

(案)

添加物評価書

次亜臭素酸水

2015年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
＜審議の経緯＞	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	6
1. 用途	6
2. 化学名	7
3. 分子式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 安定性	7
(1) 次亜臭素酸の安定性	8
(2) 食肉処理時の次亜臭素酸の安定性	8
7. 関連物質等	8
(1) 原料 DBDMH	8
(2) DMH	9
(3) トリハロメタン、臭素酸	9
8. 食肉表面の脂質への影響	10
9. 製造方法等	14
10. 我が国及び諸外国における使用状況	15
(1) 我が国における使用状況	15
(2) 諸外国における使用状況	15
11. 国際機関等における評価	16
(1) 我が国における評価	16
(2) 国際機関における評価	17
(3) 米国における評価	18
(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価	19
(5) 欧州における評価	19
12. 評価要請の経緯	19
13. 添加物指定の概要	20
II. 安全性に係る知見の概要	20
1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）	20
(1) DMH	20
(2) 臭化物	22
2. 毒性	24
(1) DMH	24

(2) 臭化物	65
(3) DBDMH<参考資料>	83
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	84
1. 最終食品への残留	85
(1) 次亜臭素酸	85
(2) DMH 及び臭化物	86
(3) トリハロメタン	90
(4) 臭素酸	91
2. 一日摂取量の推計	92
(1) 国際機関等における推計	92
(2) 我が国における摂取量	99
Ⅳ. 食品健康影響評価	101
1. DMH	101
2. 臭化物	102
3. トリハロメタン及び臭素酸	103
4. 添加物「次亜臭素酸水」	103
<別紙1：略称>	104
<別紙3：添加物「次亜臭素酸水」の推定一日摂取量>	105
(1) 米国における摂取量	105
(2) 我が国における摂取量	105
<参照>	107

1 <審議の経緯>

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

5 2015 年 6 月 9 日 第 564 回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2015 年 7 月 10 日 第 143 回添加物専門調査会

7 2015 年 7 月 31 日 第 144 回添加物専門調査会

8
9 <食品安全委員会委員名簿>

(~~2015~~年 ~~6~~月 ~~30~~日~~まで~~から) (2015 年 7 月 1 日から)

ら)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長)	山添 康 (委員長代理)
佐藤 洋 (委員長代理)	熊谷 進
山添 康 (委員長代理)	吉田 緑
三森 国敏 (委員長代理)	石井 克枝
石井 克枝	堀口 逸子
上安平 洌子	村田 容常
村田 容常	

10

11

12

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013 年 10 月 1 日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

佐藤 恭子

高須 伸二

2

3

要 約

殺菌料として使用される添加物「次亜臭素酸水」(HOBr) (CAS No. 13517-11-8 (次亜臭素酸として)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、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。

事務局より：

DBDMH の説明を追記いたしました。

I. 評価対象品目の概要

亀山専門委員、久保田専門委員、佐藤専門参考人：
この案で問題ありません。

久保田専門委員：
すっきりしてわかりやすくなったと思います。

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

指定等要請者によれば、添加物「次亜臭素酸水」の原料である 1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン（DBDMH）⁽¹⁾は水に加えた場合、加水分解し、次亜臭素酸 2 分子とジメチルヒダントイン（DMH）1 分子が生成するとされている。図 1 に生成の過程を示す。（参照 1、2、3）【本体、1、151】

事務局より：

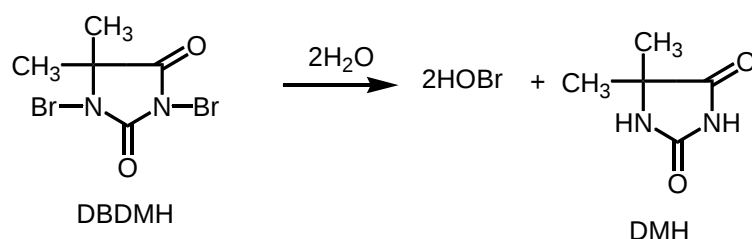
前回のご審議を踏まえ、評価の対象物質が明確になるよう、「評価対象品目の概要」の本文について、記載内容の移動をするなど整理いたしました。

図 1 の説明に該当する文章が「性状」の項目にありましたので、冒頭に移しました。

佐藤専門参考人：

問題ないと思われます。

図 1 次亜臭素酸水の生成



1. 用途

殺菌料（参照 1、4）【本体、委員会資料】

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。

2. 化学名

和名：次亜臭素酸水

英名：Hypobromous Acid Water

CAS 登録番号: 13517-11-8 (次亜臭素酸、主たる有効成分として) (参照 1, 5)
【本体、152】

3. 分子式

HOBr (次亜臭素酸、主たる有効成分として) (参照 2 ~~1、5~~) ~~【1 本体、152】~~

事務局より：

第 143 回の審議で分子式は「HOBr」と表記することとされました。参照文献について、概要書【本体】及び CAS【152】ではなく FAO/WHO (2008)【1】といたしました。

4. 分子量

96.91 (参照 1) 【本体】

5. 性状等

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

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

事務局より：

記載の前半は冒頭に移動し、後半の DMH につきましては、後の DMH の項目に移動いたしました。

6. 安定性

事務局より：

「安定性」の項目は有効成分である『次亜臭素酸』に関する記載のみとし、その他の物質 (DBDMH、DMH 等) については、次の「7. 関連物質」の項目にまとめました。

² ~~本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。~~

(1) 次亜臭素酸水の安定性

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 から発生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⁽³⁾、添加物として次亜臭素酸水を用いる場合の安定性については問題のないことが示されているがないとされている。(参照 1、3)【本体、151】

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

事務局より：

次亜臭素酸の安定性試験の有効臭素濃度の測定結果について脚注に記載いたしました。

(2) 食肉処理時中での次亜臭素酸の安定性

① ~~次亜臭素酸、臭化物及び DMH~~

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の殺菌作用は酸化作用によるものであり、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⁽⁴⁾に分解するとされている。したがって、最終食品である食肉表面中には非活性の臭化物及び DMH が残留する可能性があるとしてされている。(参照 1、2、3)【本体、1、151】

事務局より：

題名、文言を修正するとともに、DMH については後に移動いたしました。

② ~~DBDMH~~

~~2008 年、国際連合食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) 合同専門家会議 (FAO/WHO) (2008) において、DBDMH⁽⁵⁾をと体洗浄に用いた場合の評価がなされており、DBDMH は、水又は熱で分解されるため、摂取時において食肉中に存在しないとされている。(参照 1、2)【本体、1】~~

7. 不純物、副生成物関連物質等

(1) 原料 DBDMH 不純物

②① DBDMH

2008 年、国際連合食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) 合

³ 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。

⁴ 本評価書では、以下、酸化数が-1 である臭素の化合物の意味として用いる。

⁵ 我が国では「次亜臭素酸水」として添加物に指定される見込みであるが、FAO/WHO (2008) では原料の DBDMH について評価されている。

同専門家会議（FAO/WHO）（2008）において、DBDMH⁶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 1、2）【本体、1】

事務局より：

【1】 p69 において、 it is not expected to be present on food at the time of consumption とされておりましたので、「食肉表面」といたしました。

中江専門委員：

この英文を訳すると食肉「表面」になると考えた根拠が理解できません。わざわざ「表面」を付けなくてははいけませんか。

佐藤専門参考人：

on の基本的な意味は「接触」なので、on food の場合、食品表面という解釈でよいかと思います。

④② 臭化ナトリウム

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

（2）DMH

指定等要請者によれば、上述（p6）のとおり、添加物「次亜臭素酸水」には、主成分である次亜臭素酸のほか、DMH が含まれるとされている。DMH は次亜臭素酸水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されている。（参照 1、2、3）【本体、1、151】

（3）トリハロメタン、臭素酸副生成物

① トリハロメタン

FAO/WHO（2008）によれば、DBDMH をと体洗浄に用いた場合の~~DMH 及び臭化物の他、~~トリハロメタンの発生について、クロロホルムは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、~~米国 FDA の資料に基づき、残留値は検出限界以下であるとされ、~~及び~~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

⁶ 我が国では「次亜臭素酸水」として添加物に指定される見込みであるが、FAO/WHO（2008）では原料の DBDMH について評価されている。

1 ~~ug/g が)~~が残留すると推定する可能性がある」とされている。

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

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、クロロホルムについての記載を追加いたしました。他の記載についても修正いたしました。【1 p70】

佐藤専門参考人：

【文献 1】の p82 によると、chicken については estimate、beef については、スプレー中のブロモホルムの濃度からの計算値ではないでしょうか。

4 5 ② 臭素酸

6 FAO/WHO (2008) によれば、~~牛、~~家さん肉を、DBDMH を用いて処
7 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~~とさ~~
8 ~~れている。しかしものの~~、臭素酸は強力な酸化剤であり、調理過程で減
9 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
10 照 2) 【1】

11 12 ~~(3)~~ 8. 食肉表面の脂質への影響脂肪酸プロファイル

13 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
14 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
15 化又はハロゲン化する可能性がある」とされている。

事務局より：

前回のご審議を踏まえ、原著を再確認し、本文を修正いたしました。

また、本項目においては、脂肪酸プロファイルによるハロゲン化の検討のみならず、TBA 価についても検討されていることから、題名を修正いたしました。

中江専門委員：

評価書案の本文および脚注、四角囲みでは「TBA 価」と「TBA 値」というふたつの用語が使われていますので、どちらかに統一すべきだと思います。酸化ストレスの専門家としては、「TBA 値」の方がしっくりきます。さらに、その前段階の話になりますが、「TBA」については評価書案第 9 ページ第 3 行に「チオバルビツール酸」の略であることが記されているものの、そもそも「チオバルビツール酸(TBA) 値 (または価)」が何を意味しているのかを明記すべきです。また、

「TBA 値」または「TBA 価」という表記そのものが正しくなく、「TBA 反応物質値」または「TBA 反応物質価」と表記すべきです。

佐藤専門参考人：

中江先生のご意見を踏まえ、本文中の表記を「TBA 反応物質値」に統一してください。

「チオバルビツール酸(TBA)値（または価）」の意味を記載することに異論はございません。

事務局より：

TBA 反応物質値の説明について、中江専門委員とご相談の上、脚注に追記いたしました。

① 脂肪酸プロファイル次亜臭素酸処理 (FCN792)

FCN792⁷⁾によれば、次亜臭素酸 300 ppm 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 (TBA) 反応物質値⁸⁾及び脂肪酸プロファイルが測定されている。

その結果を用いた試験において、TBA はいずれの試料からも検出されず、脂肪酸プロファイルでは、リノレイン酸が 4.5 %から 1.4 %に減少したが、それ以外については、処理試料と対照未処理試料はとほぼ同等であったとされている。本 FCN の届出者は、当該減少については特段の説明はなかったものの、単回分析のため、偶発性の所見である可能性も考えられるとしており、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みられておらず、これらの所見から、次亜臭素酸で認められた所見は偶発性のもので、脂肪酸プロファイルへの影響はないものと判断されるとしている。も異論がない旨述べられている。(参照 6) 【4】

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、前回、FCN344 の記載としていた部分を FCN792 の項目に移しました。

試験方法及び結果の記載について、原著に基づき一部修正いたしました。【4-1 p4】

⁷⁾ 米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる (Food Contact Notification (FCN)) 制度があり、DBDMH については後述 (p10) の通り、いくつか FCN が発出されている。

⁸⁾ 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。

FCN792 において、TBA 価の測定結果は、「18:2n6c リノレイン酸の値」から、p1,2 は処理試料、p3,4 は未処理試料とされます。TBA 価については、p1,3 において、“not detected” とありますので、処理試料、未処理試料のいずれにおいても検出されなかったとのことと思いますが、この旨を記載することは可能でしょうか。【文献 4-3】

以上より、TBA 値について記載可能であれば、表題を「脂肪酸プロファイル」ではなく、「①次亜臭素酸処理」として、「②塩素処理からの推測」と変更したいと考えますが、よろしいでしょうか。

佐藤専門参考人：

TBA 価については、MDL=minimum detectable level（最小検知レベル）0.001AU/mg とあります。

また、測定結果については、FCN792 に記載されていることなので、本評価書案に記載することは問題ないかと思います。

② 脂肪酸プロファイルに係る塩素処理からの推測（FCN334）

a. 脂肪酸の酸化

FCN334⁽⁹⁾によれば⁽¹⁰⁾、FAP4A4433 において、家さんの皮膚及び筋肉に対する亜塩素酸塩（150～1,200 ppm）及び塩素（食鳥冷却水及び噴霧液中 25 ppm、又は冷却水中 50 ppm）処理による酸化の影響について、調理の前後での~~チオバルビツール酸~~TBA 反応物質値~~（TBA）価~~が測定されている。

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

中江専門委員：

「TBA 価が測定されている」と記載した後、「その結果、家さんの皮膚及び筋肉に対する影響は調理による酸化の影響の方が大きいと結論している。」と記載していますが、「TBA 反応物質値」の数値を

⁹ ~~米国では、一部の添加物等について、個別製品毎に FDA への届出・評価を経た上で使用が認められる（Food Contact Notification (FCN)）制度があり、DBDMH については後述（p10）の通り、いくつか FCN が発出されている。~~

¹⁰ ~~FCN334 には、DBDMH を有効臭素濃度 100 ppm で家さん肉のチラー水に使用する目的で届出があったもの。FCN334 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引用し、それらのデータが推測された参照したとの記載がある~~されている。

明記する方がわかりやすいと思います。

佐藤専門参考人：

文献 3 には「TBA 反応物質値」の数値の記載はないように思われます。

中江専門委員：

佐藤先生のおっしゃるように TBA 反応物質値が記載されていないなら、「調理の前後でのチオバルビツール酸 TBA 反応物質値 (TBA) 価がを測定されしている。その結果、家さんの皮膚及び筋肉に対する影響は調理による酸化の影響の方が大きいと結論している。」および「また、家さ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さん肉の TBA 反応物質値 TBA 価に変化がないとされている。」の根拠が不明になりますが、いかがでしょうか。

また、家さ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さん肉の TBA 反応物質値 ~~TBA 価~~に変化がないとされている。

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

事務局より：

FCN334 について、FAP4A4433 を参照した部分と、FCN334 の判断の部分を整理いたしました。

b. 脂肪酸のハロゲン化

FCN334 によれば、FAP4A4433 において、以下のとおり、脂肪酸プロファイル~~の~~による検討が行われており、脂肪酸プロファイルの評価でも~~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さん肉から脂質を抽出し分析した結果、検出限界値（推定）16 ppb 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（分子原子量 35.5）と臭素（分子原子量 79.9）の分子量の違いから、次亜臭素酸 100 ppm（有効臭素濃度として）の使用濃度は USDA で定められた有効塩素限度次亜塩素酸 50 ppm よりもと比べややわずかに低い酸化能を有しく、次亜塩素酸と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 7）【3】

事務局より：

FCN334 について、FAP4A4433 を参照した部分と、FCN334 の判断の部分を整理いたしました。

脂質の塩化物の分析についても記載いたしました。【3 p8】

「次亜臭素酸 100 ppm（有効臭素濃度として）は次亜塩素酸 50 ppm よりも比べわずかに低い酸化能を有し」との記載につきまして、原著【3 p9】では“the use level of . . .”とされており。現在の評価書案は、概要書と同様に「酸化能」と訳しておりますが、殺菌力のことを指すものとも思われます。「酸化」といたしますと、上述の「脂質の酸化」と紛らわしいように思いますが、適切な文言がございましたら、ご教示頂ければ幸いに存じます。

佐藤専門参考人：

使用濃度を mol 換算した場合、同程度の濃度となるということと思い、本文を修正しました。

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

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

~~8.9.~~ 製造方法等

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

事務局より：

第 143 回の専門調査会における審議を踏まえ修正いたしました。

910. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国では、添加物「次亜臭素酸水」は未指定である。

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

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

表 1 米国における DBDMH の使用基準

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

② カナダにおける使用状況

カナダでは、DBDMH は、食肉の加工助剤として、牛及び食鳥のと体への使用が認められている。加工助剤として、牛及び食鳥処理施設での食肉処理過程における特定の製品について個別に、表 2 のとおり使用が許可されている。（参照 16、17、18）【44、45、46】

表 2 カナダにおける DBDMH の使用基準

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

事務局より：

カナダの牛の使用状況について、他の記載との平仄を合わせるため、秒数については削除いたしました。なお、【44】には 20 秒との記載がありますが、【45】にはございません。

③ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドでは、DBDMH について、食品安全規約（Food Standard Code）に基づき、加工助剤として、すべての食品への使用が表 3 のように認められている。（参照 19）【47】

表 3 オーストラリア及びニュージーランドにおける DBDMH の使用基準

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

④ 欧州における使用状況

欧州では、次亜臭素酸水及び DBDMH の食品への使用は認められていない。

1-9-1. 国際機関等における評価

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

（1）我が国における評価

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

① BDCM

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

② DBCM

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

③ ブロモホルム

2009 年 8 月、食品安全委員会は、ブロモホルムについて、清涼飲料水中の化学物質として評価し、TDI を 17.9 µg/kg 体重/日と設定している。
(参照 2 2) 【75】

④ 臭素酸

2008 年 11 月、食品安全委員会は、臭素酸について、清涼飲料水中の化学物質として評価し、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 11 µg/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} 、 10^{-6} に相当する摂取量を、それぞれ、3.57、0.357、0.0357 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 2 3) 【76】

(2) 国際機関における評価

添加物「次亜臭素酸水」としての評価は行われていない。

① FAO/WHO

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

a. DMH

FAO/WHO (2008) によれば、DMH について、マウス及びラット 1.5～2 年間経口投与試験 (TOXINET (2008)) により各種毒性試験のうち、最も低い NOAEL としてである 100 mg/kg 体重/日であり、と DMH の推定最大暴露量 0.013 µg/kg 体重/日との間には相当のマージン (8,000) が存在することから、DMH の残留がヒトの健康上の懸念はないになる可能性は極めて低いと想定されるとしている。(参照 2) 【1】

b. BDCM

FAO/WHO (2008) によれば、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 の推定最大暴露量 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、マウス及びラット 2 年間経口投与試験 (NTP (2006)) においてより、NOEL が最高用量の 25

及び 36 mg/kg 体重/日 まで毒性が認められていないであり、BDCM の推定最大暴露量 0.001 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在することから、BDCM の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いと想定されるとしている。(参照 2) 【1】

c. DBCM

FAO/WHO (2008) によれば、DBCM の推定最大暴露量 0.001 µg/kg 体重/日は、マウス¹¹ 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) をもとにして特定された TDI 21.4 µg/kg 体重/日と推定最大暴露量 0.001 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在するを相当下回ることから、DBCM 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ない」とされている。(参照 2) 【1】

d. ブロモホルム

FAO/WHO (2008) によれば、ブロモホルムの推定最大暴露量 0.013 µg/kg 体重/日は、ラット 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) をもとにして特定された TDI 17.9 µg/kg 体重/日と推定最大暴露量 0.013 µg/kg 体重/日との間には相当のマージンが存在するを相当下回ることから、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極めて低いない」とされている。(参照 2) 【1】

e. 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、上述 (p109) 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 2) 【1】

事務局より：

第 1 4 3 回の審議を踏まえ、臭素酸の記載を追記するとともに、他の記載についても一部修正いたしました。

② JMPR

1967 年、FAO/WHO 合同残留農薬専門会議 (JMPR) は、臭化物の ADI として 0～1 mg/kg 体重/日⁽¹¹⁾を勧告し、1988 年に再確認している。(参照 2 4、2 5) 【70、48】

(3) 米国における評価

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

1 添加物「次亜臭素酸水」としての評価は行われていない。

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

6 ① ハロヒダントイン類

7 2004 年、EPA は、ハロヒダントイン類について評価し、chronic
8 Population Adjusted Dose (cPAD⁽¹²⁾) を 0～3 mg/kg 体重/日、生殖時期
9 にある女性に対し 0～1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2 6)【71】

10 2007 年、EPA は、ハロヒダントイン類について、2004 年の評価を是
11 認している。(参照 2 7) 【33】

13 (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

14 ① DMH

15 2000 年、オーストラリア・ニュージーランド食品局（ANZFA）⁽¹³⁾は、
16 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
17 ている。(参照 2 8) 【67】

18
19 2012 年、オーストラリア・ニュージーランド食品監督庁（FSANZ）
20 は、2004 年の EPA における評価を是認し、DMH の ADI を 0～3 mg/kg
21 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。
22 (参照 2 6、2 9) 【71、66】

24 (5) 欧州における評価

25 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
26 が、臭化物については農薬の毒性に関する参照値一覧

27 (pesticidetoxicological reference values) に、JMPR により設定され
28 た臭化物の ADI 0～1 mg/kg 体重/日が収載されている。(参照 3 0)

29 【69 p4】

31 1-2. 評価要請の経緯

32 今般、添加物「次亜臭素酸水」について、厚生労働省に食品添加物として
33 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
34 とから食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員

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。

会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

1-2-3. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「次亜臭素酸水」について、「次亜臭素酸水は、食肉の表面殺菌の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。」旨の使用基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定を検討するものであるとしている。（参照 1、4）【本体、委員会資料】

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、修正いたしました。

頭金専門委員、伊藤専門委員：

この案で問題ありません。

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

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

また、トリハロメタン（BDCM、DBCM 及びブロモホルム）及び臭素酸については、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、指定等要請者によれば、それ以降の新たな知見は認められていないとされている。

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、修正いたしました。

また、項目の整理にともない、「安定性及び関連物質等」と修正いたしました。

1. 体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

（1）DMH

① ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄（HPVIS⁽¹⁵⁾（2013）

¹⁵ 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

(Resnis and Craine (1983) (未公表)、GLP))

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

表 4 用量設定

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

その結果、投与後 6 日までのラットからの排泄物および各組織での残留量を併せた ^{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とされている。両投与群において動態に性差は認められなかったとされている。

尿中排泄率は、91%であり、投与後 24 時間以内に 88%が排泄され、尿中では親化合物 DMH が主要な排泄物であったとされている。その他には 1 種類の微量代謝物¹⁶⁾が認められ、尿中放射能の 2.5%を占めたとされている。

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

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

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

表 5 投与群設定

試験 1	単回経口低用量：100 mg/kg 体重
試験 2	単回経口高用量：1,000 mg/kg 体重
試験 3	反復経口低用量：100 mg/kg 体重/日 14 日間の非標識 DMH の前投与後 ¹⁷⁾ 、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 の排泄率は尿で 90～96%、糞便で

Information System(HPVIS))を用いて文献検索を行い、試験の要約を入手したとしている。以後、本システムからの参照について、HPVIS (2013) とする。

¹⁶⁾ 詳細は不明

¹⁷⁾ 1～7 日は 100 mg/kg 体重/日、8～14 日は 80 mg/kg 体重/日

1.37%以下であり、投与 7 日後における組織中の ^{14}C 残留量は 0.2%以下であったとされている。雌雄で吸収、分布及び排泄に違いはみられなかったとされている。

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

③体内動態のまとめ

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

(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))

分娩前 2 日の妊娠マウスに ^{82}Br 臭化アンモニウムを単回静脈内投与し、5 分後～48 時間後における母動物及び胎仔の各組織への分布をオートラジオグラフィーにより調べる試験が実施されている⁽¹⁸⁾。

その結果、 ^{82}Br の排泄速度は遅く、経時的な減衰は僅かであったとしている。血中濃度は高値が持続し、多くの臓器や組織中濃度を上回ったとされている。 ^{82}Br は徐々に中枢神経系に蓄積移行したとされている。甲状腺における濃度は比較的高かったが、血中濃度を超えることはなかったとされている。 ^{82}Br は胎盤を通過し、多くが胎仔の骨組織に分布したが、その濃度は母動物の軟骨中濃度より低かったとされている。(参照 2 5、3 3)【48、59】

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、修正いたしました。

② ラットにおける吸収、分布及び代謝

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

Wistar ラット (雌 30 匹) に臭化ナトリウム (2,000 ppm) 添加飼料を 3 週間食餌投与後、食餌及び飲水による総塩化ナトリウムの摂取量を 10、28、55、91、144 mg/日に変え、14 日後まで臭化物の血漿中濃度⁽¹⁹⁾を測定する試験が実施されている。

¹⁸ 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。

¹⁹ 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、臭化物の半減期は塩化ナトリウム 144 mg/日摂取群で 2.5 日、塩化ナトリウム 10 mg/日摂取群で 25 日であり、塩化物摂取量により 10 倍の変動が認められたとされている。(参照 2 5、3 4) 【48、53】

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

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

表 6 用量設定

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

その結果、腎臓の臭化物濃度は母動物と胎仔でほぼ同等であり、発達中の胎仔において明確な胎盤関門が存在していないとされている。(参照 2 5、3 5) 【48、60】

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 (8 g/kg 食餌) 及び低塩化物食摂取群 (1 g/kg 食餌) を設定した上で、臭化ナトリウム (通常塩化物食摂取群 : 0、75、300、1,200、4,800 及び 19,200 ppm、低塩化物食摂取群 : 0、8、31、125、500 及び 2,000 ppm) を 90 日間混餌投与し、臭化物の血漿中濃度を測定する試験が実施されている。

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

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

伊藤専門委員：

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

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

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

頭金専門委員：

いずれの用量においてもプラトーに達した期間と解釈しました。

③ まとめ

以上より、吸収された臭化物は、血中に長くとどまり、一部は中枢神経系及び、~~甲状腺に蓄積移行~~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。塩化物摂取量は臭化物の吸収速度に影響し、食餌中の塩化物濃度が低いほど臭化物の吸収速度が速くなると考えられた。

伊藤専門委員：【第 143 回と同様です。】

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

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、修正いたしました。

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 7 のとおりである。

事務局より：

第 143 回の審議を踏まえ、表を修正いたしました。

戸塚専門委員、山田専門委員：
この案で問題ありません。

1

2 表 7 DMH に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO)	最高用量 15,000 µg/mL (代謝活性化系存在下)	陰性	Thilagar(1982) (未公表) (←EPA (2004) で引用、HPVIS (2013)) (参照 26、38) 【71、118】
			最高用量 20,000 µg/mL (代謝活性化系非存在下)	陰性	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Saccharomyces 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 39) 【112】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Haworth (1982) (未公表) (EPA (2004) で引用、←HPVIS (2013)) (参照 26、40) 【71、113】
	マウスリンフォーマアッセイ (MLA) (<i>in vitro</i> , GLP)	TK+/- マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 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 41) 【116】
	MLA 前進突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	TK+/- マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Kirby (1982) (未公表) (←EPA (2004) で引用、←HPVIS (2013)) (参照 26、42) 【71、117】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	チャイニーズ・ハムスター肺細胞 (CHL/IU)	最高用量 5,000 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	HPVIS (2013) (Suzuki (1995) (未公表)) (参照 43) 【114】

		チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO)	最高用量 15,000 μg/mL (代謝活性化系存在下) 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 26、44) 【71、115】
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	CD ラット (雌雄各群 15 匹、骨髄)	200、660、2,000 mg/kg 体重 強制経口投与、単回	陰性	HPVIS (2013) (Farrow (1982a) (未公表)) (参照 45) 【121】

本専門調査会としては、*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 *in vitro* の試験、及び並びに *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。

事務局より：

平仄を修正いたしました。

② 急性毒性

DMH を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 8 のような報告がある。

表 8 DMH 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雌雄)	>5,000	27、46 【33、88】 (EPA (2007) で引用、HPVIS (2013)) (Mayhew (1980) (未公表))

③ 反復投与毒性

a. 亜急性毒性試験

(a) マウス 28 日間経口投与試験 (HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)、EPA (2004) で引用、HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)、GLP)

CD-1 マウス (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 9 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与した試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,000、5,000、10,000、50,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽²⁰⁾	雄：0、177、945、1,612、10,057 mg/kg 体重/日 雌：0、289、1,231、2,866、14,972 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

事務局より：

「有意な」との文言は、通常記載しておりませんので、削除してもよろしいでしょうか。

高須専門参考人：

よろしいと思います。

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

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

EPA (2004) によれば、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 50,000 ppm または又は 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 2 6) 【71】

本専門調査会としては、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。

事務局より：

第 1 4 3 回の審議を踏まえ、追記いたしました。

²⁰ EPA の記載を参照

【以下、第143回と同様です。】

事務局より：

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

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

以上の結果を毒性とするかどうかのご判断をお願いいたします。

中江専門委員：

調査会の議論を待ちます。

塚本専門委員：

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

高須専門参考人：

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

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

CD-1 マウス (各群雌雄各 10 匹) に DMH を、表 10 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 10 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,000、3,500、7,000 ppm
------	-------------------------------

(mg/kg 体重/日として換算) ⁽²¹⁾	雄：0、182、628、1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、1676 mg/kg 体重/日
-----------------------------------	---

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

Hermansky and Benson によれば、7,000 ppm 以上（雄：1,247 mg/kg 体重/日、雌：1,676 mg/kg 体重/日）で、投与に関連する影響は認められなかったことから、本試験における NOEL は 7,000 ppm 以上であるとされている。（参照 4 8）【92】

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

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

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

表 11 用量設定

用量設定	0（対照群）、5,000、20,000、50,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	雄：0、686~1,033、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顕著な脂質沈着。⁽²²⁾なお、この脂質沈着は対照群や全投与群でも同様の頻度で認められた。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。²⁾

事務局より：

前回のご審議を踏まえ、脚注を本文に移動いたしました。

²¹ 著者による換算

²² 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。

高須専門参考人：

文献 96 では「An apparent test substance-related microscopic change of the adrenal gland(s) occurred in the high dose femlaes; …」とありましたので、「副腎への顕著な脂質沈着」の訳よりも「明らかな副腎の脂質沈着」とした方がいいように思います。ご確認願います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、所見、Naas の判断について文言を修正いたしました。

1
2 なお、試験期間中 20,000 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、
3 死亡前に明らかな臨床所見は認められなかった。
4

5 生存率、一般状態、体重、摂餌量、剖検、眼科的検査、臓器重量、
6 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
7 化はみられなかった。
8

9 Naas によれば、50,000 ppm 投与群の雌の副腎で認められた変
10 化は、脂質沈着と加齢性変化からなり、全般的に明らかな副腎の
11 顕著な脂質沈着は増加しており、投与物質に関連している変化と
12 判断されている。
13

14 Naas によれば、本試験における NOEL は 20,000 ppm であつ
15 たとされている。(参照 4 9) 【96】
16

17 本専門調査会としては 50,000 ppm 投与群の雌で認められた明
18 らかな副腎の脂質沈着について、脂質沈着は対照群や全投与群で
19 も同様の頻度で認められたとされているものの、病変の程度や発
20 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
21 れないと判断した。――
22

事務局より：

用量設定について、HPVIS の要約には以下のように記載されて
いましたので、HPVIS の要約どおりに記載いたしました。

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

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

なお、概要書には、0、962、3,949、10,552 mg/kg 体重/日と記載されております。概要書の換算方法につきまして、厚生労働省を通じて要請者に確認したところ、

「この値は雄雌、それぞれに最高最低値で足して2で割りこれを平均とし、雄と雌をそれぞれ求めてその平均を出したものです。ですから正確ではないのですが概ねの値として出しています。」とのことでした。

中江専門委員：

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

塚本先生のおっしゃるように「加齢性変化」という用語は適切でなかったかもしれません。「自然発生性変化」とでも言うべきでしょうか。私のコメントの趣旨は、「加齢性変化」であるかどうかというところじゃなく、50000の副腎の変化が対照群を含む全群で同様の頻度で起こっている上に被験物質投与による当該変化の増強も不明確なので毒性と取れないかもしれないというところにあります。

塚本専門委員：

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

高須専門参考人：

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

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

発生頻度が確認できないので、NOAEL の判断は難しいと存じます。

原著が確認できればいいかと思います。

事務局より：

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

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

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

表 12-1 用量設定

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

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。体重と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と流涎 (少数個体)、子宮内液体貯留

~~各投与群で認められた毒性所見は表 12-2 のとおりである。~~

表 12-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (雌)
12,500 mg/kg 体重/日	・死亡又は瀕死のため安楽死。(各 1 匹) 両動物とも剖検で、胃に明らかな弛緩。 ・体重と摂餌量に一過性の影響 (投与開始から 2 週間)
9,000 mg/kg 体重/日以上	・被験物質由来の沈鬱と流涎 (少数個体) ・子宮内液体貯留

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

本専門調査会としては、本試験は 9,000 及び 12,500mg/kg 体重

1 /日において、子宮内液体貯留子宮拡張等の病変が認められている
2 もの、その発生程度が不明であり、組織学的検査や統計学的な
3 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
4 れないと判断した。NOAEL の判断は困難であると考えた。組織
5 学的検査や統計学的な解析が行われておらず、さらに 9,000 及び
6 12,500 mg/kg 体重/日において、子宮拡張等の病変が認められた
7 とされているが、その発生程度も不明であることから、NOAEL の
8 判断は困難であると考えた。
9

事務局より：

第 1 4 3 回の審議を踏まえ、本専門調査会の判断について、
重複部分を削除いたしました。

用語について、子宮内液体貯留に統一いたしました。

所見について、表ではなく、文章といたしました。

【以下は第 1 4 3 回と同様です。】

中江専門委員：

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

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

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

事務局より：

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

高須専門参考人：

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

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

塚本専門委員：
この案で問題ありません。

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

SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に DMH を、表 13-1 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 13-1 用量設定

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

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、肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑⁽²³⁾、ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加。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)、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、血中アルブミン値の増加

・5,000 mg/kg 体重/日以上投与群で、尿中のタンパク及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽²⁴⁾。雄で、血小板数の減少。

・5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、尿路結石症⁽²⁵⁾ (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、慢性間質性腎炎を伴う腎盂結石症の発生率の増加⁽²⁵⁾

各投与群で認められた毒性所見は表 13-2 のとおりである。

²³ 被験物質が高濃度であること及び、腎臓病変に伴う所見

²⁴ 腎臓病変に伴う所見

²⁵ 用量依存的な腎重量の増加を伴う所見

表 13-2—毒性所見

投与群 (雄)	毒性所見		雌
	雄	投与群 (雌)	
10,000 mg/kg 体重/日	- 平均体重の僅かな減少(試験 7 週以後) - 肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑⁽²⁶⁾ - 菌血症が素因と考えられる慢性腎盂腎炎(1 匹; 瀕死のため安楽死) - ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加 - 血中コレステロール値の増加	10,000 mg/kg 体重/日	- 平均摂餌量の増加(試験 5 週以後) - 肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑⁽²²⁾ - 尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽²⁷⁾ - 血小板数の減少 - ALP 値及び尿素窒素濃度の上昇 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値の増加 - 血中アルブミン値の増加
5,000 mg/kg 体重/日以上	- 尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽²³⁾ - 血小板数の減少	5,000 mg/kg 体重/日	- 尿中の蛋白及び赤血球の検出率の僅かな増加⁽²³⁾ - 尿路結石症⁽²⁸⁾(腎盂結石症(1 匹; 瀕死のため安楽死))
2,000 mg/kg 体重/日以上	慢性間質性腎炎を伴う腎盂結石症の発生率の増加⁽²⁴⁾	2,000 mg/kg 体重/日	

事務局より：

第 1 4 3 回の審議を踏まえ、NOAEL の判断ができないとのご判断をいただいたことから、所見を表形式から外しました

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。

²⁶ 被験物質が高濃度であること及び、腎臓病変に伴う所見

²⁷ 腎臓病変に伴う所見

²⁸ 用量依存的な腎重量の増加を伴う所見

Mayhew によれば、本試験における NO~~A~~EL は 2,000mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 5 1) 【97】

高須専門参考人：

文献 97 では NOAEL となっています。

本専門調査会としては、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あたっては、本試験における病変の発生頻度、程度及び用量依存性、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。.....

事務局より：

第 1 4 3 回の審議を踏まえ、追記いたしました。前回の審議において、King and Russel (2006) は長期投与試験の結果であるのご指摘がございましたので、現在の案では追記しておりませんが、よろしいでしょうか。

【第 1 4 3 回と同様です。】

中江専門委員：

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

高須専門参考人：

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

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

確かに urolithiasis の incidence や用量依存性について明確な記載はなく、SD ラットには urolithiasis がよく発生するとの記載がありますが、本試験は 90 日間の試験であることや、腎臓

重量にも変化が見られること、最高用量においては血清の変動が認められることや、結石を原因とする瀕死例もあることから投与に起因した変化ではないかと考えました。ただし、これら変化は尿性状、特に pH 等の知見があれば、それと合わせて考慮する必要があるとも思います。

塚本専門委員：

文献 97 には各用量での urolithiasis の incidence や用量依存性について明確な記載はありません。Rat、特に Sprague-Dawley には urolithiasis がよく発生するとの記載があります (King and Russel (2006))。

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

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

しかし、

・腎重量は用量依存性の上昇あり。

・mid, high dose で ALP, UN の上昇、血尿あり。

となっています。

他の似たような試験では腎病変は出ているのでしょうか。

詳細が不明なので、先生方のご意見を踏まえ、判断したいと考えます。

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

CD ラット (各群雌雄各 20 匹) に DMH を、表 14 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、体重、摂餌量、臨床検査、眼科的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に投与に関連した変化は認められなかったとされている。

- ・ 2,000 mg/kg 体重/日雄投与群で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の増加⁽²⁹⁾
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上雄投与群で、前肢の脱毛の発生率及び観察日数の僅かな増加⁽²⁹⁾

ACC（米国化学工業協会）⁽³⁰⁾によれば、本試験における NOEL は 2,000 mg/kg 体重/日であったとされている。（参照 5 2）【98】

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

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

SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に DMH を、表 15 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 15 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重低下減少⁽³¹⁾、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、肝重量の増加

²⁹ HPVIS（2013）には、本ラット系統で散発的にこの所見がみられ、被験物質の投与に起因する所見とすることができないと記載されている。

³⁰ ACC は、EPA の「HPV Challenge Program(部門戦略プログラム)」に参加しており、HPVIS のために情報収集を行っている。

³¹ 重量の差は試験 63 日目では 8%に達し、有意差が生じた。

1
2 以上の所見については、投与との関連性は明らかにはならな
3 ったとされている。肝重量の減少及び増加については、投与との
4 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
5 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
6 減少（雄）及び増加（雌）がある程度影響しているものと考えら
7 れている。

事務局より：

サマリーによれば、投与との関連性が明らかにならないと
しているのは、1000mg 雄の体重減少・摂餌量減少についてでした
ので、記載場所を移しました。

8
9 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
10 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
11 り死亡して発見されたとされている。

事務局より：

試験期間中の死亡例に関する記載の位置について、（c）と合
わせました。

12
13 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、
14 投与に関連した影響は認められなかったとされている。

15
16 Federici によれば、1,000 mg/kg 体重/日までの用量で毒性はな
17 い、もしくは僅かであるとされている。（参照 5 3）【99】

18
19 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を本試験の最
20 高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

21
22 （h）イヌ 28 日間経口投与試験（HPVIS（2013）（Naas（1991）（未
23 公表））、GLP）

24 ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹）に DMH を、表 16-1 のような投
25 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
26 れている。

27
28 表 16-1 用量設定

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

29 各投与群で認められた毒性所見は表 16-2 のとおりである。

表 16-2 毒性所見

投与群	毒性所見 <u>(雄)</u>
2,000 mg/kg 体重/日	・雄 ：両側眼瞼下垂及び運動失調（1 匹） ・雄 ：精巣及び精巣上体平均重量の低下 ⁽³²⁾

2

3

4

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。

5

6

7

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

8

【94】

9

10

11

12

13

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

14

(i) イヌ 8 週間経口投与試験 (Goldenthal (1994) (未公表)、GLP)

15

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

16

17

表 17 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,200、4000、12,000、40,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) (21)	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

18

19

20

21

22

その結果、~~以下のような所見が認められたとされている。~~なお生存率、臨床的症状、体重、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量、肉眼的及び病理学的検査において投与に関連すると考えられる所見は認められなかったとされている。

事務局より：

文章のつながりを考慮し、修正いたしました。

23

24

25

26

27

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

³² 病理組織学的な所見は認められなかった。

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

(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 18 のような投与群を設定して、13 週間経口投与（カプセル）し、投与終了後、4 週間の回復期間を設ける試験が実施されている。

表 18 用量設定

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

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

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 5 6）【100】

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

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）⁽³³⁾で引用）、GLP）

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

表 19-1 用量設定

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

³³ 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 19-2 のとおりである。

表 19-2 毒性所見

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

中江専門委員：

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

~~また、以下のような所見が認められたとされている。~~

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

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 5 7) 【103】

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における体重減少及び、体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 6) 【71 MRID 43397701】

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

1 の増加を基に、NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参
2 照 2) 【1】

3
4 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 300 mg/kg
5 体重/日と判断した。
6

塚本専門委員、中江専門委員：

FAO/WHO の判断を追認するのがよろしいでしょう。

高須専門参考人：

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

事務局より：

ご指摘を踏まえ、雌のアミロイドーシスについても、毒性所
見として表にいたしました。

なお、著者は、アミロイドーシスは、この系統のマウスにおい
て頻発するものであり、投与に関連する影響とはしていないよ
うです (【103】p114 の最下段～p115 上段に記載がございます)、
こちらについては毒性所見として問題ないでしょうか。

中江専門委員

アミロイドーシスがこの系統のマウスに特異的に自然発生す
るものであったとしても、この試験では雌の 1000 のみで有意に
見られており、ということは雌で投与によりアミロイドーシス
の発生が少なくとも増強しているので、投与による影響と考える
べきです。FAO/WHO も同様に判断したものと考えます。

高須専門参考人：

投与によって有意に増加していることから、毒性影響である
と考えます。

7
8 (b) マウス 18 か月経口投与/発がん性試験 (HPVIS (2013)、(Naas
9 (1996) (未公表)) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008) ⁽³³⁾で引用)
10 —(Naas (1996) (未公表))、GLP)

11 CD マウス (各群雌雄各 80 匹) に DMH を、表 20 のような投
12 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。
13

表 20-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、320、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の増加及び雄で体重のわずかな減少⁽³⁴⁾

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

事務局より：

生存率のみに「有意な差はない」と記載するのは整合がとれないため、削除いたしました。

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

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) 【71 p17-18 (MRID 4463901)】

事務局より：

EPA の判断を追記いたしました。【71 p17-18】

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 2) 【1】

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

中江専門委員：

Naas の判断より、FAO/WHO の判断を追認すべきでしょう。

高須専門参考人：

EPA(文献 71, p17-18)では、統計学的に有意な体重減少 (雄の 320、1,000 mg/kg 体重/日群) および有意な摂餌量の増加 (1,000

³⁴ HPVIS (2013) に当該所見の記載はないが、FAO/WHO (2008) に記載があった。

mg/kg 体重/日群)が認められたとあります。しかしながら、EPAでは、この小さな変化の生物学的な意義は不明であるとされています。また、追加の EPA の文献 (71 p17-18) に統計学的に有意な変化であると記載されているので、不明であるとの文言は訂正したほうがいいと思います。

体重の変化は僅か (3-5%程度) であることから、NOAEL は Naas らの判断(1000mg/kg)でいいと考えました。

中江専門委員：

私として現時点では FAO/WHO の判断を取りたいと思います。

高須先生のおっしゃることも理解できますが、雄の体重減少の生物学的/毒性学的意義について、単に 3-5%程度で「僅か」であるということのみで棄却するのは短絡的であり、摂餌量が増加しているにもかかわらずたとえ僅かであっても体重が「有意」に減少していることに留意して判断すべきと考えます。FAO/WHO がわざわざその両者をクライテリアとして言及しているのも、その点に鑑みたものと推察します。そうでなければ今一度議論する必要があると思います。

(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)、~~HPVIS (2013)~~、FAO/WHO (2008) ⁽³³⁾で引用)、GLP)

CD ラット (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、104 週間混餌投与する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 1)、0 (対照群 2) ⁽³⁵⁾ 、100、300、1,000 mg/kg 体重/日
------	---

各投与群で認められた毒性所見は表 21-2 のとおりである。

表 21-2 毒性所見

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

³⁵ 2 群の対照群 (同条件) が設定されている。

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 か月にわずかな僅かな体重減少及び体重増加抑制

事務局より：

雄の体重増加抑制につきましては、【105】 p55 の表では一部有意差がついておりますが、【105】 p16 最下段落において、雄については影響がないとされておりますので、評価書案には記載しておりませんが、よろしいでしょうか。

中江専門委員：

御提案の通りでよろしいと考えます。

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

事務局より：

リンパ節過形成について、著者は毒性としていないようです（原著【151】 p172 に記載がございます）ので、その旨を記載いたしました。

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

事務局より：

体重減少の所見が認められておりますので、「一般状態」との文言は削除いたしました。

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

1 ている。(参照 5 9) 【105】

2
3 EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群~~で、~~の雌に
4 おいて、体重の減少と体重増加抑制~~に有意な差~~が認められたこと、
5 雄において~~は、~~投与 24 か月後に顎下リンパ節過形成の発生率が~~有~~
6 ~~意に~~増加したことを基に、本試験のに係るNOAEL を 300 mg/kg
7 体重/日、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照
8 2 6) 【71 p14-15(MRID43397702)】

9
10 FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌
11 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
12 mg/kg 体重/日投与群で、特に雄において有意に生存率が低下した
13 ことを基に、本試験における NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断
14 している。(参照 2) 【1】

事務局より：

【1】 p120 rat の second study の判断において、体重の所見
にも言及がありましたので、追記いたしました。

15
16 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 300 mg/kg
17 体重/日と判断した。

事務局より：

原著には、実際の摂食量を考慮した投与量として、雄：
88.9~112.2、265.3~342.5、896.9~1132.4 mg/kg 体重/日 雌：
90.9~117.6、269.0~347.7、908.8~1147.9 mg/kg 体重/日（著者
による換算）の記載もありましたが、FAO/WHO (2008) に記
載のある用量を記載いたしました。

事務局より：

NOAEL の根拠となる毒性所見は、生存率低下（雄）と顎下リ
ンパ節過形成（雄）でよろしいでしょうか。また、1000mg 投与
群（雌）の体重減少及び体重増加抑制は毒性としないことでよ
ろしいでしょうか。

著者は、いずれも、毒性とはしていないようですので、本専門
調査会が毒性と判断された理由の追記が必要かどうかご検討く
ださい。

毒性所見の表には雄の所見のみですが、NOAEL について、

雌雄で分ける必要はありますでしょうか。

中江専門委員：

雌雄体重減少と体重増加抑制を毒性とするかどうかは、調査会の議論を待ちます。NOAEL を雌雄で分けるかどうか、同様です。

高須専門参考人：

NOAEL の根拠となる毒性所見は、生存率低下（雄）と顎下リンパ節過形成（雄）であると考えます。生存率について、著者らは当該研究施設における背景データの範囲内であり、この系統のラットの生存率は、過去数年にわたり減少し続けているとしておりますが、1000mg/kg 群で 2 つの対照群に比して低く、平均生存期間も有意に短いとされています。また、リンパ節の過形成の発生頻度も高くないとしていますが、2 つの対照群に対して有意に上昇していることから、毒性変化であると判断しました。

体重の所見について、90-96 週においては、統計学的に有意な変化が認められるので、雌の毒性所見と考えますがいかがでしょうか。（EPA や WHO の判断を追認すると考えます）。

専門調査会の判断について、生存期間が有意に減少していること、および顎下リンパ節過形成の発生率が有意に上昇したことから毒性と判断したことではいかがでしょうか。

（d）ラット 24 か月経口投与/発がん性併合試験（HPVIS（2013）、EPA（2004）、FAO/WHO（2008）⁽³³⁾で引用（Naas（1996）（未公表））、GLP）

CDBR ラット（各群雌雄各 100 匹⁽³⁶⁾）に DMH を、表 22 のような投与群を設定して、24 か月間混餌投与する試験が実施されている。

事務局より：

【106】によれば、20 匹は慢性、80 匹は発がん性に使ったと思われますので、その旨を脚注に記載いたしましたが、よろしいでしょうか。

中江専門委員：

なぜそんなことをしたのか理解できませんが、原著にそう書

³⁶ 原著には、100 匹のうち、20 匹は慢性毒性試験、80 匹は発がん性試験に用いたと記載されている。

いてあるのであればしかたないですね。

高須専門参考人：

よろしいと思います。

表 22 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、320、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

高須専門参考人：

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

事務局より：

原著の提出の可否について、厚生労働省を通じて要請者に確認いたしました。要請者より、他社の保有する文献であることから提出できないが、類似の試験結果を提出しております((c)のラット 104 週間試験)、とのことでした。

現在の記載でのご判断をお願いいたします。

高須専門参考人：

EPA の記載に関しては、52-79 週における死亡率が、雌で有意に高く、死亡動物の高用量群において下垂体の肥大が有意に高頻度に認められたとあります。また、記載にあるような所見も死亡個体で増加したとあり、会陰部の黄色着色の発生も 3 倍

程度認められたと書かれています。

さらに、尿量の増加（雌雄）や尿比重の減少（77 週まで）、52 週時の検索における腎臓の尿細管の拡張や肺の硬質沈着が増加したとあります（いずれも高用量群で増加したとの記載です）。

一方、下垂体前葉における adenoma の発生率は 52 週時において雌において有意に高かったとありますが、その変化は用量依存性でなく、105 週時には投与群と対照群に差はなかったとされています（こちらは後述の発がん性の結果となります）。

Naas らは会陰部の黄色着色に関して他の毒性所見が認められないことから、毒性変化ではないとしておりますが、用量依存性など不明な点もあることから、全体としては判断するのは困難だと考えました。

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

Naas によれば、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた結果から、認められた会陰部の黄色着色に係る NOEL は 100 mg/kg 体重/日について、他に毒性学的所見が認められないことから、これが毒性所見でないとして判断した場合の NOAEL はを 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。（参照 60）【106】

事務局より：

著者の判断について、HPVIS 【106】に基づき修正いたしました。

“This clinical sign was not considered to be adverse due to lack of any toxicologically significant effect; therefore, the NOAEL for toxicity was at least 1000 mg/kg/day.”

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、雌雄の剖検における脳下垂体の肥大、雌における初期の死亡率の増加及び、雌雄における乳瘤の増加、雄における精巣フィブリノイド変性フィブリン様血管変性を基に、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。（参照 26）【71（MRID 44095901）】

1

事務局より：

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

EPA で記載のある所見は、いずれも、初期（52～79 週）の死亡動物に関するものと思われますので、その旨を追記いたしました。【71 p15】

高須専門参考人：

EPA の文章中にはフィブリノイド変性の発生率が増加したとありますが、その値がコントロール 13%に対して、高用量群 8%となっております。（記載ミスなのかどうかわかりませんが）。ご確認いただけますでしょうか。

2

3

4

5

6

7

8

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

本専門調査会としては・・・

9

中江専門委員：

EPA および FAO/WHO の判断を追認するのがよいと思います。

事務局より：

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

塚本専門委員：

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

【追加のご相談】

事務局より：

EPA と FAO/WHO では、根拠にしている所見が異なりますが、どの所見をもとに NOAEL を 320 とすべきかご教示ください。また、著者は会陰部の黄色着色を毒性としていないようですので、専門調査会において毒性と判断される場合、理由として何らかの記載をすべきかどうかご検討ください。

中江専門委員：

EPA の判断を追認すべきです。

(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 23-1 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 23-1 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) ⁽²¹⁾	雄：0、119、341.6、1,506.2 mg/kg 体重/日 雌：0、120、413.6、1,352.1 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は表 23-2 のとおりである。

表 23-2 毒性所見

投与群	毒性所見
40,000 ppm	・わずかな体重減少⁽³⁷⁾ ・副腎の絶対重量及び体重、脳と比較した相対重量の増加及び軽度の副腎皮質肥大 (雄)

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、わずかな体重減少⁽³⁸⁾

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みられなかった。

Goldenthal によれば、40,000 ppm 投与群で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 6 1) 【101】

³⁷ 統計学的な有意差なし

³⁸ 統計学的な有意差なし

1
2 EPA (2004) によれば、40,000 ppm 投与群の雄で認められた副
3 腎腺の拡大及びの副腎皮質肥大に基づき、本試験における
4 NOAEL は 12,000 ppm (342 mg/kg 体重/日) であったとしてい
5 る。(参照 2 6) 【71】

事務局より：

EPA (2004) に本知見の判断がありますので、追記いたしました。【71】 p16 MRID43553101 の知見です。

6
7 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 12,000 ppm
8 (雄：341.6 mg/kg 体重/日、雌：413.6 mg/kg 体重/日) と判断し
9 た。

中江専門委員：

Goldenthal の判断で、問題ないのではないかと思います。

高須専門参考人：

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

副腎の変化は雄でのみ認められた変化ですので、NOAEL 12000ppm は雄に関してになります。

中江専門委員：

高須先生のコメントについてはおっしゃる通りですが、個人的には NOAEL を雌雄で分けることが好ましくないと考えているので、このことについては調査会の議論を待ちます。

事務局より：

体重減少につきましては、原著【101】サマリー (p11) では所見として記載されておりますが、生データ (グラフ p31-32、Table p49-52) では有意差がないと思われます。つきましては、毒性所見の表 23-2 から削除してもよろしいでしょうか。EPA も体重減少は毒性としていないようです。

中江専門委員：

御提案の通りでよろしいと考えます。

高須専門参考人：

よろしいと思います。雄の体重減少は有意ではなく、その程度も小さいと思います。また、雌でも同程度の体重減少で一過性の反応で、いずれも統計学的に有意ではありません。

(f) イヌ 1 年間経口投与試験(HPVIS (2013)で引用(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 24 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。

表 24 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み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 6 2) 【102】

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

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

塚本専門委員、高須専門参考人：

この記載でよろしいかと思います。

④ 発がん性

塚本専門委員、高須専門参考人：

この案で問題ありません。

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 (p41) の試験の結果、腫瘍発生率及び腫瘍発生までの時間につ

いても投与に関する影響はみられなかった。

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

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

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

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

上述（p48）の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化はみられなかった。

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

EPA（2004）によれば、本試験では毒性試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日でも腫瘍発生率の増加が認められなかったことから、発がん性はないとされている。（参照 2 6）【71】

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

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

上述（p45）の試験の結果、腫瘍発生率に投与に関連した変化はみられなかった。

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 5 9）【105】

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

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

⑤ 生殖発生毒性

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

宇佐見専門委員：

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

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

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

事務局より：

原案は、従前通り、「GLP」のみの記載とさせていただきます。

宇佐見専門委員：

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

事務局より：

動物の系統につきましては、従前通りの記載とさせていただきます。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

本文については、この記載で問題ありません。

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

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

表 25 用量設定

用量設定	0 (対照群)、2,000、6,000、20,000 ppm
(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、妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加~~(繁殖性を含めたその他の指標に被験物質投与の影響は認められなかった)~~
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₁ 親動物では、雄で摂餌量の僅かな増加、妊娠期間中の雌で摂餌量の僅かな増加~~(繁殖性を含めたその他の指標に被験物質投与の影響は認められなかった)~~
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₁ 児動物では、哺育期 (生後 7～21 日) 及び離乳後 1 週間 (生後 21～28 日) の体重減少及び体重増加抑制
- ・ 20,000 ppm 投与群の F₂ 児動物では、哺育期 (生後 7～21 日) の体重減少及び体重増加抑制 (体重への影響は F₁ 児動物より軽度)

なお、20,000 ppm 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。

事務局より：

毒性影響が認められなかった記載につきましては、所見の記載のあとにいたしました (反復投与毒性の書き方と合わせました)。

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及び繁殖性や生殖器に対する悪影響は認められず、生殖毒性に係る NOEL は 20,000 ppm 以上と判断されている。また、20,000 ppm 投与群で認められた親動物での体重と摂餌量の増加及び児動物での体重増加抑制を基に、親動物及び児動物に係る NOEL は 6,000 ppm と判断されている。(参照 6 3) 【107】

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

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

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

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

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

表 26-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

投与群		毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	F₁ 児動物	・哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	F₁ 親動物（雄）	・投与 1～4 週（交配前期間）の体重の低下及び摂餌量の低下
	F ₂ 児動物	・生存率の低下 ・哺育期体重の低下 ・雄児動物の剖検時体重の低下
500 mg/kg 体重/日 <u>以上</u>	F ₁ 児動物	・哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	F₁ 親動物（雄）	・投与 1～4 週（交配前期間）の体重の低下及び摂餌量の低下
	F ₂ 児動物	・哺育期体重の低下 ・雄児動物の剖検時体重の低下

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 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）の体重の低下及び摂餌量の低下

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

~~Nemec~~ によれば、・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 及び F₁ 雄親動物において、腎臓重量（体重比）の増加。が認められたが、Nemec によれば、その重量増加はわずか（6～7%）であり、腎臓に被験物質投与に関連した病理組織学的異常が認められないこと、および同投与群の雌親動物では同様の変化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。

事務局より：

毒性所見の表について、500 mg/kg 体重/日「以上」とし、所見を

まとめました。

F₁ 雄の体重低下・摂餌量低下については、最後のご判断のところ
で毒性とされておりませんので、表から出しました。

腎臓重量の増加については、所見が認められたものの、「毒性」と
しない所見ですので、他の試験結果と書きぶり、記載位置を合わせ
ました。

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、
繁殖性の指標（受胎率、妊娠期間、出産率）に関して、被験物質投与に
関連すると考えられる影響はみられなかったとされている。また、F₁
児動物について、生存同腹児数、生存率、性比、一般状態には被験物質
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。＝
方、F₂ 児動物について、生存同腹児数と性比に被験物質投与の悪影響
はみられなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存率と、500 お
よび 1,000 mg/kg 体重/日投与群の哺育児体重と雄児動物の剖検時体重
は、対照群と比較して低かったとされている。

事務局より：

所見が認められていない投与群について、他の試験結果と書きぶ
り、記載位置を合わせました。

また、毒性とした所見については、既に表中に記載がありますの
で、文章中からは削除させていただきました。

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（発生毒性）に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日
と判断されている。（参照 6 4）【108】

本専門調査会としては、F₁ 雄動物において交配前 10 週間の期間中
の前半 4 週間に観察された体重と摂餌量の低下については、哺育期に
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（発生毒性）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、投与液を妊娠 6～15 日まで
強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。

表 27 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、及び最終屠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 日の最終屠殺時には、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、最終屠殺時体重、妊娠子宮重量、補正体重（最終屠殺時体重から妊娠子宮重量を減じた値）、補正体重増加量、及び肝臓重量（絶対重量・相対重量）には、投与の影響は認められなかった。

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

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

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

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

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

事務局より：

NOAEL が最高用量である点を追記いたしました。

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、各群に交尾が確認された雌 25 匹）に DMH を、表 28-1 のような投与群を設定して、妊娠 6～19 日まで投与液（媒体：0.5%メチルセルロース水溶液）を強制経口投

与する試験が実施されている。

表 28-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。

表 28-2 毒性所見

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

事務局より：

毒性所見の表について、2,000 mg/kg 体重/日「以上」とし、所見をまとめました。

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

事務局より：

上記の判断については著者によるものである旨を追記いたしました。

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 66）【110】

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

宇佐見専門委員、北條専門委員：

催奇形性と発生毒性は、異なる事象であるので、別々に判断するのが適切と考えます。

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

事務局より：

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

宇佐見専門委員、北條専門委員：

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

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

表 29-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。

1

表 29-2 毒性所見

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

2

事務局より：

毒性所見の表について、500 mg/kg 体重/日以上とし、まとめさせていただきました。

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

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

胎児について、全投与群で、子宮内発育及び生存性に被験物質投与による影響は認められなかったとされている。1,000 mg/kg 体重/日投与群における両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症は、本被験物質の用量設定試験でも観察されていることから被験物質投与に関連した奇形と判断されている。また、仙椎前椎骨数 27 を認めた胎児の出現頻度が 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で増加し、発生毒性影響と判断されている。

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

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

EPA（2007）は、本試験における、発生毒性に係る NOAEL は 100

mg/kg 体重/日と評価している。（参照 2 7）【33】

本専門調査会としても、EPA（2004）の評価を是認し、本試験における、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、ウサギにおいて催奇形性を有することが示唆されたが、詳細が不明であるので判断はできなかった。

北條専門委員：

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

宇佐見専門委員：

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

⑥ ヒトにおける知見

祖父江専門委員、森田専門委員：

この記載で問題ありません。

DMH を被験物質としたヒトに関する試験成績は得られていない。

（2）臭化物

① 遺伝毒性

臭化物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 30 のとおりである。

表 30 臭化物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. Typhimurium</i> TA98、TA100)	臭化ナトリウム及び臭化アンモニウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JMPR (1988) で引用 (Voogd (1988) (未公表)) (参照 25) 【48】
	復帰突然変異試験 (GLP)	細菌 (<i>S. Typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA98、TA100 及び <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	臭化ナトリウム	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Bowles (2009) (参照 68) 【64】

事務局より：

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

《JMPR 評価書より引用》

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

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

戸塚専門委員、山田専門委員：
この記載で問題ありません。

② 急性毒性

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

表 31 臭化ナトリウム 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種・性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	5,020	25、69 (Voss ら (1961) (JMPR (1988) で引用)) 【48、65】
マウス (不明)	7,000	25、70 (Gross ら (1955) (JMPR (1988) で引用)) 【48、49】
ラット (雌雄)	3,500	25、71 (Smith ら (1935)、

事務局より：

被験物質については表題に記載がありますので削除いたしました。
体裁も修正いたしました。なお、記載を反映した形になっております。

③ 反復投与毒性

a. 亜急性毒性試験

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

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

表 32 用量設定

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

またその結果、以下のような所見も認められたとされている。

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

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

事務局より：

影響がみられなかった項目をまとめました。

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

塚本専門委員、高須専門参考人：

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

すがいかがでしょうか。

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

Wistar ラット (各群雌雄各 5 匹) に臭化ナトリウムを、表 33-1 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。なお、臭化ナトリウムは低塩化ナトリウム飼料⁽³⁹⁾に添加して投与した。

表 33-1 用量設定

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

~~各投与群で認められた毒性所見は表 33-2 のとおりである。(参照 2-5、7-3) 【48、50】~~

~~表 33-2 毒性所見~~

投与群	毒性所見
19,200 ppm	・ 全ての動物：12 日目までに死亡 ・ 摂餌量の減少⁽⁴⁰⁾及び体重増加抑制
4,800 ppm	・ 5 例 (雄 2 例、雌 3 例)：22 日目までに死亡 ・ 摂餌量の減少⁽⁴¹⁾及び体重増加抑制

またその結果、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⁽⁴²⁾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⁽⁴³⁾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。なお、絶対重量は不明。
- ・ 1,200 ppm 投与群において、脳の相対重量の減少及び 1,200 ppm 投与群の雄において、肝の相対重量の増加。なお、絶対重量は不明。
- ・ 75 ppm 投与群以上の雄において、腎の相対重量の増加。なお、絶対重量は不明。

³⁹ 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)。

~~⁴⁰ 死亡のため、有意差検証をすることができなかったとされている。~~

~~⁴¹ 群内除外匹数が多く、有意差検証をすることができなかったとされている。~~

~~⁴² 死亡のため、有意差検証をすることができなかったとされている。~~

~~⁴³ 群内除外匹数が多く、有意差検証をすることができなかったとされている。~~

なお、300ppm 投与群において、雄 1 例が投与 7 日目に死亡とされているが、原著に詳細な記載はなく、毒性所見であるか不明である。(参照 25、74)【48、50】

中江専門委員：

統計学的有意性の有無，絶対と相対の双方のベクトルが一致した変化の有無，相応する病理学的所見の有無，で決めるべきと思います。ただ，この試験は N=5 の 4 週間であり，「詳細不明」ということで評価に用いなくてもよいのではないかと思います。

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

高須専門参考人：

原著の記載があまり詳しくないと思います。

腎重量ですが、原著では相対重量のみが記載されており、絶対重量は不明です。

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

300ppm 群における死亡個体の詳細が不明です。

以上から、NOAEL の判断は難しいように思いますが、いかがでしょうか。

塚本専門委員：

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

事務局より：

試験（b）及び（d）につきましては、参考資料の取扱いとさせていただきます。毒性所見について、表ではなく本文の記載といたしました。

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

Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に臭化ナトリウムを、表 34-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。(参照 25、37、75) 【48、61、63】

表 34-1 用量設定

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

その結果、各投与群で以下のような所見が認められた毒性所見は表 34-2 のとおりである。

- ・ 19,200 ppm 投与群の雄において、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制 (雄は試験期間中、雌は最初の 6 週間)、好中球の増加、甲状腺の相対重量増加、副腎の相対重量の増加、精子形成低下
- ・ 19,200 ppm 投与群の雌において、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制 (雄は試験期間中、雌は最初の 6 週間)、好中球の増加、胸腺重量低下、卵巣の黄体数の減少
- ・ 4,800 ppm 以上投与群の雄において、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)
- ・ 4,800 ppm 以上投与群の雌において、甲状腺の活性化
- ・ 1,200 ppm 以上投与群の雌において、甲状腺の相対重量増加
- ・ 副腎の束状帯における空胞の減少⁽⁴⁴⁾

事務局より：

専門調査会のご判断を踏まえ、毒性所見の表を本文にいたしました。各投与群に共通する所見については、「〇〇以上」として低い用量にまとめました。

⁴⁴ 空胞の減少がみられた用量については文献により異なる。

表 34-2—毒性所見

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

~~また、以下のような所見が認められたとされている。~~

~~・副腎の束状帯における空胞の減少~~

中江専門委員：

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

高須専門参考人：

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

・文献 61 の内容と文献 63 の内容に異なる記載が認められます。61 では、組織学的検査において、すべての投与群の副腎におけ

る束状帯の空胞の減少が認められたとあります。一方、63 の表中では、19200ppm でのみ束状帯の空胞の減少が認められたとあります。

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

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

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

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

Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に臭化ナトリウムを、表 35-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、臭化ナトリウムは低塩化物飼料⁴⁵⁾に添加して投与した。(参照 3 7) 【61】

表 35-1 用量設定

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

各投与群でその結果、以下のような所見が認められた。毒性所見は表 35-2 のとおりである。

- ・ 2,000 ppm 投与群の雄において、3 例の死亡、身づくろいの減少、後ろ足の運動失調、有意な体重増加抑制、好中性顆粒球の割合及び総数、総白血球数の増加、唾液腺の分泌活性の低下並びに心臓、脳、脾臓、副腎、甲状腺及び脳下垂体の相対重量の増加、前立腺の重量の減少、精子形成障害
- ・ 2,000 ppm 投与群の雌において、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、心臓及び脳の相対重量の増加、脳下垂体及び子宮の相対重量の減少、黄体の減少、子宮成熟の遅延
- ・ 500 ppm 投与群の雄において、血中コルチコステロンの低

⁴⁵⁾ 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

下、甲状腺の活性化、副腎の束状帯における空胞の減少、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少

- ・ 500 ppm 投与群の雌において、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、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少、腎石灰化の消失

表 35-2—毒性所見

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

中江専門委員：

NOAEL は、125 ppm で問題ないでしょう。

高須専門参考人：

・これら変化は投与に起因する毒性変化として考えてよろしいかと思いますが、本試験は低塩化物飼料に添加して行われた試験であり、通常の飼料で行われた試験ではありません。さらに、体内動態の項においてまとめられているように食餌中の塩化物濃度は臭化物の代謝速度に影響を与えること、また、文献 61 中で低塩化物飼料に添加して行われた際の毒性は、通常の飼料に比較して約 10 倍高いと考察されていることから、本試験の結果を臭化ナトリウムの NOAEL の判断に用いることは難しいと存じます。参考試験にしたほうがよいと思います。

塚本専門委員：

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

事務局より：

試験（b）及び（d）につきましては、参考資料の取扱いとさせていただきます。毒性所見について、表ではなく本文の記載といたしました。なお、各投与群に共通する所見については、「〇〇以上」として低い用量にまとめました。

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

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

表 36-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 36-2 のとおりである。

表 36-2 毒性所見

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

これらの結果から、臭化ナトリウムは甲状腺、副腎、精巣等の特定の内分泌器官に作用し、フィードバック機構による脳下垂体の変化を誘発すると考えられたとしている。(参照 2 5、7 6)【48、51】

JMPR は、甲状腺における、本試験の NOAEL を 300 ppm（**臭素臭化物**換算で 240 ppm ; 12mg **B₂bromide**/kg 体重/日）と判断している。(参照 2 5)【48】

中江専門委員：

NOAEL は、300 ppm と判断します。

高須専門参考人：

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

NOAEL の判断は JMPR の判断でよろしいかと思います。

やはり、この試験は内分泌系に対する影響のみを対象にしていることから、影響は 1200ppm まで（JMPR を是認）でいいと思いますが、亜急性毒性試験として扱うのは難しいと思います。

塚本専門委員：

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

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

事務局より：
JMPR は「bromide」としておりましたので、臭素ではなく臭化物と修正いたしました。
また、記載項目について、高須先生のご意見を踏まえれば、亜急性毒性試験ではなく、例えば「その他の試験」となるかと思いますが、いかがでしょうか。

本専門調査会としては、JMPR の判断を是認し、本試験における NOAEL を 300 ppm (臭化物換算で 240 ppm ; 12mg /kg 体重 /日 (臭化物として)) と判断した。

b. 慢性毒性試験

事務局より：
JMPR(1988)には慢性毒性試験は引用されていませんでした。以下の試験は臭化メチルで消毒した試料を混餌投与した試験の陽性対照群として臭化カリウム投与群について検討されています。対照群と臭化カリウム投与群においてのみ結果を抽出して記載しております。
評価に用いる資料とするかどうかのご判断をお願いいたします。

(a) ラット 2 年間経口投与/発がん性併合試験(Mitsumori ら(1990))
F344 ラット (各群雌雄各 60 匹) に臭化カリウムを、表 37 のような投与群を設定して、2 年間混餌投与した試験が実施されている。(参照 7 7) 【122】

表 37 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

中江専門委員：

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

塚本専門委員：

F344 ラットの前立腺炎の incidence はかなり高率のようです。(Suwa ら (2001))【追加 2】

背景データ内ということではいかがでしょうか。

高須専門参考人：

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

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

中江専門委員：

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

高須専門参考人：

単核球性白血病は 500ppm 投与群で有意に上昇していますが、原著では、背景データでの発生率は 10.8%であり、こ

1
2
3
4

の値とは統計学的に有意でない、また、背景データの範囲が3.8%から16.3%であり、この範囲から大きく逸脱はしていないことから、投与に関連しない偶発的な変化であるとしていますので、この考察を加えた方がいいと思います。また、これら背景を考慮すると、単核球性白血病の上昇が生物学的に有意な変化であったとするのは困難だと思います。

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

中江専門委員：

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

塚本専門委員：

この案で問題ありません。

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

高須専門参考人：

単用量の試験の為、NOAEL は取れないと思います。

本専門調査会としては、本試験は単用量の試験であるため、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)

上述 (p76) の試験の結果、臭化カリウムを投与したラットでは、明らかな発がん性は認められなかったとされている。(参照 7 7) 【122】

中江専門委員：

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

高須専門参考人：

発がん性も 500ppm では明確な発がん性は認められないことは言えるかもしれませんが、臭化物の発がん性を論じるのは、単用量の試験であるため難しいと思います。

塚本専門委員：

事実は事実として、この案で問題ありません。

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

⑤ 生殖発生毒性

宇佐見専門委員、北條専門委員：

この記載で問題ありません。

a. ラット三世代生殖毒性試験(van Leeuwen ら(1983b) (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 38-1 のような投与群を設定して、2 産目の F₃ 離乳児を得るまで混餌投与する三世代生殖毒性試験が実施されている。

表 38-1 用量設定⁽⁴⁶⁾

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

⁴⁶ 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。

<u>(mg/kg 体重/日 として換算)</u>	<u>0、3.75、15、60、240、960 mg/kg 体重/日（臭化 ナトリウムとして）⁽⁴⁷⁾</u> <u>0、3、12、48、192、768 mg/kg 体重/日（臭化物 として）⁽⁴⁸⁾</u>
-------------------------------	---

各投与群で認められた毒性所見は表 38-2 のとおりである。

表 38-2 毒性所見

投与群		毒性所見
F ₀ 親動物	19,200 ppm	・受胎率 0%（交尾した雌雄の組の全例が不妊：出生児が全く得られなかった） ・雄雌：血清チロキシン濃度の低下 ・<u>F₀ 雌の副腎相対重量の減少</u>
	4,800 ppm	・受胎率の著しい低下（25%）、哺育児の生存率の低下（1 産目、32%；2 産目、61%） ・雄雌：血清チロキシン濃度の低下 ・<u>F₀ 雌の副腎相対重量の減少</u>
	1200 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下
	300 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下
	75 ppm	・雄：血清チロキシン濃度の低下

事務局より：

用量について、換算値を追記いたしましたが、よろしいでしょうか。また、所見の記載順等について他の試験の記載ぶりと整合するため、記載場所を移動したものがございます。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

F₀ 雌の副腎相対重量の減少について、毒性と判断しました。他の毒性所見の体重と臓器重量についての記載は不要と思います

75ppm、300ppm 投与群の F₀ 雄動物において血清チロキシン濃度の低下が認められたが、著者によれば、再現性はなかったとされています。

したがって、親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 300 ppm と判断しました。

⁴⁷ 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

⁴⁸ 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

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 75 ppm 投与群の雄において、血清チロキシン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。

~~なお、1,200 ppm 群及びそれ以下の用量の投与群において、繁殖成績（受胎率）、並びに哺育児の生存率、離乳率及び離乳時体重には、被験物質投与に関連した影響はみられなかったとされている。~~

~~—親動物の体重及び臓器重量において、F₀雌の副腎相対重量の減少以外には、明らかな用量相関性のある影響はみられなかったとされている。~~

1,200 ppm 群及びそれ以下の用量の投与群において、繁殖成績（受胎率）、並びに哺育児の生存率、離乳率及び離乳時体重には、被験物質投与に関連した影響はみられなかったとされている。

実験期間中に生まれた哺育児の剖検において、異常はみられなかったとされている。

さらに、投与による不妊の原因が雌雄のいずれに由来するものかを調査するために 19,200 ppm 投与群の雄雌を無処置の雌雄と交差交配させた。その結果、無処置の雄と交尾した 19,200 ppm 投与群の雌では受胎率が 20%であり、19,200 ppm 投与群の雄と交尾した無処置の雌では受胎率が 0%であった。したがって、投与による不妊の原因は雌雄の両方に由来したとされている。

また、繁殖性に対する影響の可逆性を確認する目的で、19,200 ppm の被験物質混合飼料を 7 か月間摂取した親動物に、さらに対照飼料を 3 か月間摂取させた後に交配した結果、哺育児の生存率（61%）は対照より低かったが、受胎率（62%）と離乳率（90%）は対照と同等であったことから、繁殖性に対する投与の影響は可逆的であることが明らかであったとされている。（参照 3 5）【60】

本専門調査会としては、親動物における血清チロキシン濃度の低下、副腎相対重量の減少、受胎率の低下及び哺育児の生存率の低下を根拠として、親動物に対する一般毒性に係る 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（発生毒性）に係る NOAEL は 1,200 ppm と判断した。— — —

⑥ ヒトにおける知見

事務局より：

JMPR の評価書を再確認いたしまして、用量については臭化物 (Br) 換算とされておりまして、その旨修正いたしました。

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 Br/kg 体重/日) を、8 週間 (女性の 2 回の月経周期) 経口投与し、特に内分泌系に対する影響を調べた試験が実施されている

その結果、投与に関連した影響は認められなかったとされている。
(参照 25、78) 【48、54】

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

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

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

表 39 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

9 mg/kg 体重/日投与群において血清チロキシン及びトリヨードチロニンの有意な増加が認められたが、その濃度は正常の範囲内であったとされている。また、9 mg/kg 体重/日投与群で認められた様々なスペクトルバンドのパワー及び平均周波数のシフトも正常範囲内の変動であったとされている。その他、被検物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 25、79、80) 【48、56、57】

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

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

ヒト (各群女性 15 例) に臭化ナトリウムを、表 40 のような投与群
を設定して、3 回の月経周期の間経口投与し、その後 3 回の月経周期
にわたって観察を行う安全性試験が実施されている。

表 40 用量設定

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

その結果、9 mg/kg 体重/日投与群の女性について、EEG の定量分析
で、~~ほんの~~僅かな影響が認められたとされている。(参照 25、81)
【48、55】

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

d. 介入試験まとめ

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

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

(3) DBDMH ~~<-(参考資料)>-~~

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

① アレルゲン性

穐山専門委員： この記載で問題ありません。

a. ウサギ皮膚一次刺激性試験 (Moore (1999a) (未公表))

New Zealand White ウサギ (3 匹) に DBDMH の加湿した粉末を 4

時間暴露し、皮膚の反応性を観察した試験が実施されている。被験物質には、皮膚腐食性が想定されているため、まず 1 例に試験を実施し、その後 2 例の試験を Draize らの方法に基づき、実施されている。

その結果、最初の 1 例について、暴露部位において明確な紅斑、浮腫と変色が認められたが、投与後 48 時間～10 日後にかけて皮膚刺激性の重篤度が減少したとされている。もう 1 例では重度の浮腫、紅斑性痂皮、腐蝕性が観察され、もう 1 例で暴露後 1 時間後に軽い浮腫のみ観察されたが、暴露後 24 時間後まで所見は認められなくなったとされている。皮膚一次刺激性指数 (PDII) ⁽⁴⁹⁾ は 4.3 と算定されている。(参照 8 2) 【123】

b. モルモット皮膚感作性試験 (Moore (1999b) (未公表))

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

その結果、投与群及び対照群とも暴露 24～48 時間の紅斑スコアが 0.5 以上を示す個体は認められず、DBDMH は皮膚感作性物質とは考えないと判断されている。(参照 8 3) 【124】

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

穂山専門委員、佐藤専門参考人：

この案で問題ありません。

森田専門委員：

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

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

抽出液が検出限界以下だった場合、逆に食肉中に取り込まれるといった可能

⁴⁹ 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。

性は、この成分に関してはないのでしょうか。

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

現状では、残留量計算が妥当であるかどうかの判断が難しいと考えております。

上述 (p7) の安定性~~及び関連物質~~に係る知見より、添加物「次亜臭素酸水」の一日摂取量の推計等を検討するにあたっては、次亜臭素酸、DMH、臭化物、トリハロメタン (BDCM、DBCM、ブロモホルム)、臭素酸塩について検討を行った。

1. 最終食品への残留

(1) 次亜臭素酸~~-(臭素)-~~

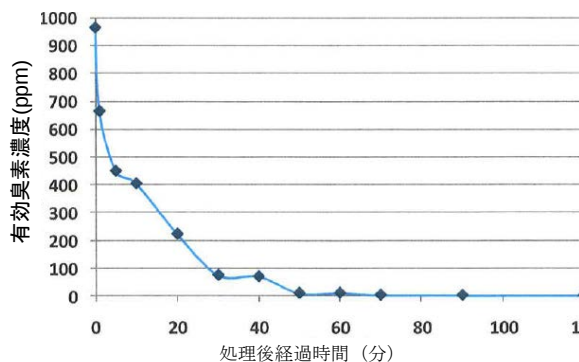
①牛肉中の残留 (Mesrobian ら (2010) (未公表))

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

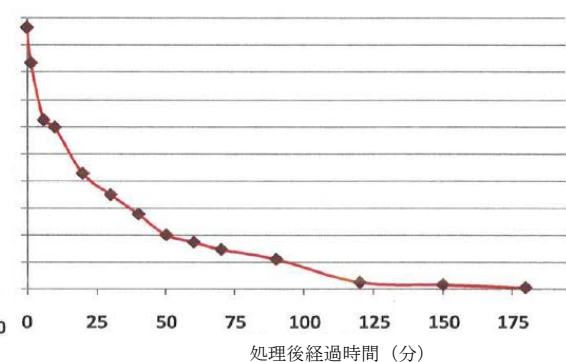
その結果、図 2 の通りであったとしている。

図 2 食肉に次亜臭素酸水処理を行った場合の浸漬液中の有効臭素濃度の推移

A. 牛赤身枝肉



B. 脂肪片



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

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

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

3
森田専門委員：

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

4
5 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
6 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
7 としている。（参照 84）【85】

8 9 (2) DMH 及び臭化物

10 ① 牛肉における残留量（Gutierrezら（2013）（未公表））

事務局より：

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

11
穂山専門委員：

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

12
佐藤専門参考人：

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

13
14 DBDMH 使用処理施設において DBDMH（有効臭素濃度不明）で処理
15 した牛枝肉（約 450 g⁽⁵⁰⁾、5 検体）（表面積 200 cm²）を脱イオン水（200
16 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
17 濃度及び臭化物濃度を測定する試験⁽⁵¹⁾が実施されている。

18
19 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
20 る 1 ppm 未満であり、臭化物濃度は 5~8 ppm であったとされている。

⁵⁰ 指定等要請者による換算。

⁵¹ DMH は HPLC 法、臭化物はイオンクロマトグラフィー法により測定。

(参照 8 5) 【125】

森田専門委員：

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

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

また、次亜臭素酸水の原料の DBDMH は、DMH45%、臭化物 55%の重量組成であることから⁵²⁾、この点を考慮して DMH の残留量から臭化物量を推計した結果、牛肉中の臭化物残留量は<0.7~<1.1 ppm であったとしている。(参照 8 5) 【125】

森田専門委員：

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

指定等要請者によれば、DMH の由来は DBDMH であるとされているが、臭化物については、例えば、牛肉中の臭化物濃度が 4 ppm との報告もあり、これも踏まえれば、測定された臭化物の由来のほとんどが DBDMH 以外によるものと想定されたとしている。(参照 8 5、8 6) 【125、153】

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

事務局より：

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

DBDMH 使用処理施設（臭素濃度不明）及び未使用処理施設から得ら

⁵² 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。

れた牛肉（約 450 g、表面積約 200 cm²、5 検体）を脱イオン水（200 mL）で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液について、臭化物濃度及び DMH 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、牛肉中の DMH については、DBDMH 処理及び未処理牛肉とも検出限界（DBDMH 処理肉：0.26 mg/kg 肉以下、未処理肉：0.39 mg/kg 肉以下）⁵³⁾以下であり、臭化物については、DBDMH 処理及び未処理牛肉の残留値に差は認められなかった（処理肉：0.05~0.08 mg/kg 肉、未処理肉：0.04~0.09 mg/kg 肉）とされている。（参照 8 7）【126】

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

③ 牛肉を処理したドリップ液中の含有量

事務局より：

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

佐藤専門参考人：

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

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

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

その結果、DMH については、98~134 ppm であり、理論値⁵⁴⁾120 ppm よりやや高く、臭化物は 101~138 ppm であり、理論値 150 ppm よりもやや低い値であったとされている。（参照 8 8、8 9）【129、138】

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

⁵³⁾ 抽出液の検出限界は 1 ppm

⁵⁴⁾ DBDMH の分子量 286 と純度 99.4%、有効臭素分子量 319.6 から、DBDMH に対する有効臭素量の割合 111% (1.11) を求め、有効臭素量 ÷ 1.11 で DBDMH 量を求めた。

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

1 上述（p88）と同じ試験実施者によって、同様の試験が実施されてい
2 る。

3 その結果、DMHについては、92~111 ppmであり、理論値120 ppm
4 より非常に近い値で、臭化物は103~125 ppmであり、理論値150 ppm
5 よりもやや低い値であったとされている。（参照 9 0）【128】

6
7 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）
8 （Liimatta（2010）（未公表））

9 次亜臭素酸水（有効臭素濃度600、1,000 ppm）を肉片450 g、100
10 cm²以上あたり200 mL以上で噴霧し、短時間の水洗（約600 mL、15
11 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
12 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
13 濃度及び臭化物濃度を測定する試験が実施されている。その結果は表
14 41のとおりであったとされている。

15
16 表 41 DMH 及び臭化物濃度

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

17
18 この測定値から換算すると、食肉中のDMH濃度は1.4~4.0 ppm、臭
19 化物濃度は2.9~7.6 ppmと推計されている。（参照 9 1）【130】

20
21 ⑤ 牛肉における残留量（Liimatta（2014）（未公表））

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

27
28 その結果、抽出液中のDMHは13 ppmであり、臭化物は49 ppmであ
29 ったとされている。

30
31 さらに、抽出液量及び肉片重量から、牛肉中の DMH 濃度及び臭化

物濃度は、それぞれ 4.2~7.9 ppm、17.0~31.1 ppm と推計されている。
(参照 9 2) 【131】

(3) トリハロメタン

① 牛肉における残留量 (Liimatta (2014) (未公表)) (再掲)

上述 (p89) 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⁵⁵以下であった。ブロモホルムについては検出限界 (250 ppb) 以下であったとされている。

さらに、抽出液量及び牛肉片重量から、牛肉中のブロモホルム濃度は、検出限界以下 (<99~<138 ppb) と推計されている。(参照 9 2) 【131】

② 牛肉を処理したドリップ液中の含有量

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

上述 (p88) の試験において、同様のドリップ液に安定化処理を行った後、トリハロメタン (BDCM、DBCM 及びブロモホルム) を測定する試験が実施されている。

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

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

上述 (p88) の試験において、同様のドリップ液安定化処理を行った後、トリハロメタン (BDCM、DBCM 及びブロモホルム) を測定する試験が行われている。

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

⁵⁵ 原著には具体的な検出限界値の記載なし。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。

ppb) 以下であった。(参照 9 0) 【128】

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

上述 (p89) 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はいずれの検体においても検出されなかった。ブロモホルムに関しては、次亜臭素酸水1,000 ppm噴霧、水洗の1検体において検出限界付近の5.1 ppbであったが、それ以外の検体では検出限界 (5 ppb) 以下であったとされている。

事務局より：

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

佐藤専門参考人：

問題ないと思われます。

この測定値から、食肉中のブロモホルム濃度は<2～<3 ppbと推計されている。(参照 9 1) 【130】

④ 食鳥処理後の冷却水中の濃度 (Levyら (2002) (未公表))

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

その結果、BDCM 及び DBCM はいずれの検体においても検出限界 (5 ppb) 以下であり、ブロモホルムは、有効臭素濃度 34、56、78 ppm の次亜臭素酸水を添加した冷却水で、それぞれ平均 16.5、44.4、45.3 ppb⁵⁶⁾ で検出された。(参照 9 3) 【133】

(4) 臭素酸

① 牛肉における残留量

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

上述 (p88) の試験において、同じドリップ液中の臭素酸を測定する

⁵⁶ 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。

試験が行われている。

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

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

上述 (p88) 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 9 0) 【128】

c. 牛肉における残留量 (Liimatta (2011) (未公表))

牛肉片 (約 400~600 g、各試験 3 検体) (表面積 100 cm²) に、次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 1,000 ppm) 200 mL を噴霧し、45 秒~2 分程度放置後、水道水 (約 400 mL) で水洗又は水洗せず、脱イオン水 (200 mL) で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液の臭素酸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 (5 ppb 未満) と差がないとされている。(参照 9 4) 【127】

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

次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 34 ppm) を添加した冷却水を、冷却終了後に採取し、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 9 5) 【132】

2. 一日摂取量の推計

(1) 国際機関等における推計

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270 mg/kg (有効臭素濃度300 mg/kg) で使用した場合の牛肉中のDMH濃度は0.001 mg/g、食鳥と体処理の冷却水に90 mg/kg (有効臭素濃度100 mg/kg) で使用した場合の食鳥肉中の濃度は0.005 mg/gと推定されている。牛肉及び食鳥肉の90パーセンタイル上限摂取量である150 g/人/日、保守

1 的に見積もるため、食鳥肉中の推定残留濃度0.005 mg/gを用いて計算
2 すると、DMHの摂取量は0.8 mg/人/日、体重60 kgとして0.013 mg/kg
3 体重/日とされている。（参照 2）【1】

事務局より：

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

穂山専門委員：

問題ないと考えます。

4 5 b. 臭化物の摂取量

6 FAO/WHO（2008）によれば、DBDMHから次亜臭素酸が発生する
7 過程で、すべての臭素が臭化物に変換されたと仮定すると、臭化物の
8 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
9 る。FAO/WHO（2008）によれば、これらの数値を用いた摂取量評価
10 はされていないが、その残留量が上述（p92）のDMHの推定残留濃度
11 と同水準であるため、ほぼ同程度の暴露量となると想定されている。
12 （参照 2、7）【1、3】

13 14 c. トリハロメタンの摂取量

15 FAO/WHO（2008）によれば、DBCM及びBDCMについては、牛肉
16 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
17 DBCM及びBDCM残留濃度は0.00005 µg/g未満であると推定されて
18 いる。

19 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
20 ことから、食鳥肉中の残留濃度を0.0004 µg/g未満とされている。

21 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
22 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
23 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
24 と推定されている。（参照 2、6）【1、4 FDA（2008）】

25 以上のことから、食鳥肉中の残留量を用いて、トリハロメタンの一
26 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
27 体重60 kgが用いられている。

28 29 (a) BDCM

30 米国農務省（USDA）（1998）によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パ
31 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 $\mu\text{g/g}$ を用いて、0.06 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と算出されている。(参照 2、96) 【1、6】

(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 $\mu\text{g/g}$ を用いて、0.06 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と算出されている。(参照 2、96) 【1、6】

(c) ブロモホルム

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パーセンタイル上限摂取量 150 g/人/日とされている。ブロモホルムの摂取量は、食肉中での推定残留濃度 0.005 $\mu\text{g/g}$ を用いて 0.8 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (0.013 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と算出されている。(参照 2、96) 【1、6】

(d) 臭素酸の摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、上述 (p10) のとおり、喫食時には臭素酸は残留しないとされている。(参照 2) 【1】

② FSANZ における推計

a. DMH 及び臭化物の摂取量

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

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

なお、ニュージーランドにおける臭化物の摂取量について再計算の結果、平均 0.23～0.36 mg/kg 体重/日、90 パーセンタイル値 0.42～0.64 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 29) 【66】

③ 米国における摂取量

指定等要請者は、FDA の評価で用いられた資料を参考に、米国の DMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量について、以下

のとおり推計している。次亜臭素酸水で処理をした際の食肉中への水分吸収量（a）と次亜臭素酸水中の残留濃度（b）から、食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度（c）を算出し、（c）に食肉の一日摂取量を乗じてDMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量（d）を推計している。（参照 1、97）【本体、134】

佐藤専門参考人：

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

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

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

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

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

事務局より：

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

牛肉の値を使わず食鳥肉の値を使っている点については脚注に記載いたしました。

a. 牛肉及び食鳥肉中への水分吸収量

(a) 牛肉

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

0.4%増加したとされている。

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

（参照 9 8）【135】

（b）食鳥肉

USDA（2001）によれば、USDA は食鳥肉中の通常の水分残留量として 8～12%としている。

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

b. 次亜臭素酸水中の残留濃度

（a）臭化物（原料 DBDMH の不純物）

上述（p97）のとおり、指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の原料である DBDMH には、不純物として、最大で 2%（20,000 ppm）程度の臭化ナトリウムが含まれる可能性があるとしている。

次亜臭素酸水を使用した際に食肉中に移行する、不純物の臭化ナトリウム由来の臭化物の濃度について、次亜臭素酸水を牛肉に有効臭素濃度濃度 900 ppm（DBDMH として 810 ppm）及び食鳥肉に有効臭素濃度濃度 450 ppm（DBDMH として 405 ppm）で使用すると仮定して、表 42 のとおり推計されている⁵⁷。（参照 9 7）【134】

表 42 臭化物濃度（原料 DBDMH の不純物）

	臭化物濃度(ppm)
牛肉	12.6
食鳥肉	6.3

（b）DMH 及び臭化物（次亜臭素酸水由来）

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

次亜臭素酸水を牛肉に有効臭素濃度 900 ppm（DBDMH として 810 ppm）食鳥肉に有効臭素濃度 450 ppm（DBDMH として 405 ppm）で使用した場合の理論的な DMH 及び臭化物の残留濃度は表 43 のとおりである⁵⁷。（参照 8 9）【138】

⁵⁷ 計算の詳細は別紙 3 のとおり。

森田専門委員：

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

表 43 理論的な DMH 及び臭化物濃度（次亜臭素酸水由来）

	DMH (ppm)	臭化物 (ppm)
牛肉	363	453
食鳥肉	181	226

(c) トリハロメタン（ブロモホルム）

指定等要請者は、残留試験の結果（p91）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 100、101、102）【139、140、141】

事務局より：

申請書には発生する可能性のある唯一のトリハロメタンはブロモホルムであるとする根拠について、以下の旨についても記載がありました。【139、140、141】

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

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

事務局より：

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

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

表 44 次亜臭素酸水中のブロモホルム濃度

試験	溶液中の臭素濃度 (ppm)	ブロモホルム 濃度 (ppb)	参照
1	300	27.3	9 0 【128】
2	300	16.1	8 8 【129】
3	900	<10	9 2 【131】
4	1,000	13.1	9 1 【130】

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

食鳥肉においては、上述 (p98) の試験において測定された食鳥処理前の冷却水中のブロモホルム濃度のうち、最大値である62.1 ppbを用いている。(参照 1 0 3) 【133】

(d) 臭素酸

指定等要請者によれば、複数の試験結果 (p91) から、臭素酸について、検出限界 (10 ppb) 以上の残留は認めなかったため、臭素酸の最高濃度を 10 ppb としている。(参照 9 0、9 5、9 0、9 4) 【129、128、127、132】

c. 食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度

指定等要請者によれば、食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度については、上述 (p95) のⅢ. 2. (1) ③ a. 牛肉及び食鳥肉への水分吸収量及び上述 (p96) の b. 次亜臭素酸水中の残留濃度から表45のとおり推計されている。(参照 1、9 7) 【本体、134】

表 45 食肉及び食鳥肉中の最大残留濃度

	対象物質	次亜臭素酸水中 の残留濃度	水分吸 収率	食肉及び食鳥肉 中の残留濃度
牛 肉	DMH (ppm)	363	0.01	3.63
	臭化物 (ppm)	465.6 ⁽⁵⁸⁾	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

⁵⁸ 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来= 453 + 12.6 = 465.6 ppm

食 鳥 肉	DMH (ppm)	181	0.12	21.72
	臭化物 (ppm)	232.3 ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾	0.12	27.88
	ブロモホルム (ppb)	62.1	0.12	7.5
	臭素酸 (ppb)	10	0.12	1.2

d. 推定一日摂取量

EPA (1997) によれば、米国における体重60 kgの人の牛肉及び食鳥肉の一日摂取量の上限90パーセントイルはそれぞれ、108 g/人/日、90 g/人/日とされている。(参照 1 0 4) 【149】

指定等要請者によれば、一日摂取量については、上述 (p98) の最大残留濃度に牛肉または食鳥肉への最大水分吸収量 (1%または12%) 及び摂取量を乗じ、表46のとおり推計されている。(参照 1) 【本体】

表 46 推定一日摂取量

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

(2) 我が国における摂取量

指定等要請者は、添加物「次亜臭素酸水」の使用に係るDMH、臭化物、ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量について、以下のように推計している。食品の摂取量は平成24年国民健康・栄養調査を用いている。(参照 1 0 5) 【150】 詳細は別紙3のとおりである。

残留濃度は、牛、豚及びその他の畜肉に対しては、上述Ⅲ. 2.

(1) ① c. (p98) の牛肉の残留濃度の値を、食鳥肉、その他の鳥肉、

⁵⁹ 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来=226 + 6.3= 232.3 ppm

⁶⁰ 参照 9 7 では牛肉の値 (465.6) を用いているが、指定等要請者は食鳥肉の値 (232.3) を用いている。

肉類（内臓）及びその他の肉類に対しては、上述（p98）の食鳥肉の残留濃度の値を用いている。

その結果、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0.759 mg/人/日（0.014 mg/kg 体重/日）、臭化物は0.942 mg/人/日（0.017 mg/kg 体重/日）、ブロモホルムは0.214 µg/人/日（0.004 µg/kg 体重/日⁶¹）、臭素酸は0.0037 µg/人/日（0.001 µg/kg 体重/日）とされている。なお、日本人の平均体重55.1 kgを用いている。

また、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、一人あたりの臭化物の一日摂取量は約10 mg/人/日とされている。（参照 1 0 6）【追加4】

本専門調査会としては、指定等要請者の考えを妥当とし、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0.759 mg/人/日（0.014 mg/kg 体重/日）、臭化物は0.942 mg/人/日（0.017 mg/kg 体重/日）、ブロモホルムは0.214 µg/人/日（0.00390.004 µg/kg 体重/日）、臭素酸は0.0037 µg/人/日（0.000670.001 µg/kg 体重/日）と判断した⁽⁶¹⁾。

また、本専門調査会としては、食品由来の臭化物の一日摂取量（約10 mg/人/日）と添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する臭化物の一日摂取量（0.942 mg/人/日）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。

事務局より：

添加物「次亜臭素酸水」の使用に係る推計である旨を追記いたしました。

摂取量推計について、有効数字を2桁に統一いたしました。ブロモホルムと臭素酸について指定等要請者の提出資料から修正いたしました。その旨を脚注に追加いたしました。

臭素酸の摂取量推計について、概要書【本体】では、0,001とされておりましたが、0.0037を平均体重55.1kgで除した場合、0.00067となりますので、修正いたしました。

佐藤専門参考人：

⁶¹ ブロモホルム及び臭素酸については指定等要請者の算出した一人あたりの摂取量について、日本人の平均体重 55.1 kg を用いて、kg 体重あたりの摂取量を算出し、有効数字を2桁に修正した。

日常食品に由来する臭化物の摂取量に関する知見【追加4】がありましたので、追記しました。

IV. 食品健康影響評価

事務局より；
食品健康影響評価案の骨格を記載いたしました。
ご確認よろしくお願いいたします。

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、DMH が含まれる。

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、速やかに臭化物に分解することから、食肉表面には、臭化物及び DMH 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（BDCM、DBCM、ブロモホルム）及び臭素酸についても検討されている。

以上より、本専門調査会としては、添加物「次亜臭素酸水」の安全性を検討するにあたっては、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（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、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。

本専門調査会としては、DMH について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、DMH の我が国における推定一日摂取量(0.014 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。本専門調査会としては、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、〇〇試験から、〇 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。

DMH の ADI は、安全係数を○とし、○ mg/kg 体重/日と評価した。

ADI	○ mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	○ 試験
(動物種)	○
(投与方法)	○
(NOAEL 設定根拠所見)	○
(NOAEL)	○ mg/kg 体重/日
(安全係数)	○

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。

本専門調査会としては、臭化物について生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えた。

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

本専門調査会としては、臭化物の我が国における推定一日摂取量（0.017 mg/kg 体重/日）を勘案すると、臭化物イオンの ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、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、○○試験から、○ mg/kg 体重/日を臭化物イオンの NOAEL と判断した。

臭化物イオンの ADI は、安全係数を○とし、○ mg/kg 体重/日と評価した。

ADI	○ mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	○ 試験
(動物種)	○
(投与方法)	○

(NOAEL 設定根拠所見) ○
(NOAEL) ○ mg/kg 体重/日
(安全係数) ○

3. トリハロメタン及び臭素酸

本専門調査会としては、トリハロメタンのうち、BDCM 及び DBCM については残留試験の結果、検出限界以下であったことから、トリハロメタンについてはブロモホルムについて検討した。

添加物「次亜臭素酸水」の使用によるブロモホルムの推定一日摂取量は 0.214 µg/人/日 (0.0039 µg/kg 体重/日) と判断し、2009 年の食品安全委員会の TDI 17.9 µg/kg 体重/日を下回ることを確認した。

本専門調査会としては、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 0.0037 µg/人/日 (0.00067 µg/kg 体重/日) と判断した。2008 年の食品安全委員会の臭素酸の評価によれば、発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する摂取量は、それぞれ、3.57、0.357、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} 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、本専門調査会としては、添加物「次亜臭素酸水」については、上述の評価に基づき、添加物「次亜臭素酸水」が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。

1 <別紙 1 : 略称>

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

2

3

＜別紙 3：添加物「次亜臭素酸水」の推定一日摂取量＞

(1) 米国における摂取量

① 次亜臭素酸水中の残留濃度

a. 臭化物（原料 DBDMH の不純物）

(a) 牛肉

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

(b) 食鳥肉

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

b. DMH 及び臭化物（次亜臭素酸水由来）

(a) 牛肉

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

(b) 食鳥肉

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

(2) 我が国における摂取量

表 47 DMH 及び臭化物の一日摂取量

1

食品名	DMH			臭化物		
	残留量 (mg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 (mg/人/日)	残留量 (mg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 (mg/人/日)
牛肉	3.63	14.2	0.052	4.66	14.2	0.066
豚肉	3.63	34.2	0.124	4.66	34.2	0.159
その他の畜肉	3.63	0.3	0.001	4.66	0.3	0.001
食鳥肉	21.72	25.3	0.550	27.88	25.3	0.705
その他の鳥肉	21.72	0.1	0.002	27.88	0.1	0.003
肉類（内臓）	21.72	1.4	0.030	4.66	1.4	0.007
その他の肉類	21.72	0	0.000	4.66	0	0.000
1日摂取量(mg/人/日)	0.759			0.942		
体重当たり摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁽⁶²⁾	0.014			0.017		

2

3 表 48 ブロモホルム及び臭素酸の一日摂取量

食品名	ブロモホルム			臭素酸		
	残留量 (μg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日添加物 摂取量(μg/ 人/日)	残留量 (μg/kg)	食品摂取 量(g/日)	一日添加物 摂取量(μg/ 人/日)
牛肉	0.273	14.2	0.004	0.1	14.2	0.001
豚肉	0.273	34.2	0.009	0.1	34.2	0.003
その他の畜肉	0.273	0.3	0.000	0.1	0.3	0.000
食鳥肉	7.5	25.3	0.190	1.2	25.3	0.030
その他の鳥肉	7.5	0.1	0.001	1.2	0.1	0.000
肉類（内臓）	7.5	1.4	0.011	1.2	1.4	0.002
その他の肉類	7.5	0	0.000	1.2	0	0.000
1日摂取量(μg)	0.214			0.037		
体重当たり摂取量 (μg/kg 体重/日) ⁽⁶²⁾	0.004			0.001		

4

⁶² 日本人の平均体重 55.1 kg を用いている。

1 <参照>

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

-
- ¹⁶ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS10031202), March 7 2011. 【44】
- ¹⁷ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032702), June 4 2013. 【45】
- ¹⁸ Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032701), June 6 2013. 【46】
- ¹⁹ Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Food Standards (Application A1054 – Dibromo – dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing aid) Variation, 2012. 【47】
- ²⁰ 食品安全委員会, 清涼飲料水中のブロモジクロロメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【74】
- ²¹ 食品安全委員会, 清涼飲料水中のジクロロブロモメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【73】
- ²² 食品安全委員会, 清涼飲料水中のブロモホルムの規格基準改正に係る食品健康影響評価, 2009. 【75】
- ²³ 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「臭素酸」(2008 年 11 月)(平成 20 年 11 月 6 日府食第 1190 号) 【76】
- ²⁴ Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO), Evaluation of some pesticide residues in food, 1967. 【70】
- ²⁵ Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO), 773 Bromide ion (Pesticide residue in food 1988 evaluation Part II Toxicology), 1988. 【48】
- ²⁶ United States Environmental Protection Agency (EPA), Halohydantoins toxicology chapter - Revised risk assessment for the reregistration eligibility decision, 2004. (<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0303-0007>) 【71】
- ²⁷ United States Environmental Protection Agency (EPA), Registration eligibility decision for Halohydantoins (Case 3055), 2007. 【33】
- ²⁸ Australia New Zealand Food Authority (ANZFA), Full Assessment Report and Regulatory Impact Statement Report, Application A393 – Bromo-chloro-dimethylhydantoin (BCDMH) as a processing aid, 2000. (<http://www.foodstandards.gov.au/foodstandards/applications/applicationa393bromo934.cfm>) 【67】
- ²⁹ Application A1054 Dibromo-Dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing

-
- aid Approval report, 26 March 2012, Food Standards Australia New Zealand (FSANZ): Supporting document 1 Risk and technical assessment report, 2012. 【66】
- ^{3 0} European Food Safety Authority (EFSA), Pesticide toxicological reference values, 2008. (<http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/docs/toxicovaluesr.pdf>) 【69】
- ^{3 1} (HPVIS (2013)から要約入手)Resnis P, Craine EM: The absorption and elimination of dimethylhydantoin-14C by rats (Project number WIL-12003), WIL Research Laboratories, Inc., 1983. 【86】
- ^{3 2} Selim S: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-Dimethylhydantoin in the Rat, Biological Test Center, 1990 (未公表) 【87】
- ^{3 3} Söremark R, Ullberg S: Distribution of bromide in mice. An autoradiographic study with Br82, International Journal of Applied Radiation and Isotopes 1960; 8: 192-97. 【59】
- ^{3 4} Rauws AG, Van Logten MJ: The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat, Toxicology 1975; 3: 29-32. 【53】
- ^{3 5} van Leeuwen FXR, den Tonkelaar EM, van Logten MJ.: Toxicity of sodium bromide in rats: effects on endocrine system and reproduction., Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 383-89. 【60】
- ^{3 6} Rauws AG: Pharmacokinetics of bromide ion - an overview, Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 379-82. 【52】
- ^{3 7} van Logten MJ, Rauws AG, Kroes R, den Tonkelaar EM, van Esch GJ: Semichronic toxicity studies of sodium bromide in rats on a normal diet and a low chloride diet, Medicine Faculty Landbouww Rijksuniv Gent 1976; 41/2: 1499-1507. 【61】
- ^{3 8} Thilagar A: Unscheduled DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes (by autoradiography) (Study number T1803.380002), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【118】
- ^{3 9} Jagannath DR: Mutagenicity evaluation of dimethyl hydantoin 40-683 635658 in the Ames Salmonella/microsome plate test (Project number 20838), Litton Bionetics, Inc., 1978. 【112】
- ^{4 0} Haworth SR: Salmonella/mammalian-microsome preincubation mutagenicity assay (Ames test) (Study number T1803.502), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表) 【113】

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

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

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

-
- endocrine parameters in the rat as studied by immunocytochemistry and radioimmunoassay. , Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 391-404. 【51】
- ^{7 7} Mitsumori K, Maita K, Kosaka T, Miyaoka T, Shirasu Y: Two-year oral chronic toxicity and carcinogenicity study in rats of diets fumigated with methyl bromide, Food Chem Toxicol 1990; 28(2): 109-19. 【122】
- ^{7 8} Sangster B, Krajnc EI, Loeber JG, Rauws AG, Logten MJ.: Study of sodium bromide in human volunteers, with special emphasis on the endocrine system, Hum Exp Toxicol 1982a; 1: 393-402. 【54】
- ^{7 9} Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Koedam JC, Krajnc EI, Loeber JG, et al.: Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers; II (Study into the influence of sodium bromide on human volunteers; II), National Institute of Public Health, Netherland, 1982b. 【56】
- ^{8 0} Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Loeber JG, Rauws AG, Koedam JC, et al.: The influence of sodium bromide in man: a study in human volunteers with special emphasis on the endocrine and the central nervous system, Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 409-19. 【57】
- ^{8 1} Sangster B, Blom JL, Baas C, Loeber JG, Rauws AG: Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers; III (Study about the influence of sodium Bromide in human volunteers; III), National Institute for Public Health and the Environment, Netherland, 1986. 【55】
- ^{8 2} Moore GE: Primary skin irritation study in rabbits, Product Safety Labs, 1999a (未公表) 【123】
- ^{8 3} Moore GE: Dermal sensitization study in guinea pigs (Buehler Method), Product Safety Labs, 1999b (未公表) 【124】
- ^{8 4} Mesrobian C, Howarth J: Persistence of High Concentrations (900 ppm) of Hypobromous Acid Residuals on Treated Beef Tissue Surfaces, Enviro Tech Chemical Services, Inc., 2010 (未公表) 【85】
- ^{8 5} Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on short beef plates treated with DBDMH in a commercial beef plant by water rinse extraction, Albemarle Corporation, 2013 (未公表) 【125】
- ^{8 6} Grave PA: Bromide-ion residues in food and feedstuffs, Fd Chem. Toxic, 1983; 21(4): 357-9. 【153】
- ^{8 7} Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on beef meat treated with DBDMH, Albemarle Corporation, 2012 (未公表) 【126】

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

-
- ¹⁰⁰ Liimatta E: DBDMH Use in Food Safety and the Potential for THM Formation, Albemarle Corporation, 2014 (未公表) 【139】
- ¹⁰¹ Padhi RK, Sowmya M, Mohanty AK, Bramha SN, Satpathy KK: Formation and Speciation Characteristics of Brominated Trihalomethanes in Seawater Chlorination, Water Environment Research 2012; 84(11): 2003-9 【140】
- ¹⁰² Abdel-Wahab A, Khodary A, Bensalah N: Formation of Trihalomethanes during Seawater Chlorination, Journal of Environmental Protection 2010; 1: 456-65 【141】
- ¹⁰³ Nathan Levy III H: Analytical protocol for the determination of Trihalomethanes in poultry chill tank fluid treated with 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH), Albemarle Corporation, 2002 (未公表) 【133】
- ¹⁰⁴ The National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency (EPA), Exposure Factors Handbook, Volume II, Chapter 11, 1997. (<http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter11.pdf>) 【149】
- ¹⁰⁵ 厚生労働省, 国民健康・栄養調査報告, 平成 24 年度 【150】
- ¹⁰⁶ 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 【追加 4】