

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 126

ブロモメタン

(別名 臭化メチル)

Bromomethane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-288

CAS 登録番号：74-83-9

2008 年 12 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

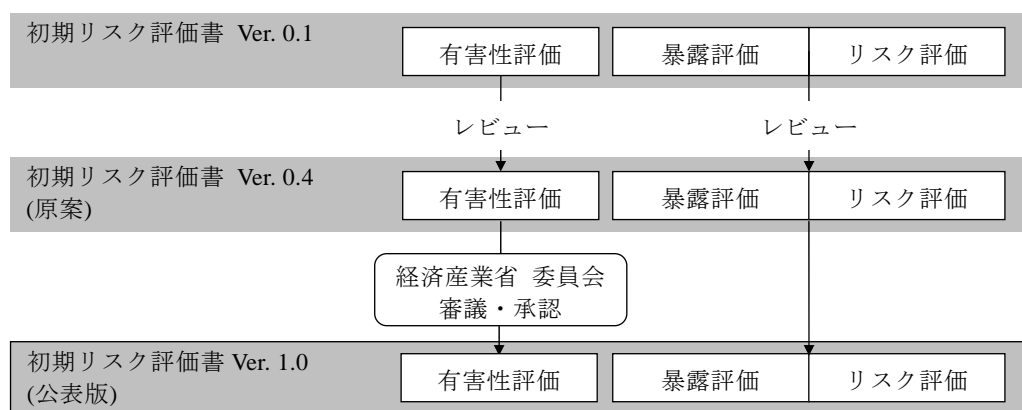
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、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の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ブロモメタンは無色の気体であり、沸点は 3.56°C である。

ブロモメタンは、主にくん蒸剤として食料の検疫や土壌消毒に用いられている。2004 年度の国内の生産・輸入量は約 2,600 トンであった。2003 年度の PRTR データによると、ブロモメタンは 1 年間に全国合計で、大気へ 1,762 トン、公共用水域へ 10 kg、土壌へ 1,436 トン排出されると推定される。主な排出経路は、くん蒸剤使用施設からの大気への排出と、農業で土壌をくん蒸する際の土壌への排出が考えられる。土壌へ排出されたものの多くは大気へ排出される。ブロモメタンはモントリオール議定書によって、オゾン層破壊物質に指定され 2005 年以降は、承認された不可欠用途を除き製造・消費を全廃することが定められている。

ブロモメタンは、蒸気圧が高く、ヘンリー定数が大きいことから、水環境から大気へ揮散しやすいと推定される。また、河川水等の環境水中に排出された場合も大部分は揮散により大気へ移行すると推定される。ブロモメタンは、水中では、主に加水分解反応によりメタノールと臭化物イオンに分解される。好氣的条件下では生分解により除去され難いが、硝化細菌による生分解により除去される可能性がある。大気環境中に排出された場合、太陽光の紫外線に分解され臭化物イオンを生成し、オゾン分子と反応しオゾン層に影響を及ぼす。生物濃縮性はないまたは低いと推定されている。

ブロモメタンの環境中の濃度として、大気、公共用水域（河川、湖沼、海域）、飲料水（地下水）及び食物中の濃度が測定されている。2003 年度大気中濃度の調査ではすべての地点から検出されており、最大値は $0.49 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95 パーセントイルは $0.43 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。2002 年度の公共用水域中濃度の調査（検出限界: $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ ）、1999 年度の地下水中濃度の調査（検出限界: $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ ）及び 2000 年度の食物中濃度の調査（検出限界: $0.005 \mu\text{g}/\text{g}$ ）では、いずれもブロモメタンは不検出であった。

一方、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて、大気中濃度の推定を行った結果、推定結果の最大値は $2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。河川中濃度の推定については、2003 年度 PRTR 排出量データによると、河川への排出がないため、数理モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

ブロモメタンの水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) は、測定結果の採用候補 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ （検出限界の 1/2）と推定結果 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ を比較し、より大きい値である $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。

また、ヒトがブロモメタンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。ブロモメタンの大気中濃度 ($2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$: 推定値)、飲料水中濃度の代用として地下水中濃度 ($0.005 \mu\text{g}/\text{L}$: 実測値(検出限界の 1/2))、食物中濃度 ($0.0025 \mu\text{g}/\text{L}$) からヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を $0.88 \mu\text{g}/\text{日}$ （吸入経路）、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （経口経路）と推定した。

ブロモメタンの環境中の水生生物への有害性に関しては、3 つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）のうち、甲殻類及び魚類に対する急性毒性試験結果のみ得られている。藻類については、

リスク評価を行うのに適した試験報告が得られていない。甲殻類の急性毒性試験結果の最小値であるオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.6 mg/L と EEC 0.005 μg/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した。その結果、MOE は 520,000 であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではブロモメタンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ブロモメタンは肺、消化管から速やかに吸収されて、全身に分布する。吸収されたブロモメタンは加水分解及び酸化されて、尿中 (代謝物は未同定) に、あるいは、二酸化炭素として呼気中に排泄される。また、ブロモメタンは生体内でタンパク質や DNA と反応し、システイン残基やプリン塩基をメチル化することが知られている。

実験動物のブロモメタンの経口投与での反復投与毒性としては、主に刺激性に起因する前胃の病変がみられる。Wistar ラットに 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、2 mg/kg/日以上 の群の雌雄に前胃の限局性うっ血、雄には摂餌量の減少がみられ、NOAEL は 0.4 mg/kg/日 (換算値:0.29mg/kg/日) である。吸入暴露では、刺激性による鼻腔の病変のほか、中枢神経系、心臓、腎臓、胸腺、副腎皮質及び精巣への影響がみられている。雌雄の Wistar ラットに 6 時間/日、5 日/週で 29 か月間吸入暴露した試験で、3 ppm 以上の群の雌雄で鼻腔嗅上皮の変性及び基底細胞の過形成がみられ、LOAEL は 3 ppm (12 mg/m³) (換算値:1.59mg/kg/日) である。

ブロモメタンの生殖・発生毒性については、生殖毒性では、ラットを F₀ 世代の交配開始前から F₂ 世代の離乳までの約 8 か月間吸入暴露した 2 世代試験で、最高用量の 90 ppm まで影響はみられていない。発生毒性については、ウサギを妊娠 7~19 日に吸入暴露した試験で、母動物に影響がある状態であるが、胎児での胸骨癒合の増加、胆のう欠損を指標として NOAEL は 40 ppm (158 mg/m³) (換算値:16.1mg/kg/日) と判断した。しかし、母動物に影響がある状態での影響であること及び反復投与毒性の LOAEL、NOAEL より大きい値であることから、MOE は算出しない。経口経路での発生毒性試験データは得られていない。

ブロモメタンの遺伝毒性については、復帰突然変異、染色体異常、DNA 損傷のいずれも陽性であり、*in vivo* においても染色体異常、DNA 損傷の誘発が認められることから、ブロモメタンは遺伝毒性を示すと判断する。発がん性については、実験動物にブロモメタンを経口投与あるいは吸入暴露した試験のほとんどで、投与/暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない。なお、吸入暴露によりラットの雄に下垂体腺腫、雌に副腎の褐色細胞腫の発生率が増加したが、この試験条件下では、発がんの証拠は得られなかったと報告されている。また、IARC ではグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類されている。

ヒトの推定摂取量と実験動物の反復投与毒性試験より得られた無毒性量を用いて MOE を算出した結果、MOE はそれぞれ 1,800 (一般毒性の吸入経路)、2,900 (一般毒性の経口経路) であり、リスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 1,000、500 より大きく、ブロモメタンは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼさないと判断する。

以上のことから、現時点でブロモメタンは環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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 添加剤または安定剤.....	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	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	4
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	5
4.5 排出シナリオ	6
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性	7
5.2.1 非生物的分解性.....	7
5.2.2 生分解性	7
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境中分布推定	7
5.4 環境水中での動態.....	8
5.5 生物濃縮性	8

6.	暴露評価	9
6.1	環境中濃度	9
6.1.1	環境中濃度の測定結果	9
6.1.2	環境中濃度の推定	12
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	14
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	14
6.3.1	環境経由の暴露	14
6.3.2	消費者製品経由の暴露	14
6.4	ヒトの推定摂取量	14
7.	環境中の生物への影響	15
7.1	水生生物に対する影響	15
7.1.1	微生物に対する毒性	15
7.1.2	藻類に対する毒性	15
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	16
7.1.4	魚類に対する毒性	16
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	18
7.2	陸生生物に対する影響	18
7.2.1	微生物に対する毒性	18
7.2.2	植物に対する毒性	18
7.2.3	動物に対する毒性	18
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	19
8.	ヒト健康への影響	20
8.1	生体内運命	20
8.2	疫学調査及び事例	24
8.3	実験動物に対する毒性	28
8.3.1	急性毒性	28
8.3.2	刺激性及び腐食性	29
8.3.3	感作性	30
8.3.4	反復投与毒性	30
8.3.5	生殖・発生毒性	35
8.3.6	遺伝毒性	37
8.3.7	発がん性	41
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	43
9.	リスク評価	45
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	45
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	45

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	45
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	45
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	46
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	46
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	46
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	46
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	48
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	48
9.3	まとめ	49
文 献	(文献検索時期：2005年4月).....	50

1. 化学物質の同定情報

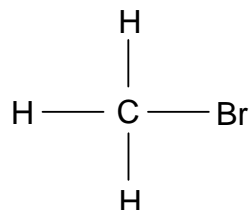
1.1 物質名 : ブロモメタン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-39

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-288

1.4 CAS登録番号 : 74-83-9

1.5 構造式



1.6 分子式 : CH_3Br

1.7 分子量 : 94.94

2. 一般情報

2.1 別名

臭化メチル

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

98%以上 (土壌くん蒸剤)

(化学物質評価研究機構, 2005)

2.3 不純物

臭化水素、クロロメタン

(化学物質評価研究機構, 2005)

2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)

トリクロロニトロメタン (2%) または酢酸ペンチル (0.3%)(土壌くん蒸剤の臭い付け)

(化学物質評価研究機構, 2005)

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)

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：特定化学物質等 (第二類物質)、危険物可燃性のガス、名称等を表示すべき危険物及び有害物、名称等を通知すべき危険物及び有害物、変異原性が認められた既存化学物質、作業環境評価基準 管理濃度 5 ppm

船舶安全法：高压ガス (トリクロロニトロメタン^{注1)} の含有率が 2%を超えないもの)

航空法：輸送禁止

港則法：高压ガス

農薬取締法：登録農薬 (殺虫剤、殺菌剤)

食品衛生法：くん蒸剤

オゾン層保護法：特定物質^{注2)}

高压ガス保安法：液化ガス、可燃性ガス、毒性ガス

注1：化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質 (政令号番号：1-214)

別名：クロロピクリン

注2：オゾン破壊係数 (トリクロロフルオロメタンを基準としたオゾン層破壊力の質量あたりの相当量) = 0.6

検疫・農業用のくん蒸剤などの用途及び不可欠用途 (技術的・経済的に適当な代替手段がなく、かつ、ブロモメタンを使用できなくなるにより著しい損害がある用途) を除き、先進国 (我が国も含まれる) では、ブロモメタンの使用が禁止されている。

3. 物理化学的性状

外 観	：無色気体	(Merck, 2001)
融 点	：-93.66°C	(Merck, 2001)
沸 点	：3.56°C	(Merck, 2001)
引 火 点	：特定条件下では燃焼 なし (不燃性)	(IPCS, 1999) (Merck, 2001)
発 火 点	：537°C	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	：10~16.0 vol % (空气中)	(IPCS, 1999; NFPA, 2002)
比 重	：1.730 (0°C/4°C) (液化ガス) 3.974 g/L (20°C) (気体)	(Merck, 2001) (Merck, 2001)
蒸 気 密 度	：3.27 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	：189 kPa (20°C)	(Merck, 2001)
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, 2005)
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 15 (基準ピーク = 1.0)、94 (0.92)、96 (0.80)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	：土壌吸着係数 Koc = 14 (推定値)	(SRC: PcKocWin, 2005)
溶 解 性	：水：17.5 g/L (20°C) ^{注)} アルコール、クロロホルム、エーテル：混和	(Merck, 2001) (Merck, 2001)
	注：4°C以下では、結晶性の水和物 (CH ₃ Br·20H ₂ O) を生じる。	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	：632 Pa·m ³ /mol (6.24×10 ⁻³ atm·m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC: HenryWin, 2005)
換 算 係 数	：(気相、20°C) 1 ppm = 3.95 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.253 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ブロモメタンの2000年度から2003年度までの製造・輸入量は、1,926トン、837トン、2,804トン、854トンと報告されている(経済産業省, 2002, 2003a, b, 2004)。

また、1999年から2004年までの6年間の輸出量は、11トン、5トン、53トン、118トン、285トン、416トンとなっている(財務省, 2005)。

農薬要覧によると、農薬原体としてのブロモメタンの2000農薬年度から2004農薬年度までの5年間の生産数量、輸入数量等は表4-1のとおりであった(日本植物防疫協会, 2002-2005)。生産数量、輸入数量ともに経年的に減少している。

表 4-1 ブロモメタンの生産・輸入数量¹⁾(トン)

農薬年度 ²⁾	2000	2001	2002	2003	2004
生産数量 ³⁾	6,001	4,702	4,056	3,161	2,466
輸入数量	647	347	317	85	159

(生産数量、輸入数量: 日本植物防疫協会, 2002-2005)

- 1) 農薬原体としての量である。小数点以下は四捨五入した。
- 2) 農薬年度: (例) 2000年農薬年度: 1999年10月～2000年9月
- 3) 生産数量には輸出数量が含まれる。

4.2 用途情報

ブロモメタンは、主にくん蒸剤として食料の検疫や土壌消毒に用いられている。また、その他に有機合成原料としての用途もある(化学工業日報社, 2005)。

ブロモメタンくん蒸剤としての1999農薬年度から2003農薬年度までの5年間の生産数量等を表4-2に示す(日本植物防疫協会, 2002-2005)。くん蒸剤中のブロモメタンの割合は、検疫用で98%もしくは99.5%、その他で98～99.5%である(日本植物防疫協会, 2005)。

表 4-2 ブロモメタンくん蒸剤の生産数量及び国内出荷数量(トン)

用途	農薬年度	2000	2001	2002	2003	2004
検疫用	生産数量 ²⁾	1,662	1,424	1,297	1,453	1,316
	国内出荷数量	1,625	1,534	1,427	1,432	1,319
その他 ¹⁾	生産数量 ²⁾	4,325	3,249	2,730	1,795	1,166
	国内出荷数量	4,040	3,204	2,663	1,602	1,506

(日本植物防疫協会, 2002-2005)

- 1) 農薬要覧での「臭化メチルくん蒸剤(農薬コード10470)」を「その他」とした。
- 2) 生産数量には輸出量が含まれる。

その他のブロモメタンくん蒸剤の国内出荷数量は、経年的に減少している。これは、ブロモメタンがモントリオール議定書によって、オゾン層破壊物質に指定され、2005年に全廃することが求められているためである。なお、検疫用くん蒸剤のほか、出荷前処理、緊急処理などの不可欠用途に用いられるブロモメタンは、規制対象外とされている。2005年の国内のブロモメタンの不

可欠用途消費量として、748 トンが認められている (UNEP, 2005; 環境省, 2005a,b)。

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」と言う。) によると、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 559 トン、公共用水域へ 10 kg 排出され、廃棄物として 23 トン移動している。土壌への排出、下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1,203 トン、非対象業種から 1,463 トンの排出量が推計されている。家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、ブロモメタンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省・環境省, 2005a,b)。

届出対象業種からのブロモメタンの排出量のうち、ほとんどは届出対象業種の届出外事業者によるブロモメタンくん蒸剤使用に伴う環境への排出である。排出量推計手法では「その他」に分類されているものは、くん蒸施設からの排出と考えられる。

表 4-3 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 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
その他 ²⁾ (農薬：くん蒸剤)	—	—	—	—	—	1,203	1,203	68
化学工業	251	<0.01	0	23	0	—	251	14
倉庫業	221	0	0	0	0	—	221	13
食料品製造業	77	0	0	0	0	—	77	4
プラスチック 製品製造業	6	0	0	0	0	—	6	0
飲料・たばこ・ 飼料製造業	3	0	0	0	0	—	3	0
合計 ¹⁾	559	<0.01	0	23	0	1,203	1,762	100

(経済産業省・環境省, 2005a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

2) 届出外排出量は、くん蒸施設からの排出と考えられる。

0.01 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.01」と表記した。

—: 届出なしまた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

ブロモメタンの非対象業種からの排出量を表 4-4 に示す (経済産業省・環境省, 2005b)。

ブロモメタンは、非対象業種の事業者から農薬として環境中へ 1,463 トンの排出量があると推計されている (経済産業省・環境省, 2005b)。なお、倉庫業等で用いられる農薬としてのブロモメタン使用に伴う環境への排出は、対象業種に該当する (4.3.1a 参照)。

また、家庭及び移動体からの排出について、ブロモメタンは推計対象となっていない (経済産業省・環境省, 2005b)。

表 4-4 ブロモメタンの非対象業種からの排出量 (2003 年度実績) (トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	農薬	1,463
合計		1,463

(経済産業省・環境省, 2005b)

4.3.2 その他の排出源

ブロモメタンは海岸で高濃度となることがあるが、この排出源は明らかでなく、海水中における昆布の一種 (*Laminaria digitata*) による臭化物イオンとヨウ化メチルの生合成と関連しているとの報告がある (GDCh BUA, 1987; IPCS, 1995)

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるブロモメタンの環境媒体別排出量を表 4-5 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける倉庫業の大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

また、非対象業種からの排出量については、その用途が土壌くん蒸剤であることから、すべて土壌への排出と仮定した。

以上のことから、ブロモメタンは、1 年間に全国で、大気へ 1,762 トン、公共用水域へ 10 kg、土壌へ 1,463 トン排出されると推定した。

ただし、廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-5 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		559	<0.01	0
対象業種届出外 ¹⁾		1,203	0	0
非対象業種 ¹⁾	農薬	0	0	1,463
合計		1,762	<0.01	1,463

(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、用途から推定した。

0.01 トン未満の排出量はすべて「<0.01」と表記した。

また、公共用水域への排出量 10 kg については、すべて海域への排出として届け出られている(経済産業省, 2005)。

4.5 排出シナリオ

2003 年におけるブロモメタンの製造段階における大気への排出量は、193 トンである(日本化学工業協会, 2005)。

また、ブロモメタンの使用段階での排出については、くん蒸剤に使用されているという用途情報及び 2003 年度 PRTR データ等から判断して、その多くは、くん蒸剤使用施設からの大気への排出と考えられる。他にも、2003 年度には、農業で土壌をくん蒸する際に土壌へ排出していたと考えられる。なお、2005 年度には土壌くん蒸剤としてのブロモメタンの使用は、不可欠用途 748 トンを除いて禁止されている。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

ブロモメタンは、常温では気体であり(3 章参照)、天然由来のものが大気中には存在し(4.3.2 参照)、人為的な発生源からも大気中に排出されると推定されている(IPCS, 1999)。大部分は対流圏大気中に留まり、一部分は対流圏大気から成層圏大気に移行すると推定される。成層圏大気中において、ブロモメタンは、太陽光の紫外線により分解されて臭素原子を生成し、連鎖反応により 1 個の臭素原子が数万個のオゾン分子と反応する。なお、オゾン層保護法ではブロモメタンのオゾン層破壊係数を 0.6(2.5 参照)としている。

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ブロモメタンと OH ラジカルとの反応速度定数が $4.02 \times 10^{-14} \text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値)である(SRC: AopWin, 2005)。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、対流圏大気中での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、ブロモメタンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が $1.57 \times 10^{-17} \text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、測定値)である(SRC: AopWin, 2005)。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 0.6~6 年と計算される。

d. 直接光分解性

ブロモメタンは、対流圏大気中では 290 nm 以上の光を吸収しないので、直接光分解は起こらな

いと考えられる (Robbins, 1976)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ブロモメタンは、水中では、主に加水分解反応により分解される。反応速度定数は、25°C、pH7では 4.1×10^{-7} 秒⁻¹ (Mabey and Mill, 1978) 及び 3×10^{-7} 秒⁻¹ (Castro and Belser, 1981) との報告がある。これらの反応速度定数から計算される半減期は、20 日及び 27 日である。加水分解生成物は、メタノールと臭化物イオンである (Castro and Belser, 1981)。20~30°Cの海水中では、ブロモメタンは、1 日あたり 8~42%分解される。分解速度は、海水 (塩化物イオンが存在する場合) 中では、淡水中の場合と比較して約 6.5 倍である (Butler and Rodriguez, 1996)。

ブロモメタンは土壌くん蒸剤としての用途 (4.2 参照) があるので、参考までに土壌中での安定性についても言及する。土壌中では、ブロモメタンは土壌に含まれる有機物と反応して臭化物に転換される。生成された臭化物の大部分が水に溶解し、植物に取り込まれるか、水の浸出により下層土壌に移行する (IPCS, 1999)。未反応のブロモメタンは、土壌中から大気中へ速やかに移行する (U.S. NLM: HSDB, 2005)。

5.2.2 生分解性

ブロモメタンは、クローズドボトルを用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 5.01 mg/L、活性汚泥 1 滴/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 17 %である。一方、被験物質濃度 10 mg/L、活性汚泥 1 滴/L、試験期間 4 週間の条件において、BOD 測定での分解率は 15 %である。これらのことより、難分解性と判定されている (通商産業省, 1991)。ブロモメタンは土壌くん蒸剤として使用されており (4.2 参照)、微生物に対して毒性を示すので、微生物分解され難いと推定される。しかし、ブロモメタンは、海洋に生息する *Nitrococcus oceanus*、土壌に生息する *Nitrosomonas europaea* や *Nitrosolobus multiformis* といった硝化細菌によって分解されるとの報告がある (Rasche et al., 1990)。

嫌氣的な底質中では、ブロモメタンは、遊離の硫化物と反応してメタンチオールを生じる。更に、化学的反応及び微生物による反応で硫化ジメチルを生じるとの報告がある (Miller et al, 1997)。嫌氣的な条件下では脱臭素化反応 (または脱メチル化反応) が起きている。

以上のことから、ブロモメタンは好氣的条件では生分解され難いが、硝化細菌により生分解される可能性がある。また、嫌氣的な条件下では脱臭素化 (または脱メチル化) され、他の化学物質に変換される可能性がある。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、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 環境中分布推定

ブロモメタンが、大気、水域または土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているブロモメタンの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII

(Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

ブロモメタンが大気に排出された場合は主に大気に分布し、水域に排出された場合は水域に 6 割強、大気に約 3 割分布し、また、土壌に排出された場合は大気に 8 割強、土壌に約 1 割分布するものと推定される。

表 5-1 ブロモメタンのフガシティモデル・レベルⅢによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	99.7	0.3	0.0	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	32.3	67.3	0.0	0.3
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	87.3	1.0	11.7	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

1) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

5.4 環境水中での動態

ブロモメタンは、常温・常圧では気体であり、蒸気圧は 189 k Pa (20°C)、水に対する溶解度は 17.5 g/L (20°C) であり、ヘンリー定数は 632 Pa・m³/mol (25°C) (3 章参照) であるので、水中から大気への移行性は高いと推定される。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのブロモメタンの移行については、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 1.0 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 3.9 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。

ブロモメタンの土壌吸着係数 K_{oc} の値は 14 (3 章参照) であるので、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。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にブロモメタンが排出された場合は、好气的条件下では生分解により除去され難いが、硝化細菌による生分解により除去される可能性がある。また、加水分解による除去も推定される。嫌气的な条件下では脱臭素化 (または脱メチル化) され、他の化学物質に変換される可能性がある。

ブロモメタンは生分解や加水分解による除去も考えられるが、揮散による大気への移行が大きいと推定される。

5.5 生物濃縮性

調査した範囲内では、ブロモメタンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ブロモメタンのオクタノール/水分分配係数 $\log K_{ow}$ は 1.08 (3 章参照) であることから、化学物質審査規制法では濃縮性がないまたは低いと判定されている (通商産業省, 1991)。なお、ブロモメタンの BCF は $\log K_{ow}$ が 1.08 であることから 1.4 と計算される (SRC: BcfWin, 2005)。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度の測定報告について調査を行い、その結果について概要を示す。また得られた報告を基に、暴露評価で用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ブロモメタンの大気中濃度として、次のような報告結果が得られた。

環境省による 1980、1998、2003 年度の化学物質環境調査結果を 表 6-1 に示す (環境庁, 1981,1999; 環境省, 2004)。この調査は一般環境における残留状況を把握するために行っている。2003 年度における測定値の 95 パーセンタイルは $0.43 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-1 ブロモメタンの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	統一検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1980	3/6	5/27	nd-0.031	0.05	0.015-0.1	
1998	13/14	36/39	nd-0.049	0.21	0.003-0.08	0.041
2003	4/4	10/12	nd-0.49	0.43	0.016-0.027	0.027

(環境庁, 1981,1999; 環境省, 2004)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

また、三重県環境科学センターでは 1997 年 10 月から 1998 年 9 月までの 12 か月間に月に 1 度程度、5 つの一般環境測定局と 1 つの自動車排ガス測定局及び三重県環境科学センター屋上の計 7 地点において、ブロモメタンの大気中濃度が測定されている。その結果、各検体の測定値は公表されていないが、濃度範囲が $\text{nd} \sim 0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均値が $0.074 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (水谷ら, 1999)。

ブロモメタンの室内濃度についての調査結果として、仙台市衛生研究所による調査結果を表 6-2 に示す (菅野ら, 1999; 森野ら, 2000)。この調査は仙台市内及びその周辺において 1998 年 12 月、1999 年 11 月及び 2000 年 1 月に行われた各 8 所帯 (合計 24 検体) の暖房機の影響等を考慮した室内及び屋外の測定結果である。1998 年度、1999 年度における測定値の 95 パーセンタイルは室内で $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $0.33 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、屋外で $0.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-2 プロモメタンの室内及び屋外大気中濃度の測定結果 (2)

調査年度	測定場所	検出家庭数/ 調査家庭数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1998	室内	8/8	8/8	0.052-0.15	0.074	0.13	0.02
	屋外	8/8	8/8	0.045-0.085	0.061	0.08	0.02
1999	室内	5/8	6/16	nd-0.54	0.064	0.33	0.074
	屋外	7/8	7/16	nd-0.13	0.055	0.11	0.074

(菅野ら, 1999; 森野ら, 2000)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

以上の報告により、暴露評価で用いる大気中濃度の測定結果における採用候補は、それぞれの測定結果の 95 パーセンタイルを比較し、より高い値を用いることが適切であると判断し、地点数が限られているが環境省による 2003 年度の測定結果の 95 パーセンタイルである $0.43\mu\text{g}/\text{m}^3$ とした。

b. 公共用水域中の濃度

プロモメタンの公共用水域中濃度として、次のような報告結果が得られた。

プロモメタンの公共用水域中の濃度として、環境庁による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-3 に示す (環境庁, 2000)。この調査は、環境庁が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。

この調査結果によると、プロモメタンはいずれの検体からも不検出であった (検出限界: $0.01\mu\text{g}/\text{L}$)。

表 6-3 プロモメタンの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
1999	河川	0/124	0/124	nd	0.01
	湖沼	0/6	0/6	nd	0.01
	海域	0/17	0/20	nd	0.01

(環境庁, 2000)

nd: 不検出

また、プロモメタンの公共用水域中濃度として、環境庁は 1976、2002 年度の化学物質環境調査を行っている。その結果を表 6-4 に示す (環境庁, 1977; 環境省, 2003a)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行っている。いずれの年度、検体からも不検出であった (検出限界: $0.1\mu\text{g}/\text{L}$)。

表 6-4 プロモメタンの公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)	統一検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1976	河川	0/6	0/30	nd	1.8-19	
	湖沼	—	—	—	—	
	海域	0/6	0/30	nd	5-19	
2002	河川	0/1	0/3	nd	0.019	0.1
	湖沼	—	—	—	—	
	海域	0/15	0/45	nd	0.01-0.3	0.1

(環境庁, 1977; 環境省, 2003a)

nd: 不検出

文献中の調査地点名で「～河口」と記されているものは一律「海域」に分類した。

以上の報告により、暴露評価で用いる河川水中濃度における測定結果の採用候補は 1999 年度の測定結果から検出限界の 1/2 の値である $0.005\ \mu\text{g/L}$ とした。

また、プロモメタンの底質中濃度として、次のような報告があったので参考としてあげておく。

環境省による 2002 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (環境省, 2003b) を表 6-5 に示す。河川、湖沼及び海域のいずれの水域も不検出であった。

表 6-5 プロモメタンの底質中の濃度 (1)

調査年度	水域	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/kg}$)	検出限界 ($\mu\text{g/kg}$)
2002	河川	0/10	0/10	nd	2
	湖沼	0/4	0/4	nd	2
	海域	0/10	0/10	nd	2

(環境省, 2003b)

nd: 不検出

また、環境庁による 1976 年度の化学物質環境調査結果 (環境庁, 1977) を表 6-6 に示す。すべての調査地点で不検出であった。

表 6-6 プロモメタンの底質中の濃度 (2)

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1976	0/10	0/42	nd	0.024-0.95

(環境庁, 1977)

nd: 不検出

c. 飲料水中の濃度

プロモメタンの水道水中濃度に関する報告は調査した範囲内では得られていないが、地下水濃度として、次のような報告結果が得られた。

プロモメタンの地下水濃度として、環境庁による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況

結果があり、その結果、23 検体中いずれの検体においてもブロモメタンは不検出であった（検出限界: 0.01 μ g/L) (環境庁, 2000)。

以上の報告により、暴露評価に用いる飲料水中濃度の測定結果における採用候補は、環境庁による 1999 年度の地下水の測定結果から検出限界の 1/2 である 0.005 μ g/L とした。

d. 食物中の濃度

ブロモメタンの食物中濃度として、次のような報告結果が得られた。

ブロモメタンの食物中濃度として、日本食品分析センターによる 1999, 2000 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査を表 6-7 に示す (日本食品分析センター, 2000,2001)。この調査は一世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 10 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としたものである。

結果によると、ブロモメタンの食物中の濃度は調査した 45 全試料いずれにおいても不検出であった (検出限界: 1999 年度 0.002~0.02 μ g/g、2000 年度 0.005 μ g/g)。

表 6-7 ブロモメタンの食物中濃度

調査年度	検出地域数 / 調査地域数	検出世帯数 / 調査世帯数	検出範囲 (μ g/g)	検出限界 (μ g/g)
1999	0/9	0/45	nd	0.002-0.02
2000	0/9	0/45	nd	0.005

(日本食品分析センター, 2000,2001)

nd: 不検出

また、ブロモメタンの魚体内濃度として、次のような報告結果が得られた。

ブロモメタンの魚体内濃度として、環境庁による 1976 年度の化学物質環境調査結果を表 6-8 に示す (環境庁, 1977)。ブロモメタンはいずれの検体からも不検出であった。

表 6-8 ブロモメタンの魚体内濃度

調査年度	検出地点数 / 調査地点数	検出数 / 検体数	検出範囲 (μ g/g-dry)	検出限界 (μ g/g-dry)
1976	0/4	0/20	nd	0.012-0.05

(環境庁, 1977)

nd: 不検出

以上の報告により、暴露評価に用いる食物中濃度の測定結果における採用候補は、日本食品分析センターにおける 2000 年度の測定結果から検出限界の 1/2 の値である 0.0025 μ g/g とした。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。

a. 大気中濃度の推定

ブロモメタンの2003年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデルAIST-ADMER Ver. 1.5 (産業

技術総合研究所, 2005; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。また、ブロモメタンは揮発性が高いこと及び全体の排出量に対して土壌への排出量が多いことから、非対象業種における土壌から大気へ放出される分についても考慮した。土壌から大気への放出量については、28~53%と推定 (農林水産省, 1997) しており、その最大値である53%を用いた。土壌へ排出と推定した1,463トンのうち775トンは大気へ放出すると推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2006)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	: 事業所数及び従業員数 業種別製品出荷額	(統計情報研究開発センター, 2004) (経済産業調査会, 2004)
非対象業種	: 国土数値情報 土地利用面積	(日本地図センター, 2004)

計算条件

ブロモメタンは、大気環境中ではガス状で存在すると考えられ (U.S.NLM: HSDB, 2005)、以下のように計算条件を設定した。

数理モデル	: AIST-ADMER Ver.1.5
計算対象地域	: 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ
年間排出量	: 2,537トン (4.4 参照)
計算対象期間	: 1年
気象データ	: アメダス気象年報 2003 (気象業務支援センター, 2005)
パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾ 3.9
	大気中での分解係数 ²⁾ 2.4×10^{-8} (1/s)
	大気からの乾性沈着速度 ³⁾ 0 (m/s)
	バックグラウンド濃度 ³⁾ 0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-9に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。全国の年平均の最大値は、中国地域における $2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: $8.314 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/(\text{mol} \cdot \text{K}))$ × 絶対温度: 298 (K) ÷ ヘンリー定数: $632 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol})$
= 3.9 (ヘンリー定数は 3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度定数: $4.02 \times 10^{-14} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s})$ × OH ラジカル濃度: $5 \times 10^5 (\text{分子}/\text{cm}^3)$
+ 硝酸ラジカルとの反応速度定数: $1.57 \times 10^{-17} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s})$ × 硝酸ラジカル濃度: 2.4×10^8
= 2.4×10^{-8} (1/s) (反応速度定数及び濃度は 5.1 参照)

³⁾ 乾性沈着速度及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので 0 とした。

³⁾ 乾性沈着速度及びバックグラウンド濃度に関する情報が得られなかったので 0 とした。

表 6-9 プロモメタンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	1.5×10^{-7}	0.16
東北	1.6×10^{-6}	0.066
北陸	1.1×10^{-6}	0.056
関東	2.6×10^{-4}	0.81
中部	5.6×10^{-5}	0.037
東海	2.1×10^{-4}	1.5
近畿	2.4×10^{-4}	0.29
中国	8.2×10^{-5}	2.2
四国	1.0×10^{-3}	0.56
九州	1.0×10^{-5}	0.41
沖縄	$< 10^{-9}$	$< 10^{-9}$

(製品評価技術基盤機構, 2006)

$10^{-9} \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の推定結果はすべて「 $< 10^{-9}$ 」と表記した。

b. 河川水中濃度の推定

プロモメタンは2003年度PRTR排出量データによると、河川への排出がないため、数値モデルによる河川水中濃度の推定は実施せず、 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ とした。なお、本評価書では大気、土壌または海域から河川への移動は考慮しない。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。EEC は測定結果の採用候補 $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ (検出限界の 1/2) と推定結果 $0 \mu\text{g}/\text{L}$ を比較し、より大きい値である $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ とした (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

プロモメタンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸による吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、プロモメタンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない (4.2 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の大気吸入量を $20 \text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂取量を $2 \text{L}/\text{人}/\text{日}$ 、食物の摂食量を $2,000 \text{g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は測定結果と推定結果から決定する。大気中濃度

は、測定結果における採用候補 $0.43 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定結果 $2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を比較し、より大きい値である $2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした (6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に採用する飲料水中濃度は、浄水に関する測定結果が得られなかったため地下水中濃度で代用する。ここでは地下水中の測定結果から、飲料水中濃度を検出限界の 1/2 である $0.005 \mu\text{g}/\text{L}$ とした (6.1.1 c 参照)。

食物からの摂取量推定に採用する食物中濃度は、測定結果から、検出限界の 1/2 の値である $0.0025 \mu\text{g}/\text{g}$ とした (6.1.1 d 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量： $2.2 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 44 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $5.0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.01 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

食物からの摂取量： $2.5 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{g}) \times 2000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 5.0 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量： $44 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.88 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(0.01 + 5) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.1 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $0.88 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.1 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.98 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、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。

7.1.2 藻類に対する毒性

ブロモメタンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

淡水緑藻のセネデスマス及びクロレラを用いた生長阻害試験について報告されている。生長速度より算出したセネデスマスでの 48 時間 EC_{50} は $3.2 \text{ mg}/\text{L}$ 、クロレラでの 48 時間 EC_{50} は $5 \text{ mg}/\text{L}$ であった (Canton et al., 1980) が、これらのデータは原著が入手できず、試験の信頼性を確認できないが、OECD ではブロモメタンの揮発性を考慮して、適切な濃度を維持させるためにヘッドスペースのない揮発性容器を用いて試験を実施する必要があるとしている (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)。

海産種についての試験報告は得られていない。

表 7-1 プロモメタンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネテスミス)	止水 NEN ¹⁾	24	48 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	3.2 (m)	Canton et al., 1980
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水 NEN ¹⁾	24	48 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	5 (m)	Canton et al., 1980

(m): 測定濃度

1) オランダ規格協会 (Netherlands Normalistie Institute) テストガイドライン

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

プロモメタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコを用いた報告があり、プロモメタンの揮発性を考慮した 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 2.6 mg/L (Wildlife International Report, 1993b) であった。同じオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ が 2 mg/L であったという報告もある (Canton et al., 1980)。これらはいずれも原著が入手できず、試験の信頼性を確認できないが、OECD では信頼性のあるデータとして前者を評価していることから (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータであると判断して 2.6 mg/L を最小値と評価する。

調査した範囲内では、プロモメタンの長期毒性及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 7-2 プ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
急性毒性 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 GLP 止水 密閉	20±1	140-186	8.5- 8.6	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 48 時間 NOEC 遊泳阻害、致死	2.6 1.2 (m)	Wildlife Inter- national Report, 1993b
	生後 24 時間以 内	止水 閉鎖系	19	209.4	8.2	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2.2 2 (m)	Canton et al., 1980

(m): 測定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

プロモメタンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

淡水魚としてはコイ、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマスに関する急性毒性データがある。このうちプロモメタンの揮発性を考慮した 96 時間 LC₅₀ は、ニジマスに対する 3.9 mg/L であった (Wildlife International Report, 1993a)。また、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ が 0.7 mg/L、グッピー

一に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.8 mg/L であったとの報告もある (Canton et al., 1980)。これらのデータは原著が入手できず、試験の信頼性を確認することができないが、OECD では信頼性のあるデータとしてニジマスのデータを評価していることから (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータであると判断して 3.9 mg/L を最小値と評価する。

海産種としてはインランドシルバーサイドに関する急性毒性報告があり、96 時間 LC₅₀ は 12 mg/L であった (Dawson et al., 1975/77) が、この報告ではブロモメタンの揮発性について考慮されていない。

長期毒性については、淡水魚としてメダカ及びグッピーに関する報告がある。3 か月間での NOEC (NOLC) は 0.1~0.32 mg/L であった (Wester et al., 1988)。しかし、これらの報告は試験方式や試験条件が明確ではなく、また試験結果も設定濃度により算出されていることから、信頼性は低いと判断されている (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001)。

調査した範囲内では、ブロモメタンの海水魚の長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 7-3 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)	8 g 5-7 月齢	止水 閉鎖系 助剤 ¹⁾	22	ND	ND	4 時間 LC ₅₀	17 (m)	Segers et al., 1984
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	ND	半止水 閉鎖系	23	209.4	8.2	96 時間 LC ₅₀	0.7 (m)	Canton et al., 1980
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	21-28 日齢	半止水 閉鎖系	23	209.4	8.2	96 時間 LC ₅₀	0.8 (m)	
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	33-75 mm	止水	23	55	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	11 (n)	Dawson et al., 1975/77
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	23 mm 0.13 g 幼魚	U.S.EPA GLP 止水 密閉	12±1	136	8.3	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₀ 96 時間 NOEC 症状	3.9 2.9 1.9 (m)	Wildlife International Report, 1993a
急性毒性 海水								
<i>Menidia beryllina</i> (インランドシルバーサイド、トウゴロウイシ科)	40-100 mm	止水	20	人工海水 (比重 1.018)	ND	96 時間 LC ₅₀	12 (n)	Dawson et al., 1975/77
長期毒性 淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	受精卵 (受精後 6 時間 以内)	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	3 か月間 NOEC 行動、遊泳阻害、 成長 3 か月間 NOLC ³⁾ 致死	0.32 0.32 (n)	Wester et al., 1988
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	幼魚 3-4 週齢	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	ND	ND	ND	3 か月間 NOEC 成長 (体重) 3 か月間 NOLC ³⁾ 致死	0.1 0.32 (n)	

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) エタノール (360 μ L/L)、2) ジメチルスルホキシド (0.1 mL/L)、3) 全く死亡が観察されない濃度
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ブロモメタンのその他水生生物に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、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。

7.2.2 植物に対する毒性

ブロモメタンの植物に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

単子葉植物 (イネ、トウモロコシ)、双子葉植物 (レタス、ウォータークレス) を用いた試験の報告がある。ブロモメタンのガス暴露によるイネ及びトウモロコシの発芽遅滞に関する NOEC はそれぞれ 4 mg/L 及び 5 mg/L (Sittisuang and Nakakita, 1985) であり、またレタスでは 400 mg/m³ において 72 時間の暴露により葉の黄変色がみられ、ウォータークレスでは 1,400 mg/m³ の暴露では可視的な影響は認められていない (Reichmuth and Noack, 1983)。

表 7-4 ブロモメタンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oryza sativa</i> (単子葉植物、イネ)	ガス暴露 水分 11% 温度 25°C	NOEC 発芽の遅滞	4	Sittisuang & Nakakita, 1985
<i>Zea mays</i> (単子葉植物、トウモロコシ)	ガス暴露 水分 11-15% 温度 25-35°C	NOEC 発芽の遅滞	5	
<i>Lactuca sativa capitata</i> (双子葉植物、レタス)	ND	72 時間 葉の黄変色が発生	400 mg/m ³	Reichmuth & Noack, 1983
<i>Nasturtium officinale</i> (双子葉植物、ウォータークレス)	ND	72 時間 NOEC (可視的影響)	1,400 mg/m ³	

ND: データなし

7.2.3 動物に対する毒性

ブロモメタンの動物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

鳥類 (ロードアイランド州赤メンドリ、ノーザンコリンウズラ) を用いた試験の報告がある。赤メンドリでは、800 mg/L/h 及び 2,000 mg/L/h でくん蒸された餌を摂取した結果、体重、卵の重さ、卵の数では影響がみられなかったが、性成熟に対して僅かに影響がみられた (Cooper et al., 1978)。ノーザンコリンウズラの試験は U.S. EPA テストガイドライン 71-1 に準拠して実施され、LD₅₀ は 73 mg/kg、NOAEL は 31.3 mg/kg であった (Campbell and Beavers, 1994)。

表 7-5 プロモメタンの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度	文献
Rhode Island Red Hen (鳥類、ロードアイランド州 赤メンドリ)	餌をプロモメタン でくん蒸 (800 及び 2,000 mg/L/h)	NOEC	体重、卵 の重さ、 卵の数	> 2,000 mg/L/h	Cooper et al., 1978
			性成熟	< 800 mg/L/h	
Northern Bobwhite (鳥類、ノーザンコリンウズラ)	U.S.EPA GLP 21 週齢 168-218 g 投与後 14 日間観察	LD ₅₀ NOAEL	致死	73 31.3 (mg/kg) (n)	Campbell & Beavers, 1994

(n): 設定濃度

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

プ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、遊泳阻害、生長阻害などを指標とした試験報告がある。プロモメタンの高い揮発性を考慮したヘッドスペースのない試験系で得られたデータを信頼性のあるものと判断した。

藻類の生長阻害については、調査した範囲内では信頼できる試験報告は得られていない。

無脊椎動物の急性毒性については、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が 2.6 mg/L であった。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。長期毒性の試験報告は得られていない。

魚類の急性毒性については、ニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ が 3.9 mg/L であった。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。長期毒性については、信頼性の高い試験報告は得られていない。

陸生植物に関しては、コメ及びトウモロコシの発芽遅滞に関する NOEC が 4 mg/L 及び 5 mg/L、400 mg/m³ でレタスの葉の変色を引き起こし、1,400 mg/m³ ではウォータークレスの可視的影響はみられなかった。

陸生動物に関しては、ロードアイランド州赤メンドリで 800 mg/h/L 及び 2,000 mg/h/L くん蒸された餌の摂取により性成熟において僅かに影響がみられ、ノーザンコリンウズラでの LD₅₀ は 73 mg/kg、NOAEL (致死) は 31.3 mg/kg であった。

以上のデータから、プロモメタンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、信頼性の高い試験報告は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 2.6 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

ブロモメタンの生体内運命の試験結果を表 8-1 に示す。

雄の F344 ラットをブロモメタン 100、1,000、3,000 ppm 含む密閉容器 (31 L) 中で吸入暴露した試験で、容器中のブロモメタンの大半が 2~3 時間以内に吸収された。吸収は一次反応を示し、その速度定数として $0.44 \text{ kg}^{-1}\text{hr}^{-1}$ の値が得られた (Andersen et al., 1980)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -ブロモメタン 1.6、9.0、170、310 ppm を体積記録器中で 6 時間鼻部吸入暴露した試験で、それぞれ、8.7、40、660、 $650 \mu\text{mol/kg}$ (吸入放射能の 48、48、38、27%相当) のブロモメタンが体内に吸収され、体内吸収が高濃度で飽和する傾向がみられた。体内に吸収された放射能の暴露終了後 66 時間の排泄は、呼気中二酸化炭素としての排泄が最も多く (47~50%)、次いで尿中への排泄 (18~23%) が多かった。呼気中二酸化炭素の排泄は二相性を示し、第一相、第二相半減期はそれぞれ 4 時間、17 時間であった。その他、呼気中未変化体として 0.4~4.0%、糞中に 0.6~1.3% が排泄され、体内には 17~26% が残存した (Medinsky et al., 1985)。

雄の F344 ラットに ^{14}C -ブロモメタン 9 ppm を 6 時間鼻部吸入暴露した試験で、血中の放射能濃度は暴露開始直後からほぼ直線的に増加し、暴露終了時には 30 nmol/mL に達した。また、暴露終了時には、ほぼ全ての器官に放射能が分布しており、特に、肺、副腎、腎臓、肝臓、鼻甲介で高濃度 (100 nmol/g 超) の分布がみられた。各器官からの放射能の消失は速やかであり、暴露終了 65 時間後までに、体内吸収された放射能の約 80% が消失した。暴露終了 65 時間後までに、体内吸収された放射能の 1.0、46.7% が未変化体、二酸化炭素として呼気中に、22.7、2.0% が尿、糞中に排泄された。二酸化炭素の呼気中への排泄は二相性を示し、第一相、第二相半減期はそれぞれ 33.9 時間、11.4 時間であった (Bond et al., 1985)。

雄の SD ラットに ^{14}C -ブロモメタン 55 ppm を 3 分間鼻部吸入暴露した試験で、暴露直後の放射能濃度は、肺>腎臓>脾臓>肝臓>脳>精巣の順に高かった。これらの器官中の放射能の消失半減期は、腎臓で 0.58 時間と最も短かった。次いで、脾臓<肝臓<肺<精巣の順に短く、脳では 6.54 時間と最も長かった。暴露 32 時間後までに、体内吸収された放射能の 6.4、42.8% が未変化体、二酸化炭素として呼気中に排泄され、21.5、2.2% が尿、糞中に排泄された (Jaskot et al., 1988)。

雄の SD ラットにブロモメタン 250 ppm を密閉容器中で 8 時間吸入暴露した試験で、調べた全ての組織で、ブロモメタン濃度は暴露開始 1 時間以内に最高濃度に達し、その後、暴露終了までほぼ一定濃度であったが、暴露終了後は急速に減少した。脂肪組織のブロモメタン濃度 (最高 $1 \mu\text{g/g}$) は血中 (最高 $0.1 \mu\text{g/g}$) よりも高かったが、脳、肝臓、筋肉及び腎臓組織では血中よりも低かった (最高 $0.01 \mu\text{g/g}$)。血中の臭化物イオン濃度は、暴露終了 4 時間後に最高濃度となった。肝臓、腎臓中の臭化物イオン濃度は血中よりも低かったが、暴露終了 8 時間後に最高濃度となった。一方、脳、脂肪組織では、臭化物イオンは極めて低濃度しか検出されなかった。さらに、暴露終了直後の血中に $22.2 \mu\text{g/g}$ のメタノールが検出されたが、他の組織では $10 \mu\text{g/g}$ 未満であった。暴露終了 1 時間後には、血中のメタノール濃度も $10 \mu\text{g/g}$ 未満に低下した (Honma et al., 1985)。

F344 ラットに ^{14}C -ブロモメタンを雄に $41 \mu\text{mol/kg}$ 、雌には $113 \mu\text{mol/kg}$ を密閉容器中で 4 時間吸入暴露した試験で、暴露開始 4 時間後までに容器中の放射能のほとんどが吸収され、容器中の放射能濃度は暴露開始時の 2% 以下に低下した。暴露後に肺、肝臓、腺胃及び前胃から単離した

DNA 中には、3-メチルアデニン、7-メチルグアニン及び O⁶-メチルグアニンが検出された。同様に、雌雄の F344 ラットに ¹⁴C-ブロモメタン 8.3 μmol を経口投与した試験で、投与 24 時間後に肺、肝臓、腺胃及び前胃から単離した DNA 中にも 3-メチルアデニン、7-メチルグアニン、O⁶-メチルグアニンが検出された (Gansewendt et al., 1991)。

雄の F344 ラットに ¹⁴C-ブロモメタン 250 μmol/kg (24 mg/kg) を単回強制経口投与及び腹腔内投与した試験で、いずれの投与でも投与 72 時間後までに投与放射能の 80% 以上が排泄された。経口投与では、尿中への排泄 (投与放射能の 43%) が最も多く、次いで呼気中二酸化炭素としての排泄 (32%) が多かった。呼気中未変化体 (4%)、糞中 (2%) への排泄は少なかった。一方、腹腔内投与では、尿中への排泄 (16%) よりも呼気中への二酸化炭素 (45%) 及び未変化体 (20%) の排泄が多かったが、経口投与の場合と同じく、糞中への排泄 (1%) は少なかった (Medinsky et al., 1984)。

雄の CBA マウスに ¹⁴C-ブロモメタン 174、340 μCi/kg を吸入暴露した試験で、ヘモグロビン及び肝臓のタンパク質中に S-メチルシステイン、肝臓及び脾臓の DNA 中に 7-メチルグアニンが検出された (Djalali-Behzad et al., 1981)。

雄の Swiss-Webster マウスにブロモメタン 220~1,500 ppm を 1 時間吸入暴露した試験で、暴露 2.5 日後までに体内臭化物イオンの 95% 超が排泄された。690 ppm 以下での暴露では、暴露 7 日後にはすべての組織で臭化物イオンは検出されなかった (Alexeeff et al., 1985)。

ヒトボランティア (男女各 2 人) に ¹⁴C-ブロモメタン 25 ppb (0.1 mg/m³) を鼻または口から 1 回吸入させた試験で、鼻からでは吸入量の 55.4%、口からでは 52.1% が吸収されたとの報告がある (Raabe, 1985)。

事故によりブロモメタンに暴露されたヒト (暴露量不明) の検死解剖で、臭化物イオン濃度は肺で 127 mg/kg、肝臓で 187 mg/kg、脳で 207 mg/kg、心臓、腎臓、膵臓の混合で 107 mg/kg であった。また、全ての組織でメチルアルコールとホルムアルデヒドが微量検出されたとの報告がある (Heimann, 1944)。

以上、ブロモメタンは肺、消化管から速やかに吸収され、全身に分布する。吸収されたブロモメタンは加水分解及び酸化されて、尿中 (代謝物は未同定) に、あるいは、二酸化炭素として呼気中に排泄される。また、ブロモメタンは生体内でタンパク質や DNA と反応し、システイン残基やプリン塩基をメチル化することが知られている。

表 8-1 ブロモメタンの生体内運命試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 9匹/群	吸入暴露 密閉容器 (31 L) 中	100、1,000、3,000 ppm	吸収: 2-3時間以内に大半が吸収 吸収は一次反応を示し、その速度定数は0.44 kg ⁻¹ hr ⁻¹	Andersen et al., 1980

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																																			
ラット F344 雄 5匹/群	吸入暴露 (鼻部) 6時間 体積記録器 中 ¹⁴ C-プロモ メタン	1.6、9.0、170、 310 ppm	<p>吸収: それぞれ8.7、40、660、650 μ mol/kg (吸入放射能の48、48、38、27%相当) のプロモメタンが体内に吸収 体内吸収は高濃度で飽和する傾向</p> <p>排泄 (吸収放射能比、%): 暴露終了66時間後までの排泄量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">用量 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>排泄</th> <th>1.6</th> <th>9.0</th> <th>170</th> <th>310</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼気、未変化体</td> <td>0.4</td> <td>0.9</td> <td>0.8</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>呼気、二酸化炭素</td> <td>48</td> <td>47</td> <td>50</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>21</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.3</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>体内残存量</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>21</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table> <p>呼気中二酸化炭素の排泄は二相性を示し、第一相、第二相半減期はそれぞれ4時間、17時間</p>		用量 (ppm)				排泄	1.6	9.0	170	310	呼気、未変化体	0.4	0.9	0.8	4.0	呼気、二酸化炭素	48	47	50	47	尿	19	18	21	23	糞	1.3	0.6	1.2	0.6	体内残存量	25	26	21	17	Medinsky et al., 1985
	用量 (ppm)																																						
排泄	1.6	9.0	170	310																																			
呼気、未変化体	0.4	0.9	0.8	4.0																																			
呼気、二酸化炭素	48	47	50	47																																			
尿	19	18	21	23																																			
糞	1.3	0.6	1.2	0.6																																			
体内残存量	25	26	21	17																																			
ラット F344 雄 52匹	吸入暴露 (鼻部) 6時間 ¹⁴ C-プロモ メタン	9 ppm	<p>吸収: 血中の放射能濃度は暴露開始直後からほぼ直線的に増加し、暴露終了時には30 nmol/mLに到達</p> <p>分布: 暴露終了時、ほぼ全ての器官に放射能が分布特に、肺、副腎、腎臓、肝臓、鼻甲介に高濃度(100 nmol/g超) に分布 各器官からの放射能の消失は速やか。暴露終了65時間後までに体内吸収された放射能の約80%が消失</p> <p>排泄 (吸収放射能比): 暴露終了65時間後までの排泄量</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>呼気、未変化体</td> <td>1.0%</td> </tr> <tr> <td>呼気、二酸化炭素</td> <td>46.7%</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>22.7%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>2.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>二酸化炭素の呼気中への排泄は二相性を示し、第一相、第二相半減期はそれぞれ33.9時間、11.4時間</p>	呼気、未変化体	1.0%	呼気、二酸化炭素	46.7%	尿	22.7%	糞	2.0%	Bond et al., 1985																											
呼気、未変化体	1.0%																																						
呼気、二酸化炭素	46.7%																																						
尿	22.7%																																						
糞	2.0%																																						
ラット SD 雄 36匹	吸入暴露 (鼻部) 3分間 ¹⁴ C-プロモ メタン	55 ppm	<p>分布: 調べた器官での放射能濃度は、肺>腎臓>脾臓>肝臓>脳>精巣の順に高い 消失半減期は腎臓で0.58時間と最も短い。次いで、脾臓<肝臓<肺<精巣の順に短く、脳では6.54時間と最も長い</p> <p>排泄: 暴露終了後32時間の排泄量 (吸収放射能比)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>呼気、未変化体</td> <td>6.4%</td> </tr> <tr> <td>呼気、二酸化炭素</td> <td>42.8%</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>21.5%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>2.2%</td> </tr> </tbody> </table>	呼気、未変化体	6.4%	呼気、二酸化炭素	42.8%	尿	21.5%	糞	2.2%	Jaskot et al., 1988																											
呼気、未変化体	6.4%																																						
呼気、二酸化炭素	42.8%																																						
尿	21.5%																																						
糞	2.2%																																						

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																		
ラット SD 雄 5匹/群	吸入暴露 密閉容器中 8時間	250 ppm	<p>吸収、分布、代謝: 調べた全ての組織で、プロモメタン濃度は暴露開始1時間以内に最高濃度に達し、その後、暴露終了まではほぼ一定。暴露終了後は急速に減少</p> <p>脂肪組織のプロモメタン濃度 (最高1 μ g/g) では血中 (最高0.1 μ g/g) よりも高い。脳、肝臓、筋肉、腎臓組織では血中よりも低い (最高0.01 μ g/g)</p> <p>血中の臭化物イオン濃度は、暴露終了4時間後に最高濃度。肝臓、腎臓中の臭化物イオン濃度は血中よりも低い。暴露終了8時間後に最高濃度。脳、脂肪組織では、極めて低濃度しか検出されず</p> <p>暴露終了直後の血中に22.2 μ g/gのメタノールが検出。他の組織では10 μ g/g未満。暴露終了1時間後には、血中のメタノール濃度も10 μ g/g未満に低下</p>	Honma et al., 1985																		
ラット F344 雌雄 各5匹/群	吸入暴露、密閉容器中4時間 経口、単回 14 C-プロモメタン	<p>吸入: 雄; 41 μ mol/kg 雌; 113 μ mol/kg</p> <p>経口: 8.3 μ mol</p>	<p>(吸入暴露) 吸収: 暴露開始4時間後までに容器中の放射能のほとんどが吸収され、容器中の放射能濃度は暴露開始時の2%以下に低下</p> <p>代謝: 暴露後に肺、肝臓、腺胃、前胃から単離したDNA中に3-メチルアデニン、7-メチルグアニン、O^6-メチルグアニンが検出</p> <p>(経口) 代謝: 投与24時間後に肺、肝臓、腺胃、前胃から単離したDNA中に3-メチルアデニン、7-メチルグアニン、O^6-メチルグアニンが検出</p>	Gansewendt et al., 1991																		
ラット F344 雄 3匹/群	強制経口、腹腔内投与 単回 14 C-プロモメタン	250 μ mol/kg (24 mg/kg)	<p>排泄: <u>投与72時間後までの排泄量 (投与放射能比)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>経口</th> <th>腹腔内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸、未変化体</td> <td>4%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>呼吸、二酸化炭素</td> <td>32%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>43%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>体内残存</td> <td>14%</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table>		経口	腹腔内	呼吸、未変化体	4%	20%	呼吸、二酸化炭素	32%	45%	尿	43%	16%	糞	2%	1%	体内残存	14%	17%	Medinsky et al., 1984
	経口	腹腔内																				
呼吸、未変化体	4%	20%																				
呼吸、二酸化炭素	32%	45%																				
尿	43%	16%																				
糞	2%	1%																				
体内残存	14%	17%																				
マウス CBA 雄 9匹	吸入暴露 14 C-プロモメタン	174、340 μ Ci/kg	<p>代謝: ヘモグロビン及び肝臓のタンパク質中にS-メチルシステインが検出 肝臓及び脾臓のDNA中に7-メチルグアニンが検出</p>	Djalali-Behzad et al., 1981																		
マウス Swiss-Webster 雄	吸入暴露 1時間	220-1,500 ppm	<p>代謝、排泄: 暴露2.5日後までに体内臭化物イオンの95%超が排泄 690 ppm以下では、暴露7日後にはすべての組織で臭化物イオンは検出されず</p>	Alexeeff et al., 1985																		
ヒト ボランティア 男女 各2人	吸入 鼻または口から1回 14 C-プロモメタン	25 ppb (0.1 mg/m ³)	<p>吸収 (吸入放射能比): 鼻から吸入; 55.4% 口から吸入; 52.1%</p>	Raabe, 1985																		

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ヒト	暴露事故	不明	(検死解剖) 代謝: 臭化物イオン濃度; 肺で127 mg/kg、肝臓で187 mg/kg、脳で207 mg/kg、心臓、腎臓、膵臓混合で107 mg/kg すべての組織でメチルアルコールとホルムアルデヒドが微量検出	Heimann et al., 1944

8.2 疫学調査及び事例

ブロモメタンの疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 急性影響

ブロモメタンのヒトへの急性影響については、消火剤使用、あるいは、建物、食品、土壌などのくん蒸剤使用による暴露事故など、多くの事例報告がある。代表例の幾つかを以下に紹介する。

イギリスの寄宿学校の少年 8 人 (11~14 歳) が、港に係留されていた船の船室内で、消火器から排出されたブロモメタンに暴露され、視覚異常、チアノーゼ、体温低下、反射低下、意識喪失、けいれん、排尿困難症状を示した後、6 人が死亡した。検死解剖では、気管・気管支のうっ血、肺水腫、胸膜下の出血、肝臓及び腎尿細管のうっ血がみられた (Prain and Smith, 1952)。

40 歳の男性が、ヨットのエンジンの修理中に発生した火災をブロモメタンの入った消火器で消火後に 2 時間、エンジン室上の船室で作業をしたところ、めまい、嘔吐、意識混濁、チアノーゼ、頻呼吸、けいれん、頻脈、縮瞳症状を発症し、その 1 時間後に死亡した。検死解剖で、肺のうっ血、浮腫、気管支の炎症、腎臓のうっ血及び腫脹、脳及び胃のうっ血がみられた。なお、エンジン室のブロモメタン濃度は 60,000 ppm 以上と推定されている (Wyers, 1945)。

ブロモメタンによるくん蒸が行われた菓草倉庫の上階に居住する東京都内の家族 4 人が、くん蒸 3 日後の早朝から中毒症状を発症した。2 人に意識喪失、全身性のけいれん発作がみられ、このうち 1 人が翌日に死亡した。他の 2 人には意識錯乱、半昏睡状態、四肢のけいれんがみられた。血漿中臭化物イオン濃度は 280~600 mg/L であった。なお、くん蒸 3 日後の住居内のブロモメタン濃度は、窓を開放しておくときと検出されなかったが、3 時間ぐらい窓を閉めておくと 30~50 ppm が検出された (石津ら 1988)。

くん蒸作業労働者 (32 歳男性) が、ブロモメタンによるくん蒸が行われた建物内に防護マスクを着用せずに入室した直後から、咳、呼吸困難、悪心、めまい、全身の灼熱感、視力減弱症状を示した。2 か月後には、作業中にブロモメタンが顔面、胸、腕及び着衣全体に飛散し、灼熱感、呼吸困難、咳、眼の充血及び刺激症状を示した。その 3 ヶ月後の検査では、視覚異常、めまい、頭痛、記憶力低下、全身脱力感、四肢灼熱感、視神経乳頭萎縮・変性、視覚誘発電位の低下がみられた。なお、血中臭化物イオン濃度は 66 mg/L であった (Chavez et al., 1985)。

くん蒸作業労働者 (32 歳男性) が、防護マスクを着用してブロモメタンによる土壌のくん蒸作業を行っている最中に、誤って四肢を暴露した。暴露 10 時間後の入院時には四肢に多数の水疱を伴う紅斑がみられ、暴露 1 週間後には下肢の進行性筋力低下、歩行失調、四肢の知覚異常、腱反射亢進、バビンスキー症状がみられた。暴露 10 日後の血清中臭化物イオン濃度は 12 mg/L であった (Lifshitz and Gavrilov, 2000)。

中世の城で、ドアと窓を密閉し、ブロモメタンによる 20 分間のくん蒸を 2 回実施したくん蒸作業労働者 6 人 (男性 5 人、女性 1 人) に、作業中あるいは作業直後から腋窩及び鼠径部に焼灼感、発赤がみられた。約 8 時間後に腋窩部、鼠径部、陰部、腹部ベルト下などの皮膚湿度の高い部位に腫脹または浮腫がみられ、約 13 時間後には水疱を伴う紅斑、体温上昇 (38.1~38.5°C)、白血球数増加、血清中乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の増加がみられた。下腹部皮膚の病理組織学的検査の結果、皮下の水疱を伴う真皮乳頭層の浮腫、好中球浸潤を伴う表皮の海綿状浮腫がみられた。血中臭化物イオン濃度は、暴露直後で 9.0±1.4 mg/L、暴露 12 時間後では 6.8±2.3 mg/L であった。なお、作業中は全員、保護衣 (35%綿、65%ポリエステル)、手袋、長靴、フェースマスク及び呼吸用ボンベを着用しており、ブロモメタンの作業環境気中濃度は約 10,000 ppm (35~40 g/m³) であったと推定されている (Zwaveling et al., 1987)。

コネチカット州の種苗会社の農場で、くん蒸業者が農地にブロモメタンを注入し、シートで密閉保護してから 10 日後に、農場の男性労働者 4 人がシートの除去作業に従事した。これらの労働者に、作業中に疲労感及び意識朦朧、帰宅後には重度の咳、胸部圧迫感、吐き気、嘔吐、前頭部の頭痛、振戦及び運動失調がみられた (Herzstein and Cullen, 1990)。

液体のブロモメタンをアンプルに封入する作業に 2 週間従事した米国の工場労働者 31 人に、作業開始数時間後あるいは作業終了数時間後に、食欲不振、吐き気、嘔吐症状がみられた (Watrous, 1942)。

b. 慢性影響

穀物のくん蒸処理施設の男性労働者が、ナッツ収穫期のみ 4 年間 (8 時間/日)、ブロモメタンによるくん蒸終了後 30~60 分換気した後の施設内で、保護具なしでフォークリフトによる運搬作業に従事した。4 年目の収穫作業終了 3 か月後から、黄疸、距離感覚の異常、軽度の運動失調、倦怠感、無関心、赤褐色便、暗色尿、肝機能低下及び肝臓肥大がみられた。血中臭化物イオン濃度は 150 mg/L であった (Hine, 1969)。

農耕期間中 (4~6 か月間/年) にブロモメタンによる農地のくん蒸作業に 4 年間従事したフランス南部の農場労働者 2 人に、運動失調、眼振、めまい、反射亢進などの小脳前庭及び錐体の障害による神経徴候、弱視、色弱などの視覚異常が発症した。さらに、中枢神経障害の症状が発症してから 2~3 週間後に、知覚異常、知覚減退などの末梢神経障害が発症した (De Haro et al., 1997)。

ブロモメタンによる温室土壌のくん蒸作業に数か月~11 年 (平均 2 年) 従事したくん蒸作業労働者 33 人 (21~63 歳、平均 32 歳) について問診と脳波及び血液検査を実施した。1 シーズン当りのブロモメタン使用量は少ないヒト (12 人) で 1,500~2,500 kg、多いヒト (21 人) では 5,000~6,000 kg であった。検査の結果、10 人に脳波 (β 波及び θ 波) の軽度の異常が認められた。血中の臭素濃度を調べたところ、脳波に異常のみられたヒト (10 人) で 10.9 mg/L、異常のみられなかったヒト (23 人) では 8.2 mg/L であり、脳波に異常がみられたヒトで有意 ($p < 0.05$) に高かった。また、血中臭素濃度と血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性との間に関連がみられた (Verberk et al., 1979)。

ブロモメタンによる土壌あるいは建物のくん蒸作業に 1 年以上従事したカリフォルニア州のくん蒸作業労働者 32 人を対象とした横断研究で、神経行動学的検査の結果、暴露群では、対照群 (29 人) に比べ、指の感覚 (二点弁別法による) 及び認知能力 (Wechsler Memory Scale による) が有意

($p < 0.05$) に低下していた。なお、作業時のプロモメタンの平均暴露濃度は、土壌くん蒸で 2.3 ppm、建物くん蒸では 0~2.2 ppm であった (Anger et al., 1986)。

日本のプロモメタン製造工場で、プロモメタンの製造工程に 1~25 年 (平均 6.7 年) の従事歴のある男性労働者 56 人 (退職者 19 人を含む) を対象とした問診調査で、作業中の症状として、鼻への刺激、手の痒み及び疱疹、作業時間外の症状としては、めまい、疲労感、睡眠時の悪夢、指やかかとのしびれ及び刺痛、手荒れの訴え率が、対照群 (56 人) に比べ、有意に高かった。なお、プロモメタンの作業環境気中濃度は、分注作業では 15 ppm を超えることがあったが、過去 10 年間の平均は 5 ppm 未満であった (Kishi et al., 1991)。

以上、プロモメタンのヒトでの急性中毒症状として、悪心、吐き気、めまい、頭痛、視覚異常、けいれん、意識障害など中枢神経系への影響がみられる他、重症例では気管・気管支及び肺のうっ血、肺水腫など呼吸器系の傷害もみられる。また、皮膚暴露により、皮膚の傷害の他、歩行失調、四肢の知覚異常など末梢神経系への影響もみられる。慢性影響としては、倦怠感、無関心、運動失調、脳波異常、視覚異常、知覚異常、認知能力の低下など中枢及び末梢神経系の障害がみられる。

表 8-2 プロモメタンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
イギリスの寄宿学校の少年 8 人 (11-14 歳)	港に係留されていた船の船室内で、消火器から排出されたプロモメタンに暴露	視覚異常、チアノーゼ、体温低下、反射低下、意識喪失、けいれん、排尿困難症状を示した後、6 人が死亡 検死解剖で、気管・気管支のうっ血、肺水腫、胸膜下の出血、肝臓及び腎尿細管のうっ血	Prain & Smith, 1952
40 歳男性	ヨットのエンジンの修理中に発生した火災をプロモメタンの入った消火器で消火後の 2 時間、エンジン室上の船室で作業 エンジン室のプロモメタン濃度: 60,000 ppm 以上と推定	めまい、嘔吐、意識混濁、チアノーゼ、頻呼吸、けいれん、頻脈、縮瞳症状を発症し、その 1 時間後に死亡 検死解剖で、肺のうっ血、浮腫、気管支の炎症、腎臓のうっ血及び腫脹、脳及び胃のうっ血あり	Wyers, 1945
東京都内の家族 4 人	くん蒸が行われた薬草倉庫の上階に居住 くん蒸 3 日後の住居内プロモメタン濃度: 窓を開放しておくとは検出されなかったが、3 時間ぐらい窓を閉めておくと 30-50 ppm が検出	くん蒸 3 日後の早朝から、中毒症状を発症 2 人に意識喪失、全身性のけいれん発作がみられ、このうち 1 人が翌日に死亡 他の 2 人には意識錯乱、半昏睡状態、四肢のけいれん 血漿中臭化物イオン濃度: 280-600 mg/L	石津ら, 1988

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
くん蒸作業労働者 (32 歳男性)	プロモメタンによるくん蒸が行われた建物内に防護マスクを着用せずに入室 2 か月後には、作業中にプロモメタンが顔面、胸、腕及び着衣全体に飛散	入室直後から咳、呼吸困難、悪心、めまい、全身の灼熱感、視力減弱症状 2 か月後の暴露では、灼熱感、呼吸困難、咳、眼の充血及び刺激症状 その3 ヶ月後の検査で、視覚異常、めまい、頭痛、記憶力低下、全身脱力感、四肢灼熱感、視神経乳頭萎縮・変性、視覚誘発電位の低下 血中臭化物イオン濃度: 66 mg/L	Chavez et al., 1985
くん蒸作業労働者 (32 歳男性)	防護マスクを着用してプロモメタンによる土壌のくん蒸作業を行っている最中に誤って四肢を暴露	暴露 10 時間後の入院時に四肢に多数の水疱を伴う紅斑 暴露 1 週間後に下肢の進行性筋力低下、歩行失調、四肢の知覚異常、腱反射亢進、バビンスキー症状 暴露 10 日後の血清中臭化物イオン濃度: 12 mg/L	Lifshitz & Gavrilov, 2000
くん蒸作業労働者 6 人 (男性 5 人、女性 1 人)	中世の城でドアと窓を密閉し、プロモメタンによる 20 分間のくん蒸を 2 回実施 作業中は全員、保護衣 (35% 綿、65% ポリエステル)、手袋、長靴、フェースマスク、呼吸用ボンベを着用 作業環境気中濃度: 約 10,000 ppm (35-40 g/m ³) と推定	作業中あるいは作業終了直後から腋窩及び鼠径部に焼灼感、発赤 約 8 時間後に腋窩部、鼠径部、陰部、腹部ベルト下など皮膚湿度の高い部位に腫脹または浮腫 約 13 時間後に水疱を伴う重度の紅斑、体温上昇 (38.1-38.5°C)、白血球数増加、血清中 LDH 及び ALT 活性増加 下腹部皮膚の病理組織学的検査で、皮下の水疱を伴う真皮乳頭層の浮腫、好中球浸潤を伴う表皮の海綿状浮腫 血中臭化物イオン濃度: 暴露直後; 9.0±1.4 mg/L 暴露 12 時間後; 6.8±2.3 mg/L	Zwaveling et al., 1987
コネチカット州種苗会社の農場の男性労働者 4 人	くん蒸業者が農地にプロモメタンを注入し、シートで密閉保護してから 10 日後にシートの除去作業に従事	作業中に疲労感、意識朦朧 帰宅後、重度の咳、胸部圧迫感、吐き気、嘔吐、前頭部の頭痛、振戦、運動失調	Herzstein & Cullen, 1990
米国の工場労働者 31 人	液体のプロモメタンのアンブルへの封入作業に 2 週間従事	作業開始数時間後あるいは作業終了数時間後に食欲不振、吐き気、嘔吐症状	Watrous, 1942
穀物くん蒸施設の男性労働者	ナッツ収穫期のみ 4 年間 (8 時間/日)、プロモメタンによるくん蒸終了後 30-60 分換気した後の施設内で、保護具なしでフォークリフトによる運搬作業に従事	4 年目の収穫作業終了 3 か月後から、黄疸、距離感覚の異常、軽度の運動失調、倦怠感、無関心、赤褐色便、暗色尿、肝機能低下、肝臓肥大 血中臭化物イオン濃度: 150 mg/L	Hine, 1969
フランス南部の農場労働者 2 人	農耕期間中 (4-6 か月間/年) にプロモメタンによる農地のくん蒸作業に 4 年間従事	運動失調、眼振、めまい、反射亢進などの小脳前庭及び錐体の障害による症状、弱視、色弱などの視覚異常が発症 中枢神経障害の症状が発症してから 2-3 週間後に、知覚異常、知覚減退などの末梢神経障害が発症	De Haro et al., 1997

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
くん蒸作業労働者 33 人 (21-63 歳、平均 32 歳)	ブロモメタンによる温室土壌のくん蒸作業に従事 従業期間: 数か月-11 年 (平均 2 年) ブロモメタン使用量 (1 シーズン当り): 1,500-2,500 kg; 12 人 5,000-6,000 kg; 21 人	問診、脳波及び血液検査: 10 人に脳波 (β 波及び θ 波) の軽度の異常 血中臭素濃度は、脳波異常あり (10 人) で 10.9 mg/L、脳波異常なし (23 人) では 8.2 mg/L。脳波異常ありで有意 ($p < 0.05$) に高い 血中臭素濃度と血清中 AST 活性との間に関連あり	Verberk et al., 1979
カリフォルニア州のくん蒸作業労働者 32 人 (対照群 29 人)	ブロモメタンによる土壌あるいは建物のくん蒸作業に 1 年以上従事 作業時平均暴露濃度: 土壌くん蒸; 2.3 ppm 建物くん蒸; 0-2.2 ppm	(横断研究) 神経行動学的検査で、暴露群では、対照群に比べ、指の感覚 (二点弁別法による) 及び認知能力 (Wechsler Memory Scale による) が、対照群に比べ、有意 ($p < 0.05$) に低下	Anger et al., 1986
日本のブロモメタン製造工場の男性労働者 56 人 (退職者 19 人を含む) (対照群 56 人)	ブロモメタンの製造工程に従事歴あり 従業期間: 1-25 年 (平均 6.7 年) 作業環境気中濃度: 分注作業では 15 ppm を超えることがあったが、過去 10 年間の平均で 5 ppm 未満	問診調査: 暴露群では、作業中の症状として、鼻への刺激、手の痒み及び疱疹、作業時間外の症状としては、めまい、疲労感、悪夢、指やかかとのしびれ及び刺痛、手荒れの訴え率が、対照群に比べ、有意に高い	Kishi et al., 1991

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

LDH: 乳酸デヒドロゲナーゼ

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

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 8-3 に示す (Alexeeff et al., 1985; Danse et al., 1984; Honma et al., 1985; Kato et al., 1986; Kiplinger, 1994; Tanaka et al., 1988; Zwart et al., 1992; 山野, 1991)。

ブロモメタンの経口投与での LD_{50} は、ラットで 104~214 mg/kg、吸入暴露での LC_{50} は、マウスで 1,185 ppm (4,680 mg/m³) (1 時間)、405 ppm (4 時間)、ラットでは 1,850 ppm (7,300 mg/m³) (1 時間)、780 ppm (4 時間)、302 ppm (8 時間) である。

イヌに 3、5、50、500 mg/kg を単回強制経口投与した試験で、50 mg/kg 群で毒性症状と赤色物の嘔吐がみられたが、死亡はみられなかった。500 mg/kg 群では重篤な毒性症状と嘔吐の後、24 時間以内に死亡した (Naas, 1990)。

雌雄の BDF₁ マウス (各 10 匹/群) にブロモメタン 100、150、225、338、506、760 ppm を 4 時間吸入暴露した試験で、506 ppm 以上の群では自発運動低下、振戦、けいれん、下痢、呼吸困難、呼吸数減少がみられ、506 ppm 群の雄 2 匹を除いて全例が死亡した。病理組織検査では、338 ppm 群の雌 1 例で嗅上皮の化生、506 ppm 群の雄の生存例では腎尿細管の壊死及び再生性変化、嗅上皮の壊死及び化生がみられた。死亡例では、肺のうっ血、肝細胞の変性及び壊死、胸腺、リンパ節の細胞核崩壊がみられた (Ministry of Labour, Japan, 1992)。

雌雄のF344ラット(各10匹/群)にブロモメタン150、225、338、506、760、1,140 ppmを4時間吸入暴露した試験で、338 ppm以上の群で自発運動低下、運動失調、鼻汁、流涙、下痢、不整呼吸、呼吸数減少がみられ、760 ppm以上の群では全例が死亡した。病理組織検査では、225～506 ppm群で嗅上皮の化生がみられた。死亡例では、肺のうっ血、肝細胞の変性、腎臓の壊死、心筋の出血、副腎の出血・壊死、胸腺のうっ血、嗅上皮の壊死がみられた (Ministry of Labour, Japan, 1992)。

以上、ブロモメタンの吸入暴露による急性毒性症状として、自発運動低下、振戦、けいれん、呼吸困難、呼吸数減少、運動失調などの中樞神経系に対する影響のほか、嗅上皮の壊死及び化生、肝細胞の変性及び壊死、腎尿細管の壊死及び再生性変化、心筋の出血、副腎の出血及び壊死、胸腺のうっ血などがみられている。

表 8-3 ブロモメタンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	104-214	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	1,185 (4,680 mg/m ³) (1時間) 405 (4時間)	1,850 (7,300 mg/m ³) (1時間) 780 (4時間) 302 (8時間)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	135	ND

各濃度溶液の投与量として記載

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

ブロモメタンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4 に示す。

ウサギの眼にブロモメタンのガスを1分30秒間直接暴露した場合、直後に表面の光彩が消失し、数時間後に角膜上皮の欠損と結膜の浮腫がみられた。翌日には角膜の青色化、腫脹、混濁がみられたが、5日以内に混濁は消失した (Grant, 1986)。

調査した範囲内では、実験動物の皮膚に対する刺激性に関する試験報告は得られていない。

以上、実験動物の眼にブロモメタンガスを直接暴露した場合、刺激性を示すとの報告があるが、皮膚に対する刺激性に関する報告は得られていない。

表 8-4 ブロモメタンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	眼刺激性 ブロモメタンのガスを直接暴露	1分30秒間	不明	直後に光彩の消失、数時間後に角膜上皮の欠損と結膜の浮腫 翌日に角膜の青色化、腫脹、混濁 5日以内に混濁は消失	Grant, 1986

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、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。

8.3.4 反復投与毒性

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 8-5 に示す。

a. 経口投与

雌雄の Wistar ラット (各 10 匹/群) にブロモメタン 0、0.4、2、10、50 mg/kg/日を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、2 mg/kg 以上の群の雌雄で前胃の限局性うっ血、雄で摂餌量の低下がみられた。さらに、10 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で前胃の角化亢進、50 mg/kg/日群の雌雄で癒着性腹膜炎、雄で体重増加抑制及び貧血、雌では摂餌量減少がみられたことから、本評価書では NOAEL を 0.4 mg/kg/日と判断する (Danse et al., 1984)。

雄の Wistar ラット (各 15 匹/群) にブロモメタン 0、50 mg/kg/日を 5 日/週で 13、17、21、25 週間強制経口投与した試験で、全ての投与群で体重増加抑制、前胃の慢性炎症及び線維化、アカントーシス (棘細胞症) 及び偽上皮腫性過形成がみられた。21 及び 25 週間投与群ではさらに、腺胃のリンパ球浸潤及び食道の慢性炎症がみられた (Boorman et al., 1986)。

雌雄の F344 ラット (各 60 匹/群) にブロモメタンでくん蒸した飼料を臭素として 0、80、200、500 ppm (雄; 0、2.67、6.77、16.9 mg Br/kg/日、雌; 0、3.23、8.29、20.2 mg Br/kg/日) で 104 週間与えた試験で、500 ppm 群の雄で体重の低値がみられたことから、ブロモメタンでくん蒸した飼料の NOEL は臭素として 200 ppm (6.77 mg Br/kg/日) としている。なお、500 ppm の飼料中のブロモメタン濃度は 20 ppm 未満であったと報告されている (Mitsumori et al., 1990)。

雌雄のイヌ (ビーグル) (各 4~8 匹/群) にブロモメタンでくん蒸した飼料を雄には 0、0.06、0.13、0.28 mg/kg/日、雌には 0、0.07、0.12、0.27 mg/kg/日の用量で 5 日/週、12 か月間与えた試験で、影響はみられなかった (Wilson et al., 1998)。

雌雄のイヌ (ビーグル) (各 4 匹/群) にブロモメタンでくん蒸した飼料を臭化物イオンとして 0、35、75、150 mg/kg/日で 1 年間与えた試験で、150 mg/kg/日群で嗜眠、流涎及び下痢がみられた (Rosenblum et al., 1960)。

b. 吸入暴露

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 10 匹/群) にブロモメタン 0、12、25、50、100、200 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 14 日間吸入暴露した試験で、12 ppm 以上の群の雌雄で振戦、跳躍、麻痺、200 ppm 群の雌雄で血尿、雌では肺、肝臓及び腎臓のうっ血がみられた。なお、200 ppm の雄 9/10 例、雌 6/10 例が暴露開始 11~14 日後に死亡している (U.S. NTP, 1992)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 20 匹/群) にブロモメタン 0、160 ppm を 6 時間/日、5 日/週で吸入暴露した試験で、雄は 8 日間、雌は 6 日間の曝露で半数以上が死亡したため、それぞれ、暴露開始 10 日後、8 日後に実験を終了した。暴露群の雌雄で嗜眠、振戦、四肢の麻痺、赤色尿、体重の低値、小脳顆粒層の神経細胞壊死、ネフローゼ、胸腺の萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、雄で大脳皮質神経細胞の壊死、嗅上皮の変性及び萎縮、心筋の変性、精巣の変性、雌では副腎皮質束状帯の萎

縮がみられた (Eustis et al., 1988)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 14-20 匹/群) にブロモメタン 0、10、20、40、80、120 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間吸入暴露した試験で、40 ppm 以上の群の雄で平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の減少、赤血球数の増加、120 ppm 群の雌雄で前肢のけいれん及び後肢の内転、雄では体重増加抑制及びヘモグロビン量の増加がみられた。前肢のけいれん及び後肢の内転は雄でより重度であり、120 ppm 群の雄 4/14 例が暴露開始 9~13 日後に死亡している (U.S. NTP, 1992)。

雌雄の BDF₁ マウス (各 50 匹/群) に 0、4、16、64 ppm (0、16、63、253 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入暴露した発がん性試験で、非腫瘍性変化として 64 ppm 群の雌雄で体重増加抑制及び小脳顆粒層の軽度の萎縮がみられた (Gotoh et al., 1994)。

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 86 匹/群) にブロモメタン 0、10、33、100 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 103 週間吸入暴露した試験が行われた。100 ppm 群では、20 週間の暴露で生存率が低下 (雄の 31%超、雌の 8%が死亡) したため、100 ppm 群の暴露は 20 週間で中断され、その後の 84 週間は観察のみが実施された。10、33 ppm 群では影響はみられなかったが、100 ppm 群では雌雄で生存率低下、振戦、円背位、四肢の麻痺、体重低値、胸腺の絶対及び相対重量減少、小脳及び大脳の変性、心臓の変性、血栓増加、胸骨の異形成、嗅上皮の壊死及び化生がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雄の F344 ラット (各 10 匹/群) にブロモメタン 0、90、175、250、325 ppm を 6 時間/日で 5 日間吸入暴露した試験で、175 ppm 以上の群で副腎皮質束状帯の空胞変性、小脳顆粒細胞の変性、嗅上皮の変性、250 ppm 以上の群で下痢、ヘモグロビン尿、歩行失調、けいれん、肝細胞の凝固壊死、325 ppm 群で大脳皮質の変性、精巣の精子形成遅延がみられた (Hurtt et al., 1987)。

雌雄の F344/N ラット (各群 20 匹) にブロモメタン 0、160 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 6 週間吸入暴露した試験で、雄は、3 週間 (14 回) の暴露で半数以上が死亡したため、暴露開始 3 週間後に実験終了した。暴露群の雌雄で嗜眠、振戦、四肢の麻痺、体重の低値、大脳皮質、海馬及び視床神経細胞の壊死、嗅上皮の変性及び萎縮、心筋の変性、胸腺の壊死及び萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、副腎皮質の空胞変性、雄では精巣の変性及び萎縮がみられた (Eustis et al., 1988)。

雄の SD ラット (各 10~12 匹/群) にブロモメタン 0、200、300、400 ppm を 4 時間/日、5 日/週で 6 週間吸入暴露した試験で、200 ppm 以上の群で体重増加抑制、心筋の壊死及び線維化、300 ppm 以上の群で四肢の麻痺及び衰弱、400 ppm 群では大脳皮質の壊死及び精巣萎縮がみられた。なお、300 ppm では 3/12 例、400 ppm では 6/10 例が暴露期間中に衰弱のため死亡ないしは切迫屠殺されている (Kato et al., 1986)。

雌雄の F344/N ラット (各 10 匹/群) にブロモメタン 0、30、60、120 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間吸入暴露した試験で、60 ppm 以上の群の雌で体重増加抑制、120 ppm 群の雌雄で嗅上皮の異形成及びのう胞、雄で体重増加抑制、雌ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少がみられた (U.S. NTP, 1992)。

雌雄の F344/DuCrj ラット (各 50 匹/群) にブロモメタン 0、4、20、100 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入暴露した試験で、4 ppm 以上の群の雄で用量依存性の鼻腔の炎症の増加、100 ppm 群の雌雄で体重増加抑制、雄では嗅上皮の壊死及び呼吸上皮化生がみられた (Gotoh et al., 1994)。

雌雄の Wistar ラット (各 90 匹/群) にブロモメタン 0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で 29 か月間吸入暴露した試験で、3 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の変性及び基底細胞の過形成、30 ppm 以上の群の雄で腎臓の相対重量の減少、90 ppm 群の雌雄で体重増加抑制

及び心臓の血栓形成、雄で心臓の軟骨化生及び食道の角化亢進、雌では心筋の変性がみられたことから (Reuzel et al., 1991; T.N.O., 1987)、本評価書では LOAEL を 3 ppm (12 mg/m³) と判断する。

以上、経口投与での反復投与毒性としては、主に刺激性に起因する前胃の病変がみられる。雌雄の Wistar ラットに 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、2 mg/kg/日以上以上の群の雌雄に前胃の限局性うっ血、雄には摂餌量の減少がみられ、NOAEL は 0.4 mg/kg/日である。吸入暴露では、刺激性による鼻腔の病変のほか、中枢神経系、心臓、腎臓、胸腺、副腎皮質及び精巣への影響がみられている。雌雄の Wistar ラットに 6 時間/日、5 日/週で 29 か月間吸入暴露した試験で、3 ppm 以上の群の雌雄で鼻腔嗅上皮の変性及び基底細胞の過形成がみられ、LOAEL は 3 ppm (12 mg/m³) である。

表 8-5 プ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
ラット Wistar 雌雄 各 10 匹/ 群	強制経口	13 週間 5 日/週	0、0.4、2、10、 50 mg/kg/日	2 mg/kg/日以上: 雌雄; 前胃の限局性うっ血 雄; 摂餌量減少 10 mg/kg/日以上: 雌雄; 前胃の角化亢進 50 mg/kg/日: 雌雄; 癒着性腹膜炎 雄; 体重増加抑制、貧血 雌; 摂餌量減少 NOAEL: 0.4 mg/kg/日 (本評価書の 判断)	Danse et al., 1984
ラット Wistar 雄 15 匹/群	強制経口	13、17、21、 25 週間 5 日/週	0、50 mg/kg/日	全投与群で体重増加抑制、前胃の慢性炎症及び線維化、アkantosis (棘細胞症)、偽上皮腫性過形成 21、25 週間投与群で腺胃のリンパ球浸潤、食道の慢性炎症	Boorman et al., 1986
ラット F344 雌雄 各 60 匹/ 群	経口投与 (プロモメ タンでくん 蒸した飼料 を与える)	104 週間	臭素として 0、 80、200、500 ppm (雄; 0、2.67、 6.77、16.9 mg Br/kg/日、雌; 0、 3.23、8.29、20.2 mg Br/kg/日) 500 ppm 飼料中 プロモメタン濃 度: 20 ppm 未満	500 ppm: 雄; 体重の低値 NOEL: 200 ppm (6.77 mg Br/kg/日)	Mitsumori et al., 1990
イヌ (ビーグ ル) 雌雄 各 4-8 匹/群	経口投与 (プロモメ タンでくん 蒸した飼料 を与える)	12 か月 5 日/週	雄: 0、0.06、0.13、 0.28 mg/kg/日 雌: 0、0.07、0.12、 0.27 mg/kg/日	影響なし	Wilson et al., 1998

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
イヌ (ビーグル) 雌雄 4匹/群	経口投与 (プロモメタンでくん蒸した飼料を与える)	1年間	臭化物イオンとして0、35、75、150 mg Br/kg/日	150 mg Br/kg/日: 嗜眠、流涎、下痢	Rosenblum et al., 1960
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	14日間 6時間/日 5日/週	0、12、25、50、100、200 ppm	12 ppm 以上: 雌雄; 振戦、跳躍、麻痺 200 ppm: 雌雄; 血尿、投与開始 11-14 日後に死亡 (雄 9/10 例、雌 6/10 例) 雌; 肺、肝臓及び腎臓のうっ血	U.S. NTP, 1992
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 20 匹/群	吸入暴露	6週間 (予定) 6時間/日 5日/週 雄は 8 日間、雌は 6 日間の暴露で半数以上が死亡したため、それぞれ、暴露開始 10 日後、8 日後に実験終了	0、160 ppm	160 ppm: 雌雄; 嗜眠、振戦、四肢の麻痺、赤色尿、体重の低値、小脳顆粒層の神経細胞壊死、ネフローゼ、胸腺の萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、雄; 大脳皮質神経細胞の壊死、嗅上皮の変性及び萎縮、心筋の変性、精巣の変性 雌; 副腎皮質束状帯の萎縮	Eustis et al., 1988
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 14-20 匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週	0、10、20、40、80、120 ppm	40 ppm 以上: 雄; 平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の減少、赤血球数の増加 120 ppm: 雌雄; 前肢のけいれん、後肢の内転 (いずれも雄でより重度) 雄; 体重増加抑制、ヘモグロビン量の増加、暴露開始 9-13 日後に死亡 (4/14 例)	U.S. NTP, 1992
マウス BDF ₁ 雌雄 各 50 匹/群	吸入暴露	104週間 6時間/日 5日/週	0、4、16、64 ppm (0、16、63、253 mg/m ³)	64 ppm: 雌雄; 体重増加抑制、小脳顆粒層の軽度の萎縮	Gotoh et al., 1994
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 86 匹/群	吸入暴露	103週間 6時間/日 5日/週 100 ppm 群: 20 週間の暴露で生存率が低下 (雄の 31% 超、雌の 8% が死亡) したため、暴露は 20 週間で中断。その後の 84 週間は観察のみ	0、10、33、100 ppm	100 ppm: 雌雄; 生存率低下、振戦、円背位、四肢の麻痺、体重低値、胸腺の絶対及び相対重量減少、小脳、大脳の変性、心臓の変性、血栓増加、胸骨の異形成、嗅上皮の壊死及び化生	U.S. NTP, 1992

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄 10 匹/群	吸入暴露	5 日間 6 時間/日	0、90、175、250、 325 ppm	175 ppm 以上: 副腎皮質束状帯の空胞変性、小脳顆 粒細胞の変性、嗅上皮の変性 250 ppm 以上: 下痢、ヘモグロビン尿、歩行失調、 けいれん、肝細胞の凝固壊死 325 ppm: 大脳皮質の変性、精巣の精子形成遅 延	Hurt et al., 1987
ラット F344/N 雌雄 各 20 匹/ 群	吸入暴露	6 週間 6 時間/日 5 日/週 雄は、3 週間 (14 回) の暴 露で半数以上 が死亡したた め、暴露開始 3 週間後に実 験終了	0、160 ppm	160 ppm: 雌雄; 嗜眠、振戦、四肢の麻痺、体 重の低値、大脳皮質、海馬及び視 床神経細胞の壊死、嗅上皮の変性 及び萎縮、心筋の変性、胸腺の壊 死及び萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、 副腎皮質の空胞変性 雄; 精巣の変性及び萎縮	Eustis et al., 1988
ラット SD 雄 10-12 匹/ 群	吸入暴露	6 週間 4 時間/日 5 日/週	0、200、300、400 ppm	200 ppm 以上: 体重増加抑制、心筋の壊死及び線維 化 300 ppm 以上: 四肢の麻痺、衰弱 400 ppm: 大脳皮質の壊死、精巣萎縮 300 ppm で 3/12 例、400 ppm では 6/10 例が暴露期間中に衰弱のため死亡な いしは切迫屠殺	Kato et al., 1986
ラット F344/N 雌雄 各 10 匹/ 群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、30、60、120 ppm	60 ppm 以上: 雌; 体重増加抑制 120 ppm: 雌雄; 嗅上皮の異形成及びのう胞 雄; 体重増加抑制 雌; ヘマトクリット値、ヘモグロビ ン量及び赤血球数の減少	U.S. NTP, 1992
ラット F344/DuC rj 雌雄 各 50 匹/ 群	吸入暴露	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、4、20、100 ppm	4 ppm 以上: 雄; 用量依存性の鼻腔の炎症の増 加 100 ppm: 雌雄; 体重増加抑制 雄; 嗅上皮の壊死及び呼吸上皮化 生	Gotoh et al., 1994

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌雄 各 90 匹/群	吸入暴露	29 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m ³)	3 ppm 以上: 雌雄; 嗅上皮の変性、基底細胞の過 形成 30 ppm 以上: 雄; 腎臓の相対重量減少 90 ppm: 雌雄; 体重増加抑制、心臓の血栓形 成 雄; 心臓の軟骨化生、食道の角化亢 進 雌; 心筋の変性 LOAEL: 3 ppm (12 mg/m ³) (本評価書 の判断)	Reuzel et al., 1991; T.N.O., 1987

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

ブ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8-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄の SD ラット (各 25 匹/群) にブロモメタン 0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で F₀ 世代の交配 8 週間前から F₂ 世代の離乳までの約 8 か月間吸入暴露した 2 世代試験で、親動物では F₀ 世代 90 ppm 群の雄で体重の低値及び脳重量の減少、F₁ 世代 90 ppm 群の雌雄で脳重量の減少がみられたが、生殖への影響はみられなかった。児動物では F₂ 世代 30 ppm 以上の群で体重の低値がみられたほかには影響はみられなかった (American Biogenics Corporation, 1986)。

b. 発生毒性

Wistar ラット (38~42 匹/群) にブロモメタン 0、20、70 ppm を 7 時間/日で 5 日/週で交配前 3 週間及び妊娠 1~19 日の両方あるいはいずれかの期間吸入暴露し、妊娠 21 日に帝王切開した試験で、母動物、児動物のいずれにも影響はみられなかった (Hardin et al., 1981; Sikov et al., 1981)。

NZW ウサギ (25 匹/群) にブロモメタン 0、20、70 ppm を 7 時間/日で妊娠 1~15 日に吸入暴露し、妊娠 30 日に帝王切開した試験で、20 ppm 群では母動物、児動物のいずれにも影響はみられなかった。一方、70 ppm 群では暴露開始 1 週間過ぎから母動物に体重減少、けいれん及び後肢の麻痺がみられ、妊娠 27 日までに 24/25 例が死亡した (Hardin et al., 1981; Sikov et al., 1981)。

NZW ウサギにブロモメタン 0、10、30、50、70、140 ppm を 6 時間/日で妊娠 7~19 日に吸入暴露し、妊娠 28 日に帝王切開した試験で、140 ppm 群の母動物に嗜眠、運動失調、斜頸、横臥位、脳髄膜の多発性炎症、及び中脳の左右対称性壊死あるいは海綿状変化がみられたが、胚・胎児への影響はみられなかった (Breslin et al., 1990)。

NZW ウサギ (26 匹/群) にブロモメタン 0、20、40、80 ppm (0、79、158、316 mg/m³) を 6 時間/日で妊娠 7~19 日に吸入暴露し、妊娠 28 日に帝王切開した試験で、80 ppm 群では母動物に嗜眠、運動失調、斜頸、横臥位、体重の低値がみられ、児動物には胎児体重の低値、胆のう無発生及び

胸骨癒合がみられたことから、母動物毒性、児動物の発生に対する NOAEL はいずれも 40 ppm (158 mg/m³) としている (Methyl Bromide Industry Panel, 1989)。

以上、生殖毒性については、雌雄の SD ラットにブロモメタン 0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で F₀ 世代の交配開始前から F₂ 世代の離乳までの約 8 か月間吸入暴露した 2 世代試験で、最高用量の 90 ppm まで生殖への影響はみられていない。発生毒性については、NZW ウサギにブロモメタン 0、20、40、80 ppm (0、79、158、316 mg/m³) を 6 時間/日で妊娠 7~19 日に吸入暴露し、妊娠 28 日に帝王切開した試験で、80 ppm 群の母動物に嗜眠、運動失調、斜頸及び横臥位、児動物には胎児体重の低値、胆のう無発生及び胸骨癒合がみられ、母動物毒性、児動物の発生に対する NOAEL はいずれも 40 ppm (158 mg/m³) である。

表 8-6 プロモメタンの生殖・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
ラット SD 雌雄 各 25 匹/群	2 世代試験 吸入暴露	F ₀ 世代の交配 8 週間前から F ₂ 世代の離乳 まで約 8 か月 間 6 時間/日 5 日/週	0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m ³)	(親動物) F ₀ 世代: 90 ppm; 雄で体重の低値、脳重量減少 F ₁ 世代: 90 ppm; 雌雄で脳重量減少 生殖への影響なし (児動物) F ₂ 世代: 30 ppm 以上; 体重の低値	American Biogenics Corporation, 1986
ラット Wistar 雌 38-42 匹/群	吸入暴露	交配前 3 週間 (5 日/週)、妊娠 1-19 日の両方 あるいはいづ れかの期間 7 時間/日 妊娠 21 日に帝 王切開	0、20、70 ppm	母動物: 影響なし 児動物: 胚・胎児毒性なし、催奇形性なし	Hardin et al., 1981; Sikov et al., 1981
ウサギ NZW 雌 25 匹/群	吸入暴露	妊娠 1-15 日 7 時間/日 妊娠 30 日に帝 王切開	0、20、70 ppm	母動物: 20 ppm; 影響なし 70 ppm; 暴露開始 1 週間過ぎから体重 減少、けいれん、後肢の麻痺がみられ、 妊娠 27 日までに 24/25 例が死亡 児動物: 20 ppm; 胚・胎児毒性なし、催奇形性な し	Hardin et al., 1981; Sikov et al., 1981
ウサギ NZW 雌	吸入暴露	妊娠 7-19 日 6 時間/日 妊娠 28 日に帝 王切開	0、10、30、50、70、 140 ppm	母動物: 140 ppm; 嗜眠、運動失調、斜頸、横臥 位、脳髄膜の多発性炎症と中脳の左右 対称性壊死あるいは海綿状変化 児動物: 胚・胎児への影響なし	Breslin et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ NZW 雌 26 匹/群	吸入暴露	妊娠 7-19 日 6 時間/日 妊娠 28 日に帝王切開	0、20、40、80 ppm (0、79、158、316 mg/m ³)	母動物: 80 ppm; 嗜眠、運動失調、斜頸、横臥位、体重の低値 児動物: 80 ppm; 体重の低値、胆のう無発生、胸骨癒合 NOAEL: 母動物毒性; 40 ppm (158 mg/m ³) 児動物の発生; 40 ppm (158 mg/m ³)	Methyl Bromide Industry Panel, 1989

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

ブロモメタンの遺伝毒性試験結果を表 8-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 8-8 に示す。

a. *in vitro*

a-1. 突然変異

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験は数多く行われており、いずれの試験においても、S9 添加の有無にかかわらずブロモメタンは陽性を示した (Djalali-Behzad et al., 1981; JETOC, 1997; Kramers et al., 1985; Moriya et al., 1983; Simmon et al., 1977; U.S. NTP, 1992)。また、*Klebsiella pneumoniae* を用いた遺伝子突然変異試験においても、S9 の無添加で陽性を示した (Kramers et al., 1985)。

動物細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた試験で、S9 の無添加でブロモメタンは陽性を示した (Kramers et al., 1985)。

a-2. 染色体異常

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で、ブロモメタンは S9 の無添加では陰性であったが、S9 の添加条件では陽性であった (Garry et al., 1990)。

a-3. DNA 損傷

ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 を用いた *umu* テストで、ブロモメタンは S9 の無添加で陽性を示した (Ong et al., 1987)。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、ブロモメタンは S9 添加の有無にかかわらず陽性を示した (Garry et al., 1990; Hallier et al., 1993; Tucker et al., 1986)。

一方、ラット肝臓細胞 (Kramers et al., 1985) 及びヒト線維芽細胞 (McGregor, 1981) を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では、ブロモメタンは陰性であった。

a-4. その他

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、ブロモメタンは S9 の無添加で陰性を示し

た (Hatch et al., 1983)。

b. *in vivo*

b-1. 突然変異

ショウジョウバエを用いた試験では、ブロモメタンは翅毛スポット試験で陽性を示したが (Katz, 1987)、伴性劣性致死試験では、陽性とする報告 (Kramers et al., 1985) と陰性とする報告 (McGregor, 1981) がある。

ほ乳動物を用いる突然変異試験では、 λ lacZ 形質転換マウスにブロモメタン 5、12.5 mg/kg を単回経口投与あるいは 12.5、25 mg/kg/日で 5、10 日間反復経口投与した後の各種組織 (前胃、腺胃、肝臓など) で突然変異は検出されなかった (Pletsa et al., 1999)。

b-2. 染色体異常

SD ラットにブロモメタン 20、70 ppm を 7 時間/日で 1、5 日間吸入暴露した後の骨髄細胞を調べた染色体異常試験で陰性であった (McGregor, 1981)。

小核試験では、BDF₁ マウス及び F344 ラットにブロモメタン 154 ~ 440 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 2 週間吸入暴露後の骨髄細胞及び末梢血赤芽球を調べた試験 (Ikawa et al., 1986)、B6C3F₁ マウスに 12~200 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 2 週間吸入暴露後の末梢血赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1992) では陽性であったが、10~120 ppm で 4~12 週間吸入暴露後の末梢血赤芽球を調べた試験 (U.S. NTP, 1992) では陰性であった。

雄の SD ラットにブロモメタン 20、70 ppm を 7 時間/日で 5 日間吸入暴露した優性致死試験で、ブロモメタンは陰性であった (McGregor, 1981)。

b-3. DNA 損傷

姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では、B6C3F₁ マウスにブロモメタン 12~200 ppm を 6 時間/日、5 日間/週で 2 週間吸入暴露後の骨髄細胞を調べた試験では陽性であったが、10~120 ppm で 4~12 週間吸入暴露後の骨髄細胞を調べた試験では陰性であった (U.S. NTP, 1992)。

DNA 損傷試験では、マウス、ラットにブロモメタンを吸入暴露、腹腔内投与及び経口投与後に肝臓、肺、脾臓、胃、精巣などを調べた試験が行われており、いずれも陽性結果が得られている (Bentley, 1994; Djalali-Behzad et al., 1981; Gansewendt et al., 1991; Pletsa et al., 1999)。

b-4. その他

B6C3F₁ マウスにブロモメタン 20、70 ppm を 7 時間/日で 5 日間吸入暴露した精子頭部異常試験で陰性であった (McGregor, 1981)。

以上、ブロモメタンの遺伝毒性については、*in vitro* では突然変異、染色体異常、DNA 損傷のいずれも陽性であり、*in vivo* においても染色体異常、DNA 損傷が認められることから、ブロモメタンは遺伝毒性を示すと判断する。

表 8-7 プロモメタンの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌 WP2 <i>hcr</i>	ガス暴露: 37°C、2 日間	0.5-5 g/m ³	+	+	Moriya et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	プレインキュベーション法: 37°C、2-6 時間 ガス暴露: 37°C、5 日間	10-10,000 mg/L 0.5-50 g/m ³	+	ND	Kramers et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	ガス暴露: 37°C、2 日間	0.004-2.4 mol/L	+	+	U.S. NTP, 1992
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ガス暴露: 37°C、24 時間	0.001-0.5 %	+	+	JETOC, 1997
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvr</i>	ガス暴露: 37°C、21 時間	0.02-0.2 %	+	ND	Simmon et al., 1977
		大腸菌 Sd-4	プレインキュベーション法 37°C、1 時間	0.5-6 mM	+	ND	Djalali-Behzad et al., 1981
	遺伝子突然変異試験	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ガス暴露: 37°C、20 時間	0.95-19 g/m ³	+	ND	Kramers et al., 1985
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	37°C、24 時間	0.03-10 mg/L	+	ND	Kramers et al., 1985
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	ガス暴露: 37°C、30 分	12-95 μg/mL	-	+	Garry et al., 1990
	<i>umu</i> テスト	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	ガス暴露: 1.5 L/分	1,600-30,000 ppm	+	ND	Ong et al., 1987
	姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	ヒトリンパ球	ガス暴露: 3-100 秒	43,000 ppm	+	ND	Tucker et al., 1986
		ヒトリンパ球	ガス暴露: 37°C、30 分	12-95 μg/mL	+	+	Garry et al., 1990
ヒトリンパ球		ガス暴露: 37°C、60 分	5,000 ppm	+	ND	Hallier et al., 1993	
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット肝臓細胞	37°C、24 時間	10-30 mg/L	-	ND	Kramers et al., 1985	
	ヒト線維芽細胞	ガス暴露: 3 時間	5-70 %	-	-	McGregor, 1981	
形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	ガス暴露: 2 または 20 時間	1,000-8,000 ppm	-	ND	Hatch et al., 1983	
<i>in vivo</i>	翅毛スポット試験	ショウジョウバエ	ガス暴露: 1 時間	4,000-16,000 mg/m ³	+	Katz, 1987	

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 ¹⁾ -S9 +S9	文献
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	ガス暴露: 1-15 日間 6 時間/日	70-750 mg/m ³	+	Kramers et al., 1985
	ショウジョウバエ	ガス暴露: 5 時間	20、70 ppm	-	McGregor, 1981
突然変異試験	λ lacZ 形質転換マウス 各種組織 (前胃、腺胃、 肝臓など)	単回: 4 時間 反復: 5、10 日間	5、12.5 mg/kg 12.5、25 mg/kg/日	- -	Pletsa et al., 1999
染色体異常試験	SD ラット 骨髄細胞	吸入暴露: 1、5 日間 7 時間/日	20、70 ppm	-	McGregor, 1981
小核試験	BDF ₁ マウス、F344 ラット 骨髄細胞、末梢血赤芽球	吸入暴露: 2 週間 6 時間/日、5 日/週	154 - 440 ppm	+	Ikawa et al., 1986
	B6C3F ₁ マウス 末梢血赤芽球	吸入暴露: 2 週間 4-12 週間 6 時間/日、5 日/週	12-200 10-120 ppm	+ -	U.S. NTP, 1992
優性致死試験	SD ラット 雄	吸入暴露: 5 日 7 時間/日	20、70 ppm	-	McGregor, 1981
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	B6C3F ₁ マウス 骨髄細胞	吸入暴露: 2 週間 4-12 週間 6 時間/日、5 日/週	12-200 10-120 ppm	+ -	U.S. NTP, 1992
DNA 損傷試験	SD ラット 精巣	吸入暴露: 5 日間 6 時間/日	75-250 ppm	+	Bentley, 1994
	CBA マウス 肝臓、脾臓	吸入暴露: 4 時間 腹腔内投与	ND	+	Djalali-Behzad et al., 1981
	F344 ラット 肝臓、肺、胃	経口: 24 時間 吸入: 密閉容器中 6 時間	8.3 56、112 μ mol	+ +	Gansewendt et al., 1991
	ラット 各種組織 (前胃、腺胃、 肝臓など)	単回経口: 4 時間 反復経口: 4 日間	80、160 mg/kg 30、60 mg/kg/日	+ +	Pletsa et al., 1999
	λ lacZ 形質転換マウス 各種組織 (前胃、腺胃、 肝臓など)	単回経口: 4 時間 反復経口: 5、10 日間	5、12.5 mg/kg 12.5、25 mg/kg/日	+ +	Pletsa et al., 1999
精子頭部異常試験	B6C3F ₁ マウス 雄	吸入暴露: 5 日間 7 時間/日	20、70 ppm	-	McGregor, 1981

+: 陽性、w+: 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし

表 8-8 プロモメタンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

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

+: 陽性、-: 陰性、ND: データなし

8.3.7 発がん性

プロモメタンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-9 に示す。

a. 経口投与

雌雄の Wistar ラット (各 10 匹/群) にプロモメタン 0、0.4、2、10、50 mg/kg/日を 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日群で前胃の乳頭腫 (雄: 2/10 例) 及び扁平上皮がん (雄: 7/10 例、雌: 6/10 例) がみられたと報告されているが (Danse et al., 1984)、U.S. NTP による組織標本の再検査で、これらは腫瘍性ではなく、炎症及び過形成であることが判明した (U.S. EPA, 2005)。

雄の Wistar ラット (15 匹/群) にプロモメタン 0、50 mg/kg/日を 5 日/週で 13、17、21、25 週間強制経口投与した試験で、25 週間投与群の 1 例で前胃の扁平上皮がんがみられた (Boorman et al., 1986)。

雌雄の F344 ラット (各 60 匹/群) にプロモメタンでくん蒸し、臭素として 0、80、200、500 ppm (雄: 0、2.67、6.77、16.9 mg Br/kg/日、雌: 0、3.23、8.29、20.2 mg Br/kg/日) 含む飼料を 104 週間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Mitsumori et al., 1990)。

雌雄の SD ラット (匹数不明) にプロモメタン 0、0.5、2.5、50、250 ppm (雄: 0、0.02、0.11、2.20、11.1 mg/kg/日、雌: 0、0.03、0.15、2.92、15.1 mg/kg/日) 含む飼料を 24 か月間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Mertens, 1997)。

雌雄のイヌ (ビーグル) (各 4~8 匹/群) にプロモメタンでくん蒸した飼料を雄には 0、0.06、0.13、0.28 mg/kg/日、雌には 0、0.07、0.12、0.27 mg/kg/日の用量で 5 日/週、12 か月間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Wilson et al., 1998)。

b. 吸入暴露

雌雄の B6C3F₁ マウス (各 86 匹/群) にプロモメタン 0、10、33、100 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 103 週間吸入暴露した試験で、暴露に関連した腫瘍の発生はみられなかった (U.S. NTP, 1992)。

雌雄の BDF₁ マウス (各 50 匹/群) にプロモメタン 0、4、16、64 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入暴露した試験で、暴露に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Gotoh et al., 1994)。

雌雄の F344/DuCrj ラット (各 50 匹/群) にプロモメタン 0、4、20、100 ppm を 6 時間/日、5 日/

週で 104 週間吸入暴露した試験で、4 ppm 以上の群の雌で副腎の褐色細胞腫、100 ppm 群の雄で下垂体腺腫の発生率の有意な増加がみられた。雌でみられた副腎の褐色細胞腫については、用量依存性がみられず、当該試験機関における背景データに対して有意でないことから、暴露による影響ではないと示唆されている。また、雄でみられた下垂体腺腫についても、この腫瘍が自然発生しやすい腫瘍であることから、ブロモメタンによる内分泌系の攪乱や老化促進による二次的な影響であろうと考察されている (Gotoh et al., 1994)。

雌雄の Wistar ラット (各 90 匹/群) にブロモメタン 0、3、30、90 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 29 か月間吸入暴露した試験で、暴露に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Reuzel et al., 1991; TNO, 1987)。

以上、実験動物にブロモメタンを経口投与あるいは吸入暴露した試験のほとんどで、投与/暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない。なお、吸入暴露によりラットの雄に下垂体腺腫、雌に副腎の褐色細胞腫の発生率が増加したが、ブロモメタンの暴露との関連については明確ではなかった。そして、結論として、この試験条件下では、発がんの証拠は得られなかったと報告されている。

ブロモメタンの国際機関等での発がん性評価を表 8-10 に示す。

IARC は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) に分類している。

表 8-9 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
ラット Wistar 雌雄 各 10 匹/群	経口投与 (強制経口)	13 週間 5 日/週	0、0.4、2、10、 50 mg/kg/日	50 mg/kg/日: 前胃の乳頭腫 (雄: 2/10 例)、扁平上皮がん (雄: 7/10 例、雌: 6/10 例)	Danse et al., 1984
				U.S. NTP による組織標本の再検査で、これらは炎症、過形成であることが判明	U.S. EPA, 2005
ラット Wistar 雄 15 匹/群	経口投与 (強制経口)	13、17、21、 25 週間 5 日/週	0、50 mg/kg/日	25 週間投与群の 1 例で前胃の扁平上皮がん	Boorman et al., 1986
ラット F344 雌雄 各 60 匹/群	経口投与 (ブロモメタンでくん蒸した飼料を与える)	104 週間	臭素として 0、 80、200、500 ppm (雄: 0、2.67、6.77、 16.9 mg Br/kg/ 日、雌: 0、3.23、 8.29、20.2 mg Br/kg/日)	投与に関連した腫瘍の発生なし	Mitsumori et al., 1990
ラット SD 雌雄 匹数不明	経口投与 (混餌)	24 か月間	0、0.5、2.5、50、 250 ppm (雄: 0、 0.02、0.11、2.20、 11.1 mg/kg/日、 雌: 0、0.03、0.15、 2.92、15.1 mg/kg/ 日)	投与に関連した腫瘍の発生なし	Mertens, 1997

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																				
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 4-8 匹/ 群	経口投与 (プロモメ タンでくん 蒸した飼料 を与える)	12 か月間 5 日/週	雄: 0, 0.06, 0.13, 0.28 mg/kg/日、 雌: 0, 0.07, 0.12, 0.27 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍の発生なし	Wilson et al., 1998																				
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 86 匹/群	吸入暴露	103 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 10, 33, 100 ppm	暴露に関連した腫瘍の発生なし	U.S. NTP, 1992																				
マウス BDF ₁ 雌雄 各 50 匹/群	吸入暴露	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 4, 16, 64 ppm	暴露に関連した腫瘍の発生なし	Gotoh et al., 1994																				
ラット F344/DuC rj 雌雄 各 50 匹/群	吸入暴露	104 週間 6 時間日 5 日/週	0, 4, 20, 100 ppm	腫瘍発生率: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">用量 (ppm)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>4</th> <th>20</th> <th>100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄: 下垂体腺腫</td> <td>16/50</td> <td>23/50</td> <td>19/50</td> <td>30/50*</td> </tr> <tr> <td>雌: 副腎褐色細胞腫</td> <td>0/50</td> <td>7/50*</td> <td>5/50*</td> <td>5/50*</td> </tr> </tbody> </table> *カイ二乗検定で有意 著者考察: 雌の副腎褐色細胞腫について; 用量依存性がなく、当該試験機関に おける背景データ (17/200) に対して 有意でないので、暴露による影響で はないと考えられる 雄の下垂体腺腫について; 自然発生しやすい腫瘍なので、プロ モメタンによる内分泌系の攪乱や老 化促進による二次的な影響と考えら れる		用量 (ppm)					0	4	20	100	雄: 下垂体腺腫	16/50	23/50	19/50	30/50*	雌: 副腎褐色細胞腫	0/50	7/50*	5/50*	5/50*	Gotoh et al., 1994
	用量 (ppm)																								
	0	4	20	100																					
雄: 下垂体腺腫	16/50	23/50	19/50	30/50*																					
雌: 副腎褐色細胞腫	0/50	7/50*	5/50*	5/50*																					
ラット Wistar 雌雄 各 90 匹/群	吸入暴露	29 か月間 6 時間/日 5 日/週	0, 3, 30, 90 ppm	暴露に関連した腫瘍の発生なし	Reuzel et al., 1991; TNO, 1987																				

表 8-10 国際機関等でのプ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)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質
U.S. EPA (2005)	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質
U.S. NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2005)	—	発がん性について評価されていない。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

プロモメタンは肺、消化管から速やかに吸収されて、全身に分布する。吸収されたプロモメタ

ンは加水分解及び酸化されて、尿中（代謝物は未同定）に、あるいは、二酸化炭素として呼気中に排泄される。また、ブロモメタンは生体内でタンパク質や DNA と反応し、システイン残基やプリン塩基をメチル化することが知られている。

ブロモメタンのヒトでの急性中毒症状として、悪心、吐き気、めまい、頭痛、視覚異常、けいれん、意識障害など中枢神経系への影響がみられる他、重症例では気管・気管支及び肺のうっ血、肺水腫など呼吸器系の傷害もみられる。また、皮膚暴露により、皮膚の傷害の他、歩行失調、四肢の知覚異常など末梢神経系への影響もみられる。慢性影響としては、倦怠感、無関心、運動失調、脳波異常、視覚異常、知覚異常、認知能力の低下など中枢及び末梢神経系の障害がみられる。

ブロモメタンの実験動物に対する急性毒性については、経口投与での LD₅₀ は、ラットで 104～214 mg/kg、吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで 1,185 ppm (4,680 mg/m³) (1 時間)、405 ppm (4 時間)、ラットでは 1,850 ppm (7,300 mg/m³) (1 時間)、780 ppm (4 時間)、302 ppm (8 時間) である。吸入暴露による急性毒性症状としては、自発運動低下、振戦、けいれん、呼吸困難、呼吸数減少、運動失調などの中枢神経系に対する影響のほか、嗅上皮の壊死及び化生、肝細胞の変性及び壊死、腎尿細管の壊死及び再生性変化、心筋の出血、副腎の出血及び壊死、胸腺のうっ血などがみられている。

ブロモメタンガスは、実験動物の眼に直接暴露した場合、刺激性を示すとの報告があるが、皮膚に対する刺激性に関する試験報告は得られていない。

調査した範囲内では動物を用いたブロモメタンの感作性に関する試験報告は得られていない。

ブロモメタンの経口投与での反復投与毒性としては、主に刺激性に起因する前胃の病変がみられる。Wistar ラットに 5 日/週で 13 週間強制経口投与した試験で、2 mg/kg/日以上以上の群の雌雄に前胃の限局性うっ血、雄には摂餌量の減少がみられ、NOAEL は 0.4 mg/kg/日である。吸入暴露では、刺激性による鼻腔の病変のほか、中枢神経系、心臓、腎臓、胸腺、副腎皮質及び精巣への影響がみられている。雌雄の Wistar ラットに 6 時間/日、5 日/週で 29 か月間吸入暴露した試験で、3 ppm 以上の群の雌雄で鼻腔嗅上皮の変性及び基底細胞の過形成がみられ、LOAEL は 3 ppm (12 mg/m³) である。

ブロモメタンの生殖毒性については、雌雄の SD ラットにブロモメタン 0、3、30、90 ppm (0、12、119、356 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週で F₀ 世代の交配開始前から F₂ 世代の離乳までの約 8 か月間吸入暴露した 2 世代試験で、最高用量の 90 ppm まで生殖への影響はみられていない。発生毒性については、NZW ウサギにブロモメタン 0、20、40、80 ppm (0、79、158、316 mg/m³) を 6 時間/日で妊娠 7～19 日に吸入暴露し、妊娠 28 日に帝王切開した試験で、80 ppm 群の母動物に嗜眠、運動失調、斜頸及び横臥位、児動物には胎児体重の低値、胆のう無発生及び胸骨癒合がみられ、母動物毒性、児動物の発生に対する NOAEL はいずれも 40 ppm (158 mg/m³) である。

ブロモメタンの遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、DNA 損傷のいずれも陽性であり、*in vivo* においても染色体異常、DNA 損傷が認められることから、ブロモメタンは遺伝毒性を示すと判断する。

ブロモメタンの発がん性に関しては、実験動物にブロモメタンを経口投与あるいは吸入暴露した試験のほとんどで、投与/暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない。なお、吸入暴露によりラットの雄に下垂体腺腫、雌に副腎の褐色細胞腫の発生率が増加したが、この試験条件下では、発がんの証拠は得られなかったと報告されている。IARC は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) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階(藻類・甲殻類・魚類)で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等(NOEC、LC、EC)を推定環境濃度(EEC)で除した値である暴露マージン(MOE)と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ブロモメタンのEECとして、河川水中濃度の測定結果と推定結果を比較し、より大きい値である測定結果の検出限界の1/2の値である0.005 μg/Lを採用した(6.2参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるブロモメタンの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示した。3つの栄養段階(藻類・甲殻類・魚類)のうち、甲殻類及び魚類の2種に対する急性毒性試験結果(Wildlife International Report, 1993a,b)を用いた(7.参照)。藻類については、調査した範囲内では信頼できる試験報告は得られていない。

これらの結果から、ブロモメタンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度等として、最小値である甲殻類のオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀の2.6 mg/L(Wildlife International Report, 1993b)を採用した(表7-2参照)。

表 9-1 ブロモメタンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	—	—	—	—
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	48 時間 EC ₅₀	2.6	Wildlife International Report, 1993b
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	96 時間 LC ₅₀	3.9	Wildlife International Report, 1993a

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ブロモメタンの環境中の水生生物に対するMOEを、甲殻類の遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀の2.6 mg/LとEEC 0.005 μg/Lを用いて、以下のように算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 2,600 (\mu\text{g/L}) / 0.005 (\mu\text{g/L}) \end{aligned}$$

=520,000

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2に示すように、MOE 520,000 は不確実係数積 1,000 より大きく、プロモメタンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 プロモメタンの環境中の生物に対するリスク評価結果

	EEC ($\mu\text{g/L}$)	NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 検出限界 1/2	0.005	2.6 ¹⁾	520,000	1,000 ²⁾

1) EC₅₀

2) 室内試験 (10) × 急性毒性試験 (100)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

プロモメタンのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた疫学データ及び毒性試験結果に関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

プロモメタンは、主に大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3に示す (6.4 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.88、0.1 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 プロモメタンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	44	0.88
経口	飲料水	地下水中濃度 (検出限界 1/2)	0.01	0.1
	食物	食物中濃度 (検出限界 1/2)	5.0	
全経路 (合計)			49	0.98

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

プロモメタンの影響として、ヒトに対して、吸入暴露による粘膜刺激、頭痛、めまい、視覚異

常、けいれん、意識障害などがみられる。ヒトでの発がん性については報告が得られていない。ブロモメタンの自覚症状に関する疫学調査においてめまい、疲労感及び悪夢といった症状が出ている (Kishi et al., 1991)。この調査では過去 10 年間の平均濃度 5 ppm 未満で影響が出ていること、他の調査においても影響がでる濃度情報が得られないことからヒトでのデータから NOAEL 等は設定できなかった。

実験動物の反復投与毒性に関しては、吸入暴露では、刺激性による鼻腔の病変のほか、中枢神経系、心臓、腎臓、胸腺、副腎皮質及び精巣への影響がみられている。経口投与では主に刺激性に起因する前胃の病変がみられる。

吸入暴露では、Wistarラットでの 29 か月吸入暴露による嗅上皮の変性、基底細胞の過形成を指標とした LOAEL 3 ppm (12 mg/m³) を採用した。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、1.59 mg/kg/日¹⁾となる。経口経路では、Wistarラットの 13 週間経口投与試験の雌雄で前胃の限局性うっ血、雄で摂餌量の低下を指標とした NOAEL 0.4 mg/kg/日 (Danse et al., 1984) を採用した (表 8-5 参照)。この値は、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定経口摂取量に換算すると、0.29mg/kg/日²⁾となる。

ブロモメタンの生殖・発生毒性については、生殖毒性では、ラットを F₀ 世代の交配開始前から F₂ 世代の離乳までの約 8 か月間吸入暴露した 2 世代試験で、最高用量の 90 ppm まで影響はみられていない。発生毒性については、ウサギを妊娠 7~19 日に吸入暴露した試験で、母動物に影響がある状態であるが、胎児での胸骨癒合の増加、胆のう欠損を指標として NOAEL は 40 ppm (158 mg/m³) (換算値:16.1mg/kg/日)³⁾ と判断した。しかし、母動物に影響がある状態での影響であること及び反復投与毒性の LOAEL、NOAEL より大きい値であることから、MOE は算出しない。

経口経路での発生毒性試験データは得られていない。

ブロモメタンの遺伝毒性については、*in vitro* では復帰突然変異、染色体異常、DNA 損傷のいずれも陽性であり、*in vivo* においても染色体異常、DNA 損傷が認められることから、ブロモメタンは遺伝毒性を示すと判断する。

また、発がん性については、実験動物にブロモメタンを経口投与あるいは吸入暴露した試験のほとんどで、投与/暴露に関連した腫瘍の発生はみられていない。なお、吸入暴露によりラットの雄に下垂体腺腫、雌に副腎の褐色細胞腫の発生率が増加したが、この試験条件下では、発がんの証拠は得られなかったと報告されている。IARC は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) に分類している。

なお、OECD は、吸入経路については、神経影響である運動量の減少を指標とした NOAEL 30 ppm を用い、経口経路については評価を行っていない。米国 EPA は吸入経路で、ラットの嗅上皮の過形成を指標とした LOAEL 3 ppm (Reuzel et al., 1991) を用い、経口経路では、本評価書と同じ試験の NOAEL を 2 mg/kg/日 (Danse et al., 1984) を用いている。

¹⁾ LOAEL の換算値 = 12 (mg/m³) × 0.26 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 5 (日) / 7 (日) × 1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重) = 1.59 (mg/kg/日)

²⁾ NOAEL の換算値 = 0.4 (mg/kg/日) × 5 (日) / 7 (日) = 0.29 (mg/kg/日)

³⁾ NOAEL の換算値 = 158 (mg/m³) × 0.83 (m³/日呼吸量) × 6 (時間) / 24 (時間) × 1.0 (吸収率) / 2.04 (kg 体重) = 16.1 (mg/kg/日)

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ブロモメタンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。吸入経路では LOAEL が、経口経路では NOAEL がそれぞれ得られているので、各々の経路の摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

a-1. 吸入経路

ラットの 29 か月間の吸入暴露試験の LOAEL 3 ppm (換算値: 1.59 mg/kg/日) を用いて、以下のよう

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 1,590 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.88 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 1,800 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

a-2. 経口経路

ラットの 13 週間の経口投与試験の NOAEL 0.4 mg/kg/日 (換算値: 0.29 mg/kg/日) を用いて、以下のよう

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 290 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.1 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 2,900 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4に示すように、ブロモメタンの反復投与試験の吸入経路及び経口経路のMOE 1,800、2,900 は、それぞれの不確実係数積 1,000、500 よりも大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない

表 9-4 ブロモメタンのヒト健康に対するリスク評価結果

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.88	1.59 ³⁾	1,800	1,000 ¹⁾
	経口	0.1	0.29	2,900	500 ²⁾

1) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10)

- 2) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (5)
- 3) LOAEL を用いた

9.3 まとめ

現時点で、プロモメタンは環境中の水生生物及びヒト健康に対し悪影響を及ぼすことはない
と判断する。

文 献 (文献検索時期 : 2005 年 4 月 ⁴⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Alexeeff, G.V., Kilgore, W.W., Munoz, P. and Watt, D. (1985) Determination of acute toxic effects in mice following exposure to methyl bromide. *J. Toxicol. Environ. Health*, **15**, 109-123.
- American Biogenics Corporation (1986) Two-generation reproduction study in albino rats with methylbromide: results of both generations. Study No. 4500-1525 (Unpublished final report). (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Andersen, M.E., Gargas, M.L., Jones, R.A. and Jenkins, L.J., Jr. (1980) Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants *in vivo* using gas uptake measurements. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **54**, 100-116.
- Anger, W.K., Moody, L., Burg, J., Brightwell, W.S., Taylor, B.J., Russo, J.M., Dickerson, N., Setzer, J.V., Johnson, B.L. and Hicks, K. (1986) Neurobehavioral evaluation of soil and structural fumigators using methyl bromide and sulfuryl fluoride. *Neurotoxicology*, **7**, 137-156.
- Bentley, K.S. (1994) Detection of single strand breaks in rat testicular DNA by alkaline elution following *in vivo* inhalation exposure to methyl bromide. Haskell Laboratory Report No. 54-94. Chemical Manufactures Association DPR Vol. 123-188 # 162362. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Bond, J.A., Dutcher, J.S., Medinsky, M.A., Henderson, R.F. and Birnbaum, L.S. (1985) Disposition of [¹⁴C]methyl bromide in rats after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **78**, 259-267.
- Boorman, G.A., Hong, H.L., Jameson, C.W., Yoshitomi, K. and Maronpot, R.R. (1986) Regression of methyl bromide-induced forestomach lesions in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **86**, 131-139.
- Breslin, W.J., Zabloutny, C.L., Bradley, G.J. and Lomax, L.G. (1990) Methyl bromide inhalation teratology probe study in New Zealand white rabbits. The Dow Chemical Company (unpublished report). (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Butler, J.H. and Rodriguez, J.M. (1996) *The methyl bromide*, John Wiley and Sons, NY. (U.S. NLM, 2005 から引用)
- Campbell, S.M. and Breavers, J.B. (1994) Methyl bromide: an acute oral toxicity study with the Northern Bobwhite. Unpublished report from Wildlife International, Ltd. Project No. 264A-110. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Canton, J.H., Wegman, R.C.C., Mathijssen-Spiekman, E.A.M. and Wammes, J.K. (1980) Hydrobiological toxicological research with methyl bromide. National Institute of Public Health and Environmental Hygiene, Report No. 105/80, p.4. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Castro, C.E. and Belser, N.O. (1981) Photohydrolysis of methyl bromide and chloropicrin. *J. Agric. Food Chem.*, **29**, 1005-1008.
- Chavez, C.T., Hepler, R.S. and Straatsma, B.R. (1985) Methyl bromide optic atrophy. *Am. J. Ophthalmol.*, **99**, 715-719.

⁴⁾ データベースの検索を 2005 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。

- Cooper, D.M., Griffiths, N.M., Hobson-Frohock, A, Land, D.G and Rowell, J.G. (1978) Fumigation of poultry food with methyl bromide: effects on egg flavour, number, and weight. *Br. Poult. Sci.*, **19**, 537-542.
- Danse, L.H.J.C., van Velsen, F.L. and van der Heijden, C.A. (1984) Methylbromide: carcinogenic effects in the rat forestomach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **72**, 262-271.
- Dawson, W., Jennings, L., Drozdowski, D. and Rider, E. (1975/77) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *J. Hazardous Materials*, **1**, 303-318.
- De Haro, L., Gastaut, J.-L., Jouglard, J. and Renacco, E. (1997) Central and peripheral neurotoxic effects of chronic methyl bromide intoxication. *Clin. Toxicol.*, **35**, 29-34.
- Djalali-Behzad, G., Hussain, S., Osterman-Golkar, S. and Segerback, D. (1981) Estimation of genetic risks of alkylating agents. VI. Exposure of mice and bacteria to methyl bromide. *Mutat. Res.*, **84**, 1-9.
- Eustis, S.L., Haber, S.B., Drew, R.T. and Yang, R.S.H. (1988) Toxicology and pathology of methyl bromide in F344 rats and B6C3F1 mice following repeated inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 594-610.
- Gansewendt, B., Foest, U., Xu, D., Hallier, E., Bolt, H.M. and Peter, H. (1991) Formation of DNA adducts in F-344 rats after oral administration or inhalation of [¹⁴C]methyl bromide. *Food Chem. Toxicol.*, **29**, 557-563.
- Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. and Harkins, M. (1990) Preparation for human study of pesticide applicators: sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **10**, 21-29.
- GDCh BUA, German Chemical Society-advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1987) Bromomethane, BUA Report No.14. S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gotoh, K., Nishizawa, T., Yamaguchi, T., Kanou, H., Kasai, T., Ohsawa, M., Ohbayashi, H., Aiso, S., Ikawa, N., Yamamoto, S., Noguchi, T., Nagano, K., Enomoto, M., Nozaki, K. and Sakabe, H. (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of methyl bromide in F344 rats and BDF1 mice: inhalation studies., In: Sumino, K., ed., *Environmental and Occupational Chemical Hazards (2): Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health*, Singapore, Kobe University School of Medicine/National University of Singapore, pp. 185-191.
- Grant, W.M. (1986) *Toxicology of the Eye*, 3rd ed., Charles C. Thomas Publisher, Springfield, IL.
- Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schroder, K., Goergens, H.W., Muller, A. and Bolt, H.M. (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch. Toxicol.*, **67**, 173-178.
- Hardin, B.D., Bond, G.P., Sikov, M.R., Andrew, F.D., Beliles, R.P. and Niemeier, R.W. (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 66-75.
- Hatch, G.G, Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, **43**, 1945-1950.

- Heimann, H. (1944) Poisoning as result of industrial exposure to methyl bromide. NY State Ind. Bull., **23**, 103-105. (IPCS, 1995 から引用)
- Herzstein, J. and Cullen, M.R. (1990) Methyl bromide intoxication in four field-workers during removal of soil fumigation sheets. Am. J. Ind. Med., **17**, 321-329.
- Hine, C.H. (1969) Methyl bromide poisoning: a review of ten cases. J. Occup. Med., **11**, 1-10.
- Honma, T., Miyagawa, M., Sato, M. and Hasegawa, H. (1985) Neurotoxicity and metabolism of methyl bromide in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **81**, 183-191.
- Hurt, M.E., Morgan, K.T. and Working, P.K. (1987) Histopathology of acute toxic responses in selected tissues from rats exposed by inhalation to methyl bromide. Fundam. Appl. Toxicol., **9**, 352-365.
- 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)
- Ikawa, N., Araki, A., Nozaki, K. and Matsushima, T. (1986) Micronucleus test of methyl bromide by the inhalation method. Mutat. Res., **164**, 269.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995) Methyl Bromide. Environmental Health Criteria, 166, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) Methyl bromide, ICSCs, International Chemical Safety Cards. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jaskot, R.H., Grose, E.C., Most, B.M., Menache, M.G., Williams, T.B. and Roycroft, J.H. (1988) The distribution and toxicological effects of inhaled methyl bromide in the rat. J. Am. College Toxicol., **7**, 631-641.
- JETOC, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center (1997) Mutagenicity test data of existing chemical substances (Based on the toxicity investigation system of the Industrial Safety and Health Law), Supplement, Tokyo, Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology and Information Center, 253-255.
- Kato, N., Morinobu, S. and Ishizu, S. (1986) Subacute inhalation experiment for methyl bromide in rats. Ind. Health, **24**, 87-103.
- Katz, A.J. (1987) Inhalation of methyl bromide gas induces mitotic recombination in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **192**, 131-135.
- Kiplinger, G.A. (1994) Methyl bromide. Acute oral toxicity comparison study of microencapsulated methyl bromide and liquid methyl bromide in albino rats. Unpublished report from WIL Research Laboratories. Project No. WIL-49011. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Kishi, R., Itoh, I., Ishizu, S., Harabuchi, I. and Miyake, H. (1991) Symptoms among workers with long-term exposure to methyl bromide. An epidemiological study. Jpn. J. Ind. Health, **33**, 241-250.
- Kramers, P.G.N., Voogd, C.E., Knaap, A.G.A.C. and van der Heijden, C.A. (1985) Mutagenicity of methyl bromide in a series of short-term tests. Mutat. Res., **155**, 41-47.
- Lifshitz, M. and Gavrilov, V. (2000) Central nervous system toxicity and early peripheral neuropathy

- following dermal exposure to methyl bromide. *Clin. Toxicol.*, **38**, 799-801.
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Am. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM, 2005 から引用)
- Mabey, W. and Mill, T. (1978) Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **7**, 383-415.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- McGregor, D.B. (1981) Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds: individual compound report; methyl bromide. National Institute of Occupational Safety and Health. NTIS PB 83-130211.
- Medinsky, M.A., Bond, J.A., Dutcher, J.S. and Birnbaum, L.S. (1984) Disposition of [¹⁴C]methyl bromide in Fischer-344 rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology*, **32**, 187-196.
- Medinsky, M.A., Dutcher, J.S., Bond, J.A., Henderson, R.F., Mauderly, J.L., Snipes, M.B., Mewhinney, J.A., Cheng, Y.S. and Birnbaum, L.S. (1985) Uptake and excretion of [¹⁴C]methyl bromide as influenced by exposure concentration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **78**, 215-225.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mertens, J.J.W.M. (1997) A 24-month chronic dietary study of methyl bromide in rats. Unpublished report from WIL Research Laboratories, Inc. Laboratory study number WIL-49014. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Methyl Bromide Industry Panel (1989) Methyl bromide inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. Dow Chemical Company. EPA Doc. I.D. 89-910000015, OTS0522340-3.
- Miller, L.G., Connell, T.L., Guidetti, J.R. and Oremland, R.S. (1997) Bacterial oxidation of methyl bromide in fumigated agricultural soils. *Appl. Environ. Microbiol.*, **63**, 4346-4354.
- Ministry of Labour, Japan (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of methyl bromide in F344 rats and BDF mice (inhalation studies). Unpublished report. Japanese Bioassay Laboratory, Industrial Safety and Health Association, Tokyo. (IPCS, 1995; OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Mitsumori, K., Maita, K., Kosaka, T., Miyaoka, T. and Shirasu, Y. (1990) Two-year oral chronic toxicity and carcinogenicity study in rats of diets fumigated with methyl bromide. *Food Chem. Toxicol.*, **28**, 109-119.
- Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. and Shirasu, Y. (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.*, **116**, 185-216.
- Naas, D.J. (1990) Acute oral toxicity study in Beagle dogs with methyl bromide. Unpublished report from WIL Research Laboratories. Project No. WIL-49006. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- OECD/UNEP/WHO/ILO (2001) Methyl bromide, Screening Information Data Set (SIDS).
- Ong, T., Stewart, J., Wen, Y. and Whong, W. (1987) Application of SOS *umu*-test for the detection of

- genotoxic volatile chemicals and air pollutants. *Environ. Mutagen.*, **9**, 171-176.
- Pletsa, V., Steenwinkel, M.J., van Delft, J.H., Baan, R.A. and Kyrtopoulos, S.A. (1999) Methyl bromide causes DNA methylation in rats and mice but fails to induce somatic mutations in lambda lacZ transgenic mice. *Cancer Lett.*, **135**, 21-27.
- Prain, J.H. and Smith, G.H. (1952) A clinical-pathological report of eight cases of methyl bromide poisoning. *Br. Ind. Med.*, **9**, 44-49.
- Raabe, O.G. (1985) Inhalation uptake of xenobiotic vapors by people (Final report August 1986-March 1988). Laboratory for Energy-related Health, University of California-Davis. (IPCS, 1995 から引用)
- Rasche, E., Hyman, M.R. and Arp, D.J. (1990) Biodegradation of halogenated hydrocarbon fumigants by nitrifying bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, **56**, 2568-2571.
- Reichmuth, C. and Noack, S. (1983) Environmental effects of the fumigation of commodities. *Technol. Z. Getreide Mehl Backwaren*, **37**, 139-144.
- Reuzel, P.G.J., Dreef-van der Meulen, H.C., Hollanders, V.M.H., Kuper, C.F., Feron, V.J. and van der Heijden, C.A. (1991) Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of methyl bromide in Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.*, **29**, 31-39.
- Robbins, D.E. (1976) Photodissociation of methyl chloride and methyl bromide in the atmosphere. *Geophys. Res. Lett.*, **3**, 213-216.
- Rosenblum, I., Stein, A.A. and Eisinger, G. (1960) Chronic ingestion by dogs of methyl bromide-fumigated food. *Arch. Environ. Health*, **1**, 316-323.
- Segers, J.H.L., Temmink, J.H.M., Van den Berg, J.H.J. and Wegman, R.C.C. (1984) Morphological change in the gill of carp (*Cyprinus carpio*) exposed to acutely toxic concentrations of methyl bromide. *Water Res.*, **18**, 1437-1441.
- Sikov, M.R., Cannon, W.C., Carr, D.B., Miller, R.A., Montgomery, L.F. and Phelps, D.W. (1981) Teratologic assessment of butylene oxide, styrene oxide and methylbromide. National Institute of Occupational Safety and Health. NTIS PB81-168510.
- Simmon, V.F., Kauhanen, K. and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Prog. Genet. Toxicol.*, **2**, 249-258.
- Sittisuang, P. and Nakakita, H. (1985) The effect of phosphine and methyl bromide on germination of rice and corn seeds. *J. Pestic. Sci.*, **10**, 461-468.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2005) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- TNO (1987) Chronic (29-month) inhalation toxicity and carcinogenicity study of methyl bromide in rats. Report No. V86.469/221044. EPA Doc. I.D. 86-870000922, OTS0515360.

- Tanaka, S., Arito, H., Abuku, S. and Imamiya, S. (1988) Acute effects of methyl bromide on electroencephalographic activity and sleep-wakefulness in rats. *Ind. Health*, **26**, 101-114.
- Tucker, J.D., Xu, J., Stewart, J., Baciu, P.C. and Ong, T. (1986) Detection of sister chromatid exchanges induced by volatile genotoxicants. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **6**, 15-21.
- UNEP (2005) Technology & Economic Assessment Panel (TEAP) Reports.
(http://www.unep.org/ozone/teap/Reports/TEAP_Reports/index.asp 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. NLM, National Library of Medicine (2005) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD.
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of methyl bromide (CAS No. 74-83-9) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report No. 385, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Services, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Verberk, M.M., Rooyackers-Beemster, T., de Vlieger, M. and van Vliet, A.G.M. (1979) Bromine in blood, EEG and transaminases in methyl bromide workers. *Br. J. Ind. Med.*, **36**, 59-62.
- Watrous, R.M. (1942) Methyl bromide: local and mild systemic effects. *Ind. Med.*, **11**, 575-579.
- Wester, P.W., Canton, J.H. and Dormans, J.A.M. (1988) Pathological effects in freshwater fish *Poecilia reticulata* (guppy) and *Oryzias latipes* (medaka) following methyl bromide and sodium bromide exposure. *Aquatic Toxicology*, **12**, 323-344.
- Wildlife International Report (1993a) Methyl Bromide: 96-hour static acute toxicity test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), final report. Wildlife International, LTD. Project number: 264A-105A. conducted for Methyl Bromide Industry Panel, Chemical Manufactures Association, MRID # 4306670. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Wildlife International Report (1993b) Methyl Bromide: A 48-hour static acute toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*), final report. Wildlife International, LTD. Project number: 264A-102A. conducted for Methyl Bromide Industry Panel, Chemical Manufactures Association, MRID # 42932900. (OECD/UNEP/WHO/ILO, 2001 から引用)
- Wilson, N.H., Newton, P.E., Rahi, M., Bolte, H.F. and Suber, R.L. (1998) Methyl bromide: 1-year dietary study in dogs. *Food Chem. Toxicol.*, **36**, 575-584.
- Wyers, H. (1945) Methyl bromide intoxication. *Br. J. Ind. Med.*, **2**, 24-29.
- Zwart, A., Arts, J.H.E., Ten Berge, W.F. and Appelman, L.M. (1992) Alternative acute inhalation toxicity testing by determination of the concentration–time–mortality relationship: experimental comparison with standard LC₅₀ testing. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **15**, 278-290.
- Zwaveling, J.H., de Kort, W.L.A.M., Meulenbelt, J., Hezemans-Boer, M., van Vloten, W.A. and Sangster, B. (1987) Exposure of the skin to methyl bromide: a study of six cases occupationally exposed to high concentrations during fumigation. *Hum. Toxicol.*, **6**, 491-495.

石津澄子, 加藤信世, 森信茂, 長尾憲樹, 山野優子, 伊藤一郎 (1988) 倉庫居住者に発生した重症臭化メチル中毒. 産業医学 (Jpn. J. Ind. Health), **30**, 54-60.

化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品.

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書—PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響—, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

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_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).

環境省 (2005a) 環境省 報道発表資料, モントリオール議定書特別締約国会合の結果について (平成 16 年 3 月 29 日) (<http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=4833> から引用)

環境省 (2005b) 環境省 報道発表資料, モントリオール議定書第 16 回締約国会合の結果について (平成 16 年 11 月 29 日) (<http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=5495> から引用)

環境庁 (1977) 昭和 52 年版 化学物質と環境

環境庁 (1981) 昭和 56 年版 化学物質と環境

環境庁 (1999) 平成 11 年版 化学物質と環境

環境庁 (2000) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査)

環境省 (2003a) 平成 15 年度版 化学物質と環境

環境省 (2003b) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 15 年度調査)

環境省 (2004) 平成 16 年度版 化学物質と環境

菅野猛, 稲垣宏, 手嶋章雄, 亀田由香利, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (1999) 仙台市衛生研究所報, **28** 号 (平成 10 年度) 122-128, 空气中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 2 報).

気象業務支援センター (2005) アメダス年報 (平成 15 年)

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.

経済産業省 (2004) 告示第 421 号 (平成 15 年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 16 年 11 月 30 日.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisiseki.pdf 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).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成12年)

財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).

産業技術総合研究所 (2005) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)

(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).

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 (1991) 通商産業公報 (1991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)

統計情報研究開発センター (2004) 平成13年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによるPRTRの実施について-2004年度化学物質排出量調査結果- (2003年度実績).

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.

日本食品分析センター (2000) 平成11年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁委託報告書)

日本食品分析センター (2001) 平成12年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁委託報告書)

日本植物防疫協会 (2002) 農薬要覧-2002- (監修: 農林水産省生産局生産資材課・植物防疫課).

日本植物防疫協会 (2003) 農薬要覧-2003- (監修: 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課).

日本植物防疫協会 (2004) 農薬要覧-2004- (監修: 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課).

日本植物防疫協会 (2005) 農薬要覧-2005- (監修: 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課).

日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成11年)

農林水産省 (1997) 農林環境環境技術研究所 平成9年度 農業環境研究成果情報 (第14集)

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, 38 (2), 100~115.

水谷博和, 山川雅弘, 山下晃, 佐来栄治, 市岡高男, 山本晃道, 荒木恵一 (1999) 三重県環境科学センター研究報告, 第19号, 大気中有機化学物質実態調査.

森野美鶴, 稲垣宏, 東海敬一, 菅野猛, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (2000) 仙台市衛生研究所報, 29号 (平成11年度) 136-145, 空气中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第3報).

山野優子 (1991) マウスにおける臭化メチル曝露の実験的研究: 急性毒性とグルタチオンの解毒効果. 産業医学 (Jpn. J. Ind. Health), **33**, 23-30.

化学物質の初期リスク評価書

No.126 プロモメタン

作成経緯

2006年3月 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成
2007年12月 有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第32回安全評価管理小委員会審議了承
2008年12月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西 準 子

有害性評価外部レビューア

環境中の生物への影響（7章）

岡山大学 資源生物科学研究所

青山 勲

ヒト健康への影響（8章）

広島大学 医歯薬学総合研究科

解剖学・発生生物学研究室

山下 敬 介

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

高 月 峰 夫

林 浩 次

吉 川 真 弓

野 坂 俊 樹

石 井 聡 子

星 野 歳 三

宮 田 克 己

西 谷 充 史

平 井 祐 介

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
