

清涼飲料水等の規格基準の改正について

参考資料（分冊3）

食品安全委員会 食品健康影響評価

- 1-11. 清涼飲料水評価書 ジブロモクロロメタン……………p131
- 1-12. 清涼飲料水評価書 ブロモジクロロメタン……………p155
- 1-13. 清涼飲料水評価書 ブロモホルム……………p189
- 1-14. 清涼飲料水評価書 総トリハロメタン……………p212
- 1-15. 清涼飲料水評価書 ウラン……………p221

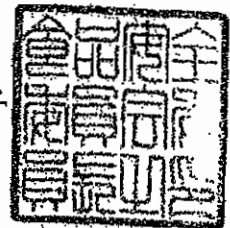


(食品安全委員会 食品健康影響評価)

府食第792号
平成21年8月20日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジブロモクロロメタンの耐容一日摂取量を21.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 とする。

清涼飲料水評価書

ジブロモクロロメタン

2009年8月
食品安全委員会

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	・・・ 3
・ 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	・・・ 17
III. 食品健康影響評価	・・・ 17
・ 本評価書で使用した略号一覧	・・・ 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）

2009年6月25日 より2009年7月24日 国民からの御意見・情報の募集

2009年8月18日 化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2009年8月20日 第298回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理***)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9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、亜急性試験の不確実係数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

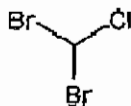
4. 分子式

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 [g/cm³(20°C)]) 2.38

水溶解度 (g/100mL (30°C)) : 0.105

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.08

蒸気圧 (kPa (20°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 の毒性学的プロフィール、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、経口投与によるプ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、プ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プ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、プ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、プ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はほぼ等しく、プ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）におけるジプロモクロロメタン（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）におけるジプロモクロロメタン（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、ジプ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）におけるジプロモクロロメタン（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 の投与群の雄で 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）におけるジブロモクロロメタン（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、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) はラット骨髄細胞を用いた *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: コーブ油)	500 mg/kg 体重/日	-	Ishidate et al. 1982 (参照 8)
	マウス MS 腹腔内投与(溶媒: コーブ油)	500 mg/kg 体重/日	-	Ishidate et al. 1982 (参照 8)
	ラット Wistar 腹腔内投与(溶媒: コーブ油)	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ズ (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) 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 ⁻² 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(亜急性性試 験)	21.4
第3版 一次対補(2005)	同上	同上	同上	同上
EPA/IRIS (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	0
	表流水	149	148	1	0	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	0
	地下水	183	183	0	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	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
Ⅱ 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	
Ⅲ 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(雌 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(雌雄 40)、ネ フローゼ増加(雌 40)		40 =週 7 日換算 28.6	
Ⅳ 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、ハ ラ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	
Ⅴ 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	

Ⅱ: 亜急性毒性試験 Ⅲ: 慢性毒性試験 Ⅳ: 神経毒性 Ⅴ: 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, Wünscher 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, Daniel 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



(食品安全委員会 食品健康影響評価)

府食第791号

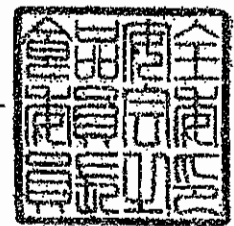
平成21年8月20日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のプ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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロモジクロロメタンの耐容一日摂取量を6.1 µg/kg 体重/日 とする。

清涼飲料水評価書

ブロモジクロロメタン

2009年8月
食品安全委員会

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	・・・ 3
・ 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	・・・ 19
3. 曝露状況	・・・ 25
III. 食品健康影響評価	・・・ 24
・ 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プ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)

2009年6月25日 より2009年7月24日 国民からの御意見・情報の募集

2009年8月18日 化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2009年8月20日 第298回食品安全委員会(報告)
(同日付で厚生労働大臣に通知)

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2009年7月1日から)

小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理***)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*:2007年2月1日から

** :2007年4月1日から

*** :2009年7月9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、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、腎尿細管細胞腺腫、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

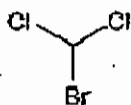
4. 分子式

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 (g/cm³(20°C)) : 1.98

水溶解度 (g/100mL (30°C)) : 0.332

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.88

蒸気圧 (kPa (20°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、その原子量大きいほど早い (halide order)。すなわち、ブromo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romo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、ジプロモクロロメタン、プロモホルム) 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、次いでプロモホルム、プロモジクロロメタン、ジプ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、プ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、プロモホルムとジプロモクロロメタンではほぼ等しく、プ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)。プ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プ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、プ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プロモジクロロメタンの代謝を調べ、プ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プ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方が多いことを示した (参照 10)。

③ 排泄

プ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、プ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)。Keegan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）におけるプ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、プ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）におけるプ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）におけるプ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）におけるプ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、プ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）におけるプ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）におけるプ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) におけるプ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) におけるプ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) におけるプ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、肝のエオジン好性細胞質変化・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）におけるプ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、プ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）におけるプ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。

プ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、プ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

プ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、プ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。プ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巣が誘発された。

プロモジクロロメタンは(ジプロモクロロメタンやプ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)におけるプ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)におけるプ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(50 mg/kg 体重/日投与群)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、プ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)におけるプ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。

すべてのプ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) におけるプ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) にプ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 日目のプ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、プ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：全向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）におけるプ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、精巢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）	精巢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）におけるプ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、プ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) におけるプ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プ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、プ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、プ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（トリパロメタン）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) [註：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 $\mu\text{g/L}$ ）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 $\mu\text{g/L}$ 以下のプ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。

プ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るだろう。

(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、

*成人の平均体重=60 kg、平均飲水量=2 L/日

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、プロモジクロロメタンはグループ 2B (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 はプ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) を用いたプ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: 6.2×10^{-2} /mg/kg 体重/日
- ・飲料水ユニットリスク: 1.8×10^{-6} /µg/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 µg/L
1×10^{-5} (100,000 分の 1)	6 µg/L
1×10^{-6} (1,000,000 分の 1)	0.6 µg/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、プ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)。プ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 µg/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 µg/L と算定される。

表 22-1 WHO 等によるプ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 (µg/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プ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、飲料水を通じてプ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、プ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、プ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、プ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、プ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。プ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。プ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、プ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。

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。

* 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。

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
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	
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 マイカ プセル封入	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-)、腎尿細管上皮細胞 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	腎尿細管上皮細胞の巨細胞 の増加,肝細胞壊死(雄 50-)、ネクロセ、肝エオン好性細 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 日間試験におけるハ 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)(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	血清プロクスタロン濃度低下(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. 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, Cray 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 Biemeier 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



(食品安全委員会 食品健康影響評価)

府食第793号

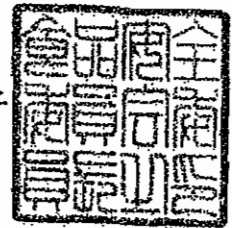
平成21年8月20日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のプロモホルムの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロモホルムの耐容一日摂取量を17.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 とする。

清涼飲料水評価書

ブロモホルム

2009年8月
食品安全委員会

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	・・・ 3
・ 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	・・・ 12
3. 曝露状況	・・・ 16
III. 食品健康影響評価	・・・ 16
・ 本評価書で使用了る略号一覧	・・・ 19
・ 参照	・・・ 20

<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プロモホルム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）
2009年6月25日	より2009年7月24日 国民からの御意見・情報の募集
2009年8月18日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年8月20日	第298回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9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

1
2
3 要約
4

5 清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、プロモホルムの食品健康影
6 響評価を行った。

7 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
8 （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
9 毒性試験（マウス）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等
10 である。

11 発がん性については、発生頻度は高くないが、ラットの強制経口投与において、
12 大腸に腺腫様ポリープ及び腺がんが誘発されている。また、遺伝毒性は、*in vivo*
13 試験で弱い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多
14 くの小核試験や染色体異常試験で陰性であったことから、プロモホルムに遺伝
15 毒性はなく、TDIの算出が可能であると判断した。

16 発がん性に関するTDIは、ラットを用いた強制経口投与試験による雌ラット
17 の大腸の腺腫様ポリープ及び腺がんの発現率からベンチマークドースは124
18 mg/kg 体重/日となり、不確実係数1,000（種差10、個体差10、安全側に立った
19 発がん性10）を適用して、124 µg/kg 体重/日となった。

20 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
21 よる肝細胞空胞形成の増加から、NOAELは17.9 mg/kg 体重/日となり、不確実
22 係数1,000（種差10、個体差10、亜急性毒性試験10）を適用して、17.9 µg/kg
23 体重/日となった。

24 以上、プロモホルムのTDIを17.9 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

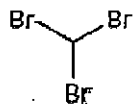
4. 分子式

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。光や空気に曝露すると黄色になる。

融点 (°C) : 8.3

沸点 (°C) : 149~152

比重 : 2.9

水への溶解度 (g/100mL (20°C)) : 0.1

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.38

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 0.7

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.09

(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、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. 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 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、プ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、ラットにプ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、プ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プ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

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くほど早い (halide order)。すなわち、プロモホルム ≫ ジプロモクロロメタン > プ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)。この仮定はプロモジクロロメタンに関しては正しいかもしれないが、ジプロモクロロメタンやプ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)。

プ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 (マウス) 強制経口投与した結果、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は、クロロホルムが最も多く、次いでプロモホルム、プロモジクロロメタン、ジプ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としている（参照 3）。

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romホルムとジブromクロロメタンではほぼ等しく、ブromジクロロメタンはこれらより低いことを示した（参照 11）。

ブromホルムはブromジクロロメタンよりも代謝されやすく、ブromジクロロ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 12,13）の試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強くないと推測される。これは、ブromホルムは親油性が高いため、投与溶媒と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すると考えられる。ブromホルム代謝物の親油性や反応性が大きいことは、ブromホルムの標的部位への到達を防いだ可能性がある（参照 3）。さらに、ラットにブromホルム（溶媒：コーン油）を腹腔内注射した場合には、他のトリハロメタンよりも代謝が速かった（参照 14）が、強制経口投与した場合には、ブrom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 8）。

（2）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

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、筋弛緩、運動失調、衰弱などが見られる。ブromホルムの LD₅₀ は、雄ラットでは 1,388 mg/kg 体重、雌ラットでは 1,147 mg/kg 体重であった（参照 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 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 16）。

② 亜急性毒性試験

a. 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romホルム（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 1 に示す。

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に及ぼす影響はなかった。雄の 200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、少数の細胞に“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られなかった（参照 17）。

WHO では、雄の NOAEL を肝細胞の空胞形成に基づき、100 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。

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	

b. 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)におけるプロモホルム(0、12、25、50、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。

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17)。

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3)。

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)におけるプロモホルム(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、0.4 g/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、プロモホルムの腎毒性影響における感受性はプロモジクロロメタンよりも高かった(参照18)。

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

* 尿中タンパク；糸球体損傷の指標

† NAG；腎尿細管損傷の指標

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) におけるプロモホルム (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 18)。

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) におけるプロモホルム (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。

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 17)。

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イ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 17）。

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、9.7 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 19）。

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 20）。

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 3）。

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 21）。

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

プ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 5,6,16,17,22）。

Fujie ら（参照 23）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、プ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、プロモホルムは、マウス、ラット骨髄の小核試験（参照 7,24）、ラットの肝臓の UDS 試験（参照 25,26）及びマウス骨髄の染色体異常試験（参照 24）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 17）。

表 9 プロモホルム *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 6,7,22)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	—	(+)	
	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98	—	+	
	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	+	—	(参照 6)
		?	—	
		(+)	(+)	(参照 17)
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 6,17)
		+	(+)	
		—	(+)	

—：陰性、 +：陽性、 (+)：弱い陽性、 ?：不明確

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 27)
	マウス B6C3F1 腹腔内投与	200 mg/kg	(+)	(参照 17)
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)
	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 7)
	マウス B6C3F1 腹腔内投与	800 mg/kg	-	(参照 24)
	マウス単回経口投与, 骨髄	1000mg/kg	-	(参照 6)
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 23)
	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 24)
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 25)
	ラット経口投与, 肝臓	1080 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	379 mg/kg 体重/日 (1.5 mmol/kg 体重/日)	-	(参照 28)
伴性劣性致死突然変異試験	キイロシヨウジヨウバエ	3000 ppm	-	(参照 17)

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

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) 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、鎮静作用の最低用量は約 50 mg/kg 体重/日である (参照 7)。

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 5,6)。

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、ヒトへの発がん性は十分な証拠はないと結論付けている。

・動物実験の限られた証拠

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 年間強制経口投与による発がん性試験 (参照 17) において、雌雄のラットの大腸に腺腫

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 29）では、A 系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。

(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）

適切に実施されたラットの 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を起こさない用量（NOAEL 25 mg/kg 体重/日の週 5 日投与を週 7 日投与に換算した用量）に、不確実性係数 1,000（種差及び個体差の 100、投与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 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、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 3）

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、特に臭素化トリハロメタンへの曝露と関連づけてきたが、総トリハロメタン濃度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証拠は示していない（参照 30）。しかし、健康に対する有害な影響とトリハロメタン、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。

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。消毒効果について妥協すべきではない。

米国 NTP で行われた試験では、プロモホルムにより雌雄のラットにおいて比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。プロ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 5）はプロモホルムの発がん性をグループ 3 に分類している。

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）に基づいて算出された（参照 17）。この NOAEL は 2 つの慢性試験の結果でも裏付けられている。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 1,000（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）を適用して、TDI は 17.9 µg/kg 体重/日と算出された。

〔参考〕

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

(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)
肝障害	NOAEL: 25 mg/kg 体重/日 (換算値*)	1000**	1	2×10 ² mg/kg 体 重/日
ラットの亜慢性強制経口 投与試験 (参照 17)	LOAEL: 50 mg/kg 体重/日 (換算値*) 35.7 mg/kg 体重/日)			

* 換算値：週 5 日投与から週 7 日への換算値

** 種差 10×個体差 10×亜慢性試験データ使用 10

② 発がん性

・発がん性分類

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 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) と構造的に類似していることによる。

・経口曝露によるリスク評価

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。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る大腸腫瘍 (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 7.9×10^{-3} 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、 2.3×10^{-7} 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 : 7.9×10^{-3} /mg/kg 体重/日
- ・飲料水ユニットリスク : 2.3×10^{-7} /µg/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)	400 µg/L
1×10 ⁻⁵ (100,000分の1)	40 µg/L
1×10 ⁻⁶ (1,000,000分の1)	4 µg/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ではプ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できない) に分類され (参照6)、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7)。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組織病理学的損傷に基づくNOAEL: 25 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: 25 mg/kg 体重/日を週5日曝露で補正し、不確実係数 1,000 (個体差・種間差: 100、発がん性の可能性と短期間試験: 10) を適用して、TDIは17.9 µg/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0.09 mg/Lと求められる。

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 (µg/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17)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)×10(個体差)×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17)における肝障害 同上	50 (週5日 換算; 35.7)	1000 10(種差)×10(個体差)×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17)における肝臓の病理組織学的所見 同上	—	1000 10(種差)×10(個体差)×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	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. 曝露状況

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。浄水において、最高検出値は、50%超過 60%以下で 2 箇所みられた。

表 12 水道水での検出状況（参照 31）

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	0
	表流水	149	149	0	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	0
	地下水	183	181	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	164	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5824	5669	123	23	7	0	2	0	0	0	0	0	0
	表流水	1033	1005	26	2	0	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	0
	地下水	3182	3110	56	10	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他	1287	1242	35	7	2	0	1	0	0	0	0	0	0

（平成 18 年度調査結果）

III. 食品健康影響評価

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、体重が 10～20 kg である子供の致死量は約 300 mg/kg 体重で、鎮静作用の最低用量は約 50 mg/kg 体重/日である。

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、大腸に腺腫様ポリープ及び腺がんを誘発したが、いずれも発生頻度は高くなかった。マウスにおいて、腫瘍発生頻度の上昇は見られなかった。IARC では、ブロモホルムをグループ 3 に分類している。

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。

以上、ブロモホルムは、IARC ではグループ 3 の評価であるが、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たため、ヒトに対して発がん性の可能性は否定できないと考えた。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、ブロモホルム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、ラットを用いた 103 週間の強制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 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 に近い値と考えられた。また、雌ラットのこの発現率から BMD 法を用いてベンチマークドーズを求めると、124 mg/kg 体重/日となった。プロモホルムの発がん性に関する TDI は、これに種差 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、124 µg/kg 体重/日となった。

非発がん毒性について（各試験の毒性学的影響を表 13 に示す）、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 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、次に低い用量で影響が認められた指標は、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 5 日投与を週 7 日投与に換算) が求められた。プロモホルムの非発がん毒性に関する TDI は、これを根拠に種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験 10 とした不確実係数 1,000 を適用して、17.9 µg/kg 体重/日を TDI と判断した。

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

TDI	17.9 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)	肝細胞空胞形成の増加
(NOAEL)	17.9 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差 : 10、個体差 : 10、亜急性毒性試験 : 10)

<参考>

水質基準値の 100% である濃度 0.09 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、3.6 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 17.9 µg/kg 体重/日の約 5 分の 1 以下である。

* EPA BMDS version 2.0 において最も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 (Multistage Model) 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。

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
亜 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%Emulphor	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%Emulphor	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

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. 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). 0214 Bromoform; CASRN 75-25-2 (03/01/1991; 01/01/1991) : 1991b
- 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 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.
- 12 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).
- 13 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).
- 14 Anders MW, Stevens JL, Sprague RW, Shaath Z, Ahmed. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. In vivo studies. Drug Metabolism and Disposition, 1978; 6(5):556-560.
- 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 tribromomethane (bromoform) (CAS No.

- 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program 1989; (NTP TR 350).
- 18 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.
 - 19 Balster RL, Borzelleca JF. Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:127-136.
 - 20 NTP : Bromoform: Reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered by gavage. Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-89-068). Abstract. 1989b.
 - 21 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, Kavlock RJ. Bromoform requires a longer exposure period than carbon tetrachloride to induce pregnancy loss in F-344 rats. *Toxicologist*, 1993; 13:255.
 - 22 Zeiger E. Mutagenicity of 42 chemicals in Salmonella. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1990; 16(Suppl. 18):32-54.
 - 23 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.
 - 24 Shelby MD, Witt KL. Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1995; 25(4):302-313.
 - 25 Pereira MA, Lin LHC, Lippitt JM, Herren SL. Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 1982; 46:151-156.
 - 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 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.
 - 28 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.
 - 29 Theiss JC, Stoner GD, Skimkin MB, Weisburger EK. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer research*, 1977; 37:2717-2720.
 - 30 Reif JS, Bachand A, Andersen M. Final report: Reproductive and developmental effects of disinfection by-products. Unpublished report prepared for Bureau of Reproductive and Child Health, Health Canada, Ottawa, Ontario, 2000; 31 October.
 - 31 日本水道協会 水道統計 平成18年度 2008



(食品安全委員会 食品健康影響評価)

府食第794号

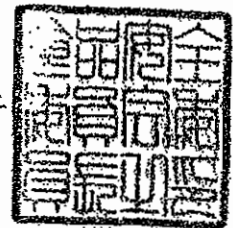
平成21年8月20日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中の総トリハロメタンの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

総トリハロメタンとしての耐容一日摂取量は設定できない。

清涼飲料水評価書

総トリハロメタン

2009年8月
食品安全委員会

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	・・・ 3
・ 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
・ 食品健康影響評価	・・・ 5
・ 参照	・・・ 7

<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総トリハ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）
2009年6月25日	より2009年7月24日 国民からの御意見・情報の募集
2009年8月18日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員 長へ報告
2009年8月20日	第298回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2009年7月1日から)
小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から
***：2009年7月9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、総トリハロメタンの食品健康影響評価を行った。

総トリハロメタンとしての疫学研究の報告はあるが、用量-反応関係が明らかでなく、総トリハロメタンの TDI を設定できるような毒性知見は見当たらない。また、総トリハロメタンの毒性は、各々のトリハロメタンの単純な総和として考えることは難しい。さらに、トリハロメタンが 2 種以上存在する場合に相乗作用があるとの明らかな証拠はない。

以上のことから、総トリハロメタンとしての TDI は設定できないと判断した。

食品健康影響評価

トリハロメタンは、メタンの3つの水素原子がハロゲンで置換された化合物を指すが、ここで総トリハロメタンとは、クロロホルム、プロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン及びプロモホルムの4物質の総称として用いている(参照1)。

総トリハロメタンとしての疫学研究の報告はあるが、用量-反応関係が明らかでなく、総トリハロメタンのTDIを設定できるような毒性知見は見当たらない。また、総トリハロメタンの毒性は、各々のトリハロメタンの単純な総和として考えることは難しい。さらに、トリハロメタンが2種以上存在する場合に相乗作用があるとの明らかな証拠はない。

以上のことから、総トリハロメタンとしてのTDIは設定できないと判断した。

なお、清涼飲料水中の総トリハロメタンの管理基準を検討する際には、個々のトリハロメタンのTDIを考慮した上で、実現可能な範囲でできるだけ低く設定することが重要である。

[参考]

総トリハロメタンの基準値として、我が国の水質基準値は、0.1 mg/Lとされている。WHOでは、4物質の各検出値と各ガイドライン値との比の和が1を超えないことが推奨されている。

(1) WHO 飲料水水質ガイドライン

① 第3版(参照2)

当局の要望で、相加的な毒性を評価するための総トリハロメタン類の基準を設定するために、以下のような各化合物の基準に対する存在割合の総加的評価がとられた。

$$\frac{C_{\text{プロモホルム}}}{GV_{\text{プロモホルム}}} + \frac{C_{\text{ジブロモクロロメタン}}}{GV_{\text{ジブロモクロロメタン}}} + \frac{C_{\text{プロモジクロロメタン}}}{GV_{\text{プロモジクロロメタン}}} + \frac{C_{\text{クロロホルム}}}{GV_{\text{クロロホルム}}} \leq 1$$

C:濃度、GV:ガイドライン値

② 第3版 一次追補(参照3)

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、特に臭素化トリハロメタンへの曝露と関連づけてきたが、総トリハロメタン濃度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証拠は示されていない(参照4)。しかし、健康に対する有害な影響とトリハロメタン、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。

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。消毒効果について妥協すべきではない。

(2) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照1)

消毒副生成物を抑制するための総括的指標として、平成4年の専門委員会報告に従い0.1 mg/Lとすることが適当である。

(3) 曝露状況

平成18年の水道統計における総トリハロメタンの水道水の検出状況(表1)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90%超過100%以下で1箇所みられ、浄水において、最高検出値は、90%超過100%以下で7箇所みられた。

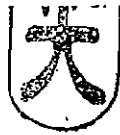
表1 水道水での検出状況 (参照5)

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	539	424	48	29	22	10	2	2	0	1	1	0
	表流水	149	145	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
	ダム、湖沼水	37	33	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	地下水	181	177	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	69	45	25	21	10	1	1	0	0	0	0
浄水	全体	5824	3199	968	731	486	240	98	63	24	8	7	0
	表流水	1033	245	257	240	164	77	28	15	5	2	0	0
	ダム、湖沼水	307	27	65	72	61	42	20	10	8	0	2	0
	地下水	3182	2386	421	187	96	39	20	21	5	4	3	0
	その他	1287	529	224	231	164	82	30	17	6	2	2	0

(平成18年度調査結果)

<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 Reif JS, Bachand A, Andersen M. Final report: Reproductive and developmental effects of disinfection by-products. Unpublished report prepared for Bureau of Reproductive and Child Health, Health Canada, Ottawa, Ontario, 31 October, 2000.
- 5 日本水道協会 水道統計 平成18年度 2008



(食品安全委員会 食品健康影響評価)

府 食 第 24 号

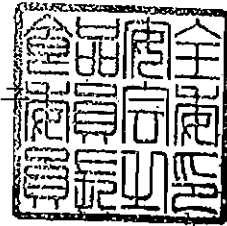
平 成 24 年 1 月 12 日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直一



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のウランの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ウランの耐容一日摂取量を 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

清涼飲料水評価書

ウラン

2012年1月
食品安全委員会

目 次

<審議の経緯>.....	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
要 約.....	4
食品健康影響評価.....	5
<参照>.....	6

<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ウラ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）

2010年12月16日 第9回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2011年12月22日 第3回化学物質・汚染物質専門調査会

2012年1月10日 化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長に報告

2012年1月12日 第414回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

<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)	(2009年6月30日まで)
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

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9日から

**** : 2011年1月13日から

<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>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史**

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史**

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

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、ウランの食品健康影響評価を行った。

清涼飲料水を含む食品からのウランの耐容一日摂取量は、 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定した。

食品健康影響評価

食品安全委員会において、「食品中に含まれる放射性物質」に係る食品健康影響評価が審議され、平成 23 年 10 月 27 日付け府食第 862 号をもってウランの耐容一日摂取量 (TDI) を 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする評価結果を通知している (参照 1)。

食品安全委員会におけるウランの食品健康影響評価結果の概要は下記のとおりである。

ウランについては、放射線による影響よりも化学物質としての毒性が鋭敏に出ると判断し、耐容一日摂取量を設定することとした。

ウランの非発がん毒性に関する TDI については、ラットの 91 日間飲水投与試験における全投与群で認められた腎尿細管の変化 (雌雄に尿細管上皮核の小嚢状の変形、雄では、近位尿細管の拡張、尿細管基底部の核の管腔側への変位、及び細胞質の空胞変性) より、最小毒性量 (LOAEL) はウランとして 0.06 mg/kg 体重/日であった (参照 2)。この試験では離乳期のラット (雌雄、各投与群 15 匹) が用いられ、病理組織学的検査を含め幅広い検査が行われており、この試験における LOAEL に不確実係数を適用して TDI を算出することが適切であると考えられた。この試験における腎臓に対する影響及び体内動態においては、排泄が速く、定常状態にあると判断されることから、91 日間の亜慢性試験による追加の不確実係数は不要と考えられた。ウランは腎臓から速やかに排泄されることを考慮して、不確実係数は 300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から無毒性量 (NOAEL) への外挿 3) を適用することが適当と判断した。

したがって、ウランの LOAEL を 0.06 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 300 を適用したところ、ウランの TDI は 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となった。

<参考>

曝露状況

平成 21 年度水道統計におけるウランの検出状況 (参照 3) から、各観測地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値 (0.002 mg/L) の 100%超過が 6 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (1,543/1,626 地点) であった。

また、浄水においては、同様に 50%超過~60%以下が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (1,993/2,035 地点) であった。

水道水でのウラン検出状況（参照3）

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
			～ 0.0002 (mg/L)	～ 0.0004 (mg/L)	～ 0.0006 (mg/L)	～ 0.0008 (mg/L)	～ 0.0010 (mg/L)	～ 0.0012 (mg/L)	～ 0.0014 (mg/L)	～ 0.0016 (mg/L)	～ 0.0018 (mg/L)	～ 0.0020 (mg/L)	～ 0.0021 (mg/L)
原 水	全体	1,626	1,543	46	13	3	2	5	4	0	2	6	
	表流水	473	452	14	2	0	1	1	0	0	2	1	
	ダム、湖沼水	154	144	7	1	0	0	1	0	0	0	1	
	地下水	828	781	25	8	3	1	3	4	0	2	1	
	その他	171	165	0	2	0	0	0	0	0	0	3	
浄 水	全体	2,035	1,993	20	15	3	2	2	0	0	0	0	
	表流水	465	463	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ダム、湖沼水	140	138	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	1,011	975	18	13	2	2	1	0	0	0	0	
	その他	412	410	1	0	0	0	1	0	0	0	0	

（平成21年度調査結果）

<参照>

- 1 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成23年10月27日付け府食第862号）評価書 食品中に含まれる放射性物質について
http://www.fsc.go.jp/sonota/emerg/radio_hyoka_detail.pdf
- 2 Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, et al. 1998a. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. Toxicological Science 41: 117-128.
- 3 日本水道協会：水道統計 平成21年度 2009