

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.77**

テトラフルオロエチレン

**Tetrafluoroethylene**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-203

**CAS 登録番号：116-14-3**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

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

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	7
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	7
6.2 陸生生物に対する影響.....	7
6.2.1 微生物に対する毒性.....	7
6.2.2 植物に対する毒性.....	7
6.2.3 動物に対する毒性.....	7
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	10
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	11
7.3.3 感作性.....	11
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	16
7.3.6 遺伝毒性.....	16
7.3.7 発がん性.....	18
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	23
文 献.....	24
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	28
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	28

## 1. 化学物質の同定情報

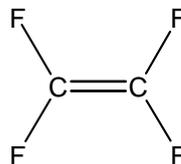
1.1 物質名 : テトラフルオロエチレン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-112

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-203

1.4 CAS登録番号 : 116-14-3

### 1.5 構造式



1.6 分子式 : C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>

1.7 分子量 : 100.02

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

四フッ化エチレン、パーフルオロエチレン、テトラフルオロエテン、TFE、PFC-114

### 2.2 純度

99.9%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

トリフルオロメタン、オクタフルオロブテン (一般的な製品)  
(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

テルペン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

労働安全衛生法：名称等を通知すべき有害物

船舶安全法：高压ガス (安定剤入りのもの)

航空法：高压ガス (安定剤入りのもの)

港則法：高压ガス

## 3. 物理化学的性状

外 観：無色気体 (U.S. NLM:HSDB, 2003)

融 点：-142.5℃ (大木ら:化学辞典, 1995)

沸 点	: -76°C	(大木ら:化学辞典, 1995)
引 火 点	: データなし	
発 火 点	: 200°C	(NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 10.0~50.0vol% (空気中)	(NFPA, 2002)
比 重	: 1.1507 (-40°C)	(大木ら:化学辞典, 1995)
蒸 気 密 度	: 3.45 (空気=1、計算値)	
蒸 気 圧	: $3.3 \times 10^6$ Pa (25°C、推定値)	(U.S. NLM:HSDB, 2003)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 $\log Kow = 1.21$ (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 31 (基準ピーク=1.0)、81 (0.73)、100 (0.43)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 $Koc = 107$ (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性	: 水: 159 mg/L (25°C)	(SRC:PhysProp, 2002)
ハ ン リ ー 定 数	: $6.37 \times 10^4$ Pa·m <sup>3</sup> /mol (0.629 atm·m <sup>3</sup> /mol) (25°C、推定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 4.16 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.240 ppm (計算値)	
そ の 他	: 臨界温度 = 33°C、臨界圧力 = 40.2 kg/cm <sup>2</sup> 、臨界密度 = 0.58g/cm <sup>3</sup> 、 非常に重合しやすい	(大木ら:化学辞典, 1995)

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等

テトラフルオロエチレンの製造量に関する直接のデータは得られていないため、テトラフルオロエチレンから誘導されるフッ素樹脂の製造量からテトラフルオロエチレン使用量を逆算し、国内使用量を推定した。その結果を表 4-1 に示す (シーエムシー, 2001; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 テトラフルオロエチレンを原料とするフッ素樹脂の製造量とテトラフルオロエチレンの推定使用量

テトラフルオロエチレン (TFE) を用いた主な樹脂 <sup>1)</sup>	TFE 含有率 <sup>2)</sup>	上段－樹脂製造量 (トン)、(下段)－TFE 推定使用量 (トン)				
		1998 年	1999 年	2000 年	2001 年	2002 年
四フッ化エチレン樹脂 (PTFE)	1	14,300 (14,300)	14,400 (14,400)	17,200 (17,200)	15,700 (15,700)	13,900 (13,900)
四フッ化エチレン・ヘフルオアルコキシエチレン共重合樹脂 (PFA)	0.27	2,900 (790)	2,900 (790)	3,400 (930)	3,100 (850)	2,800 (760)
四フッ化エチレン・六フッ化プロピレン共重合樹脂 (PFEP)	0.8	1,300 (1,040)	1,300 (1,040)	1,600 (1,280)	1,500 (1,200)	1,300 (1,040)
四フッ化エチレン・エチレン共重合樹脂 (ETFE)	0.78	1,300 (1,000)	1,300 (1,000)	1,600 (1,250)	1,500 (1,170)	1,300 (1,000)
四フッ化エチレン・プロピレン共重合ゴム (TFE-P) <sup>3)</sup>	0.7	500 (350)	500 (350)	500 (350)	500 (350)	500 (350)
TFE 国内推定使用量		17,480	17,580	20,010	19,270	17,050

(製品評価技術基盤機構, 2004)

- 1) 日本弗素樹脂工業会資料の中でテトラフルオロエチレンを含まない樹脂を除去した。
- 2) 共重合は交互重合で起こると仮定し、原単位は構成モノマー比と仮定した。
- 3) 生産量を横並びで 500 トン/年とした (シーエムシー, 2001)。

## 4.2 用途情報

テトラフルオロエチレンの用途別使用割合及び使用方法を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。テトラフルオロエチレンはフッ素樹脂用途に使われるが、そのうちの大部分は四フッ化エチレン樹脂 (PTFE; ポリテトラフルオロエチレン) である。また、表 4-2 に掲げたフッ素樹脂は、ライニング材や薬液用ボトル等として化学関連分野、すべり軸受け等として機械関連分野、半導体や電線被覆等として電気関連分野などで使用されている (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-2 テトラフルオロエチレンの用途別使用割合及び使用方法

用途	使用割合 (%)	使用方法
四フッ化エチレン樹脂 (PTFE)	81.5	半導体、シール材、ホース、すべり軸受、機械部品、食器コーティング材、電線被覆、ターミナル等
四フッ化エチレン・ヘフルオアルコキシエチレン共重合樹脂 (PFA)	4.4	半導体関連 (55%)、化学プラント (30%)、精密機械 (15%)
四フッ化エチレン・六フッ化プロピレン共重合樹脂 (PFEP)	6.1	電線、ケーブルの被覆、コイルプロピレン、スパーサー、フィルム、ライニング材等
四フッ化エチレン・エチレン共重合樹脂 (ETFE)	5.9	薬液用ボトル、フィルター、チューブ、機械、家電製品、ライニング材、電線被覆等
四フッ化エチレン・プロピレン共重合ゴム (TFE-P)	2.1	高圧用ガasket、液面計、チューブ、バルブのシール材、内面ライニング材、化学実験器具

(製品評価技術基盤機構, 2004)

### 4.3 排出源情報

#### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省，環境省，2003a）（以下、2001 年度 PRTR データ）によると、テトラフルオロエチレンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 487 トン排出された。公共用水域及び土壌への排出、下水道への移動及び廃棄物としての移動はない。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、テトラフルオロエチレンの対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-3 に示す。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推計した（製品評価技術基盤機構，2004）。

表 4-3 テトラフルオロエチレンの届出対象業種別の環境媒体の排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計） <sup>1)</sup>			排出計	割合（%）
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌		
化学工業	453	0	0	0	0	—	—	—	453	93
窯業・土石製品製造業	34	0	0	0	0	—	—	—	34	7
電気機械器具製造業	—	—	—	—	—	<0.5	0	0	0	0
輸送用機械器具製造業	<0.5	0	0	0	0	—	—	—	0	0
その他製造業	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
合計	487	0	0	0	0	1	0	0	488	100

（製品評価技術基盤機構，2004）

1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推定した。

—：届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年のテトラフルオロエチレンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会，2002）からテトラフルオロエチレンの製造段階における排出量は、大気へ 337 トンと推定される（製品評価技術基盤機構，2004）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの排出量の多くは、テトラフルオロエチレンの製造段階での排出と考えられる。

## b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、テトラフルオロエチレンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

### 4.3.2 その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のテトラフルオロエチレンの排出源としては、PTFE 中にテトラフルオロエチレンが未反応モノマーとして残存すること考えられるが、IARC では、テトラフルオロエチレンは沸点が非常に低いため、その残存量は極めて少量であると推定している (IARC, 1979)。また、その他の排出源には、PTFE の熱分解があると報告されている (IARC, 1979)。しかし、これらの詳細な情報については、調査した範囲では入手できなかった。

## 4.4 排出経路の推定

テトラフルオロエチレンはすべて樹脂の合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、テトラフルオロエチレンの製造段階及びテトラフルオロエチレンを原料として使用する樹脂合成段階からの排出と考えられる。PTFE の熱分解については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。テトラフルオロエチレンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 488 トン排出されると推定した。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、テトラフルオロエチレンと OH ラジカルとの反応速度定数が  $2.14 \times 10^{-13}$   $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/ $\text{cm}^3$  とした時の半減期は 1~2 か月と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、テトラフルオロエチレンとオゾンとの反応速度定数が  $9.2 \times 10^{-20}$   $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/ $\text{cm}^3$  とした時の半減期は 4 か月と計算される。オゾンとの反応生成物は、フッ化カルボニルが測定されている (Sanhueza et al., 1976)。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

テトラフルオロエチレンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

### 5.2.2 生分解性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの生分解性に関する報告は得られていない。しかし、テトラフルオロエチレンのようなフッ素の置換度の高い化合物は、一般的には生分解されにくいとの報告がある (Boethling, 1994)。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。しかし、テトラフルオロエチレンの水からの揮散は大きいと推定されており、下水処理中に大気中に除去されると考えられる (5.3 参照)。

## 5.3 環境水中での動態

テトラフルオロエチレンの蒸気圧は 3.3 MPa (25°C)、水に対する溶解度は 159 mg/L (25°C) であり、ヘンリー定数は 63.7 kPa·m<sup>3</sup>/mol (25°C) と極めて大きいので (3 章参照)、水中から大気への揮散は大きいと推定される。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのエチルベンゼンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 2.9 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4.0 日と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。テトラフルオロエチレンの土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値は 107 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にテトラフルオロエチレンが排出された場合は、生分解を受けずに、主に揮散により除去されると考えられる。

## 5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、テトラフルオロエチレンの BCF はオクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値 1.21 から 1.72 と計算されており (SRC: BcfWin, 2002)、水生生物への濃縮性は低いと推測される。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの水生微生物に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.2 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの藻類及び水生植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの無脊椎動物に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.4 魚類に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの魚類に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの微生物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

テトラフルオロエチレンは常温で気体（3章参照）であり、調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンを用いて水生生物への影響を調べた報告は得られていない。

また、テトラフルオロエチレンの陸生生物に対する有害性について調べた報告も得られていない。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### a. 吸収・分布

雄SDラット（200～225 g）に3,500 ppmのテトラフルオロエチレンを30分間吸入暴露した実験で、暴露6、13、14日後に尿中フッ素イオンの有意な増加が認められ、テトラフルオロエチレンが吸収・代謝されることを示した（Dilley et al., 1974）。尿中フッ素イオンの増加は、雄のラットとハムスターに100～2,500 ppmのテトラフルオロエチレンを2週間吸入暴露した実験、及

び雌雄のラットとハムスターに 200~2,000 ppm を 18 週間吸入暴露した実験でも観察された (Kennedy, 1990)。

顔マスクを装着したウサギに 1,000 ppm のテトラフルオロエチレンを 60 分間吸入暴露し、暴露終了 75 分後まで検査した結果、テトラフルオロエチレンの 6.76% が肺胞から吸収され、腎臓・骨・肺でフッ素化合物の濃度が最も高かった (Ding et al., 1980)。

## b. 代謝・排泄

テトラフルオロエチレンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

テトラフルオロエチレンは、ラット肝臓のスライスでミクロソームとサイトゾル中のグルタチオン *S*-トランスフェラーゼによって *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)グルタチオンに代謝された (Odum and Green, 1984)。多くのハロアルケン類に共通の経路であるシトクロム P450 の関与する酸化反応は、テトラフルオロエチレンの代謝には関与していない (Odum and Green, 1984)。

テトラフルオロエチレンは、ラットの肝臓でグルタチオン *S*-トランスフェラーゼによって *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)グルタチオンに代謝され、主に胆管を経て小腸へ排泄されるが (Wahllaender and Sies, 1979)、胆汁及び小腸の  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼとジペプチダーゼによって *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインに代謝されて、再び小腸から吸収される。また、一部肝臓から一般循環に入った *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)グルタチオンは加水分解され、主に腎臓のペプチダーゼによって *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインになる (Monks and Lau, 1987)。

ラットの小腸から再吸収された *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインは、肝臓のミクロソームにある *N*-アセチルトランスフェラーゼでアセチル化されてメルカプツール酸になる (Commandeur et al., 1991)。生成されたテトラフルオロエチレン-メルカプツール酸は腎臓に運ばれて血管側の側底膜にある有機陰イオン輸送系経路で腎臓の近位尿細管に濃縮され、尿中に排泄される (Chasseaud, 1976; Lock and Ishmael, 1998)。痛風治療剤のプロベネシドはラットのこの輸送系を阻害し、テトラフルオロエチレン-メルカプツール酸による尿細管毒性を低下させた (Boogaard et al., 1989; Commandeur et al., 1989; Lock and Ishmael, 1998)。

*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインは、また培養ヒト近位尿細管上皮細胞の死を誘導することが知られており、 $\beta$ -リアーゼ阻害剤のアミノオキシ酢酸でその毒性を抑えられる。この過程はラットでも知られている (Chen et al., 1990)。*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインとメルカプツール酸はラットの尿細管上皮細胞へ取り込まれると、腎臓の  $\beta$ -リアーゼを活性化し、近位尿細管障害を誘発する (Boogaard et al., 1989; Commandeur et al., 1991)。アミノオキシ酢酸は、*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システイン及びテトラフルオロエチレン-メルカプツール酸による尿細管上皮細胞の毒性を抑制し、 $\beta$ -リアーゼが両テトラフルオロエチレン化合物の代謝に関与していることを示唆した。*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインは、ラットの腎皮質スライスを用いた *in vitro* 実験で腎臓  $\beta$ -リアーゼによってピルビン酸、アンモニア、及び反応中間体へ代謝され、また、腎スライスへの有機イオン輸送を抑制し (Green and Odum, 1985; Odum and Green, 1984)、さらに反応中間体や硫黄に代謝されて DNA やタンパク質と共有結合した (Anderson and Schultze, 1965; Bhattacharya and Schultze, 1972)。ラッ

トで *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインは腎臓の  $\beta$ -リアーゼによってフッ化ジフルオロチオンアセチルになり、テトラフルオロエチレン誘発の近位尿細管障害を示した(NTP 1997)。

ラットの肝臓での毒性が低い理由としては、肝細胞の *N*-脱アセチル化活性及び  $\beta$ -リアーゼ活性が、腎臓よりはるかに低いことによると報告されている(Commandeur et al., 1991)。

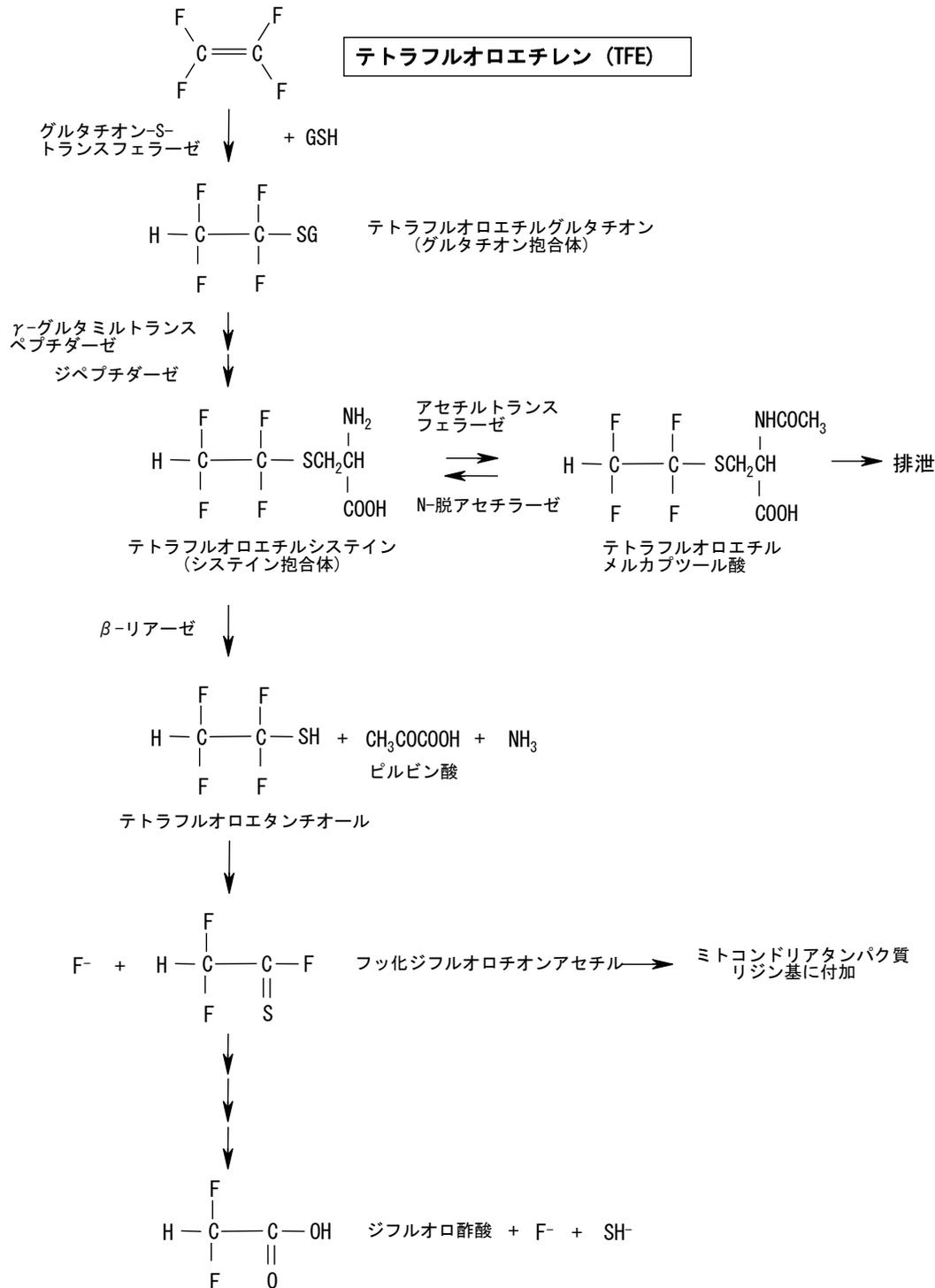


図 7-1 テトラフルオロエチレンの代謝経路

(Commandeur et al., 1991; Green and Odum, 1985; Odum and Green, 1984)

## 7.2 疫学調査及び事例

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの疫学調査及び事例に関する試験報告は得られていない。

ヒトの眼や気道に対して刺激性があるとされているが、確かなデータはない (U.S. NTP, 1997)。

なお、重合体のポリテトラフルオロエチレン (PTFE) の 300~500°C の熱分解生成物を吸入した場合、ヒトで悪寒、頭痛、四肢の強直様痙攣、呼吸障害、高熱を特徴とするポリマーヒューム熱 (polymer-fume fever) を生じる (Gosselin et al., 1984; IARC, 1979; Material Safety Data Sheet Collection, 1993; Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 1994)。この温度範囲で多くの熱分解物が検出されたが、発熱を起こす化学因子は不明である (Evans, 1973)。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

テトラフルオロエチレンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す。

テトラフルオロエチレンの 4 時間吸入暴露による LC<sub>50</sub> 値はマウス 35,000 ppm (143,500 mg/m<sup>3</sup>) (Sakharova and Tolgskaya, 1977)、ラット 31,000 ppm (127,100 mg/m<sup>3</sup>) (Sakharova and Tolgskaya, 1977) ~ 40,000 ppm (164,000 mg/m<sup>3</sup>) (Clayton, 1967)、モルモット 28,000 ppm (114,800 mg/m<sup>3</sup>) (Sakharova and Tolgskaya, 1977)、ハムスター 28,500 ppm (116,850 mg/m<sup>3</sup>) (Kennedy, 1990) であった。ウサギでは 2 時間吸入暴露による LC<sub>50</sub> 値は 40,000 ppm (Zhemerdei, 1958) であった。

雄 Wistar ラットに 0、1,000、2,000、3,000、4,000、6,000 ppm のテトラフルオロエチレンを 6 時間吸入暴露した試験で、尿検査において腎障害の指標である尿量、BUN 値、タンパク質、アルカリホスファターゼ活性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性が、用量に依存して増加し、4,000 ppm (16,400 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群で有意であった。対照群と 6,000 ppm (24,600 mg/m<sup>3</sup>) 群の腎臓の病理組織学的検査で、6,000 ppm 群の全例に高度の近位尿細管壊死及び髄質間質にカルシウム沈着が認められた。血漿生化学的検査で肝臓に影響は見られなかった (Odum and Green, 1984)。

SD ラット (雄、200~225 g) に 3,500 ppm のテトラフルオロエチレンを 30 分間吸入暴露した試験で、暴露後 14 日間継続して尿量、尿中クレアチニン及びカリウムイオン濃度が対照群に比べ有意に増加し、暴露 3、4 日後で近位尿細管に変性及び再生像が認められ、7 日後には再生は完了し、速やかな回復を示した (Dilley et al., 1974)。

以上より、テトラフルオロエチレンの急性毒性の標的組織は腎臓の近位尿細管と推察された。

表 7-1 テトラフルオロエチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	ハムスター
吸入LC <sub>50</sub> ppm(mg/m <sup>3</sup> )	35,000(4 時間) (143,500)	31,000-40,000 (4 時間) (127,100-164,000)	40,000(2 時間) (164,000)	28,000(4 時間) (114,800)	28,500(4 時間) (116,850)
経口	ND	ND	ND	ND	ND
経皮	ND	ND	ND	ND	ND

ND：データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

テトラフルオロエチレンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの実験動物に対する吸入暴露以外の経路による反復投与毒性に関する試験報告は得られていない。

#### 吸入暴露

##### a. マウス

6 週齢のB6C3F<sub>1</sub>マウスに 0、312、625、1,250、2,500、5,000 ppm (0、1,280、2,560、5,125、10,250、20,500 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレン(純度 98%以上) を 6 時間/日、5 日/週、16 日間 (雌雄各 5 匹/群) 又は 13 週間 (雌雄各 10 匹/群) 吸入暴露した試験で、16 日と 13 週間暴露試験とも、1,250 ppm (5,125 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群の雌雄に腎近位尿細管上皮細胞に巨大核の有意な増加が認められた。本評価書では、腎臓の近位尿細管上皮細胞での変化を指標にしてNOAELは 625 ppm (2,560 mg/m<sup>3</sup>)であると判断した。

さらに、16 日間暴露試験では、雌で 2,500 ppm (10,250 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群に肝臓重量増加、5,000 ppm (20,500 mg/m<sup>3</sup>) 群に腎臓重量増加、13 週間暴露試験では 2,500 ppm以上の群の雌雄に尿量増加 (多尿) に加えて、雄に貧血性の変化としてヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少、5,000 ppm群の雌にヘマトクリット値とヘモグロビン量の減少が認められた。腎尿細管細胞の巨大核の頻度及び貧血の程度は暴露濃度に依存して高度になった(U.S.NTP, 1997)。

7 週齢のB6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各 58 匹/群に 0、312、625、1,250 ppm (0、1,280、2,560、5,125 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレン(純度 98%以上) を 6 時間/日、5 日/週、95~96 週間吸入暴露し、暴露 15 か月で雌雄各 10 匹/群を中間検査した試験で、生存率が全群で低下した。生存率低下は肝臓腫瘍によるもので、この試験は 2 年間の予定であったが、96 週間で終了した。最終生存率は 1,250 ppm群で雄 1/48 例、雌 4/48 例であった。非腫瘍性の変化として、15 か月の中間検査では、

腎臓に近位尿細管の拡張が 625 と 1,250 ppm群の雄に認められた。肝臓では雌の 625 ppm群以上で血管拡張の頻度が増加傾向を示した。試験終了時では、尿細管拡張が全群の雄に、肝臓の髓外造血亢進が 312、1,250 ppm群の雌に、肝臓の血管拡張の頻度が雄では全群で増加、雌では増加ないし増加傾向を示した。脾臓における髓外造血亢進が全群の雌雄に認められた。尿細管拡張は、暴露濃度に依存して出現頻度及び程度共に強くなった。その他、雄で 625 ppm以上の群の肝臓に凝固壊死巣の増加が認められた(U.S.NTP, 1997)。

## b. ラット

雄のSDラットに 0、100、500、1,000、2,500 ppm (0、410、2,050、4,100、10,250 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入暴露後 14 日間の回復期を設定した試験で、最終暴露後、2,500 ppm群に腎尿細管上皮細胞の腫脹と管腔の拡張が認められたが、14 日間の回復期間後には変化はなく、速やかな回復を示した (Kennedy, 1990)。

雌雄のラットに 0、200、600、2,000 ppm (0、820、2,460、8,200 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、18 週間吸入暴露した試験では、2,000 ppm群に体重増加抑制、600 と 2,000 ppm両群に尿量と尿中フッ素濃度の増加及び尿クレアチニン濃度の減少、近位尿細管の変性が認められ、雄よりも雌で顕著であった (Kennedy, 1990)。

6 週齢の雌雄F344/Nラットに 0、312、625、1,250、2,500、5,000 ppm (0、1,280、2,560、5,125、10,250、20,500 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、16 日間吸入暴露した試験で、雄の 312 ppm以上の群に腎臓重量の増加、肝臓重量の増加ないし増加傾向が、625 ppm以上の群に尿細管変性が雌雄とも認められ、暴露濃度に依存して強くなり、雌より雄で顕著であった。病変は近位尿細管に限局し、尿細管上皮細胞の変性と共に、有糸分裂の増加や種々の程度の巨大核を特徴とする再生像を示した。1,250 ppm以上の群の雄で平均赤血球赤色素濃度の減少がみられ、雌では腎臓重量の増加が認められた。2,500 ppm以上の群の雌と 5,000 ppm群の雄には体重増加抑制が認められた (U.S.NTP, 1997)。

6週齢の雌雄F344/Nラットに0、312、625、1,250、2,500、5,000 ppm (0、1,280、2,560、5,125、10,250、20,500 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレンを6時間/日、5日/週、13週間 (10匹/群) 吸入暴露した試験で、312 ppm以上の群の雌雄に尿中フッ素化合物増加が、雄に貧血、タンパク尿、肝臓重量の増加ないし増加傾向が、雌に多尿がみられた。625 ppm以上の群の雄では尿細管変性が、雌では腎臓重量の有意な増加がみられた。1,250 ppm以上の群の雄に腎臓重量の有意な増加が、2,500 ppm以上の群の雌にタンパク尿、尿細管変性が認められた。5,000 ppm群の雌雄に体重増加抑制が認められた。雄では多尿がみられた。雌では、肝臓重量の増加ないし増加傾向、貧血が認められ、正球性正色素性貧血と診断された。観察された尿細管変性は近位尿細管に限局し、有糸分裂の増加や種々の程度の巨大核を特徴とする再生像を示した。この尿細管変性は暴露濃度に依存して強くなり、雌より雄で顕著であった。腎臓重量の増加は、これらの病変と対応していた。タンパク尿は、腎糸球体または尿細管の障害と関連しているように見え、尿細管変性と一致した。多尿については、腎臓の尿濃縮性試験で異常はなく、不明であった。診断された正球性正色素性不応性貧血は赤血球増生の選択的な抑制で生じ、エリスロポエチン生成能の低下あるいは骨髓抑制に起因する可能性が指摘された。肝臓ではテトラフルオロエチレン暴露に関連した病理組織学変化は認められなかった。精子の形態及び膣の発情周期による細胞学的

検査でテトラフルオロエチレン暴露の影響はなく、ラットでは生殖系に対する影響は認められなかった(U.S.NTP, 1997)。本評価書では、貧血、タンパク尿、肝臓重量の増加/増加傾向を指標にしてLOAELは312 ppm (1,280 mg/m<sup>3</sup>)であると判断した。

F344/Nラットの雄に0、156、312、625 ppm、雌に0、312、625、1,250 ppmのテトラフルオロエチレンを6時間/日、5日/週、104週間吸入暴露した発がん性試験で、非腫瘍性の変化として、156 ppm以上の群の雄で尿細管の変性、肝臓のう胞変性の頻度が有意に増加した。312 ppm以上の群の雌では生存率の低下、最終暴露後に肝臓の血管拡張が観察された。625 ppm以上の群の雌で尿細管の変性が認められ、病変部は13週間暴露試験と同部位の近位尿細管に限局していた。625 ppm群の雄で、生存率の低下と、81週以降体重増加抑制みられ、1,250 ppm群では、雌の体重増加抑制が81週以降にみられ、また、白内障の頻度が高かった。13週間暴露試験 (U.S.NTP, 1997) で生じた貧血性変化は認められなかった (U.S.NTP, 1997)。本評価書では、腎尿細管の変性及び肝臓のう胞変性を指標にしてLOAELは156 ppm (640 mg/m<sup>3</sup>)と判断した。

### c. ハムスター

雄のシリアンハムスターに0、100、500、1,000、2,500 ppm (0、410、2,050、4,100、10,250 mg/m<sup>3</sup>)のテトラフルオロエチレンを6時間/日、5日/週、2週間吸入暴露後14日間の回復期を設定した試験で、最終暴露直後に変化はなかったが、14日の回復期間後、2,500 ppm群に精巣の萎縮が認められ、組織学的に精上皮細胞の変性と剥離、成熟精子の欠如又は減少がみられた (Kennedy, 1990)。

雌雄のハムスターに0、200、600、2,000 ppm (0、820、2,460、8,200 mg/m<sup>3</sup>)のテトラフルオロエチレンを6時間/日、5日/週、18週間吸入暴露した試験では、腎臓に影響はなく、2,000 ppm群に精巣萎縮が認められた (Kennedy, 1990)。

なお、種差については、雌F344ラットと雌B6C3F<sub>1</sub>マウスにテトラフルオロエチレン30～1,200 ppmを5日/週、2週間吸入暴露した試験で、尿細管上皮細胞の変性及び再生性過形成は、マウスよりもラットで顕著であったことから、ラットの方がマウスよりも感受性が高く、また、雌のラットとマウスに代謝物S-(1,12,2-テトラフルオロエチル)-L-システインを2週間強制経口投与した試験では、テトラフルオロエチレンの吸入暴露試験での結果と同じ結果が得られた (Keller et al., 2000)。

以上、マウスでは、比較的短期の吸入暴露では、貧血、肝臓・腎臓重量増加、腎近位尿細管細胞の巨大核と管腔拡張が、長期の暴露ではさらに生存率低下、髄外造血亢進及び肝臓に血管拡張及び壊死巣が認められた。長期の吸入暴露試験での生存率低下と髄外造血亢進、血管拡張が最低暴露群の312 ppm (1280 mg/m<sup>3</sup>)で認められ、NOAELは求められなかった。

ラットでは、比較的短期の吸入暴露では、体重増加抑制、貧血、多尿、タンパク尿、腎臓・肝臓重量増加、腎尿細管の変性と再生、長期の暴露では体重増加抑制、生存率低下、白内障、腎尿細管の変性と再生、肝臓のう胞変性と血管拡張が認められた。ラットの2年間吸入暴露試験で、腎尿細管の変化及び肝臓のう胞変性が最低暴露群の156 ppm (640 mg/m<sup>3</sup>)で認められ、LOAELは156 ppm (640 mg/m<sup>3</sup>)であった。

ハムスターでは、2,000 ppm で精巣萎縮が認められたが、腎臓に変化はなかった。

表 7-2 テトラフルオロエチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌	吸入暴露	2週間 5日/週	0、30、300、600、 1200 ppm	腎臓：軽微な病理組織学的変化、ほとんどの細胞で尿細管の再生像 肝臓：病理組織学的変化なし 脾臓：影響なし 300 ppm：腎臓相対重量増加 600 ppm以上：腎臓細胞過形成（5日後）	Keller et al., 2000
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6週齢 5匹/群	吸入暴露	16日間 6時間/日 5日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 ppm (0、1,280、2,560、 5,125、10,250、 20,500 mg/m <sup>3</sup> )	1,250 ppm以上 雌雄：腎尿細管細胞の巨大核の増加 2,500 ppm 雌：肝臓の絶対重量増加 5,000 ppm 雌：肝臓の絶対・相対重量増加*、腎臓の絶対重量増加*	U.S.NTP, 1997
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6週齢 10匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 ppm (0、1,280、2,560、 5,125、10,250、 20,500 mg/m <sup>3</sup> )	1,250 ppm以上 雌雄：腎尿細管細胞の巨大核の増加 2,500 ppm以上 雄：尿量増加、Ht・Hb・RBCの減少*、 雌：尿量増加* 5,000 ppm 雌：Ht、Hbの減少* NOAEL: 625 ppm (2,560 mg/m <sup>3</sup> )(本評価書の判断)	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 7週齢 10匹/群	吸入暴露	15か月間 6時間/日 5日/週	0、312、625、 1,250 ppm (0、1,280、2,560、 5,125 mg/m <sup>3</sup> )	0 312 625 1,250ppm 生存率（66週目） 雄 47/58 45/58 41/58 43/58 雌 47/58 44/58 48/58 45/58 腎臓（尿細管）：拡張 雄 0/10 0/10 6/10* 10/10* 雌 0/10 0/10 0/10 0/10 血管拡張 雄 0/10 1/10 5/10* 2/10 雌 0/10 4/10* 2/10 1/10	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 7週齢 47-48匹/ 群	吸入暴露	2年間 (95-96週間) 6時間/日 5日/週  生存率低下により 95-96週で 試験終了	0、312、625、 1,250 ppm (0、1,280、2,560、 5,125 mg/m <sup>3</sup> )	0 312 625 1,250ppm 最終生存率 雄 38/48 11/48* 2/48* 1/48* 雌 36/48 4/48* 6/48* 4/48* 腎臓（尿細管）：拡張 雄 0/48 4/48* 16/48* 36/48* 肝臓 髓外造血亢進 雌 3/48 19/48* 13/47 15/47* 多巣性凝固壊死 雄 4/48 3/48 13/46* 11/46* 血管拡張 雄 0/48 6/48* 10/48* 13/48* 雌 1/48 9/48* 6/47 4/47 脾臓：髓外造血亢進 雄 14/48 32/48* 41/46* 42/46* 雌 18/48 39/48* 41/46* 41/47*	

動物種等	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結果	文献
ラット F344 雌	吸入暴露	2週間 5日/週	0、30、300、600、 1200 ppm	腎臓：軽微な病理組織学的変化、尿細管の 再生像を伴う顕著な細胞変性 肝臓：病理組織学的変化なし 脾臓：影響なし 30 ppm：腎臓細胞過形成（2週後） 300 ppm以上：尿中フッ化物濃度の増加傾向 600 ppm：肝臓絶対重量増加、腎臓絶対重量 増加 1,200 ppm：腎臓絶対重量増加、腎臓細胞増 生（5日、2週後）、赤血球数増加、ヘモ グロビン濃度減少	Keller et al., 2000
ラット SD 雄	吸入暴露	2週間 6時間/日 5日/週 回復期間 14日間	0、100、500、 1,000、2,500 ppm (0、410、 2,050、4,100、 10,250 mg/m <sup>3</sup> )	2,500 ppm：腎尿細管上皮細胞の腫脹と管 腔の拡張、14日の回復期間で回復	Kennedy, 1990
ラット F344/N 雌雄 6週齢 5匹/群	吸入暴露	16日間 6時間/日 5日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 ppm (0、1,280、2,560、 5,125、10,250、 20,500 mg/m <sup>3</sup> )	312 ppm以上 雄：腎臓の絶対・相対重量増加* 肝臓の相対重量増加* 625 ppm 雄：肝臓の絶対重量増加* 625 ppm以上 雌雄：腎尿細管の変性 1,250 ppm以上 雄：MCHC減少* 雌：腎臓の絶対重量増加* 2,500 ppm以上 雄：肝臓の絶対重量増加* 雌：体重増加抑制* 腎臓の絶対・相対重量増加* 5,000 ppm 雌雄：体重増加抑制*	U.S.NTP, 1997
ラット F344/N 雌雄 7週齢 10匹/群	吸入暴露	13週間 6時間/日 5日/週	0、312、625、 1,250、2,500、 5,000 ppm (0、1,280、2,560、 5,125、10,250、 20,500 mg/m <sup>3</sup> )	312 ppm以上 雄：Ht、Hb、RBCの減少* タンパク尿増加* 肝臓の絶対・相対重量増加* 雌：尿量増加 雌雄：尿中フッ素化合物増加* 625 ppm以上 雄：腎尿細管の変性 雌：腎臓の絶対・相対重量の増加* 1,250 ppm以上 雄：腎臓と心臓の絶対・相対重量増加* MCHC減少 2,500 ppm以上 雌：タンパク尿増加* 腎尿細管の変性 5,000 ppm 雌雄：体重増加抑制* 雄：尿量増加 雌：Ht、Hbの減少* 肝臓の絶対・相対重量増加* LOAEL: 312 ppm (1,280 mg/m <sup>3</sup> )(本評価書の 判断)	

動物種等	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結果	文献
ラット 雌雄	吸入暴露	18 週間 6 時間/日 5 日/週	0、200、600、 2,000 ppm (0、 820、2,460、 8,200 mg/m <sup>3</sup> )	600 ppm 以上 雌雄：尿量増加・尿中フッ素 濃度増加、尿クレアチニン濃度減少、近位 尿細管の変性 2,000 ppm 雌雄：体重増加抑制	Kennedy, 1990
ラット F344/N 雌雄 7 週齢 10 匹/群	吸入暴露 (全身)	15 か月間 6 時間/日 5 日/週	雄：0、156、312、 625 ppm (0、 640、1,280、 2,560 mg/m <sup>3</sup> ) 雌：0、312、625、 1,250 ppm (0、 1,280、2,560、 5,125 mg/m <sup>3</sup> )	雄 0 156 312 625ppm 雌 0 312 625 1,250 ppm 全群：生存率低下 腎臓 (尿細管)：変性 雄 1/10 8/10* 10/10* 10/10* 雌 0/10 0/10 10/10* 10/10*	U.S.NTP, 1997
ラット F344/N 雌雄 7 週齢 50 匹/群	吸入暴露 (全身)	2 年間 <sup>a)</sup> (104 週間) 6 時間/日 5 日/週	雄 0、156、312、625 ppm (0、640、 1,280、2,560 mg/m <sup>3</sup> ) 雌 0、312、625、 1,250 ppm (0、 1,280、2,560、 5,125 mg/m <sup>3</sup> )	雄 0 156 312 625ppm 雌 0 312 625 1,250 ppm 生存率 雄 17/50 12/50 17/50 1/50* 雌 28/50 16/50* 15/50* 18/50* 体重増加抑制 雄 625 ppm 81 週以降 雌 1250 ppm 81 週以降 眼：白内障 雌 15/50 4/50 10/50 45/50 腎臓 (尿細管)：変性 雄 2/50 20/50* 50/50* 49/50* 雌 0/50 0/50 35/50* 46/50* 肝臓 <u>血管拡張</u> 雌 0/50 9/50* 9/50* 14/50* <u>のう胞変性</u> 雄 17/50 39/50* 35/50* 32/50* LOAEL: 156 ppm (640 mg/m <sup>3</sup> )(本評価書の判 断)	
ハムスタ ー シリアン 雄	吸入暴露	2 週間 6 時間/日 5 日/週 回復期間 14 日間	0、100、500、 1,000、2,500 ppm (0、410、 2,050、4,100、 10,250 mg/m <sup>3</sup> )	2,500 ppm：14 日の回復期間後に精巣萎縮 (精上皮細胞の変性・剥離、成熟精子の欠 如又は減少)	Kennedy, 1990
ハムスタ ー シリアン 雌雄	吸入暴露	18 週間 6 時間/日 5 日/週	0、200、600、 2,000 ppm (0、 2,460、8,200 mg/m <sup>3</sup> )	2,000 ppm 雄：精巣萎縮	

\* 有意差あり、a) 最終暴露後 11 日間観察、Hb：ヘモグロビン量、Ht：ヘマトクリット値、MCHC：平均赤血球色素濃度、RBC：赤血球数

### 7.3.5 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、テトラフルオロエチレンの実験動物に対する生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.6 遺伝毒性

テトラフルオロエチレンの遺伝毒性試験結果を表 7-3、S-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-

L-システインの遺伝性毒性試験結果を表 7-4 に示す。B6C3F<sub>1</sub>マウスの自然発生性及びテトラフルオロエチレン誘発性肝臓腫瘍のコードン 61 のH-*ras*突然変異を表 7-5 に示す。

チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) を用いた *in vitro* 試験でも、遺伝子突然変異誘発に対して陰性であり (HSDB, 2001)、テトラフルオロエチレンの 13 週間吸入暴露試験でマウス末梢血に小核赤血球の増加はなかった (U.S.NTP, 1997)。代謝物の S-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-L-システインもネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* に対してラット腎臓の S9 添加の有無にかかわらず変異原性はなかった (Green and Odum, 1985)。

B6C3F<sub>1</sub>マウスに生じた肝細胞腫瘍のがん遺伝子H-*ras*コードン 61 の点突然変異について、テトラフルオロエチレンの発がん試験で誘発された肝細胞腫瘍での突然変異頻度は 15% (9/59)であり、対照群及び背景データ群のそれぞれ 59% (10/17) 、56% (183/333) より有意に低かった。テトラフルオロエチレンの発がん作用に*ras*の突然変異が関与していないことを示唆した (U.S. NTP, 1997)。

S-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-L-システインもネズミチフス菌に対して S9 添加の有無にかかわらず変異原性はなかった (Green and Odum, 1985)。

以上、小核試験とネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験では、いずれも陰性であり、テトラフルオロエチレン誘発肝細胞腫瘍におけるがん遺伝子 H-*ras* コドン 61 の突然変異の頻度は、自然発生性の肝細胞腫瘍の頻度より有意に低かった。また、代謝物である S-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-L-システインも陰性であった。従って、テトラフルオロエチレンは遺伝毒性を有さない。

表 7-3 テトラフルオロエチレンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果	文献
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター卵巣細胞			—	HSDB, 2001
<i>in vivo</i>	小核	B6C3F <sub>1</sub> マウス末梢赤血球	13 週間 (6 時間/日、5 日/週)	1,250、2,500、5,000 ppm	—	U.S.NTP, 1997

表 7-4 S-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-L-システインの遺伝毒性試験結果

試験系	使用細胞種・動物種	用量	結果		
			-S9	+S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	20 - 500 $\mu$ g/plate	—	—	Green & Odum, 1985

表 7-5 B6C3F<sub>1</sub>マウスの自然発生性及びテトラフルオロエチレン誘発性肝臓腫瘍のコードン61のH-ras 突然変異 (U.S. NTP, 1997)

暴露濃度	H-ras 活性化頻度 (%)	H-ras コドン 61		
		AAA	CGA	CTA
背景データ <sup>注)</sup>	56% (183/333)	106/177 (60%)	50/177 (28%)	21/177 (12%)
対照群	59% (10/17)	3/10 (30%)	6/10 (60%)	1/10 (10%)
312 ppm	0%(0/3 )	-	—	—
625 ppm	21%(6/29)	2/6 (33%)	2/6 (33%)	2/6 (33%)
1,250 ppm	10% (3/27)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
暴露群 合計	15% (9/59)	3/9 (33%)	3/9 (33%)	3/9 (33%)

注) Maronpot et al. (1995)

### 7.3.7 発がん性

テトラフルオロエチレンの実験動物に対する発がん試験における前がん様病変（進行性変化）及び腫瘍性変化を表 7-6 に示す。

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスに0、312、625、1,250 ppm (0、1,280、2,560、5,125 mg/m<sup>3</sup>) のテトラフルオロエチレン(純度 98%以上) を6時間/日、5日/週、95~96週間全身吸入暴露し、暴露15か月で雌雄各10例を中間検査した。全群で生存率が低下したため、96週間で試験を中止した。前がん様病変として、肝臓では15か月で好酸性変異細胞巣が雌の625 ppm群以上で増加した。試験終了時には、好酸性変異細胞巣は雄の625 ppm群以上で増加し、雌では増加ないし増加傾向を示した。腫瘍性変化については、試験終了時には、肝細胞がん及び血管腫/肉腫の頻度は312 ppm以上の群の雌雄で有意に増加した。特に、血管腫/肉腫は、対照群では発現しなかったが、暴露群では54~79% (26/48~38/48例)の高頻度の発現を示した。腎臓では、近位尿細管に限局した巨大核の有意な増加が、15か月で625 ppm以上の群の雌雄、試験終了時で625 ppm以上の群の雄と1,250 ppm群の雌に認められた。主に肝臓と肺の細網内皮系にも変化が認められ、試験終了時に組織球性肉腫の頻度が、雌雄とも312 ppm以上の群で有意に増加した(U.S. NTP, 1997)。

F344/Nラットにテトラフルオロエチレン(純度 98%以上) を雄に0、156、312、625 ppm (0、640、1,280、2,560 mg/m<sup>3</sup>)、雌に0、312、625、1250 ppm (0、1,280、2,560、5,125 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で6時間/日、5日/週、104週間全身吸入暴露し、暴露15か月で雌雄各10匹/群を中間検査した試験で、肝臓では、前がん様病変として、種々の変異細胞巣の頻度が雌雄差や濃度で差異は認められるものの暴露群で高い傾向を示した。雄では、15か月で明細胞性変異細胞巣及び2年で好酸性変異細胞巣の頻度が全群で、好塩基性と混合型変異細胞巣の頻度が312 ppm以上の群で有意に増加した。雌では、混合型変異細胞巣の頻度が15か月で625 ppm以上の群及び2年で1,250 ppm群で有意に増加した。腫瘍性変化は、2年で肝細胞腺腫が312 ppm以上の群の雌にみられた。肝細胞がんは、312 ppm群の雌雄と625 ppm群の雌で有意に増加し、血管肉腫は625 ppm群の雌で有意な増加を示したが、明確な用量依存性はみられなかった。腎臓では、15か月の中間検査で、前がん様病変として、尿細管の過形成が1,250 ppm群の雌で40% (4/10例)、試験終了時では625 ppm以上の群で22~50% (11/50~25/50例) に認められ、有意な増加を示した。試

験の終了時では、尿細管腺腫/腺がんは、625 ppm群の雄と 1,250 ppm群の雌において有意に増加した。リンパ・血液系については、白血病は暴露群で早く発現した。単核球性白血病の頻度は 312 ppm以上の群の雌で有意な増加を示した。精巣は、312 ppm以上の群で間細胞腫の頻度の僅かな増加があったが、有意な変化ではなかった(U.S. NTP, 1997)。

反復吸入暴露試験では、腎近位尿細管細胞に巨大核がみられ、長期吸入暴露試験では腎臓重量の増加を伴う近位尿細管の再生が認められ、再生性過形成を示している。これらの結果は、早期に再生が生じ、傷害と再生が繰返し生じていたことを示唆しており、テトラフルオロエチレンによる腎尿細管腺腫/腺がんは、前項で示した非遺伝毒性の機序で発現し、再生ないし細胞増殖を亢進する細胞毒性により生じたものである可能性が推察された(Lock and Ishmael, 1998)。

なお、U.S.NTP (1997)は、F344 ラットでの単核球性白血病はテトラフルオロエチレン暴露に起因するものと判断したが、単核球性白血病は F344 ラットでは最も頻度の高い腫瘍で種特異的であり (Stefanski et al., 1990)、暴露濃度に依存した頻度ではなかったことから、テトラフルオロエチレン暴露による変化ではない可能性もある。

以上、テトラフルオロエチレンは、吸入暴露試験で多臓器に悪性腫瘍を誘発した。マウスでは最低濃度の 312 ppm (1,280 mg/m<sup>3</sup>)以上の群の雌雄に肝細胞がん及び組織球性肉腫の頻度の有意な増加、及び肝臓に血管肉腫の発現が認められた。ラットでは雌の最低濃度の 312ppm(1280mg/m<sup>3</sup>)群に肝細胞腺腫/がん及び単核球性白血病の頻度の有意な増加、雄の 625 ppm群と雌の 1,250 ppm群に尿細管腺腫/腺がんの有意な増加が認められた。

テトラフルオロエチレンの国際機関等での発がん性評価を表 7-7 に示す。

IARC は、テトラフルオロエチレンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

表 7-6 テトラフルオロエチレンの発がん試験における前がん様病変 (進行性変化) 及び腫瘍性変化

動物種等 <sup>a)</sup>	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果				文献
				0	312	625	1,250ppm	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 7週齢 各58匹/群	吸入 (全身暴露)	15か月 雌雄 各10匹 /群	0、312、625、 1,250 ppm (0、1,280、 2,560、5,125 mg/m <sup>3</sup> )	肝臓				U.S.NT P, 1997
		95-96 週間		腎臓				
				好酸性変異細胞巢				
				雄 0/10 0/10 3/10 0/10				
				雌 0/10 1/10 4/10* 5/10*				
				肝細胞腺腫				
				雄 6/10 2/10 4/10 1/10				
				雌 0/10 2/10 3/10 2/10				
				肝細胞がん				
				雄 2/10 4/10 2/10 2/10				
				雌 0/10 3/10 1/10 3/10				
				血管肉腫				
				雄 0/10 0/10 0/10 3/10				
				雌 0/10 1/10 0/10 0/10				
				腎臓				
				尿細管：巨大核				
				雄 0/10 0/10 4/10* 10/10*				
				雌 0/10 0/10 10/10* 10/10*				
				肝臓				
				好酸性変異細胞巢				
				雄 1/48 6/48 7/48* 7/48*				
				雌 5/48 13/48* 12/47* 7/47				
				肝細胞腺腫				
				雄 17/48 17/48 12/48 20/48				
				雌 15/48 17/48 20/47* 15/47				
				肝細胞がん				
				雄 11/48 20/48* 33/48* 6/48*				
				雌 4/48 28/48* 22/47* 20/47*				
				血管腫/肉腫				
				雄 0/48 26/48* 30/48* 38/48*				
				雌 0/48 31/48* 28/47* 35/47*				
				腎臓				
				尿細管：巨大核				
				雄 1/48 2/48 10/48* 28/48*				
				雌 0/48 0/48 0/48 38/48*				
				細網内皮系				
				組織球性肉腫				
				雄 0/48 12/48* 7/48* 7/48*				
				雌 1/48 21/48* 19/47* 18/48*				

動物種等 <sup>a)</sup>	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結果	文献
ラット F344/N 雌雄 7週齢 各60匹/群	吸入 (全身暴 露)	15か月 雌雄 各10匹 /群	雄 0、156、312、 625 ppm (0、 640、1,280、 2,560 mg/m <sup>3</sup> )  雌 0、312、625、 1,250 ppm (0、 1,280、2,560、 5,125 mg/m <sup>3</sup> )	雄 0 156 312 625 ppm 雌 0 312 625 1,250 ppm 肝 臓 好塩基性変異細胞巢 雄 6/10 4/10 7/10 4/10 雌 9/10 9/10 10/10 10/10 明細胞性変異細胞巢 雄 4/10 10/10* 9/10* 10/10* 雌 0/10 2/10 3/10 3/10 好酸性変異細胞巢 雄 1/10 0/10 0/10 1/10 雌 0/10 5/10* 2/10 0/10 混合型変異細胞巢 雄 0/10 2/10 2/10 2/10 雌 0/10 1/10 6/10** 4/10* 肝細胞腺腫 雄 0/10 0/10 1/10 0/10 雌 0/10 0/10 0/10 0/10 肝細胞がん 雄 0/10 0/10 0/10 1/10 雌 0/10 0/10 0/10 0/10 腎 臓 尿細管過形成 雄 0/10 0/10 1/10 1/10 雌 0/10 1/10 1/10 4/10* 尿細管腺腫/腺がん 雄 0/10 0/10 0/10 1/10 雌 0/10 0/10 0/10 2/10	

動物種等 <sup>a)</sup>	試験法 投与方法	投与 期間	投与量	結果	文献
		2年間 雌雄 各50匹 /群		肝臓： 好塩基性変異細胞巢 雄 22/50 19/50 33/50* 9/50* 雌 41/50 38/50 41/50 37/50 明細胞性変異細胞巢 雄 7/50 8/50 11/50 3/50 雌 10/50 3/50 12/50 9/50 好酸性変異細胞巢 雄 3/50 18/50* 22/50* 19/50* 雌 1/50 4/50 5/50* 4/50 混合型変異細胞巢 雄 5/50 5/50 16/50* 3/50* 雌 12/50 14/50 16/50 18/50* 肝細胞腺腫 雄 3/50 6/50 8/50 5/50 雌 0/50 4/50* 5/50* 6/50* 肝細胞がん 雄 1/50 1/50 10/50* 3/50 雌 0/50 4/50* 9/50* 2/50 血管肉腫 雄 0/50 0/50 0/50 0/50 雌 0/50 0/50 5/50* 1/50 腎臓 尿細管過形成 雄 7/50 11/50 7/50 24/50* 雌 3/50 6/50 11/50* 25/50* 尿細管腺腫/腺がん 雄 3/50 5/50 9/50 13/50* 雌 0/50 3/50 3/50 10/50* リンパ・血液系 単核球性白血病 雄 34/50 43/50* 38/50 31/50 雌 16/50 31/50* 23/50* 6/50* 暴露開始後最初の白血病発現日 雄 509 351 413 509日 雌 621 468 469 372 精巣 間細胞腫 雄 39/50 40/50 48/50 47/50	

\* 有意差あり

表 7-7 テトラフルオロエチレンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2003)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質
ACGIH (2003)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会(2003)	第2群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2003)	—	2003年現在評価されていない
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

テトラフルオロエチレンは、肝臓で *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)グルタチオンに代謝され、主に胆のうを経て小腸へ排泄され、*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインに代謝されて、再び小腸から吸収される。また、*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)グルタチオンは一部肝臓から一般循環に入り、腎臓で *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインになる。

小腸から再吸収された *S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインは、肝臓でアセチル化されてメルカプツール酸になる。テトラフルオロエチレン-メルカプツール酸は腎臓に運ばれて血管側の側底膜にある有機陰イオン輸送系経路で腎臓の近位尿細管に濃縮され、尿中に排泄される。*S*-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)-*L*-システインとメルカプツール酸は尿細管上皮細胞へ取り込まれると、腎臓の  $\beta$ -リアーゼを活性化し、近位尿細管障害を誘発する。

テトラフルオロエチレン暴露に関する疫学的な試験報告は得られていない。

テトラフルオロエチレンの急性毒性では、顕著な種差はなく、マウス、ラット、モルモット、ハムスターにおける 4 時間吸入暴露による  $LC_{50}$  値は、30,000~40,000 ppm であった。テトラフルオロエチレンの急性毒性の標的組織は腎臓の近位尿細管と推察された。

テトラフルオロエチレンの刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

テトラフルオロエチレンの反復投与の毒性変化として、マウス及びラットに腎臓・肝臓・造血系の変化、ハムスターに精巣萎縮が認められた。ラットの 2 年間吸入暴露試験で、腎尿細管の変化及び肝臓ののう胞変性が最低暴露群の 156 ppm (640 mg/m<sup>3</sup>) で認められ、LOAEL は 156 ppm (640 mg/m<sup>3</sup>) であった。

テトラフルオロエチレンの生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

テトラフルオロエチレンの遺伝毒性については、小核試験とネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験では、いずれも陰性であった。従って、テトラフルオロエチレンは遺伝毒性を有さないと考えられた。

テトラフルオロエチレン吸入暴露発がん性試験では、ラット、マウスの多臓器にいずれも非遺伝毒性発がんと考えられる悪性腫瘍を誘発した。マウスでは肝臓に血管腫/肉腫、肝細胞腺腫/がん及び組織球性肉腫を、ラットでは腎臓に尿細管腺腫/腺がん、肝臓に肝細胞腺腫/がん、血管肉腫及び単核球性白血病を誘発した。

IARC は、テトラフルオロエチレンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2003年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVS and BEIs.
- Anderson, P.M. and Schultze, M.O. (1965) Interactions of *S*-(1,2-dechlorovinyl)-L-cysteine with proteins. Arch. Biochem. Biophys., **109**, 615-621. (Commandeur et al., 1991 から引用)
- Bhattacharya, R.K. and Schultze, M.O. (1972) Properties of DNA treated with *S*-(1,2-dechlorovinyl)-L-cysteine and a lyase. Arch. Biochem. Biophys., **153**, 105-115. (Commandeur et al., 1991 から引用)
- Boethling, R.S. (1994) Environ. Sci. Technol., **28**, 459-465.
- Boogaard, P.J., Commandeur, J.N.M., Mulder, G.J., Vermeulen, N.P.E. and Nagelkerke, J.F. (1989) Toxicity of the cysteine S-conjugates and mercapturic acids of four structurally related difluoroethylenes in isolated proximal tubular cells from rat kidney. Uptake of the conjugates and activation to toxic metabolites. Biochem. Pharmacol., **38**, 3731-3741.
- Chasseaud, L.F. (1976) Conjugation with glutathione and mercapturic acid excretion. In: Glutathione: Metabolism and Function (Eds. Arias, I.M. and Jacoby, W.B.), p.77, Raven Press, New York. (Commandeur et al., 1991 から引用)
- Chen, J.C., Stevens, J.L., Trifillis, A.L. and Jones, T.W. (1990) Renal cysteine conjugate  $\beta$ -lyase-mediated toxicity studied with primary cultures of human proximal tubular cells. Toxicol. Appl. Pharmacol., **103**, 463-473. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- Clayton, J.W., Jr (1967) Fluorocarbon toxicity and biological action. Fluorine Chem. Rev., **1**, 197-252. (IARC, 1979 から引用)
- Commandeur, J.N.M., de Kanter, F.J.J. and Vermeulen, N.P.E. (1989) Bioactivation of the cysteine-S-conjugate and mercapturic acid of tetrafluoroethylene to acylating reactive intermediates in the rat. Mol. Pharmacol., **36**, 654-663. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- Commandeur, J.N.M., Stijntjes, G.J., Wijngaard, J. and Vermeulen, N.P.E. (1991) Metabolism of L-cysteine S-conjugates and N-(trideuteroacetyl)-L-cysteine S-conjugates of four fluoroethylenes in the rat. Role of balance of deacetylation and acetylation in relation to the nephrotoxicity of mercapturic acids. Biochem. Pharmacol., **42**, 31-38.
- Dilley, J.V., Carter, V.L., Jr., and Harris, E.S. (1974) Fluoride ion excretion by male rats after inhalation of one of several fluoroethylene or hexafluoropropene. Toxicol. Appl. Pharmacol., **27**, 582-590.
- Ding, X.Z., Yu, H.T., Hu, M., Liu, C.F. and Ko, F.Z. (1980) Studies on the absorption, distribution, and elimination of four organofluorine compounds in rabbits. Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih, **14**, 39-42. (in Chinese)
- Evans, E.A. (1973) Pulmonary edema after inhalation of humes from polytetrafluoroethylene (PTFE). J. Occup. Med., **15**, 599-601. (IARC, 1979 から引用)
- Gosselin, R.E., Hodge, H.C., Smith, R.P. and Glieson, M.N. (1984) Clinical Toxicology of Commercial Products: Acute Poisoning, Vol. II, p. 412. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (U.S.NTP,

<sup>1)</sup> データベースの検索を2003年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- 1997 から引用)
- Green, T. and Odum, J. (1985) Structure / activity studies of the nephrotoxic and mutagenic action of cysteine conjugates of chloro- and fluoroalkenes. *Chem.-biol. Interact.*, **54**, 15-31.
- Hong, H-H.L., Devereux, T.R., Roycroft, J.H., Boorman, G.A. and Sills, R.C. (1998) Frequency of *ras* mutations in liver neoplasms from B6C3F<sub>1</sub> mice exposed to tetrafluoroethylene for two years. *Toxicol. Pathol.*, **26**, 646-650.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2001) Online database produced by the National Library of Medicine. Tetrafluoroethylene. Profile last updated May 16, 2001. Last review date, January 31, 1998. (U.S.NTP, 2002 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1979) Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein. In IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. **19**, 285-301.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) Tetrafluoroethylene. **71**, 1143-1151.
- Keller, D.A., Kennedy, G.L., Jr., Ross, P.E., Kelly, D.P. and Elliott, G.S. (2000) Toxicity of tetrafluoroethylene and S-(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-L-cysteine in rats and mice. *Toxicol. Sci.*, **56**, 414-423.
- Kennedy, G.L. (1990) Toxicology of fluorine-containing monomers. In *Critical Reviews in Toxicology*, **21**, 149-170. CRC Press, Boca Raton, FL. (U.S.NTP, 1997; IARC, 1999 から引用)
- Lock, E.A. and Ishmael, J. (1998) The nephrotoxicity and hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrafluoroethyl-L-cysteine in the rat. *Arch. Toxicol.*, **72**, 347-354.
- Lock, E.A., Sani, Y., Moore, R.B., Finkelstein, M.B., Anders, M.W. and Seawright, A.A. (1996) Bone marrow and renal injury associated with haloalkene cysteine conjugates in calves. *Arch. Toxicol.*, **70**, 607-619.
- Lyman, W.J. et al (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington, DC, Amer. Chem. Soc. pp 15-1-15-29. (U.S. NLM: HSDB, 2002 から引用).
- Maronpot, R.R., Fox, T., Malarkey, D.E. and Goldsworthy, T.L. (1995) Mutations in the *ras* proto-oncogene: Clues to etiology and molecular pathogenesis of mouse liver tumors. *Toxicol.*, **101**, 125-156. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- Material Safety Data Sheet Collection (1993). Tetrafluoroethylene. Sheet No. 851. Genium Publishing Corp., Schenectady, NY. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- Monks, T.J. and Lau, S. (1987) Commentary: Renal transport processes and glutathione conjugate-mediated nephrotoxicity. *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 437-441. (Commandeur et al., 1991 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Odum, J. and Green, T. (1984) The metabolism and nephrotoxicity of tetrafluoroethylene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 306-318. (U.S.NTP, 1997; IARC, 1999 から引用)

- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1994) 4<sup>th</sup> ed., Vol. II (G.D. Clayton and F.E. Clayton, Eds.), p. 1149. Wiley-Interscience, New York. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- Sakharova, L.N. and Tolgskaya, M.S. (1977) Toxicity and the nature of action of some halogen derivatives of ethylene, such as difluorodichloroethylene, trifluorochloroethylene and tetrafluoroethylene. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **21**, Vol. 56, 36-42. (U.S.NTP, 1997 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BCFWIN Estimation Software, ver. 2.14. North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stefanski, S.A., Elwell, M.R. and Stromberg, P.C. (1990) Spleen, lymph nodes, and thymus. In *Pathology of the Fischer rat*. Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery, C.A. and MacKenzie, W.F. Eds, pp.369-393.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1997) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrafluoroethylene (CAS No. 116-14-3) in F344/N Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Inhalation Studies). (NTR TR No. 450; NIH Publication No. 97-3366) U.S. Department of Health Services Public Health Service, National Institutes of Health.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Wahllaender, A. and Sies, H. (1979) Glutathione S-conjugate formation from 1-chloro-2,4-dinitrobenzene and biliary S-conjugate extraction in the perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.*, **96**, 441-446. (Commandeur et al., 1991 から引用)
- Zhemerdei, A.I. (1958) Toxicology of tetrafluoroethylene. *Tr. Leninger. Sanit. Gig. Med. Inst.*, **44**, 164 (U.S.NTP, 1997 から引用)
- 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編 (1995) 化学辞典, 東京化学同人.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.

シーエムシー (2001) フッ素製品市場の実態と展望.

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.

日本産業衛生学会誌 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度)、産業衛生学雑誌、**45**, 147-171

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

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

有害性評価報告書外部レビュー一覧

ヒト健康への影響（7章）

中江 大 財団法人佐々木研究所病理部

改訂記録

- 2004年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成
- 2005年8月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
- 2005年12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第24回安全評価管理小委員会審議了承