

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

エコラボ合同会社

平成27年8月

目次

図表目次	4
略語一覧	5
1 資料概要	6
2 名称及び用途	7
2.1 名称	7
2.2 CAS 登録番号等	7
2.3 用途	7
3 起源又は発見の経緯	7
4 諸外国における使用状況	7
4.1 米国	7
4.2 カナダ	7
4.3 オーストラリア・ニュージーランド	8
4.4 EU	8
4.5 その他	8
5 国際機関等における安全性評価	8
5.1 JECFA	8
5.2 EU	8
6 物理化学的性質及び成分規格	9
6.1 分子量等	9
6.2 成分規格	9
6.3 食品中の食品添加物の分析法	10
6.3.1 試験方法の概要	10
6.3.2 試験方法(イオンクロマトグラフィー)	10
6.3.2.1 試料及び試料液の調製	10
6.3.2.2 検量線用標準液の調製	10
6.3.2.3 測定方法	10
6.3.2.3.1 測定条件	10
6.3.2.3.2 検量線	11

6.3.2.3.3	定量	11
7	使用基準案	12
7.1	使用基準案	12
7.2	使用基準案の設定根拠	13
8	有用性に係る知見の概要	15
8.1	ASC の殺菌作用	15
8.2	食肉（鶏肉）に対する有用性	16
8.2.1	一般生菌に対する有効性	16
8.2.2	大腸菌、大腸菌群、サルモネラ、カンピロバクター、リステリアに対する有効性	17
8.3	食肉（赤身肉）に対する有用性	18
8.3.1	一般生菌に対する有効性	18
8.4	食肉製品に対する有効性	18
8.4.1	リステリアに対する有効性（ソーセージ）	18
9	残留性に係る知見の概要	19
9.1	食肉における亜塩素酸塩及び塩素酸塩の残留性試験結果	19
10	安全性に係る知見の概要	21
10.1	亜塩素酸ナトリウム	21
10.1.1	毒性	21
10.1.1.1	ヒトにおける知見	22
10.2	塩素酸ナトリウム	22
10.2.1	体内動態および代謝	22
10.2.2	毒性	26
10.2.2.1	急性毒性	26
10.2.2.2	反復投与毒性	28
10.2.2.2.1	短期反復毒性	28
10.2.2.2.2	長期反復毒性・発がん性	30
10.2.2.3	生殖発生毒性	31
10.2.2.4	遺伝毒性	33
10.2.2.5	その他毒性	34
10.2.2.6	ヒトにおける知見	35
10.3	一日摂取量の推計等	37
10.3.1	日本人における一日摂取量	37
10.3.2	WHO/FAO 及び EU のデータベースを用いた一日摂取量	38

引用文献40

図表目次

表 7.1-1 現行の使用基準及び改正後の使用基準(案)の比較	12
表 7.2-1 亜塩素酸ナトリウム注 1 の使用基準改正案と米国連邦規制基準の対照表	13
表 8.2-1 鶏枝肉の一般生菌に対する ASC の殺菌効果	16
表 8.2-2 鶏肉の大腸菌群等に対する ASC の殺菌効果	17
表 8.2-3 鶏肉のサルモネラ属等に対する ASC の殺菌効果	17
表 8.3-1 赤身肉の一般生菌に対する ASC の殺菌効果	18
表 8.4-1 食肉製品(ソーセージ)のリステリア・モノサイトゲネスに対する ASC の殺菌効果	18
表 9.1-1 ASC 処理した赤身肉及び鶏肉への亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留量	20
表 9.1-2 残留性試験のバリデーション結果	21
表 10.2-1 ³⁶ Cl 標識した塩素酸塩を経口投与した動物試験における消化管吸収率	24
表 10.2-2 ³⁶ Cl 標識した塩素酸塩を経口投与した動物試験における塩素酸の組織への残留量	25
表 10.2-3 塩素酸ナトリウムの急性毒性(実験動物)	26
表 10.2-4 塩素酸ナトリウムの急性毒性(食用動物)	27
表 10.2-5 塩素酸塩の遺伝毒性試験結果	33
表 10.3-1 亜塩素酸イオンの摂取量推計結果	38
表 10.3-2 塩素酸イオンの摂取量推計結果	38
図 8.1-1 ASC の科学的基礎	15
図 8.1-2 ASC 溶液中の塩素系化合物の関係	16
図 9.1-1 試料の赤身肉を液切りする際の様子	20

略語一覧

ADI:	Acceptable Daily Intake (一日摂取許容量)
ARfD:	Acute Reference Dose (急性参照用量)
ASC:	Acidified Sodium Chlorite (酸性化亜塩素酸ナトリウム)
BMDL ₁₀ :	Benchmark Dose lower limit for a benchmark response of 10% (毒性発現率 10%のベンチマーク用量 95%信頼性下限値)
CFR	Code of Federal Regulations(連邦規則集)
CI:	Confidence Interval(信頼区間)
FAO:	Food and Agriculture Organization (国連食糧農業機関)
EFSA:	European Food Safety Authority (欧州食品安全機関)
EPA:	Environmental Protection Agency (アメリカ合衆国環境保護庁)
EU:	European Union (欧州連合)
FDA:	Food and Drug Administration (アメリカ合衆国食品医薬品局)
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)
JECFA:	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (FAO/WHO 食品添加物専門家会議)
LD ₅₀ :	50% Lethal Dose (半数致死量)
LOAEL:	Lowest Observed Adverse Effect Level (最小毒性量)
NOAEL:	No Observed Adverse Effect Level (無毒性量)
NTP:	National Toxicology Program (米国国家毒性プログラム)
OR:	Odds Ratio(オッズ比)
TDI:	Tolerable Daily Intake(耐容一日摂取量)
USDA:	United States Department of Agriculture (アメリカ合衆国農務省)
WHO:	World Health Organization (世界保健機関)
WTO:	World Trade Organization (世界貿易機関)

1 資料概要

亜塩素酸ナトリウムは、殺菌、漂白を目的とした食品添加物として昭和 38 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、(1)かんきつ類果皮(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。)、かずのこ調味加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。)、(2)「かずのこ調味加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）」、(3)塩蔵加工品を含む「かずのこ加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）」へ使用基準の拡大が申請され、それぞれ、平成 7 年 12 月、平成 17 年 9 月、平成 22 年 5 月に使用基準の拡大が認められている。

本申請は、上記の使用基準に対し、当該添加物を一定の pH に酸性化した使用すること、及び使用最大濃度の引き上げを要請するものであり、当初は、対象食品を「食肉類」、「鮮魚介類」、「果実類」及び「野菜類」に拡大し、また、「かずのこ加工品」、「生食用野菜類」、「卵類」を含め、使用量の最大限度を 1.20g/kg にするもの等として要請されていた。この当初の要請については、平成 25 年 3 月 18 日に食品安全委員会にて食品健康影響評価がなされ、改正後の使用基準に従って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いと結論づけられた。続く平成 25 年 4 月 3 日には、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(以下「添加物部会」という。)において審議され、当該使用基準の改正が了承された。その後、平成 25 年 6 月 12 日から 7 月 11 日まで実施されたパブリックコメントにおいて、寄せられた意見を整理している段階で、本部会の報告書案に記載された亜塩素酸水の有効性データの引用が適切でないことが判明したため、平成 25 年 11 月 27 日に添加物部会で対応が検討され、申請者に対し、適切なデータを整理した上で使用基準を再検討するよう指示がなされた。これを受けて、再検討した内容について平成 27 年 6 月 19 日に開催された添加物部会において検討が行われた(文献 1、2)。

今回の申請は、上記の指示に基づき再検討した使用基準、即ち、使用対象食品を「食肉」、「食肉製品」に限定し、且つ、これら食品群への使用条件を、pH2.3~2.9 の範囲に酸性化した 0.50~1.20g/kg の亜塩素酸ナトリウム水溶液とする内容にて、再度評価を要請するものである。この酸性化した亜塩素酸ナトリウム(以下、「ASC」=Acidified Sodium Chlorite とする。)は、対象食品の表面の殺菌を目的とするものであるため、食品への適用は 30 秒以内の噴霧又は浸漬とする。

現在わが国では、食品への使用が認められている塩素系の殺菌料として、次亜塩素ナトリウム、次亜塩素酸水、高度サラン粉、亜塩素酸水などがある。食肉の殺菌料として汎用される次亜塩素系の殺菌料は、臭いや保管中及び使用中に有機物との反応により活性が低下するという短所があるが、今般申請する ASC は、こうした次亜塩素酸系殺菌料の短所を克服するものとして米国をはじめとする国々でその有用性が認められ使用が広がっている。

亜塩素酸ナトリウムは、その水溶液にクエン酸等の食用の酸を混合し酸性化すると、強い酸化力をもつ亜塩素酸(HClO₂)等のオキシ酸を生成する。ASC は、こうしたオキシ酸を有効成分として利用した殺菌料である。オキシ酸は、アミノ酸のスルフィド結合や酵素のジスルフィド結合を酸化し、腐敗微生物や病原性微生物の細胞機能を損傷させることで、殺菌効果を発揮する。その殺菌効果は、本資料の中で示す通り、一般生菌、大腸菌、大腸菌類、サルモネラ、カンピロバクター、リステリアに対して認められている。

有効性が認められる一方で、今回申請する使用基準(pH2.3~2.9、0.50~1.20 mg/L)における ASC の安全性も確認されている。ASC の生成物のうち、人体への影響が考えられる亜塩素酸塩、塩素酸塩の食品への残留性を調べた試験では、ASC 処理後 48 時間までに亜塩素酸塩、塩素酸塩共に検出下限値を下回ることが確認された。申請者が想定する ASC の使用方法によると、食品が食品加工施設等で ASC

処理された後一般消費者に飲食されまでには 48 時間以上の時間があくことから、ASC 処理された食品を摂取することによる健康への影響は考えにくい。

過剰な見積もりとなることを前提で、ASC 及び現在使用が認められている亜塩素酸系殺菌料より生成する亜塩素酸塩及び塩素酸塩を日本人 1 人当たりが 1 日に摂取する量を概算したところ、亜塩素酸イオンとして 0.0254 mg/kg 体重/日、塩素酸イオンとして 0.0008 mg/kg 体重/日であった。これらは、食品安全委員会が設定した亜塩素酸イオンとしての ADI 0.029 mg/kg 体重/日の約 87.5%、JECFA が設定した塩素酸イオンとしての ADI 0~0.01 mg/kg 体重/日の約 7.8%に当たる。

以上のことから、今般要請する使用基準の改正は、安全性に懸念が無い一方、殺菌料として亜塩素酸ナトリウムの有用性を拡大するものであると考えらえる。

2 名称及び用途

2.1 名称

化学名及び和名： 亜塩素酸ナトリウム

英名： Socium Chlorite

2.2 CAS 登録番号等

CAS 登録番号： 7758-19-2

2.3 用途

殺菌料

3 起源又は発見の経緯

ASC 開発当時、有効性と使いやすさを兼ね揃えた食品用の殺菌料が市場に存在しなかった。例えば、当時使用が認められていたリン酸三ナトリウムは、リン酸を含む大量の排水を生じるため、環境への影響が懸念されていた。塩素も使用が認められていたが、有機物の存在下では有効成分が直ちに分解してしまうため、必要な効果を得るための濃度の管理が難しいという難点を抱えていた。このため、米国の Alcide Corp.社(現 Ecolab Inc.社)は、当時の既存品の難点を克服する新しい殺菌料として ASC を開発した。

4 諸外国における使用状況

4.1 米国

ASC は、1990 年代後半に FDA(アメリカ合衆国食品医薬品局)と USDA(アメリカ合衆国農務省)により、食品へ使用する殺菌料(secondly direct food additive/ antimicrobial agent)として、家きん肉、赤身肉、魚介類、生食用の野菜や果物に対しての使用が認可された(文献 3、4、5)。

4.2 カナダ

カナダにおいては、1999 年以降に、殺菌料(microbial control agent)として ASC を家きん肉、赤身肉、魚介類に対して使用することが認められている(文献 6)。

4.3 オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア及びニュージーランドにおいては、2004年に家きん肉、牛肉、食肉加工品、果実、野菜、魚に対して殺菌目的で加工助剤(antimicrobial agent)としてのASCの使用が認められている(文献7、8)。

4.4 EU

EUでは、現在までのところ殺菌料としてのASCの食品への使用は認められていない。2002年に米国はEUに対し、ASCを含む4つの殺菌料を家きん肉に対し使用することを認可するよう要請しており、2005年にはEFSA(欧州食品安全庁)より、いずれの殺菌料も要請された基準で使用する限りにおいてヒトの健康に懸念を及ぼすものではないとの意見が出された(文献9、5.2で詳述)。また、2008年にはEFSAが当該殺菌料に対し食品汚染微生物が耐性を獲得する可能性を評価し、そのような可能性を支持するデータがないと報告している(文献10、5.2で詳述)。こうした結果を受けて、欧州委員会は2008年に4つの殺菌料の認可を提案したが、この提案は、フード・チェーン及び動物の健康に関する常任委員会(the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health)により否決された。米国はこの決定は不当としてWTO(世界貿易機関)に紛争解決のためのパネルの設置を要請している(文献11)。

4.5 その他

この他、チリ、メキシコ、イスラエル等の国々でも殺菌料として使用が認められている。

5 国際機関等における安全性評価

主要な国際機関及び諸外国等におけるASCとしての安全性評価を以下にまとめる。

5.1 JECFA

JECFAは、2007年の第68回会合においてASCを評価しており、ASC処理した食品表面に残留する物質のうち人体に影響が考えられる亜塩素酸塩と塩素酸塩について安全性評価を行った(文献12)。亜塩素酸塩については、ラットの二世世代繁殖試験で親世代の雌と、子世代の雄及び雌に肝重量の低下が見られたことを根拠に、NOAELを亜塩素酸イオンとして3 mg/kg 体重/日とし、これに安全係数100を適用し0~0.03 mg/kg 体重/日をADIとした。塩素酸塩については、ラットの長期毒性/発がん性試験で雄の甲状腺に見られた非腫瘍性的変化を根拠にBMDL₁₀を塩素酸イオンとして1.1 mg/kg 体重/日とし、これに安全係数100を適用し0~0.01 mg/kg 体重/日をADIとした。

5.2 EU

EUにおいては、Regulation (EC) No 853/2004(動物原料食品の衛生に関するEC規則)に基づき、2005年にEFSAによって、ASC処理した(500~1200 mg/L、pH 2.3~2.9、15秒噴霧又は5~8秒浸漬)家きん肉を摂取することに関する安全性の評価が行われた。EU人口が摂取する平均、95パーセントイル、99パーセントイルの量は、亜塩素酸イオンとして0.04、0.07、0.1 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JECFAが設定したADIを下回るものであった。このことから、ASCの使用は健康上の懸念出るものでないと結論付けている(文献9)。

EFSAは、2008年にもASCを含む殺菌料を家きん肉に使用することにより食品汚染微生物がその殺菌料に対する耐性を獲得する可能性を評価している。評価の結果、この可能性を肯定する公開データは無い一方で、耐性の獲得を示すデータには不確実性が確認される、との見解を意見書にまとめている(文献10)。

その後、EU加盟国において食品中の比較的高い塩素酸の残留が確認されたことを受け、欧州委員会がEFSAに対しリスク評価を要請し、2015年4月にその結果をまとめたEFSAの見解書が発行されている。その見解書によると、急性毒性については、健常者に塩素酸ナトリウムを含む水(5 mg/Lの塩素酸ナトリウムを含む500 mL、塩素酸イオンとして36 µg/kg体重/日に相当)を12週間反復投与した介入臨床試験で得られたNOEL 36 µg/kg体重/日を根拠に、この値がヒトで毒性作用が確認されている用量に対し300～1,400の-marginがあること、また36 µg/kg体重/日がその介入臨床試験の最高用量であったことを踏まえ安全係数0を適用し、塩素酸イオンとしてのARfD(急性参照用量)を36 µg/kg体重/日と設定した。慢性毒性については、塩素酸がナトリウム・ヨウ素共輸送体を介して行われる甲状腺のヨウ素摂取を阻害することにより有害作用を生じることから、同様の作用をもつ過塩素酸の(イオンとして)TDI 0.3 µg/kg体重/日を根拠に、両物質のヨウ素摂取の阻害作用の差を示す10をかけた値、3 µg/kg体重/日を塩素酸イオンとしてのTDIとした(文献13)。

6 物理化学的性質及び成分規格

6.1 分子量等

分子式:NaClO₂

分子量:90.44

6.2 成分規格

食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)により、以下のとおり基準が定められており、今回の使用基準の改正に伴う成分規格の変更はない。

含量:本品は、亜塩素酸ナトリウム(NaClO₂)70.0%以上を含む。

性状:本品は、白色の粉末で、においがなく又はわずかににおいがある。

確認試験:

(1)本品は、ナトリウム塩の反応及び亜塩素酸塩の反応を呈する。

(2)本品の水溶液(1→100)2 mlにリン酸緩衝液(pH8)100 mlを加えた液は、波長258～262 nmに極大吸収部がある。

純度試験:

(1)重金属 Pbとして10 µg/g以下

本品4.0gを量り、水20 mlを加えて溶かし、硝酸1 ml及び塩酸20 mlを加え、水浴上で蒸発乾固した後、残留物に水を加えて50 mlとし、試料液とする。試料液25 mlを量り、アンモニア水(1→6)を加えて中和した後、酢酸(1→20)2 ml及び水を加えて50 mlとし、検液とする。比較液は、鉛標準液2.0 mlを正確に量り、酢酸(1→20)2 ml及び水を加えて50 mlとする。

(2)ヒ素 As₂O₃として1.0 µg/g以下

(1)と同様に調製した試料液 25 ml を量り、検液とする。装置 B を用いる。

定量法:本品約 1 g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 250 ml とする。この液 20 ml を正確に量り、ヨウ素ビンに入れ、硫酸 (3→100) 12 ml、水 20 ml 及びヨウ化カリウム 4 g を加え、直ちに密栓をして暗所に 15 分間放置し、遊離したヨウ素を 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定する(指示薬 デンプン試液)。別に空試験を行い補正する。

0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 1 ml = 2.261 mg NaClO₂

6.3 食品中の食品添加物の分析法

6.3.1 試験方法の概要

食品に残留している亜塩素酸塩及び塩素酸は、水により浸出し亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンとしてイオンクロマトグラフィーにより測定する。本試験方法は、EPA(アメリカ合衆国環境保護庁)の公定法である Method 300.1 Determination of Inorganic Anions in Drinking Water by Ion Chromatography に準ずるものである(文献 14)。

6.3.2 試験方法(イオンクロマトグラフィー)

6.3.2.1 試料及び試料液の調製

- (1) 試料を切り分け、40～50 g を目安に精密に量り採る。
- (2) 試験直前に、亜塩素酸ナトリウム¹⁾約 1.5 g を正確に量り、水を加えて約 900 mL とし、クエン酸液で pH2.5 に調整する。この液にさらに水を加えて正確に 1000 mL とし、約 1200 µg/mL の ASC 水溶液とする。
- (3) 清浄なピンセット等を用いて、試料を 100 mL の ASC 水溶液に 30 秒間浸漬させる。
- (4) 30 秒後、試料を ASC 水溶液から取り出し、ガラスのピペット等を刺して空のビーカー等に宙吊りになるように置く。この試料が吊るされたビーカーをプラスチックの容器等に入れ密閉し、所定の時間液切りをする²⁾。
- (5) 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する。抽出後の試料は破棄する。
- (6) この抽出液に 1 mL のエチレンジアミン溶液³⁾を加え、0.45 µm のシリンジフィルターでろ過したものを試料液とする。

6.3.2.2 検量線用標準液の調製

亜塩素酸ナトリウム¹⁾ 0.125 g と塩素酸ナトリウム 0.100 g をそれぞれ精密に量り、水を加えて正確に 100 mL としたものをそれぞれの標準液とする(この液 1 mL は亜塩素酸ナトリウムまたは塩素酸ナトリウムそれぞれ約 1000 µg を含む)。

検量線用標準液は、この標準液を各濃度に希釈して調整する⁴⁾。

6.3.2.3 測定方法

6.3.2.3.1 測定条件

電気伝導検出器付イオンクロマトグラフ(サプレッサ方式)を用い、次の条件によって測定する。

充てん剤 ⁵⁾ :	エチレンビニルベンゼン-ジビニルベンゼンポリマー系陰イオン交換樹脂
カラム管:	内径 4.0 mm、長さ 250 mm.
溶離液:	12 mmol/L 炭酸ナトリウム、5 mmol/L 重炭酸ナトリウムの混合液
カラム温度:	室温
流速:	1.0 mL/分
試料液注入量:	250 μ L

6.3.2.3.2 検量線

検量線用標準液それぞれ 250 μ L ずつを正確に量り、イオンクロマトグラフに注入し、得られたピーク面積から亜塩素酸イオン、塩素酸イオンのそれぞれの検量線を作成する。

6.3.2.3.3 定量

試料液 250 μ L を正確に量り、イオンクロマトグラフに注入し、得られたピーク面積と検量線によって試料液中の亜塩素酸イオン及び塩素酸イオン濃度(μ g/mL)を求め、次式によって試料中の亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの含量(mg/kg)を計算する⁶⁾。

$$\text{試料中の亜塩素酸イオン又は塩素酸イオン含量(mg/kg)} = A \times 101^{7)/W}$$

A: 試料液中の亜塩素酸イオン又は塩素酸イオンの濃度(μ g/mL)

W: 試料の採取量(g)

試薬・試料等

- ・ 水: 蒸留または脱イオン化された水で、測定対象となる陰イオンを含有していないもの。0.20 μ m以上の粒子を含有しないこと。
- ・ クエン酸液: 無水クエン酸(食品添加物) 50 gを水 50 mLに溶解し50%水溶液としたもの(食品添加物製剤として販売)。
- ・ エチレンジアミン溶液: 0.5 mLのエチレンジアミン(試薬、無水、純度99%以上、CAS No. 107-15-3)を採り、水を加えて100 mLとする。この液を10 mL取り、水を加えて1000 mLにしたものをエチレンジアミン溶液とする。
- ・ シリンジフィルター: ナイロン製、孔径0.45 μ m、サイズ25 mm。
- ・ 塩素酸ナトリウム: 試薬(純度99.0%以上、CAS No. 7775-09-9)
- ・ 12 mmol/L炭酸ナトリウム、5 mmol/L重炭酸ナトリウムの混合液: 炭酸ナトリウム十水和物(試薬、純度99.0%以上、CAS No. 6132-02-1)を3.43 g、炭酸水素ナトリウム(試薬、純度99.5%以上、CAS No. 144-55-8)を0.42 g正確に量り、水を加えて1 Lとする。

[注]

- 1) 亜塩素酸ナトリウム(試薬)の含量は、通常、80%以上である。亜塩素酸ナトリウムの標定は「食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)」の第2 添加物 D成分規格・保存基準各条「亜塩素酸ナトリウム」の号の「定量法」を準用する。
- 2) 試料の液切りの時間は、0.1分～48時間の間で任意に設定する。

- 3) エチレンジアミンは亜塩素酸イオンおよび塩素酸イオンの保存料として使用。
- 4) EPAのMethod 300.1では、検量線の最低濃度と最高濃度が1桁違う場合は3点、2桁違う場合は5点で最低濃度と最高濃度含む等間隔の検量点で検量線を作成することを推奨している。
- 5) 市販の充填カラムとしてDionex社製、IonPac AS 9-HC 4 mm x 250 mm、及びガードカラム AG 9-HC が使用できる。
- 6) EPAでは、分析法の精度を、試料液の濃度が1 µg/mLの場合はRSD(相対標準偏差)として11%以下、試料液の濃度が0.1 µg/mLの場合はRSDとして15%以下と定めており、本方法はこの基準を満たしている。
- 7) 試料液100 mL + エチレンジアミン溶液 1 mL=101 mL。

7 使用基準案

7.1 使用基準案

改正案(改正箇所:下線部)

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、食肉及び食肉製品、生食用野菜類、卵類(卵殻の部分に限る。以下この目において同じ。)、ふき、ぶどう及びもも以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸ナトリウムの使用量は、亜塩素酸ナトリウムとして、かずのこの加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。)、生食用野菜類及び卵類にあつては浸漬液 1kgにつき 0.50g以下、食肉及び食肉製品にあつては浸漬液又は噴霧液 1kgにつき 0.50~1.20gでなければならない。また、使用した亜塩素酸ナトリウムは、最終食品の完成前に分解し、又は除去しなければならない。

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。

表 7.1-1 現行の使用基準及び改正後の使用基準(案)の比較(改正箇所:下線部)

	現行			改正後		
	使用できる食品等	使用量の最大限度等	使用制限	使用できる食品等	使用量の最大限度等	使用制限
果実	かんきつ類果皮※、さくらんぼ、ぶどう、もも	なし	最終食品の完成前に分解、又は除去しなければならない	かんきつ類果皮※、さくらんぼ、ぶどう、もも	なし	最終食品の完成前に分解、又は除去しなければならない
野	ふき	なし		ふき	なし	
	生食用野菜類	0.50g/kg 浸漬液		生食用野菜類	0.50g/kg 浸漬液	
魚介類	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)		かずのこの加工品(干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く)			

現行				改正後		
	使用できる食品等	使用量の最大限度等	使用制限	使用できる食品等	使用量の最大限度等	使用制限
食肉類				食肉、食肉製品(保存品を含む)	0.50～1.20g/kg (pH 2.3～2.9) 漬液又は噴霧液	最終食品の完成前に分解、又は除去しなければならぬ 浸漬又は噴霧は30秒以内
卵類	卵殻	0.50g/kg 浸漬液		卵殻	0.50g/kg 浸漬液	最終食品の完成前に分解、又は除去しなければならぬ

※ 菓子製造に用いるものに限る

7.2 使用基準案の設定根拠

使用基準の改正案は、米国の連邦規制基準(Code of Federal Regulations, CFR) 第21編 (Title 21, sec. 173.325 Acidified sodium chlorite solutions) に定められた食肉類への使用基準(文献3)をもとに、ASCの有効性と安全性を証明するデータがある範囲内で使用基準を設定した。なお、使用基準改正案と米国連邦規制基準における使用基準との対比は表7.2-1のとおり。

表 7.2-1 亜塩素酸ナトリウム^{注1}の使用基準改正案と米国連邦規制基準の対照表

改正案			米国連邦規制基準(21CFR173.325) (仮訳)						
	使用できる食品等	使用量等の最大限度等	使用制限	使用できる食品	ASC 使用目的・方法	ASC (濃度)	ASC (pH 値)	注釈	
食肉類	食肉、食肉製品(保存品を含む)	0.50～1.20g/kg (pH2.3～2.9) 浸漬液又は噴霧液	最終食品の完成前に分解、又は除去しなければならぬ	食肉類	家禽類のと体、と体の一部 (poultry carcass parts)	予備冷却または冷却のための溶液	0.05～0.15g/kg (50～150ppm)	pH2.8～3.2	
					家禽類のと体、と体の一部 (poultry carcass parts)、内臓、その他関連部位 (related parts or trim)	噴霧または浸漬のための溶液	0.50～1.20g/kg (500～1200ppm)	pH2.3～2.9	
					赤身肉、部分肉、内臓	噴霧のための溶液		pH2.3 ^{注2} ～2.9	
					赤身肉の部分肉、内臓	浸漬のための溶液			

改正案				米国連邦規制基準(21CFR173.325) (仮訳)					
	使用できる食品等	使用量等の最大限度等	使用制限		使用できる食品	ASC 使用目的・方法	ASC (濃度)	ASC (pH 値)	注釈
					加工、細断、成型した食肉製品	噴霧または浸漬のための溶液		pH2.5～2.9	製品の包装前に用いること。

注 1: 亜塩素酸ナトリウムには、ASC が含まれる。

注 2: 米国連邦規制基準では赤身肉用の ASC の pH 値は 2.5～2.9 だが、USDA は FDA と協議の上、pH 2.3～2.9 の範囲での実際の使用を認めている(文献 15)。

8 有用性に係る知見の概要

8.1 ASC の殺菌作用

ASC の有効成分は、亜塩素酸ナトリウム水溶液を酸性化した際に生成する塩素のオキシ酸である。そのオキシ酸の主たる成分は、亜塩素酸ナトリウム水溶液に存在する亜塩素酸イオン(ClO_2^-)が酸性化されることで生成する亜塩素酸(HClO_2)である(図 8.1-1)。亜塩素酸は準安定性の物質であるため、溶液中で塩素イオン(Cl^-)、塩素酸イオン(ClO_3^-)、二酸化塩素(ClO_2)に分解するが(図 8.1-2)、これら分解物も酸化力を要し殺菌成分として作用する。亜塩素酸イオンと亜塩素酸は平衡関係にあるため、亜塩素酸が分解されると亜塩素酸イオンが酸化され更に亜塩素酸が生成され、これにより ASC の殺菌作用は持続性をもつ。亜塩素酸をはじめとするオキシ酸の殺菌活性は、微生物のアミノ酸のスルフィド結合や酵素のジスルフィド結合を酸化させ細胞機能を失わせることによって発揮される。

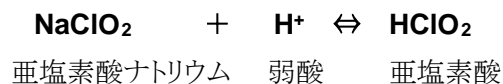
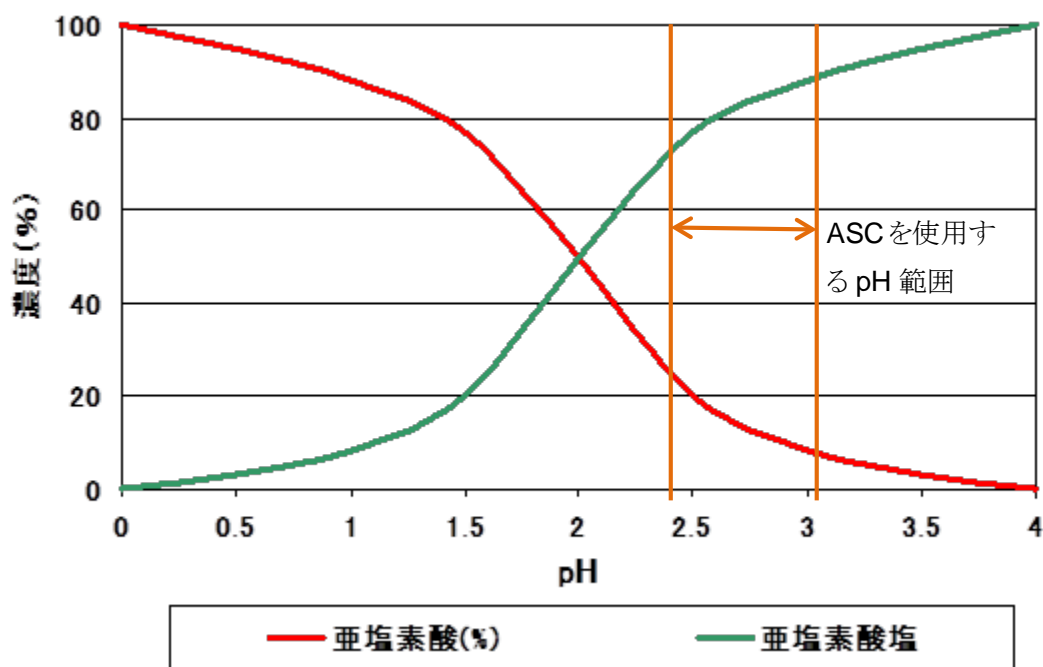


図 8.1-1 ASC の科学的基礎

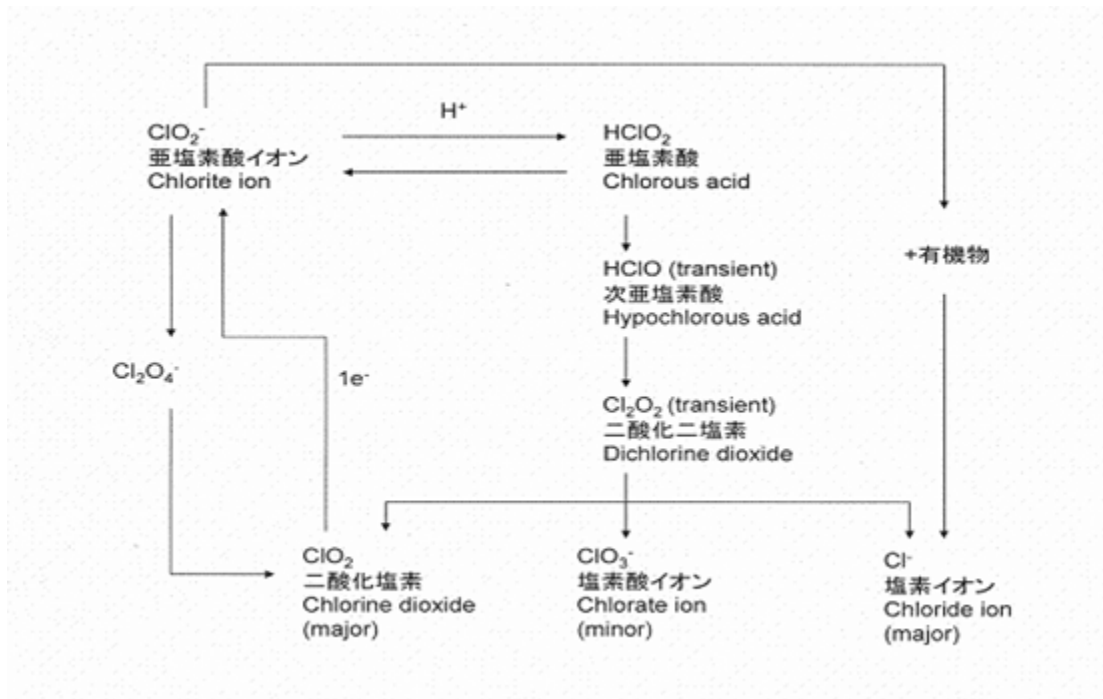


図 8.1-2 ASC 溶液中の塩素系化合物の関係

今般申請する使用条件で食肉(鶏肉、赤身肉)、食肉製品(ソーセージ)に対する ASC の有効性を評価した結果を以下に示す。

8.2 食肉(鶏肉)に対する有用性

8.2.1 一般生菌に対する有効性

①水洗浄した場合(対照)と、②クエン酸で酸性化した 1200 ppm (pH 2.3 又は 2.5) の ASC で処理した (ASC に 5 秒間浸漬後に 30 秒間液切り、又は噴霧後に 30 秒間液切り)場合に、鶏枝肉に残る一般生菌数を比較した(表 8.2-1) (文献 16)。その結果、ASC 処理した場合はいずれも一般生菌数の減少効果がみられた。

表 8.2-1 鶏枝肉の一般生菌に対する ASC の殺菌効果

処理条件	温度(°C)	水洗浄(対照) (Log ₁₀ CFU/g)	1200 ppm ASC pH2.5 (Log ₁₀ CFU/g)	1200 ppm ASC pH2.3 (Log ₁₀ CFU/g)
浸漬 5 秒間後、 液切り 30 秒間	21.1	2.79	2.03	未実施
	17.3	2.95	未実施	2.13
	26.9	3.51	2.75	未実施
150 ml 噴霧後、 液切り 30 秒間	18.6	2.83	2.30	未実施
	15.0	3.20	未実施	2.67
	25.4	3.57	3.35	未実施

8.2.2 大腸菌、大腸菌群、サルモネラ、カンピロバクター、リステリアに対する有効性

①内部/外部鶏洗浄 (IOBW) を 25 ppm の塩素水で行った後、40 ppm の塩素冷却水に浸漬した場合と、②IOBW を 25 ppm の塩素水で行った後、リン酸で酸性化した 500 ppm 又は 850 ppm (pH 2.3~2.9) の ASC に 5 秒間浸漬、30 秒間の液切りを経て、塩素を含まない冷却水に浸漬した場合とで、鶏枝肉に残る大腸菌 (*Escherichia coli*) 及び大腸菌群 (Total coliform count) の数を測定した (表 8.2-2)。また、サルモネラ属 (*Salmonella* spp.)、カンピロバクター属 (*Campylobacter* spp.) 及びリステリア属 (*Listeria* spp.) についても定性的分析を行った (表 8.2-3)。その結果、IOBW を塩素水のみでの処理よりも、ASC を加えた処理の方が菌数の減少や検出率が低くなった (文献 17)。

表 8.2-2 鶏肉の大腸菌群等に対する ASC の殺菌効果

処理	検査対象菌種	IOBW 後の菌数	冷却水浸漬後の菌数	対数減少数
塩素水 (25 ppm、IOBW) →塩素冷却水 (40 ppm)に浸漬	大腸菌群 (total coliform count)	3.91	2.82	1.09
	大腸菌 (<i>E.coli</i>)	3.72	2.44	1.28
塩素水 (25 ppm、IOBW) →ASC (500 ppm、pH2.3~2.9) 5 秒間浸漬後、液切り 30 秒 →塩素を含まない冷却水に浸漬	大腸菌群 (total coliform count)	5.55	2.58	2.97
	大腸菌 (<i>E.coli</i>)	5.42	2.24	3.18
塩素水 (25 ppm、IOBW) →ASC (850 ppm、pH2.3~2.9) 5 秒間浸漬後、液切り 30 秒 →塩素を含まない冷却水に浸漬	大腸菌群 (total coliform count)	4.20	1.00	3.2
	大腸菌 (<i>E.coli</i>)	4.06	0.78	3.28

IOBW = 内部-外部鳥洗浄 (Log₁₀ CFU/mL)

表 8.2-3 鶏肉のサルモネラ属等に対する ASC の殺菌効果

処理	検査対象菌種	IOBW 後の検出率	冷却水浸漬後の検出率	増減比
塩素水 (25 ppm、IOBW) →塩素冷却水 (40 ppm)に浸漬	<i>Salmonella</i> spp.	10%	10%	0%
	<i>Campylobacter</i> spp.	40%	70%	+75%
	<i>Listeria</i> spp.	45%	30%	-33%
塩素水 (25 ppm、IOBW) →ASC (500 ppm、pH2.3~2.9) 5 秒間浸漬後、液切り 30 秒 →塩素を含まない冷却水に浸漬	<i>Salmonella</i> spp.	5%	0%	-100
	<i>Campylobacter</i> spp.	5%	15%	+200%
	<i>Listeria</i> spp.	70%	10%	-85%
塩素水 (25 ppm、IOBW) →ASC (850 ppm、pH2.3~2.9) 5 秒間浸漬後、液切り 30 秒 →塩素を含まない冷却水に浸漬	<i>Salmonella</i> spp.	25%	0%	-100%
	<i>Campylobacter</i> spp.	40%	20%	-50%
	<i>Listeria</i> spp.	55%	0%	-100%

8.3 食肉(赤身肉)に対する有用性

8.3.1 一般生菌に対する有効性

①無処理の場合と、②クエン酸で酸性化した 1000 ppm (pH 2.3~2.9) の ASC を噴霧した場合に、牛枝肉に残る一般生菌数を比較した。その結果、ASC 処理した場合には、一般生菌数に減少効果がみとめられた。また、2 ガロン(7.6 L)で処理したほうが 1 ガロン(3.8 L)で処理より有効であった(表 8.3-1)(文献 18)。

表 8.3-1 赤身肉の一般生菌に対する ASC の殺菌効果

処理条件	対照(無処理)	ASC(1000 ppm)
10 秒間噴霧:1ガロン/片側面	2.31	1.49
10 秒間噴霧: 2 ガロン/片側面	2.37	1.21
15 秒間噴霧:1ガロン/片側面	2.23	1.59
15 秒間噴霧: 2 ガロン/片側面	2.43	1.33

菌数(Log10 CFU/cm²)、1 ガロン=3.8 L

8.4 食肉製品に対する有効性

8.4.1 リステリアに対する有効性(ソーセージ)

5 種のリステリア・モノサイトゲネス(*L.monocytogenes* ATCC 13932、49594、43256、51414、7647)を接種したフランクフルトソーセージについて、①無処理(対照群)、②水洗浄、③クエン酸で酸性化した 1100 ppm (pH 2.5) の ASC で浸漬又は噴霧(流量:約 1.33 L/min)処理、それぞれの場合に残る菌数を比較した。その結果、ASC に 15 又は 30 秒間浸漬させるか、30 秒間噴霧することにより、水洗浄に比べて効果的な殺菌効果がみとめられた(表 8.4-1)(文献 19)。

表 8.4-1 食肉製品(ソーセージ)のリステリア・モノサイトゲネスに対する ASC の殺菌効果

処理	処理後の菌数	減少菌数
無処理(対照群)	6.08	—
水洗浄	4.75	1.33
ASC 10 秒浸漬	4.62	1.46
ASC 15 秒浸漬	3.94	2.15
ASC 30 秒浸漬	3.33	2.76
無処理(対照群)	6.09	—
水洗浄	5.08	1.01

処理	処理後の菌数	減少菌数
ASC 10 秒噴霧	4.65	1.43
ASC 15 秒噴霧	4.20	1.88
ASC 30 秒噴霧	3.84	2.24

菌数 Log_{10} CFU/ソーセージ

9 残留性に係る知見の概要

9.1 食肉における亜塩素酸塩及び塩素酸塩の残留性試験結果

ASC 処理した食品に残留が考えられる ASC 生成物のうち、人体への影響が懸念される物質としては、亜塩素酸塩及び塩素酸塩が挙げられることから(文献 12)、これら 2 つの化合物の残留性試験の対象とした。同じく ASC 生成物である二酸化塩素(ClO_2)については、今般申請する使用基準内の ASC から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から、分析対象としなかった。なお、USDA は二酸化塩素の生成量を 1~3 mg/L を超えない程度であると報告している(文献 12、JECFA (2008)で引用 (USDA (2002))(未公表))。また、二酸化塩素の揮発性については、JECFA 等で確認されている(文献 12)。塩素イオン(Cl^-)については、食品に本来含まれる塩化物成分に比して極わずかであることから対象外とした。この点についても、JECFA によって確認がなされている(文献 12)。

試験方法は、「6.3 食品中の食品添加物の分析法」で示した方法に従い、試料は赤身肉及び鶏肉を用いた。実際の使用方法として、食肉が ASC 処理されてから、その食肉が消費者に飲食されるまでに 48 時間以上の間隔があることを考慮し、ASC 処理後の液切りの時間を 1、2、18、22、48 時間取った場合の残留量を分析した。なお、試料と測定条件は下記の内容で行った(文献 20)。

試料：市販の鶏肉及び赤身肉を、3 x 1 x 1.5 インチ(約 7.62 x 2.54 x 3.81 cm)のサイズ
(重量 40~50 g)に切り分けたもの。

測定条件：

カラム管： Dionex/Thermo IonPac AS9-HC (内径 4.0 mm、長さ 250 mm.)
 溶離液： 12 mmol/L 炭酸ナトリウムと 5 mmol/L 重炭酸ナトリウムの混合液
 カラム温度： 室温(22°C以下)
 流速： 1.0 mL/分
 試料液注入量：250 μL
 サプレッサ： Dionex AERS 500 (4 mm)

分析の結果、表 9.1-1 に示す通り、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(文献 20)。

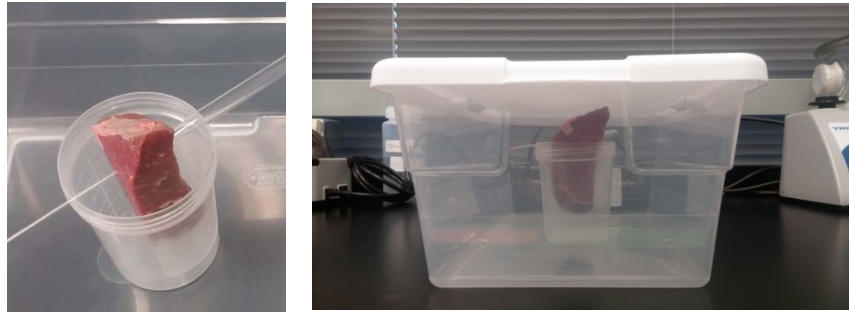


図 9.1-1 試料の赤身肉を液切りする際の様子

表 9.1-1 ASC 処理した赤身肉及び鶏肉への亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留量

30 秒間 ASC に浸漬した赤身肉				
液切り (時間)	試料液中の亜塩素酸 イオン濃度 (µg/mL)	試料中の亜塩素酸* イオン含量 (mg/kg)	試料液中の塩素酸 イオン濃度 (µg/mL)	試料中の塩素酸* イオン含量 (mg/kg)
1	ND (<0.025)	<0.056	0.66	1.481
2	ND (<0.025)	<0.056	0.29	0.651
18	ND (<0.025)	<0.056	0.10	0.224
22	ND (<0.025)	<0.056	0.10	0.224
48	ND (<0.025)	<0.056	ND (<0.043)	<0.097
30 秒間 ASC に浸漬した鶏肉				
液切り (時間)	試料液中の亜塩素酸 イオン濃度 (µg/mL)	試料中の亜塩素酸* イオン含量 (mg/kg)	試料液中の塩素酸 イオン濃度 (µg/mL)	試料中の塩素酸* イオン含量 (mg/kg)
1	0.53	1.338	<0.074**	<0.187
2	0.14	0.354	<0.074**	<0.187
18	<0.075**	<0.189	ND (<0.043)	<0.109
22	<0.075**	<0.189	ND (<0.043)	<0.109
48	ND (<0.025)	<0.063	ND (<0.043)	<0.109

* 試料液中各イオン濃度から試料中各イオン含量の換算式

赤身肉: 試料中のイオン含量(mg/kg) = 試料液中のイオン濃度(µg/mL) × 101(mL) / 45(g)

鶏肉: 試料中のイオン含量(mg/kg) = 試料液中のイオン濃度(µg/mL) × 101(mL) / 40(g)

** 分析方法の定量下限値より低い濃度。

ND = Not Detected、検出下限値より低い濃度。

この残留性試験に用いたイオンクロマトグラフィーの方法及び装置のバリデーシヨンの結果を表 9.1-2 に示す。(バリデーシヨンの詳細は引用文献 20 を参照。)

表 9.1-2 残留性試験のバリデーション結果

項目	亜塩素酸イオン	塩素酸イオン	判定基準 (1 µg/mL)	判定基準の 根拠
装置の精度	1.64%	4.06%	11%	文献 21 Table 4
方法の精度				
ASC 処理赤身肉 (15 秒液切り)	NA*	9.7	11%	文献 21 Table 4
ASC 処理鶏肉 (15 秒液切り)	10.1	NA*	11%	
方法の精度				
1000 ppm 標準液処理の 赤身肉(液切り無し)	10.9%	6.7%	11%	文献 21 Table 4
1000 ppm 標準液処理の 鶏肉(液切り無し)	7.1%	7.8%	11%	
直線性(試料液)	0.025~5 µg/mL	0.0428~21.4 µg/mL	—	—
真度 (鶏肉の洗浄液に亜塩素酸 及び塩素酸をスパイクした 溶液)	Passed at all concentrations tested 0.075~1.00 µg/mL	Passed at all concentrations tested 0.0736~0.981 µg/mL	70%~ 120%**	文献 21 Table 7
検出下限値	0.025 µg/mL	0.043 µg/mL	—	—
定量下限値	0.075 µg/mL	0.074 µg/mL	—	—
耐久性(Ruggedness)	0.99%	4.84%	5%	Ecolab 社 社内基準***
頑健性(Robustness)	1.42%	1.56%	5%	Ecolab 社 社内基準***

*Not available: 検出下限値未満

**真度の判断基準は、試料(食肉)由来の物質によりイオンの存在が不安定であることを考慮し、引用文献で示された 80~110%の上下限を拡大した基準、70~120%を用いた。

*** 耐久性と頑健性については、文献に標準的な判定基準が示されていないため、Ecolab 社の社内基準を適用した。なお、この社内基準は、試料液濃度 0.1%の時の真度の基準値(95~105%)(文献 21 Table 7)を根拠に設定した。

10 安全性に係る知見の概要

10.1 亜塩素酸ナトリウム

亜塩素酸ナトリウムは、平成 21 年 7 月に食品安全委員会により亜塩素酸水溶液の安全性が評価され、安全因子を 100 としてラットで行なわれた繁殖毒性試験で得られた NOAEL 2.9mg/kg 体重/日をもとに、亜塩素酸イオンとして ADI が 0.029 mg/kg 体重/日に決定された(文献 22)。

上記評価行われた以後に出版された亜塩素酸ナトリウムの毒性に関する文献を以下にまとめる。

10.1.1 毒性

10.1.1.1 ヒトにおける知見

ケースコントロール研究

Aggazzottiら(2004)によると、イタリアの7つの街において1999年10月から2000年9月の間に早産(313名)または低出生体重児として生まれた(239名)子供1,194名とその母親を対象に、出産異常と母体の飲料水に含まれる消毒剤の副生成物(トリハロメタン、亜塩素酸、塩素酸)への暴露量の関連を検証するケースコントロール研究が行われている。暴露量は、母親への妊娠時の生活に関するアンケートと、母親の住まいの水道水のサンプリングによって評価された。その結果、亜塩素酸及び塩素酸への暴露量の中央値は、それぞれ216.5、76.5 $\mu\text{g l}^{-1}$ であった。早産との相関は認められなかった。低出生体重児については、水道水に含まれる亜塩素酸がサンプリングの結果が $\geq 200 \mu\text{g l}^{-1}$ の群では、吸引による暴露の想定量も加えた場合、用量反応関係が認められた(低吸引暴露 OR: 1.52; 95%CI: 0.91~2.54、高吸引暴露 OR: 1.70, 95%CI: 0.97~3.0)。しかし、吸引による暴露を考慮しない場合に相関は認められなかった。また、塩素酸については、低出生体重児との相関は認められなかった(文献 23)。

ケースコントロール研究

Righiら(2012)によると、イタリアのエミリアローマニャ州において2002年から2005年の間に先天性異常をもって生まれた子供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の副生成物(トリハロメタン、亜塩素酸、塩素酸)への母親の暴露量の関連を検証するケースコントロール研究が行われている。妊娠初期の母親の亜塩素酸への平均暴露量は $427 \pm 184 \mu\text{g/L}$ であった。700 $\mu\text{g/L}$ を超える亜塩素酸に暴露した女性では、腎臓障害(OR: 3.30; 95%CI: 1.35~8.09)、腹壁障害(OR: 6.88; 95%CI: 1.67~28.33)、口蓋裂(OR: 4.1; 95%CI: 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た。本論文の著者は、後ろ向き研究である本研究には研究方法に本質的な限界(限られたサンプル数、暴露情報の不確かさ、時間的・空間的変数の不十分なコントロール、交絡因子に関する情報の欠如など)があるため、本研究結果をもって母体の亜塩素酸への暴露と子供の先天性異常との関連づけるのは早計であるとして更なる研究の必要性を主張している(文献 24)。

10.2 塩素酸ナトリウム

食品安全委員会は、塩素酸イオン及びその塩を「清涼飲料水に係る化学物質」として、平成19年3月に食品安全委員会において安全性を評価している。その結果、ラットを用いた90日間の飲水投与試験の結果得られた(塩素酸イオンとして)NOAEL 30 mg/kg 体重/日(エンドポイント: 甲状腺のコロイド枯渇)が最も関連のある毒性学的指標と判断され、このNOAELに不確実係数1000(種差、個体差各10、短期試験10)を適用し、TDI 0.03 mg/kg 体重/日が設定されている(文献 25)。

10.2.1 体内動態および代謝

Abdel-Rahmanら(1982)によると、塩素酸イオン($^{36}\text{ClO}_3^-$)0.065mg/kg 体重(5mg/Lを3mL投与)をSprague-Dawleyラットに経口投与した試験が実施され、吸収速度定数(rate constant for absorption)、1/2 吸収時間($T_{1/2}$ for absorption)、排泄速度定数(rate constant for elimination)、1/2 排泄時間($T_{1/2}$ for elimination)、投与72時間後の体内分布、尿・糞・呼吸からの排出率、尿中の代謝物について報告されている。吸収速度定数は、0.399/hr、1/2 吸収時間は、1.74hrであった。投与72時間後の分布は、各臓器

にランダムに分布しており、血漿中濃度が、0.68%で最も高く、続いて、胃 0.46%、肺 0.45%、精巣 0.45%、腎臓 0.42%、皮膚 0.42%であった。一方、肝臓では、0.25%と低く、骨髄では、0.15%で最も低かった。排泄速度定数は、0.019/hr、1/2 排泄時間は、36.7hr であり、投与 72 時間後の排泄は、尿から 40%、糞から、3.14%であり、呼気からの排泄はなかった。尿から排泄された代謝物は、塩素イオン(Cl^-)が 20.5%、亜塩素酸イオン(ClO_2^-)が 3.95%、塩素酸イオン(ClO_3^-)が、8.2% であった(文献 26)。

Penasenko ら(1997)によると、卵のフォスファチジルコリンから得たリポソームを用いた *in vitro* 試験で、亜塩素酸ナトリウム、塩素酸ナトリウム共に、400 $\mu\text{mol/l}$ までの濃度では脂質過酸化反応を引き起こさないことが確認されている(文献 27)。

Smith ら(2005)によると、2 頭の去勢雄ウシに 3 日間 ^{36}Cl 標識した塩素酸ナトリウムを 62.5 又は 130.6 mg/kg 体重投与し、投与期間とその後 8 時間の排泄物を調べられている。その結果、投与量の 62~68%の放射性塩素は吸収され、尿と共に排出されていた。尿に含まれる放射性塩素の 65~100%は親物質である塩素酸が占め、それ以外は塩化物のみ確認された。同様に、ウシの組織に残留する放射性塩素も塩化物と塩素酸で構成され、塩化物が主要な残留物であった(文献 28)。

Smieith ら(2005)によると、去勢雄ウシ、若雌ウシ一頭ずつからなるグループに 24 時間にわたって合計 21、42、63 mg/kg 体重となる塩素酸ナトリウムを経口投与し、更に 24 時間の消退期間をおいた後に解剖し、食用となる組織における放射性塩素と塩素酸の残留量を確認されている。投与は試験開始から 0、8、16、24 時間の時点でを行い、全試験期間 48 時間のうち 12 時間ごとに尿と糞を回収した。放射性塩素の尿・糞からの排出は、各投与群で投与量の 20、33、48%であった。尿に含まれる放射性塩素は塩素酸と塩化物のみから構成されていた。塩素酸の構成比率はいずれの投与群においても時間と共に減少傾向が見られた。食用組織へ残留した放射性塩素のうち塩化物が 98%を上回っており、塩素酸の残留量は検出限界以下から 0.41 ppm の範囲内であった。いずれの組織においても亜塩素酸は確認されなかった(文献 29)。

Smith ら(2006)によると、ブタ(各群去勢及び未經産のブタから成る)に ^{36}Cl 標識した塩素酸ナトリウム(20、40、60 mg/kg 体重)を飲水投与し、組織への分布及び排出を確認する試験が実施されている。その結果、投与量のうち尿への排出は、20、40、60 mg/kg 体重の各投与群で、平均 81.6%、83.7%、83.9%で、糞便への排出は、全ての投与群で平均して 1.1%であった。尿中の放射性塩素のうち 97.4%を上回る割合のものが塩素酸として、残りが塩化物として排出され、糞便中の放射性塩素のうち、用量により 39~77%が塩素酸として排出された。被験動物の可食部の組織(0.01~0.49 ppm)に比べ、甲状腺組織に集中していた(7.7~25.4 ppm)。亜塩素酸は排出物にも被験動物の組織にも確認されなかった(文献 30)。

Smith ら(2007)によると、塩素酸の代謝経路及び(被験動物の)可食部組織への塩素酸の残留を確認する目的で、食用の若鶏(1 群当たり 4 羽)に ^{36}Cl 標識した塩素酸ナトリウム(7.4、15.0、22.5 mM)を 24 時間飲水投与する試験が行われている。その結果、投与量のうち 69~78%が排泄物から回収された。全可食部組織に残留した放射性塩素の量は、投与量に比例して多く(塩素酸換算で 9.4~97.8 ppm)、その残留放射性塩素のうち、98.5%を上回る割合が塩化物イオンであった。塩素酸の残留は、主に肌(0.33~0.82 ppm)、

砂嚢(0.1~0.137 ppm)、血合筋(0.05~0.14 ppm)で高く、脂肪組織、肝臓、白色筋組織への残留は、0.03~0.13 ppmであった。一方、剖検までの6時間に集められた排泄物には、高濃度(53~71 ppm)の塩素酸が確認された。以上から、著者らは食用の若鶏の体内において、塩素酸は直ちに塩化物イオンに代謝されると結論した(文献 31)。

Hakkら(2007)によると、Sprague-Dawley系ラット雄4匹に³⁶Cl標識した塩素酸を単回強制経口投与し、その後72時間の尿、糞、呼吸が調べられている。投与された塩素酸のうち88~95%は吸収され、その多くは尿に混じって排出された。6時間後の尿に含まれる放射性塩素のほとんどが親物質である塩素酸であったが(~98%)、48時間後にはその比率は大幅に減少した(~10%)。塩素酸以外の放射性塩素は塩化物のみであった。投与から72時間後に放射性塩素の組織内分布を確認したところ、と体(個別に測定された組織・器官を除く部位)、肌、消化管ではそれぞれ投与量の4.6、3.2、1.3%の残留が確認されたが、他の組織では1%を超える量は検出されなかった。肝臓、腎臓、筋肉、と体に分布している放射性塩素の98%以上が塩化物イオンであった(文献 32)。

この結果は、ラットにおいて塩素酸は投与後直ちに消化管から吸収され亜塩素酸ではなく塩化物に還元されることを示し、Smithら(文献 28、29、30、31)の体内動態試験の結果と一致する一方、ラットにおいて投与された塩素酸が亜塩素酸に代謝されることを報告するAbdel-Rahmanらの研究(文献 26)とは相反するものである。

HakkらはAbdel-Rahmanらが用いた分析方法(文献 26)を検証し、Abdel-Rahmanらが用いたラットの尿中の亜塩素酸の定量方法に再現性がないこと、またラットの尿やウシの血漿において亜塩素酸が安定的に存在しないことを確認した。これらを踏まえHakkらはAbdel-Rahmanらによる塩素酸が生体内で亜塩素酸に代謝されるという報告に疑義ありと結論付けた(文献 32)。

Smithら(2012)は、塩素酸塩の家畜動物における殺菌料としての有効性、体内動態及び毒性に関する研究レビューが行い、その結果を次のように報告している。塩素酸塩は、反芻動物及び非反芻動物において、経口投与後直ちに消化管で効率的に吸収され(表 10.2-1)、無害な塩化物に代謝される。塩素酸から亜塩素酸への代謝を報告する文献もあるが、他の多くの文献がこれを支持しておらず、信頼性は低い。吸収後、塩素酸及びその代謝物である塩化物は、被験動物の体内に広く輸送される。しかし、塩化物は体内に留まる一方塩素酸は直ちに排出されること、また、塩化物イオンに毒性の懸念がないことから、経口摂取した塩素酸塩由来物質全般の体内分布について一般化することは難しい。そのため、経口投与された塩素酸が塩素酸のまま組織に残留する量を確認すると(表 10.2-2)、投与量に比してその量は総じて低かった。また、塩素酸は生物学的マトリックス中では安定性が低く、容易に塩化物イオンに還元されることが示されている。経口投与された塩素酸は排出については、投与後直ちに、塩素酸またはその代謝物の形で主に尿中、少量が糞便中に排出される(文献 33)。

表 10.2-1 ³⁶Cl 標識した塩素酸塩を経口投与した動物試験における消化管吸収率

種	投与量 (mg/kg 体重)	被験 物質	投与 経路	採集時間 (時間)	動物数	測定物質	投与量に対する 累積吸収率(%)	引用文献
イヌ	500	KClO ₃	経口	2	6	塩素酸	19.8±6.0	Ross, 1925
				4	6		46.0±6.9	

種	投与量 (mg/kg 体重)	被験 物質	投与 経路	採集時間 (時間)	動物数	測定物質	投与量に対する 累積吸収率(%)	引用文献
				6	5		59.9±4.0	
				24	6		84.4±7.0	
				48	6		88.9±7.4	
ラット	1.3 ^{注1}	K ³⁶ ClO ₃	経口	8	4	TRR ^{注2}	21.6	Abdel-Rahman et al., 1984
				16	4		27.8	
				24	4		36.4	
				48	4		37.4	
				72	4		40.1	
ラット	3	Na ³⁶ ClO ₃	経口	6	4	TRR	36.1	Hakk et al., 2007(文献 32)
				12	4		62.4	
				18	4		68.2	
				24	4		70.5	
				32	4		71.9	
				40	4		73.3	
				48	4		74.9	
				60	4		76.7	
				72	4		79.1	
ブタ	20	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2	TRR	50.8±5.9	Smith et al., 2006(文献 30)
				24	2		77.7±3.5	
				30	2		81.6±2.7	
	40	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2		62.7±0.5	
				24	2		75.4±12.8	
				30	2		83.7±4.4	
	60	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2	TRR	55.1±13.5	
				24	2		81.0±2.9	
				30	2		83.9±1.2	
ウシ	63	Na ³⁶ ClO ₃	経口	56	1	TRR	67.9	Smith et al.,2005(文献 28)
	131	Na ³⁶ ClO ₃	経口	56	1	TRR	62.1	
ウシ	21	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2	TRR	1.4±0.4	Smith et al, 2005(文献 29)
				24	2		5.1±2.3	
				36	2		10.3±1.7	
				48	2		15.1±1.4	
	42	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2		3.8±2.2	
				24	2		12.5±0.9	
				36	2		17.3±1.0	
				48	2		22.7±3.4	
	63	Na ³⁶ ClO ₃	経口	12	2		10.9±13.2	
				24	2		20.3±14.8	
				36	2		28.3±17.7	
				48	2		35.6±16.3	

注1 ラットの平均体重 235 g と仮定して算出。

注2 TTR = total radioactive residue (総放射性残留物、塩素酸とその代謝物の総和)

表 10.2-2 ³⁶Cl 標識した塩素酸塩を経口投与した動物試験における塩素酸の組織への残留量

種	投与量 ^{注1}	被験物質	時間 ^{注2}	N ^{注3}	組織(μg/g)							引用文献
					脂肪	腎臓	肝臓	筋肉	砂囊	肌	甲状腺	
ウシ ^{注4}	63	Na ³⁶ ClO ₃	8	1	2.0	25.9	0.7	14.1	-	-	-	Smith et al., 2005
	131		8	1	11.7	67.0	1.3	21.1	-	-	-	
ウシ	21	Na ³⁶ ClO ₃	24	2	0.02	0.27	0.13	0.05	-	-	-	Smith et al., 2005
	42			2	0.13	0.40	0.10	0.20	-	-	-	
	63			2	0.21	0.04	0.08	0.41	-	-	-	
ブタ	20	Na ³⁶ ClO ₃	24	2	0.19	0.18	0.01	0.07	-	-	8.4	Smith et al., 2006
	40			2	0.13	0.20	0.02	0.07	-	-	7.7	
	60			2	0.49	0.19	0.04	0.18	-	-	25.4	

種	投与量 ^{注1}	被験物質	時間 ^{注2}	N ^{注3}	組織 (μg/g)							引用文献
					脂肪	腎臓	肝臓	筋肉	砂囊	肌	甲状腺	
鶏	164	Na ³⁶ ClO ₃	30	4	0.077	-	0.063	0.068 (0.053) ^{注5}	0.136	0.329	-	Smith et al., 2007
	292			4	0.050	-	0.095	0.090 (0.097) ^{注5}	0.137	0.570	-	
	407			4	0.129	-	0.087	0.030 (0.135) ^{注5}	0.100	0.819	-	
ラット	3	Na ³⁶ ClO ₃	72	4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-	-	-	Hakk et al., 2007

注1 単位は mg/kg 体重。

注2 最後の投与から剖検までの時間

注3 被験動物数

注4 被験動物は、0、24、48 時間に投与された。

注5 括弧外は白色筋、括弧内は血合筋。

10.2.2 毒性

10.2.2.1 急性毒性

Sheahan ら(1971)によると、イヌを用いた塩素酸ナトリウムの経口投与試験において、死亡例の投与量は、コリーで、2 g/kg 体重であり、ボクサーで 1 g/kg 体重であった。症状として、投与後最初の 3 時間は、興奮がみられたが、5 時間後には、抑制され、頻脈が認められた。粘膜では、徐々にチアノーゼが起こり、茶色に変色した。2 頭とも、投与 12~20 時間後に死亡した(文献 34)。

WHO(2005)によると、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 程度であるとしている(文献 35)。

Smith ら(2012)による塩素酸の有効性と安全性の研究レビューによると、急性毒性量を「単回又は同時に複数回投与した場合その投与から 24 時間以内に病気の兆候が見られる量」と定義し、実験動物(表 10.2-3)及び食用動物(表 10.2-4)における試験結果をまとめている(文献 33)。

表 10.2-3 塩素酸ナトリウムの急性毒性(実験動物)

種	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	毒性学的反応	参考文献
ネコ	1350	単回	最小致死量	European Commission, 2000
ネコ	<450	経口、7 日間、 混餌投与	臨床的変化、メヘモグロビンの 変化無し	Lipschitz, 1932
ネコ	1130	経口、単回、 混餌投与	軽微な症状	Lipschitz, 1932
ネコ	1350 - 1940	経口、単回、 混餌投与	重度な症状、2.5 時間以内に死 亡	Lipschitz, 1932
イヌ	200 - 300	経口、5 日間	食欲低下、若干の体重減少	Heywood et al., 1972
イヌ	310 - 330	経口、5 日間	4 日目に 1 匹死亡、食欲不振、嘔 吐、血便	Heywood et al., 1972

種	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	毒性学的反応	参考文献
イヌ	430	経口、単回	嘔吐又は臨床的変化無し	Ross, 1924
イヌ	500	静脈内投与、単回	臨床的変化無し、1 時間後にメ ヘモグロビン 24%	Sheahan et al., 1971
イヌ	500	経口、 単回カプセル投 与	嘔吐、臨床的変化無し	Sheahan et al., 1971
イヌ	1000	経口、 単回カプセル投 与	嘔吐、臨床的変化無し	Sheahan et al., 1971
イヌ	1000	経口、 単回カプセル投 与	嘔吐、7 時間後にメヘモグロビン 61%、頻脈、12~20 時間の間に 死亡	Sheahan et al., 1971
イヌ	1000	経口、 単回カプセル投 与	投与物質は嘔吐により排出、毒 性学的反応なし	Heywood et al., 1972
イヌ	2000	経口、 単回カプセル投 与	投与物質は嘔吐により排出、毒 性学的反応なし	Heywood et al., 1972
イヌ	2000	経口、 単回カプセル投 与	嘔吐、頻脈、メヘモグロビン 38%、投与後 12~20 時間に死 亡	Sheahan et al., 1971
イヌ	3300	2%NaClO ₃ 、飲水 投与、24 時間	死亡、2%溶液は直ちに摂取され たが、4%溶液は摂取されず。	Heywood et al., 1972
モルモット	3140	単回	頻繁な排尿・排便、抜け毛、食欲 不振、4 匹中 1 匹死亡	Holzer and Stöhr, 1950
サル	60	飲料水、8 週間	赤血球と白血球数にわずかな減 少	Bercz et al., 1982
マウス	変数	不明	LD50 7850、8350、8850 mg/kg 体重	European Commission, 2000
ラット	変数	経口、単回投与	LD50 7~8 g/kg 体重と推定	Frank, 1948
ラット	変数	不明	LD50 1200 mg/kg 体重	Edson, 1960
ラット	変数	不明	LD50 2000、5000、6755、 7900、9045 mg/kg 体重	European Commission, 2000

表 10.2-4 塩素酸ナトリウムの急性毒性(食用動物)

種	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	毒性学的反応	参考文献
ウシ	50	塩なめ、14 日間	重度の黄疸	Seddon and McGrath, 1930
ニワトリ	5600 - 8100	経口、単回	推定致死量 5,000 mg/kg 体重 を少し超える量	McCulloch and Murer, 1939
ウマ	70	経口、単回	結膜の暗色化、呼吸困難 (labored breathing)、投与から 36 時間後までに回復	Steyn, 1933
ウマ	130	経口、単回	結膜の暗色化、呼吸困難 (labored breathing)、投与から 36 時間後までに回復	Steyn, 1933
ウマ	200	経口、単回	結膜の茶色化、呼吸困難 (dyspnea)、48 時間に渡る斑状 出血	Steyn, 1933
ウマ	270	経口、単回	食欲不振、呼吸困難 (dyspnea)、発熱、速脈、結膜の 暗色化	Steyn, 1933
ウマ	290	経口、単回	食欲不振、呼吸困難 (dyspnea)、発熱、速脈、結膜の 暗色化	Steyn, 1933

種	投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	毒性学的反応	参考文献
ウサギ	変数	不明	LD50 6700、7200、7400、8000 mg/kg 体重	European Commission, 2000
ウサギ	500	経口、20日間	臨床的変化無し	Steyn, 1933
ウサギ	1000	経口、単回	臨床的変化無し、メトヘモグロビンの生成無し	Steffen and Wetzel, 1993
ウサギ	1400	経口、20日間	臨床的変化無し	Steyn, 1933
ウサギ	2500	経口、20日間	臨床的変化無し	Steyn, 1933
ウサギ	3100	経口、単回	無尿、食欲不振、2匹中1匹死亡	Holzer and Stöhr, 1950
ウサギ	3300	経口、単回	茶色尿、呼吸困難 (labored breathing)、高心拍数	Steyn, 1933
ウサギ	4500	経口、単回	「重度な症状」、その後回復	Steyn, 1933
ウサギ	4800	経口、単回	呼吸困難 (dyspnea)、高心拍数、投与から1時間以内に死亡	Steyn, 1933
ヒツジ	210	経口、20日間	結膜点状出血、投与から12時間後食欲不振、回復	Steyn, 1933
ヒツジ	380	経口、3日間	投与から48時間で変化無し、51時間後で呼吸困難 (dyspnea)、68時間後に死亡	Steyn, 1933
ヒツジ	670	経口、2日間	呼吸困難 (dyspnea)、高心拍数、投与から48時間以内に死亡例	Steyn, 1933
ヒツジ	1700	経口、単回	一匹で無呼吸、重度のメトヘモグロビン発生、投与から14時間以内に死亡	Holzer and Stöhr, 1950
ヒツジ	2200	経口、単回	1匹で呼吸困難 (labored breathing)、投与から10時間以内に死亡	Holzer and Stöhr, 1950
ヒツジ	2100 - 2500	経口、単回	推定致死量 2.1~2.5 g/kg 体重	McCulloch and Murer, 1939
ヒツジ	40	経口、ボーラス投与	メトヘモグロビンは検出されず、血液ガスに変化無し	Anderson et al., 2001a
ヒツジ	80	経口、ボーラス投与	メトヘモグロビンは検出されず、血液ガスに変化無し	Anderson et al., 2001a

10.2.2.2 反復投与毒性

10.2.2.2.1 短期反復毒性

ブタ(7日間、飲水投与)

Chaら(2012)によると、生後10週目のLandrace-crossブタ(各群4匹)における塩素酸ナトリウム(0、125、250、500 mg/kg 体重/日)の7日間の飲水投与試験が行われている。500 mg/kg 体重/日の投与群で赤血球、白血球、血中血球容積、ヘモグロビン、血中尿素窒素、クレアチニン値の減少、またアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ値の上昇において有意な変化が認められた。組織病理学的変化は、500 mg/kg 体重/日の投与群で尿細管における空胞増加、腎尿細管の壊死、尿細管上皮細胞の変性、細胞核の枯渇、肝小葉の壊死がみられた(文献 36)。

ラット(90日間、強制経口投与)

JECFA(2008)に引用されている未公表の報告によると、Sprague-Dawleyラット(各群雌雄各14匹)における塩素酸ナトリウム(0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日)の3ヶ月間強制経口投与試験が行われている。いずれの投与群においても、死亡率、外観及び行動、体重、摂餌量、臨床化学検査、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、最高用量群においてのみ貧血傾向(赤血球、Hb 及び Ht 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(文献 12、JECFA (2008) で引用 (Bio/dynamics, Inc. (1987b))(未公表))。

ラット(13 週間、強制経口投与)

EU DAR (2008)に引用されている未公表の報告によると、Sprague-Dawley ラット(各群雌雄各 15 匹)における塩素酸ナトリウム(0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日;塩素酸イオンとして 0、8、79、780 mg/kg 体重/日に相当)の 13 週間の強制経口投与試験が行われている。その結果、死亡例、外見、行動、摂餌量、臨床化学検査、剖検、臓器の組織病理学的所見において、投与に関連する変化は認められなかった。体重は、雌で有意な減少がみられたが、用量反応関係は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日の雄で、赤血球及びヘモグロビンのわずかな(統計的に有意でない程度)減少が確認された。1,000 mg/kg 体重/日の雌では、貧血を示す、赤血球(-4%)、ヘモグロビン(-6%)、ヘマトクリット(-9%)の有意な減少が報告されている。また、1,000 mg/kg 体重/日の雌雄共に、副腎重量の有意な減少(副腎重量の減少幅は、雄、雌それぞれ絶対重量の 22%、20%、相対重量の 17%、11%)が認められた。以上から、NOAEL は塩素酸ナトリウムとして 100 mg/kg 体重/日(塩素酸イオンとして 79 mg/kg 体重/日)と設定された。(文献 37、EU DAR (2008) で引用、Barrett(1987a) (未公表))。

ラット(90 日間、飲水投与)

McCauleyら(1995)によると、Sprague-Dawley ラット(各群雌雄各 10 匹)における塩素酸ナトリウム(3、12、48 mmol/L、WHO 換算によると、雄:30、100、510mg/kg 体重/日、雌:42、164、800 mg/kg 体重/日相当)の 90 日間飲水投与試験が行われている。雌雄の最高用量群において、著しい体重増加抑制が認められ、臓器相対重量の低下が、雄の心臓・腎臓・肝臓、雌の副腎・胸腺・脾臓で認められた。雄の最高用量群において、Ht 値及び赤血球・白血球数の減少が認められた。脳下垂体前葉細胞の細胞質の空胞化について、雌雄の最高用量群において認められ、甲状腺のコロイド枯渇については、対照群で 30%であったのに対し、中用量以上の群で、100%認められた。McCauleyらは、NOAEL を雄が 0.36 mM(=30 mg)/kg 体重/日、雌が 0.50 mM(=42 mg)/kg 体重/日と判断している(文献 38)。WHO では、NOAEL を 30mg/kg 体重/日相当としている(文献 35)。

イヌ(90 日間、強制経口投与)

JECFA(2008)に引用されている未公表の報告によると、ビーグル犬(各群雌雄各 4 頭)における塩素酸ナトリウム(0、10、60、360 mg/kg 体重/日)の 3 ヶ月間強制経口投与試験を行った。いずれの投与群においても、体重、摂餌量、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、正常範囲内のわずかな変化であり、被験物質の投与に起因する変化であると判断できなかった。この試験により、イヌにおける NOAEL は 360 mg/kg 体重/日とされた(文献 12、JECFA (2008) で引用 (Bio/dynamics, Inc. (1987a))(未公表))。

サル(30~60 日間、飲水投与)

Berczら(1982)によると、雄5匹、雌7匹のアフリカミドリザルへ塩素酸ナトリウム(0、25、50、100、200、400 mg/L; 1日当たりの飲水量580 ml、平均体重5 kgとした場合、0、3、6、12、23、46 mg/kg 体重/日に相当。)を30～60日間、用量漸増法を用いて飲水投与した時の血液における変化を観察した試験が行われている。投与に関連する統計的に有意な変化は、赤血球数と赤血球指標の減少、血清T4とヘモグロビンの減少、SGPT値・網状赤血球・メトヘモグロビンの増加であった。なお、本試験は同一被験動物対し、塩素酸ナトリウムの他に二酸化塩素と亜塩素酸ナトリウムの投与も行っている(文献39)。

10.2.2.2.2 長期反復毒性・発がん性

ラット(27週間、飲水投与、プロモーション作用)

Kurokawaら(1985)によると、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ラットを用いて腎臓がんのプロモーション作用の有無を評価した報告がある。F344ラット(雄、各群15匹)にEHEN:0.05%の2週間飲水投与後、塩素酸ナトリウムと塩素酸カリウム1%の25週間飲水投与試験を行った。塩素酸カリウム群は腎臓がんの発生数を増加させたが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかった。塩素酸ナトリウム群ではこの変化は認められなかった。試験者は、塩素酸カリウム及び塩素酸ナトリウムの腎臓がんに対するプロモーション作用はないと結論づけている(文献40)。

ラット(2年間、飲水投与、長期毒性・発がん性)

NTP(2005)によると、F344/Nラット(各群雌雄各50匹)に塩素酸ナトリウム(雄5、35、75 mg/kg 体重/日、雌5、45、95 mg/kg 体重/日)を2年間飲水投与したところ、生存率、平均体重、飲水量については試験の期間を通して対照群と差が認められなかった。雄のラットの甲状腺濾胞細胞におけるがん腫(carcinoma)発生率、雌雄両方のラットの甲状腺濾胞細胞におけるがん腫又は腺腫(adenoma)の発生率については、投与量に関連した増加が認められた。甲状腺濾胞細胞の肥大化(hypertrophy)は、全ての雄の処理群、45、95 mg/kg 体重/日の雌の処理群で有意な増加が認められた。甲状腺濾胞細胞の石化は45、95 mg/kg 体重/日の雌の処理群のほとんどのラットに認められた。また、雄の最高量投与群では脾臓の造血細胞の増殖、雄の45 mg/kg 体重/日以上投与群では骨髄の異常増殖の対照群に対して有意な増加が認められた。この試験報告書の著者は、以上の結果は塩素酸ナトリウムがラットに対し発がん性をもつことを示すものであると結論付けている(文献41)。以上の試験ではNOAELが得られなかったことから、JECFAはBMDL₁₀ 1.1 mg/kg 体重/日を設定した(文献12)。

マウス(2年間、飲水投与、長期毒性・発がん性)

NTP(2005)によると、B6C3F1マウス(各群雌雄各50匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.5、1.0、2.0 g/l; 塩素酸ナトリウムの摂取量は雄で40、80、160 mg/kg 体重/日、雌で30、60、120 mg/kg 体重/日に相当)を2年間飲水投与したところ、生存率、飲水量については試験の期間を通して対照群と差が認められなかった。雌の処理群では試験84週目を過ぎてからに対照群に比べ平均体重の有意な減少が認められた。また、雌の最高量投与群では膵島細胞の腺腫(adenoma)又はがん腫(carcinoma)、甲状腺濾胞細胞の肥大(hypertrophy)の発生率が有意に増加した。骨髄の過形成(hyperplasia)は、雌の全ての処理群で有意な増加が認められた。この試験報告書の著者は、以上の結果から、雄のマウスでは塩素酸ナトリウムが発がん性を

持つ証拠がないこと、雌のマウスでは臍島細胞でのわずかな腫瘍の発生率の増加があることから、発がん性の曖昧な証拠があると結論付けた(文献 41)。

10.2.2.3 生殖発生毒性

WHO(2005)によると、塩素酸ナトリウム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(文献 35)。

ラット(発生毒性試験、妊娠 6~15 日、強制経口投与)

WHO(2005)に引用されている未公表の報告によると、CD ラットに塩素酸ナトリウム(0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日)を妊娠 6~15 日に強制経口投与する試験が行われている。母動物の体重増加、摂餌量、臨床観察、着床数及び解剖学的検査を行った結果、塩素酸ナトリウム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、発生毒性における NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日とされた(文献 35、WHO(2005) で引用 (Bio/dynamics, Inc. (1987c))(未公表))。

ウサギ(発生毒性試験、妊娠 6~29 日、強制経口投与又は飲水投与)

NTP(2005)によると、妊娠 6~29 日の雌のニュージーランドホワイトウサギ(各群 24 匹)に塩素酸ナトリウム(100、250、475 mg/kg 体重/日)を強制経口投与又は飲水投与し、妊娠 30 日目に解剖し胎児の状態を確認した試験が行われている。投与期間中に母親ウサギの各投与群で 1 匹ずつ死亡例が認められたが、投与に関連するものではないと判断された。100 mg/kg 体重/日以上投与群の母親ウサギに摂餌量、尿の色等に変化が見られたが、明らかな毒性は 475 mg/kg 体重/日の群のみで認められた。胎児へ影響は、生存率、体重、外観、内臓、骨いずれにおいても認められなかった(文献 41)。

マウス(精子頭部異常、5 日間、強制経口投与、)

Meierら(1985)によると、雄の B6C3F マウス(各群 10 匹)に塩素酸ナトリウム(8、20、40 mg/kg 体重/日)を 5 日間強制経口投与する試験が行われている。最終投与日から 1、3、5 週間後に解剖し頭部の形状に異常がある精子を確認したところ、投与量、解剖時期と頭部異常の精子の発生率に関連は認められなかった(文献 42)。

ラット(生殖・発生毒性、強制経口投与)

EU DAR(2008)に引用されている未公表の報告によると、Sprague Dawley ラットに塩素酸ナトリウムを純水溶液として強制経口投与し、生殖及び発生毒性を確認する試験(用量範囲探索試験及び本試験と推測される)が実施されている。

用量範囲探索試験では、6 週齢の Sprague Dawley ラット(各群雌雄各 6 匹)に、塩素酸ナトリウムを純水溶液として(0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日;塩素酸イオンとして 0、31、156、780 mg/kg 体重/日)、交尾の 10 週間前から交尾までの期間、雌ラットについては妊娠~授乳期間も引き続き、強制経口投与し、雄ラットは交尾後に、雌ラットは離乳後(無分娩の場合は交尾 25 日後)に剖検された。出産 4 日目に同腹仔ラットを 8 匹(雌雄各 4 匹)に調整し、その 8 匹は離乳後に剖検された。

その結果、生殖能については、投与が関連する臨床学的変化及び有害作用は認められず、生殖毒性に関するNOAELは、1,000 mg/kg 体重/日と設定された。親ラットでは、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日の雄、及び 1,000 mg/kg 体重/日の雌に甲状腺上皮細胞の過形成 (hyperplasia) が認められた。また、1,000 mg/kg 体重/日の雌雄共に、下垂体前葉の細胞に空胞化が重度且つ高い頻度で認められた。以上から、親ラットのNOAELは、雄で 40 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日とされた。仔ラットでは、1,000 mg/kg 体重/日の投与群に、投与に関連するとみられる低胎児体重、体重増加の低下が認められたことから、NOAELは 200 mg/kg 体重/日とされた(文献 37、EU DAR (2008) で引用 (Gaoua, 2004a)(未公表))。

本試験の 2 世代繁殖試験(OECD ガイドライン 416 準拠)では、6 週齢の Sprague Dawley ラット(各群雌雄各 25 匹)に、塩素酸ナトリウムを純水溶液として(0、10、70、500 mg/kg 体重/日;塩素酸イオンとして 0、8、55、390 mg/kg 体重/日)、交尾の 10 週間前から交尾までの期間、雌ラットについては妊娠～授乳期間も引き続き、強制経口投与した。雌ラットは離乳後に剖検された。F1 世代は、出産 4 日後に調整され、出産 21 日後に離乳し、ランダムに雌雄のカップルに振り分けられた。F1 世代への塩素酸ナトリウムの投与は、出産 22 日後から、各 F0 世代と同じ条件で行われ、F2 世代の離乳の時期に剖検された。F2 児は、出産 4 日後に調整され、出産 22 日後の離乳の時期に剖検された。

その結果、F0 及び F1 世代の雌では、発情周期及び生殖能の指標、雄では、精子の指標に投与に関連する変化は認められなかった。F0 世代の 500 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄共に、血液学的指標(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、細胞ヘモグロビン濃度の平均値)に用量依存性の小幅でありながらも統計学的に有意な低下が認められた。同様の赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下は、70 mg/kg 体重/日投与群の雌でも確認された。しかし、これらの変化はいずれも背景データの誤差の範囲内であった。F1 世代では血液学的検査は実施されなかった。また、F0 及び F1 世代の雄で、用量依存性の脾臓重量の増加(F0 では、+1%、+15%、+25% F1 では、+2%、+5%、+25%)が認められたが、これは損傷した赤血球が脾臓で破壊されるためにみられた現象と推測されている。、さらに、F0 及び F1 世代の 500 mg/kg 体重/日の雌雄で、甲状腺濾胞細胞の過形成 (hyperplasia) の頻度の上昇、及び、(特に雄で)用量依存性の濾胞細胞の機能亢進 (follicular hyperactivity) 程度の上昇が認められた。以上から、NOAELは、雄で 10 mg/kg 体重/日(甲状腺の機能亢進)、雌で 70mg/kg 体重/日とされた。

F0 及び F1 世代については、この他に特筆すべき用量依存性の作用は認められなかった。F2 世代では、生存数、発達における異常は報告されておらず、甲状腺に顕著な損傷も認められなかった。以上から、生殖と仔ラットへの影響については、NOAEL 500 mg/kg 体重/日が設定された(文献 37、EU DAR (2008) で引用 (Gaoua, 2004b)(未公表))。

ラット(催奇形性試験、妊娠 6～15 日、強制経口投与)

EU DAR (2008)に引用されている未公表の報告によると、妊娠中の雌の Sprague Dawley ラットに塩素酸ナトリウムを純水溶液として強制経口投与し、胎児への影響を確認する催奇形性試験(用量範囲探索試験及び本試験と推測される)が実施されている。

用量範囲探索試験では、妊娠 6～15 日の雌の Sprague Dawley ラット(各群 5 匹)に、塩素酸ナトリウムを純水溶液として(0、10、50、100、500、1,000 mg/kg 体重/日;塩素酸イオンとして 0、8、39、78、390、780 mg/kg 体重/日)強制経口投与している。その結果、母体毒性は認められず、胚及び胎児への毒性も認めら

れなかったため、NOAEL を最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日としている(文献 37、EU DAR (2008) で引用 (Schroeder, 1987a)(未公表))。

本試験では、妊娠 6～15 日の雌の Sprague Dawley ラット(各群 24 匹)に、塩素酸ナトリウムを純水溶液として(0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日;塩素酸イオンとして 0、8、78、780 mg/kg 体重/日)強制経口投与している。その結果、有害作用が認められなかったことから、NOAEL を最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日としている(文献 37、EU DAR (2008) で引用 (Schroeder, 1987b)(未公表))。

10.2.2.4 遺伝毒性

塩素酸塩については多くの遺伝毒性試験が実施されている(表 10.2-3)。微生物の変異原性試験では陽性を示しているが、*in vivo* 試験では陰性となっている。

10.2-5 塩素酸塩の遺伝毒性試験結果

試験方法	サンプル	濃度	結果	参考文献
<i>in vitro</i>				
復帰変異試験 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA102、TA104、TA1535	塩素酸ナトリウム 0、100、333、1,000、3,333、 10,000 µg/plate	陰性 ±S9	National Toxicology Program (2005) (文献 41)
変異原性試験 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i> BA-13 (araD531, hisG46, ΔuvrB, pKM101)	塩素酸カリウム 0、5、10、50、100 mmol/L	陰性	Prieto & Fernandez (1993) (文献 43)
変異原性試験	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	塩素酸カリウム 100 mmol/L	陽性	
変異原性試験	<i>Rhodobacter capsulatus</i>	塩素酸カリウム 100 mmol/L	陽性	
変異原性試験 (HPRT 試験)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞(CHO 細胞)	塩素酸ナトリウム 10、33、100、333、1000、and 5000 µg/mL	陰性 ±S9	ECHA (2015)(文 献 44)
染色体異常試験 (コメットアッセイ)	ヒト HepG2 細胞(ATCC HB 8065)	塩素酸ナトリウム 0.001、0.01、0.1、0.2 mg/L 24 時間培養	陽性* -S9	Feretti et al. (2008) (文献 45)
小核試験	ヒト HepG2 細胞	塩素酸ナトリウム 0.001、0.01、0.1、0.2 mg/L 24 時間培養	陰性 -S9	
<i>in vivo</i>				
小核試験	B6C3F1 マウス 末梢血	塩素酸ナトリウム 350～365 mg/kg 体重/日 飲水投与 3 週間	陰性	National Toxicology Program (2005) (文献 41)
小核試験	CD-1 マウス 骨髓細胞	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 et al. (1985) (文献 42)
染色体異常試験	CD-1 マウス 骨髓細胞	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	

* DNA 損傷の増加が見られたものの、小核の発生頻度に増加は見られなかった。

in vitro 試験

NTP (2005)によると、微生物(*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535)を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)が実施されており、塩素酸ナトリウムは 100~10,000 µg/plate (±S9)において全て陰性であった(文献 41)。

Prieto と Fernandez (1993)によると、サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)の BA-13 株(araD531, hisG46, ΔuvrB, pKM101)を用いた His+ 復帰突然変異試験、アラビノース耐性突然変異試験の結果、塩素酸カリウムは~100 mmol/L において陰性であった(文献 43)。

ECHA (2015)によると、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞(CHO 細胞)を用いた変異原性試験(HPRT 試験)の結果、塩素酸ナトリウムは 10~5,000 µg/mL (±S9)において陰性であった(文献 44)。

Feretti ら(2008)によると、ヒトの HepG2 細胞(ATCC HB 8065)を用いたコメットアッセイと、細胞質分裂を阻害した状態での小核試験の結果、塩素酸ナトリウム 0.001~0.2 mg/L においてコメットアッセイでは DNA 損傷の増加が見られたものの、小核の発生頻度に増加は見られなかった(文献 45)。

in vivo 試験

NTP (2005)によると、B6C3F1 マウスに塩素酸ナトリウム(350~365 mg/kg 体重/日)を3週間飲水投与し、末梢血の幼若赤血球における小核の発生頻度を調べる *in vivo* 小核試験試験が実施され、陰性であった(文献 41)。

Meier ら(1985)によると、塩素酸ナトリウムを強制経口投与(~1 mg/日、単回または5日間)した CD-1 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験では、いずれの試験においても染色体異常誘発は認められず、また、塩素酸ナトリウムを強制経口投与(~1 mg/日、5日間)した B6C3F1 マウスの雄を用いた精子頭異常試験では、いずれのマウスの精子頭にも異常は認められなかった(文献 42)。

10.2.2.5 その他毒性

ラット、21 日間、甲状腺毒性

NTP (2005)によると、F344/N ラット(各群雌雄各 10 匹)に塩素酸ナトリウム(0、125、250、500、1000、2000 mg/L; 塩素酸ナトリウムの摂取量は、雄で 20、35、75、170、300 mg/kg 体重/日、雌で 20、40、75、150、340 mg/kg 体重/日)を 21 日間飲水投与したところ、全ての群において死亡例は無かった。平均体重と試験期間中の飲水量において処理群と対照群の間で差は見られなかった。投与量に関連する変化は、試験 4、22 日目における雌雄ラットでの分葉核好中球数の減少、2000 mg/L の雄ラットでの心臓の重量の有意な減少、500 mg/L 以上の雌雄の処理群での甲状腺濾胞細胞の軽度肥大(hypertrophy)の有意な増加が認められた(文献 41)。

マウス、21 日間、甲状腺毒性

NTP(2005)によると、B6C3F1 マウス(各群雌雄各 10 匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.125、0.25、0.50、1.0、2.0 g/L; 塩素酸ナトリウムの摂取量は、雄で 0、20、45、90、175、350 mg/kg 体重/日、雌で 0、20、45、95、190、365 mg/kg 体重/日相当)を 21 日間飲水投与したところ、全ての群において死亡例は無く、平均体重と飲水量については対照群と差は認められなかった。甲状腺やその他の組織においても投与に関連する影響は認められなかった(文献 41)。

ラット、4～90 日間、甲状腺毒性

Hoothら(2001)によると、F344/Nラット(各群雌雄各 10 匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.125、1.0、2.0 g/L; 塩素酸イオンとして、雄で 0、16、133、234 mg/kg 体重/日、雌で 0、16、117、265 mg/kg 体重/日相当)を 4、21 または 90 日間飲水投与する試験が行われている。その結果、投与 4 日後に、甲状腺ホルモン(T3 及び T4 の低下、TSH の上昇)の有意な低下が 1.0 及び 2.0 g/L 投与群で認められた。また、投与 21 日後に、TSH の有意な上昇が、1.0 g/L の雄の投与群で認められた。投与 21 日後の TSH は、雌より雄で高値であった。投与 90 日後には、T3 及び T4 共に無処置群と同等であったが、高用量群では TSH は高かった。投与 21 日間の 1.0 及び 2.0 g/L 投与群の全ての雌雄ラットに、甲状腺濾胞細胞の軽度の過形成(hyperplasia)及び有意なコロイドの枯渇が認められた。これらの症状は無処置群や低用量群には確認されなかった。以上から、NOAEL は塩素酸イオンとして 16 mg/kg 体重/日と設定された(文献 46)。

ラット、90 日間、甲状腺毒性

Hoothら(2001)によると、雄の F344/N ラット(各群 10 匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.001、0.01、0.1、1.0、2.0 g/L; 塩素酸イオンとして、0、0.07、0.7、7、70、140 mg/kg 体重/日相当)を 90 日間飲水投与する試験が行われている。その結果、甲状腺濾胞細胞の過形成(hyperplasia)の頻度及び重症度に用量依存性が認められ、その上昇は、1.0 g/L 以上の投与群で有意だった。有意なコロイドの枯渇も全ての処理群で認められたが、頻度は同等であった。甲状腺濾胞細胞の肥大化(hypertrophy)も全ての被験動物で認められたが、頻度は用量依存性ではなかった(文献 46)

ラット、105 日間、甲状腺毒性

Hoothら(2001)によると、雌の F344/Nラット(各群 6 匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 g/L; 摂取量は塩素酸イオンとして 0、35、70、140、281、421 mg/kg 体重/日に相当)を 105 日間飲水投与する試験が行われている。その結果、甲状腺濾胞細胞の過形成(hyperplasia)及びコロイド枯渇の頻度と重症度共に有意な上昇が、2.0 g/L 以上の投与群で認められた。甲状腺濾胞細胞の肥大(hypertrophy)は、2.0 g/L 以上の投与群で認められたが、有意な増加は 6.0 g/L 投与群のみであった(文献 46)。

マウス、105 日間、甲状腺毒性

Hoothら(2001)によると、雌の B6C3F1 マウス(各群 6 匹)に塩素酸ナトリウム(0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 g/L; 摂取量は塩素酸イオンとして 0、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日に相当)を 105 日間飲水投与したところ、甲状腺組織に投与と関連する変化は認められなかった(文献 46)。

10.2.2.6 ヒトにおける知見

中毒事故

HelliwellとNunn(1979)によると、米国において除草剤として使用されていた塩素酸ナトリウムによる中毒事故が1974～1978年にかけて14件報告されている。それによると、患者の年齢は3～55歳で、100gを上回る塩素酸ナトリウムを口から摂取した場合、致死率100%であった。最小致死量は15g、体重60kgのヒトで196mg/kg体重に相当する量であった(文献47)。

ボランティア試験

Lubbersら(1981、1982、1984)及びLubbersとBianchine(1984)によると、飲料水の消毒剤として使用される二酸化塩素とその副生成物(亜塩素酸、塩素酸、塩素、クロラミン)のヒトへの影響を調べるため、三段階に分けたボランティア試験が実施されている。以下、試験報告書の塩素酸に関する箇所のみ抜粋する(文献48、49、50、51)。

第一段階

健康な成人男性(各群10名)に塩素酸イオン0、0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4mg/Lを含む飲料水500mLを1日当たり2回(投与の間隔は4時間)、3日間に渡って用量漸増法で摂取させた結果、いずれの処理群においても塩素酸イオンの摂取に関連する変化は見られなかった。

第二段階

健康な成人男性(各群10名)に塩素酸イオン5mg/L(70kgのヒトで35.7µg/kg体重/日に相当)の飲料水500mLを毎日12週間摂取させた時の、摂取期間中とその後8週間の生理学的および生化学的指標の変化を観察した。観察したいずれの指標においても塩素酸の摂取に関連する臨床病理学的に有意な変化は見られなかった。

第三段階

第二段階の試験結果を受けて、G6PD欠損の健康な成人男性(3名)に第二段階の試験と同じ方法で塩素酸イオンを摂取させた際の生理学的および生化学的指標の変化を観察したが、いずれの指標においても臨床病理学的に有意な変化は見られなかった。

ケースコントロール研究

Aggazzottiら(2004)によると、イタリアの7つの街において1999年10月から2000年9月の間に早産(313名)または低出生体重児として生まれた(239名)子供1,194名とその母親を対象に、出産異常と母体の飲料水に含まれる消毒剤の副生成物(トリハロメタン、亜塩素酸、塩素酸)への暴露量の関連を検証するケースコントロール研究が行われている。暴露量は、母親への妊娠時の生活に関するアンケートと、母親の住まいの水道水のサンプリングによって評価された。その結果、亜塩素酸及び塩素酸への暴露量の中央値は、それぞれ216.5、76.5µg l⁻¹であった。早産との相関は認められなかった。低出生体重児については、水道水に含まれる亜塩素酸がサンプリングの結果が≥200µg l⁻¹の群では、吸引による暴露の想定量も加えた場合、用量反応関係が認められた(低吸引暴露 OR: 1.52; 95%CI: 0.91～2.54、高吸引暴露 OR: 1.70, 95%CI: 0.97～3.0)。しかし、吸引による暴露を考慮しない場合に相関は認められなかった。また、塩素酸については、低出生体重児との相関は認められなかった(文献23)。

ケースコントロール研究

Righi ら(2012)によると、イタリアのエミリアローマニャ州において 2002 年から 2005 年の間に先天性異常をもって生まれた子供 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の副生成物(トリハロメタン、亜塩素酸、塩素酸)への母親の暴露量の関連を検証するケースコントロール研究が行われている。妊娠初期の母親の塩素酸への平均暴露量は $283 \pm 79 \mu\text{g/L}$ であった。200 $\mu\text{g/L}$ を超える塩素酸に暴露した女性では、閉塞性尿路障害 (OR: 2.88; 95%CI: 1.09~7.63)、口蓋裂 (OR: 9.60; 95%CI: 1.04~88.9)、二分脊椎 (OR: 4.94; 95%CI: 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。本論文の著者は、後ろ向き研究である本研究には研究方法に本質的な限界(限られたサンプル数、暴露情報の不確かさ、時間的・空間的変数の不十分なコントロール、交絡因子に関する情報の欠如など)があるため、本研究結果をもって母体の塩素酸への暴露と子供の先天性異常との関連づけるのは早計であるとして更なる研究の必要性を主張している(文献 24)。

10.3 一日摂取量の推計等

10.3.1 日本人における一日摂取量

ASC の残留性試験で示されているように、ASC の残留物である亜塩素酸塩と塩素酸塩は ASC 処理の 48 時間後には検出されていないが、過剰な見積りとなること前提で、食品には検出下限値残留するものと仮定して一日の摂取量推計を行った。

推計に当たっては、既に使用が認められている亜塩素酸系の殺菌料(既に認められている使用条件の亜塩素酸ナトリウム、及び亜塩素酸水)からの残留する亜塩素酸塩及び塩素酸塩の量も含めた。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、いずれか一つの殺菌料で処理されると仮定した。これは、亜塩素酸系の殺菌料の性質から同じ食品が二度以上はこれら殺菌料で処理されることが考えにくいためである。

亜塩素酸塩の検出下限値については、ASC の検出下限値、並びに、食品安全委員会により添加物評価で使用され、その後厚生労働省により「食品中の食品添加物分析法」として通知された亜塩素酸ナトリウム及び亜塩素酸水の検出下限値(文献 22、52、53、54)を比較し、より最悪条件である値を採用した。具体的には、亜塩素酸水のみが対象である「精白米」、「豆類」、「藻類」には、亜塩素酸水の分析法の検出下限値、1mg/kg を用いた。ASC 又は亜塩素酸水の対象となる「肉類」には、より高い値である亜塩素酸水の分析法の検出下限値、5mg/kg を用いた。同様の理由で、亜塩素酸水又は亜塩素酸ナトリウムが対象となる「魚介類」には、亜塩素酸ナトリウムの分析法の検出下限値、5mg/kg を用いた。亜塩素酸水又は亜塩素酸ナトリウムが対象となる「野菜類」、「果実類」には、いずれの分析法も同じ検出下限値であったため、1mg/kg を用いた。

塩素酸塩の検出下限値については、ASC の対象である肉類には、先に示した ASC 由来の塩素酸イオンの残留試験の検出下限値である 0.043 ppm を、食品重量当たりに換算した値のうち、より最悪条件である鶏肉での値、0.109mg/kg を使用した。ASC 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 が ASC を評価した際に引用した塩素酸イオンの残留データを使用した(文献 12)。具体的には、いずれのサンプルにおいても検出下限値未満であった野菜類・果実類及び魚介類には、それぞれの検出下限値、0.01 mg/kg 及び 0.1 mg/kg を用いた。残留データがない精白米、豆類、藻類については、最悪条件を想定し、魚介類の 0.1 mg/kg を使用した。

食品の摂取量は、「平成 24 年国民健康・栄養調査報告」の全年齢階級の平均摂取量を用いた(文献 55)。なお、卵殻からの摂取量は無視しうる量と考えられるため(文献 22)、推計には含めなかった。

以上の条件で推計を行った結果、亜塩素酸イオンの摂取量は 0.0254 mg/kg 体重/日(表 10.3-1)、塩素酸イオンの摂取量は 0.0008 mg/kg 体重/日であった(表 10.3-2)。この摂取量は、食品安全委員会が設定した亜塩素酸イオンの ADI 0.029 mg/kg 体重/日の約 87.5%、JECFA が設定した塩素酸イオンの ADI 0～0.01 mg/kg 体重/日の約 7.8%に当たる。亜塩素酸塩の摂取量は ADI に近い値となっているが、ASC から肉類への残留量は、「9.1 食肉における ASC 生成物の残留性試験結果」で示した通り、食品 1kg 当たり 0.063 mg 未満であることから、実際の摂取量は更に低いと考えられる。

表 10.3-1 亜塩素酸イオンの摂取量推計結果

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 55.1kg
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
			0.0254

表 10.3-2 塩素酸イオンの摂取量推計結果

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

10.3.2 WHO/FAO 及び EU のデータベースを用いた一日摂取量

JECFA は、2007 年の第 68 回会合において、WHO/FAO 及び EU の食品摂取のデータベースを用いて ASC 残留物である亜塩素酸塩及び塩素酸塩の摂取量推計を行っている。この推計は、使用対象である食肉類、魚介類、果実・野菜類の全ての食品が、500～1200 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行われた。対象食品の摂取量は、WHO/FAO が提供する Global Environment Monitoring System (GEMS) の 13 の Food Consumption Cluster Diets 及び、EU の食品摂取データベースを基に計算され、GEMS のデータによると、亜塩素酸塩の摂取量はイオンとして 0.2~0.7 µg/kg 体重/日、塩素酸塩の摂取量はイオンとして 0.1~0.6 µg/kg 体重/日であった。また、EU の食品摂取データベースによると、摂取量の平均値~95 パーセントイルは、亜塩素酸イオンとして 0.9~2.8 µg/kg 体重/日、塩素酸イオンとして 0.3~0.6 µg/kg 体重/日であった。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(文献 12)。

引用文献

1. 厚生労働省. 亜塩素酸ナトリウムの使用基準改正について. 2015.
2. エコラボ合同会社. 亜塩素酸ナトリウムの使用基準案見直しについて. 2015.
3. Code of Federal Regulations, Title 21, Sec. 173.325. Available online at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=173.325> [Accessed on March 24, 2015].
4. Federal Register. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 173 [Docket No. 94F-0358] Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption. Vol. 61, No. 79, pp. 17828-29. April 23, 1996.
5. Federal Register. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 173 [Docket No. 98F-0014] Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption. Vol. 64, No. 156, pp. 44122-23. August 13, 1999.
6. Health Canada. No objection letters (poultry, red meat, fish).
7. FSANZ. STANDARD 1.3.3 Processing Aids Table 14
8. 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].
9. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. Question N° EFSA Q-2005-002. The EFSA Journal (2005) 297, pp.1-27. Available online at: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/297.htm> [Accessed on: February 27, 2015].
10. 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].
11. World Trade Organization DISPUTE SETTLEMENT: DISPUTE DS389. European Communities — Certain Measures Affecting Poultry Meat and Poultry Meat Products from the United States. Available online at: https://www.wto.org/english/tratop_e/dispu_e/cases_e/ds389_e.htm [Accessed March 26, 2015].
12. JECFA/WHO. WHO FOOD ADDITIVES SERIES 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Acidified Sodium Chlorite. 2008; 3-54.
13. 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].

14. United States Environmental Protection Agency (US EPA). Method 300.1 Determination of Inorganic Anions in Drinking Water by Ion Chromatography. Revision 1.0. 1997. Ohio: US EPA.
15. United States Department of Agriculture (USDA). Letter responding to the request for a letter of no objection to allow a variance 0.2 units from the target pH of 2.5. 2002.
16. Ecolab. ASC の有効性に関するデータ 食肉類(鶏肉:一般生菌) Experiment No. 012698UA
17. Ecolab. ASC の有効性に関するデータ 食肉類(鶏肉:大腸菌、大腸菌群、サルモネラ、カンピロバクター、リステリア) Experiment No. 050496US
18. Ecolab. ASC の有効性に関するデータ 食肉類(赤身肉:一般生菌) Experiment No. 092399AP
19. Ecolab. ASC の有効性に関するデータ 食肉類(食肉製品:リステリア) Experiment No. 090199KSUA
20. Ecolab. Chlorite and Chlorate Decay on Meat and Poultry and Validation of Iron Chromatography Method. 2014.
21. Huber, L. (2007) Tutorial: Validation of Analytical Methods and Procedures. Available online at: http://www.labcompliance.com/tutorial/methods/default.aspx?sm=d_d (Accessed: 22 June 2015).
22. 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.
23. Aggazzotti, G., Righi, E., Fantuzzi, G., Biasotti, B., Ravera, G., Kanitz, S., Barbone, F., Sansebastiano, G., Battaglia, M. A., Leoni, V., Fabiani, L., Triassi, M., Scoacca, S. and Collaborative Group for the Study of Chlorinated Drinking Waters and Pregnancy: Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *Journal of Water and Health*. 2004; 02: 233-247.
24. Righi, E., Bechtold, P., Tortorici, D., Lauriola, P., Calzolari, E., Astolfi, G., Nieuwenhuijsen, M. J., Fantuzzi, G. & Aggazzotti, G. Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: A population-based case-control study in Northern Italy. *Environmental Research*. 2012; 116: 66-73.
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. Abdel-Rahman, M. S., Couri, D. & Bull, R. J.: Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ. Health Perspect*. 1982; 46: 19-23.
27. Panasenko, O.M., Arnhold, J. & Sergienko, V.I.: Effect of sodium chloride, chlorite and perchlorate on the hypochlorite-induced peroxidation of phospholipid liposomes. *Membr.Cell. Biol*. 1997; 11(2): 253-258.
28. Smith D. J., Anderson R. C., Ellig D. A. & Larsen G. L.: Tissue distribution, elimination, and metabolism of dietary sodium [³⁶Cl] chlorate in beef cattle. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(10): 4272-80.
29. Smith, D. J., Oliver, C. E., Caron, J. S. & Anderson R. C.: Effect of sodium [³⁶Cl] chlorate dose on total radioactive residues and residues of parent chlorate in beef cattle. *J. Agric. Food Chem*. 2005; 53: 73521-360.

30. Smith D.J., Anderson R.C. and Huwe J.K.: Effect of sodium [³⁶Cl]chlorate dose on total radioactive residues and residues of parent chlorate in growing swine. *J Agric Food Chem.* 2006 Nov 1;54(22):8648-53.
31. 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.
32. Hakk, H., Smith, D. J. & Shappell, N. W.: Tissue residues, metabolism and excretion of radiolabeled sodium chlorate (Na[³⁶Cl]O₃) in rats. *J. Agri. Food Chem.* 2007; 55: 2034-2042.
33. Smith, D. J., Oilver, C. E., Taylor, J. B. & Anderson, R. C. Invited review: Efficacy, metabolism, and toxic responses to chlorate salts in food and laboratory animals. *J. Anim. Sci.* 2012; 90: 4098-4117.
34. Sheahan, B.J., Pugh, D.M. & Winstanley, E.W.: Experimental sodium chlorate poisoning in dogs. *Res. Vet. Sci.* 1971; 12(4): 387–389.
35. WHO: Chlorite and Chlorate in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2005
36. Cha, C., Jung, W., Choi, H. Lee, Y. E., Yoo, C., Kim, S. & Lee, H. Effects of short-term sodium chlorate exposure on pigs. *Acta Veterinaria Hungarica.* 2012; 60 (1): 93-101.
37. 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.
38. McCauley, P.T., Robinson, M., Daniel, F.B. & Olson, G.R.: The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol.* 1995; 18: 185–199.
39. Bercz, J. P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D. A. & Boston, J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environ. Health Perspect.* 1982; 46: 47–55.
40. Kurokawa, Y., Imazawa, T., Matsushima, M., Takamura, N. & Hayashi, Y.: Lack of promoting effect of sodium chlorate and potassium chlorate in two-stage rat renal carcinogenesis. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1985; 4(6): 331–337.
41. National Toxicology Program (NTP). TR-517: Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Research Triangle Park, MD, USA, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. 2005. (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=00132319-F1F6-975E-778A4E6504EB9191>).
42. Meier, J. R., Bull, R. J., Stober, J. A. & Cimino, M. C. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ. Mutagen.* 1985; 7: 201–211
43. Prieto, R. & Fernandez, E.: Toxicity of and mutagenesis by chlorate are independent of nitrate reductase activity in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Mol. Gen. Genet.* 1993; 237: 429–438.

44. ECHA. REACH registered substances and published dossiers(25 February 2015). Sodium chlorate. Exp Key Genetic toxicity in vitro. 002.
45. Feretti, D., Zerbini, I., Ceretti, E., Villarini, M., Zani, C., Moretti, M., Fatigoni, C., Orizio, G., Donato, F., & Monarca, S. Evaluation of chlorite and chlorate genotoxicity using plant bioassays and in vitro DNA damage tests. *Water Research*. 2008; 42: 4075-4082.
46. Hooth, M. J., DeAngelo, A. B., George, M. H., Gaillard, E. T., Travlos, G. S., Boorman, G. A. & Wolf, D. C. Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. *Toxicol. Pathol.* 2001; 29(2): 250–259.
47. Helliwell, M. & Nunn, J. Mortality in sodium chlorate poisoning. *Br. Med. J.* 1979; 1(6171):1119.
48. Lubbers, J.R., Chauhan, S. & Bianchine, J.R.: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1981; 1: 334–338.
49. Lubbers, J.R., Chauhan, S. & Bianchine, J.R.: Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environ. Health Perspect.* 1982; 46: 57–62.
50. Lubbers, J.R. & Bianchine, J.R.: Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1984; 5: 215–228.
51. Lubbers, J.R., Chauhan, S., Miller, J.K. & Bianchine, J.R.: The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1984; 5: 239–242.
52. 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸水(第2版). 2012.
53. 厚生労働省. 「食品中の食品添加物分析法」の改正について(平成 17 年 9 月 16 日 食安基発第 0916001 号). 2005.
54. 厚生労働省. 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件等について(平成 25 年 2 月 1 日 食安発 0201 第 2 号). 2013.
55. 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 2014.