

化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 28	官報公示 整理番号	2 - 39(化審法：指定化学物質) 1 - 288(化学物質管理促進法)	CAS 番号	74 - 83 - 9
名 称	ブロモメタン 別名：臭化メチル		構 造 式	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array} $	
分子式	CH ₃ Br		分子 量	94.94	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99%以上、土壌くん蒸剤用 99.5%</p> <p>不純物 : 水</p> <p>添加剤または安定剤：無添加、くん蒸剤用のみ警戒臭添加</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観：無色気体^{2, 3)}</p> <p>融 点：-94 ^{2,3)}</p> <p>沸 点：4 ^{2,3)}</p> <p>引 火 点：文献なし</p> <p>発 火 点：537 ²⁾</p> <p>爆発限界：10-16%²⁾</p> <p>比 重：d₄⁰1.730⁴⁾</p> <p>蒸気密度：3.27(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧：152 kPa(1,141 mmHg)(15.6 ⁵⁾)</p> <p>分配係数：log Pow； 1.19(実測値)、1.08(計算値)⁶⁾</p> <p>加水分解性：水中で加水分解を受け、メタノール及び臭素イオンを生じる 加水分解半減期 20 - 26.7 日⁷⁾</p> <p>解 離 定 数：解離基なし</p> <p>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)⁸⁾</p> <p>吸 脱 着 性：土壌吸着係数 Koc； 2.1⁷⁾</p> <p>粒 度 分 布：該当せず</p> <p>溶 解 性：ブロモメタン/水； 17.5 g/L(20 ²⁾) エーテル、エタノール、クロロホルム、ベンゼンなどの有機溶媒に易溶⁴⁾</p> <p>換 算 係 数：1 ppm = 3.95 mg/m³ (気体, 20 ²⁾) 1 mg/m³ = 0.253 ppm</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 40,957 t (製造 39,619 t 輸入 1,338 t)⁹⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：くん蒸剤、有機合成の原料¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁵⁾(化審法)(Closed Bottle 試験)

試験期間	被験物質	活性汚泥	試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	5.01 mg/L	2 mg/L	4 週間	10 mg/L	2 mg/L
BOD から算出した分解度			BOD から算出した分解度		
17%			15%		

嫌氣的

報告なし

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = 3.9×10^{-14} cm³/分子・sec で¹⁰⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 200 ~ 400 日と計算される。

2) 濃縮性

報告なし

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	魚類 ppm	その他 ng/m ³
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
51	0 / 60 - (1.8 ~ 19)	0/40 - (24 ~ 950)	0/20 - (0.012 ~ 0.05)	調査データなし
55	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 5/27 0.015 ~ 0.031 (0.015 ~ 0.1)
(平) 10	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 36/39 0.049 ~ 0.34 (0.041)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

4) 地球環境影響

オゾン破壊係数(ODP) : 0.6¹²⁾。

ODP : CFC-11(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当たりの相当量。

プロモメタンは、1995年12月の第7回モントリオール議定書締約国会合で検疫くん蒸用を除き1991年実績で凍結することで採択された。

規制スケジュール

	年月日	年間消費量 (1991年実績 に対する)	年間生産量 (1991年実績 に対する)	備考
先進国	1995年1月1日以降 1999年1月1日以降 2001年1月1日以降 2003年1月1日以降 2005年1月1日以降	100%以下 75%以下 50%以下 30%以下 0%以下	100%以下 75%以下 50%以下 30%以下 30%以下	検疫、出荷前用途及び 農業用不可欠な用途に 使用されるものを除く
発展 途上国	2002年1月1日以降	100%以下 凍結	100%以下 凍結	検疫、出荷前用途及び 農業用不可欠な用途に 使用されるものを除く

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹³⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ^{14, 15)} (セネデスムス)	/	3.2(48-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に 相当(暴露時間が異 なる)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁴⁾ (オオミジンコ)	/	1.7(48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー2に 相当
魚類	<i>Poecilia reticulata</i> ¹⁴⁾ (グッピー) <i>Oryzias latipes</i> ¹⁴⁾ (ヒメダカ) <i>Lepomis macrochirus</i> ^{14, 15)} (ブルーギル)	0.3(96-h) 0.4(96-h) 11(96-h)	/	急性カテゴリー1に 相当 急性カテゴリー1に 相当 急性カテゴリー3に 相当

* : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{7, 16, 17, 18)}

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀	-	214 mg/kg
吸入 LC ₅₀	385 ppm(2h) 405 ppm(4h)	780 ppm(4h) 302-325 ppm(8h)
経皮 LD ₅₀	-	-
皮下 LD ₅₀	-	135 mg/kg

マウスを 492.5 及び 737.5ppm(1,970、2,950 mg/m³)に吸入暴露した実験で、自発運動低下、振戦、痙攣、下痢、呼吸困難、呼吸数減少がみられ、737.5ppm 暴露群では全例死亡している。492.5 ppm 暴露群生存例では尿細管の壊死及び再生、鼻腔の嗅上皮壊死、化生、死亡例では、肺うっ血、肝細胞変性及び壊死、尿細管壊死、胸腺及びリンパ節での細胞核崩壊がみられている¹⁶⁾。

ラットを 105、213、250、500、2,500、5,000、12,500 ppm(420、852、1,000、2,000、10,000、20,000、50,000 mg/m³)に吸入暴露した実験で、2,500 ppm 以下の暴露群で被毛粗剛、円背位、嗜眠、深大呼吸、流涙がみられている。より高用量ではこれらの症状に加え、鼻部への刺激が認められている。250 ppm を 20 時間暴露した群では、しばしば自発運動の亢進がみられている。また、250-5,000 ppm 暴露群では、肺のうっ血、水腫がみられている¹⁶⁾。

ラットを 150、225、338、506、760、1,140 ppm(584、875、1,315、1,970、2,956、4,435 mg/m³)に 4 時間吸入暴露した実験で、338 ppm 以上の暴露群で自発運動低下、失調、鼻汁、流涙、下痢、不整呼吸、呼吸数減少がみられ、760、1,140 ppm 暴露群では全例死亡し、これら死亡例では肺うっ血、肝細胞変性、尿細管壊死、心筋の出血、副腎の出血及び壊死、胸腺のうっ血、嗅上皮の壊死がみられている。225、338、506 ppm 暴露群において嗅上皮化生がみられている¹⁶⁾。

2) 刺激性・腐食性

皮膚と粘膜に刺激性を有し、高濃度の吸入暴露は肺水腫を引き起こす¹⁹⁾。

ウサギの眼に本物質のガスを 90 秒間暴露した実験で、すぐに表面の光沢が失われ、角膜上皮の傷害と結膜及び眼瞼の浮腫が数時間以内に起こる⁷⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに 0.4、2、10、50 mg/kg/day を 5 日/週 × 13 週間強制経口投与した実験で、10 mg/kg/day 以上で前胃の粘膜上皮過形成、50 mg/kg/day で摂餌量の減少、体重増加抑制がみられている^{20, 21)}。

ラットに 50 mg/kg/day を 5 日/週 × 13 週間強制経口投与した実験で、前胃の粘膜上皮過形成、炎症、線維化がみられている²¹⁾。

(2) 吸入暴露

マウスを 12、25、50、100、200 ppm(46.7、97.3、195、389、778 mg/m³)に 14 日間暴露した実験で、12 ppm 以上で振戦、易刺激性、麻痺がみられているが、12、25 ppm では症状は比較的軽微である。200 ppm で死亡、血尿、肺、肝臓、腎臓の充血がみられている²¹⁾。

マウスを 160 ppm(621 mg/m³)に 6 週間暴露した実験で、死亡がみられ、脳、腎臓、鼻腔粘膜、心臓、副腎、肝臓、精巣に病変が認められている。脳では大脳、小脳の神経細胞の壊死、鼻腔粘膜では粘膜上皮の壊死、心臓では心筋の変性がみられている^{20, 21)}。

マウスを 10、20、40、80、120 ppm (38.8、77.6、155、31、466 mg/m³)に 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間暴露した実験で、40 ppm 以上で MCV、MCH の低下、赤血球数の増加など、120 ppm で死亡率の増加、体重増加抑制、後肢の屈曲、交差、前肢の痙攣がみられている^{20, 21)}。また、精巣、精巣上体の重量増加、精巣上体尾の精子数減少、異常精子の増加がみられている。雌の性周期に異常はみられていない²⁰⁾。

マウスを 10、33、100 ppm(38.9、128、389 mg/m³)に 6 時間/日 × 5 日/週 × 103 週間暴露した実験で、神経行動学的検査において、100 ppm で自発運動の低下、易刺激性、後肢の握力の増加、熱刺激に対する反応の潜時の延長がみられている。このほか、100 ppm で、生存率の低下、体重増加抑制、大脳、小脳の神経細胞の壊死、心臓の心筋の変性、萎縮、線維化、細胞浸潤、胸骨の変形、彎曲、鼻腔粘膜の嗅上皮の壊死、呼吸上皮化生がみられている²¹⁾。

ラットを 90、175、250、325 ppm(350、680、971、1,262 mg/m³)に 6 時間/日 × 5 日間暴露した実験で、175 ppm 以上で副腎の束状帯の空胞変性、鼻腔粘膜の嗅上皮の変性、250 ppm 以上で下痢、ヘモグロビン尿、歩行異常、痙攣、肝臓の肝細胞の変性、325 ppm で死亡、大脳皮質における変性がみられている^{20, 21)}。なお、同様の実験において、嗅上皮の変化は可逆的なものであることが示されている²¹⁾。

ラットを 1、5、10 ppm(4、20、39 mg/m³)に 3 週間暴露した実験で、5 ppm 以上で血清 CPK、血糖値の減少、血中ヘモグロビン量、還元型グルタチオン、血清総タンパク、ALT の増加、10 ppm で血清 AST、LDH の増加、血清コリンエステラーゼ、トリグリセライド、遊離コレステロール、乳酸の減少、心臓の乳酸、グルコース、遊離脂肪酸、グリコーゲンの減少がみられている^{7, 16)}。

ラットを 160 ppm(621 mg/m³)に 6 週間暴露した実験で、死亡がみられ、脳、鼻腔粘膜、心臓、副腎、肝臓、精巣に病変が認められている。脳では大脳、小脳の神経細胞の壊死、鼻腔粘膜では粘膜上皮の壊死、心臓では心筋の変性がみられている^{16, 20, 21)}。

ラットを 150 ppm(583 mg/m³)に 4 時間/日 × 5 日/週 × 11 週間暴露した実験で、心筋の壊死などがみられている。

ラットを 200、300、400 ppm(777、1,165、1,553 mg/m³)に 4 時間/日 × 5 日/週 × 6 週間暴露した実験では、200 ppm 以上で心筋の壊死など、300 ppm 以上で運動失調、麻痺、400 ppm で大脳の変性変化、精巣の萎縮、精子形成の減少がみられている²⁰⁾。

ラットを 30、60、120 ppm(117、233、466 mg/m³)に 6 時間/日 × 5 日/週 × 13 週間暴露した実験で、60 ppm 以上で体重増加抑制、120 ppm でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少がみられている^{20, 21)}。また、精巣の重量増加、精巣上体の重量減少、精子運動能の低下がみられている。雌の性周期に異常はみられていない²⁰⁾。

ラットを 3、30、90 ppm(11.7、117、350 mg/m³)に 29 か月間暴露した実験で、3 ppm 以上で鼻腔の嗅上皮の変性、基底細胞の過形成、30 ppm 以上で腎臓重量の減少、90 ppm で体重増加抑制、心臓の血栓形成、心筋変性、軟骨化生、食道の粘膜上皮過形成がみられている²⁰⁾。

ラット、ウサギを 65 ppm(252 mg/m³)に 7.5 時間/日 × 4 日/週 × 4 週間暴露した実験で、ラットでは異常はみられていないが、ウサギでは、体重増加抑制、後肢の麻痺、瞬目反射の遅延、神経伝導速度の低下がみられている^{20, 21)}。

ラット、ウサギ、モルモット、アカゲザルを 17、33、66、100、220(66、128、256、388、853 mg/m³)に 7-8 時間/日 × 5 日/週 × 6 か月間暴露した実験で、ラット、モルモット、アカゲザルでは、死亡が 100 ppm 以上でみられている。ウサギでは 33 ppm 以上で死亡、肺の障害がみられている。ウサギ、アカゲザルでは 66 ppm 以上で麻痺がみられている^{16, 18, 20, 21)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、S9(-)、 0.02-0.2% × 2h 暴露 ¹⁶⁾ (TA98、TA1535、TA1537、TA1538 S9(+/-)、TA100 S9(+) で陰性)	+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、大腸菌 WP2 _{hcr} 、S9(-)、500-5,000 mg/m ³ ¹⁶⁾ (TA98、TA1537、S9(+/-)、TA100、TA1535、大腸菌の S9(+)で陰性)	+
		ネズミチフス菌 TA100、S9(+/-)、 500-5,000 mg/m ³ ¹⁶⁾ (TA98 で陰性)	+
	突然変異試験	クレブシエラ菌、950-19,000 mg/m ³ ¹⁶⁾	+
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y TK ^{+/+} 細胞、0.03-30 mg/L ¹⁶⁾	+

	試験方法	試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	ヒトリンパ球、S9(+), 95-9,500 mg/mL ¹⁶⁾ (S9(-)で陰性)	+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球、S9(+/-)、95-9,500 mg/mL ¹⁶⁾	+
	不定期 DNA 合成試験	ヒト胎児腸細胞、S9(+/-)、空气中 70% 暴露 ¹⁶⁾	-
		初代培養ラット肝細胞、10-30 mg/L ¹⁶⁾	-
	形質転換試験	ハムスター胎児細胞 3,890-31,120 mg/m ³ × 20h ¹⁶⁾	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	CD ラット骨髄細胞 78,272 mg/m ³ × 7h または 7h/d × 5d ¹⁶⁾	-
	小核試験	マウス骨髄細胞及び末梢血赤血球 600-1,712 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 2w ^{16, 18, 21)}	+
		ラット骨髄細胞 600-1,712 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 2w ^{16, 18, 21)}	+
		マウス末梢血赤血球 47-778 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 2w ¹⁶⁾	+
		マウス末梢血赤血球 47-778 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 13w ¹⁶⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞 47-778 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 14d ¹⁶⁾	+
		マウス骨髄細胞 47-778 mg/m ³ × 6h/d × 5d/w × 12w ¹⁶⁾	-
	優性致死試験	ラット、78、272 mg/m ³ × 7h/d × 5d ¹⁶⁾	-
	DNA 付加体形成試験	マウス肝臓及び脾臓、417.7 µg/kg、腹腔内投与 ¹⁶⁾	+
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、78、272 mg/m ³ × 5h ¹⁶⁾	-
		ショウジョウバエ、750 mg/m ³ × 6h ^{16, 21)}	-
		ショウジョウバエ、487 mg/m ³ × 6h/d × 5d ^{16, 21)}	+
		ショウジョウバエ、200 mg/m ³ × 6h/d × 15d ¹⁶⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

雄 Wistar ラットに 50 mg/kg/day を 5 回/週 × 25 週間強制経口投与した実験で、15 例中全例に前胃粘膜過形成、1 例の前胃に扁平上皮癌がみられている^{16, 21)}。

雌雄 F344 ラットに、2 年間混餌投与(プロモメタンを噴霧した餌、臭素として、80、200、500 mg/kg diet、対照群の餌には臭素 30 mg/kg が含まれる)した実験で、腫瘍の誘発はみられていない^{10, 16)}。

(2) 吸入暴露

NTP で実施した雌雄 B6C3F₁ マウスを 10、33、100 ppm(39、128、389 mg/m³) に 6 時間/日 × 5 日/週 × 103 週間暴露した実験で、腫瘍の誘発はみられていない^{16, 21)}。

雌雄 BDF₁(C57BL/6 × DBA/2) マウスを 4、16、64 ppm(16、62、249 mg/m³) に 6 時間/日 × 5 日/週 × 104 週間暴露した実験で、腫瘍の誘発はみられていない²²⁾。

雌雄 Wistar ラットを 350 mg/m³ に 6 時間/日 × 5 日/週 × 130 週間暴露した実験で、腫瘍の誘発はみられていない^{10, 16)}。

雌雄 F344 ラットを 4、20、100 ppm(16、78、389 mg/m³) に 6 時間/日 × 5 日/週 × 104 週間暴露した実験で、雄の 100 ppm で下垂体の腺腫の有意な発生率の増加がみられている²²⁾。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに 3、10、30 mg/kg/day を妊娠 6-15 日目の 10 日間投与した実験で、30 mg/kg で母動物の体重、摂餌量の減少がみられているが、胎児には毒性、催奇形性はみられていない³⁾。

ウサギに 0.5、5、25、50 mg/kg/day を妊娠 5-20 日目の 16 日間投与した実験で、25 mg/kg 以上において母動物に対し毒性がみられ、50 mg/kg において母動物の状態悪化によると思われる全胚吸収がみられているが、25 mg/kg においては胎児に奇形はみられていない¹⁶⁾。

(2) 吸入暴露

雄マウス及びラットに 156 ppm(622 mg/m³) を 6 時間 × 5 日/週で 6 週間暴露した実験で、いずれも精巣の変性と萎縮がみられている¹⁶⁾。

ラットに 20、70 ppm を 7 時間/日 × 5 日/週で交配前の 3 週間と妊娠日から妊娠 19 日目までの 19 日間暴露した実験で、70 ppm において母動物で妊娠期間の体重が減少しているが、胎児に毒性や奇形はみられていない¹⁸⁾。

ラットに 3、30、90 ppm を 6 時間 × 5 日/週暴露した二世世代繁殖試験で、P 世代の雄で 90 ppm、F₂ 世代で 30 ppm 以上に体重増加の抑制がみられている^{10, 20)}。

雄ラットを 200 ppm(777 mg/m³) に 6 時間/日 × 5 日間暴露した実験で、血清テストステロンの減少、精巣中のグルタチオンの減少がみられているが、これらの変化は可逆的であると報告されている^{20, 21)}。

ウサギに 20、40、80 ppm を 6 時間/日で妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間暴露した実験で、80 ppm では母動物に中枢神経系の異常を示す症状がみられ、胎児の胆嚢の形成不全と胸骨癒合がみられている²⁰⁾。

ウサギに 20、40、80 ppm を 6 時間/日で妊娠 7-19 日目までの 13 日間暴露した実験で、80 ppm において母動物で体重の減少や体重増加抑制、自発運動減少や嗜眠がみられ、胎児で体重減少、胸骨癒合、胆嚢欠損、肺の後葉欠損がみられている¹⁶⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質による毒性は多く報告されており、1955年までは職業暴露としては製造現場での吸入暴露や、一般大衆では消火剤による暴露によるものが多く、それ以降はくん蒸剤として使用した場合にその建物や温室などに入った例またはその近くの住民が暴露により中毒を示すものが多い^{16, 18)}。

毒性は神経毒性およびその他の毒性に大別され、主に死亡、全身影響、皮膚や眼の傷害、中枢神経系の障害などがみられる¹⁶⁾。本物質の毒性は発現までに2-48時間かかる¹⁶⁾。

吸入暴露による急性毒性では呼吸器系への影響がみられ、胸部の痛み、呼吸困難がみられており、死亡例の剖検では肺水腫、気管支炎、うっ血、出血がみられる^{16, 18)}。

死亡した例で初期にみられる症状は頭痛、視覚障害、吐気、嘔吐、眼の痛み、皮膚の痛み、無力感、めまい、震えなどである。症状の進行は速く、痙攣が進み、発熱、頻呼吸、重症の肺水腫をおこし、チアノーゼ、蒼白を呈し死亡に至る。錯乱、易刺激性、筋肉の攣縮、言語障害のような神経障害も死亡に先だってみられる^{16, 18)}。

死亡に至らない場合でも種々の症状がみられる。疲労、視界不明瞭、吐気、嘔吐はしばしばみられる。協調失調、震え、痙攣、膝蓋反射の亢進、バビンスキー徴候陽性(片麻痺の徴候)がみられる。また、ほとんどの場合で神経障害がみられる。肺炎の徴候は少ない。低濃度の蒸気に短期間暴露された場合では多発性神経障害の症状を示し、手足のしびれ、皮膚表面の感覚障害、筋力低下、胃腸障害、手足の腱反射の消失などがみられる^{16, 18)}。

また、皮膚接触により水疱を生じた例は多数報告され、火傷を生じている^{16, 18)}。

回復はしばしば長期を要し、後遺症として気管支炎、腎不全、麻痺、感覚の障害、虚弱、胃腸障害、易刺激性、視界不明瞭などがみられる。また、尿細管の壊死による腎不全がみられる場合もある。血清中の肝逸脱酵素活性の上昇などの肝機能検査の異常がみられ、中程度の肝毒性が示唆される例もある¹⁶⁾。

神経系への影響は末梢神経、視神経、小脳連絡路、いくつかの脊髓路の機能不全としてあらわれる¹⁶⁾。本物質暴露後意識不明になり30日後に死亡した男性では脳幹の障害がみられている¹⁶⁾。視覚障害は急性毒性で多く報告されている。これらは刺激性による流涙、眼球調節障害、緑色に対する中心暗点などである¹⁶⁾。

2) 慢性影響

低用量で慢性暴露された場合でも死亡がみられる¹⁸⁾。本物質の製造現場での職業的暴露が報告されている。1935-1976年に3つの臭化物製造工場及び1つの実験施設で働く白人男性について死亡率を調べた報告では、本物質は暴露の可能性のある多くの化合物の一つであるが、665人のうち51人が死亡し(期待値44.77、標準化死亡比1.1)、癌による死亡は10人(期待値7.86、標準化死亡比1.3)みられ、精巣癌による死亡が2人(17歳と33歳、期待値0.11、標準化死亡比17.8)みられている¹⁸⁾。

米国カルフォルニアにおける1965-1966年の死亡率の調査では、本物質をくん蒸剤として使用していた2,210人のうち、17人が肺癌で死亡している(期待値12.7)¹⁸⁾。

農薬使用者における癌の発症及び死亡率が多く調べられているが、本物質のみによるリスクを評価したものはない²²⁾。

慢性影響でみられる視神経の障害としては両側性の視覚障害、緑色弱などがみられる¹⁶⁾。

3) 発がん性^{23, 24, 25)}

機関	分類	基準
EPA(1999年)	グループD	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999年)	グループ2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関して、本物質を含む複数の化合物に暴露されていた集団での疫学調査で癌による死亡が報告されているが(前述)、本物質のみの暴露についての報告はない。

4) 許容濃度^{24, 25)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	1 ppm	あり
日本産業衛生学会(1999年)	記載なし	-

7. 生体内運命

ラットを本物質 390-11,640 mg/m³(100-3,000 ppm)に暴露した実験では、本物質の吸収は速やかであり、一次反応を示す^{16, 18)}。ラットを 6.2-1,206 mg/m³に6時間鼻部吸入暴露した実験では、27-50%が吸収されている^{16, 18)}。また、男女2名ずつのボランティアに¹⁴Cで標識した本物質 25 ppb(0.1 mg/m³)を鼻から1回、口から1回それぞれ吸入させた実験で、経鼻では55.4%、経口では52.1%が吸収されている¹⁶⁾。

本物質は吸収後速やかに分布、代謝される¹⁶⁾。ラットに¹⁴Cで標識した本物質を250 μmol/kg(24 mg/kg)経口あるいは腹腔内投与した実験では、72時間後に14-17%が体内に残存し、主に肝臓と腎臓に認められている^{16, 18)}。また、ラットを¹⁴Cで標識した本物質 337 nmol/lに鼻部暴露した実験では、放射活性は暴露後すぐに体内の広範囲に認められている。高濃度がみられた部位は、肺、副腎、腎臓、肝臓、鼻甲介で、それぞれ250、240、180、130、110 nmol/gである¹⁶⁾。ラットを973 mg/m³(250 ppm)に8時間暴露した実験では、脂肪組織に高濃度に認められ(最高1 μg/g)、これは血中濃度(最高0.1 μg/g)や脳、肝臓、筋肉、腎臓などその他の臓器中濃度(最高0.01 μg/g)より高いことが報告されている。

ヒトの例では、本物質に暴露された患者の剖検で、臭化物の量が肺に127 mg/kg、肝臓に187 mg/kg、脳に207 mg/kg、心臓、腎臓、脾臓の合計で107 mg/kg認められている。これらの臓器にはメチルアルコールとホルムアルデヒドが微量みられている¹⁶⁾。

本物質に暴露されて死亡した 4 例では臭素イオンの量が血清中または血漿中で 40-583 mg/L 見だされている。1 例では脳で検出されている(検出限界>1 mg/kg)¹⁶⁾。また、別の事故被害者の剖検では、リンパ節に 0.9 mg/kg、卵巣及び精巣にそれぞれ 3.3、5.1 mg/kg、肺に 7.5 mg/kg、腎皮質に 8.2 mg/kg が認められている¹⁶⁾。

本物質の代謝は明らかではないが、体内で無機の臭化物とメチルアルコールになると考えられる¹⁶⁾。

ヒトの赤血球を用いた *in vitro* の実験では、本物質がグルタチオン抱合されることが示唆されている。この反応には赤血球中のグルタチオン-S-転移酵素が関与しており、この酵素は他の実験動物にはみられず、一部のヒトのみにみられ、45 人調査した中では 27 人のみ本物質のグルタチオン抱合がみられている。この酵素はグルタチオン-S-転移酵素 と言われ、他のグルタチオン-S-転移酵素とは基質特異性などが異なるものである。この酵素による本物質の代謝能の個人差が調べられており、この酵素の多型とそれによる分布の個人差が示唆されている。日本で本物質を取り扱う労働者で本物質由来のヘモグロビン付加物(ヘモグロビン中の S-メチルシステイン)の量を調査したところ、最も暴露量の多いグループ(スプレー缶、ガスシリンダー充填従事者)の 7 人のうち、3 人は付加物の量は調査例中最高を示したが、残りの 4 人は暴露されていない対照群と同程度であったことが報告されている²²⁾。

本物質は生体内でタンパクや DNA と反応する。*in vitro* の実験で、¹⁴C で放射標識した本物質とマウス赤血球のヘモグロビンのシステイン-SH 基及びヒスチジン-NH 基のメチル化が認められる。また、マウスを吸入暴露した後にヘモグロビンと肝臓のタンパクのシステイン-SH 基のメチル化がみられている¹⁶⁾。マウスを ¹⁴C で標識した本物質に暴露した実験では、肝臓と脾臓の細胞から得た DNA 中に標識化された 7-メチルグアニンがみられている¹⁶⁾。

In vitro の実験で、DNA を ¹⁴C で標識した本物質で処理すると、主として [¹⁴C]-7-メチルグアニンがみられる。ウシの胸腺 DNA を ¹⁴C で標識した本物質で処理すると、分析の結果 1-メチルアデニン、7-メチルグアニン、3-メチルアデニン、3-メチルシトシンと考えられる生成物がみられている¹⁶⁾。

ラットに ¹⁴C で標識した本物質を経口投与又は吸入暴露した実験で、胃と前胃に DNA 付加物である標識化された 3-メチルアデニン、7-メチルグアニン、O⁶-メチルグアニンがみられる¹⁶⁾。

本物質は投与経路により排泄経路が異なる¹⁶⁾。

ラットに ¹⁴C で標識した本物質を 250 μmol/kg (24 mg/kg) 経口あるいは腹腔内投与した実験では、経口投与では放射活性は尿中排泄が主で 43%、二酸化炭素としての呼気中排泄は 32% であり、腹腔内投与では二酸化炭素としての呼気中排泄が主で 45%、尿中排泄は 16% である。投与経路に関わらず糞中にはわずかしか排泄されない(3%未満)^{16, 18)}。

雄のラットを 973 mg/m³ (250 ppm) に 8 時間吸入暴露した実験では、検討した全ての組織中の濃度は暴露開始 1 時間後に最高に達し、暴露中はほとんど同じレベルを維持している。暴露後には急速に減少するが、暴露 30 分後の本物質濃度は脂肪組織及び血中でなお約半

分存在している。脳と肝臓では本物質濃度は非常に低いが、これらの組織からの排泄はより遅い。暴露 48 時間後では臓器から検出されない。同様の実験を臭素で行った場合では、血液、腎臓、肝臓での濃度は暴露終了後 4-8 時間で最高に達し、臓器からの消失半減期は約 5 日間である¹⁶⁾。

マウスに本物質を吸入暴露(用量不明)した実験では、暴露後 2.5 日までに 95%以上の臭素イオンが排泄されている¹⁶⁾。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* ¹³⁾
急性毒性	カテゴリ-2(吸入のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-1(魚類のデータによる)

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は皮膚や粘膜から容易に吸収される。本物質の代謝には種差、個体差がみられる。ヒトでは製造現場での暴露例や消火剤、くん蒸剤による暴露例が多く報告されている。本物質は皮膚への接触により火傷を起こすが、毒性は神経毒性とその他の毒性に大別される。神経系への影響は末梢神経、視神経、小脳連結路、脊髄路の機能障害として発現する。ヒトでの急性暴露では呼吸器への影響や神経障害がみられ、低濃度の蒸気に短期間暴露された場合でも多発性神経障害の症状を呈す。また、死亡例で初期に見られた症状は頭痛、視覚障害、吐き気、嘔吐、眼及び皮膚の痛み、無関心、めまい、震え、痙攣などで、肺水腫からチアノーゼを起こして死に至っている。また、錯乱、易刺激性、筋肉の攣縮、言語不明瞭のような神経障害も死亡に先立ってみられている。回復には長期を要し、後遺症として腎不全や神経障害が残ることがある。製造現場での慢性的職業暴露では視神経の障害、死亡率の増加が報告されている。実験動物では皮膚、眼、粘膜への刺激性が報告されており、急性影響としては神経系への影響のほか、呼吸器系、腎臓、肝臓、副腎、胸腺、心臓への影響がみられる。また、慢性影響としては急性暴露でみられる影響のほか、生存率の低下、脳神経、大脳皮質、精巣、血液、胸骨への影響がみられている。変異原性・遺伝毒性については *in vitro*、*in vivo* で陽性の報告があり、発がん性についてはラットで下垂体腺腫の発生増加がみられているが、ヒトでは発がん性を示す十分な疫学的証拠はない。IARC ではヒトで発がんの可能性のある物質として 2B に分類している。生殖・発生毒性につ

てはウサギで母動物に毒性がみられる用量で胎児に胆嚢欠損、胸骨癒合、肺の後葉欠損がみられている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい。大気中ではOHラジカルの反応と直接光分解が関与しており、半減期は約1年と計算される。また、大気中には地球規模で検出されており、オゾン破壊係数は0.6とされている。モントリオール議定書に基づき消費量が制限されている。環境庁のモニタリングでは大気から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。

2) 指摘事項

- (1) 皮膚、眼、粘膜に刺激性を有する。
- (2) 神経障害(中枢神経、末梢神経、視神経)のほか、呼吸器系、腎臓、肝臓、副腎、胸腺、心臓、大脳皮質、精巣、血液などへの障害が報告されている。
- (3) ラットに下垂体腫瘍の発生増加がみられる。
- (4) モントリオール議定書に基づき消費量又は生産量が制限されている。
- (5) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

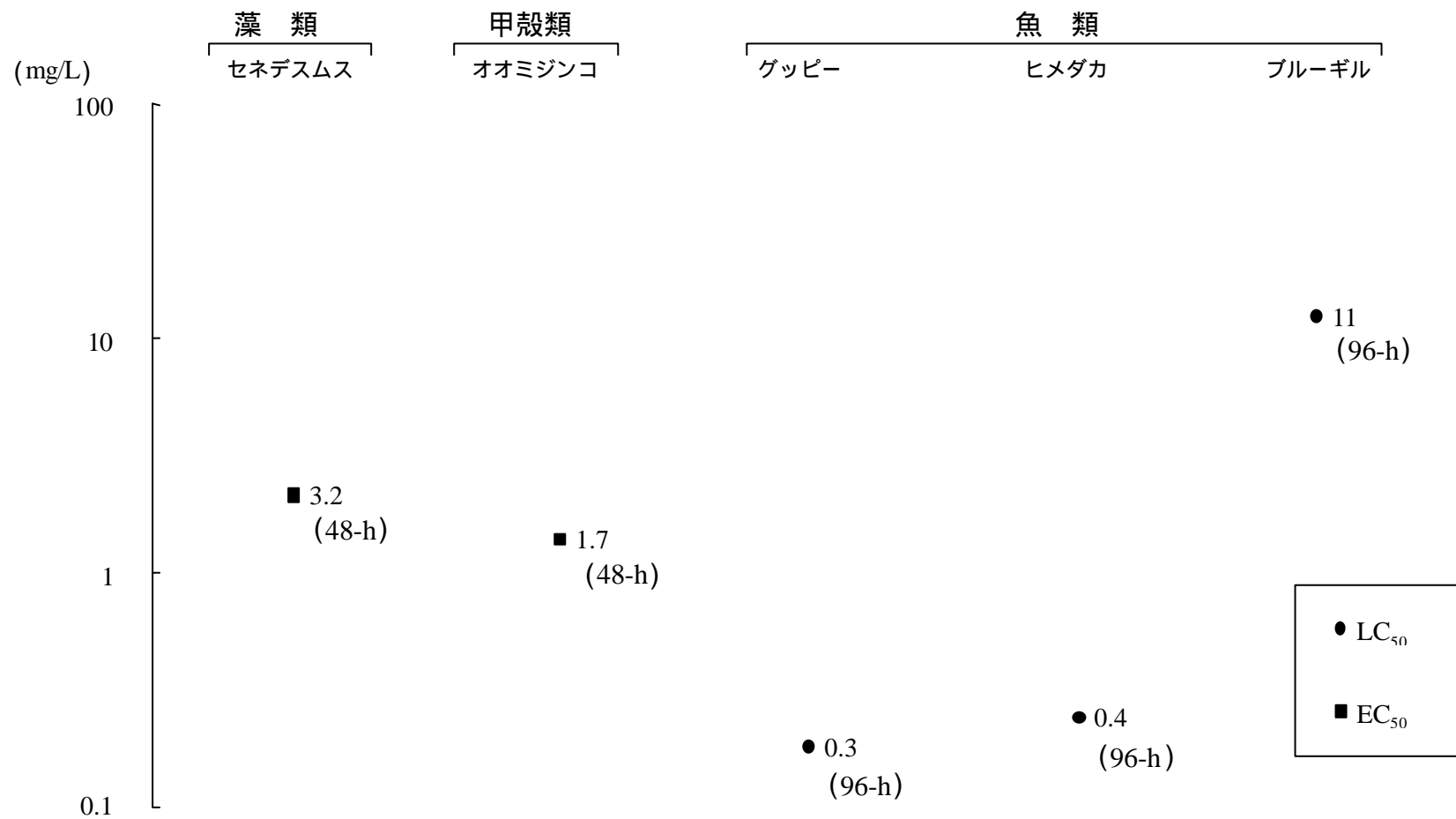
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd.Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992)
- 6) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 7) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 8) NIST Library of 54K Compounds.
- 9) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 10) BUA Report, **14**(1987).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 12) モントリオール議定書付属書 C(1987)
- 13) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 14) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 15) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 16) IPCS, Environmental Health Criteria, **166**(1995).
- 17) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 18) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **41**(1986).
- 19) BUA Report, **133** Supplement(1996).
- 20) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).
- 21) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **385**(1992).
- 22) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **71**(1999).
- 23) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 24) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 25) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

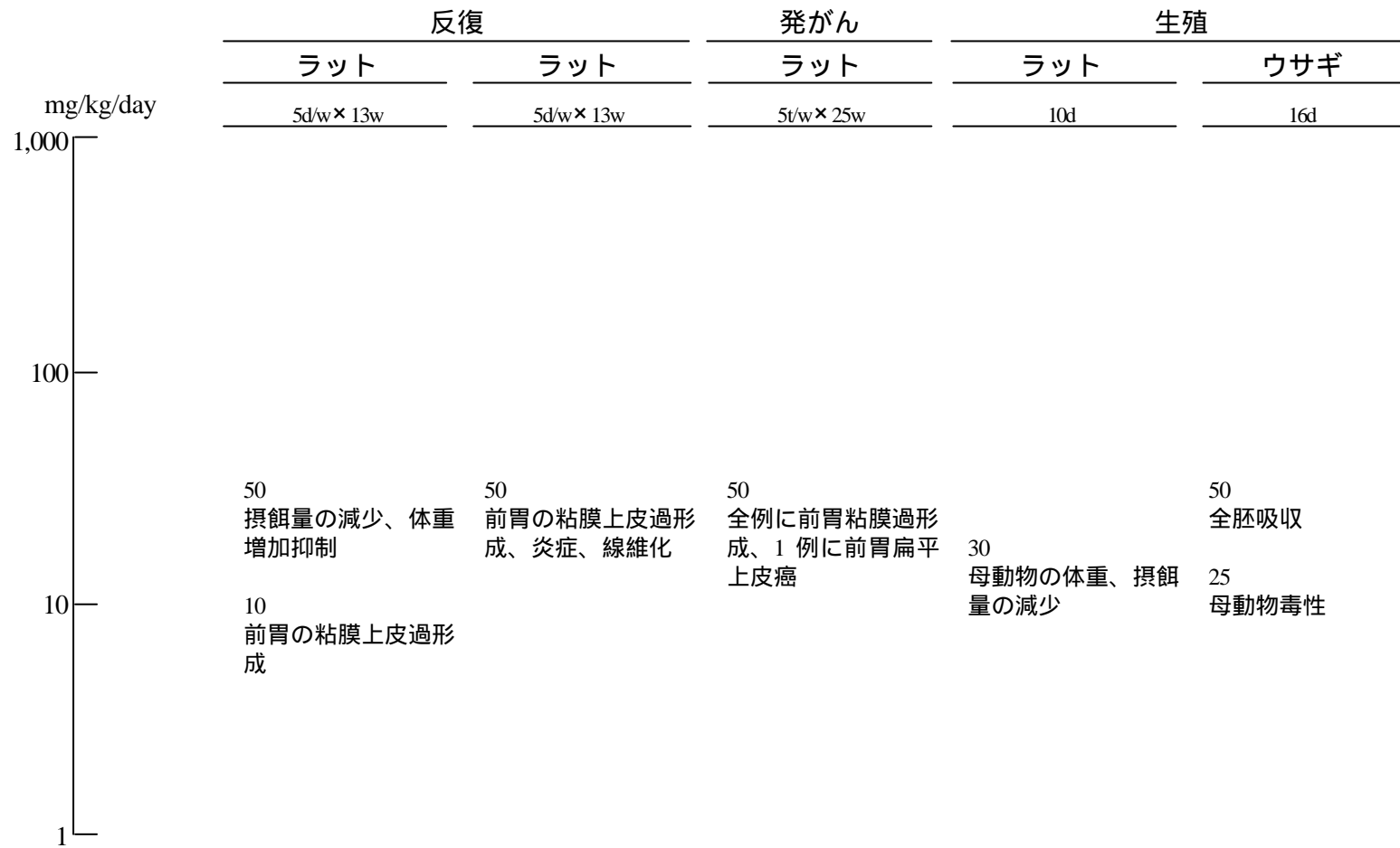
- 1) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
- 2) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU (1995).

ほ乳動物毒性シート (発がん性)

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果 (腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)				文献
ラット (Wistar)	経口 (強制経口 投与)	用量 : 雄 50 mg/kg/day	対照		50 (mg/kg/day)		1), 2), 3)
		投与期間 : 5 回/週 × 25 週間	前胃 扁平上皮癌	0/15	1/15		
ラット (F344)	吸入	用量 : 雌雄 4, 20, 100 ppm (16, 78, 350 mg/m ³)	対照		4 20 100 (ppm)		1)
		投与期間 : 6 時間/日 × 5 日/週 × 104 週間	下垂体 腺腫	16/50	23/50	19/50	

- 引用文献 1) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **71** (1999).
 2) National Toxicology Program (NTP) Technical Report Series, **385** (1992).
 3) IPCS, Environmental Health Criteria, **166** (1995).

ほ乳動物毒性図(経口投与)



ほ乳動物毒性図 (吸入暴露)

