

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 67

四塩化炭素

Tetrachloromethane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-112

CAS 登録番号：56-23-5

2005年7月

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

序 文

目的

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

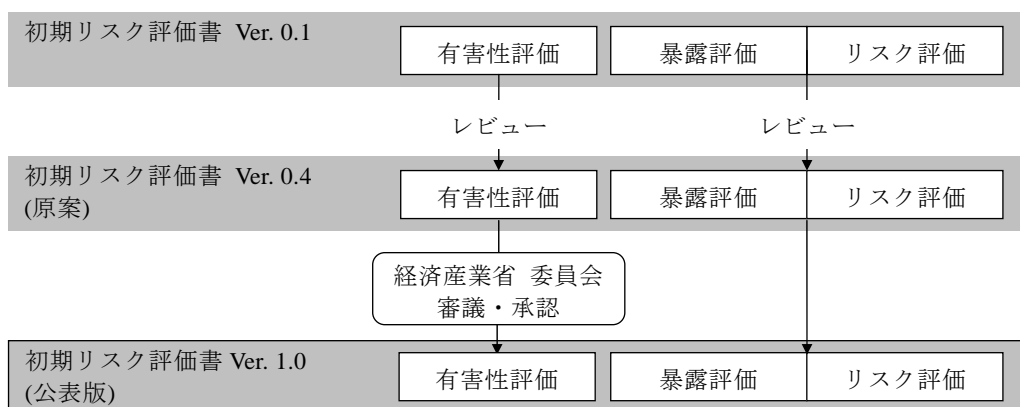
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

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

公表までの過程

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



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

四塩化炭素には、クロロカーボン原料、農薬原料及びフッ素系ガス原料の用途がある。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」によると、四塩化炭素の届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 72 トン、水域に 1 トンに排出され、廃棄物として 151 トン、下水道へ 109 kg 移動している。土壌への排出はない。届出外排出量は推計されていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: 四塩化炭素の河川水中濃度として、国立環境研究所「環境データベース」の 2001 年度の公共用水域水質年間値データがあり、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点の最大値は $1 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $1 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC の 0.375 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 380 は、本評価における不確実係数積 10 より大きく、現時点では四塩化炭素が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (屋外及び室内空気: $1.4 \mu\text{g/m}^3$)、飲料水 ($1.6 \mu\text{g/L}$)、食物 ($0.0001 \mu\text{g/g}$) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 0.56、 $0.068 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。四塩化炭素のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、ラットの 2 年間吸入 (全身暴露) 試験における雌雄で暴露終了時の尿中硝酸及びタンパク濃度の変化、雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、雌で鼻腔の好酸性変化を指標とした LOAEL 32 mg/m^3 (換算値: 4.3 mg/kg/日) を、経口経路では、ラットの 12 週間経口投与 (強制) 試験におけるソルビトールデヒドロゲナーゼの血中濃度の増加及び小葉中心性肝細胞の空胞化を指標とした NOAEL 1 mg/kg/日 を用いた。吸入経路、経口経路及びそれらの合計の各 MOE 7,500、15,000 及び 1,600 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 (吸入) 及び 500 (経口、全経路) より大きい。発がん性については閾値のある発がん性があると考えられる。吸入経路ではラットの 104 週間吸入 (全身暴露) 試験における肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生を指標とした NOAEL 32 mg/m^3 (換算値: 4.2 mg/kg/日)、経口経路では、マウスの 120 日間経口 (強制) 投与試験における肝細胞がんの発生を指標とした総摂取量 $1,196 \text{ mg/kg/日}$ (換算値: 10 mg/kg/日) を用いて MOE を求めた。その結果、吸入経路、経口経路及びそれらの合計の MOE 7,500、150,000 及び 6,700 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 (吸入)、5,000 (経口)、1,000 (全経路) より大きい。

これら結果から、四塩化炭素は、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断される。

目 次

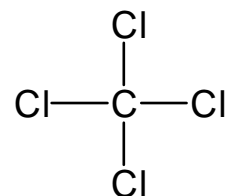
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	3
4.1 製造・輸入量等	3
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....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

6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	7
6.2.1	環境中濃度の測定結果	7
6.2.2	環境中濃度の推定	12
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	14
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	14
6.4.1	環境経由の暴露	14
6.4.2	消費者製品経由の暴露	14
6.5	推定摂取量	14
7.	環境中の生物への影響	15
7.1	水生生物に対する影響	15
7.1.1	微生物に対する毒性	15
7.1.2	藻類に対する毒性	16
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	17
7.1.4	魚類に対する毒性	18
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	20
7.2	陸生生物に対する影響	21
7.2.1	微生物に対する毒性	21
7.2.2	植物に対する毒性	21
7.2.3	動物に対する毒性	21
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	21
8.	ヒト健康への影響	22
8.1	生体内運命	22
8.2	疫学調査及び事例	33
8.3	実験動物に対する毒性	40
8.3.1	急性毒性	40
8.3.2	刺激性及び腐食性	41
8.3.3	感作性	41
8.3.4	反復投与毒性	41
8.3.5	生殖・発生毒性	48
8.3.6	遺伝毒性	50
8.3.7	発がん性	55
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	58
9.	リスク評価	59
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	59
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	59

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	60
9.1.3	暴露マージンの算出	60
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	60
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	60
9.2.1	ヒトの推定摂取量	61
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	61
9.2.3	暴露マージンの算出	62
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	64
文 献	66

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 四塩化炭素
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-38
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-112
1.4 CAS登録番号 : 56-23-5
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : CCl_4
1.7 分子量 : 153.82

2. 一般情報

2.1 別名

テトラクロロメタン

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.3 不純物

トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロメタン、塩化メチレン
(一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002a)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：第二種特定化学物質

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物

薬事法：劇薬

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：第一種有機溶剤 (含有率が5質量%を超えるもの)、名称等を表示すべき有害物 (含有率が5質量%を超えるもの)、名称等を通知すべき有害物、指針を公表した化学物質、管理濃度 5 ppm

環境基本法：水質汚濁に係る環境基準 0.002 mg/L
 地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.002 mg/L
 土壤汚染に係る環境基準 0.002 mg/L (溶出試験検液濃度)

水道法：水質基準 0.002 mg/L
 下水道法：水質基準 0.02 mg/L
 水質汚濁防止法：有害物質、排水基準 0.02 mg/L
 土壤汚染対策法：特定有害物質、土壤溶出量基準 0.002 mg/L
 海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類
 船舶安全法：毒物類
 航空法：毒物
 港則法：毒物類
 廃棄物処理法：特別管理産業廃棄物
 判定基準 0.2 mg/L (廃酸・廃塩基、含有量)・0.02 mg/L (汚泥など、溶出量)
 建築物衛生法：水質基準 0.002 mg/L
 オゾン層保護法：特定物質

3. 物理化学的性状

外 観：無色液体 (Merck, 2001)
 融 点：-23°C (Merck, 2001)
 沸 点：76.7°C (Merck, 2001)
 引 火 点：該当せず (不燃性) (Merck, 2001)
 発 火 点：データなし
 爆 発 限 界：該当せず (非爆発性) (EC:IUCLID, 2000)
 比 重：1.589 (25°C/25°C) (Merck, 2001)
 蒸 気 密 度：5.30 (空気 = 1)
 蒸 気 圧：7.4 kPa (10°C)、12.0 kPa (20°C)、15.0 kPa (25°C)、18.2 kPa (30°C)
 (Verschuieren, 2001)
 分 配 係 数：オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.83 (測定値)、2.44 (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 117 (基準ピーク = 1.0)、82 (0.24)、47 (0.23) (NIST, 1998)
 吸 脱 着 性：土壤吸着係数 Koc = 49 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)
 溶 解 性：水：800 mg/L (20°C)、1,160 mg/L (25°C) (Verschuieren, 2001)
 アルコール、ベンゼン、クロロホルム、エーテル、二硫化炭素などの有機溶
 媒：混和 (Merck, 2001)
 ハンリー定数：2.80 × 10³ Pa・m³/mol (2.76 × 10⁻² atm・m³/mol) (25°C、測定値)
 (SRC:HenryWin, 2002)

換算係数：(気相、20℃) 1 ppm = 6.40 mg/m³、1 mg/m³ = 0.156 ppm

その他：アルミニウム、マグネシウム、亜鉛などの金属と反応し爆発する恐れがある
(IPCS, 2000)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

四塩化炭素の1997年度から2001年度までの5年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りである(経済産業省, 2003; 財務省 2003)。ただし、ここでの製造量は自家消費分を含んでいない。

表 4-1 四塩化炭素の製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	4,402	3,641	4,264	3,291	3,391
輸入量	—	—	62	240	304
輸出量	—	1	1	0.1	0.4
国内供給量	—	—	4,325	3,531	3,695

(製造量: 経済産業省, 2003; 輸入量及び輸出量: 財務省, 2003)

—: データなし

4.2 用途情報

四塩化炭素の用途及びその使用割合は、化学品原料として98.8%、試薬として1.2%使用されている(製品評価技術基盤機構, 2003)。

化学品原料の具体的内容は、他のクロロカーボンの原料、農薬原料、フッ素系ガス原料である(製品評価技術基盤機構, 2003)

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、四塩化炭素は1年間に全国合計で届出事業者から大気へ72トン、公共用水域へ1トン排出され、下水道に109kg、廃棄物として151トン移動したと公表されている。土壌への排出はない。また届出外排出量である対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、四塩化炭素の届出対象業種別の環境媒体(大気、水域、土壌)への排出量と移動量を表4-2に整理した。なお、対象業種の届出外事業者からの排出量は推計されていない(経済産業省, 環境省, 2003a)

表 4-2 四塩化炭素の届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出排出量合計	
	排出量			移動量		排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物		
窯業・土石製品製造業	42	0	0	<0.5	0	42	58
化学工業	30	0	0	<0.5	151	30	41
その他	0	1	0	0	<0.5	1	1
合計 ¹⁾	72	1	0	<0.5	151	72	100

(経済産業省, 環境省, 2003a)

1) 四捨五入のため、値があわない場合がある。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001 年の四塩化炭素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）から四塩化炭素の製造段階における排出量は、大気へ 19 トン、水域へ 3 kg 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四塩化炭素の排出量の多くは、製造段階ではなく、使用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

四塩化炭素の非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は 2001 年度 PRTR データの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

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外の四塩化炭素の明確な排出源の情報は入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

四塩化炭素は主に他のクロロカーボンの原料、農薬原料、フッ素系ガス原料の用途で使用され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、四塩化炭素を使用する段階からの排出と考えられる。

四塩化炭素の放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 72 トン、公共用水域へ 1 トン排出されると推定した。下水道への移動量は処理後の排出量が下水道業から届け出られており、それを考慮している。ただし、廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

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、四塩化炭素と OH ラジカルとの反応速度定数が $1.2 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ 以下 (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 200 年以上と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、四塩化炭素は安定でありオゾンとは反応しない。四塩化炭素が対流圏大気中から成層圏大気中に拡散すると、太陽光の紫外線により分解され塩素原子を生成する。塩素原子は連鎖反応により 1 個の塩素原子が数万個のオゾンと反応する。その結果、オゾン層が破壊される (GDCh BUA, 1990)。

なお、オゾン層保護法では四塩化炭素のオゾン層破壊係数を 1.1 としている。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

四塩化炭素と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

四塩化炭素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

四塩化炭素は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定及びガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率も 0% であった (通商産業省, 1980)。

揮散による損失を考慮したフラスコ振とう法により好氣的生分解性試験を行った結果 (被験物質濃度 10 mg/L、5 mg/L の酵母を添加した汚泥を使用、25°C)、7 日間の GC 測定による分解率は、順化を行わなかった場合には 87% 以上、7 日間の順化を行った場合には 100% であったとの報告がある (Tabak et al., 1981)。また、モデル廃水処理設備を用いた試験では、長期間馴化した活性汚泥により、四塩化炭素は 98.8% 除去され、そのうち揮散によるものは 38% のみであったとの報告もある (Reynolds et al., 1982)。

一方、嫌氣的条件での生分解性試験も報告されており、カナダにおける硫酸根還元条件下の野外試験では、四塩化炭素の 2/3 がクロロホルムに 1/3 が二硫化炭素に変化し、半減期は 3~7 日間であった (Devlin, 1997)。また、活性汚泥存在下メタン発生条件下、 $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 以下の濃度では、3 週間の培養でほぼ完全に分解したとの報告がある (Bouwer and McCarty, 1983)。

5.2.3 下水処理による除去

四塩化炭素の下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への四塩化炭素の揮散については、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 1.3 時間で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 5 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。四塩化炭素は、土壌吸着係数 K_{oc} の値 49 (3 章参照) から、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。なお、四塩化炭素の水への溶解度は 800 mg/L (20°C) であり、蒸気圧は 12.0 kPa (20°C) と大きく、ヘンリー定数も $2.80 \times 10^3 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きい (3 章参照)。したがって、四塩化炭素は水環境から大気へ揮散され易いと推定される。

以上及び 5.2.2 より、環境水中に四塩化炭素が排出された場合は、主に揮散により除去され、馴化などの特定の条件が調った場合は、生分解による除去の可能性もある。

5.4 生物濃縮性

四塩化炭素は、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が $10 \mu\text{g/L}$ 及び $1 \mu\text{g/L}$ における濃縮倍率はそれぞれ 3.2~7.4 及び 3.8~11 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1980)。

四塩化炭素の生物濃縮係数 (BCF) の測定値は、マスでは 17 (Neely et al., 1974) 及び 52 (Saito et al., 1992) であり、ニジマスでは 30 (Barrows et al., 1980) であり、ブルーギルでは 26 (Saito et al., 1992) であったとの報告がある。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

四塩化炭素が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 $100 \text{ km} \times 100 \text{ km}$ を設定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

四塩化炭素は、大気に放出された場合には、主として大気に分布、水域に放出された場合には、大気に 3 割、水域に 7 割が分布、また、土壌に放出された場合は、大気及び土壌に分布するものと予測される (化学物質評価研究機構, 2001)。

表 6-1 四塩化炭素のフガシティモデル・レベル III による環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	99.7	0.1	0.2	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	32.6	65.8	0.1	1.6
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	46.2	0.2	53.6	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

四塩化炭素の大気中濃度を以下に列記する。

環境庁による 1979、1980、1983 年度の結果を表 6-2 に示した (環境庁,1980, 1981, 1984)。

表 6-2 四塩化炭素の大気中の濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1979	17/17	42/45	nd-5.06	0.0384-19.2
1980	24/24	122/131	nd-4.86	0.0064-0.192
1983	12/12	108/108	0.122-6.08	0.016-0.192

(環境庁, 1980, 1981, 1984)

nd: 不検出

環境庁、環境省による 1991～2001 年度の指定化学物質等検討調査のうち、環境残留性調査結果を表 6-3 に示す (環境庁, 1993-1999, 環境省, 2001a, 2002, 2003a)。1991 年度から 2001 年度まで大気中濃度 (幾何平均) は横ばいに推移している。なお、2001 年度の 95 パーセンタイルは、 $1.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-3 四塩化炭素の大気中の濃度

年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	統一検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1991	21/21	144/144	0.03 - 2	0.57	0.025
1992	23/23	157/158	nd - 1.9	0.60	0.025
1993	28/28	115/115	0.14 - 1.7	0.62	0.001
1994	28/28	111/111	0.042 - 1.4	0.59	0.001
1995	29/29	111/111	0.037 - 1.48	0.45	0.002
1996	32/32	120/126	nd - 2.52	0.40	0.01
1997	34/34	128/128	0.012 - 2.4	0.62	0.01
1998	33/33	130/130	0.24 - 2.1	0.68	0.01
1999	30/30	119/119	0.25 - 1.7	0.66	0.01
2000	30/30	117/117	0.13 - 1.2	0.64	0.01
2001	30/30	115/115	0.13 - 2.3	0.71	0.01

(環境庁, 1992-1999, 環境省, 2001a, 2002, 2003a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として幾何平均を算出。

水谷らによる 1997～1998 年の大気中有機化合物実態調査結果を表 6-4 に示した (水谷ら, 1999)。

表 6-4 四塩化炭素の三重県における大気中濃度

平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最低濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
0.60	0.30	0.97	0.0054

(水谷ら, 1999)

四塩化炭素の室内空气中濃度を以下に列記した。

環境庁、環境省による 1991～2001 年度の指定化学物質等検討調査のうち、暴露経路調査結果を表 6-5 に示した (環境庁, 1993～1999, 環境省, 2001a, 2002, 2003a)。なお、2001 年度の 95 パーセンタイルは、 $1.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-5 四塩化炭素の室内空气中の濃度 (1)

年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	算術平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	統一検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1991	9/9	80/81	nd-3.1	0.653	0.667	0.01
1992	9/9	81/81	0.041-2.2	0.733	0.733	0.025
1993	9/9	81/81	0.11-5.7	0.667	0.8	0.08
1994	9/9	77/77	0.062-3	0.507	0.547	0.02
1995	9/9	79/81	nd-12	0.62	0.933	0.1
1996	7/9	62/84	nd-0.98	0.26	0.407	0.1
1997	9/9	79/79	0.053-5.01	0.733	0.867	0.005
1998	9/9	81/81	0.19-5.6	0.733	0.8	0.01
1999	24/24	72/72	0.26-0.99	0.607	0.613	0.01
2000	24/24	72/72	0.15-1.1	0.58	0.6	0.03
2001	20/20	57/57	0.19-1.7	0.667	0.733	0.01

(環境庁, 1993-1999; 環境省, 2001a, 2002, 2003a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として幾何平均及び算術平均を算出。

厚生省による 1997～1998 年度の居住環境内における揮発性有機化合物の全国実態調査を表 6-6 に示した (厚生省, 2000)。95 パーセンタイル及び測定値そのものは公表されていない。

表 6-6 四塩化炭素の室内空气中の濃度 (2)

年度	検体数	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1997	279	0.4	283.5	3.6	0.4
1998	198	0.033	18.5	1.5	0.6

(厚生省, 2000)

斎藤らによる 1995～1999 年度の化学物質汚染実態調査結果を表 6-7 に整理した (斎藤ら, 2000)。

表 6-7 四塩化炭素の東京及び近郊における住宅室内空气中濃度

年度	検体数	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1995～1999	47	0.064	1.024	0.512	0.32

(東京都衛生研究所, 2002)

文献には ppb 単位で結果が示されているため、換算係数 1 ppm = 6.4 mg/m³ (3.参照) を用いて換算した。

大阪府公衆衛生研究所による 1997～1998 年の住居内空气中揮発性有機化合物調査結果によると 1997 年 9 月のある 1 日間で 2 つの家庭でそれぞれ、17.80 及び 20.38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度であった (大阪府立公衆衛生研究所, 2001)。

b. 公共用水域中の濃度

四塩化炭素の公共用水域中濃度を以下に列記した。なお、環境基本法において、水質汚濁に関する環境基準、地下水の水質汚濁に関する環境基準及び土壌汚染に関する環境基準 0.002 mg/L 以下が定められている (2.5 参照)。

環境庁による 1974, 1975 年度の調査結果を表 6-8 に示した (環境庁, 1975,1977)。

表 6-8 四塩化炭素の水質の濃度

調査 年度	水質 ($\mu\text{g}/\text{L}$)			
	検出数/ 検体数	検出地点数/ 調査地点数	検出範囲	検出限界
1974	0/60	0/12	nd	0.02-0.5
1975	105/355	25/75	nd-1.3	0.01-0.3

(環境庁, 1975,1977)

nd: 不検出

国立環境研究所「環境データベース」における 2000 年度, 2001 年度の公共用水域水質年間値データを表 6-9 に整理した (国立環境研究所環境情報センター, 2002)。2001 年度の公共用水域の利水目的類型 AA～C における年平均の最大値は 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。

表 6-9 四塩化炭素の公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域		検出地点数/測定地点数	検出数 ¹⁾ /検体数	年平均の算術平均 ²⁾ (μ g/L)	年平均の最大値 (μ g/L)
2000	河川	AA-C	6/2139	20/5,556	0.119	2
		D,E,無指定	5/707	12/2,234	0.116	1
	湖沼		0/157	0/403	0.101	1
	海域		4/696	9/1,432	0.109	0.5
	全体		15/3,699	41/9,625	0.114	2
2001	河川	AA-C	10/2,084	15/5,323	0.111	1
		D,E,無指定	10/709	44/2,075	0.112	1
	湖沼		0/178	0/452	0.105	0.5
	海域		0/686	0/1,370	0.101	2
	全体		20/3657	59/9,220	0.112	2

(国立環境研究所環境情報センター, 2002)

検出限界 0.1-0.2 μ g/L

- 1) 検出数は不明のため、検出地点数における検体のすべてにおいて検出されたとして求めた。
 2) 不検出検体は、検出限界の 1/2 の値として算出した。

東京都環境局による 2000 年度、2001 年度の公共用水域及び地下水の水質測定結果を表 6-10 に整理した (東京都環境局, 2002)。

表 6-10 四塩化炭素の公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域		検出地点数/測定地点数	検出数/検体数	算術平均 (μ g/L)	幾何平均 (μ g/L)	検出範囲 (μ g/L)	95 パーセンタイル (μ g/L)
2000	河川	AA-C	0/66	0/1,277	0.1	0.1	nd	0.1
		D-無指定	0/37	0/825	0.1	0.1	nd	0.1
	湖沼		0/1	0/36	0.1	0.1	nd	0.1
	海域		0/8	0/192	0.1	0.1	nd	0.1
	総計		0/112	0/2,330	0.1	0.1	nd	0.1
2001	河川	AA-C	0/43	0/210	0.1	0.1	nd	0.1
		D-無指定	2/24	2/78	0.112	0.104	0.7	0.1
	湖沼		0/1	0/4	0.1	0.1	nd	0.1
	海域		0/8	0/16	0.1	0.1	nd	0.1
	総計		2/81	2/308	0.105	0.102	0.7	0.1

(東京都環境局, 2002)

検出限界 0.2 μ g/L

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

環境庁及び環境省による 1992~2001 年度地下水質測定結果を表 6-11 に示した (環境省, 2001b)。概況調査では、環境基準を超過するのは調査数の 0.1%程度である。定期モニタリング調査では、基準超過数は横ばいであり、過去確認された汚染について解消されていないと考えられる。

表 6-11 四塩化炭素の地下水質基準超過

年度	概況調査			汚染井戸周辺地区調査		定期モニタリング調査	
	調査数	基準超過数	超過率 (%)	調査数	基準超過数	調査数	基準超過数
1992	2,068	0	0	523	4	1,099	12
1993	2,383	1	0.0	360	12	1,270	17
1994	2,808	2	0.1	580	1	1,594	26
1995	2,959	1	0	373	6	1,706	23
1996	2,920	3	0.1	456	2	1,781	34
1997	2,828	2	0.1	253	2	1,843	22
1998	3,631	2	0.1	388	2	1,376	24
1999	3,695	3	0.1	372	0	1,413	21
2000	3,675	2	0.1	291	3	1,272	24
2001	3,700	0	0	313	2	1,341	22

(環境省, 2001b)

概況調査 : 地域の全体的な地下水質の状況を把握するために実施する地下水の水質調査。
 汚染井戸周辺地区調査: 概況調査等により新たに発見された汚染について、その汚染範囲を確認するために実施する地下水の水質調査。
 定期モニタリング調査: 汚染井戸周辺地区調査により確認された汚染の継続的監視等、経年的なモニタリングとして定期的にも実施する地下水の水質調査。

東京都環境局による 1997～2001 年度の地下水の水質測定結果 (概況調査) を表 6-12 に整理した (東京都環境局, 2003)。2001 年度の 95 パーセンタイルは $0.1 \mu\text{g/L}$ であった。

表 6-12 四塩化炭素の地下水中濃度

年度	検出地点数/調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1997	3/79	nd-0.4	0.13	0.15	0.2
1998	0/87	nd	0.1	0.1	0.2
1999	2/88	nd-0.6	0.11	0.1	0.2
2000	2/86	nd-0.7	0.11	0.1	0.2
2001	3/87	nd-0.4	0.11	0.1	0.2

(東京都環境局, 2003)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界値の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c. 水道水中の濃度

四塩化炭素の水道水中濃度を以下に列記した。なお、水道法における飲料水水質基準 0.002mg/L 以下が定められている (2.5 参照)。

東京都による 2001 年度の各浄水場の浄水中の四塩化炭素の水質検査結果では、2001 年度は不検出であった (東京都水道局, 2002)。

日本水道協会による 1999 年度及び 2000 年度の水道水質データを表 6-13 に示した。その結果、浄水の年間平均の最高値は、2000 年度の $1.6 \mu\text{g/L}$ であった (日本水道協会, 2002)。

表 6-13 四塩化炭素の原水及び浄水の濃度範囲別浄水場数

年度	値の種類	環境水の種類	浄水場数	濃度範囲 ($\mu\text{g/L}$)											
				~ 0.2	~ 0.4	~ 0.6	~ 0.8	~ 1.0	~ 1.2	~ 1.4	~ 1.6	~ 1.8	~ 2.0	2.1 ~	
1999	最高値	(原水)	5,545	5,526	8	4	1	1	1	1	2	1	0	0	1
		(浄水)	5,704	5,695	5	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	平均値	(原水)	5,545	5,530	6	3	0	1	1	2	1	0	0	0	1
		(浄水)	5,704	5,698	4	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2000	最高値	(原水)	5,207	5,193	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0	3
		(浄水)	5,519	5,510	4	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	平均値	(原水)	5,207	5,194	4	2	3	1	0	0	0	0	0	0	3
		(浄水)	5,519	5,514	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0

(日本水道協会, 2002)

d. 食物中の濃度

四塩化炭素の食物中の濃度として、環境庁による 1991～1999 年度の指定化学物質等検討調査における暴露経路調査結果を表 6-14 に示した (環境庁, 1993-1999; 環境省, 2001a)。その結果、調査された最新年度である 1999 年度ではすべて不検出 (検出限界 $0.0002 \mu\text{g/g-wet}$) であった。

表 6-14 四塩化炭素の食物中の濃度

年度	検出数/検体数	検出頻度	検出範囲 ($\mu\text{g/g-wet}$)	統一検出限界 ($\mu\text{g/g-wet}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/人/日}$)	算術平均 ($\mu\text{g/人/日}$)
1991	3/9	10/81	nd-0.0013	0.0002	tr	tr
1992	3/9	11/81	nd-0.0064	0.0002	tr	tr
1993	3/9	5/81	nd-0.0042	0.0002	tr	tr
1994	0/9	1/81	nd-0.0002	0.0002	tr	tr
1995	1/9	5/81	nd-0.001	0.0002	tr	tr
1996	2/9	2/81	nd-0.0003	0.0002	tr	tr
1997	1/9	5/81	nd-0.00058	0.0002	tr	tr
1998	1/9	1/81	nd-0.0007	0.0002	tr	tr
1999	0/24	0/72	nd	0.0002	nd	nd

(環境庁, 1993～1999; 環境省, 2001a)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均を算出した。幾何平均値は調査地点ごとの算術平均値を幾何平均している。

tr は、検出された濃度の平均値が統一検出限界値以下であることを示す。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。) をもとに、推

定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った（製品評価技術基盤機構，2004）。対象業種届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体からの排出はないと推計されている（経済産業省，環境省，2003b）。

四塩化炭素の全国における環境媒体別排出量を表6-15に示した（経済産業省，環境省，2003a）。

表6-15 四塩化炭素の全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	72	1	0
対象業種届出外	0	0	0
合計	72	1	0

(経済産業省，環境省，2003a)

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0（産業技術総合研究所，2003；東野ら，2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

四塩化炭素の地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-16に示す。四塩化炭素は、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $0.84 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構，2004）。

表6-16 四塩化炭素の地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 ($\text{トン}/\text{km}^2/\text{年}$)	排出密度 順位
北海道	0	83,500	0	—
東北	0	64,000	0	—
北陸	0.098	17,900	0.00000547	4
関東	63.4	32,100	0.00198	1
中部	0	31,200	0	—
東海	0	18,200	0	—
近畿	0.013	27,200	0.000000478	6
中国	1.4	31,800	0.000044	3
四国	0.046	18,800	0.00000245	5
九州	6.95	39,900	0.000174	2
沖縄	0	2,270	0	—
全国	71.9	378,000 ¹⁾	0.00019	

(製品評価技術基盤機構，2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

四塩化炭素の2001年度PRTRデータから推定した全国における水域への排出量 1トン/年のうち、河川への排出量は0.532トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は0.222トン/年であった。

四塩化炭素の主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル（化学物質評価研究機構, 2002b,2003）を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東 3 河川（利根川、荒川、多摩川）水域の水文データ（流量、流域、下水処理場、上水及び気象データ）を用いた。

推定の結果、四塩化炭素の河川の利水目的類型AA～Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で0.0057 μ g/L、荒川水系で0.32 μ g/L、多摩川水系で0 μ g/Lであった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度（EEC）を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

四塩化炭素の公共用水域中の測定濃度として、国立環境研究所「環境データベース」における 2000 年度、2001 年度の公共用水域水質年間値データ（国立環境研究所, 2002）があり、2001 年度の公共用水域の利水目的類型 AA～C における年平均の最大値は 1 μ g/L であった。

また、四塩化炭素の河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA～C の水質基準点での最大値は、利根川水系で 0.0057 μ g/L、荒川水系で 0.32 μ g/L、多摩川水系で 0 μ g/L であった。

そこで、本評価書では EEC として、公共用水域中濃度の測定結果の測定年度が新しく、調査地点が多いことから、測定濃度の年平均の最大値である 1 μ g/L を採用した。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

四塩化炭素の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、四塩化炭素の消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m³/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、食物摂食量を 2,000 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

四塩化炭素の大気中の測定濃度としては種々の測定濃度があるが、その中で最新年度のデータは、環境省による大気中及び室内空气中濃度の調査結果であり、その95パーセンタイルは、双方とも $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (表 6-3、表 6-5 の説明 参照) であった。四塩化炭素のAIST-ADMERモデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値は、 $0.84 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (表 6-16 参照) であった。ここでは、測定年度が新しく、調査地点が多い調査結果があるため、上記測定値の $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いる^{注)}。

飲料水は水道水(浄水)を摂取するものとする。四塩化炭素の水道水中の濃度については、日本水道協会による2000年度の水道水質データの年間平均の最大値である $1.6 \mu\text{g}/\text{L}$ (表 6-13 参照)を用いる。

食物中濃度は、環境庁による1999年度の暴露経路調査結果において、すべて不検出(検出限界 $0.0002 \mu\text{g}/\text{g-wet}$) (表 6-14 参照) であるため、検出限界の1/2の値である $0.0001 \mu\text{g}/\text{g-wet}$ を食物中の濃度として用いる。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気(屋外及び室内空気)からの摂取量： $1.4 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 28 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $1.6 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 3.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

食物からの摂取量： $0.0001 (\mu\text{g}/\text{g-wet}) \times 2,000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 0.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

合計摂取量： $28 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) + 3.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) + 0.2 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 31 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

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

吸入摂取量： $28 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.56 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(3.2 + 0.2) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.068 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $0.56 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.068 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.63 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

<推定摂取量に採用した濃度に関する補足>

室内濃度の測定値が高い値を示している調査結果もあり、室内濃度の推移に注意を払う必要がある。

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

四塩化炭素の微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

^{注)} 大気及び室内空气中測定値のうち、最大となる測定値は厚生省による調査結果である。しかし、その平均値及び中央値からみて、一時的な濃度を測定していると考えられるため、摂取量推定には用いない。また、2番目に高濃度であるのは大阪府による調査結果の $20.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。しかし、測定家屋は2家屋のある1日間のみの測定データであるため、検体数が不足しており、摂取量推定には用いない。また、摂取量推定に用いたデータは整理した調査結果のうち、最新の年度の測定データであり、厚生省及び大阪府による調査結果のデータより摂取量推定に適していると考えられる。

細菌や原生動物での毒性影響が報告されており、最小の毒性値はメタン生成細菌のメタンガス生成阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 6.4 mg/L (Blum and Speece, 1991)、原生動物では鞭毛虫類の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC₅) が 100 mg/L 超であった (Bringmann et al., 1980)。

表 7-1 四塩化炭素の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Microcystis aeruginosa</i> (藍色細菌)	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	105	Bringmann & Kuhn, 1978
<i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	30	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Nitromonas</i> (アノモニア酸化細菌)	25	24 時間 EC ₅₀	アンモニア消費阻害	51	Blum & Speece, 1991
Methanogens (メタン生成細菌)	35	48 時間 EC ₅₀	メタンガス生成阻害	6.4	Blum & Speece, 1991
Aerobic heterotrophs (好氣的従属栄養細菌)	25, 35	15 時間 EC ₅₀	酸素消費阻害	130	Blum & Speece, 1991
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 770	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 616	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	> 100	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC ₅₀	増殖阻害	830	Yoshioka et al., 1985

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC₅)

7.1.2 藻類に対する毒性

四塩化炭素の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム、セネデスムス及びヘマトコッカスを用いた試験の報告があるが、このうち四塩化炭素の揮発性を考慮して閉鎖系で試験が行われたのは、セレナストラム及びセネデスムスを用いた試験である。得られた急性毒性データ及び長期毒性データのうち、それぞれの最小値は、セレナストラムの生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ の 0.89 mg/L (バイオマス) 及び 72 時間 NOEC の 0.38 mg/L (バイオマス) であった (環境省, 2003b)。

表 7-2 四塩化炭素の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 止水 閉鎖系	23±2	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス (面積) (細胞数) 生長速度	5.13 < 4.43 13.6 (m)	通商産業省, 1991
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系	23±2	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 生長速度	0.89 0.38 1.5 2.08 0.54 1.18 (m)	環境省, 2003b
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテスス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ²⁾	生長阻害	> 600	Bringmann & Kuhn, 1978
<i>Haematococcus pluvialis</i> (緑藻、ヘマトコッカス)	止水	20	4 時間 EC ₁₀	呼吸阻害 (酸素生成量)	> 136	Knie et al., 1983

(m): 測定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

四塩化炭素の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

急性毒性については、淡水種では甲殻類のオオミジンコ及び貧毛類のイトミミズを用いた試験の報告がある。このうち四塩化炭素の揮発性を考慮して行われた試験の中での最小値は、オオミジンコを用いた遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 5.78 mg/L である (通商産業省, 1991)。

長期毒性については、オオミジンコを用いた 21 日間の繁殖阻害試験の報告があり、最小の NOEC は 0.375 mg/L であった (通商産業省, 1992)。

海水種の報告は調査した範囲では得られていない。

表 7-3 四塩化炭素の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 半止水 密閉	20±1	109	8.2- 8.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	5.78 (a, n)	通商産業 省, 1991
				111	7.8- 8.7	21 日間 LC ₅₀ 致死 21 日間 NOEC 繁殖阻害	1.43 0.375 (a, n)	通商産業 省, 1992

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	生後 24時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉	20±1	250	7.9- 8.4	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	8.1 (m)	環境省, 2003c
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	20±1	250	7.6- 8.4	21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 繁殖阻害	1.8 0.49 (m)	環境省, 2003d
	生後 24時間 以内	U.S.EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	7.4- 9.4	48時間 LC ₅₀	35 (n)	LeBlanc, 1980
	生後 24時間 以内	止水	20-22	286	7.6- 7.7	24時間 LC ₅₀	> 770	Bringmann & Kuhn, 1977b
	ND	ND	ND	ND	7	24時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	97 (m)	Bazin et al., 1987
<i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミミズ)	ND	止水	21-22	ND	ND	24時間 LC ₅₀ 24時間 NOEC	600 100	Persoone & Vanhaecke, 1982

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、
密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

四塩化炭素の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

急性毒性については、淡水魚ではファットヘッドミノー、メダカ、ニジマス、ブルーギル、グッピー、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) に関するデータがある。この中で四塩化炭素の揮発性を考慮して行われた試験での最小値はメダカに対する 96 時間 LC₅₀ の 7.6 mg/L であった (環境省, 2003e)。

海水魚では、マコガレイ類及びタイドウォーターシルバーサイドに関するデータがあり、最小値は流水方式で実施されたマコガレイに対する 96 時間 LC₅₀ の 50 mg/L であった (Pearson and McConnell, 1975)。

長期毒性については、流水-密閉式試験装置を用いて淡水魚のファットヘッドミノー及びニジマスの受精卵からふ化仔魚までの生活期を四塩化炭素に暴露させた初期生活段階毒性試験報告がある。ファットヘッドミノーの産卵後 2~8 時間の受精卵からふ化後 4 日まで合計 9 日間四塩化炭素を暴露させた試験での LC₅₀ は 4.0 mg/L (Black et al., 1982)、ニジマスの受精 30 分以内の受精卵からふ化後 4 日まで合計 27 日間四塩化炭素を暴露させた試験での LC₅₀ は 1.97 mg/L であった (Black et al., 1982)。

海水魚についての長期毒性の報告は調査した範囲では得られていない。

また、ニジマスに四塩化炭素 1,600 mg/kg を腹腔内投与し 72 時間後に観察した実験では、血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の上昇、肝臓の空胞変性及び限局性の層状壊死、脾臓の被膜及び柔組織の層状壊死がみられ (Statham et al., 1978)、3,200 mg/kg を腹腔内投与した実験では、体重増加の抑制、近位尿管の刷子縁のわずかな変化、造血細胞の局所的壊死、尿量の減少、タンパク尿がみられた (Pfeifer and Weber, 1980)。

表 7-4 四塩化炭素の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ)	30 日齢 17.4 mm 98 mg	流水	21.7	49.2	6.8	96 時間 LC ₅₀	41.4 (m)	Geiger et al., 1990
	産卵後 2-8 時間 の卵	流水 密閉	20.4 ±0.6	96.1±1.3	7.8 ± 0.02	5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	16.25 4.0 (m)	Black et al., 1982
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	胚	半止水	ND	ND	ND	10 日間 LC ₅₀ 10 日間 NOEC	96 70	Shell, 1987
	2±1 cm	OECD 203 半止水 密閉	24±1	109	7.8- 8.2	96 時間 LC ₅₀	14.6 (a, n)	通商産業省, 1991
	1.74 cm 0.077 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	24±1	ND	6.9- 7.8	96 時間 LC ₅₀	7.6 (m)	環境省, 2003e
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以 内の卵	流水 密閉	13.3 ±0.3	104.2±1.6	7.9 ± 0.04	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	2.02 1.97 (m)	Black et al., 1982
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.3-1.2 g	U.S.EPA 止水	21-23	32-34	6.7- 7.8	96 時間 LC ₅₀	27 (n)	Buccafusco et al., 1981
	33-75 mm	止水	23	55	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	125 (n)	Dawson et al., 1977
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	半止水	22	25	ND	336 時間 LC ₅₀	67	Konemann, 1981
<i>Leuciscus idus</i> (コールテンオルフ エ、コイ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	13	Knie et al., 1983
海水								
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、カ レイ科)	15-20 cm	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	50 (m)	Pearson & McConnell, 1975

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Menidia beryllina</i> (タイトウウォーターシル ハースイト、トウ コロイソ科)	4-10 cm	止水	20	55	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	150 (n)	Dawson et al., 1977

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、
密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

四塩化炭素のその他の水生生物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

胚-幼生段階の数種の両生類に 6~9.5 日間流水-密閉式で四塩化炭素を暴露した試験報告がある (Birge et al., 1980; Black et al., 1982)。得られた LC₅₀ は 0.9~22.42 mg/L の範囲であった。ウシガエルで最も低濃度から毒性が発現し、産卵後 2~6 時間の卵を四塩化炭素に暴露した時の LC₅₀ は、ふ化時までの暴露で 1.5 mg/L、ふ化 4 日後までの暴露では 0.9 mg/L であった。

表 7-5 四塩化炭素のその他の水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Rana catesbeiana</i> (両生類、ウシガエル)	産卵後 2-6 時間 の卵	流水 密閉	20.7 ± 0.57	107.9±2.1	8.0 ± 0.02	4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	1.50 0.9 (m)	Birge et al., 1980
<i>Rana palustris</i> (両生類、アメリカトサ マガエル)			21.5 ± 0.01	103.8±1.0	7.7 ± 0.01	4 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 8 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	3.62 2.37 (m)	
<i>Bufo fowleri</i> (両生類、ファウラーヒキ カエル)			21.5 ± 0.01	103.8±1.0	7.7 ± 0.01	3 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 7 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	> 92 2.83 (m)	
<i>Rana temporaria</i> (両生類、ヨーロッパア カエル)	受精後 30 分以 内の卵		18.6 ±0.3	95.9±0.9	7.7 ± 0.02	5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	4.56 1.16 (m)	Black et al., 1982
<i>Rana pipiens</i> (両生類、ヒョウガエル)			18.6 ±0.3	95.9±0.9	7.7 ± 0.02	5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	6.77 1.64 (m)	
<i>Xenopus laevis</i> (両生類、アフリカツメ カエル)			18.6 ±0.3	95.9±0.9	7.7 ± 0.02	2 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 6 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	> 27 22.42 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ambystoma gracile</i> (両生類、 ノースウエスタンサンショウウ ウ)			18.6 ±0.3	95.9±0.9	7.7 ± 0.02	5.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 9.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	9.01 1.98 (m)	

(m): 測定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、四塩化炭素の微生物（土壤中の細菌や菌類等）に関する報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

カラスムギ (*Avena sativa*) 及びコショウソウ (*Lepidium sativum*) の発芽後の新芽を 14 日間 470 ppm (3,000 mg/m³) の四塩化炭素に暴露した植物燻蒸試験では、いずれも影響がみられなかった (Huls AG, 1995)。

7.2.3 動物に対する毒性

シマミミズ (300~500 mg) に対する四塩化炭素のろ紙接触法試験から得られた 48 時間 LC₅₀ は 0.16 mg/cm²であった (Neuhauser et al., 1985)。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

四塩化炭素の環境中の生物に対する毒性影響については、生存、生長 (成長)、増殖、発生 (胚一幼生期) などを指標に検討が行われている。

微生物については、細菌及び原生動物への毒性影響が報告されており、最小の値は、メタン生成細菌のメタンガス生成阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 6.4 mg/L である。

藻類に対する急性毒性については、セレナストラムの生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ (バイオマス) が 0.89 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。同じ試験でのセレナストラムの 72 時間 NOEC は 0.38 mg/L (バイオマス) である。

無脊椎動物に対する急性毒性の最小値は、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ の 5.78 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.375 mg/L である。

魚類に対する急性毒性の最小値は、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ の 7.6 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の最小値は、ニジマスの受精後の受精卵をふ化後 4 日まで暴露させた試験から得られた 27 日間 LC₅₀ の 1.97 mg/L である。

その他の水生生物については、カエルの卵に産卵後又は受精後からふ化 4 日目まで暴露させ

た試験から得られた LC₅₀ は 0.9～22.42 mg/L の範囲である。

陸生生物については、植物では、カラスムギ及びコショウソウに対する燻蒸試験が行われているが、影響はみられていない。動物では、シマミミズを用いたろ紙接触法試験での 48 時間 LC₅₀ は 0.16 mg/cm² である。

以上から、四塩化炭素の水生生物に対する急性毒性は、藻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC 等は、藻類では 0.38 mg/L、甲殻類では 0.375 mg/L、魚類では 1.97 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.375 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

生体内運命の試験結果を表 8-1 に示す。

a. 吸収

a-1. 経口投与

雄の SD ラットに四塩化炭素 10 及び 180 mg/kg を強制経口投与 (溶媒:分散剤 Emulphor を含む生理食塩水) した試験で、血液中の四塩化炭素はそれぞれ 5.0～9.3 分後及び 8.2～17.0 分後に最高濃度 (それぞれ 0.8～1.4 μg/mL 及び 178～242 μg/mL) に達した (Sanzgiri and Bruckner, 1997)。

雄の Holzman ラットに四塩化炭素 1,993 mg/kg を強制経口投与 (溶媒:コーン油) した試験で、血液中の四塩化炭素濃度は 2～4 時間後に最高濃度の 38 μg/mL に達し、その 6～7 時間後には半減した (Larson and Plaa, 1965)。

雌の Wistar ラットに四塩化炭素 2,391 mg/kg を単回経口投与 (溶媒:オリーブ油) した試験で、血液中の四塩化炭素濃度は投与 3～6 時間後に最高値 (26 μg/mL) を示し、その後急速に低下した (Teschke et al., 1983)。

雄の SD ラットに ¹⁴C-四塩化炭素原液 3,188 mg/kg を経口投与した試験で、血液中の四塩化炭素濃度は 2 時間後に最高値 (90 μg/mL) を示した。その後、血液中の四塩化炭素濃度は低下し、12 時間後には 15 μg/mL になった (Marchand et al., 1970)。

雄の SD ラットに四塩化炭素 25 mg/kg で、各種溶媒を用いて強制経口投与した試験で、水溶液及び分散剤 (0.25% Emulphor) を含む水溶液の投与では速やかに吸収され、血中濃度は 3.5、6 分後に最高値の 3.447 μg/mL 及び 3.814 μg/mL に達した。原液の投与では約 20 分後に最高値の 1.084 μg/mL に達した。一方、コーン油溶液の投与では、四塩化炭素の吸収は二相性を示し、血中濃度は 20～30 分後及び 4～6 時間後に極大値 (個体によっては 2 回目の方が 1 回目よりも高値) に達した。このように、コーン油溶液の投与では四塩化炭素の吸収は著しく遅延した (Kim et al., 1990a)。

a-2. 吸入暴露

雄の SD ラットに四塩化炭素 100、1,000 ppm (641、6,410 mg/m³) を 2 時間吸入暴露した試験で、血液中の四塩化炭素濃度は速やかに定常状態に達し、暴露中ほぼ一定であった。血液中の四塩化炭素の最高濃度は、それぞれ、1.0、12.8 μg/mL、気中及び呼気中の四塩化炭素量から算出した四塩化炭素の吸収量は同様に 17.5、179 mg/kg であった (Sanzgiri et al., 1995)。

雄の SD ラットに ¹⁴C-四塩化炭素 100 ppm (641 mg/m³) を 8、11.5 時間/日で 1~10 日間吸入暴露した試験で、暴露後の血液中の放射能濃度は四塩化炭素換算で 20~30 μg/g であり、その約 90%は未変化体であった (Paustenbach et al., 1986b)。

ラット (系統不明) に四塩化炭素 320、640、1,280 ppm (2,051、4,102、8,204 mg/m³) を 12 時間吸入暴露した試験で、暴露直後の血液中の四塩化炭素濃度は、それぞれ、12、20、36 μg/mL であった (Frantik and Benes, 1984)。

イヌ (ビーグル) に四塩化炭素 15,000 ppm (96,150 mg/m³) を吸入暴露した試験で、血液中の四塩化炭素濃度は暴露開始から 1~3 時間後に定常濃度の 308~338 μg/mL に達した (Von Oettingen et al., 1950)。

雌のアカゲザルに ¹⁴C-四塩化炭素 46 ppm (295 mg/m³) を 139、300、344 分間吸入暴露した試験で、吸入量の約 30%に相当する 2.77、6.52、8.78 mg/kg の四塩化炭素が吸収された。血液中の放射能濃度は 344 分間の暴露でも増加傾向にあり、この間には定常状態には達しなかった (McCollister et al., 1951)。

ヒトに四塩化炭素 656 ppm (4,200 mg/m³) を 30 分間吸入暴露した試験で、吸入された四塩化炭素の 60%が吸収された (Lehmann and Schmidt-Kehl, 1936)。

ヒトを吸入暴露した試験で、吸収率の実測値は 30~65%の範囲にあった。米国 EPA の IRIS プログラムでは、ヒトの四塩化炭素吸入摂取量を算出する場合、平均吸収率を 40%としている (U.S. EPA, 1991)。

a-3. 経皮投与

マウスの皮膚 (2.92 cm²) に四塩化炭素 0.5 mL (797 mg) を 15 分間閉塞適用した試験で、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 (Tsuruta, 1975)。

モルモットの皮膚 (3.1 cm²) に四塩化炭素 1.0 mL を閉塞適用した試験で、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 (Jakobson et al., 1982)。

モルモットの皮膚 (3.1cm²) に四塩化炭素 0.5、2.0 mL を入れた容器を密閉固定した試験で、四塩化炭素は数日以内に完全に吸収された (Wahlberg and Boman, 1979)。

全身剪毛したアカゲザルを ¹⁴C-四塩化炭素 485、1,150 ppm (3,056、7,230 mg/m³) の気中に 4、4.5 時間暴露 (顔部はマスクで遮蔽) した試験で、暴露後の血液に放射能が検出されたが、吸入暴露の場合 (46 ppm、300 分の暴露で 3.1 μg/g) に比べ極めて低かった (McCollister et al., 1951)。

ヒトの親指を四塩化炭素に 30 分浸漬した試験で、呼気中の四塩化炭素濃度は暴露終了 30 分後に最高濃度の 3.8 mg/m^3 に達し、その 2.5 時間後には半減した (Stewart and Dodd, 1964)。

b. 分布

b-1. 経口投与

ラットに ^{14}C -四塩化炭素の 255 mg を経口投与 (溶媒：流動パラフィン) した試験で、3 時間後の放射能の分布は肝臓で最も高く、血中濃度の 18.4 倍の放射能が検出された。次いで、腎臓 (11.6 倍)、脳 (4.5 倍)、心臓 (4.0 倍)、そして筋肉 (3.8 倍) の順であった。24 時間後の分布も同じ傾向を示したが、いずれの組織においても 3 時間後の濃度の 13~24% に低下した (Watanabe et al., 1986)。

雄の Holzman ラットに四塩化炭素 1,993 mg/kg を強制経口投与 (溶媒：コーン油) した試験で、肝臓では血液中の 6~10 倍濃度の未変化体が検出された。肝臓の四塩化炭素濃度は 4 時間後に最高濃度の $230\sim 240 \mu\text{g/g}$ に達し、その 6~7 時間後には半減した (Larson and Plaa, 1965)。

雌の Wistar ラットに四塩化炭素 2,391 mg/kg を経口投与 (溶媒：オリーブ油) した試験で、肝臓及び脂肪組織における未変化体濃度は投与 3~6 時間後に最高値を示し、その後急速に低下した (Teschke et al., 1983)。

雄の SD ラットに ^{14}C -四塩化炭素原液 3,188 mg を経口投与し、12 時間後までの組織分布を調べた試験で、脂肪組織の未変化体濃度は 5.5 時間後に最高値 ($5,800 \mu\text{g/g}$) を示し、血中濃度の 100 倍以上であった。他の組織中の四塩化炭素濃度は、血液中と同じく、2 時間後に最高値を示し、肝臓で血液中の 5~7 倍、脳で 3 倍程度、筋肉で同程度であった (Marchand et al., 1970)。

雄の SD ラットに四塩化炭素原液 3,985 mg/kg を強制経口投与した試験で、肝臓中の未変化体濃度は 2 時間後に最高値に達した後、およそ 7 時間の半減期で低下した (Dingell and Heimberg, 1968)。

ウサギに四塩化炭素 1,594 mg/kg を強制経口投与 (溶媒：オリーブ油) し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織への分布を調べた試験で、6、24、48 時間後のいずれの時間においても脂肪で最も高濃度の未変化体が検出された。これらの組織での四塩化炭素濃度は 6 時間後以降、速やかに低下した (Fowler, 1969)。

b-2. 吸入暴露

^{14}C -四塩化炭素 $5 \mu\text{L}$ を蒸発させた密閉容器 (これ以上の詳細は不明) にマウスを入れて、10 分間吸入暴露した試験で、暴露直後に脂肪、骨髄、大脳白質、脊髄及び脊髄神経に揮発性物質由来の高レベル放射能が、肝臓、腎臓、肺、血液、唾液腺及び胃腸粘膜に高レベルの放射能が検出された。肝臓、腎臓、唾液腺、胃腸粘膜及び気管支に検出された放射能の多くは非揮発性物質由来であった。30 分後では暴露直後とほぼ同様の組織分布がみられたが、非揮発性物質由来の放射能の肝臓への蓄積はより顕著であった。8、24 時間後でも肝臓及び唾液腺には高レベルの、腎臓には低レベルの非揮発性物質由来の放射能が検出された。一方、脂肪組織では 8 時間後に高レベルの揮発性物質由来の放射能が検出されたが、24 時間後には検出されなかった。いずれの時間においても、肝臓で検出される放射能の大部分は抽出不能であったことから、タンパク質ないしは核酸に共有結合しているものと推定された。また、抽出不能の放射能は気管

支、鼻粘膜、膣、子宮粘膜、精巣間質組織でも検出された (Bergman, 1984)。

雌のラットに四塩化炭素 300 ppm (1,923 mg/m³) を 3 時間吸入暴露した試験で、8 時間後の四塩化炭素濃度は脂肪組織で 47 μg/g と最も高かった。その他の組織での未変化体濃度は脳で 1.0 μg/g、肝臓で 0.8 μg/g、血液中で 0.2 μg/g であり、脂肪組織に比べ、極めて低かった。脂肪組織での 24 時間後の四塩化炭素濃度は 8 時間後の 1/3 に低下したが、脳、肝臓及び血中の四塩化炭素濃度は 8 時間後とほとんど変らなかった (Shimizu et al., 1973)。

雄の SD ラットに ¹⁴C-四塩化炭素 100 ppm (641 mg/m³) を 8、11.5 時間/日で 1~10 日間吸入暴露した試験で、暴露直後、64、84 時間後のいずれにおいても脂肪組織で最も高濃度の放射能が検出された。暴露直後で血中濃度 (四塩化炭素換算で 20~30 μg/g 相当) の 4~6 倍、64~108 時間後で血中濃度 (四塩化炭素換算で 2~5 μg/g 相当) の 3 倍程度であった。また、放射能の脂肪組織への分布は 11.5 時間暴露の方が 8 時間暴露よりも高くなる傾向がみられた。その他の組織では、11.5 時間/日、10 日間の暴露終了 108 時間後の肝臓で血中濃度の約 3 倍の放射能が検出されたが、腎臓、副腎、肺、脳及び脾臓の放射能濃度は血液中とほとんど同じであった。これらの全ての組織で検出された放射能の大半 (90%) は未変化体であった (Paustenbach et al., 1986b)。

イヌ (ビーグル) に四塩化炭素 15,000 ppm (96,150 mg/m³) を 640 分間吸入暴露した試験で、血中濃度 (308~338 μg/mL) に比べ、脳で 1.91 倍、心臓で 1.45 倍、そして肝臓で 1.05 倍の四塩化炭素が検出された (Von Oettingen et al., 1950)。

アカゲサルに ¹⁴C-四塩化炭素 46 ppm (295mg/m³) を 5 時間吸入暴露した試験で、暴露直後の放射能は脂肪組織で最も高く、血中濃度 (未変化体換算で 3.1 μg/g 相当) の 7.94 倍であった。次いで、肝臓及び骨髄で高く、血中濃度の約 3 倍であった。その他の組織への分布は、血液濃度比で、脳では 0.97 倍、腎臓では 0.74 倍、心臓では 0.45 倍、脾臓では 0.32 倍、筋肉では 0.19 倍、肺では 0.13 倍であり、いずれも血中濃度よりも低かった (McCollister et al., 1951)。

c. 代謝

四塩化炭素のほ乳動物における推定代謝経路を図 8-1 に示す (ACGIH, 2001; IPCS, 1999)。

四塩化炭素の代謝は、C-Cl 結合に電子が転移され、塩素イオン及びトリクロロメチルラジカル ($\cdot\text{CCl}_3$) が生ずることで始まる。その後、トリクロロメチルラジカルは酸化的及び還元的過程により代謝される。実際、ラットに四塩化炭素を強制経口投与した試験及びラット肝臓のミクロソームを用いた *in vitro* の実験で、トリクロロメチルラジカルの生成が検出された (Poyer et al., 1980)。このラジカル生成には、CYP2E1 を含め、いくつかのシトクロム P450 アイソザイムが関与すること、ラジカル生成に伴ってこれらのアイソザイムが選択的に不活化、分解されることが示唆されている (Dai and Cederbaum, 1995; Gruebele et al., 1996; Noguchi et al., 1982; Raucy et al., 1993; Tierney et al., 1992)。

トリクロロメチルラジカルの主要な代謝経路は酸素分子との反応により過酸化トリクロロメチルラジカル ($\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$) を生ずる経路である (McCay et al., 1984; Pohl et al., 1984; Shah et al., 1979)。この中間体はトリクロロメチルラジカルよりもさらに反応性が高く、不飽和脂質の過酸化を引き起こし、その分解産物として反応性に富むアルデヒド (4-ヒドロキシアルケナール) を生成する (Benedetti et al., 1982; Comporti et al., 1984)。ラットに四塩化炭素を強制経口投与し

た試験で、12～48 時間後の尿中には過酸化脂質分解物としてホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、プロパナール、ブタナール、ペンタナール、ヘキサナール及びマロンジアルデヒドが検出された (De Zwart et al., 1997)。

過酸化トリクロロメチルラジカルはさらにホスゲン ($O=CCl_2$) に代謝される。ホスゲンはタンパク質などの高分子に結合、あるいは水分子と反応して最終産物の二酸化炭素と塩酸を生ずる (Pohl et al., 1984; Reynolds et al., 1984; Shah et al., 1979)。ホスゲンはまた、生体内のシステインやグルタチオンなどのチオール化合物と結合して 2-オキシチアゾリジン-4-カルボン酸 (Pohl et al., 1984; Shah et al., 1979)、ジグルタチオニルジチオ炭酸を生ずる (Pohl et al., 1981)。

低酸素環境下では、トリクロロメチルラジカルからクロロホルムあるいはカルベンが生成される (Pohl et al., 1981; Reiner et al., 1972; Shah et al., 1979)。

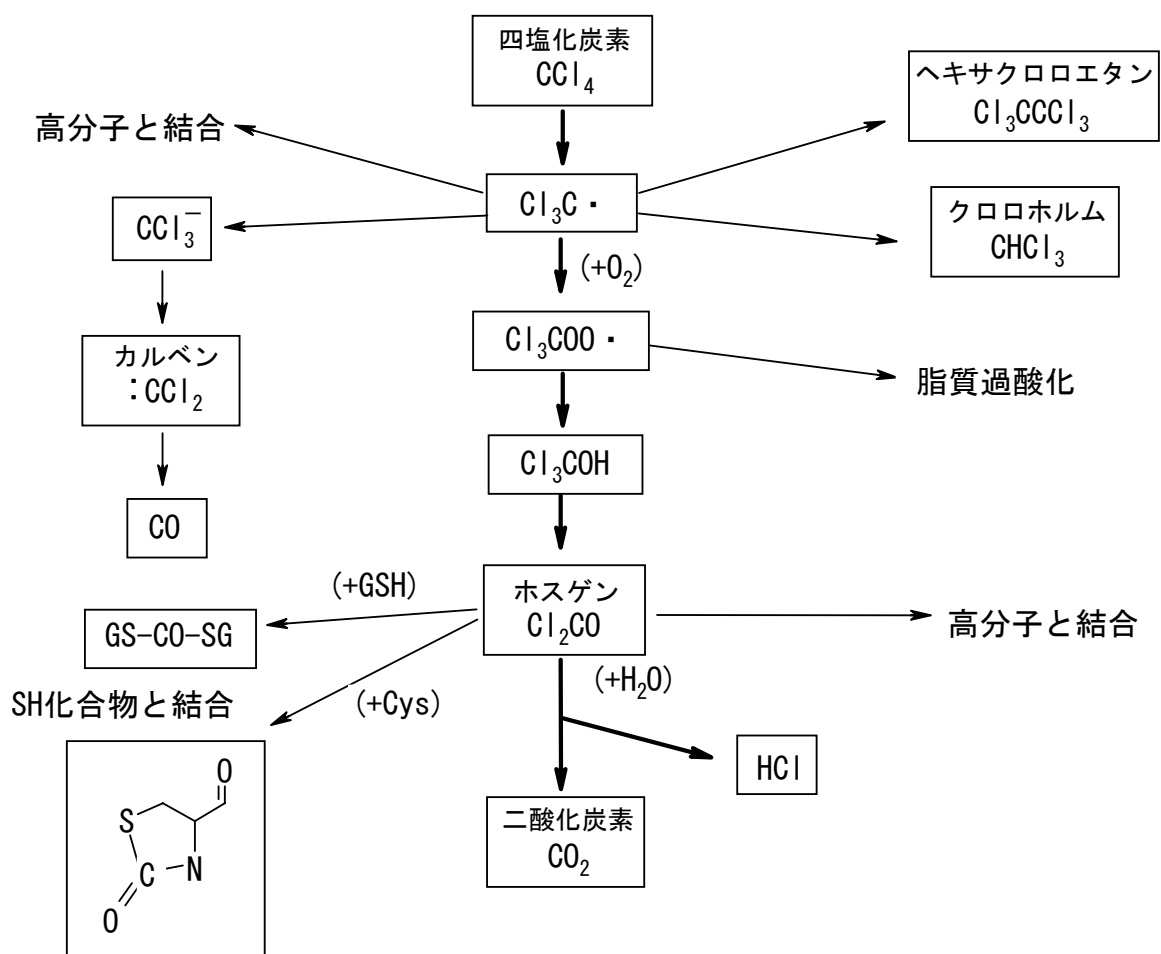


図 8-1 四塩化炭素の代謝経路図 (ACGIH, 2001; IPCS, 1999)

GSH; 還元型グルタチオン、GS-CO-SG; ジグルタチオニルジチオ炭酸、Cys; システイン

d. 排泄

d-1. 経口投与

雄の SD ラットに ^{14}C -四塩化炭素 15.4、46.1、308、615、1,538、3,999 mg/kg を強制経口投与

(溶媒、鉱油)した試験で、24時間後までに、15.4 mg/kg では約 50%、46.1 mg/kg 以上では 70～90%の放射能が呼気中に排泄された。15.4 mg/kg では呼気中の放射能の約 60%が二酸化炭素、約 40%が未変化体であった。呼気中への未変化体の排泄割合は用量に依存して増加し、308 mg/kg 相当以上では 95%以上が未変化体であった。15.4 mg/kg での放射能の糞及び尿中への排泄はそれぞれ約 4%、約 1%であり、これら経路への排泄割合は用量に依存して減少した (Reynolds et al., 1984)。

d-2. 吸入暴露

ラットに四塩化炭素 100、1,000 ppm (641、6,410 mg/m³) を 2 時間吸入暴露 (鼻部) した試験で、血液中の四塩化炭素の半減期は 162～166 分、クリアランスは 148、100 mL/分/kg であった (Sanzgiri et al., 1995)。

雄の SD ラットに ¹⁴C-四塩化炭素 100 ppm (641 mg/m³) を 8 時間/日、5 日間、あるいは 11.5 時間/日、4 日間吸入暴露した試験で、放射能の呼気中排泄は二相性を示した。呼気中排泄の第 1 相及び第 2 相半減期は、8 時間暴露で 84 分及び 400 分、11.5 時間暴露で 91 分及び 496 分であった (Veng-Pedersen et al., 1987)。

雄の SD ラットに四塩化炭素 100、1,000 ppm (641、6,410 mg/m³) を 8 時間/日、1～5 日間吸入暴露した試験で、暴露終了から 24 時間後までに回収された糞中に四塩化炭素は検出されなかった (Page and Carlson, 1994)。

雄の SD ラットに ¹⁴C-四塩化炭素 100 ppm (641 mg/m³) を 8～11.5 時間/日、4～10 日間吸入暴露した試験で、暴露終了の 64～108 時間後までに 12.3～21.2 mg (四塩化炭素換算) の放射能が排泄された。放射能の排泄は、糞中が 32～62%、呼気中未変化体が 32～59%と多く、尿中 (3.9～7.6%) 及び呼気中二酸化炭素 (1.7～2%) は少なかった。未変化体及び二酸化炭素の呼気中排泄は二相性を示した。呼気中未変化体のみかけの半減期は 1～2 時間、呼気中二酸化炭素のみかけの半減期は 3～10 時間であった。一方、放射能の尿中排泄の半減期は 16～18 時間、糞中排泄の半減期は 54～82 時間であり、呼気中排泄よりも長かった (Paustenbach et al., 1986a)。

雌のアカゲザルに ¹⁴C-四塩化炭素 46 ppm (295 mg/m³) を 344 分間吸入暴露した試験で、暴露後 3 時間にわたり回収した呼気中の四塩化炭素及び二酸化炭素のそれぞれの量は四塩化炭素換算で 11.1、2.5 mg/m³ であった。また、放射能は糞尿中にも検出された (McCollister et al., 1951)。

ヒトボランティアに ³⁸Cl で標識した四塩化炭素を 1 回吸気させた試験で、吸気後の 1 時間で、吸収された四塩化炭素の 33%が呼気中に排泄された (Morgan et al., 1970)。

d-3. 経皮投与

全身剪毛したアカゲザルに ¹⁴C-四塩化炭素蒸気を全身経皮暴露 (顔部はマスクで遮蔽) した試験で、485 ppm (3,056 mg/m³) を 240 分間暴露直後の呼気中には 0.8 mg/m³ (四塩化炭素換算) の放射能が、1,150 ppm (7,230 mg/m³) を 270 分間暴露の呼気中には 3.0 mg/m³ (四塩化炭素換算) の放射能が検出された。暴露終了の 24 時間後及び 48 時間後の呼気中には放射能は検出されなかった (McCollister et al., 1951)。

まとめ

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																																																		
			脂肪 1,250 5,250 5,800 3,700 2,250 ^a トルエン抽出性の ¹⁴ C 標識化合物と定義																																																			
ラット SD 雄	経口 (強制) 原液または溶液 溶媒：水、 0.25% Emulphor 含 有水溶液、 コーン油	25 mg/kg	血中濃度： <table border="1"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>原体</th> <th>水</th> <th>Emul.</th> <th>コーン油</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">最高濃度 (μg/mL)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1.084</td> <td>3.447</td> <td>3.814</td> <td>0.371</td> </tr> <tr> <td colspan="5">最高濃度到達時間 (分)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>20.5</td> <td>3.5</td> <td>6.0</td> <td>20-30</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>240-360</td> </tr> <tr> <td colspan="5">濃度曲線下面積^b (μg・分/mL)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>114.2</td> <td>175.4</td> <td>165.5</td> <td>163.9</td> </tr> </tbody> </table> ^b 静注投与の濃度曲線下面積は 193.3 μg・分/mL 血中四塩化炭素半減期： <table border="1"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>半減期 (分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なし</td> <td>104.7</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>98.5</td> </tr> <tr> <td>Emulphor</td> <td>95.1</td> </tr> <tr> <td>コーン油</td> <td>94.6</td> </tr> </tbody> </table> 静注投与の半減期は 98.2 分	溶媒	原体	水	Emul.	コーン油	最高濃度 (μg/mL)						1.084	3.447	3.814	0.371	最高濃度到達時間 (分)						20.5	3.5	6.0	20-30					240-360	濃度曲線下面積 ^b (μg・分/mL)						114.2	175.4	165.5	163.9	溶媒	半減期 (分)	なし	104.7	水	98.5	Emulphor	95.1	コーン油	94.6	Kim et al., 1990a
溶媒	原体	水	Emul.	コーン油																																																		
最高濃度 (μg/mL)																																																						
	1.084	3.447	3.814	0.371																																																		
最高濃度到達時間 (分)																																																						
	20.5	3.5	6.0	20-30																																																		
				240-360																																																		
濃度曲線下面積 ^b (μg・分/mL)																																																						
	114.2	175.4	165.5	163.9																																																		
溶媒	半減期 (分)																																																					
なし	104.7																																																					
水	98.5																																																					
Emulphor	95.1																																																					
コーン油	94.6																																																					
ラット SD 雄	吸入 2 時間	100、1,000 ppm (640、6,400 mg/m ³)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量 (ppm)</th> <th>100</th> <th>1,000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最高血中濃度 (μg/mL)</td> <td>1.0</td> <td>12.8</td> </tr> <tr> <td>半減期 (分)</td> <td>162</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>濃度曲線下面積 (μg・分/mL)</td> <td>124</td> <td>1,885</td> </tr> <tr> <td>クリアランス (mL/分/kg)</td> <td>148</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> 血中濃度は暴露開始後速やかに定常状態に達し、暴露中ほぼ一定 気中及び呼気中排泄された四塩化炭素量から算出した吸収量は 100 ppm で 17.5 mg/kg、1,000 ppm で 179 mg/kg	用量 (ppm)	100	1,000	最高血中濃度 (μg/mL)	1.0	12.8	半減期 (分)	162	166	濃度曲線下面積 (μg・分/mL)	124	1,885	クリアランス (mL/分/kg)	148	100	Sanzgiri et al., 1995																																			
用量 (ppm)	100	1,000																																																				
最高血中濃度 (μg/mL)	1.0	12.8																																																				
半減期 (分)	162	166																																																				
濃度曲線下面積 (μg・分/mL)	124	1,885																																																				
クリアランス (mL/分/kg)	148	100																																																				
ラット SD 雄 4 匹/群	吸入 8、11.5 時間/ 日、1 - 10 日	100 ppm (641 mg/m ³) ¹⁴ C 標識体を使用	血中放射能濃度 (四塩化炭素換算)：暴露直後、20 - 30 μg/g；64 - 108 時間後、2 - 5 μg/g 放射能分布 (血中濃度比)： 暴露直後；脂肪は 4 - 6 倍、肝臓、肺、副腎は 1 - 2 倍、腎臓、脳、脾臓は血中と同じ 64 - 108 時間後；脂肪及び 11.5 時間/日、10 日間暴露の 108 時間後の肝臓は約 3 倍、その他は血中と変わらず 脂肪への分布は 11.5 時間暴露の方が 8 時間暴露よりも高くなる傾向あり 各組織試料に含まれる放射能の約 90% は未変化体	Paustenbach et al., 1986b																																																		
ラット	吸入 12 時間	320、640、1,280 ppm (2,051、4,102、8,204 mg/m ³)	血中濃度：12、20、36 μg/mL	Frantik & Benes, 1984																																																		
イヌ (ビーグル)	吸入 640 分間	15,000 ppm (96,150 mg/m ³)	吸収：血中四塩化炭素は 1 - 3 時間後に定常濃度 (308 - 338 μg/mL) に到達 分布 (暴露終了時の血中濃度比)：肝臓 (1.05)、心臓 (1.45)、脳 (1.91)	Von Oettingen et al., 1950																																																		

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
アカゲサル雌 1匹/群	吸入 139、300、344 分間	46 ppm (295 mg/m ³) ¹⁴ C 標識体を使用	吸収： 暴露時間 (分) 139 300 344 吸収量 (mg/kg) 2.77 6.52 8.78 吸収率 ^c (%) 26.2 28.3 36.7 吸収速度 (mg/分/kg) 0.020 0.022 0.025 ^c 吸収量の吸入量に対す割合 暴露開始 344 分後でも血中の放射能濃度 は定常濃度に到達せず 分布： 放射能の分布 (暴露開始 300 分後) 組織 放射能 血中濃度比 (μg/g) ^d 血中 3.1 1.00 肝臓 9.4 3.03 腎臓 2.3 0.74 心臓 1.4 0.45 肺 0.4 0.13 脾臓 1.0 0.32 脳 3.0 0.97 筋肉 0.6 0.19 脂肪 24.6 7.94 骨髄 9.3 3.00 骨 0.4 0.13 ^d 四塩化炭素換算値 排泄： 344 分間暴露後 3 時間にわたり回収した 呼気中の放射能濃度； 四塩化炭素、11.1 mg/m ³ 二酸化炭素、2.5 mg/m ³ (四塩化炭素換 算) 糞尿中にも放射能を検出	McCollister et al., 1951
ヒトボラン ティア	吸入 30 分	4,200 mg/m ³ (656 ppm)	吸入された四塩化炭素の 60%が吸収	Lehmann & Schmidt-Kehl, 1936
マウス ICR 雄	経皮 (2.92 cm ²) 閉塞適用 15 分間	0.5 mL (797 mg)	体内残留量、309 μg；呼気中排泄量、52.1 μg これら数値から、経皮吸収量は 361 μg、 経皮吸収速度は 8.3 μg/cm ² /分と推定	Tsuruta, 1975
モルモット 雌雄 3 匹/群	経皮 (3.1 cm ²) 閉塞適用 観察期間中 (6 時間)	1.0 mL (1,594 mg)	血中の四塩化炭素濃度：適用開始 1 時間 以内に最高濃度に達し、その後低下 ^a 血中濃度：0.5 時間後で 1.1 μg/mL、6 時 間後で 0.26 μg/mL ^a 原因として暴露部位での局所的な血管収 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	Jakobson et al., 1982
モルモット 雌雄 20 匹/群	経皮 (3.1 cm ²) 閉塞適用	0.5、2.0 mL (797、 3,188 mg)	四塩化炭素は適用開始後数日以内に完全 に吸収	Wahlberg & Boman, 1979
アカゲサル 雌雄	全身経皮暴露 (顔部はマスク で遮蔽) 全身剪毛 蒸気に暴露	雌：485 ppm (3,056 mg/m ³)、4 時間 雄：1,150 ppm (7,230 mg/m ³)、 4.5 時間 ¹⁴ C 標識体を使用	暴露後放射能濃度 ^a 血中：0.30 μg/g (雄)、0.12 μg/g (雌) 呼気：3.0 mg/m ³ (雄)、0.8 mg/m ³ (雌) ^a 四塩化炭素換算値 暴露後 24、48 時間の放射能濃度 雌雄：血液、呼気ともに検出限界以	McCollister et al., 1951

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
雌			$\mu\text{g/g}$ 24 時間後の分布：脂肪組織は 8 時間後の 1/3；脳、肝臓、血中は 8 時間後とほと んど同じ	
ラット SD 雄	経口 (強制) コーン油 各種代謝活性 化剤を前投与	1,594 mg/kg	肝臓マイクロゾームの特定のシトクロム P-450 アイソザイムが減少 減少したシトクロム P-450 はトリクロロ メチルラジカル生成を触媒するアイソザ イム	Noguchi et al., 1982
ラット SD 雄	経口 (強制) コーン油 PBN (スピン 捕獲剤) を同 時投与	112 mg ^{13}C 標識体を使用	肝臓脂質を電子スピン共鳴法 (ESR) で 調べ、トリクロロメチルラジカルの生成 を検出	Poyer et al., 1980
ラット SD 雄	経口 (強制) 水/コーン油 (MO) ₃ PBN (ス ピン捕獲剤) を同時投与	128 mg ^{13}C 標識体を使用	肝臓脂質のアセトニトリル抽出画分を電 子スピン共鳴法 (ESR) で調べ、トリクロ ロメチルラジカルとの反応により生成さ れる脂質ラジカルを検出	McCay et al., 1984
ラット SD 雄 4 匹/群	経口 (強制) 鉱油	15.4、46.1、308、 615、1,538、3,999 mg/kg ^{14}C 標識体を使用	排泄 (全投与量比、%) : 用量 呼気 尿 糞 肝臓 ^f <u>mg/kg</u> 15.4 47.1 0.91 3.7 0.97 46.1 (89.1) (1.35) (0.44) 308 77.4 0.27 1.1 0.21 615 78.0 0.18 0.96 0.07 1,538 90.2 0.06 0.55 0.04 <u>3,999 71.9 0.10 0.08 0.02</u> ^f 高分子 (脂質、タンパク質、核酸) 分画 呼気中組成 ^g : 用量 未変化体 CHCl ₃ CO ₂ <u>mg/kg 呼出放射能比 (%)</u> 15.4 40.3 0.2 59.4 46.1 86.4 0.1 13.4 308 95.7 0.8 3.4 615 97.4 0.5 2.1 1,538 98.7 0.2 1.1 <u>3,999 98.7 0.3 1.0</u> ^g クロロホルム、二酸化炭素以外の代謝物 は検出されず	Reynolds et al., 1984
ラット SD 雄 4 匹/群	吸入 8 時間/日、5 日 または 11.5 時 間/日、4 日	100 ppm (641 mg/m ³) ^{14}C 標識体を使用	放射能の呼気中排泄半減期 ^h (分) : 8 時間暴露；84 及び 400 <u>11.5 時間暴露；91 及び 496</u> ^h 二相性を示す 第 2 相半減期が 11.5 時間暴露で長かった 原因として、四塩化炭素は長時間暴露で 脂肪のような非灌流組織により多く分布 する可能性を示唆	Veng-Pedersen et al., 1987
ラット SD	吸入 8 時間/日、1 - 5	100、1,000 ppm (641、6,410 mg/m ³)	暴露終了の 24 時間後に回収された糞 (ト ルエン抽出物) 中に四塩化炭素は検出さ	Page & Carlson, 1994

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
雄 2-4匹/群	日		れず ^a	
ラット SD 雄 4匹/群	吸入 A群: 8時間/ 日、5日/週、 1週間 B群: 11.5時間 /日、4日/週、 1週間 C群: 8時間/ 日、5日/週、 2週間 D群: 11.5時間 /日、3-4 日/週、2 週間	100 ppm (641 mg/m ³) ¹⁴ C 標識体を使用	排泄経路 (%) : 群 ⁱ A (64) B (84) C (64) D (108) 呼気中四塩化炭素 58.5 43.3 44.7 32.0 呼気中二酸化炭素 1.7 1.7 1.6 2.0 尿 7.6 4.0 5.9 3.9 糞 31.9 51.0 47.8 62.1 総排泄量 (mg) 12.3 18.9 21.2 20.5 ⁱ 括弧内は観察時間 排泄半減期 (時間) : 呼気中未変化体 ^j ; 1.2-1.7、6.9-10 呼気中二酸化炭素 ^j ; 2.1-7.6、14-30 尿中放射能; 16-18 糞中放射能; 54-82 ^j 二相性を示す 見かけ半減期: 呼気中未変化体、1-2時間 呼気中二酸化炭素、3-10時間	Paustenbach et al., 1986a
ヒトボラン ティア	吸入 1回吸気	³⁸ Cl で標識した四 塩化炭素を使用	吸入後の1時間で、吸収された四塩化炭 素の33%が呼気中排泄	Morgan et al., 1970
ラット SD 雄	<i>in vitro</i> 試験 肝臓ミクロゾーム画分に ¹³ C 標識体 及び PBN を添加し、ESR により代謝 物を同定		トリクロロメチルラジカルの生成を検出	Poyer et al., 1980
ラット SD 雄	<i>in vitro</i> 試験 肝臓ミクロゾームに ¹³ C 標識体及び (MO) ₃ PBN を添加し、ESR により代謝 物を同定		脂質ジェニルラジカル、酸化脂質ラジカル (LO [•]) 及び過酸化脂質ラジカル (LOO [•]) の生成を検出された	McCay et al., 1984
ラット SD 雄	<i>in vitro</i> 試験 肝臓ミクロゾームに各種薬剤を添加 し、四塩化炭素からのホスゲン生成 への影響を検定		好氣的条件下ではトリクロロメチルラジ カルから過酸化トリクロロメチルラジカ ル (Cl ₃ COO [•]) 経由でホスゲン生成	Pohl et al., 1984
ラット SD 雄	<i>in vitro</i> 試験 肝臓ホモジネートに ¹⁴ C 標識体を添 加し、 ¹⁴ C 標識代謝物を同定 ホスゲンはシステイン添加による 2- オキソチアゾリジン 4-カルボン酸生 成により同定		CO ₂ 生成、 ¹⁴ C 標識化合物の脂質、タンパク質への結 合検出、核酸への結合検出されず CO ₂ 生成、タンパク質結合の中間体として ホスゲン生成を同定	Shah et al., 1979

8.2 疫学調査及び事例

ヒトでの疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 急性毒性

四塩化炭素の経口及び吸入暴露による急性中毒の事例が多く報告されている。症状としては、吐き気、嘔吐、下痢、めまい、頭痛、昏睡、肝臓障害及び腎臓障害がみられている。中毒症状は、過度の飲酒習慣あるいは薬物の服用などにより増悪する傾向がみられ、重篤な場合には死亡することがある。

自殺目的で 355 mL の四塩化炭素及び同量の水を服用した 22 歳の男性に、24 時間後に顕著な肝機能の低下が認められたが、3～4 日後までに徐々に回復した。また、他の例では、1.5 mL の服用で致死のケースがある一方、100 mL 以上の服用で死に至らなかったケースもあった (Bagnasco et al., 1978)。

健常男性ボランティア 6 人に四塩化炭素を 10 ppm (64.1 mg/m³) で 180 分間、11 ppm (70.5 mg/m³) で 180 分間、あるいは 49 ppm (314 mg/m³ 相当) で 70 分間吸入暴露した試験で、高用量 (49 ppm) では 6/6 例が甘い臭気を感知し、2/6 例で血清中铁濃度の減少がみられたが、刺激性、吐き気、立ちくらみ、協調運動障害及び血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の変化はなかった。低用量 (10 及び 11 ppm) では暴露の影響は全くみられなかった (Stewart et al., 1961)。

中等度の飲酒習慣のある 59 歳の男性では、四塩化炭素の蒸気に暴露された 5 日後に吐き気、嘔吐及び下痢、続いて黄疸、急性腎不全及び肝臓腫大が認められた。その後回復し、肝機能も正常に戻った (Tracy and Sherlock, 1968)。

四塩化炭素を吸入した 2 人及び誤飲した 1 人に重度の中毒を起こした。吸入の 2 人は腎症を起こし、死亡した。これらの中毒患者 3 人には飲酒の習慣があった (Norwood et al., 1950)。

1981 年から 1984 年の間に非職業暴露により四塩化炭素中毒を起こした患者 19 人 (3～79 歳) の内、4 人は吸入、15 人は経口による中毒であった。入院時の四塩化炭素の血中濃度は 0.1～31.5 mg/L であった。共通の症状として嘔吐、下痢、めまい、頭痛及び昏睡が認められたが、死亡例はなかった。患者の 8/19 例ではフェノチアジン、ベンゾジアゼピン精神安定剤の服用、トリクロロエタン、トリクロロエタノールなどの化学物質の暴露歴があった (Ruprah et al., 1985)。

火災発生時に、消火液に含まれていた四塩化炭素の蒸気に 2 時間暴露された労働者 5 人及び 6 時間暴露された労働者 2 人の内、下痢、吐き気、嘔吐、発熱、肝臓障害及び腎臓障害などの中毒症状を起こしたのは重度の飲酒習慣のある 2 人のみであった。この 2 人は各々 120、250 g/日のエタノールを摂取していたが、他の 5 人のエタノール摂取量は 50 g/日以下であった (Manno et al., 1996)。

イソプロパノールを容器に充填するプラントの労働者 14 人が未知濃度の四塩化炭素に暴露され、中毒を起こした。症状として吐き気、嘔吐、脱力、頭痛及び腹痛が認められた。重度の暴露を受けた 3 人では腎不全が認められた (Folland et al., 1976)。

b. 刺激性

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 (Wahlberg, 1984b)。

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 (Stewart and Dodd, 1964)。

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 (Wahlberg, 1984a)。

c. 亜急性、慢性毒性

四塩化炭素の蒸気に数年間暴露され、肝硬変を起こした例が3例あった。この内1例は他の溶剤との複合暴露であった。これらの3人には特に飲酒習慣はなかった (McDermott and Hardy, 1963)。

四塩化炭素の作業環境気中濃度が45~100 ppm (288~641 mg/m³) の工場に勤務する労働者17人の調査で、調査の24か月前から1週間前の間に12人が吐き気、食欲不振、嘔吐、鼓腸、上腹部の不快感ないしは膨満、抑うつ症、頭痛、めまいの少なくとも一つを体験していた。四塩化炭素の蒸発抑制対策後ではこれらの症状はみられなくなった (Kazantzis and Bomford, 1960)。

塩素化ゴム製造工場の労働者を対象とした検査で、作業時の呼気中の四塩化炭素濃度は作業環境気中濃度 (0.55±0.92 ppm) の76%であった (Brugnone et al., 1983)。

金属加工工場での疫学調査では肝硬変による死亡率のわずかな増加がみられ、さらに四塩化炭素を溶剤として使用していた時期の暴露労働者群でもっとも高い死亡率が示された (SMR 2.7) ことから、四塩化炭素暴露は肝硬変のリスク要因と結論された (Teta and Ott, 1988)。しかしながら、本調査では四塩化炭素及び四塩化炭素以外の化学物質の暴露に関する情報、飲酒習慣に関する情報が欠落しており、四塩化炭素暴露が肝硬変の直接原因であると因果関係を明らかにするのは困難であった (IPCS, 1999)。

3工場の労働者ボランティアを非暴露群 (262名)、推定暴露量1 ppm (6.4 mg/m³) 以下の低暴露群 (40人)、1~4 ppm (6.4~25.6 mg/m³) の中等度暴露群 (54人) 及び4 ppm (25.6 mg/m³) 以上の高暴露群 (61人) の4群に分けて行われた血液生化学及び血液学的検査で、中等度以上の暴露群でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びγ-グルタミルトランスペプチターゼ (γ-GTP) の有意な増加が認められた。なお、アルコール摂取量の分布は全ての群で均一であった (Tomenson et al., 1995)。

d. 発がん性

四塩化炭素暴露と発がんとの関連を調べた疫学調査は数多く実施されており、相互の関連性を示唆する結果が複数得られている。しかし、これらの報告は、いずれも、複合暴露下での解析であること、四塩化炭素暴露との関連は明確ではないことなど、発がんとの因果関係を明確に示すものではない。

1978年から1987年の間にカルフォルニア大学サンフランシスコ校の眼腫瘍学科で診察された白人男性患者221人を対象に、化学物質暴露と眼球内の黒色腫との関連について症例対照研究が行われた。各患者と年齢及び居住地の合う白人男性2人ずつを対照として無作為抽出し、検討した結果、四塩化炭素及び他のクリーニング溶剤暴露と眼内黒色腫との関連が認められた (Holly et al., 1996)。しかし、本調査では暴露歴に関する記憶に偏りがある可能性があること、また、暴露濃度分析データもなく、四塩化炭素暴露に原因があるとするのは困難であった (IPCS, 1999)。

1978年以前に1年以上のドライクリーニング従事歴のある米国ドライクリーニング組合員5,365名を対象に溶剤暴露と発がんとの関連についてコホート研究が行われた。四塩化炭素は、white spirit (Stoddard solvent) のような他の溶剤と同様に、1930年から1960年にかけてドライクリーニングに広く使用されていた。1948年から1978年まで追跡調査され、追跡達成率は88%

であった。咽頭がん死亡率の有意な増加が認められたが、他のがんについて有意な増加はなかった (Blair et al., 1990)。しかし、本調査では溶剤への暴露レベルによる分類は行われたが、溶剤の種類による分類は行なわれておらず、四塩化炭素暴露に発がんの原因があるとするのは困難であった (IPCS, 1999)。

米国の飛行機整備工場に 1952 年から 1956 年にかけて 1 年以上の従事歴のある労働者 14,457 人を対象にコホート研究が行われた。四塩化炭素暴露群は 6,737 人であった。女性では非ホジキン性リンパ腫及び多発性骨髄腫死亡率の増加が認められた。これら以外のがんについては四塩化炭素暴露との関連は認められなかった (Blair et al., 1998; Stewart et al., 1991)。しかし、本調査では四塩化炭素への暴露レベルが不明であること、他の溶剤との複合暴露があることから、四塩化炭素暴露に発がんの原因があるとするのは困難であった (IPCS, 1999)。

米国のゴム製造工場に 1964 年から 1973 年の間に従事あるいは退職した男性労働者 6,678 人を対象に 24 種類の溶剤への暴露 (暴露レベル不明) と発がんリスクとの関連について症例対照研究が行われた。対照群は調査対象者から 20% (1,350 人) が年齢層化法で無作為抽出された。1 年以上の四塩化炭素暴露とリンパ性白血病 (10 人) 又は非ホジキン性リンパ腫 (9 人) の発症との間に関連が認められた (Checkoway et al., 1984; Wilcosky et al., 1984)。しかし、本調査では複合暴露があることから、四塩化炭素暴露に発がんの原因があるとするのは困難であった (IPCS, 1999)。

米国 24 州の乳がん死亡者を対象に 31 物質への職業暴露との関連を調べた症例対照研究で、年齢及び社会経済状態による補正を行った結果、白人女性の四塩化炭素への最高暴露レベル群でわずかではあるが、有意な乳がん死亡率の増加が認められた (Cantor et al., 1995)。しかし、本調査では職業を死亡証明書から推定、暴露を職業暴露マトリクスから推定するなど、四塩化炭素暴露との関連は明確ではなかった (IPCS, 1999)。

モンリオール地域のがん患者を対象に 293 物質への職業暴露と食道がん、胃がん、大腸がん、直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、皮膚黒色腫及び非ホジキン性リンパ腫との関連について症例対照研究が行われた。対象者中、4% (主として消防士、機械工及び電気工) で四塩化炭素への暴露歴が認められた。四塩化炭素暴露群では直腸がん、さらにフランス系カナダ人に限ると膀胱がんが増加する傾向がみられたが、いずれのがんについても四塩化炭素暴露との明確な関連は認められなかった (Siemiatycki, 1991)。

慢性リンパ性白血病患者 342 人を対象に職業暴露との関連を調べた症例対照研究で、四塩化炭素暴露との関連は認められなかった (Linnet et al., 1987)。

米国の化学工場に 1940 年から 1969 年の間に少なくとも 1 年以上勤務したことのある労働者 1,919 人を対象にコホート研究が行われた。1940 年から 1979 年まで追跡調査され、追跡達成率は 94% であった。クロロメタン類 (塩化メチル、ジクロロメタン、クロロホルム及び四塩化炭素) 及びテトラクロロエチレンの生産に従事していた労働者数は 226 人であったが、暴露レベルは不明であった。暴露群の全死者数は 42 人 (SMR 0.63)、がん死者数は 9 人 (SMR 0.69) であり、全死亡率、がん死亡率ともにクロロメタン類暴露の影響は認められなかった (Ott et al., 1985)。

米国の大化学工場に 1940 年から 1980 年の間に 1 年以上の従事歴のある白人男性労働者 19,608 人中 308 人の肺がん死亡者が認められた。コホート内症例対照研究 (nested case-control

study) で、肺がん死亡者群と人種、生年及び採用年を合わせた 2 つの群、すなわち、肺がん以外の死亡者群 (308 人) 及び生存者群 (97 人) を対照とした場合、四塩化炭素暴露と肺がん死亡率との間に関連性は認められなかった (Bond et al., 1986)。

米国 3 地域で星状膠腫を発病した労働者 300 人を対象に 6 種類の脂肪族塩化炭化水素溶剤への職業暴露との関連を調べた症例対照研究で、塩化炭化水素溶剤への暴露とは関連が認められたが、四塩化炭素暴露とは特に関連が認められなかった (Heineman et al., 1994)。

以上、ヒトにおいては、経口及び吸入暴露による急性中毒の事例で、吐き気、嘔吐、下痢、めまい、頭痛、昏睡、肝臓障害及び腎臓障害がみられている。これらの中毒症状は、過度の飲酒習慣あるいは薬物の服用などにより増悪する傾向がある。経皮暴露では、一過性の皮膚刺激が見られたとの報告がある。職業暴露による慢性影響については、肝硬変を起こす可能性が報告されている。また、疫学調査が数多く実施されているが、四塩化炭素暴露と発がんとの関連を明確に示す証拠はない。

表 8-2 四塩化炭素のヒトでの事例および疫学調査

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
22 歳男性	経口 自殺目的 355 mL の四塩化炭素と同容量の水	24 時間後：顕著な肝機能の低下 3~4 日後までに徐々に回復。 他の例では、1.5 mL 服用で致死のケース、100 mL 以上服用で死に至らなかったケースもあり	Bagnasco et al., 1978
健常男性ボランティア 6 人	吸入 4 週間間隔で 3 回試験 1 回目：49 ppm (314 mg/m ³)、70 分 2 回目：11 ppm (70.5 mg/m ³)、180 分 3 回目：10 ppm (64.1 mg/m ³)、180 分	高用量 (1 回目)：全員甘い臭気を感じしたが、刺激性、吐き気、立ちくらみ、協調運動障害なし 2/6 例で血清中鉄濃度減少 血清中 AST ¹⁾ 活性変化なし 低用量 (2、3 回目)：影響なし いずれの回も呼気中に四塩化炭素を検出	Stewart et al., 1961
59 歳男性 (中等度の飲酒習慣あり)	吸入 蒸気 (濃度不明) に暴露	5 日後に吐き気、嘔吐及び下痢、続いて黄疸、急性腎不全、肝臓腫大 その後回復し、肝機能も正常	Tracy & Sherlock, 1968
3 人 (飲酒習慣あり)	吸入 (2 人) 経口 (誤飲、1 人)	重度の中毒症状 吸入暴露の 2 人：腎症を起こし、死亡	Norwood et al., 1950
四塩化炭素中毒患者 19 人 (1981 - 1984 年、3 - 79 歳)	吸入 (4 人) 経口 (15 人) 暴露量不明	入院時の血中四塩化炭素濃度：0.1 - 31.5 mg/L 共通症状：嘔吐、下痢、めまい、頭痛及び昏睡 死亡例なし 8/19 例：フェノチアジン、ベンゾジアゼピン精神安定剤の服用、トリクロロエタン、トリクロロエタノールなど他の化学物質を暴露歴あり	Ruprah et al., 1985
労働者 7 人	吸入 火災発生時に消火液中の四塩化炭素の蒸気に暴露 2 時間 (5 人)、6 時間 (2 人)	重度の飲酒習慣のある 2 人 (エタノール摂取量、各々 120、250 g/日)：下痢、吐き気、嘔吐、発熱、肝臓障害及び腎臓障害などの中毒症状 他の 5 人 (エタノール摂取量、50 g/日以下)：中毒症状なし	Manno et al., 1996
イソプロパノールを容器に充填するプラントの労働者 14 人	吸入 暴露濃度未知	中毒症状：吐き気、嘔吐、脱力、頭痛及び腹痛 重度の暴露を受けた 3 人では腎不全	Folland et al., 1976

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
健常男性ボランティア	経皮 前腕部皮膚 1.5 mL, 5 分間又は 0.1 mL	1.5 mL: 適用直後に血流亢進; 10 - 20 分後: 軽度の一過性紅斑 0.1 mL: 影響なし	Wahlberg, 1984b
ボランティア 3 人	経皮 親指 30 分間	中等度の紅斑 1 - 2 時間後に消失 浸漬直後に親指の灼熱感、10 分以内に症状緩和	Stewart & Dodd, 1964
健常ボランティア	経皮 (前腕部皮膚) 0.1 mL/日、10 日間	刺激性なし	Wahlberg, 1984a
不明	吸入 数年間	肝硬変を起こした 3 例 1/3 例は他溶剤との複合暴露 3 人とも特に飲酒習慣なし	McDermott & Hardy, 1963
工場労働者 17 人	吸入、職業暴露 1 週間 - 24 か月間 作業環境気中濃度: 45 - 100 ppm (288~641 mg/m ³)	12 人は吐き気、食欲不振、嘔吐、鼓腸、上腹部の不快感、膨満、抑うつ、頭痛、めまいのうち少なくとも一つを体験 四塩化炭素の蒸発抑制対策後では症状なし	Kazantzis & Bomford, 1960
労働者 40 人	吸入、職業暴露 作業環境気中濃度: 0.55 ± 0.92 ppm 相当 (3.5 ± 5.9 mg/m ³)	作業時の呼気中四塩化炭素濃度は作業環境気中濃度の 76%	Brugnone et al., 1983
金属加工工場	職業暴露	肝硬変死亡率がわずかに増加 四塩化炭素を溶剤使用していた時期に暴露された可能性のある群で最も高い死亡率 (SMR 2.7) 四塩化炭素暴露が肝硬変のリスク要因と結論 四塩化炭素及び他の物質の暴露、飲酒習慣に関する情報がなく、四塩化炭素暴露が肝硬変の直接原因と結論するのは困難 (IPCS, 1999 の評価)	Teta & Ott, 1988
3 工場の労働者ボランティア 非暴露群: 262 人 低暴露群: 40 人 中等度暴露群: 54 人 高暴露群: 61 人	吸入、職業暴露 低暴露群: 推定暴露量 1 ppm (6.4 mg/m ³) 以下 中等度暴露群: 1~4 ppm (6.4~25.6 mg/m ³) 高暴露群 4 ppm (25.6 mg/m ³) 以上	ALT ²⁾ 、AST、アルカリンフォスファターゼ、γ-GTP ³⁾ などの血液生化学的及び血液学的検査 正常値を超えた人の割合: ALT; 非暴露群 2.7%、全暴露群 7.8% γ-GTP; 非暴露群 3%、全暴露群 10.9% いずれも有意差あり 低暴露群では全ての酵素で有意差なし アルコール摂取量の分布: 全ての群で均一	Tomenson, et al., 1995
カルフォルニア大学サンフランシスコ校眼腫瘍学科の白人男性患者 221 人 (1978 - 1987 年)	不明	症例対照研究: 化学物質暴露と眼球内の黒色腫との関連 対照群; 各患者と年齢及び居住地の合う白人男性を 2 人ずつ無作為抽出 暴露調査; 問診 四塩化炭素及び他のクリーニング溶剤暴露と関連あり 暴露歴の記憶の偏り、暴露濃度分析データの欠如など、四塩化炭素暴露が原因とするのは困難 (IPCS, 1999)	Holly et al., 1996

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
米国ドライクリーニング組合員 5,365 人 (1978 年以前に 1 年以上従事)	吸入、職業暴露 四塩化炭素は 1930 - 1960 年にドライクリーニングに多く使用 white spirit (Stoddard solvent) などの他の溶剤も広範に使用	コホート研究： 溶剤への暴露レベルによる分類 (溶剤の種類による分類はなし) 追跡期間：1948 - 1978 年 追跡達成率：88% がん死亡者数：294 人 咽頭がん死亡率の有意な増加 他のがんは有意な増加なし	Blair et al., 1990
米国の飛行機整備工場労働者 14,457 人 (1952 - 1956 年に 1 年以上従事)	職業暴露	コホート研究： 四塩化炭素暴露群；6,737 人 女性；非ホジキン性リンパ腫及び多発性骨髄腫死亡率が有意に増加 男性；これらの死亡率の有意な増加なし これらを除くがんについては、乳がんを含め、四塩化炭素暴露との関連なし 四塩化炭素暴露レベル不明、他の溶剤への多重暴露もあり、四塩化炭素暴露の影響について結論を下すのは困難 (IPCS, 1999)	Blair et al., 1998; Stewart et al., 1991
米国のゴム製造工場男性労働者 6,678 人 (1964 - 1973 年の間従事)	職業暴露	症例対照研究：24 種類の溶剤暴露 (暴露レベル不明) と発がんリスクとの関連 発がん事例；致死性胃がん (30 人)、前立腺がん (101 人)、非ホジキン性リンパ腫 (9 人) 及びリンパ性白血病 (10 人) 対照群；1,350 人、年齢層化法で無作為抽出年齢補正した場合、1 年以上の四塩化炭素暴露とリンパ性白血病、非ホジキン性リンパ腫の発症との間に関連あり 複合暴露があることから四塩化炭素の影響について結論を下すのは困難 (IPCS, 1999)	Checkoway et al., 1984; Wilcosky et al., 1984
米国 24 州の乳がん死亡者	職業暴露	症例対照研究：31 種類の物質と乳がん死亡の関連 職業の認定；死亡証明書による 暴露確率、暴露レベル；職業暴露マトリクス四塩化炭素暴露との関連なし。ただし、年齢及び社会経済状態による補正で、白人女性の最高暴露レベル群でわずかではあるが有意な乳がん死亡率が増加。黒人女性では関連なし 職業を死亡証明書から推定、暴露を職業暴露マトリクスから推定など、四塩化炭素暴露の根拠が薄弱 (IPCS, 1999)	Cantor et al., 1995
モンリオール地域のがん患者	職業暴露	症例対照研究：293 物質と各種がんとの関連 四塩化炭素暴露歴あり；対象者の 4% 四塩化炭素暴露主要職種；消防士、機械工、電気工 四塩化炭素暴露群で直腸がん、さらにフランス系カナダ人に限ると膀胱がんの増加傾向がみられたが、四塩化炭素暴露との明確な関連なし	Siemiatycki, 1991
慢性リンパ性白血病患者 342 人	職業暴露	職業暴露との関連を調べた症例対照研究で、四塩化炭素暴露との関連なし	Linet et al., 1987

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
米国化学工場労働者 1、919 人 (1940 - 1969 年に 1 年以上勤務)	職業暴露 暴露量不明	コホート研究： 追跡期間；1940 - 1979 年 追跡達成率；94% 塩化メタン類 (四塩化炭素を含む) 及びテトラクロロエチレン生産従事者数；226 人 死亡者数；42 人 (SMR 0.63) がん死亡者数；9 人 (SMR 0.69)	Ott et al., 1985
米国大化学工場 ^a 白人男性労働者 19,608 人 (1940 - 1980 年に 1 年以上従事)	職業暴露 ^a 塩素系溶剤、プラスチック、塩素、苛性ソーダ、エチレン、スチレン、エポキシ、ラテックス、マグネシウム金属、塩素窒素系農薬及びグリコールを製造	コホート内症例対照研究(nested case-control study)： 肺がん死亡者数 (1940 - 1981 年)；308 人 対照群；人種、生年及び採用年を合わせた肺がん以外の死亡者群 (308 人) 及び生存者群 (97 人) 四塩化炭素暴露と肺がん死亡率との間に関連なし	Bond et al., 1986
米国 3 地域の星状膠腫を発病した労働者 300 人 対照群 320 人	職業暴露	症例対照研究： 6 種類の脂肪族塩化炭化水素溶剤への暴露と星状膠腫との関連 暴露量の推定；職業暴露マトリクスによる星状膠腫罹患率と塩化炭化水素溶剤暴露とは関連あり、四塩化炭素暴露とは特に関連なし	Heineman et al., 1994

1)AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、2)ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ、3)γ-GTP, γ-グルタミルトランスぺプチターゼ

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

四塩化炭素の各投与経路での急性毒性値を表 8-3 に示す (Freston and Bouchier, 1967; Garner and McLean, 1969; Gehring, 1968; Gradiski et al., 1974; Jenkins et al., 1972; Kennedy et al., 1986; Klaassen and Plaa, 1966,1967a,b,1969; Klingensmith and Mehendale, 1982; Klingensmith et al., 1983; Kocsis et al., 1968; Kutob and Plaa, 1962; Lahl, 1974; Lundberg et al., 1986; Maling et al., 1974; McLean and McLean, 1966; Smyth et al., 1970; Svirbely et al., 1947; U.S. EPA, 1984)。

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 時間吸入暴露した試験で、中枢神経系の麻痺から昏睡に至り、全例が死亡した (Adams et al., 1952)。

雌の Swiss-Webstar マウスに四塩化炭素 8,500 ppm を吸入暴露した試験で、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性増加の半数影響時間 (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 (Gehring, 1968)。

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 (Klaassen and Plaa, 1966; Lundberg et al., 1986)、小葉中心性の肝細胞空胞化、肝細胞壊死及び細胞浸潤 (Kim et al., 1990b; Klaassen and Plaa, 1966,1967b) がみられている。また、腎臓への影響 (Klaassen and Plaa, 1966)、肺への影響 (Boyd et al., 1980; Hollinger, 1982) 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 (Chatterjee, 1966,1968)。

表 8-3 四塩化炭素の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	イヌ
経口LD ₅₀	12,100 – 14,400 mg/kg	2,800 – 10,180 mg/kg	6,380 mg/kg	ND	2,300 mg/kg
吸入LC ₅₀	5,995 – 9,528 ppm (7時間)	7,300 ppm (4 – 6時間)	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀	ND	ND	ND	15,000 mg/kg	ND
皮下LD ₅₀	30,400 mg/kg	ND	ND	ND	ND
腹腔内LD ₅₀	900 – 4,676 mg/kg	2,820 – 6,603 mg/kg	ND	ND	2,390 mg/kg
静脈内LD ₅₀	ND	ND	636 mg/kg	ND	ND

ND, データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

a. 皮膚

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、適用開始 24 時間後及び 72 時間後に判定を行った試験で、中等度の皮膚刺激性が認められた (Duprat et al., 1976)。

ウサギ及びモルモット雄の剃毛した皮膚に四塩化炭素 0.5 mL を適用した試験で、中等度の皮膚刺激性が認められた (Roudabush et al., 1965)。

ウサギ及びモルモットの皮膚に四塩化炭素 0.1 mL を 1 回/日、10 日間塗布した試験で、浮腫及び紅斑が認められた (Wahlberg, 1984a)。

モルモットの皮膚に四塩化炭素 10 μL を 3 回/日、3 日間適用した試験で、適用開始 2 日後に皮膚反応 (詳細不明)、4 日後に発赤が認められた (Anderson et al., 1988)。

b. 眼

ウサギ (3 匹) の結膜嚢に四塩化炭素 0.1 mL を適用した試験で、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 (Scholz and Weigand, 1967)。また、ウサギの眼に四塩化炭素 0.1 mL を適用した試験で、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 (Duprat et al., 1976)。

8.3.3 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。

8.3.4 反復投与毒性

四塩化炭素の反復投与毒性の試験結果を表 8-4 に示す。

a. 経口投与

雌雄の ICR マウス (各 20 匹/群) に四塩化炭素 0、12、120、540、1,200 mg/kg/日を 90 日間強制経口投与 (溶媒: コーン油) した試験で、12 mg/kg/日以上で群で肝臓、脾臓及び胸腺の絶対・相対重量の増加、肝臓傷害、血中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、酸性ホスファターゼ、コ

レステロールとビリルビン濃度の用量依存的な増加及び血糖値の減少が認められた (Hayes et al., 1986)。

雌雄の ICR マウス (各 12 匹/群) に四塩化炭素 0、1.2、12、120 mg/kg/日をコーン油溶液として 90 日間強制経口投与し、肝臓への影響を調べた試験で、12 mg/kg/日以上で血清中 ALT、AST 及び LDH 活性の増加、肝細胞の巨大化及び脂質沈着、120 mg/kg/日で肝臓の絶対・相対重量の増加、肝細胞壊死及び脂肪浸潤が認められた。一方、同じ用量を 1% Tween-60 を含む水溶液として投与した場合は、最高用量 (120 mg/kg/日) を除いて、肝臓毒性がみられなかった。肝毒性の NOAEL は 1.2 mg/kg/日としている (Condie et al., 1986)。

雄の F344 ラットに四塩化炭素 0、400 mg/kg/日を 5 日間強制経口投与した試験で、肝臓相対重量の増加、肝臓中シトクロム P450 濃度の減少及び血中 ALT 活性の増加が認められた (Dent and Graichen, 1982)。

雄の SD ラット (300~350 g) に四塩化炭素 0、20、40、80 mg/kg/日を 11 日間強制経口投与 (溶媒：コーン油) した試験で、20 mg/kg/日以上で小葉中心性肝細胞の空胞化、血清中のソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 及び AST 活性の増加、40 mg/kg/日以上で血清中オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) 活性の増加、80 mg/kg/日で血中尿素窒素 (BUN) の増加が認められた。体重 200~250 g のラットを使用した場合は、300~350 g のラットに比べ、より強い肝毒性がみられ、80 mg/kg/日で肝細胞壊死が認められた (Bruckner et al., 1986)。

F344 ラットに四塩化炭素 0、50、150、450、1,350 mg/kg/日を 15 日間強制経口投与 (溶媒：コーン油) し、腎機能への影響を調べた試験で、450 mg/kg/日で体重の低値及び尿濃縮能の低下、1,350 mg/kg/日で腎臓重量の減少、血尿、酵素尿及び血糖値の減少が認められた (Kluwe, 1981)。

雄の SD ラット (15~16 匹/群) に四塩化炭素 0、1、10、33 mg/kg/日を 12 週間強制経口投与 (溶媒：コーン油) した試験で、10 mg/kg/日以上で血清中 SDH 活性の増加及び小葉中心性の肝細胞空胞化、33 mg/kg/日で血清中 OCT 活性の増加、肝臓の線維化、肝硬変及び過形成結節が認められた。NOAEL は 1 mg/kg/日であった (Bruckner et al., 1986)。

雄の F344 ラットに四塩化炭素 0、20、40 mg/kg/日を 12 週間強制経口投与 (溶媒：コーン油) した試験で、20 mg/kg/日以上で肝硬変、肝細胞空胞化、肝細胞壊死、血清中の ALT、AST 及び LDH 活性の増加、及び肝臓中のシトクロム P450 濃度の減少が認められた (Allis et al., 1990)。

雌雄のイヌ (ビーグル) (各 6 匹/群) に四塩化炭素 0、80 mg/kg を 28 日間強制経口投与した試験で、血漿中の ALT 及び OCT 活性の増加、小葉中心性脂肪変性、小葉中間性及び門脈周囲性肝細胞の空胞化、単細胞壊死及び類洞うっ血が認められた。一方、雌のイヌ (ビーグル) (3 匹/群) に 0、32 mg/kg を 8 週間強制経口投与した試験では、血漿中酵素活性の変化及び肝臓の病理組織学的変化はいずれも認められなかった (Litchfield and Gartland, 1974)。

b. 吸入暴露

雌雄の BDF₁ マウス (各 10 匹/群) に四塩化炭素 0、10、30、90、270、810 ppm (0、64、192、577、1,731、5,192 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、10 ppm 以上の雌雄で用量依存性の肝臓の組織学的な諸変化 (セロイド沈着、胆管増殖、肝細胞の有糸分裂、多形性及び小増殖巣の増加)、30 ppm 以上の雄で体重増加抑制、90 ppm 以上の雌雄で血中肝酵素活性の増加、270 ppm 以上の雌でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、及

び赤血球数の減少、810 ppm の雄でヘモグロビン濃度の減少及び平均血小板容積の増加、雌で尿の pH 低下が認められた (Japan Bioassay Research Center, 1998)。

雌雄の BDF₁ マウス (各 50 匹/群) に四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 年間全身暴露した試験で、25 ppm 以上で死亡率増加、体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的変化、及び尿検査異常が認められた。病理組織学的所見として、25 ppm の雌雄で脾臓ヘモジデリン沈着、25 ppm 以上の雌雄で肝臓のセロイド沈着、嚢胞及び変性、雄ではさらに腎臓タンパク質円柱、雌ではさらに肝臓の血栓及び壊死、125 ppm の雄では脾臓の髓外造血亢進、雌では卵巣のセロイド沈着が認められた。最低用量の 5 ppm では、雌では無影響であったが、雄では、対照群の血中肝酵素活性に異常がみられたため、無影響量の判定ができなかったとしている (Japan Bioassay Research Center, 1998)。

雄の SD ラット (8 匹/群) に四塩化炭素 0、516 ppm (0、3,308 mg/m³) を 6 時間/日で 2 又は 4 日間全身暴露した試験で、2 日間暴露で血清中 SDH 活性の増加、4 日間暴露で血清中の AST、ALT、SDH 及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性の増加が認められた (Brondeau et al., 1983)。

雄のラットに四塩化炭素 0、68、680 ppm (0、436、4,360 mg/m³) を 8 時間/日で 12 日間全身暴露した試験で、暴露開始 8 日後まで血中 AST 活性及び肝臓脂質濃度の用量依存性の増加が認められたが、その後減少した (Kanics and Rubinstein, 1968)。

雄の Wistar ラット (4 匹/群) に四塩化炭素 15.6 ppm (99.8 mg/m³) を 24 時間/日、7 日間/週の頻度で 4 週間吸入暴露した場合と 87.2 ppm (558 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 4 週間吸入暴露した場合を比較した試験で、いずれの場合も脂肪変性以外の肝臓の変化は認められなかった (Plummer et al., 1990)。

雌の SD ラット (4 匹/群) に四塩化炭素 0、10、50、100 ppm (0、64、320、641 mg/m³) を 3 時間/日で 6~8 週間全身暴露した試験で、50 ppm 以上で肝臓トリグリセリド含量の増加が認められた (Shimizu et al., 1973)。

雌雄の F344 ラット (各 10 匹/群) に四塩化炭素 0、10、30、90、270、810 ppm (0、64.1、192.3、576.9、1,730.7、5,192.1 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、30 ppm の雌で血中クレアチンホスホキナーゼ活性の増加、30 ppm 以上の雌及び 90 ppm 以上の雄で血液学的変化 (詳細不明)、90 ppm 以上の雌及び 270 ppm 以上の雄で血中肝酵素活性の増加及び尿検査異常 (詳細不明)、810 ppm の雌雄で体重増加抑制が認められた。病理組織学的所見では、10 ppm 以上の雌雄で用量依存性の肝臓の変化 (脂肪変性、肝細胞変性、セロイド沈着、胆管増殖、肝細胞の有糸分裂、多形性、小増殖巣及び肝硬変の増加)、270 ppm 以上の雌雄で腎臓の変化 (尿細管上皮細胞の空胞化、糸球体変性及びタンパク質円柱) が認められた (Japan Bioassay Research Center, 1998)。

雌雄の F344 ラット (各 50 匹/群) に四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験で、5 ppm 以上の雌雄で暴露終了時の尿中硝酸イオン及びタンパク濃度変化、25 ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的変化が認められた。病理組織学的所見として、5 ppm 以上の雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、5 ppm 以上の雌及び 25 ppm 以上の雄で鼻腔粘膜上皮の好酸性変化、25 ppm 以上の雌雄で肝臓の脂肪変性、セロイド沈着、線維化、及び肝硬変、25 ppm 以上の雌及び 125 ppm の雄で進行性糸球体腎症、125 ppm の雌雄でリンパ節のセロイド沈着が認められた (Japan

Bioassay Research Center, 1998)。5 ppm での変化は軽微な影響であることから、本評価書では LOAEL を 5 ppm (32.05 mg/m³) と判断する。

c. その他経路

様々な系統の雄ラット (12~17 匹/群) に四塩化炭素 2,072 mg/kg を週 2 回で皮下投与した試験で、中等度から重度の肝硬変による瀕死は投与開始後、SD ラットで 5~16 週間後、Black ラットで 7~18 週間後、Wistar ラットで 17~68 週間後、Japanese ラットで 8~78 週間後、Osborne-Mendel ラットで 10~105 週間後にみられ、系統差が認められた (Reuber and Glover, 1970)。

B6C3F₁ マウス雌に四塩化炭素 500~5,000 mg/kg を経口あるいは腹腔内投与した試験で、液性免疫及び細胞性免疫がともに著しく抑制された。対照群の反応を 100%とした場合、全投与群で 50%程度の抑制が認められた (Kaminsky et al., 1989)。用量反応相関を調べるため、B6C3F₁ マウス雌に四塩化炭素を 0、25、50、100 mg/kg で 30 日間投与した試験が行われ、25 mg/kg で 25%、50 mg/kg 以上で 50%の液性免疫の抑制が認められた (Kaminsky et al., 1990)。

A/PhJ マウスに四塩化炭素を 300 mg/kg で 2、7、14 又は 23 日間腹腔内投与した試験で、胸腺及び脾臓重量の減少及び T 細胞依存領域でのリンパ組織の有意な活性化が認められた (Jirova et al., 1996)。

雄のラットに四塩化炭素 2,378 mg/kg/日を 10、15 及び 20 日間腹腔内投与した試験で、10 日間以上の投与で精巣及び性腺付属器官重量の減少、精子形成不全が認められた (Kalla and Bansal, 1975)。

雌の Wistar ラットに四塩化炭素 319 mg を 1 回/週で 8、16、22、30 及び 46 週間腹腔内投与した試験で、8 週間で肝臓の線維化、46 週間で肝硬変が認められた (Munos Torres et al., 1988)。

まとめ

マウス及びラットに四塩化炭素を経口あるいは吸入により反復暴露した試験での主要な標的器官は肝臓である。肝臓への影響として、器官重量の増加、血中の肝酵素活性の増加、肝臓中シトクロム P450 濃度の減少、肝細胞変性、肝細胞壊死、肝臓の線維化、肝硬変及び過形成結節などがみられた。肝臓以外では、腎臓への影響として、BUN の増加、尿細管上皮細胞の空胞化、糸球体変性、タンパク質円柱及び進行性糸球体腎症がみられている。この他、脾臓でヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進などがみられている。

経口投与では、ラットに四塩化炭素 0、1、10、33 mg/kg/日を 12 週間投与した試験で、10 mg/kg/日以上で血清中 SDH 活性の増加及び小葉中心性肝細胞の空胞化がみられ、NOAEL は 1 mg/kg/日である。

吸入暴露では、ラットに四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 年間暴露した試験で、5 ppm (32 mg/m³) 以上の群の雌雄で尿中の硝酸イオン及びタンパク濃度の変化、雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、雌で鼻腔粘膜上皮の好酸性変化がみられ、LOAEL は 5 ppm (32 mg/m³) である。

表 8-4 四塩化炭素の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄各 20 匹/群	経口 (強制) コーン油	90 日間	0、12、120、540、 1,200 mg/kg/日	12 mg/kg/日以上 肝臓、脾臓及び胸腺の絶対・相対重量増加、 肝臓傷害 血中 LDH、AST、ALT、酸性ホスファターゼ、 コレステロール及びビリルビン濃度の用量依存性の増加 血糖値減少 死亡例なし	Hayes et al., 1986
マウス ICR 雌雄各 12 匹/群	経口 (強制) コーン油溶液 または 1% Tween-60 含有水溶液	90 日間	0、1.2、12、120 mg/kg/日	コーン油： 12 mg/kg/日以上 血清中 ALT、AST、LDH 活性増加、肝細胞の 巨大化、脂質沈着 120 mg/kg/日 肝臓の絶対・相対重量増加、肝細胞壊死、脂肪 浸潤 1% Tween-60 含有水溶液： 120 mg/kg/日 肝臓の絶対・相対重量増加、血清中 ALT、 AST、LDH 活性増加、肝細胞巨大化 NOAEL (肝臓毒性) : 1.2 mg/kg/日	Condie et al., 1986
ラット F344 雄	経口 (強制) コーン油	5 日間	0、400 mg/kg/日	肝臓相対重量増加、肝臓中シトクロム P450 濃 度減少、血中 ALT 活性増加	Dent & Graichen, 1982
ラット (300-350 g) SD 雄 5 匹/群	経口 (強制) コーン油	9 日間 (11 日間中)	0、20、40、80 mg/kg/日	20 mg/kg/日以上 小葉中心性肝細胞空胞化、血清中 SDH ⁴⁾ 及び ALT 活性増加 40 mg/kg/日以上 血清中 OCT ⁵⁾ 活性増加 80 mg/kg/日 血中尿素窒素 (BUN) 増加	Bruckner et al., 1986
ラット (200-250 g) SD 雄 5 匹/群	経口 (強制) コーン油	9 日間 (11 日間中)	0、20、80、160 mg/kg/日	20 mg/kg/日以上 小葉中心性肝細胞空胞化、血清中 OCT、SDH 及び ALT 活性増加 80 mg/kg/日以上 肝細胞壊死	Bruckner et al., 1986
ラット F344 雄	経口 (強制) コーン油	15 日間	0、50、150、450、 1,350 mg/kg/日	450 mg/kg/日 体重の低値、尿濃縮能低下 1,350 mg/kg/日 腎臓重量減少、血尿、酵素尿、血糖値減少	Kluwe, 1981
ラット SD 雄 15-16 匹/群	経口 (強制) コーン油	12 週間	0、1、10、33 mg/kg/日	10 mg/kg/日以上 血清中 SDH 活性増加、小葉中心性肝細胞空 胞化 33 mg/kg/日 血清中 OCT 活性増加、肝硬変、肝臓の線維 化、小葉変形、実質性再生、過形成結節及び 単細胞壊死 NOAEL : 1 mg/kg/日	Bruckner et al., 1986
ラット F344 雄	経口 (強制) コーン油	12 週間	0、20、40 mg/kg/ 日	20 mg/kg/日以上 肝硬変、肝細胞空胞化、肝細胞壊死 血清中 ALT、AST、LDH 活性増加 肝臓中シトクロム P450 濃度減少	Allis et al., 1990
イヌ (ビー	経口	28 日間	0、80 mg/kg/日	血漿中 ALT 及び OCT 活性増加、小葉中心性脂	Litchfield &

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
グル) 雌雄 各 6 匹/群	(強制) ゼラチン カプセル			肪変性、小葉中間性及び門脈周囲性肝細胞空 胞化、単細胞壊死、類洞うっ血	Gartland, 1974
イヌ (ビー グル) 雌 3 匹/群	経口 (強制) ゼラチン カプセル	8 週間	0、32 mg/kg/日	血漿中酵素活性変化なし 肝臓の病理組織学的変化なし	Litchfield & Gartland, 1974
マウス BDF ₁ 雌雄 各 10 匹/群	吸入 全身暴露	13 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、10、30、90、 270、810 ppm (0、64、192、577、 1,731、5,192 mg/m ³)	10 ppm 以上 雌雄：用量依存性の肝臓の組織学的諸変化 (セロイド沈着、胆管増殖、肝細胞の有糸分裂、 多形性及び小増殖巣増加) 30 ppm 以上 雄：体重増加抑制 90 ppm 以上 雌雄：血中肝酵素活性増加 270 ppm 以上 雌：ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、 及び赤血球数減少 810 ppm 雄：ヘモグロビン濃度減少、平均血小板容 積増加 雌：尿の pH 低下	Japan Bioassay Research Center, 1998
マウス BDF ₁ 雌 50 匹/群	吸入 全身暴露	2 年間 6 時間/日 5 日間/週	0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、 801.25 mg/m ³)	5 ppm 雄：対照群の血中肝酵素活性データに異常 がみられたため、評価できず 雌：影響なし 25 ppm 雌雄：脾臓ヘモジデリン沈着増加 25 ppm 以上 雌雄：死亡率増加 (主な死因は肝腫瘍)、体 重増加抑制、血液学的及び血液生化学 的变化、尿検査異常 (暴露終了時)、肝 臓のセロイド沈着、嚢胞及び変性 雄：腎臓タンパク質円柱 雌：肝臓の血栓及び壊死 125 ppm 雄：脾臓髓外造血亢進 雌：卵巣セロイド沈着	Japan Bioassay Research Center, 1998
ラット SD 雄 8 匹/群	吸入 全身暴露	2 日間又は 4 日間 6 時間/日	0、516 ppm (0、3,308 mg/m ³)	2 日間暴露 血清中 SDH 活性増加 4 日間暴露 血清中 AST、ALT、SDH 及びグルタミン酸 デヒドロゲナーゼ活性増加	Brondeau et al., 1983
ラット 雄	吸入 全身暴露	12 日間 8 時間/日	0、68、680 ppm (0、436、4,360 mg/m ³)	血中 AST 活性、肝臓脂質濃度： 暴露開始 8 日目まで用量依存性に増加し、 その後減少	Kanics & Rubinstein, 1968
ラット Wistar 雄 4 匹/群	吸入 全身暴露	連続暴露 4 週間： 24 時間/日 7 日/週 断続暴露 4 週間：	連続暴露：0、15.6 ppm (0、99.8 mg/m ³) 断続暴露：0、87.2 ppm (0、558 mg/m ³)	連続暴露、断続暴露：肝臓の脂肪変性以外目 だった変化なし 暴露濃度×暴露時間 (ppm・h) 連続：10,507 断続：10,458	Plummer et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		6 時間/日 5 日間/週			
ラット SD 雌 4 匹/群	吸入 全身暴露	6-8 週間 3 時間/日 6 日/週	0、10、50、100 ppm (0、64、320、641 mg/m ³)	50 ppm 以上 肝臓トリグリセリド含量増加	Shimizu et al., 1973
ラット F-344 雌雄 各 10 匹/群	吸入 全身暴露	13 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、10、30、90、 270、810 ppm (0、64.1、192.3、 576.9、1,730.7、 5,192.1 mg/m ³)	10 ppm 以上 雌雄：用量依存性の肝臓の諸変化 (脂肪変 性、肝細胞変性、セロイド沈着、胆管増殖、 肝細胞の有糸分裂、多形性、小増殖巣及び肝 硬変の増加) 30 ppm 雌：血液学的変化、血中クレアチンホスホ キナーゼ活性増加 90 ppm 以上 雌雄：血液学的変化 雌：血中肝酵素活性増加、尿検査異常 270 ppm 以上 雌雄：尿細管空胞化、糸球体硝子化、腎臓 のタンパク質円柱 雄：血中肝酵素活性増加、尿検査異常 810 ppm 雌雄：体重増加抑制	Japan Bioassay Research Center, 1998
ラット F-344 雌雄 各 50 匹/群	吸入 全身暴露	2 年間 6 時間/日 5 日間/週	0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、 801.25 mg/m ³)	5 ppm 以上 雌雄：尿中の硝酸イオン及びタンパク濃度 変化 雄：脾臓ヘモジデリン沈着増加 雌：鼻腔粘膜上皮好酸性変化 25 ppm 以上 雌雄：体重増加抑制、血液学的及び血液生 化学的变化、尿検査異常 (暴露終了時)、 肝臓の諸変化 (脂肪変性、セロイド沈着、 線維化、及び肝硬変) 雄：鼻腔粘膜上皮好酸性変化 雌：進行性糸球体腎症 125 ppm 雌雄：生存率低下 (主な死因は肝腫瘍、慢 性腎症)、リンパ節のセロイド沈着 雄：進行性糸球体腎症 LOAEL : 5 ppm (本評価書の判断)	Japan Bioassay Research Center, 1998
ラット 各種系統 雄 12-17 匹/群	皮下	2 回/週	2,072 mg/kg	肝硬変(中等度～重度) による瀕死時期 SD : 5～16 週 Black : 7～18 週 Wistar : 17～68 週 Japanese : 8～78 週 Osborne-Mendel : 10～105 週 Black は投与開始 18 週間後まで、SD は 16 週 間後までに全例が重度の肝硬変により死亡	Reuber & Glover, 1970
マウス B6C3F ₁ 雌	経口ある いは腹腔 内投与		0、500～5,000 mg/kg	液性免疫及び細胞性免疫ともに著しく抑制 対照群の反応を 100%とした場合、全投与群で 50%程度の抑制	Kaminsky et al., 1989
マウス		30 日間	0、25、50、100	25 mg/kg で 25%、50 mg/kg 以上で 50%の液性	Kaminsky et

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
B6C3F ₁ 雌			mg/kg	免疫の抑制	al., 1990
マウス A/PhJ	腹腔内投与	2、7、14、 23 日間	300 mg/kg	胸腺及び脾臓重量の減少、T 細胞依存的部域でのリンパ組織の有意な活性化	Jirova et al., 1996
ラット 雄	腹腔内	10、15、20 日	2,378 mg/kg/日	10 日間以上 精巣及び付属器官重量減少、精子形成不全	Kalla & Bansal, 1975
ラット Wistar 雌	腹腔内	8、16、22、 30、46 週 1 回/週	319 mg	8 週 肝臓線維化 46 週 肝硬変	Munos Torres et al., 1988

1) LDH, 乳酸デヒドロゲナーゼ、2) AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、3) ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ、4) SDH, ソルビトールデヒドロゲナーゼ、5) OCT, オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

生殖・発生毒性に関する試験結果を表 8-5 に示す。

B6D2F₁マウスに四塩化炭素0、82.63、826.3 mg/kg/日を妊娠1～5日目、6～10日目、又は11～15日目に強制経口投与し、自然分娩させた試験で、母動物の体重、妊娠、肝臓及び腎臓重量への影響、及び児動物の奇形及び生後発育異常はみられなかった (Hamlin et al., 1993)。

F344 ラットに四塩化炭素 0、25、50、75 mg/kg/日をコーン油溶液あるいは 10% Emulphor を含む水溶液として妊娠 6～15 日目に強制経口投与し、自然分娩後 6 日目に剖検した試験で、母動物では 50 mg/kg/日以上で立毛、体重増加抑制、及び全腹胚の吸収 (FLR: full-litter resorption)、75 mg/kg/日のコーン油溶液投与で体重減少及び背弯姿勢がみられたが、出生児に異常はみられなかった。50 mg/kg/日及び 75 mg/kg/日の投与で FLR を起こした母動物の割合は、コーン油溶液投与でそれぞれ 42% 及び 67%、水溶液投与でそれぞれ 14% 及び 8% であり、コーン油溶液でより強い影響が認められた。本試験における親動物に対する NOAEL は、使用した溶媒に関わらず、25 mg/kg/日であった (Narotsky et al., 1997a)。

F344 ラットに四塩化炭素 150 mg/kg を妊娠 6、7、8、10、又は 12 日目に単回強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物で立毛、膈分泌物、投与日の体重減少と FLR がみられたが、生存胎児には異常はみられなかった。FLR を起こした母動物の割合は対照群で 4%、6 日目投与で 36%、7 日目投与で 54%、8 日目投与で 72%、10 日目投与で 54%、12 日目投与で 0% であり、投与日による違いが認められた (Narotsky et al., 1997b)。

ラットに四塩化炭素 1,000 mg/kg/日を妊娠 7 日目、7 及び 8 日目、11 日目、又は 11 及び 12 日目に強制経口投与した試験で、2 日間投与でより多くの吸収胚が認められたが、いずれの投与方法でも児動物に奇形はみられなかった (Thiersch, 1971)。

SD ラットに四塩化炭素 0、334、1,004 ppm (0、2,138、6,426 mg/m³) を 7 時間/日で妊娠 6～15 日目に吸入暴露し、分娩直前に帝王切開した試験で、母動物では 334 ppm 以上の群で用量依存性の体重増加抑制及び摂餌量減少、及び血清中 ALT 活性の増加を含む肝毒性、胎児では 334 ppm で皮下の浮腫、334 ppm 以上の群で体重及び体長の低値、1,004 ppm 群で胸骨異常発生頻度 (分

離及び骨化遅延) の有意な増加が認められた (Schwetz et al., 1974)。

ラットに四塩化炭素 0、246 ppm (0、1,575 mg/m³) を 8 時間/日で妊娠 10~15 日目に吸入暴露し、分娩させた試験で、出産直後及び授乳期間中の児の生存率減少が認められた (Gilman, 1971)。

表 8-5 四塩化炭素の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6D2F ₁ 雌	経口 (強制) コーン油	妊娠1-5日 目、6-10 日目、又は 11-15日目	0、82.63、826.3 mg/kg/日	母動物：体重、妊娠、肝臓及び腎臓重量 (分娩後 22 日目に剖検)への影響なし 児動物：奇形なし、生後発育異常なし	Hamlin et al., 1993
ラット F344 雌	経口 (強制) コーン油 又は 10% Emulphor 含有水溶液	妊娠6-15 日目	0、25、50、75 mg/kg/日	母 (分娩後 6 日目に剖検) : 50 mg/kg/日以上 ; 立毛 (コーン油の方が多くの匹数で、かつ長期間)、体重増加抑制 (水溶液)、全腹胚の吸収 (FLR: full-litter resorption) FLR 頻度 50 mg/kg/day : コーン油、42% ; 水溶液、14% 75 mg/kg/day : コーン油、67% ; 水溶液、8% 75 mg/kg/日 ; 背弯姿勢 (コーン油)、体重減少 (コーン油) 出生児 : 異常なし NOAEL : 25 mg/kg/日	Narotsky et al., 1997a
ラット F344 雌	経口 (強制)	妊娠6、7、 8、10、又 は12日目	0、150 mg/kg/日	母 : 立毛、膈分泌物、投与日に体重減少、FLR FLR 頻度 ; 4% (対照群)、36% (6 日)、54% (7 日)、72% (8 日)、54% (10 日)、0% (12 日) 生存胎児 : 異常なし 帝王切開日 : 妊娠 20 日目	Narotsky et al., 1997b
ラット	経口 (強制)	妊娠7日 目、7及び8 日目、11 日目、又は 11及び12 日目	1,000 mg/kg/日	母 : 2 日間投与では 1 日投与に比べ吸収胚多い 児 : 奇形なし 帝王切開日 : 記載なし	Thierch, 1971
ラット SD 雌	吸入	妊娠 6-15 日目 7時間/日	0、334、1,004 ppm (0、2138、6,426 mg/m ³)	334 ppm 胎児 : 皮下浮腫 334 ppm 以上 母 : 用量依存性の体重増加抑制、体重増加抑制、肝毒性 (血清中 ALT 活性増加) 胎児 : 体重及び体長の低値 1,004 ppm 胎児 : 胸骨異常発生頻度 (分割及び骨化遅延) の有意な増加 帝王切開日 : 記載なし	Schwetz et al., 1974
ラット 雌	吸入	妊娠10-15 日目 8時間/日	0、1,575 mg/m ³ (0、246 ppm)	出生直後生存率 (対照群 99%、試験群 83%) 授乳期間中生存率 (対照群 98%、試験群 83%)	Gilman, 1971

8.3.6 遺伝毒性

四塩化炭素の遺伝毒性試験結果を表 8-6 に示す。

a. 突然変異

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験及び前進突然変異試験が、密閉条件下を含め、数多く実施されている。S9 添加の有無に関わらず、ほとんどの試験で陰性である (Barber et al., 1981; Brams et al., 1987; Braun and Schoneich, 1975; De Flora et al., 1984; Kraemer et al., 1974; McCann et al., 1975; Norpoth et al., 1980; Roldan-Arjona et al., 1991; Roldan-Arjona and Pueyo, 1993; Simmon et al., 1977; Simmon and Tardiff, 1978; Uehleke et al., 1976,1977; Varma et al., 1988; Zeiger et al., 1988)。また、宿主 (マウス) 経由法によるネズミチフス菌の復帰突然変異試験においても陰性であった (Braun and Schoneich, 1975; Shapiro and Fonshtein, 1979)。

麹菌 (*Aspergillus nidulans*) を用いた前進突然変異試験では陰性 (Bignami, 1977)、ないしは細胞毒性のみられる用量でのみ弱い陽性 (Gualandi, 1984)、酵母 (*Sacharomyces cerevisiae*) を用いた染色体内組換え試験では陽性であった (Galli and Schiestl, 1995; Schiestl et al., 1989)。

動物培養細胞を用いる試験では、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ試験) で、S9 の添加条件下、最高 635 μ g/mL の濃度で陰性であった (Wangenheim and Bolcsfoldi, 1988)。

in vivo の試験では、四塩化炭素を給餌あるいは注入したショウジョウバエの伴性劣性致死試験で陰性であった (Fouremen et al., 1994)。

b. 染色体異常

麹菌 (*A. nidulans*) を用いた異数性試験で陽性であった (Benigni et al., 1993)。

動物培養細胞を用いる染色体異常試験では、S9 の無添加条件下、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞 V79 に 2,500 μ g/mL を添加した試験 (Oenfelt, 1987) 及び CHO 細胞に 7,970 μ g/mL を添加した試験 (Coutino, 1979) で陽性であった。一方、S9 の添加条件下では、CHO 細胞を用いた試験で、最高 3,000 μ g/mL (Loveday et al., 1990)、ヒトリンパ球を用いた試験で、最高 76 μ g/mL (Garry et al., 1990) の濃度で陰性であった。また、ラット肝臓上皮株化細胞を用いた試験では、最高 32 μ g/mL の濃度で陰性であった (Dean and Hodson-Walker, 1979)。

特定の CYP タンパク質を強制発現させた形質転換株化細胞を用いた染色体異常試験及び小核試験では、CYP2E1 を発現する h2E1 株、及びエポキシドヒドロキシラーゼ及び CYP2E1 を含む数種類の CYP タンパク質を発現する MCL-5 株に 256 μ g/mL を添加した試験で陽性であったが、CYP1A1 を発現する AHH1 株に 1,530 μ g/mL を添加した試験では陰性であった (Doherty et al., 1996)。

in vivo の染色体異常試験では、マウスに 8,000 mg/kg を筋肉内投与 6、24、48 時間後の骨髓細胞 (Lil'p, 1983) 及びラットに 1,600 mg/kg を単回経口投与後の肝細胞 (Sawada et al., 1991) で陰性であった。

また、*in vivo* の小核試験においても、BDF₁ マウスに 500~2,000mg/kg を経口投与 24~72 時間後の骨髓細胞及び 1,000~3,000mg/kg を腹腔内投与 24~72 時間後の末梢赤血球 (Suzuki et al., 1997)、ICR マウスに LD₅₀ の 20% 及び 70~80% 相当量を腹腔内投与 24、48 時間後の骨髓細胞

(Crebelli et al., 1999)、及びラットに 1,600 mg/kg を経口投与後の肝細胞 (Sawada et al., 1991) で陰性であった。

c. DNA 損傷性

バクテリアを用いる試験では、大腸菌での DNA 修復試験 (最高用量 3,500 μ g/plate 以上) では S9 の無添加で陽性であったが (De Flora et al., 1984)、ネズミチフス菌での SOS 修復試験 (詳細不明) では陰性であった (Brams et al., 1987; Nakamura et al., 1987)。

動物細胞を用いる *in vitro* の試験では、ラット肝臓細胞を用いて 0.46~461 μ g/mL の濃度で行なわれた DNA 損傷試験で陽性であったが (Sina et al., 1983)、ラット肝臓細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験では、最高 1 mM (154 μ g/mL 相当) で陰性であった (Selden et al., 1994)。また、ヒトリンパ球を用いた UDS 試験では、S9 添加の有無に関わらず、最高 15,940 μ g/mL の濃度で陰性であった (Perocco and Prodi, 1981)。

チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では、S9 の無添加条件下、0.15~153 μ g/mL の濃度で行なわれた試験で陽性であったが (Athanasios and Kyrtopoulos, 1981)、S9 の添加条件下では最高 3,000 μ g/mL の濃度で陰性であった (Loveday et al., 1990)。また、ヒトリンパ球を用いた SCE 試験では、S9 の添加条件下、最高 76 μ g/mL の濃度で陰性であった (Garry et al., 1990)。

in vivo の DNA 損傷試験では、ICR マウスに 32~159 mg/kg を単回経口投与した後の肝細胞で陽性であったが (Gans and Korson, 1984)、NMRI マウスに 3,985 mg/kg を単回経口投与した後の肝細胞 (Schwartz et al., 1979)、F344 ラットに 400 mg/kg を単回経口投与した後の肝細胞 (Bermudez et al., 1982)、部分肝切除 3 週間後の Wistar ラットに 200~800 mg/kg を単回経口投与した後の肝細胞 (Stewart, 1981)、SD ラットに 200 mg/kg を単回腹腔内投与した後の肝細胞 (Brambilla et al., 1983) のいずれにおいても陰性であった。

in vivo の UDS 試験では、ラットに 100 mg/kg を単回又は 14 回経口投与した後の肝細胞 (Doolittle et al., 1987)、F344 ラットに 10、100 mg/kg を単回経口投与した 2 時間後の肝細胞 (Mirsalis and Butterworth, 1980)、F344 ラットに 40、400 mg/kg を単回経口投与した 48 時間後の肝細胞 (Mirsalis et al., 1982) のいずれにおいても陰性であった。

また、*in vivo* の SCE 試験においても、ラットに 1,600 mg/kg を単回経口投与した後の肝細胞で陰性であった (Sawada et al., 1991)。

d. その他

麹菌 (*A. nidulans*) 及び酵母 (*S. cerevisiae*) を用いて体細胞分離、体細胞組換え、体細胞交差あるいは体細胞染色体欠失の誘発を調べた試験では、陽性とする報告 (Callen et al., 1980; Galli and Schiestl, 1995; Gualandi, 1984) と陰性とする報告がある (Bignami, 1977; Whittaker et al., 1989)。

in vitro では、シリアンハムスター胚細胞に四塩化炭素 0.5~3 μ g/mL を S9 無添加で投与した細胞形質転換試験で、弱い陽性であった (Amacher and Zelljadt, 1983)。

in vivo では、BALB/c マウスに 0.1~1.0 mg/kg を 5 日間腹腔内投与した試験で、精子頭部異常の誘発は認められなかった (Topham, 1980)。

以上、四塩化炭素は、*in vitro* では S9 の無添加で染色体異常誘発性及び DNA 損傷性を示すが突然変異性は陰性であること、*in vivo* では突然変異性、染色体異常誘発性、DNA 損傷性のいずれも陰性であることから、遺伝毒性を示さない物質と判断する。

表 8-6 四塩化炭素の遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ¹⁾		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535	ND ²⁾	ND	ND	ND	-	McCann et al., 1975
		ネズミチフス菌 G46	ND	ND	ND	ND	-	Kraemer et al., 1974
		ネズミチフス菌 TA1950、G46	ND	10,000 - 40,000 μ g/mL	ND	ND	-	Braun & Schoneich, 1975
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	密閉容器中	ND	ND	ND	-	Uehleke et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	プレインキュベーション法及びプレート法 (密閉容器中)	ND - 5,000 μ g/plate	ND	ND	-	Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538	密閉容器中	1,230 μ g/mL	ND	ND	-	Uehleke et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535	密閉容器中	ND	-	-	-	Simmon & Tardiff, 1978
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	プレート法 (密閉容器中)	723 - 2,815 μ g/plate	-	-	-	Barber et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100	開放	100 - 1,000 μ g/plate	-	-	-	Brams et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレインキュベーション法 (開放)	10 - 3,333 μ g/plate	-	-	-	Zeiger et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレート法	ND - 39,993 μ g/plate	+	+	+	Varma et al., 1988
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	プレート法	ND	-	-	-	De Flora et al., 1984
		ネズミチフス菌 TA1950	宿主経由法 NMRI マウス 皮下注射	6,376 mg/kg	-	-	-	Braun & Schoneich, 1975
		ネズミチフス菌 TA1950	宿主経由法 マウス 皮下注射	ND	-	-	-	Shapiro & Fonshtein, 1979
		大腸菌 <i>uvrA</i> ⁻	ND	0.01% (v/v)	ND	ND	-	Norpoth et al., 1980
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻	ND	2.5% 大気	ND	ND	+(w)	Norpoth et al., 1980
		前進突然変異試験	ネズミチフス菌 BA13、BAL13	プレインキュベーション法 (開放)	38 - 1,230 μ g/plate	-	-	-

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ¹⁾		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 BA13、BAL13	プレインキュベ- ション法 (開放)	ND - 769 μ g/plate	-	-		Roldan-Arjona & Pueyo, 1993
	大腸菌 K12	ND	ND	ND	-		Kraemer et al., 1974
	大腸菌 K12	ND	ND	ND	-		Uehleke et al., 1976
	麹菌 (<i>Aspergillus nidulans</i>)	スポットテスト S9 の有無不明	ND	-			Bignami, 1977
	麹菌 (<i>A. nidulans</i>) 35 (haploid)	プレート法	7,970 μ g/mL	+(w)	ND		Gualandi, 1984
	染色体内組 換え試験	酵母 (<i>Sacharomyces cerevisiae</i>) AGY31DEL	ND	ND	+	ND	
酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) AGY31DEL		ND	ND	+	ND		Galli & Schiestl, 1995
遺伝子突然 変異 (マウ スリンフォ- ーマ) 試験	マウスリンパ腫細 胞 L5178Y	サスペンション/ プレート法	158 - 635 μ g/mL	ND	-		Wangenheim & Boscsfoldi, 1988
染色体異常 試験 (異数 性)	麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	ND	+	ND		Benigni et al., 1993
	チャイニーズハム スター肺由来 (CHL) 細胞 V79	ND	2,500 μ g/mL	+	ND		Oenfelt, 1987
染色体異常 試験	CHO 細胞	ND	7,970 μ g/mL	+(w)	ND		Coutino, 1979
	CHO 細胞	ND	ND - 3,000 μ g/mL	ND	-		Loveday et al., 1990
	ラット肝臓上皮株 化細胞	ND	8 - 32 μ g/mL	-			Dean & Hodson-Walker, 1979
	ヒトリンパ球	ND	3.8 - 76 μ g/mL	ND	-		Garry et al., 1990
染色体異常 試験 (異数 性)	形質転換株化細胞 AHH1 (CYP1A1 発 現)	ND	1,530 μ g/mL	-	ND		Doherty et al., 1996
	形質転換株化細胞 h2E1 (CYP2E1)	ND	256 μ g/mL	+	ND		Doherty et al., 1996
	形質転換株化細胞 MCL-5 (CYP1A2、 CYP2A6、CYP3A4、 CYP2E1 及びエポキ シドヒドロラーゼ)	ND	256 μ g/mL	+	ND		Doherty et al., 1996
小核試験	形質転換株化細胞 AHH1 (CYP1A1 発 現)	ND	1,530 μ g/mL	-	ND		Doherty et al., 1996
	形質転換株化細胞 MCL-5 (CYP1A2、 CYP2A6、CYP3A4、 CYP2E1 及びエポキ シドヒドロラーゼ)	ND	256 μ g/mL	+	ND		Doherty et al., 1996
	形質転換株化細胞 h2E1 (CYP2E1)	ND	256 μ g/mL	+	ND		Doherty et al., 1996

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ¹⁾		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
SOS 修復試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	開放	ND		ND	-	Brams et al., 1987
	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002	開放	ND		ND	-	Nakamura et al., 1987
DNA 修復試験	大腸菌 WP2、WP67、CM871	プレインキュベーション法	ND - 3,500 μ g/plate		+	-	De Flora et al., 1984
DNA 損傷試験	ラット肝細胞	ND	0.46 - 461 μ g/mL		+	ND	Sina et al., 1983
UDS 試験	ラット肝細胞	ND	0.15 - 154 μ g/mL		-	ND	Selden et al., 1994
	ヒトリンパ球	ND	3,985 - 15,940 μ g/mL		-	-	Perocco & Prodi, 1981
姉妹染色分 体交換 (SCE)試験	チャイニーズハム スター卵巣由来 (CHO) 細胞	ND	0.15 - 153 μ g/mL		+	ND	Athanasios & Kyrtopoulos, 1981
	CHO 細胞	ND	ND - 3,000 μ g/mL		ND	-	Loveday et al., 1990
	ヒトリンパ球	ND	3.8 - 76 μ g/mL		ND	-	Garry et al., 1990
体細胞分離/ 交差試験	麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	スポットテスト	ND		-	ND	Bignami, 1977
	麹菌 (<i>A. nidulans</i>) P1 (diploid)	ND	7,970 μ g/mL		+	ND	Gualandi, 1984
体細胞組換 え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D7	密閉容器中	3,230 - 5,230 μ g/mL		+	ND	Callen et al., 1980
	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	ND		+	ND	Galli & Schiestl, 1995
染色体欠失 試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D61M	ND	ND		-	ND	Whittaker et al., 1989
細胞形質転 換試験	シリアンハムスタ ー胚細胞	ND	0.5 - 3 μ g/mL		+(w)	ND	Amacher & Zelljadt, 1983
<i>in vivo</i>	伴性劣性致 死試験	ショウジョウバエ	給餌法	ND		-	Fouremen et al., 1994
		ショウジョウバエ	注入法	ND		-	Fouremen et al., 1994
染色体異常 試験	マウス 骨髄細胞	筋肉内、単回 6、24、48 時間暴露	8,000 mg/kg		-	-	Lil'p, 1983
	ラット 肝細胞	経口、単回	1,600 mg/kg		-	-	Sawada et al., 1991
小核試験	BDF ₁ マウス 骨髄細胞	経口、1~2 回 24 - 72 時間暴露	500 - 2,000 mg/kg		-	-	Suzuki et al., 1997
	BDF ₁ マウス 末梢赤血球	腹腔内 24 - 72 時間暴露	1,000 - 3,000 mg/kg		-	-	Suzuki et al., 1997
	ICR マウス、雌雄 骨髄細胞	腹腔内 24, 48 時間暴露	LD ₅₀ の 20%、 70 - 80%		-	-	Crebelli et al., 1999
	ラット 肝細胞	経口、単回	1,600 mg/kg		-	-	Sawada et al., 1991
DNA 損傷試 験	NMRI マウス 肝細胞	経口、単回 4 時間暴露	3,985 mg/kg		-	-	Schwartz et al., 1979
	ICR マウス 肝細胞	経口、単回	32 - 159 mg/kg		+	-	Gans & Korson, 1984
	F344 ラット 肝細胞	経口、単回	400 mg/kg		-	-	Bermudez et al., 1982

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果 ¹⁾		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
	Wistar ラット 肝細胞	経口、部分肝切除 の3週間後に単回 4、24時間暴露	200 - 800 mg/kg		—		Stewart, 1981
	SD ラット 肝細胞	腹腔内、単回 2時間暴露	200 mg/kg		—		Brambilla et al., 1983
UDS 試験	ラット 肝細胞	経口、単回又は 14 回投与	100 mg/kg		—		Doolittle et al., 1987
	F344 ラット 肝細胞	経口、単回 2時間暴露	10、100 mg/kg		—		Mirsalis & Butterworth, 1980
	F344 ラット 肝細胞	経口、単回 12 - 48 時間暴露	40、400 mg/kg		—		Mirsalis et al., 1982
姉妹染色分 体交換 (SCE) 試験	ラット 肝細胞	経口、単回	1,600 mg/kg		—		Sawada et al., 1991
精子頭部異 常試験	BALB/c マウス 精子	腹腔内、5日間	0.1 - 1.0 mg/kg		—		Topham, 1980

1) +: 陽性; -: 陰性; +(w): 弱陽性、2) ND: データなし

8.3.7 発がん性

発がん性に関する試験結果を表 8-7 に示す。

雌雄の A マウスに四塩化炭素 0、159、319、638、1,275、2,550 mg/kg/回を 1 回/1~5 日間で 30 回強制経口投与 (溶媒、オリーブ油) した試験で、初回投与 150 日後の肝細胞がん発生率の増加が認められた (Eschenbrenner and Miller, 1944)。

雌雄の A マウスに四塩化炭素の 0、0.125、0.25、0.5、1% (V/V) オリーブ油溶液を 5 mL/kg/日 で 120 日間、あるいは 20 mL/kg/回、1 回/4 日間で 30 回 (いずれの投与方法でも総投与量は 0、1,196、2,391、4,782、9,564 mg/kg) 強制経口投与した試験で、総投与量 2,391 mg/kg 以上で肝細胞がんの発生が認められた (Eschenbrenner and Miller, 1946)。

雌雄の B6C3F₁ マウスに四塩化炭素 0、1,250、2,500 mg/kg/日 を 5 日間/週の頻度で 78 週間強制経口投与 (溶媒: コーン油) した試験で、肝細胞がん発生率の顕著な増加が認められた。また、副腎腫瘍 (皮質の腺腫及び褐色細胞腫) 発生率の増加も認められた (Weisburger, 1977)。

Osborne-Mendel ラットに雄では 0、47、94 mg/kg/日、雌では 0、80、160 mg/kg/日の投与量で四塩化炭素を 5 日間/週の頻度で 78 週間強制経口投与 (溶媒: コーン油) した試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率の増加が認められた (Weisburger, 1977)。

雌雄の BDF₁ マウスに四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 104 週間吸入暴露した試験で、5 ppm 及び 25 ppm の雌及び 25 ppm 以上の雄で肝細胞腺腫、25 ppm 以上の雌雄で肝細胞がん、25 ppm 以上の雄及び 125 ppm の雌で副腎褐色細胞腫の発生率の有意な増加が認められた。また、25 ppm 以上の雌雄で死亡率の増加が認められた (Nagano et al., 1998)。

雌雄の F344 ラットに四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 104 週間吸入暴露した試験で、125 ppm の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生率の有意な増加が認められた。また、125 ppm の雌雄では肝腫瘍及び慢性腎症

による死亡率の増加が認められた (Nagano et al., 1998)。

雄の C3H マウスの直腸内に四塩化炭素 0, 3,200 mg/kg/回を 2 回/週の頻度で 20~26 週間投与した試験で、最終投与の 9 日後の剖検では 5/14 例で、3~37 週間後の剖検では 8/11 例で肝臓の過形成結節が認められた (Confer and Stenger, 1966)。

様々な系統の雄ラットに四塩化炭素 1,036 mg/kg を 2 回/週の頻度で反復皮下投与した試験で、投与開始から Wistar ラットは平均 33 週間、Japanese ラットは平均 47 週間、Osborne-Mendel ラットは平均 44 週間生存し、それぞれ 4/12 例、12/15 例、8/13 例で肝細胞がんが認められた。Black ラットでは投与開始の 18 週間後、SD ラットでは 16 週間後までに全例が重度の肝硬変により死亡し、肝細胞がんの発生は認められなかった (Reuber and Glover, 1970)。

なお、米国 EPA は、四塩化炭素の強制経口投与試験の結果から、発がんの経口スロープファクターを 0.13/(mg/kg/日)、飲料水ユニットリスクを $3.7 \times 10^{-6}/(\mu\text{g/L})$ 、吸入ユニットリスクを $1.5 \times 10^{-5}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出している。これらから、 10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する飲料水中濃度は $0.3 \mu\text{g/L}$ であり、 10^{-5} では $3 \mu\text{g/L}$ である。また、 10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度は $0.07 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 10^{-5} では $0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である (U.S. EPA, 2002b)。

以上、四塩化炭素の発がん性に関しては、マウス及びラットに経口投与あるいは吸入暴露した試験で、肝臓腫瘍 (肝細胞がん/腺腫) の発生が認められている。吸入暴露では、雌の BDF₁ マウスで最低用量の 5 ppm で肝細胞腺腫発生率の有意な増加がみられている。

国際機関等での発がん性評価を表 8-8 に示す。

IARC はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)、ACGIH は A2 (ヒトに対して発がん性が疑われる物質)、日本産業衛生学会 は第 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が、証拠が比較的十分でない物質)、U.S. EPA はグループ B2 (動物での十分な証拠があり、かつ疫学的研究から、ヒトでの発がん性の不十分な証拠があるか、または証拠がない物質)、U.S. NTP は R (合理的にヒト発がん性があることが予想される物質) に分類している。

表 8-7 四塩化炭素の発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス A 雌雄各 30 匹/群 (対 照群は各 15 匹)	経口 (強制) オリーブ 油	1-5 日間 隔で 30 回 観察期間 150 日間	0、2、4、8、16、 32% (V/V) 溶液を 5 mL/kg/回 (0、 159、319、638、 1,275、2,550 mg/kg/回)	肝細胞がん発生数 ^a 投与量 (mg/kg/回) 0 159 319 638 1,275 2,550 雄 0 13 12 12 16 18 雌 0 10 11 13 16 15 計 0 23 23 25 32 33 ^a 対照群は雌雄各 15 匹 (計 30 匹)、投与 群は雌雄各 30 匹 (計 60 匹)。 ただし、同用量群中での投与 間隔の違いは無視	Eschenbrenner & Miller, 1944

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス A 雌雄各 5 匹/群	経口 (強制) オリーブ 油	120 日間 1 回/日、 120 回	0、0.125、0.25、0.5 、1% (V/V) 溶液 を 5 mL/kg/回 総投与量: 0、1,196 、2,391、4,782、 9,564 mg/kg	肝細胞がん発生率 総投与量 (mg/kg) 0 1,196 2,391 4,782 9,564 A 法 雄 0/5 0/5 5/5 5/5 5/5 雌 0/5 0/5 5/5 5/5 5/5 NT, 試験せず	Eschenbrenner & Miller, 1946
		116 日間 1 回/4 日 間、30 回 観察期間 150 日間	0、0.125、0.25、0.5 、1% (V/V) 溶液を 20 mL/kg/回 総投与量: 0、1,196 、2,391、4,782、 9,564 mg/kg	肝細胞がん発生率 総投与量 (mg/kg) 0 1,196 2,391 4,782 9,564 B 法 雄 0/5 0/5 4/5 3/4 NT 雌 0/5 0/5 3/5 2/4 NT NT, 試験せず	
マウス B6C3F ₁ 雌雄各 50 匹/群	経口 (強制) コーン油	78 週間 5 日間/週	0、1,250、2,500 mg/kg/日	腫瘍発生率 投与量 (mg/kg/日) 0 1,250 2,500 肝細胞がん 雄 3/18 49/49 47/48 雌 1/18 40/42 43/45 副腎腫瘍 (皮質の腺腫及び褐色細胞腫) 雄 0/18 28/49 28/48 雌 0/18 15/42 10/45	Weisburger, 1977
ラット Osborne-M endel 雌雄各 50 匹/群	経口 (強制) コーン油	78 週間 5 日間/週	雄: 0、47、94 mg/kg/日 雌: 0、80、160 mg/kg/日	肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加 腫瘍発生率 (雄) 投与量 (mg/kg/day) 0 47 94 肝細胞腺腫 雄 0/20 9/49 3/50 雌 1/20 11/50 9/49 肝細胞がん 雄 0/20 2/49 2/50 雌 1/20 4/50 2/49	Weisburger, 1977
マウス BDF ₁ 雌雄各 50 匹/群	吸入 全身暴露	104 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、 801.25 mg/m ³)	生存率 投与量 (ppm) 0 5 25 125 雄 35/50 36/50 25/50 1/50 雌 26/50 24/49 10/50 1/49 腫瘍発生率 投与量 (ppm) 0 5 25 125 肝細胞腺腫 雄 9/50 10/50 27/50** 16/50** 雌 2/50 8/49** 17/50** 5/49 肝細胞がん 雄 17/50 12/50 44/50** 47/50** 雌 2/50 1/49 33/50** 48/49** 副腎褐色細胞腫 雄 0/50 0/50 16/50** 31/50** 雌 0/50 0/49 0/50 22/49**	Nagano et al., 1998

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																																																												
				**Chi-square テストで有意 (p<0.01)																																																													
ラット F344 雌雄各 50 匹/群	吸入 全身暴露	104 週間 6 時間/日 5 日間/週	0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、 801.25 mg/m ³)	生存率 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">投与量 (ppm)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>5</th> <th>25</th> <th>125</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>雄</td> <td>22/50</td> <td>29/50</td> <td>19/50</td> <td>3/50</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>39/50</td> <td>43/50</td> <td>39/50</td> <td>1/50</td> </tr> </tbody> </table> 腫瘍発生率 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">投与量 (ppm)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>5</th> <th>25</th> <th>125</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">肝細胞腺腫</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> <td>1/50</td> <td>21/50**</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>40/50**</td> </tr> <tr> <td colspan="5">肝細胞がん</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>1/50</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>32/50**</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0/50</td> <td>0/50</td> <td>3/50</td> <td>15/50**</td> </tr> </tbody> </table> **Chi-square テストで有意 (p<0.01)		投与量 (ppm)					0	5	25	125	雄	22/50	29/50	19/50	3/50	雌	39/50	43/50	39/50	1/50		投与量 (ppm)					0	5	25	125	肝細胞腺腫					雄	0/50	1/50	1/50	21/50**	雌	0/50	0/50	0/50	40/50**	肝細胞がん					雄	1/50	0/50	0/50	32/50**	雌	0/50	0/50	3/50	15/50**	Nagano et al., 1998
	投与量 (ppm)																																																																
	0	5	25	125																																																													
雄	22/50	29/50	19/50	3/50																																																													
雌	39/50	43/50	39/50	1/50																																																													
	投与量 (ppm)																																																																
	0	5	25	125																																																													
肝細胞腺腫																																																																	
雄	0/50	1/50	1/50	21/50**																																																													
雌	0/50	0/50	0/50	40/50**																																																													
肝細胞がん																																																																	
雄	1/50	0/50	0/50	32/50**																																																													
雌	0/50	0/50	3/50	15/50**																																																													
マウス C3H 雄 25 匹 (対照群 10 匹)	直腸内 オリーブ 油	20-26 週 2 回/週	0、3,200 mg/kg	最終投与 9 日後に剖検 (14 匹) : 5/14 例で肝臓の過形成結節 最終投与 3-37 週間後に剖検 (11 匹) : 8/11 例で肝臓の過形成結節	Confer & Stenger, 1966																																																												
ラット 各種系統 雄 12 - 17 匹/ 群	皮下 コーン油	2 回/週 Wistar: 68 週 Japanese: 78 週 Osborne- Mendel: 105 週	1,036 mg/kg	肝細胞がん発生率 : Wistar ラット : 4/12 例 Japanese ラット : 12/15 例 Osborne-Mendel : 8/13 例 Black ラットは投与開始 18 週間後、SD ラットは 16 週間後までに重度の肝硬 変により全例が死亡	Reuber & Glover, 1970																																																												

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-8 国際機関等での四塩化炭素の発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2002)	A2	ヒトに対して発がん性が疑われる物質
日本産業衛生学会 (2002)	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 (2002b)	グループ B2	動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分 な証拠、またはデータがない物質
U.S. NTP (2001)	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

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

四塩化炭素は消化管及び呼吸器からよく吸収され、脂肪組織及び肝臓に高濃度で分布する。四塩化炭素は、主として肝臓のシトクロム P450 によって代謝され、ラジカルやホスゲンなど、極めて反応性に富む中間代謝物が生ずる。これらの中間体は、脂質の過酸化、タンパク質などの生体高分子への結合、シトクロム P450 を始めとする各種酵素タンパク質の不活化及び分解、

グルタチオンなどの細胞内チオール化合物との結合を引き起こし、肝毒性の原因となる。

ヒトにおいては、経口及び吸入暴露による急性中毒の事例で、吐き気、嘔吐、下痢、めまい、頭痛、昏睡、肝臓障害及び腎臓障害がみられている。これらの中毒症状は、過度の飲酒習慣あるいは薬物の服用などにより増悪する傾向がある。また、経皮暴露では、一過性の皮膚刺激がみられたとの報告がある。職業暴露による慢性影響については、肝硬変を起こす可能性が報告されている。

実験動物に対する急性毒性は、経口、吸入及び経皮のいずれの経路でも非致死的な用量で肝臓及び腎臓に障害を起こす。高濃度の暴露では、中枢神経の抑制を経て死亡することがある。

四塩化炭素は実験動物の皮膚及び眼に対して刺激性を示す。

感作性に関する報告はない。

反復投与毒性の主要な標的器官は肝臓である。ラットに四塩化炭素 0、1、10、33 mg/kg/日を 12 週間経口投与した試験で、10 mg/kg/日以上で血清中ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の増加及び小葉中心性肝細胞の空胞化がみられ、NOAEL は 1 mg/kg/日である。また、ラットに四塩化炭素 0、5、25、125 ppm (0、32.05、160.25、801.25 mg/m³) を 6 時間/日、5 日間/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験で、5 ppm 以上の群の雌雄で尿中の硝酸イオン及びタンパク質濃度の変化、雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、雌で鼻腔粘膜上皮の好酸性変化がみられ、LOAEL は 5 ppm (32.05 mg/m³) である。

生殖・発生毒性に関しては、母動物に一般毒性を示す用量で胚吸収が認められるが、催奇形性はみられていない。生殖影響に関する報告はない。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* では S9 の無添加で染色体異常誘発性及び DNA 損傷性がみられるが突然変異性は陰性であること、*in vivo* では突然変異性、染色体異常誘発性、DNA 損傷性のいずれも陰性であることから、遺伝毒性を示さない物質と判断する。

発がん性に関しては、マウス及びラットに経口投与あるいは吸入暴露した試験で、肝臓腫瘍(肝細胞がん/腺腫)の発生が認められている。吸入暴露では、雌の BDF₁ マウスで最低用量の 5 ppm で肝細胞腺腫発生率の有意な増加がみられている。ヒトでは疫学調査が多く実施されているが、四塩化炭素暴露と発がんとの関連を明確に示す証拠はない。IARC は四塩化炭素をグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

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

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

2001 年度の国立環境研究所「環境データベース」は調査年度が新しく、測定地点数も多いことから、四塩化炭素の EEC として適切であると判断し、この調査の河川の利水目的類型の AA

～C 水質基準点における測定値の年平均の最大値である $1 \mu\text{g/L}$ を用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる四塩化炭素の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1に示した。3つの栄養段階を代表する生物種 (藻類・甲殻類・魚類) のいずれについても長期毒性試験結果 (Black et al., 1982; 環境省,2003b; 通商産業省,1992;) を用いた (7.参照)。

これらの結果から、四塩化炭素の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 0.375 mg/L (通商産業省,1992) を採用した。

表 9-1 四塩化炭素の水生生物に対する無影響濃度等のまとめ

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレストラム)	72 時間 NOEC 生長阻害 (バイオマス)	0.38	環境省, 2003b
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖阻害	0.375	通商産業省, 1992
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	1.97	Black et al., 1982

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

四塩化炭素の環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 0.375 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 375 (\mu\text{g/L}) / 1 (\mu\text{g/L}) \\ &= 380 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)
3つの栄養段階の長期データがある。(1)

不確実係数積: 10

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 380 であり、不確実係数積 10 より大きく、四塩化炭素は現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。四塩化炭素のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、

LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

四塩化炭素は、主に大気（屋外及び室内空気）から、またわずかに飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの1日推定摂取量を表9-2のように整理した（6.5 参照）。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重1 kgあたりの1日推定摂取量0.56、0.068、0.63 μ /kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 四塩化炭素の1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 (μ g/人/日)	体重1 kgあたりの 1日推定摂取量 (μ g/kg/日)
吸入	大気 (屋外及び室内空気)	28	0.56
経口	飲料水	3.2	0.068
	食物	0.2	
	小計	3.4	
全経路	合計	31	0.63

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

四塩化炭素の反復投与毒性に関しては、吸入、経口のいずれの投与経路でも主として肝臓に影響がみられている。

吸入経路では、四塩化炭素をラットに2年間吸入（全身暴露）投与した試験における、雌雄で暴露終了時の尿中硝酸及びタンパク濃度の変化、雄で脾臓のヘモジデリン沈着の増加、雌で鼻腔の好酸性変化を指標としたLOAEL5 ppm (32.05 mg/m^3) (Japan Bioassay Research Center, 1998) を採用する。この値は6時間/日、5日間/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、4.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

経口経路では、ラットに12週間経口（強制）投与した試験における、ソルビトールデヒドロゲナーゼの血中濃度の増加及び小葉中心性肝細胞の空胞化を指標としたNOAEL 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Bruckner et al., 1986) を採用した。

生殖・発生毒性に関しては、四塩化炭素をラットに経口（強制）投与した試験において母動物の胚吸収を指標としたNOAEL25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Narotsky et al., 1997a) が報告されているが、この値は一般毒性を示す用量である。なお、本試験において催奇形性はみられていない。生殖影響に関する報告はない（8.4 参照）。

四塩化炭素の発がん性に関しては、次のように考える。四塩化炭素は突然変異誘発性を示さないこと、吸入及び経口経路のいずれの経路でも実験動物での肝腫瘍の発生が細胞毒性のみられる用量に限られることから、遺伝毒性のない発がん性物質であると仮定し、リスク評価を行

¹⁾ LOAEL の換算値 = $32 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日})$
 $\times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重}) = 4.2 (\text{mg}/\text{kg}/\text{日}) = 4,200 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

う。IARCは四塩化炭素をグループ2B(ヒトに対して発がん性がある可能性がある)に分類している。なお、ヒトでは疫学調査が多く実施されているが、四塩化炭素暴露と発がんとの関連を示す明確な証拠はない。

そこで、吸入経路ではラットの104週間吸入(全身暴露)試験における肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生を指標とした5ppm(32mg/m³)(Nagano et al, 1998)をNOAELとして採用する²⁾。この値は6時間/日、5日間/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、4.2mg/kg/日³⁾となる。

経口経路では、マウスの120日間経口(強制)暴露試験における肝細胞がんの発生を指標とした総投与量1,196mg/kg(Eschenbrenner & Miller, 1946)をNOAELとして採用する。この値は1回/日、120回の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、10mg/kg/日⁴⁾となる。

9.2.3 暴露マージンの算出

四塩化炭素は、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が想定されるが、ここではMOEを摂取経路ごとに、さらに両経路の合計摂取量について最小毒性値を示す経路で暴露したとして算出した(表9-3)。また、発がん性に関しても同様に暴露経路毎及び合計の摂取量において算出した(表9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットの2年間吸入(全身暴露)試験のLOAEL5ppm(換算値;4.2mg/kg/日)を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAELの換算値} / \text{ヒト体重1kgあたりの1日推定吸入摂取量} \\ &= 4,200 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.56 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 7,500 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAELを用いたことによる不確実係数 (10)

²⁾ 本試験における肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生を指標としたNOAELは本来、25ppmと考えられるが、マウスの104週間吸入試験における肝細胞腺腫を指標としたLOAEL5ppmが観測されている。ヒトの1日推定摂取量に換算すると、前者は21.2mg/kg/日⁵⁾、後者は9.52mg/kg/日⁶⁾となるため、ラットの25ppmをNOAELとは判断しない。上記ラットの104週間吸入(全身暴露)試験における投与量5ppmをヒト換算すると4.24mg/kg/日であることから本値をNOAELとして採用した。

³⁾ NOAELの換算値 = $32 (\text{mg/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg体重})$
= 4.2 (mg/kg/日) = 4,200 (μg/kg/日)

⁴⁾ NOAELの換算値 = $1,196 (\text{mg/kg}) / 120 (\text{日}) = 10 (\text{mg/kg/日}) = 10,000 (\mu\text{g/kg/日})$

⁵⁾ NOAELの換算値 = $160 (\text{mg/m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg体重})$
= 21 (mg/kg/日) = 21,000 (μg/kg/日)

⁶⁾ NOAELの換算値 = $32 (\text{mg/m}^3) \times 0.05 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.03 (\text{kg体重})$
= 9.5 (mg/kg/日) = 9,500 (μg/kg/日)

不確実係数積：1,000

b. 反復投与毒性に対する経口経路の暴露マージン

ラットの 12 週間経口投与（強制）試験の NOAEL 1 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 1,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.068 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 15,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

c. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量に対する暴露マージン

最小毒性値であるラットの 12 週間経口投与（強制）試験の NOAEL 1 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量} \\ &= 1,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.63 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 1,600 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 500 とした。

d. 発がん性に対する暴露マージン

d-1. 吸入経路における発がん性に対する暴露マージン

ラットの 104 週間吸入暴露試験における肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生を指標とした 5ppm (換算値; 4.2 mg/kg/日) を NOAEL として用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 4,200 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.56 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 7,500 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

発がん性 (10)

不確実係数積：1,000

d-2. 経口経路における発がん性に対する暴露マージン

経口経路では、マウスの 120 日間経口（強制）試験における肝細胞がんの発生を指標とした総投与量 1,190 mg/kg (換算値; 10 mg/kg/日) を NOAEL として用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 10,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.068 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 150,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

発がん性 (10)

不確実係数積：5,000

d-3. 1 日合計推定摂取量における発がん性に対する暴露マージン

ラットの 104 週間吸入暴露試験における肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生を指標とした 5ppm (換算値; 4.2 mg/kg/日) を NOAEL として用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量} \\ &= 4,200 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.63 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 6,700 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、吸入経路 (発がん) での 1,000 とした。

表 9-3 四塩化炭素の暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.56	4.2 ¹⁾	7,500	1,000 ²⁾
	経口	0.068	1	15,000	500 ³⁾
	全経路 (合計)	0.63	1 ⁴⁾	1,600	500 ³⁾
発がん	吸入	0.56	4.2	7,500	1,000 ⁵⁾
	経口	0.068	10	150,000	5,000 ⁶⁾
	全経路 (合計)	0.63	4.2 ⁷⁾	6,700	1,000 ⁵⁾

1) LOAEL を使用した。

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

3) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (5)

4) 経口経路の NOAEL を採用した。

5) 種差 (10) × 個人差 (10) × 発がん (10)

6) 種差 (10) × 個人差 (10) × 試験期間 (5) × 発がん (10)

7) 吸入経路 (発がん) の NOAEL を採用した。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したように、四塩化炭素の吸入及び経口の各経路の MOE 7,500、15,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、500 より大きい。また、全経路の MOE 1,600 も、不確実係数積 500 より大きい。

発がん性においても、吸入及び経口の各経路の MOE 7,500、150,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、5,000 より大きい。また、全経路の MOE 6,700

も、不確実係数積 1000 より大きい。

これらの結果から、四塩化炭素は、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期:2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (2001) Carbon tetrachloride. Documentation of the TLVs and BELs. 7th ed.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. (2002) TLVs and BEIs.
- Adams, E.M., Spencer, H.C., Rowe, V.K., McCollister, D.D. and Irish, D.D. (1952) Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **6**, 50-66. (IPCS, 1999 から引用)
- Allis, J.W., Ward, T.R., Seely, J.C. and Simmons, J.E. (1990) Assessment of hepatic indicators of subchronic carbon tetrachloride injury and recovery in rats. Fundam. Appl. Toxicol., **15**, 558-570. (IPCS, 1999 から引用)
- Amacher, D.E. and Zelljadt, I. (1983) The morphological transformation of Syrian hamster embryo cells by chemicals reportedly nonmutagenic to *Salmonella typhimurium*. Carcinogenesis, **4**, 291-295.
- Anderson, C., Sundberg, K. and Groth, O. (1988) Animal model for assessment of skin irritancy. Contact Dermatitis, **15**, 143-151. (IPCS, 1999 から引用)
- Athanasidou, K. and Kyrtopoulos, S. (1981) Induction of sister chromatid exchange by nonmutagenic carcinogens. NATO Adv. Study Inst. Ser. A. Life Sci., **41**, 557-562. (IPCS, 1999 から引用)
- Bagnasco, F.M., Stringer, B. and Muslim, A.M. (1978) Carbon tetrachloride poisoning: radiographic findings. N.Y. State J. Med., **78**, 646-647. (IPCS, 1999 から引用)
- Barber, E.D., Donish, W.H. and Mueller, K.R. (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. Mutat. Res., **90**, 31-48.
- Barrows, M.E. et al. (1980) Dyn. Exp. Hazard Assess. Toxic Chem. Ann. Arbor, MI, Ann. Arbor Science pp. 379-392. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Bazin, C., Chambon, P., Bonnefille, M., and Larbaigt, G. (1987) Compared sensitivity of luminescent marine bacteria (*Photobacterium phosphoreum*) and *Daphnia* bioassays. Sci. Eau., **6**, 403-413 (in French). (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Benedetti, A., Fulceri, R., Ferrali, M., Ciccoli, L., Esterbauer, H. and Comporti, M. (1982) Detection of carbonyl formation in phospholipids of liver microsomes in carbon tetrachloride- and bromotrichloromethane-poisoned rats. Biochim. Biophys. Acta, **712**, 628-638.
- Benigni, R. Andreoli, C., Conti, L., Tafani, P., Cotta, R.M., Carere, A. and Crebelli, R. (1993) Quantitative structure-activity relationship models correctly predict the toxic and aneuploidizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. Mutagenesis, **8**, 301-305. (IPCS, 1999 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2002 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。なお、検索日以降に入手した有害性データについても、安全評価管理小委員会の承認が得られた文献 (*印で示す) は追加した。

- Bergman, K. (1984) Application and results of whole-body radiography in distribution studies of organic solvents. *Crit. Rev. Toxicol.*, **12**, 59-119.
- Bermudez, E., Mirsalis, J.C. and Eales, H.C. (1982) Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents. *Environ. Mutagen.*, **4**, 667-679. (IPCS, 1999 から引用)
- Bignami, M. (1977) Relationship between mutagenic activity and chemical structure of certain pesticides tested with *Aspergillus nidulans*. *Atti. Assoc. Genet. Ital.*, **22**, 143-149. (IPCS, 1999 から引用)
- Birge, W.J., Black, J.A. and Kuehne, R.A. (1980) Effects of organic compounds on amphibian reproduction. Lexington, Kentucky, University of Kentucky, Water Resources Research Institute, Research report No.121. PB80-147523.
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G. and Ramey, B.A. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, University of Kentucky (Research Report No. 133).
- Blair, A., Stuart, P.A., Tolbert, P.E., Grauman, D., Moran, F.X., Vaught, J. and Reyner, J. (1990) Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br. J. Ind. Med.*, **47**, 162-168.
- Blair, A., Hartge, P., Stewart, P.A., McAdams, M. and Lubin, J. (1998) Mortality and cancer incidence of workers at an aircraft maintenance facility exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow-up. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 161-171.
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Res. J. Water Pollut. Control Fed.*, **63**, 198-207.
- Bond, G.G., Flores, G.H., Shellenberger, R.J., Cartmille, J.B., Fishbeck, W.A. and Cook, R.R. (1986) Nested-case control study of lung cancer among chemical workers. *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 53-66.
- Bouwer, E.J. and McCarty, P.L. (1983) Transformations of 1- and 2-carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.*, **45**, 1286-1294. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Boyd, M.R., Statham, C.N. and Longo, N.S. (1980) The pulmonary Clara cell as target for toxic chemicals requiring metabolic activation; studies with carbon tetrachloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **212**, 109-114. (IPCS, 1999 から引用)
- Brambilla, G., Carlo, P., Finollo, R., Bignone, F.A., Ledda, A. and Cajelli, E. (1983) Viscometric detection of liver DNA fragmentation in rats treated with minimal doses of chemical carcinogens. *Cancer Res.*, **43**, 202-209.
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen, M.C., De Meester, C., Lowerys, R. and Leonard, A. (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, **38**, 123-133. (IPCS, 1999 から引用)
- Braun, R. and Schoneich, J. (1975) The influence of ethanol and carbon tetrachloride in the host-mediated assay with *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **31**, 191-194. (IPCS, 1999 から引用)

引用)

- Bringmann, G. (1978) Determination of biological adverse action of water pollutants against protozoa: I. Bacteriological flagellates. *Z. Wasser-Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215. (IPCS, 1999 から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Limit values for adverse action water pollutants against bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell proliferation inhibition test. *Z. Wasser-Abwasser Forsch.*, **10**, 87-97 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Results of adverse action of water pollutants against *Daphnia magna*. *Z. Wasser-Abwasser Forsch.*, **10**, 161-166 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt. Int. Ver. Theor. Angew. Limnol.*, **21**, 275-284.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Determination of biological adverse action of water pollutants against protozoa: II. Bacteriological ciliates. *Z. Wasser-Abwasser Forsch.*, **13**, 26-31 (in German).
- Bringmann, G., Kühn, R., and Winter, A. (1980) Determination of biological adverse action of water pollutants against protozoa: III. Saprozoic flagellates. *Z. Wasser-Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173. (IPCS, 1999 から引用)
- Brondeau, M.T., Bonnet, P., Guenier, J.P. and De Ceaurriz, J. (1983) Short-term inhalation test for evaluating industrial hepatotoxicants in rats. *Toxicol. Lett.*, **19**, 139-146.
- Bruckner, J.V., MacKenzie, W.F., Muralidhara, S., Luthra, R., Kyle, G.M. and Acosta, D. (1986) Oral toxicity of carbon tetrachloride: acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **6**, 16-34.
- Brugnone, F., Apostoli, P., Perbellini, L., Silvestri, R. and Cocheo, V. (1983) Monitoring of occupational exposure to low concentration of carbon tetrachloride. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **11**, 575-578.
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Toxicol.*, **26**, 446-452. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2002a から引用)
- Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63.
- Cantor, K.P., Stuart, P.A., Brinton, L.A. and Dosemeci, M. (1995) Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J. Occup. Environ. Med.*, **37**, 336-348. (IPCS, 1999 から引用)
- Chatterjee, A. (1966) Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. *Experientia (Basel)*, **226**, 395-396. (IPCS, 1999 から引用)
- Chatterjee, A. (1968) Effect of CCl₄ on gonadal physiology in female rats. *Acta Anat.*, **71**, 82-86. (IPCS, 1999 から引用)
- Checkoway, H., Wilcosky, T., Wolf, P. and Tyroler, H. (1984) An evaluation of the associations of

- leukemia and rubber industry solvent exposures. *Am. J. Ind. Med.*, **5**, 239-249.
- Comporti, M., Benedetti, A., Ferrari, M. and Fulceri, R. (1984) Reactive aldehydes (4-hydroxyalkenals) originating from the peroxidation of liver microsomal lipids: biological effects and evidence for their binding to microsomal protein in CCl₄ or BrCCl₃ intoxication. *Front. Gastrointest. Res.*, **8**, 46-62. (IPCS, 1999 から引用)
- Condie, L.W., Laurie, R.D., Mills, T., Robinson, M. and Bercz, J.P. (1986) Effect of gavage vehicle on hepatotoxicity of carbon tetrachloride in CD-1 mice: corn oil versus Tween-60 aqueous emulsion. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 199-206.
- Confer, D.B. and Stenger, R.J. (1966) Nodules in the livers of C3H mice after long-term carbon tetrachloride administration: a light and electron microscopic study. *Cancer Res.*, **26**, 834-843.
- Coutino, R.R. (1979) Analysis of anaphase in cell culture: an adequate test system for the distinction between compounds which selectively alter the chromosome structure or the mitotic apparatus. *Environ. Health Perspect.*, **31**, 131-136. (IPCS, 1999 から引用)
- Crebelli, R., Carere, A., Leopardi, P., Conti, L., Fassio, F., Raiteri, F., Barone, D., Ciliutti, P., Cinelli, S. and Vericat, J.A. (1999) Evaluation of 10 aliphatic halogenated hydrocarbons in the mouse bone marrow micronucleus test. *Mutagenesis*, **14**, 207-215.
- Dai, Y. and Cederbaum, A.I. (1995) Inactivation and degradation of human cytochrome P4502E1 by CCl₄ in a transfected HepG2 cell line. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 1614-1622.
- Dawson, D.W., Jennings, A.L., Drozdowski, D., and Rider, E. (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *J. Hazard. Mater.*, **1**, 303-318. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2002a から引用)
- Dean, B.J. and Hodson-Walker, G. (1979) An *in vitro* chromosome assay using cultured rat-liver cells. *Mutat. Res.*, **64**, 329-337. (IPCS, 1999 から引用)
- De Flora, S., Zanicchi, P., Camoirano, A., Bennicelli, C. and Badolati, G.S. (1984) Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat. Res.*, **133**, 161-198.
- Dent, J.G. and Graichen, E.M. (1982) Effect of hepatocarcinogens on epoxide hydrolase and other xenobiotic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*, **3**, 733-738. (IPCS, 1999 から引用)
- Devlin, J.F. (1997) *Amer. Chem. Soc., Div. Environ. Chem., Preprint Ext. Abstr.* **37**, 121-3. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- De Zwart, L.L., Venhorst, J., Groot, M., Commandeur, J.N., Hermanns, R.C., Meerman, J.H., Fan Baar, B.L. and Vermeulen, N.P. (1997) Simultaneous determination of eight lipid peroxidation degradation products in urine of rats treated with carbon tetrachloride using gas chromatography with electron-capture detection. *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, **B694**, 277-287.
- Dingell, J.V. and Heimberg, M. (1968) The effects of aliphatic halogenated hydrocarbons on hepatic drug metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1269-1278.
- Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. and Parry, J.M. (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, **11**, 247-274. (IPCS, 1999 から引用)

- Doolittle, D.J., Muller, G. and Scribner, H.E. (1987) Relationship between hepatotoxicity and induction of replicative DNA synthesis following single or multiple doses of carbon tetrachloride. *J. Toxicol. Environ. Health*, **22**, 63-78. (IPCS, 1999 から引用)
- Duprat, P., Delsart, L. and Gradiski, P. (1976) Irritant potency of the principle aliphatic chloride solvents on the skin and ocular mucous membranes of rabbits. *Eur. J. Toxicol.*, **9**, 171-177 (in French).
- EC, European Communities (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.
- Edwards, J.E., Heston, W.E. and Dalton, H.A. (1942) Induction of cirrhosis of the liver and hepatomas in mice with carbon tetrachloride. *J. Natl. Cancer Inst.*, **3**, 297-301. (U.S. EPA, 2002b から引用)
- Eschenbrenner, A.B. and Miller, E. (1944) Studies on hepatomas: I. Size and spacing of multiple doses in the induction of carbon tetrachloride hepatomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, **4**, 385-388.
- Eschenbrenner, A.B. and Miller, E. (1946) Liver necrosis and the induction of carbon tetrachloride hepatomas in strain A mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **6**, 325-341.
- Folland, D.S., Schaffner, W., Ginn, H.E., Crofford, O.B. and McMurray, D.R. (1976) Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. *J. Am. Med. Assoc.*, **236**, 1853-1856. (IPCS, 1999 から引用)
- Fouremen, P., Mason, J.M., Valencia, R. and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, **23**, 208-227. (IPCS, 1999 から引用)
- Fowler, J.S.L. (1969) Carbon tetrachloride metabolism in the rabbit. *Br. J. Pharmacol.*, **37**, 733-737. (IPCS, 1999 から引用)
- Frantik, E. and Benes, V. (1984) Central nervous effect and blood level regressions on exposure time paralleled in solvents (toluene, carbon tetrachloride and chloroform). *Activ. Nerv. Sup. (Praha)*, **26**, 131-133.
- Freston, J.W. and Bouchier, I.A.D. (1967) Potentiation of carbon tetrachloride toxicity by dimethyl sulfoxide. *Nature (London)*, **214**, 734-735. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Galli, A. and Schiestl, R.H. (1995) *Salmonella* test positive and negative carcinogens show different effects on intrachromosomal recombination in G2 cell cycle arrested yeast cells. *Carcinogenesis*, **16**, 659-663. (IPCS, 1999 から引用)
- Gans, J.H. and Korson, R. (1984) Liver nuclear DNA synthesis in mice following carbon tetrachloride administration or partial hepatectomy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **175**, 237-242. (IPCS, 1999 から引用)
- Garner, E.C. and McLean, A.E.M. (1969) Increased susceptibility to carbon tetrachloride poisoning in the rat after pretreatment with oral phenobarbitone. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 645-650. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. and Harkins, M. (1990) Preparations for human study of pesticide applicators: sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected chemicals. *Teratogen. Carcinog. Mutagen.*, **10**, 21-29. (IPCS,

- 1999 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1990) Tetrachloromethane, BUA Report No. 45 (Jan., 1990), S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (2000) BUA Report No. 215 (Supplementary Reports V), S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gehring, P.J. (1968) Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbons vapours relative to their narcotic and lethal potencies in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **13**, 287-298.
- Geiger, D.L., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1990) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol.5, Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:332. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Gilman, M.R. (1971) A preliminary study of the teratogenic effects of inhaled carbon tetrachloride and ethyl alcohol consumption in the rats. Dissertation to Drexel University, Philadelphia, PA. (IPCS, 1999 から引用)
- Gradiski, D., Magadur, J.-L., Baillot, M., Daniere, M.C. and Schuh, M.B. (1974) Toxicite comparee des principaux solvants chlores aliphatiques. *J. Eur. Toxicol.*, **7**, 247-254. (IPCS, 1999 から引用)
- Gruebele, A., Zawaski, K., Kaplan, D. and Novak, R.F. (1996) Cytochrome P4502E1- and cytochrome P4502B1/2B2-catalysed carbon tetrachloride metabolism. *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 15-22.
- Gualandi, G. (1984) Genotoxicity of the free-radical producers CCl₄ and lipoperoxide in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, **136**, 109-114.
- Hamlin, G.P., Kholkute, S.D. and Dukelow, W.R. (1993) Toxicology of maternally ingested carbon tetrachloride (CCl₄) on embryonal and fetal development and *in vitro* fertilization in mice. *Zool. Sci.*, **10**, 111-116.
- Hayes, J.R., Condie, L.W. and Borzelleca, J.F. (1986) Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **7**, 454-463. (IPCS, 1999 から引用)
- Heineman, E.F., Cocco, P., Gomez, M.R., Dosemeci, M., Stewart, P.A., Hayes, R.B., Zahm, S.H., Thomas, T.L. and Blair, A. (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.*, **26**, 155-169. (IPCS, 1999 から引用)
- Hollinger, M.A. (1982) Biochemical evidence for pulmonary endothelial cell injury after carbon tetrachloride administration in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **222**, 641-644. (IPCS, 1999 から引用)
- Holly, E.A., Aston, D.A., Ahn, D.K. and Smith, A.H. (1996) Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, **7**, 55-61.
- Huls, A.G. (1995) Determination of the effects of tetrachloromethane on the growth of terrestrial plants in the plant fumigation test. Final report PB 001, Marl (in German). (GDCh BUA, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)

- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) Carbon tetrachloride, Environmental Health Criteria, 208, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jakobson, I., Wahlberg, J.E., Holmberg, B. and Johansson, G. (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 181-187.
- Japan Bioassay Research Centre (1998) Thirteen-week and two-year inhalation studies on F-344 rats and BDF1 mice (Studies Nos. 0020, 0021, 0043 and 0044). Japan Bioassay Research Centre, Japan Industrial Safety and Health Association, Kanagawa (Unpublished report to the Ministry of Labour). (IPCS, 1999 から引用)
- Jenkins, L.J., Jr., Trabulus, M.J. and Murphy, S.D. (1972) Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 501-510. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Jirova, D., Sperlingova, I., Halaskova, M., Bendova, H. and Dabrowska, L. (1996) Immunotoxic effects of carbon tetrachloride: the effect on morphology and function of the immune system in mice. *Centr. Eur. J. Public Health*, **4**, 16-20. (IPCS, 1999 から引用)
- Kalla, N.R. and Bansal, M.P. (1975) Effect of carbon tetrachloride on gonadal physiology in male rats. *Acta Anat.*, **91**, 380-385. (IPCS, 1999 から引用)
- Kaminsky, N.E., Jordan, S.D. and Holsapple, M.P. (1989) Suppression of humoral and cell-mediated immune responses by carbon tetrachloride. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **12**, 117-128. (IPCS, 1999 から引用)
- Kaminsky, N.E., Barnes, D.W., Jordan, S.D. and Holsapple, M.P. (1990) The role of metabolism in carbon tetrachloride-mediated immunosuppression: *in vivo* studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **102**, 9-20. (IPCS, 1999 から引用)
- Kanics, L. and Rubinstein, D. (1968) The effect of chronic carbon tetrachloride inhalation on the secretion of lipid by rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 1959-1967. (IPCS, 1999 から引用)
- Kazantzis, G. and Bomford, R.R. (1960) Dyspepsia due to inhalation of carbon tetrachloride vapour. *Lancet*, **1**, 360-362. (IPCS, 1999 から引用)
- Kennedy, G.L., Ferenz, R.L. and Burgess, B.A. (1986) Estimation of acute oral toxicity in rats by determination of the approximate lethal dose rather than the LD₅₀. *J. Appl. Toxicol.*, **6**, 145-148. (IPCS, 1999 から引用)
- Kim, H.J., Bruckner, J.V., Dallas, C.E. and Gallo, J.M. (1990a) Effect of dosing vehicles on the pharmacokinetics of orally administered carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **102**, 50-60.
- Kim, H.J., Odend'hal, S. and Bruckner, J.V. (1990b) Effect of dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **102**, 34-49. (ACGIH,

2001 から引用)

- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1966) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 139-151.
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1967a) Susceptibility of male and female mice to the nephrotoxic and hepatotoxic properties of chlorinated hydrocarbons. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **124**, 1163-1166. (IPCS, 1999 から引用)
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1967b) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 119-131.
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1969) Comparison of the biochemical alterations elicited in livers from rats treated with carbon tetrachloride, chloroform, 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2019-2027.
- Klingensmith, J.S. and Mehendale, H.M. (1982) Potentiation of carbon tetrachloride lethality by chlordecone. *Toxicol. Lett.*, **11**, 149-154. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Klingensmith, J.S., Lockard, V. and Mehendale, H.M. (1983) Acute hepatotoxicity and lethality of CCl₄ in chlordecone-pretreated rats. *Exp. Mol. Pathol.*, **39**, 1-10. (IPCS, 1999 から引用)
- Kluwe, W.M. (1981) Renal function tests as indicators of kidney injury in subacute toxicity studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **57**, 414-424. (IPCS, 1999 から引用)
- Knie, J., Halke, A. and Schiller, W. (1983) Results of studies on chemical substances with four biotests. *Dtsch Gewässerkd Mitt.*, **27**, 77-79.
- Kocsis, J., Harkaway, S. and Snyder, R. (1968) Potentiating effect of dimethyl sulfoxide toxicity of various solvent hydrocarbons. *Pharmacologist*, **10**, 172. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221. (IPCS, 1999 から引用)
- Kraemer, M., Bimboes, D. and Greim, H. (1974) Use of *S. typhimurium* and *E. coli* to detect chemical mutagens. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **284**, 46R. (IPCS, 1999 から引用)
- Kutob, S.D. and Plaa, G.L. (1962) A procedure for estimating the hepatotoxic potential of certain industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **4**, 354-361. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Lahl, R. (1974) Die Pathomorphologie des ZNS bei der Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation. 4. Die Pathologie des Rhombenzephalon im Tierexperiment an Bastard-Kaninchen. *Zbl. Allgem. Pathol.*, **118**, 305-313. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Larson, R.E. and Plaa, G.L. (1965) A correlation of the effects of cervical cordotomy, hypothermia and catecholamines on carbon tetrachloride-induced hepatic necrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **147**, 103-111.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lehmann, K.B. and Schmidt-Kehl, L. (1936) The thirteen most important chlorinated aliphatic hydrocarbons from the standpoint of industrial hygiene. *Arch. Hyg.*, **116**, 131-268. (IPCS, 1999 から引用)
- Lil'p, I.G. (1983) Instability of the chromosomes in 101/H and C57BI/6 mice during aging. *Soviet*

- Genet., **18**, 1467-1472.
- Linnet, M.S., Stuart, W.F., Van Natta, M.L., McCaffrey, L.D. and Szklo, M. (1987) Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *J. Occup. Med.*, **29**, 136-141.
- Litchfield, M.H. and Gartland, C.J. (1974) Plasma enzyme activity and hepatocellular changes in the beagle dog after single or repeated administration of carbon tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 117-128. (IPCS, 1999 から引用)
- Loveday, K.S., Anderson, B.E., Resnick, M.A. and Zeiger, E. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: V. Results with 46 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 272-303. (IPCS, 1999 から引用)
- Lundberg, I., Ekdahl, M., Kronevi, T., Lidums, V. and Lundberg, S. (1986) Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. *Environ. Res.*, **40**, 411-420.
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington, DC: Amer. Chem. Soc. pp. 4-9, 15-1 to 15-29. (U. S. NLM, 2002 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Maling, H.M., Highman, B., Williams, M.A., Saul, W., Butler, W.M., Jr. and Brodie, B.B. (1974) Reduction by pretreatment with dibenamine of hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride, thioacetamide, or dimethylnitrosamine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **27**, 380-394. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Manno, M., Rezzadore, M., Grossi, M. and Sbrana, C. (1996) Potentiation of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol abuse. *Hum. Exp. Toxicol.*, **15**, 294-300. (IPCS, 1999 から引用)
- Marchand, C., McLean, S. and Plaa, G.L. (1970) The effect of SKF 525A on the distribution of carbon tetrachloride in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **174**, 232-238.
- McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test; Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 5135-5139. (IPCS, 1999 から引用)
- McCay, P.B., Lai, E.K., Poyer, J.L., DuBose, C.M. and Janzen, E.G. (1984) Oxygen- and carbon-centered free radical formation during carbon tetrachloride metabolism. Observations of lipid radicals *in vivo* and *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, **259**, 2135-2143.
- McCollister, D.D., Beamer, W.H., Atchison, G.J. and Spencer, H.C. (1951) The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **102**, 112-124.
- McDermott, W.V. and Hardy, H.L. (1963) Cirrhosis of the liver following chronic exposure to carbon tetrachloride. *J. Occup. Med.*, **5**, 249-251. (IPCS, 1999 から引用)
- McLean, A.E.M. and McLean, E.K. (1966) The effect of diet and 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(*p*-chlorophenyl)ethane (DDT) on microsomal hydroxylating enzymes and on sensitivity of rats

- to carbon tetrachloride poisoning. *Biochem. J.*, **100**, 564-571. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mirsalis, J.C. and Butterworth, B.E. (1980) Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: An *in vivo-in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens. *Carcinogenesis*, **1**, 621-625. (IPCS, 1999 から引用)
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K. and Butterworth, B.E. (1982) Detection of genotoxic carcinogens in the *in vivo-in vitro* hepatocyte DNA repair assay. *Environ. Mutagen.*, **4**, 553-562.
- Morgan, A., Black, A. and Belcher, D.R. (1970) The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann. Occup. Hyg.*, **13**, 219-233. (IPCS, 1999 から引用)
- Munos Torres, E., Paz Bouza, J.I., Abad Hernandez, M.M., Alonso martin, M.J. and Lopez Bravo, A. (1988) Experimental carbon tetrachloride-induced cirrhosis of the liver. *Int. J. Tissue React.*, **10**, 245-251. (IPCS, 1999 から引用)
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. and Aizawa, Y., eds., *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam/Oxford/New York, pp. 741-746.
- Nakamura, S.I., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. and Sugimoto, K. (1987) SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, **192**, 239-246. (IPCS, 1999 から引用)
- Narotsky, M.G., Pegram, R.A. and Kavlock, R.J. (1997a) Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **40**, 30-36.
- Narotsky, M.G., Brownie, C.F. and Kavlock, R.J. (1997b) Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology*, **56**, 252-261.
- Neely, W.B. et al. (1974) *Environ. Sci. Technol.*, **8**, 1113-5. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C., Malecki, M.R., Milligan, D.L. and Durkin, P.R. (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia foetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Noguchi, T., Fong, K.-L., Lai, E.K., Olson, L. and McCay, P.B. (1982) Selective early loss of polypeptides in liver microsomes of CCl₄-treated rats. Relationship to cytochrome P-450 content. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 609-614.
- Norpoth, K.H., Reisch, P.A. and Scudder, B.C. (1980) Biostatistics of Ames-test data. In: Norpoth, K.H. and Garmer, R.C., eds., *Short-term Systems for Detecting Carcinogens*, Springer-Verlag, Berlin, pp. 312-323. (IPCS, 1999から引用)
- Norwood, W.D., Fugua, P.A. and Scudder, B.C. (1950) Carbon tetrachloride poisoning. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **1**, 90-100. (IPCS, 1999から引用)

- Oenfelt, A. (1987) Spindle disturbances in mammalian cells – III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds: specific and unspecific mechanisms. *Mutat. Res.*, **182**, 135-154. (IPCS, 1999 から引用)
- Ott, M.G., Carlo, G.L., Steinberg, S. and Bond, G.G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and relates activities. *Am. J. Epidemiol.*, **122**, 311-322.
- Page, D.A. and Carlson, G.P. (1994) The role of the intestinal tract in the elimination of carbon tetrachloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **124**, 268-274.
- Paustenbach, D.J., Carlson, G.P., Christian, J.E. and Born, G.S. (1986a) A comparative study of the pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated inhalation exposures of 8 and 11.5-hr/day. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **6**, 484-497.
- Paustenbach, D.J., Christian, J.E., Carlson, G.P. and Born, G.S. (1986b) The effect of an 11.5-hr/day exposure schedule on the distribution and toxicity of inhaled carbon tetrachloride in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **6**, 472-483.
- Pearson, C.R. and McConnell, G. (1975) Chlorinated C₁ and C₂ hydrocarbons in the marine environment. *Proc. R. Soc. Lond. B*, **189**, 305-332. (IPCS, 1999 から引用)
- Perocco, P and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218.
- Persoone, G., and Vanhaecke, P., (1982) Evaluation of the impact of benzene, chloroform and carbon tetrachloride on the aquatic environment. Commission of the European Communities, Directorate General for the Environment, Consumer Protection and Nuclear Safety, XI/627/82, 129. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Pfeifer, K.F. and Weber, L.J. (1980) The effect of carbon tetrachloride treatment on urine flow rate of rainbow trout. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 347-350. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Plummer, J.L., Hall, P.D., Iisley, A.H., Jenner, M.A. and Cousins, M.J. (1990) Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. *Pharmacol. Toxicol.*, **67**, 329-335.
- Pohl, L.R., Branchflower, R.V., Highet, R.J., Martin, J.L., Nunn, D.S., Monks, T.J., George, J.W. and Hinson, J.A. (1981) The formation of diglutathionyl dithiocarbonate as a metabolite of chloroform, bromotrichloromethane, and carbon tetrachloride. *Drug Metab. Dispos.*, **9**, 334-339.
- Pohl, L.R., Schulick, R.D., Highet, R.J. and George, J.W. (1984) Reductive-oxygenation mechanism of metabolism of carbon tetrachloride to phosgene by cytochrome P-450. *Mol. Pharmacol.*, **25**, 318-321.
- Poyer, J.L., McCay, P.B., Lai, E.K., Janzen, E.G. and Davis, E.R. (1980) Confirmation of assignment of the trichloromethyl radical spin adduct detected by spin trapping during ¹³C-carbon tetrachloride metabolism *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **94**, 1154-1160.
- Raucy, J.L., Kraner, J.C. and Lasker, J.M. (1993) Bioactivation of halogenated hydrocarbons by cytochrome P450E1. *Crit. Rev. Toxicol.*, **23**, 1-20.
- Reiner, O., Athanassopoulos, S., Hellmer, K.H., Murray, R.E. and Uehleke, H. (1972) Formation of chloroform from carbon tetrachloride in liver microsomes, lipid peroxidation and destruction of

- cytochrome P-450. Arch. Toxikol., **29**, 219-233 (in German). (IPCS, 1999 から引用)
- Reuber, M.D. and Glover, E.L. (1970) Cirrhosis and carcinoma of the liver in male rats given subcutaneous carbon tetrachloride. J. Natl. Cancer Inst., **44**, 419-427.
- Reynolds, E.S., Treinen, R.J., Farrish, H.H. and Treinen, M.M. (1984) Metabolism of [¹⁴C]carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. Biochem. Pharmacol., **33**, 3363-3374.
- Reynolds, L.P., Harrison, D.W. and Carter, L. (1982) Commission of the European Communities Environment and Consumers Protection Services, Contract No. ENV/223/74-EN, Rev. **3**, 113-116. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Roldan-Arjona, T., Garcia-Pedrajas, M.D., Luque-Romero, F.L., Hera, C. and Pueyo, C. (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. Mutagenesis, **6**, 199-205.
- Roldan-Arjona, T. and Pueyo, C. (1993) Mutagenic and letal effects of halogenated methanes in the Ara test of *Salmonella typhimurium*: quantitative relationship with chemical reactivity. Mutagenesis, **8**, 127-131.
- Roudabush, R.L., Terhaar, C.J., Fassett, D.W. and Dziuba, S.P. (1965) Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol., **7**, 559-565. (GDCh BUA, 1990; IPCS, 1999 から引用)
- Ruprah, M., Mant, T.G.K. and Flanagan, R.J. (1985) Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. Lancet, **1**, 1027-1029. (IPCS, 1999 から引用)
- Saito, S. et al. (1992) Chemosphere, **24**, 81-7. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Sanzgiri, U.Y., Kim, H.J., Muralidhara, S., Edallas, E. and Bruckner, J.V. (1995) Effect of route and pattern of exposure on the pharmacokinetics and acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., **134**, 148-154.
- Sanzgiri, U.Y. and Bruckner, J.V. (1997) Effect of Emulphor, an emulsifier, on the pharmacokinetics and hepatotoxicity of oral carbon tetrachloride in the rat. Fundam. Appl. Toxicol., **36**, 54-61.
- Sawada, S., Yamanaka, T., Yamatsu, K., Furihata, C. and Matsushima, T. (1991) Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced *in vivo* by hepatocarcinogens including heterocyclic amines. Mutat. Res., **251**, 59-69. (IPCS, 1999 から引用)
- Schiestl, R.H., Gietz, R.D., Mehta, R.D. and Hastings, P.J. (1989) Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. Carcinogenesis, **10**, 1445-1455. (IPCS, 1999 から引用)
- Scholz, J. and Weigand, W. (1967) Augenreizung der Beschftigten in der ADTP-Anlage. Knapsack AG, Anorgan. Laboratorium, Bericht 135/67 vom 26. 04. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Schwartz, M., Hummel, J., Appel, K.E., Rickert, R. and Kunz, W. (1979) DNA damage induced *in vivo* evaluated with a non-radioactive alkaline elution technique. Cancer Lett., **6**, 221-226.
- Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. and Gehring, P.J. (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **28**, 452-464.

- Selden, J.R., Dolbeare, F., Clair, J.H., Miller, J.E., McGettigan, K., Dijohn, J.A., Dysart, G.R. and DeLuca, J.G. (1994) Validation of a flow cytometric *in vitro* repair (UDS) assay in rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, **315**, 147-167.
- Shah, H., Hartman, S.P. and Weinhouse, S. (1979) Formation of carbonyl chloride in carbon tetrachloride metabolism by rat liver *in vitro*. *Cancer Res.*, **39**, 3942-3947.
- Shapiro, A.A. and Fonshtein, L.M. (1979) Study of the mutagenic action of cyclophosphane on bacteria in host-mediated assay. *Biol. Bull. Acad. Sci. (USSR)*, **6**, 310-315. (IPCS, 1999 から引用)
- Shell, J.D.J. (1987) Interactions of halogenated hydrocarbon mixtures in the embryo of the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Ph. D. Thesis, Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ:179 p.; *Diss. Abstr. Int. B Sci. Eng.*, **49**, 83. (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Shimizu, Y., Nagase, C. and Kawai, K. (1973) Accumulation and toxicity of carbon tetrachloride after repeated inhalation in rats. *Ind. Health*, **11**, 48-54.
- Siemiatycki, J. (ed.) (1991) Risk Factors for Cancer in the Work Place. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 310. (IPCS, 1999 から引用)
- Simmon, V.F., Kavhanen, K. and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking waters. In: Scott, D., Bridges, B.A. and Sobesl, F.H., eds., *Progress in Genetic Toxicology*, Elsevier/North-Holland Biochemical Press, Amsterdam/Oxford/New York, pp. 249-258.
- Simmon, V.F. and Tardiff, R.G. (1978) Mutagenic activity of halogenated compounds found in chlorinated drinking waters. In: *Proceedings of the Conference on Water Chlorination Environmental Impact and Health Effects*, **2**, 417-431. (IPCS, 1999 から引用)
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I. and Bradley, M.O. (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat/hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.*, **113**, 357-391.
- Smyth, H.F., Weil, C.S., West, J.S. and Carpenter, C.P. (1970) An exploration of joint toxic action. II. Equitoxic versus equivolume mixture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **17**, 498-503. (GDCh BUA, 1990; IPCS, 1999 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Statham, C.N., Croft, W.A. and Lech, J.J. (1978) Uptake, distribution, and effects of carbon tetrachloride in rainbow trout. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **45**, 131-140. (IPCS, 1999; GDCh BUA, 1990 から引用)
- Stewart, B.W. (1981) Generation and persistence of carcinogens-induced repair intermediates in rat

- liver DNA *in vivo*. *Cancer Res.*, **41**, 3238-3243.
- Stewart, P.A., Lee, J.S., Marano, D.E., Spirtas, R., Forbes, C.D. and Blair, A. (1991) Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility: II. Exposures and their assessment. *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 531-537.
- Stewart, R.D., Arbor, A., Gay, H.H., Erley, D.S., Hake, C.L. and Peterson, J.E. (1961) Human exposure to carbon tetrachloride vapor. *J. Occup. Med.*, **3**, 586-590. (IPCS, 1999 から引用)
- Stewart, R.D. and Dodd, H.C. (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **25**, 439-446. (IPCS, 1999 から引用)
- Suzuki, H., Hirano, N., Watanabe, C. and Tarumoto, Y. (1997) Carbon tetrachloride does not induce micronucleus in either mouse bone marrow or peripheral blood. *Mutat. Res.*, **394**, 77-80.
- Svirbely, J.L., Highman, B., Alford, W.C. and von Gettingen, W.F. (1947) The toxicity and narcotic action of mono-chloro-mono-bromomethane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 382-389. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Poll. Control Fed.*, **53**, 1503-1518.
- Teschke, R., Vierke, W. and Goldermann, L. (1983) Carbon tetrachloride (CCl₄) levels and serum activities of liver enzymes following acute CCl₄ intoxication. *Toxicol. Lett.*, **17**, 175-180. (IPCS, 1999 から引用)
- Teta, M.J. and Ott, M.G. (1988) A mortality study of a research, engineering, and metal fabrication facility in Western New York State. *Am. J. Epidemiol.*, **127**, 540-551.
- Thiersch, J.B. (1971) Differential effect of compounds on rat litter and mother. In: Tuchmann-Duplessis, H., ed., *Malformations Congenitales des Mammifères*, Masson & Co., Paris, pp. 99-100. (IPCS, 1999 から引用)
- Tierney, D.J., Haas, A.L. and Koop, D.R. (1992) Degradation of cytochrome P4502E1: selective loss after labilization of the enzyme. *Arch. Biochem. Biophys.*, **293**, 9-16.
- Tomenson, J.A., Baron, C.E., O'Sullivan, J.J., Edwards, J.C., Stonard, M.D., Walker, R.J. and Fearnley, D.M. (1995) Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 508-514.
- Topham, J.C. (1980) Do sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutat. Res.*, **74**, 379-387. (IPCS, 1999 から引用)
- Tracy, J.P. and Sherlock, P. (1968) Hepatoma following carbon tetrachloride poisoning. *N.Y. State J. Med.*, **68**, 2202-2204. (IPCS, 1999 から引用)
- Tsuruta, H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents: I. Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health*, **13**, 227-236.
- Uehleke, H., Greim, H., Kramer, M. and Werner, T. (1976) Covalent binding of haloalkanes to liver constituents but absence of mutagenicity on bacteria in a metabolizing test system. *Mutat Res*, **38**, 114. (IPCS, 1999 から引用)

- Uehleke, H., Werner, T., Greim, H. and Kramer, M. (1977) Metabolic activation of haloalkanes and tests *in vitro* for mutagenicity. *Xenobiotica*, **7**, 393-400. (IPCS, 1999 から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1984) Report 600/8-82-001 F: Health assessment document for carbon tetrachloride, Cincinnati OH45268, 2-8. (GDCh BUA, 1990 から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (1991) Toxics in the community: National and local perspectives. Offices of Toxic Substances (EPA 560/4-91-014), Washington, D.C. (IPCS, 1999 から引用)
- U.S. EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2002a) ECOTOX Database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002b) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Varma, M.M., Ampy, F.R., Verma, K. and Talbot, W.W. (1988) *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. *J. Appl. Toxicol.*, **8**, 243-248.
- Veng-Pedersen, P., Paustenbach, D.J., Carlson, G.P. and Suarez, L. (1987) A linear systems approach to analyzing the pharmacokinetics of carbon tetrachloride in the rat following repeated exposure of 8 and 11.5 h/day. *Arch. Toxicol.*, **60**, 355-364.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Von Oettingen, W.F., Powell, C.C., Sharpless, N.E., Alford, W.C. and Pecora, L.J. (1950) Comparative studies of the toxicity and pharmaceutical action of chlorinated methanes with special reference to their physical and chemical characteristics. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **81**, 17-34.
- Wahlberg, J.E. and Boman, A. (1979) Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5**, 345-351.
- Wahlberg, J.E. (1984a) Edema-inducing effects of solvents following topical administration. *Dermatosen. Beruf Umw.*, **32**, 91-94.
- Wahlberg, J.E. (1984b) Erythema-inducing effects of solvents following epicutaneous administration to man: studied by laser Doppler flowmetry. *Scand. J. Work Environ. Health*, **10**, 159-162.
- Wangeheim, J and Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**, 193-205.
- Watanabe, A., Shiota, T., Takei, N., Fujiwara, M., and Nagashima, H. (1986) Blood to brain transfer of carbon tetrachloride and lipoperoxidation in rat brain. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **51**, 137-140.
- Weisburger, E.K. (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 7-16.

- Whittaker, S.G., Zimmermann, F.K., Dicus, B., Piegorsch, W.W., Fogel, S. and Resnick, M.A. (1989) Detection of induced mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* – an interlaboratory study. *Mutat. Res.*, **224**, 31-78. (IPCS, 1999 から引用)
- Wilcosky, T.C., Checkoway, H., Marshall, E.G. and Tyroler, H.A. (1984) Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, **45**, 809-811.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T., (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total Environ.*, **43**, 149-157.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) *Salmonella* mutagenicity tests; IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12** (suppl. 11), 1-157. (IPCS, 1999 から引用)
- 大阪府立公衆衛生研究所 (2001) 大阪府立公衛研所報第 39 号 住居内空气中ホルムアルデヒドおよび揮発性有機化合物濃度の季節変動
- 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 (2002a) 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_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 化学物質評価研究機構 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成 13 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成 14 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.
- 環境省 (2001a) 平成12年度版 化学物質と環境.
- 環境省 (2001b) 平成13年度 地下水質測定結果(<http://www.env.go.jp/water/chikasui/index.html>)
- 環境省 (2002) 平成13年度版 化学物質と環境.
- 環境省 (2003a) 平成14年度版 化学物質と環境.
- 環境省 (2003b) 四塩化炭素の藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020366-1, 2003 年 9 月 30 日).
- 環境省 (2003c) 四塩化炭素のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020366-2, 2003 年 9 月 30 日).
- 環境省 (2003d) 四塩化炭素のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020366-3, 2003 年 10 月 31 日).
- 環境省 (2003e) 四塩化炭素のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020366-4, 2003 年 9 月 30 日).
- 環境庁 (1975) 昭和 49 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1977) 昭和 51 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1980) 昭和 54 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1981) 昭和 55 年版 化学物質と環境.
- 環境庁 (1984) 昭和 58 年版 化学物質と環境.

環境庁 (1993) 平成 5 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1994) 平成 6 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1995) 平成 7 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1996) 平成 8 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1998) 平成 9 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1998) 平成 10 年版 化学物質と環境.
環境庁 (1999) 平成 11 年版 化学物質と環境.
経済産業省 (2003) 化学物質審議会安全対策部会第 2 回安全対策小委員会配布資料.
(<http://www.meti.go.jp/kohosys/committee/summary/0001519/0001.html> から引用)
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.
厚生省 (2000) 平成 9, 10 年度 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査.
国立環境研究所環境情報センター (2002) 環境数値データベース/ 公共用水域水質年間値デー
タ. (<http://www.nies.go.jp/igreen/index.html>).
斎藤育江, 大貫文, 福田雅夫, 瀬戸博, 多田宇宏, 長嶋親治, 竹内正博, 土屋鋭輝 (2000) 居住環
境の安全性に関する研究報告書, 東京都衛生研究所, 32-49
財務省 (2003) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用).
産業技術総合研究所 (2003) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).
製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
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 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情
報 (<http://www.nite.go.jp> から引用).
通商産業省 (1991) 生態影響評価手法の検討報告書, 平成 2 年度通商産業省委託研究, 化学品検
査協会.
通商産業省 (1992) 生態影響評価手法の検討報告書, 平成 3 年度通商産業省委託研究, 化学品検
査協会.
東京都衛生研究所 (2000) 居住環境の安全性に関する研究報告書, 32-49
東京都環境局 (2003) 東京の地下水質測定結果.
(<http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/tikasui/tikasui.htm>)
東京都環境局 (2002) 平成 12 年,13 年度 公共用水域水質測定結果.
(<http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/mizu/index.htm>)
東京都水道局 (2002) 2001 年度 都内の水質検査結果.
(http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka.htm)
日本化学工業協会 (2002a) 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).

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌, 4, 140-164.

日本水道協会 (2002) 平成 11, 12 年度 原水・浄水の水質試験結果 水道水質データベース.
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/index.asp>)

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

水谷博和, 山川雅弘, 山下晃, 佐来栄治, 市岡高男, 山本晃道, 荒木恵一 (1999) 大気中有機化学物質実態調査, 三重県環境科学センター研究報告, **19**, 51-69.

化学物質の初期リスク評価書

No.67 四塩化炭素

作成経緯

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2月	有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会 第21回安全評価管理小委員会 審議了承
2005年7月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学大学院農学研究院

本城凡夫

ヒト健康への影響 (8章)

広島大学大学院医歯薬学総合研究科

山下敬介

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

蛭川舞

高久正昭

野坂俊樹

林浩次

舟橋紀男

星野歳三

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

飯山孝雅

常見知広

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

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

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

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