

有害性総合評価表

1
2

物質名：四塩化炭素

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 7,300 ppm (4～6 時間)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 2,350 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 5,070 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 5,995～9,528 ppm (7 時間)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 7,749 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 5,760 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ > 20 mg/kg</p> <p><u>健康影響</u></p> <p>ヒトにおける四塩化炭素吸入ばく露時の初期作用は、経口経路と同様で、消化器系への影響（吐き気と嘔吐、下痢、腹痛）、肝臓への影響（血清 AST の上昇、軽度の黄疸、死亡例で肝臓壊死）、ならびに神経系への影響（頭痛、めまい、筋力低下）が報告されている。</p> <p>四塩化炭素の実験動物に対する毒性は肝臓障害が中心であり、血清中の ALT 及びソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加、小葉中心性の肝細胞空胞化、肝細胞壊死及び細胞浸潤がみられている。また、腎臓への影響、肺への影響のほか、精巣萎縮、精子形成異常、卵巣及び子宮重量の減少などの生殖器系への影響がみられている。</p>
イ 刺激性／腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・健全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。 ・ウサギの無傷皮膚及び有傷皮膚に四塩化炭素 0.5 mL を 24 時間閉塞適用し、24 時間後及び 72 時間後に判定を行った結果、中等度の皮膚刺激性が認められた。 <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>ウサギを用いた眼刺激性試験で、0.1 mL の四塩化炭素を適用した結果、適用 24、48、72 時間後に眼刺激反応が認められたが、適用 14 日後までに完全に回復した。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：判断できない</p> <p>四塩化炭素の皮膚接触により過敏化（hypersensitization）が起こるといふ古い（1932,1925）の記録があるが、追加の皮膚ばく露試験の必要性は高くない</p> <p>呼吸器感作性：情報なし</p>
エ 反復投与毒	LOAEL=5.5 ppm

性(生殖毒性／
遺伝毒性／発
がん性／神経
毒性は別途記
載)

根拠：英国北西部の 3 か所の化学工場で、四塩化炭素にばく露歴のある 135 人の労働者と、5 年間四塩化炭素あるいはその他の肝臓毒性物質にばく露歴のない 276 人を比較する横断的研究が行われた。血液サンプルは 12 時間食事、飲酒をしない状態で採取された。ばく露レベルは、1 ppm 以下を低濃度、1.1-3.9 ppm を中濃度、4-11.9 ppm を高濃度とした。また、高濃度ばく露群はさらに職歴の長さでも分類した(1 年未満、1-5 年、5 年を超える)。ばく露歴の有無に限らず飲酒量の分布はおおむね同等であったが、ばく露群の方が対照群より飲酒量の大きい傾向がみられた。血清中の γ -GTP、胆汁酸とトリグリセライド値は大量あるいは極めて大量の飲酒量の群で高値を示した。さらに γ -GTP、コレステロール、トリグリセライド、および 5'-ニコチンアミダーゼの値は加齢と関連していた。対照群とばく露群の年齢分布は同等の平均値と変動幅であった。非ばく露群に対し中濃度と高濃度のばく露群で ALP および γ -GTP の有意な上昇あるいは上昇傾向が認められたため、ヒトの肝臓に対する影響が示唆され LOAEL は中濃度と高濃度の平均濃度の 5.5 ppm (35 mg/m³) と算出され、1 ppm 未満では影響が見られなかったが NOAEL 値は算出できなかった。

不確実性係数 UF = 10

根拠：種差 1、LOAEL による NOAEL への外挿 10

評価レベル = 0.55 ppm

計算式：5.5/10 = 0.55

(参考)

NOAEL=5ppm

根拠：F344 系ラット (1 群雌雄各 50 匹) に、四塩化炭素 (99.8%) の蒸気を 0、5、25 および 125 ppm (0、31.5、157 および 786 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 104 週間全身ばく露させた。その結果、125 ppm ばく露群では雌雄ともに 64 週以降、生存率が急激に低下し、104 週時の生存例は雄 3 例、雌 1 例であった。死因は主に肝臓腫瘍と慢性腎症であった。その他のばく露群の生存率は対照群と同等であった。雄は、25 ppm (最終時に約 10%) で 84 週以降、125 ppm ばく露群 (最終時に 22%の低値) では概ね試験期間を通じ低体重で推移した。雌では、ばく露群と 2 年目以降に低体重がみられ、25 ppm ばく露群では最終時に約 10%、125 ppm ばく露群では最終時に 45%の低値であった。血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の減少が 25 ppm 以上のばく露群の雌雄で認められ、血液生化学的検査では AST (雄)、ALT (雌雄)、LDH (雌)、 γ -GTP (雌) および BUN (雌雄) の増加が 25 ppm ばく露群で認められた。125 ppm ばく露群では BUN、クレアチニンおよび無機リンが対照群の 2~3 倍値を示した。前述の 13 週間試験結果と同様に、CPK の高値が 25 ppm ばく露群の雌で認められた。尿検査では、尿たんぱくの増加が 5 および 25 ppm ばく露群の雌雄で認められた。臓器重量

	<p>の変化は 25 ppm 以上のばく露群の雌雄では低体重のため明確な変動はみられなかった。腎臓では、ばく露に関連して糸球体傷害（糸球体腎症の悪化）の明確な証拠が認められた。25 ppm 以上のばく露群で認められた慢性腎症のほとんどは重度であった。25 ppm 以上のばく露群で認められた BUN の高値と 125 ppm ばく露群で認められたクレアチニンと無機リンの高値はばく露に伴う腎機能障害を示唆するものであった。5 および 25 ppm ばく露群で認められた尿たんぱくの増加は腎糸球体の変化と関連する可能性はあるものの、同系のラットでは腎病変が高い頻度で自然発症することから、被験物質との関連を決定づけられなかった。被験物質に関連するその他の非腫瘍性の変化としては、鼻粘膜上皮の好酸性変化の重篤化が 5 ppm 以上のばく露群の雌と 25 ppm 以上のばく露群の雄、リンパ節の肉芽腫が 125 ppm ばく露群の雌雄で認められた。以上のことから、本試験の NOAEL は 5 ppm、肝臓と腎臓に対する影響から LOAEL は 25 ppm であった。</p> <p>不確実性係数 UF=10 根拠：種差 10 評価レベル=0.4ppm 計算式：5 ppm × 1/10 × 6/8（労働時間） = 0.375 ppm</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>根拠：SD 妊娠雌ラット（22～23 匹/群）に、四塩化炭素蒸気を 0、334 および 1,004 ppm（0、2,101 および 6,316 mg/m³）の濃度で 7 時間/日にて妊娠 6～15 日の間、吸入ばく露させた。2 濃度の実験系は別々に実施したため、それぞれに対照群をおいた。妊娠 21 日に母動物を安楽死させ、子宮内の生存あるいは死亡胎児数、ならびに吸収胎児数を数えた。胎児体重を測定し、外表異常を観察した。一腹ごとに半分の胎児は内臓異常、残りの半分は骨格異常を観察した。その結果、いずれのばく露群でも胎児体重の低下（対照群に比べ 7% および 14%）と頭殿長の減少（対照群に比べ 3.5% および 4.5%）が認められた。胸骨分節の骨化遅延が対照群（2%）に比べ高用量群で増加（13%）した。その他、四塩化炭素ばく露に起因する異常は認められなかった。いずれのばく露群でも母体毒性として、体重と摂餌量の減少、ALT の上昇（対照群の 4 倍）や肝臓の肉眼的異常および肝臓重量の増加（334 ppm ばく露群は 26%、1,004 ppm ばく露群は 44%）など、肝臓毒性が認められた。従って、母体毒性および発生毒性が認められた 334 ppm が本試験の LOAEL であった。</p> <p>LOAEL=334ppm</p> <p>不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 10、LAOEL による NOAEL への外挿 10 評価レベル = 2.92ppm</p>

	<p>計算式：334 ppm × 7/8（労働補正）× 1/100 = 2.92 ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない。</p> <p>根拠：in vitro の系では、多くの復帰突然変異試験において、標準的なネズミチフス菌株に対し代謝活性化系の有無にかかわらず、概ね陰性であったが、ガス状態の四塩化炭素にばく露させた場合、TA98 株において弱陽性、大腸菌に対して陽性を示した。</p> <p>in vivo の系では、不定期 DNA 合成試験、コメット試験、DNA 鎖切断試験、DNA 損傷試験及びDNA 断片化試験の多くは陰性あるいはどちらとも言えない結果であった。また、小核試験も多くは陰性であったが、ラット肝臓において陽性であった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：F344 系ラット（雌雄各 50 匹/群）に、四塩化炭素（99.8%）の蒸気を 0、5、25 および 125 ppm（0、31.5、157 および 786 mg/m³）の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 104 週間全身ばく露させた吸入試験の結果、腫瘍性病変に関しては、肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が 125 ppm ばく露群の雌雄で有意に増加した。25 ppm ばく露群の雌における肝細胞がんの発生頻度（6%）は、統計学的に有意ではなかったものの、試験施設における背景データの範囲（0～2%、2 例/1797 例）を超えていた。</p> <p>BDF1 マウス（雌雄各 50 匹/群）に、ラットの場合と濃度等同じ条件で 104 週間ばく露させた吸入試験の結果、25 ppm 以上のばく露群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が雌雄ともに有意に増加した。5 ppm ばく露群の雌では肝細胞腺腫の発生頻度 8/49 例（16%）が対照群（前述）より有意に増加し、さらに背景データの範囲（2-10%）を超えるものであった。副腎の褐色細胞腫の発生頻度が、25 ppm 以上のばく露群の雄と、125 ppm ばく露群の雌で有意に増加した。これらの頻度は試験施設における背景データの範囲（0.3%、0-2%）を超えるものであった。</p> <p>閾値の有無：判断できない。</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL = 5ppm</p> <p>根拠：F344 系ラット（雌雄各 50 匹/群）及び BDF1 マウス（雌雄各 50 匹/群）に、四塩化炭素（99.8%）の蒸気を 0、5、25 および 125ppm（0、31.5、157 および 786mg/m³）の濃度で 6 時間/日、5 日/週の頻度にて 104 週間全身ばく露させた。ラットでは肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が 125ppm ばく露群の雌雄で有意に増加</p>

	<p>した。25ppm ばく露群の雌における肝細胞がんの発生頻度（6%）は、統計学的に有意ではなかったものの、試験施設における背景データの範囲（0～2%、2例／1797例）を超えていた。NOAELは5ppmであった。マウスでは25ppm以上のばく露群で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度が雌雄ともに有意に増加し、5ppm ばく露群の雌では肝細胞腺腫の発生頻度 8/49例（16%）が対照群（前述）より有意に増加し、背景データの範囲（2～10%）を超えるものであった。さらに25ppm以上のばく露群の雄と125ppm ばく露群の雌で副腎褐色細胞腫が有意に増加した。</p> <p>不確実性係数 UF = 1,000 根拠：種差 10、LOAEL→NOAEL 変換 10、がんの重大性 10 評価レベル = 0.005ppm 計算式：5/1,000 = 0.005</p> <p><u>閾値なしの場合</u> ユニットリスク (UR) = $6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (IRIS 2010) 発がんの過剰発生リスク (10^{-4}) に相当するばく露濃度 = $16.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 計算式：$1/6 \times 10^{-6} \times 10^{-4} = 16.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ この値を基に労働補正（呼吸量：10/20 × 労働日数：240/365 × 労働年数：45/75 = 0.2）を行う。 労働補正後の発がんの過剰発生リスク (10^{-4}) に相当するばく露濃度 = $8.4 \times 10^{-2} \text{mg}/\text{m}^3$ ($1.3 \times 10^{-2} \text{ppm}$) 計算式：労働補正後の発がんの過剰発生リスク (10^{-4}) に相当するばく露濃度 = $16.7 \times 10^{-3} / 0.2 = 8.35 \times 10^{-2} \text{mg}/\text{m}^3$</p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：・ヒトに四塩化炭素を 20 mg/L (3,200 ppm) の濃度にて 5 分間ばく露させたところ異常を認めなかったが、30 mg/L (4,800 ppm) 濃度の 2.5 分間のばく露では 5 分後に傾眠、40 mg/L (6,400 ppm) 濃度の 3 分間ばく露では振戦、傾眠、その後よろめき歩行が認められた。さらに、89 mg/L (14,100 ppm) 濃度の 0.8 分間ばく露では意識が喪失した。</p> <p>・ラットを用いた急性吸入毒性試験において、4,600 ppm 以上の濃度群で中枢神経系の抑制作用が認められた。</p> <p>・Wistar 系雄ラットあるいは H 系雌マウスにそれぞれ 4 時間あるいは 2 時間全身ばく露させ、耳に装着した電極に短時間の電気刺激を送り、後肢の強直伸張速度で評価した結果、等効果濃度 (isoeffective concentration) は、ラットで 611 ppm、マウスで 1,370 ppm であった。</p>

ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH : TWA 5 ppm (31 mg/m³)、STEL 10 ppm (63 mg/m³) (1993 年設定) Skin (1961 年設定)</p> <p>根拠 : 5 ppm の TLV-TWA が推奨される。これは、(1) げっ歯類、霊長類及びヒトにおける研究で肝臓がもっとも感受性の高い組織であることが判明しており、<10～20 mg/kg あるいは<10 ppm では肝臓毒性が認められていないこと、(2) 血中動態の検査から肝臓毒性を予測できること、さらに、(3) Paustenbach et al. (1990) の PBPK モデル計算より、げっ歯類で肝臓毒性の徴候が認められない用量と同等の職業ばく露は 5 ppm 濃度であったことによる。アルコール飲料の消費や肝臓疾患を有した労働者では該当しないが、10 ppm の TLV-STEL は 15 分のばく露が 10 ppm を超えない限り肝毒性が 10 mg/kg 以下の用量で発がん性が認められていないことに基づく。発がん性に閾値があることが明白なので、A2 に分類する。Stewart らの皮膚吸収データは Skin の表記を支持する。</p> <p>日本産業衛生学会 : 5 ppm (31 mg/m³) (1991 年提案) 皮</p> <p>根拠 : 6 時間/日×数週間反復ばく露した試験系で、ラット、イヌ、サルは 10 ppm、モルモットは 5 ppm で肝臓の脂肪化が認められたが、1 ppm ではモルモットでも肝障害は認められなかった。さらに、四塩化炭素を数十 ppm 濃度で吸入する職場において中毒を示した事例では、作業環境を 10 ppm 以下に抑制したところ異常を認めなくなった。四塩化炭素は、健康な人の皮膚を通して吸収されることが確認されている。これらの結果から、肝障害を指標として、5 ppm (皮) が提案された。さらに、肝障害が肝がんの発生に先行することから、肝障害の防止が肝がん発生も防止できると考えられる。生殖発生毒性に関しては、母親に対する肝臓毒性を指標にして胎児毒性を予防できるかどうかは判断できない。</p> <p>DFG MAK : 0.5 ppm (3.2 mg/m³) (2000 年設定)、H、妊娠リスクグループ C</p> <p>根拠 : マウスの発がん性試験で肝臓がんと副腎髄質の腫瘍が誘発されたことから、四塩化炭素は動物実験で発がん性ありと判断される。しかし、非遺伝的メカニズムであることが示唆されていることから、発がん性はカテゴリー4 に区分される。マウスおよびラットを用いた 2 年間吸入発がん性試験における NOEL は 5 ppm であった。ヒトにおいては、約 1 ppm でヘマトクリットの低下という軽微な変化が認められたことから MAK 値は 0.5 ppm とされた。吸入による生殖毒性試験では、母動物に毒性を示す 300 ppm で、胎児の体重減少のみがみられており、NOAEC は求められない。経口試験では肝臓への毒性により、吸入より強い毒性を示し、ラットでの NOAEL は 25 mg/kg 体重である。これを体重 70 kg、呼吸量 10 m³/8 時間としてヒトに換算すると、大気中四塩化炭素濃度 27 ppm となる。この値は MAK 値 0.5 ppm に比べ十分大きいことから、四塩化炭素の生殖毒性はグループ C (MAK 又は AT 値が守られていれば胚または胎児の障害の恐れはない) に分類する。親指を 30 分間四塩化炭素に浸漬したヒトで、呼気中に最</p>
-----------	---

大 3.8 mg/m³ の四塩化炭素が検出された。この値は MAK 値より高い。よって、皮膚吸収は H とする。

NIOSH : ST 2 ppm (12.6 mg/m³) [60-minute] (NIOSH 2016)

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

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

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

Maritime : 10 ppm, 65 mg/m³ TWA; Skin

UK WEL : TWA 1 ppm (6.4 mg/m³), STEL 5ppm (32mg/m³), Sk (UK HSE 2018)

OARS : 設定なし

3

4