

(案)

清涼飲料水評価書

ジブロモクロロメタン

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	・・・ 13
3. 曝露状況	・・・ 16
III. 食品健康影響評価	・・・ 17
・ 本評価書で使用了る略号一覧	・・・ 20
・ 参照	・・・ 21

<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ジブロモ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)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋（座長）
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛（座長代理）
廣瀬 雅雄

(2007年9月30日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋（座長）
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
渋谷 淳
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、ジブロモ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（マウス）、遺伝毒性試験等である。

動物実験における非発がん毒性が肝臓や腎臓で認められた。発がん性については、マウスの強制経口投与試験で雌において、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ている。

遺伝毒性試験は、マウス及びラットを用いた複数の小核試験および UDS 試験で陰性であったことから、ジブロモ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、マウスを用いた経口投与試験における雌の肝細胞腺腫と肝細胞がんに基づく発現率からベンチマークドースは 34.5 mg/kg 体重/日となり、不確実係数 1000（種差 10、個体差 10、安全側に立った不確実係数 10）を適用して、34.5 µg/kg 体重/日となった。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットを用いた強制経口投与試験による肝臓の肝細胞脂肪変性（空胞形成）から、NOAEL は 21.4 mg/kg 体重/日となり、不確実係数 1000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験 10）を適用して、21.4 µg/kg 体重/日となった。

以上、ジブロモクロロメタンの TDI を 21.4 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

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

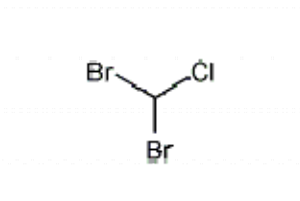
4. 分子式

CHBr_2Cl

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 [$\text{g/cm}^3(20^\circ\text{C})$] 2.38)

水溶解度 ($\text{g/100mL (30}^\circ\text{C)}$) : 0.105

水オクタノール分配係数 ($\log \text{Pow}$) : 2.08

蒸気圧 ($\text{kPa (20}^\circ\text{C)}$) : 2.0

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.1

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.1 (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

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的知見を整理した (参照 2,3,4,5,6,7,8)。

1. 毒性に関する科学的知見

(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 8)。

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 4)。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 9)。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 10)。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 11)。

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 4)。

・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ほど速い (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 4)。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 8)。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 4）。

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の種差で説明できると結論した（参照 12）。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）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 倍上回るとした（参照 9）。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としている（参照 4）。

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 13）。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 14）。

（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。ジブロモクロロメタンの LD₅₀ は、雄ラットでは 1,186 mg/kg 体重、雌ラットでは 848 mg/kg 体重であった（参照 15）。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 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 16）。

②亜急性毒性試験

a. 90日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジブロモクロロメタン（0、15、30、60、125、250 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油）の 90 日間（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 1 に示す。

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）及び肝毒性（壊死、空胞化）が認められた（参照 17）。

WHO では、腎臓と肝臓の病変に基づき、NOAEL を 125 mg/kg 体重/日としている（参照 4）。

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	

b. 4週間亜急性毒性試験（ラット）

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 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性所見を表 2 に示す。

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（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いても認められた（参照 18）。

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 ²⁺ 動態抑制作用

c. 90日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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）及び肝毒性（小葉中心性壊死等）が認められた。雄では肝細胞の脂肪変性（空胞形成）が用量依存的に増加した（対照群 4/10、15 mg 投与群 7/10、30 mg 投与

群 8/10、60 mg 以上の投与群 10/10) (参照 17)。

WHO では、この肝臓への影響に基づき、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日としている (参照 4)。

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	肝細胞の脂肪変性 (空胞形成) の増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

d. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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。

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、雌では対照群の 70%未満であった。100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄で ALT の上昇、全投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肝細胞壊死を含む肝臓の傷害性変化が認められた。雌雄の高用量群のすべてにおいて腎尿細管の細胞変性 (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められた (参照 19)。

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、小葉中心性肝細胞壊死	体重増加抑制、小葉中心性肝細胞脂肪変性、小葉中心性肝細胞壊死
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	小葉中心性肝細胞脂肪変性	

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 105 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) におけるジブロモクロロメタン (0、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。

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 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)、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

感染と関連；参照 4）も増加（両用量群）した。

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、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 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

b. 104 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）におけるジブromokロロメタン（0、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われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

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、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臓のネフローゼが用量依存的に増加した。

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（参照 17）。

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 20)。

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_{1a} を産生させた。次の交配は離乳から 2 週間後に行い F_{1b} を産生させた。F_{1b} 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_{2b} 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 (F₀、F₁) 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 0.1 g/L 以上の投与群における肉眼的な軽微な黄～灰色の色調変化に加え、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瘍 [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、F₁ 世代の妊娠率及び受胎率が有意に低下し、F₂ 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 21)。

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/日としている (参照 4)。

表 8 マウス 2 世代繁殖毒性試験

投与群	F ₀	F _{1a, 1b}	F _{2a}	F _{2b}
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 遺伝毒性試験

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。

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では代謝活性化非存在下で弱い陽性を示す報告があるが確定的ではない (参照 22,23)。ジブロモクロロメタンは、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異常試験 (Ishidate et al. 1982 ; 入手不可のため参照 4 より引用) 及び *in vitro* のヒトリンパ球における SCE (参照 24) 試験で陽性の結果を示した。Fujie ら (参照 25) はラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験において、ジブロモ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、ラットを用いた腹腔内投与による小核試験 (Ishidate et al. 1982 ; 入手不可のため参照 4 より引用) 及び経口投与によるラット肝臓の UDS 試験 (参照 26) では陰性であった。

表 9 ジブロモクロロメタン *in vitro* 遺伝毒性 (参照 4)

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>S. typhimurium</i> TA100	—	—	(参照 22)
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98	—	—	(参照 23)
	<i>S. typhimurium</i> , 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 24)

— : 陰性 + : 陽性 (+) : 弱い陽性、

表 10 ジブロモクロロメタン *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	用量 ^a	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 24)
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 8)
	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 8)
	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 8)
染色体異常試験	ラット単回腹腔内投与, 骨髄	20.8 mg/kg 体重	+	(参照 25)
	ラット 5 日間経口投与, 骨髄	20.8 mg/kg 体重/日	—	
UDS 試験	ラット 経口投与, 肝臓	2,000 mg/kg 体重/日	—	(参照 26)
DNA 鎖切断試験	ラット F344 雄 7 日間経口投与, 腎臓	312 mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	—	(参照 27)

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) ヒトへの影響

ジブロモ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 8)。〔「(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 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 6,7)。

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 3)

ラットの 90 日間投与試験 (参照 17) において肝臓の病理組織学的所見が認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 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/日と算出された。

[参考]

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 として、ガイドライン値 0.1 mg/L が設定された。

②第 3 版 一次追補 (参照 4)

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、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。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 (参照 17)。この NOAEL は慢性試験の結果でも確認されている。週 5 日間の投与であることを補正し、不確実係数 1,000 (種差: 10、個体差: 10、亜急性試験: 10) 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。

[参考]

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) が設定された。

(4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 5)

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)
肝障害 ラットの経口亜慢性試験 (参照 17)	NOAEL: 30 mg/kg 体重/日 (換算値*21.4 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 ⁻² mg/kg 体重 /日
	LOAEL: 60 mg/kg 体重/日 (換算値*42.9 mg/kg 体重/日)			

*換算値: 週 5 日投与から 7 日への換算

②発がん性

・発がん性分類

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 (雌雄の B6C3F₁ 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、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性の可能性あり) に分類している。

・経口曝露によるリスク評価

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推定した。その際、EPA は B6C3F₁ マウス（雌）を用いたジブロモクロロメタ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 17）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 8.4×10^{-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、 2.4×10^{-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： $8.4 \times 10^{-2}/\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日
- ・ 飲料水ユニットリスク： $2.4 \times 10^{-6}/\mu\text{g}/\text{L}$
- ・ 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)	40 $\mu\text{g}/\text{L}$
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	4 $\mu\text{g}/\text{L}$
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	0.4 $\mu\text{g}/\text{L}$

(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

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 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について分類できない）に分類され（参照 7）、多くの試験では弱い変異原性しか確認されていない（参照 8）。従って、前回の評価時に使用した NTP（参照 17）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：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。

平成 4 年の評価と同様に、NOAEL：30 mg/kg 体重/日を週 5 日曝露で補正し、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）を適用して、TDI は 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と求められる。消毒副生成物であることより、TDI に対する寄与率を 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 0.1 mg/L と求められる。

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)	
WHO/DWGL				
第3版 (2004)	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経口投与試験 (参照 17) 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/IRIS S (1999)	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経口投与試験 (参照 17) 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 a)	20
水道水	ラットの 90 日間 (週 5 日) の経口投与試験 (参照 17) 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 b)	21

a : EPA/IRIS の原著 (参照 6,7) 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 1) では、短期試験との記載

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 ⁻⁴ (1/10,000)	40	1.19
	10 ⁻⁵ (1/100,000)	4	0.12
	10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	0.4	0.012

3. 曝露状況

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 28)

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

ヒトにおいては、飲料水を通じてジブロモ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* 試験で弱い陽性が疑われる。*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、マウス及びラットを用いた複数の小核試験および UDS 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はないと考えられる。

以上、ジブロモクロロメタンは、IARC ではグループ 3 の評価であるが、雌のマウスで肝がんの発生頻度の上昇が認められたため、ヒトに対して発がん性の可能性は無視できないと考えた。そのため、発がん性の可能性も含めたリスク評価を行うこととした。なお、ジブロモクロロメタンは非遺伝毒性発がん物質と考えられ、TDI を算出することが適当であると判断した。

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 105 週間の経口投与試験において雌でみられた肝細胞腺腫と肝細胞がんに基づく LOAEL 50 mg/kg 体重/日が得られた。また、雌の肝細胞腺腫と肝細胞がんに基づく発現率か

ら BMD 法を用いてベンチマークドースを求めると*、34.5 mg/kg 体重/日となった。ジブロモクロロメタンの発がん性に関する TDI は、これを根拠に種差 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、34.5 µg/kg 体重/日となった。

非発がん毒性について、最も低い用量で影響が認められた指標は、マウスの 2 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 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL を用いて TDI を算定すると、種差 10、個体差 10 の不確実係数†を適用して、170 µg/kg 体重/日が得られる。また、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肝細胞脂肪変性（空胞形成）を最も鋭敏なエンドポイントとし、NOAEL を 21.4 mg/kg 体重/日（30 mg/kg 体重/日の週 5 日投与を週 7 日投与に換算）と判断した。ジブロモクロロメタンの非発がん毒性に関する TDI は、この NOAEL を根拠に種差 10、個体差 10、亜急性試験 10 の不確実係数 1,000 を適用して、21.4 µg/kg 体重/日となった。

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 µg/kg 体重/日と設定した。

TDI	21.4 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	肝臓の肝細胞脂肪変性（空胞形成）の増加
(NOAEL)	21.4 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1000（個体差：10、種差：10、亜急性試験：10）

<参考>

水質基準値の 100%である濃度 0.1 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、4.0 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 21.4 µg/kg 体重/日の約 5 分の 1 である。

* EPA BMDS version 2.0 においてフィッティングのよかったモデルのうち AIC 値の最も低いモデル (Logistic) を用いた場合の、10%発現率における 95%信頼下限値で求めた。

† 二世世代繁殖試験のため、亜急性試験などの不確実係数は、必要ないと判断。

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 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、肝壊死及び空胞化 (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 ²⁺ 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)、用量依存性肝細 胞脂肪変性(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 葉中心性肝細胞脂肪変性 (空胞形成)(雄 50-, 雌 200)、肝細胞壊死(雄雌 200)、腎尿細管細胞変性 (雄 100-, 雌 50-)		50 =週 7 日換算 89.3	
Ⅳ ⑤	マウス B6C3F ₁ 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	
Ⅴ 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)(400)	100	400	
Ⅵ ⑧	マウス ICR 雄 10 雌 30	多世代 飲水投与 (Emulphor 含有 水) F ₀ : 交配前 35 日 ~交配 2 回~F ₂ 出生まで F _{1b} : 離乳後 F ₀ と 同濃度 11 週間 投与後に交配	F ₀ ・F ₁ 雌体重増加抑制, F ₀ ・F _{1b} 肝臓の肉眼的病変 増加, 一腹児数・児の生存 率・出生後体重・哺育率の 減少(171-), F ₀ ・F ₁ 体重増 加抑制(雄 685), 肝臓肥 大, F ₁ の妊娠率・受胎率低 下, F ₂ 受胎率低下(685)	母動物毒性・ 胎児毒性: 17(W)	171	

Ⅲ: Ⅲ急性毒性試験 Ⅳ: Ⅳ慢性毒性試験 Ⅴ: Ⅴ神経毒性 Ⅵ: Ⅵ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

<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. Second edition. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva. 1996.
- 3 WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004
- 4 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
- 5 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information System (IRIS). 0222 Dibromochloromethane; CASRN 124-48-1 (03/01/1991, 01/01/1992) : 1991c/1992
- 6 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).
- 7 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).
- 8 IPCS (*Disinfectants and disinfectant by-products*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety 2000 (Environmental Health Criteria 216).
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Thornton-Manning JR, Seely JE, Pegram RA. Toxicity of bromodichloromethane in female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 1994; 94:3-18.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.

- 17 NTP *Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program 1985; (NTP TR 282).
- 18 Müller SP, Wolna P, Wünsch U, Pankow D. Cardiotoxicity of chlorodibromomethane and trichloromethane in rats and isolated rat cardiac myocytes. *Archives of Toxicology*, 1997; 71(12):766–777.
- 19 Daniel FB, Robinson M, Condie LW, York RG. Ninety - day oral toxicity study of dibromochloromethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol*, 1990 ; 13:135-154
- 20 Balster RL, Borzelleca JF . Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:127–136.
- 21 Borzelleca JF, Carchman RA. *Effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (EPA 600/1-82-009; NTIS PB82-259847; Contract No. R804290).1982
- 22 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.
- 23 Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 1977:249–258.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 日本水道協会：水道統計 平成 18 年度 2008