

(案)

清涼飲料水評価書

ブロモジクロロメタン

2009年6月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	・・・ 3
・ 要約	・・・ 4
I. 評価対象物質の概要	・・・ 5
1. 用途	・・・ 5
2. 一般名	・・・ 5
3. 化学名	・・・ 5
4. 分子式	・・・ 5
5. 分子量	・・・ 5
6. 構造式	・・・ 5
7. 物理化学的性状	・・・ 5
8. 現行規制等	・・・ 5
II. 安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1. 毒性に関する科学的知見	・・・ 6
2. 国際機関等の評価	・・・ 20
3. 曝露状況	・・・ 25
III. 食品健康影響評価	・・・ 25
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 31
・ 参照	・・・ 32

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のブロモジクロロメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年3月13日	第3回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2009年4月13日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2009年6月11日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2009年6月25日	第291回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ 専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋（座長）	佐藤 洋（座長）
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛（座長代理）	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛（座長代理）

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春※

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ブロモジクロロメタンの食品健康影響評価を行った。

評価に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（マウス）、生殖・発生毒性試験（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

発がん性については、ラット及びマウスの強制経口投与試験において、腎尿管細胞腺腫、腺がん、大腸腫瘍、腎の腺腫及び腺がん等の発生頻度の上昇が認められている。しかし、これらの試験は強制経口投与によるもので、ヒトに対して通常の経口曝露による発がん性の可能性は低いと考えた。

また、遺伝毒性は、復帰突然変異試験で陰性であり、マウス及びラットを用いた複数の小核試験及び UDS 試験で陰性であったことから、ブロモジクロロメタンに遺伝毒性はなく、TDI の算出が可能であると判断した。

発がん性に関する TDI は、マウスを用いた強制経口投与試験による腎の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇から、NOAEL は 25 mg/kg 体重/日となったが、飲水投与や混餌投与では発がん性が認められていないことから、この値は参考的な値とした。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットを用いた混餌投与試験による肝の絶対・比重量の増加、肝の脂肪変性及び肉芽腫から、LOAEL は 6.1 mg/kg 体重/日となり、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10）を適用して、6.1 µg/kg 体重/日となった。

以上、ブロモジクロロメタンの TDI を 6.1 µg/kg 体重/日と設定した。

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1）。

2. 一般名

ブロモジクロロメタン

3. 化学名

IUPAC

和名 : ブロモジクロロメタン

英名 : bromodichloromethane

CAS No. : 75-27-4

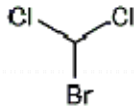
4. 分子式

CHBrCl_2

5. 分子量

163.8

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) : -57.1

沸点 (°C) : 90

密度 ($\text{g/cm}^3(20^\circ\text{C})$) : 1.98

水溶解度 ($\text{g/100mL}(30^\circ\text{C})$) : 0.332

水オクタノール分配係数 ($\log P_{ow}$) : 1.88

蒸気圧 ($\text{kPa}(20^\circ\text{C})$) : 6.67

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.03

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.06 (第3版)

EU (mg/L) : [総トリハロメタンとして、0.1 mg/L]

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

[総トリハロメタンとして、0.080 mg/L]

II. 安全性に係る知見の概要

1. 毒性に関する科学的知見

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、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 2,3,4,5,6,7）。

(1) 体内動態

概要

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、経口または吸入曝露で速やかに排泄される（参照 7）。

① 分布（臭素化トリハロメタン類として）

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、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 3）。Mink 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 8）。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分布には影響は及ぼさないとしている（参照 9）。一方、Lilly らは、ブロモ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高くなることを報告している（参照 10）。

② 代謝

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る（参照 3）。

・臭素化トリハロメタン類として

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、一般にハロゲン原子量に従い、その原子量が大きいかほど早い（halide order）。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 ≫ クロロホルムの順である（参照 3）。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かつ大量に代謝される（参照 7）。この仮定はブロモジクロロメタ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いては、数少ない現在の知見からは判定し難い（参照 3）。

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謝における種差で説明できると結論した（参照 11）。また、コーン油に混合したブロモジクロロメタンを 100 mg/kg（ラット）または 150 mg/kg（マウス）を強制経口投与した結果、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%（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) についても同じ実験で同用量の投与が行われた。曝露 36~48 時間後にラット及びマウ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、マウスにおけるこれらの化合物の代謝量はラットを 4~9 倍上回ると考察した (参照 8)。しかし、WHO 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であるとしている (参照 3)。

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 metabolic pathway) は GSTT1-1 抱合を介すが、クロロホルムの突然変異誘発性代謝経路は 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、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よることを示唆している (参照 12)。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発性は、ブロモホルムとジブロモクロロメタンではほぼ等しく、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 13)。ブロモジクロロメタンの GSTT1-1 抱合は Ross と Pegram (参照 14) によって確認された。彼らは、マウス、ラット及びヒトの肝サイトゾルにおけるブロモジクロロメタンとグルタチオンの抱合の反応速度を明らかにした。生成された反応性グルタチオン抱合は、DNA 付加体を形成する可能性がある。さらに、ブロモジクロロメタンとグルタチオンの抱合によって生成されるこれらの反応性中間体は、ジクロロメタンから生成される中間体よりも変異原性/遺伝毒性が強い (参照 14)。

Allis ら及び Lilly らは、雄のラットを用いて吸入曝露後のブロモジクロロメタンの代謝を調べ、ブロモジクロロメタンのラット体内での代謝に関与する主要な酵素は CYP2E1 であることを示唆した (参照 15,16,17)。Lilly らもまた、代謝されずに呼気を通して排出されるブロモジクロロメタン親化合物は、コーン油に比べ、水溶液に溶解して強制経口投与した後のほうが多いことを示した (参照 10)。

③ 排泄

ブロモジクロロメタンの半減期は、ラットでは 1.5 時間、マウスでは 2.5 時間と推定された (参照 8)。Mathews らは、雄ラットでは、ブロモジクロロメタンは、すべての用量において、尿及び糞からの排泄量が少ないことを示した (参照 9)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

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、運動失調、衰弱などが見られる。プロモジクロロメタンの LD₅₀ は、雄ラットでは 916 mg/kg 体重、雌ラットでは 969 mg/kg 体重であった(参照 18)。生存動物では、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 3)。Keeganr らは、水性溶媒に溶解したクロロホルムとプロモジクロロメタンを F344 ラットに投与した際、両者の急性肝細胞毒性による NOAEL と LOAEL を明らかにした。クロロホルム及びプロモジクロロメタンのいずれについても、経口 NOAEL は 0.25 mmol/kg (プロモジクロロメタン: 41 mg/kg)、LOAEL は 0.5 mmol/kg (プロモジクロロメタン: 82 mg/kg) とした(参照 19)。後の評価では、プロモジクロロメタンによる肝障害はクロロホルムによる障害よりも持続的であることが示唆された(参照 3)。

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が示唆されている。動物の急性経口曝露による最も鋭敏なエンドポイントは、標的臓器に関係なく、細胞変性、損傷及び/または壊死である(参照 17)。

② 亜急性毒性試験

a. 5 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (雌、各投与群 6 匹) にプロモジクロロメタン (75、150 mg/kg 体重/日、溶媒: 10%Emulphor®水) の 5 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 1 に示す。

150 mg/kg 体重/日投与群の数匹において、肝細胞細胞質のグリコーゲンの減少が認められたが、わずかな変化であった。肝臓のシトクロム P-450 活性はマウスでは減少しなかった(参照 11)。

表 1 マウス 5 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
150 mg/kg 体重/日	肝細胞の細胞質のグリコーゲンのわずかな減少
75 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

b. 14 日間亜急性毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (雌雄、各投与群 8~12 匹) におけるプロモジクロロメタン (50、125、250 mg/kg 体重/日、溶媒: 10%Emulphor®含む脱イオン水) の 14 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 2 に示す。

肝毒性 (雌雄の中用量以上の投与群で肝の比重量の増加、雌雄の高用量群で AST・ALT の上昇) 及び腎毒性 (雌雄の高用量群で BUN 上昇) 以外に、体液性免疫系への影響 (抗体産生細胞の減少[雄;高用量群、雌;中用量以上の投与群]と赤血球凝集力価の低下[雄;中用量以上の投与群、雌;高用量群]) が示された(参照 20)。

この試験における AST と ALT の上昇の程度に基づいて、プロモジクロロメタンはクロロホルム、ジプロモクロロメタン、プロモホルムよりも強力な肝毒性物質であることが明らかにされた(参照 3)。

表2 マウス 14日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	AST・ALT の上昇、BUN 上昇、抗体産生細胞の減少	AST・ALT の上昇、BUN 上昇、赤血球凝集力価の低下
125 mg/kg 体重/日	肝の比重量の増加、赤血球凝集力価の低下	肝の比重量の増加、抗体産生細胞の減少
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 16日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（雌）におけるブロモジクロロメタン（0、50、125、250 mg/kg 体重/日、溶媒：10%Emulphor®水）の16日間強制経口投与試験において、ブロモジクロロメタンが免疫機能に影響を及ぼさないことが示された（参照 21）。

d. 13週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるブロモジクロロメタン（雄 0、6.25、12.5、50、100 mg/kg 体重/日、雌 0、25、50、100、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。

試験期間終了までに死亡したマウスはいなかった。200 mg/kg 体重/日以上 の雌の投与群で、肝小葉中心性細胞の変性が観察された。100 mg/kg 体重/日 の雄の投与群で、腎臓の近位尿細管上皮の壊死及びネフローゼが認められた（参照 22）。

WHO では、マウスの腎臓病変に基づく NOAEL は 50 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。

表3 マウス 13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日以上(雌のみ)	—	肝小葉中心性細胞の変性
100 mg/kg 体重/日	腎の近位尿細管上皮の壊死及びネフローゼ	毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

e. 5日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌、各投与群 6 匹）におけるブロモジクロロメタン（0、75、150、300 mg/kg 体重/日、溶媒：10%Emulphor®水）の5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 4 に示す。

150 mg/kg 体重/日以上 の投与群で、肝細胞毒性（主に小葉中心性の空胞変性）と腎毒性（尿細管の空胞変性等）が認められ、肝臓のシトクロム P-450 活性が減少した（参照 11）。

表4 ラット5日間亜急性毒性試験

投与群	雌
150 mg/kg 体重/日以上	肝細胞毒性（主に小葉中心性の空胞変性）及び腎毒性（尿細管の空胞変性）、肝の P-450 活性の減少
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

f. 5日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 3～6 匹）におけるブロモジクロロメタン（0、75、150、300 mg/kg 体重/日、溶媒：10%Emulphor®水）の5日間強制経口投与試験において、ブロモジクロロメタンが免疫機能に影響を及ぼさないことが示された（参照 21）。

g. 13週間亜急性毒性試験（ラット）

F344/N ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるブロモジクロロメタン（0、19〔投与開始3週間は1.9〕、38、75、150、300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）の13週間（週5日）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。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄50%及び雌20%が試験終了前に死亡した。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、体重が有意に減少した。300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、肝小葉中心性細胞の変性が観察された。300 mg/kg 体重/日投与群の雄では、腎臓の変性と壊死が認められた（参照 22）。

WHO では、NOAEL を、体重減少に基づいた場合 75 mg/kg 体重/日、肝臓と腎臓の病変に基づいた場合 150 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。

表5 ラット13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	死亡率上昇、肝小葉中心性細胞の変性、腎臓の変性・壊死	死亡率上昇、肝小葉中心性細胞の変性
150 mg/kg 体重/日以上	体重減少	体重減少
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	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）におけるブロモジクロロメタン（0.06、0.3、0.6 g/L；WHO EHC 換算によると 5.6、24、49 mg/kg 体重/日相当、溶媒：0.25%Emulphor®）の52週間の飲水投与試験が行われ、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6に示す。

尿中 NAG*と尿中タンパク†の上昇が、高用量群で認められた（参照 23）。

* NAG；腎尿細管損傷の指標

† 尿中タンパク；糸球体損傷の指標

表 6 マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
飲水濃度 0.6 g/L (検体摂取量：49 mg/kg 体重/日)	尿中 NAG と尿中タンパクの上昇
飲水濃度 0.3 g/L 以下 (検体摂取量：24 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

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) におけるブロモジクロロメタン (0.08、0.4、0.8 g/L; WHO EHC 換算によると 4.4、21、39 mg/kg 体重/日相当、溶媒：0.25%Emulphor®) の 52 週間の飲水投与試験が行われ、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 7 に示す。

尿中 N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ (NAG) の上昇が全投与群で認められた。尿中タンパクの上昇が低及び中用量群に認められた (参照 23)。

表 7 ラット 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
飲水濃度 0.08 g/L 以上 (検体摂取量：4.4 mg/kg 体重/日)	尿中 NAG の上昇

c. 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄、各投与群 40 匹、対照群 70 匹) におけるブロモジクロロメタンの (雄; 6.1、25.5、138.0 mg/kg 体重/日、雌; 8.0、31.7、168.4 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の 2 年間混餌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 8 に示す。

雌雄の全投与群で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められ、高用量群で腎臓の比重量の増加が認められた。また、雌雄の全投与群で肝細胞の脂肪変性及び肉芽腫が認められ、高用量群で胆管線維症が認められた。Aida らは、この試験における LOAEL を慢性的肝毒性に基づき、6.1 mg/kg 体重/日とした (参照 24)。

表 8 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄	雌
雄 138.0 mg/kg 体重/日 雌 168.4 mg/kg 体重/日	腎の比重量の増加	腎の比重量の増加、胆管線維症
雄 6.1 mg/kg 体重/日以上 雌 8.0 mg/kg 体重/日以上	肝の絶対・比重量の増加、肝細胞の脂肪変性及び肉芽腫	肝の絶対・比重量の増加

d. 102 週間 [= 2 年間] 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) におけるブロモジクロロメタン (雄 0、25、50 mg/kg 体重/日、雌 0、75、150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油)

の 102 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 9 に示す。

雌において、体重増加が抑制（対照群に対し低用量 91%、高用量群 75%）された（統計学的有意性は示されていない）。また、両用量群の雌で生存率が対照群に比べて有意に低かった。この原因の 1 つとして、投与とは無関係な卵巣膿瘍の発生によることが挙げられる。両用量群の雄において腎尿細管上皮細胞の巨細胞及び肝臓の脂肪変性の発生頻度が上昇した。また、両用量群の雌雄の甲状腺で濾胞細胞の過形成の増加が認められた。さらに、精巣の病理学的変化も観察されたが、この変化は投与と無関係であると判断された。

なお、発がん性については、雄の腎臓腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇（対照投与群、低用量群及び高用量群の発生頻度はそれぞれ 1/49、2/50、9/50）及び雌の肝細胞腺腫とがんを合わせた発生頻度の上昇（それぞれ 3/50、18/48、29/50）が見られ、発がん性を示す明確な証拠があった（参照 22）。

表 9 マウス 102 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
雄 50 mg/kg 体重/日 雌 150 mg/kg 体重/日	腎の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇	(生存率減少、) 甲状腺で濾胞細胞の過形成の増加、肝細胞腫とがんを合わせた発生頻度の上昇
雄 25 mg/kg 体重/日 雌 75 mg/kg 体重/日	腎尿細管上皮細胞の巨細胞及び肝の脂肪変性の発生頻度増加、甲状腺で濾胞細胞の過形成の増加	

e. 102 週間 [= 2 年間] 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）におけるプロモジクロロメタン（0、50、100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）の 102 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 10 に示す。

雌雄の高用量群において体重増加が抑制された（統計学的有意性は明記されていない）。また、雄では両用量群に腎尿細管上皮細胞の巨細胞の増加、雌では高用量群にネフローゼが見られた。肝臓では、雄の両用量群で肝細胞壊死が見られ、雌の高用量群ではエオジン好性細胞質変化、細胞増殖巣が見られた。また、雌雄の両用量群で脂肪変性などの変化が認められた。

雌雄に発がん性を示す明らかな証拠が認められた。腎尿細管細胞の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇（合計発生頻度は対照群、低用量群、高用量群の順に、雄が 0/50、1/50、13/50、雌が 0/50、1/50、15/50）、大腸における稀な腫瘍（腺腫性ポリープ及び腺がん）（合計発生頻度は、雄が 0/50、13/50、45/50、雌が 0/46、0/50、12/47）が認められた（参照 22）。

表 10 ラット 102 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	腎尿細管上皮細胞の巨細胞の増加、腎尿細管細胞の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇	ネフローゼ、肝のエジオン好性細胞質変化・細胞増殖、腎尿細管細胞の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇、大腸腫瘍の増加
50 mg/kg 体重/日以上	肝細胞壊死、肝脂肪変性、大腸腫瘍の増加	肝の絶対・比重量の増加、肝脂肪変性

f. 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌、各投与群 50 匹）におけるブロモジクロロメタン（0、175、350、700 mg/L=検体摂取量約 0、9、18、36 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水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 11 に示す。

投与群の生存率は対照群と同等であったが、投与 4 週間後から試験終了時までの全投与群の平均体重は、対照群よりも低かった。肝細胞腺腫または肝細胞がんの発生頻度は投与群で低下し、最高用量群の発生頻度は対照群に比べて有意に低下した。全臓器における血管肉腫の発生頻度は、投与群で低下し、18 mg/kg 体重/日投与群においてのみ有意に低下した。NTP は、この試験条件下では、雌のマウスに、ブロモジクロロメタンの発がん作用を示す証拠は見つからなかったと結論した（参照 25）。

表 11 マウス 2 年間発がん性試験

投与群	雌
飲水濃度 700 mg/L (検体摂取量：36 mg/kg 体重/日)	肝細胞腫または肝細胞がんの発生頻度低下
飲水濃度 350 mg/L (検体摂取量：18 mg/kg 体重/日)	血管肉腫の発生頻度低下(有意差が認められたのはこの群のみ)

g. 2 年間発がん性試験（ラット）

F344/N ラット（雄、各投与群 50 匹）におけるブロモジクロロメタン（0、175、350、700 mg/L=検体摂取量約 0、6、12、25 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性を表 12 に示す。

ブロモジクロロメタンに起因する腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。350 mg/L 以上の投与群において、肝臓の慢性炎症の発生頻度が、対照群における発生頻度よりも有意に高かった。しかし、これらの数値上昇の生物学的意味は不明である。NTP は、この試験条件下では、雄のラットに、ブロモジクロロメタンの発がん作用を示す証拠は見つからなかったと結論した（参照 25）。

表 12 ラット 2 年間発がん性試験

投与群	雄
飲水濃度 350 mg/L 以上 (検体摂取量：12 mg/kg 体重/日)	肝の慢性炎症の発生頻度増加

発がん性について

ブロモジクロロメタンの細胞毒性は、高用量で曝露した場合に特定のげっ歯類の組織において腫瘍発生を高める可能性があるが、ブロモジクロロメタンの代謝物の突然変異による直接誘発についても発がんの役割を果たしている可能性がある。しかし、これらの過程が慢性動物試験で観察された腫瘍の誘発に、どの程度寄与するのかは明らかでない（参照 7）。

DeAngelo ら（参照 26）は、飲水投与したトリハロメタンによるラット及びマウスの結腸での異常腺窩巢の誘発能を調べた。ブロモジクロロメタンを含むいくつかの臭素化トリハロメタンを投与した場合、ラットの結腸に前がん病変である異常腺窩巢が誘発された。

ブロモジクロロメタンは（ジブロモクロロメタンやブロモホルムと異なり）、慢性飲水投与では、雄のラットに大腸がんは誘発されないが、コーン油を溶媒とした強制経口投与では、雌雄のラットに結腸がんを引き起こす（参照 26）。

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 7～8 匹) におけるブロモジクロロメタン水溶液 (1.2、11.6 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 13 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) 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 27)。

表 13 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. 妊娠 6～15 日生殖・発生毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌、各投与群 12～14 匹) におけるブロモジクロロメタンの水性または油性液 (0、25、50、75 mg/kg 体重/日、各投与群溶媒 2 種: 水性 (10%Emulphor®)、油性 (コーン油)) を妊娠 6～15 日に強制経口投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

いずれの溶媒を用いた場合も 50 mg/kg 体重/日以上 の投与群において全同腹児吸収 (full-litter resorption) が引き起こされた。コーン油を溶媒とした投与群では 50 mg/kg 体重/日投与群で 8%、75 mg/kg 体重/日投与群で 83% の母動物に全同腹児吸収が認められた。溶媒対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群の胎児は、いずれも試験期間中生存していた (参照 28)。

別の試験では、ブロモジクロロメタンは 50～100 mg/kg 体重/日で母動物に毒性を示している (参照 29)。

表 14 ラット妊娠 6～15 日間生殖・発生毒性試験

投与群	雌
50 mg/kg 体重/日以上	全同腹児吸収
25 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし

b. 妊娠 6～21 日生殖・発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雌、各投与群 25 匹) におけるブロモジクロロメタン (0、50、150、450、900 ppm : 0、2.2、18.4、45.0、82.0 mg/kg 体重/日) の妊娠 6～21 日間の飲水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 15 に示す。

すべてのブロモジクロロメタン投与群で飲水量が減少し、450 ppm 以上の投与群では体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。著者らは、50 ppm 投与群における飲水量の有意な減少は、妊娠 6～9 日間のみであり、50 及び 150

ppm 群においては、体重増加及び体重の有意な減少は認められなかった。このため、母動物における NOAEL は 150 ppm (18.4 mg/kg 体重/日) としている。900 ppm 投与群の胎児において、前肢の指骨及び後肢の中足骨と指骨の骨化に軽微な遅延が生じた。この遅延はごく軽度で可逆的であり、母動物の体重増加の著しい抑制等の母毒性によるものと考えられた。発生毒性に基づく NOAEL は、450 ppm (45.0 mg/kg 体重/日) であった (参照 30)。

表 15 ラット妊娠 6～21 日間生殖・発生毒性試験

投与群	雌	児
飲水濃度 900 ppm (検体摂取量: 82 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制と摂餌量の減少	前肢の指骨及び後肢の中足骨と指骨の骨化に軽微な可逆的な遅延
飲水濃度 450 ppm (検体摂取量: 45 mg/kg 体重/日)		毒性所見なし
飲水濃度 50 ppm 以下 (検体摂取量: 2.2 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

c. 妊娠期間投与による生殖・発生毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌、各投与群 12～14 匹) と Sprague-Dawley ラット (雌各投与群 13～14 匹) におけるブロモジクロロメタン水溶液 (F344 ラット 0、75 mg/kg 体重/日、Sprague-Dawley ラット 0、75、100 mg/kg 体重/日) の妊娠 6～10 日の強制経口投与試験において全同腹児吸収を調べ、系統間の感受性の違いを確認した。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

F344 ラットにおける全同腹児吸収の発生率は 62% であった。一方、75、100 mg/kg 体重/日投与群の Sprague-Dawley ラットでは全同腹児吸収は認められなかった。

さらに、F344 ラット (雌 8～13 匹) にブロモジクロロメタン (75 mg/kg 体重/日) を妊娠 6～10 日、または妊娠 11～15 日 (妊娠中の黄体形成ホルモン (LH) 依存期間を含む重要な期間) に強制経口投与した。妊娠 6～10 日の投与群では、全同腹児吸収の発生率が 75% であったが、妊娠 11～15 日の投与群では影響が認められなかった。

F344 ラット (雌、各投与群 8～11 匹) における妊娠 9 日目のブロモジクロロメタン (75、100 mg/kg 体重/日) の単回経口投与試験では、投与 24 時間後、全同腹児吸収を起こした母動物は、いずれも血清プロゲステロン濃度の著しい低下が認められた。しかし、LH 濃度に影響はなかった。LH 依存期間中に全同腹児吸収率が高いことや、その期間以後は反応がないこと及び LH 濃度低下とプロゲステロン濃度の低下は関連しないことから、ブロモジクロロメタンは黄体の LH に対する反応を妨げることが示唆されている (参照 31)。

表 16 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	雌: 妊娠 6～10 日間	雌: 妊娠 9 日目単回
75 mg/ kg 体重/日	F344: 全同腹児吸収の発生率上昇 ※SD ラットでは、影響認められず。	血清プロゲステロン濃度の低下

d. 52 週間生殖毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雄、各投与群 7 匹) におけるブロモジクロロメタン (0、0.35、0.7 g/L : 0、22、39 mg/kg 体重/日) の 52 週間飲水投与による生殖機能に及ぼす影響について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

肉眼検査でも病理組織学検査でも生殖器における病変は認められなかったが、39 mg/kg 体重/日投与群で、精巣上体尾部から採取した精子の直線、平均軌道及び曲線での平均速度が有意に低下した (参照 32)。

表 17 ラット 52 週間生殖毒性試験

投与群	雄
0.7 g/L (検体摂取量 : 39 mg/kg 体重/日)	精巣上体尾部における精子の直線、平均軌道及び曲線での平均速度の有意な低下
0.35 g/L (検体摂取量 : 22 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

e. 2 世代生殖・発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (F₀ 雌雄、各投与群 30 匹) におけるブロモジクロロメタン (0、50、150、450 ppm ; 0、4.1~15.8、11.6~48.8、29.5~138.6 mg/kg 体重/日相当) の 2 世代連続飲水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 18 に示す。

飲水量の減少 (F₀ 雌雄 50 ppm 以上の投与群、F₁ 雌雄 150 ppm 以上の投与群)、体重の減少及び体重増加抑制 (F₀ 雌 450 ppm 投与群、F₀/F₁ 胎児 150 ppm 以上の投与群、F₁ 雄 450 ppm 投与群、雌 150 ppm 以上の投与群)、死亡率の増加 (F₁ 雄 450 ppm 投与群) 及び一般状態の変化 [脱水、鼻漏等] (F₁ 雄 150 ppm 以上の投与群) が観察された。体重の減少に伴って、臓器の絶対重量の減少及び比重量の増加が認められた (F₀ 雌 450 ppm 投与群、F₀/F₁ 胎児 450 ppm 投与群、F₁ 雄 450 ppm 投与群、雌 150 ppm 以上の投与群)。性成熟 [雄 : 包皮分離 (F₁ 雄 150 ppm 以上の投与群)、雌 : 膈開口 (F₁ 雌 450 ppm 投与群)] のわずかな遅延が見られた。全身毒性の NOAEL 及び生殖発生毒性に基づく NOAEL は、50 ppm (4.1~12.6 mg/kg 体重/日) であった。著しい体重減少による性成熟の遅延を全身毒性と見なす場合、ブロモジクロロメタンの生殖発生影響に基づく NOAEL は 450 ppm (29.5~109.0 mg/kg 体重/日) よりも大きいことになる (参照 33)。

表 18 ラット 2 世代生殖・発生毒性試験

投与群	F ₀	F ₁	F ₂
450 ppm (検体摂取量 29.5~138.6 mg/kg 体重/日)	雌：体重・体重増加の減少、臓器絶対重量の増加、臓器比重量の減少	児：臓器絶対重量の増加、臓器比重量の減少 雄：体重・体重増加の減少、臓器絶対重量の増加、臓器比重量の減少 雌：死亡率増加、膣開口の遅延	毒性所見なし
150 ppm (検体摂取量 11.6~48.8 mg/kg 体重/日)	雌雄：飲水量の減少	児：体重・体重増加の減少 雄：飲水量の減少、鼻水、鼻漏、包皮分離の遅延 雌：飲水量の減少、体重・体重増加の減少、臓器絶対重量の増加、臓器比重量の減少	
50 ppm (検体摂取量 4.1~12.6 または 15.8 mg/kg 体重/日)			

f. 妊娠 6~29 日生殖・発生毒性試験 (ウサギ)

New Zealand White ウサギ (雌、各投与群 25 匹) におけるブロモジクロロメタン (0、15、150、450、900 ppm ; 0、1.4、13.4、35.6、55.3 mg/kg 体重/日) の妊娠 6~29 日間の飲水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 19 に示す。

450 ppm 以上の投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。母動物における NOAEL は 150 ppm (13.4 mg/kg 体重/日) であった。投与による胎児への影響は認められなかった。発生毒性に基づく NOAEL は 900 ppm (55.3 mg/kg 体重/日) 以上であった (参照 30)。

表 19 ウサギ妊娠 6~29 日間生殖・発生毒性試験

投与群	雌	児
900 ppm (検体摂取量: 55.3 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制及び摂餌量の減少	毒性所見なし
450 ppm 以上 (検体摂取量: 35.6 mg/kg 体重/日)		
150 ppm 以上 (検体摂取量: 13.4 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

Chen らは、ヒトの胎盤栄養膜細胞の培養によって、絨毛性ゴナドトロピン分泌に及ぼすブロモジクロロメタンの影響を調べた。ヒト胎盤栄養膜細胞から分泌され生理活性や免疫反応性がある絨毛性ゴナドトロピンが、ブロモジクロロメタンの用量に依存して分泌量を減少させることが観察された。このことは、ブロモジクロロメタンがこれらの細胞を標的にしていることを示唆している。絨毛性ゴナドトロピンは妊娠の維持に極めて重要な役割を果たすため、このホルモンの減少は妊娠に有害影響を及ぼす可能性がある (参照 34)。

⑥遺伝毒性試験

ブロモジクロロメタンの遺伝毒性試験の結果を表 20、表 21 に示す。

細菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いたブロモジクロロメタンの復帰突然変異試験では、TA 100 株に弱い変異原性の報告があるが他の試験では陰性であり再現性は得られていない (参照 35,36,37)。ブロモジクロロメタンは、*in vitro* および *in vivo* SCE 試験で弱い陽性結果が報告された (参照 38,39)。Fujie ら (参照 40) 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、ブロモジクロロメタン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、マウス、ラットを用いた小核試験 (Ishidate et al. 1982 ; 入手不可のため参照 3 より引用) 及びラット肝臓の UDS 試験 (参照 41) では陰性であった。

表 20 ブロモジクロロメタン *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	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA97, TA98, TA100	—	—	(参照 37)
	<i>S.typhimurium</i> TA100	—	—	(参照 35)
		—	(+)	(参照 36)
	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98	—	—	(参照 36)
SCE 試験	LE ラット 赤芽球	(+)	(+)	(参照 38)

— : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性、NT : 未試験

表 21 ブロモジクロロメタン *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	用量 ^a	結果	出典
SCE 試験	マウス ICR/SJ 雄 4 日間経口投与、骨髄	50 mg/kg 体重/日	(+)	(参照 39)
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 7)
	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 7)
	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 7)
染色体異常試験	ラット単回腹腔内投与、骨髄	16.4 mg/kg 体重	+	(参照 40)
	ラット 5 日間経口投与、骨髄	16.4 mg/kg 体重/日	—	
UDS 試験	ラット経口投与、肝臓	450 mg/kg 体重/日	—	(参照 41)
DNA 鎖切断試験	ラット F344 雄 7 日間経口投与、腎臓	246 mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	—	(参照 42)

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

(3) ヒトへの影響

ブロモジクロロメタン単独曝露によるヒトへの影響に関する報告はない(参照 7)。〔「(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〕

2. 国際機関等の評価

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

グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある物質 (参照 5,6)。

ブロモジクロロメタンの発がん性は実験動物では十分な証拠があるがヒトへの発がん性は十分な証拠はないと結論付けている。

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

評価書なし。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン

①第 3 版 (参照 2)

NTP による動物試験 (参照 22) で認められた雄マウスの腎腫瘍頻度の増加を、最も安全側の値を算出できる所見とみなして線形マルチステージモデルを適用した。

[参考]

設定されたガイドライン値 (0.06 mg/L) は最近公表されたラットの混餌試験の結果で支持されているが、試験報告書が未完成のため完全に評価できない段階である。

②第 3 版 一次追補 (参照 3)

遺伝毒性試験は、ブロモジクロロメタンが弱い変異原性を示すことを示唆しており、おそらく、これはグルタチオン抱合の結果である。発がん性試験では、ラットに対してコーン油と混ぜたブロモジクロロメタンを 50~100 mg/kg 体重/日の用量で 102 週間にわたって強制経口投与したとき、雌雄両方の尿細管細胞の腺腫及び腺がんの発生頻度が上昇し、雌雄両方の大腸がん（腺腫とがんの合計）の発生頻度が顕著に上昇したことを示している。コーン油に溶解したブロモジクロロメタンを雄マウスに 0、25、50 mg/kg 体重/日、雌マウスに 0、75、150 mg/kg 体重/日の用量で 102 週間強制経口投与したところ、雄で腎尿細管の巨細胞、肝の脂肪変性、尿細管腺腫と尿細管がんの発生頻度の増加、雌で肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計発生頻度の増加が認められた。これらの発がん性試験は、トリハロメタン化合物群とヒトの結腸直腸がんの間に明らかな関係があることを示す疫学研究によって裏付けられる。

ブロモジクロロメタンは、IARC によりヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質（グループ 2B）に分類されてきたが、それは、動物に関する証拠は十分であるものの、ヒトに関する証拠が不十分なためであった（参照 6）。飲料水中で一般に検出される 4 種のトリハロメタンの中で、ブロモジクロロメタンはげっ歯類に対して最も強力な発がん性を有する物質と思われる。ブロモジクロロメタンは他のトリハロメタンのどれよりも低い用量でより多くの標的部位にがんを発生させる（参照 7）。

ラットの大腸腫瘍（腺腫性ポリープとがんの合計）が、発がんリスク評価のために選ばれたのは、この試験においてこれらの腫瘍が最も高い頻度で発生し、雌雄両方に影響が認められたためであり、また、ヒトの結腸・直腸がんとの化合物群（トリハロメタン）との間に明らかな疫学的関連があったためである。さらに、これらの腫瘍は、潜在的な細胞毒性やその他のエピジェネティックメカニズムとは無関係であったため、突然変異メカニズムと関係している可能性が高いと思われる。大腸腫瘍（腺腫性ポリープとがんの合計）に関するユニットリスクは、この化合物を用いた発がん性試験においてラットで確認された他の腫瘍タイプ（腎臓及び肝臓）のユニットリスクと同等かそれよりも大きかった。マウスを用いた発がんリスク評価も実施されたが、腫瘍（腎腺腫と腎腺がんの合計）が観察されたのは雄だけであった。

発がんリスクは、NTP が 1987 年に F344/N ラットと B6C3F₁ マウスを用いて実施した、唯一かつ十分な発がん性試験の結果に基づいて推定されてきた。しかし、この試験ではこの化合物がコーン油に溶解して強制経口投与されていることと、定量的リスクが過大推定されている可能性があることに注意すべきである。さらに、NTP の試験において雌のマウスで観察された肝細胞腺腫とがんの増加は、がんリスクの定量的推定に用いられなかった。これは、増加が雌だけに限定されていたことと、マウスの肝臓腫瘍の誘発に溶媒のコーン油が関係している可能性があったためである。

NTP（参照 22）の試験において、F344/N ラットと雄の B6C3F₁ マウスで有意に増加した腫瘍（すなわち、F344/N ラットについては、腸の腺腫性ポリープと腺がん、尿細管細胞腺腫と腺がん、B6C3F₁ マウスについては、腎腺腫と腺がん）に基づくユニットリスクが Howe（1995）^{〔注：文献入手不可〕}の線形マルチステージ法を用いて計算された。ラットの体重を 0.35 kg、ヒトの体重を 60 kg と仮定して、 $(0.35/60)^{1/4}$ で表される動物とヒトの動態学的差を

調整する係数が最終ユニットリスクに適用された。Kaplan-Meier 死亡率調整データは用いられなかった。これは、一般的にこれらのデータを使用すると、データフィットが悪くなる一方でユニットリスクはあまり変化しないからである。代わりに元のままの発生率データが用いられた。

マルチステージモデルは試験データに最初にフィットさせた。マルチステージモデルは次の式で与えられる。

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \dots - q_k d^k}$$

ここで、 d は用量、 k は試験で用いられる用量群の数（対照を除く）、 $P(d)$ は用量 d で動物が腫瘍を発現する確率、 $q_i > 0, i=0, \dots, k$ は算出されるパラメータである。

ユニットリスクは、単位用量あたりの過剰発がんリスクの増加と定義される。ここで、過剰発がんリスクは次の式で与えられる。

$$\frac{P(d) - P(0)}{1 - P(0)}$$

ユニットリスクは、ヒトがおそらく曝露されるような非常に低い用量範囲で適用可能である。用量 d が小さければ、過剰リスクは $q_1 d$ にほぼ等しくなる。したがって、バックグラウンド $P(0)$ が小さいときには、 q_1 は低用量領域の用量-反応曲線の傾き（すなわち、用量が 1 単位増えたときのリスクの変化）に相当する。実際には、 q_1 の 95%信頼限界の上限が用いられ、 q_1^* で表される。これは線形マルチステージ法でのユニットリスクである。

モデルフィットのためにカイ二乗不適合度検定が行われた。この検定の自由度は、 k から推定値が 0 でない q_i s を差し引いた値に等しい。0.05 未満の P 値は、有意な不適合を表す。一部のモデルは有意な不適合を示したが、用量群が（対照を含めて）わずか 3 つしかないため、最高用量群を排除することは望ましくない。

10^{-5} という過剰生涯発がんリスクの上限に対応する推定濃度範囲*は、上記のモデルに基づき、ラットではクリティカルな腫瘍のタイプ（腸の腺腫性ポリープと腺がん、尿細管細胞腺腫と腺がん）について 25~77 $\mu\text{g/L}$ であり、雄マウスではクリティカルな腫瘍タイプ（腎腺腫と腺がん）について 21 $\mu\text{g/L}$ である。

[参考]

飲料水中のプロモジクロロメタンについては、上記の値の中で最も安全側の 21 $\mu\text{g/L}$ というガイドライン値を導き出すことができるが、以下に述べる 2 つの理由により、以前の 60 $\mu\text{g/L}$ というガイドライン値が維持される。第一に、最も重要な点であるが、以前のガイドライン値も上記の計算値も同じ NTP（参照 22）の研究に基づいていたことである。新たな計算値と以前のガイドラインとの唯一の違いは、ガイドライン値を求めるために用いられたモデルとモデルの仮定である。どちらの計算でも、マウスの腫瘍に基づいたガイドライン値の方がラットの腫瘍に基づいたガイドライン値よりも安全側であるという結果になっている。したがって、ガイドライン値の変更を正当化する科学的根拠がない。第二に、現在利用可能な技術では、消毒効果を犠牲にすることなく 50 $\mu\text{g/L}$ 以下のプロモジクロロメタ

*成人の平均体重=60 kg、平均飲水量=2 L/日

ン濃度を達成することは難しいであろうということである。

クロロホルムの場合と同様に、曝露データでは、飲料水の摂取、室内大気の吸入（大部分が飲料水からの蒸発に起因する）、シャワー使用中または入浴中の吸入と経皮曝露、食物摂取の4領域がほぼ等しく寄与し、食物を除くほとんどすべての曝露が主として飲料水に由来することを示唆している（4.05 Ieq/日）。これは、家屋内の換気率が低く、シャワー使用及び入浴の頻度が高い国では特に重要である。これらの国では、追加の曝露を考慮してガイドライン値をたとえば半分（30 µg/L）に引き下げてもよいであろう。ただし、前述のように、現在利用可能な技術では、殺菌の効果を犠牲にすることなく 50 µg/L 以下のブロモジクロロメタン濃度を達成することは難しいかもしれない。

ブロモジクロロメタンの曝露は、通常予見される範囲を超えて生殖影響が上昇（自然流産または死産のリスク上昇）する可能性とも関連があるため、考えられる生殖影響に関して新しいデータが入手できたときにはガイドライン値が改正されることになろう。

（4）米国環境保護庁（U.S. EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)（参照 4）

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（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、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

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)
腎細胞の巨細胞化 マウス慢性強制経口投与 試験 (参照 22)	NOAEL: なし LOAEL: 17.9 mg/kg 体重/日*	1000**	1	2×10 ⁻² mg/kg 体 重/日

* 週 5 日投与から週 7 日への換算値

** 種差 10×個体差 10×LOAEL 使用及びデータベース不足（生殖試験なし）10

②発がん性

・発がん性分類

ヒトにおける発がん性についての不十分なデータと、2種の動物における十分な証拠（雌雄ラットの腎腫瘍と大腸腫瘍、雄マウスの腎腫瘍、雌マウスの肝腫瘍の発生頻度増加）に基づき、ブロモジクロロメタンはグループ B2（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されている。

・経口曝露によるリスク評価

EPA はブロモジ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推定した。その際、EPA は B6C3F₁ マウス（雄）を用いたブロモジクロロメタンの強制経口投与試験における尿細管腺腫及び腺がん（参照 22）に基づいて、発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 の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してが

んが生じるリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor、高い方の95%信頼限界で表す）は 6.2×10^{-2} となった。

この値に基づき、成人体重を70 kg、1日の飲水量を2 Lと仮定して、飲料水ユニットリスク（当該物質を1 Lあたり1 μg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 1.8×10^{-6} となる。また、この値に基づき、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算出すると下表のようになる。

- ・ 経口傾斜係数： $6.2 \times 10^{-2} / \text{mg/kg 体重/日}$
- ・ 飲料水ユニットリスク： $1.8 \times 10^{-6} / \mu\text{g/L}$
- ・ 外挿方法：線形マルチステージモデル、過剰リスク
- ・ 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)	60 $\mu\text{g/L}$
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	6 $\mu\text{g/L}$
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	0.6 $\mu\text{g/L}$

(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照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い。IARCは、ブロモジクロロメタンをグループ2B（ヒトに対して発がん性の可能性があり）に分類した（参照5）。ブロモジクロロメタンは、*in vitro* と *in vivo* での多くの遺伝毒性分析で、陰性、陽性の両方の結果を示している（参照7）。従って、平成4年度の評価と同様 Aida ら（参照24）の報告で得られた LOAEL:6.1 mg/kg 体重/日をもとに評価値を算定することが妥当である。

平成4年度の評価と同様に、LOAEL:6.1 mg/kg 体重/日に不確実係数:1000（個体差と種間差それぞれに10、LOAELを使用したことによる係数10）を適用し、TDIは6.1 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ と求められる。消毒副生成物であることによりTDIに対する飲料水の寄与率を20%とし、体重50 kgのヒトが1日2 L飲むと仮定すると、評価値は30 $\mu\text{g/L}$ と算定される。

表 22-1 WHO 等によるブロモジクロロメタンの TDI 法によるリスク評価

	根拠	LOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI ($\mu\text{g/kg 体重/日}$)
EPA/IRIS (1991)	マウスの慢性強制経口投与試験 (参照22)における腎細胞の巨細胞化	25 (週5日換算; 17.9)	1000 10(種差)×10(個体差)× 10(LOAEL使用 及びデータ不足)	20
水道水 (2003)	ラットの2年間混餌投与試験(参照24)における慢性的肝毒性	6.1	1000 10(種差)×10(個体差)× 10(LOAEL使用)	6.1

表 22-2 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)
WHO/DWGL (2004)	10 ⁻⁵ (1/100,000) ^a	60	
EPA/IRIS (1991)	10 ⁻⁴ (1/10,000)	60	1.61
	10 ⁻⁵ (1/100,000)	6	0.16
	10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	0.6	0.016

^aWHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、10⁻⁵ 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベル (life time excess cancer risk) と判断している。

3. 曝露状況

平成 18 年の水道統計におけるブロモジクロロメタンの水道水の検出状況 (表 23) は、原水において、最高検出値は、水道法水質基準値 (0.03 mg/L) の 90%超過 100%以下で 1 箇所のみられ、浄水において、最高検出値は、100%超過で 2 箇所のみられた。

表 23 水道水での検出状況 (参照 43)

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
			~ 0.003 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.012 (mg/L)	~ 0.015 (mg/L)	~ 0.018 (mg/L)	~ 0.021 (mg/L)	~ 0.024 (mg/L)	~ 0.027 (mg/L)	~ 0.030 (mg/L)	0.031 (mg/L) ~
原水	全体	542	434	49	30	14	11	3	0	0	0	1	0
	表流水	149	145	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0
	ダム、湖沼水	38	35	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	地下水	183	181	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	73	48	27	13	10	1	0	0	0	0	0
浄水	全体	5824	3385	972	691	381	217	90	52	21	6	7	2
	表流水	1033	301	260	227	125	72	20	17	5	4	2	0
	ダム、湖沼水	307	34	69	89	58	30	18	6	0	0	1	2
	地下水	3182	2465	384	178	73	43	16	13	6	1	3	0
	その他	1287	575	258	194	124	72	36	16	10	1	1	0

(平成 18 年度調査結果)

Ⅲ. 食品健康影響評価

ヒトにおいては、飲料水を通じてブロモジクロロメタンが慢性的に単独曝露された毒性や発がんに関する研究は行われていない。

動物実験においては、非発がん影響は肝臓や腎臓で認められている。発がん性試験においては、ラット及びマウスの 2 年間の強制経口投与試験で腎尿細管細胞腺腫及び腺がん (雌雄ラット)、大腸腫瘍 (雌雄ラット)、腎臓腺腫及び腺がん (雄マウス)、肝細胞腺腫及び肝細胞がん (雌マウス) の発生頻度の上昇が

認められている。IARCにおいては、ブロモジクロロメタンは、ヒトに対する発がんの証拠は不十分であるが、動物に対する発がん性の証拠は十分であるとし、グループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）に分類されている。しかし、認められている発がん性は強制経口投与によるものであり、ヒトの経口曝露様式に従った飲水投与やマイクロカプセル封入による混餌投与では発がん性は認められていない。このことから、通常の経口曝露による発がん性の可能性は低いと考えられる。

遺伝毒性試験においては、復帰突然変異試験は陰性と考えられた。*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、マウス及びラットを用いた複数の小核試験及び UDS 試験では陰性である。現時点においては、ブロモジクロロメタンに遺伝毒性はないと考えられる。

以上、ブロモジクロロメタンは経口曝露による発がん性の可能性は低いと考えられるが、発がんの可能性は否定できないことから経口発がんリスク評価手順に従って評価を行うこととした。なお、ブロモジクロロメタンは発がんに関する遺伝毒性の関与はないと考えられ、TDI の算出が可能であると判断した。

発がん性に関する TDI の算出を試みたところ、マウスを用いた 102 週間の強制経口投与試験において腎の腺腫と腺がんを合わせた発生頻度の上昇に基づき、NOAEL 25 mg/kg 体重/日が得られた。ブロモジクロロメタンの発がん性に関する TDI は、この NOAEL に種差 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 を適用して、25 µg/kg 体重/日となった。しかし、前述のように飲水投与や混餌投与では発がん性が認められていないことから、通常の経口曝露レベルにおける発がん性の定量性の観点からは、この値は参考的な値であると考えられる。

非発がん毒性については、各種の毒性試験において、最も低い用量での影響は、ラットの 52 週間の飲水投与における NAG 及び尿タンパクの上昇であり、NOAEL は 4.4 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根拠に乏しいと考えられた。一方、ラットを用いた 2 年間の混餌投与試験における肝の絶対・比重量の増加、肝の脂肪変性及び肉芽腫について、LOAEL 6.1 mg/kg 体重/日が報告されている。ブロモジクロロメタンの非発がん毒性に関する TDI は、この LOAEL に種差 10、個体差 10、LOAEL 使用に対し 10 の不確実係数 1,000 を適用して、6.1 µg/kg 体重/日となる。また、BMD 法を用いてベンチマークドースの算定を試みた結果、雄の肝の脂肪変性に基づいたベンチマークドースは^{*}、0.78 mg/kg 体重/日となる。BMD 法を用いたときの TDI は、これを根拠に種差 10、個体差 10 の不確実係数 100 を適用して、7.8 µg/kg 体重/日となった。このことから、LOAEL から得られた TDI は、BMD 法から得られた TDI からみても妥当な値と考えられた。さらに、この値は参考値として得られた発がん性に対する TDI よりも十分に低い値となった。

上記の論点を踏まえ、ブロモジクロロメタンの耐容一日摂取量(TDI)を 6.1 µg/kg 体重/日と設定した。

^{*} 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。

TDI	6.1 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝の絶対・比重量の増加、 肝の脂肪変性及び肉芽腫
(LOAEL)	6.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差 : 10、個体差 : 10、LOAEL 使用 : 10)

<参考>

水質基準値の 100%である濃度 0.03 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日あたり 2 L 摂水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、1.2 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 6.1 µg/kg 体重/日の約 5 分の 1 である。

表 24 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 C57BL/6J 雌 6	5 日間強制 経口投与 溶媒:10% Emulphor 水	肝細胞の細胞質のグリコーゲン 減少 (150)	75	150	
②	マウス CD-1 雌雄 8~12	14 日間強制 経口投与 溶媒:10% Emulphor 水	肝毒性 (肝比重量の増 加)(125-)、AST・ALT の上 昇, 腎毒性 (BUN 上 昇)(250)、体液性免疫系へ の影響(125)	50	125	
③	マウス C57BL/6J 雌	16 日間強制 経口投与 溶媒:10% Emulphor 水	免疫影響なし	250		
④	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	肝小葉中心性細胞変性(雌 200-)、腎の近位尿細管上 皮の壊死及びネフローゼ (雄 100)	腎病変 50(W) =週 7 日換算 35.7	100	
⑤	ラット F344 雌 6	5 日間強制 経口投与 溶媒:10% Emulphor 水	肝細胞毒性 (主に小葉中心 性の空胞変性), 腎毒性 (尿 細管の空胞変性), 肝臓の P450 活性の減少(150-)	75	150	
⑥	ラット F344 雌雄 3-6	5 日間強制 経口投与 溶媒:10% Emulphor 水	免疫影響なし	300		
⑦	ラット F344/N 雌雄 10	13 週間(週 5 日) 強制経口 投与 溶媒:コーン 油	死亡率増加(300)、体重減少 (150-)、肝小葉中心性細胞 変性(300)、腎変性・壊死(雄 300)	体重減少 ; 75(W) =週 7 日換算 53.6 肝・腎病変 ; 150(W)	150 300	
慢 ⑧	マウス B6C3F ₁ 雄	52 週間飲水 投与 溶媒:0.25% Emulphor	NAG 上昇, 尿タンパク上 昇(49)	24	49	
⑨	ラット F344 雄	52 週間飲水 投与 溶媒:0.25% Emulphor	NAG 上昇(4.4-)、尿タンパ ク上昇(4.4、21)		4.4	
⑩	ラット Wistar 雌雄 40-70	2 年間混餌 投与 マイクロ バセル封入	肝絶対・比重量の増加, 肝脂 肪変性・肉芽腫(雄 6.1-、雌 8-)、腎比重量の増加, 胆管 線維症(雄 138、雌 168)		6.1(A)	

⑪	マウス B6C3F ₁ 雄雌 50	102 週間(週 5 日)強制経 口投与 溶 媒:コーン油	体重増加抑制,生存率低下 (雌 75-)、腎尿管上皮細胞 の巨細胞,肝臓の脂肪変性 (雄 25-)、甲状腺過形成の増 加(雄 25、雌 75-)		雄 25 =週 7 日換算 17.9 雌 75	
⑫	ラット F344/N 雌雄 50	102 週間(週 5 日)強制経 口投与 溶媒:コーン 油	腎尿管上皮細胞の巨細胞 の増加, 肝細胞壊死(雄 50-)、ネクロセ、肝エリソ ン好性細胞質変化,細胞増殖 巣(雌 100)、肝脂肪変性(雌 雄 50)		50	
神 ⑬	マウス ICR 雄 6-16	30-60 日間 強制経口投 与 溶媒: Emulphor 水	60 日間試験におけるホ 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 ⑭	ラット F344 雌 12-14	妊娠 6-15 日 強制経口投 与 溶媒:10 % Emulphor 水または、 コーン油	全同腹児吸収(両溶媒 50-)	25	50	
⑮	ラット SD 雌 25	妊娠 6~21 日飲水投与	母動物:飲水量減少(2.2-) 、体重増加抑制・摂餌量減 少(45.0-) 胎児:前/後肢のごく軽度 な骨化遅延(82.0)	母動物 18.4(A) 発生毒性 45.0(A)	45.0 82.0	
⑯	ラット F344 雌 12-14	妊娠 6~10 日強制経口 投与 溶媒:水	全同腹児吸収 62%発生(75)		75	
	ラット SD 雌 13-14		全同腹児吸収なし	100		
	ラット F344 雌 8-13	妊娠 6~10 日強制経口 投与	全同腹児吸収 75%発生(75)		75	
		妊娠 11~15 日強制経口 投与	全同腹児吸収なし	75		
		妊娠 9 日目 単回経口投 与	血清プロゲステロン濃度 低下(全同腹児吸収発生 の母動物)(75)			
⑰	ラット F344 雄 7	52 週間飲 水投与	精巣上体尾部の精子運動 能低下(39) 雄性生殖器病変なし	22	39	
⑱	ラット SD F ₀ :雌雄 30	2 世代連続 飲水投与	飲水量・体重・体重増加・ 摂餌量減少、死亡率増加 (50 ppm-)、臓器重量減少・ 臓器比重量増加(雄 450 ppm-, 雌 150 ppm-)、 (著しい体重減少による) 性成熟遅延 (雄 150 ppm- 、雌 450 ppm)	50 ppm= 4.1~12.6 または、450 ppm= 29.5~109 (A)	150 ppm= 11.6~40.2	

⑬	ウサギ NZW 雌 25	妊娠 6～29 日飲水投与	母動物体重増加抑制・摂餌 量減少(35.6-) 胎児への影響なし	母動物 13.4(A) 発生毒性 55.3(A)	35.6	
---	--------------------	------------------	--	-----------------------------------	------	--

亜：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 P 4 5 0
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

<参照>

- 1 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004
- 3 WHO World Health Organization. Trihalomethanes in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. WHO/SDE/WSH/05.08/64. English only. 2005
- 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information System (IRIS). 0213 Bromodichloromethane; CASRN 75-27-4 (03/01/1991, 03/01/1993) : 1991a/1993
- 5 IARC *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1991; (IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 52).
- 6 IARC Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1999a; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).
- 7 IPCS *Disinfectants and disinfectant by-products*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety 2000; (Environmental Health Criteria 216).
- 8 Mink FL, Brown TJ, Rickabaugh J. Absorption, distribution, and excretion of ¹⁴C-trihalomethanes in mice and rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 1986; 37:752-758.
- 9 Mathews JM, Troxler PS, Jeffcoat AR. Metabolism and distribution of bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1990; 30:15-22.
- 10 Lilly PD, Andersen ME, Ross TM, Pegram RA. A physiologically based pharmacokinetic description of the oral uptake, tissue dosimetry and rates of metabolism of bromodichloromethane in the male rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1998; 150:205-217.
- 11 Thornton-Manning JR, Seely JE, Pegram RA., Toxicity of bromodichloromethane in female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 1994; 94:3-18.
- 12 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997; 144:183-188.
- 13 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM et al. Glutathione S-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1997; 30:440-447.
- 14 Ross MK, Pegram RA .Glutathione transferase theta1-1-dependent metabolism on the water disinfection byproduct bromodichloromethane. *Chemical Research in Toxicology*, 2003 ; 16:216-226.
- 15 Allis JW, Brown BL, Zhao G, Pegram RA. The effects of inhalation exposure to bromodichloromethane on specific rat CYP isozymes. *Toxicology*, 2001; 161:67-77.
- 16 Lilly PD, Andersen ME, Ross TM, Pegram RA. Physiologically based estimation of *in vivo* rates of bromodichloromethane metabolism. *Journal of Toxicology*, 1997; 124:141-152.
- 17 GlobalTox :*Assessment of the toxicology of trihalomethanes (THMs) in drinking*

- water. *Final report*. Prepared by GlobalTox International Consultants Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario, 5 April 2002.
- 18 Chu I , Secours V, Marino I, Villeneuve DC. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980; 52:351–353.
 - 19 Keegan TE, Simmons JE, Pegram RA. NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1998; 55A(1):65–75.
 - 20 Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffmann BM, White KL Page DG et al. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:117–126.
 - 21 French AS, Copeland CB, Andrews D, Williams WC, Riddle MM, Luebke RW. Evaluation of the potential immunotoxicity of bromodichloromethane in rats and mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1999; 56(5):297–310.
 - 22 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program 1987; (NTP TR 321).
 - 23 Moore TC, DeAngelo AB, Pegram RA. Renal toxicity of bromodichloromethane and bromoform administered chronically to rats and mice in drinking water. *Toxicologist*, 1994; 14:281.
 - 24 Aida Y, Yasuhara K, Takada K, Kurokawa Y, Tobe M, Chronic toxicity of microencapsulated bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats. *J Toxicol Sci*, 1992b; 17: 51-68, [Erratum] 17:167.
 - 25 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in male F344/N rats and female B6C3F1 mice (drinking water studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program 2006; (NTP TR-532).
 - 26 DeAngelo AB, Geter DR, Rosenberg DW, Crary CK, George MH. The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colons of rats by trihalomethanes administered in the drinking water. *Cancer Letters*, 2002; 187:25–31.
 - 27 Balster RL, Borzelleca JF. Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:127–136.
 - 28 Narotsky MG, Pegram RA, Kavlock RJ. Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1997; 40:30–36.
 - 29 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, Kavlock RJ. Full litter resorptions caused by low molecular weight halocarbons in F-344 rats. *Teratology*, 1992; 45:472–473 (abstract).
 - 30 Christian MS, York RG, Hoberman AM, Diener RM, Fisher LC. Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane in rats and rabbits. *International Journal of Toxicology*, 2001; 20:225–237.
 - 31 Bielmeier SR, Best DS, Guidici DL, Narotsky MG. Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicological Sciences*, 2001; 59:309–315.
 - 32 Klinefelter GR, Suarez JD, Roberts NL, DeAngelo AB. Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reproductive Toxicology*, 1995; 9:571–578.
 - 33 Christian MS, York RG, Hoberman AM, Fisher LC, Brown WR. Oral (drinking

- water) two-generation reproductive toxicity studies of bromodichloromethane in rats. *International Journal of Toxicology*, 2002; 21:115–146.
- 34 Chen J, Douglas GC, Thirkill TL, Lohstroh PN, Bielmeier SR, Narotsky MG et al. Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotropin secretion by human placental trophoblast cultures. *Toxicological Sciences*, 2003; 76:75–82.
- 35 LeCurieux F, Gauthier L, Erb F, Marzin D. The use of SOS chromotest, the Ames fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, 1995; 10:333–341.
- 36 Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 1977:249–258.
- 37 Zeiger E. Mutagenicity of 42 chemicals in *Salmonella*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1990; 16(Suppl. 18):32–54.
- 38 Fujie K, Aoki T, Ito Y, Maeda S. Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutation Research*, 1993; 300:241–246.
- 39 Morimoto K, Koizumi A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. *Environmental Research*, 1983; 32:72–79.
- 40 Fujie K, Aoki T, Wada M. Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutation Research*, 1990; 242:111–119.
- 41 Stocker KJ, Statham J, Howard WR, Proudlock RJ. Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 1997; 12(3):169–173.
- 42 Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Deniel FB. Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F344 rats. *Cancer Letters*, 1996; 106(2):235–242.
- 43 日本水道協会：水道統計 平成18年度 2008