±5.8 時間であった。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、精巣、腎臓、皮膚、十二指腸、脾臓、回腸、と体、肝臓及び骨髄に検出された。血液中では、主に血漿中に分布した。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。また、その他に、投与量の 3.95%が亜塩素酸イオンとして、8.2%が塩素酸イオンとして排泄された。投与後 72 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。（参照 ３９）

②　ラット経口投与試験（Abdel-Rahman **ら**（1984）（EFSA（2015）**で引用**））**（再掲）**

上述（p20）の報告において、SD ラット（雄 4 匹）に[^{36}Cl]塩素酸イオン（5 mg/L を 3 mL）を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。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、膵臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に高濃度で認められた。48～72 時間後には[^{36}Cl]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。吸収された ^{36}Cl 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。（参照３７）

③　ラット経口投与試験（Hakk **ら**（2007）（EFSA（2015）**で引用**））

SD ラット（各群雄 4 匹）に[^{36}Cl]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、^{36}Cl の吸収率は 88～95%であった。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。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。吸収された ^{36}Cl の主要な消失経路は尿中排泄であった。投与 6 時間後の尿中 ^{36}Cl 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。（参照 ４０）

④ ウシ経口投与試験（Smith ら（2005a）（EFSA（2015）で引用））

ウシ（去勢雄 2 頭）に[^{36}Cl]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、^{36}Cl の吸収率は 62～68%であった。投与後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、腎臓及び脂肪組織では塩素酸イオンの割合がより小さかった。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。吸収された ^{36}Cl の主要な消失経路は尿中排泄であった。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の割合は 65～100%であり、残りは塩化物イオンであった。（参照 ４１）

⑤ ウシ胃内投与試験（Smith ら（2005b）（EFSA（2015）で引用））

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、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されている。

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 体重）でそれぞれ投与量の 20、33 及び 48%であった。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。（参照 ４２）

⑥ ブタ経口投与試験（Smith ら（2006）（EFSA（2015）で引用））

ブタ（各群去勢雄 1 頭及び未経産雌 1 頭）に[^{36}Cl]塩素酸ナトリウム（20、40 及び 60 mg/kg 体重）を飲水投与する試験が実施されている。

その結果、塩素酸イオンの肝臓、腎臓、骨格筋及び脂肪組織の濃度は、各投与群平均で、それぞれ 0.01～0.04ppm、0.18～0.20ppm、0.07～0.18ppm 及び 0.13～0.49ppm の濃度範囲であり、甲状腺では 7.7～25.4ppm の濃度範囲であった。総放射活性に対する尿中排泄率の平均は、各投与群でそれぞれ 81.6%、83.7%及び 83.9%であり、糞中への排泄率は、全投与群平均で 1.1%であった。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 38.8～65.1%、50.9～73.1%及び 53.3～76.6%が塩素酸イオンであった。

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。（参照 ４３）

⑦ ニワトリ経口投与試験（Smith ら（2007）（EFSA（2015）で引用））

ニワトリ（各群 4 羽）に[^{36}Cl]塩素酸ナトリウム（7.4、15.0 及び 22.5 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、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%以上が塩化物イオンであった。塩素酸イオンの濃度は、特に皮膚（0.33～0.82ppm）、砂嚢（0.10～0.14ppm）及び赤筋（0.05～0.14ppm）で高く、脂肪組織で 0.05～0.13ppm、肝臓で 0.06～0.10ppm，白筋で 0.03～0.09ppm であった。^{36}Cl は速やかに排泄され、投与終了 30 時間後までの排泄率は、各投与群で平均 69.4%～77.9%であった。（参照 ４４）

⑧ レビュー（Smith ら（2012）（EFSA（2015）で引用））

反芻動物及び非反芻動物に[^{36}Cl]塩素酸塩を経口投与する試験の報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 のとおりであった。

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、急速に吸収されたとされている。（参照３４、４５）

表 2　[^{36}Cl]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}Cl]$KClO_3$	8	4	総放射活性	21.6	Abdel-Rahman ら（1984）（EFSA（2015）で引用）
			16			27.8	
			24			36.4	
			48			37.4	
			72			40.1	
	3	[^{36}Cl]$NaClO_3$	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}Cl]$NaClO_3$	56	各 1	総放射活性	67.9	Smith ら（2005a）
	131		56			62.1	
	21		12	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	
	42		12			3.8±2.2	
			24			12.5±0.9	
			36			17.3±1.0	
			48			22.7±3.4	
	63		12			10.9±13.2	
			24			20.3±14.8	
			36			28.3±17.7	
			48			35.6±16.3	
ブタ	20	[^{36}Cl]$NaClO_3$	12	各 2	総放射活性	50.8±5.9	Smith ら（2006）（EFSA（2015）で引用）
			24			77.7±3.5	
			30			81.6±2.7	
	40		12			62.7±0.5	
			24			75.4±12.8	
			30			83.7±4.4	
	60		12			55.1±13.5	
			24			81.0±2.9	
			30			83.9±1.2	

[7] 採取時間が 6 時間の場合のみ、n=5

表 3　[^{36}Cl]塩素酸ナトリウムを経口投与した動物における組織中の塩素酸イオン濃度

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	砂嚢	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

本専門調査会としては、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考えた。また、亜塩素酸ナトリウム又は ASC のラット経口投与試験によれば、亜塩素酸イオンは速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄されると考えた。

本専門調査会としては、塩素酸イオンは、速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄されると考えた。

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

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。

[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

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（*in vitro*）	復帰突然変異試験	細菌（*Salmonella typhimurium* 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２６、２８、４６）
		細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2*uvrA*）	微酸性次亜塩素酸水（pH 5.0～5.5）	3.91～1,000 mL/plate（有効塩素濃度 50～80 mg/kg）	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）
染色体異常（*in vitro*）	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２６、４６）
	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４７）
染色体異常（*in vivo*）	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２６、２８、４８）
	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２６、４９）
		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 強制経口投与（24 時間間隔で 5 回）	陰性	Meier ら（1985）（EPA（2000）で引用）（参照２６、４８）
		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２６、４９）

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* 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が生体内で発現する可能性は低いと考えられた。

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、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

② 急性毒性

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験成績は、表 5 のとおりである。

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 LD_{50}

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（JECFA（2008）で引用（Pisko ら（1980）））
ラット	亜塩素酸ナトリウム	105[12]	4、28、50（Musil ら（1964）（JECFA（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（JECFA（2008）で引用（Pisko ら（1980））
ラット[13]	ASC	雄 292[12] 雌 340[12]	4（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（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（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（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、28、51（Fletcher（1973）（JECFA（2008）及び WHO（2005）で引用））

③ 反復投与毒性

a．マウス 30 日間経口投与試験（Moore & Calabrese（1982）（EPA（2000）で引用））

A/J マウス（グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）活性が正常な系統、性別不明、各群 11～23 匹）及び C57L/J マウス（G6PD 活性が低下して

[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 LD_{50} を設定しているか不明。
[12] 亜塩素酸イオンとして、LD_{50} を設定
[13] 14 日観察期間

いる系統、性別不明、各群 11～23 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 6-1 のような投与群を設定して、30 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 6-1　用量設定

用量設定	0（対照群）、1、10、100 mg/L

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２６、５２）

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**）

上述（p27）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２６、５２）

ｃ．ラット 30～90 日間経口投与試験（Heffernan **ら**（1979）（WHO（2005）**で引用**））

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

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２８、５３）

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（p44）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））

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	・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）	・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	・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	・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	・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（雄）

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２６、２８、５４、５５）

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））

SD ラット（各群雄 4 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 10 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　用量設定

用量設定	0（対照群）、10、100 mg/L

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

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認められなかったとされている。

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から、結果の解釈は複雑であるとしている。（参照２６、５５、５６）

本専門調査会としては、EPA の評価を妥当と考えた。

f．ラット 2 年間経口投与試験（EPA（2000）、WHO（2005）及び TERA（1998）で引用（Haag（1949））

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 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 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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。

表 11-2　毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L 以上	腎病変

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とされている。

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

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た評価が行われていないとしている。（参照２６、２８、５５）

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 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。

g．サル 30～60 日間経口投与試験（Bercz ら（1982）（JECFA（2008）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））

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 日間飲水投与する試験が実施さ

れている。

表 12　用量設定

用量設定	0（対照群）、25、50、100、400 mg/L（亜塩素酸イオンとして）
mg/kg 体重/日として換算[14]	0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日

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とされている。（参照４、２６、２８、５７）

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 の設定に使用できるものではないと考えた。

ｈ．参考資料（二酸化塩素）

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））

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

[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。

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２６、２８、５５）

本専門調査会としては、EPA の評価が妥当と考えた。

（ｂ）ラット 2 年間経口投与試験（TERA（1998）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用（Haag（1949））

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 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

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ている。

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

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

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

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。（参照２６、２８、５５）

本専門調査会としては、WHO 及び EPA の評価を妥当と考えた。

④　発がん性

ａ．マウス 85 週間発がん性試験（Kurokawa ら（1986）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））

B6C3F$_1$マウス（各群雌雄各 50 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 15 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２６、２８、５８）

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））

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。（参照２６、２８、５８）

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）

上述（p31）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）

（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））

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ている。

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）

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。（参照２３）

⑤　生殖発生毒性

ａ．マウス生殖毒性試験（Moore & Calabrase（1982）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））（再掲）

上述（p27）の報告において、A/J マウス（F_0：各群 10 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 18-1 のような投与群を設定して、妊娠期から授乳期にかけて飲水投与する試験が実施されている。

表 18-1　用量設定

用量設定	0（対照群）、100 mg/L（亜塩素酸イオンとして）
mg/kg 体重/日として換算	0、22 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 18-2 のとおりである。

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）

Moore & Calabrase によれば、本試験の LOAEL は 100 mg/L（22 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、２８、５２）

ｂ．ラット生殖毒性試験（Calton ら（1987）（EPA（2000）、WHO（2005）及び TERA（1998）で引用））

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

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換算	0、0.075、0.75、7.5、27 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が、Calton らは、毒性学的に比較的小さいものであるとしている。

・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低下

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組織学的変化は認められなかった。

WHO 及び EPA は、精子への影響に基づいて、NOAEL を 10 mg/L（0.75 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））としている。（参照２６、２８、５５、５９）

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り、設定された用量の公比が大きく、また、他の報告（Gill（2000）（参照２７）、 Meier（1985）（参照 ６０））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ることは適切でないと判断した。

c．ラット生殖毒性試験（Calton ら（1987）（TERA（1998）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））（再掲）

上述（p35）の報告において、Long-Evans ラット（各群雄 12 匹又は雌 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、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 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じて飲水投与する試験が実施されている。

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（T_3）の低下（21 日齢の雌児、40 日齢の雄児）及びチロキシン（T_4）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２６、２８、５５、５９）

d．ラット二世代生殖毒性試験（Gill ら（2000）（TERA（1998）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）、GLP）

SD ラット（F_0：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。

F_0及びF_1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F_1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	・脳重量の低下（生後 11 日雄） ・赤血球指標の低下
	F_1、F_2	・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	・聴覚驚愕反応の低下（F_{2b}：生後 24 日）
	F_0、F_1、F_2	・嗜好性の低下による飲水量、摂餌量及び体重増加の減少

また、以下のような所見が認められたとされている。

・35 及び 70 mg/L 投与群の F_1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。

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。

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２７、５５）

WHO は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F_1及びF_2における脳重量の低下、F_0及びF_1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２８）

EPA は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F_0及びF_1における

[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。

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。（参照２６）

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愕反応の低下に基づいて、NOAEL を 35 mg/L（2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））と評価した。

ｅ．ラット発生毒性試験（Couri ら（1982）（EPA（2000）で引用））

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響を検査している。

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 22-2 のとおりである。

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

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いる。

・0.5%以上投与群で、体重、摂餌量及び飲水量の低下
・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れなかった。）
・0.1%投与群で、飲水量の低下

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る。

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かったとされている。

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している。

EPA は、影響レベルを 0.1%（亜塩素酸ナトリウムとして）としている。（参照２６、６１）

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、NOAEL を 0.5%

（亜塩素酸ナトリウムとして）（440 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））と評価した。

f．ラット生殖毒性試験（Mobley ら（1990）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））

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。

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりである。

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）

WHO 及び EPA は、行動影響から、NOAEL を 20 mg/L（3 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））としている[16]。（参照２６、２８、２９）

g．ラット発生毒性試験（Suh ら（1983）（TERA（1998）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））

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 のような投与群を設定して、交配前と妊娠期間中の 2.5 か月間投与する試験が実施されている。

表 24　用量設定

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

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２６、２８、５５、６２）

[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。

ｈ．ウサギ発生毒性試験（Harrington ら（1996）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用））

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 日まで飲水投与する試験が実施されている。

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりである。

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

なお、催奇形性は認められなかったとされている。

Harrington らは、NOAEL を 200 mg/L（10 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））と推定している。（参照２６、２８、６３）

ｉ．ラット発生毒性試験（酒見ら（1999））

Wistar ラット（各群雌 20～24 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 26-1 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 日に胎児検査をする試験が実施されている。

表 26-1　用量設定

用量設定	0（対照群）、25、50、100 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 26-2 のとおりである。

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

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。（参照 ６４）

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 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL を最高用量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、ラットにおける催奇形性は認められないと判断した。

j．参考資料

（a）マウス精子形態異常試験（Meier ら（1985））

B6C3F$_1$マウス（各群雄 10 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 27 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 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

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４８）

k．参考資料（二酸化塩素）

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２８、５５、６２）

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２８、５５、６５）

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）

ａ．参考資料（微酸性次亜塩素酸水）

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

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（V79 細胞）を用いた微酸性次亜塩素酸水（pH5.0～5.5、有効塩素濃度 50～80 mg/kg）のコロ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%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%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 IC_{50}値は 20.0%以下であったとされている。（参照２３）

⑦　アレルゲン性

ａ．参考資料（微酸性次亜塩素酸水）

（ａ）ウサギ抗原性試験（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）で引用）

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。（参照２３）

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

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。（参照２３）

⑧ ヒトにおける知見

ａ．介入試験（Lubbers ら（1981、1982、1984a）（WHO（2005）で引用））

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（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摂取させる試験が実施されている。

表 30　用量設定

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
mg/kg 体重/日として換算[17]	0.00014、0.0014、0.0071、0.014、0.026、0.034 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。

・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）の変化。Lubbers らは、臨床病理学的意義はないと結論付けている。（参照６６、６７、６８）

WHO は、NOAEL を 2.4 mg/L（0.034 mg/kg 体重/日[18]）とすることが可能であると判断している。（参照２８）

ｂ．介入試験（Lubbers ら（1981、1982、1984a）（WHO（2005）で引用））

上述（p43）の報告において、同じ被験者に、亜塩素酸ナトリウムを表 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 週間観察する試験が実施されている。

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）

17 体重を 70 kg として換算

18 WHO による換算

μg/kg 体重/日として換算[18]	36 μg/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。

・平均赤血球ヘモグロビン量（群平均値）の変化。（Lubber らは、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、臨床病理学的意義を否定している。）（参照６６、６７、６８）

WHO は、NOAEL を 5 mg/L （36 μg/kg 体重/日相当）（亜塩素酸イオンとして）としている。（参照２８）

ｃ．介入試験（Lubber ら（1984b））

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 のような投与群を設定して、12 週間摂取させ、その後 8 週間観察する試験が実施されている。

表 32　用量設定

用量設定	5 mg/L（500 mL/日、42 μg/kg 体重/日相当[19]）

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いる。（参照 ６９）

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）

（ａ）症例対照研究（Righi ら（2012）（EFSA（2015）で引用））

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（トリハロメタン、亜塩素酸イオン、塩素酸イオン）への母親のばく露量の関連を検証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イオンへの平均ばく露量は 427±184 μg/L、塩素酸イオンへの平均ばく露量は 283±79 μg/L であったとされている。

その結果、700 μg/L を超える亜塩素酸イオンにばく露した女性では、腎臓障害（OR（調整オッズ比）：3.30；95% IC（信頼区間）：1.35～8.09）、腹壁障害（OR: 6.88；95% IC: 1.67～28.33）、口蓋裂（OR: 4.1；95% 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、また、200 μg/L を超える塩素酸イオンにばく露した女性では、閉塞性尿路障害（OR: 2.88；95%IC: 1.09～7.63）、口蓋裂（OR: 9.60；95%IC: 1.04～88.9）、二分脊椎（OR:

[19] 体重を 60 kg として換算

4.94；95%IC: 1.10～22）をもつ子供が生まれるリスクが高いことが示された。

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３４、７０）

（ｂ）疫学試験（Aggazzotti ら（2004）（JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用））

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 ７１）

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、３４、７１）

（２）塩素酸イオン

①　遺伝毒性

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（*in vitro*）	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４７）
遺伝子突然変異（*in vitro*）	復帰突然変異試験	細菌（*S. typhimurium* 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３４）
		細菌（*S. typhimurium* 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３４、７２）
		細菌（*S. typhimurium* 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３４）
	復帰突然変異試験（GLP）	細菌（*S. typhimurium* 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７３）
	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７４）
染色体異常（*in vitro*）	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４７）
染色体異常（*in vivo*）	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４８）
	小核試験	マウス（NMRI、各群雌雄各 2 匹、骨髄）	塩素酸ナトリウム	2,128、3,192、4,265 mg/kg 体重 強制経口投与	陰性	Gocke ら（1981）（EFSA（2015）で引用）（参照３４、７２）
		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４８）
		マウス（CD-1、骨髄）	塩素酸ナトリウム	200～5,000 mg/kg 体重 強制経口投与	陰性	EFSA（2015）で引用（Mackay & Bootman（1989））（参照３４）
	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	陰性	NTP（2005）（参照７３）

				与		

本専門調査会としては、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３試験では陰性であることから、遺伝子突然変異誘発の懸念はないと考えた。また、コメット試験の陽性結果については、Feretti らは DNA-DNA クロスリンクの生成を示唆するものと考えているが、本専門調査会としては、塩素酸イオンもしくは塩素酸ナトリウムによる DNA-DNA クロスリンクの生成は考えにくく、また、用量依存性がないことから、遺伝子突然変異がないことと矛盾すると考えた。さらに、同じ系（HepG2）で実施された *in vitro* 小核試験でも陰性の結果が得られている。したがって、塩素酸ナトリウムの *in vitro* での遺伝毒性はないと考えた。

一方、*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。

以上より、本専門調査会としては、塩素酸イオンについては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

② 急性毒性

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 34 のとおりである。

表 34　塩素酸ナトリウムの経口投与試験における LD_{50}

動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
ラット	7,000～8,000	４５（Smith（2012）で引用（Frank（1948）））
ラット	雄 4,950 雌 6,250	３４（EFSA（2015）で引用（Damske & Meckler（1981）））
ラット	雌雄 >5,000	３４（EFSA（2015）で引用（Shapiro（1991）））

③ 反復投与毒性

ａ．亜急性毒性

（ａ）マウス 21 日間経口投与試験（NTP（2005）及び EFSA（2015）で引用（Hooth ら（2001）））

$B6C3F_1$マウス（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 35 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 35　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[20]	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３４、７３、７５）

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（雄：350 mg/kg 体重/日、雌：365 mg/kg 体重/日）としている。（参照３４）

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 mg/L（雄：273 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）、雌：285 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｂ）マウス 105 日間経口投与試験（EFSA（2015）で引用（Hooth ら（2001）））

B6C3F$_1$マウス（各群雌 6 匹）に塩素酸ナトリウムを表 36 のよう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。

表 36　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[20]	0、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日

その結果、甲状腺において投与に関連した毒性所見は、観察されなかった。（参照７５）

EFSA（2015）は、甲状腺に組織学的な影響は認められなかったが、詳細は報告されていないとしている。（参照３４）

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。

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

SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に塩素酸ナトリウムを表 37-1 のよ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いる。

表 37-1　用量設定

用量設定	0（対照群）、10、100、1,000 mg/kg 体重/日

[20] EFSA による換算

塩素酸イオンとして換算[21]	0、8、79、788 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 37-2 のとおりである。

表 37-2　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

なお、死亡率、肉眼的所見、行動、体重、摂餌量、臨床化学的所見、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かったとしている。（参照４、２８）

JECFA(2008)は、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日(79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして)）と判断している。また、WHO（2005）及び EFSA(2015)は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日(79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして)）と判断している。（参照４、２８、３４）

本専門調査会としても、本試験の NOAEL を雌雄ともに 100 mg/kg 体重/日（79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

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

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 38-1 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 38-1　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）[20]	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 38-2 のとおりである。

[21] JECFA による換算

表 38-2　毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
48 mmol/L	・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	・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	・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	・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

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
・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中濃度の減少
・3.0 mmol/L 投与群の雌で、尿素窒素の血中濃度の減少

McCauley らは、本試験の NOAEL を、雄で 30 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）、雌で 41 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）[22]としている。（参照３４、７６）

WHO（2005）及び JECFA（2008）は、本試験の NOAEL を 30 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と判断している。（参照４、２８）

[22] 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。

本専門調査会としても、本試験の NOAEL を 3 mmol/L（雄 : 30 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）、雌 : 41 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｅ）ラット 21 日間経口投与試験（Hooth ら（2001）（NTP（2005）及び EFSA（2015）で引用））

F344/N ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 39-1 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 39-1　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 (20)	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 39-2 のとおりである。

表 39-2　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察している。（参照７３、７５）

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３４）

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を雌雄ともに 125 mg/L（16 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｆ）ラット 4、21、90 日間経口投与試験（Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用））

F344 ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 40-1 の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されている。

表 40-1　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 (20)	雄：0、16、133、234 mg /kg 体重/日 雌：0、16、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 40-2 のとおりである。（参照７５）

表 40-2　毒性所見

投与群	毒性所見
2.0 g/L	・T_3量及びT_4量の減少（雌雄：21 日） ・TSH 量の増加（雄：90 日、雌：21 日及び 90 日）
1.0 g/L 以上	・T_3量及びT_4量の減少（雌雄：4 日） ・TSH 量の増加（雄：4 日及び 21 日、雌：4 日） ・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：21 日）

EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を 16 mg /kg 体重/日（塩素酸イオンとして）としている。（参照３４）

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雌雄ともに 0.125 g/L（16 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｇ）ラット 90 日間経口投与試験（Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用））

F344 ラット（各群雄 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 41-1 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 41-1　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 (20)	0、0.07、0.7、7、70、140 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
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[23]）の頻度の増加

Hooth らは、甲状腺におけるコロイドの枯渇の頻度は、1 mg/L 以上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、用量依存的でないとしている。（参照７５）

EFSA（2015）は、甲状腺濾胞細胞の過形成の発生と重症度は、投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る。（参照３４）

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を雄で 1 mg/L（0.07 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｈ）ラット 105 日間経口投与試験（Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用））

F344 ラット（各群雌 6 匹）に塩素酸ナトリウムを表 42-1 のよう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。

表 42-1　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 (20)	0、35、70、140 、281、421 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 42-2 のとおりである。

[23] 1,000 mg/L においては統計学的有意差が認められていない。

表 42-2　**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

（参照３４、７５）

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雌で 1,000 mg/L（70 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｉ）イヌ 90 日間経口投与試験（WHO（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（Barrett（1987b）（原著論文未確認））

ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に塩素酸ナトリウムを表 43 のよう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。

表 43　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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

・60 mg/kg 体重/日以上投与群（第 6 週）及び 10 mg/kg 体重/日以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、投与に関連する影響ではないとされている。

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。

WHO（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を、360 mg/kg 体重/日（282 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断している。（参照４、２８、３４）

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であるため、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

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

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トリウムを表 44-1 のような投与群を設定して、投与期間に 6～9 週間の休薬期間を

設けて 30～60 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 44-1　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[24]	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[20]	0、2.3、4.7、9.4、18、36 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 44-2 のとおりである。

表 44-2　毒性所見

投与群	毒性所見
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、３４、５７）

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。

（ｋ）亜急性毒性のまとめ

本専門調査会としては、塩素酸塩を被験物質とした亜急性毒性試験における重要なエンドポイントは、甲状腺毒性であると考えた。

ラット 90 日間経口投与試験（Hooth ら（2001））、ラット 4、21、90 日間経口投与試験（Hooth ら（2001））及びラット 105 日間経口投与試験（Hooth ら（2001））の知見を総合的に判断すると、本専門調査会としては、少なくともラット 90 日間経口投与試験（Hooth ら（2001））の 100 mg/L（7 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））以下投与群で認められた、コロイドの枯渇及び肥大の頻度の増加は、甲状腺ホルモンの増加を伴うものではなく、一過性の変化であると考えられることから、同試験の 1,000 mg/L（70 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））以上投与群で認められた同所見とは質的に異なるものであり、恒常性・進展性のない変化であると考えた。

したがって、本専門調査会としては、ラット 90 日間経口投与試験（Hooth

[24] 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。

ら（2001)）において 100 mg/L（7 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして)）以下投与群で認められた所見を、食品健康影響評価に用いるのは適当でないと判断した。

b．慢性毒性

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

B6C3F$_1$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。

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 (20)	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	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、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、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膵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、３４、７３）

本専門調査会としては、本試験について、雄で NOAEL を最高用量である 2,000 mg/L（125 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））、雌で LOAEL を 500 mg/L（23 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

（ｂ）ラット 2 年間慢性毒性／発がん性試験（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 (20)	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 (20)	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	甲状腺濾胞上皮石灰化の増加
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。

EFSA（2015）は、雌における甲状腺濾胞細胞に限局した石灰化の重症度は、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ものの、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ている。

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の結果からでは NOAEL は設定できず、LOAEL を 5 mg/kg 体重/日（4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断している。

JECFA（2008）は、本試験から NOAEL を得られなかったことから、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（BMD）アプローチを適用し、$BMDL_{10}$ を 1.1 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）としている。（参照４、３４、７３）

本専門調査会としては、本試験について、雄で LOAEL を 125 mg/L（4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））、雌で NOAEL を 125 mg/L（4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

④　発がん性

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

上述（p56）の試験の結果、500 mg/L 以上投与群の雌で、膵島の腺腫及び癌合算での増加傾向（500 mg/L：4%、1,000 mg/L：4%、2,000 mg/L：8%）が認められ、特に 2,000 mg/L 投与群では背景値（0%～4%）を超えたとされているが、統計学的有意差はないとされている。

なお、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、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はないとしている。

EFSA（2015）は、雌において、膵島の腫瘍が僅かに増加しているが、発がん性が明確でないとしている。（参照４、３４、７３）

本専門調査会としては、本試験において認められた膵島の腺腫及び癌合算での増加傾向について、発がん性があるとは判断できないと考えた。

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

上述（p57）の試験の結果、2,000 mg/L 投与群の雄で、甲状腺濾胞細胞癌の増加傾向（9%）が、2,000 mg/L 投与群の雌で、甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌合算での増加傾向（9%）が認められ、それぞれの背景値（雄：0%～2%、雌：2%～4%）を超えたとされているが、統計学的有意差はないとされている。

なお、2,000 mg/L 投与群の雄で単核球性白血病が増加したが、試験実施者は、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、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付けている。（参照７３）

EFSA（2015）は、雌雄ともに、甲状腺の腫瘍が増加していることから、発がん性を示す可能性があるとしている。（参照４、３４）

本専門調査会としては、本試験において認められた甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌の増加傾向については、2,000 mg/L 投与群で背景値を超えたとされているものの、統計学的有意差はないとされていることから、発がん性があるとは判断できないと考えた。

ｃ．参考資料

（ａ）ラット 27 週間二段階発がん性試験（JECFA（2008）及び EFSA（2015）

で引用（Kurokawa ら（1985））

F344 ラット（各群雄 15 匹）に *N*－エチル－*N*－ヒドロキシエチル－ニトロサミン（EHEN）（500 mg/L）又は蒸留水をイニシエーション処理期の 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験が実施されている。

表 47　用量設定

用量設定	EHEN イニシエーション処理（+） 0 g/L（対照群：蒸留水）、10 g/L（塩素酸ナトリウム）、10 g/L（塩素酸カリウム）
	EHEN イニシエーション処理（－）（蒸留水） 0 g/L、10 g/L（塩素酸ナトリウム）、10 g/L（塩素酸カリウム）
mg/kg 体重/日として換算 (19)	EHEN イニシエーション処理（+） 0、686（塩素酸ナトリウム）、675（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（塩素酸ナトリウム）、667（塩素酸カリウム）mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 (20)	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

その結果、EHEN イニシエーション処理をした群でもしない群でも、塩素酸ナトリウムの投与により、腫瘍を含む腎増殖性病変の発生が増強されなかったとされている。

EFSA（2015）によれば、塩素酸ナトリウムに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、３４）

⑤　生殖発生毒性

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））

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。

表 48　用量設定

用量設定	0（対照群）、10、100、1,000 mg/kg 体重/日

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。

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。

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、1,000 mg/kg 体重/日と判断している。（参照２８、７３）

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

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。

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

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 日に胎児検査をする試験が実施されている。

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 (20)	0、8、78、780 mg/kg 体重/日

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られなかったとしている。

EU 評価報告書素案（Draft Assessment Report ; DAR）（2008）及び EFSA（2015）は、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（780 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））としている。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３４、７７）

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．ラット一世代生殖毒性試験（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 (20)	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３４、７７）

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、F_0及び F_1動物について、交配前 10 週間からそれぞれ F_1及び F_2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。なお、F_1ラットでは血液学的検査は実施されていない。

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[20]	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	・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	・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	・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	・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（F_0雌）、発育卵胞数の減少（F_0雌）及び下垂体細胞の空胞化（F_0雄及び F_1雄）

また、F_0雄及び F_1雄で認められた脾臓重量の増加は、損傷した赤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。

さらに、F_0雌で認められた卵胞数の変化は、個体変動の範囲内とされ、F_0雄及び F_1雄で認められた下垂体細胞の空胞化は被験物質の投与とは関連していないとされている。

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認められなかったとされている。

EU DAR（2008）は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL 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に係る NOAEL を雌雄とも 500 mg/kg 体重/日としている。（参照７７）

EFSA（2015）は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL を雄で 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/日としている。（参照３４）

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 を 10 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。

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

ニュージーランドホワイトウサギ（各群雌 24 匹）に塩素酸ナトリウムを表 52-1 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 29 日の間、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。

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 (20)	0、78、195、371 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 52-2 のとおりである。

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３４、７３、７７）

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７７）

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））

B6C3F$_1$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

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４８）

⑥　ヒトにおける知見

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

上述（p43）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経口摂取させる試験が実施されている。

表 54　用量設定

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
mg/kg 体重/日として換算[17]	0.00014、0.0014、0.0071、0.014、0.026、0.034 mg/kg 体重/日

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６６、６７、６８）

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３４）

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

上述（p43）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）

μg/kg 体重/日として換算[25]	36 μg/kg 体重/日

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な産生が認められたが、投与群及び対照群のいずれにおいても散在していたとされている。

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６６、６７、６８）

EFSA（2015）は、尿素窒素量に変化の傾向が認められたが、生理学的に重要な所見は認められなかったとしている。（参照３４）

ｃ．介入試験まとめ

EFSA（2015）は、以上の２試験を踏まえ、NOAEL を 36 μg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と判断している。（参照３４）

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 NOAEL を最高用量である 36 μg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と判断した。

（３）その他

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）より引用）

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 50～60 mg/kg）及び微酸性（pH 5.5、有効塩素濃度 70 mg/kg）次亜塩素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ったとされている。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 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、次亜塩素酸ナトリウム、高度サラシ粉等に含まれるものとほぼ同じであり、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いと考えている」とされている。（参照２１）

Ⅲ．一日摂取量の推計等

１．最終食品への残留

[25] EFSA により、体重を 70 kg として換算されている。

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。

なお、規格基準改正要請者によれば、二酸化塩素については、ASC 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としなかったとされている。（参照１）

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（p11）のとおり、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、二酸化塩素は対象食品に残留しないとしている。さらに、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て無視できるとしている。（参照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

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

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、重量 40～50 g））を、100 mL の ASC 水溶液（1200 μg/mL、pH2.5）に 30 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れている。

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、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。

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）×101[26]（mL）／（赤身肉：45 g 又は鶏肉：40 g）を用いて換算されている。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 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＜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。（参照 ７８）

[26] 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

表 56　亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留濃度

	赤身肉		鶏肉	
時間	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[27]	1.481	1.338	<0.187[28]
2	<0.056[27]	0.651	0.354	<0.187[28]
18	<0.056[27]	0.224	<0.189[28]	<0.109[27]
22	<0.056[27]	0.224	<0.189[28]	<0.109[27]
48	<0.056[27]	<0.097[27]	<0.063[27]	<0.109[27]

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）

（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

[27] 検出下限値を下回った試料
[28] 定量下限値を下回った試料

ため、推計には含めていない。（参照１９、７９）

上述（p66）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、過大な見積りとなる可能性があるが、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している。

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と仮定している。また、精白米の摂取量については、穀類（米・加工品）の摂取量である 329.1 g に換算係数 0.47（参照 ８０）を乗じて換算している。

①　亜塩素酸イオンの摂取量推計

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 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）において使用された検出下限値を比較し、過大な見積もりとなる可能性があるが以下のように、より高い方の検出下限値の値を使用している。（参照１９、２２）

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、亜塩素酸水の分析法の検出下限値 1 mg/kg を、ASC 又は添加物「亜塩素酸水」の対象となる肉類には、ASC 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、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 を用いている。

その結果、別紙３の表 57 のように、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの一日摂取量は 0.0254 mg/kg 体重/日と推定されている。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの一日摂取量は 0.025 mg/kg 体重/日と判断した。

②　塩素酸イオンの摂取量推計

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、ASC の対象である肉類には、上述（p66）の報告の抽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たりに換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 を用いている。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値の 0.01 mg/kg、魚介類には検出下限値の 0.1 mg/kg を用いている。残留データがない精白米、豆類及び藻類については、過剰な見積もりとなる可能性があるが、より高い方の検出下限値の魚介類の検出下限値の 0.1 mg/kg を用いている。（参照４、７９）

その結果、別紙３の表 58 のように、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの一日摂取量は 0.0008 mg/kg 体重/日と推定されている。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの一日摂取量は 0.0008 mg/kg 体重/日と判断した。

Ⅳ．食品健康影響評価

添加物「亜塩素酸ナトリウム」は、溶液の pH の状態により、塩化物イオン（Cl^-）、塩素酸イオン（ClO_3^-）、二酸化塩素（ClO_2）、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）に解離し、溶液中に存在する可能性があり、ASC においては、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）から亜塩素酸（$HClO_2$）が生成され、続いて、亜塩素酸イオン（ClO_2^-）、塩素酸イオン（ClO_3^-）、二酸化塩素（ClO_2）、塩化物イオン（Cl^-）が生成される。

JECFA（2008）によれば、二酸化塩素は揮発性であり、塩化物イオンは食品に既に存在する量と比較して無視できるとされている。

規格基準改正要請者は、今般の添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正は、ASC として使用することを要請するものとしている。

本専門調査会としては、以上を踏まえ、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の安全性を評価するにあたっては、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの安全性を評価することが適当であると考えた。

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。

１．亜塩素酸イオン

本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムは、生体中で亜塩素酸、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考えた。また、亜塩素酸イオンは速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンと

して尿中に排泄されると考えた。

そのため、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、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知見を基に、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イオンの毒性を検討することとした。

亜塩素酸ナトリウム等の知見を評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化的ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。

本専門調査会としては、亜塩素酸イオンについて、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムについて急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット二世代生殖毒性試験から、2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）を亜塩素酸イオンの NOAEL と判断した。また、発がん性は認められなかった。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.025 mg/kg 体重/日）を勘案すると、亜塩素酸イオンの ADI を特定することが必要と判断した。

本専門調査会としては、ラット二世代生殖毒性試験から得られた NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を亜塩素酸イオンの ADI 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た。

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）	二世代生殖毒性試験
（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

２．塩素酸イオン

塩素酸イオンは、速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄されると考えた。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット 2 年間慢性毒性／発が

ん性試験から、4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）を塩素酸イオンのLOAELと判断した。

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて発がん性があるとは判断できないと考えた。

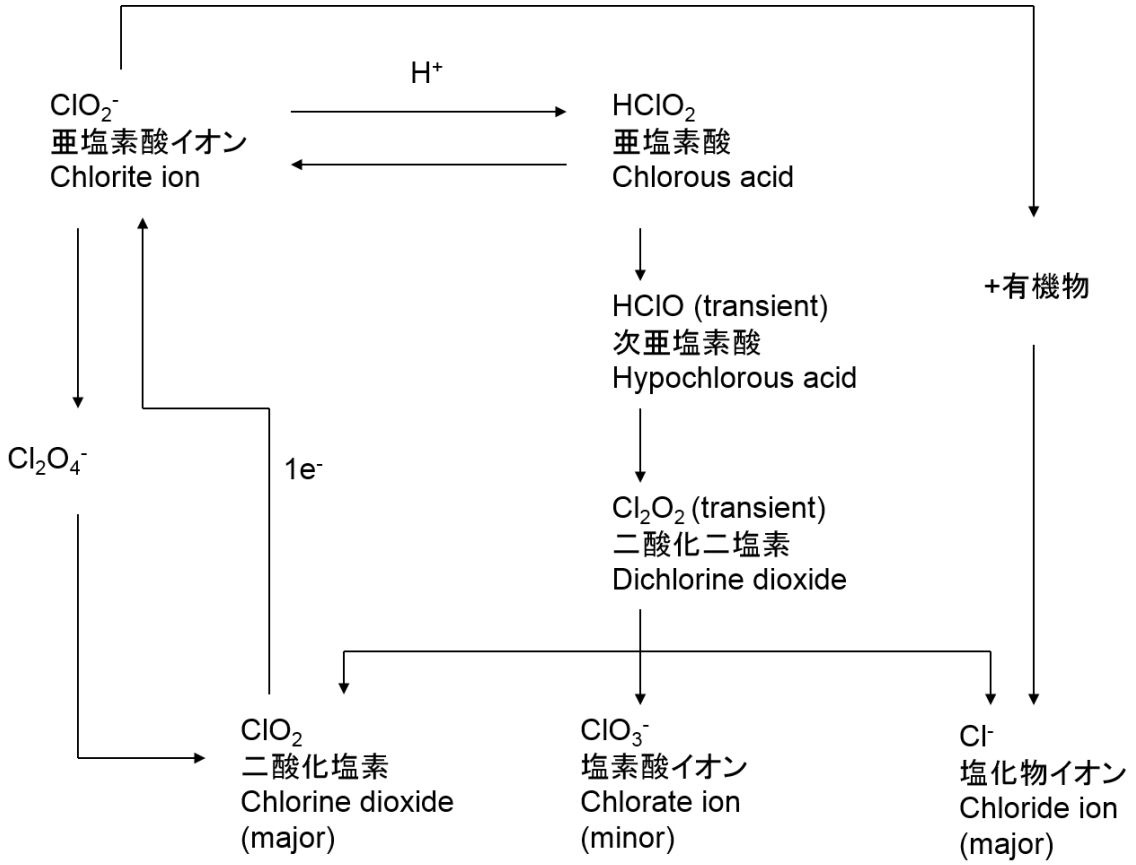
また、ヒトにおける知見を検討した結果、介入試験においてNOAELが36 μg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と得られたものの、当該試験における最高用量であることから、上記LOAELを支持するものと考えた。

本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.0008 mg/kg体重/日）を勘案すると、LOAEL 4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）との間に十分なマージンが存在することから、添加物「亜塩素酸ナトリウム」が添加物として適切に使用される場合、塩素酸イオンの安全性に懸念がないと考えた。

＜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：トリヨードチロニン
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

＜別紙２：塩素系化合物の関係図＞



参考資料：U.S.FDA Environmental Assessment (1999): 64 Federal Register (1999) Sep.15 p.49982

＜別紙３：一日摂取量の推計＞

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

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：55.1 kg
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

＜別紙４：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
反復投与毒性（亜塩素酸イオン）	30 日間試験	マウス	30 日間	飲水	A/J マウス及び C57L/J マウス（各 11～23）	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100 mg/L	何れの系統のマウスにおいても 100 mg/L 投与群で赤血球の G6PD 活性、浸透圧脆弱性及び平均容積の有意な上昇が認められた。〈NOAEL：ClO_2^-として 10 mg/L（1.9 mg/kg 体重/日）（EPA による）〉	Moore & Calabrese（1982）（EPA（2000）で引用）（参照２６、５２）
	30、90、180 日間試験	マウス	30、90、180 日間	飲水	雄 55～60	亜塩素酸ナトリウム	0、4、20、100 mg/L（ClO_2^-として 0、3、15、75 mg/L）	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。	Moore & Calabrese（1982）（EPA（2000）で引用）（参照２６、５２）
	30～90 日間試験	ラット	30～90 日間	飲水	雄 6	亜塩素酸イオン	0、10、50、100、250、500 mg/L（0、1、5、10、25、50 mg/kg 体重/日相当）	血液学的検査の結果、100 mg/L 以上の投与群で一時的な貧血が認められた。30 日後には 50 及び 100 mg/L 投与群で赤血球グルタチオン濃度が対照群よりもそれぞれ 15 及び 31%減少し、90 日後には 50 及び 100 mg/L 投与群で 30 及び 40%減少した。〈NOAEL：ClO_2^-として 10 mg/L（1 mg/kg 体重/日）（WHO による）〉	Heffernan ら（1979）（WHO（2005）で引用）（参照２８、５３）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	13 週間試験	ラット	13 週間	経口	雌雄各 15	亜塩素酸ナトリウム	0、10、25、80 mg/kg 体重/日（ClO_2^-として 0、7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日相当）	80 mg/kg 体重/日投与群で被験物質によると考えられる 4 例の死亡例が認められた。 血液学的検査では、10 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で、赤血球数の有意な減少が認められた。また、25 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の有意な減少と、メトヘモグロビン濃度及び好中球数の有意な上昇が認められた。一方、80 mg/kg 体重/日投与群の雌では、メトヘモグロビン濃度の有意な減少がみられたほか、3 匹に赤血球の形態変化を観察した。 80 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で、脾臓比重量の有意な増加が、80 mg/kg 体重/日の投与群の雄及び 25 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で、副腎比重量の有意な増加が認められた。 病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群の雄 7 匹及び雌 8 匹に、前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫が認められた。潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫は、25 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹にも認められた。 〈NOAEL：10 mg/kg 体重/日（ClO_2^-として 7.4 mg/kg 体重/日）〉	Harrington ら（1995）（TERA（1995）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５４、５５）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	1年間試験	ラット	1年間	飲水	雄4	亜塩素酸ナトリウム	0、10、100 mg/L（20時間/日、7日/週）	10 mg/L投与群で投与開始後10、11ヶ月目に有意な体重増加抑制が認められ、100 mg/L投与群では2ヶ月目以降から認められた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値には変化は認められなかった。	Couri & Abdel-Rahman（1980）（EPA（2000）及びTERA（1998）で引用）（参照２６、５５、５６）
	2年間試験	ラット	2年間	飲水	雌雄7	亜塩素酸ナトリウム	0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L（ClO_2^-として0、0.09、0.18、0.35、0.7、9.3、81 mg/kg体重/日相当）	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。100及び1,000 mg/L投与群では、投与に起因すると考えられる腎病変が認められた。〈NOAEL：8 mg/L（ClO_2^-として0.7 mg/kg体重/日）（著者による）〉	EPA（2000）、WHO（2005）及びTERA（1998）で引用（Haag（1949））（参照２６、２８、５５）
	30～60日間試験	サル	30～60日間（rising dose法）	飲水	雄5、雌7	亜塩素酸ナトリウム	ClO_2^-として0、25、50、100、400 mg/L；0、3、6、13、50 mg/kg体重/日相当（WHOによる）、400 mg/Lが58.4 mg/kg体重/日に相当（EPAによる）	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。	Bercz ら（1982）（JECFA（2008）、EPA（2000）及びWHO（2005）で引用）（参照４、２６、２８、５７）
発がん性（亜塩素酸イオン）	発がん性試験	マウス	85週間	飲水	雌雄各50	亜塩素酸ナトリウム	0、250、500 mg/L（ClO_2^-として0、36、71 mg/kg体重/日）	腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。	Kurokawa ら（1986）（EPA（2000）及びWHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５８）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	発がん性試験	ラット	85 週間	飲水	雌雄各 50	亜塩素酸ナトリウム	0、300、600 mg/L（ClO_2^-として雄：0、18、32、雌：0、28、41 mg/kg 体重/日）	腫瘍発生率の有意な増加は認められなかった。	Kurokawa ら（1986）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５８）
	発がん性試験	ラット	2 年間	飲水	雌雄各 7	亜塩素酸ナトリウム	0、1、2、4、8、100、1,000 mg/L	腫瘍はみられなかった。	EPA（2000）、WHO（2005）及び TERA（1998）で引用（Haag（1949））（参照２６、２８、５５）
生殖発生毒性（亜塩素酸イオン）	生殖毒性試験	マウス	妊娠期～授乳期	飲水	雌 10	亜塩素酸ナトリウム	ClO_2^-として 0、100 mg/L（0、22 mg/kg 体重/日）	受胎率は対照群で 56%、投与群で 39%であり、児動物の離乳時の体重は対照群より 14%減少した。〈LOAEL：ClO_2^-として 100 mg/L（22 mg/kg 体重/日）〉	Moore & Calabrase（1982）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５２）
	生殖毒性試験	ラット	72～76 日間	飲水	雄 12	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100、500 mg/L（ClO_2^-として 0、0.075、0.75、7.5、27 mg/kg 体重/日相当）	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組織学的変化は認められなかったが、異常精子数の増加及び精子の直進運動性の低下が 100 mg/L 以上の投与群で認められた。〈NOAEL：10 mg/L（ClO_2^-として 0.75 mg/kg 体重/日）（WHO 及び EPA による）〉	Calton ら（1987）（EPA（2000）、WHO（2005）及び TERA（1998）で引用）（参照２６、２８、５５、５９）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	生殖毒性試験	ラット	雄：交配前56日間及び交配中10日間 雌：交配前14日から分娩後21日の離乳時まで	飲水	雄12、雌24（F_0）	亜塩素酸ナトリウム	0、1、10、100 mg/L（ClO_2^-として0、0.075、0.75、7.5 mg/kg体重/日）	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。100 mg/L投与群において21日齢の雌児、40日齢の雄児のT_3の低下及び40日齢の雌雄児のT_4濃度の低下が認められた。 〈NOAEL：100 mg/L（ClO_2^-として7.5 mg/kg体重/日）〉	Caltonら（1987）（TERA（1998）、EPA（2000）及びWHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５５、５９）
	生殖毒性試験	ラット	雄：交配前10週間、交配期間中 雌：交配前10週間、交配、妊娠、授乳期間	飲水	雌雄各30（F_0）	亜塩素酸ナトリウム	0、35、70、300 mg/L（ClO_2^-として F_0： 雄：0、3.0、5.6、20.0、雌：0、3.8、7.5、28.6 F_1： 雄：0、2.9、5.9、22.7、雌：0、3.8、7.9、28.6 mg/kg体重/日）	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。主に70及び300 mg/L投与群の全世代の雌雄で嗜好性の低下による飲水量、摂餌量、体重増加の減少が認められた。300 mg/L投与群のF_1、F_2の生存率低下、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及び雌雄の性成熟の遅延、F_1の生後11日雄の脳重量の低下、F_1の赤血球指標の低下が認められた。また、70及び300 mg/L投与群でF_{2b}の生後24日に聴覚驚愕反応の低下が認められた。35及び70 mg/L投与群のF_1では赤血球指標の軽微であるが有意な変化がみられたが、背景データの範囲内の変化であった。 （NOAEL：35 mg/L（ClO_2^-として2.9 mg/kg体重/日）〉	Gillら（2000）（TERA（1998）、EPA（2000）及びWHO（2005）で引用）（参照２６、２７、２８、５５）
	発生毒性試験	ラット	妊娠8～15日目	飲水	雌4～13	亜塩素酸ナトリウム	0、0.1、0.5、2%；ClO_2^-として0、70、440、610 mg/kg体重/日）	200 mg/kg体重強制経口投与群では全てのラットが死亡したが、飲水投与では死亡はみられなかった。0.5及び2%投与群では体重、摂餌量及び飲水量の低下がみられ、0.1%投与群で摂水量の	Couriら（1982）（EPA（2000）で引用）（参照２６、６１）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
				強制経口			200 mg/kg 体重	低下がみられた。2%投与群で吸収胚の増加がみられた。0.1%以上投与群の分娩児の頭臀長の短縮がみられたが、体重には差は認められなかった。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かった。 （NOAEL：ClO_2^-として 0.5%（440 mg/kg 体重/日）〉	
	生殖毒性試験	ラット	9 週間（交配 10 日前～受胎後 35～42 日後）	飲水	雌 12	亜塩素酸ナトリウム	0、20、40 mg/L（ClO_2^-として 0、3、6 mg/kg 体重/日）	40 mg/L 投与群の受胎後 36～39 日の児に一貫した探索行動の低下が認められたが、40 日では変化は認められなかった。 〈NOAEL：20 mg/L（ClO_2^-として 3 mg/kg 体重/日）〉	Mobley ら（1990）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、２９）
	発生毒性試験	ラット	2.5 ヶ月間（交配前と妊娠期間中）	飲水	各 6～9	亜塩素酸イオン	0、1、10 mg/L（0、0.1、1 mg/kg 体重/日）	投与群で異常発生率が増加したが、投与群の匹数が少ないため、統計学的に有意とはみなされなかった。	Suh ら（1983）（TERA（1998）、EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、５５、６２）
	発生毒性試験	ウサギ	妊娠 7～19 日	飲水	16	亜塩素酸ナトリウム	0、200、600、1,200 mg/L（ClO_2^-として 0、10、26、40 mg/kg 体重/日）	600 mg/L 以上の投与群で、妊娠ウサギの飲水量及び摂餌量の減少がみられ、胎児重量の僅かな低下及び化骨遅延胎児の僅かな増加がみられた。催奇形性は認められなかった。 〈NOAEL：200 mg/L（ClO_2^-として 10 mg/kg 体重/日）（著者による））	Harrington ら（1996）（EPA（2000）及び WHO（2005）で引用）（参照２６、２８、６３）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	発生毒性試験	ラット	妊娠 6～15 日	強制経口	各群雌 20～24 匹	亜塩素酸ナトリウム	0、25、50、100 mg/kg 体重/日	・100 mg/kg 体重/日投与群において、死亡、摂餌量の減少、貧血、鎮静、血尿 ・NOAEL : 50 mg/kg 体重/日（母動物の一般毒性）、100 mg/kg 体重/日（発生毒性） ・催奇形性は認められない	酒見ら（1999）（参照６４）
ヒトにおける知見（亜塩素酸イオン）	介入試験	ヒト	rising dose 法	飲水	男性 10 名	亜塩素酸イオン	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L、1 L/日	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）の変化が認められた。 〈NOAEL : ClO_2^-として 2.4 mg/L（0.034 mg/kg 体重/日）〉	Lubbers ら（1981、1982、1984a）（WHO（2005）で引用）（参照２８、６６、６７、６８）
	介入試験	ヒト	約 12 週間	飲水	男性 10 名	亜塩素酸ナトリウム	5 mg/L、0.5 L/日	平均赤血球ヘモグロビン量（群平均値）の変化が認められたが、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあった。 〈NOAEL : ClO_2^-として 5 mg/L（36 µg/kg 体重/日相当）〉	Lubbers ら（1981、1982、1984a）（WHO（2005）で引用）（参照２８、６６、６７、６８）
	介入試験	ヒト	12 週間	飲水	G6PD 欠損健康男性 3 名	亜塩素酸ナトリウム	5 mg/L、500 mL/日（体重 60 kg と仮定すると 42 µg/kg 体重/日相当）	生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオンの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。	Lubber ら（1984b）（参照６９）
亜急性毒性（塩素酸イオン）	21 日間試験	マウス	21 日間	飲水	雌雄各 10 匹	塩素酸ナトリウム	0、125、250、500、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として） 雄 : 0、16、35、70、137、273 mg/kg 体重/日 雌 : 0、16、35、74、148、285 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし ・NOAEL : 雄で 273 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）、雌で 285 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	NTP（2005）及び EFSA（2015）で引用（Hooth ら（2001））（参照３４、７３、７５）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	90 日間試験	ラット	90 日間	強制経口	雌雄各 15 匹	塩素酸ナトリウム	0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として 0、8、79、788 mg/kg 体重/日）	・1,000 mg/kg 体重/日投与群において、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・相対重量減少 ・NOAEL : 雌雄ともに 79 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	WHO（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（Barrett（1987a）（原著論文未確認））（参照４、２８、３４）
	90 日間試験	ラット	90 日間	飲水	雌雄各 10 匹	塩素酸ナトリウム	0、3、12、48 mmol/L（ClO_3^-として雄：0、30、100、510 mg/kg 体重/日 雌：0、41、158、797 mg/kg 体重/日）	・48 mmol/L 投与群の雄において、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 ・48 mmol/L 投与群の雌において、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重篤度の増加 ・12 mmol/L 以上投与群の雌雄において、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 ・NOAEL : 雄で 30 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）、雌で 41 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	McCauley ら（1995）（WHO（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（参照４、２８、３４、７６）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	21 日間試験	ラット	21 日間	飲水	雌雄各 10 匹	塩素酸ナトリウム	0、125、250、500、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として 雄 : 0、16、27、59、133、234 mg /kg 体重/日 雌 : 0、16、31、59、117、265 mg /kg 体重/日）	・2,000 mg/L 投与群の雄において、心臓重量の減少 ・1,000 mg/L以上投与群の雌において、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 ・500 mg/L 以上投与群の雄において、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 ・250 mg/L 以上投与群の雌において、甲状腺肥大頻度の増加 ・125 mg/L 以上投与群の雌雄において、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%） ・LOAEL : 雌雄ともに 16 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	Hooth ら（2001）（NTP（2005）及び EFSA（2015）で引用）（参照３４、７３、７５）
	4、21、90 日間試験	ラット	4、21、90 日間	飲水	雌雄各 10 匹	塩素酸ナトリウム	0、0.125、1.0、2.0 g/L（ClO_3^-として 雄 : 0、16、133、234 mg /kg 体重/日 雌 : 0、16、117、265 mg /kg 体重/日）	・2.0 g/L 投与群において、T_3量及びT_4量の減少（雌雄 : 21 日）、TSH 量の増加（雄 : 90 日、雌 : 21 日及び 90 日） ・1.0 g/L 以上投与群において、T_3量及びT_4量の減少（雌雄 : 4 日）、TSH 量の増加（雄 : 4 日及び 21 日、雌 : 4 日）、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 : 21 日） ・NOAEL : 雌雄ともに 16 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用）（参照３４、７５）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	90 日間試験	ラット	90 日間	飲水	雄 10 匹	塩素酸ナトリウム	0、1、10、100、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として 0、0.07、0.7、7、70、140 mg /kg 体重/日）	・1,000 mg/L 以上投与群において、甲状腺濾胞上皮過形成の増加 ・1 mg/L 以上投与群において、甲状腺の病理組織学的変化（コロイドの枯渇、肥大）の頻度の増加 ・LOAEL：雄で 0.07 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用）（参照３４、７５）
	105 日間試験	ラット	105 日間	飲水	雌 6 匹	塩素酸ナトリウム	0、500、1,000、2,000、4,000、6,000 mg/L（ClO_3^-として 0、35、70、140 、281、421 mg /kg 体重/日）	・6,000 mg/L 投与群において、甲状腺肥大の頻度及び重篤度の増加 ・2,000 mg/L 以上投与群において、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 ・NOAEL：雌で 70 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	Hooth ら（2001）（EFSA（2015）で引用）（参照３４、７５）
慢性毒性（塩素酸イオン）	2 年間慢性毒性／発がん性試験	マウス	2 年間	飲水	雌雄各 50 匹	塩素酸ナトリウム	0、500、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として雄：0、31、62、125 mg/kg 体重/日、雌：0、23、47、94 mg/kg 体重/日）	・2,000 mg/L 投与群の雌において、軽微な甲状腺濾胞細胞肥大の増加、卵巣の顆粒膜細胞過形成の増加 ・500 mg/L 以上投与群の雌において、骨髄の過形成の増加 ・NOAEL：雄で 125 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として） ・LOAEL：雌で 23 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	NTP（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（参照４、３４、７３）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	2 年間慢性毒性／発がん性試験	ラット	2 年間	飲水	雌雄各 50 匹	塩素酸ナトリウム	0、125、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として雄：0、4、27、59 mg/kg 体重/日、雌：0、4、35、74 mg/kg 体重/日）	・2,000 mg/L 投与群の雄において、脾臓の造血細胞の増加 ・2,000 mg/L 投与群の雌において、甲状腺濾胞上皮石灰化の増加 ・1,000 mg/L 以上投与群の雄において、骨髄の過形成の増加 ・1,000 mg/L 以上投与群の雌において、甲状腺濾胞上皮の肥大及び石灰化の増加 ・125 mg/L 以上投与群の雄において、甲状腺濾胞上皮肥大の増加 ・LOAEL：雄で 4 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として） ・NOAEL：雌で 4 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	NTP（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（参照４、３４、７３）
発がん性（塩素酸イオン）	2 年間慢性毒性／発がん性試験	マウス	2 年間	飲水	雌雄各 50 匹	塩素酸ナトリウム	0、500、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として雄：0、31、62、125 mg/kg 体重/日、雌：0、23、47、94 mg/kg 体重/日）	・500 mg/L 以上投与群の雌で、膵島の腺腫及び癌合算での増加傾向（500 mg/L：4%、1,000 mg/L：4%、2,000 mg/L：8%）が認められ、特に 2,000 mg/L 投与群では背景値（0%～4%）を超えたとされているが、統計学的有意差はない ・発がん性があるとは判断できない	NTP（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（参照４、３４、７３）
	2 年間慢性毒性／発がん性試験	ラット	2 年間	飲水	雌雄各 50 匹	塩素酸ナトリウム	0、125、1,000、2,000 mg/L（ClO_3^-として雄：0、4、27、59 mg/kg 体重/日、雌：0、4、35、74 mg/kg 体重/日）	・2,000 mg/L 投与群の雄で、甲状腺濾胞細胞癌の増加傾向（9%）が、2,000 mg/L 投与群の雌で、甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌合算での増加傾向（9%）が認められ、それぞれの背景値（雄：0%～2%、雌：2%～4%）を超えたとされているが、統計学的有意差はない ・発がん性があるとは判断できない	NTP（2005）、JECFA（2008）及び EFSA（2015）で引用（参照４、３４、７３）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
生殖発生毒性（塩素酸イオン）	発生毒性試験	ラット	妊娠 6～15 日	強制経口	雌、匹数不明	塩素酸ナトリウム	0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし ・NOAEL：1,000 mg/kg 体重/日（母動物の一般毒性及び発生毒性） ・催奇形性は認められない	WHO（2005）、NTP（2005）及び JECFA（2008）で引用（Bio/dynamics Inc.(1987b)（原著論文未確認））（参照４、２８、７３）
	発生毒性試験	ラット	妊娠 6～15 日	強制経口	雌 24 匹	塩素酸ナトリウム	0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として 0、8、78、780 mg/kg 体重/日）	・毒性所見なし ・NOAEL：1,000 mg/kg 体重/日（母動物の一般毒性及び発生毒性） ・催奇形性は認められない	EU DAR(2008)及び EFSA（2015）で引用（Schroeder（1987b）（未公表））（参照３４、７７）
	一世代生殖毒性試験	ラット	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	雌雄各 6 匹	塩素酸ナトリウム	0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として 0、31、156、780 mg/kg 体重/日）	・1,000 mg/kg 体重/日投与群の親動物の雌において、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 ・1,000 mg/kg 体重/日投与群の親動物の雌雄において、下垂体前葉細胞の空胞化 ・1,000 mg/kg 体重/日投与群の児動物において、低体重、体重増加の抑制 ・200 mg/kg 体重/日以上投与群の親動物の雄において、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 ・NOAEL：40 mg/kg 体重/日（親動物の一般毒性）、1,000 mg/kg 体重/日（生殖毒性）、200 mg/kg 体重/日（児動物に対する毒性）	EU DAR(2008)及び EFSA（2015）で引用（Gaoua（2004a）（未公表））（参照３４、７７）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	二世代生殖毒性試験	ラット	F_0及びF_1動物について、交配前10週間からそれぞれF_1及びF_2動物の離乳まで	強制経口	雌雄各25匹	塩素酸ナトリウム	0、10、70、500 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として0、8、55、390 mg/kg体重/日相当）	・500 mg/kg体重/日投与群のF_0雄において、脾臓相対重量の増加、赤血球数及びヘモグロビン量の減少 ・500 mg/kg体重/日投与群のF_0雌において、甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 ・500 mg/kg 体重/日投与群のF_0雌雄において、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少 ・500 mg/kg体重/日投与群のF_1親動物の雄において、脾臓相対重量の増加 ・500 mg/kg体重/日投与群のF_1親動物の雌において、甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 ・500 mg/kg体重/日投与群のF_1親動物の雌雄において、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 ・70 mg/kg体重/日以上投与群のF_0雄において、脾臓相対重量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 ・70 mg/kg体重/日以上投与群のF_0雌において、赤血球数及びヘモグロビン量の減少 ・70 mg/kg体重/日以上投与群のF_1親動物の雄において、甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 ・NOAEL：10 mg/kg 体重/日（親動物の一般毒性）、500 mg/kg 体重/日（生殖毒性）、500 mg/kg 体重/日（児動物に対する毒性）	EU DAR（2008）及びEFSA（2015）で引用（Gaoua（2004b）（未公表））（参照34、77）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	発生毒性試験	ウサギ	妊娠6日から29日	強制経口	雌24匹	塩素酸ナトリウム	0、100、250、475 mg/kg 体重/日（ClO_3^-として0、78、195、371 mg/kg 体重/日）	・250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、橙色/暗橙色の尿あるいは褐色/濃褐色の尿の頻度の増加、無尿/乏尿の頻度の増加 ・NOAEL：100 mg/kg 体重/日（母動物の一般毒性）、475 mg/kg 体重/日（発生毒性）	EU DAR（2008）、NTP（2005）及びEFSA（2015）で引用（Georgeら（2002））（参照３４、７３、７７）
ヒトにおける知見（塩素酸イオン）	介入試験	ヒト	用量漸増法	飲水	男性10名	塩素酸イオン	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L、1 L/日（0.00014、0.0014、0.0071、0.014、0.026、0.034 mg/kg 体重/日）	・毒性所見なし ・NOAEL：36 µg/kg 体重/日（ClO_3^-として）	Lubbersら（1981、1982、1984a）（EFSA（2015）で引用）（参照３４、６６、６７、６８）
	介入試験	ヒト	12週間	飲水	男性10名	塩素酸イオン	5 mg/L、0.5 L/日（36 µg/kg 体重/日）		

＜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

[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）

[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

[4] JECFA/WHO. WHO FOOD ADDITIVES SERIES 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Acidified Sodium Chlorite. 2008; 3-54.

[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].

[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）

[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）

[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）

[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-siryou2-4.pdf-siryou1-1.pdf

[10] IPA Database by CCFA. http://www.ccfa.cc/IPA/

[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].

[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

[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)

[14] FDA 21CFR § 173. 300

[15] Health Canada. No objection letters (poultry, read meat, fish)

[16] FSANZ. STANDARD 1.3.3 Processing Aids Table 14

[17] 食品安全委員会. 添加物評価書　亜塩素酸ナトリウム. 2004.

[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.

[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.

[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）

[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）

[22] 食品安全委員会. 添加物評価書　亜塩素酸水（第 2 版）. 2012.

[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）

[24] 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書　亜塩素酸. 2008.

[25] 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.

[26] 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

[27] Gill MW, Swanson MS, Murphy SR and Bailey GP: Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. J. Appl. Toxicol. (2000) 20: 291-303.

[28] WHO: Chlorite and Chlorate in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. (2005)

[29] Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD and Pfohl RJ: Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotine activity in young rats. The Toxicology. 1990: 347-524

[30] U.S. EPA:Reregistration Eligibility Decision (RED) for Inorganic Chlorates, July 2006, EPA/738/R-06/014

[31] 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)

[32] 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 Nº 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].

[33] 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].

[34] 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].

[35] 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

[36] Ni Y and Yin G: Disproportionation of chlorous acid at a strong acidity. Ind. & Engin. Chem. Res. 1998; 37: 2367-72

[37] Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 261-7

[38] Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: Kinetics of ClO_2 and effects of ClO_2, ClO_2^- and ClO_3^- in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. J. Environ. Path. & Toxicol. 1980; 3: 431-49

[39] Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environ. Health Perspect. 1982; 46: 19-23.

[40] Hakk H, Smith DJ and Shappell NW: Tissue residues, metabolism and excretion of radiolabeled sodium chlorate (Na[36CL]O3) in rats. J. Agri. Food Chem. 2007; 55: 2034-42.

[41] Smith DJ, Anderson RC, Ellig DA and Larsen GL: Tissue distribution, elimination, and metabolism of dietary sodium [^{36}Cl] chlorate in beef cattle. J Agric Food Chem. 2005a; 53(10): 4272-80.

[42] Smith DJ, Oliver CE, Caron JS and Anderson RC: Effect of sodium [^{36}Cl] chlorate dose on total radioactive residues and residues of parent chlorate in beef cattle. J. Agric. Food Chem. 2005b; 53: 7352-60.

[43] Smith DJ, Anderson RC and Huwe JK: 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.

[44] 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.

[45] Smith DJ, Oilver CE, Taylor JB and Anderson RC: Invited review: Efficacy, metabolism, and toxic responses to chlorate salts in food and laboratory animals. J. Anim. Sci. 2012; 90: 4098-117.

[46] 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

[47] Feretti D, Zerbini I, Ceretti E, Villarini M, Zani C, Moretti M, Fatigoni C, Orizio G, Donato F and Monarca S: Evaluation of chlorite and chlorate genotoxicity using plant bioassays and in vitro DNA damage tests. Water Research. 2008; 42: 4075-82.

[48] 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.

[49] 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

[50] 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

[51] 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)).

[52] Moore GS and Calabrese EJ: Toxocological effects of chlorite in the mouse.

Environ. Hlt. Perspect. 1982; 46: 31-7

[53] Heffernan WP, Guion C and Bull RJ: Oxidative damage to the erythrocyteinduced by sodium chlorite in vivo. Journal of Environmental Pathology & Toxicology 1979; 2: 1487-99

[54] 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

[55] 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)

[56] 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: 451-60

[57] 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

[58] 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: 221-35

[59] 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: 238-45

[60] 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.

[61] 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: 25-9

[62] 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: 75-9

[63] Harrington RM, Romano RR and Irvine L: Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. J. Am. Coll. Toxicol. 1996; 14: 108-18

[64] 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

[65] Toth GP: Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. J. Toxicol. Environ. Health. 1990; 31: 29-44

[66] Lubbers JR, Chauhan S and Bianchine JR: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundam. Appl. Toxicol. 1981; 1: 334–8.

[67] Lubbers JR, Chauhan S and Bianchine JR: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Environ. Health Perspect. 1982; 46: 57–62.

[68] Lubbers JR and Bianchine JR: 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: 215–28.

[69] 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

[70] Righi E, Bechtold P, Tortorici D, Lauriola P, Calzolari E, Astolfi G, Nieuwenhuijsen MJ, Fantuzzi G and Aggazzotti G: Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of chngenital anomalities: A population-based case-control study in Northern Italy. Environmental Research. 2012; 116: 66-73.

[71] 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.

[72] 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

[73] National Toxicology Program (2005) TR-517: Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F$_1$ 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

[74] ECHA. REACH registaered substances and published dossiers(25 February 2015). Sodium chlorate. Exp Key Genetic toxicity in vitro. 002.

[75] 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): 250–9.

[76] McCauley PT, Robinson M, Daniel FB and Olson GR: The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug Chem. Toxicol. 1995; 18: 185–99.

[77] 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.

[78] Ecolab. Chlorite and Chlorate Decay on Meat and Poultry and Validation of Iron Chromatography Method. 2014.

[79] 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 2014.

[80] 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会. 日本食品標準成分表 2010