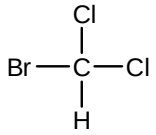
［21］ブロモジクロロメタン

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： ブロモジクロロメタン
（別の呼称：ジクロロブロモメタン）
CAS 番号： 75-27-4
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*：1-381）
RTECS 番号： PA5310000
分子式 ： $CHBrCl_2$
分子量： 163.83
換算係数：1 ppm = 6.70 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

本物質は液体である[1)]。

融点	-57℃[2)]、-55℃[3),4)]
沸点	90℃(760 mmHg)[2)]、88.4～88.6℃[5)]、91～92℃[5)]、87℃(760 mmHg)[3)]、90℃[4)]
密度	1.980 g/cm^3 (20℃)[2)]
蒸気圧	50 mmHg (=6.7×10^3 Pa) (20℃)[3),4)]
分配係数（1-ｵｸﾀﾉｰﾙ/水）(log Kow)	2.00[3)]
解離定数（pKa）	
水溶性（水溶解度）	4.7×10^3 mg/L (22℃)[6)]

（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 25%（試験期間：1 週間、被験物質濃度：5 mg/L）[7)]
BOD、TOC、GC の平均値 10%（試験期間：1 週間、被験物質濃度：10 mg/L）[7)]
化学分解性
OH ラジカルとの反応性（大気中）
反応速度定数：0.078×10^{-12} cm^3/(分子･sec)（AOPWIN[8)]により計算）
半減期：68 日～680 日（OH ラジカル濃度を 3×10^6～3×10^5 分子/cm^3 [9)]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：1.60×10^{-3} L(分子・sec)$^{-1}$ (25℃、測定値、66.67%(v/v)ジオキサン中)[10)]

半減期：13.7～137 年（pH を 8～7 と仮定して計算）

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：6.9（BCFWIN[11)]により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：35（PCKOCWIN[12)]により計算）

（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[13)]。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[14)]。

主な環境中への排出源は廃水、冷却水の塩素処理による非意図的な生成とされている[15)]。

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：381）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	98.4	17.9	42.6	37.8
水　域	1.4	81.8	3.9	44.4
土　壌	0.2	0.0	53.4	17.7
底　質	0.0	0.3	0.0	0.2

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/m^3	0.0078	0.013	0.00072	0.046	0.00027~0.0034	11/11	全国	1983	2)
室内空気	μg/m^3	0.13	0.14	0.036	0.22	—	—/21	仙台市	1995	4)
		—	—	—	0.48	—	5/6	仙台市	1994	3)
食 物	μg/g	—[a)]	—[a)]	—[a)]	—[a)]	—	—/21	仙台市	1995	4)
飲料水	μg/L	<20	<20	<1	31	1～20	3146/5776	全国	2006	5)
		<30	<30	<1	28	1～30	3105/5763	全国	2005	6)
		<30	<30	<1	29	1～30	3118/5734	全国	2004	7)
		4.0	4.8	0.91	13	—	—/21	仙台市	1995	4)
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	2/23	全国	1999	8)

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
土 壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004[b)]	0.004	0/1	北海道	2006	9)
		0.011	0.029	<0.01	0.68	0.01	55/130	全国	1999	8)
公共用水域・海水	μg/L	<0.004	0.005	<0.004	0.011	0.004	2/4	山口県、福岡県	2006	9)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	3/17	全国	1999	8)
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	10)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0006	<0.0006	<0.0006	<0.0006	0.0006	0/5	全国	2006	9)
		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	10)

注：a) 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
b) 統一検出下限値未満の値として0.0039 μg/Lが得られている

（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）

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[4)]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	評価に耐えるデータは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった（限られた地域で 0.13 μg/m^3 程度の報告がある（1995））	データは得られなかった（限られた地域で 0.039 μg/kg/day 程度の報告がある）
	水質		
	飲料水	30 μg/L 未満（2005）	1.2 μg/kg/day 未満
	地下水	0.01 μg/L 未満（1999）	0.0004 μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.004 μg/L 未満の報告がある（2006）	0.00016 μg/kg/day 未満の報告がある
	食　物	データは得られなかった（限られた地域の調査では濃度データは報告されていない）	データは得られなかった（限られた地域で 0.019 μg/kg/day 程度の報告がある）
	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	評価に耐えるデータは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった（限られた地域で 0.48 μg/m^3 程度の報告がある（1994））	データは得られなかった（限られた地域で 0.14 μg/kg/day 程度の報告がある）
	水質		
	飲料水	31 μg/L（2006）	1.2 μg/kg/day
	地下水	0.02 μg/L 程度（1999）	0.0008 μg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	0.004 μg/L 未満の報告がある（2006）	0.00016 μg/kg/day 未満の報告がある
	食　物	データは得られなかった（限られた地域の調査では濃度データは報告されてい	データは得られなかった（限られた地域で 0.046 μg/kg/day 程度の報告がある）

	媒　　体	濃　　度	一　日　ば　く　露　量
		ない）	
	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。また、室内空気については、限られた地域（仙台市）のデータから、予測最大ばく露濃度は過去のデータとして 0.48 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 1.2 μg/kg/day、地下水のデータから算定すると 0.0008 μg/kg/day 程度であった。なお、限られた地域ではあるが食物のデータから算出すると 0.046 μg/kg/day 程度の報告がある。

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		
	室内空気	{0.039}	{0.14}
水 質	飲料水	1.2	1.2
	地下水	0.0004	0.0008
	公共用水域・淡水	(0.00016)	(0.00016)
食 物			{0.046}
土 壌			
経口ばく露量合計	ケース 1	1.2	1.2
	ケース 2	0.0004	0.0008
総ばく露量	ケース 1	1.2	1.2
	ケース 2	0.0004	0.0008

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 0.004 μg/L 未満の報告があり、海水域では概ね 0.011 μg/L となった。

表 2.5　公共用水域濃度

水　域	平　　均	最　大　値
淡 水	0.004 μg/L 未満の報告がある (2006)	0.004 μg/L 未満の報告がある (2006)
海 水	概ね 0.004 μg/L 未満 (2006)	概ね 0.011 μg/L (2006)

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 14%を $^{14}CO_2$ 、42%を未変化体として呼気中に排泄したのに対し、マウスは 81%を $^{14}CO_2$ 、7%を未変化体として排泄し、尿中への排泄はそれぞれ 1.4%、2.2%と少なかった。ラットでは 48 時間後、マウスでは 36 時間後の主要臓器に残存していた放射活性は約 3%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 1.5 時間、マウスで 2.5 時間であった [1)] 。また、ラットでは血液中で CO への代謝もみられた [2)] 。

^{14}C でラベルした 1、10、32、100 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 70～80%が $^{14}CO_2$、3～5%が ^{14}CO として呼気中に排泄され、尿中には 4～5%、糞中には 1～3%が排泄された。また、10 mg/kg/day を 10 日間投与しても体内動態に変化はなく、生体内蓄積も生じなかったが、100 mg/kg/day の 10 日間投与では $^{14}CO_2$ の代謝割合が増加したことから、投与した物質そのものにより代謝が亢進したものと考えられた。単回投与 24 時間後の体内残留は低く（3～4%）、肝臓に大部分の放射活性（1～3%）がみられ、腎臓（特に皮質）での残留も多かった [3)] 。

妊娠 6 日のラットに 75 mg/kg/day を強制経口投与したところ、30 分後には血液中で本物質濃度のピークは過ぎており、血液中からは半減期 2.7～3.6 時間で消失した。また、交尾前から妊娠・授乳期間を通して飲水投与したラットの試験（4～334 mg/kg/day）、妊娠 6 日から 29 日まで飲水投与したウサギの試験（5～76 mg/kg/day）では、血漿や胎盤、羊水、乳汁中の本物質濃度は定量限界値未満であったことから、本物質は生体内で急速に分解又は代謝されることを示唆していると考えられた [4)] 。ラットに妊娠 6 日から 9 日まで 100 mg/kg/day を強制経口投与し、最終投与から 1 時間後の体内濃度を測定したところ、副腎で最も高く（107 ng/mg）、次いで脂肪組織、卵巣（53、52 ng/mg）、視床下部（24 ng/mg）の順で、全血は 16 ng/mg、肝臓は 10 ng/mg であった [5)] 。

ヒトでは、ボランティア（10 人）に ^{13}C でラベルした本物質の水溶液 36 µg/L を経口投与（平均 146 ng/kg）した結果、血液中濃度は 5～30 分（平均 11 分）後にピーク（平均 2.6 ng/L）に達して半減期 47 分で消失し、4 時間後にほぼ検出限界値未満となった。同濃度の水溶液に 1 時間前腕部を浸漬させてばく露（平均 155 ng/kg）した場合には、5 分後には血液中に放射活性が現れて増加し、ばく露終了時には平均 90.5 ng/L であった。ばく露後の消失は 2 相性で、半減期は第 1 相 33 分、第 2 相 309 分であり、10 人中 8 人の血液では 24 時間後もわずかに検出可能であった。また、ばく露前後の尿を用いた変異原性試験では、経口投与の 8 人中 3 人、経皮ばく露の 10 人中 6 人でばく露後の尿の変異原性レベルは 2 倍以上高かった [6)] 。

ボランティア（31 人）に 10 分間のシャワー又は入浴、10 分間かけて水道水 1 L を飲用させた結果、10 分後の血液中の本物質濃度は 19.4、17.0、3.8 pg/mL で、シャワーが最も高く、飲用が最も低かった [7)] 。本物質の水質濃度が 2.3 µg/L、気中濃度が 10.5 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 2.7 µg/m^3 であったが、1 時間の遊泳後には

気中濃度は 20.0 μg/m^3、肺胞内濃度は 6.5 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 2.8～3.7 μg/h、20～30 μg/h と見積もられた [8]。また、プールで激しく泳いだ後の呼気への排泄濃度から、血液での半減期が 0.45～0.63 分と見積もられた [9, 10]。

本物質はホスゲンへの酸化、ジクロロメチルラジカルへの還元、グルタチオン抱合の 3 経路で代謝されるが [6]、主要な代謝経路はチトクローム P-450（主に CYP2E1）による酸化で、ホスゲンの加水分解を経て主に CO_2 へと代謝される [6, 11]。一方、グルタチオン抱合ではシータ型のグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ（GSTT1-1）を介した反応で遺伝子傷害性のある中間代謝物が生成され、DNA と共有結合してデオキシグアノシン付加体を生成する [12, 13]。ラットの発がん性試験では腎臓及び大腸で癌の発生がみられたが、これらの組織では本物質代謝における GSTT1-1 の寄与が相対的に大きかったことから、発がんとの関連が示唆された [13]。

（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 [14]

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD_{50}	430 mg/kg
ラット	経口	TDLo	400 mg/kg
ラット	経口	TDLo	40 mg/kg
ラット	経口	TDLo	35 mg/kg
ラット	経口	TDLo	20.5 mg/kg
マウス	経口	LD_{50}	450 mg/kg
マウス	経口	TDLo	50 mg/kg
ラット	吸入	TCLo	100 ppm(670 mg/m^3) (4 hr)
マウス	吸入	LCLo	450 mg/m^3

注：（　）内の時間はばく露時間を示す。

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、被毛の汚れ（黄変）がみられ [15]、マウスでは 500 mg/kg の投与で 30 分以内に鎮静及び知覚麻痺が現れ、約 4 時間持続した [16]。

②　中・長期毒性

ア）Fischer 344 ラット及び B6C3F$_1$ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、ラットに 0、19、38、75、150、300 mg/kg/day、マウスの雄に 0、6.25、12.5、25、50、100 mg/kg/day、雌に 0、25、50、100、200、400 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、ラットの 300 mg/kg/day 群で雄 5 匹、雌 2 匹が死亡したが、マウスで死亡はなかった。ラットでは 150 mg/kg/day 以上の群の雌雄の体重は対照群の 45～88%しかなく、雄マウスの 100 mg/kg/day 群、雌マウスの 400 mg/kg/day 群の体重もそれぞれ対照群の 92%、94%と低かった。また、投与に関連した影響としてラットでは 300 mg/kg/day 群の雄で肝臓の小葉中心性の変性と腎臓の壊死、雌で小葉中心性の変性、マウスでは 100 mg/mg/day 群の雄で腎臓の変性と壊死、200 mg/kg/day 以上の群の雌で小葉中心性の変性がみられた [17]。この結果から、NOAEL をラットの雌雄で 75 mg/kg/day（ばく露状況で補正：54 mg/kg/day）、マウスの雄で 50 mg/kg/day（同：36 mg/kg/day）、雌で 100 mg/kg/day（同：71 mg/kg/day）とする。

イ）Fischer 344 ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.01、0.03、0.08%の濃度で飲水に添加して 6 ヶ月間投与（約 0、9、27、72 mg/kg/day）しながら、0、1、2、4、6 ヶ月目に機能観察バッテリー（FOB）及び自発運動量による神経行動学的な影響を検査したところ、これらの試験成績にほとんど差はなく、毒性学的な関連はないものと思われた。また、神経組織への影響もなかった。なお、飲水量は 0.08%群の雌雄で少なく、同群の雌雄では 17 週から体重の減少がみられた [18)]。この結果から、NOAEL を 0.03%（27 mg/kg/day）とする。

ウ）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、 50、 100 mg/kg/day、マウスの雄に 0、25、50 mg/kg/day、雌に 0、75、150 mg/kg/day を 102 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、ラットでは生存率に差はなかったが、100 mg/kg/day 群の雌雄の体重は試験期間の 3/4 以上を通して低く、最終体重は雄で対照群の 88%、雌で 79%しかなかった。マウスの生存率は雌の 75 mg/kg/day 以上の群で有意に低く、死亡原因の一つとして卵巣腫瘍が考えられた。マウスの体重は雄の 50 mg/kg/day 群及び雌の 75 mg/kg/day 以上の群でほぼ試験期間を通して低く、雌雄各群の最終体重は対照群の 99、95%（雄）、91、75%（雌）であった。また、投与に関連した影響として雄ラットでは 50 mg/kg/day 以上の群で尿細管上皮の巨大細胞、肝臓の脂肪変性及び壊死、100 mg/kg/day 群で尿細管の過形成、雌ラットでは 50 mg/kg/day 以上の群の肝臓で脂肪変性、100 mg/kg/day 群の肝臓で明細胞変性、好酸性変性、限局性細胞変性、雄マウスでは 25 mg/kg/day 以上の群で肝臓の脂肪変性、腎臓の巨大細胞、甲状腺で濾胞上皮細胞の過形成、雌マウスでは 75 mg/kg/day 以上の群で甲状腺で濾胞上皮細胞の過形成がみられた [17, 19)]。この結果から、LOAEL をラットの雌雄で 50 mg/kg/day（ばく露状況で補正：36 mg/kg/day）、マウスの雄で 25 mg/kg/day（同：18 mg/kg/day）、雌で 75 mg/kg/day（同：54 mg/kg/day）とする。

エ）Wistar ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、0.014、0.055、0.22%の濃度で 24 ヶ月間混餌投与（雄 0、6.1、25.5、138.0 mg/kg/day、雌 0、8.0、31.7、168.4 mg/kg/day）した結果、0.22%群の雌雄で投与 1 ヵ月後から軽度の立毛とへばりがみられるようになり、以後も一貫して終了時までみられた。0.22%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌雄の 0.055%以上の群で肝臓相対重量、0.22%群で腎臓相対重量は有意に増加したが、0.014%群でも雄は 6、12 ヵ月後、雌は 12 ヵ月後の剖検時に肝臓相対重量の有意な増加がみられた。雌雄で用量に依存したトリグリセライド及びコリンエステラーゼ活性の低下と γ -GTP 活性の上昇がみられ、主に有意差は 0.22%群でみられたが、雌のコリンエステラーゼ活性の低下は 0.014%群から有意であった。肝臓では 0.014%以上の群の雌雄で脂肪変性、0.014%以上の群の雄及び 0.055%以上の群の雌で肉芽腫、0.22%群の雌雄で胆管線維化が用量に依存してみられ、胆管の過形成も 6 ヵ月後の検査では 0.22%群の雌雄でのみ認めた変化であった。なお、雌雄の腎臓には投与に関連した影響はなかった [20)]。この結果から、LOAEL を 0.014%（雄 6.1 mg/kg/day、雌 8.0 mg/kg/day）とする。

オ）Fischer 344 ラット雄 77～78 匹を 1 群とし、0、0.007、0.035、0.07%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与（0、3.9、20.6、36.3 mg/kg/day）、B6C3F$_1$ マウス雄各 78 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.05%の濃度で 100 週間飲水投与（0、8.1、27.2、43.4 mg/kg/day）した結果、生存率や体重、摂餌量への影響はラット及びマウスでともにみられなかった。ラットでは 0.07%群で腎臓の絶対重量及び相対重量が有意に低く、尿細管過形成の発生率に有意な増加を認めたが、BrdU 染色法による尿細管の細胞増殖性（BrdU 陽性細胞率）は 52、78 週後の

検査時に 0.07%群で有意に低かった。また、肝臓では明細胞巣や好塩基性細胞巣の発生率に用量に依存した有意な減少がみられた。マウスでは 0.025%以上の群で腎臓の絶対重量及び相対重量が有意に低く、0.025%以上の群の肝臓で肝細胞の変性（巨大核）や炎症を伴った壊死がみられたが、肝臓の病変に用量依存性はなかった [21]。この結果から、NOAEL をラットで 0.035%（20.6 mg/kg/day）、マウスで 0.005%（8.1 mg/kg/day）とする。

カ）Fischer 344 ラット雄及び B6C3F$_1$マウス雌各 50 匹を 1 群とし、0、0.0175、0.035、0.07%の濃度で飲水に添加をして 105 週間投与（ラット 0、6、12、25 mg/kg/day、マウス 0、9、18、36 mg/kg/day）した結果、ラットでは生存率や体重に影響はなく、投与に関連した影響として 0.035%以上の群の肝臓で慢性炎症の発生率に有意な増加を認めたが、その生物学的な意義については不明であった。マウスでは生存率に差はなかったが、0.0175%以上の群で体重は試験期間を通して 10%前後低く、0.035%以上の群の脾臓でリンパ濾胞の過形成に有意な増加を認めた。この他にもマウスでは 0.0175%以上の群の脾臓で造血細胞の増殖、0.035%以上の群の腎臓で腎症、甲状腺で嚢胞性変性、0.07%群の骨髄及び乳腺で過形成の発生に有意な減少がみられ、投与に関連した影響と考えられたが、それらの生物学的な意義については不明であり、概ね自然発生率の範囲内にあった [22]。著者らはラットの肝臓でみられた慢性炎症について生物学的な意義が不明としているが、0.035%以上の群で有意差があったため、これを LOAEL とするとラットで NOAEL は 0.0175%（6 mg/kg/day）となる。また、マウスで LOAEL は 0.0175%（9 mg/kg/day）となる。

キ）C57BL/6 マウスと FVB/N マウス、これらの p53 がん抑制遺伝子(p53$^{+/+}$)をヘテロ欠損させたノックアウトマウス(p53$^{+/-}$)の雄各 6 匹を 1 群とし、FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)マウスに 0、0.3、1、3、10、30 ppm、その他に 0、1、10、30、100、150 ppm を 1 週間（6 時間/日）吸入させたところ、いずれも 100 ppm 以上の群で嗜眠と努力性呼吸、30 ppm 以上の群で皮膚の発赤と軽度の眼刺激性がみられ、30 ppm 以上の各群で C57BL/6 マウス(p53$^{+/+}$)は 2/6、1/6、3/6 匹、C57BL/6 マウス(p53$^{+/-}$)は 1/6、3/6、6/6 匹、FVB/N マウス(p53$^{+/+}$)は 2/6、4/6、6/6 匹が死亡（又は瀕死で屠殺）したが、FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)は上限の 30 ppm でも死亡はなかった。FVB/N マウス(p53$^{+/+}$)及び FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群で肝臓相対重量、FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群及びその他のタイプの 30 ppm 以上の群で腎臓相対重量の有意な増加がみられ、いずれのタイプも 30 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制がみられた。腎臓では FVB/N マウス(p53$^{+/+}$)及び FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群で腎症、尿細管の変性、C57BL/6 マウス(p53$^{+/+}$)及び C57BL/6 マウス(p53$^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群で腎症、30 ppm 以上の群で尿細管の変性がみられ、BrdU 陽性細胞率はいずれのタイプも 10 ppm 以上の群で有意に高かった。肝臓では FVB/N マウス(p53$^{+/+}$)及び FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53$^{+/+}$)及び C57BL/6 マウス(p53$^{+/-}$)は 30 ppm 以上の群で小葉中心性の変性、C57BL/6 マウス(p53$^{+/-}$)及び FVB/N マウス(p53$^{+/+}$)は 100 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53$^{+/+}$)は 150 ppm 群で壊死がみられ、BrdU 陽性細胞率は C57BL/6 マウス(p53$^{+/-}$)及び FVB/N マウス(p53$^{+/-}$)の 30 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53$^{+/+}$)の 100 ppm 群で有意に高かった。一方、いずれのタイプのマウスも膀胱には影響がなかった [23, 24]。この結果から、NOAEL を 1 ppm（ばく露状況で補正：0.25 ppm(1.7 mg/m^3)）とする。

ク）C57BL/6 マウスと FVB/N マウス、これらの p53 ノックアウトマウス(p53$^{+/-}$)の雄各 6 匹

を 1 群とし、0、0.3、1、3、10、30 ppm を 3 週間（6 時間/日）吸入させた結果、30 ppm 群の C57BL/6 マウス($p53^{+/-}$)で 1/6 匹、FVB/N マウス($p53^{+/+}$)で 4/6 匹、FVB/N マウス($p53^{+/-}$)で 2/6 匹が死亡したが、C57BL/6 マウス($p53^{+/+}$)で死亡はなかった。わずかだが、有意な体重増加の抑制が 30 ppm 群の C57BL/6 マウス($p53^{+/+}$)でみられ、30 ppm 群の C57BL/6 マウス($p53^{+/-}$)及び FVB/N マウス($p53^{+/+}$)で肝臓相対重量の有意な増加がみられたが、腎臓相対重量に影響はなかった。いずれのタイプのマウスも 10 ppm 以上の群で尿細管の変性がみられたが、10 ppm 群の変性はごく軽微で 1 週間ばく露時よりも症状は軽くて回復がみられ、BrdU 陽性細胞率は C57BL/6 マウス($p53^{+/-}$)、FVB/N マウス($p53^{+/+}$)及び FVB/N マウス($p53^{+/-}$)の 30 ppm 群で有意に高かったが、上記の 1 週間ばく露時と比べると 1/6 程度しかなかった。肝臓では FVB/N マウス($p53^{+/-}$)の 10 ppm 以上の群及び C57BL/6 マウス($p53^{+/-}$)の 30 ppm 群でごく軽微な変性がみられたが、いずれのタイプのマウスも BrdU 陽性細胞率に有意な増加はなく、膀胱にも影響はなかった。なお、これらの結果をもとにばく露濃度を 0、0.5、3、10、15 ppm として雄の C57BL/6 マウス及び FVB/N マウスの p53 ノックアウトマウス($p53^{+/-}$)に 12 ヶ月間吸入（6 時間/日）させる発がん性試験を開始しているが、13 週が経過した時点で死亡はなく、体重や肝臓及び腎臓の重量にも影響はなかった。組織への影響は腎臓で軽微な病変がみられただけであった [23, 24]。3 週間の試験結果から、NOAEL を 3 ppm（ばく露状況で補正：0.75 ppm(5.0 mg/m^3)）とする。

③　生殖・発生毒性

ア）Sprague-Dawley ラット雌 15 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を認め、50 mg/kg/day 以上の群で肝臓相対重量、200 mg/kg/day 群で腎臓及び脳の相対重量が有意に増加した。吸収胚や胎仔の数、胎仔の体重に影響はなく、奇形の発生率増加もなかったが、200 mg/kg/day 群で胸骨分節の骨化遅延が増加した [25]。この結果から、NOAEL を母ラット及び胎仔で 100 mg/kg/day とする。

イ）Sprague-Dawley ラット雌雄各 5～13 匹を 1 群とし、0、0.01、0.07、0.13%の濃度で飲水に添加して交尾前から妊娠中期又は後期まで経口投与（雄 0、8、41、68 mg/kg/day、雌 0、14、72、116 mg/kg/day）した試験、妊娠 6 日から出産まで経口投与（0、13、54、90 mg/kg/da）した試験では、0.07%以上の群の雌雄で体重増加の抑制、摂餌量及び飲水量の減少、雄で肝細胞の空胞化及び壊死、0.13%群の雌で BrdU 陽性細胞率の増加を認めたが、雌雄の生殖・発生パラメーターに有意な変化はなかった [26]。この結果から、NOAEL を親で 0.01%、生殖・発生については 0.13%とする。

ウ）Fischer 344 ラット雌 12～14 匹を 1 群とし、コーン油又は水を溶媒として 0、25、50、75 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した体重増加の抑制がみられ、水を溶媒とした場合には 25 mg/kg/day 以上の群、コーン油を溶媒とした場合には 50 mg/kg/day 以上の群で有意差があった。また、50 mg/kg/day 以上の群で全胚吸収した雌の増加がみられ、50、75 mg/kg/day 群で全胚吸収の発生率はコーン油を溶媒とした場合に 8、83%、水を溶媒とした場合に 17、21%であった。なお、全胚吸収しなかった雌では妊娠期間の長さや胎仔及び仔の生存率、仔の体重や形態に異常は

なかった[27]。この結果から、LOAEL を 25 mg/kg/day とする。

エ）Fischer 344 ラット雌 12～14 匹を 1 群として 0、75 mg/kg/day、Sprague-Dawley ラット雌 13～14 匹を 1 群として 0、75、100 mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 日まで強制経口投与した結果、75 mg/kg/day 群の Fischer 344 ラットでは 62%に全胚吸収を認めたが、Sprague-Dawley ラットではいずれの群も全胚吸収の発生率は 0%であった[28]。

Fischer 344 ラット雌 8～13 匹を 1 群として 0、75 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで、75 mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 日まで、75 mg/kg/day を妊娠 11 日から 15 日まで強制経口投与した結果、全胚吸収した雌の発生率は妊娠 6 日から 15 日まで投与した場合に 50%、妊娠 6 日から 10 日まで投与した場合に 75%であったが、妊娠 11 日から 15 日まで投与した場合は 0%であった[28]。

Fischer 344 ラット雌 8～10 匹を 1 群として 0、100 mg/kg/day を妊娠 8 日又は妊娠 9 日に強制経口投与した結果、全胚吸収した雌の発生率は妊娠 8 日の場合に 60%、妊娠 9 日の場合に 100%であり、全胚吸収した雌の血液中で黄体ホルモンの著明な減少がみられ、投与 3 日後も減少したままで、非妊娠であった雌と同程度の濃度であった。一方、黄体形成ホルモンには投与 1 日後も変化はなかったが、全胚吸収した雌では妊娠 11 日から 12 日に著明な増加がみられ、非妊娠であった雌と同程度の濃度になった[28]。

Fischer 344 ラット雌 8～11 匹を 1 群として 0、75、100 mg/kg/day を妊娠 9 日に強制経口投与した結果、全胚吸収した雌の発生率は 0、64、90%であり、全胚吸収した雌の黄体ホルモンは投与 6 時間後には既に減少しており、24 時間後にはさらに減少していたが、全胚吸収しなかった雌の黄体ホルモン濃度は対照群と同程度であった。なお、投与 24 時間後までの黄体形成ホルモンには有意な差はなかった[28]。

これらの結果から、本物質による全胚吸収には著明な系統差があり、特定の妊娠時期に強く影響が現れることが示された。

オ）Fischer 344 ラット雌 10～13 匹を 1 群とし、0、75 mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 日まで強制経口投与しながら、より高感度の手法を用いて血液中の黄体ホルモン及び黄体形成ホルモンの変化を調べた結果、本物質による全胚吸収は妊娠 10 日の黄体ホルモンと黄体形成ホルモンの著明な減少と関連しており、黄体形成ホルモンの減少は一貫して黄体ホルモンの減少に先行していた。また、7～9 匹を 1 群として 0、100 mg/kg/day を妊娠 6 日から 10 日まで強制経口投与すると全胚吸収は雌の 71%にみられたが、黄体形成ホルモン 10 mg/kg の皮下投与（2 回/日）を行うと全胚吸収の発生率は 0%に抑制され、黄体形成ホルモンのアゴニストであるヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 0.5 IU を妊娠 8 日から 10 日まで皮下投与しても全胚吸収の発生率は 11%にまで抑制された[29]。

また、0、100 mg/kg/day を妊娠 6 日から 9 日まで強制経口投与した雌の Fischer 344 ラットを用いた *ex vivo* 及び *in vivo* の検討から、Fischer 344 ラットの妊娠に及ぼす本物質の影響は黄体形成ホルモン分泌の撹乱や黄体形成ホルモンに応答する黄体機能の撹乱によるものと考えられた[5]。

カ）Sprague-Dawley ラット雌及びニュージーランド白ウサギ雌各 25 匹を 1 群とし、ラットには 0、0.005、0.015、0.045、0.09%の濃度で飲水に添加して妊娠 6 日から 21 日まで、ウサギには 0、0.0015、0.015、0.045、0.09%の濃度で飲水に添加して妊娠 6 日から 29 日まで投与した結果、ラットではほぼ試験期間を通して 0.015%以上の群で飲水量の減少、0.045%以上

の群で摂餌量の減少と体重増加の抑制に有意差がみられ、ウサギでも 0.045%以上の群で摂餌量の減少と体重増加の抑制に有意差がみられた。ラット及びウサギで黄体数や着床数、吸収胚、胎仔の数や体重、生存胎仔数などに影響はなかったが、0.09%群のラットの胎仔で前肢（指節骨）、後肢（中足骨及び指節骨）の骨化遅延の発生率が有意に高かった。ウサギの胎仔では 0.015、0.045%群にみられた胸骨融合の発生率増加が有意差のあった唯一の変化であったが、用量依存性がなく、その発生率も自然発生の範囲内に収まるものであった。なお、飲水量と体重から求めた各群の用量はラットで 0、2.2、18.4、45.0、82.0 mg/kg/day、ウサギで 0、1.4、13.4、35.6、55.3 mg/kg/day であった [30)]。この結果から、NOAEL をラットの親で 0.015%（18.4 mg/kg/day）、胎仔で 0.045%（45 mg/kg/day）、ウサギの親で 0.015%（13.4 mg/kg/day）、胎仔で 0.09%（55.3 mg/kg/day）とする。

キ）Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.005、0.015、0.045%の濃度で飲水に添加して交尾前約 70 日から交尾、妊娠、哺育の各期間を通して投与した二世代試験では、F_0 及び F_1 の 0.015%以上の群で飲水量の低下とこれに伴う死亡（F_1 で数匹）や一般状態の変化（脱水症状、鼻漏、四肢の蒼白化、下痢、脱毛など）、体重増加の抑制、摂餌量の減少がみられ、体重増加の有意な抑制は臓器相対重量の増加に関連していたが、組織への影響はなかった。また、0.015%以上の群の F_1 雄及び 0.045%群の F_1 雌で性成熟の有意な遅延（雄：包皮分離、雌：腟開通）を認め、0.045%群の F_1 雌では発情期の延長（有意差なし）もみられたが、これの影響は体重増加の抑止に起因したものと思われた。交尾率や受胎率、精子の数や運動性、卵巣の濾胞数にも影響はなかった。なお、飲水量と体重から求めた各群の用量は 0、4.1～12.6、11.6～40.2、29.5～109.0 mg/kg/day であった [31)]。この結果から、NOAEL を 0.005%（4.1～12.6 mg/kg/day）とする。

④　ヒトへの影響

ア）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（本物質及びクロロホルム、ブロモホルム、ジブロモクロロメタン）の摂取量と自然流産との関連を調べた前向き研究では、75 μg/L 以上の総トリハロメタンを含む水道水を 1 日に 5 杯以上飲んでいた妊婦で、喫煙や流産の履歴、人種、妊娠中の労働の有無で調整した自然流産のオッズ比は 1.8（95%CI: 1.1～3.0）と有意に高かった。また、トリハロメタンの中では本物質のみが自然流産と有意に関連しており、18 μg/L 以上の本物質を含む水道水を 1 日に 5 杯以上飲んでいた妊婦で調整後のオッズ比は 2.0（95%CI: 1.2～3.5）であり、他のトリハロメタンも入れて調整したオッズ比は 3.0（95%CI: 1.4～6.6）であった [32)]。

一方、アメリカの 3 地域で 2000 年から 2004 年にかけて妊娠早期の女性 2,409 人を対象にして水道水からの総トリハロメタンや本物質、ハロ酢酸等のばく露と流産の関連を検討した調査では、上記と同様にして求めた総トリハロメタンの調整後オッズ比は 1.1（95%CI: 0.7～1.7）で有意な関連はなく、同じく同様にして求めた本物質の調整後オッズ比も 1.6（95% CI: 1.0～2.4）と若干低かった。しかし、これらの濃度（μg/L）や摂取量（μg/day）から対象者を 5 群に分けて検討した結果、総トリハロメタン、本物質、総ハロ酢酸についてはオッズ比の有意な増加はみられなかったが、総有機ハロゲン化物の摂取量が最も多かった群（> 298.6 μg/day）でのみオッズ比の有意な増加（1.5、95%CI: 1.0～2.2）がみられた [33)]。

また、この 3 地域の女性 1,315 人を対象に、子作りを始めてから妊娠するまでの期間との関連を調べた結果、女性の年令増加は妊娠するまでの期間の増加（妊娠受胎確率の低下）と関連し、飲水量の増加は妊娠するまでの期間の短縮（妊娠受胎確率の上昇）と軽度に関連していたが、これらの物質のばく露増加によって妊娠受胎確率が低下するという証拠はなく、総有機ハロゲン化物の増加と妊娠受胎確率の上昇に軽度の関連がみられただけであった[34)]。

イ）カナダのノバスコシア州で 1988 年から 1995 年の単胎児分娩 49,756 件（体重 500 g 以上）を対象に、死産と母親の水道水からのトリハロメタンばく露との関係を検討したコホート調査では、214 件の死産があり、死因は不明が 84 件、仮死が 72 件、未熟が 20 件、先天性異常が 15 件、感染症が 2 件、その他が 21 件で、水道水の総トリハロメタン、クロロホルム、本物質の濃度は平均で 71.3、64.1、6.9 μg/L であった。総トリハロメタン、クロロホルム、本物質のいずれも死産リスクの増加と関連していたが、最も強い関連は本物質との間にみられ、本物質が 5 μg/L 未満の群に対して、20 μg/L 以上の群で調整後の相対リスクは 1.98（95%CI: 1.23～3.49）と約 2 倍であった。また、死因の中で件数の多かった不明と仮死についてみると、いずれの場合も仮死の相対リスクの方が大きかった[35)]。

また、同じコホートで先天性異常（胎児神経管形成障害、心臓血管系異常、口蓋裂及び口唇裂、染色体異常）との関連を検討した調査では、本物質が 5 μg/L 未満の群に対して、20 μg/L 以上の群で胎児神経管形成障害の相対リスクは 2.8（95%CI: 1.4～5.6）と有意に高く、母親の年令と経済レベルで調整しても相対リスクは 2.5（95%CI: 1.2～5.1）と高いままであった。一方、心臓血管系異常の相対リスクは本物質が 20 μg/L 以上の群で 0.3（95%CI: 0.2～0.7）と有意に低かった。染色体異常についてはクロロホルムとの間で正の関連を示唆する結果が得られたが、口蓋裂及び口唇裂については本物質もクロロホルムも関連がなかった[36)]。

ウ）マサチューセッツ州で 1995 年から 1998 年の間に在胎 22～45 週で生まれた 200 g 以上の単胎児 194,827 人の調査では、11,580 人（6%）が早産（37 週未満）、17,359 人（9%）が SGA（在胎期間を考慮した体重が 10 パーセンタイル未満の新生児）に分類された。これらのリスクと妊娠後期に母親が摂取していた水道水のトリハロメタン、ハロ酢酸、MX 及び変異原性活性との関係を検討した研究では、総トリハロメタン、クロロホルム、本物質はいずれも SGA の増加、早産の減少との間に有意な関連があった[37)]。

エ）イギリスの公営水道会社 3 社の供給エリア内で、1992 年から 1998 年の単胎児分娩記録（A 区域約 2 万件、B 区域約 41 万件、C 区域約 49 万件）をもとに、死産、低出生体重児、極低出生体重児のリスクと母親が摂取していた水道水のトリハロメタンとの関係を検討した研究では、総トリハロメタンと死産との間に有意な関連がみられたが、低出生体重児、極低出生体重児とでは有意な関連はなかった。また、個々の物質についてみると、クロロホルムが総トリハロメタンと類似した傾向にあったが、本物質や総臭素化トリハロメタンとの間には関連がなかった[38)]。

オ）カリフォルニア州で 1989 年から 1991 年に発生した胎児神経管形成障害の症例 538 件（生死問わず）と正常な新生児 539 人を対象にした症例対照研究では、母親が飲用していた水道水からの総トリハロメタンのばく露と胎児神経管形成障害との間に負の有意な関連がみられ、さらに本物質、クロロホルム、ジブロモクロロメタンのそれぞれとの間にも負の有意な関連があった。しかし、別の胎児神経管形成障害の新生児 265 人、円錐動脈幹心臓欠

陥の新生児 207 人、口唇裂や口蓋裂の新生児 409 人、対照群の 481 人の新生児について行った同様の検討では胎児神経管形成障害との間に同様の負の有意な関連はなく、正の関連もなかった。また、他の奇形についても有意な関連は見出せなかった[39)]。

カ）カリフォルニア州に 1990～1991 年の間居住していた既婚男性で、不妊リスクのない 157 人について、水道水からのトリハロメタンのばく露による精液への影響を調べた調査では、総トリハロメタン濃度は精液の質の低下と関連していなかった。また、個々の物質についての検討でも、本物質のばく露と精子の運動性との間に負の関連がみられただけであった[40)]。

キ）出産期のヒトの胎盤から採取した栄養細胞（トロホブラスト）の培養実験から、胎盤は本物質の標的臓器の一つであり、本物質は合胞体層の形成を撹乱し、絨毛性性腺刺激ホルモンの分泌を阻害することで妊娠状態に影響を与えると考えられた[41, 42)]。

(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)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU	－	
USA	EPA (1993)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH	－	
	NTP (2005)	－	合理的にヒトに対して発がん性があることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1995)	第 2 群 B	人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (2007)	2	動物の発がん物質であり、ヒトの発がん物質でもあると考えられる。

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、代謝活性化系（S9）添加のネズミチフス菌[43, 44, 45)]、S9 無添加のネズミチフス菌[46, 47, 48)]で遺伝子突然変異を誘発した報告がある一方、S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった報告[17, 49～52)]もあった。S9 添加、無添加の大腸菌[52)]、S9 無添加の酵母[53)]、S9 添加のマウスリンパ腫細胞（L5178Y）[17, 54, 55)]で遺伝子突然変異を誘発した。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞[17, 56)]では姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、ラットの赤芽球性白血病細胞（K_3D）[57)]では誘発し、S9

無添加のチャイニーズハムスター胎仔肺線維芽細胞（FAF）[43] で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、S9 添加のラット肝細胞（RL_4）[58]、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞（CCRF-CEM）[58]、S9 無添加のヒトリンパ球（初代培養）[59] で姉妹染色分体交換を誘発した。CHO 細胞では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかったが [17, 56]、S9 無添加の FAF 細胞 [43] で染色体異常を誘発した。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU）で染色体の構造異常を誘発したが、異数性については誘発しなかった [60]。ヒトの肺上皮細胞（初代培養）[61]、CCRF-CEM 細胞 [62] で DNA 傷害 [61]、ラット及びヒトの腎臓細胞（初代培養）で DNA 傷害及び小核 [63] を誘発したが、ラットの肝細胞（初代培養）で DNA 傷害を誘発しなかった [62]。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄 [22, 64]、経口投与 [22] 又は腹腔内投与 [65] したマウスの末梢血赤血球で小核を誘発しなかったが、経口投与したラットの腎臓 [63]、吸入ばく露したマウスの骨髄及び末梢血赤血球 [66] で小核を誘発した。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 [67]、経口投与したラットの腎臓で DNA 傷害 [63]、マウスの骨髄で姉妹染色分体交換 [59] を誘発したが、経口投与したラットの肝臓で不定期 DNA 合成 [68]、肝臓 [62]、腎臓 [62, 69]、十二指腸 [62] で DNA 傷害を誘発しなかった。また、活性型 v-Ha-*ras* がん遺伝子導入トランスジェニックマウス（Tg.AC）に経口投与又は皮膚塗布した試験、p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損ノックアウトマウスに経口投与又した試験では末梢血赤血球に小核の誘発はみられず、陰性の結果と明瞭でない結果しか得られていない [70]。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 58 匹（対照群は雄 26 匹、雌 22 匹）を 1 群とし、0、0.12%の濃度で飲水に添加して 71 週間投与し、飲水量が徐々に増加していたことから濃度を半分に下げて生涯にわたって飲水投与した。その結果、本物質投与群の雌で肝臓の腺腫（腫瘍結節）及び腺線維症（胆管細胞癌の可能性あり）の発生率に有意な増加、下垂体腫瘍及び乳腺腫瘍の発生率に有意な減少を認め、リンパ肉腫の発生率は雌で有意に増加したが、雄では有意に減少した。なお、本物質の摂取量は雄で 100 mg/kg/day 前後、雌で 150 mg/kg/day 前後であった [71]。

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、50、100 mg/kg/day、マウスの雄に 0、25、50 mg/kg/day、雌に 0、75、150 mg/kg/day を 102 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、ラットでは 50 mg/kg/day 群の雄の大腸で腺癌、100 mg/kg/day 群の雌雄の大腸で腫瘍性ポリープ、腺癌、腺腫又は腺癌、100 mg/kg/day 群の雌の腎臓で尿細管腺腫、雌雄の腎臓で尿細管腺癌、尿細管腺腫又は腺癌の発生率に有意な増加を認めた。また、マウスでは雄の 50 mg/kg/day 群で尿細管の腺腫又は腺癌、雌の 75 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫又は肝細胞癌、150 mg/kg/day 群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。このように、腫瘍の発生率に有意な増加がみられたが、大腸及び腎臓の腫瘍は Fischer 344 ラット及び $B6C3F_1$ マウスにとって稀なものであった。なお、雄ラットの副腎、雌ラットの脳下垂体及び乳腺、雌マウスの脳下垂体では本物質の投与によって腫瘍の発生率に有意な減少もみられた [17, 19]。この結果から、雌雄の Fischer 344 ラット及び $B6C3F_1$ マウスに対する発がん性の明らかな証拠があったと NTP（1987）は結論した [17]。

一方、Wistar ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、0.014、0.055、0.22%の濃度で 24 ヶ月間混餌投与（雄 0、6.1、25.5、138.0 mg/kg/day、雌 0、8.0、31.7、168.4 mg/kg/day）した結果、発生率の有意な増加を示した腫瘍はいずれの組織にもなかった[20]。

また、Fischer 344 ラット雄 77～78 匹を 1 群として 0、0.007、0.035、0.07%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与（0、3.9、20.6、36.3 mg/kg/day）、$B6C3F_1$ マウス雄 78 匹を 1 群として 0、0.005、0.025、0.05%の濃度で 100 週間飲水投与（0、8.1、27.2、43.4 mg/kg/day）した結果、ラットの 0.007%群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫又は癌、0.035%群で肝細胞腺腫又は癌の発生率及び発生数に有意な増加を認めたが、最高用量群の 0.07%群で有意な増加はなく、肝細胞腺腫又は癌の発生状況も 0.007%群＞0.035%群の関係にあって用量依存性がなかった。さらにマウスでは肝臓や腎臓、脾臓、精巣などのいずれの組織でも腫瘍の発生増加はなかった[21]。

Fischer 344 ラット雄及び $B6C3F_1$ マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、0.0175、0.035、0.07%の濃度で飲水に添加して 105 週間投与（ラット 0、6、12、25 mg/kg/day、マウス 0、9、18、36 mg/kg/day）した結果、有意な発生率の増加を示した腫瘍はラットにもマウスにもなく、むしろ、マウスでは肝細胞腺腫又は癌の発生率に有意な減少傾向さえみられ、0.07%群の発生率は有意に低かった[22]。この結果から、雄の Fischer 344 ラット、雌の $B6C3F_1$ マウスに対する発がん性の証拠はなかったと NTP（2006）は結論している。なお、強制経口投与の試験ではラット及びマウスの雌雄で明らかな発がん性の証拠が得られており、飲水投与による結果と異なったが、この原因として、強制経口投与と飲水投与による臓器内動態の差、食事要因が影響してる可能性、腫瘍発生時の体重の差が指摘されている[22]。

ラット及びマウスを用いた従来の 2 年間の発がん性試験を短・中期間で代替する試験方法として、がん遺伝子やがん抑制遺伝子を導入したり（トランスジェニック)、ある遺伝子の働きを抑制させたり（ノックアウト）したラットやマウスの使用が提案されている。このうち、活性型 v-Ha-*ras* がん遺伝子導入トランスジェニックマウス（Tg.AC）は発がんプロモーターのみを皮膚に塗布することで乳頭腫や扁平上皮癌が発生することが知られており、皮膚発がんのイニシエーション過程が導入遺伝子によって代替えされていると考えられている。また、がん抑制遺伝子の p53 は DNA 傷害に反応することから、p53 がん抑制遺伝子ヘテロ欠損ノックアウトマウス($p53^{+/-}$) は変異原性物質の発がん性と非発がん性の識別に有用であることが確認されている。

このため、Tg.AC マウス（FVB/N-T g N(v-Ha-ras)Led）の雌雄各 10～15 匹を 1 群とし、0～256 mg/kg/day を 26 及び 39 週間皮膚塗布した試験、 0～0.07%の濃度で飲水に添加して 26 及び 42 週間投与した試験、p53 ヘテロ欠損マウス（$B6.129\text{-}Trp53(N12)^{tm1Bnd(+/-)}$）の雌雄各 10～15 匹を 1 群とし、0～0.07%の濃度で飲水に添加して 26 及び 42 週間投与した試験、0～100 mg/kg/da を 26 及び 41 週間強制経口投与した試験ではいずれも腫瘍の発生増加はみられなかった。Tg.AC マウスに 0、25、50、100 mg/kg/day を 26 及び 41 週間強制経口投与した試験では、26 週間投与の 100 mg/kg/day 群の雌の前胃で多発性の扁平上皮乳頭腫の発生率に有意な増加がみられたが、単発性とあわせた発生率には有意な増加はなかった。41 週間投与では 25、100 mg/kg/day 群の雌で多発性の扁平上皮乳頭腫の発生率に有意な増加がみられ、100 mg/kg/day 群では単発性とあわせた発生率も有意に高かった。雄の前胃にも多

発性の扁平上皮乳頭腫はみられたが、対照群と同程度で、発生率の増加を示した腫瘍はなかった[70]。この結果から、飲水投与又は強制経口投与した p53 ヘテロ欠損マウスで発がん性の証拠はなかったと NTP（2007）は結論している。

Eker ラット（遺伝性腎癌ラット）雌雄各 8 匹を 1 群とし、0、0.007、0.07%の濃度で飲水に添加して 4 及び 10 ヶ月間投与（雄 0、3.5、35 mg/kg/day、雌 0、6.5、55.6 mg/kg/day）した結果、雄の腎臓では用量に依存して腺腫が増加する傾向にあったが、有意差はなかった[72]。

雄の Fischer 344 ラット及び $B6C3F_1$ マウスに本物質を 13 週間飲水投与した試験では、Fischer 344 ラットで大腸癌の前癌病変と考えられている異常腺窩巣（aberrant crypt foci; ACF）の発生率や発生数に有意な増加がみられたが、$B6C3F_1$ マウスの大腸で ACF の発生はなかった。さらに、ACF の化学的誘発に感受性の高い A/J マウスに 13、30 週間投与しても ACF の誘発はなかった[73]。上記のように、Fischer 344 ラットではコーン油を溶媒として用いた強制経口投与の試験で大腸癌などの腫瘍を誘発したが、飲水投与の試験では腫瘍の発生増加がなかったことから、投与方法による影響、高脂肪食による影響について検討したところ、これらの要因は本物質による ACF の誘発に無関係であり[74, 75]、ACF の誘発は他の臭素化トリハロメタンでもみられ、臭素数（1〜3 まで）が多いほど ACF の誘発も多いという結果であった[75]。

$B6C3F_1$ マウスでは雌の肝臓で腫瘍の発生が認められているが、雌の $B6C3F_1$ マウスに 0、300 mg/kg/day を 11 日間強制経口投与した結果、肝臓で DNA メチル化の有意な低下がみられた[76]。また、雄の Fischer 344 ラット及び $B6C3F_1$ マウスに 0、50、100 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与、0、0.035、0.07%の濃度で 28 日間飲水投与した結果、どちらの投与方法でもラットの大腸で DNA メチル化の用量及び時間に依存した有意な低下がみられたが、強制経口投与では 5 日後には既に有意に低下していたのに対し、飲水投与では 7 日後でも変化は検出されず、マウスの大腸ではどちらの投与方法でも DNA メチル化の低下は誘発されなかった[77]。このように、DNA メチル化の低下能と大腸癌のプロモーション作用との関連は閾値のある発がんメカニズムを示唆しており、肝臓での発がんも同様と思われた[77]。

なお、U.S.EPA（1993）は雄の $B6C3F_1$ マウスに 0、25、50 mg/kg/day を強制経口投与した時の尿細管腺腫又は腺癌の発生率（1/46、2/49、9/50）に線形多段階モデルを適用し、スロープファクターを 6.2×10^{-2} $(mg/kg/day)^{-1}$ と算出している[78]。

○ 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、本物質やジブロモクロロメタン、ブロモホルムとの間に有意な関連はなかった[79]。

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[80, 81)]。

カナダで 1994 年から 1997 年の間に膵臓がんと診断された 486 人（うち男性 324 人）、性、年齢でマッチさせた対照群 3,596 人からなる症例対照研究では、水道水からの総トリハロメタン、クロロホルム及び本物質のばく露と膵臓がんとの関連を検討した。その結果、高濃度のばく露で膵臓がんのリスクが増加するという証拠はなく、潜伏期間として 3、8、13 年を考慮して検討しても関連は得られなかった[80)]。

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、年令等でマッチした対照群 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、ジブロモクロロメタン及び本物質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[83)]。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[84)]。

（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。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、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・長期毒性エ）のラットの試験から得られた LOAEL 6.1 mg/kg/day（肝臓の脂肪変性）を LOAEL であるために 10 で除した 0.61 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性キ）のマウスの試験から得られた NOAEL 1 ppm（尿細管の変性など）をばく露状況で補正して 0.25 ppm（1.7 mg/m^3)とし、試験期間が短いことから 10 で除した 0.17 mg/m^3 を無毒性量等として設定する。

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）	1.2 μg/kg/day 未満	1.2 μg/kg/day（1.2 μg/kg/day）	0.61 mg/kg/day	ラット	10（10）
	地下水（＋食物）	0.0004 μg/kg/day 未満程度	0.0008 μg/kg/day 程度（0.047 μg/kg/day 程度）			15,000（260）

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 1.2 μg/kg/day 未満、予測最大ばく露量は 1.2 μg/kg/day であった。無毒性量等 0.61 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE（Margin of Exposure）は 10 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 0.0008 μg/kg/day 程度であり、予測最大ばく露量から求めた MOE は 15,000 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 0.046 μg/kg/day）があったが、参考として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 1.2 μg/kg/day で、MOE は 10 となり、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 0.047 μg/kg/day で、MOE は 260 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	－	－	0.17 mg/m^3	マウス	－
	室内空気	(0.13 μg/m^{3}程度)	(0.48 μg/m^{3}程度)			(7.1)

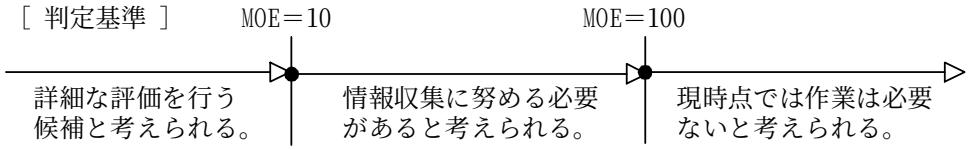
注：( ) 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入ばく露については、全国レベルのばく露データも得られなかったことから、健康リスクの判定はできなかった。

なお、局所地域のデータとして報告のあった室内空気中の濃度についてみると、予測最大値は 0.48 μg/m^3 程度であり、これと無毒性量等 0.17 mg/m^3 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 7.1 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 68 日～680 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、局所地域のデータを用いて計算した場合の MOE は 7.1 となるため、ばく露データの充実等、情報収集に努める必要があると考えられる。



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		○	**802**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)[*2]
		○	802	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	A	B[*1]	2)
	○		4,130[*1,4]	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(AUG)	3	A	B[*1]	2)
	○		**11,600**	*Pseudokirchneriella subcapitata*	緑藻類	EC_{50} GRO(RATE)	3	A	A	3)[*2]
甲殻類		○	791	*Daphnia magna*	オオミジンコ	NOEC　REP	21	B	C[*3]	2)
	○		**29,000**	*Daphnia magna*	オオミジンコ	EC_{50}　IMM	2	A	A	2)
魚 類			8,620	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50}　MOR	21	A	C	2)
	○		**28,200**	*Oryzias latipes*	メダカ	LC_{50}　MOR	4	A	A	2)
その他	○		240,000	*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

毒性値（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（植物）、成長（動物）、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　NOEC の算出方法が適切でないため採用の可能性を「C」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

*4　文献 2）に記載されている 2 つの毒性値のうち小さな値を掲載

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、0.512、1.28、3.20、8.0、20.0 mg/L（公比 2.5）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、終了時においてそれぞれ設定濃度の 60.9～65.5%、50.5～62.8%であった。毒性値の算出には初期実測濃度が用いられ、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 11,600 µg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 802 µg/L であった [3]。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、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 GLP 試験として実施した。試験は半止水式（蓋付容器使用、24 時間換水）で行われ、設定試験濃度は 0、3.70、6.67、12.0、21.6、38.9、70 mg/L（公比 1.8）であった。試験用水には、硬度 35.5 mg/L（$CaCO_3$ 換算）の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前においても設定濃度の 82.5～93.6%を維持していた。48 時間半数影響濃度（EC_{50}）は、設定濃度に基づき 29,000 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（蓋付容器使用、24 時間毎換水）で行われ、設定試験濃度は 0、19.8、29.6、44.4、66.7、100 mg/L（公比 1.5）であった。試験用水には、硬度 35.5 mg/L（$CaCO_3$ 換算）の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度は、24 時間後の換水前においても設定濃度の 82.7～91.0%を維持していた。96 時間半数致死濃度（LC_{50}）は、設定濃度に基づき 28,200 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。

急性毒性値

藻類	*Pseudokirchneriella subcapitata*	生長阻害；72 時間 EC_{50}	11,600µg/L
甲殻類	*Daphnia magna*	遊泳阻害；48 時間 EC_{50}	29,000µg/L
魚類	*Oryzias latipes*	96 時間 LC_{50}	28,200µg/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ため］

これらの毒性値のうち最も小さい値（藻類の 11,600 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 120 μg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類　　*Pseudokirchneriella subcapitata*　　生長阻害；72 時間 NOEC　　802μg/L

アセスメント係数：100［1 生物群（藻類）の信頼できる知見が得られたため］

得られた毒性値（藻類の 802 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 8.0 μg/L が得られた。

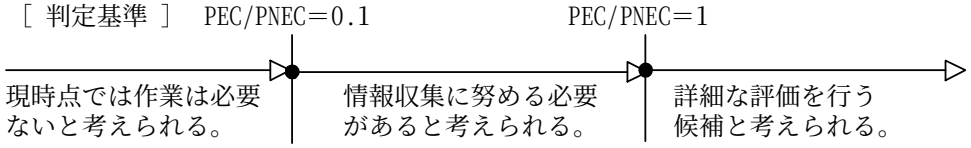
本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 8.0 μg/L を採用する。

（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	0.004 μg/L未満の報告がある (2006)	0.004 μg/L未満の報告がある (2006)	8.0 μg/L	0.0005
公共用水域・海水	概ね0.004 μg/L未満 (2006)	概ね0.011 μg/L (2006)		0.001

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 0.004 μg/L 未満の報告があり、海水域では概ね 0.004 μg/L 未満であった。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 0.004 μg/L 未満の報告があり、海水域では概ね 0.011 μg/L 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 0.0005、海水域では 0.001 となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。なお、公共用水域淡水において 1999 年度には 0.68 μg/L が検出されており、この濃度と PNEC との比は 0.09 となる。

５．引用文献等

（1）物質に関する基本的事項

1) 化学大辞典編集委員(1963)：化学大辞典（縮刷版）8　共立出版：136.
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: 54.
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) Mackay, D. et al. ed. (1993): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. Ⅲ, Vilatile Organic Compounds, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, CRC Press: 588-590.
7) Tabak, H.H. et al. (1981): Biodegradability Studies with Organic Priority Pollutant Compounds, *Journal of Water Pollution Control Federation*, **53**(10): 1503-1518.
8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™　v.1.92.
9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
10) 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.
11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™　v.2.15.
12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™　v.l.66.
13) 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).
14) (社)日本水道協会(2001)：上水道試験法解説編 2001 年版：668-674.
15) 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) 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.

4)　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.
5)　(社)日本水道協会(2008)：平成 18 年度水道統計　水質編　第 89-2 号.
6)　(社)日本水道協会(2007)：平成 17 年度水道統計　水質編　第 88-2 号.
7)　(社)日本水道協会(2006)：平成 16 年度水道統計　水質編　第 87-2 号.
8)　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.
9)　環境省環境安全課(2008)：平成 18 年度化学物質環境実態調査.
10)　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 14C-trihalomethanes in mice and rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37: 752-758.
2) Anders, M.W., J.L. Stevens, R.W. Sprague, Z. Shaath and A.E. Ahmed (1978): Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. Drug Metab. Dispos. 6: 556-560.
3) Mathews, J.M., P.S. Troxler and A.R. Jeffcoat (1990): Metabolism and distribution of bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. J. Toxicol. Environ. Health. 30: 15-22.
4) Christian, M.S., R.G. York, A.M. Hoberman, R.M. Diener, L.C. Fisher and G.A. Gates (2001): Biodisposition of dibromoacetic acid (DBA) and bromodichloromethane (BDCM) administered to rats and rabbits in drinking water during range-finding reproduction and developmental toxicity studies. Int. J. Toxicol. 20: 239-253.
5) Bielmeier, S.R., A.S. Murr, D.S. Best, R.A. Harrison, R.A. Pegram, J.M. Goldman and M.G. Narotsky (2007): Effects of bromodichloromethane on *ex vivo* and *in vitro* luteal function and bromodichloromethane tissue dosimetry in the pregnant F344 rat. Toxicol. In Vitro. 21: 919-928.
6) Leavens, T.L., B.C. Blount, D.M. DeMarini, M.C. Madden, J.L. Valentine, M.W. Case, L.K. Silva, S.H. Warren, N.M. Hanley and R.A. Pegram (2007): Disposition of bromodichloromethane in humans following oral and dermal exposure. Toxicol. Sci. 99: 432-445.
7) 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.
8) 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.
9) Pleil, J.D. and A.B. Lindstrom (1997): Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. Clin. Chem. 43: 723-730.
10) Lindstrom, A.B., J.D. Pleil and D.C. Berkoff (1997): Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training. Environ. Health Perspect. 105: 636-642.

11) Allis, J.W., B.L. Brown, G. Zhao and R.A. Pegram (2001): The effects of inhalation exposure to bromo-dichloromethane on specific rat CYP isoenzymes. Toxicology. 161: 67-77.

12) Ross, M.K. and R.A. Pegram (2003): Glutathione transferase theta 1-1-dependent metabolism of the water disinfection byproduct bromodichloromethane. Chem. Res. Toxicol. 16: 216-226.

13) Ross, M.K. and R.A. Pegram (2004): *In vitro* biotransformation and genotoxicity of the drinking water disinfection byproduct bromodichloromethane: DNA binding mediated by glutathione transferase theta 1-1. Toxicol. Appl. Pharmacol. 195: 166-181.

14) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

15) 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.

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

17) NTP (1987): Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). TR-321.

18) Moser, V.C., P.M. Phillips, K.L. McDaniel and R.C. Sills (2007): Neurotoxicological evaluation of two disinfection by-products, bromodichloromethane and dibromoacetonitrile, in rats. Toxicology. 230: 137-144.

19) Dunnick, J.K., S.L. Eustis and H.S. Lilja (1987): Bromodichloromethane, a trihalomethane that produces neoplasms in rodents. Cancer Res. 47: 5189-5193.

20) Aida, Y., K. Yasuhara, K. Takada, Y. Kurokawa and M. Tobe (1992): Chronic toxicity of microencapsulated bromodichloromethane administered in the diet to wistar rats. J. Toxicol. sci. 17: 51-68.

21) George, M.H., G.R. Olson, D. Doerfler, T. Moore, S. Kilburn and A.B. DeAngelo (2002): Carcinogenicity of bromodichloromethane administered in drinking water to male F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. Int. J. Toxicol. 21: 219-230.

22) NTP (2006): Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in male F344/N rats and female B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). TR-532.

23) Torti, V.R., A.J. Cobb, J.I. Everitt, M.W. Marshall, G.A. Boorman and B.E. Butterworth (2001): Nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by inhaled bromodichloromethane in wild-type and p53-heterozygous mice. Toxicol. Sci. 64: 269-280.

24) Torti, V.R., A.J. Cobb, J.I. Everitt, M.W. Marshall, B.A. Wong, G.A. Boorman and B.E. Butterworth (2001): Bromodichloromethane inhalation in p53$^{+/-}$ mice: Assessment of toxic and tumorigenic responses. Toxicologist. 60: 279.

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 (1998): Short term reproductive and developmental toxicity of bromodichloromethane (CAS #75-27-4) administered in drinking water to Sprague-Dawley rats. RDGT94017. NTIS/PB99111262.

27) Narotsky, M.G., R.A. Pegram and R.J. Kavlock (1997): Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. Fundam. Appl. Toxicol. 40: 30-36.

28) Bielmeier, S.R., D.S. Best, D.L. Guidici and M.G. Narotsky (2001): Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. Toxicol. Sci. 59: 309-315.

29) Bielmeier, S.R., D.S. Best and M.G. Narotsky (2004): Serum hormone characterization and exogeneous hormone rescue of bromodichloromethane-induced pregnancy loss in the F344 rat. Toxicol. Sci. 77: 101-108.

30) Christian, M.S., R.G. York, A.M. Hoberman, R.M. Diener and L.C. Fisher (2001): Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane (BDCM) in rats and rabbits. Int. J. Toxicol. 20: 225-237.

31) Christian, M.S., R.G. York, A.M. Hoberman, L.C. Fisher and W.R. Brown (2002): Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats. Int. J. Toxicol. 21: 115-146.

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

33) Savitz, D.A., P.C. Singer, A.H. Herring, K.E. Hartmann, H.S. Weinberg and C. Makarushka (2006): Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. Am. J. Epidemiol. 164: 1043-1051.

34) MacLehose, R.F., D.A. Savitz, A.H. Herring, K.E. Hartmann, P.C. Singer and H.S. Weinberg (2008): Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy. Epidemiology. 19: 451-458.

35) King, W.D., L. Dodds and A.C. Allen (2000): Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. Environ. Health Perspect. 108: 883-886.

36) Dodds, L. and W.D. King (2001): Relation between trihalomethane compounds and birth defects. Occup. Environ. Med. 58: 443-446.

37) Wright, J.M., J. Schwartz and D.W. Dockery (2004): The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. Environ. Health Perspect. 112: 920-925.

38) Toledano, M.B., M.J. Nieuwenhuijsen, N. Best, H. Whitaker, P. Hambly, C. de Hoogh, J. Fawell, L. Jarup and P. Elliott (2005): Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. Environ. Health Perspect. 113: 225-232.

39) 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.

40) 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.

41) Chen, J., G.C. Douglas, T.L. Thirkill, P.N. Lohstroh, S.R. Bielmeier, M.G. Narotsky, D.S. Best, R.A. Harrison, K. Natarajan, R.A. Pegram, J.W. Overstreet and B.L. Lasley (2003): Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotrophin secretion by human placental trophoblast cultures. Toxicol. Sci. 76: 75-82.

42) Chen, J., T.L. Thirkill, P.N. Lohstroh, S.R. Bielmeier, M.G. Narotsky, D.S. Best, R.A. Harrison, K. Natarajan, R.A. Pegram, J.W. Overstreet, B.L. Lasley and G.C. Douglas (2004): Bromodichloromethane inhibits human placental trophoblast differentiation. Toxicol. Sci. 78: 166-174.

43) Strobel, K. and T. Grummt (1987): Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. Part I. Halogenated methanes. Toxicol. environ. Chem. 13: 205–221.

44) Mersch-Sunderman, V. (1989): Examination of the mutagenicity of organic microcontaminations in the environment. II. The mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons with the *Salmonella*-microsome test (Ames test) in relation to contamination of ground- and drinkingwater. Zbl. Bakt. Hyg. B. 187: 230–243. (in German).

45) Khudoley, V.V., V.Y. Gvildis and G.B. Pliss (1989): Identification of trihalomethanes in drinking water and assessment of their toxicity, mutagenicity and carcinogenicity. Vopr. Onkol. 35: 837-842. (in Russian).

46) Simmon, V.F., K. Kauhanen and R.G. Tardiff (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott, D., B.A. Bridges and F.H. Sobels eds. (1977): Progress in genetic toxicology. Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press. pp. 249-258.

47) Pegram, R.A., M.E. Andersen, S.H. Warren, T.M. Ross and L.D. Claxton (1997): Glutathione *S*-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane off chloroform. Toxicol. Appl. Pharmacol. 144: 183-188.

48) 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.

49) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen. 8(Suppl. 7): 1-119.

50) Khudoley, V.V., I. Mizgireuv and G.B. Pliss (1987): The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays: testing of 126 compounds. Arch. Geschwulstforsch. 57: 453-462.

51) 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.

52) 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.

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

54) McGregor, D.B., A. Brown, P. Cattanach, I. Edwards, D. McBride and W.J. Caspary (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 11: 91-118.

55) 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. Mutagenesis. 11: 349-355.

56) Anderson, B.E., E. Zeiger, M.D. Shelby, M.A. Resnick, D.K. Gulati, J.L. Ivett and K.S. Loveday (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 16(Suppl. 18): 55-137.

57) 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.

58) Sobti, R.C. (1984): Sister chromatid exchange induction potential of the halogenated hydrocarbons produced during water chlorination. Chromosome Information Service No. 37 pp 17-19.

59) 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.

60) 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.

61) Landi, S., A. Naccarati, M.K. Ross, N.M. Hanley, L. Dailey, R.B. Devlin, M. Vasquez, R.A. Pegram and D.M. DeMarini (2003): Induction of DNA strand breaks by trihalomethanes in primary human lung epithelial cells. Mutat. Res. 538: 41-50.

62) Geter, D.R., L.W. Chang, N.M. Hanley, M.K. Ross, R.A. Pegram and A.B. DeAngelo (2004): Analysis of *in viv*o and *in vitro* DNA strand breaks from trihalomethane exposure. J. Carcinog. 3: 2-16.

63) Robbiano, L., D. Baroni, R. Carrozzino, E. Mereto and G. Brambilla (2004): DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. Toxicology. 204: 187-195.

64) 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.

65) Hayashi, M., H. Norppa, T. Sofuni and M. Ishidate, Jr. (1992): Flow cytometric micronucleus test with mouse peripheral erythrocytes. Mutagenesis. 7: 257-264.

66) Torti, V.R., A.J. Cobb, W.A. Wong and B.E. Butterworth (2002): Induction of micronuclei in wild-type and $p53^{(+/-)}$ transgenic mice by inhaled bromodichloromethane. Mutat. Res. 520: 171-178.

67) Fujie, K., T. Aoki and M. Wada (1990): Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutat. Res.242: 111-119.

68) 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.

69) 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.

70) NTP (2007): Toxicology studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in genetically modified (FVB Tg.AC Hemizygous) mice (dermal, drinking water, and gavage studies) and carcinogenicity studies of bromodichloromethane in genetically modified [B6.129-Trp53^{tm1Brd} (N5) haploinsufficient] mice (drinking water and gavage studies). NTP GMM5.

71) Tumasonis, C.F., D.N. McMartin and B. Bush (1987): Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 7: 55-63.

72) Hooth, M.J., K.S. McDorman, S.D. Hester, M.H. George, L.R. Brooks, A.E. Swank and D.C. Wolf (2002): The carcinogenic response of Tsc2 mutant Long-Evans (Eker) rats to a mixture of drinking water disinfection by-products was less than additive. Toxicol. Sci. 69: 322-331.

73) DeAngelo, A.B., D.R. Geter, D.W. Rosenberg, C.K. Crary and M.H. George (2002): The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colons of rats by trihalomethanes administered in the drinking water. Cancer Lett. 187: 25-31.

74) Geter, D.R., M.H. George, T.M. Moore, S. Kilburn, G. Huggins-Clark and A.B. DeAngelo (2004): Vehicle and mode of administration effects on the induction of aberrant crypt foci in the colons of male F344/N rats exposed to bromodichloromethane. J. Toxicol. Environ. Health A. 67: 23-29.

75) Geter, D.R., M.H. George, T.M. Moore, S.R. Kilburn, G. Huggins-Clark and A.B. DeAngelo (2004): The effects of a high animal fat diet on the induction of aberrant crypt foci in the colons of male F344/N rats exposed to trihalomethanes in the drinking water. Toxicol. Lett. 147: 245-252.

76) Coffin, J.C., R. Ge, S. Yang, P.M. Kramer, L. Tao and M.A. Pereira (2000): Effect of trihalomethanes on cell proliferation and DNA methylation in female B6C3F$_1$ mouse liver. Toxicol. Sci. 58: 243-252.

77) Pereira, M.A., W. Wang, P.M. Kramer and L. Tao (2004): DNA hypomethylation induced by non-genotoxic carcinogens in mouse and rat colon. Cancer Lett. 212: 145-151.

78) U.S. EPA (1993): Integrated Risk Information System (IRIS). Bromodichloromethane (CASRN 75-27-4). http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0213.htm

79) 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.

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

81) 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.

82) Do, M.T., N.J. Birkett, K.C. Johnson, D. Krewski, P. Villeneuve and Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2005): Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk. Environ. Health Perspect. 113: 418-424.

83) 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.

84) 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