

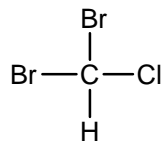
[8] ジブロモクロロメタン

本物質は、第7次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果が公表されているが、新たに環境実測データ（大気）が得られたため、改めて初期評価を行った。

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： 1-209
RTECS 番号： PA6360000
分子式： CHBr_2Cl
分子量： 208.28
換算係数： $1 \text{ ppm} = 8.52 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の比重の重い液体で、揮発性物質である¹⁾。

融点	$-20^\circ\text{C}^2)$ 、 $-22^\circ\text{C}^3)$ 、 $<-20^\circ\text{C}^4)$
沸点	$120^\circ\text{C}(760 \text{ mmHg})^2)$ 、 $121.3\sim 121.8^\circ\text{C}^5)$ 、 $123\sim 125^\circ\text{C}^5)$ 、 $134^\circ\text{C}(760 \text{ mmHg})^3)$ 、 $116\sim 122^\circ\text{C}^4)$
密度	$2.451 \text{ g/cm}^3(20^\circ\text{C})^2)$ 、 $2.4450 \text{ g/cm}^3(15^\circ\text{C})^5)$ 、 $2.38 \text{ g/cm}^3^4)$
蒸気圧	$76 \text{ mmHg}(=1.0 \times 10^4 \text{ Pa})(20^\circ\text{C})^4)$
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)	$2.51 \times 10^3 \text{ mg/1000g}(30^\circ\text{C})^2)$ 、 $2.7 \times 10^3 \text{ mg/L}(20^\circ\text{C})^3)$ 、 $4.4 \times 10^3 \text{ mg/L}(22^\circ\text{C})^4)$ 、 $1.1 \times 10^3 \text{ mg/L}(30^\circ\text{C})^6)$

(3) 環境運命に関する基本的事項

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
好氣的分解
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： $0.058 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸)により計算)

半減期：93日～930日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ 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： $8.01 \times 10^{-4} \text{ L}(\text{分子} \cdot \text{sec})^{-1}$ (25°C、測定値、66.67%(v/v)ジオキサン中)¹⁰

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)：12 (BCFBAF¹¹)により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：84.0 (実測値)¹²

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は、不明である¹³。

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¹⁴。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¹⁵。

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¹⁶。

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、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：209）に指定されている。

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いる。

本物質は、水道水質基準が設定されている。

なお、本物質は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たが、平成26年3月改定の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

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曝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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 25 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量の推計では、下水処理工程の非意図的な生成に伴うトリハロメタンの排出量は推計されておらず、移動体からの排出量も推計されていない。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 25 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	0	27,332	5,426	21,086	-	0	53,844	53,844

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							26,297 (96.2%)				届出	届出外	
水道							1,036 (3.8%)	5,426 (100%)	21,086 (100%)		0%	100%	

本物質の平成 25 年度における環境中への総排出量は、約 54 t となり、すべて届出外排出量であった。

PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭の媒体別配分は「平成 25 年度 PRTR 届出外排出量の推定方法の詳細」³⁾をもとに行った。媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	20,832
水域	33,013
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 25 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった東京都（大気への排出量 1.6 t、公共用水域への排出量 3.2 t）及び大気への排出量が最大であった埼玉県（大気への排出量 1.8 t、公共用水域への排出量 2.7 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	東京都	埼玉県	東京都
大気	79.5	86.9	79.5
水域	19.8	12.6	19.8
土壌	0.1	0.1	0.1
底質	0.6	0.4	0.6

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 2.4 に示す。

また、表流水、湖沼水等を原水とする水道原水の調査結果から集計した結果を表 2.5 に示す。

表 2.4 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 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気 ^{c)}	μg/m ³	—	—	(0.007) ^{c)}	(0.016) ^{c)}	— ^{d)}	0/13	全国	2013	5)
		0.0089	0.0097	(0.007) ^{c)}	0.017	— ^{d)}	1/4	大阪府	2012	6)
		0.0029	0.0048	<0.0018	0.029	0.0018	12/18	全国	2012	7)
室内空気 ⁱ⁾	μg/m ³	—	0.0	—	6.7	— ^{d)}	— ^{d)} /602	全国	2012~2013	8) ^{f), h)}
		—	0.1	—	12	— ^{d)}	— ^{d)} /602	全国	2011~2013	8) ^{g), h)}
		0.27	0.42	<0.1	2.3	0.1	20/24	— ^{d)}	2006	9)
		0.29	0.47	<0.1	3.1	0.1	22/26	— ^{d)}	2005	10)
		—	0.05	—	0.84	— ^{d)}	6/50	全国	2004	11)
食物	μg/g	0.00036	0.00039	<0.00020	0.00080	0.00020	6/10	仙台市	1996	12) ^{g)}
		0.00026	0.00029	<0.00010	0.00056	0.00010	9/10	仙台市	1996	12) ^{f)}
		0.00038	0.00040	0.00027	0.00057	0.00020	3/3	仙台市	1994	13)
飲料水 ^{j)}	μg/L	≤30	<30	<10	30	10~30	325/2953	全国	2012	14)
		<20	<20	<10	40	10~20	373/2985	全国	2011	15)
		<20	<20	<10	40	10~20	343/3016	全国	2010	16)
		<20	<20	<10	40	10~20	328/3019	全国	2009	17)
		<30	<30	<10	30	10~30	349/3007	全国	2008	18)
		<20	<20	<10	40	10~20	380/2981	全国	2007	19)
		<40	<40	<10	40	10~40	361/2849	全国	2006	20)
		<100	<100	<10	30 ^{k)}	10~100	391/2851	全国	2005	21)
		<100	<100	<10	30 ^{k)}	10~100	422/2759	全国	2004	22)
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	1/23	全国	1999	23)
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	23)
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	0.01	<0.01	0.04	0.01	9/17	全国	1999	23)
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	24)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定年度	文献
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	24)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 検出下限値未満のデータには検出下限値に 1/2 を乗じて得られた値を用いて調査地点の算術平均値を算出したため、算出した算術平均値が検出下限値より小さな値となることがある。その様な場合には括弧書きで公表されている。

d) 公表されていない。

e) 過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした大気調査において最大 $0.49 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (2003)²⁵⁾がある。

f) 夏季調査

g) 冬季調査

h) 原著のデータを転記

i) 過去のデータではあるが室内空気において最大 $490 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1997)²⁶⁾がある。

j) クロロホルム、ジブロモメタン、プロモジクロロメタン及びプロモホルムの濃度(平均値)の総和と、総トリハロメタン濃度(平均値)との差が大きい等、不明な点があるデータは除外した。

k) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

表 2.5 水道原水の調査結果

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 ^{b), c)} µg/L	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/34	全国	2012	14)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/39	全国	2011	15)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/45	全国	2010	16)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/44	全国	2009	17)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/38	全国	2008	18)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/37	全国	2007	19)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	2/38	全国	2006	20)
	<10	<10	<10	<10	<i>10</i>	0/40	全国	2005	21)
	<10	<10	<10	10	<i>10</i>	1/45	全国	2004	22)
公共用水域・海水 µg/L									

注：a) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータのみを集計対象とした。

c) クロロホルム、ジブロモメタン、プロモジクロロメタン及びプロモホルムの濃度(平均値)の総和と、総トリハロメタン濃度(平均値)との差が大きい等、不明な点があるデータは除外した。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気、室内空気及び飲料水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	0.0029 µg/m ³ 程度 (2012) (過去のデータではあるが限られた地域で 0.021 µg/m ³ 程度の報告がある (2003))	0.00087 µg/kg/day 程度 (過去のデータではあるが限られた地域で 0.0063 µg/kg/day 程度の報告がある)
	室内空気	0.1 µg/m ³ (2011~2013)	0.03 µg/kg/day
	水質 飲料水	10 µg/L 未満 (2012)	0.4 µg/kg/day 未満
	地下水	過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1999)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満 (1999)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満
	食物	データは得られなかった (過去のデータではあるが限られた地域で概ね 0.00038 µg/g (1994) の報告がある)	データは得られなかった (過去のデータではあるが限られた地域で概ね 0.015 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	0.029 µg/m ³ 程度 (2012) (過去のデータではあるが限られた地域で 0.49 µg/m ³ 程度の報告がある (2003))	0.0087 µg/kg/day 程度 (過去のデータではあるが限られた地域で 0.15 µg/kg/day 程度の報告がある)
	室内空気	12 µg/m ³ (2011~2013)	3.6 µg/kg/day
	水質 飲料水	40 µg/L (2011)	1.6 µg/kg/day
	地下水	過去のデータではあるが 0.01 µg/L 程度 (1999)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.41 µg/L (1999)	過去のデータではあるが 0.016 µg/kg/day
	食物	データは得られなかった (過去のデータではあるが限られた地域で 0.00080 µg/g 程度 (1996) の報告がある)	データは得られなかった (過去のデータではあるが限られた地域で 0.032 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

人の一日曝露量の集計結果を表 2.7 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気の前データから 0.029 µg/m³ 程度となった。また、室内空気の予測最大曝露濃度は 12 µg/m³ となった。なお、過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした環境調査の一般環境大気で 0.49 µg/m³ 程度の報告がある。

経口曝露の予測最大曝露量は、飲料水の前データから算定すると 1.6 µg/kg/day であった。なお、飲料水と過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした食物の前データから算定した一

日曝露量も 1.6 µg/kg/day であった。

表 2.7 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.00087	0.0087
	室内空気	0.03	3.6
水質	飲料水	0.4	1.6
	地下水	(過去のデータではあるが 0.0004)	(過去のデータではあるが 0.0004)
	公共用水域・淡水	(過去のデータではあるが 0.0004)	(過去のデータではあるが 0.016)
食物		{過去のデータではあるが 0.015}	{過去のデータではあるが 0.032}
土壌			
経口曝露量合計		0.4	1.6
	参考値 1	0.015+0.4	1.632
総曝露量		0.00087+0.4	1.6087
	参考値 1	0.01587+0.4	1.6407

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「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、経口曝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) 参考値 1 は、過去の限られた地域を調査対象とした食物データを用いた場合を示す。

5) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.8 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）を設定できるデータは得られなかった。なお、公共用水域の淡水域では過去のデータではあるが 0.41 µg/L、同海水域では過去のデータではあるが 0.04 µg/L 程度となった。また、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、淡水域では最大で 10 µg/L となった。

表 2.8 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満 (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.41 µg/L (1999)]
海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.04 µg/L 程度 (1999)]

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 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 $^{14}\text{CO}_2$ 、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 $^{14}\text{CO}_2$ 、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 分後から 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 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、0.5 mmole/kg 投与で 85.6 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 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romoホルム及びブromo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 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、気中濃度が 5.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、1 時間の遊泳後には気中濃度は 11.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、肺胞内濃度は 1.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 、14~22 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 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、いずれの場合も曝露終了から 10 分後の血中濃度は曝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⁾、曝露量（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°C）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メタノールとなり、中間代謝物のクロロブromoカルボニルを生成する。クロロブromo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romoカルボニルのようなカルボニルハロゲン化合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49.2¹⁰⁾、52.7¹¹⁾、ラットで97.5¹²⁾、116¹¹⁾、脂肪・空気間はラットで1,917¹¹⁾、肝臓・空気間はラットで126¹¹⁾、筋肉・空気間はラットで55.6¹¹⁾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、雌でヘキサ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 群の雄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 群の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 B6C3F₁ 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

った²³⁾。この結果から、NOAEL をラットで 30 mg/kg/day (曝露状況で補正: 21 mg/kg/day)、マウスで 125 mg/kg/day (曝露状況で補正: 89 mg/kg/day) とする。

キ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ 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 (曝露状況で補正: 29 mg/kg/day)、マウスで 50 mg/kg/day (曝露状況で補正: 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 ヶ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 ヶ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は考えられなかった²²⁾。また、Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ 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、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 g/L の濃度で、F₀ 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 g/L 以上の群の雌 (F₀、F_{1b} 親世代) 及び 4 g/L 群の雄 (F₀、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 g/L 群の雌雄のほとんどにみられ、生存率は F_{1b} の 4 g/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 g/L 群にみられ、受胎率 (4 g/L 群の F_{2b} 妊娠時)、同腹仔数 (4 g/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c}、F_{2a}、F_{2b} 妊娠時及び 1 g/L 群の F_{1c} 妊娠時)、出産率 (4 g/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c} 妊娠時)、4 日生存率 (4 g/L 群の F_{1a}、F_{1b}、F_{1c}、F_{2a} 及び 1 g/L 群の F_{1b})、哺育率 (4 g/L 群の F_{2b}、1 g/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 g/L 以上の群、14、21 日の 0.1 g/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、F₀、F_{1b} の雄と無処置の雌を用いた優性致死試験、F₀、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みられなかった²⁷⁾。この結果から、NOAEL を 0.1 g/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歳の既婚女性を対象とし、水道水からのトリハロメタンへの曝露と月経周期との関連を調べた前向き研究では、高濃度曝露群(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曝露と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曝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との間に関連はなかった³²⁾。

なお、これらの疫学研究では曝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報告^{33~35)}、遺伝子突

然変異を誘発しなかった報告^{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 (RL₄)⁴³⁾、ラット赤芽球性白血病細胞 (K₃D、D_{25-1a})^{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、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞 (CCRF-CEM)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B6C3F₁ 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 群で肝細胞癌、肝細胞腺腫+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+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+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 NTP (1985) は結論した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⁾。

CBAx C57B1/6 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 B6C3F₁ マウスの各群にみられた肝細胞腺腫+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 $8.4 \times 10^{-2}/(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$ 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 歳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 歳の小児 491 人、性、年齢、診断時の居住地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、硝酸塩類の平均曝露、累積曝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、年齢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曝露で 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。

経口曝露については、中・長期毒性力) に示したラットの試験から得られた NOAEL 30 mg/kg/day (肝細胞の変性) を曝露状況で補正して 21 mg/kg/day とし、慢性曝露への補正が必要なことから 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。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	0.4 µg/kg/day 未満	1.6 µg/kg/day	2.1 mg/kg/day	ラット	130
	地下水	—	—			—

経口曝露については、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.4 µg/kg/day 未満、予測最大曝露量は 1.6 µg/kg/day であった。無毒性量等 2.1 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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 130 となる。なお、過去のデータではあるが、限られた地域の食物データとして報告 (1996 年) のあった値の最大値は 0.032 µg/kg/day であったが、参考としてこれを飲料水とともに摂取すると仮定しても予測最大曝露量は 1.6 µg/kg/day となり、MOE は 130 となる。

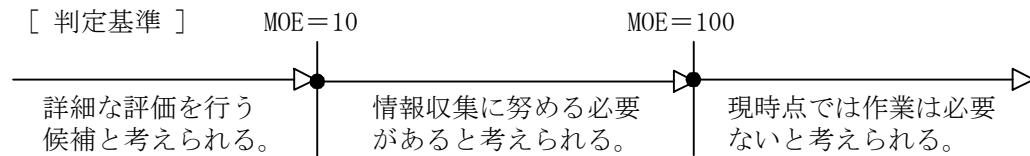
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—
	室内空気	0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$			—

吸入曝露については、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、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると $7 \text{ mg}/\text{m}^3$ となるが、これと一般環境大気中の予測最大曝露濃度 $0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 24,000 となる。また、過去のデータではあるが、限られた地域のデータとして報告 (2003 年) のあった最大値 $0.49 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から参考として MOE を算出すると 1,400 となる。一方、室内空気中の濃度についてみると、予測最大曝露濃度は $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であるため、MOE は 58 となる。このため、一般環境大気については吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。室内空気については、吸入曝露の情報収集等を行う必要性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、魚類及びその他生物）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/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	4,500*	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		9,610*	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		56,000	<i>Isochrysis galbana</i>	コッコリサス藻類	NOEC GRO	3	C	C	4)- 2015035
	○		>112,000	<i>Isochrysis galbana</i>	コッコリサス藻類	EC ₅₀ GRO	3	C	C	4)- 2015035
甲殻類		○	63.2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-1
	○		26,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B* ²	B* ²	2)-1
	○		46,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4)- 2015035
魚類		○	1,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC GRO	41	A	A	2)-2
			27,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	21	B* ³	C	2)-1
	○		79,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ²	B* ²	2)-1
その他	○		65,000	<i>Tetrahymina pyriformis</i>	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

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (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

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献 2)-1 の 0~48 時間の結果に基づき、試験時の初期実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性、採用の可能性ともに「B」とした

*3 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性は「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⁾¹⁾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 (対照区、助剤対照区)、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、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) 100 mg/L を用いて調製された。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時においてそれぞれ設定濃度の 74.0~75.9%及び 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 (EC₅₀) は 9,610 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 4,500 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾¹⁾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 (対照区、助剤対照区)、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、CaCO₃ 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%を維持していた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 26,500 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

また、環境庁²⁾¹⁾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 (対照区、助剤対照区)、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、CaCO₃ 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⁾¹⁾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 (対照区、助剤対照区)、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、CaCO₃ 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%を維持していた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 79,300 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及

び採用の可能性は「B」とした。

また、環境省²⁾²⁾は OECD テストガイドライン No.210 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式 (5 倍容量換水/日) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10 mg/L (公比約 2) であった。試験用水には硬度 32 mg/L の脱塩素水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験を通して設定濃度の 84~118% であった。毒性値の算出には、実測濃度 (0、3、6、10、14、17、20、24、27、31、33、39、41 日目の算術平均値) が用いられ、成長阻害 (稚魚の全長又は体重) に関する 41 日間無影響濃度 (NOEC) は 1,100 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	9,610 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	26,500 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	79,300 µg/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 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。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	4,500 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	63.2 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	41 日間 NOEC (成長阻害)	1,100 µg/L

アセスメント係数：10 [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 (甲殻類の 63.2 µg/L) をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 6.3 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 6.3 µg/L を採用する。

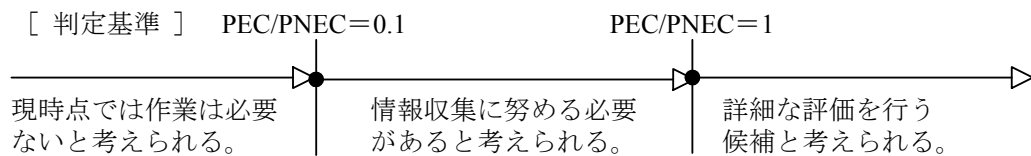
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満 (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.41 µg/L (1999)]	6.3 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L未満程度 (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.04 µg/L程度 (1999)]		—

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



本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、リスクの判定はできなかった。

仮に本物質の表流水、湖沼水及びダム湖水を原水とする水道原水の測定結果 10 µg/L を淡水域の PEC とすると、PNEC との比は 1 よりも大きな値となる。また、PRTR 届出外排出量の推計では、下水処理の工程で非意図的に生成されるトリハロメタンの排出量が推計されていない。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、環境中濃度の測定が必要と考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 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. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.152.
- 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 Environmental Conditions, Journal of Physical and Chemical Reference Data, **7**(2):
383-415.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAFWIN™v.3.01.
- 12) 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.
- 13) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物
質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合
(第4回)(2008) : 参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 14) 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).
- 15) (社)日本水道協会 (2001) : 上水道試験法解説編 2001 年版 : 668-674.
- 16) Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2015.5.19 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 25 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (<http://www.nite.go.jp/chem/prtr/25lawtotal/2013a3-1.csv>, 2015.3.6 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 25 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH25/syosai.html>, 2015.3.6 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2015) : 平成 25 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果) .
- 6) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2014) : 平成 24 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果) .
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 8) 内山茂久, 稲葉洋平 (2013) : 室内空気中に存在するガス状化学物質の全国実態調査.平成 23 年度～平成 24 年度 総合研究報告書 シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と改善対策に関する研究. 26-40.
- 9) (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).
- 10) (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).
- 11) Toshiko Tanaka-Kagawa et al. (2005): Survey of Volatile Organic Compounds found in Indoor and Outdoor Air Samples from Japan. Bull. Natl. Inst. Health Sci. 123: 27-31.
- 12) 山田信之, 梶直貴, 星崎早苗, 高畑寿太郎, 玉川勝美, 加藤丈夫 (1997) : 陰膳方式による揮発性有機化合物の一日摂取量調査 (第 2 報) . 仙台市衛生研究所報. 26:135-142.
- 13) 山田信之, 佐藤尚美, 高畑寿太郎, 玉川勝美, 加藤丈夫 (1996) : 陰膳方式による揮発性有機化合物の一日摂取量調査. 仙台市衛生研究所報. 24:125-133.
- 14) (社)日本水道協会 (2014) : 平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 15) (社)日本水道協会 (2013) : 平成 23 年度水道統計 水質編 第 94-2 号.
- 16) (社)日本水道協会 (2012) : 平成 22 年度水道統計 水質編 第 93-2 号.
- 17) (社)日本水道協会 (2011) : 平成 21 年度水道統計 水質編 第 92-2 号.
- 18) (社)日本水道協会 (2010) : 平成 20 年度水道統計 水質編 第 91-2 号.
- 19) (社)日本水道協会 (2009) : 平成 19 年度水道統計 水質編 第 90-2 号.
- 20) (社)日本水道協会 (2008) : 平成 18 年度水道統計 水質編 第 89-2 号.
- 21) (社)日本水道協会 (2007) : 平成 17 年度水道統計 水質編 第 88-2 号.
- 22) (社)日本水道協会 (2006) : 平成 16 年度水道統計 水質編 第 87-2 号.
- 23) 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.
- 24) 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.

- 25) 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, 山口県環境研所報, 45: 60-63.
- 26) 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.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mink FL, Brown TJ, Rickabaugh J. (1986): Absorption, distribution and excretion of 14C-trihalomethanes in mice and rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 37: 752-758.
- 2) da Silva, ML, Charest-Tardif G, Krishnan K, Tardif R. (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, Fantuzzi G, Righi E, Predieri G. (1998): Blood and breath analyses as biological indicators of exposure to trihalomethanes in indoor swimming pools. *Sci Total Environ.* 217: 155-163.
- 4) Backer LC, Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, Kieszak SM, Wooten JV. (2000): Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 10: 321-326.
- 5) Prah JD, Blount B, Cardinali FL, Ashley DL, Leavens T, Case MW. (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, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP. (2002): Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 184: 19-26.
- 7) Stevens JL, Anders MW. (1981): Metabolism of haloforms to carbon monoxide. IV. Studies on the reaction mechanism in vivo. *Chem Biol Interact.* 37: 365-374.
- 8) Pankow D, Damme B, Wünscher U, Bergmann K. (1997): Chlorodibromomethane metabolism to bromide and carbon monoxide in rats. *Arch Toxicol.* 71: 203-210.
- 9) DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM, Pegram RA. (1997): Glutathione S-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by halomethanes in Salmonella. *Environ Mol Mutagen.* 30: 440-447.
- 10) Batterman S, Zhang L, Wang S, Franzblau A. (2002): Partition coefficients for the trihalomethanes among blood, urine, water, milk and air. *Sci Total Environ.* 284: 237-247.
- 11) Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH, Andersen ME. (1989): Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol.* 98: 87-99.
- 12) Béliveau M, Charest-Tardif G, Krishnan K. (2001): Blood:air partition coefficients of individual and mixtures of trihalomethanes. *Chemosphere.* 44: 377-381.
- 13) Aida Y, Takada K, Momma J, Saito M, Yasuhara K, Uchida O, Kobayashi K. (1987): Acute and subacute toxicities of three trihalomethanes in rats (I). *J Toxicol Sci.* 12: 585.

- 14) Chu I, Secours V, Marino I, Villeneuve DC. (1980): The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 52: 351-353.
- 15) Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. (1978): The toxicity of some halomethanes in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 44: 213-215.
- 16) Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffmann BM, White KL Jr, Page DG, Barnes DW, Borzelleca JF. (1982): Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect.* 46: 117-126.
- 17) Condie LW, Smallwood CL, Laurie RD. (1983): Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem Toxicol.* 6: 563-578.
- 18) Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Becking GC, Valli VE. (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, Villeneuve DC, Secours VE, Becking GC, Valli VE. (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, Takada K, Uchida O, Yasuhara K, Kurokawa Y, Tobe M. (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 FB, Robinson M, Condie LW, York RG. (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 B6C3F1 mice (Gavage Studies). Technical report series No. 282.
- 24) Tobe M, Suzuki Y, Aida K et al. (1982): Studies on the chronic oral toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane. Unpublished interagency 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 JA, Villeneuve DC, Chu I, Valli VE. (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 JF, Carchman RA. (1982): Effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. EPA 600/1-82-009. NTIS/PB82-259847.
- 28) Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, Hanson JW. (1992): The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology.* 3: 407-413.

- 29) Waller K, Swan SH, DeLorenze G, Hopkins B. (1998): Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology*. 9: 134-140.
- 30) Windham GC, Waller K, Anderson M, Fenster L, Mendola P, Swan S. (2003): Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function. *Environ Health Perspect*. 111: 935-941; discussion A409.
- 31) Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, Overstreet JW, Swan SH. (2003): Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. *Epidemiology*. 14: 650-658.
- 32) Shaw GM, Ranatunga D, Quach T, Neri E, Correa A, Neutra RR. (2003): Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology*. 14: 191-199.
- 33) Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds: *Progress in genetic toxicology*. Vol.2. *Developments in toxicology and environmental science*,: 249-258.
- 34) Varma MM, Ampy FR, Verma K, Talbot WW. (1988): In vitro mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. *J Appl Toxicol*. 8: 243-248.
- 35) Landi S, Hanley NM, Warren SH, Pegram RA, DeMarini DM. (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, Gauthier L, Erb F, Marzin D. (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, Urano K, Utsumi H. (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J Health Sci*. 48: 545-554.
- 38) Benigni R, Andreoli C, Conti L, Tafani P, Cotta-Ramusino M, Carere A, Crebelli R. (1993): Quantitative structure-activity relationship models correctly predict the toxic and aneuploidizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis* 8: 301-305.
- 39) Nestman ER, Lee EG. (1985): Genetic activity in *Saccharomyces cerevisiae* of compounds found in effluents of pulp and paper mills. *Mutat Res* 155:53-60.
- 40) McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1991): Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay: V. 27 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 17: 196-219.
- 41) Honma M, Hayashi M, Shimada H, Tanaka N, Wakuri S, Awogi T, Yamamoto KI, Kodani N, Nishi Y, Nakadate M, Sofuni T. (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, Koizumi A. (1983): Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro and mouse bone marrow cells in vivo. *Environ Res*. 32: 72-79.
- 43) Solti RC. (1984): Sister chromatid exchange induction potential of the halogenated hydrocarbons produced during water chlorination. *Chromosome Inf Serv*. 37: 17-19.

- 44) Fujie K, Aoki T, Ito Y, Maeda S. (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, Aoki T. (1991): Four major trihalomethanes as inducers of sister-chromatid exchanges in vitro. *Mutat Res.* 253: 244-245.
- 46) Sofuni T, Honma M, Hayashi M, Shimada H, Tanaka N, Wakuri S, Awogi T, Yamamoto KI, Nishi Y, Nakadate M. (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, Yamakage K, Kusakabe H, Wakuri S, Asakura M, Noguchi T, Sugiyama T, Shimada H, Nakayama S, Kasahara Y, Takahashi Y, Miura KF, Hatanaka M, Ishidate M Jr, Morita T, Watanabe K, Hara M, Odawara K, Tanaka N, Hayashi M, Sofuni T. (1996): Re-evaluation of chromosomal aberration induction on nine mouse lymphoma assay 'unique positive' NTP carcinogens. *Mutat Res.* 369: 243-252.
- 48) Geter DR, Chang LW, Hanley NM, Ross MK, Pegram RA, DeAngelo AB. (2004): Analysis of in vivo and in vitro DNA strand breaks from trihalomethane exposure. *J Carcinog.* 3: 2.
- 49) Fujie K, Aoki T. (1991): Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res.* 252: 85-86.
- 50) Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr. (1988): Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol.* 26: 487-500.
- 51) Stocker KJ, Statham J, Howard WR, Proudlock RJ. (1997): Assessment of the potential in vivo genotoxicity of three trihalomethanes: Chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis.* 12:169-173.
- 52) Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Daniel FB. (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 VM, Donchenko AI, Korolev AA. (1987): Experimental study of the carcinogenicity of dichlorobromomethane and dibromochloromethane formed during the chlorination of water. *Gig Sanit.* (1): 19-21.(in Russian).
- 54) U.S. EPA (2003): Integrated Risk Information System. Dibromochloromethane (CASRN 124-48-1) (https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0222_summary.pdf, 2015.12.14 現在).
- 55) Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH, Folsom AR. (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, Olson E, Jacques L, Ayotte P. (2001): Drinking water contaminants and childhood leukemia. *Epidemiology.* 12: 13-19.
- 57) Infante-Rivard C, Amre D, Sinnett D. (2002): GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* 110: 591-593.

- 58) Bove GE Jr, Rogerson PA, Vena JE. (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 GE Jr, Rogerson PA, Vena JE. (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 「ECOTOX」

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) 環境省（庁）データ

1. 環境庁 (1996) : 平成 7 年度生態影響試験
2. 環境省 (2009) : 平成 20 年度生態影響試験

3) 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

4) その他

2015035 : Fisher, D., L. Yonkos, G. Ziegler, E. Friedel, and D. Burton (2014): Acute and Chronic Toxicity of Selected Disinfection Byproducts to *Daphnia magna*, *Cyprinodon variegatus*, and *Isochrysis galbana*. *Water Research* 55 : 233-244.