IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.42　Bromoethane(2002)

ブロモエタン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目　次

序　言
1. 要　約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 7
3.1 作業環境での大気モニタリング ---- 7
3.2 生物学的モニタリング ---- 9
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
4.1 自然界での発生源 ---- 9
4.2 生　産 ---- 10
4.3 用　途 ---- 10
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 10
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 11
6.1 環境中の濃度 ---- 11
6.2 ヒトの暴露量 ---- 12
6.2.1 吸入暴露 ---- 12
6.2.2 皮膚暴露 ---- 13
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 13
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 14
8.1 単回暴露 ---- 14
8.1.1 吸　入 ---- 14
8.1.2 経　口 ---- 14
8.1.3 皮　膚 ---- 15
8.2 短期暴露 ---- 15
8.3 中期暴露 ---- 15
8.4 長期暴露と発がん性 ---- 16
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 18
8.5.1 *in vitro* 試験 ---- 19
8.5.2 *in vivo* 試験 ---- 20
8.6 生殖毒性 ---- 20
8.7 刺激と感作 ---- 20
9. ヒトへの影響 ---- 20
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 21
11. 影響評価 ---- 21
11.1 健康への影響評価 ---- 21

11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価 ---------- 21
11.1.2　耐容摂取量･濃度または指針値の設定基準 ---------- 23
11.1.3　リスクの総合判定例 ---------- 24
11.1.4　不確実性 ---------- 24
11.2　環境への影響評価 ---------- 25
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 25

参考文献 ---------- 27

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENT ---------- 35
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 36
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 37

国際化学物質安全性カード
ブロモエタン(ICSC1378) ---------- 40

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.42　ブロモエタン
(Bromoethane)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html
を参照

1. 要　約

ブロモエタンに関する本 CICAD は、英国健康安全管理庁 Health and Safety Executive of the United Kingdom によって作成されたヒトの健康(主として職業性について)に対するレビューに基づくものである(Ryan et al., 1997)。したがって、本文書は職場環境に関連した経路を介する暴露に焦点を当てている。1995 年 9 月の時点において確認されたデータが網羅された。このレビュー完成後に公表された情報を確認するため、さらなる文献の検索を 2000 年 9 月まで行った。Source Document (原資料)のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を Appendix1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix2 に示す。本 CICAD は 2001 年の 10 月 29 日～11 月 1 日にカナダのオタワで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix3 に示す。IPCS が作成したブロモエタンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 1378)(IPCS, 2002)も本 CICAD に転載する。

ブロモエタン(CAS 番号 : 74-96-4)は、無色の液体であり、蒸気は空気より重い。爆発反応が空気および種々の金属の存在で起こることがある。ブロモエタンは酸化剤や強アルカリと激しく反応する。

ブロモエタンの主な用途は化学合成におけるエチル化剤である。

活性炭吸収管と溶媒脱離による大気濃度測定法は 45 mg/m^3(10 ppm)の低濃度まで可能である。低濃度では、公表されている溶媒脱離法の説明にあるような添加回収試験をユーザーが行えば、測定は確実である。熱脱離法と高分子吸着剤が 0.045～45 mg/m^3(0.01～10 ppm)の範囲の濃度測定に有効とされている。ブロモエタンに対する暴露をモニタリングするのに、実証された生物学的モニタリング法は見当たらない。

英国には大気中のブロモエタンに対する職業上の暴露濃度に関するデータがない。したがって、作業現場におけるいくつかのパラメーターから濃度範囲を推定する知識ベースシステム Estimation and Assessment of Substance Exposure(EASE)のモデル(バージョン1)によるコンピュータモデル化暴露データを用いて推定がなされた。化学合成での使用中のブロモエタンの封じ込めにより、作業員の暴露は 8 時間加重平均値 23 mg/m^3(5 ppm)よりも高い可能性はなく、皮膚暴露は 0～0.1 mg/cm^2/日の範囲であることを EASE は予測した。

ブロモエタンへの暴露に関連する主な健康上の懸念は、神経毒性、血液・肝毒性、気道刺激、遺伝物質に対する損傷、および発がん性である。これらの作用を蒙るリスク判定は、用量－反応情報の欠如によって若干複雑になっている。ヒトにおける神経毒性の特徴は本来定性的なものであるが、動物試験はそのような作用が高濃度に暴露した場合のみに見られることを示している。同様に、動物での血液・肝損傷は高濃度暴露でのみ認められている。

ラットでの試験は、450 mg/m^3((100 ppm)以上の濃度に吸入暴露すると呼吸気管に炎症性病変を示し、そして全ての用量で有意な陽性傾向があり、1800 mg/m^3(400ppm)に暴露されたラットでは対照に比べて統計学的有意性に達していた。したがって、無影響量は確定されなかった。

ブロモエタンはエチル化剤であるから、アルキル化剤の場合のように、特に最初の接触部位で遺伝毒性活性を有するものと予測されるであろう。そのような直接作用性の遺伝毒性は細菌およびチャイニ―ズ・ハムスター卵巣細胞での *in vitro* 試験において認められているが、他の関連試験は存在しない。そのため、そのような活性が *in vivo* で示されるか否かを評価することはできない。

吸入による 2 年間の発がん性試験で、子宮腫瘍の用量相関性の増加が雌の B6C3F1 マウスで認められており、このことはこの系の雌マウスでは明らかに発がん活性があることを示している。ラットと雌マウスでの状況はもっとはっきりしていない。最高用量を投与した雌ラットで、少ないけれどもおそらく生物学的に重要な脳腫瘍(グリオーマ)の増加が見られた。ラットでの副腎腫瘍(褐色細胞腫)の増加はあいまいであり、一方、雄マウスにおける肺腫瘍は有意でなかった。このげっ歯類の試験から、無影響量を明確に確認することはできない。暴露の可能性があるヒト集団において、ブロモエタンによるがん誘発性に関するデータは入手されていない。さらに、腫瘍形成の機序は未だ不明である。

全体的に見て、発がん性と遺伝毒性の懸念はあるが、ヒトの健康に対するリスク濃度を確実に定量することは現在のところ可能でない。したがって、暴露濃度を合理的に可能な最低の水準まで低減しなければならない。

ブロモエタンは、蒸気圧が 20℃で 51 kPa であることに基づいて、周辺大気では完全に気相で存在すると予想されている。ブロモエタンは、光化学的に生成されたヒドロキシラジカルとの反応により、平均的環境大気中では比較的緩慢に分解する(推定半減期が約 48 日)と予想されている。塩素ラジカルとの反応に基づくと、ブロモエタンは 1.2 年の大気中寿命がある。

水圏へ放出されると、ブロモエタンは加水分解と蒸発を介して除去されるであろう。水中における加水分解半減期は、35℃で 5 日から、25℃で 21～30 日の範囲に及んでいる。モデル河川とモデル池からの蒸発による 消失の半減期は、それぞれ 3.2 時間と 38.2 時間と推定されている。土壌に放出されると、湿潤土壌状態下では、ブロモエタンは加水分解を受け易いであろう。埋立地の浸出液に検出されることは、環境への浸出が起こり得ることを証明している。ヘンリーの法則定数と比較的高い蒸気圧に基づくと、湿潤・乾燥土壌からの蒸発が起こる可能性がある。ブロモエタンの生分解は、水中並びに土壌中での重要な環境動態であると予想されている。

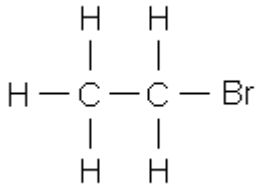
ブロモエタンは褐藻類から放出されるブロモメタン類とブロモクロロメタン類のマイナーな成分であることが分かった。ブロモエタンは化学薬品製造地域近辺で採集された大気試料中に定性的に検出され、都市の埋立地浸出液では 170 mg/L の濃度で検出されている。

水生および陸生生物に対するブロモエタンの影響に関する情報は確認されなかった。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

ブロモエタン(Bromoethane、C_2H_5Br, 分子量 109.0 ; CAS No. 74096-4)は、甘味を有する無色液体である(Ryan et al., 1997)。次ページに化学構造式を示す。エチルブロミド(ethyl bromide)、モノブロモエタン(monobromoethane)、1-ブロモエタン(1-bromoethane)、hydrobromic ether、bromic ether ともいう。

ブロモエタンは大部分の有機溶媒と混和し、水にも溶解する(9.1 g/L)。オクタノール／水分配係数(log K_{ow})は 1.61、蒸気圧は 51 kPa(20℃)、ヘンリー定数は 0.76 kPa·m^3/mol(25℃)、



無次元ヘンリー定数(大気/水分配係数)は 0.31 である(HSDB,2000)。蒸気は空気より重く、空気中常温で、爆発性混合物を形成しやすい。ブロモエタンはすぐれたエチル化剤である。湿気を帯びた条件で、ブロモエタンはわずかに加水分解して、臭化水素酸(hydrobromic acid)とエチルアルコール(ethyl alcohol)を生成する。空気や光に暴露すると、黄色を帯びる。ブロモエタンは酸化剤や強アルカリに激しく反応する。アルカリ金属、アルミニウム、マグネシウム、亜鉛、カルシウムや金属粉末と爆発反応を起こすことがある。

他の物理的・化学的性質については、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 1378)を参照のこと。

ブロモエタンの変換係数(20℃、101.3 kPa)(有効桁数 3):

1 ppm = 4.53 mg/m^3
1 mg/m^3 = 0.221 ppm

3. 分析方法

3.1 作業環境での大気モニタリング

大気中の短期測定用比色管は、市販されている。ブロモメタン(臭化メチル、bromomethane)にたいする Dräger and Sensidyne/Kitagawa 製の比色管の感度は、2～1600 mg/m^3(0.5～400 ppm)である。ブロモエタンの感度は反応試薬により変化し、ブロモメタンより高かったり低かったりする。MSA/Auer 社は、ブロモエタンを 68～1800 mg/m^3(15～400 ppm)の範囲で測定できるトリクロロエタン管を製品化している。

リアルタイムの選択的モニタリングは、赤外線、赤外線光音響、光イオン化、半導体センサーにもとづいた装置で可能である。これらの装置は、赤外探知器に対する水と炭酸ガスのような環境条件からの干渉をうけている。通常、赤外線および光音響検出器は、ブロ

モエタンを 8.0 μm の波長で 4.5 mg/m³(1 ppm)まで測定できる。

大気中のブロモエタンを特異的にモニタリングするには、吸着剤による捕捉と水素炎イオン化検出器付きまたは質量分析計つきガスクロマトグラフィーを用いる。NIOSH 1011(NIOSH, 1994) あるいは OSHA07(OSHA, 1989)の溶媒脱離法にしたがって活性炭吸収管にサンプルを補集する方法である。あるいは、低濃度では、EPA TO-17(EPA, 1998) または MDHS 72(HSE, 1993a)のような簡便法に基づいた熱脱離法を用いることができる。

米国の NIOSH の検証レポート S106(Taylor et al., 1977)は、イソプロパノールで活性炭からブロモエタンを脱離させるとき、45 mg/m³(10 ppm)未満の濃度では 75%の脱離効果を得られないであろうと述べている。種々の高分解能キャピラリーガスクロマトグラフィーカラムが、現在利用可能であり、職業安全衛生局(OSHA)の測定マニュアルは、二硫化炭素：ジメチルホルムアミド＝99:1 の混合物を推奨している(OSHA, 2000)。二硫化炭素の脱離効果に関する詳細は不明である。S106 レポートでは、4 リットルの大気中における測定範囲は、450～2300 mg/m³(100～500 ppm)に相当する。もともとの検証は貯蔵テストをおこなっていないので、採取後活性炭吸収管を 5℃以下に保存し 2 週間以内に分析をおこなうことが望ましい。

MDHS 72 および EPATO-17 に基づいたポンプサンプリング熱脱離法は、Chromosorb106 に吸着したブロモエタンの脱離法として有効性が認められている。その性能は、画期的な試料採取法、感度、脱離率、1～4 週間にわたる保存に関して有効だと認められている(Wassell & Wright, 2001)。本法は 0.045 mg/m³(0.01 ppm)以下の濃度での採取に適している。採取管に吸収されるブロモエタンの上限が約 0.2 mg であることから、45 mg/m³(10 ppm)以上でも採取可能である。したがって、本法は、作業所と環境大気中に一般的にみられる濃度の測定に適している。しかし、NIOSH 1011 の評価に用いられた 450～2300 mg/m³(100～500 ppm)のような比較的高濃度での測定には限界がある。89 mm × 6 mm の試験管中 300 mg の Chromosorb 106 で確実に測定できる体積は、3 リットルである。脱離効率は、95%以上であった。20℃での 1～4 週間保存後の回収率は、95%以上であった。

熱脱離には、他に黒鉛化活性炭および活性炭分子篩のような吸着剤を使うことができる。しかしながらブロモエタンの回収率は評価されていない。類似のブロモメタンを活性炭吸収管で測定した 2 件の試験では、良い結果を得られなかった(Pankow et al., 1998; Wright et al., 1998)。おそらく、ブロモエタンも同様に、分解されやすいのであろう。

溶媒脱離と長期のブロモエタンのモニタリングに適するようつくられた拡散バッジタイプ装置は、3M、SKC および Dräger 社から購入でき、MDHS 88 にも記述がある(HSE, 1933b)。脱離効率に関する同様の限界があてはまるであろう。効率的な採取率は、装置の形状により決まる。したがって、低濃度暴露 8 時間以内の試料採取に限界がある。3M 社によれば、3500 バッチの実験採取率は、336.4 mL/分である。

3.2 生物学的モニタリング

ブロモエタン暴露を評価する有効な生物学的モニタリング法はない。

呼気中のブロモエタンあるいは血清や血液中の無機ブロミドの測定結果をブロモメタンから類推して生物学的モニタリングに利用することができる。二次情報源(IARC, 1991)によると、ラットに経口投与したブロモエタンの約 70%は、変化せず呼気に排出される。

呼気サンプラーは、現在、市販されており、呼気採取によって有効な生物学的モニタリングができる。ほかの小分子ハロゲン化アルカン(例、クロロホルム)から類推して、ブロモエタンの分析は可能であると考えられる(Akrill et al., 2001)。ブロモエタン暴露後のヒト呼気中のブロモエタンレベルに関する情報はみあたらない。

血清、血液、尿中の無機ブロミドを測定する方法は、光学的測定法(Muller et al., 1999)、イオンクロマトグラフィー(Koga et al., 1991)、誘導結合プラズマ質量分析法(Divjak et al., 1999; Elwaer et al., 2000)などである。暴露していないヒトの血清中のブロミドは平均 4～7mg/Ｌであり(Koga et al., 1991; Tanaka et al., 1991; Muller et al., 1999)、田中ら(1991)は 95%信頼限界を 10m g /L と報告している。食事と薬からの摂取は、血液中の無機ブロミド濃度の上昇を引き起こすことがある。ブロモエタン暴露後における血清・血液中のブロミド濃度に関する情報はない。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

Class ら(1986)は、ブロモエタンが北大西洋と南大西洋から収集された褐藻類から放出されたブロモメタンとブロモクロロメタン(bromochloromethane)のなかの少量成分のひとつであること(定量されてないが)を認めた。

4.2 生　産

ブロモエタンは、研究室に供給されるときは、普通、ポリエチレンを内張りしたスチール缶やガラス瓶に保存し輸送される。現在の世界生産量は不明だが 1999 年の日本の生産量は 100 トンと推定される(化学日報社, 2001)。

4.3 用　途

英国ではブロモエタンは主として医薬品工業や農薬製造における化学合成時のエチル化剤として用いられる。ブロモエタン全輸入量の約 2%は、教育機関をはじめとする研究開発に使われている。英国で職業上ブロモエタンに暴露されている人の数は、正確には分からないが、200 人未満と推測される。

ブロモエタンは、通常密封容器にはいっており、充填は真空移行あるいは空気ポンプにより行われる。反応槽に充填、あるいは使用ずみの容器類の清掃および廃棄中に、空気中のブロモエタンにさらされる可能性がある。

5. 環境中の移動・分布・変換

ブロモエタンは、蒸気圧が 51 k Pa(20℃)ということから、周辺大気では完全に気相で存在していると考えられる。ブロモエタンのヘンリー定数は、水 1 L に 9.1 g が溶解することと、25℃における蒸気圧が 62 kPa ということから、0.76 kPa·m^3/mol であると推定できる。このヘンリー定数の値は、環境中の水からの気化が非常に重要であることを示している。モデルの川(風速 3 m/秒で、深さ 1 m の流速が 1 m/秒)からの気化 による消失半減期は 3.2 時間と推定される。モデルの池からは、約 38.2 時間と推定される(HSDB, 2000)。

ブロモエタンの有機炭素分配係数(K_{oc})は、溶解度 9.1g/L および回帰方程式から 29 と推定される。同様に、log K_{ow} 測定値 1.61 から K_{oc} は 179 と推測される。これらの値は、ブロモエタンが中等度から高度の土壌移動性を有することを示している(HSDB, 2000)。

Log K_{ow} が 1.61 ということは、ブロモエタンは生体に蓄積しないことを示唆している(HSDB, 2000)。

光化学的に生産されたヒドロキシラジカルとブロモエタンとの気相反応の速度定数は 0.334×10^{-12} cm^3/分子/秒(25℃)で、その半減期は 1cm^3 あたり 5×10^5 個のヒドロキシラジ

カルをもった空気中における約 48 日に相当する(Atkinson, 1987 ; HSDB, 2000)。ヒドロキシラジカルまたは塩素との反応に基づいたブロモエタンの空気中での寿命は、実験的には、それぞれ、51～73 日および 1.2 年と測定された(Donaghy et al. 1993)。臭化メチル(ブロモメタン)は成層圏のオゾンを減少させることが示されたが、ブロモエタンはヒドロキシラジカルとの反応速度が実質的に速く、実際には半減期が短いので、オゾンを減少させない。

ブロモエタンの加水分解速度は、25℃、pH7 で、2.64 × 10^{-7}/秒であり、これは半減期 30 日に相当する(Mabey & Mill, 1978)。Jeffers と Wolfe(1997)は、25℃および 35℃で、ブロモエタンの半減期をそれぞれ 21 日および 5 日と報告している。

硫化水素(hydrogen sulfide)存在下、還元状態の地下水では、ブロモエタンは、おそらく自然に発生した求核試薬(近くの硫黄や硫化物沈着鉱床にみられる SH イオンのようなもの)と反応して、硫黄を含んだ脂肪族物質を形成すると考えられる(Schwarzenbach et al., 1985)。

細菌の *Xantobacter autotrophicus* と *Acinetobacter* sp.はブロモエタンを単一炭素およびエネルギー源として成長する(Janssen et al., 1985, 1987)。ブロモエタン 100 mg/L と汚泥 30 mg/L をいれて 4 週間、密閉容器でおこなう易生分解試験(OECD 301C)では、ブロモエタンは、13～45%の理論上の生物化学的酸素要求があった(MITI, 1992)。

アンモニアを酸化する細菌 *Nitrosomonas europaea* の懸濁液は、アンモニアを加えた場合、ブロモエタン 1 mg/L の 75%を 24 時間以内に分解し、アンモニアを加えない場合、50%を分解した(Vannelli et al., 1990)。

Freitas dos Santos と Livingston(1997)は、1,2-ジブロモエタンを分解するバイオリアクターから得た混合培地に培養して、保温 2 日間以内にブロモエタン(50 mg/L)の完全な好気的分解(無機化)を観察した。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

ブロモエタンは、米国アーカンソー州のエルドラドおよびマグノリアにある有機臭素化学工場域の付近で捕集された大気試料中に定性的に検出された(DeCarlo, 1979)。それ以上

の詳細は入手できなかった。

Class ら(1986)は、未定量ではあるがブロモエタンが南北大西洋から採取した褐色藻から放出されたブロモメタンやブロモクロロメタンに含まれる微量成分であることを発見した。

Gould ら(1983)は、塩素処理した都市の埋め立て地の浸出水中にブロモエタンを検出した。都市の埋め立て地浸出水におけるブロモエタンの濃度は 170 mg/L と報告されている(Brown & Donnelly, 1988)。

6.2 ヒトの暴露量

空気中のブロモエタンへの職場における暴露濃度に関するデータは入手できない。したがって、以下のセクションでは化学物質暴露の推定と評価(Estimation and Assessment of Substance Exposure[EASE]、version 1)モデルから得たコンピュータモデルの暴露データを使用して述べる。これは職場での暴露データが測定されてない場合に、作業環境暴露を予測する知識ベースのコンピュータシステムである[1]。

ブロモエタンの沸点は、38.4℃である。プロセス容器内の温度が沸点より高いと考えられることから、EASE モデルには 40℃が選択された。

6.2.1 吸入暴露

EASE は 40℃での暴露を、閉鎖系の場合 0～0.45 mg/m^3(0～0.1 ppm)、局所排気装置によるコントロールの場合 450～900 mg/ m^3(100～200 ppm)と想定した。しかし本工場には周知の管理体制が整っているため、暴露は 0 mg/m^3(0 ppm)からおよそ 23 mg/m^3(5 ppm)の範囲に留まると推定され、ドラム缶の清掃およびドラム缶からなんらかの排出があった場合にのみ 23 mg/m^3(5 ppm)になると考えられる。どちらの作業も作業時間全体を占めているわけでなく、8 時間加重平均値は、相応して低くなるであろう。

6.2.2 皮膚暴露

[1] Technical Guidance Document in support of the risk assessment directive(93/67/EEC) for substances notified in accordance with the requirements of Council Directive 67/548/EEC; published May 1994.

直接作業および状況説明から偶発的であると想定される接触レベルでの非拡散的使用に対して EASE は、皮膚暴露を 0～0.1 mg/cm³/日と想定している。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ブロモエタンの毒物動態については、入手できる情報はきわめて少ない。ブロモエタンはマウス、ウサギ、モルモットの肺から速やかに吸収されるが、吸収の程度や経時的変化については、ほとんど報告されていない。また吸収は胃腸管やおそらく皮膚からも起きる。しかし利用できるデータがないので、ブロモエタンがどの程度吸収されるかを定量することは困難である(Schwander, 1936; Miller & Haggard, 1943)。一旦吸収されるとブロモエタンは体内に分布し、少なくともウサギにおいては血液から脳や肝臓に、マウスでは肝臓への分布がみられたが、データは限定されている(Leuze, 1922; Abreu & Emerson, 1949)。ラットに単回経口投与後、吸収されたブロモエタンの多く(70～75%)は呼気、および尿や便から変化せず数時間内に排出されると考えられる。しかしながら排出時間と暴露との相関関係は立証されていない(Miller & Haggard, 1943)。

初期の研究は脱ブロム化とグルタチオン抱合が起きるであろうことを示した(Heppel & Porterfield, 1948; Thomson et al., 1958; Barnsley et al., 1964; Johnson, 1965; Jones, 1973)。最近の研究でブロモエタンがヒト赤血球のライゼート中にあるグルタチオン転移酵素 theta hGSTT1-1 により抱合され得ることを示すことで、これらの知見を裏づけている(Thier et al., 1999)。ある研究はハロアルカンがチトクロム P450 を分解する可能性を示した(Ivanetich et al., 1978)。

ヒトでは短時間の吸入暴露後、ブロモエタンと関連したにんにく臭が呼気から消えるのに数日を要するであろう(von Oettingen, 1937)。血液の臭化物の量が暴露後上昇することが観察されているが、ブロモエタンの気中濃度と血液臭化物の関係についての詳細は不明である(Reznikov, 1945)。重度のブロモエタン中毒の徴候を示す人々で血液や髄液中の臭化物レベルが上昇したことを同レビューは述べている。しかしながら暴露量と体液中の臭化物との量的関係についても詳細は分からない。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

8.1.1 吸 入

単回暴露試験では､各群雌雄 5 匹のマウスとラットにブロモエタンを 0、2800、5700、11000、 23000、45000 mg/m^3(0、625、1250、2500、5000、10000 ppm)の濃度で 4 時間暴露した(Roycroft, 1989)。マウスでは 5700 mg/m^3(1250 ppm)以上で致死が観察されたが、ラットでは 45000 mg/m^3(10000 ppm)でのみ致死が観察された。45000 mg/m^3(10000 ppm)では、致死前の毒性の症状として、呼吸困難、活動過剰、筋肉の協調運動失調がみられた。それ以上の情報は得られていない。これらのデータから算定された 50%致死濃度(LC_{50})はラットに対し 21200 mg/m^3(4681 ppm)、マウスに対し 12300 mg/m^3(2723 ppm)であった。

比較のために、1 時間暴露での LD_{50} 値は、ラットで 122000 mg/m^3(26986 ppm)、マウスで 73500 mg/m^3(16230 ppm)と計算された(MacEwen & Vernot, 1972)。マウスとラットにみられた一次反応は中枢神経系(CNS)の抑制であったが、それ以上の詳細は不明である。著者らは、最高濃度 180000 mg/m^3(40000 ppm)に暴露されたラットと、90000 mg/m^3(20000 ppm)から 57000 mg/m^3(12600 ppm)に暴露されたマウスに下痢が認められたと報告している。用いられた最低濃度はラットで 90000 mg/m^3 [20000 ppm]、マウスで 45000 mg/m^3 [10000 ppm]である。

観察されたその他の LC_{50} 値は 2 時間暴露後ラットでは 53000 mg/m^3(11700 ppm)、マウスでは 36000 mg/m^3(7950 ppm)で､中枢神経系への全般的な障害を伴っている(Izmerov et al. 1977)。

概して報告は不十分だが、マウス、モルモットおよびネコでの初期の研究が吸入によるブロモエタンの毒性を確認している(Müller, 1925; Bachem, 1927; Glaser & Frisch, 1929; Saers & Yant, 1929)。たとえば、モルモットでは毒性の徴候は 45000 mg/m^3(10000 ppm)に暴露後 1 分以内に観察された(Leuze, 1922; Sayers & Yant, 1929; Abreu & Emerson, 1940)。

8.1.2 経 口

ラットの経口投与 LD_{50} は 1350 mg/kg 体重とされ、それ以上の詳細は不明である(Izmerov et al., 1977)が、Miller と Haggard(1943)による別の試験では、オリーブ油に溶かして 1200 mg/kg 体重を経口投与したラットに“重篤な影響”はみられなかった。

8.1.3 皮 膚

Schwander(1936)は、量不明の液体ブロモエタンを一羽のウサギの皮膚に 6 時間直接塗布した試験で、毒性の徴候のないことを報告した。

8.2 短期暴露

14 日間の用量設定試験が F344/N ラットおよび B6C3F 1 マウスで行われた(Roycroft, 1989)。雌雄 5 匹ずつのグループにそれぞれ 0、1100、2300、4500、9000、18000 mg/m^3(0、250、500、1000、2000、4000 ppm)の蒸気を、1 日 6 時間、週 5 日暴露した。9000 および 18000 mg/m^3(2000 and 4000 ppm)に暴露されたすべての動物が致死した。両種の雄は起立困難と呼吸困難を示し、雄のラットには致死前に流涙がみられた。生存動物に体重への有害影響はなかった。上気道および下気道の病理組織検査が 4500 と 9000 mg/m^3(1000 と 2000 ppm)のグループで行われ、急性炎症と軽度から中等度の肺うっ血といったおおむね用量依存性の徴候が認められた。

1 日 15 分で 6 日間、ブロモエタン 8000～25500 mg /m^3(1760～5630 ppm)を暴露されたモルモットは暴露中呼吸困難を示し、6 回暴露後　後肢運動麻痺を発現したが 2 週間以内に回復した(Glaser & Frisch, 1929)。用量反応関係に関する詳細は報告されていない。

8.3 中期暴露

14 週間の吸入試験では、F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスのグループにブロモエタンを 1 日 6 時間、週 1～5 日、合計 65 回暴露した(Roycroft, 1989)。暴露レベルは 0、450、900、1800、3600、7200 mg/m^3(0、100、200、400、800、1600 ppm)であった。すべての動物で剖検がおこなわれたが病理組織診断は 3600 および 7200 mg/m^3(800 および 1600 ppm)暴露のものにのみ行われた。7200 mg/m^3(1600 ppm) のラットおよび 1800 mg/m^3(400 ppm) 以上のマウスが死に至った。

大気濃度 7200 mg/m^3(1600 ppm)ではラットとマウスに神経毒性の臨床徴候と、ラットに中枢神経障害の病理組織学的証拠が認められ、神経毒性の二次作用として両種に大腿の骨格筋肉萎縮を生じた。同じ用量で、雄ラットの精巣、雌ラットおよびマウスの子宮の萎縮が認められ、3600 および 7200 mg/m^3(800 および 1600 ppm)に暴露した雌マウスで卵巣萎縮と黄体数の減少がみられた。膵臓のヘモジデリン沈着および骨髄中の赤芽球細胞の減少は 7200 mg/m^3(1600 ppm)を暴露した雌雄ラットに限られていた。この試験からの無毒性量(NOAEL)はラットで 3600 mg/m^3(800 ppm)、マウスで 900 mg/m^3(200 ppm)であった。

8.4 長期暴露と発がん性

F344/N ラットと B6C3F1 マウスでブロモエタンの 2 年間における発がん研究がおこなわれた(Roycroft, 1989)。この研究で、雌雄各群 49 または 50 匹に大気濃度 0、450、900、1800 mg/m^3(0、100、200、400 ppm)を、1 日 6 時間、週 5 日間、103 または 104 週間暴露した。

ラットの生存率(41～66%)に有意な影響はみられなかった。1800 mg/m^3(400 ppm)を暴露されたマウスに生存率低下(他群の約 72%に比べて 48%)と体重増加量にわずかな減少がみられた。1800 mg/m^3(400 ppm)を暴露された雌ラットには、有意ではないが結膜炎の発生率の上昇がみられた。

ブロモエタンによる慢性炎症の結果、暴露ラットの鼻と肺に肥厚および異形成がみられた。すべての用量で雄ラットの肺胞上皮細胞の肥厚発生率が有意に上昇する傾向を示し、コントロールに比べ 1800 mg/m^3(400 ppm)を暴露されたラットでは統計上有意に達した。このように雄ラットでの発生率はコントロールの 6%から 450、900、1800 mg/m^3(100、200、400 ppm)暴露の 14、15、38%に上昇した。

発生率は、雄ラットに比べて雌ラットではいくらか低く、コントロールで 10%、 450 mg/m^3(100 ppm)で 8%、900 mg/m^3(200 ppm)で 11%であったが、1800 mg/m^3(400 ppm)では 20%と上昇した。鼻の肥厚と異形成の発生率も 1800 mg/m^3(400 ppm)の雌雄ラットで上昇した。肺の炎症増加が 900 mg/m^3(200ppm)、1800 mg/m^3(400 ppm)の雌マウスにみられた。すべての用量レベルで雄ラットに有意にみられた傾向は 450 mg/m^3(100 ppm)という低い濃度でも生物学的に有意な影響がみられたので、無影響量は設定できない。

900、1800 mg/m^3(200、400 ppm)群の雌マウスで肝臓類洞拡張と詳細不明の肝細胞変化巣の発生数の中の増加が観察された。発症率はコントロールと 450 mg/m^3(100 ppm)で４%、900 mg/m^3(200 ppm)で 16%、1800 mg/m^3(400 ppm)で 14%であった。

ラットの病理学検査により、雄に多くみられる副腎のクロム親和性細胞腫の発生数増加が示された。良性および悪性のクロム親和性細胞腫をあわせた発生率はコントロールの 17%から大気中濃度上昇の順に従い、49、36、43%であった(全暴露群でそれぞれ統計的に有意で、全体の傾向としても有意である)。雌ではそれぞれ 4、4、9、10%であった(統計的に有意ではない)。

この実験室で実施された 6 件の研究での未処置雄ラットにみられた腫瘍タイプに対するバックグラウンド率は 6%～45%の範囲で、平均値 19.3%、標準偏差 16.1%であった(Roycroft, 1989)。900 mg/m^3(200ppm)、1800 mg/m^3(400 ppm)の雌に、900 mg/m^3(200 ppm)の雄に単発性の悪性クロム親和性細胞腫が発現した。高くかつばらつきのある過去のバックグラウンド発生率にもかかわらず、これらの結果はクロム親和性細胞腫が暴露に関連して増加したことを示している。

顆粒細胞とグリア細胞から生じた脳腫瘍のラットもみられた。雌ラットのグリオーマ発生率に用量依存性の上昇がみられた。コントロールにはグリオーマはみられなかった。450 mg/m^3(100 ppm)、900 mg/m^3(200 ppm)で 2%、1800 mg/m^3(400 ppm)で 6%の発生が観察された。全米国立毒性計画(NTP)のために実施された過去 6 件の試験では、297 匹の雌コントロールラット中 1 例のグリオーマが観察されたことから(Roycroft, 1989)、ブロモエタン暴露による発生率 6%は生物学的に意味があると考えられる。450 mg/m^3(100 ppm)暴露された雄ラットの脳腫瘍発生率は 12%(6%が顆粒細胞腫瘍、2%がグリオーマ、2%が星状細胞腫瘍、2%が乏突起細胞腫)であったが、高濃度ではそのような増加はなかった。マウスでは脳腫瘍はみられなかった。

ラットではみられなかったが、マウスのすべての暴露群で子宮がんの用量依存性の増加がみられ、2 高用量で統計的に有意であった。コントロールで 4%、450 mg/m^3(100 ppm)、900 mg/m^3(200 ppm)、1800 mg/m^3(400 ppm)ではそれぞれ 8、20、61%の発生率であった。大部分は(子宮頚部)腺がんで、発生率はコントロール、450(100 ppm)、900(200 ppm)、1800 mg/m^3(400 ppm)でそれぞれ 0、4、6、40%であった。

雄マウスにおいては、肺胞・細気管支腺腫およびがんに用量依存性の増加がみられた。コントロール、450 mg/m^3(100 ppm)、900 mg/m^3(200 ppm)、1800 mg/m^3(400 ppm)群における発生率は腺腫で 10、12、16、18%、がんで、4、0、10、12%であった。ラットの呼吸器系には、ほとんど腫瘍がみられず、コントロール群と暴露群に発生率の差はなかった。

子宮腫瘍形成のメカニズムにかかわるホルモンの状態に対するブロモエタンの影響についての研究で(Bucher et al., 1995)、各群 30 匹の月齢 3 ヵ月の未交配雌マウス B6C3F1 群に 1 日 6 時間、21 日間シャム暴露した。その後ひとつの群はブロモエタン 1800 mg /m^3(400 ppm)を 1 日 6 時間、21 日間暴露、コントロール群はフィルター濾過した空気を 1 日 6 時間、21 日間シャム暴露した(他の群は子宮腫瘍の誘導物質であるエチルクロリドを暴露)。暴露前および暴露期間中に膣細胞診を毎日行った。最後のブロモエタン暴露後直ちに、最後の膣細胞診を行い、血液を採取し血清を調製した。すべての動物は剖検し、肝臓、子宮、

下垂体、副腎および卵巣が病理組織学的に検査した。また肝臓と子宮は重量測定した。血清中のエストラジオールとプロゲステロンはラジオイムノアッセイ法により測定した。

これらの実験に加えて、以前の NTP 発がん研究のマウスのコントロール群と高用量群(すなわち 1800 mg/m^3 [400 ppm])12～15 匹のマウスの卵巣の保存されていた顕微鏡用スライドの病理組織学的レビューを行った。ひとつひとつの卵巣について、第二次、第三次卵胞、あるいは黄体の存在の証拠に基づき卵巣機能の評価を行った。暴露群のマウスの卵巣はすべて子宮がんのマウスからであったが、コントロール群のマウスにがんはみられなかった。通常の加齢によるさまざまな変化を避けるため、レビューしたマウスはすべて同年齢のマウスであった。

ブロモエタンは発情周期において、全体的にもまたステージ特異的にもなにも影響をおよぼさなかった。同様にエストラジオールあるいはプロゲステロンの血清濃度について、全体的にも周期のステージ間にもはっきりした差異あるいは傾向が観察されなかった。臓器重量あるいは組織病理学的所見にコントロールと暴露群の相違はなかった。保存されたスライドの観察からコントロールとブロモエタン暴露担がんマウスの間に卵巣形態上の差異は認められなかった。

概して、本研究の結果は少なくとも短期間ではブロモエタンが、雌マウスの性ホルモンの状態に影響するという証拠を提供していない。さらに、以前の発がん性研究時の保存資料のレビューからもブロモエタン暴露による卵巣活性の変化の証拠は得られなかった。

経口または経皮的に投与されたブロモエタンの発がん活性に関するデータはない。

Dipple ら(1981)はフードをつけた雌 CB ラットに 12.5、4.2、1.25 mmol(1362、457、136 mg)ブロモエタン/kg 体重を単回注入投与後、90 週にわたって投与箇所における腫瘍を探した。腫瘍が観察された投与箇所はなかった。

A 系マウスにおける肺がん発生頻度に基づく 24 週スクリーニング分析で、Poirier ら(1975)は各群雌雄各 10 匹にブロモエタン 11、27.5、55 mmol(1200、3000、6000 mg) /kg 体重を 1 週間に 3 回、8 週間にわたって注入した。明らかにあまりに多い注入量なので、編集者に見逃された誤植ではないかという疑問がでてくる。肺がんマウスの比率(雌雄合算の)はコントロールで 34/154、低い注入量で 4/19、中間の注入量で 4/16、高い注入量で 6/19(発生率ではそれぞれ 22%、21%、25%、30%)であった。これらの比較的短期の反復注入では発がん活性は認められなかった。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント

他のアルキル化試薬の既知の反応に基づけば、ブロモエタンは細胞内の高分子を *in vivo* でエチル化することが期待される。

8.5.1　in vitro 試験

種々のネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)株を用いてブロモエタンのさまざまな催奇性試験が行われている。ネズミチフス菌に対しての用量依存反応と、少なくともスコアの倍増は陽性反応の基礎となるものであった。2 件のすぐれた閉鎖系試験において代謝活性化の有無にかかわらず TA1535 および TA100 株に陽性反応が記録されている(Barber et al., 1981; Roycroft, 1989)。TA98 株では両試験で陰性の結果が得られている。Simmon(1981)もまた、TA100 株のみであるが閉鎖系試験でのブロモエタンとの陽性反応を報告した。

ブロモエタンの平板混入法とプレインキュベーション法による試験は閉鎖系試験から得られた結果とかなり一致した結果を生んだ。平板混入法では、アロクロール 1254 で誘導されたラット肝の S9 の存在下で TA98、TA100 および TA104 株において陽性結果を得、また代謝活性化の有無にかかわらず TA97 株においても陽性結果を得た(Strobel & Grummt, 1987)。

ひとつの抄録が、プレインキュベーション試験(60 分)においては TA100 および TA102 株に対する結果は陽性であったと報告している(Simmons et al., 1986)。2 番目の抄録もまた 10 分間のプレインキュベーション後の 2 種の株に陽性反応を記録している(Hughes et al., 1987)。Haworth ら(1983)は TA98、TA100、TA1535、および TA1537 株においてブロモエタン 20 分間のプレインキュベーション後、陰性反応を得ていた。彼らが述べているプレインキュベーション法は開放容器が用いられた可能性を示す。これがブロモエタンを逃がし実際の濃度を減少させ、結果として偽陰性反応が生じた可能性がある。

以上の結果は、ブロモエタンがサルモネラ菌に対し直接的な催奇性があることを示している。

ブロモエタンの *in vitro* の哺乳動物細胞における遺伝毒性の研究は、一報のみ入手可能である(Loveday et al., 1989)。この試験では、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用い、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)に限界可溶度 1 mg/ml まで溶かしたブロモエタンの染色体異常誘発および姉妹染色体交換(SCE)誘導の可能性を調べた。この濃度では

細胞死の証拠は見られなかった。

染色体異常誘発試験において、細胞は 8 時間外部代謝活性化系非存在下ブロモエタンに暴露され 2 時間後に採取された。暴露時間が細胞周期をすべてカバーしていない可能性がある。ラット肝 S9 共存下の細胞は 2 時間暴露され 10 時間後採取された。ブロモエタンは 1 mg/ml までのどの濃度でも、これらの試験条件下で細胞に何ら染色体異常の発生率上昇を誘導しなかった。

SCE 誘導能はアロクロール 1254 誘導ラット肝 S9 の非存在下 26 時間または存在下 2 時間細胞を処理して調べられた。S9 で処理された細胞はさらに 24 時間培養したので両細胞は実験開始 26 時間後に採取された。染色体あたりの SCE 数においても細胞あたりの SCE 数においても、S9 有無にかかわらず用量依存性の増加がみられた。コントロールに比べて、非代謝活性化条件において細胞あたり SCE 数は、1.75 から 3.7 倍増加しているが、代謝活性化条件においては、陽性と考えられるほどの増加はみられなかった。

ブロモエタンを最大 8.2 mmol/L(0.9 mg/mL)まで含む溶液を用いた雄 Berlin K ショウジョウバエへの伴性劣性致死試験は、陰性の結果であった(Vogel & Chandler 1974)。

8.5.2 in vivo 試験

動物やヒトに関する *in vivo* での遺伝毒性データは入手できない。

8.6 生殖毒性

ブロモエタンを使用した正式な生殖毒性試験は動物ではこれまで行われてない。しかし、7200 mg/m^3(1600 ppm)を 14 週間暴露されたすべての雄ラットに重度の精巣萎縮がおきていることから、雄の受精率に影響があることを示している可能性がある。マウスに、1800 mg bromoethane/m^3(400 ppm)短期間暴露しても性周期あるいは性ホルモンになんら影響はなかった(Bucher et al., 1995)(詳細は§8.4 参照)。

発生毒性に関するデータは入手できない。

8.7 刺激と感作

実証されていない二次資料がブロモエタンはウサギの眼および皮膚を刺激すると示唆しているが、詳細は得られていない(Torkelson & Rowe, 1981)。反対に密閉チャンバ内でブ

ロモエタン液に 6 時間連続的に暴露された 1 羽のウサギの皮膚に刺激症状がみられなかった(Schwander, 1936)。長期の動物実験から得られた証拠によると、ブロモエタン蒸気は眼を刺激する可能性が示めされている(Roycroft, 1989)。ブロモエタンが皮膚あるいは呼吸アレルギーを引き起こすか否かについての動物試験の情報は得られていない。

9. ヒトへの影響

ヒトに利用できる唯一の情報は、一般的には定量されていないが高濃度のレベルで暴露された急性毒性に関するものである。ブロモエタン急性毒性の場合にみられる影響は、高濃度ブロモエタンへの単回暴露動物実験でみられる影響に似ており、死にいたる昏睡などがある(von Oettingen, 1937; Reznikov, 1945)。二次資料はブロモエタンに暴露されたヒトで神経毒性が誘導された可能性を示している(Scherbatscheff, 1902; Anon, 1990)。少なくとも 29000 mg/m^3(6500 ppm)の暴露で急速に眼が刺激されることが報告されている(Sayers & Yant, 1929)。しかし皮膚、眼、気道への刺激あるいは皮膚脱脂などに関する他のデータはない。ブロモエタンがアレルギー性の皮膚病あるいは喘息の誘引となるか否かについての情報は入手できない。

ヒトに繰り返し暴露した場合の影響やブロモエタンに暴露したヒト集団における発がん性や遺伝毒性に関する情報は得られていない。

ブロモエタンに暴露したヒト集団が生殖に有害な影響を受けるかどうかに関する情報は入手できない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

水生生物および陸生生物へのブロモエタンの影響 に関連のある報告は確認されていない。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ブロモエタンの毒物動態に関してはほとんど情報がない。ブロモエタンは肺から速やかに吸収される。吸収はまた胃腸管とおそらく皮膚からも生じるが、入手できるデータがほとんどないためどの程度ブロモエタンが吸収されるかを定量するのは困難である。ひとたび吸収されるとブロモエタンは体内にひろく分布される。吸収されたブロモエタンの排出時間と暴露との関係は立証されていないが､ほとんどが数時間以内にそのまま排出される。ひとたび体内に入ると脱ブロム化とグルタチオン抱合が生じる。

単回暴露をうけた動物の毒性徴候は中枢神経系抑制と似ている。4 時間吸入暴露後の LC_{50} 値はマウスで 12300 mg/m^3(2723 ppm)、ラットで 21200 mg/m^3(4681 ppm)であると報告されている。経口投与の LD_{50} はラット体重 1ｋg あたり 1350 mg であると報告されている。ヒトで入手可能な唯一の情報は高濃度ではあるが一般的には定量されてない暴露レベルでの急性毒性に関連している。急性毒性の場合にみられる影響は、動物への単回の高濃度暴露の場合に類似している。二次資料はブロモエタンに暴露したヒトに神経毒性が生じたことを示している。

検証されていない二次情報によるとブロモエタンはウサギの眼や皮膚を刺激する可能性があるとのことだが、別の試験では刺激は観察されていない。長期間の試験からの証拠とヒトでの 1 報からの証拠は、ブロモエタン蒸気が眼を刺激することを示している。ヒトでの経験あるいは動物試験からもブロモエタンが皮膚あるいは呼吸アレルギーの誘引になるか否かについての情報を入手できない。

短期暴露による影響がラットおよびマウスに 1100～18 000 mg/m^3(250～4000 ppm)を 14 日間吸入させる用量設定試験によって調べられた。9000 mg/m^3(2000 ppm)を超える暴露では致死であった。上下気道の病理組織検査が 4500 および 9000 mg/m^3(1000 および 2000 ppm)吸入群について行われ、急性炎症の徴候が明らかにされた。

ヒトに対するブロモエタン反復暴露による影響に関する情報は入手できない。14 週間の吸入試験において、ラットは 7200 mg/m^3(1600 ppm)で、マウスは 18000 mg/m^3(400 ppm)以上で致死した。7200 mg/m^3(1600 ppm)では、ラットとマウスに神経毒性の臨床症状、ラットの中枢神経病変の組織病理学的証拠、両種に神経毒に続発する大腿骨格筋の萎縮が現れた。同じ用量でラットの雄と雌でそれぞれ精巣と子宮の萎縮、3600 および 7200 mg/m^3(800 および 1600 ppm)の両濃度で雌のラットの卵巣サイズと黄体数の減少が認められた。脾臓のヘモジデリン沈着および骨髄の造血細胞枯渇は 7200 mg/m^3(1600 ppm)の雌雄ラットにのみ認められた。これらの 14 週間吸入暴露試験の無毒性量(NOAEL)はラットで 3600 mg/m^3(800 ppm)、マウスで 900 mg/m^3(200 ppm)であった。2 年間の試験で、

暴露ラットの鼻や肺にブロモエタンによる慢性炎症が認められた。本試験の全用量で雄ラットに顕著な陽性傾向があったことから、本試験の最低濃度 450 mg/m^3(100 ppm)でも生物学的に有意な変化を引き起こす可能性が示された。したがって無影響量を設定できない。経口あるいは経皮反復暴露に関する情報は入手できなかった。

2 年間の吸入発がん試験では、B6C3F1 雌マウスに子宮がんの用量依存的増加が認められ、このことはこの系の雌マウスでは明らかな発がん活性があることを示している。ラットや雄マウスでは、雌マウスほど明らかではない。わずかではあるが、かなり生物学的に重要な脳腫瘍(グリオーマ)発症増加が最高用量を投与された雌マウスにみられた。ラットにおける副腎腫瘍(クロム親和性細胞腫)発症増加に関する証拠は疑わしいが、雄のマウスにおける肺がんも有意であるとはいえない。ブロモエタンに暴露された可能性のあるヒト集団に、がんが引き起こされたか否かのデータは入手できていない。

アルキル化試薬であることから予測されるように、ブロモエタンは細菌に直接作用する変異原である。また代謝活性化されてない条件下でチャイニーズハムスターの卵巣細胞に姉妹染色分体交換(SCE)を誘発した。*in vitro* の染色体異常誘発性や *in vivo* の遺伝毒性の十分なデータはない。

ブロモエタンを用いた生殖毒性の研究は正式に行われていない。しかし、7200 mg/m^3(1600 ppm)を 14 週間暴露したときすべての雄ラットに重度の精巣萎縮が起きたことは雄の受精能への影響の可能性を示している。前述のように 1800 mg/m^3(400 ppm)のブロモエタンを雌マウスに短期暴露した場合、性周期あるいは性ホルモンにはなんら影響はなかった。ブロモエタンを暴露されたヒトの生殖に影響があるのかどうかといった情報は入手できない。

11.1.2 耐容摂取量･濃度または指針値の設定基準

化学合成時にブロモエタン暴露に関わるおもな健康上の懸念は、神経毒、血液毒、肝毒性、気道刺激、遺伝物質の損傷、発がん性に対してである。これらを引き起こすリスクを判定することは用量反応の情報の不足からいささか複雑化している。ヒトでの神経毒性に関する記述は本質的に定性的であるが、動物試験はそのような影響が高濃度暴露後のみにみられることを示している。同様に動物での血液学的・肝臓損傷が高濃度暴露でのみ観察されている。

ラットでの吸入暴露試験では、気道の炎症性病変が 450 mg/m^3(100 ppm)以上のすべての濃度でかなりの陽性傾向でみられ、1800 mg/m^3(400 ppm)ではコントロールに比べて統

計有意に達したことが示された。したがって無影響量は不明確であった。

ブロモエタンはエチル化試薬であるので他のアルキル化試薬と同様、とくに最初の接触部位に遺伝毒性作用をもっていることが想定される。このような直接作用する遺伝毒性は *in vitro* で細菌やチャイニーズハムスター卵巣細胞に観察されているが、関連する研究がほかになく、そのような活性作用が *in vivo* で発現されるか否かを評価できない。

ブロモエタンを 1800 mg/m^3(400 ppm)吸入させた雌ラットにおいてグリオーマが増加したが、900 mg/m^3(200 ppm)で増加しなかったことはおそらく生物学的に重要であった。マウスにおける子宮がん発生率は、900 mg/m^3(200 ppm)まで統計的有意性に達しなかったが、試験した最低用量で上昇した。同様に、すべての用量レベルで雄ラットに暴露関連のクロム親和性細胞腫が生じたが、コントロールの高いバックグラウンド発生率が説明を不確かなものとした。これらの理由により無影響量をはっきり確認することはできなかった。腫瘍形成のメカニズムは不明のままである。

11.1.3　リスクの総合判定例

発がん性および遺伝毒性の可能性のある化学物質により提起されるヒトの健康へのリスクを評価するためには、多数の異なったアプローチがあると認識されている。自治体によっては、化学物質のリスクを総合判定するためのモデルが複数あり、それらは優先順位の設定に役に立っている。

例としてここで選択されたシナリオは英国での職業性暴露である。このシナリオにおいては、化学合成時に用いるブロモエタンは封じ込められているため、作業員暴露は 8 時間加重平均値 23 mg/m^3(5 ppm)より低いと推定される。皮膚暴露による顕著な身体負荷はないと考えられる。したがって、動物実験から得られた情報にもとづいた最良の予測によると、2300 mg/m^3(500 ppm)以上のブロモエタンを繰り返し吸入させてみられた神経系および血液系あるいは肝臓への障害を発現させたリスクは非常に少なく、懸念には及ばないであろう。

げっ歯類に 2 年間繰り返し吸入させて気道障害を引き起こす最低濃度は 450 mg/m^3(100 ppm)であった。予想される職業性暴露レベルはこれよりかなり低いので、有害影響は起こりそうもなく、有害影響に関して懸念することはほとんどない。

発がんと遺伝毒性のリスクに対しては、状況ははっきりしていない。げっ歯類での発がん試験では、腫瘍形成を起こさないレベルを確認することはできなかった。化学合成作業

時のブロモエタン暴露を上述のように制御したとしても、発がんのリスクはあるであろうし、全体の状況は明確ではない。

概して発がんと遺伝毒性への懸念があっても、ヒトの健康に対するリスクのレベルを確実に数値で表すには現状では不可能である。したがって無理なく実施できる範囲でできるだけ暴露レベルを低くするべきである。

11.1.4 不確実性

職業性暴露データを入手できてない。そこでモデリングに基づいて暴露を推定する。現在、職業上のリスク評価は限られている。ブロモエタンの毒物動態学に関するデータは非常に限定されており、吸収、代謝あるいは分布についてはほとんど知られていない。こういったデータがあれば、毒物学的プロフィルを決定するのに有用である。

ラットでの試験で、450 mg/m^3(100 ppm)以上を 2 年間反復吸入すると、気道に病変が起きることが示された。450 mg/m^3(100 ppm)は試験した最低用量であるので、これらの病変がもっと低い用量の暴露で観察されるがどうかわからない。したがって化学合成時にブロモエタンに暴露した場合､この病変がヒトに発現するリスクを評価することは難しい。

遺伝毒性の可能性に関しては、化学合成時のブロモエタンが遺伝毒的傷害を引き起こすというリスクを示すかどうかを総合判定するのを困難にするたくさんの重要な不確実な点がある。ブロモエタンはエチル化剤であるため、ほかのアルキル化剤と同様に、とくに初めに接触した部位に遺伝毒性をもつことが予想される。そのような直接的に作用する遺伝毒性は細菌や *in vitro* チャイニーズハムスター卵巣細胞に観察されているが、関連する研究はほかにない。したがってそのような毒性が *in vivo* で発現するかどうか評価することは不可能である。概してそのようなリスクの存在を否定することはできないが、この物質の遺伝毒性に関する情報が不足しているため、そのような毒性が作業員に表れるリスクの有意義な評価をすることは不可能である。職業性暴露の明確なデータの不足によって、問題はさらに複雑になっている。

動物における腫瘍形成メカニズムについては明らかでない。2 年間の吸入試験で子宮がんの用量依存的増加が B6C3F1 マウスに観察された。これはこの系の雌における明らかな発がん性を示している。さらに少ないがおそらく生物的に重要な脳腫瘍(グリオーマ)の増加が 1800 mg/m^3(400 ppm)という最高用量を投与された雌ラットにみられた。ブロモエタンの *in vivo* 試験は行われていないが、そのアルキル化活性ゆえに、接触部位でのみ遺伝毒性をもつことが予測される。この前提に基づくと、接触部位から離れたところでの腫瘍

発生は遺伝毒性のメカニズムが関与していないことを示している。子宮がんが明らかに増加し、さらにクロム親和性細胞腫も増加した可能性があることから内分泌不均衡が疑われる。さらなる関連情報が欠如しているので、確固たる結論をだすことはできない。

暴露した可能性のあるヒトへのブロモエタンの発がん活性に関するデータがないため、げっ歯類の腫瘍とヒトの腫瘍の関連についてかなりの不確実性が残る。

11.2　環境への影響評価

環境性暴露に関するデータが非常に限られており、環境への影響に関する情報も不足しているため、ブロモエタンの環境への影響を評価することはできない。

12.　国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC)は“ブロモエタンの発がん性に対する実験動物での証拠は限定されたものである”と結論した。その総合的な評価は“ブロモエタンはヒトに発がん性を分類できていない(グループ 3)”ということである(IARC, 1999)。

REFERENCES

Abreu B, Emerson G(1940) Difference in inorganic bromide content of liver after anaesthesia with saturated and unsaturated brominated hydrocarbons. *University of California Publications in Pharmacology*, 25:313–319.

Akrill P, Scott R, Cocker J(2001) *Breath analysis to assess exposure to trihalomethanes in drinking water.* Poster presented at the 4th Agilent Technologies Environmental Mass Spectrometry meeting, Chester, 28–29 June 2001.

Anon(1990) Notice of intended change — ethyl bromide. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 5:634–639.

Atkinson R(1987) A structure–activity relationship for the estimation of rate constants for the gas-phase reactions of OH radicals with organic compounds. *International Journal of Chemical Kinetics*, 19:799–828.

Bachem C(1927) Contribution to the toxicology of the alkyl halides. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 122:73–76.

Barber E, Donish W, Mueller K(1981) Procedures for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Mutation Research*, 90:31–48.

Barnsley E, Thonison A, Young L(1964) Biochemical studies of toxic agents. 15. The biosynthesis of ethylmercapturic acid sulphoxide. *Biochemistry Journal*, 90:588–596.

Brown KW, Donnelly KC(1988) An estimation of the risk associated with the organic constituents of hazardous and municipal waste landfill leachates. *Hazardous Waste & Hazardous Materials*, 5(1):1–30.

Bucher J, Morgan D, Adkins B, Travlos G, Davis B, Morris R, Elwell M(1995) Early changes in sex hormones are not evident in mice exposed to the uterine carcinogens chloroethane and bromoethane. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 130:169–173.

Chemical Daily Co. Ltd.(2001) *13901 chemical products*. Tokyo, The Chemical Daily Co. Ltd., p. 864(ISBN 4-87326-352-2 C3543).

Class T, Kohnle R, Ballschmiter K(1986) Chemistry of organic traces in air. VII: Bromo- and bromochloromethanes in air over the Atlantic Ocean. *Chemosphere*, 15(4):429–436.

DeCarlo VJ(1979) Studies on brominated chemicals in the environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 320:678–681.

Dipple A, Levy L, Lawley P(1981) Comparative carcinogenicity of alkylating agents: Comparisons of a series of alkyl and aralkyl bromides of differing chemical reactivities as inducers of sarcoma at the site of single injection in the rat. *Carcinogenesis*, 2:103–107.

Divjak B, Novic M, Goessler W(1999) Determination of bromide, bromate and other anions with ion chromatography and an inductively coupled plasma mass spectrometer as element-specific detector. *Journal of Chromatography A*, 862:39–47.

Donaghy T, Shanahan I, Hande M, Fitzpatrick S(1993) Rate constants and atmospheric lifetimes for the reactions of OH radicals and Cl atoms with haloalkanes. *International Journal of Chemical Kinetics*, 25:273–284.

Elwaer AR, McLeod CW, Thompson KC(2000) On-line separation and determination of bromate in drinking waters using flow injection ICP mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 72:5725–5730.

EPA(1998) *Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air*, 2nd ed. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Center for Environmental Research Information(TO-17).

Freitas dos Santos LM, Livingston AG(1997) Mineralisation of 1,2-dibromoethane and other brominated aliphatics under aerobic conditions. *Water Science and Technology*, 36(10):17–25.

Glaser E, Frisch S(1929) The effect of technically and hygienically important gases and vapours upon the organism: brominated hydrocarbons of the aliphatic series. *Archives of Hygiene*, 101:48–64.

Gould JP, Ramsay RE, Giabbai M, Pohland FG(1983) Formation of volatile haloorganic compounds in the chlorination of municipal landfill leachates. In: Jolley

RL, Brungs WA, Cotruvo JA, Cumming RB, Mattice JS, Jacobs VA, eds. *Water chlorination: Environmental impact and health effects. Volume 4.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers, pp. 525–539.

Haworth S, Lawlar T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E(1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis,* 5(Suppl. 1):3–142.

Heppel L, Porterfield V(1948) Enzymatic dehalogenation of certain brominated and chlorinated compounds. *Journal of Biological Chemistry,* 176:763–769.

HSDB(2000) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, US National Library of Medicine. SilverPlatter International Chem-Bank CD ROM.

HSE(1993a) MDHS 72: Laboratory method using pumped solid sorbent tubes, thermal desorption and gas chromatography. In: *Methods for the determination of hazardous substances: Volatile organic compounds in air.* Sudbury, Suffolk, HSE Books(ISBN 0 11 885692 8).

HSE(1993b) MDHS 88: Laboratory method using diffuse samplers, solvent desorption. In: *Methods for the determination of hazardous substances: Volatile organic compounds in air*. Sudbury, Suffolk, HSE Books(ISBN 0 7176 2401 3).

Hughes T, Simmons D, Monteith L, Myer L, Claxton T(1987) Mutagenicity of 31 organic compounds in a modified preincubation Ames assay with *Salmonella typhimurium* strains TA 100 and TA 102. *Environmental Mutagenesis,* 9(Suppl. 8):49.

IARC(1991) Bromoethane. In: *Chlorinated drinking water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 299–314(IARC Monographs, Volume 52).

IARC(1999) Bromoethane. In: *Re-evaluation of some organic chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1305–1307(IARC Monographs, Volume 71, Part 3).

IPCS(2002) *International Chemical Safety Card — Bromoethane.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety(ICSC 1378).

Ivanetich K, Lucas S, Marsh J, Ziman M, Katz I, Bradshaw J(1978) Organic compounds. Their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug metabolising enzymes *in vitro*. *Drug Metabolism and Disposition*, 6:218–225.

Izmerov N, Sanotsky I, Siderov K(1977) *Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure*. Meditsina Publishers [translated under joint USSR/UNEP/IRPTC Project "Control of Hazards Posed by Chemicals to Human Health and the Environment"].

Janssen DB, Scheper A, Dijkhuizen L, Witholt B(1985) Degradation of halogenated aliphatic compounds by *Xanthobacter autotrophicus* GJ10. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(3):673–677.

Janssen DB, Jager D, Witholt B(1987) Degradation of *n*-haloalkanes and alpha, omega-dihaloalkanes by wild-type and mutants of *Acinetobacter* sp. GJ70. *Applied and Environmental Microbiology*, 53(3):561–566.

Jeffers PM, Wolfe NL(1997) Hydrolysis of methyl bromide, ethyl bromide, chloropicrin, 1,4-dichloro-2-butene, and other halogenated hydrocarbons. *Fumigants*, 652:32–41.

Johnson MK(1965) The influence of some aliphatic compounds on rat liver glutathione levels. *Biochemical Pharmacology*, 14:1383–1385.

Jones A(1973) The metabolism of biological alkylating agents. *Drug Metabolism Reviews*, 2:71–100.

Koga M, Hara K, Hori H, Kodama Y, Okubo T(1991) [Determination of bromide ion concentration in urine using a headspace gas chromatography and an ion chromatography — biological monitoring for methyl bromide exposure.] *Journal of University of Occupational and Environmental Health*, 13:19–24(in Japanese).

Leuze E(1922) The theory of anaesthesia: The distribution of inhalation anaesthetics in the body. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 92:145–165.

Loveday K, Lugo M, Resnick M, Anderson B, Zeiger E(1989) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese harnster ovary cells *in vivo*. 2. Results with 20 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13:60–94.

Mabey W, Mill T(1978) Critical reviews of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 7:383–415.

MacEwen J, Vernot E(1972) *Toxic Hazards Research Unit annual technical report: 1972.* Joint NASA/USAF study sponsored by Aerospace Medical Research Laboratory, Airforce Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, OH, pp. 55–58(Reference No. TR-72-62).

Miller D, Haggard H(1943) Intracellular penetration of bromide as a feature in the toxicity of alkyl bromides *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology,* 25:423–433.

MITI(1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan.* Compiled under the supervision of Chemical Products Safety Division, Basic Industries Bureau, and Ministry of International Trade & Industry, Japan. Edited by Chemicals Inspection & Testing Institute. Published by Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center.

Müller J(1925) Comparative investigations of the narcotic and toxic effects of certain hydrocarbon halides. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 109:276–294.

Muller M, Reinhold P, Lang M, Zeise M, Jurgens U, Hallier E(1999) Photometric determination of human serum bromide levels — a convenient biomonitoring parameter for methyl bromide exposure. *Toxicology Letters*, 107:155–159.

NIOSH(1994) Method 1011: Ethyl bromide. In: *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

OSHA(1989) Method 07: Organic vapours. In: *Analytical methods manual*. Washington, DC, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.

OSHA(2000) *Chemical sampling information: Ethyl bromide*. Washington, DC, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration(http://www.osha-slc.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_240100.html).

Pankow JF, Luo W, Isabelle LM, Bender DA, Baker RJ(1998) Determination of a wide range of volatile organic compounds in ambient air using multisorbent adsorption/thermal desorption and gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 70:5213–5221.

Poirier L, Stoner G, Shinuffi M(1975) Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumour response in strain A mice. *Cancer Research*, 35:1411–1415.

Reznikov A(1945) Toxicity of ethyl bromide. *Pharmacology and Toxicology(Moscow)*, 8:58–59.

Roycroft J(1989) *Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ethyl bromide*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program(NIH Publication No. 90-281-8).

Ryan E, Rajan B, Evans S, Widdowson E(1997) *Bromoethane risk assessment document EH 72/3*. Sudbury, Suffolk, HSE Books(ISBN 0 7176 1357 7).

Sayers R, Yant W(1929) *Physiological response attending exposure to vapours of methyl bromide, methyl chloride, ethyl bromide and ethyl chloride*. Washington, DC, US Government Printing Office, Treasury Department, US Public Health Service(Public Health Bulletin No. 185).

Scherbatscheff D(1902) On the effects and after effects of ethylene bromide and ethyl bromide. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 47:1–8.

Schwander P(1936) The diffusion of halogenated hydrocarbons through the skin. *Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 7:109–116.

Schwarzenbach RP, Giger W, Schaffner C, Wanner O(1985) Groundwater contamination by volatile halogenated alkanes: Abiotic formation of volatile sulfur compounds under anaerobic conditions. *Environmental Science and Technology*, 19:322–327.

Simmon V(1981) Applications of the *Salmonella*/microsome assay. In: Stich HF, San RHC, eds. *Short term tests for chemical carcinogens.* New York, NY, Springer, pp. 120–126(ISBN 0-387-90496-4).

Simmons D, Monteith L, Hughes T, Claxton L(1986) Effect of preincubation time on mutagenic activity in the Ames/*Salmonella* assay. *Environmental Mutagenesis,* 8(Suppl. 6):78.

Strobel K, Grummt T(1987) Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water. 3. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 15:101–128.

Tanaka S, Abuku S, Seki Y, Imamiya S(1991) Evaluation of methyl bromide exposure on the plant quarantine fumigators by environmental and biological monitoring. *Industrial Health*, 29:11–21.

Taylor DG, Kupel RE, Bryant JM(1977) *Documentation of NIOSH validation tests*. Cincinnati, OH, Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health(Publication No. 77-185).

Thier R, Wiebel FA, Bolt HM(1999) Differential substrate behaviours of ethylene oxide and propylene oxide towards human glutathione transferase theta hGSTT1-1. *Archives of Toxicology*, 73:489–492.

Thomson A, Maw G, Young L(1958). Ethylmercapturic acid and its formation *in vivo*. *Biochemistry Journal*, 69:23.

Torkelson T, Rowe V(1981) Halogenated aliphatic hydrocarbons containing chlorine, bromine and iodine. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. Volume 2B. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 3433–3601.

Vannelli T, Logan M, Arciero DM, Hooper AB(1990) Degradation of halogenated aliphatic compounds by the ammonia-oxidizing bacterium *Nitrosomonas europaea*. *Applied and Environmental Microbiology*, 56(4):1169–1171.

Vogel E, Chandler J(1974) Mutagenicity testing of cyclanate and some pesticides in *Drosophila melanogaster. Experientia*, 30:612–623.

von Oettingen W(1937) The halogenated hydrocarbons: Their toxicity and potential dangers. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology,* 19:391–393.

Wassell SG, Wright MD(2001) *Backup data report: Validation of sampling bromoethane in air onto Chromosorb traps*. Sheffield, Health and Safety Executive, Health and Safety Laboratory(Report OMS/01/03).

Wright MD, Plant NT, Brown RH, De Graffe I(1998) Storage stability study of TO-14 compounds on single and multi-bed thermal desorption tubes. In: *Measurement of toxic and related air pollutants. Volume 1.* Proceedings of the International Symposium on Measurement of Toxic and Related Air Pollutants, 1–3 September 1998, Cary, NC. Pittsburgh, PA, Air and Waste Management Association, pp. 550–566(ISBN 0 923204 15 6).

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT

Ryan E, Rajan B, Evans S, Widdowson E(1997) ***Bromoethane risk assessment document EH 72/3.*** **Sudbury, Suffolk, HSE Books(ISBN 0 7176 1357 7)**

The authors' draft version is initially reviewed internally by a group of approximately 10 Health and Safety Executive experts, mainly toxicologists, but also experts from other relevant disciplines, such as epidemiology and occupational hygiene. The toxicology section of the amended draft is then reviewed by toxicologists from the United Kingdom Department of Health. Subsequently, the entire criteria document is reviewed by a tripartite advisory committee to the United Kingdom Health and Safety Commission, the Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals(WATCH). This committee comprises experts in toxicology and occupational health and hygiene from industry, trade unions, and academia.

The members of the WATCH committee at the time of the peer review were:

Mr S.R. Bailey(Independent Consultant)

Professor J. Bridges(University of Surrey)

Dr A. Hay(Trades Union Congress)

Dr L. Levy(Institute of Occupational Health, Birmingham)

Mr A. Moses(Independent Consultant)

Mr J. Sanderson(Independent Consultant)

Dr M. Sharrat(Health and Safety Executive nominee)

Dr A.E. Smith(Confederation of British Industry)

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on bromoethane was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine(BgVV), Berlin, Germany

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

P.I. Rabbani, Division of Risk Assessment, US Food and Drug Administration, Washington, DC, USA

K. Victorin, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

M. Warholm, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umvelt und Gesundheit, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Ottawa, Canada,

29 October – 1 November 2001

Members

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA(*teleconference participant*)

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University(formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA(*Chairman*)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom(*Vice-Chairman*)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom(*Co-Rapporteur*)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany(*Co-Rapporteur*)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme(NICNAS), Sydney, Australia

Representative of the European Union

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

Observers

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

臭化エチル

ICSC番号:1378

臭化エチル
BROMOETHANE
Ethyl bromide
CH_3CH_2Br / C_2H_5Br
分子量:109.0

CAS登録番号:74-96-4
RTECS番号:KH6475000
ICSC番号:1378
国連番号:1891
EC番号:602-055-00-1

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発			
身体への暴露		作業環境管理を厳密に！	いずれの場合も医師に相談！
吸入	嗜眠、意識喪失。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	痛み、発赤。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・すべての発火源を取り除く。 ・換気。 ・漏れた液を密閉式の金属容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・耐火設備(条件)。 ・混触危険物質から離しておく。 ・涼しい場所。 ・乾燥。 ・密封。 ・床面に沿って換気。	・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・EU分類 記号 : F, Xn R : 11-20/22-40 S : (2-)36/37 Note : E ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

臭化エチル

ICSC番号:1378

重要データ	**物理的状態; 外観:** **特徴的な臭気のある、無色の液体** **物理的危険性:** この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。 **化学的危険性:** 燃焼すると分解し、有毒で腐食性のガスを生じる。酸化剤、強塩基、アルミニウム、亜鉛、マグネシウムと激しく反応する。プラスチック、ゴムを侵す。 **許容濃度:** TLV:5 ppm(TWA); (皮膚); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質) (ACGIH 2004) MAK:Carcinogen category発がん性カテゴリー:2 (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)	**暴露の経路:** 体内への吸収経路:吸入、経口摂取 **吸入の危険性:** 20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。 **短期暴露の影響:** 眼を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。意識を喪失することがある。 **長期または反復暴露の影響:**
物理的性質	・沸点:38.4℃ ・融点:−119℃ ・比重(水=1):1.4 ・水への溶解度:0.91 g/100 ml(20℃)	・蒸気圧:51 kPa(20℃) ・相対蒸気密度(空気=1):3.76 ・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):2.4 ・引火点:−20℃(C.C.) ・発火温度:511℃ ・爆発限界:6.8〜11 vol%(空気中) ・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.61
環境に関するデータ		

注

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61S1891
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)1;R(反応危険性)0

付加情報

ICSC番号:1378
作成日:2001.10

臭化エチル

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。