

清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価
番号 4 5 塩素 (残留塩素) (案)

1. 当該化学物質の概要

水質基準の見直しの際の資料 (厚生労働省 2003) を基にその概要を整理した。

1. 物質特定情報

名称	塩素	次亜塩素酸	次亜塩素酸ナトリウム
CAS No.	7782-50-5	7790-92-3	7681-52-9
分子式	Cl ₂	HOCl	NaOCl
分子量	70.91	-	74.44

備考：残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸などの遊離型有効塩素（遊離残留塩素）及びクロラミンのような結合型有効塩素（結合残留塩素）に区分され、いずれも酸化力を有する。

2. 物理化学的性状

名称	塩素
沸点 ()	- 34.6
融点 ()	- 101
密度 (g/L(0))	3.214
水溶解度 (g/L(0))	14.6
蒸気圧 (kPa(0))	0.48

((日本語版 ICSC))

3. 生成の仕組み・用途

水道では塩素消毒を行い、水道水に一定量の塩素を保持しなければならないことになっているが、水道水中に残留する塩素は、水にいわゆるカルキ臭を与える。わずかな残留塩素は、一般にはほとんど気にならないが、濃度の高い場合には水の味をまずくし、特に、緑茶の味を悪くする。また、原水中に含まれている物質と結びついて、塩素臭を強めたり、特に不快なおいを付けることがある。(昭和60年おいしい水研究会検討結果)残留塩素とは、塩素処理の結果、水中に残留した有効塩素のことであり、次亜塩素酸などの遊離型有効塩素(遊離残留塩素)及びクロラミンのような結合型有効塩素(結合残留塩素)に区分され、いずれも酸化力を有する。(H4 専門委員会快適水質項目)

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L): なし

水道法施行規則 (mg/L): 給水栓末端で 0.1 以上 (遊離塩素濃度)

水質管理目標値 (mg/L): 1

環境基準値 (mg/L): なし

要監視項目 (mg/L): なし

その他基準 (mg/l): 薬品基準 ×、資機材基準 ×、給水装置基準 ×

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 5 (第2版及び第3版ドラフト) 0.6~1.0 (性状)

EU (mg/L) : なし

USEPA (mg/L) : 4

・毒性に関する科学的知見

WHO飲料水水質ガイドライン(第2版、第3版ドラフト)及びWHO環境保健クライテリア(番号216 消毒剤及び消毒副生成物(1999年);以下「WHO IPCS」という。)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、次亜塩素酸、次亜塩素酸塩の薬物動態に関する実験のほとんどは、反応性³⁶Clラベル化合物を用いており、恐らくは親化合物から発生する塩化物イオンあるいは他の反応生成物の運命を反映するものである。次亜塩素酸を投与したラットでは、消化管から容易に吸収され、血漿中に最も多量に分布し、骨髓、腎臓、精巣、肺、皮膚、十二指腸、脾臓、肝臓、骨で³⁶Clが少量検出された(Abdel-Rahman et al. 1982, 1983^(45W2-9, 45W2-10))。次亜塩素酸ナトリウムは体内で代謝されてトリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、クロロホルム、ジクロロアセトニトリルを生じた(Mink et al. 1983^(45W2-11))。ラットに投与された次亜塩素酸は、大部分が塩化物イオンの形で、主に尿及び糞中に排泄された(Abdel-Rahman et al. 1983^(45W2-10))。呼気には排泄されなかった(Abdel-Rahman et al. 1982^(45W2-9))。

2. ヒトへの影響

(1) 事故

子供では家庭用漂白剤の誤飲による塩素、次亜塩素酸、次亜塩素酸イオン暴露がしばしば起こる。少量の漂白剤の摂取は一般に食道の刺激、口内及び咽頭の灼熱感、自然の嘔吐をひき起こす。これらの場合、組織損傷を引き起こすのは次亜塩素酸ナトリウムであるのか、あるいは漂白剤が持つ極端な腐食性によるものかは明らかではない(WHO 1996)。

(2) ボランティア試験

飲料水中の塩素又は次亜塩素酸塩の潜在的な影響は、常に副生成物が共存しているため不明瞭である。蒸留水に塩素を溶解させることにより副生成物形成を最小限に抑え、飲料水中の塩素のヒトへの影響を明らかにするための一連の研究が行われている(WHO 1996)。

単回投与試験

健康な男性ボランティア(1群10人)に対し段階的濃度の塩素(0、0.001、0.014、

0.071、0.14、0.26、0.34 mg/kg) の飲水投与での影響を調べたところ、いずれの群にも、生理学的に意味のある有害な毒性学的影響は認められなかった(Lubbers et al. 1982^(45W2-27))。

反復投与試験

rising-dose 法により、塩素濃度 0.1 mg/L から 24 mg/L (0.34 mg/kg/day に相当) の飲料水 1 L (500 mL×2) の飲水投与を行った(Lubbers & Bianchine 1984)。臨床的に重要な変化は認められなかった。5 mg/L を含む溶液を毎日 500 mL、12 週間にわたり飲水する追加反復投与試験でも、臨床的に重要な所見は認められなかった(Lubbers et al. 1984a)。

(3) 疫学調査(米国ウィスコンシン州)

水中の塩素が 0.2 から 1 mg/L の範囲である Wisconsin 州中央部の 46 の地域での調査では、塩素処理水を使用している地域住民の血清コレステロールおよび低密度リポタンパク質のレベルは、他地域より高かった。高密度リポタンパク質レベル(HDL)、およびコレステロール対 HDL の比率は、塩素処理水を用いている地域住民でのみ、飲料水中のカルシウム濃度に相関して有意に上昇した。著者は、飲料水中の塩素とカルシウムが何らかの形で相互作用し、脂質レベルに影響するのではないかと推測している(Zeighami et al. 1990^(45W2-31))。

(3) - ボランティア試験

上記の研究に関連して、塩素消毒処理した飲料水の摂取が血中コレステロール値に影響するか否かを明らかにするために、男性及び女性各 30 人を対象に長期試験が行われた(Wones et al. 1993a)。被験者には試験期間中、管理された食事が与えられた。最初の 4 週間は馴化期間とし、すべての被験者に蒸留水が与えられた。続く 4 週間は、半数に 20 mg/L の塩素濃度の水 1.5 L が与えられた。各 4 週間の投与終了後、血液中のコレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパクコレステロール(HDL)、低密度リポタンパクコレステロール(LDL)又はアポリポタンパク質 A1、A2 及び B が測定されたが、有意な影響は認められなかった。塩素を摂取した男性で甲状腺ホルモン値の軽度な低下傾向が認められたが、臨床的には有意ではなかった(Wones et al. 1993a)。

3. 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

次亜塩素酸カルシウムのラットにおける経口 LD₅₀ は 850 mg/kg である (NIOSH 1976^(45W2-2))。

(2) 短期毒性試験

1) ラット (90日間 反復投与試験)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) に 0、25、50、100、175、200 mg/L (雄: 0、2、7.5、12.8、16.7 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.5、12.6、19.5、24.9 mg/kg 体重/日相当) の塩素を含む水を 90 日間与えた試験 (Daniel et al. 1990^(45W2-12)) では、臓器重量又は組織に一貫性のある変化は認められなかった。

2) マウス (90日間 反復投与試験)

B6C3F₁ マウス (雌雄各群 10 匹) に 12.5、25、50、100、200 mg/L (雄: 2.7、5.1、10.3、19.8、34.4 mg/kg 体重/日相当、雌: 2.8、5.8、11.7、21.2、39.2 mg/kg 体重/日相当) の塩素を含む水を 90 日間与えた試験で、雄の高濃度群 (100 及び 200 mg/L) で、脾臓及び肝重量の減少が認められたが、雌では認められなかった (Daniel et al. 1991)。血清中の酵素値から、標的器官へのその他の一貫した影響は認められず、塩素投与に関連する解剖学的病変及び病理組織学的病変も認められなかった。

3) ラット (42日間 反復投与試験)

雄のラット (1 群 10 匹) に、0、20、40、80 mg/L (0、4.1、8.1、15.7 mg/kg 体重/日相当) の塩素を 6 週間飲水供与したところ、全ての動物に体重増加が認められた (Cunningham 1980^(45W2-14))。

4) マウス (28日間 反復投与試験)

雌の C57BL/6N マウスに高濃度塩素処理した水道水 (4.8~5.8 mg/kg 体重/日) を 4 週間与えた試験の結果から、マウスのマクロファージ防御機構反応への悪影響が示唆された (Fiedler 1977^(45W2-15))。

5) ラット(63日間 反復投与試験)

雄の Sprague-Dawley ラット(各群 12 匹)に 5、15、30 mg/L の次亜塩素酸ナトリウム(0.7、2.1、4.2 mg/kg 体重/日)を含む水を 9 週間与えた試験で、最高濃度投与群で、ウシ血清アルブミンに対する遅延型過敏症反応が認められた。腹膜附着性大食細胞による酸化代謝は 15 及び 30 mg/L 群で減少し、これらの細胞のプロスタグランジン E₂ 濃度は有意に上昇した。ナチュラルキラー細胞への細胞毒性、抗体反応、インターロイキン 2 の産生及び貪食活性には影響は認められなかった。マクロファージ活性への影響は、比較的低濃度の次亜塩素酸ナトリウムで何らかの障害が起こることを示唆している(Exon et al. 1987)。WHO IPCS は、これらは意義不明の比較的軽度な影響であるが、マクロファージの機能変化は塩素又は次亜塩素酸塩を投与された動物で、最も感受性が高い変化の一つであるとしている。

6) マウス(14日間 反復投与試験)

雌の C57BL/6 マウスに次亜塩素酸塩(7.5、15、30 mg/L)を 2 週間飲水投与した試験では、脾臓及び胸腺重量、溶血斑形成細胞反応、血球凝集反応力価及びリンパ球の増殖能に見られる免疫系への影響は認められなかった(French et al. 1998)。

7) マウス(120日間 反復投与試験)

雄の CR-1: CD-1 マウス(1 群 30 匹)に塩素処理水(0.02、0.2、2.9、5.8 mg/kg 体重/日)を 120 日間飲水投与した試験では、体液、あるいは細胞性の免疫応答において統計学的に有意な変化の証拠は認められなかった(Herman et al. 1982^{(45)W2-16})。WHO はこの試験における NOAEL を 5.8 mg/kg 体重/日としている。

(3) 長期毒性試験

1) ラット(2年間 反復投与試験)

F344 ラット(雌雄各群 50 匹)に、雄には 0.05%又は 0.1%(75 又は 150mg/kg 体重/日相当)、雌には 0.1%又は 0.2%(150 又は 300 mg/kg 体重/日相当)の次亜塩素酸ナトリウムを 2 年間飲水投与した。全ての群で投与量に関連する体重増加の低下、投与量 0.05%の雄で肝臓、脳、心臓重量の低下、雌の両群で唾液腺重量の低下、また投与量 0.2%の雌で腎臓重量の低下が認められた(IARC 1991^{(45)W2-17})。

2) ラット/マウス(2年間 反復投与試験)

F344 ラットと B6C3F₁ マウス(雌雄各群 70 匹、中間評価に用いる各 10 匹×2 回を含む)に、0、70、140、275 mg/L(雄ラット及び雄マウス:0、8、13、24 mg/kg 体重/日、雌ラット:0、5、7、15 mg/kg 体重/日、雌マウス:0、1、13、22 mg/kg 体重/日相当)の塩素を含む水を2年間飲水投与した。マウス、ラットともに投与量に依存して摂水量が減少した。何れの投与動物にも、体重あるいは生存率への影響は認められなかった(NTP 1992^(45W2-18))。

(4) 生殖・発生毒性試験

WHO-IPCS の報告書は、一般に動物実験では塩素に生殖・発生毒性は示されていないとしている。

1) マウス(6ヶ月間 反復投与試験)

C3H/HeJ 及び C57BL/6J マウスに 10 mg/L(1.9mg/kg 体重/日相当)の残留塩素を含む水を6か月間飲水投与した試験で、生殖への悪影響は認められなかった(Les 1968^(45W2-20))。

2) ラット(7世代 反復投与試験)

ラットに 100 mg/L(10mg/kg 体重/日相当)の塩素を加えた水を7世代にわたり飲水投与した試験では、処理に関係した受胎(受精)能に対する影響は認められなかった(Druckrey 1968^(45W2-21))。

3) マウス(35日間 反復投与試験)

100、200、400 mg 塩素/L(1.6、4.0、8.0mg/kg 体重/日相当)の濃度の次亜塩素酸イオン(hypochlorite ion)又は次亜塩素酸(hypochlorous acid)を B6C3F₁ マウス(各群 10 匹)に5週間強制経口投与した試験で、pH 8.5(次亜塩素酸イオンが大半を占める投与液)では、次亜塩素酸イオン(hypochlorite)により雄の B6C3F₁ マウスの親動物で精子頭部異常の数が用量に依存して増加した(Meier et al. 1985^(45W2-22, E216-478))。投与液中で次亜塩素酸が大半を占める pH 6.5 においては、投与による影響は認められなかった。WHO は、本研究における次亜塩素酸(hypochlorous acid)の NOAEL を 8.0mg/kg 体重/日、次亜塩素酸イオン(hypochlorite ion)の LOAEL を 1.6mg/kg 体重/日とした。

しかし、WHO-IPCS の報告書は、他の試験では塩素(chlorine)又は次亜塩素酸ナト

リウム(sodium hypochlorite)の投与による生殖への影響は認められていないとしている(EHC IPCS)。

4) ラット(56日間 反復投与試験)

Long-Evans ラット(1群雄11~12匹、雌23~24匹)を用いて行われた塩素溶液の飲水投与試験では、雄ラットは交配前56日間、雌ラットは交配前14日から妊娠期間を通じて投与された。塩素溶液はpH 8.5に調整しているため、飲水中の塩素はほとんどが次亜塩素酸イオン(hypochlorite)である。しかし、この試験では、5 mg/kg 体重/日の投与でも、親動物における精子頭部異常又は生殖作用への悪影響は認められていない(Carlton et al. 1986^{E216-101})。

(5) 遺伝毒性試験

1) *in vitro*

次亜塩素酸ナトリウムは *Salmonella typhimurium* TA1530 及び TA100 に対して変異原性を示したが、TA1538 では変異原性は認められなかった(Wiodkowski & Rosenkranz 1975^(45W2-23)、Ishidate et al. 1984^(45W2-24))。

次亜塩素酸カルシウム及び次亜塩素酸ナトリウムは、いずれも代謝活性化なしで、チャイニーズハムスター線維芽細胞に染色体異常を誘導した(Ishidate et al. 1984^(45W2-24))。

2) *in vivo*

次亜塩素酸イオン化合物及び次亜塩素酸は *in vivo* の赤血球小核試験及び骨髄細胞異常誘発試験では陰性であった(Meier et al. 1985^(45W2-22))。

(6) 発がん性試験

1) ラット

F344 ラット(雌雄各群50匹)に、雄には0.05%、0.1%(75、150 mg/kg 体重/日相当)、雌には0.1%、0.2%(150、300 mg/kg 体重/日相当)の次亜塩素酸ナトリウムを2年間飲水投与した。腫瘍発生率及び平均生存期間に投与群と対照群の違いは認められず、認められた腫瘍のほとんどはF344ラットに通常自然発生するタイプのものであった。著者らは、次亜塩素酸ナトリウムはラットに対し発がん性を示さないと結論している(Hermann et al. 1982^(45W2-16))。

2) ラット

7世代にわたる毒性試験において、遊離塩素レベルが 100 mg/L の飲料水 (10 mg/kg 体重/日相当) を摂取したラットの悪性腫瘍発生率は、対照と異ならなかった (Druckerey 1968⁽⁴⁵⁾²⁻²¹)。

3) ラット/マウス

F344 ラットと B6C3F1 マウス (雌雄各群 50 匹) に、雄のラットには 70 又は 140 mg/kg 体重/日、雌のラットには 95 又は 190 mg/kg 体重/日、雌雄のマウスには 84 又は 140 mg/kg 体重/日の次亜塩素酸ナトリウムを 103~104 週間飲水投与したところ、投与群中の腫瘍発生率は有意に上昇しなかった (Kurokawa et al. 1986⁽⁴⁵⁾²⁻²⁵)。

4) ラット/マウス

F344 ラットと B6C3F1 マウスに、0、70、140、275 mg/L (雄ラット：8、13、24mg/kg 体重/日相当、雌ラット：5、7、15 mg/kg 体重/日相当、雄マウス：8、15、24mg/kg 体重/日相当、雌のマウス：1、13、22 mg/kg 体重/日相当) の塩素を 2 年間飲水投与した。マウスでは雌雄共、いずれの投与群でも発がん影響は認められなかった。ラットでは 140 及び 275mg/L を投与した雌ラットで単核球性白血病がわずかに増加したが、雄ラットではいずれの投与群でも発がん影響は認められなかった。対照群に比較して発生率が有意に上昇したのは雌ラットの中用量群のみであり、対照群における白血病発生率が背景データにおける発生率の平均値より低かったことから、これは発がん性の証拠と判断できないとされた。(NTP 1992⁽⁴⁵⁾²⁻¹⁸)

国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

(IARC 1991)

塩素 (chlorine): 項目なし

次亜塩素酸塩 (hypochlorite salts): Group 3 (ヒトの発がん性に関して分類できない)

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

なし

3. WHO 飲料水質ガイドライン

(1) 第 2 版 (1 9 9 6 年)

飲料水中の遊離塩素のガイドライン値は NOAEL 15mg/kg 体重/日から導かれる。この値は、次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水を 2 年間摂取したげっ歯類に毒性が認められないことに基づいている (NTP 1992⁽⁴⁵⁾²⁻¹⁸)。この NOAEL に不確実係数 100 (種差及び個体差) を適用することにより、TDI は 150 μg/kg 体重/日となる。

〔参考〕

TDI は 100%飲料水に割り当てられることから、ガイドライン値は 5 mg/L (端数処理値) となる。しかし、この試験では有害影響レベルが確認されていないことから、この値は安全側の値であることに留意すべきである。ほとんどの人は 5 mg/L 未満で塩素あるいはその副生成物 (例、クロラミン) の味を感知し、0.3 mg/L という低レベルで感知する人もいる。

(2) 第 3 版ドラフト (2 0 0 3 年)

第 2 版ガイドライン値設定根拠と同様の内容を要約。

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

(1) Integrated Risk Information System (IRIS)

(IRIS 1994)

経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係 数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
有害影響は認められず ラット慢性飲水投与試験 (NTP 1992)	NOAEL: 14.4 mg/kg-day LOAEL: None	100	1	0.1 mg/kg-day

*動物の体重及び飲水量からの換算値

発がん性： 評価なし

5 . 我が国における水質基準の見直しの際の評価

基本的には、WHO 第 2 版の毒性評価を支持。

飲料水中の遊離塩素酸のガイドライン値は、NOAEL 15mg/kg 体重/日から得られるが、この値はげっ歯類に次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水を最高 2 年間で与えたときの毒性に基づいている。この NOAEL への (種間及び種内変動の) 不確実係数 100 の適用により、TDI 150 µg/kg 体重/日となる。

表1 WHO等による塩素(残留塩素)のリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (μ g/kg体重/日)
<u>1. WHO飲料水ガイドライン</u>				
第2版 げっ歯類を用いた次亜塩素酸塩 の形で塩素を含む飲料水の長期 毒性試験(NTP 1992)	15	-	10×10 (種間×個体差)	150
第3版 同 上	15	-	10×10 (種間×個体差)	150
<u>2. 米国EPA(IRIS)</u>				
同 上	14.4	-	10×10 (種間×個体差)	100 (Rfd)
<u>3. 水質基準</u>				
同 上	15		10×10 (種間×個体差)	150

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)、WHO IPCS及び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(残留塩素のうち遊離塩素に限る。)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(残留塩素)に関して、*in vitro*の遺伝毒性試験では、陽性と陰性とする結果が得られているが、*in vivo*での経口投与で陽性を示す結果が得られていないこと、IARCの評価、長期発がん試験の結果から、遺伝毒性発がん物質(genotoxic carcinogen)ではないと判断される。

2. 耐容摂取量の設定

次亜塩素酸塩の形で塩素を含む飲料水をラットに2年間の反復投与試験を実施した結果、毒性が認められなかったことから、NOAEL 14.4 mg/kg 体重/日(NTP 1992^(45W2-18))とすることが適当と考えられ、このNOAELに不確実係数100(種差及び個体差)を適用することにより、TDIは144 µg/Kg 体重/日とした。

まとめ

物質名：塩素(残留塩素)

耐容一日摂取量(暫定値) 144 µg/kg 体重/日

(根拠)ラットを用いた2年間反復投与試験(NTP 1992)による有害影響認められず。

NOAEL 14.4 mg/kg 体重/日

不確実係数 100(個体差、種差：10×10)

参考文献

- 1 ^{45W2-9} Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. 1982. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental Health Perspectives*. 46:19-23.
- 2 ^{E216-6, 45W2-10} Abdel-Rahman MS, Waldron DM, Bull RJ. 1983. A comparative kinetics study of monochloramine and hypochlorous acid in rat. *Journal of Applied Toxicology*, 3: 175-179.
- 2a ^{E216-101} Carlton BD, Bartlett A, Basaran AH et al. 1986. Reproductive effects of alternative disinfectants. *Environmental Health Perspectives*, 69: 237-241.
- 3 ^{45W2-14} Cunningham HM. 1980. Effect of sodium hypochlorite on the growth of rats and guinea pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 41:295-297.
- 4 ^{45W2-12} Daniel FB, Ringhand P, Robinson M et al. 1990. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *Journal of the American Water Works Association*, 82:61-69.
- 5 ^{E216-158} Daniel FB, Ringhand HP, Robinson M et al. 1991. Comparative subchronic toxicity of chlorine and monochloramine in the B6C3F₁ mouse. *Journal-American Water Works Association*, 83: 68-75.
- 6 ^{E216-185, 45W2-21} Druckrey H. 1968. Chlorinated drinking water, toxicity tests involving seven generations of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6: 147-154.
- 7 ^{E216-192} Exon JH, Koller LD, O'Reilly CA et al. 1987. Immunotoxicologic evaluation of chlorine-based drinking water disinfectants, sodium hypochlorite and monochloramine. *Toxicology*, 44: 257-269.
- 8 ^{45W2-15} Fidler IJ. 1977. Depression of macrophages in mice drinking hyperchlorinated water. *Nature*, 270:735- 736.
- 10 ^{E216-214} French AS, Copeland CB, Andrews DL et al. 1998. Evaluation of the potential immunotoxicity of chlorinated drinking water in mice. *Toxicology*, 125: 53-58.
- 11 ^{45W2-16} Hermann LM, White WJ, Lang CM. 1982. Prolonged exposure to acid, chlorine, or tetracycline in drinking water: effects on delayed-type hypersensitivity, hemagglutination titers, and reticuloendothelial clearance rates in mice. *Laboratory Animal Science*, 32:603-608.
- 12 ^{E216-305, 45W2-17} IARC 1991. International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 52:45-359. Lyon.
- 13 IRIS. 1994. U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System. Chlorine (CASRN 7782-50-5). [wysiwyg://13/http://epa.gov/iris/subst/0405.htm](http://epa.gov/iris/subst/0405.htm)
- 14 ^{45W2-24} Ishidate M, Sofuni JrT, Yoshikawa K et al. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chemistry and Toxicology*, 22:623-636.

- 15 JECFA. 1985. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Evaluation. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_327.htm
- 16 ^{45W2-25} Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al. 1986. Long-term *in vivo* carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 69:221-235.
- 17 ^{45W2-13} Lehman A. 1959. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of the United States, quarterly bulletin.
- 18 ^{45W2-20} Les EP. 1968. Effect of acidified-chlorinated water on reproduction in C3H/HeJ and C57BL/6J mice. *Laboratory Animal Care*, 18:210-213.
- 19 ^{E216-445} Lubbers JR and Bianchine JR. 1984. Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 215-228.
- 20 ^{45W2-27} Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. 1982. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*, 46:57-62.
- 21 ^{E216-448} Lubbers JR, Chauhan S, Miller JK et al. 1984a. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 5: 229-238.
- 22 ^{E216-478, 45W2-22} Meier JR, Bull RJ, Stober JA et al. 1985b. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental Mutagenesis*, 7: 201-211.
- 23 ^{E216-495, 45W2-11} Mink FL, Coleman WE, Munch JW et al. 1983. *In vivo* formation of halogenated reaction products following peroral sodium hypochlorite. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 30: 394-399.
- 24 ^{45W2-2} National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard for occupational exposure to chlorine. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, 1976 (NIOSH Publication No. 760170; NTIS PB-266367/2).
- 25 ^{E216-544, 45W2-18} NTP. 1992. National Toxicology Program Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated and chloraminated water in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, (NTP TR 392; NIH Publication No. 91-2847).
- 26 WHO 1996. Guidelines for drinking water quality, second edition.
- 27 WHO 2003. Guidelines for drinking water quality, third edition, draft guidelines. Chapter 8: Chemical aspects. Chlorine.
- 28 ^{45E216-790, 45W2-23} Wlodkowski TJ and Rosenkranz HS. 1975. Mutagenicity of sodium hypochlorite for *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 31: 39-42.
- 29 ^{45E216-794} Wones RG, Deck CC, Stadler B. 1993a. Lack of effect of drinking water chlorine on lipid and thyroid metabolism in healthy humans. *Environmental Health Perspectives* 99: 375-381.

- 30 ^{45W2-31} Zeighami EA, Watson AP, Craun GF. Serum lipid levels in neighboring communities with chlorinated and nonchlorinated drinking water. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1990, 6:421-432.
- 31 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しに係る検討対象項目(化学物質)根拠資料(抜粋)
- 32 WHO/IPCS(1999) Environmental Health Criteria (EHC) Monographs. DISINFECTANTS AND DISINFECTANT BY-PRODUCTS, Environmental Health Criteria 216