

## [12] ブロモジクロロメタン

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： 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：1-381 RTECS 番号： PA5310000 分子式： CHBrCl <sub>2</sub> 分子量： 163.83 換算係数： 1 ppm = 6.70 mg/m <sup>3</sup> (気体、25°C) 構造式： $\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{Br}-\text{C}-\text{Cl} \\   \\ \text{H} \end{array}$
--

#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で、揮発性物質である<sup>1)</sup>。

融点	-56.0°C <sup>2)</sup> 、-55°C <sup>3), 4)</sup>
沸点	90°C(760 mmHg) <sup>2)</sup> 、87°C(760 mmHg) <sup>3)</sup> 、90°C <sup>4)</sup> 、88.4~88.6°C <sup>5)</sup> 、91~92°C <sup>5)</sup>
密度	1.980 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	50 mmHg (=6.7×10 <sup>3</sup> Pa) (20°C) <sup>3), 4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.00 <sup>3)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	3.00×10 <sup>3</sup> mg/1000g (30°C) <sup>2)</sup> 、3.032×10 <sup>3</sup> mg/L (30°C) <sup>6)</sup> 、4.7×10 <sup>3</sup> mg/L (22°C) <sup>7)</sup>

#### (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 <u>好氣的分解</u> 分解率： BOD、TOC、GC の平均値 35% (試験期間：1 週間、被験物質濃度：5 mg/L) <sup>8)</sup> BOD、TOC、GC の平均値 34% (試験期間：1 週間、被験物質濃度：10 mg/L) <sup>8)</sup> 化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：0.078×10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>9)</sup> により計算)
---

半減期：68日～680日（OHラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm<sup>3</sup><sup>10</sup>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： $1.60 \times 10^{-3}$  L(分子・sec)<sup>-1</sup> (25℃、測定値、66.67%(v/v)ジオキサン中)<sup>11</sup>

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)：9.7（BCFWIN<sup>12</sup>により計算）

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：32（KOCWIN<sup>13</sup>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<sup>14</sup>。

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<sup>15</sup>。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<sup>16</sup>。

廃水、冷却水の塩素処理で非意図的に生成するとされている<sup>17</sup>。

#### ② 用途

本物質は意図せずに生成される物質で、用途に関する情報はない<sup>1</sup>。

### (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：381）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<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>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	19,942	7,570	29,579	-	0	57,091	57,091

業種等別排出量(割合)						総排出量の構成比(%)							
下水道業						18,520 (92.9%)					届出	届出外	
水道						1,422 (7.1%)	7,570 (100%)	29,579 (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、57 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」<sup>3)</sup>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	37,954
水域	19,137
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<sup>4)</sup>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、大気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 4.2 t、公共用水域への排出量 1.8 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	東京都	東京都
大気	80.4	80.4	80.4
水域	19.3	19.3	19.3
土壌	0.1	0.1	0.1
底質	0.3	0.3	0.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

### (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 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	—	(0.0091) <sup>e)</sup>	(0.014) <sup>e)</sup>	— <sup>d)</sup>	0/9	全国	2013	5)
		<b>0.0042</b>	0.0066	<0.0024	<b>0.033</b>	0.0024	13/18	全国	2012
室内空気	μg/m <sup>3</sup>	0.13	0.036	0.22	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)/21</sup>	仙台市	1994	7) <sup>e)</sup>
		—	—	0.48	— <sup>d)</sup>	5/6	仙台市	1994	8)
食 物	μg/g	0.00068	0.00015	0.0013	0.00010	10/10	仙台市	1996	9)
		0.00061	0.00062	0.00056	0.00067	0.00010	仙台市	1994	10)
飲料水 <sup>f)</sup>	μg/L	<10	<1	<b>28</b>	1~10	2408/3480	全国	2012	11)
		<b>&lt;12</b>	<1	26	1~12	2455/3500	全国	2011	12)
		<11	<1	26	1~11	2382/3518	全国	2010	13)
		<20	<1	25	1~20	2322/3439	全国	2009	14)
		<17	<1	24	1~17	2302/3426	全国	2008	15)
		<21	<1	24	1~21	2349/3441	全国	2007	16)
		<10	<1	31	1~10	2256/3326	全国	2006	17)
		<30	<1	28 <sup>g)</sup>	1~30	2238/3321	全国	2005	18)
		<30	<1	29 <sup>g)</sup>	1~30	2205/3213	全国	2004	19)
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	0.02	0.01	2/23	全国	1999	20)
土 壤	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L	0.0054	<0.004	0.052	0.004	3/7	愛知県	2014	21)
		0.0083	<0.004	0.051	0.004	5/7	愛知県	2013	22)
		0.036	0.027	0.067	— <sup>d)</sup>	4/4	川崎市	2013	23)
		<b>&lt;0.004</b>	<0.004	<b>&lt;0.004<sup>h)</sup></b>	0.004	0/1	北海道	2006	24)
		0.011	0.029	<0.01	0.68	55/130	全国	1999	20)
公共用水域・海水	μg/L	<0.004	<0.004	0.005	0.004	1/3	愛知県	2014	21)
		<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/3	愛知県	2013	22)
		0.020	<0.014	0.038	0.014	2/3	川崎市	2013	23)
		<b>&lt;0.004</b>	<0.004	<b>0.011</b>	0.004	2/4	山口県、 福岡県	2006	24)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.03	3/17	全国	1999	20)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
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	25)
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.0012	<0.0012	<0.0012	<0.0012	0.0012	0/3	川崎市	2013	23)
	<0.0006	<0.0006	<0.0006	<0.0006	0.0006	0/5	全国	2006	24)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	25)

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ているため、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) 原著のデータを転記。

f) クロロホルム、ジプロモメタン、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。

g) 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。

h) 統一の検出下限値未満の値として 0.0039 µg/L が得られている。

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 <sup>a)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 <sup>b), c)</sup> µg/L	<4	<4	<1	11	1~4	5/41	全国	2012	11)
	<8	<8	<1	4	1~8	4/41	全国	2011	12)
	<4	<4	<1	4	1~4	2/48	全国	2010	13)
	<3	<3	<1	4	1~3	2/48	全国	2009	14)
	<3	<3	<1	27	1~3	5/45	全国	2008	15)
	<3	<3	<1	13	1~3	6/44	全国	2007	16)
	<3	<3	<1	30	1~3	7/51	全国	2006	17)
	<10	<10	<1	16	1~10	4/45	全国	2005	18)
	<10	<10	<1	18	1~10	3/52	全国	2004	19)
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、ジプロモメタン、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、飲料水及び公共用水域・淡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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、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	0.0042 µg/m <sup>3</sup> 程度 (2012)	0.0013 µg/kg/day 程度
	室内空気	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 0.13 µg/m <sup>3</sup> 程度の報告がある (1995)）	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 0.039 µg/kg/day 程度の報告がある）

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	水質 飲料水	12 µg/L 未満 (2011)	0.48 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 (1999)	過去のデータであるが 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
均	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 0.00068 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 0.027 µg/kg/day 程度の報告がある)
	土 壤	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	0.033 µg/m <sup>3</sup> 程度 (2012)	0.0099 µg/kg/day 程度
	室内空気	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 0.48 µg/m <sup>3</sup> 程度の報告がある (1994))	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 0.14 µg/kg/day 程度の報告がある)
	水質 飲料水	28 µg/L (2012)	1.1 µg/kg/day
	地下水	過去のデータではあるが 0.02 µg/L 程度 (1999)	過去のデータではあるが 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 (過去のデータではあるが限られた地域で 0.0013 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 0.052 µg/kg/day 程度の報告がある)
	土 壤	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、一般環境大気のデータから 0.033 µg/m<sup>3</sup> 程度となった。なお、室内空気については、過去の限られた地域を調査対象としたデータから最大 0.48 µg/m<sup>3</sup> 程度の報告がある。

経口曝露の予測最大曝露量は、飲料水のデータから算定すると 1.1 µg/kg/day、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.00016 µg/kg/day 未満の報告があった。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データから算定した一日曝露量は 1.2 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	0.0013	0.0099
	室内空気	{過去のデータではあるが 0.039}	{過去のデータではあるが 0.14}
水 質	飲料水	0.48	1.1
	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 0.0008)
	公共用水域・淡水	0.00016	0.00016
食 物		{過去のデータではあるが 0.027}	{過去のデータではあるが 0.052}
土 壤			
経口曝露量合計	ケース 1	0.48	1.1
	ケース 2	0.00016	0.00016
	参考値 1	0.027+0.48	1.152
	参考値 2	0.027+0.00016	0.052+0.00016

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
総曝露量	ケース 1	0.0013+ <u>0.48</u>	1.1099
	ケース 2	0.0013+ <u>0.00016</u>	0.0099+ <u>0.00016</u>
	参考値 1	0.0283+ <u>0.48</u>	1.1619
	参考値 2	0.0283+ <u>0.00016</u>	0.0619+ <u>0.00016</u>

- 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) ケース 1 は飲料水を、ケース 2 は公共用水域・淡水を摂取していると仮定して計算したもの  
 5) 参考値 1 及び参考値 2 は、それぞれケース 1、ケース 2 に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  
 6) 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。限られた地域を対象とした環境調査において、公共用水域の淡水域では概ね 0.067 µg/L の報告があり、海水域では概ね 0.038 µg/L の報告がある。なお、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 11 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	0.004 µg/L 未満の報告がある (2006) [限られた地域で概ね 0.036 µg/L の報告がある (2013)]	0.004 µg/L 未満の報告がある (2006) [限られた地域で概ね 0.067 µg/L の報告がある (2013)]
海水	概ね 0.004 µg/L 未満 (2006) [限られた地域で概ね 0.020 µg/L の報告がある (2013)]	概ね 0.011 µg/L (2006) [限られた地域で概ね 0.038 µg/L の報告がある (2013)]

- 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

$^{14}\text{C}$ 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  $^{14}\text{CO}_2$ 、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  $^{14}\text{CO}_2$ 、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<sup>1)</sup>。また、ラットでは血液中での代謝もみられた<sup>2)</sup>。

$^{14}\text{C}$ 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  $^{14}\text{CO}_2$ 、3~5%が  $^{14}\text{CO}$  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  $^{14}\text{CO}_2$  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<sup>3)</sup>。

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 分後には血液中での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・哺育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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

ヒトでは、ボランティア（10 人）に  $^{13}\text{C}$ でラベルした本物質の水溶液 36  $\mu\text{g/L}$  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 時間後には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曝露（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、曝露終了時には平均 90.5 ng/L であった。曝露後の消失は 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、曝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、経皮曝露の 10 人中 6 人で曝露後の尿の変異原性レベルは 2 倍以上高かった<sup>6)</sup>。

ボランティア（31 人）に 10 分間のシャワー又は入浴、10 分間かけての水道水 1 L 飲用の結果、10 分後の血液中の本物質濃度はそれぞれ 19.4、17.0、3.8  $\mu\text{g/mL}$  で、シャワーが最も高く、飲用が最も低かった<sup>7)</sup>。本物質の水質濃度が 2.3  $\mu\text{g/L}$ 、気中濃度が 10.5  $\mu\text{g/m}^3$  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  $\mu\text{g/m}^3$  であったが、1 時間の遊泳後には気中濃度は 20.0  $\mu\text{g/m}^3$ 、肺胞内濃度は 6.5  $\mu\text{g/m}^3$  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<sup>8)</sup>。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<sup>9,10)</sup>。

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<sup>6)</sup>、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<sub>2</sub> へと代謝される<sup>6,11)</sup>。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<sup>12,13)</sup>。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<sup>13)</sup>。

## (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<sup>14)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	430 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	400 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	40 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	35 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	20.5 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	450 mg/kg
マウス	経口	TDL <sub>0</sub>	50 mg/kg
ラット	吸入	TCL <sub>0</sub>	100 ppm(670 mg/m <sup>3</sup> ) (4 hr)
マウス	吸入	LCL <sub>0</sub>	450 mg/m <sup>3</sup>

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

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<sup>15)</sup>、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<sup>16)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> 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/kg/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<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL をラットの雌雄で 75 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 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<sup>18)</sup>。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<sub>1</sub> 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 以上の群では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<sup>17, 19)</sup>。この結果から、LOAEL をラットの雌雄で 50 mg/kg/day (曝露状況で補正: 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 ヶ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 ヶ月後、雌は 12 ヶ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  $\gamma$ -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 ヶ月後の検査では 0.22% 群の雌雄でのみ認められた変化であった。なお、雌雄の腎臓には投与に関連した影響はなかった<sup>20)</sup>。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<sub>1</sub> 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<sup>21)</sup>。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<sub>1</sub> 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<sup>22)</sup>。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<sup>+/+</sup>)をヘテロ欠損させたノックアウトマウス(p53<sup>+/-</sup>)の雄各 6 匹を 1 群とし、FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)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、いずれのタイプも 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<sup>+/+</sup>)は 2/6、1/6、3/6 匹、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)は 1/6、3/6、6/6 匹、FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)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<sup>+/-</sup>)は上限の 30 ppm でも死亡はなかった。FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 10 ppm 以上の群で肝臓相対重量、FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)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<sup>+/+</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 10 ppm 以上の群で腎症、尿細管の変性、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)及び C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)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<sup>+/+</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 10 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)及び C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)は 30 ppm 以上の群で小葉中心性の変性、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)は 100 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)は 150 ppm 群で壊死がみられ、BrdU 陽性細胞率は C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 30 ppm 以上の群、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)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<sup>23,24)</sup>。この結果から、NOAEL を 1 ppm（曝露状況で補正：0.25 ppm）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<sup>+/-</sup>)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<sup>+/-</sup>)で 1/6 匹、FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)で 4/6 匹、FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)で 2/6 匹が死亡したが、C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)で死亡はなかった。軽度ではあるが、有意な体重増加の抑制が 30 ppm 群の C57BL/6 マウス(p53<sup>+/+</sup>)でみられ、30 ppm 群の C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)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 週間曝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<sup>+/-</sup>)、FVB/N マウス(p53<sup>+/+</sup>)及び FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 30 ppm 群で有意に高かったが、上記の 1 週間曝露時と比べると 1/6 程度しかなかった。肝臓では FVB/N マウス(p53<sup>+/-</sup>)の 10 ppm 以上の群及び C57BL/6 マウス(p53<sup>+/-</sup>)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曝露濃度を 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<sup>-/-</sup>)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ただけであった<sup>23,24)</sup>。3 週間の試験結果から、NOAEL を 3 ppm (曝露状況で補正 : 0.75 ppm) 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<sup>25)</sup>。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/day) 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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。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<sup>28)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

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差はなかった<sup>28)</sup>。

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ると、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 (受容体作動物質) 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<sup>29)</sup>。

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攪乱や黄体形成ホルモンに応答する黄体機能の攪乱によるものと考えられた<sup>5)</sup>。

カ) Sprague-Dawley ラット雌及び New Zealand White 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<sup>30)</sup>。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世代試験では、F<sub>0</sub>及び F<sub>1</sub>の 0.015%以上の群で飲水量の低下とこれに伴う死亡（F<sub>1</sub>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<sub>1</sub> 雄及び 0.045%群の F<sub>1</sub> 雌で性成熟の有意な遅延（雄：包皮分離、雌：膣開通）を認め、0.045%群の F<sub>1</sub> 雌では発情期の延長（有意差なし）もみられたが、この影響は体重増加の抑制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<sup>31)</sup>。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romoホルム、ジブromo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 杯以上飲んでいて妊婦で、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 杯以上飲んでいて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<sup>32)</sup>。

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、ハロ酢酸等の曝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<sup>33)</sup>。

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、女性の年齢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、これらの物質の曝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<sup>34)</sup>。
- 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曝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  $\mu\text{g/L}$  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  $\mu\text{g/L}$  未満の群に対して、20  $\mu\text{g/L}$  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<sup>35)</sup>。
- 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  $\mu\text{g/L}$  未満の群に対して、20  $\mu\text{g/L}$  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、母親の年齢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  $\mu\text{g/L}$  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<sup>36)</sup>。
- 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 パーセント未満の新生児）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<sup>37)</sup>。
- 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<sup>38)</sup>。
- 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曝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romok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<sup>39)</sup>。

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曝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、本物質の曝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<sup>40)</sup>。

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攪乱し、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たと考えられた<sup>41,42)</sup>。

### (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 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質群 B 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<sup>43, 44, 45)</sup>、S9 無添加のネズミチフス菌<sup>46, 47, 48)</sup> 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<sup>17, 49~52)</sup> もあった。S9 添加、無添加の大腸菌<sup>52)</sup>、S9 無添加の酵母<sup>53)</sup>、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>17, 54, 55)</sup> 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細胞 (CHO)<sup>17, 56)</sup> 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<sub>3</sub>D)<sup>57)</sup> 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)<sup>43)</sup> 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<sub>4</sub>)<sup>58)</sup>、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞 (CCRF-CEM)<sup>58)</sup>、S9 無添加のヒトリンパ球 (初代培養)<sup>59)</sup> 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<sup>17,56)</sup>、S9 無添加の FAF 細胞<sup>43)</sup> 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<sup>60)</sup>。ヒトの肺上皮細胞 (初代培養)<sup>61)</sup>、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞 (CCRF-CEM)<sup>62)</sup> で DNA 傷害<sup>61)</sup>、ラット及びヒトの腎臓細胞 (初代培養) で DNA 傷害及び小核<sup>63)</sup> 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<sup>62)</sup>。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄<sup>22,64)</sup>、経口投与<sup>22)</sup> 又は腹腔内投与<sup>65)</sup> 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<sup>63)</sup>、吸入曝露したマウスの骨髄及び末梢血赤血球<sup>66)</sup> 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<sup>67)</sup>、経口投与したラットの腎臓で DNA 傷害<sup>63)</sup>、マウスの骨髄で姉妹染色分体交換<sup>59)</sup> 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<sup>68)</sup>、肝臓<sup>62)</sup>、腎臓<sup>62,69)</sup>、十二指腸<sup>62)</sup> 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<sup>70)</sup>。

## ○ 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)、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、下垂体腺腫、乳腺腺腫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<sup>71)</sup>。

Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> 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+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+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+腺癌、雌の 75 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+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<sub>1</sub> 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<sup>17,19)</sup>。この結果から、雌雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウスに対する発がん性の明瞭な証拠があったと NTP (1987) は結論した<sup>17)</sup>。

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<sup>20)</sup>。

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<sub>1</sub> マウス雄 78 匹を 1 群として 0、0.005、0.025、0.05%の濃度で飲水に添加して 100 週間投与（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+癌、0.035%群で肝細胞腺腫+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+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<sup>21)</sup>。

Fischer 344 ラット雄及び B6C3F<sub>1</sub> 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+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<sup>22)</sup>。この結果から、雄の Fischer 344 ラット、雌の B6C3F<sub>1</sub> 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いた可能性、腫瘍発生時の体重の差が指摘されている<sup>22)</sup>。

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<sup>+/-</sup>) 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-TgN(*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-*Trp53*(N12)<sup>tm1Bnd(+/-)</sup>）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/day 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<sup>70)</sup>。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<sup>72)</sup>。

雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> 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巢（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<sub>1</sub> 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<sup>73)</sup>。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<sup>74,75)</sup>、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<sup>75)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sup>76)</sup>。また、雄の Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> 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<sup>77)</sup>。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<sup>77)</sup>。

なお、U.S.EPA（1993）は雄の B6C3F<sub>1</sub> 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＋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  $6.2 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$  と算出している<sup>78)</sup>。

## ○ 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<sup>79)</sup>。

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<sup>80,81)</sup>。

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曝露と膵臓がんとの関連を検討した。その結果、高濃度の曝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認められなかった<sup>80)</sup>。

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、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)で辛うじて有意であった<sup>83)</sup>。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、ブロモ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<sup>84)</sup>。

#### (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。

経口曝露については、中・長期毒性エ)に示した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。

吸入曝露については、中・長期毒性キ)に示したマウスの試験から得られたNOAEL 1 ppm(尿細管の変性など)を曝露状況で補正して0.25 ppm(1.7 mg/m<sup>3</sup>)とし、慢性曝露への補正が必要なことから10で除した0.17 mg/m<sup>3</sup>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	0.48 µg/kg/day 未満	1.1 µg/kg/day	0.61 mg/kg/day	ラット	11
	公共用水域・淡水	0.00016 µg/kg/day 未満の報告	0.00016 µg/kg/day 未満の報告			76,000 超

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0.48 µg/kg/day 未満、予測最大曝露量は1.1 µg/kg/dayであった。無毒性量等0.61 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、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11となる。また、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに0.00016 µg/kg/day 未満の報告であり、

予測最大曝露量から求めた MOE は 76,000 超となる。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 0.052  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  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た予測最大曝露量は 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となり、MOE は 10 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、情報収集に努める必要があると考えられる。

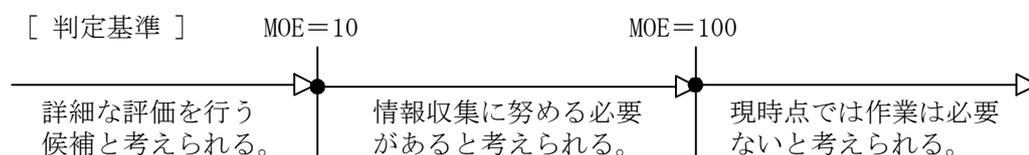
表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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	0.0042 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.033 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.17 $\text{mg}/\text{m}^3$ マウス	100
	室内空気	—	—		—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は 0.0042  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度、予測最大曝露濃度は 0.033  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であった。無毒性量等 0.17  $\text{mg}/\text{m}^3$  と予測最大曝露濃度から、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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 100 となる。

一方、室内空気中の濃度についてみると、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（1994 年）のあった値の最大値は 0.48  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であり、参考としてこれから算出した MOE は 7 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、現時点では作業は必要ないと考えられる。室内空気の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を行う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		○	<b>802</b> *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		<b>11,600</b> *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類		○	791	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	C*2	2)-1
		○	<b>2,170</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-2
	○		<b>29,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)-1
魚類			8,620	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	21	A	C	2)-1
	○		<b>28,200</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)-1
	○		72,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-62081
その他	○		<b>64,000</b>	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC <sub>50</sub> DVP	4	B	B	4)-2015046
	○		240,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC <sub>50</sub> GRO	1	B	C	1)-11258
	○		424,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)-2015046

**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<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

DVP (Development): 発生 (ここでは胚の催奇形性)、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 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

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<sup>2)1)</sup>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)、0.512、1.28、3.20、8.0、20.0 mg/L (公比 2.5) であった。試験溶液の調製にはジメチルスルホキシド (DMSO) 100 mg/L が用いられた。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 60.9~65.5%及び 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た。0~48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 11,600 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 802 µg/L であった<sup>3)</sup>。

### 2) 甲殻類

環境庁<sup>2)1)</sup>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 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、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<sub>3</sub> 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<sub>50</sub>)は、設定濃度に基づき 29,000 µg/L であった。

また、環境省<sup>2)2)</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (2008) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.30、0.95、3.0、9.5、30 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には、硬度 250 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、0、6、13、20 日目の換水後において設定濃度の 70~86%、1、7、14、21 日目の換水前において設定濃度の 49~71%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、時間加重平均値に基づき 2,170 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)1)</sup>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 (対照区)、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<sub>3</sub> 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<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 28,200 µg/L であった。

### 4) その他の生物

Brennan ら<sup>4)2015046</sup>は、米国 ASTM の試験方法 (FETAX, ASTM E 1439-98, 1998) に準拠し、ア

フリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚発生毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、25、50、75、150、250、350、450、550 mg/L であった。試験用水には、酸素を処理した FETAX 溶液が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 15% 以下であった。胚の催奇形性に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 64,000 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 <sub>50</sub> (生長阻害)	11,600 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	29,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	28,200 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 EC <sub>50</sub> (胚の催奇形性)	64,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値 (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 116 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)	802 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	2,170 µg/L

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

2つの毒性値うち、小さい方 (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。

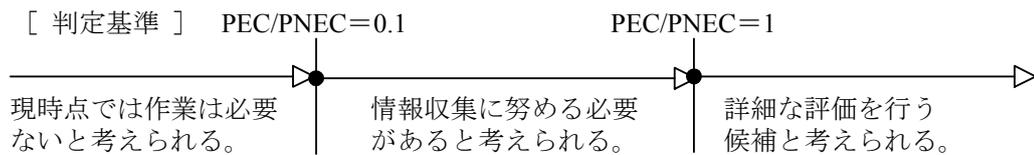
本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 8.0 µg/L を採用する。

## (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  $\mu\text{g/L}$  未満の報告があり、海水域では概ね 0.004  $\mu\text{g/L}$  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  $\mu\text{g/L}$  未満の報告があり、海水域では概ね 0.011  $\mu\text{g/L}$  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 未満、海水域では 0.001 となる。

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 11  $\mu\text{g/L}$  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: 54.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th  
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, 1.
- 7) Donald Mackay et al. (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental  
Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM, Boca Raton, London, New York, Taylor and  
Francis.(CD-ROM):1188-1189.
- 8) Tabak, H.H. et al. (1981): Biodegradability Studies with Organic Priority Pollutant Compounds,  
Journal of Water Pollution Control Federation, **53**(10): 1503-1518.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton,  
London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) 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.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) (社)日本水道協会(2001) : 上水道試験法解説編 2001 年版 : 668-674.
- 17) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) (社)日本水道協会 (2014) : 平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 12) (社)日本水道協会 (2013) : 平成 23 年度水道統計 水質編 第 94-2 号.
- 13) (社)日本水道協会 (2012) : 平成 22 年度水道統計 水質編 第 93-2 号.
- 14) (社)日本水道協会 (2011) : 平成 21 年度水道統計 水質編 第 92-2 号.
- 15) (社)日本水道協会 (2010) : 平成 20 年度水道統計 水質編 第 91-2 号.
- 16) (社)日本水道協会 (2009) : 平成 19 年度水道統計 水質編 第 90-2 号.
- 17) (社)日本水道協会 (2008) : 平成 18 年度水道統計 水質編 第 89-2 号.
- 18) (社)日本水道協会 (2007) : 平成 17 年度水道統計 水質編 第 88-2 号.
- 19) (社)日本水道協会 (2006) : 平成 16 年度水道統計 水質編 第 87-2 号.
- 20) 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.
- 21) 愛知県 (2015) : 平成 26 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.  
(<http://www.pref.aichi.jp/0000081247.html>, 2015.9.29 現在)
- 22) 愛知県 (2014) : 平成 25 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.  
(<http://www.pref.aichi.jp/0000073176.html>, 2015.9.29 現在)

- 23) 川崎市 (2014): 平成 25 年度川崎市化学物質環境実態調査の結果について.  
(<http://www.city.kawasaki.jp/300/page/0000059487.html>, 2015.8.10 現在)
- 24) 環境省環境安全課(2008): 平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 25) 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 FL, Brown TJ, Rickabaugh J. (1986): Absorption, distribution and excretion of <sup>14</sup>C-trihalomethanes in mice and rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 37: 752-758.
- 2) Anders MW, Stevens JL, Sprague RW, Shaath Z, Ahmed AE. (1978): Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. *Drug Metab Dispos.* 6: 556-560.
- 3) Mathews JM, Troxler PS, Jeffcoat AR. (1990): Metabolism and distribution of bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *J Toxicol Environ Health.* 30: 15-22.
- 4) Christian MS, York RG, Hoberman AM, Diener RM, Fisher LC, Gates GA. (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 SR, Murr AS, Best DS, Harrison RA, Pegram RA, Goldman JM, Narotsky MG. (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 TL, Blount BC, DeMarini DM, Madden MC, Valentine JL, Case MW, Silva LK, Warren SH, Hanley NM, Pegram RA. (2007): Disposition of bromodichloromethane in humans following oral and dermal exposure. *Toxicol Sci.* 99: 432-445.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Pleil JD, Lindstrom AB. (1997): Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. *Clin Chem.* 43: 723-730.
- 10) Lindstrom AB, Pleil JD, Berkoff DC. (1997): Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training. *Environ Health Perspect.* 105: 636-642.
- 11) Allis JW, Brown BL, Zhao G, Pegram RA. (2001): The effects of inhalation exposure to bromo-dichloromethane on specific rat CYP isoenzymes. *Toxicology.* 161: 67-77.
- 12) Ross MK, Pegram RA. (2003): Glutathione transferase theta 1-1-dependent metabolism of the water disinfection byproduct bromodichloromethane. *Chem Res Toxicol.* 16: 216-226.

- 13) Ross MK, Pegram RA. (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. (2015.12.14 現在).
- 15) 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.
- 16) Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. (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<sub>1</sub> mice (gavage studies). Technical Report Series. No. 321.
- 18) Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, Sills RC. (2007): Neurotoxicological evaluation of two disinfection by-products, bromodichloromethane and dibromoacetonitrile, in rats. *Toxicology.* 230: 137-144.
- 19) Dunnick JK, Eustis SL, Lilja HS. (1987): Bromodichloromethane, a trihalomethane that produces neoplasms in rodents. *Cancer Res.* 47: 5189-5193.
- 20) Aida Y, Yasuhara K, Takada K, Kurokawa Y, Tobe M. (1992): Chronic toxicity of microencapsulated bromodichloromethane administered in the diet to wistar rats. *J Toxicol sci.* 17: 51-68.
- 21) George MH, Olson GR, Doerfler D, Moore T, Kilburn S, DeAngelo AB. (2002): Carcinogenicity of bromodichloromethane administered in drinking water to male F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> mice (drinking water studies). TR-532.
- 23) Torti VR, Cobb AJ, Everitt JI, Marshall MW, Boorman GA, Butterworth BE. (2001): Nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by inhaled bromodichloromethane in wild-type and p53-heterozygous mice. *Toxicol Sci.* 64: 269-280.
- 24) Torti VR, Cobb AJ, Everitt JI, Marshall MW, Wong BA, Boorman GA, Butterworth BE. (2001): Bromodichloromethane inhalation in p53<sup>+/-</sup> mice: Assessment of toxic and tumorigenic responses. *Toxicologist.* 60: 279.
- 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 (1998): Short term reproductive and developmental toxicity of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) administered in the drinking water to Sprague-Dawley rats. RDGT94017. NTIS/PB99111262.
- 27) Narotsky MG, Pegram RA, Kavlock RJ. (1997): Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 40: 30-36.
- 28) Bielmeier SR, Best DS, Guidici DL, Narotsky MG. (2001): Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicol Sci.* 59: 309-315.

- 29) Bielmeier SR, Best DS, Narotsky MG. (2004): Serum hormone characterization and exogenous hormone rescue of bromodichloromethane-induced pregnancy loss in the F344 rat. *Toxicol Sci.* 77: 101-108.
- 30) Christian MS, York RG, Hoberman AM, Diener RM, Fisher LC. (2001): Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane (BDCM) in rats and rabbits. *Int J Toxicol.* 20: 225-237.
- 31) Christian MS, York RG, Hoberman AM, Fisher LC, Brown WR. (2002): Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats. *Int J Toxicol.* 21: 115-146.
- 32) Waller K, Swan SH, DeLorenze G, Hopkins B. (1998): Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology.* 9: 134-140.
- 33) Savitz DA, Singer PC, Herring AH, Hartmann KE, Weinberg HS, Makarushka C. (2006): Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *Am J Epidemiol.* 164: 1043-1051.
- 34) MacLehose RF, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE, Singer PC, Weinberg HS. (2008): Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy. *Epidemiology.* 19: 451-458.
- 35) King WD, Dodds L, Allen AC. (2000): Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. *Environ Health Perspect.* 108: 883-886.
- 36) Dodds L, King WD. (2001): Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occup Environ Med.* 58: 443-446.
- 37) Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. (2004): The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environ Health Perspect.* 112: 920-925.
- 38) Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, Whitaker H, Hambly P, de Hoogh C, Fawell J, Jarup L, Elliott P. (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 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.
- 40) 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.
- 41) Chen J, Douglas GC, Thirkill TL, Lohstroh PN, Bielmeier SR, Narotsky MG, Best DS, Harrison RA, Natarajan K, Pegram RA, Overstreet JW, Lasley BL. (2003): Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotrophin secretion by human placental trophoblast cultures. *Toxicol Sci.* 76: 75-82.
- 42) Chen J, Thirkill TL, Lohstroh PN, Bielmeier SR, Narotsky MG, Best DS, Harrison RA, Natarajan K, Pegram RA, Overstreet JW, Lasley BL, Douglas GC. (2004): Bromodichloromethane inhibits human placental trophoblast differentiation. *Toxicol Sci.* 78: 166-174.

- 43) Strobel K, Grummt T. (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 drinking-water. *Zbl Bakt Hyg B.* 187: 230–243. (in German).
- 45) Khudoley VV, Gvildis VY, Pliss GB. (1989): Identification of trihalomethanes in drinking water and assessment of their toxicity, mutagenicity and carcinogenicity. *Vopr Onkol.* 35: 837-842. (in Russian).
- 46) Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH. eds. (1977): *Progress in genetic toxicology.* Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press. pp. 249-258.
- 47) Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. (1997): Glutathione *S*-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol.* 144: 183-188.
- 48) 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.
- 49) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 50) Khudoley VV, Mizgirev I, Pliss GB. (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 MM, Ampy FR, Verma K, Talbot WW. (1988): *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. *J Appl Toxicol.* 8: 243-248.
- 52) 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.
- 53) Nestmann ER, Lee EG. (1985): Genetic activity in *Saccharomyces cerevisiae* of compounds found in effluents of pulp and paper mills. *Mutat Res.* 155: 53-60.
- 54) McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11: 91-118.
- 55) 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. *Mutagenesis.* 11: 349-355.

- 56) Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS. (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 16 (Suppl. 18): 55-137.
- 57) 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.
- 58) Sobti RC. (1984): Sister chromatid exchange induction potential of the halogenated hydrocarbons produced during water chlorination. *Chromosome Information Service.* 37: 17-19.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Landi S, Naccarati A, Ross MK, Hanley NM, Dailey L, Devlin RB, Vasquez M, Pegram RA, DeMarini DM. (2003): Induction of DNA strand breaks by trihalomethanes in primary human lung epithelial cells. *Mutat Res.* 538: 41-50.
- 62) 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.
- 63) Robbiano L, Baroni D, Carrozzino R, Mereto E, Brambilla G. (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, 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.
- 65) Hayashi M, Norppa H, Sofuni T, Ishidate M Jr. (1992): Flow cytometric micronucleus test with mouse peripheral erythrocytes. *Mutagenesis.* 7: 257-264.
- 66) Torti VR, Cobb AJ, Wong VA, Butterworth BE. (2002): Induction of micronuclei in wild-type and p53<sup>+/-</sup> transgenic mice by inhaled bromodichloromethane. *Mutat Res.* 520: 171-178.
- 67) Fujie K, Aoki T, Wada M. (1990): Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat Res.* 242: 111-119.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 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*<sup>tm1Brd</sup> (N5) haploinsufficient] mice (drinking water and gavage studies). NTP GMM-05.
- 71) Tumasonis CF, McMartin DN, Bush B. (1987): Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 7: 55-63.
- 72) Hooth MJ, McDorman KS, Hester SD, George MH, Brooks LR, Swank AE, Wolf DC. (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 AB, Geter DR, Rosenberg DW, Crary CK, George MH. (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 DR, George MH, Moore TM, Kilburn S, Huggins-Clark G, DeAngelo AB. (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 DR, George MH, Moore TM, Kilburn SR, Huggins-Clark G, DeAngelo AB. (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 JC, Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA. (2000): Effect of trihalomethanes on cell proliferation and DNA methylation in female B6C3F<sub>1</sub> mouse liver. *Toxicol Sci.* 58: 243-252.
- 77) Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L. (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://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0213\\_summary.pdf](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0213_summary.pdf), 2015.12.14 現在)
- 79) 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.
- 80) Infante-Rivard C, Olson E, Jacques L, Ayotte P. (2001): Drinking water contaminants and childhood leukemia. *Epidemiology.* 12: 13-19.
- 81) 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.
- 82) Do MT, Birkett NJ, Johnson KC, Krewski D, Villeneuve P, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (2005): Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk. *Environ Health Perspect.* 113: 418-424.
- 83) 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.
- 84) 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.

62081 : Toussaint, M.W., L.M. Brennan, A.B. Rosencrance, W.E. Dennis, F.J. Hoffmann, and H.S., Jr. Gardner (2001): Acute Toxicity of Four Drinking Water Disinfection By-Products to Japanese Medaka Fish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 66(2): 255-262.

## 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 (2010) : 平成 21 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

2015046 : Brennan, L.M., M.W. Toussaint, D.M. Kumsher, W.E. Dennis, A.B. Rosencrance, C. Brown, W.H. van der Schalie, and H.S. Gardner (2005): Developmental Toxicity of Drinking Water Disinfection By-Products to Embryos of the African Clawed Frog (*Xenopus laevis*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 75(2) : 361-367.