

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 (追補版)の概要

1 亜塩素酸ナトリウムとその類似化合物との関係

亜塩素酸ナトリウム (NaClO_2) は酸性条件で二酸化塩素 (ClO_2) を生成する。この二酸化塩素は水溶液中 (特にアルカリ条件) では急速に加水分解され、亜塩素酸イオン (ClO_2^-)、塩素酸イオン (ClO_3^-) および塩化物イオン (Cl^-) になるが、主となる分解産物は亜塩素酸イオンであるとされている。

このように二酸化塩素は水溶液中で容易に亜塩素酸イオンになる性質から、WHO は両化合物の体内毒性は亜塩素酸として発現すると考え、亜塩素酸イオンの NOAEL を設定し、二酸化塩素においては NOAEL を設定せず、亜塩素酸イオンの NOAEL を参照することで十分に安全を確保できるとしている。

2 米国 FDA における亜塩素酸ナトリウムの認可状況及び毒性評価

(1) 認可状況

1977 年 加工食用澱粉への亜塩素酸ナトリウムの使用を認可 (漂白用途)

1996 年 酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液を認可 (殺菌用途)

亜塩素酸ナトリウムは殺菌用途の場合、酸性条件での使用に制限されている。これは FDA に殺菌料として認可申請を行った米国 Alcide 社が提案した条件であり、pH 2.5 ~ 3.0 の範囲で使用される。亜塩素酸の pKa (酸解離定数) は約 1.9 であり、本酸性条件では理論上、5 ~ 20 % の割合で非解離の亜塩素酸 (chlorous acid) が生成することになる。この非解離の亜塩素酸 (chlorous acid) は解離の亜塩素酸イオン (chlorite) より酸化力が高く、殺菌力が強くなるため、より有効な殺菌効果が得られると提案されている。

今回申請されているカズノコの殺菌処理時の亜塩素酸ナトリウムの浸漬液は pH6 前後である。(カズノコは酸性条件 (pH5 以下) では蛋白変性が起こり、卵質の形態維持が困難となり商品価値が著しく損なわれる。)

本条件下では、酸性条件で生成する非解離の亜塩素酸による効果を期待することはできないが、次亜塩素酸ナトリウムに比べ効果が高いことを確認しているとされている。

(2) 毒性評価

酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液について、その申請者が提出した Environmental Assessment には非解離の亜塩素酸 (chlorous acid) の毒性評価はなく、酸性溶液において解離状態で共存する亜塩素酸イオン (chlorite) 及び非解離の亜塩素酸 (chlorous acid) の分解産物と考えられる二酸化塩素 (chlorine dioxide)、塩素酸イオン (chlorate) の 3 種類の毒性評価が行われている。亜塩素酸イオン、二酸化塩素の NOAEL は米国 EPA の評価を引用し、3 mg/kg/day とされ、塩素酸イオンの

NOEL は American Waters Works Association(AWWA)の評価を引用し、78 mg/kg/day とされている。

米国 EPA では、NOAEL= 3 mg/kg/day を根拠に参照用量 (RfD) を亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と評価している (「4 米国 EPA における毒性評価」参照)。

3 WHO 水質基準ガイドラインにおける毒性評価

二酸化塩素は迅速に亜塩素酸イオンに加水分解されること、また、亜塩素酸イオンの暫定ガイドライン値が二酸化塩素に対して十分な保護を与えるため、二酸化塩素のガイドライン値は設定されていない。

耐容一日摂取量 (TDI): 亜塩素酸イオンとして 30 µg/kg

根拠試験: ラット 2 世代繁殖試験

エンドポイント: 驚愕反応の低下、F1 及び F2 世代における脳重量の減少及び肝重量の変化

無毒性量 (NOAEL): 2.9 mg/kg 体重/日

安全係数: 100 (個体差及び種差に各 10)

4 米国 EPA における毒性評価

亜塩素酸イオン及び二酸化塩素について、二酸化塩素は亜塩素酸イオン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。

参照用量 (RfD): 亜塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日

根拠試験: ラット 2 世代繁殖試験

NOAEL: 3 mg/kg 体重/日

不確実係数: 100

(参考) 日本における水質基準

二酸化塩素は浄水処理に直接使用されることを考慮し、TDI に占める飲料水の寄与率を 80%とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定して、評価値は、0.6 mg/L と算定されている。

TDI: 亜塩素酸イオンとして 29 µg/kg/day

NOAEL: 2.9 mg/kg 体重/日

不確実係数: 100 (個体差及び種差に各 10)

この値は、ヒトにおける NOAEL 36 µg/kg/day によって支持されたとしている。

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（追補版）

亜塩素酸ナトリウムの安全性に関する追加資料

1. 本資料の目的

本資料は、亜塩素酸ナトリウムについてその安全性の評価を中心に取りまとめ、食品安全委員会第2回添加物専門調査会（平成15年11月18日開催）で配布された資料2に追補する形で提出するものである。

2. 亜塩素酸ナトリウムとその構造類似化合物の関係

亜塩素酸ナトリウム (NaClO_2) は酸性条件で二酸化塩素 (ClO_2) を生成する⁽¹⁾。しかし、この二酸化塩素は水溶液中（特にアルカリ条件）では急速に加水分解され、亜塩素酸イオン (ClO_2^-)、塩素酸イオン (ClO_3^-) および塩化物イオン (Cl^-) になるが、主となる分解産物は亜塩素酸イオンであることが WHO の水質基準ガイドライン（2003年）で示されている^(2, 11)。

このように二酸化塩素は水溶液中で容易に亜塩素酸イオンになる性質から、WHO は両化合物の体内毒性は亜塩素酸として発現すると考え、亜塩素酸イオンの NOAEL を設定し、二酸化塩素においては NOAEL を設定せず、亜塩素酸イオンの NOAEL を参照することで十分に安全を確保できるとしている⁽²⁾。

これらの塩素酸化合物の関係について、後述の酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液（米国 FDA 認可）の申請者である Alcide 社（米国）から提案された亜塩素酸ナトリウムの分解経路図（推定）を図1に示す⁽³⁾。

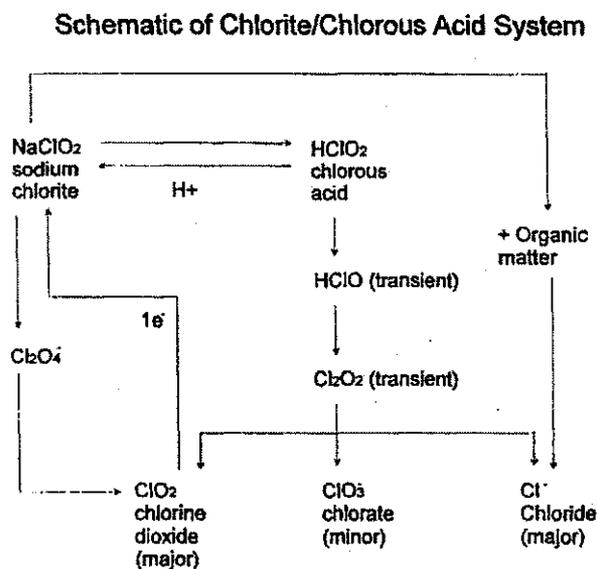


図1. 酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液の分解経路（推定）

3. 米国FDAにおける亜塩素酸ナトリウムの毒性評価（食品添加物）

FDAは1977年に漂白用途で加工食用澱粉への亜塩素酸ナトリウムの使用(21CFR172.892⁽⁴⁾)を認可し、1996年に殺菌用途で酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液(21CFR173.325⁽⁵⁾)を認可している。

それらの毒性評価について、酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液ではその申請書類から毒性評価資料を入手することができたが、加工食用澱粉の漂白においてはその認可および修正が告示されている米国官報(Federal Register)に亜塩素酸ナトリウムの毒性評価や申請書類等の情報がなく、こちらの毒性評価資料を入手することは困難な状況である。

<酸性化亜塩素酸ナトリウム溶液>

亜塩素酸ナトリウムは殺菌用途の場合、酸性条件での使用に制限されている。これはFDAに殺菌料として認可申請を行った米国 Alcide 社が提案した条件であり、pH 2.5~3.0の範囲で使用される。亜塩素酸の pKa (酸解離定数) は約 1.9⁽⁶⁾ (図2) であり、本酸性条件では理論上、5~20%の割合で非解離の亜塩素酸(chlorous acid)が生成することになる。この非解離の亜塩素酸(chlorous acid)は解離の亜塩素酸イオン(chlorite)より酸化力が高く、殺菌力が強くなるため、より有効な殺菌効果が得られると提案されている⁽⁷⁾ (表1)。

申請者が提出した Environmental Assessment には申請者が着目している非解離の亜塩素酸(chlorous acid)の毒性評価はなく、酸性溶液において解離状態で共存する亜塩素酸イオン(chlorite)および非解離の亜塩素酸(chlorous acid)の分解産物と考えられる二酸化塩素(chlorine dioxide)、塩素酸イオン(chlorate)の3種類の毒性評価が行われている⁽³⁾ (図1)。亜塩素酸イオン、二酸化塩素のNOAELはEPAの評価を引用し、3 mg/kg/dayとされ、塩素酸イオンのNOELはAmerican Waters Works Association(AWWA)の評価を引用し、78 mg/kg/dayとされている⁽⁸⁾。

Chlorous Acid - Chlorite vs. pH

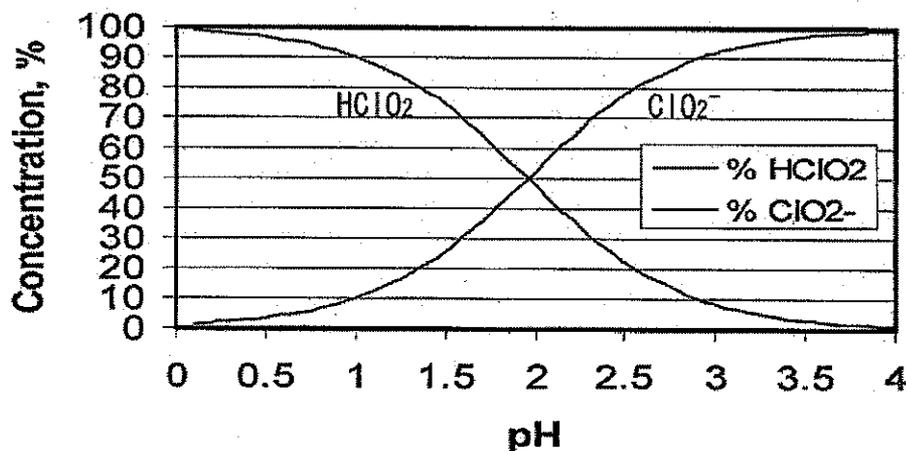


図2. 亜塩素酸ナトリウムの pKa

表 1. 各種酸化剤の酸化力

Oxidant Reaction	Common Name	Oxidation Capacity	Oxidation Strength (V)
$O_3 + H_2O + 2 e^- \rightarrow O_2 + OH^-$	Ozone	$2e^-$	2.07
$H_2O_2 + 2e^- \rightarrow 2 OH^-$	Hydrogen Peroxide	$2e^-$	1.78
$HClO_2 + 3 H^+ + 4 e^- \rightarrow Cl^- + 2 H_2O$	Chlorous Acid (Acidified Sodium Chlorite)	$4e^-$	1.57
$ClO_2 (v) + e^- \rightarrow ClO_2^-$	Chlorine Dioxide (Vapor Phase)	$1e^-$	1.56
$HOCl + H^+ + 2 e^- \rightarrow Cl^- + H_2O$	Hypochlorous acid	$2e^-$	1.49
$HOBr + H^+ + 2 e^- \rightarrow Br^- + H_2O$	Hypobromous acid	$2e^-$	1.33
$ClO_2 + 4 H^+ + 5 e^- \rightarrow Cl^- + 2 H_2O$	Acidified Chlorine Dioxide	$5e^-$	1.51
$ClO_2 (aq) + e^- \rightarrow ClO_2^-$	Chlorine Dioxide (Aqueous Phase)	$1e^-$	0.95
$ClO_2^- + 2H_2O + 4e^- \rightarrow Cl^- + 4 OH^-$	Chlorite	$4e^-$	0.78

4. カズノコの殺菌処理の pH について

カズノコは酸性条件 (pH5 以下) では蛋白変性が起こり、卵質の形態維持が困難となり商品価値が著しく損なわれるが、第 2 回添加物専門調査会・配布資料 2 の殺菌効果試験に示すとおり、殺菌処理時の亜塩素酸ナトリウムの浸漬液は pH6 前後であり、この pH 域ではカズノコの品質に及ぼす影響はない。本試験で行った亜塩素酸ナトリウム処理によるカズノコの殺菌では、前述したとおり pH6 前後であるため、酸性条件で生成する非解離の亜塩素酸による効果 (図 2・表 1) を期待することはできないが、次亜塩素酸ナトリウムに比べ効果が高いことを確認している⁽⁹⁾。この際、亜塩素酸ナトリウムによるカズノコの漂白は若干起こるが、調味加工工程で醤油などの調味料により色が付けられるため、最終製品においてその漂白がカズノコの品質に及ぼす影響はない。また、我が国で発生頻度の高い細菌性食中毒である腸炎ピブリオ、サルモネラ、カンピロバクターにおいて、弱酸性～中性域 (pH5～7) で亜塩素酸ナトリウムは次亜塩素酸ナトリウムより発育阻止効果が高いことが報告されている⁽¹⁰⁾。

5. WHOにおける亜塩素酸ナトリウムの毒性評価（水質基準）

亜塩素酸ナトリウム、二酸化塩素および塩素酸ナトリウムの毒性評価は WHO の水質基準ガイドライン(2003年)でまとめられており⁽²⁾、亜塩素酸イオン(chlorite)のNOAELは2.9 mg/kg/day と設定されている。

その毒性評価に係わる各試験を以下、表2および表3で整理した。

表2. 引用文献の試験項目別分類

動物・微生物を用いた試験	亜塩素酸Na	二酸化塩素	塩素酸Na
単回（急性毒性）	23/24		29
短期毒性	11/25/*26	11/14/15/16	30/31/*32
長期毒性	17	17	
繁殖試験・催奇形性試験	14/14*/26/27/*27/*28 *29/*30	18/*18/19/20	32
変異原性試験	36*/22	21/22	22/*33/*34/*35
発ガン性試験	17/28	17	
ヒトにおける試験	33	6/33/*36	33/34
ガイドラインの設定 (NOAEL/TDI/RfC)	25/*26/*28/*29/35/36* から推定される NOAEL: 2.9 mg/kg/day TDI: 30 μg/kg/day (不確実係数: 100) RfC: 0.7 mg/l	亜塩素酸Naに急速に 加水分解されるため 設定無し	*32/33 から推定される NOAEL: 30 mg/kg/day TDI: 30 μg/kg/day (不確実係数: 1000) → 短期毒性 10 倍考慮 RfC: 0.7 mg/l

表3-A. 実験動物・微生物を用いた毒性評価

文献 No.	試験期間	投与物質	動物種	投与量等	結果
23 (1964)	単回 (急性毒性)	亜塩素酸Na	ラット		LD50: 105 mg/kg
24 (1973)	単回 (急性毒性)	亜塩素酸Na	ウズラ		LD50: 493 mg/kg
25 (1979)	短期毒性	亜塩素酸Na	ネコ	経口投与（錠剤） 20, 64 mg/kg 単回投与後、血液検査	両群ともにメトヘモグロビン血症が みられた

11 (1982)	短期毒性 (30-60日)	亜塩素酸 Na	サル	経口投与 (飲水) 0, 25, 50, 100, 400 mg/l (0, 3, 6, 13, 50 mg/kg/day)	用量依存的にメトヘモグロビン血症 および貧血が増加した
*26 (1995)	短期毒性 (13週)	亜塩素酸 Na	ラット	強制投与 sodium chlorite として 0, 10, 25, 80 mg/kg/day chlorite として 0, 7.4, 18.6, 59.7 mg/kg/day	80 mg/kg/day 群では死亡がみられ、赤 血球の形態変化、ヘモグロビンの減少、 赤血球細胞数の減少がみられた 25 mg/kg/day 以上の投与群では、赤血 球細胞数の減少、雌の脾臓重量および 副腎重量の増加がみられた また、雌雄ともに胃の病変 (扁平上皮 過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症お よび浮腫) がみられた NOAEL: 7.4 mg/kg/day
25 (1979)	短期毒性 (30-90日)	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) chlorite として 0, 10, 50, 100, 250, 500 mg/l (0, 1, 5, 10, 25, 50 mg/kg/day)	90 日後に赤血球細胞のグルタチオン 含量が 100 mg/l 群で 40%減少、50mg/l 群で 20%減少した NOAEL: 1 mg/kg/day *本研究の設計は飲料水のガイドライン設 定の基本を満たさない (WHO)
17 (1949)	長期毒性 (2年)	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 0, 1, 2, 4, 8, 100, 1000 mg/l	100 および 1000 mg/l 群において (9.3 および 81 mg/kg/day) 腎臓に変化がみられた *著者は、塩による非特異的影響であると している
14 (1982) *14 (2000)	繁殖試験	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 母動物 (F0) 0, 100 mg/l (0, 22 mg/kg/day)	100 mg/l 群で妊娠率の低下、離乳児 体重の減少がみられた LOAEL: 22 mg/kg/day
26 (1987)	繁殖試験	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 父動物 (F0) 0, 1, 10, 100, 500 mg/l (0, 0.1, 1, 10, 50 mg/kg/day) 母動物 (F0) 0, 1, 10, 100 mg/l (0, 0.1, 1, 10 mg/kg/day)	100 および 500 mg/l 群において 精子の形態異常および運動性の低下が みられた (NOAEL: 1 mg/kg/day) 100 mg/l 群において 出生後 21 および 40 日の児動物 (F1) に 血中トリヨードチロニン (T3)、チロキ シン (T4) 濃度の減少がみられたが 妊娠率、腹の大きさ、眼開時間、膈開 時間に影響はなかった NOAEL: 10 mg/kg/day
27 (1983)	催奇形性試験	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 1, 10 mg/l	統計学的有意差はないと考えられるが 両群ともに骨格変異の増加が認められ た

*27 (1990)	催奇形性試験	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 母動物 (F0) sodium chlorite 0, 20, 40 mg/l (chlorite 換算) 0, 3, 6 mg/kg/day	6 mg/kg/day 群において 出生児の (探索) 活動は受胎後 36-39 日で低下した (しかし、受胎 40 日では 低下していなかった) NOAEL: 3 mg/kg/day
*28 (1997) *29 (1998)	二世世代繁殖 毒性試験	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) sodium chlorite 0, 35, 70, 300 mg/l 親動物 (F0) ♂ 0, 3.0, 5.6, 20.0 mg/kg/day ♀ 0, 3.8, 7.5, 28.6 mg/kg/day 児動物 (F1) ♂ 0, 2.9, 5.9, 22.7 mg/kg/day ♀ 0, 3.8, 7.9, 28.6 mg/kg/day (chlorite 換算)	300 mg/l 群において F1、F2 ともに出生から離乳期にかけて 生存率、体重の減少がみられた また、F1、F2 ともに胸腺および脾臓重 量の減少、反射の低下、性成熟の遅れ F1 では加えて赤血球細胞の異常が みられた 70 および 300 mg/l 群において F0 雌と F1 では絶対相対肝重量の減少 F1 と F2 では絶対脳重量の減少 出生後 24 日では聴覚驚愕振幅の低下 がみられた NOAEL: 2.9 mg/kg/day (35 mg/l)
*30 (1995)	発生毒性試験	亜塩素酸 Na	ウサギ	経口投与 (飲水) 母動物 (F0) sodium chlorite 0, 200, 600, 1200 mg/l (chlorite 換算) 0, 10, 26, 40 mg/kg/day	600 および 1200 mg/l 群において 母動物 (F0) では飲水量、摂餌量の減少 胎児 (F1) では平均胎児重量はわずかに 減少し、化骨遅延の発生がわずかに高 かった 胎児 (F1) では軽度の骨格変異が用量依 存的にみとめられた
36* (1984)	変異原性試験 (AMES-Test)	亜塩素酸 Na	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100 (0.3 mg/plate)		代謝活性化 (S9-mix) 非存在下・存在 下、どちらにおいても変異原性がみら れた
22 (1985)	変異原性試験 (小核試験) (染色体異常試験)	亜塩素酸 Na	マウス	強制投与 200, 500, 1000 mg/l	染色体異常を認めず
28 (1986)	発がん性試験 (85 週)	亜塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) 300, 600 mg/l	発ガン性を認めず
			マウス	経口投与 (飲水) 250, 500 mg/l	雄では投与群に肺や肝臓に腫瘍がみら れたが、用量依存的ではなく、背景デ ータの範囲内である
17 (1949) 未入手	発がん性試験 (2 年)	亜塩素酸 Na	ラット		毒性を認めず

14 (1982)	短期毒性 (30日)	二酸化塩素	マウス	経口投与 (飲水) 0, 10, 100 mg/l	血液学的変化を認めず NOAEL: 15 mg/kg/day
11 (1982)	短期毒性 (30-60日)	二酸化塩素	サル	経口投与 (飲水) 0, 30, 100, 200 mg/l (0, 3.5, 9.5, 11 mg/kg/day)	100, 200 mg/l 群で甲状腺機能低下 NOAEL: 3.5 mg/kg/day
15 (1986)	短期毒性 (8週)	二酸化塩素	サル	経口投与 (飲水) 100 mg/l (4.6 mg/kg/day)	4週目でチロキシン量が低下したが 8週目には投与前のレベルに戻った
			ラット	経口投与 (飲水) 0, 100, 200 mg/l (0, 10, 20 mg/kg/day)	8週目で用量依存的にチロキシン量が 減少した LOAEL: 10 mg/kg/day
16 (1990)	短期毒性 (90日)	二酸化塩素	ラット	経口投与 (飲水) 0, 25, 50, 100, 200 mg/l (♂0, 2, 4, 6, 12 mg/kg/day) (♀0, 2, 5, 8, 15 mg/kg/day)	♂200 mg/l 群で摂餌量低下 ♂全群、♀100, 200 mg/l 群で鼻甲介に 杯細胞の過形成が増加 ♂25 mg/l 以上、♀50 mg/l 以上で 鼻腔に炎症がみられた LOAEL: 2 mg/kg/day
17 (1949) 未入手	長期毒性 (2年)	二酸化塩素	ラット	経口投与 (飲水) 0, 0.5, 1, 5, 10, 100 mg/l (最高用量 13 mg/kg/day)	100 mg/l 群で生存率、生存期間減少 NOAEL: 10 mg/l (1.3 mg/kg/day) *1949年の研究は現在の評価より 限定的である (WHO)
*18 (1991)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	強制投与 親動物 (F0) 2.5, 5, 10 mg/kg/day	各群で繁殖能に変化はないが 10 mg/kg/day 群では出生児 (F1) の 臍重量が減少 NOAEL: 5 mg/kg/day
27 (1983)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	経口投与 (飲水) 0, 1, 10, 100 mg/l (0, 0.1, 1, 10 mg/kg/day)	100 mg/l 群で妊娠時の受精卵の着床数 低下及び出生児数のわずかな減少が認 められた NOAEL: 1 mg/kg/day (WHO 要約に引用ミスがみられる)
19 (1985)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	経口投与 (飲水) 母動物 (F0) 0, 2, 20, 100 mg/l	100 mg/l 群で離乳期の出生児 (F1) のみ に血清チロキシン (T4) の減少および血 清トリヨードチロニン (T3) の増加、(探 索) 活動および運動能の低下がみられ た NOAEL: 20 mg/l (3 mg/kg/day)
			ラット	強制投与 児動物 (F1) 100 mg/l (14 mg/kg/day)	血清チロキシン (T4) の減少がみられた 児動物 (F1) の発育、運動能の低下は強 く確認され、体重の減少もみられた LOAEL: 14 mg/kg/day

20 (1985)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	経口投与（飲水）（間接投与） 母動物(F0) 100 mg/l (14 mg/kg/day) 強制投与（直接投与） 児動物(F1) 14 mg/kg/day	母動物への間接投与では、出生後 21 日の児動物の小脳の細胞数の減少 がみられた 児動物への直接投与では、出生後 11 日に小脳および前脳の細胞数が減 少し、出生後（50-60 日後）回転かご 走行活性の低下がみられた LOAEL: 14 mg/kg/day
18 (1990)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	強制投与 児動物(F1) 14 mg/kg/day	出生後 35 日に前脳細胞の増殖の低下 がみられた 出生後 21 日、35 日に前脳重量および タンパク質量の低下がみられた LOAEL: 14 mg/kg/day
21 (1984)	変異原性試験 (AMES-Test)	二酸化塩素	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100 (0.4 mg/plate)		代謝活性化 (S9-mix) 非存在下では 変異原性がみられた
22 (1985)	変異原性試験 (精子頭部 異常試験)	二酸化塩素	マウス (♂)	経口投与（飲水） 3, 2, 8, 16 mg/kg/day	異常を認めず
22 (1985)	変異原性試験 (小核試験) (染色体異常試験)	二酸化塩素	マウス	強制投与 80, 200, 400 mg/l	染色体異常を認めず
17 (1949) 未入手	発がん性試験 (2年)	二酸化塩素	ラット	経口投与（飲水） 濃度不明	腫瘍を認めず
29 (1971)	単回 (急性毒性)	塩素酸 Na	イヌ		致死量は 600 mg/kg 以下 (chlorate ion)
30 (1987)	短期毒性 (90 日)	塩素酸 Na	イヌ	強制投与 0, 10, 60, 360 mg/kg/day	毒性を認めず NOAEL: 360 mg/kg/day
31 (1987)	短期毒性 (90 日)	塩素酸 Na	ラット	強制投与 0, 10, 100, 1000 mg/kg/day	1000 mg/kg/day 群において 赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマト クリット値の減少がみられた NOAEL: 100 mg/kg/day

*32 (1995)	短期毒性 (90日)	塩素酸 Na	ラット	経口投与 (飲水) chlorate として 250, 1000, 4000 mg/l ♂ 30, 100, 510 mg/kg/day ♀ 42, 164, 800 mg/kg/day	4000 mg/l 群において体重の増加が低下し、この作用は臓器・器官 (脳や睾丸を除く) の重量にも影響した 1000 および 4000 mg/l 群において下垂体と甲状腺の異常がみられた NOAEL: 30 mg/kg/day
32 (1987)	催奇形性試験	塩素酸 Na	ラット	強制投与 母動物 (F0) 0, 10, 100, 1000 mg/kg/day	母動物、児動物ともに毒性を認めず NOAEL: 1000 mg/kg/day
*33 (1985)	変異関連 (27週)	塩素酸 Na, K	ラット	経口投与 (飲水) 1% (10,000 mg/l)	腎腫瘍誘発剤 (EHEN) を処理したラットにおいても塩素酸 Na および塩素酸 K の腎がんに対するプロモーター作用はみられなかった
*34 (1976)	感受性試験	塩素酸 K	<i>Aspergillus nidulans</i> 培地に 100mM 添加		硝酸還元酵素欠損株では毒性を認めないが、正常株には毒性がある 硝酸還元酵素には塩素酸還元酵素活性もあり、亜塩素酸 (chlorite) の生成により毒性が発現するという仮説がある
*35 (1993)	変異関連	塩素酸 K	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> <i>Rhodobacter capsulatus</i> <i>Salmonella typhimurium</i> BA-13 培地に 0 ~ 100 mM 添加		<i>C. reinhardtii</i> 変異誘導 (+) <i>R. capsulatus</i> 変異誘導 (+) <i>S. typhimurium</i> 変異誘導 (-)
22 (1985)	変異原性試験 (小核試験) (染色体異常試験)	塩素酸 Na	マウス	強制投与 200, 500, 1000 mg/l	染色体異常を認めず

表 3-B. ヒトにおける毒性評価

文献 No.	試験期間	投与物質	試験者数	投与量等	結果
33 (1981)	血液検査 尿検査 (単回)	亜塩素酸 Na	男性 (21-35歳) 10名	経口投与 (飲水 1000 ml) (chlorite) 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 1.8, 2.4 mg/l (3日毎に濃度を上げて投与) (各投与後の翌日に検査)	尿素窒素、血清クレアチニンに変化がみられたが、生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 0.034 mg/kg/day (2.4 mg/l)
33 (1981)	血液検査 尿検査 (12週)	亜塩素酸 Na	男性 (21-35歳) 10名	経口投与 (飲水 500 ml) (chlorite) 5 mg/l	投与終了後、8週間の観察では赤血球のヘモグロビンに変化がみられたが、生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 36 µg/kg/day

33 (1981)	血液検査 尿検査 (単回)	二酸化塩素	男性 (21-35 歳) 10 名	経口投与 (飲水 1000 ml) 0.1, 1, 5, 10, 18, 24 mg/l (3 日毎に濃度を上げて投与) (各投与後の翌日に検査)	尿酸値の上昇がみられたが、生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 約 0.34 mg/kg/day (24 mg/l)
33 (1981)	血液検査 尿検査 (12 週)	二酸化塩素	男性 (21-35 歳) 10 名	経口投与 (飲水 500 ml) 5 mg/l	投与終了後、8 週間の観察では尿素窒素に弱い変化がみられたが生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 36 μg/kg/day
6 (1981)	血液検査 尿検査 (12 週)	二酸化塩素	197 名	経口投与 (飲水) 0.25 ~ 1.1 mg/l	血液成分、血清クレアチニン、総ビリルビン量に変化がみられなかった
*36 (1996)	出生児の 体性変化	二酸化塩素 次亜塩素酸 Na	妊婦 調査数 676 名の出生児	経口投与 (飲水) 二酸化塩素処理の上水道 次亜塩素酸 Na 処理の上水道 (対照: 井戸水)	二酸化塩素処理群において出生児の黄疸は井戸水群の 1.7 倍 頭周囲長の低下は井戸水群の 2.2 倍 体長の低下は井戸水群の 2.0 倍 次亜塩素酸 Na 処理群において出生児の黄疸は井戸水群と同等 頭周囲長の低下は井戸水群の 3.5 倍 体長の低下は井戸水群の 2.3 倍 *WHO は、本研究については、さまざまな交絡因子が存在することや、解析のための重要な情報が欠如していることを指摘している。
34 (1980)	急性毒性	塩素酸 Na	男性 (29 歳)	経口投与 230 mg chlorate /kg	男性は 24 時間以内にチアノーゼ、メトヘモグロビン血症となった また、14 日間無尿となった 経口致死量(推定): 230 mg/kg 以下
33 (1981)	血液検査 尿検査 (単回)	塩素酸 Na	男性 (21-35 歳) 10 名	経口投与 (飲水 1000 ml) (chlorate) 0.01, 0.1, 0.5, 1.0, 1.8, 2.4 mg/l (3 日毎に濃度を上げて投与) (各投与後の翌日に検査)	ビリルビン、鉄、ヘモグロビン量にわずかな変化がみられたが、生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 0.034 mg/kg/day (2.4 mg/l)
33 (1981)	血液検査 尿検査 (12 週)	塩素酸 Na	男性 (21-35 歳) 10 名	経口投与 (飲水 500 ml) (chlorate) 5 mg/l	投与終了後、8 週間の観察では尿素窒素、赤血球のヘモグロビンに少し変化がみられたが、生理学的に有害とは考え難い NOAEL: 36 μg/kg/day

<WHOの毒性評価（二酸化塩素・亜塩素酸ナトリウム）>

二酸化塩素は、水溶液中で急速に加水分解され亜塩素酸となるという性質から考えて、飲水投与実験により体内に取り込まれた後は、亜塩素酸としての毒性が現れると考えられる。IARCは亜塩素酸を group 3（ヒト発がん性ありに分類できない）として分類した（IARC, 1991 文献 No. 35）。

亜塩素酸は、二世世代試験において Sprague-Dawley ラット（用量毎、性毎に 30 匹）に 0, 35, 70, 300 mg/L の亜塩素酸ナトリウムを飲水で F0 世代の交配 10 週間前より投与された。投与群中離乳した最初の 25 腹それぞれから 25 匹の雄と雌が F1 世代として選ばれ、F0 世代と同じ投与が続けられ F2 世代を得た。F0 の亜塩素酸塩の用量は、雄で 0, 3.0, 5.6, 20.0 mg/kg bw/day、雌で 0, 3.8, 7.5, 28.6 mg/kg bw/day であった。300 mg/L で児の生存数が減少し、出生時体重が減少し、F1 と F2 の授乳期を通して両世代で胸腺と脾臓の重量が減少し、F1 と F2 の雌雄の性的発育が遅延した。雌 F0 と雌雄 F1 での絶対・相対肝臓重量の有意な減少、F1 と F2 の絶対脳重量の減少、出生後 60 日では生じなかった出生後 24 日での聴覚驚愕刺激の最大反応の低下が 300 及び 70 mg/L 群で認められた。聴覚驚愕振幅の低下、F1 と F2 での絶対脳重量の減少、二世世代での肝臓重量の変化に基づき、NOAEL は 35 mg/L (2.9 mg/kg bw/day) と考えられた (CMA, 1997 文献 No. *28 ; TERA, 1998 文献 No. *29)。

同様の影響は、雌ラットに対して、二酸化塩素を 0, 2, 20, 100ppm の濃度で交配 2 週間前から離乳期まで、あるいは亜塩素酸を 0, 20, 40ppm の濃度で交配 10 日前から 9 週間投与した実験で、次世代への神経行動学的影響を根拠に両試験で NOAEL20ppm (3mg/kg/day) が求められている (Orme ら 1985 文献 No. 19 ; Mobley ら 1990 文献 No. 27)。

ヒトにおいて、亜塩素酸の主要な毒性発現は赤血球細胞への酸化ダメージである。男性ボランティアに単回経口投与した試験では、用量に依存した尿酸値の変化が認められたが、毒性学的意義はないと判断され、最高用量の約 0.34mg/kg 体重/日が NOAEL とされた。別の試験では、12 週間の経口投与（飲料水）により、血中尿素窒素がわずかに変化したものの、他の血清生化学および血球数等に変化はなく、NOAEL は 36 μg/kg 体重/日とされた (Lubbers ら 1981 文献 No. 33)。二酸化塩素の臭味の閾値は 0.4mg/L である。

（第 2 回添加物専門調査会 配布資料 4・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）；亜塩素酸／二酸化塩素より引用⁽¹¹⁾）

<WHO設定値より低いNOAELなどに対する考察>

WHO が評価した毒性試験の中に、WHO の NOAEL 設定値 (2.9 mg/kg/day) より低い NOAEL や LOAEL を推定する試験がある。それらの試験の中で、ラットによる二酸化塩素の短期毒性試験（文献 No. 16、表 3-A、p. 7）の LOAEL は 2 mg/kg/day と最も低い推定値であるが、WHO はこの推定値について著者の一判断と考察している。他には、ラットによる亜塩素酸の短期毒性試験（文献 No. 25、表 3-A、p. 5）、ラットによる亜塩素酸の繁殖試験（文献 No. 26、表 3-A、p. 5）およびラットによる二酸化塩素の繁殖試験（文献 No. 27、表 3-A、p. 7）の NOAEL は全て 1 mg/kg/day、

ラットによる二酸化塩素の長期毒性試験（文献 No. 17、表 3-A、p. 7）の NOAEL は 1.3 mg/kg/day とそれぞれ推定しているが、各試験で毒性が認められた一段階濃度の高い群は 5～10 倍の濃度であるため、これらの NOAEL 推定値が WHO の NOAEL 設定値（2.9 mg/kg/day）を否定することはできないと考えられる。

また、上記した試験の中で、ラットによる亜塩素酸の短期毒性試験（文献 No. 25、表 3-A、p. 5）について、WHO は有益な毒性情報ではあるが、試験の設計が飲料水のガイドライン設定の基本を満たさないこと、ラットによる二酸化塩素の長期毒性試験（文献 No. 17、表 3-A、p. 7）について、WHO は 1947 年に行われた試験であるために現在の評価より限定的である（1947 study has serious limitations）とそれぞれ考察している。

6. 米国 EPA における亜塩素酸ナトリウムの毒性評価（水質基準）

EPA の二酸化塩素および亜塩素酸ナトリウムの毒性評価は Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite ^(1,2) でまとめられている。

EPA も WHO の見解と同じく、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亜塩素酸イオンの NOAEL を設定し、二酸化塩素においては NOAEL を設定せず、亜塩素酸イオンの NOAEL を参照することで十分に安全を確保できるとしている。

亜塩素酸イオン(chlorite)の NOAEL は表 4 の毒性試験より 3 mg/kg/day と設定され、TDI (RfD) については不確実係数を 100 として 0.03 mg/kg/day と設定された。

表 4. NOAEL の設定に係った試験 (EPA)

著者 (発表年)	試験種	投与物質	動物種	WHO 引用文献 ^(注) との関係
CMA (1997) TERA (1998)	二世世代繁殖毒性試験	亜塩素酸 Na	ラット	* 28 (表 3-A、p. 7) に同じ * 29 (表 3-A、p. 7) に同じ
Orme (1985)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	19 (表 3-A、p. 5) に同じ
Taylor, Pfohl (1990)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	20 (表 3-A、p. 5) に同じ
Mobley (1990)	催奇形性試験	亜塩素酸 Na	ラット	* 27 (表 3-A、p. 7) に同じ
Toth (1990)	繁殖試験	二酸化塩素	ラット	18 (表 3-A、p. 6) に同じ
Lubbers (1981)	血液検査/尿検査	二酸化塩素	ヒト	33 (表 3-A、p. 10) に同じ

(注) WHO 水質基準ガイドライン(2003年)における引用文献 No.

7. 日本におけるADIの設定（食品添加物）

前述のWHO、EPAの毒性評価より、亜塩素酸イオンのNOAELは2.9 mg/kg/dayと考えられ、我が国の上水道の殺菌においても本設定値で規制が行われている⁽¹¹⁾。

よって、食品添加物においてもNOAELを2.9 mg/kg/dayとされ、不確実係数を100として亜塩素酸イオンのADIは29 μ g/kg/dayとされることが妥当と考えられる。

8. 摂取量の推定

我が国における亜塩素酸ナトリウム摂取量を統計値より暫定的に推定した。

1) 対象食品の1日摂取量の推定

現在、亜塩素酸ナトリウムの使用が認められている食品は、柑橘類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、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。）、さくらんぼ、ふき、ぶどう、ももであるが、それらの1日摂取量について「平成13年度統計局食糧需給⁽¹³⁾」を元に過剰な見積もりとなることを前提に、果実、野菜、カズノコ（卵殻は除く）から推定した。なお、カズノコ（調味加工品）の摂取量については第2回添加物専門調査会・配布資料2より推定した値を用いた。

①果実の国内消費仕向量から推定する1日摂取量

果実の一人当たり供給量：44.1 kg/年

推定1日摂取量：120.8 g/day

②野菜の国内消費仕向量から推定する1日摂取量

野菜の一人当たり供給量：101.0 kg/年

推定1日摂取量：277.0 g/day

③カズノコ（調味加工品）の推定1日摂取量

：0.2 g/day（配布資料2）

対象食品（①+②+③）の1日摂取量：398.0 g/day

2) 亜塩素酸ナトリウム1日摂取量の推定

亜塩素酸ナトリウムが現公定法における検出限界値まで残留していた場合（過剰な見積りの場合）を想定し、亜塩素酸ナトリウムの1日摂取量を推定した。

対象食品の1日摂取量：398.0 g/day

亜塩素酸ナトリウム量（検出限界値）：1 mg chlorite /kg

日本人の平均体重：50 kg

推定1日摂取量：7.96 μ g/kg/day

柑橘類果皮の摂取量は、菓子製造に用いるものに限る柑橘類果皮のデータがないため、果実の供給量から算出した最大値であること、野菜においてもカット野菜生産を含む加工原料需要が全体の14.6%を示すデータもあり、実際の亜塩素酸ナトリウムの推定1日摂取量は7.96 (μ g/kg/day)より相当低い値であると考えられる。

参考資料 その1 (追補本文参考資料)

1. U.S. 60 Federal Register 11899, March 3 (1995)
Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
2. WHO / Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003;
Draft documents on chemicals; Chlorine dioxide, chlorite, and chlorate.
(第2回添加物専門調査会・配布資料4 水質基準関係資料2に同じ)
3. U.S. FDA. Environmental Assessment p.16 : 64 Federal Register 49982, Sep 15 (1999)
Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
4. U.S. FDA 21CFR172.892 (仮和訳) 2003 (財)三栄源食品科学振興財団資料より抜粋
(第2回添加物専門調査会・配布資料2の添付資料2-2に同じ)
5. U.S. FDA 21CFR173.325 (仮和訳) 2003 (財)三栄源食品科学振興財団資料より抜粋
(第2回添加物専門調査会・配布資料2の添付資料2-1は2002年版仮和訳)
6. U.S. FDA. Environmental Assessment p.19 : 66 Federal Register 31841, Jun 13 (2001)
Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
7. U.S. FDA. Environmental Assessment p.15 : 66 Federal Register 31841, Jun 13 (2001)
Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
8. U.S. FDA. Environmental Assessment p.47-48 : 66 Federal Register 31841, Jun 13 (2001)
Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption.
9. 「輸入カズノコ原卵に関する試験」、北海道立中央水産試験場加工利用部作成
(第2回添加物専門調査会・配布資料2の添付資料3に同じ)
10. 細井正春 他「食中毒起因細菌に対する亜塩素酸ナトリウムの発育阻止効果」
食衛誌、vol.31、No.6 p.469-473 (1990)
(第2回添加物専門調査会・配布資料2の引用文献(1)に同じ)
11. 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)；
亜塩素酸/二酸化塩素
(第2回添加物専門調査会・配布資料4 水質基準関係資料1に同じ)

1 2. 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

1 3. 平成 13 年度 食糧需給 (総務省統計局 日本の統計 2004 第 7 章 農林水産業 7-41)

参考資料 その2 (亜塩素酸ナトリウムの安全性に関する補足追加資料)

(1) 亜塩素酸の水質基準策定における安全性に関する資料

番号	文献名	入手の可否	備考
1	Orme J et al. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. Journal of toxicology and environmental health, 1985, 15:315-322.	○	(2)-1)の19に同じ
2	Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects. Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc., 1990 vol 6, pp 347-360.	○	(2)-1)の*27に同じ
3	CMA Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Washington DC, Chemical Manufacturers Association 1997, (Quintiles Report CMA/17/96).	○	(2)-1)の*28に同じ
4	TERA Toxicology excellence for risk assessment - Health risk assessment/characterization of the drinking water disinfection by-products chlorine dioxide and chlorite (8W-0766-NTLX). Cincinnati, Ohio, 1998.	○	(2)-1)の*29に同じ
5	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.	○	(2)-1)の33に同じ
6	International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:45-359 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).	○	(2)-1)の35に同じ

(2) WHO 及び米国 FDA 等海外における亜塩素酸塩の安全性評価に関する資料

1) WHO における安全性評価資料

番号	文献名	入手の可否	備考
1	Budavari S, O' Neill M, Smith A, eds. The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 11th ed. Rahway, NJ, Merck, 1989.	○	
2	Meister R, ed. Farm chemicals handbook. Willoughby, OH, Meister Publishing Co., 1989.	×	
3	National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 7. Washington, DC, National Academy Press, 1987.	○	
4	American Public Health Association. Method 4500, chlorine. In: Standard methods for the examination of water and waste water, 19th ed. Washington, DC, 1995:4. 45-4. 67	○	変更 4. 36-4. 58
5	American Public Health Association. Method 4500, chlorine dioxide. In: Standard methods for the examination of water and waste water, 19th ed. Washington, DC, 1995:4. 75-4. 83	○	
6	Michael GE et al. Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology study. Archives of environmental health, 1981, 36:20-27.	○	
7	Chemical Manufacturers Association. A review of the uses, chemistry and health effects of chlorine dioxide and the chlorite ion. Washington, DC, 1989.	×	
8	US Food and Drug Administration. Food and drugs, Vol. 21, Parts 170-179. Washington, DC, Office of the Federal Register, 1990.	○	Chlorine dioxide/Chlorite /Chlorate 該当部のみ抜粋
9	US Environmental Protection Agency. Sodium chlorate: exemption from the requirement of a tolerance. Federal register, 1983, 48:19028.	○	
10	Abdel-Rahman MS. Pharmacokinetics of chlorine obtained from chlorine dioxide, chlorine, chloramine and chloride. In: Jolley RL et al.; eds. Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 1985:281-293.	○	
11	Bercz JP et al. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. Environmental health perspectives, 1982, 46:47-55.	○	
12	Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environmental health perspectives, 1982, 46:19-23.	○	

13	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.	○	
14	Moore GS, Calabrese EJ. Toxicological effects of chlorite in the mouse. Environmental health perspectives, 1982, 46:31-37.	○	
*14	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/636/R-00/007	○	EPA/635/R-00/007 同タイトル入手 (WHO 表記ミス)
15	Harrington RM, Shertzer HG, Bercz JP. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. Journal of toxicology and environmental health, 1986, 19:235-242.	○	
16	Daniel FB et al. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. Journal of the American Water Works Association, 1990, 82:61-69.	○	
17	Haag HB. The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia, 1949.	×	
*18	Carlton BD, Basaran AH, Mezza LE, George EL, Smith EK. Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. Environmental research, 1991, 56:170-177.	○	
18	Toth GP et al. Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. Journal of toxicology and environmental health, 1990, 31:29-44.	○	
19	Orme J et al. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. Journal of toxicology and environmental health, 1985, 15:315-322.	○	
20	Taylor DH, Pfohl RJ. Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In: Jolley RL et al., eds. Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 1985:355-364.	○	
21	Ishidate Met al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food chemistry and toxicology, 1984, 22:623-636.	○	36*に同じ
22	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.	○	

23	Musil J et al. Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. Technology of water, 1964, 8:327-346.	○	
24	Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. Industrial Bio-Test Laboratory's report to Olin Corporation, 1973 (IBT No. J2119).	×	
25	Heffernan WP, Guion C, Bull RJ. Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. Journal of environmental pathology and toxicology, 1979, 2:1487-1499.	○	
*26	Harrington RM, Romano RR, Gates D, Ridgway P. Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. Journal of the American College of Toxicology, 1995, 14:21-33.	○	
26	Carlton BD et al. Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. Environmental research, 1987, 42:238-245.	○	
*27	Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD, Pfohl RJ. Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley RL, Condie LW, Johnson JD ed. Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects. Ann Arbor, Michigan, Lewis Publishers, Inc., 1990 vol 6, pp 347-360.	○	
*28	CMA Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Washington DC, Chemical Manufacturers Association 1997, (Quintiles Report CMA/17/96).	△	変更 J. Appl. Toxicol. 2000, 20 291-303 (本文献のジャーナル版)
*29	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.	○	
*30	Harrington RM, Romano, RR, Irvine, L. Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. Journal of the American College of Toxicology, 1995, 14:108-118.	○	
27	Suh DH, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. Journal of applied toxicology, 1983, 3:75-79.	○	
28	Kurokawa Y et al. Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. Environmental health perspectives, 1986, 69:221-235.	○	

29	Sheahan BJ, Pugh DM, Winstanley EW. Experimental sodium chlorate poisoning in dogs. Research in veterinary science, 1971, 12:387-389.	○	
30	A subchronic (3-month) oral toxicity study in the dog via gavage administration with sodium chlorate. East Millstone, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987 (unpublished report no. 86-3114, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City).	△	abstractのみ
31	A subchronic (3-month) oral toxicity study of sodium chlorate in the rat via gavage. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987 (unpublished report no. 86-3112, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City).	△	abstractのみ
*32	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.	○	
*33	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.	○	
*34	Cove DJ. Chlorate toxicity in Aspergillus nidulans: Studies of mutants altered in nitrate assimilation. Mol Gen Genet, 1976, 146:147-159.	○	
*35	Prieto R, Fernandez E. Toxicity and mutagenesis by chlorate are independent of nitrate reductase in Chlamydomonas reihardtii. Mol Gen Genet, 1993, 237:429-438.	○	
32	A teratogenicity study in rats with sodium chlorate. East Millston, NJ, Bio/dynamics, Inc., 1987 (unpublished report no. 86-3117, for Sodium Chlorate Task Force, Oklahoma City).	△	abstractのみ
33	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.	○	
*36	Kanitz S, Franco Y, Patrone V, Caltabellotta. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. Environmental Health Perspectives, 1996, 104(5):516-520.	○	
34	National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 4. Washington, DC, National Academy Press, 1980.	○	

35	International Agency for Research on Cancer. Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, 1991:45-359 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).	○	
36*	Ishidate, M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, & Matsuoka A (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol, 22: 623-636.	○	

2) FDA、EPAにおける安全性評価資料

番号	文献名	入手の可否	備考
1	U. S. Federal Register(FR), April 3 2002, Vol. 67 No.64 15719-15720	○	
2	U. S. Federal Register(FR), June 13 2001, Vol. 66 No.114 31840-31841 /U. S. FDA Environmental assessment	○	参考資料その1の6~8に同じ
3	U. S. Federal Register(FR), Sep 15 1999, Vol. 64 No.178 49981-49982 /U. S. FDA Environmental assessment	○	参考資料その1の3に同じ
4	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	○	(2)-1)の*14に同じ