

(案)

添加物評価書

亜塩素酸ナトリウム

(第4版)

2015年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	5
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	6
要 約	9
I. 評価対象品目の概要	10
1. 用途.....	10
2. 化学名	10
3. 分子式.....	10
4. 分子量.....	10
5. 性状.....	10
6. 安定性.....	10
7. 関連物質等.....	10
(1) 塩素酸について.....	10
(2) 臭素酸、トリハロメタン及び活性酸素種等について	11
8. 我が国及び諸外国における使用状況.....	15
(1) 我が国における使用状況	15
(2) 諸外国における使用状況	16
9. 国際機関等における評価	16
(1) 我が国における評価	16
(2) JECFA における評価	18
(3) WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価.....	19
(4) 米国における評価	19
(5) EU における評価.....	20
(6) IARC における評価.....	21
10. 評価要請の経緯	21
11. 使用基準の改正の概要	21
II. 安全性に係る知見の概要	22
1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）	23
(1) 亜塩素酸イオン及び二酸化塩素.....	23
(2) 塩素酸イオン	25
(3) 体内動態のまとめ.....	30
2. 毒性.....	31
(1) 亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素	31
(2) 塩素酸イオン	55
(3) その他.....	85

1	Ⅲ. 一日摂取量の推計等	85
2	1. 最終食品への残留	85
3	(1) 牛肉及び鶏肉における亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留性試験	86
4	2. 一日摂取量の推計	87
5	(1) JECFA における摂取量推計	87
6	(2) 我が国における一日摂取量の推計	87
7	Ⅳ. 食品健康影響評価	90
8	<別紙1：略称>	95
9	<別紙2：塩素系化合物の関係図>	97
10	<別紙3：一日摂取量の推計>	98
11	<参照>	99
12		
13		

- 1 <審議の経緯>
- 2 **第1版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価）**
- 3 2003年10月20日 厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正に係る食品健康
- 4 影響評価について要請（厚生労働省発食安第1020004号）、
- 5 関係書類の接受
- 6 2003年10月23日 第16回食品安全委員会（要請事項説明）
- 7 2003年11月18日 第2回添加物専門調査会
- 8 2004年9月8日 第12回添加物専門調査会
- 9 2004年9月30日 第63回食品安全委員会（報告）
- 10 2004年9月30日より2004年10月27日 国民からの御意見・情報の募集
- 11 2004年11月16日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 12 2004年11月18日 第70回食品安全委員会（報告）
- 13 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 14 2005年9月16日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成17
- 15 年厚生労働省告示第245号）公布
- 16
- 17 **第2版関係（亜塩素酸水の食品健康影響評価に伴う改訂）**
- 18 2008年4月15日 第57回添加物専門調査会（NOAEL設定根拠所見の変更
- 19 を確認）
- 20 2008年6月17日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 21 2008年6月19日 第243回食品安全委員会（報告）
- 22 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 23
- 24 **第3版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）**
- 25 2009年4月16日 厚生労働大臣から使用基準の改正に係る食品健康影響評価
- 26 について要請（厚生労働省発食安第0413001号）、関係書
- 27 類の接受
- 28 2009年4月23日 第283回食品安全委員会（要請事項説明）
- 29 2009年5月18日 第71回添加物専門調査会
- 30 2009年6月11日 第289回食品安全委員会（報告）
- 31 2009年6月11日より2009年7月10日 国民からの御意見・情報の募集
- 32 2009年7月17日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 33 2009年7月23日 第295回食品安全委員会（報告）
- 34 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 35 2010年5月28日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成22
- 36 年厚生労働省告示第222号）公布
- 37
- 38 **第4版関係（使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）**

- 1 2015年8月12日 厚生労働大臣から使用基準の改正に係る食品健康影響評価
- 2 について要請（厚生労働省発食安0811第1号）、関係書類
- 3 の接受
- 4 2015年8月18日 第573回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2015年9月9日 第147回添加物専門調査会
- 6 2015年9月30日 第148回添加物専門調査会
- 7

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* 2007年2月1日から

** 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

梅村 隆志

2

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

久保田 浩樹
森田 明美

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2013年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穉山 浩
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
今井田 克己
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

佐藤 恭子
高須 伸二

1

2

1 要 約

2
3 漂白剤及び殺菌料として使用される添加物「亜塩素酸ナトリウム」(NaClO₂)
4 (CAS No.7758-19-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施
5 した。

6 評価に用いた試験成績は、亜塩素酸ナトリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反
7 復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

8 **【第 147 回調査会と同様です。】**

事務局より：

(1) 第 3 版からの追記部分等について

この事前 I 版では、第 3 版からの修正・追記の有無について、各項目に **【第 3 版評価書で審議済】**、**【今回の評価書から 一部 新たに記載】**、**【今回の評価書から新たに記載】** 等の記載をしております。

【第 3 版評価書で審議済】 のものは、既に審議頂いた知見について、表形式とする等の体裁の修正を行ったものです。

(2) 文献について

【第 3 版 1】 のように、**【第 3 版○】** とした文献は、今回の要請に伴い提出された文献ではなく、第 3 版で審議済みのものです。

9
10

1 I. 評価対象品目の概要

1. 用途【第3版評価書で審議済】

漂白剤及び殺菌料（参照 1、2）【本体、委員会資料】

2. 化学名【第3版評価書で審議済】

和名：亜塩素酸ナトリウム

英名：Sodium chlorite

CAS 登録番号：7758-19-2（参照 3）【第3版 1】

3. 分子式【第3版評価書で審議済】

NaClO₂（参照 3）【第3版 1】

4. 分子量【第3版評価書で審議済】

90.44（参照 3）【第3版 1】

5. 性状【第3版評価書で審議済】

白色の粉末で、においがいいか又はわずかににおいがある。（参照 3）【第3版 1】

6. 安定性【今回の評価書から新たに記載】

添加物「亜塩素酸ナトリウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）~~はによれば~~、本品は溶液の pH の状態により、塩化物イオン（Cl⁻）、塩素酸イオン（ClO₃⁻）、二酸化塩素（ClO₂）、亜塩素酸イオン（ClO₂⁻）に解離し、溶液中に存在する可能性があるとしている。また、亜塩素酸ナトリウム水溶液を酸性化した際には、亜塩素酸イオンが酸性化され、亜塩素酸が生成されるとしている。（参照 1）【本体】

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）⁽¹⁾によれば、クエン酸、リン酸等により酸性化した亜塩素酸ナトリウム（Acidified Sodium Chlorite ; ASC）において、亜塩素酸イオン（ClO₂⁻）から亜塩素酸が生成され、続いて、亜塩素酸イオン（ClO₂⁻）、塩素酸イオン（ClO₃⁻）、二酸化塩素（ClO₂）、塩化物イオン（Cl⁻）が生成されるとしている。（参照 4）【12(JECFA(2008)) p4】）

7. 関連物質等

(1) 塩素酸について【今回の評価書から新たに記載】

JECFAは、ASCを使用した場合、二酸化塩素は揮発性であるとしている。

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 またり、ASC処理に由来する塩化物イオンは、食品に既に存在する量と比較
2 して無視できるとしている。~~したがってことから、JECFAは、ASCの毒性を~~
3 評価するにあたり、亜塩素酸イオンと塩素酸イオンを対象としたとしている。
4 (参照4)【12(JECFA(2008)) p5】
5

事務局より：

文章を修正いたしました。内容の変更はございません。

6
7 オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) によれば、酸
8 性化した亜塩素酸ナトリウムを食品表面に用いる際に、混合溶液中及び食品表
9 面接触後に、塩素酸が生成されるとされている。(参照5)【8 p9】

10
11 (2) 臭素酸、トリハロメタン及び活性酸素種等について【今回の評価書から一
12 部新たに記載第3版評価書で審議済】

13 亜塩素酸ナトリウムによる食品処理におけるトリハロメタン及び活性酸素
14 種等の生成、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて使用基準上限濃度に調
15 製した水溶液中の臭素酸含有量についても検討した。
16

事務局より：

“Ⅱ. 安全性に係る知見の概要”の冒頭に記載しておりました、上記記載をこちら
に移動し、「臭素酸について」「トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について」の
2つの項目をまとめて整理しました。

17 18 ① 臭素酸

19 添加物評価書「亜塩素酸水」(第1版)(2008)の付帯事項に従って、
20 市販の亜塩素酸ナトリウム製剤のロットの異なるもの3品それぞれを希
21 釈して調製した亜塩素酸ナトリウムの500 µg/mL(亜塩素酸ナトリウム
22 の使用基準の上限⁽²⁾)水溶液中の臭素酸含量について、繰り返し3回ず
23 つ分析測定したところ、いずれも定量検出下限値(0.002 µg/mL)未満で
24 あったとされている。(参照6、7)【第3版30、第3版31】
25

26 清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008)においては、臭素酸の非発がん
27 毒性を指標とした場合のTDIを11 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とし
28 た場合の発がんユニットリスクは 2.8×10^{-2} (mg/kg 体重/日)とされて
29 いる。飲料水中の濃度は、前者に基づき寄与率を10%として体重50 kg
30 の人が1日あたり2 L摂水すると仮定して算定すると0.03 µg/mLとな

² 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(第3版)(2009)当時の記載

1 り、一方、後者にに基づき生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベル³⁾
2 を算定すると $0.009 \mu\text{g/mL}$ となる。(参照 8)【第3版 32】

3
4 上記試験における 定量検出 下限値はこれらのいずれをも下回っており、試験に用いた亜塩素酸ナトリウム $500 \mu\text{g/mL}$ 水溶液中の臭素酸濃度は存在したとしても 生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベルに相当する濃度 $0.002 \mu\text{g/mL}$ より低いもの濃度で存在すると判断される⁴⁾。したがって、亜塩素酸ナトリウム水溶液の濃度が $500 \sim 1,200 \mu\text{g/mL}$ の範囲で当該水溶液中の臭素酸濃度が亜塩素酸ナトリウム濃度に比例して直線的に推移すると仮定した場合、亜塩素酸ナトリウム $1,200 \mu\text{g/mL}$ 水溶液中の理論的な臭素酸濃度は $0.0048 \mu\text{g/mL}$ より低いものと推定され、この濃度は生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベルである $0.009 \mu\text{g/mL}$ を下回る。

14 佐藤専門参考人：

臭素酸：第71回添加物専門調査会資料1-3【第3版31】において、申請者は、 2 ng/mL ($=0.002 \mu\text{g/mL}$) を、「検出下限値」ではなく、「定量下限値」としておりました。2~20 ng/mL の間で相関係数 (R^2) が 0.999 あり、 $500 \mu\text{g/mL}$ の溶液に 2 ng/mL となるよう臭素酸を添加した場合の回収率は $81.9 \pm 5.2\%$ とのことから、 2 ng/mL という値は定量性はあるものと考えます。

第3版評価書 p17 の「臭素酸は存在したとしてもさらに低い濃度でしか存在しない」との記載における“さらに低い濃度”は、“発がんユニットリスクに基づいて、寄与率を 10%として体重 50 kg の人が1日あたり 2 L 摂水すると仮定して算出した、生涯剰余発がんリスク 10^{-5} に相当する飲料水中の臭素酸の濃度”を指しているように思われますので、それに基づき、修正いたしました。

中江専門委員：

私が言っているのは、「 $500 \mu\text{g/mL}$ で定量下限値である 2 ng/mL 未満であった」ことと、「 $500 \mu\text{g/mL}$ で定量下限値である 2 ng/mL であった」ことが、まったく違うことだということです。 2 ng/mL に定量性があるのは、当たり前です。何故なら、もし 2 ng/mL に定量性がない場合は、そもそも、そんな定量性のない数値を「定量下限値」として使えるわけがないからです。つまり、当該測定法で「 2 ng/mL が定量下限値である」と言っている以上、 2 ng/mL を定量性をもって測定できることは、言わずもが

³⁾ WHO 飲料水水質ガイドラインにおいては、 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベルと判断している。(参照 2 8)【第3版 9(35)】

⁴⁾ 仮に、亜塩素酸ナトリウム $500 \mu\text{g/mL}$ 中の臭素酸濃度を定量下限値である $0.002 \mu\text{g/mL}$ とすると、亜塩素酸ナトリウム $1,200 \mu\text{g/mL}$ 中の理論的な臭素酸濃度は $0.0048 \mu\text{g/mL}$ であり、生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベルである $0.009 \mu\text{g/mL}$ を下回る。

なであり、そのことに関する判断など不要なことなのです。問題は、「500 µg/mL で定量下限値である 2 ng/mL 未満であった」ので、この時の臭素酸濃度が「0 以上 2 ng/mL 未満」の間の未定な値であるということしか言えないところにあります。つまり、私がそもそもの最初から言っているのは、そのような未定な値を用いて、1,200 µg/mL の時の値を推定することが論理的に無意味な行為であるということです。

もうひとつ、500 µg/mL での値から 1,200 µg/mL での値を換算するためには、その範囲での臭素酸濃度の推移様式がわかっていることが必要で、それがわかっている場合のみ当該様式に沿った換算を行うこととなります。したがって、現在の脚注 4 の内容は、500 µg/mL から 1,200 µg/mL の範囲で、臭素酸濃度が亜塩素酸ナトリウム濃度に比例して直線的に増加することが明確でなければなりません。

国衛研の内部データに言及できないというのであれば、現実的な落とし所としては、現在の脚注 4 を削除し、第 12 ページの本文を「上記試験における定量下限値はこれらのいずれをも下回っており、試験に用いた亜塩素酸ナトリウム 500 µg/mL 水溶液中の臭素酸濃度は存在したとしても 0.002 µg/mL より低いものと判断される。したがって、亜塩素酸ナトリウム水溶液の濃度が 500-1,200 µg/mL の範囲で当該水溶液中の臭素酸濃度が亜塩素酸ナトリウム濃度に比例して直線的に推移すると仮定した場合、亜塩素酸ナトリウム 1,200 µg/mL 水溶液中の理論的な臭素酸濃度は 0.0048 µg/mL より低いものと推定され、この濃度は生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベルである 0.009 µg/mL を下回る。」と修正するといったところかと思えます。

② トリハロメタン

~~-(3) トリハロメタン及び活性酸素種等の生成について【第3版評価書で審議済】~~

亜塩素酸ナトリウムは、次亜塩素酸ナトリウムと比較して有機物と反応しにくく刺激臭が少ない等の特徴があり、トリハロメタンの生成が少ないと考えられている。さらに、豆腐 300 g を亜塩素酸ナトリウム 100 ppm 水溶液 100 mL 中に 2~96 時間浸漬処理してクロロホルムを指標に検索したところ、トリハロメタンの生成を認めなかった。(参照 6)【第3版 30】

また、亜塩素酸水 (pH 5.5、有効塩素濃度 100 mg/kg) に 10 分間浸漬した後に 10 分間すすぎ洗いしたキャベツを被験物質として測定した試験でも、トリハロメタンの生成を認めなかった。(参照 9)【第3版 33】

JECFA (2008) によれば、上述 (p10) のとおり、ASC から生成された二酸化塩素は酸化剤として働くため、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオン以外の副生成物やトリハロメタンは生成しないとされている。(参照

1 4) 【12(JECFA(2008))】

2
3 ③ 活性酸素種等

4 亜塩素酸ナトリウムを500ppm（亜塩素酸ナトリウムの使用基準の上限
5 ②）の濃度で含有する5%塩化ナトリウム水溶液に24時間浸漬することによ
6 るかずのこ中のビタミンE含量の低下は認められないことから、亜塩素酸
7 ナトリウム処理によって生体影響を起こすレベルの活性酸素種等は発生し
8 ていないと推測される。（参照6）【第3版 30】

9
10 また、亜塩素酸水（有効塩素濃度 100 mg/kg）に 10 分間浸漬処理し
11 たキャベツにおいても、還元型アスコルビン酸レベルの低下は認められ
12 ていないことから、亜塩素酸水処理によって生体影響を起こすレベルの
13 活性酸素種等は生成していないと推測される。（参照9）【第3版 33】

14
15 JECFA (2008) においては、ASC の使用における活性酸素種の評価
16 は行っていない。（参照4）【12(JECFA(2008))】また、亜塩素酸ナトリ
17 ウムの食肉への処理で活性酸素種が発生するという報告もないことから、
18 本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウム処理によって生体影響を起
19 こすレベルの活性酸素種等は生成していないと推測した。

20 事務局より：

活性酸素種について JECFA は評価していないと思われますので、その旨を記載いたしました。

21 【第147回調査会と同様です。】

森田専門委員：

今回の使用基準の改正で 0.50~1.20g/kg の亜塩素酸ナトリウム水溶液となっておりますので、第3版評価書内にいくつか 500ppm について亜塩素酸ナトリウムの使用基準上限値という表現がありますが、これは第4版からは削除下さい。

従って、臭素酸の量や活性酸素は発生しないという記述は使用基準上限で使われた場合どうなるかわかりません。

必要であれば使用基準上限量が使われた場合のデータを出してもらおうという流れになると思います。

佐藤専門参考人：

「亜塩素酸ナトリウムの使用基準上限値」につきましては、削除されてもよいですが、500 µg/mL の根拠を示すために、(2009年当時)を追記されても良いかと思えます。

臭素酸：仮に、亜塩素酸ナトリウム 500 µg/mL に 0.002 µg/mL が含まれているとした場合、1200 µg/mL に外挿すると、0.0048 µg/mL となり、生涯剰余発がんリスクが 10^{-5} になるレベル(0.009 µg/mL)を下回るため、追加データは不要と思われま

す。トリハロメタン：JECFA (WHO food additives series, 59,p92)によると、ASC の活性成分は亜塩素酸であり、その反応生成物が二酸化塩素と亜塩素酸イオンと塩素酸イオンで、二酸化塩素は酸化剤として働くため、トリハロメタンや亜塩素酸や塩素酸以外の副生成物は生成しないとありますので、トリハロメタンについては、追加データは不要と考えられます。

Acidified sodium chlorite (ASC), which is produced by combining sodium chlorite with a food-grade acid, is used as a broad-spectrum disinfectant. The active ingredient is chlorous acid, and its reaction products are chlorine dioxide, chlorite and chlorate.

ASC was evaluated by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) in 2007 (WHO, 2008a). JECFA noted that residual chlorine dioxide is lost by evaporation; hence, chlorite, chlorate and chloride are the principal residues expected. The chloride generated as a result of treatment with ASC is negligible compared with the chloride already present in food. As chlorine dioxide acts as an oxidizing agent, it does not form trihalomethanes (THMs) or by-products other than chlorite and chlorate ions.

活性酸素種：活性酸素は、非常に不安定です。活性酸素種は食品に接触するとすぐに分解し、もともと食品に存在する活性酸素種のレベルと変わらないのではないでしょう

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

8. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況【今回の評価書から一部新たに記載】

① 亜塩素酸ナトリウム

添加物「亜塩素酸ナトリウム」は、我が国において、殺菌及び漂白を目的とした添加物として 1963 年に指定され、さくらんぼ、ふき、ぶどう及びももへの使用が認められた。

その後、1995 年、2005 年、2010 年に使用基準の拡大が認められ、現在は、かすのこの加工品（干しかすのこ及び冷凍かすのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、卵類（卵殻の部分に限る。）、ふき、ぶどう及びももに使用が認められている。（参照 1）【本体】

② その他の塩素化合物

1 我が国では、殺菌、漂白等の目的で用いられる塩素化合物の添加物と
2 して、添加物「亜塩素酸ナトリウム」以外に、1950年に「次亜塩素酸ナ
3 トリウム」、1953年に「二酸化塩素」、1959年に「高度サラン粉」、2002
4 年に「次亜塩素酸水」、2013年に「亜塩素酸水」が指定されている。(参
5 照1)【本体】

7 (2) 諸外国における使用状況【今回の評価書から新たに記載】

8 ① コーデックス委員会

9 コーデックス委員会において、加工助剤に関するデータベースが作成
10 されており、ASCが登録されている。(参照10)【追加1】

12 ② 米国における使用状況

13 米国では、ASC⁽⁵⁾は、1990年代後半にFDAと米国農務省(USDA)
14 により、殺菌料として、家きん肉、赤身肉、魚介類、生食用の野菜や果
15 物等に対しての使用が認可されている。

16 また、二酸化塩素についても、殺菌料として、鶏肉加工や生食用以外
17 の果物や野菜への使用が認められている。(参照11、12、13、14)

18 【3、第3版35、第3版39、第3版41】

20 ③ 欧州における使用状況

21 指定等要請者は、欧州連合(EU)では、ASCは、現在までのところ
22 殺菌料としての食品への使用は認められていないとしている。(参照1)

23 【本体】

25 ④ カナダにおける使用状況

26 カナダでは、ASCは、1999年以降に、殺菌料(microbial control agent)
27 として家きん肉、赤身肉、魚介類に対して使用することが認められてい
28 る。(参照15)【6】

30 ⑤ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

31 オーストラリア及びニュージーランドでは、ASCは、2004年に、家
32 きん肉、食肉、食肉加工品、魚、果実及び野菜に対して殺菌目的で加工
33 助剤としての使用が認められている。(参照5、16)【8、7】

35 9. 国際機関等における評価

36 (1) 我が国における評価【今回の評価書から一部新たに記載】

⁵ 亜塩素酸ナトリウム水溶液に一般的に安全とみなされる(GRAS)酸類を反応させることにより生成される酸性の水溶液。FDAでは、亜塩素酸ナトリウムの調製時の使用濃度を50~1,200ppmと規定している。pH2.3~3.0の範囲ではHClO₂は理論上5~20%生成するとされている。

1 食品安全委員会において、2004年、2008年、2009年及び2013年に添
2 加物「亜塩素酸ナトリウム」、2007年に添加物「次亜塩素酸水」、2008年
3 及び2012年に添加物「亜塩素酸水」、2007年に清涼飲料水「清涼飲料水
4 に係る化学物質の食品健康影響評価について「塩素酸」の評価が実施され
5 ている。

6 7 ① 亜塩素酸ナトリウム

8 a. 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(2004)

9 2004年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用
10 基準の改正に係る食品健康影響評価の結果、「亜塩素酸ナトリウムの
11 ADIを亜塩素酸イオンとして0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評
12 価している。(参照 17)【追加2】

13 14 b. 添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(第2版)(2008)及び(第 15 3版)(2009)

16 2008年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」に係る食品健康
17 影響評価に伴い、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の評価書を改訂し、
18 また、2009年、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準の改正に係
19 る食品健康影響評価を行い、2004年の食品健康影響評価を追認してい
20 る。(参照 18、19)【追加3、22】

21 22 c. 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の食品健康影響評価(2013)

23 2013年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用
24 基準の改正に係る食品健康影響評価の結果、「改正後の使用基準におい
25 ても、当該添加物は最終食品の完成前に分解又は除去しなければなら
26 ない」とされており、同添加物の分解により新たな物質が生成されるこ
27 とがないことを前提とする限りにおいて、同添加物を改正後の使用基
28 準に則り使用したとしても人の健康に悪影響を及ぼすおそれはなく、
29 食品安全基本法(平成15年法律第48号)第11条第1項第2号の人の
30 健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当する
31 と認められる」と評価している。(参照 20)【追加4】

32 33 ② 亜塩素酸水

34 a. 添加物評価書「亜塩素酸水」(2008)

35 2008年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」の指定に係る食
36 品健康影響評価の結果、「添加物として適切に使用され、最終食品の完
37 成前に除去する旨の使用基準が遵守される限り、安全性に特段の懸念
38 はないと考えられる。亜塩素酸水のADIは、亜塩素酸イオンとして

1 0.029 mg/kg 体重/日と設定する。」と評価している。(参照 2 1)【第
2 3 版 43】

3
4 b. 添加物評価書「亜塩素酸水」(第 2 版)(2012)

5 2012 年、食品安全委員会は、添加物「亜塩素酸水」の規格基準の改
6 正に係る食品健康影響評価の結果、2008 年の食品健康影響評価を追認
7 している。(参照 2 2)【52】

8
9 ③ 添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007)

10 2007 年、食品安全委員会は、添加物「次亜塩素酸水」の成分規格の改
11 正に係る食品健康影響評価の結果、「今回、食品健康影響評価を求められ
12 た 2 種類の次亜塩素酸水は、使用后、最終食品の完成前に除去される場
13 合、安全性に懸念がないと考えられる。」と評価している。(参照 2 3)
14 【第 3 版 11】

15
16 ④ 清涼飲料水評価書「亜塩素酸」(2008)

17 2008 年、食品安全委員会は、清涼飲料水中の亜塩素酸の規格基準改正
18 に係る食品健康影響評価の結果、添加物評価書「亜塩素酸ナトリウム」(第
19 2 版)(2008) の評価結果を妥当であるとし、「亜塩素酸の耐容一日摂取
20 量を 29 µg/kg 体重/日(亜塩素酸イオンとして)とする。」と評価してい
21 る。(参照 2 4)【追加 8】

22
23 事務局より：

24 清涼飲料水評価書として、2008 年に食品安全委員会において、亜塩素酸の評価が
25 行われておりますので、追記いたしました。

26 ⑤④ 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
27 について 塩素酸」(2007)

28 2007 年、食品安全委員会は、清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品
29 健康影響評価の結果、「塩素酸の耐容一日摂取量を 30 µg/kg 体重/日と設
30 定する。」と評価している。(参照 2 5)【25】

31 (2) JECFA における評価【今回の評価書から一部新たに記載】

32 2007 年、JECFA は、ASC について評価を行っている。

33 JECFA は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラット二世世代生殖毒性試験結
34 果に基づき、F₀ と F₁における肝重量の低下を根拠に、亜塩素酸イオンの
35 NOAEL を 3.0 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 100 とし、亜塩素酸
イオンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。

1 また、JECFA は、塩素酸ナトリウムを用いたラット二年間発がん性試
2 験結果に基づき、甲状腺の非腫瘍性所見を根拠に塩素酸イオンの BMDL₁₀
3 を 1.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 100 とし、塩素酸イオンの ADI
4 を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4) 【12(JECFA(2008))】
5

事務局より：

JECFA⇒米国⇒WHO⇒EU の順番で記載しておりましたが、順番を JECFA⇒
WHO⇒米国⇒EU に並び替えました。内容に修正はございません。

6
7 **(3.4) WHO 飲料水水質ガイドラインにおける評価【第3版評価書で審議済】**

8 2004 年、WHO は、亜塩素酸ナトリウムを用いたラットの二世帯生殖毒
9 性試験(参照 26、27)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 19】に基づき、
10 驚愕反応の低下、F₁と F₂における脳重量の減少及び F₀と F₁における肝
11 重量の低下を根拠に、NOAEL を 2.9 mg/kg 体重/日と判断している。この
12 NOAEL に不確実係数として 100 (個体差及び種差に各 10) を用い、TDI
13 は亜塩素酸イオンとして 30 µg/kg 体重/日と設定している。亜塩素酸の暴
14 露による最も重要な影響は、その酸化ストレスに基づく赤血球の変化であ
15 るとしている。また、慢性毒性試験及び二世帯生殖試験を含め、亜塩素酸
16 のヒトの TDI を評価するための十分なデータが存在するとしている。
17

18 なお、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の安全性を十分確保
19 できると考えられることから、二酸化塩素のガイドライン値は設定されて
20 いない。(参照 28)【第3版 9(35)】
21

22 **(4.3) 米国における評価**

23 ① EPA における評価【今回の評価書から一部新たに記載】

24 a. 2000 年(亜塩素酸イオン)

25 2000 年、米国環境保護庁(EPA)は、亜塩素酸ナトリウムを用い
26 たラットの発生毒性試験の結果に基づき、児動物に認められた探索行
27 動の低下を根拠に、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断している。こ
28 の NOAEL に不確実係数として 100 を用い、参照用量(RfD)を亜
29 塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 26、
30 28、29)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 22】
31

32 EPA は、亜塩素酸及び二酸化塩素について、二酸化塩素は亜塩素
33 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
34 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
35 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

1 ている。

2
3 **b. 2006 年（塩素酸イオン）**

4 2006 年、EPA は、塩素酸ナトリウムを用いたラットの 2 年間慢性
5 毒性試験の結果に基づき、甲状腺濾胞上皮肥大及び石灰化の増加を根
6 拠に、BMDL を 0.9 mg/kg 体重/日と判断している。この BMDL に
7 不確実係数として 30 を用い、cPAD⁽⁶⁾ (Chronic Population Adjusted
8 Dose) を塩素酸イオンとして 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。
9 (参照 3 0) 【追加 6】

10
11 ② FDA における評価 **【第 3 版評価書で審議済】**

12 FDA は、ASC について、亜塩素酸ナトリウム及び二酸化塩素の安全
13 性評価は EPA の評価を引用して行っている。

14 また、二酸化塩素についても、亜塩素酸イオンとして評価している。
15 (参照 1 1、1 2、1 4) 【3、第 3 版 35、第 3 版 41】

16
17 (5) EU における評価 **【今回の評価書から一部新たに記載】**

18 ① 2003 年（ASC）

19 2003 年、SCF は、二酸化塩素、ASC 等により殺菌された家きん肉に
20 ついて、毒性学的なリスクは無視しうると評価している。しかし、二酸
21 化塩素、ASC 等反応性の高い物質は、家きん肉中で化学変化を起こす可
22 能性があるが、反応生成物は同定されておらず、結果として、毒性学的
23 評価はできないとされている。(参照 3 1) 【第 3 版 5】

24
25 ② 2005 年（ASC）

26 2005 年、EFSA は、ASC 処理した家きん肉について安全性の評価を
27 行っている。

28 EU における摂取量の平均、95 パーセンタイル、99 パーセンタイル値
29 は、亜塩素酸イオンとして 0.04、0.07、0.09 µg/kg 体重/日、塩素酸イオ
30 ンとして 0.05、0.08、0.11 µg/kg 体重/日と、いずれも IPCS、EPA 及び
31 WHO が設定した TDI を下回るものであった。このことから、ASC 処理
32 した家きん肉について安全性の懸念はないと結論付けている。(参
33 照 3 2) 【9】

34
35 ③ 2008 年（ASC）

36 2008 年、EFSA は、ASC を含む殺菌料の使用による薬剤耐性菌の出
37 現の可能性について評価している。評価の結果、この可能性を肯定する

6 特定の集団に対する ADI に相当する指標

1 報告はないものの、さらなる資料が必要であるとしている。(参照 3 3)
2 【10】

3
4 ④ 2015 年（塩素酸（汚染物質として））

5 2015 年、EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネ
6 ル（CONTAM パネル）は、甲状腺のヨウ素取り込みを塩素酸が持続的
7 に拮抗阻害することで生じる甲状腺腫を、ヒトにおけるエンドポイント
8 として、過塩素酸で定められている TDI（0.3 µg/kg 体重/日）に、10 倍
9 の係数を乗じて、塩素酸の TDI を 3 µg/kg 体重/日としている。(参照 3 4)
10 【13(EFSA(2015))】

11
12 (6) IARC における評価【第 3 版評価書で審議済】

13 1991 年、国際がん研究機関（IARC）は、亜塩素酸ナトリウムの発がん
14 性について Group 3（ヒトへの発がん性について分類できない）と評価し
15 ている。(参照 2 8、3 5)【第 3 版 9(35)、第 3 版 42】

16
17 10. 評価要請の経緯

18 今般、添加物「亜塩素酸ナトリウム」について、厚生労働省に使用基準改正
19 の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから食品安全基本法第 24
20 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価
21 の依頼がなされたものである。

22
23 11. 使用基準の改正の概要

24 規格基準改正要請者は**はによれば**、今般の使用基準改正は、ASC として使用す
25 ることを要請するものと**しきれ**ている。(参照 1)【本体】

26 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
27 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正を検討
28 するものであるとしている。

29
30 表 1 添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正

現行基準 ⁷⁾	亜塩素酸ナトリウムは、かすのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かすのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、卵類（卵殻の部分に限る。以下この目において同じ。）ふき、ぶどう及びもも以外の食品に使用してはならない。亜塩素酸ナトリウムの使用量は、亜塩素酸ナトリウムとして、かすのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かすのこを除く。）、生食用野菜類及び卵類にあつては浸漬液 1 kg につ
--------------------	---

⁷ 最終の使用基準改正は 2010 年

	き 0.50 g 以下でなければならない。また、使用した亜塩素酸ナトリウムは、最終食品の完成前に分解し、又は除去しなければならない。
改正案	<p>亜塩素酸ナトリウムは、かずのこの加工品（干しかずのこ及び冷凍かずのこを除く。）、かんきつ類果皮（菓子製造に用いるものに限る。）、さくらんぼ、生食用野菜類、<u>食肉及び食肉製品</u>、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。</p> <p>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 1 kg につき 0.50 g 以下、<u>食肉及び食肉製品にあつては浸漬液又は噴霧液 1 kg につき 0.50～1.20 g</u>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。<u>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。</u></p>

1

森田専門委員：

要請資料【概要書、p.17】によると、鶏肉の処理の場合、500ppm ではカンピロバクター属（Campylobacter spp.）は+200%となっており、効果がないばかりか逆に菌数が増える結果となっているように思えます。

専門の先生にお聞きして問題がないのであればいいのですが、不適切な使用基準によりかえって食品の安全性が損なわれるというのであれば食品安全委員会で検討する点ではないかと考えます。

事務局より：

森田専門委員のご懸念の点につきましては、事務局から厚労省にお伝えいたします。

2

3

4

II. 安全性に係る知見の概要

5

本専門調査会としては、上述（p10）の安定性に係る知見及び上述（p21）の使用基準の改正の概要を踏まえれば、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の安全性を評価するにあたっては、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの安全性を評価することが適当であると考えた。

6

7

8

9

10

本専門調査会としては、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化

1 塩素に関する種々の動物及びヒトにおける試験成績を基に、次亜塩素酸水及び次
2 亜塩素酸ナトリウムに係る知見も適宜参照しつつ、~~亜塩素酸ナトリウムイオン~~の
3 安全性を検討することとした。

4
5 ~~またさらに、上述 (p10) のとおり、塩素酸イオンが生成されるとされている~~
6 ~~ことから~~、塩素酸ナトリウム及び塩素酸イオンの試験成績を基に、塩素酸イオン
7 の安全性を検討することとした。

8
9 ~~また、亜塩素酸ナトリウムによる食品処理におけるトリハロメタン及び活性酸~~
10 ~~素種等の生成、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて使用基準上限濃度に調製~~
11 ~~した水溶液中の臭素酸含有量についても検討した。~~

12 1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

13 (1) 亜塩素酸イオン及び二酸化塩素

14 ① 関連物質の生成 (Ni and Yin (1998)) **【第3版評価書で審議済】**

15 亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸 (HClO_2)
16 になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸 (HClO_2) のほか、
17 塩化物イオン (Cl^-)、二酸化塩素 (ClO_2)、亜塩素酸イオン (ClO_2^-) 等
18 の生成も考えられるとされている。(参照 3 6) **【第3版 2】**
19
20

【第147回調査会と同様です。】

事務局より：

第3版評価書では、例えば“亜塩素酸イオン”といった化学物質名を“ ClO_2 ”と
いった形の化学式で記載しておりました。本評価書案では、日本語で記載してありま
すが、よろしいでしょうか。

伊藤専門委員：

日本語の表記にすることは問題ないと思いますが、各々の物質名について、評価書
全体で表記を統一する必要があると思います。

石井専門委員：

項目ごとに、本文中（タイトルは除く）の最初に出てくる箇所で両方を併記してお
けば、その後は化学式でよろしいような気がします。私にとっては、その方が直感的
に理解しやすいです。尤も、一番明快なのはすべて両方併記だと思いますが。

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

22 **【第3版評価書で審議済】**

23 SD ラット (雄 4 匹) に ^{36}Cl 亜塩素酸イオン (10 mg/L を 3 mL) を
24

1 ~~経口投与する試験が実施されている。その結果、以下のとおりであった。~~

2
3 その結果、血漿中濃度は 2 時間後にピーク値に達し、半減期は 35 時
4 間であったとされている。投与から 72 時間後、放射活性は血液、胃、
5 精巣、皮膚、肺、腎臓、小腸、と体、膵臓、回腸、脳、骨髄及び肝臓に
6 高い濃度で認められたとされている。48～72 時間後には³⁶Cl] 亜塩素酸
7 イオンのほとんどが塩化物イオンに変化し、一部は亜塩素酸イオンとし
8 て、また僅かに塩素酸イオンとして排泄されたとされている。尿中排泄
9 が主要な経路であり、~~その結果~~、投与後 72 時間までに約 35%が尿中に、
10 約 5%が糞中に排泄され、呼気中には³⁶Cl] は検出されなかったとされて
11 いる。(参照 37)【第 3 版 6】

12
13 ③ ASC のラット強制経口投与試験 (JECFA (2008) で引用 (Scatina
14 ら (1983))【今回の評価書から新たに記載】

15 SD ラット (各群雌 3～5 匹、~~体重 200～300 g~~) に³⁶Cl] 亜塩素酸イ
16 オンを 19.05 mg (平均 70 mg/kg 体重) 含有する ASC を 3 mL 単回強
17 制経口投与する試験が実施されている。~~その結果は、以下のとおりであ~~
18 ~~った。~~

19
20 その結果、³⁶Cl の血漿中濃度は 8 時間後にピーク値に達し、半減期は
21 48 時間であったとされている。投与から 144 時間後、放射活性は血漿
22 中で最も高く、続いて肺、腎臓、皮膚、骨髄、胃、卵巣、十二指腸、回
23 腸、脾臓、脂肪、脳、肝臓及びと体で認められたとされている。また
24 144 時間後までに、~~[³⁶Cl] 亜塩素酸イオン~~の 45%が塩化物イオン及び亜
25 塩素酸イオンとして尿中に排泄され、塩素酸イオンは検出されなかった。
26 さらにまた、³⁶Cl の 10%が糞中に排泄され、呼気中には検出されなかつ
27 ったとされている。(参照 4)【12(JECFA(2008))】

28
29 ④ 二酸化塩素のラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1980))【第 3
30 版評価書で審議済】

31 SD ラット (各群雄 4 匹) に³⁶Cl] 二酸化塩素水 (100 mg/L を 3 mL、
32 又は、15 日間 100 mg/L を投与した後に 300 mg/L を 3 mL) を飲水投与
33 する試験が実施されている。~~その結果は、以下のとおりであった。(参~~
34 ~~照 38)【第 3 版 3】~~

35
36 その結果、³⁶Cl] の半減期はそれぞれ 43.9 時間、31.0 時間であったと
37 されている。³⁶Cl] 二酸化塩素 (100 mg/L) を単回投与した 72 時間後
38 に、肝臓に分布していた³⁶Cl] 化合物の約 25%は、タンパク画分に残存し

1 ていたとされている。投与後 72 時間までの代謝を標識同位元素測定で追
2 跡したところ、二酸化塩素は塩化物イオン、亜塩素酸イオン及び塩素酸
3 イオンに代謝されたとされている。各 2 匹で 2 回試験を実施したと
4 ころ、³⁶Cl は投与後 72 時間までに約 30%が尿中に、約 10%が糞中に排泄
5 され、臓器、皮膚、と体及び排泄物からの総回収率は 95%であったとさ
6 れている。また、呼気中には ³⁶Cl 標識塩素は検出されなかったとされて
7 いる。(参照 39)【第3版 3】

8 9 (2) 塩素酸イオン

10 ① ラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1982) (JECFA (2008) で 11 引用) 【今回の評価書から新たに記載】

12 SD ラット (雄 4 匹) に [³⁶Cl]塩素酸カリウム (KClO₃) (0.065 mg/kg
13 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。

14
15 その結果、50% 吸収時間は 1.74±0.66 時間であり、血漿中から
16 [³⁶Cl]が 50% 排泄される時間は 36.7±5.8 時間であったとされている。
17 72 時間後の放射活性は、血漿中に最も高く検出され、続いて、胃、肺、
18 精巣、腎臓、皮膚、十二指腸、脾臓、回腸、と体、肝臓及び骨髄に検
19 出されたとされている。血液中では、主に血漿中に分布したとされて
20 いる。尿中の主な代謝物は塩化物であり、投与量の 20.5%であったと
21 されている。また、その他に、投与量の 3.95%が亜塩素酸イオンとし
22 て、8.2%が塩素酸イオンとして排泄されたとされている。投与後 72
23 時間以内に、投与量の 43%が排泄され、約 40%が尿中へ、約 3%が糞
24 中に排泄されたが、呼気中には排泄されなかったとされている。(参
25 照 40)【26】

26 27 ② ラット経口投与試験 (Abdel-Rahman ら (1984) (EFSA (2015) で 28 引用) (再掲) 【第3版評価書で審議済】

29 上述 (p23) の報告において、SD ラット (雄 4 匹) に [³⁶Cl]塩素酸
30 イオン (5 mg/L を 3 mL) を経口投与する試験が実施されている。

31
32 その結果、血漿中濃度は 30 分後にピーク値に達し、半減期は 36.7
33 時間であったとされている。投与から 72 時間後、放射活性は血液、
34 胃、精巣、皮膚、肺、腎臓、小腸、と体、脾臓、回腸、脳、骨髄及び
35 肝臓に高濃度で認められたとされている。48~72 時間後には [³⁶Cl]塩
36 素酸イオンのほとんどが塩化物イオンに変化し、一部は亜塩素酸イオ
37 ンとして、また僅かに塩素酸イオンとして排泄されたとされている。
38 吸収された ³⁶Cl の主要な消失経路は尿中排泄であり、投与後 72 時間

1 までに約 40%が尿中に、約 3%が糞中に排泄され、呼気中には検出さ
2 れなかったとされている。(参照 3 7)【第 3 版 6】

3
4 ③ ラット経口投与試験 (Hakk ら (2007) (EFSA (2015) で引用))【今
5 回の評価書から新たに記載】

6 SD ラット (各群雄 4 匹) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウム (3 mg/kg 体重)
7 を単回強制経口投与する試験が実施されている。

8
9 その結果、 ^{36}Cl の吸収率は 88~95%であったとされている。投与
10 72 時間後の放射活性は、と体で投与量の 4.6%、皮膚で 3.2%、消化管
11 で 1.3%であり、その他の組織においては投与量の 1%以下であったと
12 されている。尿中の代謝物は塩素酸イオンと塩化物イオンのみであっ
13 たとされている。吸収された ^{36}Cl の主要な消失経路は尿中排泄であっ
14 たとされている。投与 6 時間後の尿中 ^{36}Cl における塩素酸イオンの割
15 合はおよそ 98%であり、48 時間後にはその割合は 10%に低下したと
16 されている。(参照 4 1)【32】

17
18 ④ ウシ経口投与試験 (Smith ら (2005a) (EFSA (2015) で引用))【今
19 回の評価書から新たに記載】

20 ウシ(去勢雄 2 頭)に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウム(62.5 及び 130.6 mg/kg
21 体重)を 3 日間経口投与する試験が実施されている。

22
23 その結果、 ^{36}Cl の吸収率は 62~68%であったとされている。投与後
24 の骨格筋における放射活性の 28~57%が塩素酸イオンであり、肝臓、
25 腎臓、脂肪組織では塩素酸イオンの割合がより小さかったとされてい
26 る。塩素酸イオン以外の代謝物は塩化物イオンのみであったとされて
27 いる。吸収された ^{36}Cl の主要な消失経路は尿中排泄であったとされて
28 いる。投与期間中及びその後 8 時間の尿中 ^{36}Cl における塩素酸イオン
29 の割合は 65~100%であり、残りは塩化物イオンであったとされてい
30 る。(参照 4 2)【28】

31
32 ⑤ ウシ胃内経口投与試験 (Smith ら (2005b) (EFSA (2015) で引用))
33 【今回の評価書から新たに記載】

34 ウシ (去勢雄及び若雌各 1 頭) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウム (総量 21、
35 42 及び 63 mg/kg 体重) を 4 回に分けて第一胃内投与する試験が実施
36 されている。

37
38 その結果、最終投与 24 時間後の肝臓、腎臓、骨格筋及び脂肪組織

1 における総放射活性のうち、98%以上が塩化物イオンであり、塩素酸
2 イオンは検出限界以下もしくは微量が検出された。いずれの組織にお
3 いても亜塩素酸イオンは認められなかった。最終投与 24 時間後まで
4 の糞及び尿中への ^{36}Cl の排泄率は、各投与群 (21、42 及び 63 mg/kg
5 体重) でそれぞれ投与量の 20、33 及び 48%であったとされている。
6 尿中からは塩素酸イオンと塩化物イオンのみが検出されたとされてい
7 る。(参照 4 3) 【29】

8
9 ⑥ ブタ経口投与試験 (Smith ら (2006) (EFSA (2015) で引用)) 【今回
10 の評価書から新たに記載】

11 ブタ (各群去勢雄 1 頭及び未経産雌 1 頭) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウ
12 ム (20、40 及び 60 mg/kg 体重) を飲水投与する試験が実施されて
13 いる。~~その結果は、以下のとおりであった。~~

14
15 その結果、塩素酸イオンの肝臓、腎臓、骨格筋及び脂肪組織の濃度
16 は、各投与群平均で、それぞれ 0.01~0.04ppm、0.18~0.20ppm、0.07
17 ~0.18ppm 及び 0.13~0.49ppm の濃度範囲であり、甲状腺ではへの
18 残留は、~~7.7~25.4ppm~~ の濃度範囲であったとされている。総放射活
19 性に対する尿中排泄率の平均は、各投与群でそれぞれ 81.6%、83.7%
20 及び 83.9%であり、糞中への排泄率は、全投与群平均で 1.1%であっ
21 たとされている。また、全投与群において、尿中の ^{36}Cl のうち 97.4%
22 以上が塩素酸イオン、残りが塩化物イオンであり、糞中では、各投与
23 群でそれぞれ 38.8~65.1%、50.9~73.1%及び 53.3~76.6%が塩素酸
24 イオンであったとされている。

25 なお、亜塩素酸イオンは排泄物中又は組織中に確認されなかったと
26 されている。(参考 4 4) 【30】

27
28 ⑦ ニワトリ経口投与試験 (Smith ら (2007) (EFSA (2015) で引用))
29 【今回の評価書から新たに記載】

30 ニワトリ (各群 4 羽) に ^{36}Cl 塩素酸ナトリウム (7.4、15.0 及び 22.5
31 mmol/L) を 24 時間飲水投与する試験が実施されている。~~その結果、~~
32 ~~以下のとおりであった。~~

33
34 その結果、投与終了 30 時間後の脂肪組織、砂嚢、肝臓、白筋、赤
35 筋及び皮膚における総放射活性は、投与量に比例しており、総放射活
36 性の 98.5%以上が塩化物イオンであったとされている。塩素酸イオ
37 ンの濃度は、特に皮膚 (0.33~0.82ppm)、砂嚢 (0.10~0.14ppm)
38 及び赤筋 (0.05~0.14ppm) で高く、脂肪組織で 0.05~0.13ppm、

1 肝臓で 0.06~0.10ppm, 白筋で 0.03~0.09ppm であったとされている。
2 ³⁶Cl は速やかに排泄され、投与終了 30 時間後までの排泄率は、
3 各投与群で平均 69.4%~77.9%であったとされている。(参照 4 5)

4 【31】

5
6 ⑧ レビュー (Smith ら (2012) (EFSA (2015) で引用)) 【今回の評価
7 書から新たに記載】

8 反芻動物及び非反芻動物に^[36Cl]塩素酸塩を経口投与する試験の報
9 告がレビューされている。その結果は、以下の表 2 及び表 3 のとお
10 りであった。

11 なお、反芻動物及び非反芻動物に経口投与された塩素酸塩は、急速
12 に吸収されたとされている。(参考 4 6、3 4) 【33(Smith(2012)、
13 13(EFSA(2015))】

14
15 表 2 ^[36Cl]塩素酸塩を経口投与した動物における消化管吸収率

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	被験物質	採取 時間 (時 間)	動 物 数	測定対象	累積吸収率 (%)	参照文献		
ラット	1.3	$[^{36}\text{Cl}]\text{KClO}_3$	8	4	総放射活 性	21.6	Abdel-Rahma n ら (1984) (EFSA (2015) で引 用)		
			16			27.8			
			24			36.4			
			48			37.4			
			72			40.1			
	3	$[^{36}\text{Cl}]\text{NaClO}_3$	6	4	総放射活 性	36.1	Hakk ら (2007) (EFSA (2015) で引 用)		
			12			62.4			
			18			68.2			
			24			70.5			
			32			71.9			
			40			73.3			
			48			74.9			
			60			76.7			
			72			79.1			
イヌ	500	KClO_3	2	6 ⁽⁸⁾	塩素酸イ オン	19.8±6.0	Ross (1925) (EFSA (2015) で引 用)		
			4			46.0±6.9			
			6			59.9±4.0			
			24			84.4±7.0			
			48			88.9±7.4			
ウシ	63	$[^{36}\text{Cl}]\text{NaClO}_3$	56	各	総放射活 性	67.9	Smith ら (2005a)		
			131	56		1		62.1	
	21		各	2	総放射活 性	1.4±0.4	Smith ら (2005b)		
						24		5.1±2.3	
						36		10.3±1.7	
						48		15.1±1.4	
						12		3.8±2.2	
						24		12.5±0.9	
	42		36	48	17.3±1.0	22.7±3.4			
							12	10.9±13.2	
							24	20.3±14.8	
							36	28.3±17.7	
	63		48	35.6±16.3					
					12	50.8±5.9	Smith ら (2006) (EFSA (2015) で引 用)		
24		77.7±3.5							
30		81.6±2.7							
12	62.7±0.5								
20	40	24	30	75.4±12.8					
					60	12	83.7±4.4		
								24	55.1±13.5
								24	83.9±1.2
					30				

1
2 表 3 $[^{36}\text{Cl}]\text{塩素酸ナトリウム}$ を経口投与した動物における組織中塩素酸イオン濃
3 度

⁸ 採取時間が 6 時間の場合のみ、n=5

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	剖検時間	動物数	組織中濃度 (µg/g)							参照文献		
				脂肪	腎臓	肝臓	筋肉	砂囊	皮膚	甲状腺			
ラット	3	72	4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—	—	—	Hakkら (2007)		
ウシ	63	8	各1 ⁽⁹⁾	2.0	25.9	0.7	14.1	—			Smithら (2005a)		
	131			11.7	67.0	1.3	21.1	—					
	21	24	各2	0.02	0.27	0.13	0.05	—			Smithら (2005b)		
	42			0.13	0.40	0.10	0.20	—					
	63			0.21	0.04	0.08	0.41	—					
ブタ	20	24	各2	0.19	0.18	0.01	0.07	—		8.4	Smithら (2006)		
	40			0.13	0.20	0.02	0.07	—		7.7			
	60			0.49	0.19	0.04	0.18	—		25.4			
ニワトリ	164	30	各4	0.077	—	0.063	0.068 ⁽¹⁰⁾	0.136	0.329	—	Smithら (2007)		
	292						0.053 ⁽¹¹⁾					0.137	0.570
				407		0.095	0.090 ⁽¹⁰⁾	0.100	0.819				
						0.097 ⁽¹¹⁾	0.030 ⁽¹⁰⁾						
	0.129			0.087		0.135 ⁽¹¹⁾							

1

事務局より：

第147回調査会の審議を踏まえ、ヒトにおける中毒事故の例を追記すべきかどうかご検討ください。

伊藤専門委員、石井専門委員：

EFSA (2015) において、ヒト中毒症状の知見として、2報引用されておりましたが、Steffen and Seitz (1981) については、摂取量が桁違いに多く、また尿中濃度については摂取からの時間が不明であること (EFSA (2015) Table 13 の注釈によりますと、記載されている時間は入院後の時間のようです) から、また、Eyssericら (2000) については、摂取量も不明であることから、いずれも体内動態に関する情報として評価書に記載する必要はないように思います。

2

3

(3) 体内動態のまとめ

4

5

6

7

8

本専門調査会としては、Ni and Yin (1998) によれば、亜塩素酸ナトリウムは、生体内で亜塩素酸、塩化物イオン、二酸化塩素及び亜塩素酸イオン等に変換されると考えたされている。また、亜塩素酸ナトリウム又はASCのラット経口投与試験によれば、亜塩素酸イオンは速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンとして尿中に排泄され

⁹ 被検物質は0、24及び48時間に投与された。

¹⁰ 白筋における残留量

¹¹ 赤筋における残留量

1 ると考えた。

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

4
5 ~~また、Abdel-Rahmanら(1984)は、ラットにおいて、塩素酸イオンは~~
6 ~~ほとんどが塩化物イオンに代謝されるが、一部は亜塩素酸イオンに代謝さ~~
7 ~~れるとしているものの、Hakkら(2007)は、塩素酸イオンの代謝によっ~~
8 ~~て亜塩素酸イオンが生成することはないとしている。~~

9 ~~JECFA(2008)によれば、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンは速やか~~
10 ~~に吸収された後に全身に分布するが、他の組織中濃度に比較して、血漿中~~
11 ~~濃度が最も高いとされている。また、主に塩化物イオンとして尿中に排泄~~
12 ~~され、その他、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの形で排泄されるとして~~
13 ~~いる。~~

14 ~~EFSA(2015)は、塩素酸イオンは速やかに吸収され、全身に分布し、~~
15 ~~主として塩化物イオンに代謝され、尿中に排泄されるとしている。~~

16
伊藤専門委員、石井専門委員：

第147回調査会の審議を踏まえ、体内動態のまとめについて追記いたしました。

17
18 **2. 毒性**

19 **(1) 亜塩素酸イオン、次亜塩素酸水、二酸化塩素**

20 **① 遺伝毒性【今回の評価書から一部新たに記載】**

21 亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水に関する遺伝毒性の試
22 験成績は、表4のとおりである。

23
24 **表4 亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水に関する遺伝毒性の試験成績**

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.3 mg/plate	TA100 の最高用量でのみ弱い陽性 (代謝活性化系存在下、対照群の2倍程度)	Ishidate ら (1984) (EPA (2000)、WHO (2005) で引用) (参照 26、28、47) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 26】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	微酸性次亜塩素酸水 (pH 5.0~5.5)	有効塩素濃度 50~80 mg/kg 3.91~1,000 mL/plate (有効塩素濃度 50~80 mg/kg)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) (参照 23) 【第3版 11】
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	染色体異常試験	ほ乳類培養細胞 (CHL)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.02 mg/L	最高用量のみで陽性	Ishidate ら (1984) (EPA (2000) で引用) (参照 26、47) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 26】
	小核試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	亜塩素酸ナトリウム	最高用量 0.2 mg/L	陰性	Feretti ら (2008) (参照 48) 【45】
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	染色体異常試験	マウス (Swiss CD-1、各群雌雄 4 匹、骨髄)	亜塩素酸ナトリウム	10、25、50 mg/kg 体重/日 強制経口投与 (24 時間間隔で 5 回)	陰性	Meier ら (1985) (EPA (2000)、WHO (2005) で引用) (参照 26、28、49) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、42】
	小核試験	マウス (ddY、各群 6 匹)	亜塩素酸ナトリウム	37.5~300 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性	Hayashi ら (1988) (EPA (2000) で引用) (参照 26、50) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 27】
		マウス (Swiss CD-1、各群雌雄各 5 匹)	亜塩素酸ナトリウム	10、25、50 mg/kg 体重/日	陰性	Meier ら (1985) (EPA (2000) で引用) (参

				強制経口投与(24時間間隔で5回)		照26、49) 【第3版 4(EPA(2000)) 、42】
	マウス (ddY) (参考資料)	亜塩素酸ナトリウム	7.5~60 mg/kg 体重	腹腔内投与	陽性	Hayashi ら (1988) (EPA (2000) で引 用) (参照2 6、50) 【第 3版 4(EPA(2000)) 、第3版 27】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

以上を総合的に判断すると、細菌を用いた復帰突然変異試験で認められた陽性反応は弱いものであり、また、染色体異常試験では *in vitro* 試験で陽性の結果が得られているものの、*in vivo* 試験では陰性であった。さらに、マウスを用いて経口投与で高用量まで試験された小核試験においても陰性であったことから、*in vitro* の系で検出された遺伝毒性が生体内で発現する可能性は低いと考えられた。

したがって、本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウム及び微酸性次亜塩素酸水のデータを基に亜塩素酸イオンの遺伝毒性を評価し、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

② 急性毒性【今回の評価書から一部新たに記載】

亜塩素酸ナトリウム及び ASC を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 5 のとおりである。

表 5 亜塩素酸ナトリウム及び ASC 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	350 (267-433) (12)	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980)))
ラット	亜塩素酸ナトリウム	105 ⁽¹³⁾	4、28、51 【12(JECFA(2008))p10 表 2、第 3 版 9(35)、第 3 版 7】 (Musil ら (1964) (JECFA (2008) 及び WHO (2005) で引用))
ラット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	350 (251-449) (12)	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980)))
ラット ⁽¹⁴⁾	ASC	雄 292 ⁽¹³⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表

¹² 亜塩素酸ナトリウムとして又は亜塩素酸イオンとして、のいずれかで LD₅₀ を設定しているか不明。

¹³ 亜塩素酸イオンとして、LD₅₀ を設定

¹⁴ 14 日観察期間

		雌 340 ⁽¹³⁾	1] (JECFA (2008) で引用 (Abdel-Rahman ら (1982b))
ラット	亜塩素酸ナトリウム	雄 158 ⁽¹²⁾ 雌 177 ⁽¹²⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Seta ら (1991))
ラット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	165 ⁽¹²⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Perry ら (1994))
モルモット(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	300 ⁽¹²⁾	4 【12(JECFA(2008))p10 表 2】 (JECFA (2008) で引用 (Pisko ら (1980))
ウズラ(雌雄不明)	亜塩素酸ナトリウム	493 ⁽¹³⁾	4、28、52 【12(JECFA(2008))、第3版 9(35)、第3版 8】 (Fletcher (1973) (JECFA (2008) 及び WHO (2005) で引用))

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

③ 反復投与毒性

a. マウス 30 日間経口投与試験 (Moore & Calabrese (1982) (EPA (2000) で引用)) **【第3版評価書で審議済】**

A/J マウス (グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) 活性が正常な系統、性別不明、各群 11~23 匹) 及び C57L/J マウス (G6PD 活性が低下している系統、性別不明、各群 11~23 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 6-1 のような投与群を設定して、30 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 6-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
------	-----------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 6-2 のとおりである。

表 6-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L (A/J 及び C57L/J マウス)	赤血球の G6PD 活性、浸透圧脆弱性及び平均容積の上昇

EPA は、本試験における NOAEL を 10 mg/L (1.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 26、53) **【第3版 4(EPA(2000))、第3版 12】**

本専門調査会としては、当該試験の最小毒性量 (LOAEL) と NOAEL

1 の間の用量差が 10 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI
2 設定の根拠として用いることが適切でないと考えた。

3
4 b. マウス 30、90、180 日間経口投与試験 (Moore & Calabrese (1982)
5 (EPA (2000) で引用)) (再掲) **【第 3 版評価書で審議済】**

6 上述 (p34) の報告において、C57L/J マウス (各群雄 55~60 匹)
7 に亜塩素酸ナトリウムを表 7 のような投与群を設定して、30、90 又
8 は 180 日間飲水投与する試験が実施されている。

9
10 表 7 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4、20、100 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、3、15、75 mg/L

11
12 その結果、全ての投与群において、腎病理組織学的検査、腎重量及
13 びその比重量、体重並びに飲水量に有意な影響は認められなかったと
14 されている。(参照 2 6、5 3) **【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 12】**

15
16 c. ラット 30~90 日間経口投与試験 (Heffernan ら (1979) (WHO
17 (2005) で引用)) **【第 3 版評価書で審議済】**

18 CD ラット (各群雄 6 匹) に亜塩素酸イオンを含む蒸留水を表 8-1
19 のような投与群を設定して、30~90 日間飲水投与する試験が実施され
20 ている。

21
22 表 8-1 用量設定 ~~(亜塩素酸イオンとして)~~

用量設定	0 (対照群)、10、50、100、250、500 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、1、5、10、25、50 mg/kg 体重/日

23
24 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 8-2 のとおりである。

25 表 8-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L 以上	一時的な貧血
100 mg/L	赤血球グルタチオン濃度 (対照群に対して) : 31%減少 (30 日後) 及び 40%減少 (90 日後)
50 mg/L	赤血球グルタチオン濃度 (対照群に対して) : 15%減少 (30 日後) 及び 30%減少 (90 日後)

1 Heffernan らは、亜塩素酸イオンの摂取による主要な影響は、赤血
2 球の損傷と考えられるとしている。

3
4 WHO は、本試験における NOAEL を 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日)
5 (亜塩素酸イオンとして)としている。(参照 2 8、5 4)【第 3 版 9(35)、
6 第 3 版 10】

7
8 本専門調査会としては、供試動物数が少なく、また、当該試験の用
9 量設定は公比にばらつきがみられ、LOAEL と NOAEL の間の用量差
10 が 5 倍と大きく、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠と
11 して用いることが適切でないと考えた。

12 なお、特に後述 (p53) の溶血性貧血に対し感受性の高い G6PD 欠
13 損のヒトにおける試験では、42 µg/kg 体重/日 (亜塩素酸ナトリウム
14 として) 相当の投与量レベルにおいて赤血球への影響が認められてい
15 ない。

16
17 d. ラット 13 週間経口投与試験 (Harrington ら (1995) (TERA (1995)、
18 EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用)) 【第 3 版評価書で審議済】

19 CD ラット (各群雌雄各 15 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 9-1 の
20 ような投与群を設定して、13 週間強制経口投与する試験が実施されて
21 いる。

22
23 表 9-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、25、80 mg/kg 体重/日
亜塩素酸イオン として換算	0、7.4、18.6、59.7 mg/kg 体重/日

24
25 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 9-2 のとおりである。

26
27 表 9-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
80 mg/kg 体重/ 日	・被験物質によると考えられる死亡 (4 匹)	
	・脾臓相対重量及び副腎相対重量の増加 ・前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (7 匹)	・メトヘモグロビン濃度の減少 ・赤血球の形態変化 (3 匹) ・前胃の扁平上皮過形成、角化、潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (8 匹)

25 mg/kg 体重/ 日以上	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少 メトヘモグロビン濃度及び好中球数の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球数の減少 脾臓相対重量及び副腎相対重量の増加
25 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> 潰瘍形成、慢性炎症及び浮腫 (2 匹) 	

なお、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 10 mg/kg 体重/日投与群で、赤血球数の減少

Harrington ら及び WHO は、本試験における NOAEL を 10 mg/kg 体重/日 (7.4 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 26、28、55、56)【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 13、第3版 14】

e. ラット 1 年間経口投与試験 (Couri & Abdel-Rahman (1980) (EPA (2000) 及び TERA (1998) で引用)) **【第3版評価書で審議済】**

SD ラット (各群雄 4 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 10-1 のような投与群を設定して、1 年間飲水投与 (20 時間/日、7 日/週) する試験が実施されている。

表 10-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、100 mg/L
------	---------------------

その結果、以下のような各投与群で認められた毒性所見が認められたとされているは表 10-2 のとおりである。

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

表 10-2 毒性所見

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

なお、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値には変化は認められなかったとされている。

EPA は、上記の他にも種々の変化を認めたが、一貫した用量反応関

1 係がみられず、また供試動物数が少なく、影響自体が軽微であること
2 から、結果の解釈は複雑であるとしている。(参照 2 6、5 6、5 7)
3 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 14、第 3 版 15】

4
5 本専門調査会としては、EPA の評価を妥当と考えた。
6

事務局より：

本知見において NOAEL の判断がなされていないため、所見を表から本文に移しました。内容に修正はございません。

7
8 f. ラット 2 年間経口投与試験 (EPA (2000)、WHO (2005) 及び TERA
9 (1998) で引用 (Haag (1949))) 【第 3 版評価書で審議済】

10 アルビノラット (各群雌雄各 7 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 11-1
11 のような投与群を設定して、2 年間飲水投与する試験が実施されてい
12 る。

13
14 表 11-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、2、4、8、100、1,000 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	0、0.09、0.18、0.35、0.7、9.3、81 mg/kg 体重/日

15
16 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりであ
17 る。
18

表 11-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L 以上	腎病変

19
20 なお、全ての投与群でラットの生存期間に変化は認められなかった
21 とされている。

22
23 Haag によれば、認められた腎病変は、ナトリウムによる影響であ
24 ると結論しているが、腎病変に基づいて、NOAEL を 8 mg/L (0.7
25 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。

26
27 EPA は、供試動物数が少なく、また、より感受性の高い指標を用い
28 た評価が行われていないとしている。(参照 2 6、2 8、5 6) 【第 3
29 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3 版 14】
30

1 本専門調査会としては、EPA の評価が妥当であり、当該試験の
2 NOAELをそのままADI設定の根拠として用いることが適切でない
3 と考えた。

4
5 g. サル 30～60 日間経口投与試験 (Bercz ら (1982) (JECFA (2008) 、
6 EPA (2000) 及び WHO (2005) で引用)) **【第3版評価書で審議済】**
7 アフリカミドリザル (雄 5 匹及び雌 7 匹) に用量漸増法で亜塩素酸
8 ナトリウムを表 12 のような投与群を設定して、30～60 日間飲水投与
9 する試験が実施されている。

10
11 表 12 用量設定 ~~(亜塩素酸イオンとして)~~

用量設定	0 (対照群) 、25、50、100、400 mg/L <u>(亜塩素酸イオンとして)</u>
mg/kg 体重/日として換算 ⁽¹⁵⁾	0、3、6、13、50 mg/kg 体重/日

12
13 その結果、メトヘモグロビン血症と貧血が用量依存的に認められた
14 とされている。(参照 4、26、28、58) **【12(JECFA(2008))、**
15 **第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、39】**

16
17 本専門調査会としては、当該試験は同一個体を用いた用量漸増法に
18 よる試験であり、NOAEL の設定に使用できるものではないと考えた。

19
20 h. 参考資料 (二酸化塩素) **【第3版評価書で審議済】**

21 WHO 飲料水水質ガイドラインにおける飲水投与試験のうち、亜塩素
22 酸イオンの安全性評価に関与すると考えられるものは以下のとおりであ
23 る。

24 なお、これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いている
25 ことから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性があ
26 る。

27 このことも踏まえ、本専門調査会としては、これらの報告を ADI 設
28 定において考慮すべきでないと考えたため、参考資料として記載する。

29
30 (a) ラット 90 日間経口投与試験 (TERA (1998)、EPA (2000) 及
31 び WHO (2005) で引用 (Daniel ら (1990))) **【第3版評価書で審**
32 **議済】**

33 ラット (各群雌雄各 10 匹) に二酸化塩素水溶液を表 13 のような

¹⁵ WHO による換算。なお、EPA による換算では、400 mg/L が 58.4 mg/kg 体重/日とされている。

1 投与群を設定して、90日間飲水投与する試験が実施されている。

2
3 表 13 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、25、50、100、200 mg/L
mg/kg 体重/日と して換算	雄：0、2、4、6、12 mg/kg 体重/日 雌：0、2、5、8、15 mg/kg 体重/日

4
5 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 6 ・200 mg/L 投与群で、摂餌量の減少
- 7 ・100 mg/L 以上投与群で、鼻甲介の杯細胞の過形成 (雌)
- 8 ・50 mg/L 以上投与群で、水の味の変化に起因すると考えられる
9 飲水量の減少
- 10 ・25 mg/L 以上投与群で、鼻腔の炎症 (雌雄) 及び鼻甲介の杯細
11 胞の過形成 (雄)

12
13 Daniel らによれば、本試験における LOAEL は 25 mg/L (2 mg/kg
14 体重/日相当) であるとされている。

15
16 EPA は、本試験で認められた鼻腔の炎症等の病変は、他の同様の
17 試験では観察されないことから、経口によるものではなく、本物質
18 の鼻からの吸入による直接的な作用によるものとされている。(参
19 照 26、28、56) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3
20 版 14】

21
22 本専門調査会としては、EPA の評価が妥当と考えた。

23
24 (b) ラット2年間経口投与試験 (TERA (1998)、EPA (2000) 及
25 び WHO (2005) で引用 (Haag (1949))) 【第3版評価書で審議済】
26 ラット (各群7匹) に二酸化塩素水溶液を表14のような投与群
27 を設定して、2年間飲水投与する試験が実施されている。

28
29 表 14 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、0.5、1、5、10、100 mg/L
mg/kg 体重/日と して換算	0、0.07、0.13、0.7、1.3、13 mg/kg 体重/日

30
31 その結果、以下のような所見が認められたとされているが、病理
32 組織学的な所見との明らかな相関関係は認められなかったとされ
33 ている。

1 ・ 100 mg/L 投与群で、生存率の大きな低下（雌雄）及び平均生
2 存期間の減少（対照群に対して）

3
4 Haag によれば、本試験の NOAEL は 10 mg/L（1.3 mg/kg 体重/
5 日相当）とされている。

6
7 WHO は、1949 年に行われた試験であるため、現在の評価に用い
8 る価値は限定的である（1949 study has serious limitations）とし
9 ている。

10
11 EPA は、供試動物数が少なく、感受性の高いエンドポイントが限
12 られていることから、本試験の解釈が困難であるとしている。（参
13 照 26、28、56）【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3
14 版 14】

15
16 本専門調査会としては、WHO 及び EPA の評価を妥当と考えた。

17 18 ④ 発がん性

19 a. マウス 85 週間発がん性試験（Kurokawa ら（1986）（EPA（2000）
20 及び WHO（2005）で引用））【第 3 版評価書で審議済】

21 B6C3F₁マウス（各群雌雄各 50 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 15
22 のような投与群を設定して、85 週間飲水投与する試験が実施されてい
23 る。

24
25 表 15 用量設定

用量設定	0（対照群）、250、500 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、36、71 mg/kg 体重/日

26
27 その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされてい
28 る。（参照 26、28、59）【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、
29 第 3 版 17】

30
31 b. ラット 85 週間発がん性試験（Kurokawa ら（1986）（EPA（2000）
32 及び WHO（2005）で引用））【第 3 版評価書で審議済】

33 F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）に亜塩素酸ナトリウムを表 16 の
34 ような投与群を設定して、85 週間飲水投与する試験が実施されている。

35

表 16 用量設定

用量設定	0 (対照群)、300、600 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	雄：0、18、32 mg/kg 体重/日相当 雌：0、28、41 mg/kg 体重/日相当

その結果、腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参考26、28、59)【第3版4(EPA(2000))、第3版9(35)、第3版17】

c. ラット2年間発がん性試験(EPA(2000)、WHO(2005)及びTERA(1998)で引用(Haag(1949))) (再掲)【第3版評価書で審議済】
上述(p38)の試験においても、腫瘍は認められなかったとされている。

d. 参考資料(次亜塩素酸ナトリウム)

(a) マウス103週間及びラット104週間発がん性試験(添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007)で引用(Kurokawa(1986)))【第3版評価書で審議済】

マウス又はラットに次亜塩素酸ナトリウムを表17のような投与群を設定して、103週間又は104週間飲水投与する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定	500、1,000 mg/kg 体重/日 (マウス) 500~2,000 mg/kg 体重/日 (ラット)
------	--

その結果、用量依存的な体重増加抑制が認められたが、生存率及び腫瘍発生率の有意な増加は認められなかったとされている。(参照23)【第3版11】

⑤ 生殖発生毒性

a. マウス生殖毒性試験(Moore & Calabrese(1982)(EPA(2000)及びWHO(2005)で引用)) (再掲)【第3版評価書で審議済】

上述(p34)の報告において、A/Jマウス(F₀:各群10匹)に亜塩素酸ナトリウムを表18-1のような投与群を設定して、妊娠期から授乳期にかけて飲水投与する試験が実施されている。

表 18-1 用量設定 ~~(亜塩素酸イオンとして)~~

用量設定	0 (対照群)、100 mg/L <u>(亜塩素酸イオンとして)</u>
------	--------------------------------------

mg/kg 体重/日 として換算	0、22 mg/kg 体重/日
---------------------	-----------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 18-2 のとおりである。

表 18-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率 39% (対照群 56%) ・児動物の離乳時体重の 14%減少 (対照群比)

Moore & Calabrese によれば、本試験の LOAEL は 100 mg/L (22 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) と推定されている。(参照 26、28、53) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 12】

b. ラット生殖毒性試験 (Calton ら (1987) (EPA (2000)、WHO (2005) 及び TERA (1998) で引用) 【第3版評価書で審議済】

Long-Evans ラット (各群雄 12 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 19 のような投与群を設定して、72~76 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 19 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100、500 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、0.075、0.75、7.5、27 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされているが、Calton らは、毒性学的に比較的小さいものであるとしている。

- ・100 mg/L 以上投与群で、異常精子数の増加及び精子の直進運動性の低下

なお、投与に関連する一般状態の変化、生殖能及び生殖器官の病理組織学的変化は認められなかった。

WHO 及び EPA は、精子への影響に基づいて、NOAEL を 10 mg/L (0.75 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 26、28、56、60) 【第3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 14、第3版 18】

1 本専門調査会としては、精子への影響が認められているが軽微であ
2 り、設定された用量の公比が大きく、また、他の報告 (Gill (2000)
3 (参照 27) 【第 3 版 19】、Meier (1985) (参照 61) 【第 3
4 版 20】) において、より高用量まで同様の影響がみられていないこ
5 とから、当該試験の NOAEL をそのまま ADI 設定の根拠として用い
6 ることは適切でないと判断した。

7
8 c. ラット生殖毒性試験 (Calton ら (1987) (TERA (1998)、EPA (2000)
9 及び WHO (2005) で引用)) (再掲) 【第 3 版評価書で審議済】

10 上述 (p43) の報告において、Long-Evans ラット (各群雄 12 匹又
11 は雌 24 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 20 のような投与群を設定して、
12 雄では交配前 56 日間及び交配中 10 日間飲水投与し、雌では交配前
13 14 日から分娩後 21 日の離乳時まで、交配、妊娠及び授乳期間中を通
14 じて飲水投与する試験が実施されている。

15
16 表 20 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、0.075、0.75、7.5 mg/kg 体重/日

17
18 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 19 ・100 mg/L 投与群で、トリヨードチロニン (T₃) の低下 (21 日齢
20 の雌児、40 日齢の雄児) 及びチロキシン (T₄) 濃度の低下 (40
21 日齢の雌雄児)

22
23 なお、母動物の生殖及び児動物の生存及び成長に投与の影響はみら
24 れなかったとされている。

25
26 WHO は、生殖毒性が認められなかったことから、NOAEL を 100
27 mg/L (7.5 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。
28 (参照 26、28、56、60) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、
29 第 3 版 14、第 3 版 18】

30
31 d. ラット二世世代生殖毒性試験 (Gill ら (2000) (TERA (1998)、EPA
32 (2000) 及び WHO (2005) で引用)、GLP) 【第 3 版評価書で審議済】

33 SD ラット (F₀: 各群雌雄各 30 匹) を用いて亜塩素酸ナトリウムを
34 表 21-1 のような投与群を設定して、雄の交配前 10 週間及び交配期間
35 中、雌の交配前 10 週間、交配、妊娠及び授乳期間中を通じて飲水投
36 与する試験が実施されている。

1 F₀及びF₁における各群の25母体から初産の雌雄の離乳児各1匹を、
 2 次世代を得るための親動物として選抜し、親動物と同濃度の飲水を加
 3 え、生後14週齢で同群内の雌雄を交配させている。70 mg/L 投与群
 4 で、F_{2a} 児数が減少したため、F_{2a} の離乳後に F₁を再交配して得られ
 5 た児を F_{2b} としている。
 6

事務局より：

表題に「二世世代」を追記させていただきましたが、よろしいでしょうか。

北條専門委員、宇佐見専門委員：

問題ないと思います。

7
8 表 21-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、35、70、300 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	F ₀ (雄) : 0、3.0、5.6、20.0 mg/kg 体重/日
	F ₀ (雌) : 0、3.8、7.5、28.6 mg/kg 体重/日
	F ₁ (雄) : 0、2.9、5.9、22.7 mg/kg 体重/日
	F ₁ (雌) : 0、3.8、7.9、28.6 mg/kg 体重/日

9
10 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 21-2 のとおりであ
 11 る。
 12

13 表 21-2 毒性所見

投与群		毒性所見
300 mg/L	F ₁	・脳重量の低下 (生後 11 日雄) ・赤血球指標の低下
	F ₁ 、F ₂	・生存率低下 ・出生時及び授乳期間中の体重減少 ・正向反射達成率の低下 ・性成熟の遅延
70 mg/L 以上	F ₂	・聴覚驚愕反応の低下 (F _{2b} : 生後 24 日)
	F ₀ 、F ₁ 、 F ₂	・嗜好性の低下による飲水量、摂餌量及び体重増加 の減少

14
15 また、以下のような所見が認められたとされている。

16 ・35 及び 70 mg/L 投与群の F₁で、赤血球指標の軽微であるが有意
 17 な変化。なお、背景データの範囲内の変化であったとされている。
 18

19 なお、生殖、生殖器官の病理組織学的所見、精子数及び精子の形態

1 に投与の影響は認められなかったとされている。

2
3 Gill らは、血液毒性に対する NOAEL を 70 mg/L、神経毒性に対す
4 る NOAEL を 300 mg/L としている。(参照 2 7、5 6)【第 3 版 19、
5 第 3 版 14】

6
7 WHO は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F₁及び
8 F₂における脳重量の低下、F₀及び F₁における肝重量の低下を根拠に、
9 NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして))
10 としている⁽¹⁶⁾。(参照 2 8)【第 3 版 9(35)】

11
12 EPA は、70 mg/L 投与群における聴覚驚愕反応の低下、F₀及び F₁
13 における肝重量の低下を根拠に、NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体
14 重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている。(参照 2 6)【第 3 版
15 4(EPA(2000))】

16
17 本専門調査会としては、F_{2b}の 70 mg/L 投与群で認められた聴覚驚
18 愕反応の低下に基づいて、NOAEL を 35 mg/L (2.9 mg/kg 体重/日 (亜
19 塩素酸イオンとして)) と評価した。

20
21 e. ラット発生毒性試験 (Couri ら (1982) (EPA (2000) で引用))【第
22 3 版評価書で審議済】

23 SD ラット (各群 4~13 匹) の妊娠 8~15 日に亜塩素酸ナトリウム
24 を表 22-1 のような投与群を設定して、飲水投与する第 1 試験と強制
25 経口投与する第 2 試験が実施されており、胎児及び新生児に対する影
26 響を検査している。

27
28 表 22-1 用量設定

第1試験	用量設定	0 (対照群)、0.1、0.5、2%
	亜塩素酸イオンとして 換算	0、70、440、610 mg/kg 体重/日
第2試験	用量設定	200 mg/kg 体重/日

29
30 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 22-2 のとおりであ
31 る。

32
¹⁶ WHO において亜塩素酸イオンとしての耐容一日摂取量 (TDI) の設定根拠とされた試験成績である。

表 22-2 毒性所見

	投与群	毒性所見
第1試験	2%	吸収胚の増加

また、第1試験において、以下のような所見が認められたとされている。

- ・0.5%以上投与群で、体重、摂餌量及び飲水量の低下
- ・0.1%以上投与群で、分娩児の頭臀長の短縮（体重には差は認められなかった。）
- ・0.1%投与群で、飲水量の低下

さらに、第2試験においては、全ての母動物が死亡したとされている。

なお、奇形の発現頻度及び児の生後発育には投与の影響はみられなかったとされている。

Couriらは、0.1及び0.5%投与群では発生毒性はみられなかったとしている。

EPAは、影響レベルを0.1%（亜塩素酸ナトリウムとして）としている。（参照26、62）【第3版4(EPA(2000))、第3版21】

本専門調査会としては、0.1%以上投与群で、分娩児の頭臀長の短縮を毒性とは判断せず、2%投与群でみられた吸収胚の増加に基づいて、NOAELを0.5%（亜塩素酸ナトリウムとして）（440 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして））と評価した。

f. ラット生殖毒性試験（Mobleyら（1990）（EPA（2000）及びWHO（2005）で引用））【第3版評価書で審議済】

ラット（各群雌12匹）に亜塩素酸ナトリウムを表23-1のような投与群を設定して、9週間（交配10日前～受胎後35～42日後）飲水投与し、無処置雄ラットと交配させて児を得る試験が実施されている。

表 23-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、20、40 mg/L
亜塩素酸イオンとして換算	0、3、6 mg/kg 体重/日

1 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりである。
2
3

表 23-2 毒性所見

投与群	毒性所見
40 mg/L	一貫した探索行動の低下 (受胎後 36~39 日の児、40 日では変化は認められなかった)

4
5 WHO 及び EPA は、行動影響から、NOAEL を 20 mg/L (3 mg/kg
6 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)) としている⁽¹⁷⁾。(参照 2 6、2 8、
7 2 9) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3 版 22】

8
9 g. ラット発生毒性試験 (Suh ら (1983) (TERA (1998)、EPA (2000)
10 及び WHO (2005) で引用) 【第 3 版評価書で審議済】

11 SD ラット (各群 6~9 匹) に亜塩素酸イオンを含む蒸留水を表 24
12 のような投与群を設定して、交配前と妊娠期間中の 2.5 か月間投与す
13 る試験が実施されている。

14
15 表 24 用量設定 ~~(亜塩素酸イオンとして)~~

用量設定	0 (対照群)、1、10 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、0.1、1 mg/kg 体重/日

16
17 その結果、投与群で異常発生率が増加したが、被験動物数が少ない
18 ため、統計学的に有意とはみなされなかったとされている。(参照 2 6、
19 2 8、5 6、6 3) 【第 3 版 4(EPA(2000))、第 3 版 9(35)、第 3 版 14、
20 第 3 版 23】

21
22 h. ウサギ発生毒性試験 (Harrington ら (1996) (EPA (2000) 及び
23 WHO (2005) で引用) 【第 3 版評価書で審議済】

24 ニュージーランドホワイトウサギ (各群 16 匹) に亜塩素酸ナトリ
25 ウムを表 25-1 のような投与群を設定して、妊娠 7 日から 19 日まで飲
26 水投与する試験が実施されている。

27
28 表 25-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、200、600、1,200 mg/L
亜塩素酸イオン として換算	0、10、26、40 mg/kg 体重/日

¹⁷ EPA において亜塩素酸イオンとしての参照用量 (RfD) の設定根拠とされた試験成績である。

1
2 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりであ
3 る。
4

表 25-2 毒性所見

投与群	毒性所見
600 mg/L 以上	・妊娠ウサギの飲水量及び摂餌量の減少 ・胎児重量の僅かな低下及び化骨遅延胎児の僅かな増加

5
6 なお、催奇形性は認められなかったとされている。
7

8 Harrington らは、NOAEL を 200 mg/L (10 mg/kg 体重/日 (亜塩
9 素酸イオンとして)) と推定している。(参照 26、28、64) 【第
10 3版 4(EPA(2000))、第3版 9(35)、第3版 24】
11

12 i. ラット発生毒性試験 (酒見ら (1999))

13 Wistar ラット (各群雌 20~24 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 26-1
14 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊
15 娠 20 日に胎児検査をする試験が実施されている。
16

17 表 26-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、25、50、100 mg/kg 体重/日
------	------------------------------

18
19 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりであ
20 る。
21

表 26-2 毒性所見

投与群	毒性所見
100 mg/kg 体重 /日	・死亡 ・摂餌量の減少 ・貧血、鎮静、血尿

22
23 なお、胎児に対する影響は認められなかったとされている。(参
24 照 65) 【追加 5】
25

26 本専門調査会としては、本試験における、母動物の一般毒性に係る
27 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL を最高用量で
28 ある 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、ラットにおける催奇形性

1 は認められないと判断した。

2
3 **j. 参考資料**

4 **(a) マウス精子形態異常試験 (Meier ら (1985))**

5 B6C3F1 マウス (各群雄 10 匹) に亜塩素酸ナトリウムを表 27
6 のような投与群を設定して、5 日間強制経口投与した後の 1、3 及
7 び 5 週に精巣上体尾部から採取した精子頭部の形態を観察する試
8 験が実施されている。

9
10 **表 27 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、0.2、0.5、1 mg/mL
亜塩素酸イオン として換算	0、8、20、40 mg/kg 体重/日

11
12 その結果、形態異常精子の出現率に被験物質投与の影響は認め
13 られなかったとされている。(参照 4 9) 【42】

14
15 **k. 参考資料 (二酸化塩素) 【第 3 版評価書で審議済】**

16 WHO 飲料水水質ガイドラインにおける飲水投与試験のうち、亜塩素
17 酸イオンの安全性評価に関与すると考えられるものは以下のとおりであ
18 る。

19 なお、これらの試験結果は、非常に酸性度の強い水溶液を用いている
20 ことから、二酸化塩素でなく、酸による影響を検出している可能性があ
21 る。

22 このことも踏まえ、本専門調査会としては、これらの報告を ADI 設
23 定において考慮すべきでないと考えたため、参考資料として記載する。

24
25 **(a) ラット発生毒性試験 (Suh ら (1983) (TERA (1998) 及び WHO**
26 **(2005) で引用)**

27 SD ラット (各群雌 6~8 匹) に二酸化塩素水溶液を表 28 のような
28 投与群を設定して、交配前と妊娠期間中の 2.5 か月間飲水投与する試
29 験が実施されている。

30
31 **表 28 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、1、10、100 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日

32
33 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

1 ・ 100 mg/L 投与群で、着床数及び出生児数の減少

2
3 WHO は、NOAEL を 10 mg/L (1 mg/kg 体重/日) としている。(参
4 照 2 8、5 6、6 3) 【第 3 版 9(35)、第 3 版 14、第 3 版 23】

5
6 本専門調査会としては、被験動物数が少なく用量の公比が大きく設
7 定されているため、NOAEL は判断できないと考えた。

8
9 (b) ラット発生毒性試験 (Toth (1990) (TERA (1998) 及び WHO
10 (2005) で引用))

11 Long-Evans ラットに二酸化塩素水溶液を表 29 のような投与群を
12 設定して、生後 1~20 日に強制経口投与する試験が実施されている。

13
14 表 29 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、14 mg/kg 体重/日
------	------------------------

15 その結果、以下のような所見が認められている。

- 16 ・ 体重の低値 (生後 11、21 及び 35 日)
- 17 ・ 前脳重量及びタンパク質量の低下 (生後 21 及び 35 日)
- 18 ・ 前脳の DNA 量の低下 (生後 11 及び 21 日)

19
20
21 なお、小脳、嗅球の細胞増殖には、対照群との間に有意な差は認め
22 られず、前脳、小脳、脳幹の病理組織学的変化も認められなかったと
23 されている。

24
25 WHO は、LOAEL を 14 mg/kg 体重/日としている。(参照 2 8、
26 5 6、6 6) 【第 3 版 9(35)、第 3 版 14、第 3 版 25】

27
28 本専門調査会としては、認められた影響は、ラットの低体重に起因
29 するものであり、毒性学的に重要な所見ではないと判断した。

30
31 ⑥ その他 (細胞毒性) 【第 3 版評価書で審議済】

32 a. 参考資料 (微酸性次亜塩素酸水)

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

35 チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (V79 細胞) を用いた微酸性
36 次亜塩素酸水 (pH5.0~5.5、有効塩素濃度 50~80 mg/kg) のコロ
37 ニー形成阻害試験が実施されており、次亜塩素酸水の含有率 12.5%
38 以上で明確な細胞毒性作用が認められたとされている。また、50.0%

1 以上ではコロニーの出現が観察されず、試験から試算した IC₅₀値は
2 20.0%以下であったとされている。(参照 2 3)【第 3 版 11】

3
4 ⑦ アレルゲン性【第 3 版評価書で審議済】

5 a. 参考資料 (微酸性次亜塩素酸水)

6 (a) ウサギ抗原性試験 (添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007) で
7 引用)

8 ニュージーランドホワイトウサギ (雌) を用いた微酸性次亜塩
9 素酸水の皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験及び眼刺激試
10 験が実施されており、異常は認められなかったとされている。(参
11 照 2 3)【第 3 版 11】

12
13 (b) モルモット抗原性試験 (添加物評価書「次亜塩素酸水」(2007)
14 で引用)

15 ハートレイモルモットを用いた微酸性次亜塩素酸水の感作性試
16 験が実施されており、異常は認められなかったとされている。(参
17 照 2 3)【第 3 版 11】

18
19 ⑧ ヒトにおける知見

20 a. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (WHO (2005) で
21 引用))【第 3 版評価書で審議済(参照文献のみ追加) (Lubbers ら (1982、
22 1984a))】

23 21~35 歳の健常男性 (各群 10 名) に亜塩素酸イオンを含む飲料水
24 (1 L/日) を表 30 のような投与群を設定して用量漸増法で飲水経口
25 摂取させる試験が実施されている。

26
27 表 30 用量設定 ~~(亜塩素酸イオンとして)~~

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
------	-------------------------------

28 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

29 ・血清中の尿素窒素、クレアチニン及びその両者の比 (群平均値)
30 の変化。Lubbers らは、臨床病理学的意義はないと結論付けてい
31 る。(参照 6 7、6 8、6 9)【48、49、50】

32
33
34 WHO は、NOAEL を 2.4 mg/L (0.034 mg/kg 体重/日) とすること
35 が可能であると判断している。(参照 2 8)【第 3 版 9(35)】

36
37 b. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (WHO (2005) で
38 引用))【第 3 版評価書で審議済(参照文献のみ追加) (Lubbers ら (1982、

1984a))】

上述 (p52) の報告において、同じ被験者に、亜塩素酸ナトリウムを表 31 のような投与群を設定して、約 12 週間摂取させ、その後 8 週間観察する試験が実施されている。

表 31 用量設定

用量設定	5 mg/L (飲水中、0.5 L/日、亜塩素酸イオンとして)
------	---------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・平均赤血球ヘモグロビン量 (群平均値) の変化。(Lubber らは、時間経過との関連が無く、数値は正常範囲内にあることから、臨床病理学的意義を否定している。) (参照 6 7、6 8、6 9) 【48、49、50】

WHO は、NOAEL を 5 mg/L (36 µg/kg 体重/日相当) (亜塩素酸イオンとして) としている。(参照 2 8) 【第 3 版 9(35)】

c. 介入試験 (Lubber ら (1984b)) 【第 3 版評価書で審議済】

G6PD 欠損の健康な成人男性 (3 名) に亜塩素酸ナトリウムを表 32 のような投与群を設定して、12 週間摂取させ、その後 8 週間観察する試験が実施されている。

表 32 用量設定

用量設定	5 mg/L (500 mL/日、42 µg/kg 体重/日相当 ⁽¹⁸⁾)
------	--

その結果、生化学的及び生理学的指標について、亜塩素酸イオンの摂取による臨床病理学的意義のある変化は認められなかったとされている。(参照 7 0) 【51】

d. 参考資料 (飲料水の副生成物としての亜塩素酸イオン、塩素酸イオン)
(a) 症例対照研究 (Righi ら (2012) (EFSA (2015) で引用)) 【今回の評価書から新たに記載】

2002 年から 2005 年の間に、イタリアにおいて、先天性異常をもつ子供 1917 名とその母親を対象に、子供の先天性異常と飲料水に含まれる消毒剤 (次亜塩素酸ナトリウム又は二酸化塩素) の副生成物 (トリハロメタン、亜塩素酸イオン、塩素酸イオン) への母親のばく露量の関連を検証する症例対照研究が実施されている。妊娠初期の母親の

¹⁸ 体重を 60 kg として換算

1 亜塩素酸イオンへの平均ばく露量は $427 \pm 184 \mu\text{g/L}$ 、塩素酸イオンへの
2 平均ばく露量は $283 \pm 79 \mu\text{g/L}$ であったとされている。

3
4 その結果、 $700 \mu\text{g/L}$ を超える亜塩素酸イオンにばく露した女性では、
5 腎臓障害 (OR (調整オッズ比) : 3.30 ; 95% IC (信頼区間) : 1.35 ~
6 8.09)、腹壁障害 (OR: 6.88 ; 95% IC: 1.67 ~ 28.33)、口蓋裂 (OR: 4.1 ;
7 95% IC: 0.98 ~ 16.8) をもつ子供が生まれるリスクが高いことが示さ
8 れ、また、 $200 \mu\text{g/L}$ を超える塩素酸イオンにばく露した女性では、閉
9 塞性尿路障害 (OR: 2.88 ; 95% IC: 1.09 ~ 7.63)、口蓋裂 (OR: 9.60 ;
10 95% IC: 1.04 ~ 88.9)、二分脊椎 (OR: 4.94 ; 95% IC: 1.10 ~ 22) をも
11 つ子供が生まれるリスクが高いことが示された。

12
13 Righi らは、上記の異常の母体由来の原因 (食事、アルコール及び
14 コーヒーの摂取、喫煙習慣、水道水の摂取、水泳及びシャワーや入浴
15 の習慣) は認められず、異常例数も 13 ~ 36 例 (塩素酸の場合) と少
16 数であることから、他の試験で確認する必要があるとしている。(参照
17 34、71) 【13(EFSA(2015) p49)、24Table6】

18
19 (b) 疫学試験 (Aggazzotti ら (2004) (JECFA (2008) 及び EFSA
20 (2015) で引用) 【今回の評価書から新たに記載】

21 1999 年から 2000 年の間に、イタリアにおいて、症例対照研究が実
22 施されている。総症例数 1,194 例において、343 例が早産 (26 ~ 37 週)、
23 239 例が低体重出生児、612 例が正常児であったとされている。消毒
24 剤の副産物のばく露は、妊娠中の母親の習慣についてのアンケート、
25 母親の自宅に供給されている水を直接サンプリングすることにより評
26 価されている。

27
28 その結果、トリハロメタンレベルは低く (中央値 $1.1 \mu\text{g/L}$)、亜塩素
29 酸塩及び塩素酸塩レベルは比較的高い (亜塩素酸塩 : 中央値 216.5
30 $\mu\text{g/L}$ 、塩素酸塩 : 中央値 $76.5 \mu\text{g/L}$) とされている。(参照 72) 【23】

31
32 Aggazzotti らは、消毒剤の副産物と早産の関連はないが、低体重出
33 生児との用量相関性を示唆している。しかし、本試験結果は、統計学
34 的に有意ではなく (信頼区間は 1.0 と低い)、吸入ばく露も含まれるこ
35 とから、亜塩素酸塩又は塩素酸塩の直接的ばく露の影響の証拠である
36 とは説明できないとしている。(参照 4、34、72) 【12(JECFA(2008)
37 p37)、13(EFSA(2015) p49)、23】
38

1 (2) 塩素酸イオン

2 ① 遺伝毒性【今回の評価書から新たに記載】

3 塩素酸塩に関する遺伝毒性の試験成績は、表 33 のとおりである。

4
5 表 33 塩素酸塩に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷 (<i>in vitro</i>)	コメット試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	塩素酸ナトリウム	0.001、0.01、0.1、0.2 mg/L	0.001 mg/L (最低用量) で陽性	Feretti ら (2008) (参照 4 8) 【45p4080 表 8】
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537)	塩素酸ナトリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2015) で引用 (Hossack ら (1978)) (参照 3 4) 【13(EFSA(2015))p43 表 14】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	塩素酸ナトリウム	最高用量 3,600 µg/plate	陽性 (TA1535、12 µmole/plate、代謝活性化系存在下のみ)	Gocke ら (1981) (EFSA (2015) で引用) (参照 3 4、7 3) 【13(EFSA(2015))p43 表 14、追加 7】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	塩素酸ナトリウム	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	EFSA (2015) で引用 (May & Hodson-Walker (1989)) (参照 3 4) 【13(EFSA(2015))p43 表 14】
	復帰突然変異試験 (GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535)	塩素酸ナトリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	NTP (2005) (参照 7 4) 【41(NTPp 219 表 E1)】
	変異原性試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	塩素酸ナトリウム	最高用量 5,000 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	ECHA (2015) (参照 7 5) 【44】
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	小核試験	ほ乳類培養細胞 (HepG2)	塩素酸ナトリウム	最高用量 0.2 mg/L	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Feretti ら (2008) (参照 4 8) 【45p4080 表 9】

) 染色体異常 (in vivo)	染色体異常試験	マウス(CD-1、各群雌雄各4匹、骨髄)	塩素酸ナトリウム	0.2、0.5、1 mg/日 単回又は5日間強制経口投与	陰性	Meierら(1985)(参照49)【42p206表II】
	小核試験	マウス(NMRI、各群雌雄各2匹、骨髄)	塩素酸ナトリウム	2,128、3,192、4,265 mg/kg 体重 強制経口投与	陰性	Gockeら(1981)(EFSA(2015)で引用)(参照34、73)【13(EFSA(2015))p45表15、追加7】
		マウス(CD-1、各群雌雄各5匹、骨髄)	塩素酸ナトリウム	0.2、0.5、1 mg/日 5日間強制経口投与	陰性	Meierら(1985)(参照49)【42p206表1】
		マウス(CD-1、骨髄)	塩素酸ナトリウム	200~5,000 mg/kg 体重 強制経口投与	陰性	EFSA(2015)で引用(Mackay & Bootman(1989))(参照34)【13(EFSA(2015))p45表15】
	小核試験(GLP)	マウス(B6C3F ₁ 、末梢血)	塩素酸ナトリウム	125~2,000 mg/L 3週間飲水投与	陰性	NTP(2005)(参照74)【41(NTP)p219】

1

事務局より：

マウス小核試験(Gockeら(1981))について、原著をもとに試験条件を追記いたしました。

2

【第147回調査会と同様です。】

【in vitro コメントアッセイについて】

事務局より：

コメントアッセイにおいて、最低用量のみ陽性とされていますが、これについてはどのように考えたらよろしいでしょうか。

山田専門委員：

著者らは論文の中で下記のように考察しています。

今回の実験条件で、クロスリンクのような別のクラスの DNA 損傷も生じていることがわかっており、おそらくそれが原因で電気泳動の際の移動度が遅れたのではないかと？

※コメットアッセイはケミカルで処理した DNA をスライドグラスに乗せて（アガロースゲルで包む）電気泳動して、DNA 損傷がある DNA ほど、溶け出して先へと流れていくという原理なので、DNA の移動が遅れるような条件になると、一見陰性のような結果になるわけです。

We also noted that chlorate treatment decreased in a dose-dependent manner the cells' tail intensity values. The comet assay indicates DNA damage arising from single or double strand breaks and, in our experimental conditions (electrophoresis pH > 13), also reveals other classes of DNA damage (e.g. DNA:DNA or DNA:protein cross-linking, alkali-labile sites) and incomplete DNA repair. The results obtained in this study following chlorate in vitro treatment might be due to the formation of DNA:DNA cross-links, which are in fact the only known DNA modifications causing an actual decrease in DNA migration (Hartmann and Speit, 1994).

DNA 損傷は生じている、種類が違うだけという考察なので、結論としては、やはり「陽性」の記述は残すべきと考えます。

戸塚専門委員：

コメットアッセイ陽性の件ですが、私も山田先生と同じく、陽性と取るべきと考えます。DNA-DNA あるいは DNA-protein クロスリンクを起こすような薬剤には抗がん剤などがあり、こういった薬剤は直接 DNA やタンパクと結合して DNA 同士や DNA とタンパク質を架橋するので、突然変異も誘発します。

中江専門委員：

陽性結果である *in vitro* コメットアッセイについて言及する必要があります。

1
2
3
4
5
6
7
8

以上より、本専門調査会としては、塩素酸ナトリウムは、細菌を用いた復帰突然変異試験において TA1535 で弱い陽性の結果が得られているが、GLP 準拠試験を含む他の 3-2 試験では陰性であることから、~~in vitro~~ では遺伝子突然変異誘発の懸念はないと考えられた。また、コメット試験の陽性結果については、著者らは DNA-DNA クロスリンクの生成を示唆するものと考えているが、塩素酸イオンもしくは塩素酸ナトリウムによる DNA-DNA クロスリンクの生成は考えにくい。また、用

1 量依存性がないことから、遺伝子突然変異がないことと矛盾すると考えた。
2 したがって、最低用量でのみ観察され用量依存的に減少する DNA
3 損傷が突然変異に結び付くとは考えにくいと判断した。さらに、同じ系
4 (HepG2) で実施されほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験でも陰
5 性の結果が得られている。したがってことから、塩素酸ナトリウムの *in*
6 *vitro* での遺伝毒性は問題ないと考えられた。

7 加えて、*in vivo* のマウスを用いた染色体異常試験及び小核試験でも
8 陰性の結果が得られている。このように、塩素酸塩のデータを基に塩素
9 酸イオンの遺伝毒性を評価した結果、

10 以上より、本専門調査会としては、塩素酸イオンについては、生体
11 にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。
12

山田専門委員、戸塚専門委員：

第 147 回調査会の審議を踏まえ、遺伝毒性のまとめの文章を修正いたしました。

事務局より：

塩素酸「塩」のデータから塩素酸「イオン」の評価をする点については、安全性の冒頭に記載しておりますので、個別の項目からは削除させていただいております。

13
14 ② 急性毒性【今回の評価書から新たに記載】

15 塩素酸ナトリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表
16 34 のとおりである。

17
18 表 34 塩素酸ナトリウムの経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット	7,000~8,000	4 6 【33(Smith(2012))表 4】 (Smith (2012) で引用 (Frank (1948)))
ラット	雄 4,950 雌 6,250	3 4 【13(EFSA(2015))p36】 (EFSA (2015) で引用 (Damske & Meckler (1981)))
ラット	雌雄 >5,000	3 4 【13(EFSA(2015))p36】 (EFSA (2015) で引用 (Shapiro (1991)))

19
20 ③ 亜急性反復投与毒性（甲状腺毒性を除く）【今回の評価書から新たに記
21 載】
22

事務局より：

第 147 回調査会の審議を踏まえ、以下の方針に基づき、記載を整備しました。

○「反復投与毒性（甲状腺毒性を除く）」及び「反復投与毒性（甲状腺毒性）」の2つの項目の内容につきましては、「亜急性毒性」の1つの項目にまとめ、動物種及び文献の年代の順番に並び替えました。なお、試験全体の記載場所の並び替えにつきましては、見づらくなりますので、修正履歴付きにはしていません。

○本専門調査会としてのNOAEL/LOAELの判断の記載につきましては、雌雄別に値を記載いたしました。なお、項目を「亜急性毒性」の1つにまとめたことに伴い、あえて“甲状腺毒性に係る”NOAEL/LOAELは記載していません。

○試験自体が、片方の性別のみの動物で行われている場合、本専門調査会としてのNOAEL/LOAELの判断に際して、“雄で～”あるいは“雌で～”と記載する必要はありませんでしょうか。（以下の案では、記載していません。）

中江専門委員：

論理的には必要ありませんが、わかりやすさという意味では記載しておく方が親切です。

~~塩素酸イオンを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。なお、重要なエンドポイントと考えられる甲状腺毒性を確認している試験については、別途「④反復投与毒性（甲状腺毒性）」にまとめている。~~

事務局より：

項目を「亜急性毒性」の1つにまとめたことに伴い、甲状腺毒性を重要なエンドポイントと考える旨の記載は、“亜急性毒性のまとめ”に移動しました。

a. マウス 21 日間**飲水経口**投与試験（NTP（2005）及び EFSA（2015）で引用（Hooth ら（2001）））

B6C3F₁マウス（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 35 のような投与群を設定して、21 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 35 用量設定

用量設定	0（対照群）、125、250、500、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日として換算	雄：0、20、45、90、175、350 mg/kg 体重/日 雌：0、20、45、95、190、365 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ¹⁹	雄：0、16、35、70、137、273 mg/kg 体重/日 雌：0、16、35、74、148、285 mg/kg 体重/日

¹⁹ EFSA による換算

1 その結果、平均体重及び摂水量に変化はなく、臨床学的所見にも投
2 与に関連した影響は認められなかったとしている。(参照 3 4、7
3 4、7 6) 【13(EFSA(2015) p36)、41(NTP) p5・40、46】

4
5 また、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の僅かな減少が雌雄
6 で認められたが、溶血がないことから投与に関係していないとしてい
7 る。

8
9 EFSA (2015) は、本試験の NOAEL を最高用量である 2,000 mg/L
10 (雄: 350 mg/kg 体重/日、雌: 365 mg/kg 体重/日) としている。(参
11 照 3 4) 【13(EFSA(2015)p36)】

12
13 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を最高用量である 2,000
14 mg/L (雄: ~~350 mg/kg 体重/日~~ (273 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンと
15 して) ~~)-~~、雌: ~~365 mg/kg 体重/日~~ (285 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオ
16 ンとして) ~~)-~~) と判断した。

17
18 **b. マウス 105 日間飲水経口投与試験 (EFSA (2015) で引用 (Hooth
19 ら (2001)))**

20 B6C3F₁マウス (各群雌 6 匹) に塩素酸ナトリウムを表 36 のよう
21 な投与群を設定して、105 日間飲水投与する試験が実施されている。

22
23 **表 36 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 g/L
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、50、100、200、400、600 mg/kg 体重/日

24
25 その結果、甲状腺において投与に関連した毒性所見は、観察されな
26 かった (参照 7 6) 【46】

27
28 EFSA (2015) は、甲状腺に組織学的な影響は認められなかったが、
29 詳細は報告されていないとしている。(参照 3 4) 【13(EFSA(2015)
30 p37)】

31
32 本専門調査会としては、甲状腺に毒性所見がないことを除き、詳細
33 が不明であるため、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

34
35 **c-a. ラット 90 日間経口投与試験 (WHO (2005)、JECFA (2008) 及
36 び EFSA (2015) で引用 (Barrett (1987a) (原著論文未確認)))**

1 SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に塩素酸ナトリウムを表 37-1 のよ
2 うな投与群を設定して、3 か月間強制経口投与する試験が実施されて
3 いる。

4
5 表 37-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽²⁰⁾	0、8、79、788 mg/kg 体重/日

6
7 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 37-2 のとおりであ
8 る。

9 表 37-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下（貧血、ただし統計学的有意差は雌のみ） ・副腎の絶対・相対重量減少

10
11 なお、死亡率、肉眼的所見、行動、体重、摂餌量、臨床化学的所見、
12 解剖学的所見、病理組織学的所見において、投与に関連した影響はな
13 かったとしている。（参照 4、28）【12(JECFA(2008))、第 3 版 9(35)】

14
15 JECFA（2008）は、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日
16 （79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断している。また、
17 WHO（2005）及び EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を
18 100 mg/kg 体重/日（79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判
19 断している。（参照 4、28、34）【12(JECFA(2008))、第 3 版 9(35)p12、
20 13(EFSA(2015)p38)】

21
22 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を雌雄ともに 100 mg/kg
23 体重/日（79 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして））と判断した。

24
25 ~~d.b.~~ ラット 90 日間経口投与試験 (McCauley ら(1995) (WHO(2005)、
26 JECFA (2008) 及び EFSA (2015) で引用)

27 SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 38-1 のよ
28 うな投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

29

²⁰ JECFA による換算

1
2
3
4
5
6

表 38-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、3、12、48 mmol/L
mg /kg 体重/日として換算 (塩素酸イオンとして) (19)	雄：0、30、100、510 mg/kg 体重/日 雌：0、41、158、797 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 38-2 のとおりである。

表 38-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
48 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重の減少 ・相対重量の減少 (心臓、腎臓及び肝臓) ・相対重量の増加 (脳及び精巣) ・赤血球数、白血球数及びヘマトクリット値の減少 ・血清コレステロール増加 ・脳下垂体前葉クロム親和性細胞及び好酸性細胞の細胞質空胞化の重篤度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重の減少 ・相対重量の減少 (副腎、胸腺及び脾臓) ・相対重量の増加 (脳) ・脳下垂体前葉クロム親和性細胞及び好酸性細胞の細胞質空胞化の頻度及び重篤度の増加
12 mmol/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの減少、小型でコロイドを持たない腺管の増加) の頻度及び重篤度の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの減少、小型でコロイドを持たない腺管の増加) の頻度及び重篤度の増加

7
8
9
10
11
12
13
14
15

なお、以下のような臨床化学的所見が認められたとされているが、McCauley らは、雄の血清コレステロール増加も含めて、正常値の範囲内であることから、塩素酸塩に由来する所見であるか疑わしいとしている。

- ・ 48 mmol/L 投与群の雄で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び無機リンの血中濃度の減少
- ・ 12 mmol/L 以上投与群の雄で、カルシウム及びクレアチニンの血

1 中濃度の減少

2 ・ 3.0 mmol/L 投与群の雌で、尿素窒素の血中濃度の減少

3
4 McCauley らは、本試験の NOAEL を、雄で 30 mg/kg 体重/日（塩
5 素酸イオンとして）、雌で 41 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）⁽²¹⁾
6 としている。（参照 3 4、7 7）【13(EFSA(2015)p38)、38】

7
8 WHO (2005) 及び JECFA (2008) は、本試験の NOAEL を 30 mg/kg
9 体重/日（塩素酸イオンとして）と判断している。（参照 4、2 8）
10 【12(JECFA(2008)p18)、第 3 版 9(35p12)】

11
12 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を 3 mmol/L（雄：~~30~~
13 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）、雌：~~41~~ mg/kg 体重/日（塩
14 素酸イオンとして））と判断した。

15
16 e-e. ラット 21 日間飲水経口投与試験（Hooth ら（2001）（NTP（2005）
17 及び EFSA（2015）で引用）

18 F344/N ラット（各群雌雄各 10 匹）に塩素酸ナトリウムを表 39-1
19 のような投与群を設定して、21 日間飲水投与する試験が実施されてい
20 る。

21
22 表 39-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、125、250、500、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、20、35、75、170、300 mg /kg 体重/日 雌：0、20、40、75、150、340 mg /kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、16、27、59、133、234 mg /kg 体重/日 雌：0、16、31、59、117、265 mg /kg 体重/日

23
24 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 39-2 のとおりであ
25 る。

26
27 表 39-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/L	心臓重量の減少（雄）
1,000 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイド枯渇・濾胞上皮過形成）の頻度及び重篤度の増加（雌）
500 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイド枯渇・肥大・濾

²¹ 原著では、本試験の NOAEL を、雄で 0.36 mM/kg 体重/日、雌で 0.50 mM/kg 体重/日としているが、本評価書では、EFSA（2015）による換算値を用いて記載した。

	胞上皮過形成) の頻度及び重篤度の増加 (雄)
250 mg/L 以上	甲状腺肥大頻度の増加 (雌)
125 mg/L 以上	用量依存的な分葉核好中球数の減少 (2,000 mg/L 投与群での減少率は、雄で 64%及び雌で 51%)

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2,000 mg/L 投与群の雄で、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の僅かな減少

平均体重及び摂水量に変化はなかったとされている。

また、分葉核好中球数の減少の原因については、明らかでないとしながらも、循環好中球プールから辺縁好中球プールに再分配されたことを意味する可能性があると考えしている。(参照 7 6 7 4、7 7)

【41(NTP) p29、46】

なお、EFSA (2015) は、以下の所見を追加している。

- ・ 1,000 mg/L 投与群以上の雌で、ヘモグロビン濃度の減少

EFSA (2015) は、本試験における NOAEL を雄で 35 mg /kg 体重 /日 (27 mg /kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))、雌で 40 mg /kg 体重/日 (31 mg /kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) としている。(参照 3 4) 【13(EFSA(2015) p37)】

本専門調査会としては、本試験における LOAEL を雌雄ともに ~~125 mg/L、20 mg/kg 体重/日 (16 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))~~、~~甲状腺毒性に係る NOAEL を 20 mg/kg 体重/日 (16 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))~~と判断した。

f ♀. ラット 4、21、90 日間経口飲水投与試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015) で引用))

F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 40-1 のような投与群を設定して、4、21 及び 90 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 40-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.125、1.0、2.0 g/L
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	雄 : 0、16、133、234 mg /kg 体重/日 雌 : 0、16、117、265 mg /kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 40-2 のとおりである。(参照 7 6) 【46】

表 40-2 毒性所見

投与群	投与期間	毒性所見
2.0 g/L	21 日	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃量及びT₄量の減少(雌雄) ・TSH 量の増加(雌)
	90 日	<ul style="list-style-type: none"> ・TSH 量の増加(雌雄)
1.0 g/L 以上	4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃量及びT₄量の減少(雌雄) ・TSH 量の増加(雌雄)
	21 日	<ul style="list-style-type: none"> ・TSH 量の増加(雄) ・甲状腺の病理組織学的変化(コロイドの枯渇、濾胞上皮過形成)(雌雄)

投与群	毒性所見
2.0 g/L	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃量及びT₄量の減少(雌雄：21 日) ・TSH 量の増加(雄：90 日、雌：21 日及び90 日)
1.0 g/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃量及びT₄量の減少(雌雄：4 日) ・TSH 量の増加(雄：4 日及び21 日、雌：4 日) ・甲状腺の病理組織学的変化(コロイドの枯渇、濾胞上皮過形成)(雌雄：21 日)

事務局より：

毒性所見の整理の仕方を変更しました。内容に修正はございません。

EFSA (2015) は、本試験における NOAEL を 16 mg /kg 体重/日 (塩素酸イオンとして) としている。(参照 3 4) 【13(EFSA(2015) p37)】

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

g-e. ラット 90 日間経口飲水投与試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015) で引用))

F344 ラット (各群雄 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 41-1 のような投与群を設定して、90 日間飲水投与する試験が実施されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

表 41-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、10、100、1,000、2,000 mg/L
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、0.07、0.7、7、70、140 mg /kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 41-2 のとおりである。

表 41-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/L 以上	甲状腺濾胞上皮過形成の増加
1 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化 (コロイドの枯渇、肥大 ⁽²²⁾) の頻度の増加

Hooth らは、甲状腺におけるコロイドの枯渇の頻度は、**1.0 mg/L** 以上投与群の雌雄で同等であったとしている。肥大の頻度については、用量依存的でないとしている。(参照 7 6) 【46】

EFSA (2015) は、甲状腺濾胞細胞の過形成の発生と重症度は、投与量に依存しており、1,000 mg/L 以上で有意に増加しているとしている。(参照 3 4) 【13(EFSA(2015) p37)】

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

h-f. ラット 105 日間経口飲水投与毒性試験 (Hooth ら (2001) (EFSA (2015) で引用))

F344 ラット (各群雌 6 匹) に塩素酸ナトリウムを表 42-1 のような投与群を設定して、105 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 42-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500、1,000、2,000、4,000、6,000 mg/L
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、35、70、140、281、421 mg /kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 42-2 のとおりである。

²² 1,000 mg/L においては統計学的有意差が認められていない。

表 42-2 毒性所見

投与群	毒性所見
6,000 mg/L	甲状腺肥大の頻度及び重篤度の増加
2,000 mg/L 以上	甲状腺の病理組織学的変化（コロイドの枯渇、濾胞上皮過形成）の頻度及び重篤度の増加

(参照 3 4、7 6) 【13(EFSA(2015) p38)、46】

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

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

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に塩素酸ナトリウムを表 43 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 43 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、60、360 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算	0、8、47、284 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 60 mg/kg 体重/日以上投与群 (第 6 週) 及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、メトヘモグロビン血症。なお、試験実施者によれば、これらの所見は、正常範囲であり、投与に関連する影響ではないとされている。

体重、摂餌量、臨床化学的所見、臓器重量、肉眼所見、解剖学的所見、病理組織学的所見に投与に関連した影響はなかったとされている。

WHO (2005)、JECFA (2008) 及び EFSA (2015) は、本試験における NOAEL を、360 mg/kg 体重/日 (282 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) と判断している。(参照 4、2 8、3 4) 【12(JECFA(2008))、第 3 版 9(35p12)、13(EFSA(2015)p40)】

本専門調査会としては、メトヘモグロビン血症に関する詳細が不明であるため、本試験における NOAEL を判断できないと考えた。

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

1 アフリカミドリザル（雄 5 匹及び雌 7 匹）に用量漸増法で塩素酸ナ
2 トリウムを表 44-1 のような投与群を設定して、投与期間に 6～9 週間
3 の休薬期間を設けて 30～60 日間飲水投与する試験が実施されている。

4
5 表 44-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、25、50、100、200、400 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算 ⁽²³⁾	0、3、6、12、23、46 (54.2±38) mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、2.3、4.7、9.4、18、36 mg/kg 体重/日

6
7 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 44-2 のとおりであ
8 る。

9 表 44-2 毒性所見

投与群	毒性所見
400 mg/L	・血清チロキシン (T₄) 量の減少
25 mg/L 以上	・赤血球数、赤血球指数及びヘモグロビン量の減少 (た だし、安定した変化ではない)

10
11 なお、亜塩素酸塩の投与途中にみられたヘモグロビン及び赤血球の
12 合成についてのリバウンド効果は、塩素酸ナトリウム投与の場合、明
13 らかでなかったとされている。

14
15 EFSA (2015) は、本試験は、実験手法に不備があるため、用量を
16 正確に判断することは難しいとしている。(参照 4、34、58)
17 【12(JECFA(2008))、13(EFSA(2015)p40)、39】

18
19 本専門調査会としては、当該試験は同一個体を用いた用量漸増法に
20 よる試験であり、NOAEL を判断できないと考えた。

21 中江専門委員：

原著【39】を確認し、400 mg/L の血清チロキシン (T₄) 量の減少の所見を削除い
たしました。

22
23 ~~④—反復投与毒性(甲状腺毒性)—【今回の評価書から新たに記載】~~

24 ~~k.g. 亜急性反復投与毒性(甲状腺毒性)のまとめ~~

25 本専門調査会としては、塩素酸塩を被験物質とした亜急性毒性試験に

²³ JECFA (2008) により、飲水量 580 mL/日、平均体重 5 kg として換算された。

1 における重要なエンドポイントは、甲状腺毒性であると考えた。

2
3 ラット 90 日間経口投与試験 (Hooth ら (2001))、ラット 4、21、90
4 日間経口投与試験 (Hooth ら (2001)) 及びラット 105 日間経口投与試
5 験 (Hooth ら (2001)) の知見を総合的に判断すると、本専門調査会と
6 しては、少なくともラット 90 日間経口投与試験 (Hooth ら (2001))
7 の 100 mg/L (7 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) 以下投与群で
8 認められた、コロイドの枯渇及び肥大の頻度の増加は、甲状腺ホルモン
9 への影響を伴うものではなく、一過性の変化であると考えられることか
10 ら、同試験の 1,000 mg/L (70 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))
11 以上投与群で認められた同所見とは質的に異なるものであり、恒常性・
12 進展性のない変化であると考えた。

13
14 したがって、本専門調査会としては、ラット 90 日間経口投与試験
15 (Hooth ら (2001)) において 100 mg/L (7 mg/kg 体重/日 (塩素酸イ
16 オンとして)) 以下投与群で認められた所見を、食品健康影響評価に用
17 いるのは適当でないと判断した。

18
【第 147 回調査会と同様です。】

中江専門委員：

- ・甲状腺毒性に関するまとめを設定する
- ・ e の試験 (ラット 90 日) において、重篤度が高く限局性が低いのは、1,000 及び 2,000 mg/L
- ・ f の試験 (ラット 105 日、e よりも長期) において、2,000、4,000 及び 6,000 mg/L で毒性影響が認められる (500 及び 1,000 mg/L では認められない)
- ・ c の試験 (ラット 21 日) において、125 mg/L では甲状腺に係る毒性影響は認められない
- ・ 以上より、低用量では、重篤度が低く限局性が高いことから、可逆性で一過性の変化と言えるのではないか。よって、高用量での毒性と低用量での毒性は質的に異なると言えるのではないか
- ・ それぞれの試験に対する NOAEL/LOAEL 等の値は記載したとおりだが、これらの試験から総合的に判断した場合、低用量での毒性所見から甲状腺に係る NOAEL/LOAEL 等の値をとる必要はないと考える

吉田委員・山添委員：

- ・ 複数の試験を総合的に考えて、投与による影響と毒性影響の境目を判断いただくことは可能でしょうか。
- ・ d の試験 (ラット 4、21、90 日) において、ホルモンへの影響が測定されており、

短期間における影響の方が長期間よりも大きいと推察される。よって、一過性の変化と言えるのではないか (Figure1 参照)

・同じく d の試験において、125 mg/L で毒性影響は認められない。よって、e の試験 (ラット 90 日) における 100 mg/L 以下、とりわけ、1 及び 10 mg/L で認められる所見については、投与に関連する影響としてはとらざるを得ないが、d の試験においてホルモンへの影響がないことも踏まえ、毒性影響とする必要はないのではないか。(発がん性の b の試験 (ラット 2 年) においては、125 mg/L で甲状腺濾胞上皮肥大が認められているため、100 mg/L については明確に判断できない可能性がある)

中江専門委員：

用量依存的に規模が拡大する一連の変化について、あるところを毒性でない影響、別のところを毒性影響と区別することは、科学的に好ましくありませんし、科学と異なる次元でも、結論ありきでの恣意的な判断であるとの謗りを受ける怖れがあり、それら両方の観点から避けるべきです。このひとつの試験の評価はあくまで最低用量を LOAEL とせざるを得ず、しかし複数の試験を総合的に評価した場合に「低用量の変化は、毒性影響であるが、恒常性・進展性を獲得しホルモンレベル異常も伴うようになった高用量の変化と質的に違う」という立場を取るべきと考えます。

石塚専門委員：

最後に総合的な判断をするとし、e および d のそれぞれの論文に関してはそれぞれの判断評価をする方が良いと思いました。そういったしますと、やはり一旦、各論文で、d の試験では、NOAEL は 16 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして) e の試験では、LOAEL が 0.07 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして) との評価になると思われます。その後に、「まとめ」として総合的な評価を記載してはいかがでしょうか？

1
2
3
④⑤ ~~発がん性~~慢性毒性 【今回の評価書から新たに記載】

事務局より：

第 147 回調査会の審議を踏まえ、「発がん性/慢性毒性」の項目の内容につきましては、「慢性毒性」及び「発がん性」の 2 つの項目に分けました。従いまして、慢性毒性の項目の所見には、発がん性に関する所見は記載しておりません。

- 4
5
6
7
8
9
10
a. マウス 2 年間~~発がん性~~慢性毒性/~~発がん性~~試験 (NTP (2005)、JECFA (2008) 及び EFSA (2015) で引用)
B6C3F₁マウス (各群雌雄各 50 匹) に塩素酸ナトリウムを表 45-1 のような投与群を設定して、2 年間飲水投与する試験が実施されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

表 45-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、40、80、160 mg/kg 体重/日 雌：0、30、60、120 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、31、62、125 mg/kg 体重/日 雌：0、23、47、94 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 45-2 のとおりである。

表 45-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軽微な甲状腺濾胞細胞肥大の増加 (雌) ・ 卵巣の顆粒膜細胞過形成の増加 (雌)
500 mg/L 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ・ 膵島の腺腫及び癌合算での増加傾向 (2,000 mg/L で背景値を超える) (雌) ・ ・ 骨髄の過形成の増加 (雌)

なお、生存率及び飲水量は対照群と変わらず、投与 84 週以後の 500 mg/L 又は 1,000 mg/L 投与群及び投与 88 週以後の 2,000 mg/L 投与群の雌では、対照群より体重が低かったとしている。

試験実施者によれば、~~雄では、本試験の投与量で発がん性は認められないとしている。また、雌では、500 mg/L 又は 1,000 mg/L 投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に高く、2,000 mg/L 投与群でも統計学的に有意でないが増加していたが、一次的な用量相関性がないこと及び肝細胞腺腫と合算すると発生頻度の増加がないことより、投与に関連した変化でなかったとしている。さらに、1,000 mg/L 投与群の雌では、甲状腺の嚢胞状変性が有意に増加していたが、一次的な用量相関性がないことより、加齢性病変であって投与に関連した変化でなかったとしている。~~

中江専門委員：

上記段落は、“試験実施者によれば、～”というこで、試験実施者の見解のみを反映するよう、“一次的な用量相関性がないことより、”を削除いたしました。

EFSA (2015) は、本試験の最低用量投与群の雌で認められた体重増加の抑制及び膵臓ランゲルハンス島細胞の腺腫発生の増加の結果では、NOAEL を設定できず、LOAEL を 30mg/kg 体重 (23 mg/kg 体重 (塩素酸イオンとして)) と判断している。(参照 4、34、74)

1 【12(JECFA(2008) p18)、13(EFSA(2015) p40)、41(NTP) p53】

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

7
8 b. ラット2年間~~発がん性~~慢性毒性~~発がん性~~試験 (NTP (2005)、
9 JECFA (2008) 及び EFSA (2015) で引用、GLP)

10 F344/N ラット (各群雌雄各 50 匹) に塩素酸ナトリウムを表 46-1
11 のような投与群を設定して、2 年間飲水投与する試験が実施されてい
12 る。

13
14 表 46-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、125、1,000、2,000 mg/L
mg/kg 体重/日 として換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、5、35、75 mg/kg 体重/日 雌：0、5、45、95 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	雄：0、4、27、59 mg/kg 体重/日 雌：0、4、35、74 mg/kg 体重/日

15
16 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 46-2 のとおりであ
17 る。

18
19 表 46-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2,000 mg/L	・脾臓の造血細胞の増加 ・甲状腺濾胞細胞癌の増加	・甲状腺濾胞上皮石灰化の増加 ・甲状腺濾胞細胞腺腫及び癌合算での増加
1,000 mg/L 以上	骨髄の過形成の増加	甲状腺濾胞上皮の肥大及び石灰化の増加
125 mg/L 以上	甲状腺濾胞上皮肥大の増加	

20
21 なお、生存率、平均体重及び飲水量は対照群と変わらなかったとし
22 ている。

23 ~~また、雄の 2,000 mg/L 投与群で単核球性白血病が増加したが、試験~~
24 ~~実施者は、その頻度が全投与群で背景値の範囲であるとともに、対照群~~

1 ~~の頻度が背景値の下限及び投与群の頻度の平均値に近似することより、~~
2 ~~この病変の増加が塩素酸ナトリウムの投与に関係したものでないと結論~~
3 ~~付けている。(参考72)【41(NTP)】~~

4
5 EFSA (2015) は、雌における甲状腺濾胞細胞に局限した石灰化の
6 重症度は、2,000 mg/L で増加していたが、これが一般的な加齢変化で
7 あるものの、塩素酸ナトリウムのばく露で発生が増加した可能性があ
8 るとしている。

9
10 EFSA (2015) は、雄の最低投与量での甲状腺濾胞細胞の肥大の増
11 加の結果からでは NOAEL は設定できず、LOAEL を 5 mg/kg 体重/
12 日 (4 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) と判断している。

13
14 JECFA (2008) は、本試験から NOAEL を得られなかったことか
15 ら、雄における甲状腺濾胞細胞の肥大の増加を根拠にベンチマークド
16 ース (BMD) アプローチを適用し、BMDL₁₀ を 1.1 mg/kg 体重/日
17 (塩素酸イオンとして) としている。(参照4、34)【12(JECFA(2008))、
18 13(EFSA(2015) p41・42)】

19
20 本専門調査会としては、本試験におけるついて、一般毒性の雄で
21 LOAEL を 125 mg/L (4 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))、
22 雌で NOAEL を 125 mg/L (4 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))
23 と判断した。

24 25 ⑤ 発がん性【今回の評価書から新たに記載】

26 a. マウス 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (NTP (2005)、JECFA (2008) 27 及び EFSA (2015) で引用) (再掲)

28 上述 (p70) の試験の結果、500 mg/L 以上投与群の雌で、腓島の腺
29 腫及び癌合算での増加傾向 (500 mg/L : 4%、1,000 mg/L : 4%、2,000
30 mg/L : 8%) が認められ、特に 2,000 mg/L 投与群では背景値 (0%~
31 4%) を超えたとされているが、統計学的有意差はないとされている。

32
33 なお、試験実施者によれば、雄では、本試験の投与量で発がん性は
34 認められないとしている。また、雌では、500 mg/L 又は 1,000 mg/L
35 投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に高く、2,000 mg/L 投与群でも統
36 計学的に有意でないが増加していたが、一次的な用量相関性がないこ
37 と及び肝細胞腺腫と合算すると発生頻度の増加がないことより、投与
38 に関連した変化ではないとしている。

1 EFSA (2015) は、雌において、腓島の腫瘍が僅かに増加している
2 ことから、発がん性が明確でないとしている。(参照 4、34、74)
3 【12(JECFA(2008) p18)、13(EFSA(2015) p40)、41(NTP) p53)】

4
5 本専門調査会としては、本試験において認められた腓島の腺腫及び
6 癌合算での増加傾向について、発がん性があるとは判断できないと考
7 えた。

8
事務局より：

NTP (2005) 【41 p47】において、雌の肝細胞癌に関して、以下の記載がありますが、“一次的な用量相関性”を、単に“用量相関性”と言い換えることは可能でしょうか。

Due to this fact and because the increases were not exposure concentration-related, these carcinomas were not considered to be induced by sodium chlorate.

中江専門委員：

「一次的な」という言葉を置いたのは、「用量が増加すれば効果も増加する、ただし、ある用量で効果が飽和すればそれ以上用量が増加しても効果は増加しない（もちろん減少もしない）タイプの用量相関性」であることを示すためです。「用量（効果）相関性」という用語は「用量の変化に相関して効果が増加する」ことを意味しているだけで、それにはいろいろなタイプがあり、必ずしも常に「用量が増加すれば効果も増加する、ただし、ある用量で効果が飽和すればそれ以上用量が増加しても効果は増加しない（もちろん減少もしない）」とは限りません。ただ、食品安全委員会では「用量が増加すれば効果も増加する、ただし、ある用量で効果が飽和すればそれ以上用量が増加しても効果は増加しない（もちろん減少もしない）タイプの用量相関性」のみを「用量相関性」と呼んでいる印象があるので、以前からこの点に関しては食品安全委員会の方針を確認したいと思っていました。もし、「用量が増加すれば効果も増加する、ただし、ある用量で効果が飽和すればそれ以上用量が増加しても効果は増加しない（もちろん減少もしない）タイプの用量相関性」のみを「用量相関性」と呼び、それ以外のタイプの用量相関性があっても無視するというのが食品安全委員会のポリシーである場合は、御提案の通りでいいこととなりますが、そもそもそれでいいのかという議論が必要です。したがって、御提案については、現時点で、イエスともノーとも回答することができません。

9
10 b. ラット 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (NTP (2005)、JECFA (2008)
11 及び EFSA (2015) で引用、GLP) (再掲)

12 上述 (p72) の試験の結果、2,000 mg/L 投与群の雄で、甲状腺濾胞
13 細胞癌の増加傾向 (9%) が、2,000 mg/L 投与群の雌で、甲状腺濾胞

1 細胞腺腫及び癌合算での増加傾向（9%）が認められ、それぞれの背景
2 値（雄：0%～2%、雌：2%～4%）を超えたとされているが、統計学的
3 有意差はないとされている。

4
5 なお、2,000 mg/L 投与群の雄で単核球性白血病が増加したが、試験
6 実施者は、その頻度が全投与群で背景値の範囲であるとともに、対照
7 群の頻度が背景値の下限及び投与群の頻度の平均値に近似することよ
8 り、この病変の増加が塩素酸ナトリウムの投与に関係したものでない
9 と結論付けている。（参考74）【41(NTP)】

10
11 EFSA（2015）は、雌雄ともに、甲状腺の腫瘍が増加していること
12 から、発がん性を示す可能性があるとしている。（参照4、34）
13 【12(JECFA(2008))、13(EFSA(2015) p41・42)】

14
15 本専門調査会としては、本試験において認められた甲状腺濾胞細胞
16 腺腫及び癌の増加傾向について、発がん性があるとは判断できないと
17 考えた。

18
19 c. ラット 27 週間二段階発がん性試験（JECFA（2008）及び EFSA
20 （2015）で引用（Kurokawa ら（1985））
21

事務局より：

これまでの評価書（例えば、グルコン酸亜鉛（第2版））では、二段階発がん性試験についても通常の試験として、調査会としての判断を記載していただいておりますが、今後、“参考資料”とした方がよろしいでしょうか。ご判断をお願いいたします。

なお、本試験における用量の記載を EFSA の記載に統一いたしました。

中江専門委員：

個人的には、今回の処理でいいと思いますが、調査会の議論を待ちます。

22
23 F344 ラット（各群雄 15 匹）に *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチル
24 -ニトロサミン（EHEN）（500 mg/L 0.05%）又は蒸留水をイニシエ
25 ーション処理期の 2 週間に、3 回/週投与した後、塩素酸ナトリウム又
26 は塩素酸カリウムを表 47 のような投与群を設定して、25 週間飲水投
27 与する試験が実施されている。
28

1

表 47 用量設定

用量設定	EHEN イニシエーション処理 (+) 0 <u>g/L%</u> (対照群：蒸留水)、10 <u>g/L%</u> (塩素酸ナトリウム)、10 <u>g/L%</u> (塩素酸カリウム)
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0 <u>g/L%</u> 、10 <u>g/L%</u> (塩素酸ナトリウム)、10 <u>g/L%</u> (塩素酸カリウム)
mg/kg 体重/日 として換算 ⁽¹⁸⁾	EHEN イニシエーション処理 (+) 0、686.2 (塩素酸ナトリウム)、675.0 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0、654.4 (塩素酸ナトリウム)、667.2 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
塩素酸イオン塩 として換算 ⁽¹⁹⁾	EHEN イニシエーション処理 (+) 0、535 (塩素酸ナトリウム)、510 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日
	EHEN イニシエーション処理 (-) (蒸留水) 0、459 (塩素酸ナトリウム)、460 (塩素酸カリウム) mg/kg 体重/日

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

その結果、EHEN イニシエーション処理を した群でも しない群でも は、腎腫瘍の発生がなく、 イニシエーション処理後に塩素酸ナトリウムの を投与により、腫瘍を含む腎増殖性病変の発生が増強され した群 では、腎臓がんの発生数が増加したが、その例数は少なく統計学的に有意ではなかったとされている。

EFSA (2015) Kurokawa らによれば、塩素酸ナトリウムに及び塩素酸カ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されている。 (参照 4、3 4) 【12(JECFA(2008)p19)、13(EFSA(2015) p42)】

本専門調査会としては、塩素酸ナトリウムに腎 発がんプロモーション作用がないことを評価するが、本試験が二段階発がんモデルを用いていることから、本試験における NOAEL を判断すべきでないと考えた。

⑥ 生殖発生毒性 【今回の評価書から新たに記載】

【第 147 回調査会と同様です。】

事務局より：

EFSA (2015) で引用されている知見のうち、アフリカツメガエルに対する知見 (Brennan ら (2005)) は記載していません。

【第 147 回調査会と同様です。】

北條専門委員、宇佐見専門委員：

生殖発生毒性試験の NOAEL の判断の表記は、NOAEL の判断が可能な場合は原則として以下のようなルールにしてはどうかと思い、御提案させていただきます。

まず、被験物質を暴露された親動物を交配・妊娠・分娩させて児動物を得る生殖毒性試験（農薬等では繁殖毒性試験）については、親動物の体重低下等を評価する「親動物の一般毒性」、親動物の生殖能を評価する「生殖毒性（農薬等では繁殖毒性）」、および生まれた児動物の体重低下や生存性等を評価する「児動物に対する毒性」の 3 項目について NOAEL の判断を表記する。

また、妊娠期間中に被験物質を暴露された母動物を分娩前に安楽死させて妊娠子宮を摘出し、子宮内での胚の死亡率の確認、生存胎児の体重等の測定、および生存胎児の奇形学的検査を行う発生毒性試験（農薬等では催奇形性試験）については、母動物の体重低下等を評価する「母動物の一般毒性」と、子宮内での胚死亡率の変化、生存胎児の体重等の低下、生存胎児の奇形学的検査結果を評価する「発生毒性」の 2 項目について NOAEL の判断を表記し、発生毒性試験ではさらに奇形学的検査結果に基づく奇形誘発性（催奇形性）の有無の判断も表記する。

なお、NOAEL の判断ができない場合は、当該 NOAEL に関して記載しないこととなります。

そのほか、投稿論文のように変則的な実験設計で行なわれた試験では、生殖毒性試験でも奇形が認められる場合や、発生毒性試験でも分娩障害などの生殖能に関わる変化がみられる場合が想定され、それぞれの場合には発生毒性や生殖毒性に係る判断も表記すると思われます。

2

3

a. ラット発生毒性試験 (WHO (2005)、NTP (2005) 及び JECFA (2008) で引用 (Bio/dynamics Inc. (1987b) (原著論文未確認)))

4

5

CD ラット (雌、匹数不明) に塩素酸ナトリウムを表 48 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠 20 日に剖検する試験が実施されている。

6

7

8

9

表 48 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

10

11

その結果、母動物の体重・体重増加量、摂餌量、臨床所見、子宮内着床数及び剖検所見に、投与に関連した影響はなかったとしている。

12

13

また、胎児の体重と性比に影響はなく、外表、内臓及び骨格の検査

1 で被験物質投与に関連する影響は認められなかったとしている。

2
3 試験実施者は、本試験条件下における生殖発生毒性の NOAEL を、
4 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 8、7 4)【第 3 版 9(35)、
5 41(NTPp16)】

6
7 JECFA(2008)は、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg
8 体重/日としている。(参照 4)【12(JECFA(2008)p29)】

9
10 本専門調査会としても、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000
11 mg/kg 体重/日と判断した。

12
13 **b. ラット発生毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) で引**
14 **用 (Schroeder (1987b) (未公表))、GLP)**

15 SD ラット (各群雌 24 匹、9 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 49 の
16 ような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠
17 20 日に胎児検査をする試験が実施されている。

18
19 **表 49 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、10、100、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、8、78、780 mg/kg 体重/日

20
21 その結果、被験物質投与による母動物及び胎児に対する毒性は認め
22 られなかったとしている。

23 **【第 147 回調査会と同様です。】**

北條専門委員、宇佐見専門委員：

胎児の外表異常は対照群にも認められており、記載する必要はないと思います。

また、本試験の予備試験についても記載がありましたが、投与量の範囲も同じで、動物数が少ないだけなので、記載する必要は無いと思います。

24
25 EU 評価報告書素案 (DAR : Draft Assessment Report) DAR (2008)
26 及び EFSA (2015) は、本試験の NOAEL を最高用量である 1,000
27 mg/kg 体重/日 (780 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)) として
28 いる。また、EU DAR (2008) は、ラットにおける催奇形性は認めら
29 れないとしている。(参照 3 4、7 8)【13(EFSA(2015) p47)、37 p243】

1 本専門調査会としては、本試験における、母動物の一般毒性及び発
2 生毒性に係る NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断
3 した。また、ラットにおける催奇形性は認められないと判断した。

4
5 c. ラット一代生殖毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015)
6 で引用 (Gaoua (2004a) (未公表)))

7 SD ラット (各群雌雄各 6 匹、6 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 50-1
8 のような投与群を設定して、交配前 10 週間から離乳又は交尾後 25 日
9 まで (雄については交配期間終了まで) 強制経口投与し、投与終了時
10 に剖検する試験が実施されている。

11
12 表 50-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、40、200、1,000 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンと して換算 ⁽¹⁹⁾	0、31、156、780 mg/kg 体重/日

13
14 その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 50-2 のとおりで
15 ある。

16
17 表 50-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・ 甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物: 雌) ・ 下垂体前葉細胞の空胞化 (親動物: 雌雄) ・ 低体重、体重増加の抑制 (児動物)
200 mg/kg 体重/日以上	甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物: 雄)

18
19 なお、親動物について、死亡、臨床所見及び摂餌量に、投与に関連
20 した影響はなかったとされている。

21
22 EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) は、生殖毒性に係る NOAEL
23 を 1,000 mg/kg 体重/日 (780 mg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして))
24 とし、親動物の一般毒性に係る NOAEL を雄で 40 mg/kg 体重/日、
25 雌で 200 mg/kg 体重/日と判断している。また、児動物に対する毒性
26 に係る NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3 4、
27 7 8) 【13(EFSA(2015) p46)、37 p233】

28
29 本専門調査会としては、本試験における親動物の一般毒性に係る

NOAEL は 40 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラット二世代生殖毒性試験 (EU DAR (2008) 及び EFSA (2015) で引用 (Gaoua (2004b) (未公表))、GLP)

SD ラット (各群雌雄各 25 匹、6 週齢) に塩素酸ナトリウムを表 51-1 のような投与群を設定して、F₀ 及び F₁ 動物について、交配前 10 週間からそれぞれ F₁ 及び F₂ 動物の離乳まで強制経口投与し、投与終了時に剖検する試験が実施されている。なお、F₁ ラットでは血液学的検査は実施されていない。

表 51-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、10、70、500 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、8、55、390 mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 51-2 のとおりである。

表 51-2 毒性所見

投与群		毒性所見
500 mg/kg 体重/日	F ₀	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (雌雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (雌) ・赤血球数及びヘモグロビン量の減少 (雄) ・平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少 (雌雄)
	F ₁	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (親動物：雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の過形成 (親動物：雌雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (親動物：雌)
70 mg/kg 体重/日以上	F ₀	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓相対重量の増加 (雄) ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (雄) ・赤血球数及びヘモグロビン量の減少 (雌)
	F ₁	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺濾胞上皮細胞の機能亢進 (親動物：雄)

なお、以下のような所見も認められている。

- ・ 500 mg/kg 体重/日投与群で、原始卵胞数の増加 (F₀雌)、発育卵胞数の減少 (F₀雌) 及び下垂体細胞の空胞化 (F₀雄及び F₁雄)

1 ~~なお、F₁ラットでは血液学的検査は実施されていない。~~

2 事務局より：

試験方法に関する部分を上に移動いたしました。よろしいでしょうか。

北條専門委員、宇佐見専門委員：

問題ないと思います。

3
4 また、F₀雄及び F₁雄で認められた脾臓重量の増加は、損傷した赤
5 血球が脾臓で除去される時に見られる現象と推測されている。

6 さらに、F₀雌で認められた卵胞数の変化は、個体変動の範囲内とさ
7 れ、F₀雄及び F₁雄で認められた下垂体細胞の空胞化は被験物質の投与
8 とは関連していないとされている。

9 なお、離乳時までの児動物には、被験物質の投与に関連した影響は
10 認められなかったとされている。

11
12 EU DAR (2008) は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL
13 を雌雄とも 70 mg/kg 体重/日とし、生殖毒性及び児動物に対する毒性
14 に係る NOAEL を雌雄とも 500 mg/kg 体重/日としている。(参照 7
15 8) 【37 p235】

16
17 EFSA (2015) は、本試験の親動物の一般毒性に係る NOAEL を雄
18 で 10 mg/kg 体重/日、雌で 70 mg/kg 体重/日とし、生殖毒性及び児動
19 物に対する毒性に係る NOAEL を雌雄とも 500 mg/kg 体重/日として
20 いる。(参照 3 4) 【13(EFSA(2015) p47)】

21
22 本専門調査会としては、本試験における親動物の一般毒性に係る
23 NOAEL を 10 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg
24 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と
25 判断した。

26
27 e. ウサギ発生毒性試験 (EU DAR (2008)、NTP (2005) 及び EFSA
28 (2015) で引用 (George ら (2002)))

29 ニュージーランドホワイトウサギ (各群雌 24 匹) に塩素酸ナトリ
30 ウムを表 52-1 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 29 日の間、
31 強制経口投与し、妊娠 30 日に胎児検査をする試験が実施されている。
32

1 表 52-1 用量設定

用量設定	0、100、250、475 mg/kg 体重/日
塩素酸イオンとして換算 ⁽¹⁹⁾	0、78、195、371 mg/kg 体重/日

2
3 その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表 52-2 のとおりで
4 ある。

5
6 表 52-2 毒性所見

投与群	毒性所見
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 橙色/暗橙色の尿、あるいは褐色/濃褐色の尿：頻度の増加（母動物） ・ 無尿/乏尿：頻度の増加（母動物）

7
8 また、投与期間中に各投与群で妊娠雌ウサギが 1 匹ずつ死亡したが、
9 被験物質投与に関連するものではないとされている。

10 さらに、胚の死亡・吸収、胎児の生存率、胎児の体重並びに胎児の
11 外表、内臓及び骨格の所見に被験物質投与に関連する影響は認められ
12 なかったとされている。

13
14 EU DAR (2008)、NTP (2005) 及び EFSA (2015) によれば、本
15 試験条件下において、被験物質投与に関連した発生毒性は認められ
16 ないとしている。(参照 3 4、7 4、7 8) 【13(EFSA(2015) p47)、41(NTP
17 p16)、37p244】

18
19 EU DAR (2008) は、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に臨
20 床所見としてみられた血尿を示唆する尿の色及び腎疾患を示唆する尿
21 の排泄量の変化を毒性影響とし、本試験の母動物の一般毒性に係る
22 NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、発生毒性に係る NOAEL を 475
23 mg/kg 体重/日としている。(参照 7 8) 【37p244】

24
25 本専門調査会としても、本試験における母動物の一般毒性に係る
26 NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 475 mg/kg
27 体重/日と判断した。また、ウサギにおける催奇形性は認められないと
28 判断した。

29
30 f. 参考資料

31 (a) マウス精子形態異常試験 (Meier ら (1985))

32 B6C3F1 マウス (各群雄 10 匹) に塩素酸ナトリウムを表 53

1 のような投与群を設定して、5日間強制経口投与した後の1、3及
2 び5週に精巣上体尾部から採取した精子頭部の形態を観察する試
3 験が実施されている。

4
5 **表 53 用量設定**

用量設定	0 (対照群)、0.2、0.5、1 mg/mL
塩素酸イオンとして換算	0、8、20、40 mg/kg 体重/日

6
7 その結果、形態異常精子の出現率に被験物質投与の影響は認め
8 られなかったとされている。(参照49)【42】

9
10 ⑦ ヒトにおける知見【今回の評価書から新たに記載】

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

13 上述 (p52) の報告において、21~35歳の健常男性 (各群10名)
14 に塩素酸イオンを含む飲料水 (1 L/日) を表54のような投与群を設
15 定して用量漸増法で飲水経口摂取させる試験が実施されている。

16
17 **表 54 用量設定 ~~(塩素酸イオンとして)~~**

用量設定	0.01、0.1、0.5、1.0、1.8、2.4 mg/L
------	-------------------------------

18
19 その結果、いずれの処理群においても、摂取に関連した影響は認め
20 られなかったとされている。(参照67、68、69)【48、49、50】

21
22 EFSA (2015) は、総ビリルビン量、血清鉄及びメトヘモグロビン
23 量に僅かな変化が認められたが、臨床的に重要な所見はなかったとし
24 ている。(参照34)【13(EFSA(2015) p48)】

25
26 b. 介入試験 (Lubbers ら (1981、1982、1984a) (EFSA (2015) で
27 引用))

28 上述 (p52) の報告において、同じ被験者に、塩素酸ナトリウムを
29 表55のような投与群を設定して、12週間飲水経口摂取させる試験が
30 実施されている。

31
32 **表 55 用量設定**

用量設定	5 mg/L (飲水中、0.5 L/日、塩素酸イオンとして)
------	--------------------------------

μg/kg 体重/日塩
素酸イオンとし
て換算⁽²⁴⁾

36 μg/kg 体重/日

1
2 その結果、ヘモグロビン電気泳動において異常ヘモグロビンの僅か
3 な産生が認められたが、投与群~~→~~及び対照群のいずれ~~→~~においても散在
4 していたとされている。

5
6 また、尿素窒素量及び平均赤血球ヘモグロビン量に線形傾向は認め
7 られなかったとされている。その他、いずれの処理群においても、摂
8 取に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 6 7、6 8、
9 6 9) 【48、49、50】

10
11 EFSA (2015) は、尿素窒素量に変化の傾向が認められたが、生理
12 学的に重要な所見は認められなかったとしている。(参考 3 4)
13 【13(EFSA(2015) p49)】

14 15 c. 介入試験まとめ

16 EFSA (2015) は、以上の 2 試験を踏まえ、NOAEL を 36 μg/kg 体
17 重/日 (塩素酸イオンとして) と判断している。(参考 3 4)
18 【13(EFSA(2015) p49)】

19
20 本専門調査会としても以上の 2 試験を踏まえ、介入試験における
21 NOAEL を最高用量である 36 μg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして)
22 と判断した。

23
【第 147 回調査会と同様です。】

事務局より：

上記の他に、ヒトにおける知見として、要請者からは、塩素酸ナトリウムによる中
毒事故の知見 (Helliwell & Nunn (1979) 【47】) が提出されましたが、記載してお
りません。

祖父江専門委員：

高濃度の中毒事故の知見ですので、記載しなくていいと思います。

介入試験の NOAEL は、36 μg/kg 体重/日 (塩素酸イオンとして) と考えます。

森田専門委員：

²⁴ EFSA により、体重を 70 kg として換算されている。

問題ありません。

1
2 (3) その他

3 ① 次亜塩素酸水に係る知見（添加物評価書「次亜塩素酸水」（2007）よ
4 り引用）【第3版評価書で審議済】

5 次亜塩素酸水の安全性については、強酸性（pH 2.5、有効塩素濃度 50
6 ～60 mg/kg）及び微酸性（pH 5.5、有効塩素濃度 70 mg/kg）次亜塩素
7 酸水について多くの報告があり、その中で急性経口毒性試験、皮膚刺激性
8 試験、急性眼刺激性試験、皮膚感作性試験、口腔粘膜刺激性試験、復
9 帰突然変異試験及び染色体異常試験において、変化は認められなかった
10 とされている。また、細胞毒性に関しては、高濃度においてやや細胞の
11 増殖が抑制されたが、他の市販の消毒薬と比較して毒性の少ないことを
12 認めている。弱酸性次亜塩素酸水（pH 2.7～5.0、有効塩素濃度 10～60
13 mg/kg）については、「弱酸性次亜塩素酸水（pH 2.7～5.0）の主要な化
14 学種は、現在、食品添加物として使用されている強酸性次亜塩素酸水、
15 次亜塩素酸ナトリウム、高度サラン粉等に含まれるものとほぼ同じであ
16 り、また、使用後の残留性も無いことから、申請者は安全性に問題はな
17 いと考えている」とされている。（参照 2 1）【第 3 版 43】
18

【第 147 回調査会と同様です。】

事務局より：

上記については、第 3 版評価書に記載されておりましたが、本評価書では、次亜塩素酸水に関する知見は参考資料としており、直接の毒性に関する知見でもないことから、その他として整理いたしました。

19
20
21 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

22 1. 最終食品への残留

23 規格基準改正要請者によれば、ASC で処理した食品に残留が考えられる化合
24 物として、亜塩素酸塩及び塩素酸塩を対象とした残留性試験が実施されている。

25 なお、規格基準改正要請者によれば、二酸化塩素（ClO₂）については、ASC
26 を使用した場合の生成量は非常に少ないこと、また生成されたとしても揮発性
27 が非常に高く残留が考えられないこと、塩化物イオンについては、食品に本来
28 含まれる塩化物成分と比較してごく僅かであることから、いずれも試験の対象
29 としなかったとされている。（参照 1）【本体】
30

31 JECFA によれば、二酸化塩素の生成量は、どのような場合も 1～3 mg/L を
32 超えない程度であるという報告があるとされている。また、上述（p10）のと

1 おり、二酸化塩素は揮発性であることから、ASC が適切に使用された場合、二
 2 酸化塩素は対象食品に残留しないとしている。さらに、ASC 処理に由来する塩
 3 化物イオンは、食品に既に存在する量と比較して無視できるとしている。(参照
 4 4) 【12(JECFA(2008)p38)】

6 (1) 牛肉及び鶏肉における亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留性試験

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

10 市販の赤身肉及び鶏肉 (3×1×1.5 インチ (約 7.62×2.54×3.81 cm、重
 11 量 40~50 g)) を、100 mL の ASC 水溶液 (1200 µg/mL、pH2.5) に 30
 12 秒間浸漬させ、1、2、18、22 及び 48 時間液切りをし、液切り完了後、試
 13 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
 14 溶液残渣を水中に抽出し、抽出液中の亜塩素酸イオン又は塩素酸イオン含
 15 量の残留濃度をイオンクロマトグラフィーにより測定する試験が実施さ
 16 れている。

17 その結果、表 56 のとおり、赤身肉、鶏肉いずれにおいても、48 時間ま
 18 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
 19 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、
 20 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
 21 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
 22 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つた~~とされ~~
 23 ~~ている。~~

24 なお、試料中の各イオンの残留濃度は、抽出液中の各イオン濃度 (µg/mL)
 25 ×101⁽²⁵⁾ (mL) / (赤身肉 : 45 g 又は鶏肉 : 40 g) を用いて換算されて
 26 いる。また、抽出液中の濃度が検出下限値 (亜塩素酸イオン < 0.025 µg/mL
 27 及び塩素酸イオン < 0.043 µg/mL) 又は定量下限値 (亜塩素酸イオン <
 28 0.075 µg/mL 及び塩素酸イオン < 0.074 µg/mL) を下回った場合、試料中
 29 の残留濃度は、検出下限値又は定量下限値を用いて換算されている。(参
 30 照 7 9) 【20】

32 表 56 亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの残留濃度

時間	赤身肉		鶏肉	
	亜塩素酸イオン 残留濃度 (mg/kg)	塩素酸イオン 残留濃度 (mg/kg)	亜塩素酸イオン 残留濃 度 (mg/kg)	塩素酸イオン 残留濃 度 (mg/kg)

²⁵ 抽出液 100 mL + エチレンジアミン溶液(亜塩素酸イオンおよび塩素酸イオンの保存料として添加) 1 mL =
 試料液 101 mL

1	<0.056 ⁽²⁶⁾	1.481	1.338	<0.187 ⁽²⁷⁾
2	<0.056 ⁽²⁶⁾	0.651	0.354	<0.187 ⁽²⁷⁾
18	<0.056 ⁽²⁶⁾	0.224	<0.189 ⁽²⁷⁾	<0.109 ⁽²⁶⁾
22	<0.056 ⁽²⁶⁾	0.224	<0.189 ⁽²⁷⁾	<0.109 ⁽²⁶⁾
48	<0.056 ⁽²⁶⁾	<0.097 ⁽²⁶⁾	<0.063 ⁽²⁶⁾	<0.109 ⁽²⁶⁾

2. 一日摂取量の推計

(1) JECFAにおける摂取量推計

2007年、JECFAは、ASC残留物である亜塩素酸塩及び塩素酸塩の摂取量を推計している。この推計は、使用対象である食肉類、魚介類、果実類及び野菜類の全ての食品が、500～1,200 mg/L、pH2.5～2.9のASCに噴霧又は浸漬、又は50～150 mg/L、pH2.8～3.2のASCに浸漬によって処理されたと仮定して行われている。対象食品の摂取量は、WHO/FAOが提供する13 GEMS/Food Consumption Cluster Diets データベース及びEUの食品摂取データベースを基に推計されている。

JECFAは、GEMS/Foodのデータベースを用いた場合、亜塩素酸塩の摂取量は0.2～0.7 µg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）、塩素酸塩の摂取量は0.1～0.6 µg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）であったとしている。また、EUの食品摂取データベースを用いた場合、亜塩素酸塩の摂取量の平均値～95パーセンタイル値は0.9～2.8 µg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）、塩素酸塩は0.3～0.6 µg/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）であったとしている。いずれのデータベースを使った結果も、亜塩素酸イオン、塩素酸イオンの各ADIの10%以下であったとしている。（参照4）【12(JECFA(2008))】

(2) 我が国における一日摂取量の推計

規格基準改正要請者は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」の一日摂取量を、亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンについて、別紙3の表57及び表58のように推計している。

食品の摂取量は平成24年の国民健康・栄養調査を用い、日本人の平均体重を55.1 kgとしている。なお、卵殻からの摂取量は無視しうる量と考えられるため、推計には含めていない。（参照19、80）【22、55】

上述（p86）の報告のように、牛肉又は鶏肉に残留する亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンはASC処理の48時間後には検出されていないが、摂取量の推計にあたっては、過大な見積りとして検出下限値の量が残留すると

²⁶ 検出下限値を下回った試料

²⁷ 定量下限値を下回った試料

1 仮定している。推計に当たっては、既に使用が認められている添加物「亜
2 塩素酸ナトリウム」及び添加物「亜塩素酸水」が使用された場合に残留す
3 る亜塩素酸イオン及び塩素酸イオンの摂取量も含めたとしされている。

4 なお、複数の亜塩素酸系の殺菌料の使用が認められている食品群につい
5 ては、亜塩素酸系の殺菌料の性質から同じ食品が二度以上はこれら殺菌料
6 で処理されることが考えにくいため、いずれか一つの殺菌料で処理され
7 と仮定しされている。

8 9 a. 亜塩素酸イオンの摂取量推計

10 規格基準改正要請者は、亜塩素酸イオンの検出下限値について、ASC
11 処理時の検出下限値と、食品安全委員会による添加物評価書「亜塩素酸
12 ナトリウム」（第3版）及び添加物評価書「亜塩素酸水」（第2版）にお
13 いて使用された検出下限値を比較し、より過大な見積もりになるように
14 以下のように値を使用している。（参照19、22）【22、52】

15 添加物「亜塩素酸水」のみが対象である精白米、豆類及び藻類には、
16 亜塩素酸水の分析法の検出下限値 1 mg/kg を、添加物「亜塩素酸ナトリ
17 ウム」又は添加物「亜塩素酸水」の対象となる肉類には、亜塩素酸ナト
18 リウムの分析法の検出下限値より高い値である亜塩素酸水の分析法の検
19 出下限値 5 mg/kg を、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩
20 素酸水」の対象となる魚介類には、亜塩素酸水の分析法の検出下限値よ
21 り高い値である亜塩素酸ナトリウムの分析法の検出下限値 5 mg/kg を、
22 添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素酸水」の対象となる
23 野菜類及び果実類には、いずれの分析法でも同じ検出下限値 1 mg/kg を
24 が用いられている。

25 その結果、別紙3の表 57 のように、添加物「亜塩素酸ナトリウム」
26 又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの一日摂取量は
27 0.0254 mg/kg 体重/日と推定されている。

28
29 本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜
30 塩素酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの一日摂取量は 0.025 mg/kg 体
31 重/日と判断した。

32 33 b. 塩素酸イオンの摂取量推計

34 規格基準改正要請者は、塩素酸イオンの検出下限値について、添加物
35 「亜塩素酸ナトリウム」の対象である肉類には、上述（p86）の報告の抽
36 出液の検出下限値である 0.043 µg/mL を牛肉又は鶏肉の重量当りに換
37 算した残留濃度のうち、最も高い値である鶏肉の 0.109 mg/kg をが用い
38 られている。添加物「亜塩素酸ナトリウム」以外の亜塩素酸系殺菌料の

1 使用を仮定した肉類以外の食品群については、JECFA（2008）で用いら
2 れた塩素酸イオンの残留データを使用し、野菜類及び果実類には検出下
3 限値の 0.01 mg/kg、魚介類には検出下限値の 0.1 mg/kg をが用いられて
4 いる。残留データがない精白米、豆類及び藻類については、過剰な見積
5 もりとなる魚介類の検出下限値の 0.1 mg/kg をが用いられている。（参照
6 4、80）【12(JECFA(2008))、55】

7 その結果、別紙3の表 58 のように、添加物「亜塩素酸ナトリウム」
8 又は添加物「亜塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの一日摂取量は
9 0.0008 mg/kg 体重/日と推定されている。

10
11 本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜
12 塩素酸水」の使用に係る塩素酸イオンの一日摂取量は 0.0008 mg/kg 体重
13 /日と判断した。

14 事務局より：

別紙3の表 57 及び表 58 において、精白米の摂取量が 154.7 g/日とされて
いる点につきまして、申請者に確認したところ、以下のとおり回答がありま
した。

「亜塩素酸ナトリウムでは対象食品に含まれていないが、亜塩素酸水では
対象食品に「精白米」が含まれている。このため、「亜塩素酸水」の評価書を
参考に、国民健康・栄養調査の穀類（米・加工品）の摂取量である 329.1 g
に換算係数 0.47 を乗じて算出したものである。」

佐藤専門参考人：

日本食品標準成分表 2010 においても、【水稻めし】精白米の項目の備考に、
「精白米 47 g 相当量を含む」と記載されており、100 g 中の 47 g という意味
で換算係数が 0.47 とされているものと考えられます。

この値の換算方法について、評価書に記載してはいかがでしょうか。

15 事務局より：

今回推計された一日摂取量は、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物
「亜塩素酸水」の使用に係るものである旨、追記いたしました。

16 【第 147 回調査会と同様です。】

森田専門委員：

表現として、過剰な見積もり、過大な見積もりという表現ではなく、保守
的などという用語の方がよいと考えます。もしくは単に「検出限界値の量が残
存すると仮定して」「より高いほうの検出限界値を採用して」といった表現の

みでよいと思います。

事務局より：

第3版評価書では、“過剰な見積もり”と記載しておりますが、いかがでしょうか。

IV. 食品健康影響評価

添加物「亜塩素酸ナトリウム」は、溶液の pH の状態により、塩化物イオン (Cl⁻)、塩素酸イオン (ClO₃⁻)、二酸化塩素 (ClO₂)、亜塩素酸イオン (ClO₂⁻) に解離し、溶液中に存在する可能性があり、ASC においては、亜塩素酸イオン (ClO₂⁻) から亜塩素酸が生成され、続いて、亜塩素酸イオン (ClO₂⁻)、塩素酸イオン (ClO₃⁻)、二酸化塩素 (ClO₂)、塩化物イオン (Cl⁻) が生成される。

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

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

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

事務局より：

安全性に係る知見の冒頭に記載した部分を記載いたしました。

さらに、混入の可能性が指摘された臭素酸について、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて調製した水溶液中の実測データを基に評価した限りにおいて、臭素酸が検出されないことを確認した。【第3版で審議済み】

事務局より：

第3版と同様の記載です。

1. 亜塩素酸イオン

本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムは、生体中で亜塩素酸、塩化物イオン、二酸化塩素及び亜塩素酸イオン等に変換されると考えた。また、亜塩素酸

1 イオンは速やかに生体内に吸収され全身に分布するものの、主に塩化物イオンと
2 して尿中に排泄されると考えた。【今回の評価書から一部新たに記載】

3
事務局より：

体内動態のまとめの記載を転記いたしました。

4
5 そのため、本専門調査会としては、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン、
6 二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトでの試験から得られた知見を基に、次亜
7 塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウムに係る知見も適宜参照しつつ亜塩素酸イオン
8 の毒性を検討することとした。【第3版で審議済み】

9
事務局より：

第3版では「亜塩素酸ナトリウムの毒性を検討」とされておりますが、第4版では「亜塩素酸イオンの毒性を検討」としております。

10
11 亜塩素酸ナトリウム等の知見を評価した結果、本物質の摂取による最も一般
12 的で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。【第3
13 版で審議済み】

14
15 本専門調査会としては、亜塩素酸イオンについて、生体にとって特段問題に
16 なる遺伝毒性はないと考えられた。【第3版で審議済み】

17
事務局より：

第3版の内容をもとに、昨今の記載ぶりに合わせました。

18
19 本専門調査会としては、亜塩素酸ナトリウムについて急性毒性、反復投与毒
20 性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット二世代生殖毒性試験から、
21 2.9 mg/kg 体重/日（亜塩素酸イオンとして）を亜塩素酸イオンの NOAEL と判
22 断した。また、発がん性は認められなかった。【第3版で審議済み】

23
事務局より：

第3版の内容をもとに、昨今の記載ぶりに合わせました。

24
25 本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素
26 酸水」の使用に係る亜塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.025
27 mg/kg 体重/日）を勘案すると、亜塩素酸イオンの ADI を特定することが必要
28 と判断した。【今回の評価書から新たに記載】

事務局より：

最近の評価書の書きぶりに合わせ、一日摂取量に関する記載を追加いたしました
が、第3版から、内容に係る修正はございません。

本専門調査会としては、ラット二世代生殖毒性試験から得られた NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を亜塩素酸イオンの ADI と評価した。【第3版で審議済み】

事務局より：

第3版の内容をもとに、昨今の記載ぶりに合わせました。

また、第3版では「亜塩素酸ナトリウムの ADI は」とされておりますが、第4版では「亜塩素酸イオンの ADI は」としております。数値の変更はございません。

なお、ヒトへの亜塩素酸ナトリウム投与による試験データは、いずれも上記 ADI を支持するものと考えた。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(ADI 設定根拠資料)	生殖毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F _{2b} ：聴覚驚愕反応の低下
(NOAEL)	2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(安全係数)	100

2. 塩素酸イオン【今回の評価書から新たに記載】

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

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

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

本専門調査会としては、塩素酸イオンについて発がん性があるとは判断でき

1 ないと考えた。

2
3 また、ヒトにおける知見を検討した結果、介入試験において NOAEL が 36
4 ug/kg 体重/日（塩素酸イオンとして）と得られたものの、当該試験における最
5 高用量であることから、上記 LOAEL を支持するものと考えた。

6
7 本専門調査会としては、添加物「亜塩素酸ナトリウム」又は添加物「亜塩素
8 酸水」の使用に係る塩素酸イオンの我が国における推定一日摂取量（0.0008
9 mg/kg 体重/日）を勘案すると、LOAEL 4 mg/kg 体重/日（塩素酸イオンとし
10 て）との間に十分なマージンが存在することから、添加物「亜塩素酸ナトリウ
11 ム」が添加物として適切に使用される場合、塩素酸イオンの安全性に懸念がな
12 いと考えた。

13
【第 147 回調査会と同様です。】

事務局より：

第 3 版の記載は以下のとおりです。

亜塩素酸ナトリウムは、経口投与すると胃液中で亜塩素酸（ HClO_2 ）になると推定され、生体中では代謝等により亜塩素酸（ HClO_2 ）のほか、塩化物イオン（ Cl^- ）、二酸化塩素（ ClO_2 ）、亜塩素酸イオン（ ClO_2^- ）等の生成も考えられるものである。そのため、主に亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸イオン及び二酸化塩素に関する種々の動物及びヒトでの試験から得られた安全性データを基に、次亜塩素酸水及び次亜塩素酸ナトリウム（ NaClO ）に係る知見も適宜参照しつつ亜塩素酸ナトリウムの毒性を検討することとした。

亜塩素酸ナトリウム等の安全性試験成績を評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の損傷と考えられた。発がん性は認められなかった。遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験でみられた陽性反応は弱いものであり、また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られているものの、高用量まで試験された小核試験において陰性であったことから、生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと考えられた。

さらに、混入の可能性が指摘された臭素酸について、市販の亜塩素酸ナトリウム製剤を用いて調製した水溶液中の実測データを基に評価した限りにおいて、臭素酸が検出されないことを確認した。

亜塩素酸ナトリウムの NOAEL の最小値は、ラットを用いた二世世代繁殖試験結果に基づき、聴覚驚愕反応の低下を根拠に亜塩素酸イオンとして 2.9 mg/kg 体重/日と考えられることから、亜塩素酸ナトリウムの ADI は、安全係数を 100 とし、亜塩素酸イオンとして 0.029 mg/kg 体重/日と評価した。

なお、ヒトへの亜塩素酸ナトリウム投与による試験データは、いずれも上記 ADI を支持するものと考えられる。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(ADI 設定根拠資料)	生殖毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F _{2b} : 聴覚驚愕反応の低下
(NOAEL)	2.9 mg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして)
(安全係数)	100

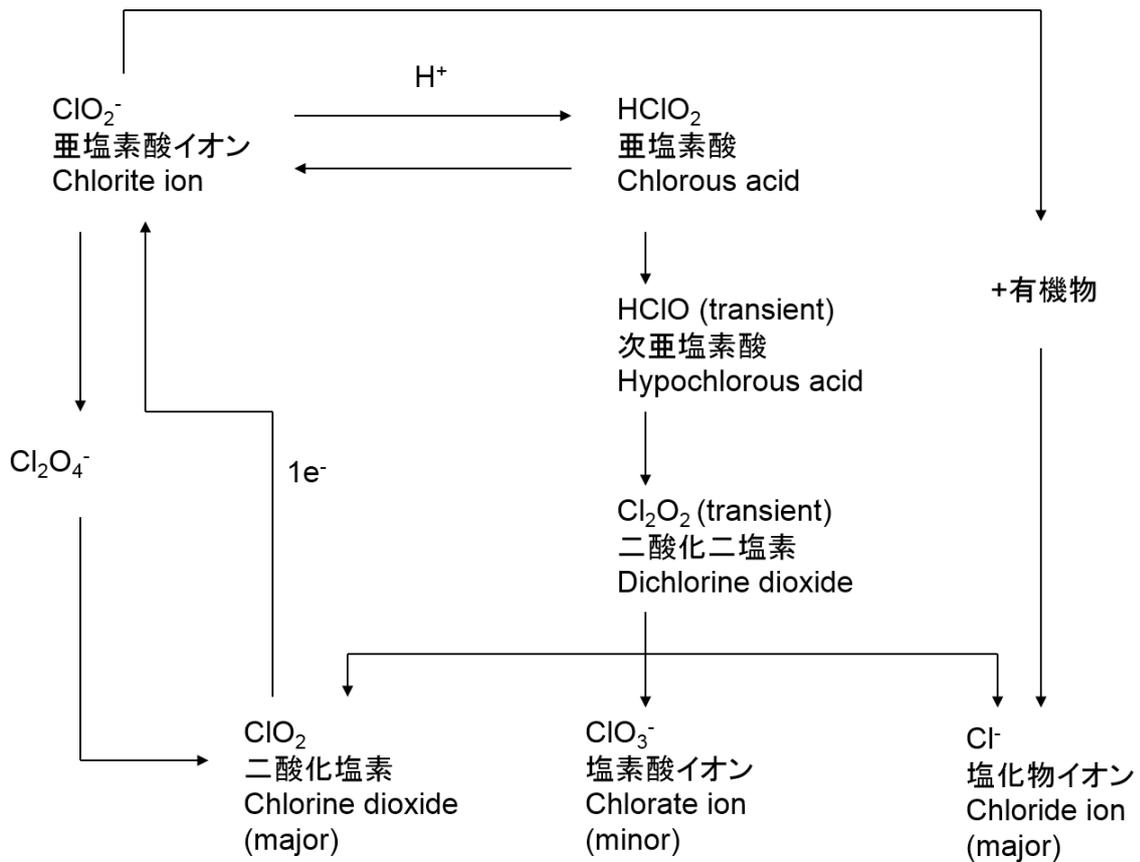
1
2

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASC	Acidified Sodium Chlorite : 酸性化亜塩素酸ナトリウム
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMD	Benchmark Dose : ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit : ベンチマークドーズ信頼性下限値
CONTAM パネル	Panel on Contaminants in the Food Chain : EFSA の「フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル」
cPAD	Chronic Population Adjusted Dose
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EHEN	N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)nitrosamine : N-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロサミン
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
EU DAR	European Union Draft Assessment Report : 欧州連合 評価報告書素案
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GEMS	Global Environment Monitoring System : 地球環境モニタリングシステム
GLP	Good Laboratory Practice : 優良試験所規範
GRAS	generally recognized as safe : 一般的に安全とみなされる
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase : グルコース-6-リン酸デヒドロギナーゼ
HSDB	Hazardous Substances Data Bank : 有害物質データバンク
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
RfD	reference dose : 参照用量
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
TERA	Toxicology excellence for risk assessment
TSH	Thyroid Stimulating Hormone : 甲状腺刺激ホルモン
T3	Triiodothyronine : トリヨードサイロニン
T4	Thyroxine : チロキシン
USDA	United States Department of Agriculture : 米国農務省
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
WTO	World Trade Organization : 世界貿易機関

1
2

1 <別紙 2 : 塩素系化合物の関係図>



2

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

4 p.49982

5

1 <別紙3：一日摂取量の推計>

2 表 57 亜塩素酸イオンの摂取量推計

食品分類	食品の摂取量 (g/日)	食品への亜塩素酸イオン の残留量 (mg/kg)	亜塩素酸イオンの摂取量 (mg/kg 体重/日) 日本人の平均体重：55.1 kg
肉類	88.9	5.0	0.0081
魚介類	70.0	5.0	0.0064
精白米	154.7 ⁽²⁸⁾	1.0	0.0028
豆類	57.9	1.0	0.0011
野菜類	274.6	1.0	0.0050
果実類	107.0	1.0	0.0019
藻類	9.9	1.0	0.0002
合計			0.0254

3

4 表 58 塩素酸イオンの摂取量推計

食品分類	食品の摂取量 (g/日)	食品への塩素酸イオンの 残留量 (mg/kg)	塩素酸イオンの摂取量 (mg/kg 体重/日) 日本人の平均体重：55.1 kg
肉類	88.9	0.109	0.0002
魚介類	70.0	0.100	0.0001
精白米	154.7 ⁽²⁸⁾	0.100	0.0003
豆類	57.9	0.100	0.0001
野菜類	274.6	0.010	0.0000
果実類	107.0	0.010	0.0000
藻類	9.9	0.100	0.0000
合計			0.0008

5

6

²⁸ 穀類（米・加工品）の摂取量である 329.1 g に換算係数 0.47 を乗じて換算。

1 <参照>

- 1 エコラボ合同会社, 食品添加物「亜塩素酸ナトリウム」の使用基準改正に関する要請資料, 平成 27 年 8 月【本体】
- 2 厚生労働省, 亜塩素酸ナトリウムに係る添加物使用基準改正に関する食品健康影響評価について, 第 573 回食品安全委員会 (平成 27 年 8 月 18 日)【委員会資料】
- 3 亜塩素酸ナトリウム. 厚生労働省編, 第 8 版食品添加物公定書, 2007 ; 195【第 3 版 1】
- 4 JECFA/WHO. WHO FOOD ADDITIVES SERIES 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Acidified Sodium Chlorite. 2008; 3-54. 【12(JECFA(2008))】
- 5 FSANZ. Final Assessment Report, Application A476 Acidified Sodium Chlorite as a Processing aid. 2003. Available online at: <http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/applicationa476acidifiedsodiumchloriteasaprocessingaid/index.aspx> [Accessed on March 24, 2015].【8】
- 6 カズノコに係わる亜塩素酸ナトリウムの使用認可申請に関する資料 (要請者作成資料)【第 3 版 30】
- 7 亜塩素酸ナトリウム液中の臭素酸試験法 (当会考案法) に関する照会事項への回答書 (要請者作成資料)【第 3 版 31】
- 8 食品安全委員会 : 食品健康影響評価の結果の通知について (清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008 年 11 月)) (平成 20 年 11 月 6 日府食第 1190 号)【第 3 版 32】
- 9 亜塩素酸水 トリハロメタン等の生成について (2007 年 12 月 25 日第 52 回添加物専門調査会資料 2-4) (<http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/t-dai52/tenkabutu52-siryou2-4.pdf-siryou1-1.pdf>)【第 3 版 33】
- 10 IPA Database by CCFA. <http://www.ccfa.cc/IPA/>【追加 1】
- 11 Code of Federal Regulations, Title 21, Sec. 173.325. Available online at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=173.325> [Accessed on March 24, 2015].【3】
- 12 Kemp GK, Alcide Corp.: Food Additive Petition 0A4724-Acidified solutions of sodium chlorite for processing water applied to processed, comminuted or formed meat roducts 2001【第 3 版 35】

-
- ¹³ Food Safety and Inspection Service, USDA: Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat and Poultry Products 7120.1_Amend_6, June 1 (2006) 【第3版 39】
- ¹⁴ FDA 21CFR § 173.300 【第3版 41】
- ¹⁵ Health Canada. No objection letters (poultry, red meat, fish) 【6】
- ¹⁶ FSANZ. STANDARD 1.3.3 Processing Aids Table 14 【7】
- ¹⁷ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム. 2004. 【追加2】
- ¹⁸ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム (第2版). 2008. 【追加3】
- ¹⁹ 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸ナトリウム (第3版). 2009. 【22】
- ²⁰ 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (回答). 府食第212号 (平成25年3月18日) 【追加4】
- ²¹ 食品安全委員会, 添加物評価書 亜塩素酸水 (2008年6月) (平成20年6月19日府食第677号) 【第3版 43】
- ²² 食品安全委員会. 添加物評価書 亜塩素酸水 (第2版). 2012. 【52】
- ²³ 食品安全委員会, 添加物評価書 次亜塩素酸水 (2007年1月) (平成19年1月25日府食第94号) 【第3版 11】
- ²⁴ 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書 亜塩素酸. 2008. 【追加8】
- 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. 【25】
- ²⁶ U.S. EPA: Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite, in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS), September 2000, EPA/635/R-00/007 【第3版 4】
- ²⁷ Gill MW, Swanson MS, Murphy SR, Bailey GP. Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. J. Appl. Toxicol. (2000) 20: 291-303. 【第3版 19】
- ²⁸ WHO: Chlorite and Chlorate in Drinking Water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. (2005) 【第3版 9(35)】
- ²⁹ Mobley SA, Taylor DH, Laurie RD and Pfohl RJ: Chlorine dioxide depresses

-
- T3 uptake and delays development of locomotone activity in young rats. The Toxicology. 1990: 347-524 【第3版 22】
- ³⁰ U.S. EPA:Reregistration Eligibility Decision (RED) for Inorganic Chlorates, July 2006, EPA/738/R-06/014 【追加 6】
- ³¹ European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on the Evaluation of Antimicrobial Treatments for Poultry Carcasses (adopted on 14-15 April 2003) 【第3版 5】
- ³² EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids. Question 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]. 【9】
- ³³ EFSA. Assessment of the possible effect of the four antimicrobial treatment substances on the emergence of antimicrobial resistance, Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2007-203). The EFSA Journal (2008) 659, pp. 1-26. Available online at: www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/659.pdf [Accessed on: March 24, 2015]. 【10】
- ³⁴ EFSA. Opinion of Risks for public health related to the presence of chlorate in food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). The EFSA Journal (2015) 13 (5):4135. Available online at: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4135.htm>[Accessed on: July 6, 2015]. 【13(EFSA(2015))】
- ³⁵ International Agency for Reseach on Cancer: Chlorinated drinking-water; chlorination byproducts; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human 1991; 52: 145-139 【第3版 42】
- ³⁶ Ni Y and Yin G: Disproportionation of chlorous acid at a strong acidity. Ind. & Engin. Chem. Res. 1998; 37: 2367-72 【第3版 2】
- ³⁷ Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. J. Am. Coll. Toxicol. 1984; 3: 261-267 【第3版 6】
- ~~³⁸ Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: Kinetics of ClO₂ and effects of ClO₂, 亜塩素酸イオン and 塩素酸イオン in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. J. Environ. Path. & Toxicol. 1980; 3: 431-49 【第3版 3】~~

-
- ^{3 9} Abdel-Rahman MS, Couri D and Bull RJ: Kinetics of ClO₂ and effects of ClO₂, ClO₂⁻ and ClO₃⁻ in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. J. Environ. Path. & Toxicol. 1980; 3: 431-49 【第3版 3】
- ^{4 0} Abdel-Rahman, M.S., Couri, D. & Bull, R.J. (1982) Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. Environ. Health Perspect., 46, 19-23. 【26】
- ^{4 1} 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. 【32】
- ^{4 2} 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. 2005a; 53(10): 4272-80. 【28】
- ^{4 3} 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. 2005b; 53: 7352-7360. 【29】
- ^{4 4} 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. 【30】
- ^{4 5} 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. 【31】
- ^{4 6} 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. 【33(Smith(2012))】
- ^{4 7} Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M,et al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food. Chem. Toxicol. 1984; 22: 623-36 【第3版 26】
- ^{4 8} 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. 【45】
- ^{4 9} Meier JR, Bull RJ, Stober JA and Cimino MC: Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environ. Mutagen. 1985; 7: 201-11. 【42】

-
- 5⁰ Hayashi M, Kishi M, Sofuni T and Ishidate M: Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food. Chem. Toxicol.* 1988; 26: 487-500 【第 3 版 27】
- 5¹ Musil J, Knotek Z, Chalupa J and Schmidt P: Toxicologic aspects of chlorine dioxide application for the treatment of water containing phenols. *Technol. Water* 1964; 8:327-46 【第 3 版 7】
- 5² Fletcher D. Acute oral toxicity study with sodium chlorite in bobwhite quail. IndustrialBio-Test Laboratory's report to Olin Corporation (1973) (IBT No. J2119). (Cited in 10)). 【第 3 版 8】
- 5³ Moore GS and Calabrese EJ: Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 31-37 【第 3 版 12】
- 5⁴ Heffernan WP, Guion C and Bull RJ: Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite in vivo. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology* 1979; 2: 1487-1499 【第 3 版 10】
- 5⁵ Harrington RM, Romano RR, Gates D and Ridgway P: Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1995; 14: 21-33【第 3 版 13】
- 5⁶ 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) 【第 3 版 14】
- 5⁷ Couri D and Abdel-Rahman MS: Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *Journal of Environmental Pathology & Toxicology.* 1980; 3: 451-460 【第 3 版 15】
- 5⁸ Bercz JP, Jones L, Garner L, Murray D, Ludwig A and Boston J: Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in nonhuman primate. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 47-55 【39】
- 5⁹ Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M et al.: Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Hlt. Perspect.* 1986; 69: 221-235 【第 3 版 17】
- 6⁰ Carlton BD, Habash DL, Basaran AH, George EL and Smith MK: Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ. Res.* 1987; 42: 238-245 【第 3 版 18】
- 6¹ Meier JR, Bull RJ, Stober JA, Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and

-
- sperm-head abnormalities in mice. *Environ. Mutagen.* (1985) 7: 201-211. 【第3版 20】
- ^{6 2} Couri D, Miller CH, Bull RJ, Delphia JM and Ammer EM: Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague-Dawley rats. *Environ. Hlt. Perspect.* 1982; 46: 25-29 【第3版 21】
- ^{6 3} Suh DH, Abdel-Rahman MS and Bull RJ: Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1983; 3: 75-79 【第3版 23】
- ^{6 4} Harrington RM, Romano RR and Irvine L: Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1996; 14: 108-118 【第3版 24】
- ^{6 5} 酒見 和枝, 宇佐見 誠, 紅林 秀雄, 大野 泰雄: 亜塩素酸ナトリウム (NaClO₂) のラットを用いた経口投与による催奇形性試験. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 1999; 117: 99-103 [【追加 5】](#)
- ^{6 6} Toth GP: Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1990; 31: 29-44 【第3版 25】
- ^{6 7} 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. 【48】
- ^{6 8} 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. 【49】
- ^{6 9} 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. 【50】
- ^{7 0} Lubbers JR, Chauhan S, Miller JL and Bianchine JR: The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult, and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J. Environ. Pathol. Toxicol. & Oncol.* 1984; 5: 239-42 【51】
- ^{7 1} 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. 【24】

-
- ^{7 2} Aggazzotti G, Righi E, Fantuzzi G, Biasotti B, Ravera G, Kanitz S, et al.: Chlorination byproducts (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *J. Water Health* 2004; 2(4): 233–47. 【23】
- ^{7 3} Gocke E, King M-T, Eckhardt K and Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutation Research*. 1981; 90: 91-109 【追加 7】
- ^{7 4} National Toxicology Program (2005) 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
<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=00132319-F1F6-975E-778A4E6504EB9191> 【41(NTP)】
- ^{7 5} ECHA. REACH registered substances and published dossiers(25 February 2015). Sodium chlorate. Exp Key Genetic toxicity in vitro. 002. 【44】
- ^{7 6} Hooth MJ, DeAngelo AB, George MH, Gaillard ET, Travlos GS, Boorman GA, et al. : Subchronic sodium chlorate exposure in drinking water results in a concentration-dependent increase in rat thyroid follicular cell hyperplasia. *Toxicol. Pathol.* 2001; 29(2): 250–59. 【46】
- ^{7 7} McCauley PT, Robinson M, Daniel FB and Olson GR: The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol.* 1995; 18: 185–199. 【38】
- ^{7 8} 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. 【37】
- ^{7 9} Ecolab. Chlorite and Chlorate Decay on Meat and Poultry and Validation of Iron Chromatography Method. 2014. 【20】
- ^{8 0} 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 2014. 【55】