

|                             |                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 成分名                         | 臭化ナトリウム                                                                                                         |
| 英 名                         | Sodium Bromide                                                                                                  |
| CAS No.                     | 7647-15-6                                                                                                       |
| 収載公定書                       | 日局 EP                                                                                                           |
| A TOXNET DATABASE への<br>リンク | <a href="https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/7647-15-6">https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/7647-15-6</a> |

| 投与経路  | 用途   |
|-------|------|
| 静脈内注射 | 等張化剤 |
| 筋肉内注射 |      |
| 皮下注射  |      |

### 1. 単回投与毒性

該当文献なし

### 2. 反復投与毒性

#### 2-1 ラット

① 運動の挙動を記録するために特別に創作したフレームの中に設置した標準ケージで個別飼育した。マウスの各群に 0, 400, 1200, 3600 又は 10,800 ppm の臭化ナトリウムを含む混餌飼料で 36 日間飼育した。完全自動装置を用いてマウスの夜間自発運動の記録と経過測定, 他の 3 つの変数 (回避時間, 自発の踏み車の様子及び体重) とともに, 試験飼料投与前, 投与中及び投与後の全 128 日間測定した。得られたデータを分散の単変量解析と多変量解析により統計学的に分析した。その結果, 挙動と体重における効果限界は, 飼料中臭化ナトリウムの 400 ppm と 1200 ppm の間のマウスにあった。<sup>1)</sup> (Hansen & Hubner, 1983)

② 雄ラットに正常食と臭化ナトリウム過剰食を 4 週又は 12 週摂取させた。濃度は飼料中, 0, 20, 75, 300, 1200 及び 19,200 mg/Kg であった。実験終了時, 下垂体, 甲状腺及び睪丸について病理組織学的及び免疫細胞化学的手法で検索した。一方, 血清中のホルモンレベルをラジオイムノアッセイによって証明した。病理組織学的には, 最高濃度で甲状腺の活性化と睪丸の精子形成能の低下を示した。免疫細胞化学的手法では, 甲状腺中のサイロキシン量の減少が注目された。下垂体の成長ホルモン生成細胞には影響はなかったが, TSH, ACTH の免疫活性は増加した。血清中のサイロキシン, テストステロン及びコルチコステロン濃度は低下傾向にあった。<sup>2)</sup> (Loeber et al., 1983)

### 3. 遺伝毒性

該当文献なし

### 4. 癌原性

該当文献なし

## 5. 生殖発生毒性

### 5-1 ラット

① ラットに飼料中臭化ナトリウムの 0, 75, 300, 1200, 4800 及び 19,200 mg/Kg の濃度で 90 日間摂取させると、内分泌系の一連の変化と甲状腺の活性化が最も顕著に現れる。更に、最高投与群では睾丸の精子形成能の低下、前立腺の分泌活性の低下、あるいは、卵巣の黄体数減少がみられた。同じ飼料濃度の 3 代の生殖試験では、2 つの高濃度群において、臭化物を外すことで可逆性と考えられる繁殖力の低下がみられた。臭素イオンの無作用量は飼料中 240 mg/Kg であった。<sup>3)</sup> (va Leeuwen et al., 1983)

② 雌親ラットに飲水中 250 mg/% の NaBr の水溶液を自由摂取させることでラット胎仔に NaBr 暴露させた。対照には水道水か生理食塩水のいずれかを与えた。親への投与は妊娠 5 日～15 日に限定した。血液及び脳ホモジネート中の臭素濃度の測定によって胎仔への移行が投与期間中に限定されていないことが示された。排出遅延が原因で濃度の低下にもかかわらず、親は胎盤と乳を介して生後 10 日まで仔に臭素を供給した。出生後の有意な遅延が臭素処置したすべての動物で観察された。持続的な欠損は体重、脳重量及び脳組織の蛋白含量にみられた。加えて、脳の構造に変化があり、例えば新皮質の層状構造が修飾された。発達不足に対して、臭系球体の大きさは出生後のラットに一貫して大きくなり、臭系球体の直径は 3 箇月齢で対照に比べ 30 % 大きかった。ラットの出生前及び周産期における中等濃度の NaBr 暴露は、脳の発達を含めて出生後発達を妨げることを示した。<sup>4)</sup> (Disse et al., 1996)

## 6. 局所刺激性

該当文献なし

## 7. その他の毒性

該当文献なし

## 8. ヒトにおける知見

① 健康ボランティア 21 人（経口避妊薬未使用又は非妊娠女性 11 名及び男性 10 名）に 1 日、1 mg/Kg の NaBr を 8 週間投与し、又 1 日許容摂取量の摂取で影響を受けるか否かを調べるために 2 サイクル投与した。特に内分泌系に注目した。すべての医学的経緯と生理学的検査の結果には、試験の前後の間に相違はなかった。血液、生化学及び尿分析の結果は、試験中変化はなかった。血漿中臭素濃度は、女性  $0.08 \pm 0.01$  mmol/L ～  $0.97 \pm 0.18$  mmol/L、男性  $0.08 \pm 0.01$  mmol/L ～  $0.83 \pm 0.09$  mmol/L であった。血清中のサイロキシシン、遊離サイロキシシン、サイロキシシン結合グロブリン、トリヨードサイロニン、コルチゾール、テストステロン、エストラジオール及びプロゲステロン濃度に変化はなかった。また、TRH 及び LHRH 投与の前後も TSH、プロラクチン、LH、FSH の血清中濃度も変化はなかった。<sup>5)</sup> (Sangster et al., 1982)

② 健康ボランティアに、NaBr を 0, 4 又は 9 mg/Kg/day の用量でカプセル服用による二重盲検試験した。各投与は 7 人の男性に 12 週、また 7 人の避妊女性（経口避妊薬未使用）に 3 サイクル行った。特に内分泌系と中枢神経系に注目した。試験開始と終了時に医学的経緯と生理学的検査、血液検査、標準臨床化学及び尿分析の結果を記録した。カプセル摂取と関連する吐き気が

みられた。内分泌系では 9 mg/Kg/day の女性群で、血漿中サイロキシシン、トリヨードサイロニンが有意に上昇したが、すべて正常域であった。神経生理学的分析 (EEG 及び視覚誘発反応) で、9 mg/Kg/day 投与群で、デルタ 1 と 2 活性の減少とベータ活性及び平均頻度の増加があったが、すべて正常域の範囲内であった。<sup>6)</sup> (Sangster et al., 1983)

③ 健康女子ボランティア 45 人に臭化ナトリウムの 0, 4 及び 9 mg/Kg 体重を経口的に投与した。試験は 6 回の月経周期の間継続し、最初の 3 回の月経周期にのみ投与した。試験開始時、投与期間の最後及び試験終了時に、生理学的検査及び血液学的臨床化学試験を行った。臭化物摂取に関係した吐き気を除き有害な作用はなかった。血漿中臭素濃度は 4 及び 9 mg/Kg 体重で投与期間終了時に上昇した。甲状腺ホルモン濃度に変化はなかった。4 及び 9 mg/Kg 群の投与期間終了時アルファ 1 とベータバンドに有意な変化がみられた。視覚誘発反応には変化はなかった。NaBr のヒトでの無作用量は 4 mg/Kg 体重であると提示した。<sup>7)</sup> (van Gelderen et al., 1983)

④ 臭素疹 (Bromoderma) とは、臭素を含む製品の使用によって起こる皮膚反応である。本報告では当施設で臭化ナトリウムを含んだシロップの投与により顔面と頭に病変を認めた 2 箇月齢の女児について述べる。<sup>8)</sup> (Bel et al., 2001)

## 引用文献

- 1) Hansen K, Hubner H. Effects of bromide on behaviour of mice. Food Chem Toxicol. 1983 Aug; 21(4): 405-8.
- 2) 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 Aug; 21(4): 391-404.
- 3) van Leeuwen FX, den Tonkelaar FM, van Logten MJ. Toxicity of sodium bromide in rats: effects on endocrine system and reproduction. Food Chem Toxicol. 1983 Aug; 21(4): 383-9.
- 4) Disse M, Joo F, Schulz H, Wolff JR. Prenatal exposure to sodium bromide affects the postnatal growth and brain development. J Hirnforsch. 1996; 37(1): 127-34.
- 5) Sangster B, Krajnc EI, Loeber JG, Rauws AG, van Logten MJ. Study of sodium bromide in human volunteers, with special emphasis on the endocrine system. Hum Toxicol. 1982 Oct; 1(4): 393-402.
- 6) Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Loeber JG, Rauws AG, Koedam JC, Krajnc EI, van Logten MJ. 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 Aug; 21(4): 409-19.
- 7) van Gelderen CE, Savelkoul TJ, Blom JL, van Dokkum W, Kroes R. The no-effect level of sodium bromide in healthy volunteers. Hum Exp Toxicol. 1993 Jan; 12(1): 9-14.
- 8) Bel S, Bartralot R, Garcia D, Aparicio G, Castells A. Vegetant bromoderma in an infant. Pediatr Dermatol. 2001 Jul-Aug; 18(4): 336-8.