

平成 2 7 年 1 1 月 4 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 2 7 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安 0 6 0 5 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

添加物評価書

次亜臭素酸水

2015年11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 .....	8
1. 用途 .....	8
2. 化学名 .....	8
3. 分子式 .....	8
4. 分子量 .....	8
5. 性状等 .....	8
6. 安定性 .....	9
7. 関連物質等 .....	9
8. 食肉表面の脂質への影響 .....	10
9. 製造方法等 .....	12
10. 我が国及び諸外国における使用状況 .....	12
1 1. 国際機関等における評価 .....	13
1 2. 評価要請の経緯 .....	16
1 3. 添加物指定の概要 .....	16
II. 安全性に係る知見の概要 .....	17
1. 体内動態 .....	17
(1) DMH .....	17
(2) 臭化物 .....	18
2. 毒性 .....	20
(1) DMH .....	20
① 遺伝毒性 .....	20
② 急性毒性 .....	21
③ 反復投与毒性 .....	22
④ 発がん性 .....	36
⑤ 生殖発生毒性 .....	37
⑥ ヒトにおける知見 .....	43
⑦ アレルゲン性 .....	43
(2) 臭化物 .....	44
① 遺伝毒性 .....	44
② 急性毒性 .....	44

③ 反復投与毒性 .....	44
④ 発がん性 .....	50
⑤ 生殖発生毒性 .....	51
⑥ ヒトにおける知見 .....	52
(3) DBDMH<参考資料> .....	54
Ⅲ. 一日摂取量の推計等 .....	55
1. 最終食品への残留 .....	55
(1) 次亜臭素酸 .....	55
(2) DMH 及び臭化物 .....	56
(3) トリハロメタン .....	59
(4) 臭素酸 .....	60
2. 一日摂取量の推計 .....	61
(1) 国際機関等における推計 .....	61
(2) 我が国における摂取量 .....	67
Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	68
1. DMH .....	68
2. 臭化物 .....	69
3. トリハロメタン及び臭素酸 .....	70
4. 添加物「次亜臭素酸水」 .....	70
<別紙1：略称> .....	71
<別紙2：毒性試験成績> .....	72
<別紙3：添加物「次亜臭素酸水」の推定一日摂取量> .....	79
<参照> .....	81

### <審議の経緯>

- 2015年 6月 5日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0605 第1号）、関係書類の接受
- 2015年 6月 9日 第564回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 7月10日 第143回添加物専門調査会
- 2015年 7月31日 第144回添加物専門調査会
- 2015年 8月 5日 第145回添加物専門調査会
- 2015年 9月29日 第578回食品安全委員会（報告）
- 2015年9月30日から10月29日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年11月 4日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

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

<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

## 要 約

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

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

添加物「次亜臭素酸水」は DBDMH を水に溶解して得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液である。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変換されることから、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 及びブromo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当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を検討し、総合的に添加物「次亜臭素酸水」の安全性に関する評価を行うこととした。

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

### 1. DMH

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

本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遺伝毒性はないものと判断した。

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、ウサギ発生毒性試験から、100 mg/kg 体重/日を DMH の NOAEL と判断した。また、発がん性は認められないと判断した。

本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、ウサギ発生毒性試験のNOAEL 100 mg/kg 体重/日をADI設定の根拠とし、安全係数100で除した1 mg/kg 体重/日をDMHのADIとした。

## 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遺伝毒性はないものと判断した。

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、ヒト介入試験から、9 mg/kg 体重/日(臭化物イオンとして)を臭化物のNOAELと判断した。また、発がん性については、発がん性試験で見られた所見についての詳細は不明であり、本試験は単用量の試験であるため、臭化物の発がん性を判断することは困難であると判断した。

本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(0.018 mg/kg 体重/日(臭化物イオンとして))を勘案すると、臭化物のADIを特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ヒト介入試験のNOAEL 9 mg/kg 体重/日(臭化物イオンとして)をADI設定の根拠とし、安全係数10で除した0.9 mg/kg 体重/日(臭化物イオンとして)を臭化物のADIとした。

## 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のみについて検討した。

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を  $0.037 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  ( $0.00067 \mu\text{g}/\text{kg}$  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、 $3.57$ 、 $0.357$ 、 $0.0357 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日とされていることから、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は、発がんリスクレベル  $10^{-6}$ に相当する摂取量を下回ることを確認した。

#### 4. 添加物「次亜臭素酸水」

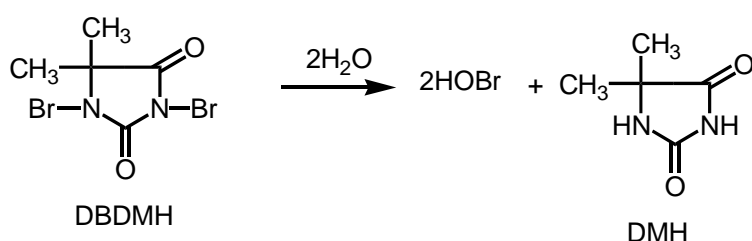
以上を踏まえ、本専門調査会としては、添加物「次亜臭素酸水」については、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

## I. 評価対象品目の概要

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）<sup>(1)</sup>は水に加えた場合、加水分解し、次亜臭素酸2分子と5,5-ジメチルヒダントイン（DMH）（CAS登録番号: 77-71-4）（参照1）1分子が生成されるとされている。図1に生成の過程を示す。（参照2、3、4）

図1 次亜臭素酸水の生成



### 1. 用途

殺菌料（食肉表面）（参照2、5）

### 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2、6）

### 3. 分子式

HOBr（次亜臭素酸、主たる有効成分として）（参照3）

### 4. 分子量

96.91（参照2）

### 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

<sup>1</sup>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。

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 2）

## 6. 安定性

### （1）次亜臭素酸の安定性

指定等要請者によれば、次亜臭素酸の安定性試験が実施されており、DBDMH から生成した次亜臭素酸の有効臭素濃度の継時的変化が測定されている。その結果、室温下 38 時間後でも有効臭素濃度に変化はなく<sup>2)</sup>、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がないとされている。（参照 2、4）

### （2）食肉処理時の次亜臭素酸の安定性

指定等要請者によれば、次亜臭素酸水の殺菌作用は酸化作用によるものであり、食肉を次亜臭素酸水で処理すると、食肉表面の有機物の存在により、次亜臭素酸は、速やかに臭化物<sup>3)</sup>に変換されるとされている。したがって、最終食品である食肉表面には非活性の臭化物が残留する可能性があるとされている。（参照 2、3、4）

## 7. 関連物質等

### （1）DBDMH

#### ① DBDMH

2008 年、国際連合食糧農業機関（FAO）及び世界保健機関（WHO）合同専門家会議（FAO/WHO）（2008）において、DBDMH<sup>4)</sup>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 2、3）

#### ② 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 4）

<sup>2</sup> 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。

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

<sup>4</sup> 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。

## (2) DMH

指定等要請者によれば、上述 (p8) 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 2、3、4)

## (3) トリハロメタン、臭素酸

### ① トリハロメタン

FAO/WHO (2008) によれば、DBDMH をと体洗浄に用いた場合の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romोजクロロメタン (BDCM) 及びジブromオクロロメタン (DBCM) については、FDA の資料に基づき、残留値は検出限界以下であるとされ、ブromオホルムについては生の家きん肉で 0.005 µg/g、牛肉で 0.00006 µg/g が残留すると推定されている。(参照 3)

### ② 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、家きん肉を、DBDMH を用いて処理する過程で、潜在的には、少量の臭素酸が生成する可能性があるものの、臭素酸は強力な酸化剤であり、調理過程で減少することが予想されるため、喫食時には残留しないとされている。(参照 3)

## 8. 食肉表面の脂質への影響

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

### ① 次亜臭素酸処理 (FCN792)

FCN792<sup>5)</sup>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反応物質 (TBARS) 値<sup>6)</sup>及び脂肪酸プロファイルが測定されている。

その結果、TBARS はいずれの試料からも検出されず、脂肪酸プロファイルは、リノレイン酸が 4.5 % から 1.4 % に減少したが、それ以外については、処理試料と未処理試料はほぼ同等であったとされている。本 FCN の届出者は、当該減少については特段の説明はなかったものの、単回分析のため、偶発性の所見である可能性も考えられるとしている。FDA は、

<sup>5)</sup> 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 については複数の FCN が発出されている。

<sup>6)</sup> 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。

これまで、食肉又は家きん肉に用いる複数の殺菌剤の評価の中で、脂肪酸プロファイルの有意な変化は認められておらず、これらの所見から、次亜臭素酸で認められた所見は偶発性のもので、脂肪酸プロファイルへの影響はないものと判断されるとしている。(参照7)

## ② 塩素処理からの推測 (FCN334)

### a. 脂肪酸の酸化

FCN334 によれば<sup>7)</sup>、FAP (Food Additive Petition) 4A4433 において、家きんの皮膚及び筋肉に対する亜塩素酸塩 (150~1,200 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 TBARS 値が測定されている。その結果、家きんの皮膚及び筋肉に対する影響は調理による酸化の影響の方が大きいと結論している。

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

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

### b. 脂肪酸のハロゲン化

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

FCN334 によれば、FAP4A4433 において、塩素処理を行った家きん肉から脂質を抽出し分析した結果、検出限界値 (推定) 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 (原子量 35.5) と臭素 (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

---

<sup>7)</sup> FCN334 は、DBDMH を有効臭素濃度 100 ppm で家きん肉のチラー水に使用する目的で届出があったもの。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参照したとされている。

は米国農務省（USDA）で定められた有効塩素限度 50 ppm よりも僅かに低く、次亜塩素酸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 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、DBDMH の一定量を水に溶解して製造されるとしている。（参照 4）

## 10. 我が国及び諸外国における使用状況

### （1）我が国における使用状況

我が国では、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 制度の下、表 1 のように使用が認められている。（参照 9、10、11、12、13、14、15、16）

表 1 米国における DBDMH の使用基準

用途	使用量
牛、豚、めん羊及び山羊の肉、頭部、と体、部分肉、内臓等の洗浄に用いる水への使用	最大濃度 900 ppm 未満 (有効臭素濃度)
殻付き卵の洗浄水への使用	最大濃度 500 ppm 未満 (有効臭素濃度)
食鳥処理施設においてと体消毒、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 17、18、19）

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

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

### 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、全ての食品への使用が表 3 のように認められている。（参照 2 0）

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。

## 1.1. 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、BCM 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、臭化物及び 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、TDI を 6.1 µg/kg 体重/日と設定している。（参照 2 1）

#### ② BCM

2009 年 8 月、食品安全委員会は、BCM 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 2 2）

### 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 3)

### 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 $2.8 \times 10^{-2}$  (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 4)

## (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、BCCM及びブロモホルム)及び臭素酸について評価がなされている。なお、臭化物についての評価は行われていない。(参照 3)

#### a. DMH

FAO/WHO (2008)によれば、DMHについて、各種毒性試験のうち最も低いNOAELである100 mg/kg 体重/日とDMHの推定最大暴露量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、ヒトの健康上の懸念はないとしている。(参照 3)

#### 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))において最高用量の25及び36 mg/kg 体重/日まで毒性が認められていないことから、BDCMの残留がヒトの健康上の懸念になる可能性は極めて低いと想定されるとしている。  
(参照 3)



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 13 週間経口投与試験 (WHO (2005b)) を基にして設定された TDI 21.4 µg/kg 体重/日を相当下回ることから、DBCM の残留がヒトの健康上の懸念になる可能性はないとされている。(参照 3)

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)) を基にして設定された TDI 17.9 µg/kg 体重/日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ないとされている。(参照 3)

e. 臭素酸

FAO/WHO (2008) によれば、上述 (p10) 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 3)

② JMPR

1967 年、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は、臭化物イオン (Br<sup>-</sup>) の ADI として 0~1 mg/kg 体重/日<sup>8)</sup>を勧告し、1988 年に再確認している。(参照 25、26)

(3) 米国における評価

添加物「次亜臭素酸水」としての評価は行われていない。

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

① ハロヒダントイン類

2004 年、EPA は、ハロヒダントイン類について評価し、cPAD<sup>9)</sup> (chronic Population Adjusted Dose) を 0~3 mg/kg 体重/日、生殖時期にある女性に対し 0~1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 27)

2007 年、EPA は、ハロヒダントイン類について、2004 年の評価を是認している。(参照 28)

<sup>8</sup> 毒性影響を生じない量として、ラット 240 ppm (12 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして))、ヒト 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) とされているが、安全係数は不明

<sup>9</sup> 特定の集団に対する ADI に相当する指標

#### (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

##### ① DMH

2000年、オーストラリア・ニュージーランド食品局 (ANZFA)<sup>(10)</sup>は、DMH について評価を行い、ADI を 0～0.025 mg/kg 体重/日<sup>(11)</sup>と設定している。(参照 29)

2012年、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) は、2004年のEPAにおける評価を是認し、DMHのADIを0～3 mg/kg 体重/日、生殖時期にある女性に対し0～1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 27、30)

#### (5) 欧州における評価

EFSAは、DMH及び臭化物のいずれについても評価は行っていないが、臭化物については農薬の毒性に関する参照値一覧 (pesticidetoxicological reference values) に、JMPRにより設定された臭化物イオンのADI 0～1 mg/kg 体重/日が収載されている。(参照 31)

### 1.2. 評価要請の経緯

今般、添加物「次亜臭素酸水」について、厚生労働省に食品添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

### 1.3. 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 2、5)

<sup>10</sup> 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。

<sup>11</sup> 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。

## II. 安全性に係る知見の概要

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

本専門調査会としては、上述 (p9) の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当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を参照することとした。

また、トリハロメタン (BDCM、DBCМ 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。

### 1. 体内動態

#### (1) DMH

- ① ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (HPVIS<sup>(12)</sup> (2013) (Resnis and Craine (1983) (未公表)、GLP))

CD ラット (各群雌雄各 5 匹) に [<sup>14</sup>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及び各組織における残留量を合計した <sup>14</sup>C の回収率は 95% であり、DMH は急速に吸収されてほとんど代謝されず、主に尿中に排泄された。両投与群において体内動態に性差は認められなかった。

尿中排泄率は 91% であり、投与後 24 時間以内に 88% が排泄され、尿中では親化合物 DMH が主要な排泄物であった。その他に 1 種類の微量代謝物<sup>(13)</sup>が認められ、尿中総放射能の 2.5% を占めた。

20 mg/kg 投与群における <sup>14</sup>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。雄の方が雌と比べて、腎臓の放射能が高い傾向が見られたが、骨組織中濃度は雌雄とも同程度であった。(参照 3 2)

<sup>12</sup> 指定等要請者によれば、EPA の高生産量化学物質評価情報システム(The High Production Volume Information System(HPVIS))を用いて文献検索を行い、試験の要約を入手したとしている。以後、本システムからの参照について、「HPVIS (2013)」と記載する。

<sup>13</sup> 詳細は不明

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 [<sup>14</sup>C] DMH を表 5 のような投与群を設定して、強制経口又は静脈内投与する 4 つの試験が実施されている。

表 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 <sup>(14)</sup> 、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 <sup>14</sup>C の排泄率は尿中で 90~96%、糞便中で 1.4%以下であり、投与 7 日後における組織中の <sup>14</sup>C 残留量は 0.2%以下であった。雌雄で吸収、分布及び排泄に違いはみられなかった。

また、尿中総放射能の 97%以上は親化合物 DMH であり、これは投与量の 90%以上であった。尿中排泄プロファイルについて、試験 1~4 及び雌雄間での違いは認められなかった。(参照 3 3)

③まとめ

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

(2) 臭化物

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

分娩 2 日前の妊娠マウスに [<sup>82</sup>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<sup>(15)</sup>。

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

<sup>14</sup> 1~7 日は 100 mg/kg 体重/日、8~14 日は 80 mg/kg 体重/日

<sup>15</sup> 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。

6、34)

② ラットにおける吸収、分布及び代謝

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

Wistar ラット（雌 30 匹）に臭化ナトリウム（2,000 ppm）添加飼料を 3 週間食餌投与後、食餌及び飲水による総塩化ナトリウム摂取量を 10、28、55、91 及び 144 mg/日に変化させて、14 日後まで臭化物の血漿中濃度<sup>16</sup>を測定する試験が実施されている。

その結果、臭化物の半減期は塩化ナトリウム 144 mg/日摂取群で 2.5 日、塩化ナトリウム 10 mg/日摂取群で 25 日であり、塩化物摂取量により 10 倍の変動が認められた。（参照 26、35）

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は存在していないとされている。（参照 26、36）

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。

<sup>16</sup> 臭化ナトリウム投与開始時の血漿中濃度は  $0.55 \pm 0.46$  mmol/L、3 週間後では  $8.57 \pm 0.57$  mmol/L であったとされている。

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3週後までに、低塩化物投与群では投与約8週後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、腎臓及び脳中の臭化物濃度についても同様であった。(参照26、37、38)

### 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移行したが、組織内濃度は血中濃度より低かった。臭化物は胎盤を通過し、母動物から胎仔へと移行した。また、塩化物の摂取量が低いほど臭化物の血漿中濃度が高くなり、塩化物が臭化物の排泄に影響を及ぼすと考えられた。

## 2. 毒性

### (1) DMH

#### ① 遺伝毒性

DMHに関する遺伝毒性の試験成績は、表7のとおりである。

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 (CHO) 細胞	最高用量 15,000 µg/mL (代謝活性化系存在下)	陰性	Thilagar (1982) (未公表) (EPA (2004) で引用、HPVIS (2013)) (参照 27、39)
			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 40)
	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> , GLP)	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Haworth (1982) (未公表) (EPA (2004) で引用) (参照 27、41)

		TA1535 、 TA1537 、 TA1538)			
	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 4 2)
	MLA ( <i>in vitro</i> 、 GLP)	L5178Y	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	Kirby (1982) (未 公表) (EPA (2004) で引用) (参照 2 7、 4 3)
染色体 異常	染色体異常 試験 ( <i>in vitro</i> 、 GLP)	チャイニーズ・ ハムスター肺細 胞 (CHL/IU)	最高用量 5,000 µg/mL	陰性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	HPVIS (2013) (Suzuki (1995) (未公表)) (参照 4 4)
		CHO 細胞	最高用量 15,000 µg/mL (代 謝活性化系 存在下) 最高用量 20,000 µg/mL (代 謝活性化系 非存在下)	陰性 (代謝活性化 系の有無にか かわらず)	Thilagar (1982) (未 公表) (EPA (2004) で引用) (参照 2 7、 4 5)
	染色体異常 試験 ( <i>in vivo</i> 、 GLP)	CD ラット (各群 雌雄各 15 匹、骨 髄)	200、660、 2,000 mg/kg 体重 強制経口投 与、単回	陰性	HPVIS (2013) (Farrow (1982a) (未公表)) (参照 4 6)

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並びに *in vivo* の染色体異常試験の結果がいずれも陰性であったことから、DMH については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

## ② 急性毒性

DMH を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 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 LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
ラット (雌雄)	>5,000	2 8、4 7 (HPVIS (2013)) (Mayhew (1980) (未公表))、 EPA (2007) で引用)

### ③ 反復投与毒性

#### a. 亜急性毒性試験

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

CD マウス (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 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) <sup>(17)</sup>	雄：0、177、945、1,612、10,057 mg/kg 体重/日 雌：0、289、1,231、2,866、14,972 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 50,000 ppm 投与群の雌において、血中 ALP 活性の上昇

なお、生存率、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 4 8)

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

EPA (2004) によれば、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 50,000 ppm 又は 50,000 ppm 以上(雄: 10,057 mg/kg、雌: 14,972 mg/kg 体重/日) とし、LOAEL を 50,000 ppm 以上と判断している。(参照 2 7)

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。

<sup>17</sup> EPA の記載を参照



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

CD マウス (各群雌雄各 10 匹) に DMH を、表 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) <sup>(18)</sup>	雄：0、182、628、1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、1,676 mg/kg 体重/日

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

Hermansky and Benson によれば、7,000 ppm 以上 (雄：1,247 mg/kg 体重/日、雌：1,676 mg/kg 体重/日) で、投与に関連する影響は認められなかったことから、本試験における NOEL は 7,000 ppm 以上であるとされている。(参照 4 9)

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 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) <sup>(19)</sup>	雄：0、686~1,033、2,799~4,324、7,178~11,426 mg/kg 体重/日 雌：0、917~1,213、3,565~5,109、9,254~14,348 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 50,000 ppm 投与群の雌で明らかな副腎の脂質沈着。なお、

<sup>18</sup> 著者による換算

<sup>19</sup> HPVIS の記載を参照

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ており、一般に、雌マウスにおいて加齢に伴い認められる所見であるとされている。

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

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

Naas によれば、50,000 ppm 投与群の副腎の脂質沈着の程度は増加しており、投与物質に関連している変化と判断されている。

Naas によれば、本試験における NOEL は 20,000 ppm であったとされている。(参照 50)

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、病変の程度や発生頻度が確認できないことから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

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

SD ラット (各群雌雄各 5 匹) に DMH を、表 12 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 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 of 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

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 5 1)

本専門調査会としては、本試験は 9,000 及び 12,500mg/kg 体重/日において、子宮内液体貯留等の病変が認められているものの、その発生程度が不明であり、組織学的検査や統計学的な解析が行われていないことから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。

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

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

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 10,000 mg/kg 体重/日投与群で、腎臓病変に伴う肛門・生殖器周辺部の白色顆粒状物及び尿斑<sup>20</sup>、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、腎臓病変に伴う尿中のタンパク及び赤血球の検出率の僅かな増加。雄で、血小板数の減少。
- 5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、用量依存的な腎重量の増加を伴う尿路結石症 (腎盂結石症 (1 匹; 瀕死のため安楽死))
- 2,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、用量依存的な腎重量の増加及び慢性間質性腎炎を伴う腎盂結石症の発生率の増加

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

<sup>20</sup> 被験物質が高濃度であることによるとされている。

ている。

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

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。

(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、臓器重量及び病理組織学的検査に投与に関連した変化は認められなかったとされている。

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

なお、Laveglia によれば、これらの所見については、本ラット系統で散発的にこの所見が認められることから、被験物質の投与に起因する所見とすることができないと記載されている。

米国化学工業協会 (ACC) <sup>(21)</sup>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 3)

<sup>21</sup> 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。

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 (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。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少<sup>(22)</sup>、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

肝重量の減少及び増加については、投与との関係を示唆する肉眼病理及び病理組織学的な変化は認められなかったとされている。臓器重量の減少及び増加については、体重の減少 (雄) 及び増加 (雌) がある程度影響しているものとされている。

なお、試験期間中、対照群の雄 1 例を口吻の損傷のため、安楽死させ、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、投与時の外傷により死亡して発見されたとされている。

一般状態、眼科学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した影響は認められなかったとされている。

Federici によれば、1,000 mg/kg 体重/日までの用量で毒性はない、もしくは僅かであるとされている。(参照 5 4)

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。

<sup>22</sup> 重量の差は試験 63 日目では 8%に達し、有意差が生じた。

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

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

表 16-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 16-2 のとおりである。

表 16-2 毒性所見

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

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

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

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。

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

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

表 17 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1,200、4000、12,000、40,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) (18)	雄：平均 0、32、170、509、1,598 mg/kg 体重/日 雌：平均 0、41、179、558、1,650 mg/kg 体重/日

その結果、生存率、臨床的症状、体重、血液学的検査、臨床化学

<sup>23</sup> 病理組織学的な所見は認められなかった。

検査、臓器重量、肉眼的及び病理学的検査において投与に関連すると考えられる所見は認められなかったとされている。

Goldenthal によれば、本試験における条件下では、40,000 ppm（雄：1,598 mg/kg 体重/日、雌：1,650 mg/kg 体重/日）の継続的な混餌投与に対して十分な耐容性がみられたとされている。（参照 5 6）

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、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 7）

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) (24)で引用)、GLP)

CD マウス（各群雌雄各 60 匹）に DMH を、表 19-1 のような

<sup>24</sup> 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

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) <sup>(18)</sup>	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日

各投与群で認められた毒性所見は表 19-2 のとおりである。

表 19-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	・ 僅かな体重減少及び体重増加抑制 (雄) ・ 心臓及び卵巣におけるアミロイドーシスの発生率の増加 <sup>(25)</sup> (雌)

Hermansky and Loughran によれば、アミロイドーシスは、この系統のマウスにおいて頻発するものであるとしており、1,000 mg/kg 体重/日の雄で体重減少が認められたことから、本試験における NOEL は 300 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 5 8)

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 7)

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における体重の減少及び雌におけるアミロイドーシスの発生率の増加を基に、NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3)

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

(b) マウス 18 か月経口投与/発がん性試験 (HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008)<sup>(24)</sup>で引用)、GLP)

CD マウス (各群雌雄各 80 匹) に DMH を、表 20 のような投与群を設定して、18 か月間経口投与する試験が実施されている。

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。

<sup>25</sup> 対照群と投与群の生存個体との比較による。



表 20 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の増加及び雄で体重の僅かな減少<sup>(26)</sup>

また、生存率及び一般状態において、投与に関連した影響はみられなかったとされている。

Naas によれば、本試験における NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日であったとされている。(参照 5 9)

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

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 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 3)

本専門調査会としては、体重の変化は僅かであることから、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(c) ラット 104 週間経口投与/発がん性併合試験 (Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008) <sup>(24)</sup> 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) <sup>(27)</sup> 、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。

<sup>26</sup> HPVIS (2013) に当該所見の記載はないが、FAO/WHO (2008) に記載があった。

<sup>27</sup> 2 群の対照群 (同条件) が設定されている。

表 21-2 毒性所見

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

また、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

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

Hermansky and Benson によれば、生存期間及び体重減少を基に、本試験の NOEL は 300 mg/kg 体重/日又は 1,000 mg/kg 体重/日であったとしている。(参照 6 0)

EPA (2004) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において体重の減少と体重増加抑制が認められたこと、雄において投与 24 か月後に顎下リンパ節過形成の発生率が増加したことを基に、本試験の NOAEL を 300 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 7)

FAO/WHO (2008) によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において体重減少及び雄において体重増加抑制が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、特に雄において有意に生存期間が減少し

たことを基に、本試験における NOEL を 300 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3)

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

(d)ラット 52 週間又は 104 週間経口投与/発がん性併合試験(HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008) <sup>(24)</sup>で引用)、GLP)

CD ラット (各群雌雄各 100 匹) に DMH を、表 22 のような投与群を設定して、各 20 匹については 52 週間、各 80 匹については 104 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 22 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

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

なお、平均体重、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科的検査、剖検及び病理組織学的検査に投与に関連した影響は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/日投与群で認められた会陰部の黄色着色について、他に毒性学的所見が認められないことから、毒性所見でないとして NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日としている。(参照 6 1)

EPA (2004) によれば、NOAEL を 320 mg/kg 体重/日と判断している。1,000 mg/kg 体重/日投与群の初期 (52~79 週) の死亡動物についての、雌雄における脳下垂体の肥大、雌における初期の死亡率の増加、雌雄における乳瘤の増加及び雄における精巣フ

イブリノイド変性を基に、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 2 7)

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 3)

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

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

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に DMH を、表 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) <sup>(18)</sup>	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 (雄)
40,000 ppm	副腎の絶対重量及び体重、脳と比較した相対重量の増加及び軽度の副腎皮質肥大

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 40,000 ppm 投与群において、僅かな体重減少<sup>(28)</sup>

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。

<sup>28</sup> 統計学的な有意差なし

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 2)

EPA (2004) によれば、40,000 ppm 投与群の雄で認められた副腎腺の拡大及び副腎皮質肥大に基づき、本試験における NOAEL は 12,000 ppm (342 mg/kg 体重/日) であったとしている。(参照 2 7)

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

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

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に DMH を、表 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 3)

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 7)

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。

#### ④ 発がん性

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

上述 (p29) 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 8)

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 7)

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 104 週間経口投与/発がん性併合試験 (HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008) <sup>(24)</sup> で引用)、GLP) (再掲)

上述 (p33) 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 1)

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 7)

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

上述 (p31) 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 6 0)

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 7)

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

SD ラット (F<sub>0</sub>: 各群雌雄各 28 匹、F<sub>1</sub>: 各群雌雄各 28 匹) に DMH を、表 25 のような投与群を設定して、混餌投与する試験が実施されている。

F<sub>0</sub> 世代では、交配前 10 週間後、その後は F<sub>1</sub> 児動物を離乳した後の最終剖検時まで投与した。F<sub>0</sub> 雌は交配、妊娠、分娩、哺育の繁殖期間を通して投与され、F<sub>1</sub> 児動物を離乳した後に剖検した。F<sub>1</sub> 世代の試験過程は F<sub>0</sub> 世代と同様とし、離乳後に F<sub>1</sub> 親動物として選抜されたときから交配前 10 週間及びその後は F<sub>2</sub> 児動物を離乳した後の最終剖検時まで投与した。F<sub>2</sub> 児動物を離乳した時点で動物試験を終了した。親動物および児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 25 用量設定

用量設定	0 (対照群)、2,000、6,000、20,000 ppm (交配前期間)
(mg/kg 体重/ 日として換算) (17)	F <sub>0</sub> 雄: 0、136、408、1,396 mg/kg 体重/日 F <sub>0</sub> 雌: 0、176、516、1,775 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄: 0、127、379、1,322 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 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 F<sub>0</sub> 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
- ・ 20,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 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
- ・ 20,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 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 F<sub>2</sub> 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 F<sub>1</sub> 児動物より軽度)

なお、20,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 親動物及び F<sub>1</sub> 親動物において、繁殖性を含めたその他の指標に被験物質投与の影響は認められなかった。

Neeper-Bradley and Kubena によれば、本試験条件下において親動物に対する一般毒性並びに繁殖性及び生殖器に対する悪影響は認められず、生殖毒性に係る NOEL は 20,000 ppm 以上と判断されている。また、20,000 ppm 投与群で認められた親動物での体重と摂餌量の増加、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 4)

EPA (2004) によれば、20,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 雄親動物の体重増加は摂餌量の増加によるものであり、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 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当たる 2 週間 (生後 7 日～離乳する生後 21 日) でのみ認められたため、被験物質混合飼料に対する一時的な忌避反応であると考えられることから、哺育期後半 (生後 7～21 日) の発育変化は毒性影響として取り上げないとされている。以上を基に、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 7)

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 (F<sub>0</sub>: 各群雌雄各 30 匹、F<sub>1</sub>: 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、強制経口投与する試験が実施されている。

F<sub>0</sub> 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。F<sub>1</sub> 世代の試験過程は F<sub>0</sub> 世代と同様とし、F<sub>1</sub> 児動物から選抜された F<sub>1</sub> 親動物には、生後 22 日から交配までの少なくとも 70 日間及びその後



は剖検を行う前日までの期間、投与した。親動物及び児動物について、各種項目の検査を実施した。

表 26-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。

表 26-2 毒性所見

投与群		毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	F <sub>2</sub> 児動物	・生存率の低下
500 mg/kg 体重/日以上	F <sub>1</sub> 児動物	・哺育期～離乳後（生後 4～28 日）の体重の低下
	F <sub>2</sub> 児動物	・哺育期体重の低下 ・雄児動物の剖検時体重の低下

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 1,000 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雄親動物において、腎臓重量（体重比）の増加。Nemec によれば、その重量増加は僅か（6～7%）であり、腎臓に被験物質投与と関連した病理組織学的異常が認められないこと及び同投与群の雌親動物では同様の変化が認められないことを考慮して、雄親動物での腎臓重量の増加は生理的変動であるとされている。
- ・ 500 mg/kg 体重/日以上投与群の F<sub>1</sub> 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

なお、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物について、生存率、一般状態、体重、摂餌量及び繁殖性の指標（受胎率、妊娠期間及び出産率）に関して、被験物質投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとされている。F<sub>1</sub> 児動物について、生存同腹児数、生存率、性比及び一般状態には被験物質投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとされている。F<sub>2</sub> 児動物について、生存同腹児数及び性比に被験物質投与の悪影響はみられなかったとされている。

Nemec によれば、親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と判断されている。（参照 6 5）

本専門調査会としては、F<sub>1</sub>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の低下及び摂餌量の低下については、哺育期における影響と考え、親動物に係る NOAEL の根拠とはしなかった。したがって、本試験における親動物に対する一般毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日、児動物に対する毒性に係る NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と判断した。

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

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

表 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、早産及び最終と殺前に試験から離脱した母動物は認められなかった。妊娠 21 日の最終と殺時には、各群で 23~25 腹から生存胎児が得られた。臨床所見、体重、体重増加量、摂餌量、最終と殺時体重、妊娠子宮重量、補正体重 (最終と殺時体重から妊娠子宮重量を減じた値)、補正体重増加量及び肝重量 (絶対重量及び相対重量) には、投与の影響は認められなかった。

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

腹毎の胎児体重、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 6)

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 7)

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。

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

SD ラット (約 13 週齢の雌を交配に用い、各群で交尾が確認された雌 25 匹) に DMH を、表 28-1 のような投与群を設定して、妊娠 6～19 日に強制経口投与する試験が実施されている。

表 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	胎児	・肋骨の湾曲及び完全な第十四肋骨形成の出現頻度の増加
2,000 mg/kg 体重/日以上	母動物	・体重増加抑制
	胎児	・体重減少 ・各種変異 (主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化) の出現頻度の増加

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

Rodwell によれば、母動物に対する一般毒性に係る NOEL は 500 mg/kg 体重/日、発生毒性に係る NOAEL は、2,000 mg/kg 体重/日以下とされている。(参照 6 7)

本専門調査会としては、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た。したがって、母動物に対する一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

- e. **ウサギ発生毒性試験**(HPVIS (2013) (Nemec (1992) (未公表)、EPA(2004)、EPA(2007)、FAO/WHO (2008) <sup>(24)</sup>で引用)、GLP) New Zealand White ウサギ (各群に人工授精した雌 20 匹) に DMH を、表 29-1 のような投与群を設定して、妊娠 6~18 日まで強制経口投与する試験が実施されている。

妊娠 29 日に母動物を安楽死させて帝王切開を実施した。子宮と卵巣を検査し、胎児数、早期及び後期吸収胚数、着床数、黄体数を記録し、妊娠子宮重量と母動物の補正体重を算出した。胎児は、体重を量り、性別を確認し、外表、内臓及び骨格の奇形及び変異について調べた。

表 29-1 用量設定

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

各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。

表 29-2 毒性所見

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

母動物について、全ての投与群で、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。Nemec によれば、1,000 mg/kg 体重/日投与群における両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症は、本被験物質の用量設定試験でも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 8)

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 7)

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 8)

FAO/WHO (2008) によれば、500 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で認められた仙椎前椎骨数 27 (骨格変異) の出現頻度の増加を基に、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 3)

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

## ⑥ ヒトにおける知見

DMH を被験物質としたヒトに関する試験成績は得られていない。

## ⑦ アレルゲン性

### a. マウス膝窩部リンパ節反応試験 (Michael ら (1988))

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

その結果、アレルゲン性の指標の一つである popliteal lymph node (PLN) 反応値は C57 マウスにおいて、対照群と比較して、変化がないかほんの僅かに増加し、BALB/c マウスにおいて、僅かに抑制されたとされている。(参照 6 9)

## (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 26)
	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 70)

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

以上より、本専門調査会としては、臭化物については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

### ② 急性毒性

臭化物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績として表 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 LD<sub>50</sub>

動物種・性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	5,020	26、71 (Voss ら (1961) (JMPR (1988) で引用))
マウス (不明)	7,000	26、72 (Gross ら (1955) (JMPR (1988) で引用))
ラット (雌雄)	3,500	26、73 (Smith ら (1935) (JMPR (1988) で引用))

### ③ 反復投与毒性

#### a. 亜急性毒性試験

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

Wistar ラット（各群雌各 4 匹）に臭化ナトリウムを、表 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
------	------------------------------------

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

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

なお、摂餌量、飲水量、体重増加及び病理組織学的変化において、投与に関連すると考えられる影響はみられなかったとされている。（参照 26、74）

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

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

Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 33 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 26、38、75）

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。

表 33-2 毒性所見

投与群	雄	雌
19,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後肢の協調運動失調</li> <li>・ 身づくろいの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後肢の協調運動失調</li> <li>・ 身づくろいの減少</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（試験期間中）</li> <li>・好中球の増加</li> <li>・甲状腺の相対重量増加</li> <li>・副腎の相対重量の増加</li> <li>・精子形成低下</li> <li>・副腎の束状帯における空胞の減少<sup>29)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（最初の6週間）</li> <li>・好中球の増加</li> <li>・胸腺重量低下</li> <li>・卵巣の黄体数の減少</li> </ul>
4,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺の活性化</li> <li>・精巣及び前立腺の相対重量減少</li> <li>・前立腺の分泌活性の低下（性腺刺激ホルモン産生の減少）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺の活性化</li> </ul>
1,200 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺の相対重量増加</li> </ul>

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

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雄 1,200 ppm、雌 300 ppm と判断した。

### (c) 参考資料

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

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

Wistar ラット (各群雌雄各 5 匹) に臭化ナトリウムを、表 34 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施され

<sup>29)</sup> van Logten ら (1976) によれば、19,200ppm 投与群のみで認められたとされているが、van Logten ら (1974) によれば、全投与群で認められたとされている。また、JMPR (1988) は本所見について用量依存性は明らかでないとしている。



ている。なお、臭化ナトリウムは低塩化ナトリウム飼料<sup>(30)</sup>に添加して投与した。

表 34 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、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<sup>(31)</sup>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<sup>(31)</sup>及び体重増加抑制
- ・ 4,800 ppm 投与群の雄において、脳の相対重量の増加。
- ・ 1,200 ppm 投与群において、脳の相対重量の減少及び 1,200 ppm 投与群の雄において、肝の相対重量の増加。
- ・ 75 ppm 投与群以上の雄において、腎の相対重量の増加。

なお、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 26、76）

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

Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 35 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、臭化ナトリウムは低塩化物飼料<sup>(32)</sup>に添加して投与した。

表 35 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 2,000 ppm 投与群において、雌雄各 3 例の死亡、身づくろいの減少、後ろ足の運動失調、体重増加抑制、好中性顆粒球の割合及び総数、総白血球数の増加唾液腺の分泌活性の低

<sup>30</sup> 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）。

<sup>31</sup> 観察可能な匹数が少なく、有意差検証をすることができなかつたとされている。

<sup>32</sup> 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、心臓及び脳の相対重量の増加

- 2,000 ppm 投与群の雄において、脾臓、副腎、甲状腺及び脳下垂体の相対重量の増加、前立腺の重量の減少、精子形成障害
- 2,000 ppm 投与群の雌において、脳下垂体及び子宮の相対重量の減少、黄体の減少、子宮成熟の遅延
- 500 ppm 以上投与群において、血中コルチコステロンの低下、甲状腺の活性化、副腎の束状帯における空胞の減少、脾臓におけるチモーゲン顆粒の減少
- 500 ppm 以上投与群の雌において、腎石灰化の消失（参照 26、38）

b. 亜急性毒性試験（甲状腺及びその他の内分泌系）

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

Wistar ラット（各群雄各 10 匹）に臭化ナトリウムを、表 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成長遅延 (投与 4 及び 12 週間後)</li> <li>・ 甲状腺相対重量の増加 (投与 4 及び 12 週間後)</li> <li>・ 甲状腺の活性化 (投与 4 及び 12 週間後)</li> <li>・ チロキシン (T<sub>4</sub>) 量の低下 (投与 4 及び 12 週間後)</li> <li>・ 甲状腺刺激ホルモン量及びインスリン量の増加 (投与 4 及び 12 週間後)</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 甲状腺の活性化 (投与 4 週間後)</li> <li>・ 成長ホルモン量の低下 (投与 4 週間後)</li> </ul>
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺の相対重量の増加 (投与 4 週間後)</li> <li>・ T<sub>4</sub> 量の低下 (投与 4 週間後)</li> </ul>

Loeber らによれば、これらの結果から、臭化ナトリウムは甲状腺、副腎、精巣等の特定の内分泌器官に作用し、フィードバック機構による脳下垂体の変化を誘発すると考えられたとしている。(参照 26、77)

JMPR は、甲状腺における、本試験の NOAEL を 300 ppm (12mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)) と判断している。(参照 26)

本専門調査会としては、本試験は甲状腺機能及び内分泌系パラメータへの臭化ナトリウムの影響を調べる試験であるものの、上述 (p45) の亜急性毒性試験において、臭化物の影響は甲状腺で認められると考えられたことから、JMPR の判断を是認し、本試験における NOAEL を 300 ppm (12mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)) と判断した。

### c. 慢性毒性試験

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

F344 ラット (各群雌雄各 60 匹) に臭化カリウムを、表 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。

表 37 用量設定

用量設定	0 (対照群)、500 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) <sup>(18)</sup>	0、雄 : 16.5、雌 : 20.0

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 500 ppm 投与群の雄において、52 週時で尿比重の有意な増加、尿中ウロビリノーゲン陽性個体数の有意な増加、血中尿素窒素の有意な減少。なお、Mitsumori らは、これらの所見が 104 週で見られなかったこと、背景データの範囲であること等から毒性学的意義はないとしている。
- ・ 500 ppm 投与群の雄において、前立腺炎の発症例の有意な増加。なお、Mitsumori らは、本所見の重篤度が対照群と同等であることから毒性学的意義がないと判断している。
- ・ 500 ppm 投与群の雌において、単核球性白血病の発症例の有意な増加。なお、著者は、本所見は偶発的なものであり、臭化カリウムによるものではないと判断している。

なお、本試験では上述の所見のほかいくつか腫瘍が発生したとされているが、Mitsumori らによれば、この系統のラットで散発的に発症していることが知られているとし、偶発的な変動としている。また、投与群において単核球性白血病以外の腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかったとされている。(参照 7 8)

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

#### ④ 発がん性

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

上述 (p49) 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 8)

本専門調査会としては、本試験で見られた上述の所見についての詳細は不明であること及び本試験は単用量の試験であることから、臭化物の発がん性を判断することは困難であると判断した。

⑤ 生殖発生毒性

a. ラット三世代生殖毒性試験(van Leeuwen ら(1983b)(JMPR(1988)で引用))(再掲)

ラット(系統不明、各群雌雄各7~12匹;4か月齢以上で交配;雌には少なくとも2回分娩させた)に臭化ナトリウムを、表38-1のような投与群を設定して、2産目のF<sub>3</sub>離乳児を得るまで混餌投与する試験が実施されている。

表 38-1 用量設定<sup>(33)</sup>

用量設定	0 (対照群)、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm
(mg/kg 体重/日として換算)	0、3.75、15、60、240、960 mg/kg 体重/日 (臭化ナトリウムとして) <sup>(34)</sup> 0、3、12、48、192、768 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) <sup>(35)</sup>

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 <sub>0</sub> 親動物	19,200 ppm	・受胎率0% (交尾した雌雄の組の全例が不妊: 出生児が全く得られなかった) ・雌: 血清 T <sub>4</sub> 濃度の低下
	4,800 ppm	・受胎率の著しい低下(25%)、哺育児の生存率の低下(1産目、32%; 2産目、61%) ・雌: 血清 T <sub>4</sub> 濃度の低下
	1200 ppm 以上	・雄: 血清 T <sub>4</sub> 濃度の低下 ・雌: 副腎相対重量の減少

また、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 300 及び 75 ppm 投与群の雄において、血清 T<sub>4</sub> 濃度の低下が認められたが、再現性はなかったとされている。

1,200 ppm 投与群及びそれ以下の用量の投与群において、繁殖成績(受胎率)、並びに哺育児の生存率、離乳率及び離乳時体重には、被験

<sup>33</sup> 4,800、19,200 ppm で受胎率の減少が認められたことから、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代は1,200 ppm までの用量でのみ繁殖させた。

<sup>34</sup> 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

<sup>35</sup> 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

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 投与群の雌雄を無処置の雌雄と交差交配させた。その結果、無処置の雄と交尾した 19,200 ppm 投与群の雌では受胎率が 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 6)

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

## ⑥ ヒトにおける知見

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

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

その結果、投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 2 6、7 9)

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、特に神経生理学的及び内分泌学的な影響を、二重盲検法で調べた試験が実施され

ている。

表 39 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 4 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 以上の投与群で、散発性の悪心。なお、本試験は通常の食事由来による摂取形態とは異なり、一度に投与しているため生じたとされている。
- ・ 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群で、血清 T<sub>4</sub> 及びトリヨードチロニン (T<sub>3</sub>) の増加。なお、その濃度は正常の範囲内であったとされている。
- ・ 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群で、脳波 (EEG) 及び視覚誘発反応を含む神経生理学的データから、様々な波形の振幅及び平均周波数の変化。なお、正常範囲内の変動であったとされている。

その他、被検物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。(参照 26、80、81)

本専門調査会としては、4 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 以上の投与群で見られた散発性の悪心について、Sangster らの考察を是認し、客観的な所見でないことも併せて考慮すると、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) と判断した。

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

ヒト (各群女性 15 例) に臭化ナトリウムを、表 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/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)
------	------------------------------------

その結果、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) 投与群の女性について、EEG の定量分析で、僅かな影響が認められたとされている。(参照 26、82)

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 9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と判断した。

#### d. 介入試験まとめ

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

JMPR は、以上の試験において神経生理学的及び内分泌学的な変化が認められなかったことから、これら試験における NOAEL を 9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と判断している。

本専門調査会としても、ヒトの知見における NOAEL を 9 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）と判断した。

### （3）DBDMH<参考資料>

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

#### ① アレルゲン性

##### a. ウサギ皮膚一次刺激性試験（Moore（1999a）（未公表））

New Zealand White ウサギ（3 匹）に DBDMH の加湿した粉末を 4 時間暴露し、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<sup>36)</sup>は 4.3 と算定されている。（参照 8 3）

##### b. モルモット皮膚感作性試験（Moore（1999b）（未公表））

Hartley アルビノモルモット（各群各 10 匹、雌雄比不明（対照群 1 群、投与群 2 群）に 0.75%DBDMH 懸濁液を毎週 1 回、3 週間塗布（雌

<sup>36)</sup> 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。



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、Moore によれば、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 4)

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

上述 (p9) の安定性及び関連物質に係る知見から、添加物「次亜臭素酸水」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、次亜臭素酸、DMH、臭化物、トリハロメタン (BDCM、DBCM 及びブロモホルム) 及び臭素酸塩について検討を行った。

#### 1. 最終食品への残留

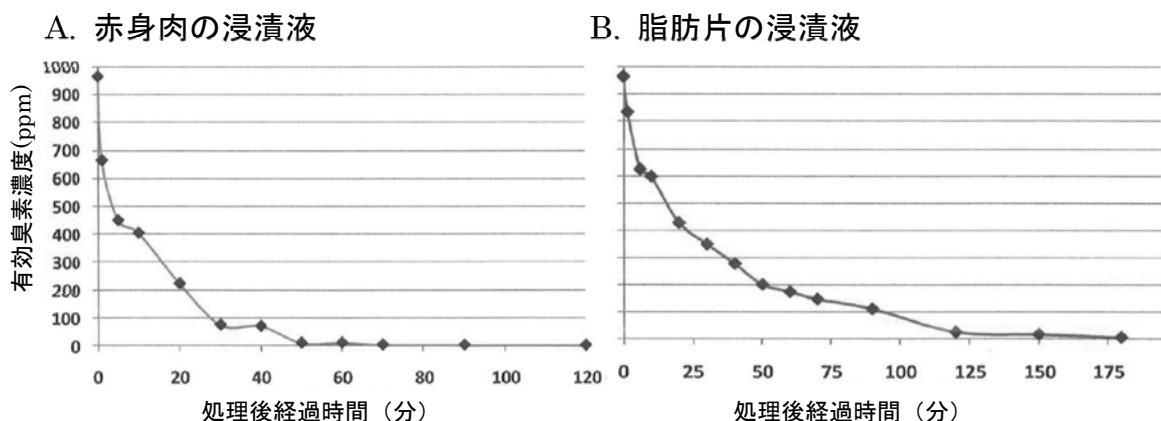
##### (1) 次亜臭素酸

##### ①牛肉中の残留 (Mesrobian ら (2010) (未公表))

赤身肉片 (表面積 140.5 cm<sup>2</sup>: 単位面積当たりの溶液量 1.07 mL/cm<sup>2</sup>) 及び脂肪片 (表面積 102.3 cm<sup>2</sup>: 単位面積当たりの溶液量 0.98 mL/cm<sup>2</sup>) を、次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 900 ppm) に浸漬し、継時的に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



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

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

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

また、筋肉組織及び脂肪組織とも、次亜臭素酸濃度は急速に減衰することから、消費者が摂取するまでの間に残留が継続することはないとしている。（参照 8 5）

## （2）DMH 及び臭化物

### ① 牛肉における残留量（Gutierrezら（2013）（未公表））

DBDMH 使用処理施設において DBDMH（有効臭素濃度不明）で処理した牛枝肉（約 450 g<sup>37</sup>、5 検体）（表面積 200 cm<sup>2</sup>）を脱イオン水（200 mL）で 60 秒間（2 回実施）表面の残留物を抽出し、抽出液中の DMH 濃度及び臭化物イオン濃度を測定する試験<sup>38</sup>が実施されている。

その結果、抽出液中の DMH 濃度は、いずれの検体でも検出限界である 1 ppm 未満であり、臭化物イオン濃度は 5~8 ppm であったとされている。（参照 8 6）

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

また、次亜臭素酸水の原料の DBDMH は、DMH45%、臭化物イオン 55%の重量組成であることから<sup>39</sup>、この点を考慮して DMH の残留量か

<sup>37</sup> 指定等要請者による換算。

<sup>38</sup> DMH は高速液体クロマトグラフィー、臭化物イオンはイオンクロマトグラフィーにより測定。

<sup>39</sup> 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。

ら臭化物イオン量を推計した結果、牛肉中の臭化物イオン残留量は<0.7~<1.1 mg/kg であったとしている。(参照 8 6)

指定等要請者によれば、DMH の由来は DBDMH であるとされているが、臭化物イオンについては、例えば、牛肉中の臭化物イオン濃度が 4 ppm との報告もあり、これも踏まえれば、測定された臭化物イオンの由来のほとんどが DBDMH 以外によるものと想定されたとしている。(参照 8 6、8 7)

## 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))

DBDMH 使用処理施設（臭素濃度不明）及び未使用処理施設から得られた牛肉（約 450 g、表面積約 200 cm<sup>2</sup>、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、臭化物イオン濃度及び DMH 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、牛肉中の DMH については、DBDMH 処理及び未処理牛肉とも検出限界（DBDMH 処理肉：0.26 mg/kg 肉以下、未処理肉：0.39 mg/kg 肉以下）<sup>40</sup>以下であり、臭化物イオンについては、DBDMH 処理及び未処理牛肉の残留値に差は認められなかった（処理肉：0.05~0.08 mg/kg 肉、未処理肉：0.04~0.09 mg/kg 肉）とされている。(参照 8 8)

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扱い過程において除かれると考えられるとしている。

## ③ 牛肉を処理したドリップ液中の含有量

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

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

その結果、DMH については、98~134 ppm であり、理論値<sup>41</sup> 120 ppm

<sup>40</sup> 抽出液の検出限界は 1 ppm

<sup>41</sup> DBDMH の分子量 286 と純度 99.4%、有効臭素分子量 319.6 から、DBDMH に対する有効臭素量の割合 111%(1.11)を求め、有効臭素量÷1.11 で DBDMH 量を求めた。DBDMH の分子量と DMH の分子量 128.1 及び臭素の分子量 159.8 から、DBDMH に対する DMH の割合(128.1÷286=45%)及び臭化物イオンの割合

よりやや高く、臭化物イオンは101~138 ppmであり、理論値<sup>(41)</sup>150 ppmよりもやや低い値であったとされている。(参照 2、89、90)

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

上述 (p57) と同じ試験実施者によって、同様の試験が実施されている。

その結果、DMHについては、92~111 ppmであり、理論値<sup>(41)</sup>120 ppm に非常に近い値で、臭化物イオンは103~125 ppmであり、理論値<sup>(41)</sup>150 ppmよりもやや低い値であったとされている。(参照 2、90、91)

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

次亜臭素酸水 (有効臭素濃度600、1,000 ppm) を肉片450 g、100 cm<sup>2</sup>以上当たり200 mL以上で噴霧し、短時間の水洗 (約600 mL、15秒程度) を実施した肉片又は水洗未実施の肉片を、脱イオン水 (200 mL) を用いて60秒間、表面の残留物を抽出し、この抽出液中のDMH濃度及び臭化物イオン濃度を測定する試験が実施されている。その結果は表41のとおりであったとされている。

**表 41 DMH 及び臭化物イオン濃度**

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

この測定値から換算すると、食肉中のDMH濃度は1.4~4.0 ppm、臭化物イオン濃度は2.9~7.6 ppmと推計されている。(参照 92)

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

牛肉片 (約 450 g、8 検体) (表面積 100 cm<sup>2</sup>) を、次亜臭素酸水 (有効臭素濃度 900 ppm、4 検体) 及び水道水 (4 検体) で 1 時間処理 (150 mL/分、圧力 60 psi) し、1 分以上放置後、脱イオン水 (200 mL) で 60 秒間表面の残留物を抽出し、抽出液の DMH 濃度及び臭化物イオン濃度を測定する試験が実施されている。

(159.8 ÷ 286 = 55%) を求めた。最終的に有効臭素濃度 ÷ 1.11 × 55% 又は 45% により理論値を求めた。

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

さらに、抽出液量及び肉片重量から、牛肉中の DMH 濃度及び臭化物イオン濃度は、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 3)

### (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 (p58) 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<sup>42)</sup>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 3)

#### 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 (p57) 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 9)

##### 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 (p58) 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。

<sup>42</sup> 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。

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

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 (p58) 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。

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

④ 食鳥処理後の冷却水中の濃度 (Levyら (2002) (未公表))

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

その結果、BDCM 及び DBCM はいずれの検体においても検出限界 (5 ppb) 以下であり、ブロモホルムは、有効臭素濃度 34、56、78 ppm の次亜臭素酸水を添加した冷却水で、それぞれ平均 16.5、44.4、45.3 ppb<sup>43</sup> で検出された。(参照 9 4)

(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 (p57) 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。

<sup>43</sup> 指定等要請者によれば、6 測定値の平均の値とされている。検出されたブロモホルム濃度の最大値は 62.1ppb である。

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 9)

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

上述 (p58) 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 1)

**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 cm<sup>2</sup>) 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 5)

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

次亜臭素酸水 (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 6)

**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パーセント上限摂取量である150 g/人/日、保守的に見積もるため、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

体重/日とされている。(参照3)

#### b. 臭化物の摂取量

FAO/WHO (2008) によれば、DBDMHから次亜臭素酸が発生する過程で、全ての臭素が臭化物に変換されたと仮定すると、臭化物イオンの濃度は、牛肉中は0.002 mg/g、食鳥肉中は0.006 mg/gと推定されている。FAO/WHO (2008) によれば、これらの数値を用いた摂取量評価はされていないが、その残留量が上述 (p61) のDMHの推定残留濃度と同水準であるため、ほぼ同程度の暴露量となると想定されている。(参照3、8)

#### c. トリハロメタンの摂取量

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

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

ブロモホルムについては、牛肉処理水中の平均濃度が5.5 µg/kgであることから、牛肉中のブロモホルム残留濃度は0.00006 µg/gであると推定されている。同様に、食鳥肉中のブロモホルム濃度は約0.005 µg/gと推定されている。(参照3、7)

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

##### (a) BDCM

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の90パーセントイル上限摂取量は150 g/人/日とされている。BDCMの摂取量は、保守的に見積もるため、食鳥肉での推定残留濃度0.0004 µg/gを用いて、0.06 µg/人/日 (0.001 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照3、97)

##### (b) DBCM

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の90パーセントイル上限摂取量は150 g/人/日とされている。DBCMの摂取量は、保守的に見積もるため、食鳥肉での推定残留濃度0.0004 µg/gを用いて、0.06 µg/人/日 (0.001 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照3、



97)

(c) ブロモホルム

USDA (1998) によれば、牛肉及び食鳥肉の 90 パーセントイル上限摂取量 150 g/人/日とされている。ブロモホルムの摂取量は、食肉中での推定残留濃度 0.005 µg/g を用いて 0.8 µg/人/日 (0.013 µg/kg 体重/日) と算出されている。(参照 3、97)

(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 3)

② FSANZ における推計

a. DMH 及び臭化物の摂取量

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

その結果、摂取量の平均値は、DMHで0.05～0.18 mg/kg体重/日、臭化物で0.13～0.88 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) であり、90パーセントイル値は、DMHで0.08～0.25 mg/kg 体重/日、臭化物で0.23～1.46 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) であったとされている。

なお、ニュージーランドにおける臭化物の摂取量について再計算の結果、平均0.23～0.36 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)、90パーセントイル値0.42～0.64 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) であったとされている。(参照 30)

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 2、98)

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 9）

(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 1 0 0）

b. 次亜臭素酸水中の残留濃度

(a) 臭化物イオン（原料 DBDMH の不純物）

上述 (p9) 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されている。

次亜臭素酸水を使用した際に食肉中に移行する不純物の臭化ナトリウム由来の臭化物イオンの濃度について、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。なお、詳細は別紙 3 のとおりである。（参照 9 8）

表 42 臭化物イオン濃度（原料 DBDMH の不純物）

	臭化物イオン濃度(ppm)
牛肉	12.6
食鳥肉	6.3

(b) DMH 及び臭化物イオン（次亜臭素酸水由来）

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 及び臭化物イオンの残留濃度は表 43 のとおりである。なお、詳細は別紙 3 のとおりである。（参照 9 0）

表 43 理論的な DMH 及び臭化物イオン濃度（次亜臭素酸水由来）

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

(c) トリハロメタン（ブロモホルム）

指定等要請者は、残留試験の結果（p59）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 101、102、103）

指定等要請者によれば、有効臭素濃度 300~1,000 ppm の次亜臭素酸水について、有効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。（参照 101）

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	91
2	300	16.1	89
3	900	<10	93
4	1,000	13.1	92

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（p60）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 94）

(d) 臭素酸

指定等要請者によれば、複数の試験結果（p60）から、臭素酸について、検出限界（10 ppb）以上の残留は認められなかったため、臭素酸の最高濃度を 10 ppb としている。（参照 89、91、

## 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（p64）のⅢ. 2.（1）③ a. 牛肉及び食鳥肉への水分吸収量及び上述（p64）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2、98）

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
	臭化物イオン (ppm)	465.6 <sup>(44)</sup>	0.01	4.66
	ブロモホルム (ppb)	27.3	0.01	0.273
	臭素酸 (ppb)	10	0.01	0.1
食鳥肉	DMH (ppm)	181	0.12	21.72
	臭化物イオン (ppm)	232.3 <sup>(45)(46)</sup>	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パーセントはそれぞれ、108 g/人/日、90 g/人/日とされている。（参照104）

指定等要請者によれば、一日摂取量については、上述（p66）の最大残留濃度に牛肉又は食鳥肉への最大水分吸収量（1%又は12%）及び摂取量を乗じ、表46のとおり推計されている。（参照2）

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) (臭化物イオンとし)	108	0.50 (mg/人/日) (臭化物イオンとして)

<sup>44</sup> 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来=453 + 12.6 = 465.6 ppm

<sup>45</sup> 次亜臭素酸水由来+原料 DBDMH の不純物由来=226 + 6.3= 232.3 ppm

<sup>46</sup> 参照98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。

		て)		
	ブロモホルム	0.273 (ppb)	108	0.029 (µg/人/日)
	臭素酸	0.1 (ppb)	108	0.011 (µg/人/日)
食 鳥 肉	DMH	21.72 (ppm)	90	1.95 (mg/人/日)
	臭化物	27.88 (ppm) (臭化物イオンとして)	90	2.51 (mg/人/日) (臭化物イオンとして)
	ブロモホルム	7.5 (ppb)	90	0.68 (µg/人/日)
	臭素酸	1.2 (ppb)	90	0.108 (µg/人/日)

## (2) 我が国における摂取量

本専門調査会としては、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、指定等要請者の推計を一部修正したものを基に、以下のように推計した。食品の摂取量は平成 24 年国民健康・栄養調査を用いた。(参照 105)

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. (p66) の牛肉の残留濃度の値を、食鳥肉、その他の鳥肉、肉類(内臓)及びその他の肉類に対しては、上述 (p66) の食鳥肉の残留濃度の値を用いた。詳細は別紙 3 のとおりである。

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、一人当たりの臭化物の一日摂取量は約 10 mg/人/日(臭化物イオンとして)とされている。(参照 106)

本専門調査会としては、添加物「次亜臭素酸水」の使用に係る一日摂取量について、DMH は 0.759 mg/人/日 (0.014 mg/kg 体重/日)、臭化物は 0.974 mg/人/日 (臭化物イオンとして) (0.018 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして))、ブロモホルムは 0.214 µg/人/日 (0.0039 µg/kg 体重/日)、臭素酸は 0.037 µg/人/日 (0.00067 µg/kg 体重/日) と判断した<sup>47)</sup>。

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 (臭化物イオンとして))と添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する臭化物イオンの一日摂取量(0.974 mg/人/日 (臭化物イオンとして))を比較し、添加物「次亜臭素酸水」の使用に由来する臭化物より相当多い量を食事経由で既に摂取していると考えた。

<sup>47)</sup> 肉類(内臓)及びその他の肉類に対する臭化物イオンの残留濃度について、指定等要請者は、牛肉の値である 4.66 ppm を用いたが、本専門調査会としては、食鳥肉の値である 27.88 ppm を用いた。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。

#### IV. 食品健康影響評価

添加物「次亜臭素酸水」は DBDMH を水に溶解して得られる、次亜臭素酸を主成分とする水溶液である。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変換されることから、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 及びブロモホルム) 及び臭素酸についても検討されている。

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当たっては、DMH 及び臭化物に関する試験成績を検討し、総合的に添加物「次亜臭素酸水」の安全性に関する評価を行うこととした。

なお、トリハロメタン (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、ほとんど代謝を受けず、未変化体のまま主に尿中に排泄されると考えられた。

本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遺伝毒性はないものと判断した。

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、ウサギ発生毒性試験から、100 mg/kg 体重/日を DMH の NOAEL と判断した。また、発がん性は認められないと判断した。

本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、ウサギ発生毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠とし、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日を DMH の ADI とした。

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

## 2. 臭化物

臭化物の体内動態に係る知見を検討した結果、臭化物は、血中に長くとどまり、一部は中枢神経系及び甲状腺に移行したが、組織内濃度は血中濃度より低かった。臭化物は胎盤を通過し、母動物から胎仔へと移行した。また、塩化物の摂取量が低いほど臭化物の血漿中濃度が高くなり、塩化物が臭化物の排泄に影響を及ぼすと考えられた。

本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遺伝毒性はないものと判断した。

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、ヒト介入試験から、9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) を臭化物の NOAEL と判断した。また、発がん性については、発がん性試験で見られた所見についての詳細は不明であり、本試験は単用量の試験であるため、臭化物の発がん性を判断することは困難であると判断した。

本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 (0.018 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)) を勘案すると、臭化物の ADI を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ヒト介入試験の NOAEL 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) を ADI 設定の根拠とし、安全係数 10 で除した 0.9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして) を臭化物の ADI とした。

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

(NOAEL) 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)  
(安全係数) 10

### 3. トリハロメタン及び臭素酸

本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、ブロモホルムのみについて検討した。

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  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  (0.0039  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) と判断し、2009 年の食品安全委員会の TDI 17.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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 0.037  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  (0.00067  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日とされていることから、添加物「次亜臭素酸水」の使用による臭素酸の推定一日摂取量は、発がんリスクレベル  $10^{-6}$  に相当する摂取量を下回ることを確認した。

### 4. 添加物「次亜臭素酸水」

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



<別紙 1 : 略称>

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

<別紙2：毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
反復投与毒性 (DMH)	28日間亜急性毒性試験	マウス	28日間	混餌	各群雌雄各5匹	DMH	0、1,000、5,000、10,000、50,000 ppm (雄：0、177、945、1,612、10,057 mg/kg 体重/日 雌：0、289、1,231、2,866、14,972 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 10,057 mg/kg 体重/日 (雄)、14,972 mg/kg 体重/日 (雌)	HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)、EPA (2004)) (参照 27、48)
	28日間亜急性毒性試験	マウス	28日間	混餌	各群雌雄各10匹	DMH	0、1,000、3,500、7,000 ppm (雄：0、182、628、1,247 mg/kg 体重/日 雌：0、218、755、1676 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,247 mg/kg 体重/日 (雄)、1,676 mg/kg 体重/日 (雌)	Hermansky and Benson (1995) (未公表) (参照 49)
	90日間亜急性毒性試験	ラット	90日間	強制経口	各群雌雄各20匹	DMH	0、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 2,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Laveglia (1985) (未公表)) (参照 53)
	90日間亜急性毒性試験	ラット	90日間	強制経口	各群雌雄各15匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	Federici (1991) (未公表) (参照 54)
	28日間急性試験	イヌ	28日間	経口 (カプセル)	各群雌雄各2匹	DMH	0、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、両側眼瞼下垂及び運動失調 (1匹) 並びに精巣及び精巣上体平均重量の低下  NOAEL 2,000mg/kg 体重/日 (雌)、1,000 mg/kg 体重/日 (雄)	HPVIS (2013) (Naas (1991) (未公表)) (参照 55)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	8週間亜急性試験	イヌ	8週間	混餌	各群雌雄各2匹	DMH	0、1,200、4000、12,000、40,000 ppm (雄: 0、32、170、509、1,598 mg/kg 体重/日 雌: 0、41、179、558、1,650 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,598 mg/kg 体重/日 (雄)、1,650 mg/kg 体重/日 (雌)	Goldenthal (1994) (未公表) (参照56)
	13週間亜急性試験	イヌ	13週間	経口 (カプセル)	各群雌雄各6匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Naas (1992) (未公表)) (参照57)
	18か月間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス	18か月間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、400、1,850、8,500 ppm (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)	1,000 ppm 投与群において、僅かな体重減少及び体重増加抑制、心臓及び卵巣におけるアミロイドーシスの発生率の増加 (雌)  NOAEL 300 mg/kg 体重/日	Hermansky and Loughran (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照3、27、58)
	18か月間慢性毒性/発がん性試験	マウス	18か月間	経口	各群雌雄各80匹	DMH	0、100、320、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)、EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照3、27、59)
	104週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104週間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、顎下リンパ節過形成の発生率の増加  NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日 (雌)、300 mg/kg 体重/日 (雄)	Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照3、27、59)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	1年間慢性毒性試験	イヌ	1年間	混餌	各群雌雄各4匹	DMH	0、4,000、12,000、40,000 ppm (雄: 0、119、341.6、1,506.2 mg/kg 体重/日 雌: 0、120、413.6、1,352.1 mg/kg 体重/日)	40,000 ppm 投与群の雄において、副腎の絶対重量及び体重、脳と比較した相対重量の増加及び軽度の副腎皮質肥大 NOAEL 341.6 mg/kg 体重/日 (雄)、1,352.1 mg/kg 体重/日 (雌)	Goldenthal (1995) (未公表) (EPA (2004)) (参照 2 7、6 2)
	1年間慢性毒性試験	イヌ	1年間	経口 (カプセル)	各群雌雄各4匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日	HPVIS (2013) (Chengelis (1995) (未公表)、EPA (2004) (参照 2 7、6 3))
発がん性 (DMH)	18か月間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス	18か月間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、400、1,850、8,500 ppm (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)	発がん性なし	Hermansky and Loughran (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 3、2 7、5 8)
	104週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104週間	経口	各群雌雄各80匹	DMH	0、100、320、1,000 mg/kg 体重/日	発がん性なし	HPVIS (2013) (Naas (1996) (未公表)) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 3、2 7、5 9)
	104週間慢性毒性/発がん性試験	ラット	104週間	混餌	各群雌雄各60匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	発がん性なし	Hermansky and Benson (1994) (未公表) (EPA (2004)、FAO/WHO (2008)) (参照 3、2 7、5 9)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
生殖発生毒性 (DMH)	二世代生殖 毒性試験	ラット	二世代	混餌	F <sub>0</sub> : 各群 雌雄各 28 匹、F <sub>1</sub> : 各群雌雄 各 28 匹	DMH	0、2,000、6,000、 20,000 ppm (F <sub>0</sub> 雄 : 0、136、 408、1,396 mg/kg 体 重/日 F <sub>0</sub> 雌 : 0、176、516、 1,775 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄 : 0、127、379、 1,322 mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌 : 0、158、475、 1,602 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし、  最高用量 NOAEL 20,000 ppm (親動 物に対する一般毒性及び生殖毒性)、 20,000 ppm (児動物に対する毒性)	Neeper-Bradley and Kubena (1994) (未公表) (EPA (2004)) (参照 2 7、6 4)
	二世代生殖 毒性試験	ラット	二世代	強制経口	F <sub>0</sub> : 各群 雌雄各 30 匹、 F <sub>1</sub> : 各群 雌雄各 30 匹	DMH	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の F <sub>2</sub> 児動物 において生存率の低下 500 mg/kg 体重/日以上投与群の F <sub>1</sub> 児 動物において哺育期～離乳後 (生後 4～ 28 日) の体重の低下、F <sub>2</sub> 児動物におい て哺育期体重の低下 (雌雄) 及び剖検時 体重の低下 (雄)  NOAEL : 1,000 mg/kg 体重/日 (親動物に対する 一般毒性及び生殖毒性) 250 mg/kg 体重/日 (児動物に対する毒 性)	HPVIS (2013) (Nemec (1992) (未公表)) (参照 6 5)
	発生毒性試 験	ラット	妊娠 6~15 日	強制経口	各群妊娠 雌 25 匹	DMH	0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 1,000 mg/kg 体重/ 日 (母動物に対する一般毒性及び発生毒 性)	Driscoll and Neeper-Bradley (1992) (未公表) (EPA (2004)) (参照 2 7、6 6)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	発生毒性試験	ラット	妊娠 6～19 日	強制経口	各群妊娠雌 25 匹	DMH	0、500、2,000、4,500 mg/kg 体重/日	4,500 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、肋骨の湾曲及び完全な第十四肋骨形成の出現頻度の増加 2,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制、胎児において体重減少及び各種変異（主に骨格各部の骨化遅延又は未骨化）の出現頻度の増加  NOAEL 500 mg/kg 体重/日（母動物に対する一般毒性及び発生毒性）	HPVIS（2013）（Rodwell（1983）（未公表））（参照 67）
	発生毒性試験	ウサギ	妊娠 6～18 日	強制経口	各群妊娠雌 20 匹	DMH	0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重の低下（投与開始後の 6 日間）及び摂餌量の低下（投与開始後の 6 日間および投与終了時まで）、胎児において両側前肢の第 1 指の無指症及び短指症（同腹児 4 匹） 500 mg/kg 体重/日投与群の胎児において仙椎前椎骨数 27（骨格変異）の出現頻度の増加  NOAEL 500 mg/kg 体重/日（母動物に対する一般毒性）、100 mg/kg 体重/日（発生毒性） また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の結果から、ウサギにおいて、非常に高い用量を投与した場合に催奇形性を示す可能性がある	HPVIS（2013）（Nemec（1992）（未公表）、EPA(2004)、EPA(2007)、FAO/WHO（2008））（参照 3、27、28、68）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
反復毒性（臭化物）	90日間亜急性毒性試験	ラット	90日間	混餌	各群雌雄各10匹	臭化ナトリウム	0、75、300、1,200、4,800、19,200 ppm	19,200 ppm 投与群において、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制（試験期間中）、好中球の増加、甲状腺の相対重量増加、副腎の相対重量の増加、精子形成低下、副腎の束状帯における空胞の減少（雄）、後肢の協調運動失調、身づくろいの減少、体重増加抑制（最初の6週間）、好中球の増加、胸腺重量低下、卵巣の黄体数の減少（雌） 4,800 ppm 投与群において、甲状腺の活性化、精巣及び前立腺の相対重量減少、前立腺の分泌活性の低下（性腺刺激ホルモン産生の減少）（雄）、甲状腺の活性化（雌） 1,200 ppm 投与群の雌において、甲状腺の相対重量増加  NOAEL 1,200 ppm（雄）、300 ppm（雌）	van Logten ら（1974、1976）（JMPR（1988））（参照26、38、75）
	4及び12週間亜急性毒性試験（甲状腺及びその他の内分泌系）	ラット	4及び12週間	混餌	各群雄10匹	臭化ナトリウム	0、20、75、300、1,200、19,200 ppm	19,200 ppm 投与群において、成長遅延（投与4及び12週間後）、甲状腺相対重量の増加（投与4及び12週間後）、甲状腺の活性化（投与4及び12週間後）、チロキシン（T <sub>4</sub> ）量の低下（投与4及び12週間後）、甲状腺刺激ホルモン量及びインスリン量の増加（投与4及び12週間後）、テストステロン量及びコルチコステロン量の低下（投与4及び12週間後）、甲状腺の活性化（投与4週間後）、成長ホルモン量の低下（投与4週間後） 1,200 ppm 投与群において、甲状腺の相対重量の増加（投与4週間後）、チロキシン（T <sub>4</sub> ）量の低下（投与4週間後）  NOAEL 300 mg/kg 体重/日（12 mg/kg 体重/日（臭化物イオンとして）	Loeber ら（1983）（JMPR（1988））（参照26、77）

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
生殖発生毒性 (臭化物)	三世代生殖 毒性試験	ラット	三世代	混餌	各群雌雄 各 7~12 匹	臭化ナト リウム	0、75、300、1,200、 4,800、19,200 ppm (0、3.75、15、60、 240、960 mg/kg 体重 /日 (臭化ナトリウム として) ; 0、3、12、48、192、 768 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとし て))	19,200 ppm 投与群の F <sub>0</sub> 親動物におい て、受胎率 0% (交尾した雌雄の組の全例 が不妊 : 出生児が全くなし)、血清 T <sub>4</sub> 濃 度の低下 (雌) 4,800 ppm 投与群の F <sub>0</sub> 親動物におい て、受胎率の著しい低下 (25%)、哺育 児の生存率の低下 (1 産目、32% ; 2 産 目、61%)、血清 T <sub>4</sub> 濃度の低下 (雌) 1,200ppm 投与群の F <sub>0</sub> 親動物におい て、血清 T <sub>4</sub> 濃度の低下 (雄)、副腎相対 重量の減少 (雌)  NOAEL 300 ppm (親動物に対する一 般毒性)、1,200 ppm (生殖毒性及び児 動物に対する毒性)	van Leeuwen ら (1983b) (JMPR (1988)) (参照 3 6)
ヒトにおける 知見 (臭化 物)	介入試験	ヒト	12 週間	経口	各群男女 各 7 名	臭化ナト リウム	0、4、9 mg/kg 体重/ 日 (臭化物イオンとし て)	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)	Sangster ら (1982b、1983) (JMPR (1988)) (参照 2 6、8 0、 8 1)
	介入試験	ヒト	3 回の月経 周期	経口	各群女性 15 名	臭化ナト リウム	0、4、9 mg/kg 体重/ 日 (臭化物イオンとし て)	毒性所見なし  最高用量 NOAEL 9 mg/kg 体重/日 (臭化物イオンとして)	Sangster ら (1986) (JMPR (1988)) (参照 2 6、8 2)



<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. 臭化物イオン（原料 DBDMH の不純物）

(a) 牛肉

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

(b) 食鳥肉

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

b. DMH 及び臭化物イオン（次亜臭素酸水由来）

(a) 牛肉

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

(b) 食鳥肉

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

(2) 我が国における摂取量

表 47 DMH 及び臭化物イオンの一日摂取量

食品名	DMH			臭化物イオン		
	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	27.88	1.4	0.039
その他の肉類	21.72	0	0.000	27.88	0	0.000
1日摂取量(mg/人/日)	0.759			0.974		

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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	残留量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	食品摂取 量(g/日)	一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )
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( $\mu\text{g}$ )	0.214			0.037		

<参照>

---

- 1 CAS 5,5-Dimethylhydantoin, SciFinder
- 2 日本イーライリリー株式会社, 「次亜臭素酸水概要書」, 2015年6月
- 3 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.
- 4 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)
- 5 厚生労働省, 次亜臭素酸水に係る添加物指定要請に関する食品健康影響評価について, 第561回食品安全委員会 (平成26年6月9日)
- 6 CAS hypobromous acid, SciFinder
- 7 United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Notifications Chemistry Team 2 (FCN 792), 30 January 2008.
- 8 United States Food and Drug Administration (FDA), Memorandum from Division of Food Contact Substance Notification Review Chemistry Review Group II (FCN334), 27 June 2003.
- 9 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000334, 2003
- 10 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000357, 2003
- 11 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN000453, 2004
- 12 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN775, 2007
- 13 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN792, 2008
- 14 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001102, 2011
- 15 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001118, 2012
- 16 United States Food and Drug Administration (FDA), FCN001190, 2012
- 17 Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS10031202), March 7 2011.
- 18 Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032702),

---

June 4 2013.

- 1<sup>9</sup> Health Canada Health Products and Food Branch letter (ADDPS12032701), June 6 2013.
- 2<sup>0</sup> Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Food Standards (Application A1054 – Dibromo – dimethylhydantoin (DBDMH) as a processing aid) Variation, 2012.
- 2<sup>1</sup> 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ブロモジクロロメタン」, 2009年8月
- 2<sup>2</sup> 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ジブロモクロロメタン」, 2009年8月
- 2<sup>3</sup> 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「ブロモホルム」, 2009年8月
- 2<sup>4</sup> 食品安全委員会, 清涼飲料水評価書「臭素酸」, 2008年11月
- 2<sup>5</sup> Evaluation of some pesticide residues in food, Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, 1967
- 2<sup>6</sup> 773 Bromide ion (Pesticide residue in food 1988 evaluation Part II Toxicology), Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, 1988
- 2<sup>7</sup> 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>)
- 2<sup>8</sup> United States Environmental Protection Agency (EPA), Registration eligibility decision for Halohydantoins (Case 3055), 2007.
- 2<sup>9</sup> 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>)
- 3<sup>0</sup> 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.
- 3<sup>1</sup> European Food Safety Authority (EFSA), Pesticide toxicological reference values, 2008. (<http://www.efsa.europa.eu/en/mrls/docs/toxicovaluesr.pdf>)
- 3<sup>2</sup> (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.
- <sup>3 3</sup> Selim S: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Studies of 5,5-Dimethylhydantoin in the Rat, Biological Test Center, 1990 (未公表)
- <sup>3 4</sup> 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.
- <sup>3 5</sup> Rauws AG, Van Logten MJ: The influence of dietary chloride on bromide excretion in the rat, Toxicology 1975; 3: 29-32.
- <sup>3 6</sup> 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.
- <sup>3 7</sup> Rauws AG: Pharmacokinetics of bromide ion - an overview, Food Chem Toxicol 1983; 21(4): 379-82.
- <sup>3 8</sup> 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.
- <sup>3 9</sup> 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)
- <sup>4 0</sup> Jagannath DR: Mutagenicity evaluation of dimethyl hydantoin 40-683 635658 in the Ames Salmonella/microsome plate test (Project number 20838), Litton Bionetics, Inc., 1978.
- <sup>4 1</sup> 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)
- <sup>4 2</sup> Farrow MG: Mouse lymphoma forward mutation assay (Report number 224-102), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982.
- <sup>4 3</sup> Kirby PE: L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay (Study number T1803.701001), Microbiological Associates A Unit of Whittaker Corporation, 1982 (未公表)
- <sup>4 4</sup> Suzuki O: Metaphase chromosome aberration assay in cultured mammalian cells (Test number 7715), Genetic Laboratory, JBC, Inc., 1995.

- 
- <sup>4 5</sup> 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)
- <sup>4 6</sup> Farrow MG: In vivo bone marrow cytogenetic assay in rats 5,5-dimethylhydantoin (DMH) (Project number 224-103), Hazleton Laboratories America, Inc., 1982.
- <sup>4 7</sup> (HPVIS (2013)から要約入手)Mayhew DA: Acute oral toxicity in rats (Project number WIL-79298), WIL Research Laboratories, Inc., 1980.
- <sup>4 8</sup> (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.
- <sup>4 9</sup> 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)
- <sup>5 0</sup> (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.
- <sup>5 1</sup> (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.
- <sup>5 2</sup> (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.
- <sup>5 3</sup> (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.
- <sup>5 4</sup> Federici TM: 90-day subchronic oral toxicity study in rats with dimethylhydantoin, Exxon Biomedical Sciences Inc., 1991 (未公表)
- <sup>5 5</sup> (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.
- <sup>5 6</sup> 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)
- <sup>5 7</sup> (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.

- 
- <sup>5 8</sup> 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)
- <sup>5 9</sup> (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.
- <sup>6 0</sup> 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)
- <sup>6 1</sup> (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.
- <sup>6 2</sup> 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)
- <sup>6 3</sup> (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.
- <sup>6 4</sup> 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)
- <sup>6 5</sup> (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.
- <sup>6 6</sup> 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)
- <sup>6 7</sup> (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.
- <sup>6 8</sup> (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.

- 
- <sup>6 9</sup> Michael EK and Willem S: Structural requirements for hydantoins and 2-thiohydantoins to induce lymphoproliferative popliteal lymph node reactions in the mouse, *Int J Immunopharmacol* 1988; 10: 997-1010
- <sup>7 0</sup> Bowles A: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, Harlan Laboratories Ltd, 2009.
- <sup>7 1</sup> Voss E, Haskell AR, Gartenberg L: Reduction of tetramine toxicity by sedatives and anticonvulsants, *J Pharm Sci* 1961; 50: 858-60.
- <sup>7 2</sup> 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.
- <sup>7 3</sup> 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.
- <sup>7 4</sup> van Logten MJ, Wolthuis M, Rauws AG, Kroes R: Short-term toxicity study on sodium bromide in rats, *Toxicology* 1973; 1: 321-27.
- <sup>7 5</sup> 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.
- <sup>7 6</sup> 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.
- <sup>7 7</sup> 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.
- <sup>7 8</sup> 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.
- <sup>7 9</sup> 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.
- <sup>8 0</sup> 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.
- <sup>8 1</sup> 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.
- <sup>8 2</sup> 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.
- <sup>8 3</sup> Moore GE: Primary skin irritation study in rabbits, Product Safety Labs, 1999a (未公表)
- <sup>8 4</sup> Moore GE: Dermal sensitization study in guinea pigs (Buehler Method), Product Safety Labs, 1999b (未公表)
- <sup>8 5</sup> 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)
- <sup>8 6</sup> 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)
- <sup>8 7</sup> Grave PA: Bromide-ion residues in food and feedstuffs, *Fd Chem. Toxic*, 1983; 21(4): 357-9.
- <sup>8 8</sup> Gutierrez M: Final report for evaluating DMH and Bromide residues remaining on beef meat treated with DBDMH, Albemarle Corporation, 2012 (未公表)
- <sup>8 9</sup> 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)
- <sup>9 0</sup> Liimatta E: Calculation of Available Bromine and Concentration of By-products, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)
- <sup>9 1</sup> 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)
- <sup>9 2</sup> 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)
- <sup>9 3</sup> Liimatta E: Final Report For One Hour Spray Exposure to Beef, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)

- 
- <sup>9 4</sup> 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)
- <sup>9 5</sup> Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2011 (未公表)
- <sup>9 6</sup> 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)
- <sup>9 7</sup> USDA, Continuing survey of food intakes by individuals (CSFII), 1994-1996 and 1998.
- <sup>9 8</sup> Liimatta E: Migration and Estimated Daily Intake from solutions of DBDMH, Albemarle corporation, 2014 (未公表)
- <sup>9 9</sup> 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)
- <sup>1 0 0</sup> 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/food-safety-education/get-answers/food-safety-fact-sheets/meat-preparation/water-in-meat-and-poultry/ct\\_index](http://www.fsis.usda.gov/wps/portal/food-safety-education/get-answers/food-safety-fact-sheets/meat-preparation/water-in-meat-and-poultry/ct_index))
- <sup>1 0 1</sup> Liimatta E: DBDMH Use in Food Safety and the Potential for THM Formation, Albemarle Corporation, 2014 (未公表)
- <sup>1 0 2</sup> 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
- <sup>1 0 3</sup> Abdel-Wahab A, Khodary A, Bensalah N: Formation of Trihalomethanes during Seawater Chlorination, Journal of Environmental Protection 2010; 1: 456-65
- <sup>1 0 4</sup> 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>)
- <sup>1 0 5</sup> 厚生労働省, 国民健康・栄養調査報告, 平成 24 年度
- <sup>1 0 6</sup> 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



次亜臭素酸水に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての  
意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年9月30日～平成27年10月29日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 意見・情報等の応募はありませんでした。

「次亜臭素酸水」評価書の変更点

※ 修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
74 ページ 4 項目目 試験種類	<u>104 週間慢性毒性/発がん性試験</u>	<u>18 か月間慢性毒性/発がん性試験</u>
74 ページ 4 項目目 動物種等	<u>ラット</u>	<u>マウス</u>
74 ページ 4 項目目 試験期間	<u>104 週間</u>	<u>18 か月間</u>