

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 23 ブロモホルム (案)

I. 評価対象物質の概要

1. 起源

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して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 (参照 156)。

2. 一般名

ブロモホルム

3. 化学名

IUPAC

和名 : トリブロモメタン

英名 : tribromomethane

CAS No. : 75-25-2

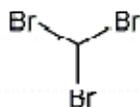
4. 分子式

CHBr_3

5. 分子量

252.7

6. 構造式



7. 物理化学的性状

物理的性状 : 特徴的な臭気のある無色の液体。光や空気に暴露すると黄色になる。

融点 (°C) : 8.3

沸点 (°C) : 149~152

比重 : 2.9

1 水への溶解度 (g/100mL (20°C)) : 0.1
2 水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.38
3 蒸気圧 (kPa (20°C)) : 0.7

4 5 8. 現行規制等

6 (1) 法令の規制値等

7 水質基準値 (mg/L) : 0.09

8 9 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

10 WHO (mg/L) : 0.1 (第3版)

11 EU (mg/L) : [総トリハロメタンとして、0.1mg/L]

12 U.S. EPA (mg/L ; Maximum Contaminant Level) :

13 [総トリハロメタンとして、0.080mg/L]
14
15

16 II. 安全性に係る知見の概要

17 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、IARC のモノグラフ、
18 WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照 151,152,145,
19 62,63,66)。

20 21 1. 毒性に関する科学的知見

22 (1) 体内動態

23 概要

24 一般に、トリハロメタン類は、ほ乳類では、吸収、代謝されやすく、経口また
25 は吸入暴露で速やかに排泄される(参照 66)。
26

27 ① 分布 (臭素化トリハロメタン類として)

28 臭素置換された臭素化トリハロメタンは、クロロホルムよりも脂溶性が高く、
29 その脂溶性が組織への溶解性に影響を与えると考えられる(参照 152)。Mink
30 らは、ブロモジクロロメタン濃度が高い臓器は肝臓、胃、腎臓としている(参照
31 99)。Mathews らは、ラットにブロモジクロロメタンを反復投与しても組織内
32 分布には影響は及ぼさないとしている(参照 95)。一方、Lilly らは、ブロモジ
33 クロロメタンを雄のラットに水溶液で投与した場合、コーン油に溶解して投与し
34 た場合に比べて肝臓と腎臓でのブロモジクロロメタンの最高濃度がわずかに高
35 くなることを報告している(参照 91)。
36

37 ② 代謝

38 トリハロメタン類は、主として二酸化炭素及び/または一酸化炭素に代謝され
39 る(参照 152)。

1 ・臭素化トリハロメタン類として

2 トリハロメタン類の *in vivo* 及び *in vitro* における一酸化炭素への代謝速度は、
3 一般にハロゲン原子量に従い、その原子量が大いほど早い (halide order)。
4 すなわち、ブロモホルム≫ジブロモクロロメタン>ブロモジクロロメタン≫クロ
5 ロホルムの順である (参照 152)。臭素化トリハロメタンは塩素化トリハロメタ
6 ンよりも迅速かつ大量に代謝される (参照 66)。この仮定はブロモジクロロメタ
7 ンに関しては正しいかもしれないが、ジブロモクロロメタンやブロモホルムにつ
8 いては、数少ない現在の知見からは判定し難い (参照 152)。

9
10 ブロモホルムをコーン油に混合し 100 mg/kg (ラット) または 150 mg/kg (マ
11 ウス) 強制経口投与した結果、暴露 36~48 時間後にラット及びマウスの尿から
12 検出された量は総標識体の 10%未満であった。ラット及びマウスの尿中排泄物
13 は、クロロホルムが最も多く、次いでブロモホルム、ブロモジクロロメタン、ジ
14 ブロモクロロメタンの順であった。著者らは、マウスにおけるこれらの化合物の
15 代謝量はラットを 4~9 倍上回ると考察した (参照 99)。しかし、WHO では、
16 この実験では投与量が高かったとし、より低い適切な用量を投与した場合には、
17 ラット及びマウスにおける代謝が完全になることに注意すべきとしている (参照
18 152)。

19
20 DeMarini らは、GSTT1-1 が各種トリハロメタンの変異原性に及ぼす影響を
21 調べ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼによって触媒されるヌクレオチド転
22 位 (GC→AT) が起きることを報告している。このトリハロメタンの突然変異誘
23 発性は、ブロモホルムとジブロモクロロメタンでほぼ等しく、ブロモジクロロメ
24 タンはこれらより低いことを示した (参照 40)。

25 ブロモホルムはブロモジクロロメタンよりも代謝されやすく、ブロモジクロロ
26 メタンよりも強い突然変異誘発物質である。しかし、NTP (参照 109,110) の試
27 験結果及びその他の多数の *in vivo* 毒性試験結果によれば、毒性及び発がん性は
28 強くないと推測される。これは、ブロモホルムは親油性が高いため、投与溶媒と
29 してコーン油を使用した場合、バイオアベイラビリティが小さくなることに起因
30 すると考えられる。ブロモホルム代謝物の親油性やと反応性が大きいことは、ブ
31 ロモホルムの標的部位への到達を防いだ可能性がある (参照 152)。さらに、ラ
32 ットにブロモホルム (溶媒: コーン油) を腹腔内注射した場合には、他のトリハ
33 ロメタンよりも代謝が速かった (参照 6) が、強制経口投与した場合には、ブロ
34 モホルムはトリハロメタンの中で最も代謝されにくかった (参照 99)。

35 36 37 (2) 実験動物等への影響

38 ① 急性毒性試験

39 ラットの場合、急性毒性は、いずれのトリハロメタンも同様に、立毛、鎮静、
40 筋弛緩、運動失調、衰弱などが見られる。ブロモホルムの LD₅₀ は、雄ラットで

1 は 1,388 mg/kg 体重、雌ラットでは 1,147 mg/kg 体重であった (参照 26)。生
2 存動物では、摂餌量の減少、成長の遅れ、肝臓及び腎臓の重量増加、血液学的及
3 び生化学的影響、肝臓及び腎臓の組織学的変化などの影響が見られた (参照 152)。

4 トリハロメタンの急性影響に対する感受性はマウスよりもラットで高いこと
5 が示唆されている。動物の急性経口暴露による最も鋭敏なエンドポイントは、標
6 的臓器に関係なく、細胞変性、損傷及び/または壊死である (参照 51)。

7 ② 亜急性毒性試験

8 a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

9 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるプロモホルム (0、25、50、100、
10 200、400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) の 13 週間 (週 5 日) 強制経口投与
11 試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

12 雄の最高用量群ではわずかな体重減少が認められたが、その他の用量では成長
13 に及ぼす影響はなかった。雄の 200 mg/kg 体重/日以上 of 投与群では、少数の細
14 胞に“軽微～中等度”の肝細胞の空胞形成が認められた。この所見は雌では認め
15 られなかった (参照 111)。

16 WHO では、雄の NOAEL を肝細胞の空胞形成に基づき、100 mg/kg 体重/日
17 とした (参照 152)。

18 表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	体重減少	毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日	軽微～中程度の肝細胞空胞形成	
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

20 b. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

21 F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) におけるプロモホルム (0、12、25、50、
22 100、200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) の 13 週間 (週 5 日) 強制経口投与
23 試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

24 雄では、用量に依存した肝細胞での空胞形成の増加が示されたが (対照群から
25 順に 3/10、6/10、5/10、8/10、8/10、10/10 例)、雌では示されなかった (参照 111)。

26 WHO では、肝細胞の空胞形成が 50 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意で
27 あったとし、雄の NOAEL をこれに基づき、25 mg/kg 体重/日とした (参照 152)。

28 表 2 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	肝細胞空胞形成の増加	毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 52 週間 (= 1 年間) 慢性毒性試験 (マウス)

詳細な試験内容は記載されていないが、B6C3F₁ マウス (雄、動物数不明) におけるブロモホルム (0.08、0.4、0.8 g/L ; WHO EHC 換算によると 8.3、39、73 mg/kg 体重/日相当、溶媒 : 0.25%Emulphor®) の 52 週間の飲水投与試験が実施され、腎毒性が検討された。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

全ての投与群で、尿中タンパク*及び BUN が上昇し、0.4g/L 以上の投与群では尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ (NAG) †が上昇した。マウスでは、ブロモホルムの腎毒性影響における感受性はブロモジクロロメタンよりも高かった (参照 100)。

表 3 マウス 1 年間慢性毒性試験

投与群	雄
飲水濃度 0.4 g/L 以上 (検体摂取濃度 39 mg/kg 体重/日)	NAG の上昇
飲水濃度 0.08 g/L 以上 (検体摂取濃度 8.3 mg/kg 体重/日)	尿中タンパク及び BUN の上昇

b. 52 週間 (= 1 年間) 慢性毒性試験 (ラット)

詳細な試験内容は記載されていないが、F344 ラット (雄、動物数不明) におけるブロモホルム (0.12、0.6、1.2 g/L ; WHO EHC 換算によると 6.2、29、57 mg/kg 体重/日相当、溶媒 : 0.25%Emulphor®) の 52 週間の飲水投与試験が実施され、腎毒性が検討された。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

全ての投与群において尿中タンパクの値が上昇し、高用量群でのみ NAG の上昇が認められた (参照 100)。

表 4 ラット 1 年間慢性毒性試験

投与群	雄
飲水濃度 1.2 g/L 以上 (検体摂取濃度 57 mg/kg 体重/日)	NAG の上昇
飲水濃度 0.12 g/L 以上 (検体摂取濃度 6.2 mg/kg 体重/日)	尿中タンパクの上昇

c. 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹) におけるブロモホルム (雄 0、50、100 mg/kg 体重/日、雌 0、100、200 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) の 103 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

* 尿中タンパク ; 糸球体損傷の指標

† NAG ; 腎尿細管損傷の指標

雌では、両用量群で、体重増加の抑制、生存率低下（一部は子宮-卵巣感染に起因する）及び肝臓の脂肪変性の発生頻度が上昇し、高用量群においては、甲状腺濾胞上皮細胞過形成の発生頻度が上昇した。

また発がん性については、雌雄いずれにおいても発がん性を示す証拠はなかった（参照 111）。

表5 マウス 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
雄 100 mg/kg 体重/日 雌 200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	甲状腺濾胞上皮細胞過形成の発生頻度上昇
雄 50 mg/kg 体重/日以上 雌 100 mg/kg 体重/日以上		体重増加抑制、生存率低下、肝脂肪変性発生頻度上昇

d. 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

F344/N ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるプロモホルム（0、100、200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）の 103 週間（週 5 日）の強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

両用量群の雄と高用量群の雌において体重増加が抑制され、高用量群の雄の生存率は対照に比べて有意に低下した。また、唾液腺（扁平上皮化生及び慢性活動性炎症：両用量群の雌雄）、前立腺（扁平上皮化生：両用量群の雄）、前胃（潰瘍：両用量群の雄）、肺（慢性活動性炎症：両用量群の雄）及び脾臓（色素沈着：高用量群の雌）において用量に依存した非腫瘍性影響が観察された。ただし、唾液腺及び肺の病変はラットコロナウィルス感染に特徴的な症状であった。この試験の初期段階でコロナウィルスに対する陽性の血清反応が認められた。

発がん性について、雄については発がん性を示す若干の証拠があり、雌については明確な証拠があると判断された。雌雄における稀な腫瘍（大腸の腺腫様ポリープ及び腺がん）の発生頻度の上昇が低いながらも認められた。雌におけるこれらの稀な腫瘍の発生頻度は、対照群、低用量群、高用量群でそれぞれ 0/50、1/50、8/50 例であり、雄では 0/50、0/50、3/50 例であった。雌におけるこれらの腫瘍発生頻度は、NTP が行ったプロモジクロロメタンに関する試験での発生頻度と同様であったが、雄における発生頻度はかなり低かった。しかし、高用量群における雄の生存率の低下は、発がん性を検知するための試験感度を低下させた可能性がある（参照 111）。

表6 ラット 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	生存率低下、大腸の腺腫様ポリープ及び腺がんの発生頻度上昇	脾臓の色素沈着
100 mg/kg 体重/日以上	唾液腺の扁平上皮化生及び慢性活動性炎症、前立腺の扁平上皮化生、前胃の潰瘍、肺の慢性活動性炎症	体重増加抑制、唾液腺の扁平上皮化生及び慢性活動性炎症、大腸の腺腫様ポリープ及び腺がんの発生頻度上昇

④ 神経毒性試験

30日～最長90日間神経毒性試験 (マウス)

ICR マウス (雄、成獣、各投与群 8 匹) におけるプロモジクロロメタン水溶液 (0.9、9.7mg/kg 体重/日、溶媒: Emulphor®) の 90 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

さまざまな行動試験で異常は認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日 (1 群 16 匹) を 30 日間強制経口投与した場合、受動的回避学習に影響を及ぼさなかった。100 または 400 mg/kg 体重/日 (各投与群 6～13 匹) を 60 日間強制経口投与した場合、両投与群で、オペラント行動試験において応答速度の低下を示した。この応答速度の低下は投与初期に最も大きく、その後、低下の進行は認められなかった (参照 9)。

表 7 マウス 60 日間神経毒性試験

投与群	雄
100 mg/kg 体重/日以上	オペラント行動試験において応答速度の低下

⑤ 生殖・発生毒性試験

a. 105 日間生殖毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (各投与群 20 ペア) におけるプロモホルム (0、50、100、200 mg/kg 体重/日) の (WHO EHC によると、105 日間) 強制経口投与試験が行われ、プロモホルムが受精 (胎) 能力及び生殖に及ぼす影響を調べた。

親と F₁ 世代のいずれについても、受精または生殖に対する明らかな影響 (1 ペアあたりの児数、一腹あたりの生存児数、児の体重等) は、認められなかった (参照 111a)。

WHO では、この試験における生殖影響についての NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とした (参照 152)。

b. 妊娠 6～15 日生殖毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌) におけるプロモホルム (200 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

全同腹児吸収 (full-litter resorption) が生じた (参照 105)。

表 8 ラット 6～15 日間生殖・発生毒性試験

投与群	雌
200 mg/kg 体重/日	全同腹児吸収

⑥ 遺伝毒性試験

ブロモホルムの遺伝毒性試験の結果を表 9、表 10 に示す。

細菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では、弱い陽性の報告もあるが、ほとんどの試験において陰性である。また培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験や染色体異常試験においても弱い陽性結果と陰性結果が混在し確定的ではない (参照 51,62,63,111,155)。

Fujie ら (参照 48) はラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験において、ブロモホルムを含むトリハロメタン 4 種がいずれも陽性であると報告している。一方、ブロモホルムは、マウス、ラット骨髄の小核試験 (参照 66,130)、ラットの肝臓の UDS 試験 (参照 117,133) 及びマウス骨髄の染色体異常試験 (参照 130) の複数の *in vivo* 試験で陰性を示した。キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験は陰性であった (参照 111)。

表 9 ブロモホルム *in vitro* 遺伝毒性

試験	対象	結果		出典
		代謝活性化あり	代謝活性化なし	
突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102, TA97	—	—	(参照 63,111,155)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	, -	(+)	
	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98	-	+	
	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	+	-	(参照 63)
		?	-	
		(+)	(+)	(参照 111)
染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞, CHL 細胞	-	-	(参照 63,111)
		+	(+)	
		-	(+)	

— : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱い陽性 ? : 不明確

15

16

表 10 プロモホルム *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	用量 ^a	結果	出典
SCE 試験	マウス CR/SJ 雄 4 日間経口投与	25 mg/kg 体重/日	+	(参照 101)
	マウス B6C3F1 腹腔内投与	200 mg/kg	(+)	(参照 111)
小核試験	マウス ddY 腹腔内投与 (溶媒: オリーブ油)	500 mg/kg 体重/日	-	Ishidate et al. 1982 (参照 66)
	マウス MS 腹腔内投与 (溶媒: オリーブ油)	500 mg/kg 体重/日	-	Ishidate et al. 1982 (参照 66)
	ラット Wistar 腹腔内投与 (溶媒: オリーブ油)	500 mg/kg 体重/日	-	Ishidate et al. 1982 (参照 66)
	マウス ddY 単回腹腔内投与 (溶媒: コーン油)	1400 mg/kg 体重	-	Hayashi et al. 1988 (参照 66)
	マウス B6C3F1 腹腔内投与	800 mg/kg	-	(参照 130)
	マウス単回経口投与, 骨髄	1000mg/kg	-	(参照 63)
染色体異常試験	ラット単回腹腔内投与, 骨髄	25.3mg/kg 体重	+	(参照 48)
	ラット 5 日間経口投与, 骨髄	25.3mg/kg 体重/日	+	
	マウス B6C3F1 腹腔内投与	800 mg/kg	-	(参照 130)
UDS 試験	ラット 経口投与, 肝臓	379 mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	-	(参照 117)
	ラット経口投与, 肝臓	1080mg/kg 体重/日	-	(参照 133)
DNA 鎖切断試験	ラット F344 雄 7 日間経口投与, 腎臓	379 mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	-	(参照 119)
伴性劣性致死突然変異試験	キイロシヨウジョウバエ	3000ppm	-	(参照 111)

a 表の用量は影響が認められた最低用量、陰性の場合には最高用量。 - : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱い陽性

1

2

3 (3) ヒトへの影響

4 プロモホルムは 19 世紀の後期及び 20 世紀初頭には百日咳の鎮静剤として子
5 供に使用されていた。患者の典型的服用量は 1 日 3~6 回、各 1 滴 (約 180 mg)
6 である。一般的に子供では緩やかな鎮静効果が得られている。ごくまれに不慮の
7 過剰投与によると考えられる死亡やそれに準じた事故例が報告されている。臨床
8 症状に基づき、体重が 10~20 kg である子供の致死量は約 300 mg/kg 体重で、
9 鎮静作用の最低用量は約 50 mg/kg 体重/日である (参照 66)。

10

11

12 2. 国際機関等の評価

13 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

14 グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない物質 (参照 62,63)。

15 プロモホルムの発がん性は、実験動物では限定的な証拠があるが、ヒトへ
16 の発がん性は十分な証拠はないと結論付けている。

17 ・動物実験の限られた証拠

18 雌雄の B6C3F₁ マウス及び F344/N ラットを用いたプロモホルムの 2 年間強
19 制経口投与による発がん性試験 (参照 111) において、雌雄のラットの大腸に

1 腺腫様ポリープ及び腺がんを誘導したが、マウスに腫瘍発生頻度の増加をもた
2 らさなかった。腹腔内投与によるスクリーニング試験 (参照 137) では、A 系
3 統マウスの中用量群の肺腫瘍数の平均にわずかな増加が認められた。

4
5 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and
6 Evaluations

7 評価書なし。

8
9 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン

10 ① 第3版 (参照 151)

11 適切に実施されたラットの 90 日間投与試験 (参照 111) において肝臓の病理
12 組織学的所見を起こさない用量 (NOAEL 25 mg/kg 体重/日の週 5 日投与を週 7
13 日投与に換算した用量) に、不確実性係数 1000 (種差及び個体差の 100、投与
14 期間が短いこと及び発がんの可能性のための 10) を適用して TDI は 17.9 µg/kg
15 体重/日と算出された。

16 [参考]

17 TDI の 20% が飲料水に割り当てられ、成人の体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と
18 して、ガイドライン値 0.1 mg/L が設定された。

19
20 ② 第3版一次追補 (参照 152)

21 1993 年以降に得られた疫学データでは、生殖への有害影響をトリハロメタン、
22 特に臭素化トリハロメタンへの暴露と関連づけてきたが、総トリハロメタン濃度
23 の上昇に伴うリスク上昇について、閾値や用量-反応関係が明らかであるという
24 証拠は示していない (参照 121)。しかし、健康に対する有害な影響とトリハロ
25 メタン、特に臭素化トリハロメタンの潜在的関係を考慮し、飲料水中のトリハロ
26 メタン濃度をできる限り低く維持することが推奨される。

27 微生物に関するガイドラインを優先するのか、それとも、クロロホルムのような
28 消毒副生成物に関するガイドラインを優先するのかを選択する必要がある場
29 合、常に微生物学的な質を優先しなければならないことに注意すべきである。消
30 毒効果について妥協すべきではない。

31 米国 NTP で行われた試験では、ブロモホルムにより雌雄のラットにおいて比
32 較的まれな大腸腫瘍の発生が若干増加したが、マウスでは増加していない。ブロ
33 モホルムの遺伝毒性の様々な試験のデータはあいまいである。IARC (参照 62)
34 はブロモホルムの発がん性をグループ 3 に分類している。

35 TDI は、適切に実施され文書化されたラットの 90 日間投与試験における肝臓
36 の病理組織学的変化が認められなかった用量 (NOAEL 25 mg/kg 体重/日) に基
37 づいて算出された (参照 111)。この NOAEL は 2 つの慢性試験の結果でも裏付
38 けられている。この試験の投与が週 5 日であることを補正し、不確実性係数 1000
39 (個体差及び種差に 100、発がん性の懸念と亜急性の試験であることに 10) を適
40 用して、TDI は 17.9 µg/kg 体重/日と算出された。

1 [参考]

2 TDI の飲料水への寄与率を 20%として、ガイドライン値は 100 μ g/L (端数処理)
3 と算出された。

4
5
6 (4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

7 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 145)

8 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース
9 (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供している。また、一方で、発が
10 ん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴
11 露によるリスクについての情報を提供している。

12 ① 経口 RfD

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝障害	NOAEL: 25 mg/kg 体重/日 (換算値*)	1000**	1	2 \times 10 ⁻² mg/kg 体重/ 日
ラットの亜慢性強制経口投 与試験 (参照 111)	17.9mg/kg 体重/日 LOAEL: 50 mg/kg 体重/日 (換算値*) 35.7mg/kg 体重/日			

13 * 換算値：週 5 日投与から週 7 日への換算値

14 ** 種差 10 \times 個体差 10 \times 亜慢性試験データ使用 10

15
16
17 ② 発がん性

18 ・発がん性分類

19 EPA はプロモホルムを B2 (ヒトに対しておそらく発がん性あり ; probable
20 human carcinogen) に分類している。それは、ヒトにおける不十分なデータ及
21 び動物における十分な証拠(ラット経口投与及びマウス腹腔内投与による腫瘍発
22 生頻度の増加)に基づいている。また、プロモホルムはいくつかの試験系で遺伝
23 毒性を示し、発がん性が恐らくある、または可能性ありとされている他のトリハ
24 ロメタン (クロロホルム、プロモジクロロメタン、ジプロモクロロメタン) と構
25 造的に類似していることによる。

26 ・経口暴露によるリスク評価

27 EPA はプロモホルムによる過剰発がんリスクをモデル外挿法により推定した。
28 その際、EPA は F344/N (雌) を用いたプロモホルムの強制経口投与試験におけ
29 る大腸腫瘍 (参照 111) に基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った。その
30 結果、当該物質に体重 1kg あたり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時に
31 この暴露に関係してがんが生じるリスク (経口傾斜係数 : Oral Slope Factor、
32 高い方の 95%信頼限界で表す) は 7.9 \times 10⁻³ となった。

33 この値に基づき、成人体重を 70kg、1 日の飲水量を 2L と仮定して、飲料水
34 ユニットリスク (当該物質を 1L あたり 1 μ g 含む飲料水を生涯にわたり摂取す

1 ときの過剰発がんリスク) を算出したところ、 2.3×10^{-7} となる。また、こ
 2 の値に基づき、摂取したときに一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度を
 3 算出すると下表のようになる。

- 4 ・経口傾斜係数： 7.9×10^{-3} /mg/kg 体重/日
- 5 ・飲料水ユニットリスク： 2.3×10^{-7} / $\mu\text{g/L}$
- 6 ・外挿方法：線形マルチステージモデル、過剰リスク
- 7 ・特定リスクレベルに対する飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
1×10^{-4} (10,000 分の 1)	400 $\mu\text{g/L}$
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	40 $\mu\text{g/L}$
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	4 $\mu\text{g/L}$

8
 9
 10 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 156)

11 平成 4 年の専門委員会以後、基準設定にかかわる新たな知見は報告されていな
 12 い。IARC ではブロモホルムはグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類
 13 できない) に分類され (参照 63)、多くの試験では弱い変異原性しか確認されて
 14 いない (参照 66)。従って、前回の評価時に使用した NTP (参照 111) で行わ
 15 れた 90 日間の試験における肝臓の組織病理学的損傷に基づく NOAEL : 25
 16 mg/kg 体重/日を TDI の設定に使用することが妥当であると考えられる。

17 平成 4 年の評価と同様に、NOAEL:25 mg/kg 体重/日を週 5 日暴露で補正し、
 18 不確実因子 1000 (個体差・種間差の因子 : 100、発がん性の可能性と短期間試
 19 験による因子 : 10) を適用して、TDI は 17.9 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と求められる。消毒
 20 副生成物であることにより、TDI に対する寄与率を 20%とし、体重 50kg のヒト
 21 が 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.09 mg/L と求められる。

22
 23

表 11-1 WHO 等によるプロモホルムの TDI 法によるリスク評価

	根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL 第3版(2004) 及び 第3版一次追補 (2005)	ラットの90日間(週5日) の経口投与試験(参照 111)における肝臓の病理 組織学的所見	25 (週5日 換算; 17.9)	—	1000 10(種差) \times 10(個体差) \times 10(亜急性試験及び 発がんの可能性のため)	17.9
EPA/IRIS (1991)	ラットの亜慢性強制経口 投与試験(参照 111)に おける肝障害	同上	50 (週5日 換算; 35.7)	1000 10(種差) \times 10(個体差) \times 10(亜慢性試験)	20
水道水	ラットの90日間(週5日) の経口投与試験(参照 111)における肝臓の病理 組織学的所見	同上	—	1000 10(種差) \times 10(個体差) \times 10(亜急性試験 [*] 及 び発がんの可能性のため)	17.9

*: 水質基準見直しの際の評価(参照 156)では、短期試験との記載

1

2

表 11-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
EPA/IRIS	10^{-4} (1/10,000)	400	12.7
	10^{-5} (1/100,000)	40	1.27
	10^{-6} (1/1,000,000)	4	0.13

3

1 3. 暴露状況

2 平成18年の水道統計におけるブロモホルムの水道水の検出状況(表12)は原水
3 においては、最高検出値は、水道法水質基準値(0.09 mg/L)の20%超過30%以下
4 で2箇所みられたが、ほとんどが10%以下(532/542地点)であった。浄水にお
5 いて、最高検出値は、50%超過60%以下で2箇所みられた。

6

表12 水道水での検出状況(参照157)

浄水／ 原水の 別	水源種別	測定 地点数	目標値に対する度数分布表										
			10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
			～ 0.009 (mg/L)	～ 0.018 (mg/L)	～ 0.027 (mg/L)	～ 0.036 (mg/L)	～ 0.045 (mg/L)	～ 0.054 (mg/L)	～ 0.063 (mg/L)	～ 0.072 (mg/L)	～ 0.081 (mg/L)	～ 0.090 (mg/L)	0.091 ～ (mg/L)
原水	全体	542	532	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	149	149	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	38	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	183	181	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	164	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5824	5669	123	23	7	0	2	0	0	0	0	0
	表流水	1033	1005	26	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	307	297	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3182	3110	56	10	5	0	1	0	0	0	0	0
	その他	1287	1242	35	7	2	0	1	0	0	0	0	0

(平成18年度調査結果)

7

8

9 III. 食品健康影響評価

10 <<案1>>

11 ブロモホルムは、ヒトにおいて百日咳の鎮静剤として子供に使用されていた。一
12 般的に子供では緩やかな鎮静効果が得られている。ごくまれに不慮の過剰投与によ
13 ると考えられる死亡やそれに準じた事故例が報告されている。臨床症状に基づき、
14 体重が10～20 kgである子供の致死量は約300 mg/kgで、鎮静作用の最低用量は
15 約50 mg/kg体重/日である。

16 発がん性に関しては、経口投与による試験はラットとマウスで各1試験のみが実
17 施されており、強制経口投与により、雌雄のラットにおいて、大腸に腺腫様ポリ
18 プ及び腺がん(一般的に稀)を誘発したが、いずれも発生頻度は高くなかった。マ
19 ウスにおいて、腫瘍発生頻度の増加は見られなかった。IARCでは、ブロモホルム
20 をグループ3に分類している。

21 遺伝毒性においては *in vitro* 試験で弱い陽性が疑われている。*in vivo* 試験では
22 ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験において弱い陽性の結果が一つ報告され
23 ているが、マウス、ラットを用いた多くの小核試験や染色体異常試験などで陰性で
24 あることから、現時点においてはブロモホルムに遺伝毒性はないと考えられる。

25 以上、ブロモホルムは、強制経口投与によりラットに弱い大腸発がん性が示され

1 ていること、IARC ではグループ 3 の評価であるがその根拠が必ずしも明確に示さ
2 れていないことを踏まえて、ヒトに対して発がん性の可能性は無視できないと考え
3 た。一方、プロモホルムは非遺伝毒性発がん物質と考えられ、TDI を設定するこ
4 とが適当であると判断した。

5 発がん性に関する TDI の算出を試みたところ、ラットを用いた 103 週間の強制
6 経口投与試験において雌でみられた大腸の腺腫様ポリープ及び腺がんに基づく
7 LOAEL 100 mg/kg 体重/日が得られたが、この値は、がんの発生頻度から NOAEL
8 に近い値と考えられた。また、雌ラットの発現率から BMD 法を用いてベンチマー
9 クドースを求めると^{*}、100 mg/kg 体重/日となり、両者の値は等しくなった。これ
10 を種差 10、個体差 10、安全側に立った発がん性 10 の不確実係数 1,000 で除した
11 場合、TDI は 100 µg/kg 体重/日となった。

12 一方、非発がんの TDI についてみたところ (各試験の毒性学的影響を表 13 に示
13 す)、最も低い用量で影響が認められた指標は、マウス及びラットの 52 週間飲水
14 投与した試験による尿タンパク及び BUN の上昇であり、LOAEL は 8.3 及び 6.2
15 mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験は、要旨のみの報告であるため詳細な
16 試験内容が記載されておらず、得られたエンドポイントはバイオマーカーとしては
17 鋭敏な指標ではあるが、TDI を設定するためのエンドポイントとしての毒性学的
18 根拠に乏しいと考えられた。一方、ラットを用いた 90 日間の強制経口投与試験に
19 おける肝細胞空胞形成の増加であり、これを基に NOAEL 17.9 mg/kg 体重/日(25
20 mg/kg 体重/日の週 5 日投与を週 7 日に換算)が求められた。これを根拠として、種
21 差 10、個体差 10、亜急性毒性試験 10 とした不確実係数 1,000 で除した 17.9 µg/kg
22 体重/日を TDI と判断した。

23 上記の論点を踏まえ、プロモホルムの耐容一日摂取量 (TDI) は非発がんに基づ
24 く 17.9 µg/kg 体重/日と設定した。

26	TDI	17.9 µg/kg 体重/日
27	(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
28	(動物種)	ラット
29	(期間)	90 日間
30	(投与方法)	強制経口投与
31	(NOAEL 設定根拠所見)	肝細胞空胞形成の増加
32	(NOAEL)	17.9 mg/kg 体重/日
33	(不確実係数)	1000 (種差、個体差各々 : 10、亜急性毒性試験 : 10)

35 <参考>

36 水質基準値の 100%である濃度 0.09 mg/L の水を体重 50kg の人が 1 日あたり 2L
37 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、3.6 µg/kg 体重/日と考えられる。

^{*} EPA BMDS version 2.0において最もフィッティングのよかった Quantal-Linear モデルを用い、95%信頼限界、10%発現率で求めた。

1 この値は、TDI 17.9 µg/kg 体重/日の約 5 分の 1 以下である。

4 ≪案 2≫

5 ブロモホルムは、ヒトにおいて百日咳の鎮静剤として子供に使用されていた。一
6 般的に子供では緩やかな鎮静効果が得られている。ごくまれに不慮の過剰投与によ
7 ると考えられる死亡やそれに準じた事故例が報告されている。臨床症状に基づき、
8 体重が 10～20 kg である子供の致死量は約 300 mg/kg で、鎮静作用の最低用量は
9 約 50 mg/kg 体重/日である。

10 発がん性に関して、雌雄のラットにおいて、大腸に腺腫様ポリープ及び腺がん(一
11 般的に稀)を誘発したが、マウスにおいては、腫瘍発生率の増加は見られなかった。
12 IARC では、ブロモホルムをグループ 3 に分類している。

13 遺伝毒性においては *in vitro* 試験で弱い陽性が疑われている。*in vivo* 試験では
14 ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験において弱い陽性の結果が一つ報告され
15 ているが、マウス、ラットを用いた多くの小核試験や染色体異常試験などで陰性で
16 あることから、現時点においてはブロモホルムに遺伝毒性はないと考えられる。

17 以上、ブロモホルムは、強制経口投与によりラットに弱い大腸発がん性が示され
18 たが、IARC ではグループ 3 の評価であることから、ヒトに対して発がん性がある
19 とは言い難いと考えた。このことから、TDI を設定することが適当であると判断
20 した。

21 非発がんの TDI についてみたところ (各試験の毒性学的影響を表 13 に示す)、
22 最も低い用量で影響が認められた指標は、マウス及びラットの 52 週間飲水投与し
23 た試験による尿タンパクの上昇であり、LOAEL は 8.3 及び 6.2 mg/kg 体重/日
24 あった。しかし、この試験は、要旨のみの報告であるため詳細な試験内容が記載さ
25 れておらず、得られたエンドポイントはバイオマーカーとしては鋭敏な指標ではあ
26 るが、TDI を設定するためのエンドポイントとしての毒性学的根拠に乏しいと考
27 えられた。一方、ラットを用いた 90 日間の強制経口投与試験における肝細胞空胞
28 形成の増加であり、これを基に NOAEL 17.9 mg/kg 体重/日(25 mg/kg 体重/日の週
29 5 日投与を週 7 日に換算)が求められた。これを根拠として、種差 10、個体差 10、
30 亜急性毒性試験 10 とした不確実係数 1,000 で除した 17.9 µg/kg 体重/日を TDI と
31 判断した。

32 上記の論点を踏まえ、ブロモホルムの TDI を 17.9 µg/kg 体重/日と設定した。

34	TDI	17.9 µg/kg 体重/日
35	(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
36	(動物種)	ラット
37	(期間)	90 日間
38	(投与方法)	強制経口投与
39	(NOAEL 設定根拠所見)	肝細胞空胞形成の増加
40	(NOAEL)	17.9 mg/kg 体重/日

1 (不確実係数) 1000 (種差、個体差各々：10、亜急性毒性試験：10)

2

3 <参考>

4 水質基準値の100%である濃度0.09 mg/Lの水を体重50kgの人が1日あたり2L

5 摂水した場合、1日あたり体重1kgの摂取量は、3.6 µg/kg 体重/日と考えられる。

6 この値は、TDI 17.9 µg/kg 体重/日の約5分の1以下である。

7

表 13 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備考
Ⅲ ①	マウス B6C3F ₁ 雌雄 10	13 週間(週 5 日)強制経口 投与 溶媒: コーン油	軽微な体重減少(雄 400)、軽～中程度肝細 胞空胞形成(雄 200-)	100(W) =週 7 日換算 71.4	200	
②	ラ ッ ト F344 雌雄 10	13 週間(週 5 日)強制経口 投与 溶媒:コ ーン油	用量依存性の肝細胞空 胞形成増加(雄 50-)	25(W) =週 7 日換算 17.9	50(W)	
慢 ③	マ ウ ス B6C3F ₁ 雄	52 週間飲水 投与 溶媒: 0.25%Emulp hor	尿タンパク・BUN 上昇 (8.3-)、NAG 上昇 (39-)		8.3	
④	ラ ッ ト F344 雄	52 週間飲水 投与 溶媒: 0.25%Emulp hor	尿タンパク上昇(6.2-)、 NAG 上昇(57)		6.2	
⑤	マ ウ ス B6C3F ₁ 雌雄 50	103 週間(週 5 日)強制経口 投与 溶媒:コ ーン油	体重増加及び生存率減 少、肝臓の脂肪変性の 発生頻度上昇(雌 100-)、甲状腺濾胞上皮 細胞過形成 の発生頻 度上昇(雌 200)		100 =週 7 日換算 71.4	
⑥	ラ ッ ト F344/N 雌雄 50	103 週間(週 5 日)強制経口 投与 溶媒:コ ーン油	体重増加抑制(雄 100-、 雌 200)、生存率低下(雄 200)、唾液腺の扁平上 皮化生及び慢性活動性 炎症(雌雄 100-)、前立 腺の扁平上皮化生、前 胃潰瘍、肺慢性活動性 炎症(雄 100-)、脾臓の 色素沈着(雌 200)		100 =週 7 日換算 71.4	
神 ⑦	マウス ICR 雄 6-16	30-90 日間強 制経口投与 溶媒: Emulphor 水	60 日試験におけるホ ラント行動試験応答速度 低下(投与初期に最大、 低下の進行なし)(100-)		100	
生 ⑧	マ ウ ス SD 20 ペ ア	105 日間強制 経口投与	F ₀ と F ₁ で 1 ペアあた りの児数、一腹あたり の生存児数、生存児の 性別、児の体重等に影 響なし	200		
⑨	ラ ッ ト F344 雌	妊娠 6-15 日 強制経口投 与 溶媒:コ ーン油	全同腹児吸収(200-)		200	

Ⅲ：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験
A：著者 W：WHO 無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期DNA合成
WBC	総白血球数

1 <参照>

- 2 6 Anders MW, Stevens JL, Sprague RW, Shaath Z, Ahmed. Metabolism of haloforms to
3 carbon monoxide. II. *In vivo* studies. *Drug Metabolism and Disposition*, 1978;
4 6(5):556–560.
- 5 9 Balster RL, Borzelleca JF. Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of
6 drinking water in mice. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:127–136.
- 7 10 Banerji AP, Fernandes AO. Field bean protease inhibitor mitigates the
8 sister-chromatid exchanges induced by bromoform and depresses the spontaneous
9 sister-chromatid exchange frequency of human lymphocytes *in vitro*. *Mutation*
10 *Research*, 1996; 360:29–35.
- 11 26 Chu I, Secours V, Marino I, Villeneuve DC.. The acute toxicity of four trihalomethanes
12 in male and female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980; 52:351–353.
- 13 40 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM et al.
14 Glutathione *S*-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by
15 halomethanes in *Salmonella*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1997;
16 30:440–447.
- 17 48 Fujie K, Aoki T, Wada M Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes
18 on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutation Research*, 1990; 242:111–119.
- 19 51 GlobalTox. *Assessment of the toxicology of trihalomethanes (THMs) in drinking water.*
20 *Final report*. Prepared by GlobalTox International Consultants Inc. for Health Canada,
21 Ottawa, Ontario, 5 April 2002.
- 22 55 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M. Micronucleus tests in mice on 39 food
23 additives and eight miscellaneous chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 1988;
24 26:487–500.
- 25 62 IARC *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated*
26 *compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, International Agency for Research on
27 Cancer 1991; (IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of
28 Chemicals to Humans, Vol. 52).
- 29 63 IARC Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide.
30 Lyon, International Agency for Research on Cancer 1999a; (IARC Monographs on the
31 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- 32 66 IPCS *Disinfectants and disinfectant by-products*. Geneva, World Health Organization,
33 International Programme on Chemical Safety 2000; (Environmental Health Criteria
34 216).
- 35 81 Krasner SW, McGuire MJ, Jacangelo JG, Patania NL, Reagan KM, Aieta EM. The
36 occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *Journal of the American*
37 *Water Works Association*, 1989; 81:41–53.
- 38 91 Lilly PD, Andersen ME, Ross TM, Pegram RA. A physiologically based
39 pharmacokinetic description of the oral uptake, tissue dosimetry and rates of
40 metabolism of bromodichloromethane in the male rat. *Toxicology and Applied*
41 *Pharmacology*, 1998; 150:205–217.
- 42 95 Mathews JM, Troxler PS, Jeffcoat AR. Metabolism and distribution of
43 bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *Journal of*
44 *Toxicology and Environmental Health*, 1990; 30:15–22.
- 45 99 Mink FL, Brown TJ, Rickabaugh J. Absorption, distribution, and excretion of
46 ¹⁴C-trihalomethanes in mice and rats. *Bulletin of Environmental Contamination and*
47 *Toxicology*, 1986; 37:752–758.

- 1 100 Moore TC, DeAngelo AB, Pegram RA. Renal toxicity of bromodichloromethane and
2 bromoform administered chronically to rats and mice in drinking water. *Toxicologist*,
3 1994; 14:281.
- 4 101 Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in
5 human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. *Environmental*
6 *Research*, 1983; 32:72-79.
- 7 105 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, Kavlock RJ. Bromoform requires a longer
8 exposure period than carbon tetrachloride to induce pregnancy loss in F-344 rats.
9 *Toxicologist*, 1993; 13:255.
- 10 109 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No.*
11 *124-48-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park,
12 NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program
13 1985; (NTP TR 282).
- 14 110 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No.*
15 *75-27-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park,
16 NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program
17 1987; (NTP TR 321).
- 18 111 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No.*
19 *75-25-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park,
20 NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program
21 1989; (NTP TR 350).
- 22 111a NTP : Bromoform: Reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice
23 when administered by gavage. Research Triangle Park, North Carolina, US
24 Department of Health and Human Services, National Toxicology Program
25 (NTP-89-068). Abstract. 1989b.
26
- 27 114 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. Glutathione
28 *S*-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*:
29 contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicology and*
30 *Applied Pharmacology*, 1997; 144:183-188.
- 31 117 Pereira MA, Lin LHC, Lippitt JM, Herren SL. Trihalomethanes as initiators and
32 promoters of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:151-156.
- 33 119 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Deniel FB. Effects of four trihalomethanes on
34 DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male
35 F344 rats. *Cancer Letters*, 1996; 106(2):235-242.
- 36 121 Reif JS, Bachand A, Andersen M. *Final report: Reproductive and developmental effects*
37 *of disinfection by-products*. Unpublished report prepared for Bureau of Reproductive
38 and Child Health, Health Canada, Ottawa, Ontario, 2000; 31 October.
- 39 131 Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in
40 drinking water. *Developments in Toxicology and Environmental Science*,
41 1977:249-258.
- 42 133 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, Proudlock RJ. Assessment of the potential *in*
43 *vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane,
44 bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 1997; 12(3):169-173.
- 45 137 Theiss JC, Stoner GD, Skimkin MB, Weisburger EK. Test for carcinogenicity of
46 organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response
47 in strain A mice. *Cancer research*, 1977; 37:2717-2720.

- 1 139 Thornton-Manning JR, Seely JE, Pegram RA.. Toxicity of bromodichloromethane in
2 female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 1994; 94:3–18.
- 3 140 Tomasi A, Albano E, Biasi F, Slater TF, Vannini V, Dianzani MU. Activation of
4 chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated
5 hepatocytes and in the rat *in vivo* as detected by the ESR-spin trapping technique.
6 *Chemico-Biological Interactions*, 1985; 55:303–316.
- 7 145 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information
8 System(IRIS). 0214 Bromoform; CASRN 75-25-2 (03/01/1991, 01/01/1991) : 1991b
- 9 151 WHO. Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1.
10 Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004
- 11 152 WHO World Health Organization. Trihalomethanes in drinking-water. Background
12 document for development of WHO guidelines for drinking-water quality.
13 WHO/SDE/WSH/05.08/64. English only. 2005
- 14 155 Zeiger E. Mutagenicity of 42 chemicals in *Salmonella*. *Environmental and Molecular*
15 *Mutagenesis*, 1990; 16(Suppl. 18):32–54.
- 16 156 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生
17 活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 18 157 日本水道協会 水道統計 平成18年度 2008
- 19