

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.38

トリブロモメタン

(別名 ブロモホルム)

Tribromomethane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-222

CAS 登録番号：75-25-2

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定	4
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	6
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	8
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性.....	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命.....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	12
7.3.5 生殖・発生毒性.....	16
7.3.6 遺伝毒性.....	17
7.3.7 発がん性.....	20
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	22
文 献.....	23
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	29
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	29

1. 化学物質の同定情報

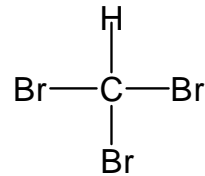
1.1 物質名 : トリブロモメタン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-40

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-222

1.4 CAS登録番号 : 75-25-2

1.5 構造式



1.6 分子式 : CHBr_3

1.7 分子量 : 252.73

2. 一般情報

2.1 別名

ブロモホルム、三臭化メタン

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

安定剤添加 (0.5%以下) (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

薬事法 : 劇薬

労働安全衛生法 : 名称等を通知すべき有害物

水道法 : 水質基準 0.09 mg/L

船舶安全法 : 毒物類

航空法 : 毒物

建築物衛生法 : 水質基準 0.09 mg/L

3. 物理化学的性状

外観	: 無色～淡黄色液体	(U.S. NLM:HSDB, 2003)
融点	: 7.5°C	(Merck, 2001)
沸点	: 149～150°C	(Merck, 2001)
引火点	: 引火点なし (不燃性)	(IPCS, 1999)
発火点	: データなし	
爆発限界	: データなし	
比重	: 2.9035 (15°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸気密度	: 8.71 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: 0.7 kPa (20°C)	(IPCS, 1999)
分配係数	: オクタノール/水分分配係数 log Kow = 1.19 (測定値)、1.18 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 173 (基準ピーク = 1.0)、171 (0.50)、175 (0.49)	(NIST, 1998)
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 35 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶解性	: 水 : 3.1 g/L (25°C)	(SRC:PhysProp, 2002)
	ベンゼン、エーテル、アセトンなどの有機溶媒 : 混和	(化学物質評価研究機構, 2002)
ヘンリー定数	: 54.2 Pa・m ³ /mol (5.35 × 10 ⁻⁴ atm・m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 10.51 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.095 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量

トリブロモメタンの単年度の製造・輸入量等に関する情報は得られていない。

なお、製品評価技術基盤機構が2003年度及び2004年度の2か年にわけて行った「PRTR対象物質の取扱い等に関する調査」の中で製造量が18トン*と報告されている。(製品評価技術基盤機構, 2004, 2005)

4.2 用途情報

トリブロモメタンは主に地質分析、重液選鉱に用いられている。(化学工業日報社, 2003)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成15年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003年度PRTRデータ)によると、トリブロモメタンは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ0.88トン排出され、公共用水域、土壌

* この値は、2か年にわけて行ったトリブロモメタンの製造量実績の合計である。

への排出及び廃棄物、下水道への移動はない。

また、トリブロモメタンは、浄水場での塩素滅菌処理に起因して非意図的に生成されるトリハロメタンの1つである。滅菌剤である次亜塩素酸によって原水中に含まれる臭素イオンが酸化され生じた次亜臭素酸と、原水中に含まれるフミン質が次亜塩素酸によって分解され生じた有機物との反応によってトリブロモメタンが生成される。

2003年度PRTRデータでは水道水の使用に伴うトリブロモメタンの排出量と移動量を推計している。対象業種の届出外事業者から0.46トン、非対象業種から2.2トン、家庭から7.2トン排出されると推計しており、下水道への移動量を対象業種、非対象業種及び家庭の合計として12トンと推計している（経済産業省、環境省、2005b）。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003年度PRTRデータに基づく、トリブロモメタンの届出対象業種別の排出量と移動量を表4-1に示す。また、水道水の使用に伴う届出対象業種からの排出量の推計を塩素滅菌による非意図的生成として示す（経済産業省、環境省、2005a,b）。

届出対象業種のうち、届出があったのは化学工業からの大気への排出0.88トンのみであり、移動量はなかった。また、届出対象業種における水道からの排出量を0.46トンと推計している。

表4-1 トリブロモメタンの届出対象業種別の排出量及び移動量（2003年度実績）(トン/年)

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計 ¹⁾
	大気	公共 用水域	土 壌	廃棄 物	下水 道			
化学工業	0.88	0	0	0	0	0	0.88	66
塩素滅菌による非意図的生成 ²⁾	—	—	—	—	—	0.46	0.46	34
合計 ¹⁾	0.88	0	0	0	0	0.46	1.3	100

(経済産業省、環境省、2005a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

2) 対象業種において水道の使用に伴う排出

—: 届出なし又は推計されていない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

トリブロモメタンの非対象業種及び家庭における水道からの排出量を表4-2に示す（経済産業省、環境省、2005b）。

水道水の使用に伴い非対象業種及び家庭から、それぞれ2.2トン及び7.2トンが環境中に排出されると推計している。（経済産業省、環境省、2005b）。

表4-2 トリブロモメタンの非対象業種及び家庭からの排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	水道	2.2
家庭	水道	7.2
合計 ¹⁾		9.4

(経済産業省, 環境省, 2005b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

4.3.2 その他の排出源

2003年度PRTRデータで推計対象としている以外のトリブロモメタンの排出源に関する情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるトリブロモメタンの環境媒体別排出量を表 4-3 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

また、水道水中で生成されたトリブロモメタンは、非対象業種及び家庭における水道水の使用に伴い、物理化学的性状から大気へ約 11 %、残りは水域へ排出、または下水道へ移動すると考えられる (経済産業省, 環境省, 2005b)。

以上のことから、トリブロモメタンは、1年間に全国で、大気へ 3.3 トン、公共用水域へ 7.5 トン排出されると推定した。

表 4-3 トリブロモメタンの環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分		大気	公共用水域	土壌
対象業種届出		0.88	0	0
対象業種届出外 ¹⁾	水道	0.11	0.36	0
非対象業種 ¹⁾	水道	0.53	1.6	0
家庭 ¹⁾	水道	1.8	5.5	0
合計 ²⁾		3.3	7.5	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

また、公共用水域へ排出される届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 7.5 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

トリブロモメタンの主な排出経路は、2003年度PRTRデータ等から判断して、浄水場での塩素殺菌処理に起因して非意図的に生成されるトリブロモメタンの公共用水域及び大気への排出であると考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、トリブロモメタンとOHラジカルとの反応速度定数が $4.3 \times 10^{-14} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は0.5~1年と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、トリブロモメタンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、トリブロモメタンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が $1.3 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ (10~100 ppt) とした時の半減期は0.7~7年と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

トリブロモメタンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

トリブロモメタンは、化学物質審査規制法に基づく揮発性物質用改良型培養瓶を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100mg/L、活性汚泥濃度 30mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定でも分解率は 0% であった (通商産業省, 1986)。

一方、被験物質濃度が低く、長期間の馴化を行うと生分解が生じたとする報告があり、培養液に酵母エキスを添加した試験では、試験温度 25°C、被験物質濃度が 5 mg/L 及び 10 mg/L において、全有機炭素濃度 (TOC) 測定での分解率は 7 日間でそれぞれ 11% 及び 4% であった。さらに 7 日毎に継代を行った試験では、被験物質濃度が 5 mg/L の場合、継代培養に伴う分解率は、第 1 次培養では 22%、第 2 次培養では 40%、第 3 次培養では 48% となり、段階的馴化により分解率が上がったと報告されている (Tabak et al., 1981)。これらの結果は、トリブロモメタンの好氣的生分解は低濃度での分解度が高く、分解曲線の立ち上がりが比較的遅い傾向にあり、この物質の生分解性に対しては濃度と微生物の馴化が強く影響することを示唆している。

嫌氣的条件下において、低濃度 (100 $\mu\text{g/L}$ 未満) のトリブロモメタンは生分解されることが報告されており、平均初期濃度 34 $\mu\text{g/L}$ のトリブロモメタンは、酢酸塩の共存下でメタン生成菌を付着させた担体を充填したカラム (保持時間 2 日、22~23°C) において 99% 以上が分解した (Bouwer and McCarty, 1983a)。また、脱窒菌の硝酸呼吸により亜硝酸塩や硝酸塩を窒素や亜酸化窒素に還元する嫌氣条件下 (脱窒条件) での試験においては、初期濃度 66 $\mu\text{g/L}$ のトリブロモメタンが 2、3、4 及び 6 週間で濃度がそれぞれ 59、37、35 及び 2 $\mu\text{g/L}$ に低下したと報告されて

いる (Bouwer and McCarty, 1983b)。

以上のことから、トリブロモメタンは好氣的条件下では生分解され難いと推定される。しかし、濃度が低く、長期間の馴化などの条件が調べば生分解されると推定される。また、嫌氣的条件下でも低濃度の場合には生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、トリブロモメタンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのトリブロモメタンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 7.3 時間で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 7.1 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。トリブロモメタンは、土壤吸着係数 K_{oc} の値 35 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。なお、トリブロモメタンについては、水への溶解度は 3.1 g/L (25°C)、蒸気圧は 0.7 kPa (20°C) であり、ヘンリー定数も $54.2 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きい (3 章参照)。

以上のこと及び 5.2 の結果より、河川水等の環境水中にトリブロモメタンが排出された場合は、主に大気への揮散により水中から除去し、生分解による除去は少ないと推定される。

なお、トリブロモメタンは、浄水の滅菌などのために添加した次亜塩素酸によって水中の臭化物イオンが酸化されて次亜臭素酸を生成し、さらに有機物と反応することで生じるとの報告がある (WHO, 1996) (4 章参照)。

5.4 生物濃縮性

トリブロモメタンは、揮発性を考慮した装置を用いた化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 0.1 mg/L 及び 0.01 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 7.1~21 及び 7.7~19 であり、トリブロモメタンは濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1986)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、トリブロモメタンの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

トリブロモメタンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻のセレナストラムに対する生長阻害を指標とした 72 時間 EC_{50} は 42 mg/L、96 時間 EC_{50} は 38.6~40.1 mg/L、96 時間 NOEC は 10 mg/L、海産珪藻のスケルトネマに対する光合成阻害を指標とした 96 時間 EC_{50} は 12.3 mg/L であった (U.S. EPA, 1978)。これらの試験データにつ

いては原著が入手できないため、試験条件等が確認できない。

表 6-1 トリブロモメタンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	72 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロフィル	42	U.S. EPA, 1978
			96 時間 EC ₅₀	クロフィル	38.6	
			96 時間 EC ₅₀	細胞数	40.1	
			96 時間 NOEC	クロフィル	10 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	光合成阻害	12.3 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

トリブロモメタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ は 46 mg/L (LeBlanc, 1980)、ミジンコでも 96 時間 LC₅₀ は 44 mg/L (Trabalka and Burch, 1978) であった。

海産甲殻類に対する 96 時間 LC₅₀ は、ブラウンシュリンプで 26.0 mg/L (Anderson et al., 1979) であった。ミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 24.4 mg/L (U.S. EPA, 1978) との報告もあるが、原著を入手できないため、試験条件等が確認できない。

表 6-2 トリブロモメタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水	21-23	160-186	7.8- 8.2	24 時間 LC ₅₀	56	LeBlanc, 1980
						48 時間 LC ₅₀	46 (n)	
<i>Daphnia pulex</i> (甲殻類、ミジンコ)	生後 12 時間 以内	半止水	20	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	44 (n)	Trabalka & Burch, 1978
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミシッドシュリンプ、アミ科)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	24.4 (n)	U.S. EPA, 1978
<i>Penaeus aztecus</i> (甲殻類、ブラウンシュリンプ、クルマエビ科)	ND	流水	25- 35	塩分濃度: 25-35‰	8.0- 8.5	96 時間 LC ₅₀	26.0 (m)	Anderson et al., 1979

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

トリブロモメタンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚のブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ は 29.0 mg/L (Buccafusco et al., 1981)、海水魚のシープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は 7.1 mg/L であった (Ward et al., 1981)。

長期毒性としては、シープスヘッドミノーの受精後 4 時間以内の卵を用い、ふ化後 28 日間まで暴露した初期生活段階毒性試験でのふ化後の致死を指標とした NOEC が 4.8 mg/L であった (Ward et al., 1981)。

表 6-3 トリブロモメタンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	ND	半止水	ND	ND	ND	72-120 時間 LC ₅₀	52-80 (m)	Mattice et al., 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32- 1.2 g	U.S. EPA 止水	22±1	32-48	6.7- 7.8	24 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	33 29 (n)	Buccafusco et al., 1981
急性毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッドミノー)	8-15 mm ふ化後 14-28 日目	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度: 1.0-3.1%	ND	48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀ 96 時間 NOEC 致死	19 18 2.9 (n)	Heitmuller et al., 1981
	ふ化後 28 日以内	流水	30	塩分濃度: 28‰	ND	96 時間 LC ₅₀	7.1 (m)	Ward et al., 1981
<i>Brevoortia tyrannus</i> (アトランティックメンハー テン、ニシ科)	3.5 g	流水	25- 35	塩分濃度: 25-35‰	8.0- 8.5	96 時間 LC ₅₀	12 (m)	Anderson et al., 1979
長期毒性 海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッドミノー)	受精後 4 時間以 内の卵	流水	30±1	塩分濃度: 24±2‰	7.6- 8.4	>28 日間 NOEC ふ化後の致死	4.8 (m)	Ward et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

イモリ (*Pleurodeles waltl*) の幼生を 0、2.5、5、10 mg/L 濃度のトリブロモメタンで 12 日間処理した実験で、赤血球に小核発現頻度の増加が認められた (LeCurieux et al., 1995)。Fernandez ら (1993) も同様の結果を報告している。

ヒョウガエル (*Rana pipens*) の胚 (ステージ 7) を 0、1、10、100 mg/L 濃度のトリブロモメタンで 14 日間処理した実験及びアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の胚 (ステージ 2~4) を同じ濃度で 7 日間処理した実験で、濃度増加に伴う形態異常の発現、遊泳能力の低下及び死亡数の増加傾向が認められた (Byrne, 1978)。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、トリブロモメタンの微生物（土壤中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、トリブロモメタンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、トリブロモメタンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

トリブロモメタンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、生長阻害などを指標に検討されたデータがある。

トリブロモメタンの藻類についての試験データは、セレナストラム及びスケルトネマについて得られたが、いずれも原著が入手できないため信頼性を確認できなかった。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、甲殻類のミジンコを用いた 96 時間 LC₅₀ が 44.0 mg/L、ブラウンシュリンプを用いた 96 時間の LC₅₀ が 26.0 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての試験報告は得られていない。

魚類に対する急性毒性は、淡水魚のブルーギルに対する 96 時間 LC₅₀ が 29.0 mg/L であった。また、海水魚のシープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は 7.1 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性としては、シープスヘッドミノーの受精後 4 時間以内の卵を用い、ふ化後 28 日間まで暴露した初期生活段階毒性試験でのふ化後の致死を指標とした NOEC 4.8 mg/L であった。

その他、水系微生物、陸生生物への影響に関する試験報告は得られていない。

以上から、トリブロモメタンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対して GHS 急性毒性有害区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、魚類では 4.8 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるシープスヘッドミノーのふ化後の致死を指標とした NOEC の 4.8 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

トリブロモメタンは消化管（経口）、肺（吸入）から吸収され、皮膚からもわずかに吸収される。吸入試験では肝臓や血液よりも脳で高濃度であった（Leuze, 1922）。

ラットに 2~10 mg/kg を強制経口投与した実験では、肝臓、脳、腎臓、血液へ速やかに分布し、投与 30 分後には脂肪組織で最高濃度となった（Parra et al., 1986）。

トリブロモメタンの代謝は他のトリハロメタンと同様であり、肝臓でシトクローム P450 によるトリブロモメタノールを経て、中間代謝物であるジブロモカルボニルを形成する。ジブロモカルボニルは主として二酸化炭素と臭化水素に代謝される他、グルタチオンにより一酸化炭素と臭化水素に代謝される。ジブロモカルボニルはトリブロモメタンの肝毒性の原因と考えられ、さらにグルタチオンによって代謝され、形成された一酸化炭素は血中へ移行し、血中の一酸化炭素濃度とカルボキシヘモグロビンの濃度を上昇させる (Stevens and Anders, 1979)。

またジブロモカルボニルはグルタチオンの欠乏の際には S,S'-ジグルタチオニルカーボネートと臭化水素に代謝される (Docks and Krishna, 1976)。

水素を重水素としたトリブロモメタン (C-H 結合エネルギーが大きい) をラットに投与すると、肝毒性及び血中の一酸化炭素濃度はトリブロモメタンと比較して低く示される。このことから C-H 結合が開裂してトリブロモメタンからジブロモカルボニルに代謝されると考えられた (Anders et al., 1978; Pohl et al., 1980)。

なお、トリブロモメタン及びシステインを肝ミクロソームとともにインキュベートすると 2-オキソチアゾリジン-4-カルボン酸が生成したことから、ジブロモカルボニルがトリブロモメタンの中間代謝物であることが示された (Stevens and Anders, 1979)。

以上のトリブロモメタンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

¹⁴C-トリブロモメタン 150 mg/kg をマウスに、100 mg/kg をラットに経口投与した実験で、投与 8 時間後の呼気中の未変化体、呼気中の二酸化炭素、尿中排泄及び器官中残存量はマウスでそれぞれ 6、40、5 及び 12%、ラットでそれぞれ 67、4、2 及び 2% であり、代謝、排泄経路に種差が認められた (Mink et al., 1986)。

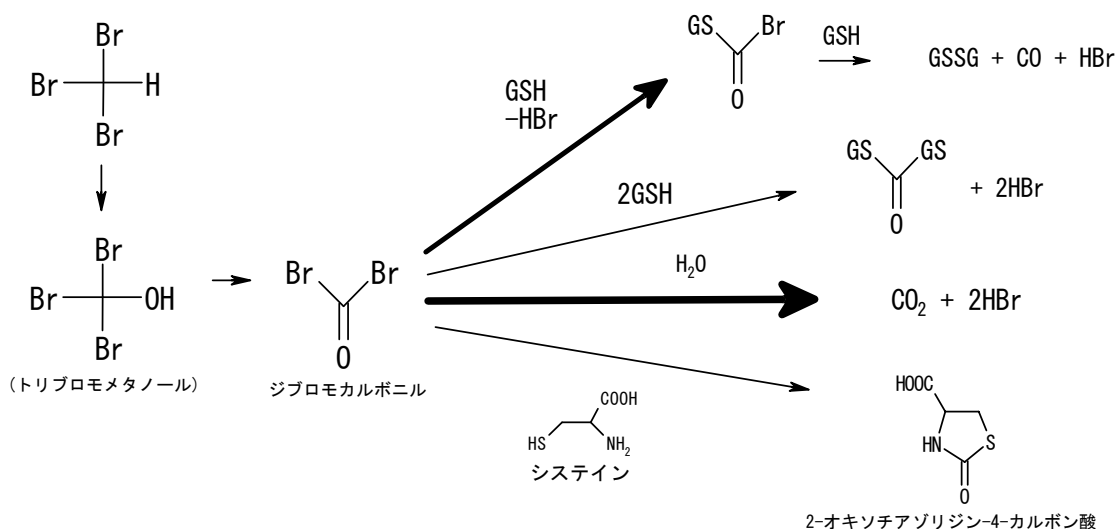


図 7-1 トリブロモメタンの代謝経路 (Stevens and Anders, 1981より作成)

7.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

低濃度のトリブロモメタン蒸気暴露により、流涙、流涎、顔面の紅潮がみられ、高濃度の暴露により麻酔作用を示す(後藤ら, 1994)。また、皮膚、眼への刺激、頭痛、めまい、物忘れ、意識消失、痙れん、肺水腫が報告されている(U.S. NLM:HSDB, 2003)。

誤飲の例では、昏睡、反射消失を含む中枢神経系抑制がみられ、少量でも倦怠感、頭痛、めまいを起こす(ACGIH, 2001)。なお、ヒトの経口経路では143 mg/kgで死亡した例が報告されている(U.S. NIOSH, 2002)。また、強い肝障害作用を示すと報告されている(後藤ら, 1994)。

b. 慢性影響

調査した範囲内では、トリブロモメタンのヒトに対する慢性影響に関する試験報告は得られていない。

なお、飲料水中のトリハロメタンと膀胱がん、結腸がん、直腸がん、膵臓がん発生率の増加と関連するという報告(Carlo and Mettlin, 1980; Cotruvo, 1981; Crump, 1983; Isacson et al., 1983; Kraybill, 1980)があるが、トリハロメタン以外の要因を除外できていないため、U.S. NTPは不完全な調査であるとしている(U.S. NTP, 1989)。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

トリブロモメタンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す(Agarwal and Mehendale, 1983; Bowman et al., 1978; Chu et al., 1980; Hasegawa et al., 1989; Kutob and Plaa, 1962)。

実験動物に対するトリブロモメタンの経口投与による急性毒性試験のLD₅₀はマウスで707~1,550 mg/kg、ラットで933~2,440 mg/kgである。

ICRマウスに強制経口投与した実験では、致死量の投与直後に中枢神経系の抑制(運動失調、鎮静、麻痺)がみられた。剖検では肝臓に脂肪浸潤、腎臓の退色、器官(脳、肺、副腎)の出血がみられた(Bowman et al, 1978)。

B6C3F₁マウス及びF344ラットに1,000、2,000 mg/kgを経口投与した実験で、浅速呼吸、死亡がみられた(U.S. NTP, 1989)。

SDラットに強制経口投与した実験で、立毛、鎮静、筋弛緩、運動失調、虚脱がみられた。剖検では肝臓と腎臓にうっ血と肥大がみられた。腎臓には巣状間質性腎炎及び線維症が、1,071 mg/kg以上の投与群の生存雌に肝細胞の大小不同及び胆管上皮細胞核の小胞化が見られた(Chu et al., 1980)。

イヌ(各濃度1匹)に56,000、84,000 ppm(590、883 mg/m³)を吸入暴露した実験で、20分後に深麻酔作用がみられ、1時間後に死亡した(Clayton and Clayton, 1993-1994)。29,000 ppmでも速やかに中枢神経系が強く抑制されるが、症状は24時間以内に完全に消失した。

ウサギに2,000 mg/kgを24時間経皮適用した実験で、嗜眠、軽度の体重減少がみられた。なお、皮膚に対する影響については報告されていない(Clayton and Clayton, 1993-1994)。

SDラットに760 mg/kgを腹腔内1回投与し、58時間まで観察した実験で、糸球体のろ過率の低下、血中尿素窒素量の増加、尿細管の水分再吸収の低下、電解質(Na⁺、K⁺)量の増加が

認められた (Kroll et al., 1994)。

表 7-1 トリブロモメタンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	707-1,550	933-2,440
吸入 LC ₅₀	ND	ND
経皮 LD ₅₀	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,196-1,274	1,196
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	1,820	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギの眼にトリブロモメタンの原液を点眼した実験で中等度の刺激性を示したが、1～2日
で完全に回復した (Clayton and Clayton, 1993-1994)。

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、トリブロモメタンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得ら
れていない。

7.3.4 反復投与毒性

トリブロモメタンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

a. 経口投与

ICRマウスにトリブロモメタン50～250 mg/kg/日を14日間経口投与した実験で、250 mg/kg/日
群に血中フィブリノーゲン量の低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性
の上昇、血糖及び血中尿素窒素量 (BUN) の減少、体液性及び細胞性免疫機能の低下 (脾臓の
IgM抗体産生細胞数減少及び遅延性アレルギー反応の低下) がみられた (Munson et al., 1982)。
なお、トリブロモメタンは、C₃H/Heマウスから得た脾臓リンパ球B細胞のマイトゲンLPS (細胞
壁リポ多糖) による幼若化、及びBALB/Cマウスから得た脾臓リンパ球T細胞のマイトゲンCon
A (Concanavalin A) による幼若化をいずれも阻害せず、細胞性免疫、液性免疫のいずれにも影
響しないというスクリーニング試験の報告がある (Sakazaki et al., 2001)。

ICRマウスにトリブロモメタン72、145、289 mg/kg/日を14日間経口投与した実験で、145 mg/kg/
日以上群に肝臓の巣状炎症と肝細胞の有糸分裂像増加、腎臓の尿細管上皮の過形成、糸球体
の変性がみられた (Condie et al., 1983)。

B6C3F₁雄マウスにトリブロモメタン0、50、100、200、400、600 mg/kg/日、雌マウスに0、100、
200、400、600、800 mg/kg/日を14日間強制経口投与した実験で、雄600 mg/kg/日、雌800 mg/kg/
日に死亡、雄600 mg/kg/日及び雌600 mg/kg/日以上群に嗜眠、運動失調がみられた (U.S. NTP,
1989)。

B6C3F₁マウスにトリブロモメタン0、25、50、100、200、400 mg/kg/日を5日/週、13週間強制
経口投与した実験で、200 mg/kg/日以上群に肝細胞の空胞化、400 mg/kg/日群に体重増加抑制

がみられた (U.S. NTP, 1989)。

ICR雄マウスにトリブロモメタン9または10 mg/kgを90日間強制経口投与した後に実施した行動試験で、投与の影響は見られなかった。多数の死亡の見られた100、400 mg/kgにはオペラント行動の一部に変化が認められた (Balster and Borzelleca, 1982)。

B6C3F₁雄マウスに0、50、100 mg/kg/日、雌マウスに0、100、200 mg/kg/日を103週間強制経口投与した実験で、雌100 mg/kg/日以上に群に肝臓の肝細胞の脂肪変性、200 mg/kg/日群に甲状腺濾胞上皮の過形成がみられた (U.S. NTP, 1989)。

F344ラットにトリブロモメタン0、50、100、200、400、600、800 mg/kg/日を14日間強制経口投与した実験で、400 mg/kg/日以上に体重増加抑制、甲状腺肥大がみられた。死亡例は嗜眠、運動失調を示した (U.S. NTP, 1989)。

Wistarラットに、蒸発を防ぐためにマイクロカプセル化したトリブロモメタンを含む飼料(雄: 0、680、2,040、6,120 ppm、雌: 0、720、2,170、6,510 ppm) を1か月間与えた実験で、680ppm以上の群の雄に軽度の立毛、及び血清中のグルコース量の低下、720ppm以上の群の雌に血清中のコリンエステラーゼ活性、クレアチニン量、アルカリフォスファターゼ活性の低下、雌雄に体重増加抑制、病理組織学的に肝臓の空胞化の頻度増加がみられた。2,170ppm以上の群の雌に血清中のグルコース量、尿素窒素量、乳酸脱水素酵素活性の低下、雌雄(雄は2,040ppm以上)に血小板数の増加、6,120ppm群の雄にトリグリセリド量、コリンエステラーゼ活性の低下、雌雄(雌は6,510ppm)に白血球アルカリフォスファターゼ活性の増加が見られた。LOAELは680 ppm (56.4mg/kg/日相当) と報告されている (Aida et al., 1992)。

F344ラットにトリブロモメタン0、12、25、50、100、200 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与した実験で、12 mg/kg/日以上に群に肝細胞の空胞化、100 mg/kg/日以上に群に嗜眠がみられた (U.S. NTP, 1989)。

SDラットにトリブロモメタン0、5、50、500、2,500 ppmを含む飲料水を90日間与え、半数の動物をさらに90日の非投与期間の観察を継続した実験で、2,500 ppm群に摂餌量の低値、体重増加抑制傾向、乳酸脱水素酵素活性の低下(回復期間も継続)、リンパ球数減少(回復期間)がみられた。50 ppm以上の投与群に病理組織学的変化として、肝臓(空胞化、脂肪浸潤)、甲状腺(濾胞サイズの減少、上皮の高さの増加)がみられた。肝臓、甲状腺への影響は対照群、溶媒対照群にも同様の頻度で見られ、最高用量群以外は投与の影響ではないと考えられた。また、最高用量で見られた変化は軽度で回復性が認められた (Chu et al., 1982)。

F344ラットにトリブロモメタン0、100、200 mg/kg/日を5日/週、103週間強制経口投与した実験で、100 mg/kg/日以上に群に肝臓の炎症、肝細胞の脂肪変性がみられた (U.S. NTP, 1989)。

Wistarラットに、蒸発を防ぐためにマイクロカプセル化したトリブロモメタン 0、400、1,600、6,500 ppmを含む飼料を2年間与えた実験で、1,600 ppm以上の群に体重の増加抑制、血清中のトリグリセリド量とコリンエステラーゼ活性の低下、病理学的には肝臓に変色と表面の粗雑化、肝細胞の脂肪変性、小肉芽腫、胆管増生と胆管線維症が見られた。なお、同時に投与したブロモジクロロメタンの6,500 ppm投与群で胆管線維症の発生に有意差が見られたが、トリブロモメタンでは有意差はなかった (Aida et al., 1988)。本評価書ではこの試験におけるNOAELを400 ppmとみなせるが、このデータは要旨のみの報告であるため、採用しない。

b. 吸入暴露

ラットに240 ppm (2,500 mg/m³) を10日間 (時間不明) 暴露した実験 (Dykan, 1964) 及びラットに24 ppm (250 mg/m³) を4時間/日、2か月間暴露した実験 (Dykan, 1962) で、いずれも肝臓のプロトロンビン及びグリコーゲン合成の障害、腎臓の糸球体濾過機能の低下がみられた。しかし、古い報告の抄録誌での記載であり、詳細が不明で信頼できない。

c. 静脈内投与

モルモットに100~200 mg/kg/日 を10日間静脈内投与した実験で、肝臓と腎臓に病理学的変化がみられた (U.S. NLM:HSDB, 2003)。

以上の結果から、反復投与毒性試験でのトリブロモメタンの標的器官は肝臓及び腎臓である。経口投与による NOAEL については、NTP で行われたマウス及びラットを用いた 13 週間及び 2 年間の長期の試験で、肝臓への影響がみられているが、その影響は対照群でもみられていることから正確に NOAEL を決定することが出来ない。よって、Wistar ラットを用いた 1 か月間経口投与 (混餌) 試験の肝臓への影響 (肝細胞の空胞化) を指標とし、本評価書は 680 ppm (56.4 mg/kg/日) を経口投与による LOAEL と判断する。

表 7-2 トリブロモメタンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR	経口投与 (強制)	14 日間	50-250 mg/kg/日	250 mg/kg/日群: ・血中フィブリノーゲン量低下 ・AST 活性上昇 ・血糖量減少 ・BUN 減少 ・体液性、細胞性免疫機能の低下 (脾臓の IgM 抗体産生細胞数減少、遅延性アレルギー反応低下)	Munson et al., 1982
マウス ICR	経口投与 (強制)	14 日間	72、145、289 mg/kg/日	145 mg/kg/日群以上: 肝臓の巣状炎症 肝細胞の有糸分裂像増加 腎臓の尿細管上皮の過形成、糸球体の変性	Condie et al., 1983
マウス B6C3F ₁ 雄	経口投与 (強制)	14 日間	(雄) 0、50、100、200、400、600 mg/kg/日 (雌) 0、100、200、400、600、800 mg/kg/日	600 mg/kg/日群: 雄: 嗜眠、運動失調、死亡 雌: 嗜眠、運動失調 800 mg/kg/日群: 雌: 嗜眠、運動失調、死亡	U.S. NTP, 1989
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8-9 週齢 10 匹/群	経口投与 (強制)	13 週間 5 日/週	0、25、50、100、200、400 mg/kg/日	肝細胞の空胞化 (雄) 対照群 3/10 200 mg/kg/日群 5/10 400mg/kg/日群 8/10 400mg/kg/日群:体重増加抑制	U.S. NTP, 1989
マウス ICR 雄	経口投与 (強制)	90 日間	9 または 10 mg/kg/日 100、400 mg/kg/日	9、10 mg/kg/日群: 行動試験で投与の影響なし 100、400 mg/kg/日群: 一部のオペラント行動に変化 死亡	Balster & Borzelleca, 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	経口投与 (強制)	103 週間 5 日/週	(雄) 0、50、100 mg/kg/日 (雌) 0、100、200 mg/kg/日	100 mg/kg/日群以上 (雌): 肝細胞の脂肪変性 200 mg/kg/日 (雌): 甲状腺濾胞上皮の過形成	U.S. NTP, 1989
ラット F344	経口投与 (強制)	14 日間	0、50、100、200、400、 600、800 mg/kg/日	400 mg/kg/日群以上: 体重増加抑制、甲状腺肥大 死亡例は嗜眠、運動失調	U.S. NTP, 1989
ラット Wistar 雌雄 4 週齢 7 匹/群	経口投与 (混餌)	1 か月間	雄: 0、680、2,040、 6,120 ppm 雌: 0、720、2,170、 6,510 ppm マイクロカプセル化 トリプロモメタン	680ppm 群以上 (雄)、720ppm 群以 上 (雌): 雄: 立毛、グルコース量の低下 雌: コリンエステラーゼ活性、ク レアチニン量、アルカリフォ スファターゼ活性の低下 雌雄: 体重増加抑制、肝臓の空胞 化 2,040ppm 群以上 (雄)、2,170ppm 群 以上 (雌): 雌: グルコース量、尿素窒素量、 乳酸脱水素酵素活性の低下 雌雄: 血小板数の増加 6,120ppm 群 (雄)、6,510ppm 群 (雌): 雄: トリグリセリド量、コリンエ ステラーゼ活性の低下 雌雄: 白血球アルカリフォスフ ァターゼ活性の増加 AST、ALT に影響なし LOAEL: 680 ppm (56.4mg/kg/日)	Aida et al., 1992
ラット F344 雌雄 7-8 週齢 10 匹/群	経口投与 (強制)	13 週間 5 日/週	0、12、25、50、100、 200 mg/kg/日	100 mg/kg 以上 : 雄 嗜眠 12mg/kg 以上 : <u>雄 肝細胞の空胞化</u> 対照群 3/10 12 mg/kg/day 群 6/10 25 5/10 50 8/10 100 8/10 200 10/10	U.S. NTP, 1989
ラット SD 雌雄 離乳直後 10 匹/群	経口投与 (飲水)	90 日間	0、5、50、500、2,500 ppm (摂水量からの換算) 雄: 0、0.16、1.5、14、 50 mg/匹/日 雌: 0、0.11、1.2、9.6、 45 mg/匹/日	2,500 ppm: 摂餌量低値、体重増加抑制傾向、 乳酸脱水素酵素活性の低下 (回 復期間も継続) リンパ球数減少(回復期間)	Chu et al., 1982
ラット F344 7-8 週齢 雌雄 50 匹/群	経口投与 (強制)	103 週間 5 日/週	0、100、200 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上: 肝臓の炎症、肝細胞の脂肪変性	U.S. NTP, 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar	経口投与 (混餌)	2年間	0、400、1,600、6,500 ppm マイクロカプセル化 トリプロモメタン	1,600 ppm 以上: 体重の増加抑制 血清中トリグリセリド量とコリンエステラーゼ活性の低下 肝臓の変色と表面の粗雑化 肝臓の脂肪変性、小肉芽腫、胆管増生と胆管線維症	Aida et al., 1988
ラット	吸入暴露	10日間 (時間不明)	240 ppm (2,500 mg/m ³)	肝臓のプロトロンビン及びグリコーゲン合成障害、腎臓の糸球体濾過機能低下	Dykan, 1964
ラット	吸入暴露	2か月間 4時間/日	24 ppm (250 mg/m ³)	肝臓のプロトロンビン及びグリコーゲン合成障害、腎臓の糸球体濾過機能低下	Dykan, 1962
モルモット	静脈内投与	10日間	100~200 mg/kg/日	肝臓、腎臓の病理学的変化(詳細不明)	U.S. NLM:HS DB, 2003

7.3.5 生殖・発生毒性

トリプロモメタンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 生殖毒性

ICR マウス (17~20 匹/群) にトリプロモメタン 0、50、100、200 mg/kg/日を交配前 1 週間、14 週間の連続交配期間及びその後 3 週間強制経口投与した実験 (飼育は F₂ の交配、分娩まで継続)で、F₁ では 200 mg/kg/日群の雄に体重増加抑制、雌雄に腎臓重量減少、肝臓重量増加がみられたが、生殖能に影響はみられなかった (Gulati et al., 1989)。

なお、日本産業衛生学会はクロロホルム、プロモジクロロメタン、ジプロモクロロメタンの生殖毒性は検出されていないが、1,2-ジプロモエタン、1,2-ジプロモ-3-クロロプロパン、2-プロモプロパンに生殖毒性が知られていることから、トリプロモメタンが生殖毒性を示す懸念が高いとしている (日本産業衛生学会, 2000)。

b. 発生毒性

SD ラット (15 匹/群) の妊娠 6~15 日目までの 10 日間、トリプロモメタン 0、50、100、200 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開して胎児の外形、骨格、内臓を観察した実験で、母動物の体重、胎児体重、妊娠状態に投与の影響は認められなかった。胎児の骨格変異 (頭頂間骨、胸骨核の化骨遅延、14 肋骨) 発現率に増加傾向がみられたが、内臓異常の増加は認められなかった。50 mg/kg/日は無影響であったと報告されている (Ruddick et al., 1983)。

F344 ラットの妊娠 6~15 日目までの 10 日間、トリプロモメタンを強制経口投与した実験で (2 用量以上、詳細不明)、母動物に毒性が発現する用量で全胚死亡がみられた (Narotsky et al., 1992)。

以上のように、生殖毒性試験においては最高用量の 200 mg/kg/日まで生殖影響はなく、発生毒性試験でも 200 mg/kg/日まで胎児の生存性への影響、外表、骨格、内臓異常の増加は認めら

れていない。

表 7-3 トリブロモメタンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 17-20匹/群	経口投与 (強制)	交配前1週間 14週間の連続 交配期間 その後3週間 自然分娩	0、50、100、200 mg/kg/日	F ₀ : 100 mg/kg/日以上 の群に体重増加の 抑制 F ₁ : 200 mg/kg/日群 の雄に体重増加の抑 制、雌雄に腎臓重量 減少、肝臓重量増 加	Gulati et al., 1989
ラット SD 15匹/群	経口投与 (強制)	妊娠6-15日目	0、50、100、200 mg/kg/日	胎児の骨格変異 (頭頂 間骨、胸骨核の化骨 遅延、14肋骨) の用 量に依存した増加 原著は内臓異常の増 加をあげているが統 計処理はなく増加と 結論できない (本評価書)	Ruddick et al., 1983
ラット F344	経口投与 (強制)	妊娠 6-15 日目	2 用量以上 (詳細 不明)	母動物に毒性が発現 する用量で全胚死亡 (着床痕は肉眼で認 められた)	Narotsky et al., 1992

7.3.6 遺伝毒性

トリブロモメタンの遺伝毒性試験結果を表 7-4、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-5 に示す。

a. 突然変異性

デシケータ密閉下で実施したネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 無添加条件で TA100、TA1535 に対し、陽性の反応を示した (Simmon, 1981; Simmon and Tardiff, 1978)。一方、通常のプレート法では陰性を示した。これはトリブロモメタンが揮発して失われるためと考えられた (Rapson et al., 1980; Simmon et al., 1977)。

NTP がプレインキュベーション法で実施したネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 無添加条件では TA100、S9 添加条件では TA97、TA 98 が擬陽性を示したが、TA1535、TA1537 は S9 添加の有無にかかわらず陰性であった (U.S. NTP, 1989; Zeiger, 1990)。

ショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* の雄にトリブロモメタン 3,000 ppm を含む餌を 3 日間与えた後に交配を行った伴性劣性致死突然変異試験では陽性を示したが、腹腔内投与では同じ試験で陰性であった (U.S. NTP, 1989)。なお、経口投与で実施した遺伝子転座試験では陰性を示した (U.S. NTP, 1989)。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた突然変異性試験では S9 添加の有無にかかわらず陽性であった (Myhr et al., 1990; U.S. NTP, 1989)。

b. 染色体異常

コウジ菌 *Aspergillus nidulans* をトリブロモメタン処理した試験で、S9 添加条件では異数体発現の増加が認められた (Benigni et al., 1993)。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験では、S9 無添加条件で陽性、添加条件で陰性とする結果といずれも陰性とする報告がある (Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989)。一方、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験では、いずれも陽性の報告がある (Ishidate, 1987)。

トリブロモメタンを B6C3F₁ 雄マウスに 1 回腹腔内投与し、24 時間後に骨髓塗沫標本を作成した染色体異常試験では陰性であったが、小核試験では陽性の傾向がみられた (U.S. NTP, 1989)。また、ddy 雄マウスにトリブロモメタン 0、175、350、700、1,400 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、24 時間後に骨髓塗沫標本を作成した小核試験では陰性の結果が得られている (Hayashi et al., 1988)。これらを確認するために、ICR マウスにトリブロモメタン 0、50、250、1,000 mg/kg を 1 回経口投与し、24、48 時間後に骨髓塗沫標本を作成して行った小核試験でも陰性の結果であった (Stocker et al., 1997)。

一方、Long-Evans 雌雄ラットにトリブロモメタン 0、25.3、253 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、12 時間後に骨髓塗沫標本を作成した染色体異常試験では 25.3 mg/kg 以上で、25.3 mg/kg を 1 回経口投与し、6、12、18、24 時間後に標本を作成した試験では 6、12、18 時間後屠殺群で、いずれも陽性を示した (Fujie et al., 1990)。

c. DNA 損傷性

トリブロモメタンは大腸菌 *Escherichia coli*, PQ37 を用いた SOS クロモテストで陽性の結果を示した (LeCurieux et al., 1995)。また、枯草菌 *Bacillus subtilis* を用いた Rec-assay で陽性の結果を示した (Matsui et al., 1989)。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では、S9 無添加条件で陽性、添加条件で陰性とする結果といずれも陰性とする報告がある (Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989)。

B6C3F₁ 雄マウスにトリブロモメタン 200~800 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、24 時間後に骨髓塗沫標本を作成した SCE 試験では陰性であったが、36 時間後に作成した標本では弱い陽性の結果が見られた (U.S. NTP, 1989)。

B6C3F₁ 雄マウスにトリブロモメタン 0、200、600 mg/kg を 1 回経口投与し、48 時間後に屠殺して細胞を採取した S-phase の肝細胞の不定期 DNA 合成 (SPS) 試験で、600 mg/kg 群は陽性を示した (Mirsalis et al., 1989)。

SD 雄ラットにトリブロモメタン 0、324、1,080 mg/kg を 1 回経口投与し、2、14 時間後にラットを屠殺して細胞を採取した肝細胞の不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で、陰性の結果であった (Stocker et al., 1997)。

SD ラットに ¹⁴C-トリブロモメタン (2.7 mCi/mmol) を 1 回経口投与し、16~18 時間後に肝細胞の DNA への結合を調べた実験で、結合はみられなかった (Pereira et al., 1982)。

以上のように、遺伝毒性は *in vitro* 試験では、CHL 細胞、CHO 細胞を用いた DNA 損傷性試験、染色体異常試験では陽性と陰性の相反する結果がみられている。また、バクテリアを用いた DNA 損傷性、突然変異性試験、カビを用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示す。さらに *in vivo* 試験で、マウスを用いた SCE 試験、小核試験で陽性の結果が得られており、トリブロモメタンは遺伝毒性を有する物質であると考えられる。

表 7-4 トリプロモメタンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535	デンケータ法 (密閉系)	ND		+	ND	Simmon, 1981; Simmon & Tardiff, 1978
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	プレート法 (開放系)	ND		-	ND	Rapson et al., 1980; Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキューベ ーション法	ND		(+)	ND	U.S. NTP, 1989; Zeiger, 1990
		TA97、TA98		ND		ND	(+)	
	TA1535、 TA1537	ND		-	-			
	突然変異性試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	ND	ND	ND	+	+	Myhr et al., 1990;U.S. NTP, 1989
	染色体異常試験	コウジ菌 <i>Aspergillus nidulans</i>	ND	ND	ND	+		Benigni et al., 1993
		CHO 細胞 ¹⁾	ND	ND	+	-	-	Anderson et al., 1990;U.S. NTP, 1989
		CHL 細胞 ²⁾	ND	ND	+	+		Ishidate, 1987
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	ND	ND	+	-	-	Anderson et al., 1990; U.S. NTP, 1989
SOS クロモテスト	大腸菌 <i>Escherichia coli</i> , PQ37	ND	ND	+	+		LeCurieux et al., 1995	
Rec-assay	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i>	ND	ND	-	+		Matsui et al., 1989	
in vivo	伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ <i>Drosophila melanogaster</i> 雄	混餌 腹腔内	3,000 ppm、 3 日		+	-	U.S. NTP, 1989
	遺伝子転座試験	ショウジョウバエ <i>Drosophila melanogaster</i> 雄	混餌 経口投与	3,000 ppm、 3 日		-		U.S. NTP, 1989
	染色体異常試験	マウス B6C3F ₁ 雄	腹腔内 1 回投与 (24 時間)	ND		-		U.S. NTP, 1989
		ラット Long-Evans 雌雄	腹腔内 1 回投与 (12 時間)	0、25.3、253 mg/kg		+	(25.3-253 mg/kg)	Fujie et al., 1990

試験名	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
	ラット Long-Evans 雌雄	経口1回投与 (6、12、18、 24時間)	25.3 mg/kg		+	(6-18時間) ND (24時間)	Fujie et al., 1990
小核試験	マウス B6C3F ₁ 雄	腹腔内1回投与 (24時間)	200-800 mg/kg		+		U.S. NTP, 1989
	マウス ddy 雄	腹腔内1回投与 (24時間)	0、175、350、 700、1,400 mg/kg		-		Hayashi et al., 1988
	マウス ICR	経口1回投与 (24、48時間)	0、50、250、 1,000 mg/kg		-		Stocker et al., 1997
姉妹染色体 交換試験	マウス B6C3F ₁ 雄	腹腔内1回投与 (24時間)	200-800 mg/kg		-		U.S. NTP, 1989
	マウス B6C3F ₁ 雄	腹腔内1回投与 (36時間)	200-800 mg/kg		(+)		U.S. NTP, 1989
DNA合成 (SPS)試験	マウス B6C3F ₁ 雄	経口1回投与 (48時間)	0、200、600 mg/kg		+	(600 mg/kg)	Mirsalis et al., 1989
DNA合成 (UDS)試験	ラット SD 雄	経口1回投与 (2、14時間)	0、324、1,080 mg/kg		-		Stocker et al., 1997
DNA結合	ラット SD	経口1回投与 (16~18時間)	2.7 mCi/mmol		-		Pereira et al., 1982

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし、

1) CHO細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

2) CHL細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

表 7-5 トリブロモメタンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常
バクテリア	+	+	ND
カビ/酵母/植物	ND	ND	+
昆虫	ND	+	ND
培養細胞	-, +	+	-, +
哺乳動物 (in vivo)	-, (+)	ND	-, (+)

+: 陽性、-: 陰性、(+): 弱い陽性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

トリブロモメタンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-6、トリブロモメタンの国際機関等での発がん性評価を表 7-7 に示す。

a. 経口投与

B6C3F₁雄マウスに0、50、100 mg/kg/日、雌マウスに0、100、200 mg/kg/日を5日/週、103週間強制経口投与した実験で、腫瘍発生率の増加はなかった (U.S. NTP, 1989)。F344ラットに0、100、200 mg/kg/日を5日/週、103週間強制経口投与した実験で、200 mg/kg/日群の雌雄に大腸の腺腫様ポリープ及び大腸の腺がんがみられ、ポリープ及び腺がんを含めると雌の腫瘍発生率は有意であった (U.S. NTP, 1989)。

b. 腹腔内投与

A/St 雄マウスに 4、48、100 mg/kg/日 を 18、23 又は 24 回腹腔内投与後、16 週間観察した実験で、48 mg/kg/日群に 1 匹あたりの肺腺腫発生数の有意な増加がみられたが、100 mg/kg/日群では増加はなかった (Theiss et al., 1977)。

c. イニシエーション

部分肝切除した SD 雄ラットまたは無処置ラットにトリブロモメタン 202 mg/kg を強制経口投与した 3 日後から、フェノバルビタールを 500 ppm 含む飲料水を 47 日間与えた実験で、肝臓にγ-グルタミルトランスぺプチダーゼ反応性の病巣は発現しなかった (Pereira et al., 1982)。

以上のように、発がん性については、経口投与試験でマウスには腫瘍発生率の増加はなかったが、ラットに 200 mg/kg/日の高用量でのみ大腸の腫瘍の発現率増加に有意差が認められた。

IARC はヒト発がん性に関するデータがなく、動物で限られた証拠しか得られないとして、トリブロモメタンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。なお、米国 EPA は、トリブロモメタンの発がん性については遺伝毒性のある、すなわち閾値のない発がん物質として直線多段階発がんモデル (LMS) を用い、ラット雌の実験結果 (大腸の腺腫様ポリープ及び腺がん) に基づき、経口摂取による過剰発がんリスクのスロープファクター $7.9 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg)}^{-1}$ を算出している (U.S. EPA, 2005)。

表 7-6 トリブロモメタンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 50 匹/群	経口投与 (強制)	103 週間 5 日/週	(雄) 0、50、100 mg/kg/日 (雌) 0、100、200 mg/kg/日	腫瘍発生率の増加なし					U.S. NTP, 1989
ラット F344 7-8 週齢 雌雄 50 匹/群	経口投与 (強制)	103 週間 5 日/週	0、100、200 mg/kg/日	腺腫様ポリープ		ポリープ及び腺がん			U.S. NTP, 1989
				mg/kg	雄	雌	雄	雌	
				0	ND	0/50	0/50	0/50	
				100	ND	1/50	0/50	1/50	
			200	ND	6/50	3/50	8/50*		
マウス A/St 雄	腹腔内投与	18、23 又は 24 回、その 後 16 週 間観察	4、48、100 mg/kg/日	48 mg/kg/日群: 1 匹あたりの肺腺腫発生数の有意な 増加 100 mg/kg/日群: 肺腺腫発生数の増加なし					Theiss et al., 1977

部分肝切除ラット SD 雄	経口投与 (強制及び飲水)	202 mg/kg (強制経口投与) 3日後からフェノバルビタール 500ppm を 47 日間飲水投与	肝臓にγ-グルタミルトランスペプチ ダーゼ反応性の病巣の発現なし	Pereira et al., 1982
---------------------	------------------	--	-------------------------------------	-------------------------

ND: データなし * : P<0.005

表 7-7 国際機関等でのトリブロモメタンの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2005)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2005)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2005)	グループ B2	恐らくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2005)	—	2001 年現在発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

実験動物に対するトリブロモメタンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ はマウスで 707～1,550 mg/kg、ラットで 933～2,440 mg/kg である。中枢神経系の抑制、肝臓、腎臓への影響が認められる。ヒトでも誤飲による中枢神経の抑制と肝障害の報告がある。

眼に対する刺激性は比較的速やかに消失し、軽度刺激性を示した。ヒトでは皮膚及び眼に対する刺激性が報告されている。

反復投与毒性試験でのトリブロモメタンの標的器官は肝臓及び腎臓である。Wistar ラットを用いた 1 か月間経口投与 (混餌) 試験の肝臓への影響 (肝細胞の空胞化) を指標とし、680 ppm (56.4 mg/kg/日) が経口投与による LOAEL である。

生殖毒性試験においては最高用量の 200 mg/kg/日まで生殖影響はなく、発生毒性試験でも 200 mg/kg/日まで胚児の生存性への影響、外表、骨格、内臓異常の増加は認められていない。

遺伝毒性は *in vitro* 試験では、CHL 細胞、CHO 細胞を用いた DNA 損傷性試験、染色体異常試験では陽性と陰性の相反する結果がみられている。また、バクテリアを用いた DNA 損傷性、突然変異性試験、カビを用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性を示す。さらに *in vivo* 試験で、マウスを用いた SCE 試験、小核試験で陽性の結果が得られており、トリブロモメタンは遺伝毒性を有する物質であると考えられる。発がん性については、経口投与試験でマウスには腫瘍発生率の増加はなかったが、ラットに 200 mg/kg/日の高用量でのみ大腸の腫瘍の発現率増加に有意差が認められた。IARC はヒト発がん性に関するデータがなく、動物で限られた証拠しか得られないとして、トリブロモメタンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Agarwal, A.K. and Mehendale, H.M. (1983) Absence of potentiation of bromoform hepatotoxicity and lethality by chlordecone. *Toxicol. Lett.*, **15**, 251-257. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Aida, Y., Takada, K., Kobayashi, K., Uchida, O., Yasuhara, K., Yoshimoto, H., Momma, J., Kurokawa, Y. and Tobe, M. (1988) Chronic toxicity studies of TBM, DBCM and BDCM in Wistar rats. *J. Toxicol. Sci.*, **13**, 330.
- Aida, Y., Takada, K., Uchida, O., Yasuhara, K., Kurokawa, Y. and Tobe, M. (1992) Toxicities of microencapsulated tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats for one month. *J. Toxicol. Sci.*, **17**, 119-133.
- Anders M.W., Stevens, J.L., Sprague, R.W., Shaath, Z., Ahmed, A.E. (1978) Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. In vivo studies. *Drug Metab. Dispos.*, **6**, 556-560. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivett, J.L. and Loveday, K.S. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**(Suppl. 18), 55-137.
- Anderson, D.R., Bean, R.M. and Gibson, C.I. (1979) Biocide by-products in aquatic environments. Quarterly Progress Report covering period October 1 through December 31, 1978 (U.S. NTIS PNL-2931). (U.S. EPA, 2002 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for Bromoform and Chlorodibromomethane Atlanta, GA.
- Balster, R.L. and Borzelleca, J.F. (1982) Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 127-136. (ATSDR, 1990 から引用)
- Benigni, R., Andreoli, C., Conti, L., Tafani, P., Cotta-Ramusino, M., Carere, A. and Crebelli, R. (1993) Quantitative structure-activity relationship models correctly predict the toxic and aneuploidizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis.*, **8**, 301-305. (IARC, 1999 から引用)
- Bouwer E.J. and McCarty P.L. (1983a) Transformations of 1- and 2-carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* **45**, 1286-1294.
- Bouwer E.J. and McCarty P.L. (1983b) Transformations of halogenated organic compounds under denitrification conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* **45**, 1295-1299.
- Bowman, F.J., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. (1978) The toxicity of some halomethanes in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 213-215. (IARC, 1991; U.S. NLM; HSDB, 2003; U.S. NTP,

¹⁾ データベースの検索を2002年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2005年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- 1989 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Byrne, T.D. (1978) The effects of four trihalogenated methanes on the embryonic development of *Rana pipiens* and *Xenopus laevis*., M.A.Thesis, St. Cloud State University, St. Cloud, MN.
- Carlo, G.L. and Mettlin, C.J. (1980) Cancer incidence and trihalomethane concentrations in a public drinking water system. Am. J. Public Health. **70**, 523-524. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Chu, I., Secours, V., Marino, I. and Villeneuve, D.C. (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **52**, 351-353. (IARC, 1991; U.S. NLM: HSDB, 2003; U.S. NTP, 1989 から引用)
- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. and Valli, V.E. (1982) Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, Part B, **17**, 225-240.
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E. eds. (1993-1994) Patty's industrial hygien and toxicology., Toxicology. 4th ed. John Wiley & Sons Inc., NY. (U.S. NLM: HSDB, 2003 から引用)
- Condie, L.W., Smallwood, C.L. and Laurie, R.D. (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. Drug Chem. Toxicol., **6**, 563-578. (U.S. NTP, 1989から引用)
- Cotruvo, J.A. (1981) Ttrihalomethanes in drinking water. Environ. Sci. Technol., **15**, 268-274. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Crump, K.S. (1983) Chlorinated drinking water and cancer the strength of the epidemiologic evidence. In: Jolley, R.L. et al. eds., Water Chlorination: Environmental impact and health effects, Vol. 4, Part 2, pp.1481-1491, Ann Arbor Science Publishers, Mich., USA. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Docks, E.L. and Krishna, G. (1976) The role of glutathione in chloroform-induced hepatotoxicity. Exp. Mol Pathol., **24**, 13-22. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Dykan, V. A. (1962) Changes in liver and kidney functions due to methylene bromide and bromoform. Nauchn. Tr. Ukr. Nauchn.-Issled. Inst. Gigieny Truda i Profzabolevanii, **29**, 82-90. (63:83504CA. から引用)
- Dykan, V. A. (1964) Problems on toxicology, clinical practice, and work hygiene in the production of bromine-organic compounds. Gigiena Kiev: Zdorov'e Sb. 100-103. (60:48394CA.から引用)
- Fernandez, M., L'Haridon, J., Gauthier, L. and Zoll-Moreux, C. (1993) Amphibian micronucleus test(s): a simple and reliable method for evaluating *in vivo* genotoxic effects of freshwater pollutants and radiations. Initial assessment. Mutat. Res., **292**, 83-99.
- Fujie, K., Aoki, T. and Wada, M. (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. Mutat. Res., **242**, 111-119.
- Gulati, D.K., Hope, E., Barnes, L.H., Russell, S. and Poonacha, K.B. (1989) Bromoform: reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered by gavage. NTP-89-068; Order No. PB89-169254.
- Hasegawa, R., Nakaji, Y.; Kurokawa, Y. and Tobe, M. (1989) Acute toxicity tests on 113 environmental

- chemicals. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser. C Med., **36**, 10-16.
- Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr. (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Fd. Chem. Toxicol.*, **26**, 487-500.
- Heitmuller, P.T., Hollister, T.A. and Parrish, P.R. (1981) Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegates*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1991) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **52**, 213-242.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **71**, 1309-1316.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Isacson, P., Bean, J.A. and Lynch, C. (1983) Relationship of cancer incidence rates in Iowa USA municipalities to chlorination status of drinking water. In: Jolley, R.L. et al. eds. *Water Chlorination: Environmental impact and health effects*, Vol. 4, Part 2, pp.1353-1364, Ann Arbor Science Publishers, Mich., USA. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Ishidate, M., Jr. (1987) Data book of chromosome aberration test *in vitro*. Revised ed., Life-Science Information Center, Tokyo, pp. 421-422. (IARC, 1991 から引用)
- Kraybill, H.F. (1980) Evaluation of public health aspects of carcinogenic/mutagenic biorefractories in drinking water. *Prev. Med.*, **9**, 212-218. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Kroll, R. B., Robinson, G. D. and Chung, J. H. (1994) Characterization of trihalomethane (THM)-induced renal dysfunction in the rat. I: effects of THM on glomerular filtration and renal concentrating ability. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 1-4.
- Kutob, S.D. and Plaa, G.L. (1962) A procedure for estimating the hepatotoxic potential of certain industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **4**, 354-361. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **24**, 684-691.
- LeCurieux, F., Gauthier, L., Erb, F. and Marzin, D. (1995) Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the Newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis*, **10**, 333-341.
- Leuze, E. (1922) Theory of narcosis: The distribution of inhalation narcotics in the animal body. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, **95**, 145-165. (ACGIH, 2001 から引用)
- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds. pp. 15-1 to 15-29, American Chemical Society, Washington, DC. (U.S.NLM:HSDB, 2003から引用)
- Matsui, S., Yamamoto, R. and Yamada, H. (1989) The Bacillus subtilis/microsome rec-assay for the

- detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Sci. Technol.*, **21**, 875-887.
- Mattice, J.S., Tsai, S.C., Burch, M.B. and Beauchamp, J.J. (1981) Toxicity of Trihalomethanes to common carp embryos., *Trans. Am. Fish. Soc.*, **110**, 261-269. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mink, F.L., Brown, T.J. and Rickabaugh, J. (1986) Absorption, distribution and excretion of carbon-14 trihalomethanes in mice and rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **37**, 752-758.
- Mink, F.L., Brown, T.J. and Rickabaugh J.(1986) "Absorption distribution and excretion of carbon-14 trihalomethanes in mice and rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **37**,752-758.
- Mirsalis J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989) Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*,**14**, 155-164.
- Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L. Jr, Page, D.G., Barnes, D.W. and Borzelleca, J.F. (1982) Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 117-126.
- Myhr, B., McGregor, D., Bowers, L., Riach, C., Brown, A. G., Edwards, I., McBride, D., Martin, R., Caspary, W.J. (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16** (Suppl. 18), 138-167.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Narotsky, M.G., Hamby, B.T., Mitchell, D.S. and Kavlock, R.J. (1992) Full-litter resorptions caused by low-molecular weight halocarbons in F-344 rats. *Teratology*, **45**, 472-473.
- Parra, P., Martinez, E., Sunol, C., Artigas, F., Tusell, J.M., Gelpi, E. and Albaiges, J. (1986) Analysis, accumulation and central effects of trihalomethanes. I. Bromoform. *Toxicol. Environ. Chem.*, **24**, 79-91. (IARC, 1991 から引用)
- Pereira, M.A., Lin, L-H.C., Lippitt, J.M. and Herren, S.L. (1982) Trihalomethanes as Initiators and promoters of carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 151-156.
- Pohl, L.R., Martin, J.L., Taburet, A.M., and George, J.W. (1980) Oxidative bioactivation of haloforms into hepatotoxins. In: Coon, M.J., Conney, A.H., Estabrook, R.W., Gelboin, H.V., Gillette, J.R. and O'Brien, P.J. eds., *Microsomes, drug, oxidations, and chemical carcinogenesis.*, vol. II. New York: Academic Press, pp 881-884. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Rapson, W.H., Nazar, M.A. and Bulsky, V.V. (1980) Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 590-596. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Ruddick, J.A., Villeneuve, D.C., Chu, I. and Valli, V.E. (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J. Environ. Sci. Health B*, **18**, 333-349.
- Sakazaki, H., Ueno, H., Umetani, K. Utsumi, H. and Nakamuro, K. (2001) Immunotoxicological evaluation of environmental chemicals utilizing mouse lymphocyte mitogenesis test. *J. Health Sci.*, **47**, 258-271.

- Simmon, V.F. (1981) Applications of the Salmonella/Microsome assay. In: Stich, H.F. and San, R.H.C., eds. Short-Term Tests Chem. Carcinog., pp.120-126. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Simmon, V.F. and Tardiff, R.G. (1978) Mutagenic activity of halogenated compounds found in Chlorinated drinking water. Water Chlorination: Environ. Impact Health Eff. Proc. Conf., **2**, 417-431. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Simmon, V.F., Kauhanen, K., and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Dev. Toxicol. Environ. Sci., **2**, 249-258. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Stevens, J.L. and Anders M.W. (1979) Metabolism of haloforms to carbon monoxide, III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., **28**, 3189-3194.
- Stevens, J.L. and Anders M.W. (1981) Metabolism of haloforms to carbon monoxide, IV. Studies on the reaction mechanism *in vivo*. Biochem. Pharmacol., **37**, 365-374. (U.S. NTP, 1989 から引用)
- Stocker, K.J., Statham, J., Howard, W.R. and Proudlock, R.J. (1997) Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. Mutagenesis, **12**, 169-173.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Tabak H.H., Quaze S.A., Mashni C.I. and Barth E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. J. Water Pollut. Control Fed. **53**, 1503-1518.
- Theiss, J.C., Stoner, G.D., Shimkin, M.B. and Weisburger, E.K. (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res., **37**, 2717-2720. (IARC, 1991; U.S. NTP, 1989 から引用)
- Trabalka, J.R. and Burch, M.B. (1978) Investigation of the effects of halogenated organic compounds produced in cooling systems and process effluents on aquatic organisms. In: R.L.Jolley, H.Gorchev, and D.R.Hamilton, Jr. eds., Water chlorination: Environmental impact and health effects., 163-173. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- U.S. EPA (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No.68-01-4646, U.S.EPA. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.

- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) Carcinogenesis studies of Tribromomethane (Bromoform) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. Technical Report Series No. 350, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- WHO (1996) Guidelines for drinking- water quality, Second Edition Volume 2, pp 851.
- Ward, G.S., Parrish, P.R. and Rigby, R.A. (1981) Early life stage toxicity tests with a saltwater fish: Effects of eight chemicals on survival, growth, and development of Sheepshead minnows. J. Toxicol. Environ. Health, **8**, 225-240.
- Zeiger, E. (1990) Mutagenicity of 42 chemicals in Salmonella. Environ. Mol. Mutagen., **16** (Suppl. 18), 32-54.
- 化学工業日報社 (2003) 14705 の化学商品
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm; http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度 : 平成15年度、平成14年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 15 年度) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994), 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版, 東京
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 平成 15 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 製品評価技術基盤機構 (2005) 平成 16 年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1986) 通商産業省公報 (1986年 12月 27日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本産業衛生学会 (2000) 許容濃度提案理由書集, 増補版, 1994~2000年.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005年度), 産衛誌, **47**, 150-177.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	三浦 千明 林 浩次
6. 生態影響評価	西村 浩 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	西村 浩 清水 康資

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

山本 義和 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響 (7章)

堤 雅弘 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

- 2003年3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0に基づき原案作成
- 2004年4月 初期リスク評価指針 ver.1.0^{注)}に基づく4章の改訂、及びデータの更新
- 2004年6月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会
第19回安全評価管理小委員会審議了承
- 2006年4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.2.0に基づく修正、及び新たな情報の追加
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)
- 2008年3月 有害性部分の見直しに伴う語句の修正 (正誤表参照)

^{注)}「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0とした。

正誤表

修正日時：2008年3月

頁・行	該当部分	修正後
13頁 7.3.4 反復投与毒性	病理学的には肝臓に変色と表面の粗雑化、肝細胞の脂肪変性、小肉芽腫、胆管増生と胆管線維症が見られた。 <u>血液学的な変化はなかった。</u> なお、	病理学的には肝臓に変色と表面の粗雑化、肝細胞の脂肪変性、小肉芽腫、胆管増生と胆管線維症が見られた。なお、
15頁 表 7-2 3 段目 の結果	AST、ALT に影響なし <u>血液学的検査で影響なし</u> LOAEL: 680 ppm (56.4mg/kg/日)	AST、ALT に影響なし LOAEL: 680 ppm (56.4mg/kg/日)