

## 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

## 番号 2 1 ジブロモクロロメタン (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

ジブロモクロロメタン

## 3. 化学名

IUPAC

和名 : ジブロモクロロメタン

英名 : dibromochloromethane

CAS No. : 124-48-1

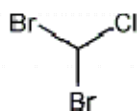
## 4. 分子式

$\text{CHBr}_2\text{Cl}$

## 5. 分子量

208.3

## 6. 構造式



## 7. 物理化学的性状

物理的性状 : 液体。揮発性が極めて高い。

融点 (°C) : —

沸点 (°C) : 119

比重 : (密度 [g/cm<sup>3</sup>(20°C)] 2.38)

1 水溶解度 (g/100mL (30°C)) : 0.105  
2 水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.08  
3 蒸気圧 (kPa (20°C)) : 2.0  
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) : 0.1  
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、0.080 mg/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、ATSDR の毒性学的プ  
18 ロファイル、IARC のモノグラフ、WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学  
19 的知見を整理した (参照 149,151,152,146, 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  
31 照 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  
32 内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  
33 ジ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  
34 し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  
35 高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 ジブロモクロロメタンはホスゲンの臭素化類似体に代謝される。トリハロメタ  
3 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、一般にハロゲ  
4 ン原子量に従い、その原子量が大きいほど速い (halide order)。すなわち、ブロ  
5 モホルム≫ジブロモクロロメタン>ブロモジクロロメタン≫クロロホルムの順  
6 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ンよりも迅速  
7 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ンに関しては  
8 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いては、数少  
9 ない現在の知見からは判定し難い (参照 152)。

10  
11 Thornton-Manning らは、経口投与によるブロモジクロロメタンの肝細胞毒性  
12 に対する感受性がマウスに比べてラットで高いのは、ブロモジクロロメタンの代  
13 謝の種差で説明できると結論した (参照 139)。また、コーン油に混合したブロ  
14 モジクロロメタンを 100 mg/kg (ラット) または 150 mg/kg (マウス) 強制経口  
15 投与した結果、投与後 8 時間以内に、放射性同位体で標識された投与量の 14%  
16 (ラット) 及び 81% (マウス) が二酸化炭素として肺から呼気中に排出され、親  
17 化合物の 42% (ラット) 及び 7% (マウス) は未変化体として排出された。他の  
18 トリハロメタン (クロロホルム、ジブロモクロロメタン、ブロモホルム) につい  
19 ても同じ実験で同用量の投与が行われた。暴露 36~48 時間後にラット及びマウ  
20 スの尿から検出された各化合物は総標識体の 10%未満であった。ラット及びマウ  
21 スの尿中排泄物は、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  
22 ロロメタン、ジ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  
23 れらの化合物の代謝量はラットを 4~9 倍上回るとした (参照 99)。しかし、WHO  
24 では、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  
25 には、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  
26 (参照 152)。

27  
28 Pegram らは、ブロモジクロロメタンの突然変異誘発性代謝経路 (mutagenic  
29 metabolic pathway) は GSTT1-1 抱合を介すが、クロロホルムの突然変異誘発  
30 性代謝経路は GSTT1-1 抱合を介さないことを示す証拠を示した。この知見は、  
31 塩素化トリハロメタンと臭素化トリハロメタンの活性化が異なるメカニズムに  
32 よることを示唆している (参照 114)。DeMarini らは、GSTT1-1 が各種トリハ  
33 ロメタンの変異原性に及ぼす影響を調べ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ  
34 によって触媒されるヌクレオチド転位 (GC→AT) が起きることを報告している。  
35 このトリハロメタンの突然変異誘発性は、ブロモホルムとジブロモクロロメタン  
36 でほぼ等しく、ブロモジクロロメタンはこれらより低いことを示した (参照 40)。

## 37 38 (2) 実験動物等への影響

### 39 ①急性毒性試験

40 ラットの急性毒性は、いずれのトリハロメタンも同様に、立毛、鎮静、筋弛緩、

1 運動失調、衰弱などが見られる。ジブロモクロロメタンの LD<sub>50</sub> は、雄ラットで  
2 は 1,186 mg/kg 体重、雌ラットでは 848 mg/kg 体重であった (参照 26)。生存  
3 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、血液学的及び  
4 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)。

5 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  
6 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  
7 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)。

## 8 ②亜急性毒性試験

### 9 a. 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

10 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 10 匹) におけるジブロモクロロメタン (0、  
11 15、30、60、125、250 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の 90 日間 (週 5 日) 強  
12 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 1 に示す。

13 250 mg/kg 体重/日投与群の雄において、腎毒性 (尿細管の変性または石灰化)  
14 及び肝毒性 (壊死、空胞化) が認められた (参照 109)。

15 WHO では、腎臓と肝臓の病変に基づき、NOAEL を 125 mg/kg 体重/日とし  
16 ている (参照 152)。

17 表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	腎尿細管の変性または石灰化、肝 における壊死及び空胞化	毒性所見なし
125 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

### 19 b. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

20 Wistar ラット (雄、各投与群 6~10 匹) におけるジブロモクロロメタン (0.4  
21 mmol/kg 体重/日 : 分子量換算 83 mg/kg 体重/日、溶媒オリーブ油) の 4 週間 (毎  
22 日) 経口投与試験において、心臓への影響が確認された。投与群で認められた毒  
23 性所見を表 2 に示す。

24 上記投与群において、房室伝導時間の延長に加え、不整脈惹起作用  
25 (arrhythmogenic)、負の変時作用、負の変力作用が観察された。単離心筋細胞  
26 において、ジブロモクロロメタンのカルシウムイオン動態に対する抑制作用につ  
27 いても認められた (参照 102)。

28 表 2 ラット 4 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.4 mmol/kg 体重/日 (分子量換算 83 mg/kg 体重/日)	房室伝導時間延長、不整脈惹起作用、負の変時作用、 負の変力作用、単離心筋細胞の Ca <sup>2+</sup> 動態抑制作用

### 30 c. 90 日間急性毒性試験 (ラット)

1 F344/N ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジブロモクロロメタン（0、  
2 15、30、60、125、250 mg/kg 体重/日、溶媒；コーン油）の 90 日間（週 5 日）  
3 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 3 に示す。

4 最高用量群では、雌雄ともに 10 例中 9 例が死亡し、最終体重（12 週における  
5 体重）が低下した。最高用量群の雌雄において、腎毒性（尿細管細胞の変性等）  
6 及び肝毒性（小葉中心性壊死等）が認められた。雄では肝細胞の空胞形成が用量  
7 依存的に増加した（対照群 4/10、15mg 投与群 7/10、30mg 投与群 8/10、60mg  
8 以上の投与群 10/10）（参照 109）。

9 WHO では、この肝臓への影響に基づき、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日として  
10 いる（参照 152）。

表 3 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雌雄
250 mg/kg 体重/日	体重減少、生存率減少、腎尿細管細胞の変性、肝小葉中心性壊死
60 mg/kg 体重/日	肝の空胞形成の増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

#### 12 d. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

13  
14 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジブロモクロロメ  
15 タン（0、50、100、200 mg/kg 体重/日、溶媒；コーン油）の 90 日間強制経口  
16 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 4 に示す。

17 高用量群では、体重増加が抑制され、雄では対照群の 50%未満、雌では対照群  
18 の 70%未満であった。100mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄で ALT の上昇、全投  
19 与群の雄及び高用量群の雌では肝細胞の空胞形成、雌雄の高用量群で小葉中心性  
20 肝細胞壊死を含む肝臓損傷が認められた。雌雄の高用量群のすべてにおいて腎尿  
21 細管の細胞変性（腫脹）が認められた。また、雄の 100 mg/kg 体重/日投与群及  
22 び雌の 50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群においても腎臓尿細管の細胞変性が認  
23 められた（参照 36）。

表 4 ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	体重増加抑制、肝損傷	体重増加抑制、小葉中心性脂質症、肝損傷
100 mg/kg 体重/日以上	ALT 上昇、腎尿細管細胞変性	腎尿細管細胞変性
50 mg/kg 体重/日以上	小葉中心性脂質症	

### 26 ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 27 a. 105 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

28 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるジブロモクロロメタン（0、  
29  
30

1 50、100 mg/kg 体重/日、溶媒；コーン油) の105 週間(週 5 日) 経口投与試験  
2 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。

3 雄では、両用量群とも生存率が有意に低く、低用量群では 58~59 週目に 35  
4 匹が偶発的に死亡した。肝脂肪変性(両用量群の雌雄)、肝壊死(両用量群の雄)、  
5 肝細胞肥大(高用量群の雄) 及び肝臓の石灰沈着(高用量群の雌) などの肝臓病  
6 変の発生頻度が増加した。また、雄ではネフローゼ(両用量群) と腎尿細管の石  
7 灰沈着が増加(低用量群) し、雌では甲状腺濾胞上皮細胞過形成(おそらく細菌  
8 感染と関連；参照 152) も増加(両用量群) した。

9 また、発がん性について、雄では、高用量群において肝細胞がんの発生頻度は  
10 上昇した(対照群 10/50、高用量群 19/50) が、肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わ  
11 せた発生頻度の上昇はわずかであり(対照群 23/50、高用量群 27/50)、明らかな  
12 発がん性は認められなかった。また、雄の低用量群では、投与ミスのため生存動  
13 物数が減少し、腫瘍発生頻度を分析することが困難であった。また、雌で肝細胞  
14 腺腫の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度の上昇が認め  
15 られ、肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度は、対照群、低用量群及び高  
16 用量群においてそれぞれ 6/50、10/49 及び 19/50 であった(参照 109)。  
17

表 5 マウス 105 週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	肝細胞肥大の増加、肝細胞がんの発生頻度増加	肝の石灰沈着の増加
50 mg/kg 体重/日以上	生存率低下、肝脂肪変性及び壊死の増加、腎ネフローゼ増加	肝脂肪変性増加、甲状腺濾胞上皮細胞過形成、肝細胞腺腫の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度の上昇

#### 18 b. 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

19  
20 F344/N ラット(雌雄、各投与群 50 匹) におけるジブロモクロロメタン(0、  
21 40、80 mg/kg；溶媒；コーン油) の104 週間(週 5 日) 強制経口投与試験が行  
22 われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。  
23

24 高用量群の雄において、体重増加抑制が認められた。また、雌雄の投与群にお  
25 いて肝臓の病変(脂肪変性[雄;対照群 27/50、低用量群 47/50、高用量群 49/50、  
26 雌;12/50、23/50、50/50]及び細胞質のくもり硝子変性) 及び雌の投与群において腎  
27 臓のネフローゼが用量依存的に増加した。

28 また、発がん性について、ラットにおける発がん性の証拠は認められなかった  
29 (参照 109)。  
30

表6 ラット104週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日	体重増加抑制	肝脂肪変性、肝細胞質のくもり 硝子変性、腎のネフローゼ増加
40 mg/kg 体重/日以上	肝脂肪変性、肝細胞質のくもり 硝子変性	

## 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 6～11 匹) におけるジブロモクロロメタン水溶液 (1.0、10.0 mg/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において、異常は認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日 (1 群 16 匹) の 30 日間強制経口投与による受動的回避学習への影響は認められなかった。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、400 mg/kg 体重/日投与群では、オペラント行動試験において応答速度の低下が示された。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
400 mg/kg 体重/日	オペラント行動試験において応答速度の低下
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

## ⑤ 生殖・発生毒性試験

## 2世代繁殖試験(マウス)

ICR マウス (雌雄、各投与群雄 10 匹、雌 30 匹) にジブロモクロロメタン (0、0.1、1.0、4.0 g/L ; 0、17、171、685 mg/kg 体重/日相当、溶媒 ; Emulphor®) を 35 日間飲水投与し、その後、交配させて F<sub>1a</sub> を産生させた。次の交配は離乳から 2 週間後に行い F<sub>1b</sub> を産生させた。F<sub>1b</sub> マウスは、離乳後、親と同じ投与濃度で 11 週間飲水投与し、その後、交配した。再交配は児の離乳から 2 週間後に行った。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

0.1 g/L 投与群では、F<sub>2b</sub> 出生児の体重においてのみ有意な低下が見られた。体重増加抑制は、両世代 (F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>) の中用量群の雌と高用量群の雌雄に認められた。また、両世代の 1.0 g/L 以上の投与群の肝臓に肉眼病変 (脂肪蓄積や肝臓表面の明らかな腫瘤 [masses] など) の発生増加が認められ、高用量群では、より重篤であった。中・高用量群のいずれかにおいても一腹の胎児数、児の生存率、出生後体重及び哺育率に有意な減少が認められた。両世代の高用量群のほとんどの動物で、肝毒性の形態的な特徴である肝臓肥大が示された。さらに、高用量群では、F<sub>1</sub> 世代の妊娠率及び受胎率が有意に低下し、F<sub>2</sub> 世代では受胎率のみが低下した。催奇形性は認められなかった (参照 12)。

1 WHO では、母動物毒性及び胎児毒性に基づき、NOAEL を 17 mg/kg 体重/  
2 日としている (参照 152)。

表 8 マウス 2 世代繁殖毒性試験

投与群	F <sub>0</sub>	F <sub>1a, 1b</sub>	F <sub>2a</sub>	F <sub>2b</sub>
4.0 g/L (検体摂取量 685 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制(雌雄)、肝肥大	体重増加抑制(雌雄)、肝肥大、妊娠率低下、受胎率低下	受胎率低下	
1.0 g/L 以上 (検体摂取量 171 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制(雌)、肝の肉眼病変の発生増加、一腹胎児数・児の生存率・出生後体重及び哺育率低下	体重増加抑制(雌)、肝の肉眼病変の発生増加、一腹胎児数・児の生存率・出生後体重及び哺育率低下	一腹胎児数・児の生存率・出生後体重及び哺育率低下	
0.1 g/L (検体摂取量 17 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし			出生児体重のわずかな低下

#### 6 ⑥ 遺伝毒性試験

7 ジブロモクロロメタンの遺伝毒性試験の結果を表 9、表 10 に示す。

8 サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では代  
9 謝活性化非存在下で陽性を示す報告が複数あることから、ジブロモクロロメタン  
10 には弱い変異原性があると考えられる (参照 131、147)。ジブロモクロロメタン  
11 は、代謝活性化非存在下でチャイニーズハムスターCHO 細胞における染色体  
12 異常試験 (Ishidate et al. 1982; 入手不可のため参照 152 より引用) 及び *in vitro*  
13 のヒトリンパ球における SCE (参照 101) 試験で陽性の結果を示した。ラット  
14 における *in vivo* 染色体異常試験では腹腔内投与では陽性の結果が得られている  
15 が、経口投与では陰性であった (参照 48)。一方、マウス、ラットを用いた腹腔  
16 内投与による小核試験 (Ishidate et al. 1982; 入手不可のため参照 152 より引用)  
17 及び経口投与によるラット肝臓の UDS 試験 (参照 133) では陰性であった。



表9 *in vitro* 遺伝毒性 (参照 152)

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	データ無	+	(参照 131)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	-	-	(参照 89)
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537	+	+	(参照 147)
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100	+	-	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	データ無	+	Ishidate et al. 1982
SCE 試験	ヒト リンパ球	データ無	(+)	Morimoto & Koizumi 1983 (参照 101)

- : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱い陽性、

1

2

表10 ジブロモクロロメタン *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	用量 <sup>a</sup>	結果	著者
SCE 試験	マウス CR/SJ 雄, 4 日間経口投与, 骨髄	25 mg/kg 体重/日	(+)	(参照 101)
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: オリーブ油), 骨髄	1000mg/kg	-	(参照 55)
染色体異常試験	ラット単回腹腔内投与, 骨髄	20.8mg/kg	+	(参照 48)
	ラット 5 日間経口投与, 骨髄	20.8mg/kg	-	
UDS 試験	ラット 経口投与, 肝臓	2,000mg/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	312mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	-	(参照 119)

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 + : 陽性、 - : 陰性 (+) : 弱い陽性

3

4

5

### (3) ヒトへの影響

6

ジブロモクロロメタン単独におけるヒトへの暴露に関する臨床報告はない(参照 66)。[「(24) 総トリハロメタン」に塩素消毒副生成物についての内容を記載]

7

8

9

10

## 2. 国際機関等の評価

11

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

12

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)。

1 ジブロモクロロメタンの発がん性は動物実験では限定的な証拠があるがヒ  
2 トへの発がん性は十分な証拠はないと結論付けている。

3  
4 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and  
5 Evaluations

6 評価書なし。

7  
8 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン

9 ①第3版 (参照 151)

10 ラットの 90 日間投与試験 (参照 109) において肝臓の病理組織学的所見が認  
11 められなかった用量 (NOAEL 30 mg/kg 体重/日: 週 5 日投与) に、不確実係数  
12 1,000 (種差: 10、個体差: 10、亜急性試験: 10) を適用した。コーン油を溶媒  
13 にした試験におけるマウスの肝腫瘍に関する懸念と、遺伝毒性が明らかでないこ  
14 とから発がんの可能性について追加の係数は適用せず、TDI は 21.4 µg/kg 体重/  
15 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  
18 として、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 NTP の試験では、ジブロモクロロメタンは肝臓の腫瘍を雌のマウスで誘発し、  
22 雄のマウスでは誘発する可能性があるが、ラットでは誘発しない。ジブロモクロ  
23 ロメタンの遺伝毒性試験結果は多く存在するが、結論を出すには至っていない。  
24 IARC では、ジブロモクロロメタンはグループ 3 に分類されている。TDI は、適  
25 切に実行・実証されたラットの 90 日間試験において、肝臓の病理組織学的変化  
26 が認められなかった用量 (NOAEL 30 mg/kg 体重/日) に基づき算出された (参  
27 照 109)。この NOAEL は慢性試験の結果でも確認されている。週 5 日間の投与  
28 であることを補正し、不確実係数 1000 (種差: 10 個体差: 10、亜急性試験: 10)  
29 を適用すると、TDI は 21.4 µg/kg と算出される。潜在的発がん性による追加の  
30 不確実係数は、コーン油を溶媒としたために生じたマウスの肝臓の腫瘍に関する疑  
31 問と、遺伝毒性の証拠が確実ではないことから適用されなかった。

32 [参考]

33 TDI の 20% が飲料水に割り当てられ、ガイドライン値 0.1 mg/L (端数処理) が  
34 設定された。

35  
36 (4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

37 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 146)

38 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  
39 (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  
40 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  
41 露によるリスクについての情報を提供している。

## 1 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 ラットの経口亜慢 性試験 (参照 109)	NOAEL: 30 mg/kg 体重/日 (換算値*21.4 mg/kg 体重/日)  LOAEL: 60 mg/kg 体重/日 (換算値*42.9 mg/kg 体重/日)	1000 (種差 10× 個体差 10× 亜慢性試験デ ータ使用 10)	1	2×10 <sup>-2</sup> mg/kg 体重 /日

2 \*換算値：週 5 日投与から 7 日への換算

3  
4 ②発がん性

## 5 ・発がん性分類

6 EPA は、ヒトにおける不十分な証拠及び動物における限られた発がんの証拠  
7 (雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスの発がん性データと遺伝子突然変異試験の陽性の結果、  
8 及び動物発がん性であることがわかっている他のトリハロメタン類との分子構  
9 造的類似性) から、ジブロモクロロメタンの発がん性を C (ヒトに対して発がん  
10 性の可能性あり) に分類している。

## 11 ・経口暴露によるリスク評価

12 EPA はジブロモクロロメタンによる過剰発がんリスクをモデル外挿法により  
13 推定した。その際、EPA は B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌) を用いたジブロモクロロメタ  
14 ンの強制経口投与試験における肝細胞腺腫及びがん (参照 109) に基づいて、発  
15 がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質に体重 1 kg あたり 1 mg  
16 の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリス  
17 ク (経口傾斜係数: Oral Slope Factor、高い方の 95%信頼限界で表す) は 8.4  
18 ×10<sup>-2</sup> となった。

19 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  
20 ユニットリスク (当該物質を 1L あたり 1µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取す  
21 るときの過剰発がんリスク) を算出したところ、2.4×10<sup>-6</sup> となる。また、こ  
22 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  
23 算出すると下表のようになる。

24 ・経口傾斜係数: 8.4×10<sup>-2</sup>/mg/kg 体重/日25 ・飲料水ユニットリスク: 2.4×10<sup>-6</sup>/µg/L

26 ・外挿方法: 線形マルチステージモデル、過剰リスク

27 ・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 <sup>-4</sup> (10,000 分の 1)	40µg/L
1×10 <sup>-5</sup> (100,000 分の 1)	4 µg/L
1×10 <sup>-6</sup> (1,000,000 分の 1)	0.4 µg/L

1 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 156)

2 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  
3 い。IARC では、ジブロモクロロメタンはグループ 3 (ヒトに対する発がん性  
4 ついて分類できない) に分類され (参照 63)、多くの試験では弱い変異原性しか  
5 確認されていない (参照 66)。従って、前回の評価時に使用した NTP (参照 109)  
6 で行われた 90 日間の試験における肝臓の病理組織学的損傷に基づく NOAEL :  
7 30 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。

8 平成4年の評価と同様に、NOAEL : 30 mg/kg 体重/日を週 5 日暴露で補正し、  
9 不確実係数 1000 (個体差・種差 : 100、発がん性の可能性と短期間試験 : 10) を  
10 適用して、TDI は 21 µg/kg 体重/日と求められる。消毒副生成物であることより、  
11 TDI に対する寄与率を 20% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、  
12 評価値は 0.1 mg/L と求められる、とした。

13  
14 表 11-1 WHO 等によるジブロモクロロメタンの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)	
<b>WHO/DWGL</b>				
第3版 (2004)	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経 口投与試験 (参照 109) における 肝臓の病理組織学的所見	30 (週 5 日換算 ;21.4)	1000 10(種差)×10(個体 差)×10(亜急性試 験)	21.4
第3版 一次対補 (2005)	同上	同上	同上	同上
EPA/IRI S (1999)	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経 口投与試験 (参照 109) における 肝障害	30 (週 5 日換算 ;21.4)	1000 10(種差)×10(個体 差)×10(亜急性試 験データ使用 <sup>a</sup> )	20
水道水	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経 口投与試験 (参照 109) における 肝臓の病理組織学的損傷	30 (週 5 日換算 ;21)	1000 10(種差)×10(個体 差)×10(発がん性 の可能性と亜急性 試験 <sup>b</sup> )	21

a : EPA/IRIS の原著 (参照 62,63) では、亜慢性試験との記載

b : 水質基準の見直しの際の評価 (参照 156) では、短期試験との記載

15  
16 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 (µg/L)	用量 (µg/kg 体重/日)
EPA/IRIS (1999)	10 <sup>-4</sup> (1/10,000)	40	1.19
	10 <sup>-5</sup> (1/100,000)	4	0.12
	10 <sup>-6</sup> (1/1,000,000)	0.4	0.012

## 3. 暴露状況

平成 18 年の水道統計におけるジブロモクロロメタンの水道水の検出状況 (表 12) は、原水においては、最高検出値は、水道法水質基準値 (0.1 mg/L) の 20% 超過 30%以下で 1 箇所のみみられたが、ほとんどが 10%以下 (535/545 地点) であった。浄水において、最高検出値は、90%超過 100%以下で 4 箇所のみみられた。

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
			~ 0.010 (mg/L)	~ 0.020 (mg/L)	~ 0.030 (mg/L)	~ 0.040 (mg/L)	~ 0.050 (mg/L)	~ 0.060 (mg/L)	~ 0.070 (mg/L)	~ 0.080 (mg/L)	~ 0.090 (mg/L)	~ 0.100 (mg/L)	0.101 (mg/L) ~
原水	全体	545	535	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	149	148	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	37	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	183	183	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	176	167	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5824	5485	156	84	31	21	21	9	10	3	4	0
	表流水	1033	961	29	17	9	7	5	2	2	1	0	0
	ダム、湖沼水	307	287	10	4	2	2	1	1	0	0	0	0
	地下水	3182	3042	64	33	15	6	11	1	6	1	3	0
	その他	1287	1185	51	27	5	6	4	5	2	1	1	0

(平成 18 年度調査結果)

## III. 食品健康影響評価

ジブロモクロロメタン単独によるヒトへの暴露に関する臨床報告はない。動物実験における非発がん影響は、肝臓や腎臓で認められている。

発がん性については、ラットの 104 週間の強制経口投与試験では示されなかった。また、マウスの 105 週間の強制経口投与試験においては、雌では、肝細胞腺腫の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度の上昇が認められたが、雄では明らかな発がん性は認められなかった。IARC では、ジブロモクロロメタンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類している。

遺伝毒性試験においては *in vitro* 試験で陽性の結果が示されている。*in vivo* 試験ではラット骨髄の染色体異常試験において陽性の結果が一つ報告されているが、マウスおよびラットを用いた複数の小核試験で陰性である。現時点においてはジブロモクロロメタンに遺伝毒性があるとは判断できない。

以上のことから、ジブロモクロロメタンは、マウスの肝細胞腫瘍の発生に性差が認められ、経口投与による遺伝毒性は見られていないことから、非遺伝毒性機序による発がん物質であると考えられる。よって、ヒトに対して遺伝毒性に基づく発がん性を示すとは考えにくく、TDI を設定することが適当であると判断した。

各種の毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、マウスの 2

1 世代繁殖飲水投与による肝臓病変の増加及び一腹の胎児数の減少から得られた 17  
2 mg/kg 体重/日であった。しかし、これは報告書の内容であり査読されていない内  
3 容であることから、TDI の設定根拠とするのは不相当であると判断した。そこで、  
4 ラットを用いた 90 日間の強制経口投与試験における肝臓の病理組織学的損傷を最  
5 も鋭敏なエンドポイントとし、NOAEL を 21.4 mg/kg 体重/日と判断した。この  
6 NOAEL を、種差 10、個体差 10、亜急性試験及び毒性の重篤性〔発がん性を考慮〕  
7 10 の不確実係数 1,000 で除し、TDI は 21.4 µg/kg 体重/日と設定した。

8  
9 上記の論点を踏まえ、ジブロモクロロメタンの耐容一日摂取量(TDI)を 21.4  
10 µg/kg 体重/日と設定した。

11	TDI	21.4 µg/kg 体重/日
12	(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
13	(動物種)	ラット
14	(期間)	90 日間
15	(投与方法)	強制経口投与
16	(NOAEL 設定根拠所見)	肝臓の病理組織学的損傷
17	(NOAEL)	21.4 mg/kg 体重/日
18	(不確実係数)	1000 (個体差、種差各々 : 10、
19		亜急性試験 : 10)

20  
21 <参考>

22 水質基準値の 100%である濃度 0.1 mg/L の水を体重 50kg の人が 1 日あたり 2L  
23 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、4.0 µg/kg 体重/日と考えられる。  
24 この値は、TDI 21.4 µg/kg 体重/日の約 5 分の 1 である。

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 <sub>1</sub> 雄雌 10	90 日間(週 5 日) 強制経口投与、 溶媒:コーン油	腎尿細管の変性または石灰化、肝壊死及び空砲化(雄 250)	125(W) =週 7 日換算 89.3	250 =週 7 日換算 178.6	
②	ラット Wistar 雄	4 週間 詳細不明	心臓毒性あり(房室伝導時間延長・不整脈惹起作用・負の変時作用・負の変力導作用, 単離心筋細胞の Ca <sup>2+</sup> 動態抑制作用)		0.4 mmol/kg 体重/ 日 = 83	
③	ラット F344 雌雄 10	90 日間(週 5 日) 強制経口投与、 溶媒:コーン油	最終体重低下, 腎尿細管細胞の変性, 小葉中心性壊死(250)、用量依存性肝臓の空胞形成増加(60)	30(W) =週 7 日換算 21.4	60 =週 7 日換算 42.9	
④	ラット SD 雌雄 10	90 日間 強制 経口	体重増加抑制(雄雌 200)、ALT 上昇(雄 100-)、肝小葉中心性脂質症(空胞形成)(雄 50-, 雌 200)、肝細胞損傷(壊死)(雄雌 200)、腎尿細管細胞変性(雄 100-, 雌 50-)		50 =週 7 日換算 89.3	
慢 ⑤	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 雌 50	105 週間(週 5 日)強制経口投与(溶媒:コーン油)	生存率低下(雄 50-)、肝臓病変発生頻度増加(脂肪変性:雌雄 50-, 壊死:雄 50-, 細胞肥大:雄 100, 石灰沈着:雌 100)、腎臓病変発生頻度増加(ネフローゼ:雄 50-, 腎石灰沈着:雄 50)		50 =週 7 日換算 35.7	
⑥	ラット F344/N 雄雌 50	104 週間(週 5 日)強制経口投与(溶媒:コーン油)	体重増加抑制(雄 80)、用量依存的肝臓の脂肪変性及び細胞質のくもり硝子変性の増加(雄雌 40)、ネフローゼ増加(雌 40)		40 =週 7 日換算 28.6	
神 ⑦	マウス ICR 雄 6-16	30-90 日間強制 経口投与 溶 媒: Emulphor 水	60 日試験において、ホップ行動試験応答速度低下(投与初期に最大, 低下の進行なし)(400)	100	400	
生 ⑧	マウス ICR 雄 10 雌 30	多世代 飲水投与 (Emulphor 含有 水) F <sub>0</sub> : 交配前 35 日 ~交配 2 回~F <sub>2</sub> 出生まで F <sub>1b</sub> : 離乳後 F <sub>0</sub> と 同濃度 11 週間 投与後に交配	F <sub>0</sub> ・F <sub>1</sub> 雌体重増加抑制, F <sub>0</sub> ・F <sub>1b</sub> 肝臓病変増加, 一腹児数・児の生存率・出生後体重・哺育率の減少(171-), F <sub>0</sub> ・F <sub>1</sub> 体重増加抑制(雄 685), 肝臓肥大, F <sub>1</sub> の妊娠率・受胎率低下, F <sub>2</sub> 受胎率低下(685)	母動物毒性・ 胎児毒性: 17(W)	171	

Ⅲ: 亜急性毒性試験 慢: 慢性毒性試験 神: 神経毒性 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 <sub>10</sub>	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 <sub>max</sub>	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P 450
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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
T <sub>max</sub>	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 &lt;参照&gt;

- 2 9 Balster RL, Borzelleca JF . Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of  
3 drinking water in mice. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:127–136.
- 4 12 Borzelleca JF, Carchman RA. *Effects of selected organic drinking water contaminants*  
5 *on male reproduction*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection  
6 Agency (EPA 600/1-82-009; NTIS PB82-259847; Contract No. R804290).1982
- 7 26 Chu I, Secours V, Marino I, Villeneuve DC. The acute toxicity of four trihalomethanes  
8 in male and female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980; 52:351–353.
- 9 36 Daniel FB, Robinson M, Condie LW, York RG. Ninety - day oral toxicity study of  
10 dibromochloromethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol*, 1990 ; 13:135-154
- 11 40 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM et al.  
12 Glutathione *S*-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by  
13 halomethanes in *Salmonella*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1997;  
14 30:440–447.
- 15 48 Fujie K, Aoki T, Wada M Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes  
16 on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutation Research*, 1990; 242:111–119.
- 17 49 Fujie K, Aoki T, Ito Y, Maeda S. Sister-chromatid exchanges induced by  
18 trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin  
19 extracted from green tea. *Mutation Research*, 1993; 300:241–246.
- 20 51 GlobalTox: *Assessment of the toxicology of trihalomethanes (THMs) in drinking water.*  
21 *Final report*. Prepared by GlobalTox International Consultants Inc. for Health Canada,  
22 Ottawa, Ontario, 5 April 2002.
- 23 55 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M. Micronucleus tests in mice on 39 food  
24 additives and eight miscellaneous chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 1988;  
25 26:487–500.
- 26 62 IARC *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated*  
27 *compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, International Agency for Research on  
28 Cancer 1991; (IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of  
29 Chemicals to Humans, Vol. 52).
- 30 63 IARC Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide.  
31 Lyon, International Agency for Research on Cancer 1999a; (IARC Monographs on the  
32 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- 33 66 IPCS (*Disinfectants and disinfectant by-products*. Geneva, World Health Organization,  
34 International Programme on Chemical Safety 2000 (Environmental Health Criteria  
35 216).
- 36 91 Lilly PD, Andersen ME, Ross TM, Pegram RA. A physiologically based  
37 pharmacokinetic description of the oral uptake, tissue dosimetry and rates of  
38 metabolism of bromodichloromethane in the male rat. *Toxicology and Applied*  
39 *Pharmacology*, 1998; 150:205–217.
- 40 94 Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E. Chromosome aberration and sister  
41 chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: V. Results with 46  
42 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1990; 16:272–303.
- 43 95 Mathews JM, Troxler PS, Jeffcoat AR . Metabolism and distribution of  
44 bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *Journal of*  
45 *Toxicology and Environmental Health*, 1990; 30:15–22.
- 46 97 McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Caspary WJ. Responses

- 1 of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals.  
2 *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1991; 17:96–219.
- 3 99 Mink FL, Brown TJ, Rickabaugh J. Absorption, distribution, and excretion of  
4 <sup>14</sup>C-trihalomethanes in mice and rats. *Bulletin of Environmental Contamination and*  
5 *Toxicology*, 1986; 37:752–758.
- 6 101 Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in  
7 human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. *Environmental*  
8 *Research*, 1983; 32:72–79.
- 9 109 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No.*  
10 *124-48-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park,  
11 NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program  
12 1985; (NTP TR 282).
- 13 114 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. Glutathione  
14 *S*-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*:  
15 contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicology and*  
16 *Applied Pharmacology*, 1997; 144:183–188.
- 17 119 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Deniel FB. Effects of four trihalomethanes on  
18 DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male  
19 F344 rats. *Cancer Letters*, 1996; 106(2):235–242.
- 20 131 Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in  
21 drinking water. *Developments in Toxicology and Environmental Science*,  
22 1977:249–258.
- 23 133 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, Proudlock RJ. Assessment of the potential *in vivo*  
24 genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane  
25 and bromoform. *Mutagenesis*, 1997; 12(3):169–173.
- 26 139 Thornton-Manning JR, Seely JE, Pegram RA. Toxicity of bromodichloromethane in  
27 female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 1994; 94:3–18.
- 28 146 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information System  
29 (IRIS). 0222 Dibromochloromethane; CASRN 124-48-1 (03/01/1991, 01/01/1992) :  
30 1991c/1992
- 31 149 WHO. Guidelines for drinking-water quality. Second edition. Volume 2. Health  
32 criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva. 1996.
- 33 151 WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1.  
34 Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004
- 35 152 WHO World Health Organization. Trihalomethanes in drinking-water. Background  
36 document for development of WHO guidelines for drinking-water quality.  
37 WHO/SDE/WSH/05.08/64. English only. 2005
- 38 156 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  
39 活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 40 157 日本水道協会 : 水道統計 平成 18 年度 2008