

清涼飲料水評価書（案）

臭素酸

2008年9月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	・・・ 3
・ 要約	・・・ 4
I. 評価対象物質の概要	・・・ 5
1. 用途	・・・ 5
2. 一般名	・・・ 5
3. 化学名	・・・ 5
4. 分子式	・・・ 5
5. 分子量	・・・ 5
6. 構造式	・・・ 5
7. 臭素酸化合物の化学名、CAS No.、分子式、分子量、構造式	・・・ 5
8. 臭素酸化合物の物理化学的性状	・・・ 6
9. 現行規制等	・・・ 6
II. 安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1. 毒性に関する科学的知見	・・・ 6
2. 国際機関等の評価	・・・ 18
3. 暴露状況	・・・ 23
III. 食品健康影響評価	・・・ 24
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 27
・ 参照	・・・ 28

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中の臭素酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年7月18日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2008年9月2日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*:2007年2月1日から
**:2007年4月1日から

<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋（座長）	佐藤 洋（座長）
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛（座長代理）	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛（座長代理）

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春*

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鱒渕英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、臭素酸の食品健康影響評価を行った。

評価に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ハムスター）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等である。

臭素酸は、*in vitro* の遺伝子突然変異、染色体異常等及び *in vivo* の小核試験、DNA 損傷等の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が得られている。

臭素酸の非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）は、ラットの 100 週間の飲水投与による腎の尿路上皮過形成を基にした NOAEL1.1 mg/kg 体重/日を根拠とし、不確実係数 100（種差、個体差：各々10）を適用し、11 µg/kg 体重/日となった。

発がん性については、ラットを用いた試験において明確な発がん性の証拠が得られている。IARC では、臭素酸カリウムについて、グループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に分類し、米国 EPA では、臭素酸をグループ B2（ヒトに対して発がんの可能性が高い）に分類している。

上記のことから、臭素酸は、発がん性に対して遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質である。ラットを用いた臭素酸カリウムの飲水投与試験における精巢中皮腫のデータに基づいて、モデル外挿法の数理モデルによる発がんリスクの定量的評価を行った結果、当該物質の発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク）は $2.8 \times 10^{-2}/(\text{mg/kg 体重/日})$ となった。

以上、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 3.6 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 $2.8 \times 10^{-2}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と設定した。

1 I. 評価対象物質の概要

2 1. 用途

3 オゾン処理時及び消毒剤としての次亜塩素酸生成時に不純物の臭素が酸化
4 され、臭素酸が生成する。

5 臭素酸カリウム：小麦粉改良材

6 臭素酸ナトリウム：分析用試薬、毛髪のコールドウェーブ用薬品（参照1）

8 2. 一般名

9 臭素酸

11 3. 化学名

12 IUPAC

13 和名：臭素酸

14 英名：bromic acid

15 CAS No. : 7789-31-3

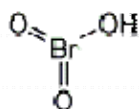
17 4. 分子式

18 BrHO_3

20 5. 分子量

21 129

23 6. 構造式



25 7. 臭素酸化合物の化学名、CAS No.、分子式、分子量、構造式

名称	臭素酸カリウム	臭素酸ナトリウム
CAS No.	7758-01-2	7789-38-0
分子式	KBrO_3	NaBrO_3
分子量	166.99	150.89
構造式		

26 備考：臭素酸イオン (BrO_3^-) は多くの塩として存在する。
27 最も一般的な形態が上記2物質である。

8. 臭素酸化合物の物理化学的性状

名称	臭素酸カリウム	臭素酸ナトリウム
融点 (°C)	350	381
沸点 (°C)	370°Cで分解	—
密度 (g/cm ³)	3.27	3.34
水溶解度 (mg/L)	133 (40°C)、498 (100°C)	275 (8°C)、909 (100°C)

9. 現行規制等

1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.01

2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 暫定 0.01 (第3版)

EU (mg/L) : 2003年までに 0.025mg/L、2008年までに 0.01mg/L

U.S. EPA (mg/L) : 0.01 (Maximum Contaminant Level)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 毒性に関する科学的知見

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、IARC のモノグラフ、WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 2~7)。

(1) 体内動態

① 吸収

臭素酸は経口投与時、ヒト及び動物ともに消化管から吸収される (参照 2)。2歳の男児が臭素酸を 100 mL 中に 10~12 g 含むパーマ液 30~60 mL を誤飲した事例では、摂取用量は 230~460 mg/kg 体重と推定された。また、血清中の臭化物濃度は摂取 12 時間後に最高に達した。この子供が摂取した臭素酸のうち 1,850mg が、透析液及び尿から回収された (参照 8)。

雄の Wistar ラットに臭素酸カリウム 100 mg/kg 体重を強制経口投与したところ、血漿中の臭素酸濃度は 15 分後に最大となり、尿中濃度は投与 1 時間後に最大に達した (参照 9)。臭素酸カリウムと正常なヒトの胃液を 38°C で 3 日間インキュベートしても臭化物や臭素の発生は認められなかったことから、臭素酸は未変化体で吸収されたことが示唆された (参照 10)。しかし、他の研究者達は、臭素酸は胃の中で塩酸により臭化水素酸に変換されると報告している (参照 11)。

② 分布・代謝

ラットへの臭素酸カリウム 100 mg/kg 体重の強制経口投与では、24 時間後に腎臓、脾臓、胃、小腸、赤血球及び血漿中で、臭素酸ではなく臭化物が検出

1 された (参照 9)。*in vitro* の研究では、臭素酸は体内組織中で、GSH または
2 メルカプト基を含む化合物により還元されて、臭化物となるとされている (参
3 照 12)。しかし、他の研究では、臭素酸は体内で非常に安定であり、ごく少
4 量が還元されて臭化物になるとしている (参照 11)。

6 ③ 排泄

7 臭素酸は、主として尿中に、一部は臭素酸塩や臭化物として排泄される (参
8 照 2)。尿中の臭素酸の用量依存的な増加が、5~100 mg/kg 体重を単回強制
9 経口投与された雄ラットで認められた。雄ラットへの臭素酸カリウム (50 mg
10 BrO_3/mL の水溶液) の単回経口投与後 24 時間に、尿中から臭素酸イオンが
11 1,730 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (対照群; <2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、臭化物イオンが 1,314 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (対照
12 群; 213 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が検出された (参照 9)。

14 (2) 実験動物への影響

15 ① 急性毒性試験

16 臭素酸カリウムのマウスを用いた強制経口投与及び静脈内投与での LD_{50} は、
17 それぞれ、289~471mg/kg 体重及び 177mg/kg 体重 (臭素酸イオンとして
18 223~363 mg/kg 体重及び 136 mg/kg 体重) であった (参照 13,14)。臭素酸
19 カリウムの強制経口投与でのラット、マウス及びハムスターの LD_{50} は 280~
20 495 mg/kg 体重であった (参照 15)。

21
22 雄の Long-Evans ラット (各投与群 5 匹) における臭素酸カリウム (1、2、
23 3 mmol : 臭素酸イオンとして 0、129、257、385 mg/kg 体重) の単回強制経
24 口投与試験が実施された。臭素酸投与後 6 時間後、最高用量を投与されたラ
25 ットに下痢及び鎮静作用の兆候が認められた (参照 16)。

26
27 F344 ラット (雄、6 週齢、各投与群 5 匹) における臭素酸カリウム (0、50、
28 300、600、1,200 mg/kg 体重; 臭素酸イオンとして 0、38.5、231、462、924
29 mg/kg 体重) の単回強制経口投与試験が行われた。最高投与群の全例及び 600
30 mg/kg 体重投与群の 5 例中 4 例が、投与 24 時間以内に死亡した。また、300
31 mg/kg 体重投与群の 1 例が 6 日目に死亡した。これらの動物では、尿細管の
32 壊死が認められ、高用量の 2 群で腎臓の比重量の増加が認められた。生存例の
33 4 週間目での解剖では、300 mg/kg 体重投与群で尿細管に好塩基性の再生像及
34 び好酸性小滴の蓄積が認められた (参照 17)。

36 ② 亜急性毒性試験

37 a. 2 週間亜急性毒性試験 (マウス)

38 SPF マウス (雄、各投与群 8-9 匹) における臭素酸カリウム (0、0.1、
39 0.5、1.0、2.5、5 g/L=17.9~447.9 mg/kg 体重/日相当。WHO 換算による
40 と、臭素酸として 0、10.8、54、108、270、540 mg/kg 体重/日相当) の 2

1 週間の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

3 最高用量群で体重の減少が認められた。全投与群で腎及び肺の比重量が対照群に比較して増加し、用量反応関係が認められた。2.5 g/L 以上の投与群で ALP の値が、1.0g/L 以上の投与群で γ -GTP の値が有意に上昇した。 α -フェトプロテイン [AFP] の値の上昇も見られたが、用量相関性は認められなかった (参照 18)。

8 なお、WHO では、臭素酸として 270 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で観察された酵素活性の変化に基づき、本試験での NOAEL は臭素酸として 108 mg/kg 体重/日であるとしている (参照 2)。

11 ※ WHO では、 γ -GTP の上昇について、“2つの高用量 (2.5g/L 以上) 群において” としている。

表 1 マウス 2 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (臭素酸として 540 mg/kg 体重/日)	体重減少
2.5 g/L 以上 (臭素酸として 270 mg/kg 体重/日)	ALP 値の上昇
1.0 g/L 以上 (臭素酸として 108 mg/kg 体重/日)	γ -GTP 値の上昇
0.1 g/L 以上 (臭素酸として 10.8 mg/kg 体重/日)	腎及び肺の比重量の増加、 AFP 値の上昇 (用量相関性なし)

14 b. 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

15 B6C3F₁ マウス (雌、各投与群 8 匹) における臭素酸ナトリウム (0、80、
18 200、400、600、800 mg/L : 臭素酸イオンとして約 0、12.8、33.2、63.3、
19 99.3、130.6 mg/kg 体重/日相当) の 28 日間の飲水投与による免疫毒性試験
20 が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

21 暴露期間中、明らかな毒性の徴候は認められなかった。体重、体重増加、
22 胸腺、肝臓、腎臓、肺重量においても対照群との有意な相違は認められず、
23 病理組織学的変化も認められなかった。しかし、80、600 及び 800 mg/L 投
24 与群において、脾臓の絶対及び比重量が有意に増加した (各増加率は、絶対
25 重量 20、28、23% 及び比重量 19、26、23%)。血液学的検査では、暴露に
26 による赤血球数、ヘモグロビン値、MCV 値、血小板数、白血球数、白血球形
27 態の変化は認められなかったが、網状赤血球は用量に依存して増加し、600
28 mg/L 投与群で有意であった (800 mg/L 投与群で 78% の増加)。その他、
29 免疫に関連する項目では、600 mg/L 投与群で B 細胞の絶対数が増加したが、
30 B 細胞の割合には変化は認められなかった。T 細胞、CD4⁺CD8⁻T 細胞、
31 CD4⁻CD8⁺T 細胞、NK 細胞、マクロファージには変化が認められず、IgM、
32 混合リンパ球培養反応、NK 細胞の反応性にも変化は認められなかった。

1 B16F10 腫瘍細胞を用いての腹膜のマクロファージ活性を測定した場合に
 2 においてのみ、その活性の低下が認められたが、用量相関性はなかった。Guo
 3 らは上記濃度の臭素酸ナトリウムの飲水投与では、毒性影響及び免疫毒性影
 4 響はごく僅かであると結論付けている（参照 19）。

表 2 マウス 28 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
600 mg/L 以上 (臭素酸イオンとして 99.3 mg/kg 体重/日)	脾臓の絶対及び比重量の増加、 網状赤血球の増加
200~400 mg/L 以上 (臭素酸イオンとして 33.2~63.3mg/kg 体重/日)	毒性所見なし
80 mg/L 以上 (臭素酸イオンとして 12.8 mg/kg 体重/日)	脾臓の絶対及び比重量の増加

6 c. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

7
 8 F344 ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における臭素酸カリウム（飲水中
 9 濃度が 0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0、10 g/L ; WHO 換算によると、
 10 臭素酸として約 0、16、32、63、140、270、540、1,080 mg/kg 体重/日相
 11 当）の 13 週間の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見
 12 を表 3 に示す。

13
 14 2.5 g/L 以上の投与群の全例が、7 週間以内に死亡した。0.6 g/L 以上の投
 15 与群の雄で、有意な体重増加抑制を伴う毒性症状が認められた。0.6 g/L 投
 16 与群の雌雄で、肝及び腎毒性を示す血清パラメーター（AST、ALT、LDH、
 17 ALP、コリンエステラーゼ及び BUN 等）の有意な上昇が観察された（参照
 18 15）。

19 WHO では、本試験において、63 mg 臭素酸/kg 体重/日が有害影響レベル
 20 であることを示しているが、この影響がより低用量でも生じるか否かを判定
 21 するためのデータは十分示されていないとしている（参照 2）。

表 3 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
2.5 g/L 以上 (臭素酸として、270 mg/kg 体重/日)	7 週間以内に死亡	7 週間以内に死亡
0.6 g/L 以上 (臭素酸として、63 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、肝及び腎毒性 を示す血清パラメータの上昇	肝及び腎毒性を示す血 清パラメータの上昇
0.3 g/L 以下 (臭素酸として、32 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

23 ③慢性毒性試験及び発がん性試験

24
 25 臭素酸（カリウム塩として投与）の全身性の毒性が、臭素酸の F344 ラット
 26 及び B6C3F₁ マウスに対する発がん性評価のための慢性毒性試験で報告され
 27

1 ている（参照 20～24）。データによると、腎臓が臭素酸に起因する毒性の主
 2 な標的臓器であり、ラットはマウスより感受性が高いことを示していた（参
 3 照 2）。

4 a. 18 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）

5 Wistar ラット（雄、12 匹）における 0.04%の臭素酸カリウム（原著より
 6 換算すると、臭素酸として、44 mg/kg 体重/日。WHO 換算によると、臭素
 7 酸として約 30 mg/kg 体重/日相当）の 18 ヶ月間の飲水投与試験が行われた。
 8 各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

9 暴露動物に著しい体重増加抑制、腎髄質の尿細管での核凝縮（細胞核の凝
 10 集）、BUN の増加、腎皮質の尿細管の構造異常を伴う影響が認められた（参
 11 照 20）。

12 なお、WHO は体重及び腎臓への影響に基づいて、本試験の LOAEL は、
 13 試験が行われた唯一の用量である 30 mg /kg 体重/日（臭素酸として）とし
 14 ている（参照 2）。

15 表 4 ラット 18 ヶ月間慢性毒性試験

投与群	雄
0.04% （臭素酸として、 30 または 44 mg/kg 体重/日）	体重増加抑制、腎髄質の尿細管での核凝縮、 BUN の増加、腎皮質の尿細管の構造異常

16 b. 単回発がん性試験（マウス）

17 ICR マウス（雌雄、各投与群 7～20 匹）を用いて臭素酸カリウム（12.5、
 18 25、50、100、200mg/kg 体重）を生後 24 時間に単回皮下投与し、投与後 78
 19 週目に病理組織学的に腫瘍性病変の検査を実施したところ、腫瘍の発生率の
 20 有意な差は認められなかった（参照 25）。

21 c. 78 週間発がん性試験（マウス）

22 B6C3F₁ マウス（雌、各投与群 50 匹）における臭素酸カリウム（0、500、
 23 1,000 ppm=0、56.5、119.8 mg/kg 体重/日。臭素酸として 0、43.5、91.6 mg/kg
 24 体重/日相当）の 78 週間の飲水投与試験を行った。

25 投与開始後 104 週目（投与終了後 26 週）の病理組織学的検査では、対照
 26 群と比較して投与動物に腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかった（参照
 27 23）。

28 d. 100 週間発がん性試験（マウス）

29 B6C3F₁ マウス（雄、各投与群 49～51 匹）における臭素酸カリウム（0、
 30 0.08、0.4、0.8 g/L : 0、9.1、42.4、77.8 mg/kg 体重/日。臭素酸として 約 0、
 31 6.9、32.5、59.6 mg /kg 体重/日相当）の 100 週間の飲水投与試験が行われ
 32

1 た。

2 腎臓の腺腫とがんを合わせた発生率は、0.08 g/L 投与群で有意に上昇した
3 (発生率 13%) が、二つの高用量 (0.4、0.8 g/L) 群では腎腫瘍の増加は認
4 められず用量相関性はなかった。

5 なお、生存率、体重、臓器重量、血液生化学的検査及び非腫瘍性病変の発
6 生率に対する影響は認められなかった (参照 24)。

7 WHO では NOAEL は臭素酸として 59.6 mg/kg 体重/日であるとしている
8 (参照 2)。

9 10 e. 単回発がん性試験 (ラット)

11 F344 ラット (雌雄、各投与群 6~21 匹) を用いて臭素酸カリウム (12.5、
12 25、50、100mg/kg 体重) を生後 24 時間に単回皮下投与し、投与後 82 週目に
13 病理組織学的に腫瘍性病変の検査を実施したところ、腫瘍の発生率の有意な
14 差は認められなかった (参照 25)。

15 16 17 f. 100 週間発がん性試験 (ラット)

18 F344 ラット (雄、各投与群 54 匹) における臭素酸カリウム (0、0.02、
19 0.1、0.2、0.4 g/L : 時間加重平均 0、1.5、7.9、16.9、37.5 mg/kg 体重/
20 日。臭素酸として約 0、1.1、6.1、12.9、28.7 mg /kg 体重/日相当) の 100
21 週間の飲水投与試験が行われた (参照 24)。各投与群で認められた毒性所
22 見を表 5 に示す。

23 腎臓において腺腫とがんを合わせた発生率の上昇 (低用量順に 2%、2%、
24 13%、8%、40%) が認められ、最高用量群で有意であった。甲状腺にお
25 ける腺腫とがんを合わせた発生率 (低用量順に 0、10%、2%、11%、47%)
26 は、0.2 g/L 以上の投与群で有意に上昇し、中皮腫 (精巣鞘膜) の発生率
27 (低用量順に 0%、8%、10%、21%、63%) は、0.1 g/L 以上の投与群で有
28 意に上昇した (参照 24)。

29 WHO では、腎腫瘍及び中皮腫は 52 週目に初めて認められ、甲状腺の
30 腫瘍は 26 週目に初めて認められたとしている。

31 なお、最高用量群では 79 週目から、次に高い用量群では 88 週目から、
32 腫瘍の過剰負荷によると考えられる生存率及び体重の減少が認められた
33 (D.C.Wolf, personal communication, 1998; 該当する文献が存在しないた
34 め WHO から引用)。非腫瘍性病変が腎臓で認められたが、対照群と投
35 与群における慢性腎症の重篤度は同程度であった。尿路上皮過形成の発生
36 率は、0.1g/L 以上の投与群で用量依存的に有意に増加した。また、投与
37 群において、腎乳頭での鉍質沈着巣及び近位尿細管上皮での好酸性滴を伴
38 う腎の影響が報告されている (参照 24) が、DeAngelo らはこれらの所見
39 が認められた用量を明記していない。

40 WHO は、この試験では雄ラットの腎臓への影響に基づき NOAEL を臭

1 素酸として 1.1 mg/kg 体重/日としている（参照 2）。

2

表 5 ラット 100 週間発がん性試験

投与群	雄
0.4 g/L (検体摂取量 37.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 28.7 mg/kg 体重/日)	腎における腺腫とがんを合わせた発生率の上昇
0.2 g/L 以上 (検体摂取量 16.9 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 12.9 mg/kg 体重/日)	生存率及び体重の減少、甲状腺における腺腫とがんを合わせた発生率の上昇
0.1 g/L 以上 (検体摂取量 7.9 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 6.1 mg/kg 体重/日)	尿路上皮過形成の発生率の上昇、精巣の中皮腫の発生率の上昇
0.02 g/L (検体摂取量 1.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 1.1 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

3

4

5

g. 104 週間発がん性試験（ラット）

6

F344 ラット(雄、各投与群 20~24 匹)における臭素酸カリウム(0、0.015、
7 0.03、0.06、0.125、0.25、0.5 g/L=0、0.9、1.7、3.3、7.3、16.0、43.4mg/kg
8 体重/日。臭素酸として、0、0.7、1.3、2.5、5.6、12、33 mg/kg 体重/日相
9 当)の 104 週間にわたる飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒
10 性所見を表 6 に示す。

11

腎臓での腺腫とがんを合わせた発生率は、それぞれ低用量順に 0、0、0、
12 4%、21%、25%、45%であり、この増加は、0.125 g/L 以上の投与群で有意
13 であった。腎臓の異型性病巣（前腫瘍性病変と考えられている;WHO）の発
14 生率は、順に 0、5%、25%、25%、50%、95%、95%であり、0.03 g/L 以上
15 の投与群で有意であった。甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生率（低用量順に、0、
16 0、0、4%、0、15%、37%）及び腹膜中皮腫の発生率（低用量順に 0、0、
17 15%、17%、8%、15%、75%）は、最高用量群においてのみ、有意に上昇
18 した。

19

なお、最高用量群では、62 週目から生存率が減少し、体重も減少した。
20 報告されている唯一の非腫瘍性影響は、加齢 F344 ラットで特徴的にみられ
21 る腎症の重篤度の用量依存的増加であった（参照 22）。

22

WHO では、この影響が認められた用量に関する情報は示されていない。
23 従って、本試験の NOAEL を決定することはできなかつたとしている（参
24 照 2）。

25

表6 ラット104週間発がん性試験

投与群	雄
0.5 g/L (検体摂取量 43.4 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 33 mg/kg 体重/日)	生存率及び体重の減少、甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生率の上昇、腹膜中皮腫の発生率の上昇
0.125 g/L 以上 (検体摂取量 7.3 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 5.6 mg/kg 体重/日)	腎の腺腫とがんを合わせた発生率の上昇
0.03 g/L 以上 (検体摂取量 1.7 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 1.3 mg/kg 体重/日)	腎の異型性病巣
0.015 g/L (検体摂取量 0.9 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 0.7 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

h. 104週間発がん性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 52～53 匹）における臭素酸カリウム（0、250、500 mg/L [体重増加抑制が認められたことから、60 週目に 500 mg/L 投与群を 400 mg/L 投与に変更] = 雄 0、12.5、27.7 mg/kg 体重/日：臭素酸として 0、9.6、21.3 mg/kg 体重/日相当、雌 0、12.5、25.5 mg/kg 体重/日：臭素酸として 0、9.6、19.6 mg/kg 体重/日相当）の 104 週間の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表7に示す

腎腫瘍（腺腫とがんの合計）の発生率は、雄の各投与群（対照群、低用量群、高用量群）でそれぞれ 6%、60%、88%、雌の各投与群では 0、56%、80%であった。雄では、腹膜中皮腫の発生率も有意に増加した（それぞれ 11%、33%、59%）。

なお、雄の高用量群で、投与開始後 60 週目から体重の減少が認められ、生存率の減少も認められた。雌の高用量群では、血清生化学指標値（ALT、アルブミン・グロブリン比 [A/G 比]、カリウム、コリンエステラーゼ値など）が有意に減少した。他の影響として、硝子滴、好酸性小体及び褐色色素の形成が尿細管上皮で認められた（参照 23）。

WHOでは、これらの損傷の発生率や重篤度、あるいは所見の統計学的有意性に関する定量的な情報は示されていないとしている。さらに、腫瘍の早期発現が、生存率や体重の減少に寄与していると考えられるとし、本試験の NOAEL は決定できなかったとしている（参照 2）。

表7 ラット104週間発がん性試験

投与群	雄	雌
500 mg/L (検体摂取量 雄 27.7 mg/kg 体重/日、 雌 25.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 雄 21.3 mg/kg 体重/日、 雌 19.6 mg/kg 体重/日)	生存率及び体重の減少	血清生化学指標値の減少
250 mg/L 以上 (検体摂取量 雌雄 12.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 雌雄 9.6 mg/kg 体重/日)	腎の腺腫とがんを合わせた発生率の上昇、腹膜中皮腫の発生率の上昇	腎の腺腫とがんを合わせた発生率の上昇

i. 110 週間発がん性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 52~53 匹) における臭素酸カリウム (0、0.25、0.5 g/L (雄の 0.5 g/L は 60 週目に 0.4 g/L に低減) : 雄 12.5、27.7 mg/kg 体重/日、雌 12.5、25.5 mg/kg 体重/日 ; WHO 換算によると、臭素酸として約 0、12、33 mg/kg 体重/日相当) の 110 週間の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

両投与群の雌雄において、腎腫瘍 (腺腫及び腺がん) の発生率が有意に増加した。腹膜中皮腫の発生率は、両投与群の雄で対照群と比較して有意に増加した。Kurokawa らは、臭素酸カリウムは雌雄両方のラットに発がん性を持つと結論付けている。

なお、雄の生存率が、高用量群では 60 週目から、低用量群では 100 週目から減少し始めた。雄の高用量群では、体重増加が有意に抑制された。非腫瘍性変化として、尿細管の変性及び壊死、腎の近位尿細管での硝子滴の形成、腎盂の移行性上皮の肥厚及び腎乳頭過形成が認められた (参照 21)。

なお、WHO では、これらの変化の発生率や統計学的有意性に関する情報は示されていないため、本試験の NOAEL を決定することはできなかったとしている (参照 2)。

表8 ラット104週間発がん性試験

投与群	雄	雌
0.5 g/L (検体摂取量 雄 27.7 mg/kg 体重/日、 雌 25.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 雌雄 33 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制	腎の腺腫と腺がんを合わせた発生率の上昇
0.25 g/L 以上 (検体摂取量 雌雄 12.5 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 雌雄 12 mg/kg 体重/日)	生存率減少、腎の腺腫と腺がんを合わせた発生率の上昇、腹膜中皮腫の発生率の上昇	

j. 104 週間発がん性試験 (ラット)

F344 ラット (雄、途中解剖各投与群 19~26 匹) に臭素酸カリウム (0、0.5 g/L=41.9 mg/kg 体重/日。臭素酸として 0、32.3 mg/kg 体重/日) の 104

1 週間飲水投与試験を行った。継時的に腎腫瘍誘発を評価するため、投与開始
2 後 13、26、39、52、104 週に解剖し、検査を行った。投与群で認められた
3 毒性所見を表 9 に示す。

4 異型性病巣及び腎腺腫は投与 26 週目に最初に認められたが、発生率は対
5 照群と比較して統計的有意に上昇していなかった。異型性病巣及び腎腺腫の
6 発生率は、投与開始後 52 週目に対照群と比較して有意に上昇した。104 週
7 目には、20 匹中 3 匹 (15%) に腎臓の腺がんが認められ、20 匹中 6 匹 (30%)
8 に腺腫が認められた。甲状腺濾胞細胞腺腫と腺がんを合わせた発生率 (35
9 例中 7 例 : 35%) は、投与開始後 104 週目で有意に上昇した。Kurokawa
10 らは、腎腺腫発生 of 最小誘導時間を 26 週と結論した (参照 26)。
11

表 9 ラット 104 週間発がん性試験

投与群	雄
0.5 g/L (検体摂取量 41.9 mg/kg 体重/日) (臭素酸として 雌雄 32.3 mg/kg 体重/日)	異型性病巣及び腎腺腫の発生率の上昇、 甲状腺濾胞細胞腺腫と腺がんを合わせた 発生率の上昇

12 k. 最長 52 週間発がん性試験 (ラット)

13
14 j. と同じ試験で、腎腫瘍発生 of 最小投与期間及び累積投与量を評価するた
15 め、F344 ラット (雄、途中解剖各投与群 14~20 匹) を用いて臭素酸カリ
16 ウム (0、0.5 g/L=38.5~46.1mg/kg 体重/日。臭素酸として約 29.6~35.3
17 mg/kg 体重/日相当) を各投与群に 13、26、39、52 週間飲水投与し、その
18 後、104 週の解剖までの間は蒸留水を与えた。
19

20 腎臓における異型性病巣の発生率は、13 週間投与群では 65% であり、39
21 ~52 週間投与群では 100% に増加した (対照群の発生率は 0%)。13~52 週
22 間投与群での腺腫と腺がんを合わせた発生率は 47~74% の範囲にあり、104
23 週間の連続投与群 (参照 26, 上記の j.) の発生率 (45%) と同等あるいは
24 これ以上であった。Kurokawa らは、腎臓の腺腫及び腺がんを誘導するため
25 最小投与期間を 13 週間、累積投与量を臭素酸カリウムとして 4 g/kg (WHO
26 換算によると、臭素酸として約 3.1 g/kg) であると結論した (参照 26)。
27

28 l. 単回イニシエーション発がん性試験 (ラット)

29 F344 ラット (雄) において、臭素酸カリウム (300 mg/kg 体重 : WHO
30 によると、臭素酸として 231 mg/kg 体重) を単回経口投与し、2 週間後から、
31 バルビタールナトリウム (プロモーター) を混餌摂取させたところ、104 週
32 間の観察期間中に腎腫瘍のイニシエーション作用は見られなかった (参照
33 17)。
34

35 m. 24 週間プロモーション発がん性試験 (ラット)

36 F344 ラット (雄、各投与群 15 匹) を用いて N-エチル-N-ヒドロキシエチ

1 ルニトロサミンをイニシエーターとして2週間飲水投与し、その後、臭素酸
2 カリウム（15～500 ppm）を24週間飲水投与した結果、30 ppm（臭素酸
3 カリウムとして、2.6 mg/kg 体重/日）以上の投与群で、腎細胞腫瘍に対する
4 プロモーション作用が認められた（参照27）。

5
6 臭素酸カリウムは、Ames 試験、染色体異常試験、小核試験などに陽性結果
7 を示すことから遺伝毒性発がん物質と考えられている。しかし、抗酸化剤の併
8 用投与により小核誘発能が低下するなど、その遺伝毒性にはある種の活性酸
9 素が関与する可能性が示唆されており、酸化剤として化学的性質を考慮に入
10 れると、その発がん機構には酸化的ストレスの関与が強く疑われる（参照28）。

11 12 13 ④ 生殖・発生毒性試験

14 a. 最長35日間生殖・発生毒性試験（ラット）

15 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群10～13匹）を用いて臭素酸ナ
16 トリウム（0、0.025、0.08、0.25 g/L：WHOによると、臭素酸として約0、
17 2.2、7.7、22 mg/kg 体重/日相当）を飲水投与した際の生殖及び発生毒性に
18 対するスクリーニング試験が行われた。雄は、試験6日目～34及び35日目
19 までの間、臭素酸ナトリウム（2.0、6.5、18.9 mg/kg 体重/日）が投与され、
20 試験1～5日目にBグループと交配され、試験13～17日目にAグループと
21 交配された。Aグループの雌（各投与群10匹）は、受精から妊娠期間にお
22 ける影響を調べるために、妊娠1日目～34日目までの間、臭素酸ナトリウ
23 ム（2.9、9.9、28.4 mg/kg 体重/日）が投与された。Bグループの雌（各投
24 与群13匹）は、臭素酸ナトリウムが投与されていない雄と交配させ妊娠6
25 日～分娩後1日まで投与（3.2、11.1、31.3 mg/kg 体重/日）し、妊娠の中～
26 後期から分娩までの影響を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表10
27 に示す

28 いずれのグループにおいても、親の生存率、臓器重量、生殖機能、病理組
29 織に影響は認められなかった。最高用量群の雄では、精巣上体の精子密度に
30 有意な減少（約18%）が認められた。本試験のNOAELは、精子密度の変
31 化に基づき、0.08 g/L（WHOによると、臭素酸として7.7 mg/kg 体重/日）
32 とした（参照29）。

33 表10 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	雄	雌
0.25 g/L (臭素酸として 22 mg/kg 体重/日)	精巣上体の精子密度の減少	毒性所見なし
0.08 g/L 以下 (臭素酸として 7.7 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

34

35

1 **b. 8世代生殖・発生毒性試験（マウス）**

2 臭素酸カリウムで処理した小麦粉で焼いたパンを含む餌をマウスに 8 世
3 代にわたり摂取させた（体重 1 kg あたり 15 mg の臭素酸カリウム投与）結
4 果、生殖機能及び生存率への影響は認められなかった（参照 15）。

6 **c. 5世代生殖・発生毒性試験（ラット）**

7 臭素酸カリウムで処理した小麦粉で焼いたパンを含む餌をラットに 5 世
8 代にわたり摂取させた（体重 1 kg あたり 15 mg/kg 体重の臭素酸カリウム
9 で処理）結果、生殖機能及び生存率への影響は認められなかった（参照 15）。

11 しかし、小麦粉に加えた臭素酸は、パンを焼く過程で臭化物に変換される
12 （参照 22）ことから、b.、c. の多世代試験では動物は実際には、臭素
13 酸に暴露されたのではないようである（参照 2）。

15 **⑤遺伝毒性試験**

16 臭素酸の遺伝毒性試験結果を表 11、表 12 に示す。

17 **a. *in vitro*試験**

18 臭素酸（臭素酸カリウム）は、S9 による代謝活性条件下で、サルモネラ
19 菌（*Salmonella typhimurium*）TA100 株に変異原性を示した。また、チャ
20 イニーズハムスターの繊維芽細胞を用いた試験で染色体異常を誘発した（参
21 照 29）。チャイニーズハムスター細胞 V79 を用いた試験では、臭素酸（臭
22 素酸カリウム）は小核を保有する細胞の出現頻度、染色体異常の数、DNA
23 鎖切断の数を増加させ、HPRT 遺伝子座での遺伝子突然変異も誘発した（参
24 照 30）。

表11 臭素酸 *in vitro* 遺伝毒性

試験	対象	結果		著者
		代謝活性 有	代謝活性 無	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	+		(参照29)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター線維芽細胞		+	(参照29)
	チャイニーズハムスター-V79		+	(参照30)
小核試験	チャイニーズハムスター-V79			
DNA鎖切断試験	チャイニーズハムスター-V79		+	(参照30)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター-V79			

25 +: 陽性

27 **b. *in vivo*試験**

28 臭素酸カリウムの Long-Evans ラットへの単回腹腔内投与及び経口投与
29 で、異常な分裂中期細胞の数が増加した（参照 16）。マウス（ddy、MS/Ae
30 及び CD-1）を用いた小核試験においても、臭素酸カリウムの腹腔内投与ま
31 たは強制経口投与で、小核保有細胞数が上昇した（参照 31,32,14,13）。臭
32 素酸カリウムの Long-Evans ラットへの単回腹腔内投与及び経口投与で、異常な分裂中期細胞の数が増加した（参照 16）。マウス（ddy、MS/Ae 及び CD-1）を用いた小核試験においても、臭素酸カリウムの腹腔内投与または強制経口投与で、小核保有細胞数が上昇した（参照 31,32,14,13）。臭

1 素酸（臭素酸カリウム）の F344 ラットへの腹腔内投与では、小核を保有す
 2 る網状赤血球数が有意に増加した（参照 33）。臭素酸カリウムを経口投与
 3 されたラットでは、8-ヒドロキシデオキシグアノシンの上昇で示される
 4 DNA 損傷が腎臓において認められた（参照 34）。

表12 臭素酸 *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	結果	著者
染色体異常試験	ラット	+	(参照16)
小核試験	マウス	+	(参照31,32,14,13)
	ラット	+	(参照33)
DNA損傷試験	ラット(腎)	+	(参照.34)

+: 陽性

8 (3) ヒトへの影響

9 臭素酸によるヒトの中毒例のほとんどは、通常 2%の臭素酸カリウムまたは
 10 10%の臭素酸ナトリウムを含む家庭用パーマ液の偶発的または故意の摂取によ
 11 るものである。子供で、2%臭素酸カリウム 60~120 mL の摂取（20 kg の子供
 12 で臭素酸イオンとして 46~92 mg/kg 体重/日*に相当）による重篤な中毒症状が
 13 報告されている。臭素酸カリウムの致死量は、200~500 mg/kg（臭素酸として
 14 150~385 mg/kg 体重）と推定されている（参照 35）。

16 臭素酸塩の毒性影響は、悪心、嘔吐、腹痛、無尿、下痢、種々の中枢神経抑制、
 17 溶血性貧血及び肺水腫である。これらの影響のほとんどは可逆的である（参照 2）。
 18 不可逆的な影響には、腎不全及び聴覚障害があり（参照 36）、これらは臭素酸
 19 カリウム 240~500 mg/kg の摂取量（臭素酸として 185~385 mg/kg 体重）で認
 20 められる（参照 2）。

23 2. 国際機関等の評価

24 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

25 ①臭素酸 (bromate) : 項目なし。

26 ②臭素酸カリウム : グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)。

27 ヒトへの発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物で
 28 は発がん性を示す証拠が十分にある（参照 5,6）。

30 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and 31 Evaluations

32 臭素酸の新しい安全性データとパンの残留臭素酸のデータに基づき、委員会は

* 臭素酸カリウム (BrO₃K) から臭素酸イオン (BrO₃⁻) への用量換算は、分子量比 (BrO₃⁻/ BrO₃K = 127.9/167 ≒ 0.766) から計算。以下、同様。

1 臭素酸カリウムの小麦粉処理剤としての利用は適切ではないと結論付けた。委員
2 会は代替物の利用が可能であるとしている。ビールの製造における臭素酸カリウ
3 ムの利用については、ビール中残留濃度に関するデータが不足しているために検
4 討できなかつた（参照 37）。

5 ※日本では、ビールの製造における過程で、臭素酸カリウムは使用されていない。
6

7 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版（参照 2）

8 現時点では臭素酸カリウムの発がん作用の機序について判断するための十
9 分な証拠はない（参照 7,3,38,5）。暴露後、比較的早期に腫瘍が認められるこ
10 と及び臭素酸が様々な遺伝毒性試験で陽性反応を示すことから、低濃度での主
11 な作用機序は DNA への反応によることが示唆される。腎腫瘍での DNA への
12 反応が非直線性の用量反応関係をもつ可能性を示唆する限定的な証拠はある
13 が、この同じ用量-反応関係が中皮腫または甲状腺腫瘍の発生にも適用できる
14 ことを示唆する証拠はない。腎腫瘍の形成には酸化ストレスが関与している
15 可能性があるが、腎腫瘍誘発の鍵を握る事象が脂質の過酸化やフリーラジカル
16 の産生であることを確証するには証拠は不十分である。また、酸化ストレス
17 を伴う単一の機序が臭素酸による甲状腺や腹膜の腫瘍の原因であることを示
18 唆するデータは現在のところ得られていない。

19 臭素酸の発がん作用の機序に関する情報が不十分なため、IPCS（参照 7）
20 は臭素酸の発がん性について、線形マルチステージモデルに基づく発がん性評
21 価と、非線形手法に基づく TDI の両方の評価を求めた。Kurokawa ら（参照
22 22）の試験から、ラットの腎細胞腫瘍の形成への NOEL 1.3 mg/kg 体重/日に
23 基づき、不確実係数 1000（個体差及び種差について各 10、発がんの可能性に
24 ついて 10）を用いて TDI は 1 µg/kg 体重/日と算出された。10⁻⁵ のリスクを与
25 える値が 0.1 µg/kg 体重/日という IPCS の値（参照 7）は、同じ試験（参照 22）
26 での雄ラットへの 2 年間の臭素酸カリウムの飲水投与による腎腫瘍の発生率
27 上昇に基づいている。

28 最近の DeAngelo ら（参照 24）の試験が、ガイドライン値を導き出すため
29 に選択された。この試験は、より低用量やより多くの動物を用いて実施され、
30 腫瘍の所見が以前の試験と同様に認められたためである。低用量での直線外挿
31 により発がんリスクを推定するために、臭素酸カリウムの飲水投与での 12、
32 26、52、72 週目の中間解剖での雄ラットの各腫瘍タイプ（中皮腫、尿細管腫
33 瘍、甲状腺濾胞細胞腫瘍）の発生率（参照 24）の算出に一段階のワイブルの
34 time-to-tumor モデルを適用した。それぞれの発がん強度推定値をモンテカル
35 ロ法を用いて加え合わせた（参照 3）。臭素酸の発がん強度の上限推定値は、
36 1 mg/kg 体重/日あたり 0.19 と推定された（ここでの傾斜係数には、表面積の
37 体重に対する補正を含んでいない）。10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ の生涯過剰発がんリス
38 クを生じる飲料水濃度は、それぞれ 20、2、0.2 µg/L である（端数処理値）。
39 [参考]

40 10⁻⁵ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は 2 µg/L であり、Kurokawa ら

(参照 22) の試験に基づいて計算された値に近い。10⁻⁵ の発がんリスクを与える値を 0.1 µg/kg 体重/日とする WHO の値 (参照 7,39) を用い、2 L の水を摂取する 60 kg のヒトを仮定すると、3 µg/L が導かれる。また、EHC 216 (参照 7) が示す 1 µg/kg の TDI 値を用い、2 L の水を摂取する 60 kg のヒトを仮定し、飲料水に TDI の 20% を割り当てると、6 µg/L の値が得られる。

利用できる分析及び処理方法に限界があるため、暫定ガイドライン値として 10 µg/L が推奨される。この値は 10⁻⁴ という生涯過剰発がんリスク上限値に対応している。

(4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 4)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

①経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
腎への影響:尿路上皮過形成 ラット飲水投与試験 (参照 24)	NOAEL: 1.5 mg KBrO ₃ /kg 体重/日 (1.1 mg BrO ₃ /kg 体重/日) LOAEL: 7.9 mg KBrO ₃ /kg 体重/日 (6.1 mg BrO ₃ /kg 体重/日)	300 (10×10×3) **	1	4×10 ⁻³ mg BrO ₃ /kg 体重/日

* De Angelo ら (参照 24) による飲水量、体重、濃度の実測値からの換算値。臭素酸カリウムから臭素酸イオンへの用量換算は分子量比 0.766 (BrO₃/KBrO₃ = 127.9/167) を乗算。

**種差 10×個体差 10×データベース不足 3 (2 種の動物及び多世代での生殖発生毒性試験データがない)

②発がん性

米国 EPA は、1986 年の EPA 発がんリスク評価ガイドラインに基づき、経口暴露経路については雌雄のラットでの発がん性を示す十分な証拠により、臭素酸をグループ B2 (ヒト対して発がんの可能性が高い: probable human carcinogen) に分類した (参照 3)。1996 年の EPA の発がん物質リスク評価ガイドライン案では、臭素酸は経口経路では「ヒトに対しておそらく発がん性がある物質 (likely human carcinogen)」、吸入経路による発がん性に関するデータは、人に対する発がん性の評価には十分でないとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は臭素酸による過剰発がんリスクをモデル外挿法により推定した。その際、EPA は F344 ラットを用いた臭素酸カリウムの飲水投与試験における精巣中皮腫、尿細管腺腫及びがん腫、甲状腺濾胞腺腫及びがん腫データ (参照 24) に基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質に体重 1 kg あたり 1 mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク (経口傾斜係数: Oral Slope Factor、高い方の 95%信頼限界で表す) は 7×

1 10^{-1} となった。

2 この値に基づき、成人体重を 70kg、1日の飲水量を 2Lと仮定して、飲料水
3 ユニットリスク（当該物質を 1Lあたり 1 μ g含む飲料水を生涯にわたり摂取す
4 るときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 2×10^{-5} となる。また、この値
5 に基づき、摂取したときに一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出す
6 ると下表のようになる。

7 ・経口傾斜係数（Oral Slope Factor）： 7×10^{-1} / mg/kg 体重/日

8 ・飲料水ユニットリスク： 2×10^{-5} / μ g/L

9 （このユニットリスクは、水中濃度が 500 μ g/Lを越える場合には適切でない
10 ため使用すべきでない。）

11 ・リスクレベルと飲料水中濃度（外挿法：time-to-tumor モデル, Weibull）

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	5 μ g/L
10^{-5} (1/100,000)	0.5 μ g/L
10^{-6} (1/1,000,000)	0.05 μ g/L

12

13

14 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照1）

15 IARC（参照5）では、臭素酸カリウムは実験動物の発がん性に関しては十分な
16 証拠があるとして、グループ 2B（ヒトで発がんの可能性あり）に分類している。
17 臭素酸は、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で変異原性を示す。米国 EPA は、1986
18 年の発がん性リスクアセスメントガイドラインに基づいて臭素酸を B2に分類し、
19 経口暴露においてはおそらくヒト発がん性物質であるが、吸入暴露による臭素酸
20 の発がん性データはヒトの発がん性を評価するには不適切であるとしている。

21 前回の WHO 暫定基準値は、Kurokawa ら(参照 23)の 2年間の飲水投与試験に
22 おける雄ラットの腎臓腫瘍発生増加を根拠に設定されたが、その後、より低用量
23 でしかも一群あたりの動物数も多く、腫瘍発生も Kurokawa ら (1986b) のデー
24 タと類似している研究結果が報告された（参照 24）。

25 雄†F344 ラット（用量毎に 78 匹）に飲水濃度 0、0.02、0.1、0.2、0.4g/L の臭
26 素酸カリウム（臭素酸にすると約 0、1.1、6.1、12.9、8.7mg/kg 体重/日）を 100
27 週間投与した。腎臓の腺腫・がん腫の複合発生率の有意な用量依存的増加が最終
28 的な屠殺でみられた（各群それぞれ 2%、2%、13%、8%、40%）。甲状腺の腺腫・
29 がん腫の複合発生率（各群それぞれ 0%、10%、2%、11%、and 47%）と、中皮
30 腫（精巣鞘膜）の発生率（各群それぞれ 0%、8%、10%、21%、and 63%）につ
31 いても有意に増加した。腎腫瘍と中皮腫は 52 週目で、甲状腺腫は 26 週目で、最
32 初に観察された（参照 24）。

33 遺伝毒性を示す発がん物質であると考えられるため、評価値の算定には、線形

†水質基準の見直しにおける検討概要（参照 41）には、“雌”との記載になっているが、原著である DeAngelo ら（参照 2）は“雄”の試験であるため、記載変更。

1 マルチステージモデルを用いて算出するのが妥当であると考えられた。米国 EPA
 2 (2001) では、DeAngelo ら (参照 24) の試験結果より、腎臓、甲状腺及び精巢
 3 の中皮腫の 3 つのがんに対するリスクを計算し、そのリスクの合計値から VSD
 4 値を求めているが、この方法の妥当性については疑問の残るところである。した
 5 がって、DeAngelo ら (参照 24) の試験で最も感受性の高い精巢の中皮腫の発生
 6 率の増加に基づいて、 10^{-5} リスクに相当する VSD を計算すると、 $0.357\mu\text{g}/\text{kg}$ 体
 7 重/日と算出された。体重 50kg のヒトが 1 日 2L の飲料水を摂取すると仮定する
 8 と評価値は、 $0.009\text{mg}/\text{L}$ ($\approx 0.00893\text{mg}/\text{L}$) と求められる。

9 しかしながら、現在の浄水処理技術では、有効な除去方法がなく、対応方法と
 10 しては、オゾン濃度の調節や過酸化水素-UV 法により臭素酸の生成を抑制するこ
 11 とに限られる。WHO においては、処理技術の観点を踏まえガイドライン値を 0.01
 12 mg/L とする方向で検討を進めている。このようなことから、本物質については、
 13 BAT の考え方をとり入れるとともに、 $0.009\text{mg}/\text{L}$ は概ね丸めると $0.01\text{mg}/\text{L}$ と
 14 考えることができることから、当面、評価値を $0.01\text{mg}/\text{L}$ とすることが適当であ
 15 る、とした。

表 13-1 WHO 等による臭素酸の TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DW GL 第 3 版 ラットの飲水投与試験 (参照 22) における腎細 胞腫瘍の形成	(NOEL) 1.3	—	1000 $10(\text{種差}) \times$ $10(\text{個体差}) \times$ $10(\text{発がんの}$ 可能性)	1
EPA/IRIS ラットの飲水投与試験 (参照 24) における腎へ の影響 (尿路上皮過形 成)	KBrO_3 :1.5 (BrO_3^- : 1.1)	KBrO_3 :7. 9 (BrO_3^- : 6.1)	300 $10(\text{種差}) \times$ $10(\text{個体差}) \times$ 3(データベ ース不足)	BrO_3^- :4

17
18
19

表 13-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

根拠	リスクレベル	濃度 (µg/L)	用量 (µg/kg 体重/日)
WHO/DWG 第3版 ラットの飲水投与 (参照 24) における各腫瘍タイプ (中皮腫、尿細管腫瘍、甲状腺濾胞細胞腫瘍) の発がん強度	10^{-4}	20	0.67 ^a
	10^{-5}	2	0.067 ^a
	10^{-6}	0.2	0.0067 ^a
EPA/IRIS ラットの飲水投与 (参照 24) における精巢中皮腫、尿細管腺腫及びがん腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及びがん腫)	10^{-4} (1/10,000)	5	0.14
	10^{-5} (1/100,000)	0.5	0.014
	10^{-6} (1/1,000,000)	0.05	0.0014
水道水 ラットの飲水投与 (参照 24) における精巢の中皮腫の発生率増加	10^{-5}	9	0.357

^a 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $5.0 \times 10^{-6} / \mu\text{g/L}$ (当該物質を 1L あたり 1µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $1.5 \times 10^{-1} / \text{mg/kg 体重/日}$ 及び用量を算出。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

3. 暴露状況

平成 18 年度水道統計による、臭素酸の水道統計の検出状況 (表 14) は、原水において、最高検出値は水質基準値 (0.01 mg/L) の 90% 超過 100% 以下で 1 箇所にみられた。一方、浄水においては、最高検出値は 90% 超過 ~ 100% 以下で 6 箇所にみられた。

表 14 水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 40）

浄水／ 原水の別	水源種別	測定 地点数	基準値に対する度数分布表										
			10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
			～ 0.001 (mg/L)	～ 0.002 (mg/L)	～ 0.003 (mg/L)	～ 0.004 (mg/L)	～ 0.005 (mg/L)	～ 0.006 (mg/L)	～ 0.007 (mg/L)	～ 0.008 (mg/L)	～ 0.009 (mg/L)	～ 0.010 (mg/L)	0.011 (mg/L) ～
原水	全体	539	424	48	29	22	10	2	2	0	1	1	0
	表流水	149	145	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
	ダム、湖沼水	37	33	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	地下水	181	177	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	69	45	25	21	10	1	1	0	0	0	0
浄水	全体	5819	5331	287	81	48	26	18	7	12	3	6	0
	表流水	1032	925	44	22	17	11	7	1	2	2	1	0
	ダム湖沼	307	275	19	2	4	1	2	1	3	0	0	0
	地下水	3179	2945	146	40	17	10	5	5	5	1	5	0
	その他	1286	1171	78	17	10	4	4	0	2	0	0	0

(平成 18 年度調査結果)

1

2

3

Ⅲ. 食品健康影響評価

4

臭素酸は、遺伝毒性試験において、*in vitro* の遺伝子突然変異、染色体異常等及び *in vivo* の小核試験、DNA 損傷等の試験で、すべて陽性の結果が得られている。

5

6

非発がん毒性に関して、最も低い用量で影響が認められた指標は、ラットの 100 週間の飲水投与による腎の尿路上皮過形成であり、NOAEL は 1.1 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に不確実係数 100（種差、個体差：各々 10）を適用すると、耐容一日摂取量（TDI）は、11 µg/kg 体重/日となる。

9

10

発がん性については、腫瘍発生に関する幾つかの報告がある。F344 ラットを用いた試験においては、明確な発がん性の証拠が得られている。IARC では、臭素酸については、項目が設定されていないが、臭素酸カリウムについては、グループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に分類している。米国 EPA は、経口暴露について、臭素酸をグループ B2（ヒトに対して発がんの可能性が高い）に分類している。

12

13

14

15

上記のことから、臭素酸は、発がん性に対して遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質である。数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、モデル外挿法により、F344 ラットを用いた臭素酸カリウムの飲水投与試験における精巣中皮腫のデータに基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質の発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク）は $2.8 \times 10^{-2}/(\text{mg/kg 体重/日})$ となった。

17

18

19

20

21

22

以上、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 3.6 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 $2.8 \times 10^{-2}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と設定した。

23

24

25

●非発がん毒性を指標とした場合の TDI

TDI	11 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	100 週間
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	腎の尿路上皮過形成
(NOAEL)	1.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100 (種差、個体差各々 : 10)

●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

発がんユニットリスク : [体重 1kg あたり 1mg/日の用量で生涯にわたり経口
暴露した時の精巣の中皮腫が生じるリスク]

$$2.8 \times 10^{-2} / (\text{mg/kg 体重/日})$$

(設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	100 週間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	精巣の中皮腫の発生率増加
(リスクレベルと摂取量)	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。

[参考]

今回、食品安全委員会では非発がん毒性を指標とした TDI と発がん性に関するリスクを算出した。リスク管理機関においては、清涼飲料水中の臭素酸の管理基準を検討する際には、これら指標を踏まえ適切に基準値を設定する必要がある。

なお、非発がん毒性を指標とした場合、上記の 11 µg/kg 体重/日を用いて、寄与率を 10% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲料水を摂取したとき、飲料水中の濃度は 27.5 µg/L となる。一方、発がん性を指標とした場合、上記の発がんユニットリスクを用いたとき、 10^{-5} 発がんリスクレベル^{*}に相当する飲料水中の濃度は 9 µg/L となる。

*WHO 飲料水水質ガイドラインにおいては、 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベル (life time excess cancer risk) と判断している。

表 15 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体 重/日	LOAEL mg/kg 体重 /日	備考
Ⅲ ①	マウス SPF 雄 8-9	2週間 飲水投与	体重減少(5g/L)、ALP 上 昇(2.5g/L-)、 γ -GTP 上昇 (1.0g/L-)腎・肺比重量増 加(0.1g/L-)	1.0g/L= 108(W) 0.5 g/L= 54	2.5g/L= 270(W) 1.0g/L= 108	WHO では、 γ -GTP の 上昇を 2.5g/L 群以上 としている。
②	マウス B6C3F ₁ 雌 8	28日間 飲水投与	脾臓の絶対・比重量の増 加(80、600、800mg/L)、 網状赤血球の増加 (600mg/L-)			著者は、この濃度暴露 量の臭素酸ナトリウムの飲 水投与では、毒性影響 は僅かとしている。
③	ラット F344 雄雌 10	13週間 飲水投与	死亡(2.5g/L-)、体重増加 抑制(雄 0.6g/L-)、AST・ ALT・LDH・ALP・コリソエ テラーゼ・BUN の上昇 (0.6g/L)	0.3g/L= 32	0.6g/L= 63(W)	WHO では、この影響 がより低用量でも生じ るかどうか判定するた めのデータは十分でな いとしている。
慢 ④	ラット Wistar 12 雄	18ヶ月 飲水投与	体重増加抑制、腎髄質の 尿細管での核凝縮、 BUN の増加、腎皮質の 尿細管の構造異常		0.04%の臭 素酸ナトリウム溶 液= 30(W)	
⑤	マウス B6C3F ₁ 雌 50	78週間 飲水投与	有意な影響なし。	1000ppm =91.6		
⑥	マウス B6C3F ₁ 雄 49～ 51	100週間 飲水投与	生存率、体重、臓器重量、 血液生化学的検査、非腫 瘍性病変の発生率の影 響なし。	0.8g/L= 59.6(W)		
⑦	ラット F344 雄 54	100週間 飲水投与	生存率・体重減少 (0.2g/L-)、尿路上皮過形 成増加(0.1g/L-)	0.02g/L =1.1(W)	0.1g/L =6.1	
⑧	ラット F344 雄 20-24	104週間 飲水投与	生存率・体重減少、腎症 の重篤度の増加	-(W)		認められた用量に関す る情報が示されていない。
⑨	ラット F344 雌 雄 52-53	104週間 飲水投与	生存率・体重減少(雄 500mg/L)、血清化学値 の減少(雌 500mg/L)	-(W)		情報不足
⑩	ラット F344 雌雄 52～53	110週間 飲水投与	生存率・体重増加抑制 (0.5g/L)、尿細管変性及 び壊死、腎近位尿細管で の硝子滴の形成、腎盂の 移行性上皮の肥厚及び 腎乳頭過形成	-(W)		情報不足
生 ⑪	マウス	8世代 混餌投与	生殖機能及び生存率の 影響認められず			
⑫	ラット SD 雌雄 10-13	最長 35 日 間 飲水投与	精巣上体の精子密度の 減少(0.25g/L)	0.08g/L (A) =7.7 (W)	0.25g/L	
⑬	ラット	5世代 混餌投与	生殖機能及び生存率の 影響認められず			

Ⅲ：Ⅲ急性毒性試験 慢：慢性毒性試験及び発がん性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO 無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMD L ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

1 <参照>

- 2 1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、
3 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 4 2 WHO: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water
5 Quality Bromate. 2005
- 6 3 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Toxicological review of bromate. In
7 support of Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 2001
8 Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 9 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System
10 (IRIS). Washington, DC.2001b Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 11 5 IARC (International Agency for Research on Cancer) Some chemicals that cause
12 tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances.
13 Lyon, 1999; 481-496 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to
14 Humans, Volume 73).
- 15 6 IARC (International Agency for Research on Cancer) Some naturally occurring and
16 synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. Lyon, 1986;
17 207-220 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,
18 Volume 40).
- 19 7 WHO: World Health Organization. Environmental Health Criteria: 216
20 Disinfectants and Disinfectant By-products. World Health Organization, Geneva.
21 International Programme on Chemical Safety (IPCS). 2000
- 22 8 Lichtenberg R, Zeller WP, Gatson R, Hurley RM. Bromate poisoning. Journal of
23 Pediatrics, 1989; 114:891-894.
- 24 9 Fujii M, Oikawa K, Saito H, Fukuhara C, Onosaka S, Tanaka K. Metabolism of
25 potassium bromate in rats: I. *In vivo* studies. Chemosphere, 1984; 13:1207-1212.
- 26 10 Parker WA and Barr JR Potassium bromate poisoning. British medical journal,
27 1951; 1:1363.
- 28 11 Kutom A, Bazilinski NG, Magana L, Dunea G. Bromate intoxication: Hairdressers'
29 anuria. American Journal Kidney Disease, 1990; 15(1):84-85.
- 30 12 Tanaka K, Oikawa K, Fukuhara C, Saito H, Onosaka S, MIN K et al. Metabolism
31 of potassium bromate in rats: II. *In vitro* studies. Chemosphere, 1984;
32 13:1213-1219.
- 33 13 Nakajima M, Kitazawa M, Oba K, Kitagawa Y, Toyoda Y. Effect of route of
34 administration in the micronucleus test with potassium bromate. Mutation
35 Research, 1989; 223:399-402.
- 36 14 Hayashi M, Sutou S, Shimada H, Sato S, Sasaki YF, Wakata A. Difference
37 between intraperitoneal and oral gavage application in the micronucleus test: The
38 3rd collaborative study by CSGMT/JEMS-HMS. Mutation Research, 1989;
39 223:329-344.
- 40 15 Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M, Hayashi Y. Toxicity and carcinogenicity
41 of potassium bromate-a new renal carcinogen. Environmental Health Perspectives,
42 1990; 87:309-335.

- 1 16 Fujie K, Shimazu H, Matsuda M, Sugiyama T. Acute cytogenetic effects of
2 potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutation Research, 1988;
3 206:455-458.
- 4 17 Kurata Y, Diwan BA, Ward JM. Lack of renal tumour-initiating activity of a single
5 dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats.
6 Food and Chemical Toxicology, 1992; 30(3):251-259.
- 7 18 Kawana K, Nakaoka T, Horiguchi Y, Watanabe S, Watanabe S, Kawauchi S.
8 Toxicological study of potassium bromate: 2. Hepatotoxic effects of the potassium
9 bromate and benzo[a]pyrene simultaneous administration in mice. Eisei
10 Kagaku-Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health, 1991;
11 37(4):266-275.
- 12 19 Guo TL, McCay JA, Karrow NA, Brown RD, Musgrove DL, Luebke, RW et al.
13 Immunotoxicity of sodium bromate in female B6C3F1 mice: a 28-day drinking
14 water study. Drug Chem Toxicol. 2001; 24(2):129-49.
- 15 20 Nakano K, Okada S, Toyokuni S, Midorikwa O. Renal changes induced by chronic
16 oral administration of potassium bromate or ferric nitrilotriacetate in Wistar rats.
17 Japanese Archives of Internal Medicine, 1989; 36:41-47.
- 18 21 Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A, Takahashi M, Kokubo T, Odashima S.
19 Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. Journal of
20 the National Cancer Institute, 1983; 71: 965-972.
- 21 22 Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y, Takamura N, Imazawa T, Hayashi Y.
22 Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats
23 after long-term oral administration. Journal of the National Cancer Institute,
24 1986a; 77:977-982.
- 25 23 Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M et al.
26 Long-term *in vivo* carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite
27 and sodium chlorite conducted in Japan. Environmental Health Perspectives,
28 1986b; 69:221-235.
- 29 24 DeAngelo AB, George MH, Kilburn SR, Moore TM, Wolf DC. Carcinogenicity of
30 potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and
31 F344/N rats. Toxicologic Pathology, 1998; 26(5):587-94.
- 32 25 Matsushima Y, Takamura N, Imazawa T, Kurokawa Y, Hayashi Y. Lack of
33 carcinogenicity of potassium bromate after subcutaneous injection to newborn mice
34 and newborn rats. Sci rep res. Institute Tohoku. University, 1986; 33:22-26.
- 35 26 Kurokawa Y, Matsushima Y, Takamura T, Imazawa T, Hayashi Y. Relationship
36 between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumors in male
37 F344 rats administered potassium bromate. Japanese Journal on Cancer
38 Research, 1987; 78:358-364.
- 39 27 Kurokawa Y, Aoki S, Imazawa T, Hayashi Y, Matsushima Y, Takamura N.
40 Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats
41 initiated with N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine. Japanese Journal of Cancer
42 Research, 1985; 76:583-589.
- 43 28 黒川 雄二. 臭素酸カリウムの発がん性について. 日本食品化学学会誌 2004; 11:43-47.
- 44 29 Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et al.
45 Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food

- 1 and Chemical Toxicology, 1984; 22:623-636.
- 2 30 Speit G, Haupter S, Schutz P, Kreis P. Comparative evaluation of the genotoxic
3 properties of potassium bromate and potassium superoxide in V79 Chinese
4 hamster cells. Mutation Research, 1999; 439: 213-221.
- 5 31 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M. Micronucleus tests in mice on 39 food
6 additives and eight miscellaneous chemicals. Food and Chemical Toxicology, 1988;
7 26:487-500.
- 8 32 Awogi T, Murata K, Uejima M, Kuwahara T, Asanami S, Shimono K et al.
9 Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium
10 chromate in CD-1 male mice. Mutation Research, 1992; 278(2-3):181-185.
- 11 33 Sai K, Hayashi M, Takagi A, Hasegawa R, Sofuni T, Kurokawa Y. Effects of
12 antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by
13 potassium bromate. Mutation Research, 1992; 269(1):113-118.
- 14 34 Kasai H, Nishimura S, Kurokawa Y, Hayashi Y. Oral administration of the renal
15 carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in
16 rat target organ DNA. Carcinogenesis, 1987; 8:1959-1961.
- 17 35 Mack RB. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. North
18 Carolina Medical Journal, 1988; 49:243-245.
- 19 36 Quick CA, Chole RA, Mauer M Deafness and renal failure due to potassium
20 bromate poisoning. Arch Otolaryngol, 1975; 101(8):494-5.
- 21 37 JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring
22 toxicants. WHO Food Additive Series, No. 30, nos 762. Potassium bromate; on
23 INCHEM. 1993
- 24 38 Health Canada Guidelines for Canadian Drinking Water Quality-Supporting
25 Document. Bromate. Environmental Health Directorate, Health Protection Branch.
26 Ottawa. 1999.
- 27 39 WHO :World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Volume
28 2, Health criteria and other supporting information. Second ed. World Health
29 Organization, Geneva. 1996
- 30 40 日本水道協会: 水道統計 平成 18 年度版 2008