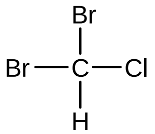
［5］ジブロモクロロメタン

1．物質に関する基本的事項

（1）分子式・分子量・構造式

物質名： ジブロモクロロメタン
（別の呼称：クロロジブロモメタン）
CAS 番号： 124-48-1
化審法官報公示整理番号：
化管法政令番号：（改正後政令番号*：1-209）
RTECS 番号： PA6360000
分子式　： $CHBr_2Cl$
分子量： 208.28
換算係数：1 ppm = 8.52 mg/m^3 (気体、25℃)
構造式：



*注：平成 21 年 10 月 1 日施行の改正政令における番号

（2）物理化学的性状

本物質は無色透明の重い液体である[1]。

融点	-20℃[2]、-22℃[3]、<-20℃[4]
沸点	120℃(760 mmHg)[2]、121.3～121.8℃[5]、123～125℃[5]、134℃(760 mmHg)[3]、116～122℃[4]
密度	2.451 g/cm^3 (20℃)[2]
蒸気圧	76 mmHg (=1.0×10^4 Pa)(20℃)[4]
分配係数（1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水）(log Kow)	2.16[3]、2.24[4]
解離定数（pKa）	
水溶性（水溶解度）	2.7×10^3 mg/L (20℃)[3]、4.4×10^3 mg/L (22℃)[4]

（3）環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
　好気的分解
　　分解率：
　　　BOD、TOC、GC の平均値 35%（試験期間：1 週間、被験物質濃度：5 mg/L）[6]
　　　BOD、TOC、GC の平均値 34%（試験期間：1 週間、被験物質濃度：10 mg/L）[6]

化学分解性
　OH ラジカルとの反応性（大気中）
　　反応速度定数：0.058×10^{-12} cm^3/(分子･sec)（AOPWIN[7]により計算）
　　半減期：93 日～930 日（OH ラジカル濃度を 3×10^6～3×10^5 分子/cm^3 [8]と仮定し、1 日は 12 時間として計算）

加水分解性

反応速度定数：8.01×10^{-4}L(分子・sec)$^{-1}$ (25℃、測定値、66.67%(v/v)ジオキサン中)[9]

半減期：27.4～274 年（pH を 8～7 と仮定して計算）

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：9.2（BCFWIN[10]により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：84.0（実測値）[11]

（4）製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質は、浄水過程で水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応することで生成されるトリハロメタンの構成物質であり、その生成量は原水中の臭素イオン濃度により大きく変化する[12]。一般的には、トリハロメタンのうちクロロホルムが最も多く生成されるが、地下水を利用している場合や、写真工業、一部の食品工業の排水や海水の影響を受けやすいところでは、含臭素トリハロメタンの生成が多くなることが知られている[13]。

廃水、冷却水の塩素処理工程で非意図的に生成するとされている[14]。

② 用　途

本物質は消毒副生成物のため、用途の情報はない。

（5）環境施策上の位置付け

本物質は水道水質基準が設定されているほか、本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し（平成 21 年 10 月 1 日施行）により、新たに第一種指定化学物質（政令番号：209）に指定されている。また、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2．ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity モデル[1)]により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1　Level Ⅲ Fugacity モデルによる媒体別分配割合（%）

媒　体	大 気	水 域	土 壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大　気	99.4	19.1	55.7	42.2
水　域	0.4	80.4	1.5	45.4
土　壌	0.1	0.0	42.8	12.1
底　質	0.0	0.5	0.0	0.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2　各媒体中の存在状況

媒 体		幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m³	<0.004	0.0052	<0.0003	0.017	0.0003~0.004	10/12	全国	1983	2)
		0.021	0.072	<0.012	0.49	0.012	8/15	山口県	2003	3)
室内空気	μg/m³	0.25	0.42	<0.1	2.8	0.1	59/72	—[a)]	2006	4) [b)]
		0.26	0.46	<0.1	3.8	0.1	67/80	—[a)]	2005	5) [b)]
		—[a)]	2.0	0.032	313.0	—[a)]	—[a)]/205	全国	1998	6)
		—[a)]	5.3	0.2	490.1	—[a)]	—[a)]/180	全国	1997	6)
		0.063	0.074	0.034	0.14	—	6/6	仙台市	1994	7)
食 物	μg/g	—[c)]	—[c)]	—[c)]	—[c)]	—	—/3	仙台市	1994	8)
飲料水	μg/L	<100	<100	<10	100	10~100	680/5306	全国	2006	9)
		<10	<10	<10	100	10~100	716/5290	全国	2005	10)

媒 体		幾何平均値	算術平均値	最小値	最大値	検出下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
		<10	<10	<10	100	10~100	751/5285	全国	2004	11)
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	1/23	全国	1999	12)
土 壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01	0.022	<0.01	0.41	0.01	47/130	全国	1999	12)
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	0.01	<0.01	0.04	0.01	9/17	全国	1999	12)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/14	全国	2002	13)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	13)

注：a) 報告されていない
　　b) 部屋毎に年間平均値を算出し、集計した
　　c) 陰膳方式による調査結果。報告値は一日摂取量で、濃度データは報告されていない

（4）人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

室内空気、飲料水及び地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。食物からの一日ばく露量は報告値の一日摂取量[8)]を体重 50 kg で除して算出した。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3　各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒　体	濃　度	一 日 ば く 露 量
平均	大　気		
	一般環境大気	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で 0.021 μg/m^3 程度の報告がある（2003））	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で 0.0063 μg/kg/day 程度の報告がある）
	室内空気	0.26 μg/m^3 程度（2005）	0.078 μg/kg/day 程度
	水　質		
	飲料水	100 μg/L 未満（2006）	4 μg/kg/day 未満
	地下水	0.01 μg/L 未満程度（1999）	0.0004 μg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.01 μg/L 未満（1999）	0.0004 μg/kg/day 未満
	食　物	濃度データは報告されていない	限られた地域で概ね 0.012 μg/kg/day の報告がある
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大　気		
	一般環境大気	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で 0.49 μg/m^3 程度の報告がある（2003））	評価に耐えるデータは得られなかった（限られた地域で 0.15 μg/kg/day 程度の報告がある）
	室内空気	3.8 μg/m^3 程度（2005）	1.1 μg/kg/day 程度
	水　質		
	飲料水	100 μg/L（2006）	4 μg/kg/day
	地下水	0.01 μg/L 程度（1999）	0.0004 μg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	0.41 μg/L（1999）	0.016 μg/kg/day

	媒　　体	濃　　度	一　日　ば　く　露　量
	食　物	濃度データは報告されていない	限られた地域で概ね0.034 µg/kg/dayの報告がある
	土　壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は評価に耐えるデータは得られなかったが、限られた地域（山口県）のデータから、予測最大ばく露濃度は 0.49 µg/m^3 程度となった。また、室内空気の予測最大値は 3.8 µg/m^3 程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、飲料水のデータから算定すると 4 µg/kg/day、地下水のデータから算定すると 0.0004 µg/kg/day 程度であった。

表 2.4　人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量（µg/kg/day）	予測最大ばく露量（µg/kg/day）
大 気	一般環境大気	{0.0063}	{0.15}
	室内空気	0.078	1.1
水 質	飲料水	<u>4</u>	4
	地下水	<u>0.0004</u>	0.0004
	公共用水域・淡水	(<u>0.0004</u>)	(0.016)
食 物		{0.012}	{0.034}
土 壌			
経口ばく露量合計	ケース 1	<u>4</u>	4
	ケース 2	<u>0.0004</u>	0.0004
総ばく露量	ケース 1	<u>4</u>	4
	ケース 2	<u>0.0004</u>	0.004

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す
2) ( ) 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない
3) { }内の数字は、限られた地域における調査データから算出したものである
4) ケース 1 は飲料水を、ケース 2 は地下水を摂取していると仮定して計算したもの

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.41 µg/L、海水域では 0.04 µg/L 程度となった。

表 2.5　公共用水域濃度

水　域	平　　　均	最　大　値
淡　水	0.01 µg/L 未満 (1999)	0.41 µg/L (1999)
海　水	0.01 µg/L 未満程度 (1999)	0.04 µg/L 程度 (1999)

注：淡水は、河川河口域を含む

３．健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

（1）体内動態、代謝

^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg をラットに、150 mg/kg をマウスに強制経口投与した結果、ともに放射活性の主要な排泄経路は呼気中であったが、ラットは 8 時間で 18%を $^{14}CO_2$ 、48%を未変化体として呼気中に排泄したのに対し、マウスは 72%を $^{14}CO_2$ 、12%を未変化体として排泄し、尿中への排泄は 1.1%、1.9%と少なかった。ラットでは 48 時間後、マウスでは 36 時間後に主要臓器に残存していた放射活性はそれぞれ 1.4%、5.0%で、ともに胃（内容物なし）、肝臓、腎臓で最も高く、本物質の半減期はラットで 1.2 時間、マウスで 2.5 時間であった [1)]。

ラットに 0.25、0.5 mmole/kg を強制経口投与した結果、血液中の本物質は 30 分以内にピーク濃度に達して減少したが、20 分から 6 時間後までの AUC（薬物血中濃度時間曲線下面積）は 0.25 mmole/kg 投与で 31.2 µM.hr、0.5 mmole/kg 投与で 85.6 µM.hr であったことから、高投与量では代謝の飽和が示唆された。また、本物質を含む 4 種類のトリハロメタンを各 0.25 mmole/kg の用量で混合してラットに強制経口投与したところ、本物質及びクロロホルムの AUC は単独投与時に比べて有意に大きく、ブロモホルム及びブロモジクロロメタンの AUC は単独投与時に比べて有意に小さかった [2)]。

本物質の水質濃度が 0.8 µg/L、気中濃度が 5.2 µg/m^3 の室内プールサイドに 1 時間座っていたボランティア 5 人の肺胞内濃度は 0.8 µg/m^3 であったが、1 時間の遊泳後には気中濃度は 11.4 µg/m^3、肺胞内濃度は 1.4 µg/m^3 に上昇し、安静時及び遊泳時の本物質の取り込み速度はそれぞれ 1.5～2.0 µg/hr、14～22 µg/hr と見積もられた [3)]。また、ボランティア 31 人を対象に、10 分間のシャワー（11 人）又は入浴（10 人）、10 分間かけて水道水 1 L を飲用（10 人）した時の本物質の血中濃度を調べた実験では、いずれの場合もばく露終了から 10 分後の血中濃度はばく露前に比べて有意に増加しており、シャワー後の血中濃度が最も高かった [4)]。飲用による血中濃度の増加はシャワーや入浴の場合に比べて有意に少なかったが、これは飲用では本物質の排泄や代謝が進行していたことに加え [4)]、ばく露量（水量）の差も原因として考えられた。

本物質が 1.4 ng/mL の水道水が入った密閉容器に片方の前腕部を 60 分間浸漬したボランティア 14 人の実験では、血中の本物質濃度は 65 分後（1.7 pg/mL）までゆっくりと増加し、75 分後には減少に転じたが、減少は出現時よりも緩やかであった [5)]。ヒトの乳房皮膚を用いた透過実験では、本物質の透過係数は 0.20 cm/hr（25℃）で、透過は 0.22 時間で定常状態となった [6)]。

本物質の代謝経路は他のトリハロメタンと同様と考えられ、肝臓のチトクローム P-450 による酸化を受けてクロロジブロモメタノールとなり、中間代謝物のクロロブロモカルボニルを生成する。クロロブロモカルボニルは水和して二酸化炭素と臭化水素、塩化水素に代謝されるほか、グルタチオン（GSH）によって一酸化炭素や *S,S'*-ジグルタチオニルカーボネートと臭化水素、塩化水素に、システインと反応して 2-オキソチアゾリジン-4-カルボン酸に代謝される経路が推定されており、クロロブロモカルボニルのようなカルボニルハロゲン化物は非常に不安定で、組織内の求核分子と容易に反応することから、肝毒性を誘発する原因と考えられている [7, 8)]。本物質を経口投与したラットでは血漿中の臭素、血液中の一酸化炭素ヘモグロビンに有意な増加がみられ、これらの生成は GSH 枯渇の前処理で減少し、GSH 増強の前処理で増加した [8)]。

また、主要な経路ではないものの、GSH 抱合を介した代謝経路の存在も推定されており、変異原性を有する中間代謝物が生成されると考えられている [9]。

なお、本物質の分配係数として血液・空気間はヒトで 49.2 [10]、52.7 [11]、ラットで 97.5 [12]、116 [11]、脂肪・空気間はラットで 1,917 [11]、肝臓・空気間はラットで 126 [11]、筋肉・空気間はラットで 55.6 [11] と報告されている。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1　急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD_{50}	370 mg/kg（雄）[13]
ラット	経口	LD_{50}	760 mg/kg（雌）[13]
ラット	経口	LD_{50}	1,186 mg/kg（雄）[14]
ラット	経口	LD_{50}	848 mg/kg（雌）[14]
マウス	経口	LD_{50}	800 mg/kg（雄）[15]
マウス	経口	LD_{50}	1,200 mg/kg（雌）[15]

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかったが、ラットでは立毛や鎮静、筋弛緩、運動失調、へばりがみられ [14]、マウスでは 500 mg/kg の投与で 30 分以内に鎮静及び麻痺が現れ、約 4 時間持続した [15]。

② 中・長期毒性

ア）CD-1 マウス雌雄各 8～12 匹を 1 群とし、0、50、125、250 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓相対重量の増加、液性免疫の抑制、雌でヘキソバルビタール投与による睡眠時間の延長、250 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、脾臓相対重量の減少、細胞性免疫の抑制、雌雄でフィブリノーゲン及び血糖値の減少、GPT、GOT の上昇に有意差を認めた [16]。この結果から、NOAEL を 50 mg/kg/day とする。

イ）CD-1 マウス雄 8 匹を 1 群とし、0、37、74、147 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与して肝臓及び腎臓への影響を調べた結果、147 mg/kg/day 群で腎皮質切片の *p*-アミノ馬尿酸取込率の有意な低下と GPT の有意な上昇を認め、主に 147 mg/kg/day 群の腎臓で尿細管上皮の過形成及び糸球体間質の肥大、肝臓で有糸分裂像及び細胞質空胞化の発生率に増加がみられたが、これらの組織変化はごく軽微～軽微なものであった [17]。この結果から、NOAEL を 74 mg/kg/day とする。

ウ）Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.005、0.05％の濃度で 28 日間飲水投与した結果、一般状態や体重、主要臓器の重量や組織、血液の臨床化学成分や血球数等に影響はみられなかった。また、飲水量から求めた本物質の摂取量は 0、0.13、1.5、12 mg/rat/day であった [18]。このため、0.25％の濃度群を追加して雌雄各群 20 匹に 90 日間飲水投与した結果、体重増加の抑制傾向がみられたものの、有意な変化ではなかった。0.25％群の雌雄で肝細胞の変性（空胞化など）に有意な増強を認めたが、90 日の回復期間後には他群との間に差はみられなかった。この他には、甲状腺で濾胞の小型化とコロイド密度の

低下、上皮の肥厚がみられたが、用量に依存した変化ではなかった [19)]。本物質の摂取量は雄で 0、0.14、1.5、12、55 mg/rat/day、雌で 0、0.11、1.2、9.5、38 mg/rat/day であったが、U.S. EPA（1989）は著者との私信で得た体重のデータをもとに各群の用量を雄で 0、0.442、4.93、39.5、202 mg/kg/day、雌で 0、0.585、6.42、49.5、211 mg/kg/day と算出しており [20)]、NOAEL を雄で 39.5 mg/kg/day、雌で 49.5 mg/kg/day とする。

エ）Wistar ラット雌雄各 7 匹を 1 群とし、雄に 0、18、56、173 mg/kg/day、雌に 0、34、101、333 mg/kg/day を 1 ヶ月間混餌投与した結果、333 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、雄の 173 mg/kg/day 群で肝臓の絶対及び相対重量、雌の 34 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量、101 mg/kg/day 以上の群で肝臓絶対重量、333 mg/kg/day 群で腎臓相対重量の増加に有意差を認めた。また、雌の 34 mg/kg/day 以上の群で ALP、LDH の低下、総コレステロールの増加、101 mg/kg/day 以上の群でコリンエステラーゼ活性の低下、333 mg/kg/day 群でトリグリセリドの低下に有意差を認め、雄でも 56 mg/kg/day 以上の群で ALP の低下、総コレステロールの増加、173 mg/kg/day 群でトリグリセリド、コリンエステラーゼ活性、非エステル化脂肪酸の減少に有意差を認めた。組織への影響は肝臓のみに認められ、雄の 56 mg/kg/day以上の群及び雌の 101 mg/kg/day以上の群で用量に依存した細胞質空胞化の増強、雄の 173 mg/kg/day 群及び雌の 333 mg/kg/day 群で腫脹や単細胞壊死の発生率に増加がみられた [21)]。この結果から、雄で NOAEL を 18 mg/kg/day、雌で LOAEL を 34 mg/kg/day とする。

オ）Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を１群とし、0、50、100、200 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、一般状態に異常はなかったが、200 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で腎臓相対重量の増加、100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 200 mg/kg/day 群の雌で脳及び胸腺の絶対重量の減少、100 mg/kg/day 以上の群の雄で GPT の上昇、100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 200 mg/kg/day 群の雌でクレアチニンの増加、200 mg/kg/day 群の雌雄で ALP の上昇、雄でカリウムの減少などに有意差を認め、200 mg/kg/day 群は雌雄の数匹に腎臓の蒼白化などもみられた。肝臓では、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 200 mg/kg/day 群の雌で小葉中心性のリピドーシス（空胞化）、200 mg/kg/day 群の雌雄で小葉中心性の壊死、腎臓では 100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 200 mg/kg/day 群の雄で尿細管細胞の腫脹を伴った変性を 9/10～10/10 匹に認め、50 mg/kg/day 群の雌及び 100 mg/kg/day 群の雄でも 4/10～5/10 匹に尿細管の変性がみられた [22)]。この結果から、LOAEL を 50 mg/kg/day とする。

カ）Fischer 344 ラット及び B6C3F$_1$ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、15、30、60、125、250 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与（5 日/週）した結果、ラットでは 250 mg/kg/day 群の雌雄各 9 匹が 5～10 週目に死亡し、250 mg/kg/day 群の雄で 47%、雌で 25%の体重増加の抑制を認めた。また、250 mg/kg/day 群の雌雄で肝細胞の空胞化変性や壊死、尿細管細胞の変性や再生、管状円柱を高率に認め、このうち、肝細胞の空胞化変性は対照群を含む雄の全群（4/10、7/10、8/10、10/10、10/10、10/10 匹）にみられたが [23)]、発生率の有意な増加は 60 mg/kg/day 以上の群に限られた。マウスでは雄の対照群及び 15、125、250 mg/kg/day 群で各 1 匹が死亡し、125 mg/kg/day 以上の群の雄で 5.4～6.3%、雌で 2.6～5.9%の体重増加の抑制を認めた。肝細胞の壊死及び空胞化変性は 250 mg/kg/day 群の雄の 5/10 匹に、尿細管の変

性又は石灰化も 250 mg/kg/day 群の雄の 5/10 匹にみられたが、雌のマウスにはみられなかった[23)]。この結果から、NOAEL をラットで 30 mg/kg/day（ばく露状況で補正：21 mg/kg/day）、マウスで 125 mg/kg/day（ばく露状況で補正：89 mg/kg/day）とする。

キ）Fischer 344 ラット及び B6C3F$_1$ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、40、80 mg/kg/day、マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与（5 日/週）した結果、ラットでは 80 mg/kg/day 群の雄で 20 週目から体重増加の抑制を認めたが、雌の体重や雌雄の生存率、一般状態に影響はみられなかった。40 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で脂肪変性、40 mg/kg/day 以上の群の雄及び 80 mg/kg/day 群の雌の肝臓でスリガラス様の細胞質変化、40 mg/kg/day 以上の群の雄で腎症の発生率に増加がみられた[23)]。

マウスでは 100 mg/kg/day 群の雌雄の体重は試験期間を通して対照群よりも低く、50 mg/kg/day 群の雌雄の体重も 59 週以降は明らかに低かったが、一般状態に変化はなかった。生存率は雄の 50、100 mg/kg/day 群で有意に低く、このうち、58～59 週目に死亡した 50 mg/kg/day 群の雄 35 匹については調剤ミスによる過剰投与が原因であったが、同じものを投与した 50 mg/kg/day 群の雌で特に死亡率の増加はみられなかった。肝臓では 50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で脂肪変性、雄で壊死、100 mg/kg/day 群の雄で巨大肝細胞、雌で石灰化の発生率に増加がみられ、50 mg/kg/day 群の雄の脂肪変性及び壊死はほぼすべてが過剰投与で死亡したマウスに限られた。また、50 mg/kg/day 以上の群の雄で腎症、雌で濾胞細胞の過形成の発生率に増加がみられ、腎症は過剰投与で死亡した 35 匹のすべてにみられた[23)]。

これらの結果から、LOAEL をラットで 40 mg/kg/day（ばく露状況で補正：29 mg/kg/day）、マウスで 50 mg/kg/day（ばく露状況で補正：36 mg/kg/day）とする。

ク）Wistar ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、雄に 0、10、39、210 mg/kg/day、雌に 0、17、66、350 mg/kg/day を 24 ヶ月間混餌投与した結果、雄の 210 mg/kg/day 群及び雌の 350 mg/kg/day 群で軽度の立毛とへばり、著明な体重増加の抑制がみられ、39 mg/kg/day 群の雄及び 66 mg/kg/day 群の雌でも軽度の体重増加の抑制がみられたが、摂餌量や血球成分、臓器重量への影響はいずれの群にもなかった。臨床化学成分のうち、トリグリセリドの減少とγ-GTP の上昇には用量依存性があったが、他の成分の有意な変化には用量依存性や一貫した経時的傾向はみられなかった。剖検では、投与群の雌雄に肝臓表面の凸凹不整や黄変、小葉の透明化を認め、18 ヵ月後の剖検では雄の低用量（10 mg/kg/day）群でもほぼすべてに肝臓の黄変がみられたが、雌の低用量（17 mg/kg/day）群では 1 匹に軽度の肝肥大がみられただけで、24 ヵ月後には低用量群での肝臓への影響は雌雄の各数匹に限られた[24)]。なお、定性的な報告であったため、NOAEL 等の判断はしないこととする。

③　生殖・発生毒性

ア）Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を１群とし、0、50、100、200 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の雄で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、組織や精子の状況に影響がなかったことから、投与に関連したものとは考えられなかった[22)]。

また、Fischer 344 ラット及び B6C3F$_1$ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、40、80 mg/kg/day、マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 2 年間間強制経口投与（5 日/週）した結果、生殖器官への影響はどちらの種にもみられなかった[23)]。

イ）Sprague-Dawley ラット雌 10～12 匹を１群とし、0、50、100、200 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制がみられたが、肝臓や腎臓の重量、血液、吸収胚数、胎仔の数や体重などに影響はなく、奇形の発生率に増加もみられなかった[25]。この結果から、NOAEL を母ラットで 100 mg/kg/day、胎仔で 200 mg/kg/day とする。

ウ）Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 10 匹（A グループ）、13 匹（B グループ）を 1 群とし、雄及びグループ B の雌は 5 日間の交尾期間後から雄は 30 日間、雌は出産まで 0、0.005、0.015、0.045％の濃度で飲水投与し、グループ A の雌は交尾前 12 日前から出産前まで同様に飲水投与した結果、雄では体重や精子数、肝臓や腎臓、精巣などの組織に影響はなかったが、0.015％以上の群で 5'ヌクレオチダーゼ活性の有意な上昇、0.045％群で総タンパク、飲水量の有意な減少を認めた。グループ A の雌では 0.045％群で飲水量が試験期間を通して低かった以外には交尾率や受胎率、生存胎仔数、吸収胚、着床数などに影響はなかった。グループ B の雌でも 0.045％群で飲水量の減少がみられ、0.045％群の仔で雌の割合（性比）が有意に低かったが、自然発生率の範囲にあったこと、対照群の性比が雄に偏っていたことから、投与に関連した悪影響とは考えられなかった。なお、飲水量から求めた用量は雄で 0、4.2、12.4、28.2 mg/kg/day、グループ A の雌で 0、6.3、17.4、46.0 mg/kg/day、グループ B の雌で 0、7.1、20.0、47.8 mg/kg/day であった[26]。著者らは、0.005％群の雄で ALP が有意に高かったことから、雄では肝機能障害が疑われるとしたが、これらの臨床化学成分の変化はわずかで、用量依存性もなかったことから、NOAEL を生殖・発生毒性も含めて 0.045％（雄で 28.2 mg/kg/day、雌で 47.8 mg/kg/day）とする。

エ）ICR Swiss マウス雄 10 匹、雌 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1、4 mg/L の濃度で、F_0 は交尾前 5 週から 3 回出産（仔：F_{1a}、F_{1b}、F_{1c}）させて最後の仔（F_{1c}）が離乳するまで、F_{1b} には交尾前 14 週から 2 回出産（仔：F_{2a}、F_{2b}）させて最後の仔（F_{2b}）が離乳するまで飲水投与した修正多世代試験の結果、1 mg/L 以上の群の雌（F_0、F_{1b} 親世代）及び 4 mg/L 群の雄（F_0、F_{1b} 親世代）で体重増加の有意な抑制を認め、肝表面の凸凹不整を伴った肝腫脹は 4 mg/L 群の雌雄のほとんどにみられ、生存率は F_{1b} の 4 mg/L 群雌雄で有意に低かった。生殖・発生に関するパラメータへの影響は主に 4 mg/L 群にみられ、受胎率（4 mg/L 群の F_{2b} 妊娠時）、同腹仔数（4 mg/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c}、F_{2a}、F_{2b} 妊娠時及び 1 mg/L 群の F_{1c} 妊娠時）、出産率（4 mg/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c} 妊娠時）、4 日生存率（4 mg/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c}、F_{2a} 及び 1 mg/L 群の F_{1b}）、哺育率（4 mg/L 群の F_{2b}、1 mg/L 群の F_{1b}、F_{2b}）の有意な低下を認めた。F_{2b} では生後 7 日の 1 mg/L 以上の群、14、21 日の 0.1 mg/L 以上の群の体重が有意に低かったが、同濃度群の F_{2a} の体重と比べると同等以上であった。また、F_0、F_{1b} の雄と無処置の雌を用いた優性致死試験、F_0、F_{1b} の雌と無処置の雄を用いた催奇形性試験のいずれにも投与に関連した影響はなかった[27]。この結果から、NOAEL を 1 mg/L とする。なお、著者らはマウスの体重を 30 g、飲水量を 5 mL/day と仮定すると、各群の用量は 0、20、200、800 mg/kg/day となるとしている。

④　ヒトへの影響

ア）アメリカのアイオワ州で、水道水中のトリハロメタンと新生児の出生児低体重（症例群

159 例、対照群 795 例)、早産（症例群 342 例、対照群 1,710 例)、子宮内発育遅延（症例群 187 例、対照群 935 例）との関連を検討した症例－対照研究では、いずれも本物質との間に関連はなかった [28)] 。

イ）カリフォルニア州で、5,144 人の妊婦を対象にした飲料水からのトリハロメタン摂取量と自然流産との関連を調べた前向き研究では、喫煙や流産の履歴、人種、妊娠中の労働の有無で調整しても本物質との間に有意な関連はなかった [29)] 。

ウ）北カリフォルニアに住む 18～39 才の既婚女性を対象とし、水道水からのトリハロメタンのばく露と月経周期との関連を調べた前向き研究では、高濃度ばく露群（60 µg/L 超）で年齢や人種、妊娠履歴、喫煙等で調整した月経周期が 1.1 日（95%CI : -1.8～-0.40)、卵胞期が 0.94 日（95%CI : -1.6～-0.24）短く、10 µg/L のトリハロメタンの増加でこれらは 0.18 日（95% CI：-0.29～-0.07）短くなる関係にあった。また、本物質の他にクロロホルム、ブロモジクロロメタン、ブロモホルムについて四分位の最高濃度を用いて検討したところ、クロロホルムを除く 3 種類のトリハロメタン、臭素化物の合計でそれぞれ月経周期、卵胞期は有意に短かったが、その程度は本物質又は臭化物の合計で最も大きかった [30)] 。

エ）カリフォルニア州に住む不妊のリスク因子のない夫婦 157 組の夫から採取した精液とトリハロメタンばく露の関連を調べた研究では、未加温での水道水の飲用量が多いほど正常な形態の精子数が減少し、頭部欠損の精子数が増加する傾向がみられたが、本物質と精液の量や精子濃度、運動精子や形態異常精子の割合との間に強い関連はなかった [31)] 。

オ）カリフォルニア州で実施された先天性奇形に関する 2 件の大規模な症例－対照研究のデータをもとに、飲料水からのトリハロメタンばく露との関連を調べた結果、本物質や他のトリハロメタンと先天性奇形の間に関連はなかった [32)] 。

なお、これらの疫学研究ではばく露量の推定が難しいことが課題として指摘されている。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2　主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分　　類
WHO	IARC (1999)	3　ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	－
USA	EPA (1992)	C　ヒト発がん性があるかもしれない物質
	ACGIH	－
	NTP	－
日本	日本産業衛生学会	－
ドイツ	DFG	－

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したとした報告[33〜35]、遺伝子突然変異を誘発しなかったとした報告[23, 36, 37]に分かれ、コウジ菌[38]で異数性、酵母[39]で遺伝子変換、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）[40, 41]で遺伝子突然変異を誘発したが、酵母[39]で遺伝子突然変異を誘発しなかった。ヒトのリンパ球（初代培養）[42]、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞（CCRF-CEM）[43]、ラット肝細胞（RL_4）[43]、ラット赤芽球性白血病細胞（K_3D、$D_{25\text{-}1a}$）[44, 45]で姉妹染色分体交換、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）[46]、チャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）[47]で染色体異常を誘発し、CCRF-CEM 細胞で DNA 鎖切断を誘発したが、ラットの初代肝細胞では DNA 鎖切断を誘発しなかった[48]。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄で姉妹染色分体交換[42]、経口投与又は腹腔内投与したラットの骨髄で染色体異常[49]を誘発したが、イベリアトゲイモリの血液[36]及び腹腔内投与したマウスの骨髄[50]で小核、経口投与したラットの肝臓で不定期 DNA 合成[51]、肝臓[48]、腎臓[48, 52]、十二指腸[48]で DNA 鎖切断を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット及び $B6C3F_1$ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、40、80 mg/kg/day、マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 2 年間間強制経口投与（5 日/週）した結果、ラットでは発生率の有意な増加を示す腫瘍はどの部位にもみられず、甲状腺や血液、乳腺、精巣ではむしろ腫瘍の発生率に有意な減少傾向さえみられた。マウスでは雄の 50 mg/kg/day 群で 35 匹が 58〜59 週目に事故死したため、同群での検討はできなかったが、雄の 100 mg/kg/day 群で肝細胞がん、肝細胞腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、雌の 100 mg/kg/day 群でも肝細胞腺腫、肝細胞腺腫又は癌の発生率は有意に高く、有意な増加傾向もみられた。しかし、雄の 100 mg/kg/day 群で悪性リンパ腫、雌の 50 mg/kg/day 群で血管腫又は血管肉腫の発生率は有意に低かった。これらの結果から、ラットでは発がん性を示す証拠はなかったが、マウスでは雄で不明瞭な証拠、雌でいくつかの証拠があったと結論されている[23]。

Wistar ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、雄に 0、10、39、210 mg/kg/day、雌に 0、17、66、350 mg/kg/day を 24 ヶ月間混餌投与した試験では、剖検時の結果のみの報告であったが、腫瘍の発生率に増加はなかった[24]。

CBAxC57B1/6 マウス雌雄各 50〜55 匹を 1 群とし、0、0.04、4、400 mg/L の濃度で 104 週間飲水投与した結果、腫瘍の有意な発生増加はみられなかった[53]。

なお、U.S. EPA（1992）は雌の $B6C3F_1$ マウスの各群にみられた肝細胞腺腫又は癌の発生率（6/50、10/49、19/50 匹）に線形多段階モデルを適用してスロープファクターを 8.4×10^{-2}/(mg/kg/day)と算出している[54]。

○ ヒトに関する発がん性の知見

アイオワ州で 1986 年に 55〜69 才であった閉経後の女性 41,836 人を 1986 年から 1993 年

末まで追跡したコホート調査では、この間に 3,567 人でがんが発生しており、水道水中のクロロホルム濃度と大腸がんリスク、全がんリスクの増加との間には用量に依存した有意な関連がみられたが、本物質やブロモジクロロメタン、ブロモホルムとの間に有意な関連はなかった [55)]。

カナダのケベック州で 1980 年から 1993 年の間に小児急性リンパ芽球性白血病と診断された 0～9 才の小児 491 人、性、年令、診断時の居住地域でマッチさせた対照群 491 人からなる症例対照研究では、胎児期及び生後の水道水からのトリハロメタン、金属類、硝酸塩類の平均ばく露、累積ばく露との関連について検討した結果、本物質を含むいずれの成分も小児急性リンパ芽球性白血病と有意な関連はなかった [56, 57)]。

ニューヨーク州の西部地域で直腸癌と診断された男性患者 128 人、性、年令等でマッチさせた対照群 253 人からなる症例対照研究では、飲酒や食事等で調整したオッズ比は水道水からのブロモホルムばく露で 1.85（95%CI: 1.25～2.74）と有意に高く、本物質及びブロモジクロロメタンのオッズ比もそれぞれ 1.78（95%CI: 1.00～3.19）、1.15（95%CI: 1.00～1.32）でわずかに有意であった [58)]。また、膀胱がん患者 129 人、対照群 256 人の調査では、総トリハロメタン、本物質、クロロホルムのそれぞれで膀胱がんと有意な関連がみられ、このうち、ブロモホルムのオッズ比が最も大きかった [59)]。

（4）健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性カ）のラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/kg/day（肝細胞の変性）をばく露状況で補正して 21 mg/kg/day とし、試験期間が短いことから 10 で除した 2.1 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水（＋食物）	4 µg/kg/day 未満	4 µg/kg/day（4 µg/kg/day）	2.1 mg/kg/day	ラット	53（53）
	地下水（＋食物）	0.0004 µg/kg/day 未満程度	0.0004 µg/kg/day 程度（0.034 µg/kg/day 程度）			530,000（6,200）

注：( ) 内は、全国レベルのデータではない食物からのばく露量を加味した場合を示す。

経口ばく露については、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 4 µg/kg/day 未満、予測最大ばく露量は 4 µg/kg/day であった。無毒性量等 2.1 mg/kg/day と予測最大ばく露量

から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 53 となる。また、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0004 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.0004 µg/kg/day 程度であり、予測最大ばく露量から求めた MOE は 530,000 となる。なお、食物からのばく露については局所地域のデータ（予測最大値 0.034 µg/kg/day）があったが、これを飲料水とともに摂取すると仮定した場合には予測最大ばく露量は 4 µg/kg/day となって MOE は 53、地下水とともに摂取すると仮定した場合には予測最大ばく露量は 0.034 µg/kg/day となって MOE は 6,200 となる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。

なお、本物質は水道水質基準が設定されている。

表 3.4　吸入ばく露による健康リスク（MOE の算定）

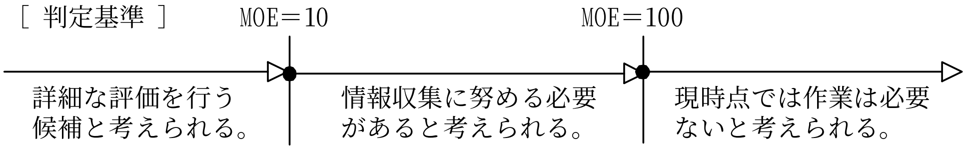
ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	(0.021 µg/m^3)	(0.49 µg/m^3)	─	─	─
	室内空気	0.26 µg/m^3	3.8 µg/m^3			─

注：(　) 内の数値は、全国レベルのデータでないもの用いた場合を示す。

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として吸収率を 100%と仮定し、経口ばく露の無毒性量等を吸入ばく露の無毒性量等に換算すると 7 mg/m^3 となるが、これと局所地域のデータとして報告のあった一般環境大気中の予測最大値 0.49 µg/m^3 程度を用いて算出すると、MOE は 1,400 となる。一方、室内空気中の濃度についてみると、予測最大ばく露濃度は 3.8 µg/m^3 であるため、MOE は 180 となる。

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されており、大気中での半減期は 93 日～930 日と長く、大気中に排出された場合にはほぼすべてが大気中に分配されると予測されている。このため、一般環境大気については吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の情報収集等を行う必要があると考えられる。また、室内空気の吸入ばく露による健康リスクについては、その必要性は低いと考えられる。



４．生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1　水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の信頼性	採用の可能性	文献 No.
藻 類		○	2,920*1	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B*1	2)
		○	**4,500**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)*2
	○		6,130*1	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(AUG)	3	A	B*1	2)
	○		**9,610**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(RATE)	3	A	A	3)*2
甲殻類		○	<u>**63.2**</u>	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC　REP	21	A	A	2)
	○		**26,500**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50}　IMM	2	B*3	B*3	2)
魚 類			27,900	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50}　MOR	21	B*3	C	2)
	○		**79,300**	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50}　MOR	4	B*3	B*3	2)
その他	○		65,000	*Tetrahymena pyriformis*	テトラヒメナ属	EC_{50}　GRO	1	B	C	1)-11258

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの
<u>**毒性値**</u>（太字下線）： PNEC 導出の根拠として採用されたもの
試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク
　A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可
　E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない
採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク
　A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない
エンドポイント
　EC_{50} (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC_{50} (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
　NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度
影響内容
　GRO (Growth) : 生長、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産
（　）内：毒性値の算出方法
　AUG　（Area Under Growth Curve）：生長曲線下の面積により求める方法（面積法）
　RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1　原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない
*2　文献 2）をもとに、試験時の初期実測濃度を用いて速度法により 0-48 時間の毒性値を再計算したものを掲載
*3　界面活性作用のある助剤を用いていたため、試験の信頼性、採用の可能性とも「B」とした

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1）藻類

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.201（1984）に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*（旧名 *Selenastrum capricornutum*）の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は 0、2.63、3.95、5.93、8.89、13.3、 20 mg /L （公比 1.5）であった。試験溶液はジメチルスルホキシド（DMSO）100 mg/L を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、試験開始時と終了時においてそれぞれ設定濃度の 74.0～75.9%、62.8～78.0%であり、毒性値の算出には初期実測濃度が用いられた。0～48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度（EC_{50}）は 9,610 μg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 4,500 μg/L であった[3)]。なお、面積法による毒性値はこれより小さかったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2）甲殻類

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.202（1984）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は半止水式（密閉容器使用、24 時間換水）で行われ、設定試験濃度は 0、7.63、12.2、19.5、31.2、50 mg/L（公比 1.6）であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L、$CaCO_3$ 換算）が、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油（HCO-40）54.2 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は試験期間を通して 85.0～95.0%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。48 時間半数影響濃度（EC_{50}）は 26,500 μg/L であった。

また、環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No.202（1984）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（密閉容器使用、毎日換水）で行われ、設定試験濃度は 0、0.020、0.0632、0.20、0.632、2.0、6.32、20 mg/L（公比√10）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L、$CaCO_3$ 換算）が用いられた。被験物質の実測濃度は試験期間を通して 82.8～103%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度（NOEC）は 63.2 μg/L であった。

3）魚類

環境庁[2)]は OECD テストガイドライン No. 203（1992）に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（密閉容器使用、1 日 2 回換水）で行われ、設定試験濃度は 0、9.53、17.1、30.9、55.6、100 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水（硬度 35.5 mg/L、$CaCO_3$ 換算）、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油（HCO-40）100 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は試験期間を通して 83.9～98.2%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。96 時間半数致死濃度（LC_{50}）は 79,300 μg/L であった。

（2）予測無影響濃度（PNEC）の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

<u>急性毒性値</u>

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 EC_{50}	9,610 µg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	遊泳阻害；48 時間 EC_{50}	26,500µg/L
魚類	*Oryzias latipes*	96 時間 LC_{50}	79,300µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群(藻類、甲殻類及び魚類)について信頼できる知見が得られため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（藻類の 9,610 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 96 µg/L が得られた。

<u>慢性毒性値</u>

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 NOEC	4,500 µg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	繁殖阻害；21 日間 NOEC	63.2 µg/L

アセスメント係数：100［2 生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため］

2 つの毒性値の小さい方の値（甲殻類の 63.2 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.63 µg/L が得られた。

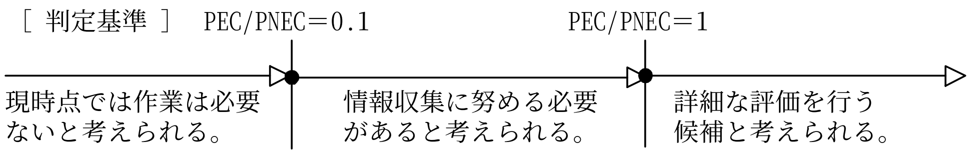
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.63 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2　生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度（PEC）	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.01 µg/L 未満 (1999)	0.41 µg/L (1999)	0.63 µg/L	0.7
公共用水域・海水	0.01 µg/L未満程度 (1999)	0.04 µg/L程度 (1999)		0.06

注：1) 水質中濃度の（ ）内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域･淡水は､河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域では 0.01 µg/L 未満、海水域では 0.01 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は、淡水域で 0.41 µg/L、海水域では 0.04 µg/ L 程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は淡水域で 0.7、海水域では 0.06 となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質は非意図的生成物であり、水生生物は慢性的にばく露される可能性があるため、魚類の慢性毒性試験を実施する必要があると考えられる。

５．引用文献等

（1）物質に関する基本的事項

1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986)：実用化学辞典　朝倉書店：328.
2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 249.
4) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
5) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
6) Tabak, H.H. et al. (1981): Biodegradability Studies with Organic Priority Pollutant Compounds, *Journal of Water Pollution Control Federation*, **53**(10): 1503-1518.
7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™　v.1.92.
8) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
9) Mabey, W. and Mill, T. (1978): Critical Review of Hydrolysis of Organic Compounds in Water Under Enviromental Conditions, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **7**(2): 383-415.
10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™　v.2.17.
11) Wei Chu and Kwai-Hing Chan(2000): The Prediction of Partitioning Coefficients for Chemicals Causing Environmental Concern, *The Science of the Total Environment*, **248**:1-10.
12) 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会（2003）：水質基準の見直しにおける検討概要，(http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html、2007.2.21 現在).
13) (社)日本水道協会（2001）：上水道試験法解説編 2001 年版：668-674.
14) Hazardous Substances Data Bank (http://toxnet.nlm.nih.gov/, 2007.2.19 現在).

（2）ばく露評価

1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.20.
2) 環境庁環境保健部保健調査室(1984) : 昭和 58 年度化学物質環境汚染実態調査.
3) 州村弘志ら(2004)：周南地域における大気中のハロゲン化炭化水素類について，山口県環保研所報, 45: 60-63.
4) (財)化学物質評価研究機構(2007) : 室内空気質調査報告書 (平成 18 年度).
5) (財)化学物質評価研究機構(2006) : 室内空気質調査報告書 (平成 17 年度).
6) 厚生省生活衛生局企画課(1999) : 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について.

7)　玉川勝美、加藤丈夫(1996)：揮発性化合物による室内空気汚染－仙台市民を対象とした実態調査－，仙台市衛生研究所所報，24：141-147.
8)　玉川勝美、高畑寿太郎、千葉恵、三島靖子、加藤丈夫、小場正彦(1996)：仙台市民を対象にした揮発性化合物の食事、飲料水、空気からの一日摂取量と発がんリスク. 仙台市衛生研究所所報. 24：134-139.
9)　(社)日本水道協会(2008)：平成 18 年度水道統計　水質編　第 89-2 号.
10)　(社)日本水道協会(2007)：平成 17 年度水道統計　水質編　第 88-2 号.
11)　(社)日本水道協会(2006)：平成 16 年度水道統計　水質編　第 87-2 号.
12)　環境省水環境部水環境管理課(2001) : 平成 11 年度要調査項目測定結果.
13)　環境省水環境部企画課(2004) : 平成 14 年度要調査項目測定結果.

（3）健康リスクの初期評価

1) Mink, F.L., T.J. Brown and J. Rickabaugh (1986): Absorption, distribution and excretion of ^{14}C-trihalomethanes in mice and rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37: 752-758.
2) da Silva, M.L., G. Charest-Tardif, K. Krishnan and R. Tardif (1999): Influence of oral administration of a quaternary mixture of trihalomethanes on their blood kinetics in the rat. Toxicol. Lett. 106: 49-57.
3) Aggazzotti, G., G. Fantuzzi, E. Righi and G. Predieri (1998): Blood and breath analyses as biological indicators of exposure to trihalomethanes in indoor swimming pools. Sci. Total Environ. 217: 155-163.
4) Backer, L.C., D.L. Ashley, M.A. Bonin, F.L. Cardinali, S.M. Kieszak and J.V. Wooten (2000): Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol. 10: 321-326.
5) Prah, J.D., B. Blount, F.L. Cardinali, D.L. Ashley, T. Leavens and M.W. Case (2002): The development and testing of a dermal exposure system for pharmacokinetic studies of administered and ambient water contaminants. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 47: 189-195.
6) Xu, X., T.M. Mariano, J.D. Laskin and C.P. Weisel (2002): Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones. Toxicol. Appl. Pharmacol. 184: 19-26.
7) Stevens, J.L. and M.W. Anders (1981): Metabolism of haloforms to carbon monoxide. IV. Studies on the reaction mechanism *in vivo*. Chem. Biol. Interact. 37: 365-374.
8) Pankow, D., B. Damme, U. Wünscher and K. Bergmann (1997): Chlorodibromomethane metabolism to bromide and carbon monoxide in rats. Arch. Toxicol. 71: 203-210.
9) DeMarini, D.M., M.L. Shelton, S.H. Warren, T.M. Ross, J.Y. Shim, A.M. Richard and R.A. Pegram (1997): Glutathione S-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. Environ. Mol. Mutagen. 30: 440-447.
10) Batterman, S., L. Zhang, S. Wang and A. Franzblau (2002): Partition coefficients for the trihalomethanes among blood, urine, water, milk and air. Sci. Total. Environ. 284: 237-247.

11) Gargas, M.L., R.J. Burgess, D.E. Voisard, G.H. Cason and M.E. Andersen (1989): Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol. 98: 87-99.

12) Béliveau, M., G. Charest-Tardif and K. Krishnan (2001): Blood:air partition coefficients of individual and mixtures of trihalomethanes. Chemosphere. 44: 377-381.

13) Aida, Y., K. Takada, J. Momma, M. Saito, K. Yasuhara, O. Uchida and K. Kobayashi (1987): Acute and subacute toxicities of three trihalomethanes in rats (I). J. Toxicol. Sci. 12: 585.

14) Chu, I., V. Secours, I. Marino and D.C. Villeneuve (1980): The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52: 351-353.

15) Bowman, F.J., J.F. Borzelleca and A.E. Munson (1978): The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 44: 213-215.

16) Munson, A.E., L.E. Sain, V.M. Sanders, B.M. Kauffmann, K.L. White, Jr., D.G. Page, D.W. Barnes and J.F. Borzelleca (1982): Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. Environ. Health Perspect. 46: 117-126.

17) Condie, L.W., C.L. Smallwood and R.D. Laurie (1983): Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. Drug Chem. Toxicol. 6: 563-578.

18) Chu, I., D.C. Villeneuve, V.E. Secours, G.C. Becking and V.E. Valli (1982): Toxicity of trihalomethanes: I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health B. 17: 205-224.

19) Chu, I., D.C. Villeneuve, V.E. Secours, G.C. Becking and V.E. Valli (1982): Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health B. 17: 225-240.

20) U.S. EPA (1989): Health and Environmental Effects Document for Dibromochloromethane. Final Draft. ECAO-CIN-G040.

21) Aida, Y., K. Takada, O. Uchida, K. Yasuhara, Y. Kurokawa and M. Tobe (1992): Toxicities of microencapsulated tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats for one month. J. Toxicol. Sci. 17: 119-133.

22) Daniel, F.B., M. Robinson, L.W. Condie and R.G. York (1990): Ninety-day oral toxicity study of dibromochloromethane in Sprague-Dawley rats. Drug Chem. Toxicol. 13: 135-154.

23) NTP (1985): Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (Gavage Studies). Technical report series No. 282.

24) Tobe, M., Y. Suzuki, K. Aida, et al. (1982): Studies on the chronic oral toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane, and bromodichloromethane. Unpublished intraagency report to the National Institute of Hygienic Science. Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan. Cited in: U.S. EPA (1989): Health and Environmental Effects Document for Dibromochloromethane. Final Draft. ECAO-CIN-G040.

25) Ruddick, J.A., D.C. Villeneuve, I. Chu and V.E. Valli (1983): A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. J. Environ. Sci. Health B. 18: 333-349.

26) NTP (1996): Short-term reproductive and developmental toxicity of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) administered in drinking water to Sprague-Dawley rats. NTP Study Number: RDGT94003

27) Borzelleca, J.F. and R.A. Carchman (1982): Effects of selected organic drinking water cintaminants on male reproduction. EPA 600/1-82-009. NTIS/PB82-259847.

28) Kramer, M.D., C.F. Lynch, P. Isacson and J.W. Hanson (1992): The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. Epidemiology. 3: 407-413.

29) Waller, K., S.H. Swan, G. DeLorenze and B. Hopkins (1998): Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. Epidemiology. 9: 134-140.

30) Windham, G.C., K. Waller, M. Anderson, L. Fenster, P. Mendola and S. Swan (2003): Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function. Environ. Health Perspect. 111: 935-941; discussion A409.

31) Fenster, L., K. Waller, G. Windham, T. Henneman, M. Anderson, P. Mendola, J.W. Overstreet and S.H. Swan (2003): Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. Epidemiology. 14: 650-658.

32) Shaw, G.M., D. Ranatunga, T. Quach, E. Neri, A. Correa and R.R. Neutra (2003): Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. Epidemiology. 14: 191-199.

33) Simmon, V.F., K. Kauhanen and R.G. Tardiff (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci. 2: 249-258.

34) Varma, M.M., F.R. Ampy, K. Verma and W.W. Talbot (1988): *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. J. Appl. Toxicol. 8: 243-248.

35) Landi, S., N.M. Hanley, S.H. Warren, R.A. Pegram and D.M. DeMarini (1999): Induction of genetic damage in human lymphocytes and mutations in *Salmonella* by trihalomethanes: role of red blood cells and GSTT1-1 polymorphism.Mutagenesis. 14: 479-482.

36) Le Curieux, F., L. Gauthier, F. Erb and D. Marzin (1995): Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test, and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. Mutagenesis. 10: 333-341.

37) Kubo, T., K. Urano and H. Utsumi (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. J. Health Sci. 48: 545-554.

38) Benigni, R., C. Andeoli, L. Conti, P. Tafani, M. Cotta-Ramusino, A. Carere and R. Crebelli (1993): Quantitative structure activity relationship models correctly predict the toxic and aneuplodizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. Mutagenesis 8: 301-305.

39) Nestman, E.R. and E.G.-H. Lee (1985): Genetic activity in *Saccharomyces cerevisiae* of compounds found in effluents of pulp and paper mills. Mutat Res 155:53-60.

40) McGregor, D.B., A.G. Brown, S. Howgate, D. McBride, C. Riach and W.J. Caspary (1991): Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay: V. 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 17: 196-219.

41) Honma, M., M. Hayashi, H. Shimada, N. Tanaka, S. Wakuri, T. Awogi, K.I. Yamamoto, N. Kodani, Y. Nishi, M. Nakadate and T. Sofuni (1999): Evaluation of the mouse lymphoma tk assay (microwell method) as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration test. Mutagenesis. 14: 5-22.

42) Morimoto, K. and A. Koizumi (1983): Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environ. Res. 32: 72-79.

43) Sobti, R.C. (1984): Sister chromatid exchange induction potential of the halogenated hydrocarbons produced during water chlorination. CIS: Chromosome Inf. Serv. 37: 17-19.

44) Fujie, K., T. Aoki, Y. Ito and S. Maeda (1993): Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. Mutat. Res. 300: 241-246.

45) Fujie, K. and T. Aoki (1991): Four major trihalomethanes as inducers of sister-chromatid exchanges *in vitro*. Mutat. Res. 253: 245.

46) Sofuni, T., M. Honma, M. Hayashi, H. Shimada, N. Tanaka, S. Wakuri, T.Awogi, K.I. Yamamoto, Y. Nishi and M. Nakadate (1996): Detection of *in vitro* clastogens and spindle poisons by the mouse lymphoma assay using the microwell method: Interim report of an international collaborative study. Mutagen. 11:349-355.

47) Matsuoka, A., K. Yamakage, H. Kusakabe, S. Wakuri, M. Asakura, T. Noguchi, T. Sugiyama, H. Shimada, S. Nakayama, Y. Kasahara, Y. Takahashi, K.F. Miura, M. Hatanaka, M. Ishidate, Jr., T. Morita, K. Watanabe, M. Hara, K. Odawara, N. Tanaka, M. Hayashi and T. Sofuni (1996): Re-evaluation of chromosomal aberration induction on nine mouse lymphoma assay "unique positive' NTP carcinogens. Mutat. Res. 369: 243-252.

48) Geter, D.R., L.W. Chang, H.M. Hanley, M.K. Ross, R.A. Pegram and A.B. DeAngelo (2004): Analysis of *in vivo* and *in vitro* DNA strand breaks from trihalomethane exposure. J. Carcinog. 3: 2-10.

49) Fujie, K. and T. Aoki (1991): Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutat. Res. 252: 85-86.

50) Hayashi, M., M. Kishi, T. Sofuni and M. Ishidate, Jr. (1988): Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. Food Chem. Toxicol. 26: 487-500.

51) Stocker, K.J., J. Statham, W.R. Howard and R.J. Proudlock (1997): Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: Chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. Mutagenesis. 12:169-173.

52) Potter, C.L., L.W. Chang, A.B. DeAngelo and F.B. Daniel (1996): Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation, and serum testosterone in male F-344 rats. Cancer Lett. 106: 235-242.

53) Voronin, V.M., A.I. Donchenko and A.A. Korolev (1987): Experimental study of the carcinogenicity of dichlorobromomethane and dibromochloromethane formed during the chlorination of water. Gig. Sanit. 1: 19-21.

54) U.S. EPA (2003): Integrated Risk Information System. Dibromochloromethane (CASRN 124-48-1).

55) Doyle, T.J., W. Zheng, J.R. Cerhan, C.P. Hong, T.A. Sellers, L.H. Kushi and A.R. Folsom (1997): The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. Am. J. Public Health. 87: 1168-1176.

56) Infante-Rivard, C., E. Olson, L. Jacques and P. Ayotte (2001): Drinking water contaminants and childhood leukemia. Epidemiology. 12: 13-19.

57) Infante-Rivard, C., D. Amre and D. Sinnett (2002): GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. Environ. Health Perspect. 110: 591-593.

58) Bove, G.E. Jr., P.A. Rogerson and J.E. Vena (2007): Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant byproducts and risk for rectal cancer. Int. J. Health Geogr. 6: 18.

59) Bove, G.E. Jr., P.A. Rogerson and J.E. Vena (2007): Case-control study of the effects of trihalomethanes on urinary bladder cancer risk. Arch. Environ. Occup. Health. 62: 39-47.

（4）生態リスクの初期評価

1)　U.S.EPA「AQUIRE」

11258：Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1/2):149-157.

2)　環境庁(1996)：平成 7 年度　生態影響試験

3)　(独)国立環境研究所(2007)：平成 18 年度化学物質環境リスク評価検討調査（第 7 次とりまとめ等に係る調査）報告書