急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Carbon tetrachloride (56-23-5)
四塩化炭素

Table　AEGL 設定値

Carbon tetrachloride　56-23-5　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	27	18	13	7.6	5.8
AEGL 3	700	450	340	200	150

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

四塩化炭素は、無色、不燃性の液体で、水より比重が高く、水に極わずかにしか溶けない。四塩化炭素は、研究用および産業用の溶媒として、また、トリクロロフルオロメタンやジクロロジフルオロメタン合成の中間体として使用されている。過去には、ドライクリーニング溶剤、穀物の燻蒸剤、駆虫剤(特に寄生性の蠕虫類に対して有効なもの)、火炎抑制剤としても使用されていた。

四塩化炭素に対するヒトの急性吸入曝露については、多数の事例報告が入手可能であったが、そのほとんどが曝露状況に関する十分な記載を欠けていた。しかし、これらの事例報告から、四塩化炭素により、肝毒性ならびに腎毒性、および遅延反応型の重篤で致死的な影響が生ずることが確認された。さらに、管理下でヒトを四塩化炭素に曝露した場合のデータも得られている。

動物における四塩化炭素の毒性データから、主要なエンドポイントとなり得る影響として、肝臓ならびに腎臓への毒性影響、ならびに麻酔様の影響が示唆されている。動物に対する四塩化炭素の毒性を評価する際に最も感度が良いエンドポイントは、肝損傷を反映する血清中酵素活性値の変化であるように思われる。致死データは、いくつかの試験から様々な濃度や曝露期間について得られているが、非致死的影響に関するデータは、長期曝露試験以外からはほとんど得られていない。

動物試験では、四塩化炭素の代謝および体内動態は複雑で、種間のばらつきもあることが示されている。毒性の発現機序は正確には不明であるが、モノオキシゲナーゼ酵素群(具体的にはCYP2E1)による四塩化炭素の生体内転換が重要であると考えられ、これにより反応性の中間体が生じる。この活性プロセスが、四塩化炭素に対する毒性反応の程度を決定づける。

四塩化炭素の AEGL-1 値については、導出するのに十分なデータが得られなかったため、提言を

行わない。

四塩化炭素の AEGL-2 値は、ヒトにおいて、中枢神経系（CNS）への影響に関し、4 時間曝露で 76 ppm という最大無影響量が求められており（Davis 1934）、それに基づいて導出した。この試験がヒトを対象に実施されていることから、種間不確実係数としては 1 を適用した。四塩化炭素の毒性影響に対し、感受性がより高いと考えられる人がいること（代謝や体内動態におけるばらつきなどによる）を考慮し、種内不確実係数には 10 を適用した。時間スケーリングは $C^n \times t = k$ の式（ten Berge *et al*. 1986）を用いて実施した。ここで n は、試験に基づき、すなわちラットの致死データから 2.5 と定めた。

四塩化炭素の AEGL-3 値は、実験用ラットにおける複数の試験データ（Adams *et al*. 1952; Dow Chemical 1960）に基づいて、1 時間 LC_{01}（1%致死濃度）である 5,135.5 ppm を基準として導出した。生理学的薬物動態（PBPK）モデル化の結果から、げっ歯類では、静脈血および脂肪の四塩化炭素濃度が、同程度に曝露されたヒトよりも高くなると考えられ、四塩化炭素の代謝は、ラットの方がヒトに比べ優れていると予測される（Paustenbach *et al*. 1988; Delic *et al*. 2000）。PBPK モデルでは、曝露濃度が等しい場合、四塩化炭素から反応性代謝物が産生される速度は、ヒトの方が遅いと予測される（ヒト ÷ ラット = 0.5）。PBPK モデル化に基づくと、ヒトでの毒性代謝物産生量は、げっ歯類での産生量の約半分と考えられる。よって、種間不確実係数のうち、毒物動態学的要素は 0.5 となる。毒物動力学的要素は 3 とする。よって、総種間不確実係数は、1.5（$3 \times 0.5 = 1.5$）となる。四塩化炭素の毒性による影響に対し、感受性がより高いと考えられる人がいること（四塩化炭素の代謝や体内動態におけるばらつきなどによる）を考慮し、種内不確実係数には 10 を適用した。したがって、総不確実係数は 15 となる。時間スケーリングは、AEGL-2 値と同じ方法で実施した。

米国環境保護庁（EPA 2010a, b）は、四塩化炭素の吸入ユニットリスクとして 6×10^{-6} per $\mu g/m^3$ という数値を導出しており、また、経口曝露および吸入曝露による発がん性の証拠が動物において十分に存在し、不十分ながらヒトにおいても存在していることに基づき、四塩化炭素には「ヒトに対して発がん性を示す可能性がある」と判断している。例えば、肝腫瘍が複数の動物種（ラット、マウス、ハムスター）で、褐色細胞腫（副腎腫瘍）がマウスにおいて認められている。四塩化炭素は、国際がん研究機関（IARC）により、グループ 2B 発がん物質（おそらくヒトに発がん性を示す）に分類されている。米国国家毒性プログラム（NTP）では、四塩化炭素を「ヒトに対して発がん性を示すことが合理的に予測される物質」に分類している。EPA の吸入ユニットリスクを AEGL の具体的な曝露時間に外挿したところ、がんリスク推定値が 10^{-4} となる濃度は、AEGL-2 値の各濃度よりも高かった。Table 2-1 に四塩化炭素の AEGL 値を示す。

TABLE 2-1 AEGL Values for Carbon Tetrachloride

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1 (nondisabling)	NR[a]	NR[a]	NR[a]	NR[a]	NR[a]	Insufficient data
AEGL-2 (disabling)	27 ppm (170 mg/m^3)	18 ppm (110 mg/m^3)	13 ppm (82 mg/m^3)	7.6 ppm (48 mg/m^3)	5.8 ppm (36 mg/m^3)	No-effect level for CNS effects in humans (Davi 1934).
AEGL-3 (lethal)	700 ppm (4,400 mg/m^3)	450 ppm (2,800 mg/m^3)	340 ppm (2,100 mg/m^3)	200 ppm (1,300 mg/m^3)	150 ppm (940 mg/m^3)	Estimated LC_{01} in rats (Adams et al. 1952; Dow chemical 1960).

[a]Not recommended. Absence of an AEGL-1 value does not imply that exposures below the AEGL-2 values are without adverse effects.
Abbreviations: CNS, central nervous system; LC_{01}, lethal concentration, 1% lethality.

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL)の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0024&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/carbon_tetrachloride_final_v17_jun2014_0.pdf