



府 食 第 6 3 1 号
平 成 3 0 年 1 0 月 2 日

厚生労働大臣
根本 匠 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 8 月 22 日付け厚生労働省発生食 0822 第 6 号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められた次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

5,5-ジメチルヒダントイン：一日摂取許容量を 1 mg/kg 体重/日と設定する

臭化物：一日摂取許容量を 0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と設定する

次亜臭素酸水：添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない

添加物評価書

次亜臭素酸水 (第2版)

2018年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
○要 約	5
I. 評価対象品目の概要	8
1. 用途	9
2. 化学名	9
3. 分子式	9
4. 分子量	9
5. 性状等	9
6. 安定性	9
7. 関連物質等	10
8. 食肉表面の脂質等への影響	11
9. 製造方法等	13
10. 我が国及び諸外国における使用状況	13
1 1. 国際機関等における評価	15
1 2. 評価要請の経緯	21
1 3. 添加物規格基準改正の概要	21
II. 安全性に係る知見の概要	22
1. 体内動態	22
(1) DMH	22
(2) 臭化物	24
2. 毒性	25
(1) DMH	25
① 遺伝毒性	25
② 急性毒性	27
③ 反復投与毒性	27
④ 発がん性	40
⑤ 生殖発生毒性	41
⑥ ヒトにおける知見	47
⑦ アレルゲン性	47
(2) 臭化物	48
① 遺伝毒性	48
② 急性毒性	48

③ 反復投与毒性	48
④ 発がん性	53
⑤ 生殖発生毒性	54
⑥ ヒトにおける知見	55
(3) DBDMH<参考資料>	57
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	58
1. 最終食品への残留	58
(1) 次亜臭素酸	58
(2) DMH 及び臭化物	59
(3) トリハロメタン	63
(4) 臭素酸	65
2. 一日摂取量の推計	66
(1) 国際機関等における推計	66
(2) 我が国における摂取量	71
Ⅳ. 食品健康影響評価	77
1. DMH	78
2. 臭化物	78
3. トリハロメタン及び臭素酸	79
4. 添加物「次亜臭素酸水」	80
<別紙1：略称>	81
<別紙2：毒性試験成績>	82
<別紙3：次亜臭素酸水①の推定一日摂取量>	89
<参照>	90

＜審議の経緯＞

第 1 版（添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

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ついて要請（厚生労働省発食安 0605 第 1 号）、関係書類の接受

2015 年 6 月 9 日 第 564 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年 7 月 10 日 第 143 回添加物専門調査会

2015 年 7 月 31 日 第 144 回添加物専門調査会

2015 年 8 月 5 日 第 145 回添加物専門調査会

2015 年 9 月 29 日 第 578 回食品安全委員会（報告）

2015 年 9 月 30 日から 10 月 29 日まで 国民からの意見・情報の募集

2015 年 11 月 4 日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2015 年 11 月 10 日 第 583 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第 2 版（添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

2018 年 8 月 22 日 厚生労働大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0822 第 6 号）、関係書類の接受

2018 年 8 月 28 日 第 709 回食品安全委員会（要請事項説明）

2018 年 10 月 2 日 第 714 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）

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

（2017 年 1 月 6 日まで）

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

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋 （委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり

堀口 逸子
吉田 充

＜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)
穠山 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

要 約

殺菌料（食肉表面）として使用される添加物「次亜臭素酸水」（CAS 登録番号: 13517-11-8（次亜臭素酸（HOBr）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、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）の分解物である 5, 5-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。

添加物「次亜臭素酸水」は、DBDMH を水に溶解して得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液（次亜臭素酸水①）又は臭化水素と塩素供給源（次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム又は次亜塩素酸カルシウム）を反応させて得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液（次亜臭素酸水②）である。添加物「次亜臭素酸水」中には、主成分である次亜臭素酸のほか、次亜臭素酸水①の場合には DMH が、次亜臭素酸水②の場合には塩化ナトリウム、塩化カリウム又は塩化カルシウムが、それぞれ含まれる。

食肉を添加物「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に変換されることから、食肉表面には、臭化物及び DMH、又は臭化物及び塩化ナトリウム、塩化カリウム若しくは塩化カルシウムが残留する可能性がある。また、FAO/WHO（2008）において、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸についても検討されている。

塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムについては、通常の食品に含まれる成分であり、添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来するナトリウム、カリウム及びカルシウムの摂取量は、食事由来の摂取量のそれぞれ 0.01%、0.02%及び 0.05%であった。以上から、本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するに当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を検討し、総合的に添加物「次亜臭素酸水」の安全性に関する評価を行うこととした。

なお、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸については、食品安全委員会でそれぞれ 2009 年及び 2008 年に評価が行われており、指定等要請者及び規格基準改正要請者によれば、それ以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認められていないとされている。

1. DMH

DMH の体内動態に係る知見を検討した結果、DMH は速やかに吸収され、ほとんど代謝を受けず、未変化体のまま主に尿中に排泄されと考えられた。

本委員会としては、DMH について、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。

本委員会としては、DMH の急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ウサギ発生毒性試験から、100 mg/kg 体重/日を DMH の NOAEL と判断した。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、DMH の我が国における推定一日摂取量 (0.015 mg/kg 体重/日) を勘案すると、DMH の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギ発生毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠とし、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日を DMH の ADI とした。

ADI	1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	ウサギ発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	仙椎前椎骨数 27 (骨格変異) の出現頻度の増加
(NOAEL)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2. 臭化物

臭化物の体内動態に係る知見を検討した結果、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移行したが、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。また、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。

本委員会としては、臭化物について、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。

本委員会としては、臭化物の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入試験から、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) を臭化物の NOAEL と判断した。また、発がん性については、

発がん性試験で見られた所見についての詳細は不明であり、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。

本委員会としては、臭化物の我が国における推定一日摂取量（0.019 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして））を勘案すると、臭化物の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ヒト介入試験の NOAEL 9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）を ADI 設定の根拠とし、安全係数 10 で除した 0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）を臭化物の ADI とした。

ADI	0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）
（ADI 設定根拠資料）	ヒト介入試験
（動物種）	ヒト
（投与方法）	経口
（NOAEL 設定根拠所見）	最高用量
（NOAEL）	9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）
（安全係数）	10

3. トリハロメタン及び臭素酸

本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用によるクロロホルム、DBCM、DBCM 及びブロモホルムの推定一日摂取量はそれぞれ 0.008 µg/人/日（0.00015 µg/kg 体重/日）、0.022 µg/人/日（0.00040 µg/kg 体重/日）、0.025 µg/人/日（0.00045 µg/kg 体重/日）及び 0.253 µg/人/日（0.0046 µg/kg 体重/日）と判断し、2009 年に食品安全委員会が設定した各物質の TDI 12.9 µg/kg 体重/日、6.1 µg/kg 体重/日、21.4 µg/kg 体重/日及び 17.9 µg/kg 体重/日をそれぞれ下回ることを確認した。

本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は 0.039 µg/人/日（0.00071 µg/kg 体重/日）と判断した。2008 年の食品安全委員会による臭素酸の評価によれば、発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 及び 10^{-6} に相当する摂取量は、それぞれ 3.57、0.357 及び 0.0357 µg/kg 体重/日とされていることから、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は、発がんリスクレベル 10^{-6} に相当する摂取量を下回ることを確認した。

4. 添加物「次亜臭素酸水」

以上を踏まえ、本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

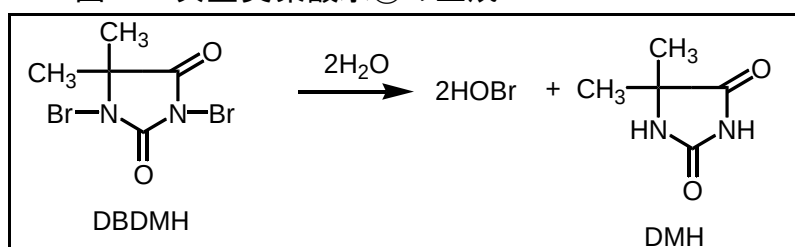
I. 評価対象品目の概要

添加物「次亜臭素酸水」は、2016 年 10 月 6 日付けで添加物に指定されており、その成分規格の定義は「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。」とされている。(参照 1)

なお、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン (DBDMH)¹を原料とする「次亜臭素酸水」を、以下「次亜臭素酸水①」という。

2015 年 6 月に厚生労働省に次亜臭素酸水①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。）によれば、次亜臭素酸水①の原料である DBDMH は、水に加えた場合、加水分解し、次亜臭素酸 2 分子と 5, 5-ジメチルヒダントイン (DMH) (CAS 登録番号:77-71-4) (参照 2) 1 分子が生成されるとされている。図 1 に生成の過程を示す。(参照 3、4、5)

図 1 次亜臭素酸水①の生成



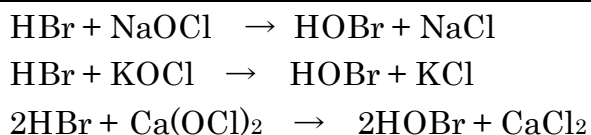
今般、厚生労働省に添加物「次亜臭素酸水」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による添加物「次亜臭素酸水」の改正後の成分規格案では、その定義は「本品は、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントインを加水分解することにより得られる、又は、臭化水素と、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム若しくは次亜塩素酸カルシウムを混合することにより得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液である。」とされている。

規格基準改正要請者によれば、臭化水素と塩素供給源（次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl、CAS 登録番号: 7681-52-9)、次亜塩素酸カリウム (KOCl、CAS 登録番号: 7778-66-7) 又は次亜塩素酸カルシウム (Ca(OCl)₂、CAS 登録番号: 7778-54-3)）を反応させることで、次亜臭素酸水が生成するとされている。図 2 に生成の過程を示す。(参照 6、7)

なお、臭化水素及び塩素供給源を原料とする「次亜臭素酸水」を、以下「次亜臭素酸水②」という。

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。

図 2 次亜臭素酸水②の生成



1. 用途

殺菌料（食肉表面）（参照 3、6、8）

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）

3. 分子式

HOBr（次亜臭素酸、主たる有効成分として）（参照 4）

4. 分子量

96.91（参照 1）

5. 性状等

現行の添加物「次亜臭素酸水」の成分規格では、含量は、「本品は、有効臭素 75～900 mg/kg を含む」、性状は、「本品は、無色の液体で、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）

今般、要請された改正後の成分規格案では、含量等の変更はない。（参照 6）

6. 安定性

（1）次亜臭素酸の安定性

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 から生成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 時間後でも有効臭素濃度に変化はなく²、添加物として次亜臭素酸水①を用いる場合の安定性については問題がないとされている。（参照 3、5）

規格基準改正要請者によれば、次亜臭素酸は、時間の経過とともに酸素、臭化物及び水に分解されるとされている。また、規格基準改正要請者によれば、米国環境保護庁（EPA）は、次亜臭素酸の水道水中における半減期は 125 時間であり、と体の表面等のように有機物及びアンモニアが存在する場合には次亜臭素酸の分解は更に急速に進むとしている。（参照 9）

² 有効臭素濃度について、初期値 439 ppm、18 時間後 439 ppm、38 時間後 432 ppm とされている。

(2) 食肉処理時の次亜臭素酸の安定性

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あり、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³に変換されるとされている。したがって、最終食品である食肉表面には、非活性の臭化物が残留する可能性があるとしている。(参照 3、4、5)

7. 関連物質等

(1) DBDMH

① 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) において、DBDMH⁴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表面に存在しないとされている。(参照 3、4)

② 臭化ナトリウム

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水①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している。(参照 5)

(2) DMH

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水①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。DMH は次亜臭素酸水①中において反応を示さず、また、最終食品である食肉表面に残留する可能性があるとしている。(参照 3、4、5)

(3) 臭化水素、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸カルシウム

規格基準改正要請者によれば、次亜臭素酸水②の製造は、閉鎖系の工程で機械的に行われており、週 1 回以上、pH、処理水中の総ハロゲン濃度 (TH) 及び有効臭素濃度 (B) を測定し、 $TH=B$ (すなわち、次亜塩素酸が 0 となる状況。) となるように次亜塩素酸源の流入量を調整するため、次亜臭素酸水②中に、臭化水素、及び塩素供給源である次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム又は次亜塩素酸カルシウムが残留することはないとされている。(参照 6、10)

³ 本評価書では、以下、特記のない限り、酸化数が-1 である臭素の化合物の意味として用いる。

⁴ 我が国では「次亜臭素酸水」として添加物に指定されているが、FAO/WHO (2008) では原料の DBDMH について評価されている。

(4) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム

規格基準改正要請者によれば、次亜臭素酸水②を食肉表面の殺菌目的で使用的した場合、最終的に、食肉製品の表面には臭化物及び副生成物である塩化ナトリウム (NaCl、CAS 登録番号: 7647-14-5)、塩化カリウム (KCl、CAS 登録番号: 7447-40-7) 又は塩化カルシウム (CaCl₂、CAS 登録番号: 10043-52-4) が残留するとされている。(参照 6)

(5) トリハロメタン、臭素酸

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にトリハロメタンが発生しても、クロロホルムが水道水中以上に存在することはないとされている。ブロモジクロロメタン (BDCM) 及びジブロモクロロメタン (DBCM) については、FDA の資料に基づき、残留値は検出限界以下であるとされ、ブロモホルムについては、生の家きん肉で 0.005 µg/g、牛肉で 0.00006 µg/g が残留すると推定されている。(参照 4)

規格基準改正要請者によれば、後述の次亜臭素酸水②を使用した残留試験 (Ⅲ.1.(3)②c.及び④)において、ブロモホルムについては、牛肉では 18.8±11.1 µg/L が残留し、豚肉では残留値は検出限界以下であったとされている。また、クロロホルム、BDCM 及び DBCM については、牛肉及び豚肉では検出限界程度⁵であったとされている。(参照 6)

② 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、家きん肉を DBDMH を用いて処理する過程で、潜在的には少量の臭素酸が生成する可能性があるものの、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 4)

規格基準改正要請者によれば、臭素酸が発生するのは、臭化物がオゾンにより酸化された場合又は pH10 以上かつ臭化物が 12 時間以上高濃度で存在した場合であり、次亜臭素酸水②の製造条件下では臭素酸が発生する可能性はないとされている。(参照 6、11)

8. 食肉表面の脂質等への影響

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している。

⁵ 豚肉では全て検出限界以下とされている。牛肉ではクロロホルムは検出限界以下とされており、BDCM 及び DBCM は検出限界値に近い濃度 (2.40±0.34 µg/L 及び 2.68±0.74 µg/L) で検出されている。なお、検出限界値は全ての物質で 2.0 µg/L とされている。

(1) 次亜臭素酸処理 (FCN792)

FCN792⁶によれば、次亜臭素酸 300ppm で 30 秒間処理した牛肉及び未処理牛肉についてチオバルビツール酸反応物質 (TBARS) 値⁷及び脂肪酸プロファイルが測定されている。

その結果、TBARS はいずれの試料からも検出されず、脂肪酸プロファイルは、リノレイン酸が 4.5% から 1.4% に減少したが、それ以外については、処理試料及び未処理試料は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、単回分析であるため、偶発性の所見である可能性も考えられるとしている。FDA は、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認められておらず、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としている。(参照 12)

(2) 塩素処理からの推測 (FCN334)

① 脂肪酸の酸化

FCN334 によれば⁸、Food Additive Petition (FAP) 4A4433 において、家きんの皮膚及び筋肉に対する亜塩素酸塩 (150～1,200ppm) 及び塩素 (食鳥冷却水及び噴霧液中 25ppm 又は冷却水中 50ppm) 処理による酸化の影響について、調理の前後での TBARS 値が測定されている。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されている。

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 TBARS 値に変化がないとされている。

FCN334 によれば、次亜塩素酸及び次亜臭素酸の酸化還元電位は、それぞれ 1.49 V 及び 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に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等と考えられ、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。

⁶ 米国では、一部の添加物等について、個別製品ごとに 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 については複数の FCN が発出されている。

⁷ 試料中の TBA に反応する物質の量を意味し、試料の (過) 酸化状態の指標である。

⁸ FCN334 は、DBDMH を有効臭素濃度 100 ppm で家きん肉のチラー水に使用する目的で届出があったもの。これによれば、届出者から DBDMH そのものの TBA 値と脂肪酸プロファイルのデータの提出がなかったが、FDA は FAP4A4433 (Use of acidified aqueous solution of sodium chlorite in poultry processing) の塩素処理によるデータを参照したとされている。

② 脂肪酸のハロゲン化

FCN334 によれば、FAP4A4433 において、脂肪酸プロファイルの検討の結果、亜塩素酸塩や塩素の処置によると考えられる変化はほとんどないとされている。

FCN334 によれば、FAP4A4433 において、塩素処理を行った家きん肉から脂質を抽出し分析した結果、検出限界値（推定）16ppb において、塩化有機物の存在は確認できなかったとされている。

FCN334 によれば、塩素（原子量 35.5）及び臭素（原子量 79.9）の分子量の違いから、次亜臭素酸 100ppm（有効臭素濃度として）の使用濃度は、米国農務省（USDA）で定められた有効塩素限度 50 ppm よりも僅かに低く、次亜塩素酸及び次亜臭素酸の反応性は類似していることから、ハロゲン化物の生成についても同程度であるとされている。（参照 13）

規格基準改正要請者によれば、米国において、2010 年から食肉製品等に用いる処理水として次亜臭素酸水②が使用されているが、これまでにと体表面の色調や栄養成分に影響があったとする事例は報告されていないとされている。（参照 6）

9. 製造方法等

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水①は、DBDMH の一定量を水に溶解して製造されるとされている。（参照 5）

規格基準改正要請者によれば、次亜臭素酸水②は、臭化水素水溶液と、塩素供給源（次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム又は次亜塩素酸カルシウム）を食肉処理場内で混合し、製造するとしている。（参照 6）

10. 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

我が国において、次亜臭素酸水は添加物として指定されている。また、使用基準が設定されており、「次亜臭素酸水は、食肉の表面殺菌の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、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。」と規定されている。（参照 1）

（２）諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

次亜臭素酸水①について、米国では、DBDMH が、FCN 制度の下、食肉の加工助剤として、表 1 のように使用が認められている。（参照 14、15、16、17、18、19、20、21）

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 500 ppm 未満 （有効臭素濃度）
食鳥処理施設におけると体消毒、肉及び臓器の消毒並びに氷作成用の水への使用	最大濃度 450 ppm 未満 （有効臭素濃度）

次亜臭素酸水②について、米国では、FCN 制度の下、食肉の加工助剤として、表 2 のように使用が認められている。（参照 22、23、24）

表 2 米国における次亜臭素酸水②の使用基準

用途	使用量
食肉製品（食鳥製品を除く。）の処理に用いる水及び氷中への殺菌目的での使用	最大濃度 900 ppm 未満 （有効臭素濃度） 又は最大濃度 400 ppm 未満 （有効塩素濃度）
食肉製品（食鳥製品）の処理に用いる水及び氷中への殺菌目的での使用	最大濃度 450 ppm 未満 （有効臭素濃度） 又は最大濃度 200 ppm 未満 （有効塩素濃度）

② カナダにおける使用状況

次亜臭素酸水①について、カナダでは、DBDMH が、食肉の加工助剤として、表 3 のように牛及び食鳥のと体への使用が認められている。（参照 25、26、27）

表 3 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）
食鳥：食鳥処理施設のチラー水、と体	100 ppm 以下（有効臭素濃度）

の体表面及び内腔の洗浄、氷製造その他の処理施設での一般使用	
-------------------------------	--

次亜臭素酸水②について、カナダでは、食肉の加工助剤として、豚と体に対して 300ppm 以下（有効臭素濃度）で、牛と体に対して 900ppm 以下（有効臭素濃度）で、それぞれ使用が認められている。（参照 28）

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

次亜臭素酸水①について、オーストラリア及びニュージーランドでは、食品安全規約（Food Standard Code）に基づき、DBDMH が、加工助剤として、全ての食品への使用が表 4 のように認められている。（参照 29）

表 4 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

次亜臭素酸水②について、オーストラリア及びニュージーランドでは、食品への使用は認められていない。

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。

11. 国際機関等における評価

添加物「次亜臭素酸水」及び 7. に示す関連物質等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、DBDMH、臭化水素、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム及び次亜塩素酸カルシウムの評価は行われていない。また、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムの評価は行われていないが、関連する物質の評価がなされている。

① 次亜臭素酸水

2015 年 11 月、食品安全委員会は、次亜臭素酸水①について評価を行い、DMH の ADI を 1 mg/kg 体重/日、臭化物に関する ADI を 0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と設定し、それらを踏まえ、添加物「次亜臭素酸

水」については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断したとしている。(参照 30)

② クロロホルム

2009 年 8 月、食品安全委員会は、クロロホルムについて、清涼飲料水中の化学物質として評価し、TDI を $12.9\mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 31)

③ 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、TDI を $6.1\mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 32)

④ DBCM

2009 年 8 月、食品安全委員会は、DBCМ 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 33)

⑤ 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 34)

⑥ 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、発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 及び 10^{-6} に相当する摂取量を、それぞれ、3.57、0.357 及び $0.0357\mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定している。(参照 35)

⑦ 塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウム

a. 食品安全委員会による評価

塩化カリウムについては、2013 年 1 月、硫酸カリウムを添加物として評価した際に、塩化カリウムを被験物質とした DNA 損傷を指標とする試験、微生物を用いる復帰変異原性試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、急性毒性試験、反復投与毒性試験、発がん性試験、発生毒性試験の結果等も参照して、「入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL を得ることができる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養

素として摂取すべき目標量（18 歳以上の男女で 2,700～3,000 mg/人/日）が定められていること及び添加物「硫酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断」している。（参照 36）

塩化カルシウムについては、2016 年 9 月、炭酸カルシウムを添加物として評価した際に、塩化カルシウムを被験物質とした微生物を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、急性毒性試験、生殖発生毒性試験の結果等も参照して、「生体にとって特段問題となる毒性の懸念を示す知見は認められないと判断」している。また、塩化カルシウムを被験物質とした反復投与毒性試験の結果も参照して、「反復投与毒性について試験成績を検討した結果、（中略）NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた」としている。さらに、ヒトにおける知見も考慮して、「通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限值として、UF⁹ 1.5 を用い、ULS¹⁰として 2,000 mg/人/日とすることが適当と判断」している。（参照 37）

また、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲル-V 注射液）並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムについては、2009 年 1 月、動物用医薬品として評価し、「本製剤の主剤である塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムはいずれも食品あるいは食品添加物として指定されたものであり安全性が確認されている。また、主剤に含まれているナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素はヒトの生体内にイオン状態で存在するもので、酢酸は生体内で速やかに代謝されるものである。（中略）以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる」としている。

b. 日本人の食事摂取基準（2015 年版）

厚生労働省が 2014 年 3 月にとりまとめた「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討委員会報告書」において、以下のとおりナトリウム、カリウム及びカルシウムの耐容上限量に言及している。（参照 38）

⁹ 不確実係数（Uncertainty Factor）

¹⁰ 「サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值」の脚注が付されている。

(a) ナトリウム

通常の食事による主なナトリウムの摂取源は食塩（塩化ナトリウム）及び食塩を含有する調味料であるとしている。ナトリウムの場合は、健康障害のリスクの上昇よりも、生活習慣病の発症予防及び重症化予防が重要であるとした上で、目標量を設定しており、成人のうち 18 歳～49 歳及び 70 歳以上では、食塩相当量で男性 8.0 g/日及び女性 7.0 g/日としている。また、50 歳～69 歳については実際の摂取量も勘案して、食塩相当量で男性 8.5 g/日及び女性 7.5 g/日としている。なお、耐容上限量については、目標量が耐容上限量に近いものとして設定されているためそれまで設定されてこなかったとした上で、2015 年版でも設定していない。

(b) カリウム

カリウムは多くの食品に含まれているが、腎機能が正常であれば、カリウムのサプリメント等を使用しない限りは、過剰摂取になるリスクは低いと考えられるとした上で、耐容上限量を設定していない。

(c) カルシウム

カルシウムアルカリ症候群の症例報告において、3,000 mg/日以上のカルシウムの摂取により血清カルシウムが高値を示していたことを基に、「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」と同様に、不確実性因子を 1.2、最低健康障害発現量を 3,000 mg とし、耐容上限量を 2,500 mg としている。なお、この値は摂取の目標とするべき値ではないとしている。また、17 歳以下の耐容上限量については、十分な報告がないことから設定していないが、このことは、多量摂取を勧めるものでも多量摂取の安全性を保証するものでもないと補足している。

(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 について評価がなされている。また、塩素含有殺菌剤等の使用時に生成される可能性のあるトリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸について評価がなされている。なお、臭化物については評価はなされていない。（参照 4）

a. DMH

FAO/WHO（2008）によれば、DMH について、各種毒性試験のうち最も

低い NOAEL である 100 mg/kg 体重/日と DMH の推定最大ばく露量 0.013 mg/kg 体重/日との間には相当のマージン (8,000) が存在することから、ヒトの健康上の懸念はないとしている。(参照 4)

b. クロロホルム

FAO/WHO (2008) によれば、塩素で浸漬処理した食鳥肉由来のクロロホルムの推定最大ばく露量は 0.73 µg/kg 体重/日であり、これを飲料水からのクロロホルムの推定最大摂取量 (0.53 µg/kg 体重/日) に加えても、クロロホルムの TDI 10 µg/kg 体重/日を相当に下回るとしている。(参照 4)

c. BDCM

FAO/WHO (2008) によれば、BDCM について、ラット 2 年間経口投与試験 (NTP (1987)) において発がん性が認められた 50 mg/kg 体重/日と BDCM の推定最大ばく露量 0.001 µg/kg 体重/日との間には相当のマージン (50,000,000) が存在すること、及びマウス及びラット 2 年間経口投与試験 (NTP (2006)) において最高用量の 25 及び 36 mg/kg 体重/日まで毒性が認められていないことから、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 4)

d. DBCM

FAO/WHO (2008) によれば、DBCМ の推定最大ばく露量 0.001 µg/kg 体重/日は、マウス 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) を基にして設定された TDI 21.4 µg/kg 体重/日を相当に下回ることから、DBCМ の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性はないとされている。(参照 4)

e. ブロモホルム

FAO/WHO (2008) によれば、ブロモホルムの推定最大ばく露量 0.013 µg/kg 体重/日は、ラット 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) を基にして設定された TDI 17.9 µg/kg 体重/日を相当に下回ることから、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ないとされている。(参照 4)

f. 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、7.(5)②のとおり、喫食時には食肉に残留しないことから、ヒトの健康上の懸念はないとされている。(参照 4)

② JMPR

1967 年、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は、臭化物イオン

(Br) の ADI として 0～1 mg/kg 体重/日¹¹を勧告し、1988 年に再確認している。(参照 39、40)

③ JECFA

1973 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は、塩化カルシウムについて ADI を特定しない (not limited) と評価している。(参照 41)

1979 年、JECFA は、塩化カリウムについて ADI を特定しないと評価している。(参照 42)

④ WHO

WHO は、「成人及び小児におけるナトリウム摂取量のガイドライン (2012)」において、高血圧、心臓疾患等の非感染性疾患への危険性を低減するために塩化ナトリウム (食塩相当量) の摂取基準を成人では 5 g 未満/日と設定している。(参照 43)

(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 及び DMH を始めとする 114 の化合物を含む。) について、下記のとおり、包括的な評価を行っている。

2004 年、EPA は、ハロヒダントイン類について、chronic Population Adjusted Dose (cPAD)¹²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 44)

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 45)

(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

2000 年、オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA)¹³は、DMH について評価を行い、ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日¹⁴と設定している。(参照 46)

2012 年、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (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、

¹¹ 毒性影響を生じない量として、ラット 240 ppm (12 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして))、ヒト 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) とされているが、安全係数は不明。

¹² 特定の集団に対する ADI に相当する指標

¹³ 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。

¹⁴ 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されたとされている。

生殖時期にある女性に対し 0～1mg/kg 体重/日と設定している。(参照 44、47)

(5) 欧州における評価

1997 年、欧州医薬品審査庁 (EMEA)¹⁵は、臭化ナトリウムについて評価を行い、ADI を 0～0.4mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) と設定している。(参照 48)

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イオンの ADI 0～1 mg/kg 体重/日が収載されている。(参照 49)

12. 評価要請の経緯

2015 年 6 月、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 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、厚生労働省から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、同年 11 月、11.(1)①のとおり、次亜臭素酸水①に係る食品健康影響評価が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに通知された。

今般、添加物「次亜臭素酸水」について、厚生労働省に規格基準の改正の要請がなされ、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、厚生労働省から食品安全委員会に対して、次亜臭素酸水②に係る食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

13. 添加物規格基準改正の概要

添加物「次亜臭素酸水」の規格基準の改正案については、表 5 のとおりである。(参照 6)

表 5 添加物「次亜臭素酸水」に関する規格基準及び改正案

	改正案	現行
成分規格	定 義 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、又は、臭化水素 と、次亜塩素酸ナトリウム、次 亜塩素酸カリウム若しくは次 亜塩素酸カルシウムを混合す	定 義 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。

¹⁵ 現在は欧州医薬品庁 (European Medicines Agency (EMA)) に改称。

	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。	
--	--------------------------------	--

なお、厚生労働省は、「次亜臭素酸水は、食肉の表面殺菌の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 0.90 g 以下、食鳥肉にあつては浸漬液又は噴霧液 1kg につき 0.45 g 以下でなければならない」という現行の使用基準を変更する予定はないとしている。

II. 安全性に係る知見の概要

指定等要請者及び規格基準改正要請者からは、添加物「次亜臭素酸水」又は次亜臭素酸についての知見は提出されなかった。

本委員会としては、I.6.及び7.の次亜臭素酸水の安定性及び関連物質等に係る知見等より、次亜臭素酸水①の安全性を検討するに当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を参照することとした。

本委員会としては、I.6.及び7.の次亜臭素酸水の安定性及び関連物質等に係る知見等を踏まえ、また、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムについては通常の食品に含まれる成分であり、既に本委員会の食品健康影響評価及び厚生労働省における食事摂取基準の策定等において関連する物質の耐容上限量等の検討がなされており、その後、新たな知見が提出されていないことも踏まえ、次亜臭素酸水②の安全性を検討するに当たっては、臭化物に関する試験成績を参照することとした。

また、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸については、食品安全委員会それぞれ 2009 年及び 2008 年に評価が行われており、指定等要請者及び規格基準改正要請者によれば、それ以降の新たな知見は認められていない。

1. 体内動態

(1) DMH

① ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（HPVIS¹⁶（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 6 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。

¹⁶ 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）」と記載する。

表 6 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及び各組織における残留量を合計した ^{14}C 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。両投与群において体内動態に性差は認められなかった。

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。そのほかに 1 種類の微量代謝物¹⁷が認められ、尿中総放射能の 2.5%を占めた。

20 mg/kg 投与群における ^{14}C の組織分布を調べたところ、全例で放射能の検出値は 20ppb 未満であり、100 mg/kg 投与群においては、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。雄の方が雌と比べて、腎臓の放射能が高い傾向が認められたが、骨組織中濃度は雌雄とも同程度であった。(参照 50)

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 [^{14}C] DMH を表 7 のような投与群を設定して、強制経口又は静脈内投与する 4 つの試験が実施されている。

表 7 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 ¹⁸ 、単回の標識 DMH の経口投与
試験 4	単回静脈内低用量：100 mg/kg 体重

その結果、投与 7 日後までの ^{14}C の排泄率は尿中で 90～96%、糞便中で 1.4%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。雌雄で吸収、分布及び排泄に違いはみられなかった。

また、尿中総放射能の 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。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。(参照 51)

③ まとめ

¹⁷ 詳細は不明。

¹⁸ 1～7 日は 100 mg/kg 体重/日、8～14 日は 80 mg/kg 体重/日。

以上から、DMH は速やかに吸収され、ほとんど代謝を受けず、未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられた。

(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 2 日前の妊娠マウスに [^{82}Br] 臭化アンモニウムを単回静脈内投与し、5 分～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により調べる試験が実施されている¹⁹。

その結果、 ^{82}Br の排泄は遅く、経時的な減衰は僅かであった。血中濃度は高値が持続し、多くの臓器及び組織中濃度を上回った。 ^{82}Br は徐々に中枢神経系に移行した。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。 ^{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。(参照 40、52)

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摂取量をそれぞれ 10、28、55、91 及び 144 mg/日に変化させて、14 日後まで臭化物の血漿中濃度²⁰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。(参照 40、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 8 用量設定

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

¹⁹ 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。

²⁰ 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。

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は存在していないとされている。(参照 40、54)

c. 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）(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（8g/kg 食餌）及び低塩化物食摂取群（1g/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においては投与 3 週後までに、低塩化物投与群においては投与約 8 週後までにそれぞれプラトーに達した。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、腎臓及び脳中の臭化物濃度についても同様であった。(参照 40、55、56)

③ まとめ

以上から、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移行したが、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。また、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。

2. 毒性

(1) DMH

① 遺伝毒性

DMH に関する遺伝毒性の試験成績は、表 9 のとおりである。

表 9 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 (CHO) 細胞	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 44、57)

			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 cerevisiae</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 58)
	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) で引用) (参照 44、59)
	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 1,000 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 60)
	MLA (<i>in vitro</i> , GLP)	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) (参照 44、61)
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 62)
		CHO 細胞	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 44、63)
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i> , GLP)	CD ラット (各群雌雄各 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 64)

本委員会としては、*in vitro* の DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常についての試験結果並びに *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 10 のような報告がある。

表 10 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	45、65 (HPVIS (2013)) (Mayhew (1980) (未公表))、 EPA (2007) で引用)

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 (HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)、EPA (2004) で引用)、GLP)

CD マウス (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 11 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 11 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) ²¹	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 66)

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 又は 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

²¹ EPA の記載を参照。

44)

本委員会としては、血中 ALP 活性の上昇については、対照群の ALP の値に広い範囲の生物学的な変動があること、サンプル数が少ないこと及び病理組織学的な変化が認められないことから、毒性とは判断せず、本試験における NOAEL を最高用量である 50,000 ppm（雄：10,057 mg/kg、雌：14,972 mg/kg 体重/日）と判断した。

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

CD マウス（各群雌雄各 10 匹）に DMH を、表 12 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 12 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） ²²	雄：0、182、628、1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、1,676 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 67）

本委員会としては、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。

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

CD マウス（各群雌雄各 20 匹）に DMH を、表 13 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。

²² 著者による換算。

表 13 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) ²³	雄：0、686～1,033、2,799～4,324、7,178～11,426 mg/kg 体重/日 雌：0、917～1,213、3,565～5,109、9,254～14,348 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 投与群の雌で明らかな副腎の脂質沈着。

なお、この脂質沈着は対照群及び全投与群でも同様の頻度で認められており、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とされている。

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認められなかった。

Naas によれば、50,000ppm 投与群の副腎の脂質沈着の程度は増加しており、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 68)

本委員会としては 50,000 ppm 投与群の雌で認められた明らかな副腎の脂質沈着について、対照群及び全投与群でも同様の頻度で認められたとされているものの、病変の程度及び発生頻度が確認できないことから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

(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 14 のような投与群を設定して、4 週間強制経口投与する試験が実施された。

表 14 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
------	---

²³ HPVIS の記載を参照

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 12,500 mg/kg 体重/日の雌で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。体重及び摂餌量に一過性の影響（投与開始から 2 週間）。
- ・ 9,000 mg/kg 体重/日以上以上の雌で被験物質由来の沈鬱及び流涎（少数個体）並びに子宮内液体貯留。

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 69）

本委員会としては、本試験は 9,000 及び 12,500mg/kg 体重/日において、子宮内液体貯留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、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

（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 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）、2,000、5,000、10,000 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。

- ・ 10,000 mg/kg 体重/日投与群で、腎臓病変に伴う肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑²⁴、ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加。雄で、平均体重の僅かな減少（試験 7 週以後）、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）及び血中コレステロール値の増加。雌で、平均摂餌量の増加（試験 5 週以後）、血小板数の減少及び血中アルブミン値の増加。
- ・ 5,000 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎臓病変に伴う尿中のタンパク及び赤血球の検出率の僅かな増加。雄で、血小板数の減少。
- ・ 5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、用量依存的な腎重量の増加を伴う尿路結石症（腎盂結石症（1 匹；瀕死のため安楽死））。
- ・ 2,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、用量依存的な腎重量の増加

²⁴ 被験物質が高濃度であることによるとされている。

及び慢性間質性腎炎を伴う腎盂結石症の発生率の増加。

なお、試験期間中、対照群の雌 1 例及び 10,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が、投与時の外傷により死亡して発見されたとされている。

Mayhew によれば、本試験における NOAEL は 2,000mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 70)

本委員会としては、本試験で認められた尿路結石症は腎重量増加及び病理組織学的変化を伴うものであるが、この所見が毒性であるかどうか判断するに当たっては、本試験における病変の発生頻度、程度及び用量依存性並びに尿の性状及び pH に関する情報が必要であると考えた。しかし、これらの詳細は不明であることから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

(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 16 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 16 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、臓器重量及び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/日投与群の雄で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の増加。
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の僅かな増加。

なお、Laveglia によれば、これらの所見については、本ラット系統で散発的にこの所見が認められることから、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。

米国化学工業協会 (ACC) ²⁵によれば、本試験における NOEL は 2,000

²⁵ 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

mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 71)

本委員会としては、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。

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

SD ラット (各群雌雄各 15 匹) に DMH を、表 17 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 17 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。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、体重減少²⁶及び摂餌量の減少。
なお、投与との関連性は明らかにならなかったとされている。
- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝の絶対及び相対重量の減少。
- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、体重の増加傾向、摂餌量の増加傾向及び肝重量の増加。

肝重量の減少及び増加については、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については、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されている。

なお、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。

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。

Federici によれば、1,000mg/kg 体重/日までの用量で毒性はない、又は僅かであるとされている。(参照 72)

本委員会としては、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。

報収集を行っている。

²⁶ 重量の差は試験 63 日目では 8% に達し、有意差が生じた。

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

ビーグル犬 (各群雌雄各 2 匹) に DMH を、表 18-1 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 18-1 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 18-2 のとおりである。

表 18-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (雄)
2,000 mg/kg 体重/日	両側眼瞼下垂及び運動失調 (1 匹) 精巣及び精巣上体平均重量の低下 ²⁷

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 73)

本委員会としては、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。

(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 19 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 19 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) ²²	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、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。

²⁷ 病理組織学的な所見は認められなかった。

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：1,650 mg/kg 体重/日）の継続的な混餌投与に対して十分な耐容性が認められたとされている。（参照 74）

本委員会としては、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。

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

ビーグル犬（各群雌雄各 6 匹）に DMH を、表 20 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 20 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、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認められなかったとされている。

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 75）

本委員会としては、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。

b. 慢性毒性試験

（a）マウス 18 か月経口投与/発がん性併合試験（Hermansky and Loughran（1994）（未公表）（EPA（2004）、FAO/WHO（2008）²⁸で引用）、GLP）

CD マウス（各群雌雄各 60 匹）に DMH を、表 21-1 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 21-1 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） ²²	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日

²⁸ 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、本試験を引用したものと考えた。

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 19-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・ 僅かな体重減少及び体重増加抑制（雄） ・ 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 ²⁹ （雌）

Hermansky and Loughran によれば、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るとしており、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 76）

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 44）

FAO/WHO（2008）によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄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 4）

本委員会としては、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

（b）マウス 18 か月経口投与/発がん性試験（HPVIS（2013）（Naas（1996）（未公表）、EPA（2004）、FAO/WHO（2008）²⁸で引用）、GLP）

CD マウス（各群雌雄各 80 匹）に DMH を、表 22 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 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。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の増加及び雄で体重の僅かな減少³⁰。

²⁹ 対照群と投与群の生存個体との比較による。

³⁰ HPVIS（2013）に当該所見の記載はないが、FAO/WHO（2008）に記載があった。

また、生存率及び一般状態において、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 NOAEL は 1,000mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 77)

EPA (2004) によれば、本試験における NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 6)

FAO/WHO (2008) によれば、1,000mg/kg 体重/日投与群の雄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、本試験における NOEL を 320 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 4)

本委員会としては、体重の変化は僅かであることから、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。

(c) ラット 104 週間経口投与/発がん性併合試験 (Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ²⁸ で引用)、GLP) CD ラット (各群雌雄各 60 匹) に DMH を、表 23-1 のような投与群を設定して、104 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 23-1 用量設定

用量設定	0 (対照群 1)、0 (対照群 2) ³¹ 、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 23-2 のとおりである。

表 21-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (雄)
1,000 mg/kg 体重/日	・ 顎下リンパ節過形成の発生率の増加

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、投与終了前 2~3 か月に僅かな体重減少及び体重増加抑制。
- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、生存期間の減少。

³¹ 2 群の対照群 (同条件) が設定されている。

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、生存期間が減少したことによる二次的変化の可能性があるとされている。しかし、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存期間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期間は、過去数年にわたり減少し続けており、1,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重の減少及び生存期間の減少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。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた顎下リンパ節過形成の発生率の増加については、高頻度ではなく、偶発的なものとされている。

なお、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認められなかったとされている。

Hermansky and Benson によれば、生存期間及び体重減少を基に、本試験の NOEL は 300 mg/kg 体重/日又は 1,000 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 78)

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において体重の減少と体重増加抑制が認められたこと、雄において投与 24 か月後に顎下リンパ節過形成の発生率が増加したことを基に、本試験の 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 44)

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において体重減少及び雄において体重増加抑制が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の、特に雄において有意に生存期間が減少したことを基に、本試験における NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 4)

本委員会としては、本試験における NOAEL について、雌 1,000 mg/kg 体重/日、雄 300 mg/kg 体重/日と判断した。

(d) ラット 52 週間又は 104 週間経口投与/発がん性併合試験(HPVIS(2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ²⁸ で引用)、GLP)

CD ラット (各群雌雄各 100 匹) に DMH を、表 24 のような投与群を設定して、各 20 匹について 52 週間、各 80 匹について 104 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 24 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/日以上投与群において、会陰部の黄色着色の用量依存的及び継時的な増加並びに摂餌量の増加。

Naas によれば、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群において認められた会陰部の黄色着色の用量依存的及び継時的な増加については、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、食餌中の栄養価が低下したことが原因であると考えられている。

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認め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/日投与群において認められた会陰部の黄色着色について、他に毒性学的所見が認められないことから、毒性所見でないとして NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日としている。(参照 79)

EPA (2004) によれば、NOAEL を 320 mg/kg 体重/日と判断している。1,000 mg/kg 体重/日投与群の初期 (52～79 週) の死亡動物についての、雌雄における脳下垂体の肥大及び乳瘤の増加、雌における初期の死亡率の増加、並びに雄における精巣フィブリノイド変性を基に、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 44)

FAO/WHO (2008) によれば、320 mg/kg 体重/日投与群の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 4)

本委員会としては 320 mg/kg 体重/日以上投与群において認められた会陰部の黄色着色については、尿による着色の可能性もあるが、詳細が確認できなかった。EPA が判断の根拠とした所見については、104 週では認められていない可能性もあるが、詳細が確認できなかった。以上から、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

(e) イヌ 1 年間経口投与試験 (Goldenthal (1995) (未公表) (EPA (2004) で引用)、GLP)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に DMH を、表 25-1 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 25-1 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) ²²	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 25-2 のとおりである。

表 25-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (雄)
40,000 ppm	副腎の絶対重量及び体重、脳と比較した相対重量の増加並びに軽度の副腎皮質肥大

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 40,000 ppm 投与群において、僅かな体重減少³²。

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

Goldenthal によれば、40,000 ppm 投与群において認められた所見に基づき、本試験における NOEL は 12,000 ppm であったとしている。(参照 80)

EPA (2004) によれば、40,000 ppm 投与群の雄で認められた副腎腺の拡大及び副腎皮質肥大に基づき、本試験における NOAEL は 12,000 ppm (342 mg/kg 体重/日) であったとしている。(参照 44)

本委員会としては、本試験における NOAEL を雄 12,000 ppm (341.6 mg/kg 体重/日)、雌 40,000 ppm (1,352.1 mg/kg 体重/日) と判断した。

(f) イヌ 1 年間経口投与試験 (HPVIS (2013) (Chengelis (1995) (未公表)、EPA (2004) で引用)、GLP)

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に DMH を、表 26 のような投与群を設定して、1 年間経口投与 (カプセル) する試験が実施されている。

³² 統計学的な有意差なし。

表 26 用量設定

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

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

ACC によれば、本試験における NOEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 81)

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 44)

本委員会としても、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。

④ 発がん性

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 (2.(1)③b.(a)) 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 76)

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 44)

本委員会としても、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 104 週間経口投与/発がん性併合試験 (HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ²⁸ で引用)、GLP) (再掲)

上述 (2.(1)③b.(d)) の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化は認められなかった。

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 79)

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、発がん性はないとされている。（参照 44）

本委員会としても、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。

c. ラット 104 週間経口投与/発がん性併合試験（Hermansky and Benson（1994））（EPA（2004）で引用）、GLP）（再掲）

上述（2.(1)③b.(c)）の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化は認められなかった。

Hermansky and Benson 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 78）

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 44）

本委員会としても、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。

⑤ 生殖発生毒性

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

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、混餌投与する試験が実施されている。

F₀ 世代では、交配前 10 週間、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、分娩及び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ときから交配前 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。親動物及び児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 27 用量設定

用量設定	0（対照群）、2,000、6,000、20,000 ppm
------	-------------------------------

(mg/kg 体重/日 として換算) ²¹	(交配前期間) 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、雄で体重増加及び妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加。
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₁ 親動物では、雄及び妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加。
- ・ 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。）。

なお、20,000ppm 投与群の F₀ 親動物及び F₁ 親動物において、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。

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並びに繁殖性及び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及び摂餌量の増加並びに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 82）

EPA（2004）によれば、20,000ppm 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 及び F₁ 雌親動物における体重及び体重増加量には、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、20,000ppm 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当たる 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。以上から、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 44）

本委員会としても、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 28-1 のような投与群を設定して、強制経口投与する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。親動物及び児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 28-1 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 28-2 のとおりである。

表 28-2 毒性所見

投与群		毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	F ₂ 児動物	・ 生存率の低下
500 mg/kg 体重/日以上	F ₁ 児動物	・ 哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	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

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/日投与群の F₀ 及び F₁ 雄親動物において、腎臓重量（体重比）の増加。Nemec によれば、その重量増加は僅か（6～7%）であり、腎臓に被験物質投与と関連した病理組織学的異常が認められないこと及び同投与群の雌親動物では同様の変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理的変動であるとされている。
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 親動物の雄において投与 1～4 週（交配前期間）の体重及び摂餌量の低下。

なお、F₀ 及び F₁ 親動物について、生存率、一般状態、体重、摂餌量及び繁

殖性の指標（受胎率、妊娠期間及び出産率）に関して、被験物質投与に関連すると考えられる影響は認められなかったとされている。F₁児動物について、生存同腹児数、生存率、性比及び一般状態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れている。F₂児動物について、生存同腹児数及び性比に被験物質投与の悪影響は認められなかったとされている。

Nemec によれば、親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と判断されている。（参照 83）

本委員会としては、F₁雄動物において交配前 10 週間の期間中の前半 4 週間に認められた体重及び摂餌量の低下については、哺育期における影響と考え、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 1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と判断した。

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

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 DMH を表 27 のような投与群を設定して、妊娠 6～15 日まで強制経口投与する試験が実施されている。

表 29 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、死亡、流産、早産及び最終と殺前に試験から離脱した母動物は認められなかった。妊娠 21 日の最終と殺時には、各群で 23～25 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、最終と殺時体重、妊娠子宮重量、補正体重（最終と殺時体重から妊娠子宮重量を減じた値）、補正体重増加量及び肝重量（絶対重量及び相対重量）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。

腹ごとの胎児体重、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 84）

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 44）

本委員会としては、母動物の体重推移等から、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 は本試験の最高用量である 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）（未公表））、GLP）

SD ラット（約 13 週齢の雌を交配に用い、各群で交尾が確認された雌 25 匹）に DMH を、表 30-1 のような投与群を設定して、妊娠 6～19 日に強制経口投与する試験が実施されている。

表 30-1 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 30-2 のとおりである。

表 30-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
4,500 mg/kg 体重/日	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/日以上	母動物	・体重増加抑制
	胎児	・体重減少 ・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

Rodwell によれば、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/日投与群においては、催奇形性によると考えられる重篤な奇形の出現及び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 85)

本委員会としては、2,000 mg/kg 体重/日以上 of 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 (HPVIS (2013) (Nemec (1992) (未公表)、EPA (2004)、EPA (2007)、FAO/WHO (2008) ²⁸ で引用)、GLP)

New Zealand White ウサギ（各群に人工授精した雌 20 匹）に DMH を、表 31-1 のような投与群を設定して、妊娠 6～18 日に強制経口投与する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。子宮及び卵巣を検査し、胎児数、早期及び後期吸収胚数、着床数並びに黄体数を記録し、妊娠子宮重量及び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 31-1 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 31-2 のとおりである。

表 31-2 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 日間及び投与終了時まで)
	胎児	・ 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/日以上	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、全ての投与群において、被験物質投与に関連した母動物の死亡は認められず、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、全投与群において、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。Nemec によれば、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認められていることから、被験物質投与に関連した奇形と判断されている。また、500及び1,000mg/kg体重/日投与群において、仙椎前椎骨数が27と認められた胎児の出現頻度が増加し、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500mg/kg体重/日、発生毒性に係るNOAELは100mg/kg体重/日と判断されている。(参照86)

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500mg/kg体重/日、発生毒性に係るNOAELは100mg/kg体重/日と評価している。(参照44)

EPA(2007)は、本試験における、発生毒性に係るNOAELは100mg/kg体重/日と評価している。(参照45)

FAO/WHO(2008)によれば、500mg/kg体重/日以上投与群の胎児で認められた仙椎前椎骨数27(骨格変異)の出現頻度の増加を基に、本試験におけるNOAELを100mg/kg体重/日と判断している。(参照4)

本委員会としても、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500mg/kg体重/日、発生毒性に係るNOAELは100mg/kg体重/日と判断した。

また、1,000mg/kg体重/日投与群の結果から、ウサギにおいて、非常に高い用量を投与した場合に催奇形性を示す可能性があると考えた。

⑥ ヒトにおける知見

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。

⑦ アレルゲン性

a. マウス膝窩部リンパ節反応試験 (Michaelら(1988))

C57マウス及びBALB/cマウス(それぞれ各群雌各5匹)にDMHを踵の皮下に注射し、膝窩部リンパ節反応を調べる試験が実施されている。

その結果、アレルゲン性の指標の一つであるpopliteal lymph node (PLN)反応値はC57マウスにおいて、対照群と比較して変化がない又はほんの僅かに増加し、BALB/cマウスにおいて、僅かに抑制されたとされている。(参照87)

(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 32 のとおりである。

表 32 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 40)
	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 88)

本委員会としては、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験で複数の陰性結果があることから、臭化物について直接的な変異原性はないと考えた。加えて、臭化物について、他に遺伝毒性試験に関する報告が得られておらず、JMPR (1988) は復帰突然変異試験成績のみを参照している。

以上から、本委員会としては、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。

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 33 のような報告がある。

表 33 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	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	5,020	40、89 (Voss ら (1961) (JMPR (1988) で引用))
マウス (不明)	7,000	40、90 (Gross ら (1955) (JMPR (1988) で引用))
ラット (雌雄)	3,500	40、91 (Smith ら (1935) (JMPR (1988) で引用))

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 34 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 34 用量設定

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

その結果、以下のような所見が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、腎臓及び肝臓における、塩化物の約 50%の臭化物への置換、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。

なお、摂餌量、飲水量、体重増加及び病理組織学的変化において、投与に関連すると考えられる影響は認められなかったとされている。(参照 40、92)

本委員会としては、本試験では、肝臓、腎臓及び脳を病理組織学的検査の対象としており対象臓器が限られたものであること及び試験に用いた動物数が少ないこと等から、NOAEL の判断はできないと判断した。

(b) ラット 90 日間経口投与試験 (van Logten ら (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 35 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 40、56、93)

表 35-1 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 35-2 のとおりである。

表 35-2 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 (試験期間中) ・ 好中球の増加	・ 後肢の協調運動失調 ・ 身づくろいの減少 ・ 体重増加抑制 (最初の 6 週間) ・ 好中球の増加

	・甲状腺の相対重量増加 ・副腎の相対重量の増加 ・精子形成低下 ・副腎の束状帯における空胞の減少³³	・胸腺重量低下 ・卵巣の黄体数の減少
4,800 ppm 以上	・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
1,200 ppm 以上		・甲状腺の相対重量増加

本委員会としては、副腎の束状帯における空胞の減少については、文献により認められた用量が異なっているものの、19,200ppm 投与群のみで副腎の相対重量の増加が認められていることから、空胞の減少についても19,200 ppm 投与群のみを毒性所見と判断した。

本委員会としては、本試験における NOAEL を雄 1,200 ppm、雌 300 ppm と判断した。

（c）参考資料

以降の知見については、餌に低塩化物飼料を用いており、臭化ナトリウム摂取の効果だけでなく、低塩化物の作用も考慮しなくてはならないため、臭化物の亜急性毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

○ ラット 4 週間経口投与試験（Kroes（1974）（JMPR（1988）で引用））

Wistar ラット（各群雌雄各 5 匹）に臭化ナトリウムを、表 36 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³⁴に添加して投与した。

表 36 用量設定

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

³³ van Logten ら（1976）によれば、19,200ppm 投与群のみで認められたとされているが、van Logten ら（1974）によれば、全投与群で認められたとされている。また、JMPR（1988）は本所見について用量依存性は明らかでないとしている。

³⁴ 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）。

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 19,200 ppm 投与群において、全ての動物が 12 日目までに死亡、摂餌量の減少³⁵及び体重増加抑制。
- ・ 4,800 ppm 投与群において、5 例（雄 2 例、雌 3 例）が 22 日目までに死亡、摂餌量の減少³⁵及び体重増加抑制。
- ・ 4,800 ppm 投与群の雄において、脳の相対重量の増加。
- ・ 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。
- ・ 75 ppm 投与群以上の雄において、腎の相対重量の増加。

なお、300 ppm 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。（参照 40、94）

○ ラット 90 日間経口投与試験（van Logten ら（1976）（JMPR（1988）で引用））（再掲）

Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 37 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³⁶に添加して投与した。

表 37 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。（参照 40、56）

- ・ 2,000 ppm 投与群において、雌雄各 3 例の死亡、身づくろいの減少、後ろ足の運動失調、体重増加抑制、好中性顆粒球の割合及び総数、総白血球数の増加唾液腺の分泌活性の低下並びに心臓及び脳の相対重量の増加。
- ・ 2,000 ppm 投与群の雄において、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並びに精子形成障害。
- ・ 2,000 ppm 投与群の雌において、脳下垂体及び子宮の相対重量の減少、黄体の減少並びに子宮成熟の遅延。
- ・ 500 ppm 以上投与群において、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並びに脾臓におけるチモゲン顆粒の減少。
- ・ 500 ppm 以上投与群の雌において、腎石灰化の消失。

³⁵ 観察可能な匹数が少なく、有意差検証をすることができなかったとされている。

³⁶ 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。

b. 亜急性毒性試験（甲状腺及びその他の内分泌系）

（a）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 38-1 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 38-1 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 38-2 のとおりである。

表 38-2 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） ・ T₄ 量の低下（投与 4 週間後）

Loeber らによれば、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 40、95）

JMPR は、甲状腺における、本試験の NOAEL を 300 ppm（12mg /kg 体重/日（臭化物イオンとして））と判断している。（参照 40）

本委員会としては、本試験は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であるものの、2.(2)③a.(b)の亜急性毒性試験において、臭化物の影響は甲状腺で認められると考えられたことから、JMPR の判断を是認し、本試験における NOAEL を 300 ppm（12mg /kg 体重/日（臭化物イオンとして））と判断した。

c. 慢性毒性試験

(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 39 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。

表 39 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ²²	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。
- 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、本所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。
- 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、Mitsumori らは、本所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。

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。(参照 96)

本委員会としては、本試験で見られた上述の所見についての詳細は不明であること及び本試験は単用量の試験であることから、NOAEL を得られないと判断した。

④ 発がん性

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

2.(2)③c.(a)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 96)

本委員会としては、本試験で認められた上述の所見についての詳細は不明であること及び本試験は単用量の試験であることから、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

a. ラット三世代生殖毒性試験 (van Leeuwen ら (1983b) (JMPR (1988) で引用)) (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 40-1 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試験が実施されている。

表 40-1 用量設定³⁷

用量設定	0 (対照群)、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	0、3.75、15、60、240、960 mg/kg 体重/日 (臭化ナトリウムとして) ³⁸ 0、3、12、48、192、768 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) ³⁹

各投与群で認められた毒性所見は表 40-2 のとおりである。

表 40-2 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。) ・ 雌 : 血清 T ₄ 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%) ・ 雌 : 血清 T ₄ 濃度の低下
	1200 ppm 以上	・ 雄 : 血清 T ₄ 濃度の低下 ・ 雌 : 副腎相対重量の減少

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 300 及び 75ppm 投与群の雄において、血清 T₄ 濃度の低下が認められたが、再現性はなかったとされている。

1,200 ppm 投与群及びそれ以下の用量の投与群において、繁殖成績 (受胎

³⁷ 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。

³⁸ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット (老)	0.4	20	50

³⁹ 分子量又は原子量 (臭化ナトリウム 102.89、臭素 79.9) から換算。

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認め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、異常は認め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 投与群の雌雄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、更に対照飼料を 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%) 及び離乳率 (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 54)

本委員会としては、親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 300 ppm、生殖毒性に係る NOAEL は 1,200 ppm、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 1,200 ppm と判断した。

⑥ ヒトにおける知見

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 (臭化物イオンとして)) 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 40、97)

本委員会としては、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 41 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、特に神経生理学的及び内分泌学的な影響を、二重盲検法で調べた試験が実施されている。

表 41 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)
------	------------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 4 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 以上の投与群で、散発性の悪心。なお、本試験は通常の食事由来による摂取形態とは異なり、一度に投与しているため生じたとされている。
- ・ 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群で、血清 T₄ 及びトリヨードチロニン (T₃) の増加。なお、その濃度は正常の範囲内であったとされている。
- ・ 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群で、脳波 (EEG) 及び視覚誘発反応を含む神経生理学的データから、様々な波形の振幅及び平均周波数の変化。なお、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 40、98、99)

本委員会としては、4 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 以上の投与群で認められた散発性の悪心について、Sangster らの考察を是認し、客観的な所見でないことも併せて考慮すると、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 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、表 42 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 42 用量設定

用量設定	0 (対照群)、4、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)
------	------------------------------------

その結果、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群の女性について、EEG の定量分析で、僅かな影響が認められたとされている。(参照 40、100)

本委員会としては、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 9 mg /kg 体重/日 (臭化物イオンとして) と判断した。

d. 介入試験まとめ

Sangster らは、以上の試験から、NOEL を 4 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) と判断している。

JMPR は、以上の試験において神経生理学的及び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 9mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と判断している。

本委員会としても、ヒトの知見における NOAEL を 9mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）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①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

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 時間ばく露し、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、ばく露部位において明確な紅斑、浮腫及び変色が認められたが、投与後 48 時間から 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、紅斑性痂皮及び腐蝕性が認められ、残りの 1 例ではばく露後 1 時間後に軽い浮腫のみが認められたが、ばく露後 24 時間後までには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⁴⁰は 4.3 と算定されている。（参照 101）

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（各群各 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）（感作ばく露）し、最初の塗布から 27 日後に、0.5%DBDMH 水溶液を単回塗布（惹起ばく露）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）には惹起ばく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ばく露 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、Moore によれば、DBDMH は皮膚感作性物質と

⁴⁰ 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。

は考えないと判断されている。(参照 102)

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

I 6.及び 7.の次亜臭素酸水の安定性及び関連物質等に係る知見から、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当たっては、次亜臭素酸、DMH、臭化物、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）、臭素酸塩、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムについて検討を行った。

1. 最終食品への残留

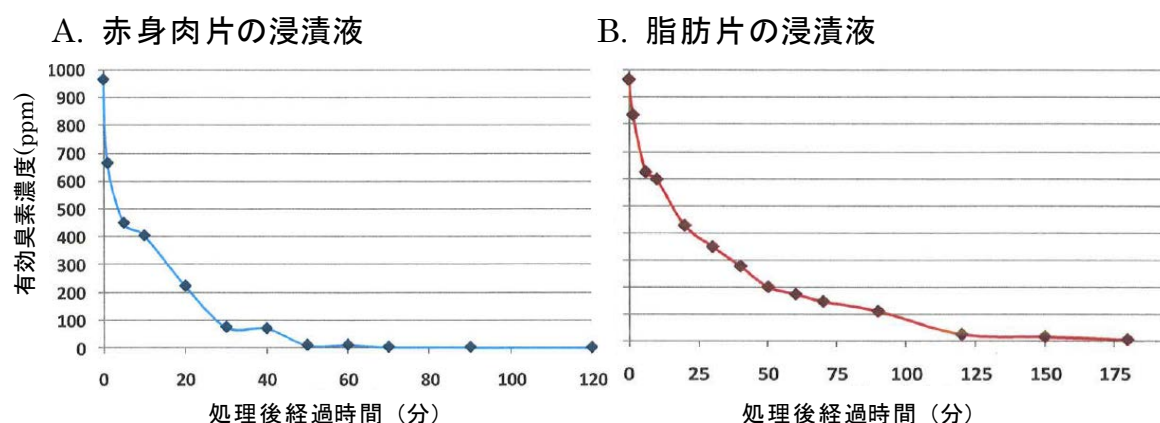
(1) 次亜臭素酸

① 牛肉中の残留 (Mesrobian& Howarth (2010) (未公表))

赤身肉片（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②（有効臭素濃度 900 ppm ）に浸漬し、浸漬液を経時的に採取して、有効臭素濃度を測定した試験が実施されている。

その結果、図 3 のとおりであったとしている。

図 3 食肉に次亜臭素酸水②処理を行った場合の浸漬液中の有効臭素濃度の推移



赤身肉片の浸漬液については、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、脂肪片の浸漬液については、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、赤身肉片及び脂肪片の浸漬液における各時点の有効臭素濃度自然対数値と処理経過時間の間にはそれぞれ有意な直線回帰式が成立し、この直線

回帰式から推定した各浸漬液における次亜臭素酸の半減期は、赤身肉片では 11.34 分、脂肪片では 25.62 分であるとしている。

以上から、Mesrobian&Howarth は、次亜臭素酸は、牛赤身肉及び脂肪の存在下で非常に不安定であり、タンパク性の有機窒素物（赤身肉）の存在下で急速に減衰したと考察している。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 103）

（２）DMH 及び臭化物

① 牛肉における残留量（Gutierrezら（2013）（未公表））

DBDMH 使用処理施設において DBDMH（有効臭素濃度不明）で処理した牛と体（約 450 g⁴¹、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 濃度及び臭化物イオン濃度を測定する試験⁴²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、臭化物イオン濃度は 5～8ppm であったとされている。（参照 104）

さらに、抽出液中の DMH 濃度及び臭化物イオン濃度、試料重量並びに抽出液重量から試料中の DMH 濃度及び臭化物イオン濃度を推計した結果、いずれの試料についても DMH 濃度は平均 0.7 mg/kg 未満、最高値で 0.9 mg/kg 未満であり、臭化物イオン濃度は平均 4.4 mg/kg、最高値で 5.4 mg/kg であったとされている。

また、次亜臭素酸水①の原料の DBDMH は、DMH 45%及び臭化物イオン 55%の重量組成であることから⁴³、この点を考慮して DMH の残留量から臭化物イオン量を推計した結果、牛肉中の臭化物イオン残留量は＜0.7～＜1.1 mg/kg であったとしている。（参照 104）

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、臭化物イオンについては、例えば、牛肉中の濃度が 4 ppm との報告もあり、これも踏まえれば、測定された臭化物イオン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 104、105）

⁴¹ 指定等要請者による換算。

⁴² DMH は高速液体クロマトグラフィー、臭化物イオンはイオンクロマトグラフィーにより測定。

⁴³ 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。

② 牛肉における残留量（次亜臭素酸水①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））

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 450g、表面積約 200cm²、5 検体）を脱イオン水（200mL）で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液について、臭化物イオン濃度及び 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 mg/kg 肉以下）⁴⁴以下であり、臭化物イオンについては、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：0.05～0.08mg/kg 肉、未処理肉：0.04～0.09 mg/kg 肉）とされている。（参照 106）

指定等要請者によれば、以上から、次亜臭素酸水①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

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①（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、臭化物イオン濃度及び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イオン（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、98～134ppmであり、理論値⁴⁵120ppmよりやや高く、臭化物イオンは101～138ppmであり、理論値⁴⁵150ppmよりもやや低い値であったとされている。（参照3、107、108）

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

1.(2)③a.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、92～111ppmであり、理論値⁴⁵120ppmに非常に近い値で、臭化物イオンは103～125ppmであり、理論値⁴⁵150ppmよりもやや低い値であったとされている。（参照3、108、109）

⁴⁴ 抽出液の検出限界は 1 ppm。

⁴⁵ 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 DMH の分子量 128.1 及び臭素の分子量 159.8 から、DBDMH に対する DMH の割合 (128.1 ÷ 286 = 45%) 及び臭化物イオンの割合 (159.8 ÷ 286 = 55%) を求めた。最終的に有効臭素濃度 ÷ 1.11 × 55% 又は 45% により理論値を求めた。

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①（有効臭素濃度600、1,000 ppm）を肉片450 g、100 cm²以上当たり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濃度及び臭化物イオン濃度を測定する試験が実施されている。その結果は表43のとおりであったとされている。

表 43 DMH 及び臭化物イオン濃度

抽出液検体	水洗浄	DMH (ppm)	臭化物イオン (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1.4～4.0ppm、臭化物イオン濃度は2.9～7.6ppmと推計されている。（参照110）

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①（有効臭素濃度 900 ppm、4 検体）及び水道水（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 濃度及び臭化物イオン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13ppmであり、臭化物イオンは49ppm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 濃度及び臭化物イオン濃度は、それぞれ 4.2～7.9 ppm 及び 17.0～31.1 ppm と推計されている。（参照 111）

⑥ 牛肉における残留量（Rodrigues & Mesrobian（2010））

重量が異なる牛肉片 10 検体（肩ロース片 8 検体、ともばら肉及びあばら肉片各 1 検体、重量範囲：1.0～10.4kg）を、有効臭素として 300ppm の次亜

臭素酸水②に 15 秒間浸漬し、牛肉表面に付着した次亜臭素酸水②量及び次亜臭素酸水②中の臭化物濃度から牛肉表面における臭化物（臭化物イオンとして）残留量を推定する試験が実施されている。

その結果は表 44 に示したとおりであり、牛肉表面における臭化物残留量は、重量当たりの表面積が最も大きいともばら肉で最も多く（3.13mg/kg）、重量当たりの表面積が最も小さい肩ロース 1 で最も少なかった（1.25mg/kg）とされている。

表 44 牛肉表面における臭化物残留量

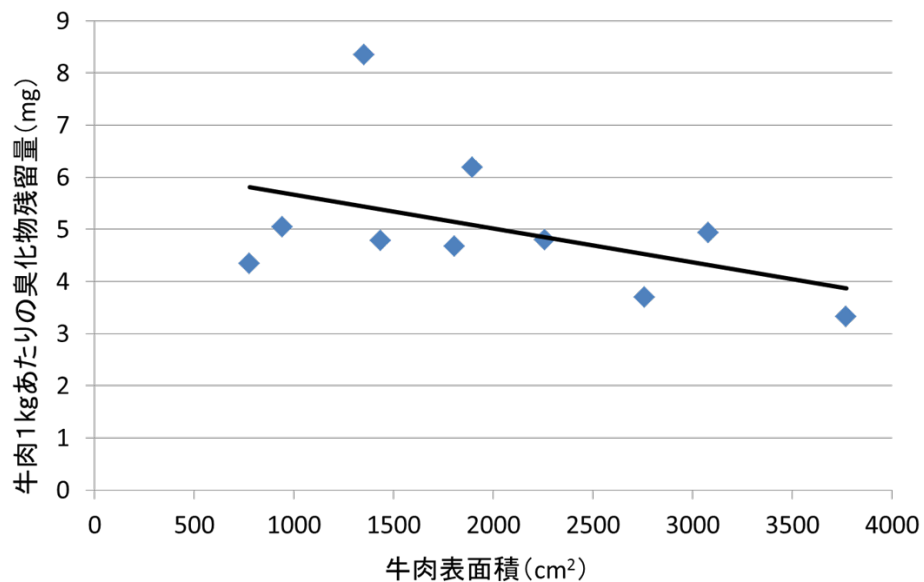
検体	重量 (kg)	表面積 (cm ²)	臭化物残留量 ⁴⁶ （臭化物イオン として、mg/牛肉 1 kg）
肩ロース 1	10.4	3772	1.25
肩ロース 2	9.2	3081	1.85
肩ロース 3	7.3	2760	1.39
肩ロース 4	5.8	2259	1.80
肩ロース 5	4.3	1807	1.75
肩ロース 6	3.4	1437	1.79
肩ロース 7	2.0	943	1.89
肩ロース 8	1.4	779	1.63
ともばら肉	1.0	1352	3.13
あばら肉	2.0	1898	2.32

また、濃度比から算出した有効臭素として 800ppm の次亜臭素酸水②を使用した場合の牛肉 1kg 当たりの臭化物残留量推定値を縦軸、牛肉表面積を横軸にプロットした場合、図 4 の通りとなる。牛と体の半丸の大きさは平均して長さ約 1.5m、幅 0.9m であり、両面の表面積は 27,870cm²に相当することから、実際の牛と体における臭化物の残留量は 1 mg/kg よりはるかに低くなると考察されている。（参照 112）

図 4 有効臭素として 800 ppm の次亜臭素酸水②を噴霧した場合の牛肉表

⁴⁶ 試行回数 5 回の平均値

面における臭化物残留量



(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)

次亜臭素酸水①について、1.(2)⑤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⁴⁷以下であった。ブロモホルムについては検出限界 (250ppb) 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 111)

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)

次亜臭素酸水①について、1.(2)③a.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については、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

⁴⁷ 原著には具体的な検出限界値の記載なし。なお、原著には、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。

が6.4 ppbで検出されたが、2検体では検出限界（5ppb）以下であった。（参照107）

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）

次亜臭素酸水①について、1.(2)③b.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）を測定する試験が行われている。

その結果、BDCM 及び DBCM については、いずれの検体においても検出限界（5ppb）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 17.5～36.6ppb の範囲で検出されたが、1 検体では検出限界（5ppb）以下であった。（参照 109）

c. 牛肉を処理したドリップ液中の含有量（Turnbull（2011））

次亜臭素酸水②（有効臭素濃度 220ppm）を牛のと体に噴霧し、ドリップ液（5 検体）中のトリハロメタン（クロロホルム、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、クロロホルムは、検出限界（2.0μg/L）以下であった。BDCM 及び DBCM は、ドリップ液中では検出限界（2.0μg/L）以下であったが、牛と体への噴霧前の液中で、それぞれ $2.40 \pm 0.34 \mu\text{g/L}$ 、 $2.68 \pm 0.74 \mu\text{g/L}$ 検出された。ブロモホルムは、ドリップ液中で $18.8 \pm 11.1 \mu\text{g/L}$ 検出された。

BDCM 及び DBCM が牛と体への噴霧前の液中でのみ検出されたことは、牛と体に BDCM 及び DBCM が取り込まれている可能性を示唆するが、規格基準改正要請者は、検出された濃度（ $2.40 \pm 0.34 \mu\text{g/L}$ 及び $2.68 \pm 0.74 \mu\text{g/L}$ ）は検出限界からの誤差の範囲内であるとしている。（参照 6、113）

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）

次亜臭素酸水①について、1.(2)④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）の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、BDCM及びDBCMについては、いずれの検体においても検出されなかった。ブロモホルムについては、次亜臭素酸水①1,000ppm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。

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110）

④ 豚肉を処理したドリップ液中の含有量(Turnbull (2013))

豚のと体に有効臭素として 300ppm の次亜臭素酸水②を噴霧し、洗浄ライン通過直後に豚と体から滴り落ちた洗浄水（5 検体）中のトリハロメタンを測定した試験が実施されている。

その結果、いずれの検体においてもクロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルムは検出限界（2.0 µg/L）以下であった。（参照 114）

⑤ 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①（有効臭素濃度 0、34、56、78ppm）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 については、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、有効臭素濃度 34、56 及び 78ppm の次亜臭素酸水①を添加した冷却水で、それぞれ平均 16.5、44.4 及び 45.3 ppb⁴⁸で検出された。（参照 115）

（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)

1.(2)③a.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（10 ppb）以下であったとされている。（参照107）

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

1.(2)③b.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。

⁴⁸ 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。検出されたブロモホルム濃度の最大値は 62.1 ppb である。

その結果、臭素酸は検出限界（10ppb）以下であったとされている。（参照109）

c. 牛肉における残留量（Liimatta（2011）（未公表））

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

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（5ppb 未満）と差がないとされている。（参照 116）

d. 食鳥処理後の冷却水中の濃度（Shelton（2002）（未公表））

次亜臭素酸水①（有効臭素濃度 34ppm）を添加した冷却水を、冷却終了後に採取し、臭素酸を測定する試験が実施されている。

その結果、次亜臭素酸水①を添加した冷却水の有効臭素濃度は 130 ppb であり、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 117）

2. 一日摂取量の推計

（1）国際機関等における推計

次亜臭素酸水①の使用に係る摂取量の推計がなされている。なお、次亜臭素酸水②について、推計はなされていない。

① FAO/WHO における推計

a. DMH の摂取量

FAO/WHO（2008）によれば、DBDMHを牛肉に対し270mg/kg（有効臭素濃度300mg/kg）で使用した場合の牛肉中のDMH濃度は0.001mg/g、食鳥と体処理の冷却水に90mg/kg（有効臭素濃度100mg/kg）で使用した場合の食鳥肉中の濃度は0.005mg/gと推定されている。牛肉及び食鳥肉の90パーセントイル上限摂取量である150g/人/日、保守的に見積もるため、食鳥肉中の推定残留濃度0.005mg/gを用いて計算すると、DMHの摂取量は0.8mg/人/日、体重60kgとして0.013mg/kg体重/日とされている。（参照4）

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、全ての臭素が臭化物に変換されたと仮定すると、臭化物イオンの濃度は、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2.(1)①a.のDMHの推定残留濃度と同水準であるため、ほぼ同程度のばく露量となると想定されている。(参照4、13)

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は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4、12)

以上から、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60kgが用いられている。

(a) BDCM

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 4、118)

(b) DBCM

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 4、118)

(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は 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 4、118)

(d) 臭素酸の摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、I.7.(5)②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 4)

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 (臭化物イオンとして) 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 (臭化物イオンとして) 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 (臭化物イオンとして)、90パーセンタイル値 0.42～0.64 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) であったとされている。(参照 47)

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①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①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 3、119)

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① (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①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 120)

(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 450ppm の次亜臭素酸水①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 121）

b. 次亜臭素酸水中の残留濃度

（a）臭化物イオン（原料 DBDMH の不純物）

I.7.(1)②のとおり、指定等要請者によれば、次亜臭素酸水①の原料である DBDMH には、不純物として、最大で 2%（20,000ppm）程度の臭化ナトリウムが含まれる可能性があるとしている。

次亜臭素酸水①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イオンの濃度について、次亜臭素酸水①を牛肉に有効臭素濃度 900ppm（DBDMH として 810ppm）及び食鳥肉に有効臭素濃度 450ppm（DBDMH として 405ppm）で使用すると仮定して、表 45 のとおり推計されている。なお、詳細は別紙 3 のとおりである。（参照 119）

表 45 臭化物イオン濃度（原料 DBDMH の不純物）

	臭化物イオン濃度(ppm)
牛肉	12.6
食鳥肉	6.3

（b）DMH 及び臭化物イオン（次亜臭素酸水①由来）

次亜臭素酸水①を牛肉に有効臭素濃度 900ppm（DBDMH として 810ppm）及び食鳥肉に有効臭素濃度 450ppm（DBDMH として 405ppm）で使用情况の場合の理論的な DMH 及び臭化物イオンの残留濃度は、表 46 のとおりである。なお、詳細は別紙 3 のとおりである。（参照 108）

表 46 理論的な DMH 及び臭化物イオン濃度（次亜臭素酸水①由来）

	DMH (ppm)	臭化物イオン (ppm)
牛肉	363	453
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（1.(3)）の結果等から判断して、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 122、123、124）

指定等要請者によれば、有効臭素濃度 300～1,000ppm の次亜臭素酸水①について、有効臭素濃度とブロモホルム濃度は表 47 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①を牛肉に噴霧する前に測定された。（参照 122）

表 47 次亜臭素酸水①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	109
2	300	16.1	107
3	900	<10	111
4	1,000	13.1	110

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①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、1.(3)⑤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 115）

（d）臭素酸

指定等要請者によれば、複数の試験結果（1.(4) から、臭素酸について、検出限界（10 ppb）以上の残留は認められなかったため、臭素酸の最高濃度を10 ppbとしている。（参照107、109、116、117）

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、2.(1)③a.及びb.から、表48のとおり推計されている。（参照3、119）

表 48 牛肉及び食鳥肉中の最大残留濃度

	対象物質	次亜臭素酸水① 中の残留濃度	水分吸収率	牛肉及び食鳥肉 中の残留濃度
牛 肉	DMH (ppm)	363	0.01	3.63
	臭化物イオン (ppm)	465.6 ⁴⁹	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	DMH (ppm)	181	0.12	21.72

⁴⁹ 次亜臭素酸水①由来+原料 DBDMH の不純物由来=453+12.6 = 465.6 ppm

鳥 肉	臭化物イオン (ppm)	232.3 ^{50,51}	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60kgの人の牛肉及び食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/日及び90 g/人/日とされている。(参照125)

指定等要請者によれば、一日摂取量については、2.(1)③c.の最大残留濃度に牛肉又は食鳥肉への最大水分吸収量（1%又は12%）及び摂取量を乗じ、表49のとおり推計されている。(参照3)

表49 推定一日摂取量

	対象物質	牛肉及び食鳥肉中の 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)
	臭化物イオン	4.66 (ppm) (臭化 物イオンとして)	108	0.50 (mg/人/日) (臭 化物イオンとして)
	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)
	臭化物イオン	27.88 (ppm) (臭化 物イオンとして)	90	2.51 (mg/人/日) (臭 化物イオンとして)
	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

① 次亜臭素酸水①を使用した場合の残留濃度

本委員会としては、次亜臭素酸水①の使用に係るDMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の牛肉及び食鳥肉での残留濃度については、2.(1)③c.の米国での最大残留濃度（表48）を用いることとした。

BDCM及びDBCMについては、複数の試験結果（1.(3)）から、検出限界（5 ppb）以上の残留は認められなかったため、BDCM及びDBCMの最高濃度を検出限界値の5ppbとして、これに2.(1)③a.の水分吸収量を乗じることで、残

⁵⁰ 次亜臭素酸水①由来+原料 DBDMH の不純物由来=226+6.3= 232.3 ppm

⁵¹ 参照 119 では牛肉の値（465.6 ppm）を用いているが、指定等要請者は食鳥肉の値（232.3 ppm）を用いている。

留濃度を表50のように推計した。

表 50 次亜臭素酸水①を使用した場合の BDCM 及び DBCM の牛肉及び食鳥肉中の最大残留濃度の推計 (ppb)

	次亜臭素酸水①中の 残留濃度	水分吸収率	牛肉及び食鳥中の残留濃度
牛肉	5	0.01	0.05
食鳥肉	5	0.12	0.60

② 次亜臭素酸水②を使用した場合の残留濃度

本委員会としては、次亜臭素酸水②の使用に係る臭化物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及びトリハロメタン（ブロモホルム、BDCM、DBCM及びクロロホルム）の牛肉及び食鳥肉での残留濃度について、指定等要請者の推計を一部修正したものを基に、以下のように推計した。

a. 臭化物イオン

次亜臭素酸水②を有効臭素として、牛肉に 900ppm 又は食鳥肉に 450ppm で使用した場合の理論上の臭化物イオン残留濃度 450ppm 又は 225ppm に、2.(1)③a.の水分吸収量を乗じることで、残留濃度を表 51 のように推計した。

表 51 次亜臭素酸水②を使用した場合の臭化物イオンの牛肉及び食鳥肉中の最大残留濃度の推計 (ppm)

	次亜臭素酸水②中の 残留濃度	水分吸収率	牛肉及び食鳥中の残留濃度
牛肉	450	0.01	4.50
食鳥肉	225	0.12	27.00

b. 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム

次亜臭素酸水②を使用した場合、食肉製品の表面には塩素供給源由来の副生物（塩化ナトリウム、塩化カリウム又は塩化カルシウム）が残留するとされている。理論上の臭化物イオン濃度から算出⁵²した塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムの推定最大残留濃度を表 52 のように推計した。

表 52 次亜臭素酸水②を使用した場合の塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムの牛肉及び食鳥肉中の最大残留濃度の推計 (ppm)

		次亜臭素酸水②中の 残留濃度	水分吸収率	牛肉及び食鳥中の 残留濃度
--	--	-------------------	-------	------------------

⁵² 「臭化物イオン濃度×塩化ナトリウム式量／臭化物イオン分子量」、「臭化物イオン濃度×塩化カリウム式量／臭化物イオン分子量」及び「臭化物イオン濃度×(塩化カルシウム式量／2)／臭化物イオン分子量」で算出。なお、臭化物イオン濃度は食肉で 450ppm、食鳥肉で 225ppm としている。式量及び分子量は、塩化ナトリウム 58.44、塩化カリウム 74.55、塩化カルシウム 110.98 及び臭化物イオン 79.9 としている。

塩化ナトリウム	牛肉	329	0.01	3.29
	食鳥肉	165	0.12	19.80
塩化カリウム	牛肉	420	0.01	4.20
	食鳥肉	210	0.12	25.20
塩化カルシウム	牛肉	313	0.01	3.13
	食鳥肉	156	0.12	18.72

c. トリハロメタン

次亜臭素酸水②を有効臭素として 220ppm で使用した試験 (1.(3)②c.) から、ブロモホルムについてはドリップ液中の残留濃度 18.8ppb を、BDCM 及び DBCM については噴霧前の液中の残留濃度 2.40 ppb 及び 2.68 ppb をそれぞれ基に、有効臭素濃度を 900 ppm 又は 450 ppm に補正⁵³し、2.(1)③a. の水分吸収量を乗じることで、クロロホルムは検出限界以下であったことから、検出限界値 2 ppb に水分吸収量を乗じることで、それぞれの残留濃度を表 53 のように推計した。

表 53 次亜臭素酸水②を使用した場合のトリハロメタンの牛肉及び食鳥肉中の最大残留濃度の推計 (ppb)

		次亜臭素酸水②中の残留濃度	水分吸収率	牛肉及び食鳥中の残留濃度
ブロモホルム	牛肉	76.9	0.01	0.77
	食鳥肉	38.5	0.12	4.62
BDCM	牛肉	9.82	0.01	0.10
	食鳥肉	4.91	0.12	0.59
DBCM	牛肉	11.0	0.01	0.11
	食鳥肉	5.48	0.12	0.66
クロロホルム	牛肉	2	0.01	0.02
	食鳥肉	2	0.12	0.24

③ 添加物「次亜臭素酸水」の使用に係る摂取量

以上の記載から、次亜臭素酸水①及び次亜臭素酸水②の使用に係る DMH、臭化物、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、トリハロメタン（ブロモホルム、BDCM、DBCM 及びクロロホルム）及び臭素酸の牛肉及び食鳥肉での残留濃度をまとめると、表 54 のとおりとなる。

本委員会としては、次亜臭素酸水①又は次亜臭素酸水②のいずれか一方のみが使用される場合を考慮し、過小な見積りを防ぐために、次亜臭素酸水①又は次亜臭素酸水②を使用した場合の残留濃度のうち値の大きいものを、添

⁵³ 「トリハロメタンの残留濃度×900/220」又は「トリハロメタンの残留濃度×450/220」で計算。

加物「次亜臭素酸水」の使用に係る各関連物質の残留濃度と判断した。

表 54 次亜臭素酸水①、次亜臭素酸水②及び添加物「次亜臭素酸水」を使用した場合の各関連物質の牛肉及び食鳥肉中での最大残留濃度

		次亜臭素酸水①	次亜臭素酸水②	添加物「次亜臭素酸水」
DMH (ppm)	牛肉	3.63		3.63
	食鳥肉	21.72		21.72
臭化物イオン (ppm)	牛肉	4.66	4.50	4.66
	食鳥肉	27.88	27.00	27.88
塩化ナトリウム (ppm)	牛肉		3.29	3.29
	食鳥肉		19.80	19.80
塩化カリウム (ppm)	牛肉		4.20	4.20
	食鳥肉		25.20	25.20
塩化カルシウム (ppm)	牛肉		3.13	3.13
	食鳥肉		18.72	18.72
ブロモホルム (ppb)	牛肉	0.273	0.77	0.77
	食鳥肉	7.5	4.62	7.5
BDCM (ppb)	牛肉	0.05*	0.10	0.10
	食鳥肉	0.60*	0.59	0.60
DBCM (ppb)	牛肉	0.05*	0.11	0.11
	食鳥肉	0.60*	0.66	0.66
クロロホルム (ppb)	牛肉		0.02*	0.02
	食鳥肉		0.24*	0.24
臭素酸 (ppb)	牛肉	0.1*	生成しないと されている	0.1
	食鳥肉	1.2*		1.2

*は検出限界値を用いて算出したもの。

本委員会としては、表 54 の添加物「次亜臭素酸水」を使用した場合の残留濃度を基に、各物質の一日摂取量を表 55 及び表 56 のように推計した。食品の摂取量は「平成 28 年国民健康・栄養調査（厚生労働省）⁵⁴」を用いた。（参照 126）

残留濃度は、牛、豚及びその他の畜肉に対しては表 54 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表 54 の食鳥肉の残留濃度の値を用いた。

⁵⁴ 「平成 28 年国民健康・栄養調査」では、「その他の肉類」の食品摂取量は 0.1g/日とされている。ただし、内訳は鯨肉 0.1g/日であり、添加物「次亜臭素酸水」は鯨肉に使用できないことから、ここでは「その他の肉類」の食品摂取量を 0g/日とした。

表 55 各関連物質の一日摂取量（反応副生成物）

食品名	食品 摂取 量(g/ 日)	DMH		臭化物イオン		塩化ナトリウム		塩化カリウム		塩化カルシウム	
		残留量 (mg/kg)	一日摂 取量 (mg/人/ 日)	残留量 (mg/kg)	一日摂 取量 (mg/人/ 日)	残留量 (mg/kg)	一日摂 取量 (mg/人/ 日)	残留量 (mg/kg)	一日摂 取量 (mg/人/ 日)	残留量 (mg/kg)	一日摂 取量 (mg/人/ 日)
牛肉	14.3	3.63	0.052	4.66	0.067	3.29	0.047	4.20	0.060	3.13	0.045
豚肉	39.5	3.63	0.143	4.66	0.184	3.29	0.130	4.20	0.166	3.13	0.124
その他の 畜肉	0.3	3.63	0.001	4.66	0.001	3.29	0.001	4.20	0.001	3.13	0.001
食鳥肉	26.9	21.72	0.584	27.88	0.750	19.80	0.533	25.20	0.678	18.72	0.504
その他の 鳥肉	0.1	21.72	0.002	27.88	0.003	19.80	0.002	25.20	0.003	18.72	0.002
肉類（内 臓）	1.4	21.72	0.030	27.88	0.039	19.80	0.028	25.20	0.035	18.72	0.026
その他の 肉類	0	21.72	0	27.88	0	19.80	0	25.20	0	18.72	0
一日摂取 量(mg/人/ 日)		0.813		1.044		0.740		0.943		0.701	

表 56 各関連物質の一日摂取量（不純物）

食品名	食品 摂取 量(g/ 日)	ブロモホルム		BDCM		DBCM		クロロホルム		臭素酸	
		残留量 (μg/kg)	一日摂 取量 (μg/人/ 日)	残留量 (μg/kg)	一日摂 取量 (μg/人/ 日)	残留量 (μg/kg)	一日摂 取量 (μg/人/ 日)	残留量 (μg/kg)	一日摂 取量 (μg/人/ 日)	残留量 (μg/kg)	一日摂 取量 (μg/人/ 日)
牛肉	14.3	0.77	0.011	0.10	0.001	0.11	0.002	0.02	<0.001	0.1	0.001
豚肉	39.5	0.77	0.030	0.10	0.004	0.11	0.004	0.02	0.001	0.1	0.004
その他の畜 肉	0.3	0.77	<0.001	0.10	<0.001	0.11	<0.001	0.02	<0.001	0.1	<0.001
食鳥肉	26.9	7.5	0.200	0.60	0.016	0.66	0.018	0.24	0.007	1.2	0.032
その他の鳥 肉	0.1	7.5	0.001	0.60	<0.001	0.66	<0.001	0.24	<0.001	1.2	<0.001
肉類（内 臓）	1.4	7.5	0.010	0.60	0.001	0.66	0.001	0.24	<0.001	1.2	0.002

その他の肉類	0	7.5	0	0.60	0	0.66	0	0.24	0	1.2	0
一日摂取量 (μg /人/日)		0.253	0.022	0.025	0.008	0.039					

本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用に係る一日摂取量について、DMH は 0.813 mg/人/日 (0.015 mg/kg 体重/日)、臭化物は 1.044 mg/人/日 (臭化物イオンとして) (0.019 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして))、塩化ナトリウムは 0.740 mg/人/日 (0.013 mg/kg 体重/日)、塩化カリウムは 0.943 mg/人/日 (0.017 mg/kg 体重/日)、塩化カルシウムは 0.701 mg/人/日 (0.013 mg/kg 体重/日)、ブロモホルムは $0.253 \mu\text{g/人/日}$ ($0.0046 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)、BDCM は $0.022 \mu\text{g/人/日}$ ($0.00040 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)、DBCM は $0.025 \mu\text{g/人/日}$ ($0.00045 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)、クロロホルムは $0.008 \mu\text{g/人/日}$ ($0.00015 \mu\text{g/kg}$ 体重/日)、臭素酸は $0.039 \mu\text{g/人/日}$ ($0.00071 \mu\text{g/kg}$ 体重/日) と判断した。なお、平均体重として 55.1 kg を用いた。

④ 食品由来の摂取量

a. 臭化物イオン

食品由来の臭化物の摂取量については、マーケットバスケット方式による調査の結果、一人当たりの臭化物の一日摂取量は約 10 mg/人/日 (臭化物イオンとして) とされている。(参照 127)

本委員会としては、食品由来の臭化物の一日摂取量 (約 10 mg/人/日 (臭化物イオンとして)) と添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する臭化物イオンの一日摂取量 (1.044 mg/人/日 (臭化物イオンとして)) を比較し、添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する臭化物より相当多い量を食事経由で既に摂取していると考えた。

b. 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム

「平成 28 年国民健康・栄養調査」によるナトリウム、カリウム及びカルシウムの牛肉、豚肉、その他の畜肉、食鳥肉、その他の鳥肉、肉類 (内臓) 並びにその他の肉類由来及び食事全体由来の一日摂取量を表 57 に示したとおり算出した。(参照 126)

上述の添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムの一日摂取量 (0.740 、 0.943 及び 0.701 mg/人/日) から求めたナトリウム、カリウム及びカルシウムの一日摂取量は、 0.29 、 0.49 及び 0.25 mg/人/日 となる⁵⁵。これは、食肉由来量の 1.02% 、 0.34% 及び 6.41%

⁵⁵ 式量及び原子量は、塩化ナトリウム 58.44、塩化カリウム 74.55 及び塩化カルシウム 110.98、ナトリウム 22.99、カリウム 39.10 及びカルシウム 40.08 として計算。

並びに食事全体由来量の 0.01%、0.02%及び 0.05%にそれぞれ相当したことから、本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来するナトリウム、カリウム及びカルシウムより相当多い量を食事経由で既に摂取していると考えた。

表 57 食事由来のナトリウム、カリウム及びカルシウムの一日摂取量

	一日摂取量 (mg/人/日)		
	ナトリウム	カリウム	カルシウム
牛肉	5.3	23.7	0.6
豚肉	11.3	70.9	1.6
その他の畜肉	0.1	0.5	0
食鳥肉	11.0	46.1	1.6
その他の鳥肉	0	0.1	0
肉類 (内臓)	0.6	1.9	0.1
その他の肉類	0.1	0.1	0
食肉小計	28.4 (1.02%)	143.3 (0.34%)	3.9 (6.41%)
食事全体	3,770 (0.01%)	2,219 (0.02%)	502 (0.05%)

注：カッコ内は食事由来の一日摂取量に対する、次亜臭素酸水②の使用に由来する摂取量の割合 (%)

IV. 食品健康影響評価

添加物「次亜臭素酸水」は、DBDMH を水に溶解して得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液（次亜臭素酸水①）又は臭化水素と塩素供給源（次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム又は次亜塩素酸カルシウム）を反応させて得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液（次亜臭素酸水②）である。添加物「次亜臭素酸水」中には、主成分である次亜臭素酸のほか、次亜臭素酸水①の場合には DMH が、次亜臭素酸水②の場合には塩化ナトリウム、塩化カリウム又は塩化カルシウムが、それぞれ含まれる。

食肉を添加物「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に変換されることから、食肉表面には、臭化物及び DMH（次亜臭素酸水①の場合）、又は臭化物及び塩化ナトリウム、塩化カリウム若しくは塩化カルシウム（次亜臭素酸水②の場合）が残留する可能性がある。また、FAO/WHO (2008) において、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸についても検討されている。

塩化ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウムについては、通常の食品に含まれる成分であり、添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来するナトリウム、カ

リウム及びカルシウムの摂取量は、食事由来の摂取量のそれぞれ 0.01%、0.02% 及び 0.05%であった。以上から、本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するに当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を検討し、総合的に添加物「次亜臭素酸水」の安全性に関する評価を行うこととした。

なお、トリハロメタン（クロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸については、食品安全委員会ですれぞれ 2009 年及び 2008 年に評価が行われており、指定等要請者及び規格基準改正要請者によれば、それ以降、安全性に懸念を生じさせる新たな知見は認められていないとされている。

1. DMH

DMH の体内動態に係る知見を検討した結果、DMH は速やかに吸収され、ほとんど代謝を受けず、未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられた。

本委員会としては、DMH について、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。

本委員会としては、DMH の急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ウサギ発生毒性試験から、100mg/kg 体重/日を DMH の NOAEL と判断した。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、DMH の我が国における推定一日摂取量 (0.015mg/kg 体重/日) を勘案すると、DMH の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギ発生毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠とし、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日を DMH の ADI とした。

ADI	1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	ウサギ発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	仙椎前椎骨数 27 (骨格変異) の出現頻度の増加
(NOAEL)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2. 臭化物

臭化物の体内動態に係る知見を検討した結果、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移行したが、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。また、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。

本委員会としては、臭化物について、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。

本委員会としては、臭化物の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入試験から、9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）を臭化物の NOAEL と判断した。また、発がん性については、発がん性試験で見られた所見についての詳細は不明であり、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。

本委員会としては、臭化物の我が国における推定一日摂取量(0.019mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）)を勘案すると、臭化物の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ヒト介入試験の NOAEL 9mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）を ADI 設定の根拠とし、安全係数 10 で除した 0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）を臭化物の ADI とした。

ADI	0.9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）
（ADI 設定根拠資料）	ヒト介入試験
（動物種）	ヒト
（投与方法）	経口
（NOAEL 設定根拠所見）	最高用量
（NOAEL）	9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）
（安全係数）	10

3. トリハロメタン及び臭素酸

本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用によるクロロホルム、BDCM、DBCM 及びブロモホルムの推定一日摂取量はそれぞれ 0.008 µg/人/日（0.00015 µg/kg 体重/日）、0.022 µg/人/日（0.00040 µg/kg 体重/日）、0.025 µg/人/日（0.00045 µg/kg 体重/日）及び 0.253 µg/人/日（0.0046 µg/kg 体重/日）と判断し、2009 年に食品安全委員会が設定した、各物質の TDI 12.9 µg/kg 体重/日、6.1 µg/kg 体重/日、21.4 µg/kg 体重/日及び 17.9 µg/kg 体重/日をそれぞれ下回ることを確認した。

本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂

取量は 0.039 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.00071 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と判断した。2008 年の食品安全委員会による臭素酸の評価によれば、発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 及び 10^{-6} に相当する摂取量は、それぞれ 3.57、0.357 及び 0.0357 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とされていることから、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は、発がんリスクレベル 10^{-6} に相当する摂取量を下回ることを確認した。

4. 添加物「次亜臭素酸水」

以上を踏まえ、本委員会としては、添加物「次亜臭素酸水」については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ACC	American Chemistry Council; 米国化学工業協会
ANZFA	Australian New Zealand Food Authority; オーストラリア・ニュージーランド食品局
BDCM	ブロモジクロロメタン
CHO	Chinese Hamster Ovary; チャイニーズ・ハムスター卵巣
cPAD	chronic Population Adjusted Dose
DBCM	ジブロモクロロメタン
DBDMH	1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン
DMH	5,5-ジメチルヒダントイン
EEG	electroencephalogram; 脳波
EMA	European Medicines Agency; 欧州医薬品庁
EMA	European Medicines Evaluation Agency; 欧州医薬品審査庁
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
FAP	Food Additive Petition
FCN	Food Contact Notification; 食品接触通知
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand; オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
HPVIS	The High Production Volume Information System
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues; FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
MLA	mouse lymphoma assay; マウスリンフォーマアッセイ
NTP	National Toxicology Program; 米国国家毒性プログラム
PLN	popliteal lymph node; 膝窩リンパ節
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	チロキシン
TBARS	thiobarbituric acid reactive substance; チオバルビツール酸反応物質
UF	Uncertainty Factor; 不確実係数
USDA	United States Department of Agriculture; 米国農務省
WHO	World Health Organization; 世界保健機関

<別紙 2：毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
反復投与毒性 (DMH)	28 日間亜急性毒性試験	マウス	28 日間	混餌	各群雌雄 各 5 匹	DMH	0、1,000、5,000、 10,000、50,000 ppm (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)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 10,057 mg/kg 体重/ 日 (雄)、14,972 mg/kg 体重/日 (雌)	HPVIS (2013) (Naas (1991) (未 公表)、EPA (2004)) (参照 44、66)
	28 日間亜急性毒性試験	マウス	28 日間	混餌	各群雌雄 各 10 匹	DMH	0、1,000、3,500、 7,000 ppm (雄：0、182、628、 1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、 1676 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,247 mg/kg 体重/ 日 (雄)、1,676 mg/kg 体重/日 (雌)	Hermansky and Benson (1995) (未 公表) (参照 67)
	90 日間亜急性毒性試験	ラット	90 日間	強制経口	各群雌雄 各 20 匹	DMH	0、250、500、 1,000、2,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 2,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Laveglia (1985) (未公表)) (参照 71)
	90 日間亜急性毒性試験	ラット	90 日間	強制経口	各群雌雄 各 15 匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	Federici (1991) (未公表) (参照 72)
	28 日間亜急性試験	イヌ	28 日間	経口 (カ プセル)	各群雌雄 各 2 匹	DMH	0、250、500、 1,000、2,000 mg/kg 体重/日	2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄におい て、両側眼瞼下垂及び運動失調 (1 匹) 並びに精巣及び精巣上体平均重量の低下 NOAEL 2,000mg/kg 体重/日 (雌)、 1,000 mg/kg 体重/日 (雄)	HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)) (参照 73)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	8 週間亜急性試験	イヌ	8 週間	混餌	各群雌雄各 2 匹	DMH	0、1,200、4000、12,000、40,000ppm (雄: 0、32、170、509、1,598 mg/kg 体重/日 雌: 0、41、179、558、1,650 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,598 mg/kg 体重/日 (雄)、1,650 mg/kg 体重/日 (雌)	Goldenthal (1994) (未公表) (参照 74)
	13 週間亜急性試験	イヌ	13 週間	経口 (カプセル)	各群雌雄各 6 匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Naas (1992) (未公表)) (参照 75)
	18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス	18 か月間	混餌	各群雌雄各 60 匹	DMH	0、400、1,850、8,500 ppm (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)	1,000 ppm 投与群において、僅かな体重減少及び体重増加抑制、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 (雌) NOAEL 300 mg/kg 体重/日	Hermansky and Loughran (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、76)
	18 か月間慢性毒性/発がん性試験	マウス	18 か月間	経口	各群雌雄各 80 匹	DMH	0、100、320、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、77)
	104 週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104 週間	混餌	各群雌雄各 60 匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、顎下リンパ節過形成の発生率の増加 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日 (雌)、300 mg/kg 体重/日 (雄)	Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、77)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	1年間慢性毒性試験	イヌ	1年間	混餌	各群雌雄各4匹	DMH	0、4,000、12,000、40,000 ppm (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)	40,000 ppm 投与群の雄において、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 NOAEL 341.6 mg/kg 体重/日 (雄)、1,352.1 mg/kg 体重/日 (雌)	Goldenthal (1995) (未公表) (EPA (2004)) (参照 44、80)
	1年間慢性毒性試験	イヌ	1年間	経口 (カプセル)	各群雌雄各4匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Chengelis (1995) (未公表)、EPA (2004) (参照 44、81))
発がん性 (DMH)	18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス	18 か月間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、400、1,850、8,500 ppm (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)	発がん性なし	Hermansky and Loughran (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、76)
	104 週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104 週間	経口	各群雌雄各80匹	DMH	0、100、320、1,000 mg/kg 体重/日	発がん性なし	HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、77)
	104 週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104 週間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	発がん性なし	Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 4、44、77)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
生殖発生毒性 (DMH)	二世代生殖 毒性試験	ラット	二世代	混餌	F ₀ : 各群 雌雄各 28 匹、F ₁ : 各群雌雄 各 28 匹	DMH	0、2,000、6,000、 20,000 ppm (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)	毒性所見なし、 最高用量 NOAEL 20,000 ppm (親動 物に対する一般毒性及び生殖毒性)、 20,000 ppm (児動物に対する毒性)	Neeper-Bradley and Kubena (1994) (未公表) (EPA (2004)) (参照 44、82)
	二世代生殖 毒性試験	ラット	二世代	強制経口	F ₀ : 各群 雌雄各 30 匹、 F ₁ : 各群 雌雄各 30 匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の F ₂ 児動物 において生存率の低下 500 mg/kg 体重/日以上投与群の F ₁ 児 動物において哺育期～離乳後 (生後 4～ 28 日) の体重の低下、F ₂ 児動物におい て哺育期体重の低下 (雌雄) 及び剖検時 体重の低下 (雄) NOAEL : 1,000 mg/kg 体重/日 (親動物に対する 一般毒性及び生殖毒性) 250 mg/kg 体重/日 (児動物に対する毒 性)	HPVIS (2013) (Nemec (1992) (未公表)) (参照 83)
	発生毒性試 験	ラット	妊娠 6～ 15 日	強制経口	各群妊娠 雌 25 匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/ 日 (母動物に対する一般毒性及び発生毒 性)	Driscoll and Neeper-Bradley (1992) (未公表) (EPA (2004)) (参照 44、84)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
	発生毒性試験	ラット	妊娠 6～19 日	強制経口	各群妊娠雌 25 匹	DMH	0、500、2,000、4,500 mg/kg 体重/日	4,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、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/日以上投与群の母動物において体重増加抑制、胎児において体重減少及び各種変異（主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化）の出現頻度の増加 NOAEL 500 mg/kg 体重/日（母動物に対する一般毒性及び発生毒性）	HPVIS（2013）（Rodwell（1983）（未公表））（参照 85）
	発生毒性試験	ウサギ	妊娠 6～18 日	強制経口	各群妊娠雌 20 匹	DMH	0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重の低下（投与開始後の 6 日間）及び摂餌量の低下（投与開始後の 6 日間および投与終了時まで）、胎児において両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症（同腹児 4 匹） 500 mg/kg 体重/日投与群の胎児において仙椎前椎骨数 27（骨格変異）の出現頻度の増加 NOAEL 500 mg/kg 体重/日（母動物に対する一般毒性）、100 mg/kg 体重/日（発生毒性） また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の結果から、ウサギにおいて、非常に高い用量を投与した場合に催奇形性を示す可能性がある	HPVIS（2013）（Nemec（1992）（未公表）、EPA(2004)、EPA(2007)、FAO/WHO（2008））（参照 4、44、45、6 8）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
反復毒性（臭化物）	90 日間亜急性毒性試験	ラット	90 日間	混餌	各群雌雄各 10 匹	臭化ナトリウム	0、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm	19,200 ppm 投与群において、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制（試験期間中）、好中球の増加、甲状腺の相対重量増加、副腎の相対重量の増加、精子形成低下、副腎の束状帯における空胞の減少（雄）、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制（最初の 6 週間）、好中球の増加、胸腺重量低下、卵巣の黄体数の減少（雌） 4,800 ppm 投与群において、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）（雄）、甲状腺の活性化（雌） 1,200 ppm 投与群の雌において、甲状腺の相対重量増加 NOAEL 1,200 ppm（雄）、300 ppm（雌）	van Logten ら（1974、1976）（JMPR（1988））（参照 40、56、93）
	4 及び 12 週間亜急性毒性試験（甲状腺及びその他の内分泌系）	ラット	4 及び 12 週間	混餌	各群雄 10 匹	臭化ナトリウム	0、20、75、300、1,200、19,200 ppm	19,200 ppm 投与群において、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（T ₄ ）量の低下（投与 4 及び 12 週間後）、甲状腺刺激ホルモン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）、成長ホルモン量の低下（投与 4 週間後） 1,200 ppm 投与群において、甲状腺の相対重量の増加（投与 4 週間後）、チロキシン（T ₄ ）量の低下（投与 4 週間後） NOAEL 300 mg/kg 体重/日（12 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）	Loeber ら（1983）（JMPR（1988））（参照 40、95）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
生殖発生毒性 (臭化物)	三世代生殖 毒性試験	ラット	三世代	混餌	各群雌雄 各 7～12 匹	臭化ナト リウム	0、75、300、1,200、 4,800、19,200 ppm (0、3.75、15、60、 240、960 mg/kg 体重 /日 (臭化ナトリウム として) ; 0、3、12、48、192、 768 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとし て))	19,200 ppm 投与群の F ₀ 親動物におい て、受胎率 0% (交尾した雌雄の組の全例 が不妊 : 出生児が全くなし)、血清 T ₄ 濃 度の低下 (雌) 4,800 ppm 投与群の F ₀ 親動物におい て、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%)、血清 T ₄ 濃度の低下 (雌) 1,200ppm 投与群の F ₀ 親動物におい て、血清 T ₄ 濃度の低下 (雄)、副腎相対 重量の減少 (雌) NOAEL 300 ppm (親動物に対する一 般毒性)、1,200 ppm (生殖毒性及び児 動物に対する毒性)	van Leeuwen ら (1983b) (JMPR (1988)) (参照 54)
ヒトにおける 知見 (臭化 物)	介入試験	ヒト	12 週間	経口	各群男女 各 7 名	臭化ナト リウム	0、4、9 mg/kg 体重/ 日 (臭化物イオンとし て)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)	Sangster ら (1982b、1983) (JMPR (1988)) (参照 40、98、 99)
	介入試験	ヒト	3 回の月経 周期	経口	各群女性 15 名	臭化ナト リウム	0、4、9 mg/kg 体重/ 日 (臭化物イオンとし て)	毒性所見なし 最高用量 NOAEL 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)	Sangster ら (1986) (JMPR (1988)) (参照 40、100)

＜別紙 3：次亜臭素酸水①の推定一日摂取量関連の計算＞

(1) 米国における摂取量

① 次亜臭素酸水①中の残留濃度

a. 臭化物イオン（原料 DBDMH の不純物）

(a) 牛肉

$$\begin{aligned} \text{臭化物イオン濃度(ppm)} &= \text{臭化物式量/臭化ナトリウム分子量} \times \\ &\text{臭化ナトリウム最大濃度} \times \text{DBDMH 濃度/1,000,000} = \\ &79.90/102.9 \times 20,000 \times 810/1,000,000 = 12.6 \text{ ppm} \end{aligned}$$

(b) 食鳥肉

$$\begin{aligned} \text{臭化物イオン濃度(ppm)} &= \text{臭化物式量/臭化ナトリウム分子量} \times \\ &\text{臭化ナトリウム最大濃度} \times \text{DBDMH 濃度/1,000,000} = \\ &79.90/102.9 \times 20,000 \times 405/1,000,000 = 6.3 \text{ ppm} \end{aligned}$$

b. DMH 及び臭化物イオン（次亜臭素酸水①由来）

(a) 牛肉

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

(b) 食鳥肉

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

< 参照 >

- ¹ 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成 28 年厚生労働省令第 160 号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 28 年厚生労働省告示第 363 号）（平成 28（2016）年 10 月 6 日）
- ² CAS 5,5-Dimethylhydantoin, SciFinder
- ³ 日本イーライリリー株式会社, 「次亜臭素酸水概要書」, 2015 年 6 月
- ⁴ 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.
- ⁵ 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）
- ⁶ エンバイロテック株式会社, 「次亜臭素酸水の成分規格改正のための概要書」, 2018 年 8 月
- ⁷ 独立行政法人製品評価技術基盤機構, 化審法データベース（J-CHECK）
- ⁸ 厚生労働省, 次亜臭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 回食品安全委員会（平成 26 年 6 月 9 日）
- ⁹ Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Reregistration Eligibility Decision: Inorganic Halides, List D, CASE 4051, 2014
- ¹⁰ Enviro Tech Chemical Services, Inc.: SOP for Calibrating Hypobromous Acid Systems, 2010
- ¹¹ Enviro Tech Chemical Services, Inc.: Attachment #6 justification for Use of the FCS in Meat Processing, 2005.
- ¹² United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Notifications Chemistry Team 2 (FCN 792), 30 January 2008.
- ¹³ United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Substance Notification Review Chemistry Review Group II (FCN334), 27 June 2003.
- ¹⁴ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000334, 2003
- ¹⁵ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000357, 2003

-
- ¹⁶ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000453, 2004
- ¹⁷ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN775, 2007
- ¹⁸ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN792, 2008
- ¹⁹ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001102, 2011
- ²⁰ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001118, 2012
- ²¹ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001190, 2012
- ²² United States Food and Drug Administration (FDA), FCN No. 944, 2010
- ²³ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN No. 1036, 2011
- ²⁴ United States Food and Drug Administration (FDA), FCN No. 1098, 2011.
- ²⁵ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS10031202), March 7 2011.
- ²⁶ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032702), June 4 2013.
- ²⁷ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032701), June 6 2013.
- ²⁸ Health Canada, Health Products and Food Branch, RE: HB2, 2014. (未公表)
- ²⁹ Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Food Standards (Application A1054 – Dibromo – dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing aid) Variation, 2012.
- ³⁰ 食品安全委員会, 添加物評価書「次亜臭素酸水」. 2015 年 11 月
- ³¹ 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「クロロホルム」. 2009 年 8 月
- ³² 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ブロモジクロロメタン」. 2009 年 8 月
- ³³ 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ジブロモクロロメタン」. 2009 年 8 月
- ³⁴ 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ブロモホルム」. 2009 年 8 月
- ³⁵ 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「臭素酸」. 2008 年 11 月
- ³⁶ 食品安全委員会, 添加物評価書「硫酸カリウム」. 2013 年 1 月

-
- ³⁷ 食品安全委員会, 添加物評価書「炭酸カルシウム」. 2016 年 9 月
- ³⁸ 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討委員会報告書, 2014
- ³⁹ Evaluation of some pesticide residues in food, Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, 1967
- ⁴⁰ 773 Bromide ion (Pesticide residue in food 1988 evaluation Part II Toxicology), Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, 1988
- ⁴¹ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), POTASSIUM CHLORIDE. <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=1874>
- ⁴² Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), CALCIUM CHLORIDE. <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=458>
- ⁴³ WHO, Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012
- ⁴⁴ United States Environmental Protection Agency (EPA), Halohydrantoin toxicology chapter - Revised risk assessment for the reregistration eligibility decision, 2004. (<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0303-0007>)
- ⁴⁵ United States Environmental Protection Agency (EPA), Registration eligibility decision for Halohydrantoin (Case 3055), 2007.
- ⁴⁶ 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>)
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) Veterinary Medicines Evaluation Unit, Committee for Veterinary Medicinal Products, Bromide, Sodium Salt, 1997
- ⁴⁹ European Food Safety Authority (EFSA), Pesticide toxicological reference values, 2008. (<http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/docs/toxicovalue.pdf>)

-
- ⁵⁰ (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.
- ⁵¹ Selim S: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-Dimethylhydantoin in the Rat, Biological Test Center, 1990 (未公表)
- ⁵² 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.
- ⁵³ Rauws AG, Van Logten MJ: The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat, Toxicology 1975; 3: 29-32.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ Rauws AG: Pharmacokinetics of bromide ion - an overview, Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 379-82.
- ⁵⁶ 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.
- ⁵⁷ 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)
- ⁵⁸ Jagannath DR: Mutagenicity evaluation of dimethyl hydantoin 40-683 635658 in the Ames Salmonella/microsome plate test (Project number 20838), Litton Bionetics, Inc., 1978.
- ⁵⁹ 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)
- ⁶⁰ Farrow MG: Mouse lymphoma forward mutation assay (Report number 224-102), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982.
- ⁶¹ Kirby PE: L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay (Study number T1803.701001), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表)
- ⁶² Suzuki O: Metaphase chromosome aberration assay in cultured mammalian cells (Test number 7715), Genetic Laboratory, JBC, Inc., 1995.

-
- ⁶³ 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)
- ⁶⁴ Farrow MG: In vivo bone marrow cytogenetic assay in rats 5,5-dimethylhydantoin (DMH) (Project number 224-103), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982.
- ⁶⁵ (HPVIS (2013)から要約入手)Mayhew DA: Acute oral toxicity in rats (Project number WIL-79298), WIL Research Laboratories, Inc., 1980.
- ⁶⁶ (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.
- ⁶⁷ 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)
- ⁶⁸ (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.
- ⁶⁹ (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.
- ⁷⁰ (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.
- ⁷¹ (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.
- ⁷² Federici TM: 90-day subchronic oral toxicity study in rats with dimethylhydantoin, Exxon Biomedical Sciences Inc., 1991 (未公表)
- ⁷³ (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.
- ⁷⁴ 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)
- ⁷⁵ (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.

-
- ⁷⁶ 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)
- ⁷⁷ (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.
- ⁷⁸ 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)
- ⁷⁹ (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.
- ⁸⁰ 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)
- ⁸¹ (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.
- ⁸² 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)
- ⁸³ (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.
- ⁸⁴ 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)
- ⁸⁵ (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.
- ⁸⁶ (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.
- ⁸⁷ Michael EK and Willem S: Structural requirements for hydantoins and 2-thiohydantoins to induce lymphoproliferative popliteal lymph node reactions in

the mouse, *Int J Immunopharmacol* 1988; 10: 997-1010

- ⁸⁸ Bowles A: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, Harlan Laboratories Ltd, 2009.
- ⁸⁹ Voss E, Haskell AR, Gartenberg L: Reduction of tetramine toxicity by sedatives and anticonvulsants, *J Pharm Sci* 1961; 50: 858-60.
- ⁹⁰ 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.
- ⁹¹ 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.
- ⁹² van Logten MJ, Wolthuis M, Rauws AG, Kroes R: Short-term toxicity study on sodium bromide in rats, *Toxicology* 1973; 1: 321-27.
- ⁹³ 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.
- ⁹⁴ 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.
- ⁹⁵ 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.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ 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.
- ⁹⁸ 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.
- ⁹⁹ 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.

- ¹⁰⁰ 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.
- ¹⁰¹ Moore GE: Primary skin irritation study in rabbits, Product Safety Labs, 1999a (未公表)
- ¹⁰² Moore GE: Dermal sensitization study in guinea pigs (Buehler Method), Product Safety Labs, 1999b (未公表)
- ¹⁰³ 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)
- ¹⁰⁴ 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)
- ¹⁰⁵ Grave PA: Bromide-ion residues in food and feedstuffs, Fd Chem. Toxic, 1983; 21(4): 357-9.
- ¹⁰⁶ Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on beef meat treated with DBDMH, Albemarle Corporation, 2012 (未公表)
- ¹⁰⁷ 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)
- ¹⁰⁸ Liimatta E: Calculation of Available Bromine and Concentration of By-products, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)
- ¹⁰⁹ 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)
- ¹¹⁰ 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)
- ¹¹¹ Liimatta E: Final Report For One Hour Spray Exposure to Beef, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)
- ¹¹² Rodrigues T and Mesrobian C: Attachiment #8, Beef Retention of Bromide

-
- FCS Treatment: 300 and 800 ppm Available Bromine (Br₂) to Determine Bromide (Br⁻) Residuals, Enviro Tech Chemical Services, Inc., 2010
- ¹¹³ Turnbull D: Safety Assessment of Hypobromous Acid (220 ppm as Br₂) Used as a Beef Carcass Wash, ENVIRON International Corporation, 2011
- ¹¹⁴ Turnbull D: Safety Assessment of Hypobromous Acid (300 ppm as Br₂) Used as a Pork Carcass Wash, ENVIRON International Corporation 2013
- ¹¹⁵ 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)
- ¹¹⁶ Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2011 (未公表)
- ¹¹⁷ 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)
- ¹¹⁸ USDA, Continuing survey of food intakes by individuals (CSFII), 1994-1996 and 1998.
- ¹¹⁹ Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2014 (未公表)
- ¹²⁰ 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)
- ¹²¹ United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service (USDA, FSIS), Water in Meat and Poultry, 2013.
- ¹²² Liimatta E: DBDMH Use in Food Safety and the Potential for THM Formation, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)
- ¹²³ 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
- ¹²⁴ Abdel-Wahab A, Khodary A, Bensalah N: Formation of Trihalomethanes during Seawater Chlorination, Journal of Environmental Protection 2010; 1: 456-65
- ¹²⁵ 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>)

¹²⁶ 厚生労働省，国民健康・栄養調査報告，平成 28 年度

¹²⁷ 安永恵，千葉貴子，西岡千鶴：香川県における日常食品中のヨウ素，臭素の摂取量について，香川県環境保健研究センター所報 2006 年