

清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価

番号 4 1 塩素酸（案）

．当該化学物質の概要

水質基準の見直しの際の資料⁰を基にその概要を整理した。

1．物質特定情報¹

名称 塩素酸（イオン）

CAS No. 7790-93-4

分子式 ClO_3^-

2．名称：塩素酸塩

CAS No. 7775-09-0（塩素酸ナトリウム） 3811-04-9（塩素酸カリウム）

分子式 NaClO_3 KClO_3

分子量 106.44 122.6

備考：塩素酸塩の例（塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム）

3．物理化学的性状¹

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

3．生成の仕組み

塩素酸イオンは、二酸化塩素の分解生成物として存在する。

4 . 現行規制等¹

法令の規制値等

水質基準値 (mg/l): なし

監視項目指針値 (mg/l): なし (水質管理目標 (mg/l): 0.6)

環境基準値 (mg/l): なし

5 . 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l): 設定されず (第2版) 0.7 (P) (第3版ドラフト)

EU (mg/l): なし

USEPA (mg/l): なし

・ 毒性に関する科学的知見²

WHO飲料水水質ガイドライン (第3版ドラフト及び第2版) を基に、毒性に関する科学的知見を整理した。

1 体内動態及び代謝

塩素酸は Sprague-Dawley ラットへの経口投与後直ちに吸収され、各組織にランダムに分布した (Abdel-Rahman MS et al., 1982³)。排泄は主に塩化物 (chloride) として尿により行われ、少量は亜塩素酸及び塩素酸として排泄された (Abdel-Rahman MS et al., 1985⁴)

2 . ヒトへの影響

(1) 中毒事故

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

(2) 致死量

成人の経口摂取による致死量は塩素酸ナトリウムとして 20 g (塩素酸として 230 mg/kg 体重) 程度の低さと推測されている (National Academy of Sciences, 1980⁶)。

(3) ヒトのボランティア試験

単回投与試験

10 人の男性ボランティアに飲料水中の塩素酸ナトリウム（塩素酸イオンとして 0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L）を 1 L 単回投与した結果が報告されている。血清中のビリルビン、鉄、メトヘモグロビン濃度（群平均値）の軽微な変化が認められたが、著者はこの変化の生理学的意義はないと結論付けている（Lubbers JR et al., 1981⁷）。WHO² は、単回投与での NOAEL は、本試験での最高用量である 2.4 mg/L（約 0.034 mg/kg 体重/日）と判断している。

反復投与試験

同じ男性ボランティアが塩素酸ナトリウムを 5 mg/L 含む水を、毎日 0.5 リットルずつ約 12 週間にわたり飲み、その後 8 週間観察された結果、血清中の尿素窒素及び平均赤血球ヘモグロビン量（群平均値）の軽微な変化が認められたが、正常範囲内にあった。著者はこの変化の生理学的意義を否定している（Lubbers JR et al., 1981⁷）。WHO² は、長期投与での NOAEL は 36 µg/kg 体重/日相当と判断している。

3. 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

塩素酸ナトリウムを用いたイヌ〔種の記載なし〕における経口急性毒性（単回投与）試験の結果、致死量は塩素酸イオンとして 600 mg/kg 以下である（Sheahan BJ et al., 1971⁸）。

(2) 短期毒性試験

1) イヌ（反復経口投与、3 ヶ月）

塩素酸ナトリウムの、ビーグル犬（雄雌各群 4 匹）を用いた 3 か月反復経口投与毒性試験が報告されている。投与用量は 0、10、60、360 mg/kg 体重/日であった。いずれの投与群においても、体重、飼料摂取量、臨床化学検査、臓器重量、眼検査、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群にのみメトヘモグロビン値の軽度な上昇が認められたが、正常範囲内の変化であり、被験物質の投与に起因する変化でないと判断された。この試験により、イヌにおける NOAEL は 360mg/kg 体重/日とされた（Oklahoma City, 1987a⁹）。

2) ラット（反復経口投与、3ヶ月）

塩素酸ナトリウムの、Sprague-Dawley ラット（雌雄各群 14 匹）を用いた 3 か月反復経口投与毒性試験が報告されている。投与用量は 0、10、100、1000mg/kg 体重/日であった。いずれの投与群においても、死亡率、外観及び行動、体重、飼料摂取量、臨床化学検査、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査で有意な変化は認められなかった。血液学的検査において、最高用量群においてのみ貧血傾向（赤血球、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下）が示唆された。この試験による NOAEL は 100 mg/kg 体重/日とされた（Oklahoma City, 1987b¹⁰）。

3) ラット（反復経口投与、90日）

亜慢性毒性試験として、Sprague-Dawley ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が報告されている。投与は塩素酸濃度 3、12、48 mmol/L の飲水投与により実施された。これらの濃度は、塩素酸濃度として 250、1000、4000 mg/L に相当し、飲水量から、雄では 30、100、510mg/kg 体重/日、雌では 42、164、800mg/kg 体重/日の用量に相当していた。両性ともに最高用量群において、著しい体重増加抑制が認められた。この変化に伴い、臓器重量（脳、精巣以外）の低下が認められた。同投与群において、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められた。脳下垂体前葉細胞質の空胞化及び甲状腺のコロイド枯渇が、雌雄で認められた。著者は、NOAEL を雄が 30mg/kg 体重/日、雌が 42mg/kg 体重/日と判断している（McCauley PT et al., 1995¹¹）。WHO²では、NOAEL を 30mg/kg 体重/日と判断している。

(3) 生殖・発生毒性試験

塩素酸に関する生殖毒性及び胎児毒性に関する有用な試験報告はない。

1) ラット

塩素酸ナトリウムの、妊娠した CD ラットを用いた経口投与毒性試験が報告されている。妊娠 6～15 日に 0、10、100、1000 mg/kg 体重/日の用量で投与し、母動物の体重、飼料摂取量、一般状態、着床数及び解剖学的検査を行った結果、塩素酸投与に起因する変化は認められなかった。妊娠 20 日に実施した胎児検査において、胎児の体重、性比、内臓検査及び骨格検査における変化や異常は認められなかった。この試験により、生殖毒性における NOAEL は 1000mg/kg 体重/日とされた（Oklahoma City, 1987c¹²）。

(4) 遺伝毒性試験

1) *in vitro*

塩素酸を作用させると、*Aspergillus nidulans* の硝酸還元酵素欠損変異株が選択されることが知られており、〔これは、塩素酸が硝酸還元酵素等を介して硝酸類似の作用を示し、窒素の異化を阻害するためであると推測されていた〕(Cove DJ, 1976¹⁴)。しかしながら、塩素酸は *Chlamydomonas reinhardtii* 及び *Rhodobacter capsulatus* に変異原性作用を示すことが示された。塩素酸は、*Salmonella typhimurium* の BA-13 菌株には突然変異を引き起こさなかった。窒素を含まない培地で培養することにより、陽性の変異原作用と単なる硝酸還元酵素突然変異体の選択とが分離された。*C. reinhardtii* の場合には、突然変異体の有意な増加が 4-5 mmol/L 以上の濃度処理において認められた (Prieto R et al., 1993¹⁵)。

2) *in vivo*

塩素酸の強制経口投与後、マウスの骨髄細胞を用いる染色体異常試験及び小核試験（経口投与）では共に染色体異常は認められなかった (Meier JR et al., 1985¹⁶)。

(5) 発がん性試験

塩素酸単独についての発がん性試験の報告はない。

塩素酸ナトリウムと塩素酸カリウムについて、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN) でイニシエートされた F344 ラットを用いて腎臓癌のプロモーター作用の有無を評価した試験の報告がある。塩素酸カリウムは腎臓癌数を増加させたが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかった。塩素酸ナトリウムではこの変化は認められなかった。著者は、塩素酸カリウム及び塩素酸カリウムの腎臓癌に対するプロモーター作用はないと結論づけている (Kurokawa Y et al., 1985¹³)。

. 国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

なし

2 . Joint Expert committee on food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし

3 . WHO 飲料水質ガイドライン (第 3 版ドラフト)²

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

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

参考 (WHO 2003² ドラフトにおける記載):

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

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

(1) Integrated Risk Information System (IRIS)

項目なし。

(2) 発がん性

情報なし。

5 . 我が国における水質基準の見直しの際の評価

亜塩素酸同様、塩素酸の主要な懸念は赤血球細胞へのダメージである。さらに亜塩素

酸同様、1 2 週間の塩素酸 0.036mg/kg 体重/日の経口投与はボランティアにいかなる有害影響もおこさなかった (Lubbers ら 1981)。

発がん性に関して評価できる知見は報告されていない。塩素酸ナトリウム及び塩素酸カリウムは N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine (EHEN) でイニシエートした 2 段階発がん試験で明らかな発がんのプロモーション作用は示さなかった (Kurokawa ら 1985)。

塩素酸のマウスへの経口投与による小核試験や骨髓細胞の細胞遺伝学試験で染色体異常は示さなかった (Meier ら 1985)。

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

発がん性に関する知見は十分ではないが、TDI 法による評価値の算定が適当であると考えられた。90 日試験で得られた NOAEL : 30mg/kg 体重/日に不確実係数 : 1000 を適用して、TDI は 30 µg/kg/day と求められた。この値は、ヒトにおける NOAEL : 0.036mg/kg 体重/日によって支持される。

表 1 WHO 等による塩素酸のリスク評価

根拠	NOAEL	LOAEL	不確実係数	TDI
	(mg/kg 体重/日)			(µg/kg 体重/日)
(WHO)				
第 2 版 データベース不足のため設定せず。				
第 3 版 ラットを用いた 90 日間の反復投与試験における甲状腺膠質枯渇 (McCauley PT et al. 1995 ¹¹)	30		10*10*10	30
(水質基準)ラットを用いた 90 日間の反復投与試験における甲状腺膠質枯渇と脳下	30		10*10*10	30

垂体障害（下垂体前葉細胞質の空胞化）

（McCauley PT et al. 1995¹¹）

．食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン（第 2 版、第 3 版）我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

1．遺伝毒性、発がん性

塩素酸は、*in vitro* の遺伝毒性試験では、クラミドモナスとロドバクターを用いた試験で陽性となる結果が得られているが、大腸菌では認められていないこと、また、*in vivo* での経口投与における哺乳類の染色体異常を示す結果が得られていないことから、長期発がん試験が実施されていないものの、現時点においては、遺伝毒性発がん物質（genotoxic carcinogen）であるとは判断できない。

2．用量反応評価

TDI（耐容一日摂取量）の根拠とする試験としては、表 1 のとおり 6 つの毒性試験が報告されている。WHO 第 3 版及び水質基準見直しの際の評価では、ラットを用いた 90 日間の反復投与試験における甲状腺膠質枯渇と脳下垂体障害（下垂体前葉細胞質の空胞化）をクリティカルエフェクトとして、それらが 100 mg/kg 体重/日群で認められたことに基づき、NOAEL は 30mg/kg 体重/日とされた。これらの評価は、妥当と考えられる。

よって、WHO 第 3 版及び水質基準見直しの際の評価と同様に、甲状腺膠質枯渇と脳下垂体障害（下垂体前葉細胞質の空胞化）をクリティカルエフェクトとして、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とする。

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

表 2 各試験における無毒性量

動物種	試 験	NOAEL 若しくは LOAEL (mg/kg/day)	備 考
ヒト (ボランティア)	短期試験 (単回飲水投与) (3日間×6回)	-(著者) 0.034(NOAEL;WHO 2 nd , 3 rd)	軽微な変化が認められるが、生理学的意義はない。
ヒト (ボランティア)	短期試験 (反復飲水投与) (12週間)	-(著者) 0.036(NOAEL;WHO 2 nd , 3 rd)	軽微な変化が認められるが、生理学的意義はない。
イヌ (ビーグル)	短期毒性 (反復飲水投与) (3ヶ月)	-(著者) 360(LOAEL;WHO 2 nd , 3 rd)	軽微な変化が認められるが、生理学的意義はない。
ラット (Sprague-Dawley ラット)	短期毒性試験 (反復飲水投与) (3ヶ月)	100(NOAEL;著者)	貧血傾向が示唆された。
ラット (Sprague-Dawley ラット)	短期毒性試験 (反復飲水投与) (90日)	30(NOAEL(♂);著者) 42(NOAEL(♀);著者) 30(NOAEL;WHO 3 rd)	WHO 第3版・水質基準の根拠
ラット (CD)	生殖・発生毒性試験 (妊娠6～15日)	1000(NOAEL;著者)	生殖・発生毒性認められず。

3. TDIの設定

(1) NOAEL 30 mg/kg/day

(根拠) ラットを用いた90日間の反復投与試験 (McCauley PT et al. 1995¹¹) による

甲状腺膠質枯渇と脳下垂体障害 (下垂体前葉細胞質の空胞化)

(2) 不確実係数として1000

(個体差、種差各々: 10、短期試験による因子: 10)

(3) 以上を適用して、 $TDI = 30 \mu g/kg$ 体重/日

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

・まとめ

物質名：塩素酸

耐容一日摂取量（暫定値） $30 \mu g/kg$ 体重/日

（根拠）ラットを用いた 90 日間の反復投与試験（McCauley PT et al. 1995¹¹）による

甲状腺膠質枯渇と脳下垂体障害（下垂体前葉細胞質の空胞化）

NOAEL $30 mg/kg$ 体重/日

不確実係数 1000

参考文献

- ¹ 厚生労働省、水質基準に係る検討対象（化学物質）根拠資料
- ² WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorine dioxide, chlorite and chlorate (chemical draft 2003/19).
- ³ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.
- ⁴ Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. The kinetics of chlorite and chlorate in rats. Journal of environmental pathology, toxicology and oncology, 1985, 6(1):97-103.
- ⁵ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 7. Washington, DC, National Academy Press, 1987.
- ⁶ National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 4. Washington, DC, National Academy Press, 1980.
- ⁷ Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied toxicology, 1981, 1:334-338.
- ⁸ Sheahan BJ, Pugh DM, Winstanley EW. Experimental sodium chlorate poisoning in dogs. Research in veterinary science, 1971, 12:387-389.
- ⁹ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorate. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987a (unpublished report no. 86-3114, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City). [本文献は入手できなかった]

¹⁰ Oklahoma City, A subchronic (3-month) oral toxicity study of sodium chlorate in the rat via gavage. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987b (unpublished report no. 86-3112, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City).〔本文献は入手できなかった〕

¹¹ McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug and Chemical Toxicology, 1995, 18:185-199.

¹² Oklahoma City, A teratogenicity study in rats with sodium chlorate. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987c (unpublished report no. 86-3117, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City).〔本文献は入手できなかった〕

¹³ Kurokawa Y, Imazawa T, Matsushima Y, Takamura N, Hayashi Y. Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. Journal of the American College of Toxicology, 1985, 4:331-337.

¹⁴ Cove DJ. Chlorate toxicity in *Aspergillus nidulans*: Studies of mutants altered in nitrate assimilation. Mol Gen Genet, 1976, 146:147-159.

¹⁵ Prieto R, Fernandez E. Toxicity and mutagenesis by chlorate are independent of nitrate reductase in *Chlamydomonas reinhardtii*. Mol Gen Genet, 1993, 237:429-438.

¹⁶ Meier JR et al. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environmental mutagenesis, 1985, 7:201-211.