

(案)

添加物評価書

次亜臭素酸水

2015年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 化学名	5
3. 分子式	5
4. 分子量	7
5. 性状	7
6. 安定性	7
(1) 次亜臭素酸水の安定性	7
(2) 食肉中での安定性	8
7. 不純物、副生成物	9
(1) 不純物	9
(2) 副生成物	9
(3) 脂肪酸プロファイル	10
8. 製造方法等	12
9. 我が国及び諸外国における使用状況	12
(1) 我が国における使用状況	12
(2) 諸外国における使用状況	12
10. 国際機関等における評価	13
(1) 我が国における評価	13
(2) 国際機関における評価	14
(3) 米国における評価	15
(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価	16
(5) 欧州における評価	16
11. 評価要請の経緯	16
12. 添加物指定の概要	16
II. 安全性に係る知見の概要	17
1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）	17
(1) DMH	17
(2) 臭化物	19
2. 毒性	21
(1) DMH	21
(2) 臭化物	55

(3) DBDMH (参考資料)	71
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	72
1. 最終食品への残留	73
(1) 次亜臭素酸 (臭素)	73
(2) DMH 及び臭化物	74
(3) トリハロメタン	77
(4) 臭素酸	79
2. 一日摂取量の推計	80
(1) 国際機関等における推計	80
(2) 我が国における摂取量	87
Ⅳ. 食品健康影響評価	88
<別紙1：略称>	89
<別紙3：添加物「次亜臭素酸水」の推定一日摂取量>	90
(1) 米国における摂取量	90
(2) 我が国における摂取量	90
<参照>	92

1 <審議の経緯>

2 2015 年 6 月 5 日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0605 第 1 号）、関係書類の
4 接受

5 2015年 6月 9日 第564回食品安全委員会 (要請事項説明)

6 2015 年 7 月 10 日 第 143 回添加物専門調査会

8 <食品安全委員会委員名簿>

(2012 年 7 月 1 日から)

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>

(2013 年 10 月 1 日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 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

2

3

要 約

殺菌料として使用される添加物「次亜臭素酸水」(HOBr) (CAS No. 13517-11-8 (次亜臭素酸として)) 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した。

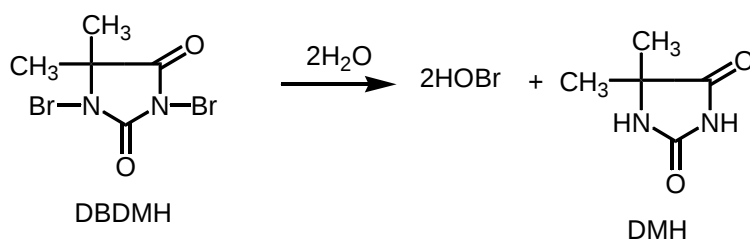
評価に用いた試験成績は、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (DBDMH) の分解物であるジメチルヒダントイン (DMH)、臭化物等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

岡山専門委員、久保田専門委員、佐藤専門参考人：
この案で問題ありません。

今般、厚生労働省に「次亜臭素酸水」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「次亜臭素酸水」の成分規格案では、定義として「本品は、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインを加水分解することにより得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液である。本品には、次亜臭素酸水Ⅰ，次亜臭素酸水Ⅱ，次亜臭素酸水Ⅲがある。」とされている。図 1 に生成の過程を示す。（参照 1、2、3）【本体、1、151】

図 1 次亜臭素酸水の生成



1. 用途

殺菌料（参照 1、4）【本体、委員会資料】

2. 化学名

和名：次亜臭素酸水

英名：Hypobromous Acid Water

CAS 登録番号: 13517-11-8 (次亜臭素酸、主たる有効成分として) (参照 1、5)

【本体、152】

3. 分子式

事務局より：

厚生労働省より諮問を受けた際の化学式は CAS の記載を踏まえ、「BrHO」でしたが、次亜臭素酸は電離時に H⁺と BrO⁻となると考えられ、評価書では「BrHO」と記載すべきかご検討お願いいたします。

佐藤専門参考人：

・無機化学命名法－IUPAC 2005 年勧告－（東京化学同人）p52

IR-4.4.3.3 鎖状化合物

3 種以上の元素を含む鎖状化合物 chain compound では、アルファベット順や電気陰性度順ではなく、一般には分子あるいはイオンでの原子

の結合順に従った化学式とする。

→これに従うと **HOB_r**

・岩波 理化学辞典第3版（1979年）

オキソ酸：無機酸のうち、中心原子 **X** に結合している原子がすべて酸素であって、酸素の一部または全部に水素が結合して水酸基 **OH** となり、その水素が水溶液中で水素イオン **H⁺**を生じて酸の性質を表すものをいう。化学式 **XO_m(OH)_n**、**H_nXO_{m+n}** などで表される。・・・

次亜臭素酸を、オキソ酸としてとらえると、**HBrO** となります。

BrHO も一般に使用されています。

いずれも間違いではないということで、どれかを選択していただければ、よいと思います。

穂山専門委員：

化学式ですが、**IUPAC** の書き方の基本原理に従うと **HOB_r** になり、**WHO・FAO** の評価書でもその記載になっております。我が国の経緯での書き方になると **HBrO** になるかと思います。どちらでも間違いではないと思いますが、国際整合性からの観点からは **HOB_r** が良いように思います。

IUPAC の基本原則に従えば電気的陽性部分は前、電気的陰性部分は後になります。従って **HOB_r** が一般的です。**WHO・FAO** の評価書【1】でも **HOB_r** になっております。しかし我が国の公定書慣用名で示すなら **HClO** なので **HBrO** になるかと思います。

化学式を書くときのきまりについて、

（1983年当時の **IUPAC** の化合物命名法）

陽イオンとなりやすいものから書く

（金属から書き始める、金属が二つ以上なら元素記号のアルファベット順）

次に非金属元素を書く。この場合、2種以上の非金属元素が含まれているときには、次のように並べる。

B, Si, C, Sb, As, P, N, H, Se, S, I, Br, Cl, O, F

→これに従うと、**HBrO**

化学式ですが、**IUPAC** の書き方の基本原理に従うと **HOB_r** になり、**WHO・FAO** の評価書でもその記載になっております。我が国の経緯で

の書き方になると HBrO になるかと思います。どちらでも間違いではないと思いますが、国際整合性からの観点からは HOBr が良いように思います。

久保田専門委員：

次亜塩素酸水の評価書には HClO となっていますので、それにならい、HBrO としたらいかがでしょうか。決まった書き方がありましたらそれをお使いいただくことに異議はありません。

山田専門委員：

この書き方だと、次亜臭素酸水が BrHO という意味にとれます。私の理解は、BrHO はうしろの CAS で表されるもので、次亜臭素酸水の化学式ではないのですが。

HOBr（次亜臭素酸、主たる有効成分として）（参照 1、5）【本体、152】

4. 分子量

96.91（参照 1）【本体】

5. 性状

指定等要請者による添加物「次亜臭素酸水」の成分規格案では、含量として次亜臭素酸水Ⅰについて、「本品は、有効臭素 75～125mg/kg を含む。」、次亜臭素酸水Ⅱについて「本品は、有効臭素 350～450mg/kg を含む。」次亜臭素酸水Ⅲについて「本品は、有効臭素 730～900mg/kg を含む。」、性状として、「無～淡黄色の液体で、においがいいか又はわずかに特異なにおいがある。」とされている。（参照 1）【本体】

指定等要請者によれば、上述（p5）のとおり、添加物「次亜臭素酸水」の原料である 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (DBDMH)¹⁾は加水分解し、次亜臭素酸 2 分子とジメチルヒダントイン (DMH) 1 分子が形成され、添加物「次亜臭素酸水」には、主成分である次亜臭素酸のほか、(DMH) が含まれるとされている。（参照 3）【151】

6. 安定性

（1）次亜臭素酸水の安定性

佐藤専門参考人：

以下、本評価書案では、「臭化物」を「酸化数が-1 である臭素の化合物」という意味で使用してはどうでしょうか。

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。

指定等要請者によれば、次亜臭素酸の安定性試験が実施されており、DBDMH から発生した次亜臭素酸の有効臭素濃度の継時的変化が測定されている。その結果、室温下 38 時間後でも添加物として次亜臭素酸水を用いる場合の安定性については問題のないことが示されている（参照 1、3）

【本体、151】

DMH は次亜臭素酸水中において、反応を示さないとされている。（参照 1、2）【本体、1】

佐藤専門参考人：

定量法では、有効臭素を求めているので、これらの値も有効臭素濃度と思われます。

「有効臭素」は、「臭素」とは異なります。

・有効臭素濃度： DBDMH の定量法（下記）で得られる濃度
有効臭素（Br₂）とは、次の反応で遊離するヨウ素に対する臭素量を表したもの



※臭素濃度とは異なるので、注意が必要です。

・臭素濃度：臭素（Br）の濃度

（２）食肉中での安定性

① 次亜臭素酸、臭化物及び DMH

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の殺菌作用は酸化作用によるもので、食肉を次亜臭素酸水で処理すると、食肉表面の有機物の存在により、次亜臭素酸は、速やかに臭化物²⁾に分解するとされている。したがって、最終食品である食肉中には非活性の臭化物及び DMH が残留する可能性があるとして示されている。（参照 1、2、3）【本体、1、151】

② DBDMH

2008 年、国際連合食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）合同専門家会議（FAO/WHO）（2008）において、DBDMH³⁾をと体洗浄に用いた場合の評価がなされており、DBDMH は、水又は熱で分解されるため、摂取時において食肉中に存在しないとされている。（参照 1、2）

【本体、1】

² 本評価書では、以下、酸化数が-1 である臭素の化合物の意味として用いる。

³ 我が国では「次亜臭素酸水」として添加物に指定される見込みであるが、FAO/WHO（2008）では原料の DBDMH について評価されている。

7. 不純物、副生成物

(1) 不純物

① 臭化ナトリウム

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の原料である DBDMH には、不純物として、最大で 2% (20,000 ppm) 程度の臭化ナトリウムが含まれる可能性があるとされている。(参照 3) 【151】

(2) 副生成物

① トリハロメタン

FAO/WHO (2008) によれば DBDMH をと体洗浄に用いた場合、DMH 及び臭化物の他、トリハロメタン (ブロモジクロロメタン (BDCM)、ジブロモクロロメタン (DBCM) 及びブロモホルム) が残留する可能性があるとされている。

FAO/WHO は、これらのトリハロメタンの生成はと体洗浄時に用いられた水道水と DBDMH の作用に関連があるとしている。(参照 2) 【1】

② 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、牛、家きん肉を DBDMH を用いて処理する過程で、潜在的には、臭素酸が生成する可能性があるとされている。しかし、臭素酸は強力な酸化剤であり、調理過程で減少することが予想されるため、喫食時には残留しないとされている。(参照 2) 【1】

事務局より：

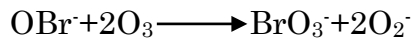
臭素酸の生成機構について、指定等要請者より説明がなされております。【本体 p83】 主な内容を点線囲みに記載いたします。

なお、FAO/WHO (2008) の評価書に発生機序の記載はございません。

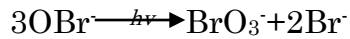
臭素酸の生成機序について、評価書に記載する必要があるかご検討をよろしくお願いいたします。

添加物「次亜臭素酸水」の生成及び使用の過程において、臭素酸の発生機序は以下の3通りが推定できるとされている。

(a) オゾンによる酸化反応



(b) 紫外線による光化学反応



(c) アルカリ不均化反応



以上の発生機序に示されたように、臭素酸の発生には次亜臭素酸イオン (OBr^-) の存在が関係している。次亜臭素酸は酸解離定数 (pK_a) が 8.6 の弱酸であるため、 pH の低下により、溶液中の次亜臭素酸イオン (OBr^-) 濃度は低下するため、臭素酸の生成は遅延するとされている。さらに、臭素酸は非常に強い酸化剤であり、加熱により、臭化物イオンに還元されことから、最終食品中に残る可能性は非常に少ないとされている。【2、3】

久保田専門委員：

特に機序が関係するような記述がありませんので書く必要はないと思います。

佐藤専門参考人：

同じく、書く必要はないと考えます。

(3) 脂肪酸プロファイル

佐藤専門参考人：

FCN334 については、届出者から TBA 値と脂肪酸プロファイルの提出がなかったため、FAP4A4433 (Use of acidified aqueous solution of sodium chlorite in poultry processing) のデータから推測されたようなので、その点を明確にすべきと考えます。

指定等要請者によれば、次亜臭素酸の殺菌作用は酸化作用によるものであり、次亜臭素酸が食肉表面に接触することで、その食肉表面の脂質を酸化又はハロゲン化する可能性があると考えられている。

① 脂肪酸プロファイル (FCN792)

FCN792 によれば、次亜臭素酸 300 ppm を用いた試験において、脂肪酸プロファイルではリノレイン酸が 4.5 % から 1.4 % に減少した以外、対照試料とほぼ同等であったとされている。本 FCN の届出者は、当該減少については特段の説明はなかったものの、単回分析のため、偶発性の所見

である可能性も考えられるとしており、FDA も異論がない旨述べられている。(参照 6) 【4】

② 脂肪酸プロファイルに係る推測 (FCN334)

FCN334⁽⁴⁾によれば⁽⁵⁾、家きんの皮膚及び筋肉に対する亜塩素酸塩(150～1,200 ppm) 及び塩素(食鳥冷却水及び噴霧液中 25 ppm、又は冷却水中 50 ppm) 処理による酸化の影響について、調理の前後でのチオバルビツール酸 (TBA) 価を測定している。

その結果、家きんの皮膚及び筋肉に対する影響は調理による酸化の影響の方が大きいと結論している。

また、家きんの商用処理過程での塩素 50 ppm の処理では調理された家きん肉の TBA 価に変化がないとされている。

FCN334 によれば、次亜塩素酸と次亜臭素酸の酸化還元電位はそれぞれ、1.49 V、1.59 V とほぼ同一であることから、次亜臭素酸を家きん処理場の冷却水に使用した場合の新鮮家きん肉中に生じる可能性のある脂質酸化物の量は塩素処理を行った場合とほぼ同様と考えられ、調理時の加熱により生じる酸化物量と比べ、大きな影響はないと判断されている。

FCN334 によれば、以下のとおり、脂肪酸プロファイルによる検討が行われており、脂肪酸プロファイルの評価でも亜塩素酸塩や塩素の処置によると考えられる変化はないとされている。

塩素(分子量 35.5)と臭素(分子量 79.9)の分子量の違いから、次亜臭素酸 100 ppm は次亜塩素酸 50 ppm と比べやや低い酸化能を有し、ハロゲン化物の生成についても同程度である。

事務局より：

申請者によれば、脂肪塩化物の検出を試みたとされていますが、結果について不明ですので記載しておりません。

これまで、食肉又は家きん肉に用いる複数の殺菌剤の評価の中で、脂肪酸プロファイルの有意な変化はみられておらず、これらの所見から、次亜臭素酸で認められた所見は偶発性のもので、脂肪酸プロファイルへの影響はないものと判断される。

⁴ 米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる (Food Contact Notification (FCN)) 制度があり、DBDMH については後述 (p10) の通り、いくつか FCN が発出されている。

⁵ FCN334 には、届出者から DBDMH そのものの TBA 値と脂肪酸プロファイルの提出がなかったが、FAP4A4433 (Use of acidified aqueous solution of sodium chlorite in poultry processing) のデータを引用し、それらのデータが推測されたとの記載がある。

次亜臭素酸水は食肉表面に接触することで、その食肉表面の脂質を酸化又はハロゲン化する可能性があるが、脂質酸化物の量は、調理時の加熱により生じる酸化物量と比べると僅かであり、脂肪酸プロファイルへの影響はない。(参照 7) 【3】

8. 製造方法等

指定等要請者によれば、添加物「次亜臭素酸水」は、専用の機器を用いて、DBDMH の一定量を水に溶解して製造されるとしている。(参照 3) 【151】

事務局より：

概要書には原料である DBDMH の製造方法について記載されておりましたが、今回は、添加物「次亜臭素酸水」の評価であるため、記載しておりません。

9. 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

我が国では、添加物「次亜臭素酸水」は未指定である。

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

米国では、DBDMH については、食肉の加工助剤として、FCN 制度のもと、表 1 のように使用が認められている。(参照 8、9、10、11、12、13、14、15) 【35-42】

表 1 米国における DBDMH の使用基準

用途	使用量
牛、豚、めん羊及び山羊の肉、頭部、と体、部分肉、内臓等の洗浄に用いる水への使用	最大濃度 900 ppm 未満 (有効臭素濃度)
殻付き卵の洗浄水への使用	最大濃度 900 ppm 未満 (有効臭素濃度)
食鳥処理施設においてと体消毒、肉や臓器の消毒、氷作成用の水への使用	最大濃度 450 ppm 未満 (有効臭素濃度)

事務局より：

指定等要請者によれば、USDA においても使用許可が出されているとされておりましたが、食肉処理施設の作業者の安全性を担保する目的とのことでしたので、記載しておりません。

② カナダにおける使用状況

カナダでは、DBDMH は、食肉の加工助剤として、牛及び食鳥のと体への使用が認められている。加工助剤として、牛及び食鳥処理施設での食肉処理過程における特定の製品について個別に、表 2 のとおり使用が許可されている。（参照 1 6、1 7、1 8）【44、45、46】

表 2 カナダにおける DBDMH の使用基準

用途	使用量
牛：と体、頭部、外皮、部分肉及び臓器への使用	300 ppm 以下（有効臭素濃度）、20 秒以下
食鳥：食鳥処理施設のチラー水、と体の体表面と内腔の洗浄、氷製造、その他の処理施設での一般使用	100 ppm 以下（有効臭素濃度）

③ 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

オーストラリア及びニュージーランドでは、DBDMH について、食品安全規約（Food Standard Code）に基づき、加工助剤として、すべての食品への使用が表 3 のように認められている。（参照 1 9）【47】

表 3 オーストラリア及びニュージーランドにおける DBDMH の使用基準

対象食品	最大許容濃度
全ての食品	DMH：2.0 mg/kg 以下、臭化物：2.0 mg/kg 以下

④ 欧州における使用状況

欧州では、次亜臭素酸水及び DBDMH の食品への使用は認められていない。

10. 国際機関等における評価

添加物「次亜臭素酸水」、DBDMH、臭化物、DMH、トリハロメタン（BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸の国際機関等における評価結果をまとめた。

（1）我が国における評価

我が国では、添加物「次亜臭素酸水」、DBDMH、臭化物、DMH の評価は行われていない。

① BDCM

2009 年 8 月、食品安全委員会は、BDCM について、清涼飲料水中の化学物質として評価し、耐容一日摂取量 (TDI) を $6.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 20) 【74】

② DBCM

2009 年 8 月、食品安全委員会は、DBCM について、清涼飲料水中の化学物質として評価し、TDI を $21.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 21) 【73】

③ ブロモホルム

2009 年 8 月、食品安全委員会は、ブロモホルムについて、清涼飲料水中の化学物質として評価し、TDI を $17.9 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 22) 【75】

④ 臭素酸

2008 年 11 月、食品安全委員会は、臭素酸について、清涼飲料水中の化学物質として評価し、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を $11 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを 2.8×10^{-2} (mg/kg 体重/日) と設定している。(参照 23) 【76】

(2) 国際機関における評価

添加物「次亜臭素酸水」としての評価は行われていない。

① FAO/WHO

2008 年、FAO/WHO 合同専門家会議は、DBDMH を含む、食品生産及び食品加工に用いる塩素含有殺菌剤等について評価を行っている。DBDMH は水中や熱で分解し、残留しないことから、DBDMH としての評価はなされず、分解物である DMH、生成される可能性のあるトリハロメタン (BDCM、DBCM、ブロモホルム) 及び臭素酸について評価がなされている。なお、臭化物についての評価は行われていない。(参照 2) 【1】

a. DMH

FAO/WHO (2008) によれば、マウス及びラット 1.5~2 年間経口投与試験 (TOXINET (2008)) により、最も低い NOEL として 100 mg/kg 体重/日であり、DMH の推定最大暴露量 $0.013 \mu\text{g/kg}$ 体重/日との間には相当のマージンが存在することから、DMH の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いと想定されるとしている。(参照 2) 【1】

b. BDCM

FAO/WHO (2008) によれば、マウス及びラット 2 年間経口投与試験 (NTP (2006)) により、NOEL が 25 及び 36 mg/kg 体重/日であり、BDCM の推定最大暴露量 0.001 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在することから、BDCM の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いと想定されるとしている。(参照 2) 【1】

c. DBCM

FAO/WHO (2008) によれば、マウスの 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) をもとにして特定された TDI 21.4 µg/kg 体重/日と推定最大暴露量 0.001 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在することから、DBCМ の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いとされている。(参照 2) 【1】

d. ブロモホルム

FAO/WHO (2008) によれば、ラット 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) をもとにして特定された TDI 17.9 µg/kg 体重/日と推定最大暴露量 0.013 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在することから、ブロモホルムの残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いとされている。(参照 2) 【1】

② JMPR

1967 年、FAO/WHO 合同残留農薬専門会議 (JMPR) は、臭化物の ADI として 0~1 mg/kg 体重/日を勧告し、1988 年に再確認している。(参照 24、25) 【70、48】

(3) 米国における評価

添加物「次亜臭素酸水」としての評価は行われていない。

米国環境保護庁 (EPA) は、ハロヒダントイン類 (DBDMH、DMH をはじめとする 114 の化合物を含む) について、下記の通り、包括的な評価を行っている。

① ハロヒダントイン類

2004 年、EPA は、ハロヒダントイン類について評価し、chronic Population Adjusted Dose (cPAD⁶) を 0~3 mg/kg 体重/日、生殖時期にある女性に対し 0~1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 26) 【71】

⁶ 特定の集団に対する ADI に相当する指標

2007 年、EPA は、ハロヒダントイン類について、2004 年の評価を是認している。(参照 2 7) 【33】

(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

① DMH

2000 年、オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA) ⁽⁷⁾ は、DMH について評価を行い、ADI を 0~0.025 mg/kg 体重/日⁽⁸⁾と設定している。(参照 2 8) 【67】

2012 年、オーストラリア・ニュージーランド食品監督庁 (FSANZ) は、2004 年の EPA における評価を是認し、DMH の ADI を 0~3 mg/kg 体重/日、生殖時期にある女性に対し 0~1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2 6、2 9) 【71、66】

(5) 欧州における評価

EFSA は、DMH 及び臭化物のいずれについても評価は行っていないが、臭化物については農薬の毒性に関する参照値一覧 (pesticidetoxicological reference values) に、JMPR により設定された臭化物の ADI 0~1 mg/kg 体重/日が収載されている。(参照 3 0) 【69 p4】

1 1. 評価要請の経緯

今般、添加物「次亜臭素酸水」について、厚生労働省に食品添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、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 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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

1 2. 添加物指定の概要

佐藤専門参考人：

下記使用基準について「有効臭素」とすべきと考えます。

事務局より：

厚生労働省にその旨お伝えいたします。

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、添加物「次亜臭素酸水」について、「次亜臭素酸水は、食肉の表面殺菌の

⁷ オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA) は FSANZ の前身の機関であり、2002 年に FSANZ に移行した。

⁸ 指定等要請者によれば、設定時の毒性試験の情報が限られていたため、安全係数として 2,000 が適用され、ADI が比較的低い値として設定したとされている。

1 目的以外に使用してはならない。次亜臭素酸水の使用量は、臭素として、食
2 肉（食鳥肉を除く。）にあつては浸漬液又は噴霧液 1kg につき 0.90g 以下、
3 食鳥肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1kg につき 0.45g 以下でなければならない。
4 旨の使用基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定
5 を検討するものであるとしている。（参照 1、4）【本体、委員会資料】
6
7

8 II. 安全性に係る知見の概要

事務局より：評価の対象とする物質について

添加物「次亜臭素酸水」そのもの又は次亜塩素酸を被験物質とした試験成績は提出されておられません。

安全性（体内動態、毒性）の評価にあたり、評価の対象とする物質の特定について、ご検討をお願いします。

品目の概要の冒頭の記載、性状、安定性に係る知見より、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するにあたっては、以下の物質が評価の対象となると考えられますが、いかがでしょうか。

- ・DMH、臭化物・・・指定等要請者より、各種試験成績が提出されております。

- ・トリハロメタン（BDCM、DBCM 及びブロモホルム）、臭素酸・・・既に食品安全委員会の評価結果がございます。指定等要請者よりは、それ以降の新たな知見は認められていないとされております。

- ・また、次亜臭素酸水の原料である DBDMH について、アレルギー性の試験成績が提出されております。

9
10 指定等要請者からは、添加物「次亜臭素酸水」又は次亜塩素酸についての知見
11 は提出されなかった。

12 本専門調査会としては、上述（p7）の性状及び安定性に係る知見等より、添加
13 物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するにあたっては、DMH、臭化物及び次亜臭
14 素酸水の原料である DBDMH に関する試験成績を参照することとした。

15 また、トリハロメタン（BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸につい
16 ては、食品安全委員会でそれぞれ 2009 年、2008 年に評価が行われており、指定
17 等要請者によれば、それ以降の新たな知見は認められていないとされている。
18

19 1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

頭金専門委員、伊藤専門委員：

この案で問題ありません。

20 (1) DMH

① ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（HPVIS⁹（2013）
（Resnis and Craine（1983）（未公表）、GLP））

CD ラット（各群雌雄各 5 匹）に [¹⁴C] DMH を、表 4 のような投与群を設定し、単回強制経口投与する試験が実施されている。

表 4 用量設定

用量設定	20、100 mg/kg
------	--------------

その結果、投与後 6 日までのラットからの排泄物および各組織での残留量を併せた ¹⁴C の回収率は 95%であり、DMH は急速に吸収されてほとんど代謝されず、主に尿中に排泄されたとされている。両投与群において動態に性差は認められなかったとされている。

尿中排泄率は、91%であり、投与後 24 時間以内に 88%が排泄され、尿中では親化合物 DMH が主要な排泄物であったとされている。その他には 1 種類の微量代謝物¹⁰が認められ、尿中放射能の 2.5%を占めたとされている。

20 mg/kg 投与群における ¹⁴C の組織分布を調べたところ、全例で放射能の検出値は 20 ppb 未満であり、100 mg/kg 投与群では、微量の放射能が腎臓及び骨組織で認められたが、有意な数値ではなかったとされている。雄の方が雌と比べて、腎臓の放射能が高かったが、骨組織中濃度は雌雄とも同程度であったとされている。（参照 3 1）【86】

② ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（Selim（1991）（未公表）、GLP）

CD ラット（各群雌雄各 5 匹）に [¹⁴C] DMH を表 5 のような投与群を設定して、強制経口及び静脈内投与する 4 つの試験が実施されている。

表 5 投与群設定

試験 1	単回経口低用量：100 mg/kg 体重
試験 2	単回経口高用量：1,000 mg/kg 体重
試験 3	反復経口低用量：100 mg/kg 体重/日 14 日間の非標識 DMH の前投与後 ¹¹ 、単回の標識 DMH の経口投与

⁹ 指定等要請者によれば、EPA の高生産量化学物質評価情報システム(The High Production Volume Information System(HPVIS))を用いて文献検索を行い、試験の要約を入手したとしている。以後、本システムからの参照について、HPVIS（2013）とする。

¹⁰ 詳細は不明

¹¹ 1～7 日は 100 mg/kg 体重/日、8～14 日は 80 mg/kg 体重/日

その結果、投与 7 日後までの ^{14}C の排泄率は尿で 90～96%、糞便で 1.37%以下であり、投与 7 日後における組織中の ^{14}C 残留量は 0.2%以下であったとされている。雌雄で吸収、分布及び排泄に違いはみられなかったとされている。

また、尿中の放射能の 97%以上は親化合物 DMH であり、これは投与量の 90%以上であったとしている。尿中排泄プロファイルについて、試験 1～4 及び、雌雄間での違いは認められなかったとされている。（参照 3 2）【87】

③体内動態のまとめ

以上より、DMH は速やかに吸収され、代謝を受けず未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられる。

(2) 臭化物

① マウスにおける吸収、分布及び排泄（Söremark and Ullberg (1960) (JMPR (1988) で引用))

分娩前 2 日の妊娠マウスに [^{82}Br] 臭化アンモニウムを単回静脈内投与し、5 分後～48 時間後における母動物及び胎仔の各組織への分布をオートラジオグラフィーにより調べる試験が実施されている⁽¹²⁾。

伊藤専門委員：

投与量は体重 20 g で約 1 mg とのことから約 50 mg/kg 体重と計算されます。

事務局より：

以下の文において、原著では、bromide ではなく、 ^{82}Br と記載されておりましたので、原著通りに記載いたしました。

その結果、 ^{82}Br の排泄速度は遅く、経時的な減衰は僅かであったとしている。血中濃度は高値が持続し、多くの臓器や組織中濃度を上回ったとされている。 ^{82}Br は徐々に中枢神経系に蓄積したとされている。甲状腺における濃度は比較的高かったが、血中濃度を超えることはなかったとされている。 ^{82}Br は胎盤を通過し、多くが胎仔の骨組織に分布したが、その濃度は母動物の軟骨中濃度より低かったとされている。（参照 2

¹² 原著には、投与量は体重 20 g で約 1 mg との記載があることから、約 50 mg/kg 体重と想定される。

5、33) 【48、59】

② ラットにおける吸収、分布及び代謝

a. ラットにおける吸収、代謝（摂取塩化ナトリウム量による変動） （Rauws and van Logten (1975)）（JMPR (1988) で引用）

Wistar ラット（雌 30 匹）に臭化ナトリウム（2,000 ppm）添加飼料を 3 週間食餌投与後、食餌及び飲水による総塩化ナトリウムの摂取量を 10、28、55、91、144 mg/日に変え、14 日後まで臭化物の血漿中濃度¹³を測定する試験が実施されている。

その結果、臭化物の半減期は塩化ナトリウム 144 mg/日摂取群で 2.5 日、塩化ナトリウム 10 mg/日摂取群で 25 日であり、塩化物摂取量により 10 倍の変動が認められたとされている。（参照 25、34）
【48、53】

b. ラットにおける臭化物の胎盤通過性（van Leeuwen ら（1983a） （JMPR (1988) で引用）

妊娠ラット（雌各群 7 匹、系統不明）に表 6 のような投与群を設定して、臭化ナトリウムを 7 か月間混餌投与し、妊娠 20 日後の母動物及び胎仔を用いて、臭化ナトリウムの胎盤透過性を検討する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定	75、300、1,200、4,800 mg/kg 食餌
------	-----------------------------

その結果、腎臓の臭化物濃度は母動物と胎仔でほぼ同等であり、発達中の胎仔において明確な胎盤関門が存在していないとされている。（参照 25、35） 【48、60】

c. ラットにおける吸収、代謝（van Logten ら（1976）、Rauws (1983) （JMPR (1988) で引用）

ラット（各群雌雄各 10 匹、系統不明）に、通常塩化物食摂取群（8 g/kg 食餌）及び低塩化物食摂取群（1 g/kg 食餌）を設定した上で、臭化ナトリウム（通常塩化物食摂取群：0、75、300、1,200、4,800 及び 19,200 ppm、低塩化物食摂取群：0、8、31、125、500 及び 2,000 ppm）を 90 日間混餌投与し、臭化物の血漿中濃度を測定する試験が

¹³臭化ナトリウム投与開始時の血漿中濃度は 0.55 ± 0.46 mmol/L、3 週間後では 8.57 ± 0.57 mmol/L であったとされている。

実施されている。

その結果、血漿中の臭化物濃度は、通常塩化物食摂取群では投与後 3 週目までに、低塩化物投与群では投与約 8 週目までにプラトーに達した。また、プラトーとなる血中の臭化物濃度は、臭化ナトリウムの投与量に相関して増加したが、低塩化物食投与群の方が通常塩化物食摂取群より 10 倍程度高かった。

また、腎臓・脳中の臭化物濃度についても同様であった。(参照 2 5、3 6、3 7) 【48、52、61】

伊藤専門委員：

原著【61】1501 ページには約 8 週間と記載されています。Fig.1 を見ますと、8 週目で完全にプラトーでない群もあります。

原著【61】の著者らが用量比例性について「Except for the highest dose groups」と記載していますので、最高用量のみでプラトーを判断することは適当でないように思います。

通常塩化物食摂取群では低用量でも 3 週間までにプラトーに達しているように見えますので、特に用量を記載せずに著者らの解釈（低塩化物食摂取群では約 8 週目までに）を記載することで問題ないと思います。

頭金専門委員：

いずれの用量においてもプラトーに達した期間と解釈しました。

③ まとめ

以上より、吸収された臭化物は、血中に長くとどまり、一部は中枢神経系及び、甲状腺に蓄積したが、組織内濃度は血中濃度より低かった。臭化物は胎盤を通過し、母動物から胎仔へと移行した。塩化物摂取量は臭化物の吸収速度に影響し、食餌中の塩化物濃度が低いほど臭化物の吸収速度が速くなると考えられた。

伊藤専門委員：

上記コメントに記述しました理由から、「塩化物の摂取量が低いほど臭化物の血漿中濃度が高くなり、塩化物が臭化物の排泄に影響を及ぼすと考えられた。」などとして良いと思います。

2. 毒性

(1) DMH

① 遺伝毒性

1 DMH に関する遺伝毒性の試験成績は、表 7 のとおりである。

戸塚専門委員、山田専門委員：

この案で問題ありません。

山田専門委員：

Farrow (1982b) の試験について、前進突然変異試験と書くことは適切ではありません。細菌を用いる復帰突然変異試験=Ames 試験 ですが、マウスリンフォーマアッセイはマウスリンフォーマアッセイ (MLA) です。マウスリンパ腫細胞を用いる前進突然変異試験 とは呼びません。細胞を用いる試験に復帰突然変異試験は無いので、このような言い方をすることがないからです。

戸塚専門委員、山田専門委員：

メジャーな試験ですべて陰性なので、「形質転換試験」の記載は不要です。

2

3 表 7 DMH に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO)	最高用量 15,000 μg/mL (代謝活性化系存在下)	陰性	Thilagar (1982) (未公表) ((EPA (2004) で引用、HPVIS (2013)) (参照 26、38) 【71、118】
			最高用量 20,000 μg/mL (代謝活性化系非存在下)	陰性	

遺 伝 子 突 然 変 異	復 帰 突 然 変 異 試 験 (<i>in vitro</i>)	細 菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>Saccharomyces</i> D4)	最 高 用 量 500 μg/plate	陰 性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	HPVIS (2013) (Jagannath (1978) (未公表)) (参 照 3 9) 【112】
	復 帰 突 然 変 異 試 験 (<i>in vitro</i> 、 GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535、 TA1537、 TA1538)	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)	Haworth (1982) (未 公表) (EPA (2004)、 HPVIS (2013)) (参 照 2 6、 4 0) 【71、 113】
	マウスリン フォーマア ッセイ (MLA (<i>in vitro</i> 、 GLP)	TK+/-マウスリンパ 腫細胞 (L5178Y)	最 高 用 量 1000 μg/mL	陰 性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	HPVIS (2013) (Farrow (1982b) (未公表)) (参 照 4 1) 【116】
	前 進 突 然 変 異 試 験 (<i>in vitro</i> 、 GLP)	TK+/-マウスリンパ 腫細胞 (L5178Y)	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)	Kirby (1982) (未公 表) (EPA (2004) で 引用、 HPVIS (2013)) (参照 2 6、 4 2) 【71、 117】
染 色 体 異 常	染 色 体 異 常 試 験 (<i>in vitro</i> 、 GLP)	チャイニーズ・ハムス ター 肺 細 胞 (CHL/IU)	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)	HPVIS (2013) (Suzuki (1995) (未 公表)) (参照 4 3) 【114】
		チャイニーズ・ハムス ター 卵 巢 細 胞 (CHO)	最 高 用 量 15,000 μg/mL (代謝活 性化系存在下) 最 高 用 量 20,000 μg/mL (代謝活 性化系非存在 下)	陰 性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	Thilagar (1982) (未 公表) (EPA (2004)) で引用、 (参照 2 6、 4 4) 【71、 115】
	染 色 体 異 常 試 験 (<i>in vivo</i> 、 GLP)	CD ラット (雌雄各群 15 匹、骨髄)	200、 660、 2,000 mg/kg 体 重 強 制 経 口 投与、単回	陰 性	HPVIS (2013) (Farrow (1982a) (未公表)) (参 照 4 5) 【121】

本専門調査会としては、DNA 損傷、遺伝子突然変異、染色体異常につ
いての *in vitro* の試験、及び *in vivo* の染色体異常試験の結果がいずれも
陰性であったことから、DMH については、生体にとって特段問題となる
遺伝毒性はないものと判断した。

② 急性毒性

DMH を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 8 のよう

な報告がある。

表 8 DMH 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雌雄)	>5,000	2 7、4 6 【33、88】 (EPA (2007) で引用、HPVIS (2013)) (Mayhew (1980) (未公表))

③ 反復投与毒性

a. 亜急性毒性試験

(a) マウス 28 日間経口投与試験 (EPA (2004) で引用、HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表))、GLP) CD-1 マウス (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 9 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与した試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,000、5,000、10,000、50,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	雄: 0、177、945、1,612、10,057 mg/kg 体重/日 雌: 0、289、1,231、2,866、14,972 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。

- ・ 50,000 ppm 投与群の雌において、血中 ALP 活性の有意な上昇

なお、生存率、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 4 7) 【91】

Naas によれば、血中 ALP 活性の上昇が、投与に関連する唯一の影響として考えられるとされている。

EPA (2004) によれば、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 50,000 ppm または 50,000 ppm 以上 (雄: 10,057 mg/kg 雌: 14,972 mg/kg 体重/日) とし、LOAEL を 50,000 ppm 以上と判断している。(参照 2 6) 【71】

¹⁴ EPA の記載を参照

1 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を最高用量で
2 ある 50,000 ppm（雄: 10,057 mg/kg 雌: 14,972 mg/kg 体重/日）
3 と判断した。
4

事務局より：

EPA（2004）【71】の参考文献が明確ではありませんが、試験方法、結果が同一であったため、HPVIS（2013）（Naas（1991））【91】の試験を参照したものと考え、一つの記載にまとめておりますが、よろしいでしょうか。

EPA（2004）が ALP の活性上昇を毒性ととらなかった理由は評価書に記載されていませんでした。

以上の結果を毒性とするかどうかのご判断をお願いいたします。

中江専門委員：

調査会の議論を待ちます。

塚本専門委員：

文献【91】では、ALP は変動が大きくサンプル数が少ないので、毒性学的意義があるとは言えないとしております。これを覆すだけの根拠は乏しいと考えます。NOAEL を 50,000 ppm でいいと思います。

高須専門参考人：

ALP の上昇は EPA で 60% の上昇と記載されています。HPVIS では、対照群において、ALP の値には明らかに広い範囲の生物学的な変動があること、サンプル数が限られていることからこの変化に毒性学的な重要性はないと考えている。組織学的な変化もみられないことから、ALP の変化を毒性ととらず、NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm としてもいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

5
6 (b) マウス 28 日間経口投与試験（Hermansky and Benson（1995）
7 （未公表）、GLP）

8 CD-1 マウス（各群雌雄各 10 匹）に DMH を、表 10 のような
9 投与群を設定して、28 日間混餌投与した試験が実施されている。
10

表 10 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,000、3,500、7,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁵⁾	雄：0、182、628、1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、1676 mg/kg 体重/日

その結果、生存率、臨床症状、体重増加、摂餌量、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされている。

Hermansky and Benson によれば、7,000 ppm 以上（雄：1,247 mg/kg 体重/日、雌：1,676 mg/kg 体重/日）で、投与に関連する影響は認められなかったことから、本試験における NOEL は 7,000 ppm 以上であるとされている。（参照 48）【92】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 7,000 ppm（雄：1,247 mg/kg 体重/日、雌 1,676 mg/kg 体重/日）と判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：

（b）は、この記載でよろしいかと思います。

（c）マウス 90 日間経口投与試験（HPVIS（2013）（Naas（1991）（未公表））、GLP）

事務局より：

本試験につきまして、原著の題名の通りに 90 日間としています。HPVIS の要約では 13 週間となっています。

CD-1 マウス（各群雌雄各 20 匹）に DMH を、表 11 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定

用量設定	0 (対照群)、5,000、20,000、50,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	・雄：0、686~1033、2799~4324、7178~11426 mg/kg 体重/日 ・雌：0、917~1213、3565~5109、9254~14348 mg/kg 体重/日

¹⁵ 著者による換算

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 50,000 ppm 投与群の雌で副腎への顕著な脂質沈着。⁽¹⁶⁾なお、この脂質沈着は対照群や全投与群でも同様の頻度で認められた。¹⁾

なお、試験期間中 20,000 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、死亡前に明らかな臨床所見は認められなかった。

生存率、一般状態、体重、摂餌量、剖検、眼科的検査、臓器重量、血液学的検査及び血液生化学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。

Naas によれば、50,000 ppm 投与群の雌の副腎で認められた変化は、脂質沈着と加齢性変化からなり、全般的に顕著な脂質沈着は増加しており、投与物質に関連している変化と判断されている。

Naas によれば、本試験における NOEL は 20,000 ppm であったとされている。(参照 4 9)【96】

本専門調査会としては・・・

事務局より：

用量設定について、概要書には、0、962、3,949、10,552 mg/kg 体重/日と記載されておりましたが、HPVIS の要約には以下のように記載されていまして、HPVIS の要約どおりに記載いたしました。

雄：0、686~1033、2799~4324、7178~11426 mg/kg 体重/日

雌：0、917~1213、3565~5109、9254~14348 mg/kg 体重/日

中江専門委員：

脂質沈着を加齢性変化ととらえ、かつ、被験物質投与による当該変化の増強も不明確と考えていますので、NOAEL が 50000 になる可能性もあると考えています。これについては、調査会の議論を待ちます。

¹⁶ 一般に、雌マウスにおいて加齢に伴い認められる所見である。

塚本専門委員：

6 週齢で 13 週間の実験が開始されているので、屠殺時は 19 週齢であり、この時点で加齢性の変化があれば異常と考えられると思います。雌 50,000 ppm の副腎病変を有意に取って、20,000 ppm を NOAEL としてもいいかと思います。

高須専門参考人：

脂質沈着の所見について、原著では、脂質沈着の incidence が同程度であったとなっていますので、「同様の頻度で」としました。

・HPVIS の要約では、脂質沈着の incidence は対照群と同等であったが、severity は被験物質に関連していたとあります。程度が投与依存的に増加したことから、投与に関連する変化であると考えてもいいかと思いますが、同程度であったとされる incidence が、実際にどの程度であったか、程度も正常範囲を逸脱する程度であったのかなどは、HPVIS の資料のみからでは、病変の程度や発生頻度が確認できないので、NOAEL の判断は難しいと存じます。

原著が確認できればいいかと思います。

事務局より：

要請者からは HPVIS の知見のみが提出されております。原著は提出されておきませんが、未公表と思われます。

(d) ラット 4 週間経口投与試験 (HPVIS (2013) (Mayhew (1982) (未公表))、GLP)

SD ラット (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 12-1 のような投与群を設定して、4 週間強制投与する試験が実施された。

表 12-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、2,500、5,000、9,000、12,500 mg/kg 体重/日
------	---

各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。

表 12-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (雌)
12,500 mg/kg 体重/	・死亡又は瀕死のため安楽死。(各 1 匹) 両動物とも剖検で、胃に明らかな弛緩。 ・体重と摂餌量に一過性の影響 (投与開始から 2

日	週間)
9,000 mg/kg 体重/日以上	・被験物質由来の沈鬱と流涎（少数個体） ・子宮内液体貯留

Mayhew によれば、本試験における NOEL は 5,000 mg/kg 体重/日であるとされている。（参照 50）【93】

本専門調査会としては、本試験は 9,000 及び 12,500mg/kg 体重/日において、子宮拡張等の病変が認められているものの、その発生程度が不明であり、組織学的検査や統計学的な解析が行われていないことから、NOAEL の判断は困難であると考えた。組織学的検査や統計学的な解析が行われておらず、さらに 9,000 及び 12,500 mg/kg 体重/日において、子宮拡張等の病変が認められたとされているが、その発生程度も不明であることから、NOAEL の判断は困難であると考えた。

中江専門委員：

9000 mg/kg 体重/日以上群にみられた変化の中で、毒性学的に意義がある可能性のあるのは「子宮内液体貯留」ですが、この変化の本態がわからなければ、本当に毒性学的意義があるのかどうかの判断ができません。

12500 mg/kg 体重/日群の死亡・瀕死は、5 匹中 2 匹ということも含め、当然、毒性学的意義があります。それは自明だと思っていたのですが、誤解を生むかもしれないと思います。つまり、NOAEL が 5000 でよいか、9000 とすべきかが問題になると思います。

12500 の所見は毒性、9000 mg/kg 体重/日の所見の沈鬱・流涎は発生個体数にもよりますがおそらく毒性でないと考えます。子宮内液体貯留と NOAEL については、上記コメントの通りで、調査会の議論を待ちます。

事務局より：

文献 93 には、「子宮内液体貯留」所見を含む所見について、原因は記載されておりませんでした。

高須専門参考人：

この試験では組織学的検査がされておらず、統計学的な解析も行っていない。さらに子宮拡張等の病変が 2 つの高用量群に

において認められたとありますが、その incidence も不明であることから、この記載から NOAEL の判断は困難であると考えます。

塚本専門委員：

この案で問題ありません。

(e) ラット 90 日間経口投与試験 (HPVIS (2013) (Mayhew (1982) (未公表))、GLP)

SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に DMH を、表 13-1 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 13-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、2,000、5,000、10,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 13-2 のとおりである。

表 13-2 毒性所見

投与群 (雄)	毒性所見		
	雄	投与群 (雌)	雌
10,000 mg/kg 体 重 / 日	・平均体重の僅かな減少（試験 7 週以後） ・肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑⁽¹⁷⁾ ・菌血症が素因と考えられる慢性腎盂腎炎（1 匹；瀕死のため安楽死） ・ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇 ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加 ・血中コレステロール値の増加	10,000 mg/kg 体 重 / 日	・平均摂餌量の増加（試験 5 週以後） ・肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑⁽¹⁷⁾ ・尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽¹⁸⁾ ・血小板数の減少 ・ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇 ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加 ・血中アルブミン値の増加
5,000 mg/kg 体 重 / 日以上	・尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽¹⁶⁾ ・血小板数の減少	5,000 mg/kg 体 重 / 日	・尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽¹⁶⁾ ・尿路結石症⁽¹⁹⁾（腎盂結石症（1 匹；瀕死のため安楽死））
2,000 mg /kg 体 重 / 日以上	・慢性間質性腎炎を伴う腎盂結石症の発生率の増加⁽¹⁹⁾	2,000 mg /kg 体 重/日	

1

中江専門委員、高須専門参考人：
表の記載方法に問題はないと思います。

2

3

なお、試験期間中、対照群の雌 1 例及び 10,000 mg/kg 体重/日

¹⁷ 被験物質が高濃度であること及び、腎臓病変に伴う所見

¹⁸ 腎臓病変に伴う所見

¹⁹ 用量依存的な腎重量の増加を伴う所見

1 投与群の雌 1 例が投与時の外傷により死亡して発見されたとされ
2 ている。

3
4 Mayhew によれば、本試験における NOEL は 2,000mg/kg 体重
5 /日であったとされている。(参照 5 1) 【97】

6
7 本専門調査会としては・・・
8

中江専門委員：

雄の 2000 の変化を毒性と取らない理由やはりわかりません。
NOAEL が取れなくなる可能性があるので、調査会の議論を待ち
ます。

高須専門参考人：

慢性の間質性腎炎に続発した腎盂結石症が主に中間用量で認
められ、これらの所見は低用量と高用量群でも認められたとあ
ります。また、雄と雌の中間および高用量においても腎重量の
増加が認められています。血清生化学的な変化を伴う病理の変
化だとして低用量を NOAEL にしたとも考えられますが、病変
の発生頻度やその程度が用量依存性であったのかどうかなどは
確認ができません。しかしながら、病理組織学的な変化が低用
量から認められ、腎重量の変化も伴うことから、これは毒性変
化と考えてもよろしいのではないのでしょうか。

雄は 2000 が LOAEL、雌は 2000 が NOAEL と判断します。

確かに urolithiasis の incidence や用量依存性について明確
な記載はなく、SD ラットには urolithiasis がよく発生するとの
記載がありますが、本試験は 90 日間の試験であることや、腎臓
重量にも変化が見られること、最高用量においては血清の変動
が認められることや、結石を原因とする瀕死例もあることから
投与に起因した変化ではないかと考えました。ただし、これら
変化は尿性状、特に pH 等の知見があれば、それと合わせて考
慮する必要があるとも思います。

塚本専門委員：

文献 9 7 には各用量での urolithiasis の incidence や用量依
存性について明確な記載はありません。Rat、特に Sprague-
Dawley には urolithiasis がよく発生するとの記載があります
(King and Russel (2006))。

この試験では、自然発症の urolithiasis を見ている可能性はないでしょうか。他に有意な所見はないのではないかと思います。この考えで良ければ NOAEL は最高用量 10,000 mg/kg/day でいいと思います。

・「mid dose male rat で pelvic urolithiasis と慢性間質性腎炎の incidence の上昇あり。」としており用量依存性はありません。

しかし、

・腎重量は用量依存性の上昇あり。

・ mid, high dose で ALP, UN の上昇、血尿あり。

となっています。

他の似たような試験では腎病変は出ているのでしょうか。

詳細が不明なので、先生方のご意見を踏まえ、判断したいと考えます。

(f) ラット 90 日間経口投与試験 (HPVIS (2013) (Laveglia (1985) (未公表))、GLP)

CD ラット (各群雌雄各 20 匹) に DMH を、表 14 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 14 用量設定

用量設定	0 (対照群)、250、500、1,000、2,000 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。なお、体重、摂餌量、臨床検査、眼科的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に投与に関連した変化は認められなかったとされている。

- ・ 2,000 mg/kg 体重/日雄投与群で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の増加⁽²⁰⁾
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上雄投与群で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の僅かな増加⁽²⁰⁾

ACC (米国化学工業協会) ⁽²¹⁾によれば、本試験における NOEL

²⁰ HPVIS (2013) には、本ラット系統で散発的にこの所見がみられ、被験物質の投与に起因する所見とすることができないと記載されている。

²¹ ACC は、EPA の「HPV Challenge Program(部門戦略プログラム)」に参加しており、HPVIS のために情報収集を行っている。

は 2,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 5 2)【98】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：
この記載でよろしいかと思います。

(g) ラット 90 日間経口投与試験 (HPVIS (2013) Federici (1991)
(未公表)、GLP)

事務局より：

投与期間の表記について、文献 99 及び HPVIS (2013) での参照文献としては、論文の題名に 90 日間との記載がありますが、HPVIS (2013) の試験方法としては、13 週間とされていました。

文献 99 の本文の所々 (表や結論など) には 13 週間とありましたので、統一されていないようです。案では 90 日とさせていただきます。

SD ラット (各群雌雄各 15 匹) に DMH を、表 15 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 15 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、300、1,000 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。
また、試験期間中、対照群の雄 1 例を口吻の損傷のため、安楽死させ、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、投与時の外傷により死亡して発見されたとされている。なお、一般状態、眼科学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされている。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重低下⁽²²⁾、摂餌量の減少、肝重量の減少
- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重の増加傾向、摂餌量の増加傾向、肝重量の増加

²² 重量の差は試験 63 日目では 8%に達し、有意差が生じた。

以上の所見については、投与との関連性は明らかにはならなかったとされている。肝重量については、投与との関係を示唆する肉眼病理及び病理組織学的な変化は認められなかったとされている。臓器重量の減少及び増加は、体重の減少（雄）及び増加（雌）がある程度影響しているものと考えられている。

Federici によれば、1,000 mg/kg 体重/日までの用量で毒性はない、もしくは僅かであるとされている。（参照 5 3）【99】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

中江専門委員：

ある変化のプロファイルに雌雄差があることは、その変化に毒性学的意義があるか否かと無関係です。本件の場合、体重と摂餌量の変化は、有意差があるものも含めて規模が小さく、有意差も一過性に付くだけなので、毒性ととるべきではありません。肝重量は、絶対・相対の両方が同方向に変化するか、病理学的所見がなければ、毒性ととるべきではありません。したがって、本件の NOAEL は、最高用量とすべきであると考えます。

高須専門参考人：

体重変動も軽度であり、肝重量は関連する組織学的な変化も認められないことから、1000 が NOAEL でよろしいかと考えます。

塚本専門委員：

この案で問題ありません。

(h) イヌ 28 日間経口投与試験（HPVIS（2013）（Naas（1991）（未公表））、GLP）

事務局より：

投与期間につきまして、原著の題名の通りに 28 日間としています。HPVIS の要約では 4 週間となっています。

ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に DMH を、表 16-1 のような投与群を設定して、28 日間経口（カプセル）投与した試験が実施されている。

表 16-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日
------	--

各投与群で認められた毒性所見は表 16-2 のとおりである。

表 16-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/kg 体重/日	・雄：両側眼瞼下垂及び運動失調（1 匹） ・雄：精巣及び精巣上体平均重量の低下⁽²³⁾

なお、生存率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検において投与に関連した影響は認められなかったとされている。

Naas によれば、本試験における NOEL は雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 2,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 5 4) 【94】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌では本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：
この記載でよろしいかと思います。

(i) イヌ 8 週間経口投与試験 (Goldenthal (1994) (未公表)、GLP) ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に DMH を、表 17 のような投与群を設定して、8 週間混餌投与した試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,200、4000、12,000、40,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) (15)	雄：平均 0、32、170、509、1,598 mg/kg 体重/日 雌：平均 0、41、179、558、1,650 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。なお生存率、臨床的症状、体重、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量、肉眼的及び病理学的検査において投与に関連すると考えられる所見は認められなかったとされている。

Goldenthal によれば、本試験における条件下では、40,000 ppm（雄：1,598 mg/kg 体重/日、雌：1,650mg/kg 体重/日）の継続的な混餌投与に対して十分な耐用性がみられたとされている。（参照 5 5）【95】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 40,000 ppm（雄：1,598 mg/kg 体重/日、雌：1,650 mg/kg 体重/日）と判断した。

中江専門委員：

原著の well tolerated の訳は「～の継続的な混餌投与に対して十分な耐用性がみられたとされている。」となるかと思います。

塚本専門委員、高須専門参考人：

この案で問題ありません。

(j) イヌ 13 週間の経口投与試験（HPVIS（2013）（Naas（1992）（未公表））、GLP）

ビーグル犬（各群雌雄各 6 匹）に DMH を、表 18 のような投与群を設定して、13 週間経口投与（カプセル）し、投与終了後、4 週間の回復期間を設ける試験が実施されている。

表 18 用量設定

用量設定	0（対照群）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

なお、生存率、一般状態、体重増加、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量について投与に関連した影響は認められなかった。眼科的検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連する影響はみられなかったとしている。

ACC によれば、本試験における NOEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとしている。（参照 5 6）【100】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：
この記載でよろしいかと思います。

b. 慢性毒性試験

(a) マウス 18 か月経口投与/発がん性試験 (Hermansky and Loughran (1994) (未公表)、(EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ⁽²⁴⁾で引用)、GLP)

CD-1 マウス (各群雌雄各 60 匹) に DMH を、表 19-1 のような投与群を設定して、18 か月間混餌投与した試験が実施されている。

表 19-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、400、1,850、8,500 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は表 19-2 のとおりである。

表 19-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重と体重増加量の軽微ながら投与に関係する減少 (雄)

中江専門委員：

文献 103 の「a slight, treatment-related decrease in the mean absolute body weight and body gain」の訳は「体重と体重増加量の軽微ながら投与に関係する減少」になると思います。「用量依存」という概念は、含まれていません。

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、心臓及び卵巣におけるアミロイドーシスの発生率の増加。なお、Hermansky and Loughran によれば、この発生率の増加は統計学的に有意であったが、アミロイドーシスは、この系統のマウスにおいて頻発するものであり、この群の雌において無作為に発生したものと考えられ、投与に関連する影響とはされていない。

²⁴ FAO/WHO(2008)によれば、参照文献は (TOXNET,2008) とされているが、投与方法、期間、用量、結果等より本試験と考えられることから、引用とした。

Hermansky and Loughran によれば、1,000 mg/kg 体重/日の雄で体重減少が認められたことから、本試験における NOEL は 300 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 5 7) 【103】

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における体重減少及び、体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 6) 【71】

事務局より：

文献 103 では、体重減少、体重増加抑制を雄の所見としていますが、EPA での判断では雌となっています。

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌における体重の減少及び雌におけるアミロイドーシスの発生率の増加を基に、NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2) 【1】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

塚本専門委員、中江専門委員：

FAO/WHO の判断を追認するのがよろしいでしょう。

高須専門参考人：

雄の体重減少および雌のアミロイドーシスの増加をもとに 300 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのはいかがでしょうか。

(b) マウス 18 か月経口投与/発がん性試験 (HPVIS (2013)、FAO/WHO (2008) ⁽²⁴⁾で引用 (Naas (1996) (未公表))、GLP) CD マウス (各群雌雄各 80 匹) に DMH を、表 20 のような投与群を設定して、18 か月間経口投与する試験が実施されている。

表 20-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、320、1,000 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。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の増加及び雄で体重

1 のわずかな減少⁽²⁵⁾

2
3 また、生存率に統計学的に有意な差は認められず、一般状態に
4 は、投与に関連した影響はみられなかったとされている。

5
6 Naas によれば、本試験における NOAEL は 1,000 mg/kg 体重
7 /日であったとされている。(参照 5 8) 【104】

8
9 FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄
10 における体重の僅かな減少及び雌雄における摂餌量の増加を基に、
11 本試験における NOEL を 320 mg/kg 体重/日と判断している。(参
12 照 2) 【1】

13
14 本専門調査会としては、体重の変化はわずかであり、統計学的
15 に有意であるかどうか不明であることから、本試験における
16 NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

17
中江専門委員：

Naas の判断より、FAO/WHO の判断を追認すべきでしょう。

高須専門参考人：

NOAEL は体重減少、摂餌量増を基にした FAO/WHO の判断
でいかかでしょうか。上記の所見は文献 1 に記載されているこ
とでよろしいかと思います。しかしながら、これら所見は文献
104 には記載されていません。

この体重の変化は僅かであり統計学的に有意であったとも記
載されていないことから、NOAEL は Naas らの判断
(1000mg/kg)でいいと考えました。

塚本専門委員：

高須専門参考人のご判断の通りと考えます。

18
19 (c) ラット 104 週間経口投与/発がん性併合試験 (Hermansky and
20 Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、HPVIS (2013)、FAO/WHO
21 (2008) ⁽²⁴⁾で引用)、GLP)
22 CD ラット (各群雌雄各 60 匹) に DMH を、表 21-1 のような
23 投与群を設定して、104 週間混餌投与する試験が実施されている。

²⁵ HPVIS (2013) に当該所見の記載はないが、FAO/WHO (2008) に記載があった。

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

表 21-1 用量設定

用量設定	0 (対照群 1)、0 (対照群 2) ⁽²⁶⁾ 、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
------	--

各投与群で認められた毒性所見は表 21-2 のとおりである。

表 21-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・ 生存率の低下 (雄) ・ 顎下リンパ節過形成の発生率の上昇 (雄)

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 投与終了前 2～3 か月にわずかな体重減少

事務局より：

雌雄で認められた体重減少は、わずかであり、毒性所見としては統計学的有意性もないと思われますが、著者等の NOEL/NOAEL の判断に関連するので記載しております。

Hermansky and Benson によれば、死亡前に体重減少が認められるのは一般的であり、認められた体重の減少は死亡前の体重減少と関連しており、体重の減少は、生存率が低下したための二次的变化の可能性があるとされている。しかし、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存率は当該研究施設における背景データの範囲内であり、この系統のラットの生存率は、過去数年にわたり減少し続けており、1,000 mg/kg 体重/日投与群で見られた体重の減少と生存率の低下が、投与に関連するかどうかは明らかではないとされている。

なお、一般状態、摂餌量、臨床所見、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響はみられなかったとされている。

Hermansky and Benson によれば、生存率及び体重減少を基に、本試験の NOEL は 300 mg/kg 体重/日とし、これが毒性所見でないと判断した場合の NOEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 5 9) 【105】

²⁶ 2 群の対照群 (同条件) が設定されている。

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、雌において、体重の減少と体重増加抑制に有意な差が認められたこと、雄においては、投与 24 か月後に顎下リンパ節過形成の発生率が有意に増加したことを基に、本試験に係る NOAEL を 300 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 26) 【71】

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、生存率が低下したことを基に、本試験における NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2) 【1】

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：

原著には、実際の摂食量を考慮した投与量として、雄：88.9~112.2、265.3~342.5、896.9~1132.4 mg/kg 体重/日 雌：90.9~117.6、269.0~347.7、908.8~1147.9 mg/kg 体重/日（著者による換算）の記載もありましたが、用量群のみを記載いたしました。

塚本専門委員、高須専門参考人：
この案で問題ありません。

(d) ラット 24 か月経口投与/発がん性併合試験 (HPVIS (2013)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ⁽²⁴⁾で引用 (Naas (1996) (未公表))、GLP)

CDBR ラット (各群雌雄各 100 匹) に DMH を、表 22 のような投与群を設定して、24 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 22 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、320、1,000 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。

- ・ 320 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、用量依存的、継時的に増加する会陰部の黄色着色
- ・ 320 mg/kg 体重/日以上投与群において、摂餌量の増加

Naas によれば、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた用量依存的、継時的な会陰部の黄色着色については、毒性学的に有意ではなかったことから毒性所見ではないと判断されている。摂餌量の増加については、被験物質の濃度が増加し、食餌中の栄養価の低下が原因であると考えられている。

高須専門参考人：

会陰部の黄色着色の発生率の増加を投与に起因する変化として考えるのがよろしいかと思います。しかし、EPA の記載が HPVIS には載っていないこと、および会陰部の所見の詳細がわからないことから、毒性所見の判断は原著を確認する必要があると思います。

なお、平均体重、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科的検査、剖検及び病理組織学的検査に投与に関連した影響はみられなかったとされている。

Naas によれば、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた結果から、会陰部の黄色着色に係る NOEL は 100 mg/kg 体重/日、これが毒性所見でないと判断した場合の NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 60) 【106】

EPA (2004) によれば、NOAEL を 320 mg/kg 体重/日と判断している。死亡動物の剖検における脳下垂体の肥大、雌における初期の死亡率の増加及び乳瘤、雄における精巣フィブリン様血管変性を基に、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 26) 【71】

事務局より；

死亡動物の剖検における脳下垂体の肥大、雌における初期の死亡率の増加及び乳瘤、雄における精巣フィブリン様血管変性につきましては、EPA の評価書に記載がありますが、HPVIS では確認できませんでした。

FAO/WHO (2008) によれば、320 mg/kg 体重/日投与群雄における会陰部の黄色着色の発生率の増加を基に、本試験における NOEL を 100 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2) 【1】

本専門調査会としては・・・

中江専門委員：

EPA および FAO/WHO の判断を追認するのがよいと思います。

事務局より：

320 mg/kg 体重/日以上投与群の雄における、用量依存的、継続的に増加する会陰部の黄色着色について、HPVIS の要約では性別について記載がありませんでしたが、FAO/WHO (2008) には雄と記載されていたため、雄と記載いたしました。

また、EPA(2004)では用量について 300 mg/kg 体重/日と記述していますが、320 mg/kg 体重/日が正しいと考えられます。

塚本専門委員：

EPA および FAO/WHO の判断を追認し、NOAEL を 320 mg/kg 体重/日と判断した、ということだと思います。

(e) イヌ 1 年間経口投与試験 (Goldenthal (1995) (未公表))、GLP)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に DMH を、表 23 のような投与群を設定して、1 年間混餌投与する試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4,000、12,000、40,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁵⁾	雄：0、119、341.6、1,506.2 mg/kg 体重/日 雌：0、120、413.6、1,352.1 mg/kg 体重/日

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。

表 23-2 毒性所見

投与群	毒性所見
40,000 ppm	・わずかな体重減少 ⁽²⁷⁾ ・副腎の絶対重量及び体重、脳と比較した相対重量の増加及び軽度の副腎皮質肥大 (雄)

²⁷ 統計学的な有意差なし

1 なお、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検
2 査及び剖検に投与に関連すると考えられる影響はみられなかった。

3
4 Goldenthal によれば、40,000 ppm 投与群で認められた所見に
5 基づき、本試験における NOEL は 12,000 ppm であったとしてい
6 る。（参照 6 1）【101】

7
8 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 12,000 ppm
9 （雄：341.6 mg/kg 体重/日、雌：413.6 mg/kg 体重/日）と判断し
10 た。

11
 中江専門委員：

 Goldenthal の判断で、問題ないのではないかと思います。

 高須専門参考人：

 この記載でよろしいかと思います。NOAEL の判断は 40,000
 ppm 投与群で認められた所見に基づいて、12000ppm でよろし
 いかと思います。

 塚本専門委員：

 この案で問題ありません。

12
13 （f）イヌ 1 年間経口投与試験（Chengelis（1995））、GLP)

14 ビーグル犬（各群雌雄各 4 匹）に DMH を、表 24 のような投与
15 群を設定して、1 年間経口投与（カプセル）する試験が実施されて
16 いる。

17
 表 24 用量設定

用量設定	0（対照群）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

18
19 その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学的検
20 査、尿検査、眼科的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査
21 に、投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとされて
22 いる。

23
24 ACC によれば、本試験における NOEL は 1,000 mg/kg 体重/日
25 であったとされている。（参照 6 2）【102】

EPA (2004) は、本試験における NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 2 6) 【71】

本専門調査会としても、EPA (2004) の評価結果を是認し、本試験における NOAEL を最高用量である 1000 mg/kg 体重/日と判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：
この記載でよろしいかと思えます。

④ 発がん性

塚本専門委員、高須専門参考人：
この記載で問題ないと思えます。

a. マウス 18 か月経口投与/発がん性併合試験(Hermansky and Loughran (1994) (EPA (2004) で引用)、GLP) (再掲)

上述 (p38) の試験の結果、腫瘍発生率及び腫瘍発生までの時間についても投与に関する影響はみられなかった。

Hermansky and Loughran によれば、腫瘍発生に関する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日 (平均 973 mg/kg 体重/日) であったとしている。(参照 5 7) 【103】

EPA (2004) によれば、本試験で発がん性は認められないと判断している。(参照 2 6) 【71】

本専門調査会としても、EPA (2004) の評価結果を是認し、本試験において発がん性は認められないと判断した。

b. ラット 24 か月経口投与/発がん性併合試験 (EPA (2004) で引用) (Naas (1996) (未公表))、GLP) (再掲)

上述 (p42) の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化はみられなかった。

Naas によれば、腫瘍発生率に関する NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 6 0) 【106】

EPA (2004) によれば、本試験では毒性試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日でも腫瘍発生率の増加が認められなかったことから、発がん性

1 はないとされている。(参照 2 6) 【71】

2
3 本専門調査会としても、EPA (2004) の評価結果を是認し、本試験
4 において発がん性は認められないと判断した。

5
6 c. ラット 24 か月経口投与/発がん性併合試験 (Hermansky and Benson
7 (1994)) (EPA (2004) で引用)、GLP) (再掲)

8
9 上述 (p40) の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化はみら
10 れなかった。

11
12 Hermansky and Benson によれば、腫瘍発生率に関する NOAEL は
13 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 5 9) 【105】

14
15 EPA (2004) によれば、本試験で発がん性は認められないと判断し
16 ている。(参照 2 6) 【71】

17
18 本専門調査会としても、EPA (2004) の評価結果を是認し、本試験
19 において発がん性は認められないと判断した。

20
21 ⑤ 生殖発生毒性

22 a. ラット二世世代生殖毒性試験 (Neeper-Bradley and Kubena (1994)、
23 (未公表)) (EPA (2004) で引用)、GLP)

宇佐見専門委員：

GLP 試験のうち、最終報告書が入手できたものは区別した方が
良いと思います。最終報告書の評価に用いた場合と、引用または公表
文献で評価した場合には、判断の信頼性が全く異なるので、最終報
告書が入手できた場合は、その旨記載してはどうかという提案です。
GLP で信頼性を保証しているのは最終報告書までですので、引用ま
たは公表文献のデータが試験結果を正確に反映している保証はない
からです。

これまでの担当分では最終報告書が入手されたものは殆どなかつ
たので、特に指摘はしていませんでしたが、今回は GLP 試験が多く
あるうえに、最終報告書が入手できているものもあり、一律に GLP
というだけの表記をしてしまうのは、表記をするという目的からず
れているのではないかと思ったしだいです。

食品安全委員会で表記法が決まっているならば、それに従ってい
ただいて結構です。

事務局より：

原案は、従前通り、「GLP」のみの記載とさせていただいております。

宇佐見専門委員：

原案は、動物の系統につきましては、評価書全体の表記法に従っていただければよいと思いますが、毒性試験では系統まで記載するのが一般的ですので、系統が明らかな場合には、記載した方がよいと思います。

事務局より：

動物の系統につきまして、従前通りの記載とさせていただいております。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

本文については、この記載で問題ありません。

SD ラット（F₀：各群雌雄各 28 匹、F₁：各群雌雄各 28 匹）に DMH を、表 25 のような投与群を設定して、混餌投与する二世代生殖毒性試験が実施されている。

F₀ 世代では、交配前 10 週間及びその後は F₁ 児動物を離乳した後の最終剖検時まで投与した。F₀ 雌は交配、妊娠、分娩、哺育の繁殖期間を通して投与され、F₁ 児動物を離乳した後に剖検した。F₁ 世代の試験過程は F₀ 世代と同様とし、離乳後に F₁ 親動物として選抜された時から交配前 10 週間及びその後は F₂ 児動物を離乳した後の最終剖検時まで投与した。F₂ 児動物を離乳した時点で動物試験を終了した。親動物および児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 25 用量設定

用量設定	0（対照群）、2,000、6,000、20,000 ppm
	（交配前期間）
（mg/kg 体重/日として換算） (15)	F ₀ 雄：0、136、408、1,396 mg/kg 体重/日 F ₀ 雌：0、176、516、1,775 mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：0、127、379、1,322 mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：0、158、475、1,602 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。

- ・ 20,000 ppm 投与群の F₀ 親動物では、雌雄で摂餌量の増加、雄で体重増加、妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加（繁殖性を含めたその他の指標に被験物質投与の影響は認められなかった）

- ・ 20,000 ppm 投与群の F₁ 親動物では、雄で摂餌量の僅かな増加、妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加（繁殖性を含めたその他の指標に被験物質投与の影響は認められなかった）
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₁ 児動物では、哺育期（生後 7～21 日）及び離乳後 1 週間（生後 21～28 日）の体重減少及び体重増加抑制
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₂ 児動物では、哺育期（生後 7～21 日）の体重減少及び体重増加抑制（体重への影響は F₁ 児動物より軽度）

Neeper-Bradley and Kubena によれば、本試験条件下において親動物に対する一般毒性及び繁殖性や生殖器に対する悪影響は認められず、生殖毒性に係る NOEL は 20,000 ppm 以上と判断されている。また、20,000 ppm 投与群で認められた親動物での体重と摂餌量の増加及び児動物での体重増加抑制を基に、親動物及び児動物に係る NOEL は 6,000 ppm と判断されている。（参照 6 3）【107】

EPA（2004）によれば、20,000 ppm 投与群の F₀ 雄親動物の体重増加は摂餌量の増加によるものであり、F₀ および F₁ 雌親動物における体重と体重増加量には、被験物質投与の影響は認められず、哺育期間中の雌親動物の体重増加は毒性影響とは考えられないとされている。また、20,000 ppm 投与群の児動物の体重減少及び体重増加抑制は、児動物が飼料を摂取し始める時期にあたる 2 週間（生後 7 日～離乳する生後 21 日）でのみ認められたため、被験物質混合飼料に対する一時的な忌避反応であると考えられることから、哺育期後半（生後 7～21 日）の発育変化は毒性影響として取り上げないとされている。以上を基に、親動物に対する一般毒性、生殖毒性、及び児動物に対する毒性（発生毒性）に係る NOAEL は、本試験の最高用量である 20,000 ppm 以上であるとされている。（参照 2 6）【71】

本専門調査会としても、本試験における親動物に対する一般毒性、生殖毒性及び児動物に対する毒性（発生毒性）に係る NOAEL は本試験の最高用量である 20,000 ppm と判断した。

b. ラット二世世代生殖毒性試験（HPVIS（2013）、Nemec（1992）（未公表））、GLP）

SD ラット（F₀：各群雌雄各 30 匹、F₁：各群雌雄各 30 匹）に DMH を、表 26-1 のような投与群を設定して、投与液（媒体：1%メチルセルロース水溶液）を強制経口投与する二世世代生殖毒性試験が実施されて

いる。

F₀ 世代では、交配前 71 日間及びその後は剖検を行う前日までの期間、投与した。交配は、同群の雌雄を 1 対 1 で同居させた。交尾が確認された雌は分娩させ、離乳（分娩後 21 日）まで児動物を哺育させた。F₁ 世代の試験過程は F₀ 世代と同様とし、F₁ 児動物から選抜された F₁ 親動物には、生後 22 日から交配までの少なくとも 70 日間及びその後は剖検を行う前日までの期間、投与した。親動物および児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 26-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

投与群		毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	F ₁ 児動物	・哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	F ₁ 親動物（雄）	・投与 1～4 週（交配前期間）の体重の低下 及摂餌量の低下
	F ₂ 児動物	・生存率の低下 ・哺育期体重の低下 ・雄児動物の剖検時体重の低下
500 mg/kg 体重/日	F ₁ 児動物	・哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	F ₁ 親動物（雄）	・投与 1～4 週（交配前期間）の体重の低下 及び摂餌量の低下
	F ₂ 児動物	・哺育期体重の低下 ・雄児動物の剖検時体重の低下

F₀ 及び F₁ 親動物について、生存率、一般状態、体重、摂餌量、繁殖性の指標（受胎率、妊娠期間、出産率）に関して、被験物質投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとされている。

Nemec によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 及び F₁ 雄親動物において、腎臓重量（体重比）の増加が認められたが、その重量増加はわずか（6～7%）であり、腎臓に被験物質投与と関連した病理組織学

1 的異常が認められないこと、および同投与群の雌親動物では同様の変化
2 化が認められないことを考慮して、雄親動物での腎臓重量の増加は生
3 理的変動であるとされている。

4
5 また、F₁ 児動物について、生存同腹児数、生存率、性比、一般状態
6 には被験物質投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとさ
7 れている。一方、F₂ 児動物について、生存同腹児数と性比に被験物質
8 投与の悪影響はみられなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存
9 率と、500 および 1,000 mg/kg 体重/日投与群の哺育児体重と雄児動物
10 の剖検時体重は、対照群と比較して低かったとされている。

11
12 Nemec によれば、親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500
13 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児
14 動物に対する毒性（発生毒性）に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日
15 と判断されている。（参照 6 4）【108】

16
17 本専門調査会としては、F₁ 雄動物において交配前 10 週間の期間中
18 の前半 4 週間に観察された体重と摂餌量の低下については、哺育期に
19 おける影響と考え、親動物に係る NOAEL の根拠とはしなかった。し
20 たがって、本試験における親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は
21 1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1000 mg/kg 体重/
22 日、児動物に対する毒性（発生毒性）に係る NOAEL は 250 mg/kg 体
23 重/日と判断した。

24
25 c. ラット発生毒性試験 (Driscoll and Neeper-Bradley (1992) (未公表)
26 (EPA (2004) で引用)、GLP)

27 SD ラット（各群妊娠雌 25 匹：交尾が確認された日＝妊娠 0 日）に
28 DMH を表 27 のような投与群を設定して、投与液を妊娠 6～15 日まで
29 強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。

30
31 表 27 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------------

32 その結果、死亡、流産、早産、及び最終屠殺前に試験から離脱した母
33 動物は認められなかった。妊娠 21 日の最終屠殺時には、各群で 23～
34 25 腹から生存胎児が得られた。臨床所見、体重、体重増加量、摂餌量、
35 最終屠殺時体重、妊娠子宮重量、補正体重（最終屠殺時体重から妊娠
36 子宮重量を減じた値）、補正体重増加量、及び肝臓重量（絶対重量・相
37 対重量）には、投与の影響は認められなかった。

着床数、生存胚数/死亡胚数及び性比には、被験物質投与の影響は認められなかった。

腹毎の胎児体重、並びに外表、内臓及び骨格の奇形又は変異の出現頻度には、被験物質投与の影響は認められなかった。

Driscoll and Neeper-Bradley によれば、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係る NOEL は 1,000 mg/kg 体重/日以上とされている。
(参照 6 5) 【109】

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物における一過性(妊娠 9~12 日)の体重増加量の減少を考慮して、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 300 mg/kg 体重/日、LOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日とされている。(参照 2 6) 【71】

本専門調査会としては、母動物の体重推移などから、一過性の体重増加抑制は被験物質投与による影響ではないと考え、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラット発生毒性試験 (HPVIS (2013)、Rodwell (1983)、GLP)

SD ラット (約 13 週齢の雌を交配に用い、各群に交尾が確認された雌 25 匹) に DMH を、表 28-1 のような投与群を設定して、妊娠 6~19 日まで投与液 (媒体: 0.5%メチルセルロース水溶液) を強制経口投与する試験が実施されている。

表 28-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500、2,000、4,500 mg/kg 体重/日
------	------------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。

表 28-2 毒性所見

投与群	毒性所見
4,500 mg/kg 体重/日	・母動物：体重の増加抑制 ・胎児：体重の減少 ・胎児：各種変異（主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化）の出現頻度の増加 ・胎児：肋骨の湾曲及び完全な第十四肋骨形成の出現頻度の増加
2,000 mg/kg 体重/日	・母動物：体重の増加抑制 ・胎児：体重の減少 ・胎児：各種変異（主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化）の出現頻度の増加

2,000 及び 4,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児における骨化の遅延は、胎児の体重減少に関連し、母動物の体重減少に伴う二次的変化とされている。また、4,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児における肋骨の湾曲及び第十四肋骨形成の出現頻度の増加は、催奇形性によるものではなく、母体毒性に起因する変化と判断されている。500 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群では、催奇形性によると考えられる重篤な奇形の出現や変異の出現頻度の増加は認められなかったとされている。

Rodwell によれば、母動物に対する一般毒性に係る NOEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は、2,000 mg/kg 体重/日以下とされている。（参照 6 6）【110】

本専門調査会としては、4,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児に観察された第十四肋骨形成については骨格変異と考えられたが、肋骨の湾曲については、詳細が不明であるので催奇形性についての判断はできなかった。一方、2,000 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児における体重の減少、及び各種変異（主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化）の出現頻度の増加については、胎児に対する毒性影響と考えられた。したがって、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

e. ウサギ発生毒性試験 (EPA (2004)、EPA (2007)、HPVIS (2013) で引用 (Nemec (1992) (未公表))、GLP)

事務局より：

本試験は、EPA (2004、2007) で DMH の ADI の根拠とされた試験ですが、原著は提出されておりません。(原著は未公表です)

宇佐見専門委員、北條専門委員：

EPA(2007)では、当該試験に対する評価は記されていませんが、14 頁 (table.4) と 17 頁で当該試験の NOAEL, LOAEL を引用しているのです。掲載しておいても良いのではと思われます。

New Zealand White ウサギ（各群に人工授精した雌 20 匹）に DMH を、表 29-1 のような投与群を設定して、妊娠 6～18 日まで投与液（媒体：1.0%メチルセルロース水溶液）を強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。妊娠 29 日に母動物を安楽死させて帝王切開を実施した。子宮と卵巣を検査し、胎児数、早期及び後期吸収胚数、着床数、黄体数を記録し、妊娠子宮重量と母動物の補正体重を算出した。胎児は、体重を量り、性別を確認し、外表、内臓及び骨格の奇形及び変異について調べた。

表 29-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、100、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。

表 29-2 毒性所見

投与群		毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	母動物	・ 体重の低下（投与開始後の 6 日間） ・ 摂餌量の低下（投与開始後の 6 日間および投与終了時まで）
	胎児	・ 仙椎前椎骨数 27（骨格変異）の出現頻度の増加 ・ 両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症（同腹児 4 匹）
500 mg/kg 体重/日	胎児	・ 仙椎前椎骨数 27（骨格変異）の出現頻度の増加

母動物について、全ての投与群で、被験物質投与に関連した母動物の死亡はみられず、被験物質投与による影響と考えられる母動物の臨床所見は認められなかったとされている。また、被験物質投与の影響と考えられる母動物の剖検所見は認められなかったとされている。

胎児について、全投与群で、子宮内発育及び生存性に被験物質投与による影響は認められなかったとされている。1,000 mg/kg 体重/日投与群における両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症は、本被験物質の用量設定試験でも観察されていることから被験物質投与に関連した奇

形と判断されている。また、仙椎前椎骨数 27 を認めた胎児の出現頻度が 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加し、発生毒性影響と判断されている。

Nemec によれば、本試験における、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断されている。(参照 6 7) 【111】

EPA (2004) は、本試験における、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 2 6) 【71】

EPA (2007)は、本試験における、発生毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と評価している。(参照 2 7) 【33】

本専門調査会としても、EPA (2004) の評価を是認し、本試験における、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断した。

北條専門委員：

最終報告書が入手できずに詳細が不明なこと、最終報告書を閲覧できた EPA の評価書では無指症/短指症の件ならびに催奇形性の件はまったく評価されていないことを考慮すると、GLP 試験の結果とはいえ HPVIS の記述だけから「ウサギでは催奇形性あり」と判断するのは拙速と思われます。

宇佐見専門委員：

データを見ることが出来ないということで、「ウサギにおいて催奇形性を有することが示唆されたが、詳細が不明であるので判断はできなかった。」との表現が可能と考えます。

⑥ ヒトにおける知見

祖父江専門委員、森田専門委員：

この記載で問題ありません。

DMH を被験物質としたヒトに関する試験成績は得られていない。

(2) 臭化物

① 遺伝毒性

臭化物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 30 のとおりである。

表 30 臭化物に関する遺伝毒性の試験成績 (in vitro)

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	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. Typhimurium</i> TA98、TA100)	臭化ナトリウム及び臭化アンモニウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JMPR (1988) で引用 (Voogd (1988) (未公表)) (参照 25) 【48】
	復帰突然変異試験 (GLP)	細菌 (<i>S. Typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA98、TA100 及び <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	臭化ナトリウム	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)	Bowles (2009) (参照 68) 【64】

事務局より：

臭化物の遺伝毒性試験については、Ames 試験のみですが、JMPR (1988) 【48】においても Voogd の試験のみで評価され、ADI が設定されています。

《JMPR 評価書より引用》

Sodium and ammonium bromide were studied in an Ames test with *Salmonella typhimurium* strains TA 98 and TA 100. At dose levels of 0.001 – 10 mg/plate, both with and without metabolic activation, no mutagenic effect was observed (Voogd, 1988).

本専門調査会としては、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験結果が陰性であることから、臭化物については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

戸塚専門委員、山田専門委員：
この記載で問題ありません。

② 急性毒性

臭化物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 31 のような報告がある。

表 31 臭化ナトリウム 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	臭化ナトリ	5,020	25、69 (Voss ら (1961) (JMPR

	ウム		(1988) で引用)) 【48、65】
マウス (不明)	臭化ナトリウム	7,000	25、70 (Gross ら (1955) (JMPR
	ウム		(1988) で引用)) 【48、49】
ラット (雌雄)	臭化ナトリウム	3,500	25、71 (Smith ら (1935)、(JMPR
	ウム		(1988) で引用)) 【48、58】

③ 反復投与毒性

a. 亜急性毒性試験

(a) ラット 4 週間経口投与試験 (van Logten (1973)、JMPR (1988) で引用)

Wistar ラット (各群雌各 4 匹) に臭化ナトリウムを、表 32 のような投与群を設定して 4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 32 用量設定

用量設定	0 (対照群)、300、1,200、4,800、19,200 ppm
------	------------------------------------

また、以下のような所見も認められたとされている。

- ・ 300、1,200 及び 4,800 ppm 投与群において、用量依存的な塩化物の臭化物への置換
- ・ 19,200 ppm 投与群において、血漿、脳、腎臓及び肝臓において、塩化物の約半分が臭化物に置換、後肢の協調運動失調及びグルーミングの消失及び腎臓の相対重量の増加

摂餌量、飲水量及び体重増加において、投与に関連する明らかな影響は認められなかったとされている。また、投与に関連すると考えられる病理組織学的変化はみられなかったとされている。(参照 25、72) 【48、62】

本専門調査会としては、本試験では、肝臓、腎臓および脳のみを試験の対象としており、その他の臓器については対象としていないことから、NOAEL の判断はできないと判断した。

塚本専門委員、高須専門参考人：

本試験では、肝臓、腎臓および脳のみを対象で、その他の臓器については未対象です。NOAEL の判断は難しいように思いますがいかがでしょうか。

(b) ラット 4 週間経口投与試験 (Kroes (1974) (JMPR (1988) で引用) <参考資料>

Wistar ラット (各群雌雄各 5 匹) に臭化ナトリウムを、表 33-1 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。なお、臭化ナトリウムは低塩化ナトリウム飼料⁽²⁸⁾に添加して投与した。

表 33-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm
------	---------------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 33-2 のとおりである。(参照 25、73) 【48、50】

表 33-2 毒性所見

投与群	毒性所見
19,200 ppm	・全ての動物：12 日目までに死亡 ・摂餌量の減少 ⁽²⁹⁾ 及び体重増加抑制
4,800 ppm	・5 例 (雄 2 例、雌 3 例)：22 日目までに死亡 ・摂餌量の減少 ⁽³⁰⁾ 及び体重増加抑制

また、以下のような所見も認められたとされている。

- ・ 4,800 ppm 投与群の雄において、脳の相対重量の増加。なお、絶対重量は不明。
- ・ 1,200 ppm 投与群において、脳の相対重量の減少及び 1,200 ppm 投与群の雄において、肝の相対重量の増加。なお、絶対重量は不明。
- ・ 75 ppm 投与群以上の雄において、腎の相対重量の増加。なお、絶対重量は不明。

なお、300ppm 投与群において、雄 1 例が投与 7 日目に死亡とされているが、原著に詳細な記載はなく、毒性所見であるか不明である。

中江専門委員：

統計学的有意性の有無、絶対と相対の双方のベクトルが一致

²⁸ 塩化ナトリウム及び塩化カリウムを除去し、1%の硫酸カリウムを添加した飼料。塩化物含量は約 3 g/kg (一般的な飼料の塩化物含量は 11 g/kg)。

²⁹ 死亡のため、有意差検証をすることができなかったとされている。

³⁰ 群内除外匹数が多く、有意差検証をすることができなかったとされている。

した変化の有無，相応する病理学的所見の有無，で決めるべき
と思います．ただ，この試験は N=5 の 4 週間であり，「詳細不
明」ということで評価に用いなくてもよいのではないかと思
います。

毒性所見と取れるのは表 33-2 掲載のもののみで，したがっ
て，NOAEL は 1200. 腎を含め，同ベクトルの絶対重量の変化，
または，相応する病理学的所見，がないものについて，相対重量
のみの変化では，毒性と取らないのが，この調査会のルールで
す．

高須専門参考人：

原著の記載があまり詳しくないように思います。

腎重量ですが，原著では相対重量のみが記載されており，絶
対重量は不明です。

1200ppm 群および 4800ppm 群において，胃，腸管，唾液腺，
肝臓および脾臓で変化が認められたとありますが，どの群でど
の程度認められたのかは不明です。

300ppm 群における死亡個体の詳細が不明です。

以上から，NOAEL の判断は難しいように思いますが，いか
がでしょうか。

塚本専門委員：

試験（b）及び（d）は，低塩化物飼料を用いており，通常の
食品に添加という状況と異なります。NaBr 摂取の効果だけで
なく，低 Cl の作用も考慮しなくてはならないため，参考資料と
する方がいいのではないかと思います。

事務局より：

試験（b）及び（d）につきましては，参考資料の取扱いとさ
せていただきます。

（c）ラット 90 日間経口投与試験（van Logten ら（1973、1974、
1976））、JMPR（1988）で引用）

Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 34-
1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施さ
れている。（参照 25、37、74）【48、61、63】

表 34-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm
------	---------------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 34-2 のとおりである。

表 34-2 毒性所見

投与群	雄	雌
19,200 ppm	・後肢の協調運動失調 ・身づくろいの減少 ・体重増加抑制 (雄は試験期間中、雌は最初の 6 週間) ・好中球の増加 ・甲状腺の相対重量増加 ・甲状腺の活性化 ・副腎の相対重量の増加 ・精巣及び前立腺の相対重量減少 ・精子形成低下 ・前立腺の分泌活性の低下 (性腺刺激ホルモン産生の減少)	・後肢の協調運動失調 ・身づくろいの減少 ・体重増加抑制 (雄は試験期間中、雌は最初の 6 週間) ・好中球の増加 ・甲状腺の相対重量増加 ・甲状腺の活性化 ・胸腺重量低下 ・卵巣の黄体数の減少
4,800 ppm	・甲状腺の活性化 ・精巣及び前立腺の相対重量減少 ・前立腺の分泌活性の低下 (性腺刺激ホルモン産生の減少)	・甲状腺の活性化 ・甲状腺の相対重量増加
1,200 ppm		・甲状腺の相対重量増加

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 副腎の束状帯における空胞の減少

中江専門委員：

NOAEL の判定はいささか複雑ですが、プロファイル的に判断すると、雌は最低用量まで毒性学的意義のある変化があることとなります。

高須専門参考人：

・JMPR は文献 62 も参照しておりますが、文献 62 はラットの 4 週間投与試験の実験であり、90 日試験のものではないと思いますので、本文では文献 62 を引用しておりません。

・文献 61 の内容と文献 63 の内容に異なる記載が認められます。61 では、組織学的検査において、すべての投与群の副腎における束状帯の空胞の減少が認められたとあります。一方、63 の表中では、19200ppm でのみ束状帯の空胞の減少が認められたとあります。

・JMPR においては、空胞の減少は用量依存性がはっきりしないとされています。

・空胞の減少がみられた用量が文献によって異なっていること、そして、用量依存性がはっきりわからないことから、詳細を把握するのは困難であり、その旨まとめに追記しました。

本専門調査会としては、空胞の減少がみられた用量が文献によって異なっていること、用量依存性について不明な点が多いことから、試験の詳細を把握するのは困難であり、NOAEL 等の判断はできないと考えた。

(d) ラット 90 日間経口投与試験 (van Logten ら (1976)、JMPR (1988) で引用) (再掲) <参考資料>

Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に臭化ナトリウムを、表 35-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、臭化ナトリウムは低塩化物飼料³¹⁾に添加して投与した。(参照 3 7) 【61】

表 35-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、8、31、125、500、2,000 ppm
------	--------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 35-2 のとおりである。

³¹⁾ 1 kg あたり塩化物イオン (0.4~0.7 g)及び 1%硫酸カリウムを含む

表 35-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
2,000 ppm	・ 3 例の死亡 ・ 身づくろいの減少 ・ 後ろ足の運動失調 ・ 有意な体重増加抑制 ・ 好中性顆粒球の割合及び総数、総白血球数の増加 ・ 血中コルチコステロンの有意な低下 ・ 甲状腺の活性化 ・ 副腎の束状帯における空胞の減少 ・ 膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少 ・ 唾液腺の分泌活性の低下 ・ 心臓、脳、脾臓、副腎、甲状腺及び脳下垂体の相対重量の増加 ・ 前立腺の重量の減少 ・ 精子形成障害	・ 3 例の死亡 ・ 身づくろいの減少 ・ 後ろ足の運動失調 ・ 有意な体重増加抑制 ・ 好中性顆粒球の割合及び総数、総白血球数の増加 ・ 血中コルチコステロンの有意な低下 ・ 甲状腺の活性化 ・ 副腎の束状帯における空胞の減少 ・ 膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少 ・ 唾液腺の分泌活性の低下 ・ 腎石灰化の消失 ・ 心臓及び脳の相対重量の増加及び脳下垂体及び子宮の相対重量の減少 ・ 黄体の減少 ・ 子宮成熟の遅延
500 ppm	・ 血中コルチコステロンの低下 ・ 甲状腺の活性化 ・ 副腎の束状帯における空胞の減少 ・ 膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少	・ 血中コルチコステロンの低下 ・ 甲状腺の活性化 ・ 副腎の束状帯における空胞の減少 ・ 膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少 ・ 腎石灰化の消失

1

中江専門委員：

NOAEL は、125 ppm で問題ないでしょう。

高須専門参考人：

・ これら変化は投与に起因する毒性変化として考えてよろしいかと思いますが、本試験は低塩化物飼料に添加して行われた試験であり、通常の飼料で行われた試験ではありません。さらに、体内動態の項においてまとめられているように食餌中の塩化物

濃度は臭化物の代謝速度に影響を与えること、また、文献 61 中で低塩化物飼料に添加して行われた際の毒性は、通常の飼料に比較して約 10 倍高いと考察されていることから、本試験の結果を臭化ナトリウムの NOAEL の判断に用いることは難しいと存じます。参考試験にしたほうがいいと思います。

塚本専門委員：

試験（b）及び（d）は、低塩化物飼料を用いており、通常の食品に添加という状況と異なります。NaBr 摂取の効果だけでなく、低 Cl の作用も考慮しなくてはならないため、参考資料とする方がいいのではないかと思います。

事務局より：

試験（b）及び（d）につきましては、参考資料の取扱いとさせていただきます。

（e）ラット 4 及び 12 週間経口投与試験（Loeber ら（1983）、JMPR（1988）で引用）

Wistar ラット（各群雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 36-1 のような投与群を設定し、4 及び 12 週間混餌投与して、甲状腺機能及び内分泌系パラメータへの臭化ナトリウムの影響を調べる試験が実施されている。

表 36-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、20、75、300、1,200、19,200 ppm
------	-----------------------------------

各投与群で認められた毒性所見は表 36-2 のとおりである。

表 36-2 毒性所見

投与群	毒性所見
19,200 ppm	・ 成長遅延（投与 4 及び 12 週間後） ・ 甲状腺相対重量の増加（投与 4 及び 12 週間後） ・ 甲状腺の活性化（投与 4 及び 12 週間後） ・ チロキシン（T₄）量の低下（投与 4 及び 12 週間後） ・ 甲状腺刺激ホルモン（TSH）量及びインスリン量の増加（投与 4 及び 12 週間後） ・ テストステロン量及びコルチコステロン量の低下（投与 4 及び 12 週間後） ・ 甲状腺の活性化（投与 4 週間後） ・ 成長ホルモン（GH）量の低下（投与 4 週間後）
1,200 ppm	・ 甲状腺の相対重量の増加（投与 4 週間後） ・ チロキシン（T₄）量の低下（投与 4 週間後）

これらの結果から、臭化ナトリウムは甲状腺、副腎、精巣等の特定の内分泌器官に作用し、フィードバック機構による脳下垂体の変化を誘発すると考えられたとしている。(参照 2 5、7 5)【48、51】

JMPR は、甲状腺における、本試験の NOAEL を 300 ppm（臭素換算で 240 ppm ; 12mg Br/kg 体重/日）と判断している。(参照 2 5)【48】

中江専門委員：

NOAEL は、300 ppm と判断します。

高須専門参考人：

この試験は混餌投与で行われているため、記載したほうが良いと思います。しかし、試験の目的が内分泌への影響を検討するための実験で、検索対象の臓器は内分泌器官に限られていることを考慮し扱うのがいいかと思います。

NOAEL の判断は JMPR の判断でよろしいかと思います。

塚本専門委員：

NOAEL 300 ppm で問題ないと思いますが、組織学的変化がなく、血液生化学データの変動の場合、毒性と取っていなかった場合があったように記憶しておりますが、いかがでしょうか。

本専門調査会としては、JMPR の判断を是認し、本試験における NOAEL を 300 ppm と判断した。

b. 慢性毒性試験

事務局より：

JMPR(1988)には慢性毒性試験は引用されていませんでした。以下の試験は臭化メチルで消毒した試料を混餌投与した試験の陽性対照群として臭化カリウム投与群について検討されています。対照群と臭化カリウム投与群においてのみ結果を抽出して記載しております。

評価に用いる資料とするかどうかのご判断をお願いいたします。

(a) ラット 2 年間経口投与/発がん性併合試験(Mitsumori ら(1990))

F344 ラット (各群雌雄各 60 匹) に臭化カリウムを、表 37 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与した試験が実施されている。(参照 7 6) 【122】

表 37 用量設定

用量設定	0、500 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	0、雄：16.5、雌：20.0

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 500 ppm 投与群の雄において、52 週時で尿比重の有意な増加、尿中ウロビリノーゲン陽性個体数の有意な増加、血中尿素窒素の有意な減少。なお、Mitsumori らは、これらの所見が 104 週で見られなかったこと、背景データの範囲であること等から毒性学的意義はないとしている。

中江専門委員：

下記所見について、重篤度が同じでも、投与によって頻度が有意に増加したのなら投与による影響であり、そうであるなら、この場合は毒性だということになります。

塚本専門委員：

F344 ラットの前立腺炎の incidence はかなり高率のようです。(Suwa ら (2001))

背景データ内ということではいかがでしょうか。

高須専門参考人：

前立腺炎に関しては、投与によって **incidence** が有意に上昇していますが、当該病変は同 F344 系ラットにおいて自然発生的に認められることが知られている病変であることを考慮すると、その上昇程度が明らかかどうかを考慮する必要があります。原著では、この病変が背景データに対してどうであったかは述べられておらず、判断は難しいですが、程度が変わらないことも重要な所見であるため、自然発生として見られる病変であることも考慮し、前立腺の変化を毒性変化でないと考えてもよろしいのではないのでしょうか。

- 500 ppm 投与群の雄において、前立腺炎の発症例の有意な増加。なお、Mitsumori らは、本知見の重篤度が対照群と同等であることから毒性学的意義がないと判断している。

中江専門委員：

下記所見について、F344 の LGL は系統特異的な病変で、それ自体はヒトに外挿性がないとされています。しかし、投与によって頻度が有意に増加したのなら投与による影響であり、「偶発的」という著者の判断には説得力がありません。さらに、たとえ腫瘍自体がヒトに外挿性のないものであるからと言って、それだけでは、必ずしも腫瘍発生を増強するという作用もヒトに外挿性がないと考えていいということになりません。これについては、慎重に議論する必要があります。

高須専門参考人：

単核球性白血病は 500ppm 投与群で有意に上昇していますが、原著では、背景データでの発生率は 10.8%であり、この値とは統計学的に有意でない、また、背景データの範囲が 3.8%から 16.3%であり、この範囲から大きく逸脱はしていないとのことから、投与と関連しない偶発的な変化であるとしていますので、この考察を加えた方がいいと思います。また、これら背景を考慮すると、単核球性白血病の上昇が生物学的に有意な変化であったとするのは困難だと思います。

- 500 ppm 投与群の雌において、単核球性白血病の発症例の有意な増加。なお、著者は、本知見は偶発的なものであり、臭化カリウムによるものではないと判断している。

1

中江専門委員：

下記段落の「なお」以降について、LGLと同様です。発生した腫瘍がこの系統において自然発生するものであっても、投与によって頻度（または悪性度などの性格）が有意に変化したのであれば、それは投与による影響であって、「偶発的」とはいえませんが、腫瘍発生（または進展）を増強する作用があるとすれば、たとえ当該腫瘍自体がヒトに外挿性がないものであっても、その増強作用にヒトへの外挿性があるかどうかは、別の問題として慎重に議論する必要があります。

塚本専門委員：

この案で問題ありません。

2

3

4

5

6

7

8

なお、本試験では上述の所見のほかにいくつか腫瘍が発生したとされているが、Mitsumori らによれば、この系統のラットで散発的に発症していることが知られているとし、偶発的な変動としている。また、投与群において単核球性白血病以外の腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかったとされている。

高須専門参考人：

単用量の試験の為、NOAEL は取れないと思います。

9

10

11

12

13

④ 発がん性

14

a. ラット 2 年間経口投与/発がん性併合試験（Mitsumori ら（1990）（再掲）

15

16

17

上述（p65）の試験の結果、臭化カリウムを投与したラットでは、明らかな発がん性は認められなかったとされている。（参照 7 6）【122】

中江専門委員：

単用量試験ということになるので、これだけで発がん性を評価するのは、いかがなものでしょうか。

高須専門参考人：

発がん性も 500ppm では明確な発がん性は認められないことは言えるかもしれませんが、臭化物の発がん性を論じるのは、

単用量の試験であるため難しいと思います。

塚本専門委員：

事実は事実として、この案で問題ありません。

本専門調査会としては、500 ppm 投与群では明確な発がん性は認められないと考えられるものの、本試験は単用量の試験であるため、臭化物の発がん性を判断することは困難であると判断した。

⑤ 生殖発生毒性

宇佐見専門委員、北條専門委員：

この記載で問題ありません。

a. ラット三世代生殖毒性試験（van Leeuwen ら（1983b））（再掲）

ラット（系統不明、各群雌雄各 7～12 匹；4 か月齢以上で交配；雌には少なくとも 2 回分娩させた）に臭化ナトリウムを、表 38-1 のような投与群を設定して、2 産目の F₃ 離乳児を得るまで混餌投与する三世代生殖毒性試験が実施されている。

表 38-1 用量設定⁽³²⁾

用量設定	0（対照群）、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm
------	--------------------------------------

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
F ₀ 親動物	19,200 ppm	・受胎率 0%（交尾した雌雄の組の全例が不妊：出生児が全く得られなかった） ・雄雌：血清チロキシン濃度の低下
	4,800 ppm	・受胎率の著しい低下（25%）、哺育児の生存率の低下（1 産目、32%；2 産目、61%） ・雄雌：血清チロキシン濃度の低下
	1200 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下
	300 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下
	75 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下

また、以下のような所見が認められたとされている。なお、1,200

³² 4,800、19,200 ppm で受胎率の減少が認められたことから、F₁ 及び F₂ 世代は 1,200 ppm までの用量でのみ繁殖させた。

ppm 群及びそれ以下の用量の投与群において、繁殖成績（受胎率）、並びに哺育児の生存率、離乳率及び離乳時体重には、被験物質投与に関連した影響はみられなかったとされている。

- ・ 親動物の体重及び臓器重量において、F₀ 雌の副腎相対重量の減少以外には、明らかな用量相関性のある影響はみられなかったとされている。
- ・ 実験期間中に生まれた哺育児の剖検において、異常はみられなかったとされている。
- ・ さらに、投与による不妊の原因が雌雄のいずれに由来するものかを調査するために 19,200 ppm 投与群の雄雌を無処置の雌雄と交差交配させた。その結果、無処置の雄と交尾した 19,200 ppm 投与群の雌では受胎率が 20%であり、19,200 ppm 投与群の雄と交尾した無処置の雌では受胎率が 0%であった。したがって、投与による不妊の原因は雌雄の両方に由来したとされている。
- ・ また、繁殖性に対する影響の可逆性を確認する目的で、19,200 ppm の被験物質混合飼料を 7 か月間摂取した親動物に、さらに対照飼料を 3 か月間摂取させた後に交配した結果、哺育児の生存率（61%）は対照より低かったが、受胎率（62%）と離乳率（90%）は対照と同等であったことから、繁殖性に対する投与の影響は可逆的であることが明らかであったとされている。（参照 3 5）【60】

本専門調査会としては、・・・

宇佐見専門委員、北條専門委員：

血清チロキシン濃度の低下を毒性とするのであれば、「親動物における血清チロキシン濃度の低下、受胎率の低下及び哺育児の生存率の低下を根拠として、親動物に対する一般毒性に係る LOAEL は 75 ppm、生殖毒性に係る NOAEL は 1,200 ppm、児動物に対する毒性（発生毒性）に係る NOAEL は 1,200 ppm と判断した。」との判断となります。

⑥ ヒトにおける知見

祖父江専門委員、森田専門委員：

この記載で問題ありません。

a. 介入試験①（Sangster ら（1982a）（JMPR（1988）で引用））

ヒト（各群男女 10 例）に臭化ナトリウム（1 mg/kg 体重/日）を、8 週間（女性の 2 回の月経周期）経口投与し、特に内分泌系に対する影響を調べた試験が実施されている

その結果、投与に関連した影響は認められなかったとされている。（参照 25、77）【48、54】

本専門調査会としては、本試験は単用量のみで実施されており、NOAEL は得られないと判断した。

b. 介入試験②（Sangster ら（1982b、1983）（JMPR（1988）で引用））

ヒト（各群男女 7 例）に臭化ナトリウムを、表 39 のような投与群を設定して、12 週間（女性は 3 回の月経周期）経口投与し、特に内分泌系及び中枢神経系に対する影響を、二重盲検法で調べた試験が実施されている。

表 39 用量設定

用量設定	0（対照群）、4、9 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。

- ・ 4 mg/kg 体重/日以上投与群で、散発性の悪心
- ・ 9 mg/kg 体重/日投与群で、血清チロキシシン及びトリヨードチロニンの有意な増加
- ・ 9 mg/kg 体重/日投与群で、脳波（EEG）及び視覚誘発反応を含む神経生理学的パラメータの解析から、様々なスペクトルバンドのパワー及び平均周波数のシフト

9 mg/kg 体重/日投与群において血清チロキシシン及びトリヨードチロニンの有意な増加が認められたが、その濃度は正常の範囲内であったとされている。また、9 mg/kg 体重/日投与群で認められた様々なスペクトルバンドのパワー及び平均周波数のシフトも正常範囲内の変動であったとされている。その他、被検物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。（参照 25、78、79）【48、56、57】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL は臭化ナトリウムとして 9 mg/kg 体重/日と判断した。

c. 介入試験③（Sangster ら（1986）（JMPR（1988）で引用））

ヒト（各群女性 15 例）に臭化ナトリウムを、のような投与群を設定して、3 回の月経周期の間経口投与し、その後 3 回の月経周期にわた

って観察を行う安全性試験が実施されている。

表 40 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4、9 mg/kg 体重/日
------	------------------------

その結果、9 mg/kg 体重/日投与群の女性について、EEG の定量分析で、ほんの僅かな影響が認められたとされている。(参照 25、80)【48、55】

本専門調査会としては、本試験における NOAEL は臭化ナトリウムとして 9 mg/kg 体重/日と判断した。

d. 介入試験まとめ

JMPR は、以上の試験において神経生理学的、内分泌学的な変化が認められなかったことから、これら試験における NOAEL を 9 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としても、ヒトの知見における NOAEL は臭化ナトリウムとして 9 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) DBDMH (参考資料)

以降の知見については、次亜臭素酸水の原料である DBDMH を被験物質としたものであり、皮膚への塗布によるものであることから、参考資料として記載する。

① アレルゲン性

穂山専門委員： この記載で問題ありません。

a. ウサギ皮膚一次刺激性試験 (Moore (1999a) (未公表))

New Zealand White ウサギ (3 匹) に DBDMH の加湿した粉末を 4 時間暴露し、皮膚の反応性を観察した試験が実施されている。被験物質には、皮膚腐食性が想定されているため、まず 1 例に試験を実施し、その後 2 例の試験を Draize らの方法に基づき、実施されている。

その結果、最初の 1 例について、暴露部位において明確な紅斑、浮腫と変色が認められたが、投与後 48 時間～10 日後にかけて皮膚刺激性の重篤度が減少したとされている。もう 1 例では重度の浮腫、紅斑

性痂皮、腐蝕性が観察され、もう 1 例で暴露後 1 時間後に軽い浮腫のみ観察されたが、暴露後 24 時間後まで所見は認められなくなったとされている。皮膚一次刺激性指数 (PDII) ⁽³³⁾ は 4.3 と算定されている。(参照 8 1) 【123】

b. モルモット皮膚感作性試験 (Moore (1999b) (未公表))

Hartley アルビノモルモット (各群 10 匹、雌雄比不明 (対照群 1 群、投与群 2 群)) に 0.75%DBDMH 懸濁液を毎週 1 回、3 週間塗布 (雌雄計 20 匹) (感作暴露) し、最初の塗布から 27 日後に、0.5%DBDMH 水溶液を単回塗布 (惹起暴露) 後 24~48 時間に誘発される紅斑を評価した皮膚感作性試験が実施されている。なお、対照群 (10 匹) には惹起暴露のみ行ったとされている。

その結果、投与群及び対照群とも暴露 24~48 時間の紅斑スコアが 0.5 以上を示す個体は認められず、DBDMH は皮膚感作性物質とは考えないと判断されている。(参照 8 2) 【124】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

梶山専門委員、佐藤専門参考人：

この案で問題ありません。

森田専門委員：

残留量の計算に、結局は、牛肉と鶏肉の水分吸収率しか用いておらず、各実験における残留量の推定値はどうしたのか、なぜ、それらの値を無視したのかは、不明です。

抽出液が検出限界以下だった時の食肉中残留量の求め方も、単にサンプル重量などから求めているだけなのではないでしょうか。

抽出液が検出限界以下だった場合、逆に食肉中に取り込まれるといった可能性は、この成分に関してはないのでしょうか。

単純に重量比のみで水分吸収率を求めておりますが、そのような計算でよいのでしょうか。

現状では、残留量計算が妥当であるかどうかの判断が難しいと考えております。

上述 (p7) の安定性に係る知見より、添加物「次亜臭素酸水」の一日摂取量の推計等を検討するにあたっては、次亜臭素酸、DMH、臭化物、トリハロメタン

³³ Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.2500(1998)に基づく皮膚一次刺激性指数に基づいて評価。4.3 は中等度の刺激性とされている。

(BDCM、DBCM、ブロモホルム)、臭素酸塩について検討を行った。

1. 最終食品への残留

(1) 次亜臭素酸（臭素）

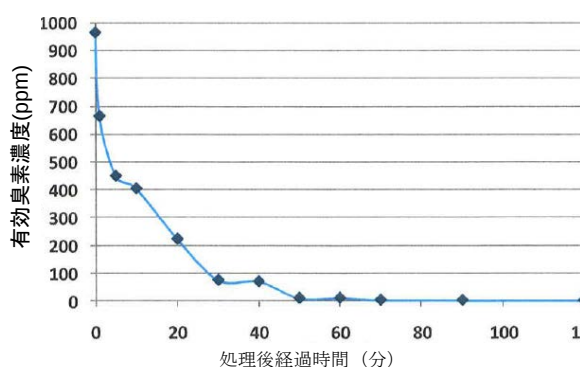
①牛肉中の残留（Mesrobian ら（2010）（未公表））

牛赤身枝肉（表面積 140.5 cm^2 ：単位面積当たりの溶液量 1.07 mL/cm^2 ）及び脂肪片（表面積 102.3 cm^2 ：単位面積当たりの溶液量 0.98 mL/cm^2 ）を、次亜臭素酸水（有効臭素濃度 900 ppm ）に浸漬し、継時的に赤身肉片及び脂肪片の浸漬液を経時的に採取して、臭素濃度を測定した試験が実施されている。

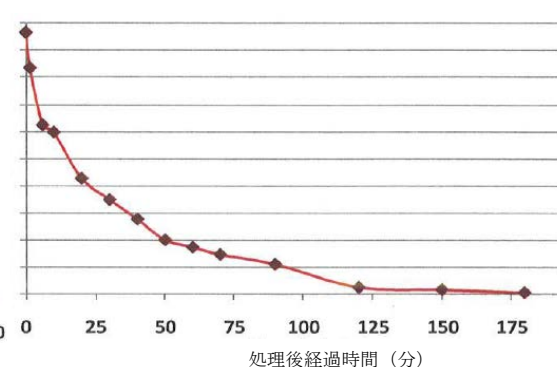
その結果、図 2 の通りであったとしている。

図 2 食肉に次亜臭素酸水処理を行った場合の浸漬液中の有効臭素濃度の推移

A. 牛赤身枝肉



B. 脂肪片



牛赤身枝肉については、有効臭素の初期濃度が 968 ppm であったものが 1 分後には 666 ppm 、120 分後には 1.13 ppm と急速に減衰したとされている。また、脂肪片については、有効臭素の初期濃度が 968 ppm であったものが 1 分後には 837 ppm 、50 分後に 200 ppm 、180 分後には 5.63 ppm と急速に減衰したとしている。

また、初期濃度/各時点の濃度の自然対数を縦軸、時点を横軸にプロットした場合、減衰は直線的であったとしている。

以上から、次亜臭素酸は、蛋白性の有機窒素物の存在下である牛赤身枝肉で急速に減衰し、脂肪組織よりも急速であったとされている。

森田専門委員：

「筋肉組織及び脂肪組織とも、次亜臭素酸濃度は急速に減衰すること」が明確にされていないと、食肉中に残存するかどうか不明と考えます。

また、筋肉組織及び脂肪組織とも、次亜臭素酸濃度は急速に減衰することから、消費者が摂取するまでの間に残留が継続することはないとしている。（参照 8 3）【85】

（２）DMH 及び臭化物

① 牛肉における残留量（Gutierrezら（2013）（未公表））

事務局より：

指定等要請者によると、本試験で用いられた牛肉検体は、DBDMH 処理までをメソッドに入れたものではなく、DBDMH 使用処理施設から入手したとされております。用いた臭素濃度は原著に記載がありませんでした。

穂山専門委員：

Bromide はイオンクロマトグラフィーで測定することが一般的なので測定対象は臭化物イオンになるかと思います。

佐藤専門参考人：

概要の部分でも記しましたが、「臭化物」を「酸化数が-1 である臭素の化合物」という意味で使用しております。イオンクロマトグラフィーの測定においては、臭化物イオン（Br⁻）を意味します。

DBDMH 使用処理施設において DBDMH（有効臭素濃度不明）で処理した牛枝肉（約 450 g⁽³⁴⁾、5 検体）（表面積 200 cm²）を脱イオン水（200 mL）で 60 秒間（2 回実施）表面の残留物を抽出し、抽出液中の DMH 濃度及び臭化物濃度を測定する試験⁽³⁵⁾が実施されている。

その結果、抽出液中の DMH 濃度は、いずれの検体でも検出限界である 1 ppm 未満であり、臭化物濃度は 5~8 ppm であったとされている。（参照 8 4）【125】

森田専門委員：

以降、表面抽出液の DMH 残留量が検出限界以下という結果から、食肉中の残留量を計算できる根拠が不明です。

さらに、抽出液中の DMH 濃度及び臭化物濃度、試料重量並びに抽出

³⁴ 指定等要請者による換算。

³⁵ DMH は HPLC 法、臭化物はイオンクロマトグラフィー法により測定。

液重量から試料中の DMH 濃度及び臭化物濃度を推計した結果、いずれの試料についても DMH 濃度は検出限界以下であり、臭化物濃度は平均 4.4 ppm、最高値で 5.4 ppm であったとされている。

また、次亜臭素酸水の原料の DBDMH は、DMH45%、臭化物 55%の重量組成であることから⁽³⁶⁾、この点を考慮して DMH の残留量から臭化物量を推計した結果、牛肉中の臭化物残留量は<0.7~<1.1 ppm であったとしている。(参照 8 4) 【125】

森田専門委員：

文献 153 では、それぞれの食品における農薬等の汚染についてまでは、不明であるので、国内の自然状態の食品の濃度もこの程度かどうかは不明と思います。

指定等要請者によれば、DMH の由来は DBDMH であるとされているが、臭化物については、例えば、牛肉中の臭化物濃度が 4 ppm との報告もあり、これも踏まえれば、測定された臭化物の由来のほとんどが DBDMH 以外によるものと想定されたとしている。(参照 8 4、8 5) 【125、153】

② 牛肉における残留量（次亜臭素酸水使用処理施設及び未使用処理施設由来牛肉における残留量の比較）(Gutierrez (2012) (未公表))

事務局より：

指定等要請者によると、本試験で用いられた牛肉検体は、DBDMH 処理までをメソッドに入れたものではなく、DBDMH 使用処理施設及び未使用処理施設から入手したとされており、用いた有効臭素濃度は原著に記載がありませんでした。

DBDMH 使用処理施設（臭素濃度不明）及び未使用処理施設から得られた牛肉（約 450 g、表面積約 200 cm²、5 検体）を脱イオン水（200 mL）で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液について、臭化物濃度及び DMH 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、牛肉中の DMH については、DBDMH 処理及び未処理牛肉とも検出限界（DBDMH 処理肉：0.26 mg/kg 肉以下、未処理肉：0.39

³⁶ DBDMH の分子量 285.9、DMH の分子量 128.1、臭素の分子量 159.8 から換算。

mg/kg 肉以下)⁽³⁷⁾以下であり、臭化物については、DBDMH 処理及び未処理牛肉の残留値に差は認められなかった(処理肉:0.05~0.08 mg/kg 肉、未処理肉:0.04~0.09 mg/kg 肉)とされている。(参照 8 6) 【126】

指定等要請者によれば、以上より、次亜臭素酸水の使用により残留する DMH 及び臭化物は通常の食肉処理施設のその後の取り扱い過程において除かれると考えられるとしている。

③ 牛肉を処理したドリップ液中の含有量

事務局より：

下記試験「③ 牛肉を処理したドリップ液中の含有量」は指定等要請者より提出がありました。ドリップ液中の含有量測定ですが、残留試験の項目に記載してよろしいでしょうか。

佐藤専門参考人：

DBDMH 由来の DMH や臭化物イオンは、ドリップ液に含まれ、牛肉に残留しないということを示したかったのではないのでしょうか。

a. 牛肉を処理したドリップ液中の含有量 (Liimatta (2007) (未公表))

次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 300 ppm) で 30 秒間噴霧処理した牛肉からのドリップ液 (3 検体) について、臭化物濃度及び DMH 濃度を測定する試験が実施されている。陰性及び陽性対照として、それぞれ水道水及び臭化物 (300 ppm) 添加溶液を用いたとされている。

その結果、DMH については、98~134 ppm であり、理論値⁽³⁸⁾120 ppm よりやや高く、臭化物は 101~138 ppm であり、理論値 150 ppm よりもやや低い値であったとされている。(参照 8 7、8 8) 【129、138】

b. 牛肉を処理したドリップ液中の含有量 (Liimatta (2008) (未公表))

上述 (p76) と同じ試験実施者によって、同様の試験が実施されている。

その結果、DMH については、92~111 ppm であり、理論値 120 ppm より非常に近い値で、臭化物は 103~125 ppm であり、理論値 150 ppm よりもやや低い値であったとされている。(参照 8 9) 【128】

³⁷ 抽出液の検出限界は 1 ppm

³⁸ DBDMH の分子量 286 と純度 99.4%、有効臭素分子量 319.6 から、DBDMH に対する有効臭素量の割合 111%(1.11)を求め、有効臭素量÷1.11 で DBDMH 量を求めた。

DBDMH の分子量と臭素の分子量 159.8、DMH の分子量 128.1 から、DBDMH に対する臭化物の割合(159.8÷286=55%)、及び DMH の割合(128.1÷286=45%)を求めた。

④ 牛肉における残留量（次亜臭素酸処理後に水洗又は水洗未実施）
（Liimatta（2010）（未公表））

次亜臭素酸水（有効臭素濃度600、1,000 ppm）を肉片450 g、100 cm²以上あたり200 mL以上で噴霧し、短時間の水洗（約600 mL、15秒程度）を実施した肉片又は水洗未実施の肉片を、脱イオン水（200 mL）を用いて60秒間、表面の残留物を抽出し、この抽出液中のDMH濃度及び臭化物濃度を測定する試験が実施されている。その結果は表41のとおりであったとされている。

表 41 DMH 及び臭化物濃度

抽出液検体	水洗浄	DMH (ppm)	臭化物 (ppm)
対照（水道水）	—	<0.5	2
600 ppm	—	9.7	11.1
600 ppm	+	3.3	7.0
1,000 ppm	—	6.3	14.3
1,000 ppm	+	4.3	7.7

この測定値から換算すると、食肉中のDMH濃度は1.4～4.0 ppm、臭化物濃度は2.9～7.6 ppmと推計されている。（参照 9 0）【130】

⑤ 牛肉における残留量（Liimatta（2014）（未公表））

牛肉片（約 450 g、8 検体）（表面積 100 cm²）を、次亜臭素酸水（有効臭素濃度 900 ppm、4 検体）および水道水（4 検体）で 1 時間処理（150 mL/分、圧力 60 psi）し、1 分以上放置後、脱イオン水（200 mL）で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液の DMH 濃度及び臭化物濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、抽出液中のDMHは13 ppmであり、臭化物は49 ppmであったとされている。

さらに、抽出液量及び肉片重量から、牛肉中の DMH 濃度及び臭化物濃度は、それぞれ 4.2～7.9 ppm、17.0～31.1 ppm と推計されている。（参照 9 1）【131】

（3）トリハロメタン

① 牛肉における残留量（Liimatta（2014）（未公表））（再掲）

上述（p77）の試験において、同様の抽出液を用いてトリハロメタン

(BDCM、DBCM及びブロモホルム)を測定した試験が実施されている。

その結果、BDCM 及び DBCM はいずれの検体においても検出限界⁽³⁹⁾以下であった。ブロモホルムについては検出限界 (250 ppb) 以下であったとされている。

さらに、抽出液量及び牛肉片重量から、牛肉中のブロモホルム濃度は、検出限界以下 (<99~<138 ppb) と推計されている。(参照 9 1) 【131】

② 牛肉を処理したドリップ液中の含有量

a. 牛肉を処理したドリップ液中の含有量 (Liimatta (2007) (未公表)) (再掲)

上述 (p76) の試験において、同様のドリップ液に安定化処理を行った後、トリハロメタン (BDCM、DBCM 及びブロモホルム) を測定する試験が実施されている。

その結果、BDCM及びDBCMはいずれの検体においても検出限界 (5 ppb) 以下であり、ブロモホルムについては、ドリップ液のうち1検体が6.4 ppbで検出されたが、2検体では検出限界 (5 ppb) 以下であった。(参照 8 7) 【129】

b. 牛肉を処理したドリップ液中の含有量 (Liimatta (2008) (未公表)) (再掲)

上述 (p76) の試験において、同様のドリップ液安定化処理を行った後、トリハロメタン (BDCM、DBCM 及びブロモホルム) を測定する試験が行われている。

その結果、BDCM 及び DBCM はいずれの検体においても検出限界 (5 ppb) 以下であり、ブロモホルムについては、ドリップ液のうち 3 検体で 17.5~36.6 ppb の範囲で検出されたが、1 検体では検出限界 (5 ppb) 以下であった。(参照 8 9) 【128】

③ 牛肉における残留量 (次亜臭素酸処理後に水洗又は水洗未実施) (Liimatta (2010) (未公表)) (再掲)

上述 (p77) の試験において、同じ抽出液中のトリハロメタン (BDCM、DBCM及びブロモホルム) の濃度測定する試験が実施されてい

³⁹ 原著には具体的な検出限界値の記載なし。原著に、未公表の Albemarle 社のデータから、トリハロメタンのうち、ブロモホルムのみ検出されたと記載されている。

る。

その結果、BDCM及びDBCMはいずれの検体においても検出されなかった。ブロモホルムに関しては、次亜臭素酸水1,000 ppm噴霧、水洗の1検体において検出限界付近の5.1 ppbであったが、それ以外の検体では検出限界（5 ppb）以下であったとされている。

事務局より：

原著には「<5ppb」との記載がありましたので、「検出限界」といたしました。よろしいでしょうか。

佐藤専門参考人：

問題ないと思われます。

この測定値から、食肉中のブロモホルム濃度は<2～<3 ppbと推計されている。（参照 9 0）【130】

④ 食鳥処理後の冷却水中の濃度 (Levyら (2002) (未公表)、

次亜臭素酸水（有効臭素濃度 0、34、56、78 ppm）を添加し、食鳥肉を浸漬した後の冷却水を、冷却終了後に採取し、トリハロメタン(BDCM、DBCM 及びブロモホルム) を測定する試験が実施されている。

その結果、BDCM 及び DBCM はいずれの検体においても検出限界 (5 ppb) 以下であり、ブロモホルムは、有効臭素濃度 34、56、78 ppm の次亜臭素酸水を添加した冷却水で、それぞれ平均 16.5、44.4、45.3 ppb⁽⁴⁰⁾で検出された。（参照 9 2）【133】

(4) 臭素酸

① 牛肉における残留量

a. 添加回収試験 (Liimatta (2007) (未公表)) (再掲)

上述 (p76) の試験において、同じドリップ液中の臭素酸を測定する試験が行われている。

その結果、臭素酸は検出限界以下 (10 ppb) であったとされている。（参照 8 7）【129】

b. 添加回収試験 (Liimatta (2008) (未公表)) (再掲)

⁴⁰ 指定等要請者によれば、6 測定値の平均の値とされている。。

1 上述 (p76) の試験において、同じドリップ液中の臭素酸を測定する
2 試験が行われている。

3
4 その結果、臭素酸は検出限界(10 ppb) 以下であったとされている。
5 (参照 8 9) 【128】

6
7 c. 牛肉における残留量 (Liimatta (2011) (未公表))

8 牛肉片 (約 400~600 g、各試験 3 検体) (表面積 100 cm²) に、次
9 亜臭素酸水 (有効臭素濃度 1,000 ppm) 200 mL を噴霧し、45 秒~
10 2 分程度放置後、水道水 (約 400 mL) で水洗又は水洗せず、脱イオ
11 ン水 (200 mL) で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液の臭素酸
12 濃度を測定する試験が実施されている。

13 その結果、牛肉表面の臭素酸塩の残留量は、水洗の有無にかかわ
14 らず 3~4 ppb 未満であり、対照に用いた水道水中の臭素酸濃度 (5
15 ppb 未満) と差がないとされている。(参照 9 3) 【127】

16
17 d. 食鳥処理後の冷却水中の濃度 (Shelton (2002) (未公表)、GLP)

18 次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 34 ppm) を添加した冷却水を、冷却
19 終了後に採取し、臭素酸を測定する試験が実施されている。その結
20 果、次亜臭素酸水を添加した冷却水の臭素濃度は 130 ppb であり、
21 臭素酸塩は検出限界 (5 ppb) 以下であったとされている。(参照 9 4)
22 【132】

23
24 2. 一日摂取量の推計

25 (1) 国際機関等における推計

26 ① FAO/WHO における推計

27 a. DMH の摂取量

28 FAO/WHO (2008) によれば、DBDMH を牛肉に対し 270 mg/kg (有
29 効臭素濃度 300 mg/kg) で使用した場合の牛肉中の DMH 濃度は 0.001
30 mg/g、食鳥と体処理の冷却水に 90 mg/kg (有効臭素濃度 100 mg/kg) で
31 使用した場合の食鳥肉中の濃度は 0.005 mg/g と推定されている。牛肉及
32 び食鳥肉の 90 パーセンタイル上限摂取量である 150 g/人/日、保守的に
33 見積もるため、食鳥肉中の推定残留濃度 0.005 mg/g を用いて計算する
34 と、DMH の摂取量は 0.8 mg/人/日、体重 60 kg として 0.013 mg/kg 体
35 重/日とされている。(参照 2) 【1】

事務局より：

原著では worst-case とされておりましたが、「保守的に見積もる」としました。

穂山専門委員：
問題ないと考えます。

b. 臭化物の摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、DBDMH から次亜臭素酸が発生する過程で、すべての臭素が臭化物に変換されたと仮定すると、臭化物の濃度は、牛肉中は 0.002 mg/g、食鳥肉中は 0.006 mg/g と推定されている。FAO/WHO (2008) によれば、これらの数値を用いた摂取量評価はされていないが、その残留量が上述 (p80) の DMH の推定残留濃度と同水準であるため、ほぼ同程度の暴露量となると想定されている。(参照 2、7) 【1、3】

c. トリハロメタンの摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、
DBCM 及び BDCM については、牛肉処理水中の濃度が 5 µg/kg (検出限界) 未満であることから、牛肉中の DBCM 及び BDCM 残留濃度は 0.00005 µg/g 未満であると推定されている。

また、食鳥処理施設の処理水中濃度が検出限界 5 µg/L 以下であったことから、食鳥肉中の残留濃度を 0.0004 µg/g 未満とされている。

ブロモホルムについては、牛肉処理水中の平均濃度が 5.5 µg/kg であることから、牛肉中のブロモホルム残留濃度は 0.00006 µg/g であると推定されている。同様に、食鳥肉中のブロモホルム濃度は約 0.005 µg/g と推定されている。(参照 2、6) 【1、4 FDA (2008)】

以上のことから、食鳥肉中の残留量を用いて、トリハロメタンの一日摂取量を以下のように推計している。なお、体重は、米国人の平均体重 60 kg が用いられている。

(a) BDCM

米国農務省 (USDA) (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パーセントイル上限摂取量は 150 g/人/日とされている。BDCM の摂取量は、保守的に見積もるため、食鳥肉での推定残留濃度 0.0004 µg/g を用いて、0.06 µg/人/日 (0.001 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照 2、9 5) 【1、6】

(b) DBCM

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パーセントイル上限摂取量は 150 g/人/日とされている。DBCM の摂取量は、保守的に見積

もるため、食鳥肉での推定残留濃度 0.0004 µg/g を用いて、0.06 µg/人/日 (0.001 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照 2、9 5) 【1、6】

(c) ブロモホルム

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パーセンタイル上限摂取量 150 g/人/日とされている。ブロモホルムの摂取量は、食肉中での推定残留濃度 0.005 µg/g を用いて 0.8 µg/人/日 (0.013 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照 2、9 5) 【1、6】

(d) 臭素酸の摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、上述 (p9) のとおり、喫食時には臭素酸は残留しないとされている。(参照 2) 【1】

② FSANZ における推計

a. DMH 及び臭化物の摂取量

FSANZ (2012) は、オーストラリア及びニュージーランドの国民の食品摂取量に残留基準値 (DMH 2 mg/kg、臭化物 2 mg/kg) を乗じて一日摂取量を推計している。

その結果、摂取量の平均値は、DMH で 0.05～0.18 mg/kg 体重/日、臭化物で 0.13～0.88 mg/kg 体重/日であり、90 パーセンタイル値は、DMH で 0.08～0.25 mg/kg 体重/日、臭化物で 0.23～1.46 mg/kg 体重/日であったとされている。

なお、ニュージーランドにおける臭化物の摂取量について再計算の結果、平均 0.23～0.36 mg/kg 体重/日、90 パーセンタイル値 0.42～0.64 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 2 9) 【66】

③ 米国における摂取量

指定等要請者は、FDAの評価で用いられた資料を参考に、米国の DMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量について、以下のとおり推計している。次亜臭素酸水で処理をした際の食肉中への水分吸収量 (a) と次亜臭素酸水中の残留濃度 (b) から、食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度 (c) を算出し、c に食肉の一日摂取量を乗じて DMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量 (d) を推計している。(参照 1、9 6) 【本体、134】

佐藤専門参考人：

b. 次亜臭素酸水中の残留濃度について、

食鳥肉の臭化物を対象とした「次亜臭素酸水中の残留濃度」について、米国における摂取量で引用されている【134】では、食鳥肉の臭化物濃度は、牛肉の濃度（465.6）を用いています。
要請者の推計という理解でよろしいでしょうか。

【134】には、さらに、(a)と(b)の合計値（牛肉の値の方が高いために、牛肉等には1%、食鳥肉等には12%が取り込まれるとした場合の、移行量の計算（臭化物については、牛肉の値を採用）及び摂取量も記載されています。

「米国における摂取量」という表題であれば、【134】のTable 1、Table2 まで記載した方がよいのでは？

また、【134】には、ブロモホルムと臭素酸の記載もありますが、不要でしょうか。

なお、日本の摂取量では、食鳥肉の臭化物の値に、牛肉の値を採用していないところが、米国の摂取量推計と異なります。

事務局より：

指定等要請者の算出方法は、概要書p80に記載のとおり、【134】をもとに一部修正したものと考えられます。したがって、引用文献を【本体、134】とし、評価書案の記載は概要書に基づいたものとしております。

牛肉の値を使わず食鳥肉の値を使っている点については脚注に記載いたしました。

a. 牛肉及び食鳥肉中への水分吸収量

(a) 牛肉

通常散布を模倣した試験において、牛肉重量は水の散布により約0.7%増加し、次亜臭素酸水(有効臭素濃度 300 ppm)の散布により 0.4%増加したとされている。

以上から、使用可能な最大量（有効臭素濃度 900 ppm）の次亜臭素酸水を散布した場合の最大吸収量を切り上げて、1%としている。（参照 9 7）【135】

(b) 食鳥肉

USDA（2001）によれば、USDA は食鳥肉中の通常の水分残留量と

して 8～12%としている。

以上から、有効臭素濃度 450 ppm の次亜臭素酸水を使用した食鳥肉での水分吸収の最大量として 12%としている。(参照 9 8) 【137】

b. 次亜臭素酸水中の残留濃度

(a) 臭化物（原料 DBDMH の不純物）

上述 (p7) のとおり、指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の原料である DBDMH には、不純物として、最大で 2% (20,000 ppm) 程度の臭化ナトリウムが含まれる可能性があるとされている。

次亜臭素酸水を使用した際に食肉中に移行する、不純物の臭化ナトリウム由来の臭化物の濃度について、次亜臭素酸水を牛肉に有効臭素濃度 900 ppm (DBDMH として 810 ppm) 及び食鳥肉に有効臭素濃度 450 ppm (DBDMH として 405 ppm) で使用すると仮定して、表 42 のとおり推計されている。⁽⁴¹⁾ (参照 9 6) 【134】

表 42 臭化物濃度（原料 DBDMH の不純物）

	臭化物濃度(ppm)
牛肉	12.6
食鳥肉	6.3

(b) DMH 及び臭化物（次亜臭素酸水由来）

指定等要請者は、次亜臭素酸水を使用した際の理論的な DMH 及び臭化物の残留濃度について、DBDMH の分子量 (285.9)、臭素の分子量 (159.8)、DMH の分子量 (128.1) から、DBDMH に、臭化物が 55%、DMH が 45%含有すると仮定して推計している。

次亜臭素酸水を牛肉に有効臭素濃度 900 ppm (DBDMH として 810 ppm) 食鳥肉に有効臭素濃度 450 ppm (DBDMH として 405 ppm) で使用した場合の理論的な DMH 及び臭化物の残留濃度は表 43 のとおりである。⁽⁴¹⁾ (参照 8 8) 【138】

森田専門委員：

理論的な DMH 及び臭化物の残留濃度は抽出濃度などからではなく、有効臭素濃度からのみ計算しているのでしょうか。

表 43 理論的な DMH 及び臭化物濃度（次亜臭素酸水由来）

	DMH (ppm)	臭化物 (ppm)
牛肉	363	453

⁴¹ 計算の詳細は別紙 3 のとおり。

食鳥肉	181	226
-----	-----	-----

(c) トリハロメタン（ブロモホルム）

指定等要請者は、残留試験の結果（p78）等から判断して、トリハロメタンについては、ブロモホルムの摂取量のみ推計している。（参照 99、100、101）【139、140、141】

事務局より：

申請書には発生する可能性のある唯一のトリハロメタンはブロモホルムであるとする根拠について、以下の旨についても記載がありましたが、「等」としてまとめました。よろしいでしょうか。

・水道水の塩素消毒の過程で生ずるトリハロメタンに関しては広範に検討されているが、その中で測定可能な範囲で認められるトリハロメタンとして、クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルムがあるとされている。【139】

・海水の塩素処理において、塩素濃度を高めた場合に唯一認められるトリハロメタンはブロモホルムである。この過程と、DBDMH を使用し亜臭素酸水を発生する過程が類似していること【140、141】

事務局より：

指定等要請者より、トリハロメタンの発生にかかる数理モデルについての報告が提出されましたが、指定等要請者物理学的な意義がないとしていることや、評価とは関連が薄いため、記載しておりません。【143】

指定等要請者によれば、臭素濃度300~1,000 ppmの次亜臭素酸水について、臭素濃度とブロモホルム濃度は表44のとおりであり、相関が認められなかったとされている。なお、ブロモホルムの濃度は次亜臭素酸水を牛肉に噴霧する前に測定された。

表 44 次亜臭素酸水中のブロモホルム濃度

試験	溶液中の臭素濃度 (ppm)	ブロモホルム 濃度 (ppb)	参照
1	300	27.3	89 【128】
2	300	16.1	87 【129】
3	900	<10	91 【131】

4	1,000	13.1	9 0 【130】
---	-------	------	-----------

指定等要請者は、検出されたブロモホルムは、次亜臭素酸水の生成に用いた水道水由来のものであると推定しているが、ブロモホルムの摂取量推計には、牛肉においては最高濃度の27.3 ppbを用いている。

食鳥肉においては、上述（p86）の試験において測定された食鳥処理前の冷却水中のブロモホルム濃度のうち、最大値である62.1 ppbを用いている。（参照 1 0 2）【133】

（d）臭素酸

指定等要請者によれば、複数の試験結果（p79）から、臭素酸について、検出限界（10 ppb）以上の残留は認めなかったため、臭素酸の最高濃度を 10 ppb としている。（参照 8 9、、9 4、8 9、9 3）【129、128、127、132】

c．食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度

指定等要請者によれば、食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度については、上述（p83）のⅢ． 2．（1）③ a．牛肉及び食鳥肉への水分吸収量及び上述（p84）の b．次亜臭素酸水中の残留濃度から表45のとおり推計されている。（参照 1、9 6）【本体、134】

表 45 食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度

	対象物質	次亜臭素酸水中の残留濃度	水分吸収率	食肉及び食鳥肉中の残留濃度
牛肉	DMH (ppm)	363	0.01	3.63
	臭化物 (ppm)	465.6 ⁽⁴²⁾	0.01	4.66
	ブロモホルム (ppb)	27.3	0.01	0.273
	臭素酸 (ppb)	10	0.01	0.1
食鳥肉	DMH (ppm)	181	0.12	21.72
	臭化物 (ppm)	232.3 ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾	0.12	27.88
	ブロモホルム (ppb)	62.1	0.12	7.5
	臭素酸 (ppb)	10	0.12	1.2

d．推定一日摂取量

EPA（1997）によれば、米国における体重60 kgの人の牛肉及び食

⁴² 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来= 453 + 12.6 = 465.6 ppm

⁴³ 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来=226 + 6.3= 232.3 ppm

⁴⁴ 参照 9 6 では牛肉の値（465.6）を用いているが、指定等要請者は食鳥肉の値（232.3）を用いている。

鳥肉の一日摂取量の上限90パーセントイルはそれぞれ、108 g/人/日、90 g/人/日とされている。（参照 1 0 3）【149】

指定等要請者によれば、一日摂取量については、上述（p86）の最大残留濃度に牛肉または食鳥肉への最大水分吸収量（1%または12%）及び摂取量を乗じ、表46のとおり推計されている。（参照 1）
【本体】

表 46 推定一日摂取量

	対象物質	食肉及び食鳥肉 中の残留濃度	摂取量 (g/人/ 日)	推定一日摂取量
牛 肉	DMH	3.63 (ppm)	108	0.39 (mg/人/日)
	臭化物	4.66 (ppm)	108	0.50 (mg/人/日)
	ブロモホル ム	0.273 (ppb)	108	0.029 (μg/人/日)
	臭素酸	0.1 (ppb)	108	0.011 (μg/人/日)
食 鳥 肉	DMH	21.72 (ppm)	90	1.95 (mg/人/日)
	臭化物	27.88 (ppm)	90	2.51 (mg/人/日)
	ブロモホル ム	7.5 (ppb)	90	0.68 (μg/人/日)
	臭素酸	1.2 (ppb)	90	0.108 (μg/人/日)

（２）我が国における摂取量

指定等要請者は、DMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量について、以下のように推計している。食品の摂取量は平成24年国民健康・栄養調査を用いている。（参照 1 0 4）【150】

残留濃度は、牛、豚及びその他の畜肉に対しては、上述Ⅲ. 2.

（１）① c.（p86）の牛肉の残留濃度の値を、食鳥肉、その他の鳥肉、肉類（内臓）及びその他の肉類に対しては、上述（p86）の食鳥肉の残留濃度の値を用いている。

その結果、DMHは0.759 mg/人/日（0.014 mg/kg 体重/日）、臭化物は0.942 mg/人/日（0.017 mg/kg 体重/日）、ブロモホルムは0.214 μg/人/日（0.004 μg/kg 体重/日）、臭素酸は0.0037 μg/人/日（0.001 μg/kg 体重/日）とされている。なお、日本人の平均体重55.1 kgを用いている。

本専門調査会としては、指定等要請者の考えを妥当とし、DMHは0.759 mg/人/日（0.014 mg/kg 体重/日）、臭化物は0.942 mg/人/日

(0.017 mg/kg 体重/日)、ブロモホルムは0.214 µg/人/日 (0.004 µg/kg 体重/日)、臭素酸は0.0037 µg/人/日 (0.001 µg/kg 体重/日) と判断した。

IV. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EPA	Environmental Protection Agency; 米国環境保護庁
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations; 国際連合食糧農業機関
FCN	Food Contact Notification; 食品接触通知
HPVIS	The High Production Volume Information System
IARC	International Agency for Research on Cancer; 国際がん研究機関
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues; FAO/WHO 合同残留農薬専門会議
NTP	National Toxicology Program; 米国国家毒性プログラム
USDA	United States Department of Agriculture; 米国農務省
WHO	World Health Organization; 世界保健機関

2

3

＜別紙３：添加物「次亜臭素酸水」の推定一日摂取量＞

（１）米国における摂取量

① 次亜臭素酸水中の残留濃度

a. 臭化物（原料 DBDMH の不純物）

（a）牛肉

$$\begin{aligned} \text{臭化物濃度(ppm)} &= \text{臭化物式量/NaBr 分子量} \times \text{NaBr 最大濃度} \\ &\times \text{DBDMH 濃度/1,000,000} = 79.90/102.9 \times 20,000 \times \\ &810/1,000,000 = 12.6 \text{ ppm} \end{aligned}$$

（b）食鳥肉

$$\begin{aligned} \text{臭化物濃度(ppm)} &= \text{臭化物式量/NaBr 分子量} \times \text{NaBr 最大濃度} \\ &\times \text{DBDMH 濃度/1,000,000} = 79.90/102.9 \times 20,000 \times \\ &405/1,000,000 = 6.3 \text{ ppm} \end{aligned}$$

b. DMH 及び臭化物（次亜臭素酸水由来）

（a）牛肉

$$\begin{aligned} \text{DMH 濃度(ppm)} &= \text{DBDMH 濃度} \times \text{DMH 分子量/DBDMH 分子量} \\ &= 810 \times (128.1/286) = 363 \text{ ppm} \\ \text{臭化物濃度(ppm)} &= \text{DBDMH 濃度} \times 2 \times \text{臭化物式量/DBDMH 分子量} \\ &= 810 \times (159.8/286) = 453 \text{ ppm} \end{aligned}$$

（b）食鳥肉

$$\begin{aligned} \text{DMH 濃度(ppm)} &= \text{DBDMH 濃度} \times \text{DMH 分子量/DBDMH 分子量} \\ &= 405 \times (128.1/286) = 181 \text{ ppm} \\ \text{臭化物濃度(ppm)} &= \text{DBDMH 濃度} \times 2 \times \text{臭化物式量/DBDMH 分子量} \\ &= 405 \times (159.8/286) = 226 \text{ ppm} \end{aligned}$$

（２）我が国における摂取量

表 47 DMH 及び臭化物の一日摂取量

食品名	DMH			臭化物		
	残留量 (mg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 (mg/人/日)	残留量 (mg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 (mg/人/日)
牛肉	3.63	14.2	0.052	4.66	14.2	0.066
豚肉	3.63	34.2	0.124	4.66	34.2	0.159
その他の畜肉	3.63	0.3	0.001	4.66	0.3	0.001
食鳥肉	21.72	25.3	0.550	27.88	25.3	0.705
その他の鳥肉	21.72	0.1	0.002	27.88	0.1	0.003
肉類（内臓）	21.72	1.4	0.030	4.66	1.4	0.007

その他の肉類	21.72	0	0.000	4.66	0	0.000
1 日摂取量(mg/人/日)	0.759			0.942		
体重当たり摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁽⁴⁵⁾	0.014			0.017		

1

2 表 48 ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量

食品名	ブロモホルム			臭素酸		
	残留量 (μg/kg)	食品摂取 量(g)	添加物摂取 量(μg/人)	残留量 (μg/kg)	食品摂取 量(g)	添加物摂取 量(μg/人)
牛肉	0.273	14.2	0.004	0.1	14.2	0.001
豚肉	0.273	34.2	0.009	0.1	34.2	0.003
その他の畜肉	0.273	0.3	0.000	0.1	0.3	0.000
食鳥肉	7.5	25.3	0.190	1.2	25.3	0.030
その他の鳥肉	7.5	0.1	0.001	1.2	0.1	0.000
肉類 (内臓)	7.5	1.4	0.011	1.2	1.4	0.002
その他の肉類	7.5	0	0.000	1.2	0	0.000
1 日摂取量(μg)	0.214			0.037		
体重当たり摂取量 (μg/kg 体重/日) ⁽⁴⁵⁾	0.004			0.001		

3

⁴⁵ 日本人の平均体重 55.1 kg を用いている。

1 <参照>

-
- ¹ 日本イーライリリー株式会社, 「次亜塩素酸水概要書」, 2015 年 6 月 【本体】
 - ² Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO), Benefits and Risks of the Use of Chlorine-containing Disinfectants in Food Production and Food Processing, Report of a Joint FAO/WHO Expert Meeting, Ann Arbor, May 2008. 【1】
 - ³ エランコアニマルヘルス, Albemarle corporation: DBDMH の物理化学的性状, 分析方法, 製造方法及び安定性に関する資料(2015 年 6 月) 【151】
 - ⁴ 厚生労働省, 次亜塩素酸水に係る添加物指定要請に関する食品健康影響評価について, 第 561 回第 561 回食品安全委員会 (平成 26 年 6 月 9 日) 【委員会資料】
 - ⁵ CAS hypobromous acid, SciFinder 【152】
 - ⁶ United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Notifications Chemistry Team 2 (FCN 792), 30 January 2008. 【4】
 - ⁷ United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Substance Notification Review Chemistry Review Group II (FCN334), 27 June 2003. 【3】
 - ⁸ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000334, 2003 【35】
 - ⁹ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000357, 2003 【36】
 - ¹⁰ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000453, 2004 【37】
 - ¹¹ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN775, 2007 【38】
 - ¹² United States Food and Drug Administration (FDA), FCN792, 2008 【39】
 - ¹³ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001102, 2011 【40】
 - ¹⁴ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001118, 2012 【41】
 - ¹⁵ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001190, 2012 【42】

-
- ^{1 6} Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS10031202), March 7 2011. 【44】
- ^{1 7} Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032702), June 4 2013. 【45】
- ^{1 8} Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032701), June 6 2013. 【46】
- ^{1 9} Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Food Standards (Application A1054 – Dibromo – dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing aid) Variation, 2012. 【47】
- ^{2 0} 食品安全委員会, 清涼飲料水中のブロモジクロロメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【74】
- ^{2 1} 食品安全委員会, 清涼飲料水中のジクロロブロモメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【73】
- ^{2 2} 食品安全委員会, 清涼飲料水中のブロモホルムの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【75】
- ^{2 3} 食品安全委員会, 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) 【76】
- ^{2 4} Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO), Evaluation of some pesticide residues in food, 1967. 【70】
- ^{2 5} Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO), 773 Bromide ion (Pesticide residue in food 1988 evaluation Part II Toxicology), 1988. 【48】
- ^{2 6} United States Environmental Protection Agency (EPA), Halohydantoins toxicology chapter - Revised risk assessment for the reregistration eligibility decision, 2004. (<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0303-0007>) 【71】
- ^{2 7} United States Environmental Protection Agency (EPA), Registration eligibility decision for Halohydantoins (Case 3055), 2007. 【33】
- ^{2 8} Australia New Zealand Food Authority (ANZFA), Full Assessment Report and Regulatory Impact Statement Report, Application A393 – Bromo-chloro-dimethylhydantoin (BCDMH) as a processing aid, 2000. (<http://www.foodstandards.gov.au/foodstandards/applications/applicationa393bromo934.cfm>) 【67】

-
- ^{2 9} Application A1054 Dibromo-Dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing aid Approval report, 26 March 2012, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ): Supporting document 1 Risk and technical assessment report, 2012. 【66】
- ^{3 0} European Food Safety Authority (EFSA), Pesticide toxicological reference values, 2008. (<http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/docs/toxicovaluesr.pdf>) 【69】
- ^{3 1} (HPVIS (2013)から要約入手)Resnis P, Craine EM: The absorption and elimination of dimethylhydantoin-14C by rats (Project number WIL-12003), WIL Research Laboratories, Inc., 1983. 【86】
- ^{3 2} Selim S: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-Dimethylhydantoin in the Rat, Biological Test Center, 1990 (未公表) 【87】
- ^{3 3} Söremark R, Ullberg S: Distribution of bromide in mice. An autoradiographic study with Br82, International Journal of Applied Radiation and Isotopes 1960; 8: 192-97. 【59】
- ^{3 4} Rauws AG, Van Logten MJ: The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat, Toxicology 1975; 3: 29-32. 【53】
- ^{3 5} van Leeuwen FXR, den Tonkelaar EM, van Logten MJ.: Toxicity of sodium bromide in rats: effects on endocrine system and reproduction., Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 383-89. 【60】
- ^{3 6} Rauws AG: Pharmacokinetics of bromide ion - an overview, Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 379-82. 【52】
- ^{3 7} van Logten MJ, Rauws AG, Kroes R, den Tonkelaar EM, van Esch GJ: Semichronic toxicity studies of sodium bromide in rats on a normal diet and a low chloride diet, Medicine Faculty Landbouww Rijksuniv Gent 1976; 41/2: 1499-1507. 【61】
- ^{3 8} Thilagar A: Unscheduled DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes (by autoradiography) (Study number T1803.380002), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【118】
- ^{3 9} Jagannath DR: Mutagenicity evaluation of dimethyl hydantoin 40-683 635658 in the Ames Salmonella/microsome plate test (Project number 20838), Litton Bionetics, Inc., 1978. 【112】
- ^{4 0} Haworth SR: Salmonella/mammalian-microsome preincubation mutagenicity assay (Ames test) (Study number T1803.502), Microbiological

-
- Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【113】
- ^{4 1} Farrow MG: Mouse lymphoma forward mutation assay (Report number 224-102), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982. 【116】
- ^{4 2} Kirby PE: L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay (Study number T1803.701001), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【117】
- ^{4 3} Suzuki O: Metaphase chromosome aberration assay in cultured mammalian cells (Test number 7715), Genetic Laboratory, JBC, Inc., 1995. 【114】
- ^{4 4} Thilagar A: Cytogenicity study - Chinese hamster ovary (CHO) cells in vitro (Dimethylhydantoin) (Study number T1803.338), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【115】
- ^{4 5} Farrow MG: In vivo bone marrow cytogenetic assay in rats 5,5-dimethylhydantoin (DMH) (Project number 224-103), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982. 【121】
- ^{4 6} (HPVIS (2013)から要約入手)Mayhew DA: Acute oral toxicity in rats (Project number WIL-79298), WIL Research Laboratories, Inc., 1980. 【88】
- ^{4 7} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: 28-day dietary study in mice with DMH (Study number WIL-12164), WIL Research Laboratories, Inc., 1991. 【91】
- ^{4 8} Hermansky SJ, Benson CL: Twenty-Eight day dietary dose range-finding study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in CD-1 mice , Bushy Run Research Center, 1995 (未公表) 【92】
- ^{4 9} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: 90-day dietary study in mice with DMH (Project number WIL-12186), WIL Research Laboratories, Inc., 1991. 【96】
- ^{5 0} (HPVIS (2013)から要約入手)Mayhew DA: Four week range-finding oral gavage study in rats with dimethylhydantoin (DMH) (Project number WIL-81164), WIL Research Laboratories, Inc., 1982. 【93】
- ^{5 1} (HPVIS (2013)から要約入手)Mayhew DA: 90-day oral gavage study in rats dosed with dimethylhydantoin (DMH) (Project number WIL-81165), WIL Research Laboratories, Inc., 1982. 【97】
- ^{5 2} (HPVIS (2013)から要約入手)Laveglia J: 90-day study in rats with 5,5-dimethylhydantoin (Project number WIL-12034), WIL Research Laboratories, Inc., 1985. 【98】

-
- ^{5 3} Federici TM: 90-day subchronic oral toxicity study in rats with dimethylhydantoin, Exxon Biomedical Sciences Inc., 1991 (未公表) 【99】
- ^{5 4} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: 28-day oral (capsule) study in beagle dogs with DMH (Study number WIL-12234), WIL Research Laboratories, Inc., 1991. 【94】
- ^{5 5} Goldenthal EI: Evaluation of Dimethylhydantoin in an Eight-week Dietary Toxicity Study in Dogs, MPI Research (International Research and Development Corporation), 1996 (未公表) 【95】
- ^{5 6} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: 13-week oral (capsule) study in dogs with DMH (Study number WIL-12244), WIL Research Laboratories, Inc., 1992. 【100】
- ^{5 7} Hermansky SJ, Loughran KA: Chronic dietary oncogenicity study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in CD-1® mice (Project number 91N0112), Bushy Run Research Center, Union Carbide Corporation, 1994 (未公表) 【103】
- ^{5 8} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: 18-Month dietary oncogenicity study in mice with DMH (Project number WIL-12257), WIL Research Laboratories, Inc., 1996. 【104】
- ^{5 9} Hermansky SJ, Benson CL: Chronic dietary toxicity/oncogenicity study with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) in rats (Project number 91N0113), Bushy Run Research Center, Union Carbide Corporation, 1994 (未公表) 【105】
- ^{6 0} (HPVIS (2013)から要約入手)Naas DJ: Combined 24-month toxicity/oncogenicity study in rats with DMH (Project number WIL-12258), WIL Research Laboratories, Inc., 1996. 【106】
- ^{6 1} Goldenthal EI: Evaluation of dimethylhydantoin (DMH) in a one-year chronic dietary toxicity study in dogs (Project number 647-004), International Research and Development Corporation, 1995 (未公表) 【101】
- ^{6 2} (HPVIS (2013)から要約入手)Chengelis CP: One-year oral toxicity study in dogs with DMH (Project number WIL-12274), WIL Research Laboratories, Inc., 1995. 【102】
- ^{6 3} Neeper-Bradley TL, Kubena MF: Two-generation reproduction study in CD® rats with 5,5-dimethylhydantoin (DMH) administered in the diet (Project number 91N0094), Bushy Run Research Center, Union Carbide Corporation, 1994 (未公表) 【107】

-
- ^{6 4} (HPVIS (2013)から要約入手)Nemec MD: Two-generation reproduction study of dimethylhydantoin administered orally in rats (Study number WIL-12153), WIL Research Laboratories, Inc., 1992. 【108】
- ^{6 5} John P. Van Miller : Developmental toxicity evaluation of 5,5-dimethylhydantoin (DMH) administered by gavage to CD® rats (Project number 91N0048), Bushy Run Research Center, Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc., 1992 (未公表) 【109】
- ^{6 6} (HPVIS (2013)から要約入手)Rodwell DE: A teratology study in rats with 5,5-dimethylhydantoin (Study number WIL-12002), WIL Research Laboratories, Inc., 1983. 【110】
- ^{6 7} (HPVIS (2013)から要約入手)Nemec MD: A developmental toxicity study of dimethylhydantoin in rabbits (Study number WIL-12174), WIL Research Laboratories, Inc., 1992. 【111】
- ^{6 8} Bowles A: Reverse mutation assay "Ames test" using Salmonella typhimurium and Escherichia coli, Harlan Laboratories Ltd, 2009. 【64】
- ^{6 9} Voss E, Haskell AR, Gartenberg L: Reduction of tetramine toxicity by sedatives and anticonvulsants, J Pharm Sci 1961; 50: 858-60. 【65】
- ^{7 0} Gross F, Tripod J, Meier R: Zur pharmakologischen charakterisierung des Schlafmittels Doriden (On the pharmacological characterization of Doriden sleep agent), Swiss Medical Weekly Journal 1955; 13: 305-9. 【49】
- ^{7 1} Smith PK, Hambourger WE: Antipyretic toxic effects of combinations of acetanilide with sodium bromide and with caffeine, J Pharmacol Exp Ther 1935; 55: 200-5. 【58】
- ^{7 2} van Logten MJ, Wolthuis M, Rauws AG, Kroes R: Short-term toxicity study on sodium bromide in rats, Toxicology 1973; 1: 321-27. 【62】
- ^{7 3} Kroes R, Rauws AG, Verhoef CH, Vries T, Berkvens JM: Oriënterend toxiciteits onderzoek van het bromide-ion in chloride-arm dieet bij de rat (Exploratory toxicity study of the bromide ion in a low-chloride diet in rats), National Institute of Public Health, Netherland, 1974. 【50】
- ^{7 4} van Logten MJ, Wolthuis M, Rauws AG, Kroes R, den Tonkelaar EM, Berkvens H, van Esch GJ: Semichronic toxicity study of sodium bromide in rats, Toxicology 1974; 2: 257-67. 【63】
- ^{7 5} Loeber JG, Franken MA, van Leeuwen FX: Effect of sodium bromide on endocrine parameters in the rat as studied by immunocytochemistry and radioimmunoassay. , Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 391-404. 【51】

-
- ^{7 6} Mitsumori K, Maita K, Kosaka T, Miyaoka T, Shirasu Y: Two-year oral chronic toxicity and carcinogenicity study in rats of diets fumigated with methyl bromide, *Food Chem Toxicol* 1990; 28(2): 109-19. 【122】
- ^{7 7} Sangster B, Krajnc EI, Loeber JG, Rauws AG, Logten MJ.: Study of sodium bromide in human volunteers, with special emphasis on the endocrine system, *Hum Exp Toxicol* 1982a; 1: 393-402. 【54】
- ^{7 8} Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Koedam JC, Krajnc EI, Loeber JG, et al.: Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers; II (Study into the influence of sodium bromide on human volunteers; II), National Institute of Public Health, Netherland, 1982b. 【56】
- ^{7 9} Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Loeber JG, Rauws AG, Koedam JC, et al.: The influence of sodium bromide in man: a study in human volunteers with special emphasis on the endocrine and the central nervous system, *Food Chem Toxicol* 1983; 21(4): 409-19. 【57】
- ^{8 0} Sangster B, Blom JL, Baas C, Loeber JG, Rauws AG: Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers; III (Study about the influence of sodium Bromide in human volunteers; III), National Institute for Public Health and the Environment, Netherland, 1986. 【55】
- ^{8 1} Moore GE: Primary skin irritation study in rabbits, Product Safety Labs, 1999a (未公表) 【123】
- ^{8 2} Moore GE: Dermal sensitization study in guinea pigs (Buehler Method), Product Safety Labs, 1999b (未公表) 【124】
- ^{8 3} Mesrobian C, Howarth J: Persistence of High Concentrations (900 ppm) of Hypobromous Acid Residuals on Treated Beef Tissue Surfaces, Enviro Tech Chemical Services, Inc., 2010 (未公表) 【85】
- ^{8 4} Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on short beef plates treated with DBDMH in a commercial beef plant by water rinse extraction, Albemarle Corporation, 2013 (未公表) 【125】
- ^{8 5} Grave PA: Bromide-ion residues in food and feedstuffs, *Fd Chem. Toxic*, 1983; 21(4): 357-9. 【153】
- ^{8 6} Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on beef meat treated with DBDMH, Albemarle Corporation, 2012 (未公表) 【126】
- ^{8 7} Liimatta E: Final Report for Determining Byproducts after Beef Meat is Sprayed with 300 ppm Available Bromine from DBDMH, Albemarle

-
- Corporation, 2007 (未公表) 【129】
- ^{8 8} Liimatta E: Calculation of Available Bromine and Concentration of By-products, Albemarle Corporation, 2014 (未公表) 【138】
- ^{8 9} Liimatta E: Final Report for Evaluating Runoff Solution after Beef Parts or Trim are Sprayed with 300 ppm Available Bromine from DBDMH, Albemarle Corporation, 2008 (未公表) 【128】
- ^{9 0} Liimatta E: Final Report for Evaluating Residues Remaining on Beef Exposed to 600 or 1000 ppm Available Bromine from DBDMH, Albemarle Corporation, 2010 (未公表) 【130】
- ^{9 1} Liimatta E: Final Report For One Hour Spray Exposure to Beef, Albemarle Corporation, 2014 (未公表) 【131】
- ^{9 2} Nathan Levy III H: Analytical protocol for the determination of Trihalomethanes in poultry chill tank fluid treated with 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH), Albemarle Corporation, 2002 (未公表) 【133】
- ^{9 3} Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2011 (未公表) 【127】
- ^{9 4} Shelton D: Final report for determination of Bromate in poultry chill tank fluid treated with 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH), Albemarle Corporation, 2002 (未公表) 【132】
- ^{9 5} USDA, Continuing survey of food intakes by individuals (CSFII), 1994-1996 and 1998. 【6】
- ^{9 6} Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2014 (未公表) 【134】
- ^{9 7} Liimatta E: Protocol for Evaluating Solution Uptake after Beef Meat is Sprayed with 300 ppm Available Bromine from DBDMH, Albemarle Corporation, 2007 (未公表) 【135】
- ^{9 8} United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service (USDA, FSIS), Water in Meat and Poultry, 2013.
(http://www.fsis.usda.gov/wps/portal/fsis/topics/food-safety-education/get-answers/food-safety-fact-sheets/meat-preparation/water-in-meat-and-poultry/ct_index) 【137】
- ^{9 9} Liimatta E: DBDMH Use in Food Safety and the Potential for THM Formation, Albemarle Corporation, 2014 (未公表) 【139】

-
- ¹⁰⁰ Padhi RK, Sowmya M, Mohanty AK, Bramha SN, Satpathy KK: Formation and Speciation Characteristics of Brominated Trihalomethanes in Seawater Chlorination, *Water Environment Research* 2012; 84(11): 2003-9 【140】
- ¹⁰¹ Abdel-Wahab A, Khodary A, Bensalah N: Formation of Trihalomethanes during Seawater Chlorination, *Journal of Environmental Protection* 2010; 1: 456-65 【141】
- ¹⁰² Nathan Levy III H: Analytical protocol for the determination of Trihalomethanes in poultry chill tank fluid treated with 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH), Albemarle Corporation, 2002 (未公表) 【133】
- ¹⁰³ The National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency (EPA), *Exposure Factors Handbook*, Volume II, Chapter 11, 1997. (<http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter11.pdf>) 【149】
- ¹⁰⁴ 厚生労働省, 国民健康・栄養調査報告, 平成 24 年度 【150】