

有害性評価書

物質名：四塩化炭素

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000) (NITE CHRIP)

名 称：四塩化炭素

別 名：テトラクロロメタン、四クロロメタン、四塩化メタン、パークロロメタン、ベンジノホルム、Carbon tetrachloride、Tetrachloromethane、Tetrachlorocarbon

化 学 式： CCl_4

分 子 量：153.8

CAS 番号：56-23-5

労働安全衛生法施行令第 18 条(名称等を表示すべき有害物) 第 14 号

労働安全衛生法施行令第 18 条別表 9(名称等を通知すべき有害物)第 226 号

がん原性に係わる指針対象物質

労働安全衛生法施行令第 22 条別表第 3 第 2 号(特定化学物質第 2 類)18 の 2

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2000)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体。

引火点 (C.C.)：—

比重(水=1)：1.59

発火点：—

沸 点：76.5 °C

爆発限界 (空気中)：—

蒸気圧：12.2 kPa (20°C)

溶解性 (水)：溶けにくい。

0.1 g/100 ml (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：5.3

オクタール/水分配係数 log Pow : 2.64

融 点：-23 °C

換算係数：

1ppm = 6.29 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.159 ppm (25°C)

嗅覚閾値：21.4-238.5 ppm (AEGl 2001)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2000)

ア 火災危険性 : 不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性 : —

ウ 物理的危険性 : この物質の蒸気は空気より重い。

エ 化学的危険性 : 高温面や炎に触れると分解し、塩化水素、塩素フューム、ホスゲンなどの有毒で腐食性のフュームを生成する。アルミニウム、マグネシウム、亜鉛などのある種の金属と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

生産量： 5,342 トン (2012 年) (経産省 2013)

輸入量： 314 トン (2012 年) (経産省 2013)

用 途： ワックス樹脂の製造。(化工日 2013)

製造業者：旭硝子、トクヤマ、信越化学工業 (化工日 2013)

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

吸収

吸入ばく露

- ・ヒトでは数 mg/L 濃度で吸入された四塩化炭素蒸気の 63%は肺から吸収される(IRIS 2010)。
- ・SD 系雄ラットに 100 あるいは 1,000 ppm の四塩化炭素を 2 時間ばく露した結果、ばく露開始 5 分後の血液試料から四塩化炭素は検出され始め、2 時間のばく露中、濃度変化は見られなかった (IRIS 2010)。
- ・ラットに 4,000 ppm の四塩化炭素を 6 時間吸入ばく露した結果、初期体内負荷量は四塩化炭素は約 14 mg/kg であり、代謝物であるクロロホルムは 257 µg であった (IRIS 2010)。一方、20 ppm の四塩化炭素蒸気をラット、マウスおよびハムスターに 4 時間吸入ばく露した結果、初期体内負荷量は、それぞれ 7.6、10.6 および 4.0 mg/kg であった (IRIS 2010)。
- ・サル(種不明)に四塩化炭素ラベル体を 46 ppm で 2-5 時間ばく露した結果、全吸入量の平均 30%が吸収され、吸収速度は平均 0.022 mg/kg-分であった(IRIS 2010)。また、イヌに 5,000 ppm の四塩化炭素をばく露したところ、2 時間以内に血中濃度がプラトーに達した (IRIS 2010)。
- ・*in vitro*系で四塩化炭素をばく露する実験系における血液-気体分配係数はヒト血液で 2.73 ～4.20、ラット血液で 4.52 であった (IRIS 2010)。

経口投与

- ・四塩化炭素はヒト及び動物の消化管より急速に吸収される (IRIS 2010)。
- ・SD 系雄ラットに約 18 あるいは 180 mg/kg 体重の四塩化炭素を単回経口投与した。その結果、肝臓および血中の C_{max} はそれぞれ 1 分および 10 分であった。2 時間に亘って同量を注入したところ、総吸収率は 37～56%に低下した (IRIS 2010)。
- ・四塩化炭素ラベル体をラットの十二指腸に注入したところ、呼気からの回収結果より 82%以上が吸収されていることが判明した (IRIS 2010)。
- ・四塩化炭素の消化管吸収は媒体によって速度や量が変化する。雄の SD 系ラットに、希釈しない四塩化炭素を 25 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合、血中 C_{max} は 3.5～6 分であった。一方、飽和水溶液あるいは 0.25%Emulphore 1(ポリオキシエチレングリコールエステル)の水溶性乳剤では吸収速度が促進し、コーン油では遅延する。コーン油では初期の吸収速度は比較的遅いものの、9 時間後の総吸収率は希釈なしの場合の 62.8%と比べ 83.1%と高く、水溶性乳剤の 85.4%と同等である。最も高い吸収率を示したのは水の

91.9%であった。コーン油を媒体とした場合、消化管からの吸収が緩慢で血中濃度は低く、血中からの消失は遅延する (IRIS 2010)。

経皮投与

- ・ 四塩化炭素は皮膚から急速に吸収される。希釈しない四塩化炭素を親指に浸漬したヒトで 10 分以内に肺胞内空気から検出された (IRIS 2010)。
- ・ 四塩化炭素のラット皮膚吸収試験における血中濃度は、希釈しない場合は 30 分以内で最高値に達し、24 時間で塗布量(0.54 mL)の 1/4 が吸収された。一方、飽和水溶液では吸収は遅く、ばく露 10 時間後でも最高値に達せず、24 時間の吸収量はやや低い値 (0.39 mL) であった (IRIS 2010)。
- ・ 雄の ICR マウスの腹部皮膚に希釈しない四塩化炭素を塗布した。その結果、皮膚吸収率は 53.6 ± 9.3 nmoles/分/cm² であった (IRIS 2010)。
- ・ モルモットに希釈しない四塩化炭素を塗布した。その結果、5 分以内に血中で検出された。最初の 30 分間の血中濃度は上昇し、その後は最高値の 25%程に減少するものの、ばく露 6 時間後も検出は続いた (IRIS 2010)。
- ・ サル(種不明)に 485 あるいは 1,150 ppm 濃度で放射性標識四塩化炭素蒸気を 4 時間ばく露した。その結果、四塩化炭素の皮膚吸収性は低く、ばく露終了後の血中濃度は約 0.012–0.03 mg 四塩化炭素/100 g 血液で、120 時間後には検出しなかった。従って、全身ばく露の場合の皮膚吸収はわずかなものであると結論された (IRIS 2010)。

分布

吸入ばく露

- ・ ラットに 4,000 ppm 濃度の四塩化炭素を 6 時間吸入ばく露したところ、組織中の四塩化炭素濃度は脂肪に最も多く (1674 µg/g)、次いで脳 (407 µg/g)、腎臓 (233 µg/g)、肝臓 (136 µg/g) および血液 (64 µg/g) の順であった。肝臓では 10 µg/g のクロロホルムが検出された (IRIS 2010)。
- ・ サル(種不明)に四塩化炭素ラベル体を 46 ppm で 2-5 時間吸入ばく露した。その結果、組織中濃度は脂肪が最高で、続いて肝臓、骨髓、血液、脳、腎臓、心臓、脾臓、筋肉、肺および骨の順であった。脂肪と肝臓の濃度は、各々血液の 8 および 3 倍であった (IRIS 2010)。
- ・ マウスに放射性標識した四塩化炭素を 10 分間全身ばく露後、経時的に 24 時間まで全身オートラジオグラフィーを行った。その結果、ばく露終了直後から脂肪、骨髓および神経系(脊髄と脳の白質)に揮発性の放射活性が強度に検出された(主に四塩化炭素)。不揮発性で一部抽出できない放射活性は、肝臓、腎臓皮質、肺、気管、消化管粘膜(主に腺胃、結腸および直腸)、鼻粘膜、唾液腺、膣および子宮内膜、ならびに精巣、また不揮発性の放射活性は尿と胆汁からも検出された。ばく露 30 分後の揮発性の四塩化炭素と不揮発性の代謝物の分布パターンは類似していた。揮発性の放射活性は、ばく露 4 時間後に神経系、8 時間後に脂肪で比較的強度に検出されたが、24 時間後は検出されなかった。肝臓内の不揮発性ラベルパターンは小葉中心部に集中しており、チトクロム P450(CYP-450)の組織

内分布と一致していた (IRIS 2010)。

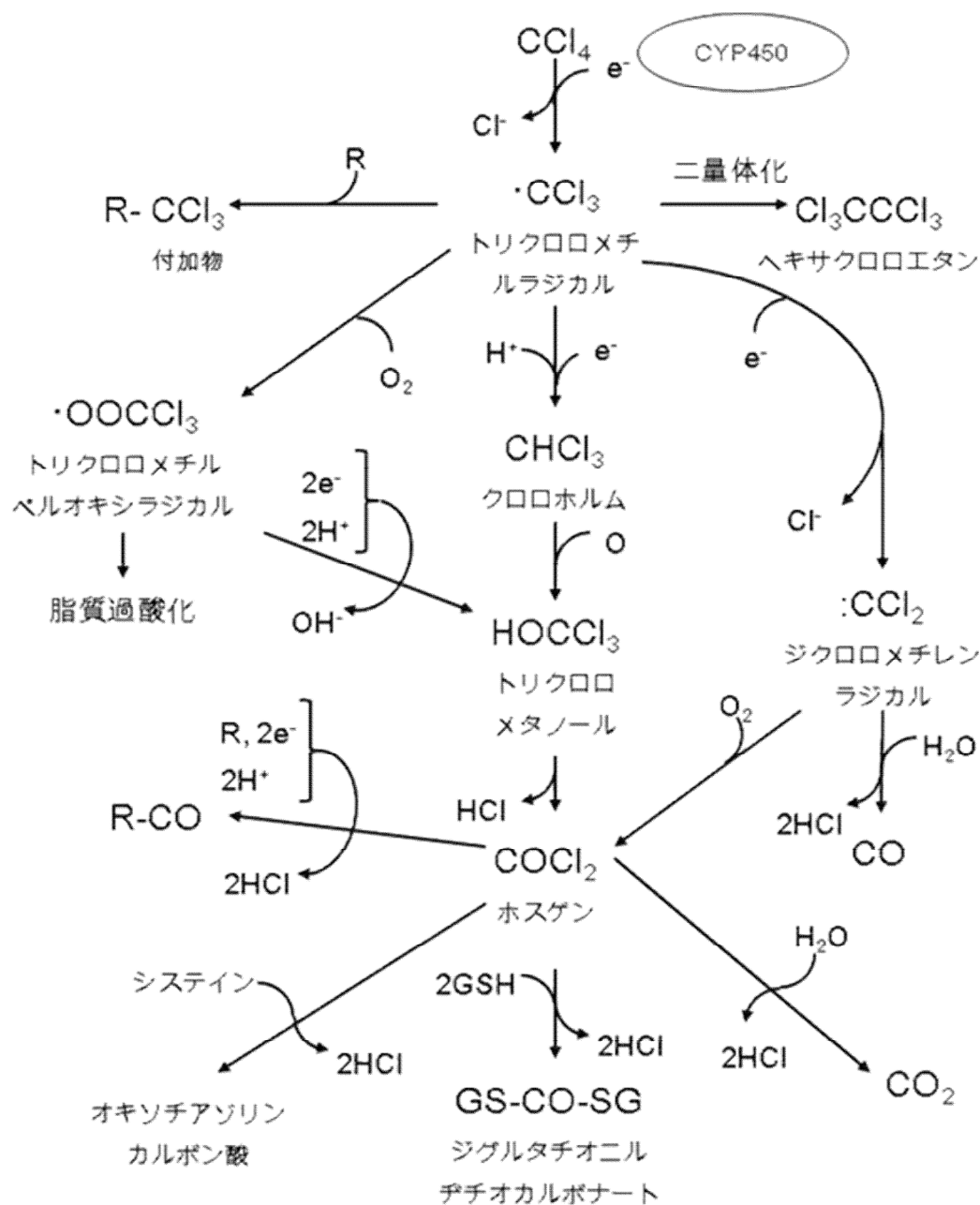
- ・ 四塩化炭素を SD 系ラットに 1,000 ppm 濃度で 2 時間吸入ばく露した場合と、それと同等となる 179 mg/kg で単回経口投与した場合、ならびに 2 時間の胃内注入の場合で組織分布を比較した。その結果、経口投与が最も早く Tmax に達し、吸入、胃内注入の順であった。すべての経路で Cmax は脂肪が他の組織(肝臓、腎臓、肺、脳、心臓、筋肉、脾臓)より遅いが、経路と関係なく脂肪中の濃度は他の組織より有意に高値であった。脂肪以外の四塩化炭素の組織分布は概して同等であったが、経口投与では肝臓からの消失が例外的に早かった (IRIS 2010)。
- ・ ラット、マウスおよびハムスターに放射性標識した四塩化炭素を 20 ppm 濃度にて 4 時間吸入ばく露し、組織内分布を比較した。その結果、ばく露直後の主要組織への沈着量はラットとハムスターで 30%、マウスで 40%に達し、組織中濃度はマウスとハムスターは肝臓、ラットでは脂肪において最も高値であった。ばく露 2 日後、3 動物種ともに肝臓が最高濃度であった (IRIS 2010)。

経口投与

- ・ 動物実験における経口投与された四塩化炭素の最大の蓄積部位は脂肪である。ラットに四塩化炭素ラベル体 3,200 mg/kg 体重を経口投与した。その結果、血液、筋肉、肝臓および脳では約 2 時間後、脂肪では 5.5 時間後にピークに達した。四塩化炭素の最大値は血液と筋肉で同等であったが、脳はその倍、肝臓は 5 倍、脂肪では 50 倍であった (IRIS 2010)。
- ・ ウサギに 1.6 mg/kg 体重の四塩化炭素を単回経口投与した。その結果、6 時間後の四塩化炭素の濃度は脂肪で 787 µg/g、肝臓は 96 µg/g、腎臓は 20 µg/g、筋肉が 21 µg/g であった。四塩化炭素の代謝物であるクロロホルムとヘキサクロロエタンの分布は、脂肪と肝臓が最高値であったが 5 µg/g 未満であった。投与 48 時間後の組織中濃度は、脂肪で 45 µg/g、肝臓は 3.8 µg/g、その他の組織は 1 µg/g 未満であった。一方、クロロホルムはいずれの組織でも 1 µg/g 未満であったが、ヘキサクロロエタンは脂肪で 6.8 µg/g、肝臓では 1 µg/g、その他の組織は 1 µg/g 未満であった (IRIS 2010)。

代謝

- ・ 四塩化炭素は主に肝臓で代謝されるが、腎臓や肺など CYP-450 を有する組織でも代謝される。代謝経路を下図に示す。



IRIS(2010)の図を改変

- ・ 第一段階は還元型の脱ハロゲンによってトリクロロメチルラジカルとなる。この反応はフェノバルビタールやエタノールで誘導される NADPH 依存性 CYP-450 によるものである。ヒトおよび実験動物では CYP2E1 が四塩化炭素の活性化に寄与する。大量ばく露の場合、CYP3A も関与する。好気条件下でトリクロロメチルラジカルは二量体を形成する。また、トリクロロメチルラジカルに水素イオンと電子が付加されクロロホルムが形成されトリクロロメチルラジカルは CYP450 によって還元型の脱ハロゲンを受け、さらにジクロロメチルラジカルが生成され、組織成分と不可逆的に結合するか、水と反応して一酸化炭素と

塩酸となる。トリクロロメチルラジカルは組織中の脂質やタンパク質と結合する。好気的条件下でトリクロロメチルラジカルは酸素と結合し、トリクロロペルオキシラジカルを形成し、組織中のタンパク質と結合するか、ハロゲンに分解される。トリクロロペルオキシラジカルは脂質過酸化のイニシエーターである。ホスゲンは加水分解によって二酸化炭素となる。ホスゲンは還元型グルタチオンに抱合され、ジグルタチオニルジチオカルボナートとなるか、システインと反応してオキシチアゾリンカルボン酸を生成する(U.S. EPA, 2001a)(以上、IRIS 2010)。

- ・ *In vitro* の肝ミクロソームによる比較代謝速度をヒト、ラット、マウスおよびハムスターを比較した。その結果、ヒトはラットと同等であった (IRIS 2010)。

排泄

- ・ 四塩化炭素にばく露されたヒト及び動物において、投与経路に係わらず、未変化の四塩化炭素が呼気に排泄される。さらに、動物実験では、揮発性の代謝物が呼気に放出され、非揮発性の代謝物が糞中、一部は尿中に排泄されることが示されている (IRIS 2010)。

吸入ばく露

- ・ ヒトボランティアに 100 ppm で 180 分間ばく露したところ、四塩化炭素は 15 分以内に呼気から排出された。また、10 ppm の四塩化炭素蒸気を 3 時間ばく露したところ、15 分後の呼気中の濃度は 1 ppm で、ばく露終了約 5 時間後には 0.28 ppm まで低下した (IRIS 2010)。
- ・ 一呼吸で四塩化炭素ラベル体を吸入したヒトで、1 時間後に吸入量の約 33%が呼気から排泄された (IRIS 2010)。
- ・ ラットに放射性標識四塩化炭素を 100 あるいは 1,000 ppm の濃度で 8 時間/日にて 1～5 日間吸入ばく露した。その結果、糞中への排出は認められなかった。一方、静脈内投与では胆汁中および非胆汁性の糞中排出は投与量の 1%未満であった (IRIS 2010)。
- ・ ラット、マウスおよびハムスターに放射性標識四塩化炭素を 20 ppm にて 4 時間吸入ばく露し、排出を比較した。その結果、ばく露 48 時間後に初期体内負荷量の 65～83%が揮発性有機化学物質あるいは CO₂ として呼気中に排出された。ラット、マウス、ハムスターの半減期は、CO₂ では各々 7.4、8.8 および 5.3 時間、揮発性有機化学物質では各々 4.3、0.8 および 3.6 時間であった。尿および糞中への排出は、初期体内負荷量に対しラットで 10% 未満、マウスとハムスターは 20%未満であった (IRIS 2010)。
- ・ ヒトにおける 8 時間/日×5 日/週あるいは 11.5 時間/日×4 日/週のばく露時間を反映するために、ラットを用いて放射性標識四塩化炭素を 100 ppm 濃度にてばく露試験を行った。8 時間/日×5 日/週で 2 週間ばく露したところ、放射活性の 45%(97.5%以上は親化合物として)は呼気中、48%は糞中に排出された。11.5 時間/日×4 日/週で 2 週間ばく露したところ、32%が呼気、62%が糞中に排出された。どちらの場合でも、CO₂ としての排泄は尿で 8% 未満、糞では 2%未満であった。呼気中への排出は二相性を示した。8 時間/日×5 日/週および 11.5 時間/日×4 日/週で 2 週間ばく露後の呼気中の親化合物排出の半減期はそれぞれ、

速相 96 分、遅相 455 分および速相 89 分、遅相 568 分であった。CO₂ 排出半減期は、8 時間/日×5 日/週では速相 305 分、遅相 829 分、11.5 時間/日×4 日/週では速相 445 分、遅相 1824 分であった。ばく露時間が長い場合は循環量の乏しい脂肪に沈着すると結論づけた。2 週間ばく露後の尿および糞中排泄の半減期は、8 時間/日×5 日/週では 1,066 および 3,700 分、11.5 時間/日×4 日/週では 944 分および 6,700 分であった (IRIS 2010)。

- ・ラットとスナネズミの気管内に 128～159 mg/kg で注入された四塩化炭素は 80～90%が親化合物として、また 1%未満が CO₂ として呼気中に排出される (IRIS 2010)。
- ・サル(種不明)に放射性標識四塩化炭素を 46 ppm にて 5.75 時間吸入ばく露した。その結果、吸収された 21%のうち、最初の 18 時間で CO₂ と親化合物あるいは揮発性代謝物として排出された。ばく露 75 日には、11%が CO₂、40%が親化合物あるいは揮発性代謝物として呼気に排出された。尿中と糞中への排出はばく露 5 日後をピークとし、糞では 12 日、尿からは 15 日まで少量の検出が認められた (IRIS 2010)。

経口投与

- ・自殺目的で未知量の四塩化炭素とメタノールの混合物を経口摂取したところ、6 時間後の呼気中の四塩化炭素は 2,500 µg/L に達したが、1 日後は 120 µg/L まで低下して 20 日後では 1 µg/L となった (IRIS 2010)。
- ・ヒトにおいて生理学的 4 コンポーネントモデルを用いて肺からの排出を算出した。その結果、四塩化炭素の 93%は肺から未変化のまま排出され、7%は代謝分解される (IRIS 2010)。
- ・ラットに吸入と経口ルートにて等量の用量をばく露した場合の半減期は約 4 時間であった (IRIS 2010)。
- ・ラットに 15～4,000 mg/kg 体重の放射性標識四塩化炭素を経口投与した。その結果、15 mg/kg の低用量では、投与量の 19%が親化合物、28%が CO₂、0.11%がクロロホルムとして呼気中に排出され、代謝物として 2.9%の代謝物が肝臓に存在し、2.7%が尿中、11%が糞中に排出された。600 mg/kg 以上の投与量では、76%以上が親化合物として排出され、2%未満が CO₂ として呼気中、0.4%未満がクロロホルム、2-4%が代謝物として肝臓に存在し、3～9%が尿中、7～30%が糞中に排出された。15 mg/kg 用量における CO₂、親化合物およびクロロホルムの最大排出率は各々 11、2.6 および 0.02 µmoles/時/kg で、最大濃度となる時間は、CO₂ は 15～45 分、親化合物は 2 時間以内、クロロホルムは 2 時間よりやや遅れていた。4,000 mg/kg 用量の CO₂、親化合物およびクロロホルムの最大排出率は 88、1550 および 3.4 µmoles/時/kg で、最大濃度となる時間は低用量とくらべ CO₂ が親化合物やクロロホルムより速くて 15～45 分、親化合物は 2 時間以内、クロロホルムは 2 時間よりやや遅れていた (IRIS 2010)。

経皮投与

- ・ヒトの親指を希釈しない四塩化炭素に 30 分間浸漬ばく露した場合、10 分以内に呼気から四塩化炭素が検出される。ばく露 30 分後に呼気中の濃度は 3.8 mg/m³ の最高濃度に達し、そのときの肺胞内空気中の濃度は 0.11～0.83 ppm であった。2.5 時間後には半減し、5

時間後では 0.12～0.14 ppm であった (IRIS 2010)。

- マウスの皮膚 (2.92 cm²) に四塩化炭素 0.5 mL (797 mg) を 15 分間閉塞適用した。その結果、暴露終了時の四塩化炭素の体内残留量は 309 µg、暴露終了時までの呼気中排泄量は 52.1 µg であった。これらの数値をもとに、経皮吸収量は 361 µg、経皮吸収速度は 8.3 µg/cm²/分と推定された (IRIS 2010)。
- モルモットの皮膚 (3.1 cm²) に四塩化炭素 1.0 mL を閉塞適用した。血中の四塩化炭素濃度は適用開始後 1 時間以内に最高濃度に達し、その後低下した。血中の四塩化炭素濃度は 0.5 時間後で 1.1 µg/mL、6 時間後で 0.26 µg/mL であった。この低下の原因として、局所的な血管収縮、血中から脂肪組織への急速な移行、あるいは生体内変化の可能性が指摘されている (IRIS 2010)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する四塩化炭素の急性毒性試験結果を以下にまとめる (NITE 2005) (RTECS 2009)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	5,995～9,528 ppm (7 時間)	7,300 ppm (4～6 時間)	ND
経口、LD ₅₀	12,100～14,400 mg/kg 体重	2,800～10,180 mg/kg 体重	6,380 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	ND	5,090 mg/kg 体重,	>20 mg/kg 体重,
腹腔内 LD ₅₀	900～4,676 mg/kg 体重	2,820～6,603 mg/kg 体重	ND

ND: データなし

健康影響

- Wistar ラットに四塩化炭素 7,300 ppm を 8 時間、あるいは 19,000 ppm を 2.2 時間吸入ばく露した試験結果、麻酔作用により全例が死亡した (EHC 1999)。
- ラットに 7,300 ppm (45,990 mg/m³)濃度の四塩化炭素を 2 時間吸入ばく露した。その結果、10 例中 1 例が死亡した。さらに、3,000 ppm (18,900 mg/m³)濃度で 10 時間ばく露したところ、30 例中 1 例が死亡した。ばく露後の所見として、体重減少、異常な行動と外観が認められ、死に至った。生存例では、血清ホスファターゼ活性の増加、プロトロンビン時間の延長、肝臓の脂肪変性および腫大が認められた (OEHHA 1999)。
- ラットに 250 ppm (1,575 mg/m³)濃度の四塩化炭素を 4 時間吸入ばく露した結果、血清 AST の増加が認められたが、100 ppm 濃度では AST 値に異常は認められなかった (OEHHA 1999)。
- 雌の Swiss-Webstar マウスに四塩化炭素 8,500 ppm を吸入ばく露した。その結果、血清

中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性上昇の半数影響時間 (ET50) は 0.155 分、麻酔作用の ET50 は 21 分、半数致死時間 (LT50) は 850 分であった (NITE 2005)。
・四塩化炭素の実験動物に対する毒性は肝臓障害が中心であり、血清中の ALT 及びソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加、小葉中心性の肝細胞空胞化、肝細胞壊死及び細胞浸潤がみられている。また、腎臓への影響、肺への影響のほか、精巣萎縮、精子形成異常、卵巣及び子宮重量の減少などの生殖器系への影響がみられている (NITE 2005)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの無傷皮膚及び有傷皮膚に四塩化炭素 0.5 mL を 24 時間閉塞適用し、24 時間後及び 72 時間後に判定を行った結果、中等度の皮膚刺激性が認められた。さらにウサギの眼に四塩化炭素 0.1 mL を適用した結果、適用 24、48、72 時間後に眼刺激反応が認められたが、適用 14 日後までに完全に回復した (NITE 2005)。
- ・ウサギ及びモルモットの剃毛した皮膚に四塩化炭素 0.5 mL を適用した結果、中等度の皮膚刺激性が認められた (NITE 2005)。
- ・ウサギ (3 匹) の結膜嚢に四塩化炭素 0.1 mL を適用した結果、適用 1～24 時間後に結膜の充血及び浮腫がみられたが、適用 48 時間後には異常は認められなかった (NITE 2005)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、四塩化炭素の実験動物に対する感作性に関する報告はない。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

吸入ばく露

- ・日本バイオアッセイ研究センターによる試験では、F344 系ラット (1 群雌雄各 10 匹) に、四塩化炭素 (99.8%) の蒸気を 0、10、30、90、270 および 810 ppm (0、64、192、566、1731 および 5192 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 13 週間吸入ばく露した。その結果、死亡動物は認められなかった。810 ppm ばく露群の雄は試験期間を通じて対照群より低体重で推移し、最終解剖時は約 20% 低い値であった。同群の雌の体重も低値で推移したが、最終解剖時では 4% にとどまった。試験終了時、90 ppm 以上のばく露群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値が減少した。血液生化学的検査では、ALT、AST、LDH、ALP および LAP (leucine aminopeptidase) 値の上昇が 90 ppm 以上のばく露群の雌と 270 ppm 以上のばく露群の雄で認められた。また、270 ppm 以上のばく露群の雌と 810 ppm ばく露群の雄で総ビリルビンも増加した。CPK の高値が 30 ppm 以上のばく露群の雌で認められた。尿の pH の増加と潜血が 90 ppm 以上のばく露群の雌と 270 ppm 以上のばく露群の雄で認められた。肝臓の相対重量が 10 ppm 以上のばく露群の雄と 30 ppm 以上のばく露群の雌で増加し、腎臓、脾臓、心臓および肺の絶対および相対重量の増加が 90 ppm 以上のばく露群の雌雄で認められた。810 ppm ばく露群の雌では卵巣の絶対および相対重量が減少した。270 および 810 ppm ばく露群の雄では、精巣の絶対重量が減少したが、相対重量は対照群と同等であった。病理組織学的検査の結果、

被験物質と関係する肝臓所見が 10 ppm 以上のばく露群の雌雄ともに認められた。低濃度である 10 ppm ばく露群では、軽度の脂肪変性、細胞変性 (cytological alteration) および肉芽腫が認められた。より高濃度ばく露群では、セロイド沈着、線維化、細胞多型性、胆管過形成および肝硬変が認められた。変異細胞巢 (基本的には HE 染色で判別) が 270 ppm 以上のばく露群の雄、および 90 ppm 以上のばく露群の雌で認められた。免疫組織化学染色の結果、810 ppm ばく露群の雄の変異細胞巢は抗 GST-P 抗体陽性であった。腎臓では糸球体硬化症に限定した所見が 810 ppm ばく露群の雌雄で認められた。低濃度ばく露群である 10 ppm が肝臓への影響の LOAEL (臓器重量増加と病理所見) であった。NOAEL は得られなかった。

さらに、BDF₁ マウス (1 群雌雄各 10 匹) に、四塩化炭素 (99.8%) の蒸気をラットと同じ濃度、同じ条件で 13 週間吸入ばく露した。その結果、死亡動物は認められなかった。30 ppm 以上のばく露群の雄は試験期間をほぼ通じて対照群より低体重で推移し、最終解剖時は 8 ~ 15% 低い値であった。ばく露群の雌の体重は試験期間を通じ対照群と同等で推移した。血液学的検査では、赤血球数とヘモグロビン値が 270 ppm 以上のばく露群の雌、ヘマトクリット値が 810 ppm ばく露群の雌、ヘモグロビン値が同群の雄でそれぞれ減少した。血液生化学的検査では、90 ppm 以上のばく露群の雌雄で ALT と LAP が増加し、さらに 30 ppm 以上のばく露群の雄で ALP が増加、270 ppm 以上のばく露群の雌雄で総たんぱく量あるいは A/G 比の増加、810 ppm ばく露群の雄で AST の増加が認められた。尿検査では、尿 pH の低下が 810 ppm ばく露群の雌で認められた。肝臓、腎臓および脾臓の絶対および/または相対重量の増加が 90 ppm 以上のばく露群の雌雄で認められた。ばく露群の雄の臓器重量の変化は低体重の影響で乱れていた。病理組織学的検査において、雌雄ともに肝臓にのみ影響が認められ、用量に関連して発生頻度の増加と程度が悪化した。まず、低濃度である 10 ppm ばく露群では雄にのみ軽度の顆粒状変性および脂肪変性が認められた。次いで 30 ppm 以上のばく露群からは肝細胞索の崩壊 (主に肝細胞の壊死による)、270 ppm 以上のばく露群では異型性を伴う核の腫大と変異細胞巢 (好酸性細胞巢、好塩基性細胞巢、明細胞性細胞巢および空胞化細胞巢) が認められた。雄マウスの肝臓 (肝細胞変性) に対する影響から、10 ppm が LOAEL であった (IRIS 2010) (Nagano 2007a) (JBRC 1987a)。

- Wistar 系ラット (1 群 15~25 匹、性別不明)、近交系モルモット (1 群 5~9 匹、系統、性別不明)、近交系ウサギ (1 群 1~2 匹、系統、性別不明) およびアカゲザル (1 群雌雄各 1~2 匹) に、四塩化炭素 (純度 > 99%) 蒸気を 5、10、25、50、100、200 および 400 ppm (31、63、157、315、630、1,260 および 2,520 mg/m³) の濃度で 7 時間/日にて 5 日/週の頻度で 6 ヶ月間吸入ばく露した。その結果、主要標的臓器は全ての動物種で肝臓であった。モルモットでは、5 ppm ばく露群の雌で肝臓の相対重量が増加し、10 ppm ばく露群では軽度 ~ 中等度の脂肪変性と肝臓中の総脂質量、中性脂肪およびエステル型コレステロールの増加、25 ppm 群では肝硬変を伴っていた。肝臓に対する影響は濃度に比例していた。25 ppm ばく露群では体重増加量が低下し、200 ppm ばく露群では急激な体重減少が認められた。腎臓では、200 ppm ばく露群から尿細管変性が観察され、400 ppm ばく露群では腎臓重

量が増加した。100 ppm 以上のばく露群で死亡率が増加した。ラットにおいては、5 ppm ばく露群で異常は認められなかったが、10 ppm ばく露群では軽度の肝臓への作用がみられ、50 ppm ばく露群では中等度の肝硬変、200 ppm 以上のばく露群では肝臓の壊死、腎臓への作用、精巣萎縮、体重増加量の減少および死亡率の増加が認められた。ウサギにおいては、10 ppm ばく露群では異常を認めず、25 ppm ばく露群では肝臓に対する軽度の作用、50 ppm ばく露群では肝臓の中等度の変性、100 ppm ばく露群では体重増加抑制が認められた。サルは最も耐性の強い動物種で、有害作用(軽度の肝臓所見と肝臓脂質量の増加)は 100 ppm ばく露群にのみ認められた。全ての動物種で肝毒性を指標とし、NOAEL は、ラットとモルモットは 5 ppm、ウサギは 10 ppm、サルは 50 ppm であった (IRIS 2010)。

- SD 系ラット(1 群 15 匹、性別不明)あるいは Long-Evance ラット(1 群 15 匹、性別不明)、ハートレー系モルモット(1 群 15 匹、性別不明)、NZW 白色系ウサギ(1 群 3 匹、性別不明)、ビーグル犬(1 群 2 匹、性別不明)、リスザル(1 群 3 匹、性別不明) に、高純度の四塩化炭素蒸気を 82 ppm (515 mg/m³)の濃度で 8 時間/日、5 日/週の頻度で 6 週間間欠ばく露、ならびに 1 あるいは 10 ppm (6.1 あるいは 61 mg/m³)の濃度で 90 日間連続ばく露した。1 ppm 濃度は n-オクタン (10 ppm)に希釈した。対照群には 10 ppm 濃度の n-オクタンをばく露した。その結果、間欠ばく露では、82 ppm ばく露群のモルモット 3/15 例とサル 1/3 例が死亡した。対照群の死亡は、ラットは 7/304 例、モルモットは 2/314 例、ウサギは 2/48 例、イヌは 0/34 例、サルは 1/57 例であった。全ての動物種で体重増加量が対照群に比べ減少し、ラット以外の種では試験期間中、体重が低下した。剖検では、イヌ以外の種で斑状の肝臓が見られた。組織検査では肝臓の脂肪化が認められ、その強度はモルモット>ラット>ウサギ>イヌ>サルの順であった。モルモットの肝臓中の脂質量は対照群の約 3 倍であった。その他の臓器では、全ての種で間質性肺炎が認められた。連続ばく露では、10 ppm ばく露群のモルモットの 3/15 例が死亡した。全ての動物種で体重増加量が対照群に比べ減少し、サルは顕著に消瘦した。剖検では、イヌ以外の種で腫大/退色した肝臓が観察された。組織検査では肝臓の脂肪化が認められ、その強度はラットとモルモットで最も顕著であったが、その他の種はいずれも認められる程度のものであった。肺病変は認められなかった。連続ばく露の 1 ppm ばく露群では、死亡や臨床兆候は認められなかった。対照群と比べ体重増加量の減少がモルモット、ウサギ、イヌおよびサルで認められたが、ラットは変化がなかった。組織検査で認められたのは非特異的な肝臓、腎臓、心臓および肺における炎症のみであった。対照群では n-オクタンによる作用は認められなかった。一連の試験結果より、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルにおける NOAEL は 1 ppm (6.1 mg/m³)、LOAEL は肝臓毒性を指標に 10 ppm (61 mg/m³)であった。体重増加抑制に関しては、全ての動物種で用量関連性がなく、統計検定も行っていないことから、有害作用と判断しなかった (IRIS 2010)。
- F344 系ラット(1 群雌雄各 10 匹)、B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 10 匹)およびゴールデンハムスター(1 群雌雄各 10 匹)に、四塩化炭素の蒸気を 0、5、20 および 100 ppm (0、31.5、126、630 mg/m³)の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 12 週間吸入ばく露した。最終解剖前に全ての動物に DNA 複製の指標である BrdU を投与した(ルート不明)。また、サ

テライト群(1 群雌雄各 5～6 匹)をばく露開始 1 週および 4 週後に解剖した。その結果、サテライト群では血液生化学的検査で、20 ppm 以上のばく露群のマウス、100 ppm ばく露群のラットとハムスターにおいて ALT と SDH(sorbitol dehydrogenase)の増加が認められた。増加変動幅はマウスとハムスターの方がラットより大きかった。壊死を伴う肝臓実質の肥大が 20 ppm 以上のばく露群のマウスと 100 ppm ばく露群のラットとハムスターで認められた。5 ppm ばく露群と対照群ではいずれの種においても肝細胞壊死は認められなかった。12 週後の最終解剖では、全ての種において肝細胞壊死の領域は概ね 5～10%であった。BrdU の取り込み量の増加は、マウスでは 20 ppm 以上のばく露群、ハムスターでは 100 ppm ばく露群で認められたが、ラットでは認められなかった。これらの結果、壊死性傷害のみられる濃度群で肝細胞の増殖活性も増加していることが示された。マウスでは NOAEL は 5 ppm、肝臓への影響から 20 ppm が LOAEL であった。ハムスターとラットは、マウスほど感受性は高くなく、NOAEL は 20 ppm、LOAEL は 100 ppm であった (IRIS 2010)。

経口投与

- ・ SD 系雄ラット(1 群 15～16 匹)にコーン油に希釈した分析標品グレードの四塩化炭素を 0、0.71、7.1、および 23.6 mg/kg/日の用量で 5 日/週の頻度にて 12 週間強制経口投与を行った。また、同ラット(1 群 7～9 匹)を途中解剖し、残りのラットはさらに 2 週間の休薬期間において最終解剖を行った。その結果、神経毒性は認められなかったが、23.6 mg/kg 群では体重増加量が 30 日目で約 6%、90 日目で約 17%の低値を示した。同群では、血液生化学的検査において投与期間を通じて、ALP (最大 34 倍)、SDH (最大 50 倍)および OCT (ornithine carbamoyl transferase、最大 8 倍)が有意な高値を示し、途中解剖時では肝臓相対重量が有意に増加した。肝臓の病理組織学駆検査では、脂肪性空胞化、核と細胞の多型性、胆管過形成および門脈周囲性線維化が認められた。さらに、顕著な好酸性細胞質および核濃縮を示す Councilman 様小体 (単細胞壊死)のような強い変性所見もしばしば認められた。7.1 mg/kg 群では試験後半で SDH の 2～3 倍の上昇と軽度の肝臓小葉中心性空胞化が認められた。2 週間の回復期間終了後は中および高用量群ともに ALT と SDH の値は対照群値まで回復した。中および高用量群ともに肝臓病変はまだ認められたが線維化と胆管過形成を除き強度は軽減した (IRIS 2010)。
- ・ F344 系雄ラット(1 群 48 匹)にコーン油に希釈した四塩化炭素を 0、14.3 および 28.6 mg/kg/日の用量で 5 日/週の頻度にて 12 週間反復経口投与した。投与終了後、各群 6 例ずつを 1、3、8 および 15 日目に解剖し、残りの 24 例はテクネチウム 99m あるいはトリチウムでラベルされた 2-デオキシグルコースを用いた硫黄コロイドの肝臓と脾臓への取り込み比較に用いた。このため動物はばく露期間終了後、22 日まで飼育した。その結果、ばく露期間終了後 1 日では検体投与群で用量依存的に肝臓の相対重量の増加、血清中 ALT、AST および LDH の有意な上昇と肝臓ミクロソーム内 CYP450 の減少が認められた。高用量群ではさらに ALP とコレステロールの上昇も認められた。病理組織学的検査では、低用量群の肝臓で肝硬変(2/6 例)と肝細胞壊死を伴う空胞変性(6/6 例)が認められ、高用量群では

肝硬変と肝細胞変性・壊死が 6/6 例に認められた。血清中の酵素レベル及び CYP450 はばく露期間終了後 8 日目までに対照群のレベルまで回復した。病理組織所見でみられた変化はばく露期間終了後に減弱したが、高用量群では肝硬変が試験終了時まで認められた。肝臓の相対重量もばく露期間終了後は減少したが高用量群では試験終了時においても対照群と同等のレベルまで回復しなかった。(IRIS 2010)。

- CD1 マウス(1 群雌雄各 20 匹)に、コーン油に希釈した純度>99%の四塩化炭素を、0、12、120、540 あるいは 1,200 mg/kg/日の用量で 5 日/週の頻度にて 13 週間反復経口投与した。その結果、全ての投与群で用量依存的に血清中の LDH、ALT、AST、ALP および 5'-nucleotidase 値の上昇と血糖値の低下がみられた。肝臓、脾臓および胸腺の絶対および相対重量の増加が認められた。肝臓では脂肪変性、肝細胞肥大、巨大核、壊死、ならびに慢性肝炎が認められたが、腎臓には投与に関連する異常は認められなかった。尿検査と血液学的検査に変動はなかった (IRIS 2010)。
- ビーグル犬(1 群雌雄各 6 匹)に四塩化炭素を 797 mg/kg 体重の用量で 28 日間反復経口投与試験を行った。その結果、臨床症状は認められなかったが、14～28 日の血液生化学的検査で ALT が 4/6 例の雄と雌の全例で 2～34 倍、OCT が 3/6 例の雄と雌の全例で 2～20 倍に上昇した。病理組織学的検査では、全例に肝臓の組織変化(単細胞性壊死を伴う軽微～中等度の小葉中心性脂肪変性)が認められ、その強度は血液生化学的検査値に一致した。さらに、ビーグル犬(1 群雌雄各 3 匹)に 32 mg/kg/日の用量で 8 週間の経口投与試験を行った。血液生化学的検査および病理組織検査で異常は認められなかった (IRIS 2010)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- SD 系の妊娠雌ラット(1 群 22～23 匹)に、四塩化炭素蒸気を 0、334 および 1,004 ppm (0、2,101 および 6,316 mg/m³)の濃度で 7 時間/日にて妊娠 6～15 日の間、吸入ばく露した。2 濃度の実験系は別々に実施したため、それぞれに対照群をおいた。妊娠 21 日に母動物を安楽死させ、子宮内の生存あるいは死亡胎児数、ならびに吸収胎児数を数えた。胎児体重を測定し、外表異常を観察した。一腹ごとに半分の胎児は内臓異常、残りの半分は骨格異常を観察した。その結果、いずれのばく露群でも胎児体重の低下(対照群に比べ 7%および 14%)と頭殿長の減少(対照群に比べ 3.5%および 4.5%)が認められた。胸骨分節の骨化遅延が対照群 (2%)に比べ高用量群で増加(13%)した。その他、四塩化炭素ばく露に起因する異常は認められなかった。いずれのばく露群でも母体毒性として、体重と摂餌量の減少、ALT の上昇(対照群の 4 倍)や肝臓の肉眼的異常および肝臓重量の増加 (334 ppm ばく露群は 26%、1,004 ppm ばく露群は 44%)など、肝臓毒性が認められた。従って、母体毒性および発生毒性が認められた 334 ppm が本試験の LOAEL であった (IRIS 2010)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ラット(1 群 29 匹、系統不明)にコーン油に希釈した四塩化炭素を 478 mg/匹の用量にて妊娠 7 あるいは 11 日から単回あるいは 2 日間反復強制経口投与した。妊娠 20 日に最終解剖

し、胎児観察を行った。その結果、59%の母動物で次世代が得られなかったが、内訳は6例の母動物死亡と11例の初期胚吸収をとまう全胎児死亡であった。残りの12例(41%)では、胚吸収率は正常範囲内(9.1%)で、奇形も認められなかった。全胚・胎児死亡が母動物毒性の二次的なものかどうかは判断できなかった (IRIS 2010)。

- ・ F344系妊娠ラット(1群 16~21匹)に、コーン油に希釈・懸濁した四塩化炭素を0、112.5および150 mg/kg/日の用量にて、妊娠6-19日の間、反復強制経口投与した。分娩後、生後1、3および6日に児動物を観察し、1および6日に児動物の体重を測定した。その結果、試験期間中に母動物の死亡はなかった。四塩化炭素投与群では対照群に比べ投与初期は4~8%の体重減少となり、投与期間中の体重増加量は対照群より35~45%の低値であった。全胚吸収の頻度は、対照群が0/13例に対し、112.5 mg/kg群は4/9例、150 mg/kg群は10/14例であった。肉眼的に着床痕は見づらいことから胚吸収は妊娠初期に誘発されたものと考えられた。分娩した母動物では着床痕の減少や分娩後の児動物の死亡はなかった。児動物の体重に異常はなく、四塩化炭素投与に関連する奇形は認められなかった。その後の検査で、妊娠8日に150 mg/kgの四塩化炭素を投与したF344ラットでは、血中黄体刺激ホルモン(LH)が投与20時間までに17~19%低下し、全胚吸収された。一方、LHの代替としてヒト絨毛性ゴナドトロピンと四塩化炭素を投与したところ異常は認められなかったことから、全胚吸収の有無は、母動物のプロゲステロンおよびLHの低下が関連していることが判明した。(IRIS 2010)。

- ・ F344系妊娠ラット(1群 12~14匹)に、0、25、50および75 mg/kg/日の用量にて、コーン油あるいは水溶性媒体(10% Emulphor)を用いて、妊娠6~15日の間、強制経口投与した。母動物を分娩6日後に安楽死させ、子宮の着床痕を数えた。その結果、母動物の死亡はなかった。50 mg/kg以上の投与群の母動物でいずれの媒体でも立毛がみられたが、コーン油の方は発現時間が持続した。コーン油では75 mg/kg群の母動物に円背と体重減少が認められた。水溶性媒体では、50 mg/kg以上の投与群の母動物は体重増加抑制が認められたのみであった。0、25、50および75 mg/kg群における全胚吸収の頻度は、コーン油では0/13例、0/13例、5/12例、8/12例、水溶性溶媒では、0/12例、0/12例、2/14例、1/12例であった。妊娠期間、分娩前・分娩後生存率、児動物体重の変動、ならびに形態学的異常は認められなかった。50 mg/kg群で母動物に円背が認められたことから、いずれの媒体でも25 mg/kgがNOAELである (IRIS 2010)。

- ・ B6D2F₁妊娠マウス(1群 8匹以上)に、コーン油に希釈した四塩化炭素を0、82.6および826 mg/kg/日の用量にて妊娠1~5日(着床前)に強制経口投与し、分娩させた。授乳期間中、母動物体重、児動物の体重と頭殿長を毎週1回測定し、22日齢時に安楽死させた。その結果、母動物には四塩化炭素投与の影響は認められなかった。また、分娩数、分娩時の児動物の大きさや発育パラメータに影響は認められなかった。死産や奇形も認められなかった (IRIS 2010)。

カ 遺伝毒性

- ・ 多くの復帰突然変異試験において、標準的なネズミチフス菌株に対し代謝活性化系の有無

にかかわらず、概ね陰性であったが、ガス状態の四塩化炭素をばく露した場合、TA98 株において弱陽性、大腸菌に対して陽性を示した。不定期 DNA 合成試験及びコメット試験は陰性であったが、DNA 付加体試験及び DNA 結合性試験は弱陽性ないし陽性であった。姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験の多くは陰性、小核試験では陽性及び陰性の両結果が得られている。

- *In vivo* の系では、不定期 DNA 合成試験、コメット試験、DNA 鎖切断試験、DNA 損傷試験及び DNA 断片化試験の多くは陰性あるいはどちらとも言えない結果であった。また、小核試験も多くは陰性であったが、ラット肝臓において陽性であった。マウス肝臓において DNA 結合性を示した。ショウジョウバエの伴性劣性致死試験は陰性であった。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
		ネズミチフス菌 TA98、代謝活性化なし、ガス状の四塩化炭素を0.005～5 %の濃度でばっ気 (IRIS 2010)	(+)
		大腸菌PQ37、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
		大腸菌WP2、WP67、CM871、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	+
		大腸菌WP2/pKM101、代謝活性化あり・なし、ガス状の四塩化炭素を0.005～5 %の濃度でばっ気 (IRIS 2010)	(+)および+
	酵母を用いた体細胞組み換え試験試験	出芽酵母を用いた染色体内組み換え試験、代謝活性化なし、細胞毒性なし (IRIS 2010)	—
		出芽酵母を用いた遺伝子組み換え試験、有糸分裂組換え試験および染色体内組み換え試験、代謝活性化なし、細胞毒性あり (IRIS 2010)	+
	不定期DNA合成試験	ヒト末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
		ヒト初代培養肝細胞、代謝活性化あり (IRIS 2010)	—
		ラット肝細胞、代謝活性化なし (IRIS 2010)	—

	コメット試験	ヒト末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
	姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
		ヒツジ末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	(+)
		CHO細胞、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
		ヒツジ末梢血リンパ球、代謝活性化なし (IRIS 2010)	—
		CHO細胞、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	—
	小核試験	ヒトリンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	なし— あり(+)
		ヒツジ末梢血リンパ球、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	+
		h2E1細胞、MCL-5細胞、代謝活性化なし、細胞毒性あり (IRIS 2010)	?
		AHH-1細胞、代謝活性化なし (IRIS 2010)	—
	DNA付加体試験	ラット肝細胞、代謝活性化なし (IRIS 2010)	(+)
	DNA結合性試験	子ウシ胸腺細胞、代謝活性化あり・なし (IRIS 2010)	+
		ラット肝細胞、マウス肝細胞、ハムスター肝細胞、代謝活性化あり・なし (Castro et al., 1973)	(+)
<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	(+)
	コメット試験	マウス胃・腎臓・膀胱・肺・脳・骨髄 (IRIS 2010)	—
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	?
		ラット末梢血細胞 (IRIS 2010)	?
	DNA鎖切断試験	マウス肝臓 (IRIS 2010)	—
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	?

		ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
	DNA損傷試験	ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
	DNA断片化試験	ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
	小核試験	マウス骨髄 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	(+)および +
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	—
	DNA付加体試験	ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
		ラット肝臓・腎臓・肺・結腸・前胃、毒性あり (IRIS 2010)	?
		ハムスター肝臓・腎臓 (IRIS 2010)	?
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
		ラット尿、毒性あり (IRIS 2010)	(+)
	DNA結合性試験	ラット肝臓 (IRIS 2010)	—
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	+
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	(+)
		マウス肝臓 (IRIS 2010)	(+)あるいは?
		ラット肝臓 (IRIS 2010)	?
		ラット、マウス、ハムスター肝臓 (IRIS 2010)	(+)
		マウス肝臓、単回投与24時間後 (IRIS 2010)	?
		マウス肝臓、1週ごとに2回投与し、1、4、8週後 (IRIS 2010)	—
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (IRIS 2010)	—

—：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性 ?：どちらとも言えない

キ 発がん性

四塩化炭素の発がん性に関しては、ラット及びマウスに対する経口投与および吸入ばく露の試験系で肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫/肝細胞がん) の発生が認められており、マウスでは系で副腎褐色細胞腫の発生も認められている (NITE 2005) (IRIS 2010)。

吸入ばく露

- ・ 日本バイオアッセイ研究センターによる試験(2007)では、F344 系ラット(1 群雌雄各 50

匹)に、四塩化炭素 (99.8%)の蒸気を 0、5、25 および 125 ppm (0、31.5、157 および 786 mg/m³)の濃度で6時間/日、5日/週の頻度にて104週間全身ばく露した。その結果、125 ppm ばく露群では雌雄ともに64週以降、生存率が急激に低下し、104週時の生存例は雄3例、雌1例であった。死因は主に肝臓腫瘍と慢性腎症であった。その他のばく露群の生存率は対照群と同等であった。雄は、25 ppm(最終時に約10%)で84週以降、125 ppm ばく露群(最終時に22%の低値)では概ね試験期間を通じ低体重で推移した。雌では、ばく露群と2年目以降に低体重がみられ、25 ppm ばく露群では最終時に約10%、125 ppm ばく露群では最終時に45%の低値であった。血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の減少が25 ppm以上のばく露群の雌雄で認められ、血液生化学的検査ではAST(雄)、ALT(雌雄)、LDH(雌)、 γ -GTP(雌)およびBUN(雌雄)の増加が25 ppm ばく露群で認められた。125 ppm ばく露群ではBUN、クレアチニンおよび無機リンが対照群の2~3倍値を示した。前述の13週間試験結果と同様に、CPKの高値が25 ppm ばく露群の雌で認められた。尿検査では、尿たんぱくの増加が5および25 ppm ばく露群の雌雄で認められた。臓器重量の変化は25 ppm以上のばく露群の雌雄では低体重のため明確な変動はみられなかった。病理組織学的検査の結果、腫瘍性病変に関しては、肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が125 ppm ばく露群の雌雄で有意に増加した。25 ppm ばく露群の雌における肝細胞がんの発生頻度(6%)は、統計学的に有意ではなかったものの、試験施設における背景データの範囲(0~2%、2例/1797例)を超えていた。肝細胞性腫瘍の発生頻度を以下に示す。

ラットにおける肝細胞性腫瘍の発生頻度(Nagano et al., 2007 を一部改変)

性 別	雄					雌				
試験群 (ppm)	0	5	25	125	Peto 検定	0	5	25	125	Peto 検定
検 査 例 数	50	50	50	50		50	50	50	50	
肝細胞腺腫	0	1	1	21**	↑	0	0	0	40**	↑
肝細胞がん	1	0	0	32**	↑	0	0	3	15**	↑
肝細胞性腫瘍 合計	1	1	1	40**	↑	0	0	3	44**	↑

↑ : Peto 検定にて有意に増加 ($p \leq 0.01$)

** : Fisher の直接確立計算法にて有意に増加 ($p \leq 0.01$)

ばく露群におけるその他の腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同等であった。好酸性、好塩基性ならびに混合型の変異細胞巣(肝臓の前がん病変)の発生頻度が、25 ppm ばく露群の雌で有意に増加したが、雄では125 ppm ばく露群で好塩基性細胞巣が有意に増加した。非腫瘍性病変に関しては、25 ppm以上のばく露群の雌雄で肝臓の脂肪変性、線維化および肝硬変が発生頻度の増加と程度の増強が顕著に認められた。腎臓では、ばく露に関連して糸球体傷害(糸球体腎症の悪化)の明確な証拠が認められた。25 ppm以上のばく露群で

認められた慢性腎症のほとんどは重度であった。25 ppm 以上のばく露群で認められた BUN の高値と 125 ppm ばく露群で認められたクレアチニンと無機リンの高値はばく露に伴う腎機能障害を示唆するものであった。5 および 25 ppm ばく露群で認められた尿たんばくの増加は腎糸球体の変化と関連する可能性はあるものの、同系のラットでは腎病変が高い頻度で自然発症することから、被験物質との関連を決定づけられなかった。被験物質に関連するその他の非腫瘍性の変化としては、鼻粘膜上皮の好酸性変化の重篤化が 5 ppm 以上のばく露群の雌と 25 ppm 以上のばく露群の雄、リンパ節の肉芽腫が 125 ppm ばく露群の雌雄で認められた。以上のことから、本試験の NOAEL は 5 ppm、肝臓と腎臓に対する影響から LOAEL は 25 ppm であった (IRIS 2010) (Nagano 2007b) (JBRC 1987b)。一方、BDF₁ マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、四塩化炭素 (99.8%)の蒸気をラットと同じ濃度、同じ条件で 104 週間吸入ばく露した。その結果、生存率が 25 ppm ばく露群の雌雄では 84 週から、125 ppm ばく露群の雌雄では 64 週より低下し始め、これらのばく露群の生存率は対照群と比べ有意に低かった。104 週時の生存例は、対照群では雄 35 例、雌 26 例に対し、25 ppm ばく露群は雄 25 例、雌 10 例、125 ppm ばく露群は雌雄とも 1 例のみであった。125 ppm ばく露群の主な死因は肝臓腫瘍であった。25 および 125 ppm ばく露群の雌雄の体重は顕著な低値 (22~39%の減少)で推移した。対照群の肝細胞性腫瘍の発生頻度は、肝細胞腺腫は雄が 18%、雌が 4%、肝細胞がんは雄が 34%、雌 4%で、これらは試験機関における同系統マウスを用いた 20 試験の背景データ (肝細胞腺腫は雄 17.1% (4~34%)、雌 5.2% (2~10%)、肝細胞がんは雄 20.1% (2~42%)、雌 2.4%(0~8%)) と同等であった。25 ppm 以上のばく露群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が雌雄ともに有意に増加した。5 ppm ばく露群の雌では肝細胞腺腫の発生頻度 8/49 例 (16%)が対照群 (前述)より有意に増加し、さらに背景データの範囲 (2~10%)を超えるものであった。副腎の褐色細胞腫の発生頻度が、25 ppm 以上のばく露群の雄と、125 ppm ばく露群の雌で有意に増加した。これらの頻度は試験施設における背景データの範囲 (0.3%、0~2%)を超えるものであった。肝細胞性腫瘍と副腎褐色細胞腫の発生頻度を以下に示す (IRIS 2010) (Nagano 2007b) (JBRC 1987b)。

マウスにおける肝臓細胞性腫瘍および副腎褐色細胞腫の発生頻度

(Nagano et al., 2007 を一部改変)

性 別	雄					雌				
試験群 (ppm)	0	5	25	125	Peto 検定	0	5	25	125	Peto 検定
検 査 例 数	50	50	50	50		50	49	50	49	
肝細胞腺腫	9	10	27**	16**	↑	2	8*	17**	5	↑
肝細胞がん	17	12	44**	47**	↑	2	1	33**	48**	↑
肝細胞性腫瘍 合計	24	20	49**	48**	↑	4	9	44**	48**	↑

副腎褐色細胞腫 ^a	0	0	16**	31**	↑	0	0	0	22**	↑
----------------------	---	---	------	------	---	---	---	---	------	---

↑：Peto 検定にて有意に増加 ($p \leq 0.01$)

*,**：Fisher の直接確立計算法にて有意に増加 ($p \leq 0.05, 0.01$)

^a：125 ppm ばく露群の雄 1 例を除き、全て良性であった。

- ・雄ラット(1 群 15 匹)に、四塩化炭素の蒸気を 0、1、5、25 および 125 ppm の濃度で 6 時間/日、6 日/週の頻度にて 6 週間鼻部ばく露した。その結果、25 ppm 以上のばく露群で GST-P 陽性細胞巢の面積と数が有意に増加した。追加情報として、5 ppm 以上のばく露群で ALP、25 ppm 以上のばく露群で AST と ALT が上昇した。肝臓の絶対および相対重量は 25 ppm 以上のばく露群において増加した。これらの群では、肝細胞の膨化 (Ballooning) が認められ、125 ppm ばく露群ではさらに小葉間線維化、肝細胞の有糸分裂像、ならびに変異細胞巢 (好酸性細胞巢) が認められた (IRIS 2010)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・米国 NCI のラットおよびマウスにおける発がん性試験では、四塩化炭素を陽性対照に用いている。また米国 NTP でも腫瘍性および非腫瘍性病変の頻度を閲覧することが可能である。Osborne-Mendel 系ラット(1 群雌雄各 50 匹)にコーン油に希釈した四塩化炭素を雄は 47 あるいは 94 mg/kg/日、雌は 80 あるいは 159 mg/kg/日の用量で 5 日間/週の頻度にて 78 週間にわたり反復経口投与し、さらに 32 週間無処置で維持した。110 週時の生存率は、対照群の雄が 26/100 例(26%)、雌は 51/100 例(51%)、低用量群の雄が 14/50 例(28%)、雌は 26/50 例(52%)、高用量群の雄が 7/50 例(14%)、雌は 14/50 例(28%)であった。いずれの用量群でも四塩化炭素は顕著な肝臓毒性(脂肪変性)を示し、線維化や肝硬変、胆管過形成および再生性変化を伴っていた。腫瘍性病変は肝臓を除き投与との関連性は認められなかった。肝細胞がんの発生頻度は、雄は対照群 1/99 例、低用量群 2/49 例、高用量群 2/50 例で、雌では対照群 0/98 例、低用量群 4/49 例、高用量群 2/49 例、腫瘍性結節(現在は肝細胞腺腫)の発生頻度は、雄は対照群 0/99 例、低用量群 2/50 例、高用量群 2/50 例で、雌では対照群 0/98 例、低用量群 2/49 例、高用量群 3/49 例であった。試験初期における高用量群の高い死亡率が腫瘍の発生率に影響した可能性が指摘された。さらに、B6C3F₁系マウス(1 群雌雄各 50 匹)に四塩化炭素を 1250 あるいは 2500 mg/kg/日の用量で 5 日間/週の頻度にて 78 週間にわたり反復経口投与し、さらに 32 週間無処置で維持した。その結果、投与群では死亡率が顕著に増加した。78 週間投与終了時の生存率は、低用量群 20%、高用量群 10%未満であった(対照群は雄 70%、雌 90%)で、92 週時の最終解剖では投与群の生存動物は 1 例のみであった(対照群は雄 50%、雌 80%)。肝臓毒性(肝硬変、胆管過形成、中毒性肝炎および脂肪肝)が投与群の数例に認められた。NTP のデータベースと比較して用量反応性に増加した非腫瘍性病変はマウスの慢性肺炎のみであった。肝細胞がんの発生頻度は、雄では低用量群 49/49 例、高用量群 47/48 例、雌では低用量群 40/41 例、高用量群 43/45 例であった(対照群は雄 5/77 例、雌 1/80 例)。副腎皮質腺腫と褐色細胞腫も増加した(雄では対照群 0/18 例。低用量 28/49 例、高用量 27/48 例、雌では対照群 0/18

例。低用量 15/41 例、高用量 10/45 例) (NTP 2007)。

ク 神経毒性

- ・ラットを用いた急性吸入毒性試験において、4,600 ppm 以上の濃度群で中枢神経系の抑制作用が認められた (IRIS 2010)。
- ・Wistar 系雄ラットあるいは H 系雌マウスにそれぞれ 4 時間あるいは 2 時間全身ばく露した。耳に装着した電極に短時間の電気刺激を送り、後肢の強直伸張速度で評価した。その結果、等効果濃度(isoeffective concentration)は、ラットで 611 ppm、マウスで 1,370 ppm であった(IRIS 2010)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ヒトにおける四塩化炭素吸入ばく露時の初期作用は、経口経路と同様で、消化器系への影響 (吐き気と嘔吐、下痢、腹痛)、肝臓への影響 (血清 AST の上昇、軽度の黄疸、死亡例で肝臓壊死)、ならびに神経系への影響 (頭痛、めまい、筋力低下)が報告されている。また、吸入ばく露 1~8 日(平均 4 日)後に、腎臓に対する影響(乏尿、BUN の上昇)も報告されている。死亡例の腎臓の病理組織学的所見として、腎症、変性および間質性腎炎が報告されている。一方、肺水腫は腎機能不全の二次的な作用であった。これらの中毒患者の中に四塩化炭素の有害性を増強する可能性のあるアルコールの高度摂取者が複数みられた (IRIS 2010)。
- ・肝臓に対する影響として、肝臓の腫大と血清中酵素値(100 倍を超える ALT あるいは AST 値)およびビリルビンの顕著な上昇が認められた (IRIS 2010)。
- ・駆虫薬として 5 mL の四塩化炭素を服用した 2 名中 1 名に、組織所見として肝細胞の顆粒変性が認められた。また、2 週間空けて 2 回目の服用後に脂肪肝と腎臓の近位尿細管肥大が認められた (IRIS 2010)。
- ・急性ばく露の 1~8 日後に、腎臓への影響(乏尿と BUN 値の上昇)が発現する (IRIS 2010)。
- ・致死量の四塩化炭素を摂取後、死に至る 1 週間までに肝臓傷害とそれに続いて腎機能不全が認められた。約 8 日後に発現した肺病変(肺うっ血、水腫、気管支肺炎、線維索性滲出物、肺胞上皮過形成)は二次的なものと考えられた (IRIS 2010)。
- ・ヒトにおける四塩化炭素の致死量は 2~3 mL (体重を 70 kg とした場合、45~68 mg/kg) と見積もられる (IRIS 2010)。
- ・大量の飲酒は四塩化炭素摂取による毒性を助長するという症例報告が散見される (IRIS 2010)。
- ・IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health)として、200 ppm が勧告されている (NIOSH)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・健常な男性ボランティアの前腕皮膚に四塩化炭素 1.5 mL を 5 分間適用した試験で、適

用直後に血流亢進がみられ、10～20 分後に軽度の一過性紅斑が認められた。0.1 mL を適用した試験では影響はみられなかった (NITE 2005)。

- ・ ボランティア 3 人の親指を四塩化炭素に 30 分間浸した試験で、中等度の紅斑が認められたが1～2 時間後には消失した。また、ボランティアは浸漬直後に親指の灼熱感を訴えたが、10 分以内に症状は緩和した (NITE 2005)。
- ・ 健常なボランティアの前腕部皮膚に四塩化炭素を 0.1 mL/日、10 日間適用した試験で、皮膚刺激性はみられなかった (NITE 2005)。

ウ 感作性

- ・ 調査した範囲内では、四塩化炭素のヒトにおける感作性に関する報告はない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- ・ 英国北西部の 3 か所の化学工場で、四塩化炭素にばく露歴のある 135 人の労働者と、5 年間四塩化炭素あるいはその他の肝臓毒性物質にばく露歴のない 276 人を比較する横断的研究を行った。血液サンプルは 12 時間絶食、飲酒せずに採取された。ばく露レベルは、1 ppm 以下を低濃度、1.1～3.9 ppm を中濃度、4～11.9 ppm を高濃度とした。また、高濃度ばく露群はさらに職歴の長さでも分類した (1 年未満、1～5 年、5 年を超える)。ばく露歴の有無に限らず飲酒量の分布はおおむね同等であったが、ばく露群の方が対照群より飲酒量の大きい傾向がみられた。血清中の γ -GTP、胆汁酸とトリグリセライド値は大量あるいは極めて大量の飲酒量の群で高値を示した。さらに γ -GTP、コレステロール、トリグリセライド、および 5'-ニコチンアミダーゼの値は加齢と関連した。対照群とばく露群の年齢分布は同等の平均値と変動幅であった。非ばく露群に対し中濃度と高濃度のばく露群で ALP および γ -GTP の有意な上昇あるいは上昇傾向が認められたため、ヒトの肝臓に対する影響が示唆され LOAEL は 5.5 ppm (35 mg/kg)、NOAEL は 1 ppm 未満であった (IRIS 2010)。

オ 生殖毒性

- ・ 西ドイツで 1987～1988 年にかけて 3,946 人の妊婦を対象に前向きコホート研究を行い化学物質への職業ばく露と胎児体重の関係を調査した。その結果、四塩化炭素のばく露と胎児体重の間に関連性は認められなかった (IRIS 2010)。
- ・ 米国のニュージャージー州の北部で、水道水中汚染物質と出生結果との横断調査を行った。4 つの郡の 75 の町において、居住者の大多数は公共水道を利用し、自国で出産した中で、1985～1988 年の間における 80,938 人の出生児と 594 人の死亡胎児を比較した (多胎出産、人工流産、染色体異常による胎児死亡を除く)。有機化合物のばく露は、水道会社による月毎の記録から推定された。四塩化炭素に加えて、水道水に含有する汚染物質はトリハロメタン (主にクロロホルム)、1,2-ジクロロエタン、ジクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンとベンゼンであった。ベンゼンを除き、これらの化合物の濃度は、四塩化炭素より高く、トリハロメタンの濃度は 20～40 倍であ

った。四塩化炭素が水道水中に 1 ppb を超えるか検出限界以上のばく露のみられたグループを四塩化炭素ばく露群とした。13 種類の選択された出産結果 (満期出産出生時体重、満期出産出生時低体重、胎齢に比べ小さいこと、早産、出生時低体重、胎児死亡、中枢神経系奇形、神経管奇形、口蓋裂、心奇形、心室中隔欠損 ventricular septal defects、全ての心奇形、監視下にある全ての奇形)で評価した。その結果、飲水からの 1 ppb 以上の四塩化炭素ばく露との間に正の相関性が認められたのは、満期出産時の低体重(<2.5 kg: オッズ比 2.26 倍: 95%信頼区間[CI] 1.41~3.60)と胎齢の割に小さいこと(人種、性、妊娠週齢特異的 10 パーセントイル体重: オッズ比 1.34 倍: CI 1.02~1.80)であった。しかし、ばく露濃度がより高いトリハロメタンでも同様の傾向が認められた。四塩化炭素濃度が 1 ppb を超えると神経管奇形でも正の相関性が認められた(オッズ比 5.39 倍: CI 1.31~22.2)が、2 例の結果に基づくものであった。信頼区間を抜きにオッズ比が 1.5 倍以上となるものは他の異常でも散見されたが、統計学的保障が無いことから信頼性を欠くものであった。母の職業的ばく露時間、喫煙、病歴、身長や妊娠時体重増加量などの追加のリスクファクターによる調整は、四塩化炭素との関係に特段の影響を及ぼさなかった (IRIS 2010)。

- ・ 米国カリフォルニア州の有害物廃棄場近くに住む児童の異常に関して集団ベースケース・コントロール研究にて検討した。その結果、四塩化炭素を含む有害物廃棄場近傍居住者の児童に心奇形や口蓋裂のリスク増加は認められなかった。ただしこの調査の検出力は強いものではなかった (IRIS 2010)。

カ 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲内では、四塩化炭素のヒトに対する遺伝毒性に関する報告はない。

キ 発がん性

- ・ 米国 24 州の女性居住者を対象とした調査で、過剰な四塩化炭素ばく露と乳がんの弱い関連性(オッズ比 1.21 倍: CI 1.1-1.3)がみられた(IRIS 2010)。
- ・ 米国オハイオ州のゴム製造工場で行った四塩化炭素ばく露とリンパ肉腫(患者 9 人中のばく露者は 6 人、オッズ比 4.2 倍)やリンパ球性白血病(患者 10 人中のばく露者は 8 人、オッズ比 15.3 倍)による死亡は、有意な年齢補正関連性が認められた (IRIS 2010)。
- ・ 米国メイン州のポーツマス海軍工廠における民間労働者の白血病死亡と溶剤(四塩化炭素とベンゼンを含む)ばく露には有意な関連性が認められた (オッズ比 1.03 倍: CI 1.01-1.06)。四塩化炭素の段階的な廃止は 1948 年から始まったが、コホートは 1952~1996 年の死亡者を対象とした。一方、四塩化炭素と肝臓腫瘍および副腎腫瘍との関連性は認められなかった (IRIS 2010)。
- ・ 米国ユタ州のヒルエアー空軍基地の労働者 14,457 人を対象に、主としてトリクロロエチレンによる職業ばく露のコホート調査を行った。四塩化炭素も調査対象とした 20 化合物に含まれる。ユタ州の住民の中で、基地において四塩化炭素にばく露された経験のある白人女性で非ホジキンリンパ腫による高い死亡率がみられた。しかし、1982~1990 年にまで延長したその後の基地の労働者を対象とした調査では、相対リスク(出生日、死亡年及

び性別で調整したばく露群と非ばく露群の非ホジキンリンパ腫による死亡率の比) (オッズ比 3.3: CI 0.9-12.7)は女性コホートにおいて有意な増加は認められなかった (IRIS 2010)。

- 米国ミズーリー州セントルイス市のドライクリーニング業者のコホート調査では、全てのがん (標準化死亡比 1.2: CI 1.0-1.3)、食道がん (標準化死亡比 2.1: CI 1.1-3.6)、ならびに頸部がん (標準化死亡比 1.7: CI 1.0-2.0)による死亡率がわずかながら有意に高かった。累積ばく露量が最も高い労働者は食道がんのリスクが特異的に高かった (少量、中量、大量ばく露群の標準化死亡比はそれぞれ 0.9、0.3 および 2.8)。5 例のみではあるが、大量ばく露群では悪性リンパ腫および造血器腫瘍のリスクも高かった (標準化死亡比 4.0)。この調査では四塩化炭素にばく露した可能性が高いが、他の産業用化学薬品を区分したものではなかった (IRIS 2010)。
- フィンランドにおける労働者のコホート調査では、平均 15.7 年間という短い調査期間ではあったが、四塩化炭素や他の化学物質ばく露に対し、いかなる種類のがんリスク増加は認められなかった (IRIS 2010)。
- 1948 年の報告によると、2〜3 年間、冶金業の補助作業員として中枢神経系障害、疲労および黄疸を示すレベル(詳細不明)で四塩化炭素に職業ばく露した 30 歳の女性の肝臓がんによる死亡が報告されている。四塩化炭素にばく露する前にこの女性は胆石症と黄疸の病歴をもち、胆嚢疾患の研究対象となっていた (IRIS 2010)。
- 四塩化炭素で洗浄されたカーペットから急性ばく露 7 年後に、66 歳の男性が肝細胞がん で死亡した。ばく露後 5 日間は無症状であったが、その後、嘔吐、下痢、亡尿と黄疸を呈した。患者には肝疾患の既往歴はなかったが、飲酒歴はあった。従って、四塩化炭素と肝腫瘍の因果関係は不明であった (IRIS 2010)。
- 米国アリゾナ州、マサセッツ州、ペンシルベニア州の病院患者における神経膠腫 489 症例、髄膜腫 197 症例、対照 799 人を対象に、6 種の塩素系有機溶剤(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレン)の職業ばく露の疫学的調査を行った。その結果、神経膠腫および髄膜腫ともに有機溶剤ばく露との明らかな関連性は認められなかった (Neta 2012)。
- カナダのモントリオールで、有機溶剤と肺腫瘍 2016 症例および対照 2001 人の疫学的調査を行った。その結果、四塩化炭素のばく露群による肺腫瘍のリスク増加が示唆された (オッズ比 2.5: CI 1.1-5.7) (Vizcaya 2013)。

発がんの定量的リスク評価

EPA-IRIS は、マウスを用いた四塩化炭素の吸入ばく露試験における副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度増加の結果に基づき、ユニットリスクを $6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と報告している (IRIS 2010)。

発がん性分類

IARC : Group 2B (1987) (IARC 1987)
産衛学会 : 第 2 群 B (1991) (産衛 2013)
EU CLP : Category 2 (2008) (EU CLP)
NTP 12th : R (1981) (NTP 2011)
ACGIH : A2 (1993) (ACGIH 2013)

ク 神経毒性

- ・ ヒトに、四塩化炭素を 20 mg/L (3,200 ppm)の濃度にて 5 分間ばく露したところ異常を認めなかったが、30 mg/L (4,800 ppm) 濃度の 2.5 分間ばく露では 5 分後に傾眠、40 mg/L (6,400 ppm)濃度の 3 分間ばく露では振戦、傾眠、その後よろめき歩行が認められた。さらに、89 mg/L (14,100 ppm)濃度の 0.8 分間ばく露では意識が喪失した。また、四塩化炭素 49 ppm 濃度 70 分間あるいは 10~11 ppm で 180 分間吸入ばく露した複数の男性のボランティアに有害作用は認められなかった。四塩化炭素の急性中毒では消化管毒性(吐き気、嘔吐、下痢あるいは腹痛)と神経毒性(傾眠、昏睡あるいは発作)が報告されている (IRIS 2010)。
- ・ 経皮ばく露症例では、一日あたり 8 時間、指を包む布に四塩化炭素が滴るまでスプレーする作業に従事した労働が多発性神経炎を発症した。無力症、手足の痛み、特定の反射の消失や減弱、体重減少が認められた。ばく露を中止して数ヵ月後に兆候は消失した (IRIS 2010)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 5 ppm (31 mg/m³) TLV-STEL:10 ppm (63 mg/m³)
(1993 年設定)、Skin(1961 年設定) (ACGIH 2013)

勧告根拠 : 5 ppm の TLV-TWA が推奨される。これは、(1) げっ歯類、霊長類及びヒトにおける研究で肝臓がもっとも感受性の高い組織であることが判明しており、10 ~ 20 mg/kg 未満あるいは 10 ppm 未満では肝臓毒性が認められていない。(2) 血中動態の検査から肝臓毒性を予測できる。さらに、(3) Paustenbach et al. (1990)の PBPK モデル計算より、げっ歯類で肝臓毒性の徴候が認められない用量と同等の職業ばく露は 5 ppm 濃度であったことによる。アルコール飲料の消費や肝臓疾患を有した労働者では該当しないが、10 ppm の TLV-STEL は 10 mg/kg 以下の用量で発がん性が認められていないことに基づく。Stewart らの皮膚吸収データは Skin の表記を支持する。

日本産業衛生学会 : 5 ppm (31 mg/m³) (1991 年提案)、皮 (産衛 2013)

勧告根拠 : 6 時間/日×数週間反復ばく露した試験系で、ラット、イヌ、サルは 10 ppm、モルモットは 5 ppm で肝臓の脂肪化が認められたが、1 ppm ではモルモットでも肝障害は認められなかった。さらに、四塩化炭素を数十 ppm 濃度で吸入する職場において中毒を示した事例では、作業環境を 10 ppm 以下に抑制したところ異常を認めな

787 くなった。四塩化炭素は、健康な人の皮膚を通して吸収されることが確認されている。
788 これらの結果から、肝障害を指標として、5 ppm (皮)が提案された。さらに、肝障害
789 が肝がんの発生に先行することから、肝障害の防止が肝がん発生も防止できると考え
790 られる。生殖発生毒性に関しては、母親に対する肝臓毒性を指標にして胎児毒性を予
791 防できるかどうかは判断できない(産衛 1991)。

792
793 DFG MAK : 0.5 ppm (3.2 mg/m³) (2000 年設定)、H、妊娠リスクグループ D (DFG 2013)

794 勧告根拠：マウスの発がん性試験で肝臓がんと副腎髄質の腫瘍が誘発されたことから、
795 四塩化炭素は動物実験で発がん性ありと判断される。しかし、非遺伝的メカニズムで
796 あることが示唆されていることから、発がん性はカテゴリー4 に区分される。マウス
797 およびラットを用いた 2 年間吸入発がん性試験における NOEL は 5 ppm であった。
798 ヒトにおいては、約 1 ppm でヘマトクリットの低下という軽微な変化が認められた
799 ことから MAK 値は 0.5 ppm とされた。吸入による生殖毒性試験では、母動物に毒性
800 を示す 300 ppm で、胎児の体重減少のみがみられており、NOAEC は求められない。
801 経口試験では肝臓への毒性により、吸入より強い毒性を示し、ラットでの NOAEL は
802 25 mg/kg 体重である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³/8 時間としてヒトに換算する
803 と、大気中四塩化炭素濃度 27 ppm となる。この値は MAK 値 0.5 ppm に比べ十分大
804 きいことから、四塩化炭素の生殖毒性はグループ C (MAK 及び BAT 値が守られてい
805 れば胚または胎児の障害の恐れはない) に分類する。親指を 30 分間四塩化炭素に浸
806 漬したヒトで、呼気中に最大 3.8 mg/m³ の四塩化炭素が検出された。この値は MAK
807 値より高い。よって、皮膚吸収は H とする。

808
809 NIOSH : ST 2 ppm (12.6 mg/m³) [60-minute] (NIOSH 2011)

810 OSHA PEL : TWA 10 ppm、C 25 ppm、200 ppm (5-minute maximum peak in any 4 hours)

811 General Industry: 10 ppm TWA; 25 ppm、Ceiling for 5 minutes in any 3 hours; 200
812 ppm Peak

813 Construction Industry: 10 ppm, 65 mg/m³ TWA; Skin

814 Maritime: 10 ppm, 65 mg/m³ TWA; Skin

815 https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_225800.html、

816 UK WEL: TWA 2 ppm (13 mg/m³), Sk (UK HSE 2011)

817 引用文献

- 818 · (ACGIH 2013) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).: 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CO-ROM
- (AEGLE 2001) US EPA: Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals Vol. 17, 96-159 (2001)
http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/carbon_tetrachloride_final_v17_jun2014.pdf

- ・ (DFG 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Carbon tetrachloride (2013)
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb5623d0054/pdf>
- ・ (EHC 1999) WHO: International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria (EHC) 208 Carbon Tetrachloride (1999)
- ・ (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS): List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
<http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla>
- ・ (IARC 1987) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Supplement 7 (1987)
- ・ (ICSC 2000) WHO: International Programme on Chemical Safety (IPCS), International Chemical Safety Cards (ICSC) 0024 Carbon Tetrachloride (2000)
- ・ (IRIS 2010) US EPA: Integrated Risk Information System (IRIS), Toxicological review of carbon tetrachloride, EPA/635/R-08/005F (March 2010)
- ・ (JBRC 1987a) 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (JRBC): 四塩化炭素のラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験結果報告書 試験番号:13 週間 (ラット/0021;マウス/0022) (1987)
- ・ (JBRC 1987b) 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (JRBC): 四塩化炭素のラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験結果報告書 試験番号:がん原性 (ラット/0043;マウス/0044) (1987)
- ・ (Neta 2012) Neta G; Stewart, PA; Rajaraman P; et al. (2012) Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med.* 69:793-801.
- ・ (Nagano 2007a) Nagano, K; Umeda, Y; Saito, M; et al. (2007a) Thirteen-week inhalation toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *J Occup Health* 49:249–259.
- ・ (Nagano 2007b) Nagano, K; Sasaki, T; Umeda, Y; et al. (2007b) Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of carbon tetrachloride in rats and mice. *Inhal Toxicol* 19:1089–1103.

- ・ (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH): Pocket Guide to Chemical Hazards, Carbon tetrachloride
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0107.html>
- ・ (NITE 2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 67 四塩化炭素 (2005) 新エネルギー・産業技術総合開発機構
- ・ (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP)
<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- ・ (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP):12th Report on Carcinogens (2011)
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>
- ・ (OEHHA 1999) CANADA: Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) Determination of Acute Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants March 1999, C-68 Carbon Tetrachloride
- ・ (OSHA) US DOL: Occupational Safety and Health Administration (OSHA)
https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_225800.html
- ・ (RTECS 2009) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) RTECS#: FG4900000 (UPDATE: May 2009)
- ・ (UK HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- ・ (Vizcaya 2013) Vizcaya D; Christensen KY; Lavoué J; et al (2013) Risk of lung cancer associated with six types of chlorinated solvents: results from two case-control studies in Montreal, Canada. Occup Environ Med. 70:81-5
- ・ (化工日 2013) 化学工業日報社：16313 の化学商品 (2013)
- ・ (経産省 2013) 経済産業省：第二種特定化学物質の製造・輸入及び出荷実績 (平成 24 年度)
- ・ (産衛 1991) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告 (1991), 産業医学 33 巻 310-312 (1991)
- ・ (産衛 2013) 日本産業衛生学会：許容濃度の勧告 (2013 年度) 産業衛生学雑誌第 55 巻 第 5 号

819
820
821

822
823

有害性総合評価表

物質名：四塩化炭素

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> ラット 吸入毒性：LC₅₀ = 7,300 ppm mg/m³ 4～6 時間 経口毒性：LD₅₀ = 2,800～10,180 mg/kg 体重 マウス 吸入毒性：LC₅₀ = 5,995～9,528 ppm mg/m³ 7 時間 経口毒性：LD₅₀ = 12,100～14,400 mg/kg 体重 ウサギ 経口毒性：LD₅₀ = 6,380 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> ヒトにおける四塩化炭素吸入ばく露時の初期作用は、経口経路と同様で、消化器系への影響 (吐き気と嘔吐、下痢、腹痛)、肝臓への影響 (血清 AST の上昇、軽度の黄疸、死亡例で肝臓壊死)、ならびに神経系への影響 (頭痛、めまい、筋力低下)が報告されている。 四塩化炭素の実験動物に対する毒性は肝臓障害が中心であり、血清中の ALT 及びソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加、小葉中心性の肝細胞空胞化、肝細胞壊死及び細胞浸潤がみられている。また、腎臓への影響、肺への影響のほか、精巣萎縮、精子形成異常、卵巣及び子宮重量の減少などの生殖器系への影響がみられている。
イ 刺激性/ 腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ボランティアの皮膚に四塩化炭素を適用した試験で、適用直後の血流亢進や一過性紅斑が認められている。 ウサギを用いた皮膚刺激性試験で中等度の皮膚刺激性が認められた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ウサギを用いた眼刺激性試験で、0.1 mL の四塩化炭素を適用した結果、適用 24、48、72 時間後に眼刺激反応が認められたが、適用 14 日後までに完全に回復した。
ウ 感作性	皮膚感作性：情報なし 呼吸器感作性：情報なし
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性評価は別途記載)	LOAEL = 5.5 ppm 根拠：四塩化炭素を取り扱う化学工場において、ばく露歴のある 135 人の労働者と、5 年間四塩化炭素あるいはその他の肝臓毒性物質にばく露歴のない 276 人を比較する横断的研究を行ったところ、非ばく露群に対し中濃度と高濃度のばく露群で ALP および □-GTP の有意な上昇あるいは上昇傾向が認められたため、ヒトの肝臓に対する影響が示唆され LOAEL は 5.5 ppm (35 mg/kg)、NOAEL は 1 ppm 未満であった (有害性評

	価書 P22 (IRIS 2010))。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 1、LOAEL による NOAEL への外挿 10 評価レベル = 0.55 ppm 計算式： $5.5/10 = 0.55$ (参考) LOAEL = 10 ppm 根拠：F344 系ラット(1 群雌雄各 10 匹)に、四塩化炭素 (99.8%)の蒸気を 0、10、30、90、270 および 810 ppm (0、64、192、566、1731 および 5192 mg/m³)の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 13 週間吸入ばく露した試験で、雄の 10 ppm 以上のばく露群、雌の 30ppm 以上のばく露群で肝臓の相対重量の増加、および雌雄の 10ppm 以上のばく露群で被験物質と関係する肝臓所見（軽度の脂肪変性、細胞変性および肉芽腫等）が認められた（有害性評価書 P9～P10 (Nagano 2007a)）。 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 10、LOAEL による NOAEL への外挿 10 評価レベル = 0.075 ppm 計算式： $10 \text{ ppm} \times 1/100 \times 6/8(\text{労働時間}) = 0.075 \text{ ppm}$
オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない。 根拠：吸入ばく露や経口投与により胚・胎児に影響がみられたが、明らかな母体毒性による二次的な影響と考えられることから、生殖毒性ありとは判断できない。 (参考) LOAEL = 334 ppm 根拠：SD 系の妊娠雌ラット(1 群 22～23 匹)に、四塩化炭素蒸気を 0、334 および 1,004 ppm (0、2,101 および 6,316 mg/m³)の濃度で 7 時間/日にて妊娠 6～15 日の間、吸入ばく露した。その結果、いずれのばく露群でも胎児体重の低下と頭殿長の減少が認められた。また、高用量群では胸骨分節の骨化遅延が対照群に比較して増加した。その他、四塩化炭素ばく露に起因する異常は認められなかった。いずれのばく露群でも母体毒性として、体重と摂餌量の減少、ALT の上昇や肝臓の肉眼的異常および肝臓重量の増加などの肝臓毒性が認められた。従って、母体毒性および発生毒性が認められた 334 ppm が本試験の LOAEL であった。(有害性評価書 P13 IRIS 2010) 不確実性係数 UF = <u>100</u> 根拠：種差 10、LOAEL による NOAEL への外挿 10 評価レベル = 2.92 ppm 計算式： $334 \times 7/8 (\text{労働補正}) \times 1/100 = 2.92$ NOAEL = 25 mg/kg

	根拠：F344 系妊娠ラット(1 群 12～14 匹)に、0、25、50 および 75 mg/kg/日の用量にて、コーン油あるいは水溶性媒体 (10% Emulphor)を用いて、妊娠 6～15 日の間、強制経口投与した。その結果、母動物の死亡はなかった。50 mg/kg 以上の投与群の母動物でいずれの媒体でも立毛がみられたが、コーン油の方は発現時間が持続した。コーン油では 75 mg/kg 群の母動物に円背と体重減少が認められた。水溶性媒体では、50 mg/kg 以上の投与群の母動物は体重増加抑制が認められたのみであった。0、25、50 および 75 mg/kg 群における全胚吸収の頻度は、コーン油では 0/13 例、0/13 例、5/12 例、8/12 例、水溶性溶媒では、0/12 例、0/12 例、2/14 例、1/12 例であった。妊娠期間、分娩前・分娩後生存率、児動物体重の変動、ならびに形態学的異常は認められなかった。(有害性評価書 P14 IRIS 2010) 不確実性係数 UF = <u>10</u> 根拠：種差 10 評価レベル = 2.39 ppm 計算式： 25 mg/kg×60 kg/10m³×1/10=15 mg/kg (2.39 ppm)
カ 遺伝毒性	遺伝毒性： 判断できない。 根拠：In vitro 試験の多くは陰性であるが、ガス状態の四塩化炭素をばく露した場合は Ames 陽性、in vivo 試験の多くは陰性であるが、ラットの肝臓で小核陽性であった。
キ 発がん性	発がん性： あり 根拠：日本バイオアッセイ研究センターによる試験で、ラット及びマウスに対する吸入ばく露の試験系において、25ppm 以上の濃度のばく露群で肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫/肝細胞がん) の発生増加が認められており、マウスではさらに吸入ばく露の試験系において 25ppm 以上の濃度のばく露群で肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫/肝細胞がん) と副腎褐色細胞腫、5ppm ばく露群で肝細胞腺腫 (雌のみ) の発生増加が認められている。 閾値の有無： 判断できない。 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。 <u>閾値ありの場合</u> LOAEL = 5 ppm 根拠：F344 系ラット(1 群雌雄各 50 匹) 及び BDF₁ マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、四塩化炭素 (99.8%)の蒸気を 0、5、25 および 125 ppm (0、31.5、157 および 786 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 104 週間全身ばく露した。ラットでは肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が 125 ppm ばく露群の雌雄で有意に増加した。25 ppm ばく露群の雌における肝細胞がんの発生頻度 (6%)は、統計学的に有意ではなかったものの、試験施設における背景データの範囲 (0～2%、2 例/1797 例)を超えていた。NOAEL は 5 ppm であった。マウスでは 25 ppm 以上のばく露群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が雌雄ともに有意に増加し、5 ppm ばく露群の雌では肝細胞腺腫の発生頻度 8/49 例 (16%)が対照群 (前述)より有意に増加し、背景デー

	タの範囲 (2～10%)を超えるものであった。さらに 25ppm 以上のばく露群雄と 125 ppm ばく露群雌で副腎褐色細胞腫が有意に増加した。5 ppm ばく露群では、雌マウスの肝細胞腺腫を除いて、これらの腫瘍の発生頻度は対照群と同等であった。。(有害性評価書 P17～20 Nagano 2007b JBRC 1987b IRIS 2010) 不確実性係数 UF = 1,000 根拠： 種差 10、LOAEL→NOAEL 変換 10、がんの重大性 10 評価レベル = 0.005 ppm 計算式： $5/1,000=0.005$ <u>閾値なしの場合</u> ユニットリスク(UR) = $6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (IRIS 2010) 発がんの過剰発生リスク (10^{-4})に相当するばく露濃度=16.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 計算式： $1/6 \times 10^{-6} \times 10^{-4}=16.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (有害性評価書 P24) この値を基に労働補正(呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75= 0.2)を行う。 労働補正後の発がんの過剰発生リスク(10^{-4})に相当するばく露濃度=$8.4 \times 10^{-2} \text{ mg}/\text{m}^3$ ($1.3 \times 10^{-2} \text{ ppm}$) 計算式：労働補正後の発がんの過剰発生リスク(10^{-4})に相当するばく露濃度=$16.7 \times 10^{-3}/0.2=8.35 \times 10^{-2} \text{ mg}/\text{m}^3$
ク 神経毒性	神経毒性：あり ・ヒトに四塩化炭素を 20 mg/L (3,200 ppm)の濃度にて 5 分間ばく露したところでは異常を認めなかったが、30 mg/L (4,800 ppm) 濃度の 2.5 分間ばく露では 5 分後に傾眠、40 mg/L (6,400 ppm)濃度の 3 分間ばく露では振戦、傾眠、その後よろめき歩行が認められた。さらに、最高濃度である 89 mg/L (14,100 ppm)濃度の 0.8 分間ばく露では意識が喪失した。 ・ラットを用いた急性吸入毒性試験において、4,600 ppm 以上の濃度群で中枢神経系の抑制作用が認められた。 ・Wistar 系雄ラットあるいは H 系雌マウスにそれぞれ 4 時間あるいは 2 時間全身ばく露した (Frantik et al., 1994)。耳に装着した電極に短時間の電気刺激を送り、後肢の強直伸張速度で評価した。その結果、等効果濃度(isoeffective concentration)は、ラットで 611 ppm、マウスで 1,370 ppm であった。
ケ 許容濃度の設定	ACGIH：TWA 5 ppm (31 mg/m^3)、STEL 10 ppm (63 mg/m^3) (1993 年設定) Skin(1961 年設定) 根拠：5 ppm の TLV-TWA が推奨される。これは、(1) げっ歯類、霊長類及びヒトにおける研究で肝臓がもっとも感受性の高い組織であることが判明しており、10 ～ 20 mg/kg 未満あるいは 10 ppm 未満では肝臓毒性が認められていない。(2) 血中動態の検査から肝臓毒性を予測できる。さらに、(3) Paustenbach et al. (1990)の

PBPK モデル計算より、げっ歯類で肝臓毒性の徴候が認められない用量と同等の職業ばく露は 5 ppm 濃度であったことによる。アルコール飲料の消費や肝臓疾患を有した労働者では該当しないが、10 ppm の TLV-STEL は 10 mg/kg 以下の用量で発がん性が認められていないことに基づく。Stewart らの皮膚吸収データは Skin の表記を支持する。

日本産業衛生学会： 5 ppm (31 mg/m³) (1991 年提案) 皮

根拠：6 時間/日×数週間反復ばく露した試験系で、ラット、イヌ、サルは 10 ppm、モルモットは 5 ppm で肝臓の脂肪化が認められたが、1 ppm ではモルモットでも肝障害は認められなかった。さらに、四塩化炭素を数十 ppm 濃度で吸入する職場において中毒を示した事例では、作業環境を 10 ppm 以下に抑制したところ異常を認めなくなった。四塩化炭素は、健康な人の皮膚を通して吸収されることが確え認められている。これらの結果から、肝障害を指標として、5 ppm (皮)が提案された。さらに、肝障害が肝がんの発生に先行することから、肝障害の防止が肝がん発生も防止できると考えられる。生殖発生毒性に関しては、母親に対する肝臓毒性を指標にして胎児毒性を予防できるかどうかは判断できない。

DFG MAK：0.5 ppm (3.2 mg/m³) (2000 年設定)、H、妊娠リスクグループ D

根拠：マウスの発がん性試験で肝臓がんと副腎髄質の腫瘍が誘発されたことから、四塩化炭素は動物実験で発がん性ありと判断される。しかし、非遺伝的メカニズムであることが示唆されていることから、発がん性はカテゴリ-4 に区分される。マウスおよびラットを用いた 2 年間吸入発がん性試験における NOEL は 5 ppm であった。ヒトにおいては、約 1 ppm でヘマトクリットの低下という軽微な変化が認められたことから MAK 値は 0.5 ppm とされた。吸入による生殖毒性試験では、母動物に毒性を示す 300 ppm で、胎児の体重減少のみがみられており、NOAEC は求められない。経口試験では肝臓への毒性により、吸入より強い毒性を示し、ラットでの NOAEL は 25 mg/kg 体重である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³/8 時間としてヒトに換算すると、大気中四塩化炭素濃度 27 ppm となる。この値は MAK 値 0.5 ppm に比べ十分大きいことから、四塩化炭素の生殖毒性はグループ C (MAK 及び BAT 値が守られていれば胚または胎児の障害の恐れはない) に分類する。親指を 30 分間四塩化炭素に浸漬したヒトで、呼気中に最大 3.8 mg/m³ の四塩化炭素が検出された。この値は MAK 値より高い。よって、皮膚吸収は H とする。

NIOSH：ST 2 ppm (12.6 mg/m³) [60-minute] (NIOSH 2011)

OSHA PEL：TWA 10 ppm、C 25 ppm、200 ppm (5-minute maximum peak in any 4 hours)

General Industry: 10 ppm TWA; 25 ppm、Ceiling for 5 minutes in any 3 hours; 200 ppm Peak

Construction Industry: 10 ppm, 65 mg/m ³ TWA; Skin Maritime: 10 ppm, 65 mg/m ³ TWA; Skin https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_225800.html 、 UK WEL: TWA 2 ppm (13 mg/m ³), Sk (UK HSE 2011)

824

825

826