急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Tetrafluoroethylene (116-14-3)
テトラフルオロエチレン

Table　AEGL 設定値

Tetrafluoroethylene　116-14-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	27	27	22	14	9.0
AEGL 2	69	69	55	34	23
AEGL 3	420	420	330	210	100

設定根拠(要約):

テトラフルオロエチレンは、無色無臭で引火性の高い気体であり、水および大部分の有機溶媒に溶けない。フルオロカーボン化合物は、化学的安定性が高く、クロロカーボン化合物とは対照的に生物学的作用を示さないのは、そのためであると考えられる。主な最終用途は、重合によるテフロン®製造であるが、テトラフルオロエチレンの近年の製造データは、得られていない。

ヒトについては、テトラフルオロエチレンへの曝露データは得られなかったが、げっ歯類については、最長で 6 時間曝露した試験の情報が多数得られており、AEGL 値の導出に十分であった。げっ歯類においては、致死濃度および近致死濃度で肺うっ血による死亡を認め、非致死濃度では腎毒性が認められた。腎毒性には、肝臓のグルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)を介した反応中間体への代謝が関与している。腎臓では、生成したグルタチオン抱合体がシステイン S 抱合体に代謝され、さらに腎臓のβ-リアーゼによる生体内活性化を受けて反応性チオールとなる。その結果として起こる腎細胞の壊死と再生が、ラットを慢性曝露した際に認められる腎腫瘍の原因であると考えられる。回復期間を設けて評価を行った試験では、いずれの場合も生残動物において、腎病変の治癒を示す証拠が認められている。

AEGL-1 値は、1,200 ppm のテトラフルオロエチレンに 6 時間曝露したラットおよびマウスで認められた、可逆性腎病変に関する無毒性量(NOAEL)に基づいて導出した(Keller *et al.* 2000)。腎毒性は、一連の代謝段階を経て形成される 1 種類の代謝物に起因している。テトラフルオロエチレンのトキシコキネティクスをヒトとげっ歯類で比較したデータは得られていないが、関連化合物のデータから、代謝における種差が大きい可能性が示唆されている。よって、種間不確実係数には、デフォルト値の 10 を適用した。ヒトにおけるトキシコキネティクスのばらつきに関するデータが得られておらず、また、テトラフルオロエチレンおよび関連化合物の生体内活性化の経路に関与する複数の酵素において多型が存在し、感受性を変化させる可能性があることが示され

ているため、種内不確実係数にも、デフォルト値の 10 を適用した。したがって、総不確実係数は 100 となった。AEGL の各曝露時間への外挿は、式 $C^n \times t = k$ を用いて行われた。テトラフルオロエチレンについては、試験に基づいて n の値を求めるにはデータが不十分であるため、デフォルト値を適用して、短い時間に外挿する場合は n＝3、長い時間に外挿する場合には n＝1 とした(NRC 2001)。導出の出発点となったのは 6 時間の値であり、これを 10 分間の値に外挿すると不確実性が生じることから、10 分間 AEGL-1 値は 30 分間値と同一に設定した。

AEGL-2 値は、ラットを用いた試験で観察された、腎臓における可逆的影響に基づいて導出した。Dilley *et al.*(1974)の試験では、3,500 ppm での 30 分間曝露により可逆性腎病変を、Odum and Green(1984)の試験では 3,000 ppm での 6 時間曝露により尿中の臨床生化学検査項目におけるわずかな変化を認めており(尿中のグルコースおよび酵素活性の上昇が認められたが統計的に有意ではなかった)、これらの影響は AEGL-2 の定義に合致している。一方 3,700 ppm での 4 時間曝露では、尿細管壊死をきたしており(Haskell Laboratory 1977)、これは不可逆的で、AEGL-2 の定義を上回る影響である。4,000 ppm で 6 時間曝露を実施した試験では、組織学的検査は行われなかったが(Odum and Green 1984)、同様に不可逆的影響が生じていたと考えられる。また、6,000 ppm での 6 時間曝露では、腎細胞の壊死を認めている。

3,000 ppm での 6 時間曝露(Odum and Green 1984)を不可逆的影響に関する NOAEL であると考え、AEGL-2 値導出の出発点とした。上述の AEGL-1 の場合と同様の理由により、種間不確実係数 10 および種内不確実係数 10 を適用した。AEGL-1 値の項で記載した手法と同様にして、時間スケーリングを行った。導出の出発点としたのは 6 時間の値であり、これを 10 分間の値に外挿すると不確実性を生じることから、10 分間 AEGL-2 値は 30 分間 AEGL-2 値と同一に設定した。

AEGL-3 値は、シリアンハムスターを用いた試験に基づいて導出した。この試験では、10,200、20,700、25,000、30,000、40,100、78,700 ppm での 4 時間曝露における死亡率は、それぞれ 0、0、10、70、100、100%であった。以上のデータを用いて 4 時間 $BMCL_{05}$ 値(5%に有害影響が認められるベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限値)を 20,822 ppm と算出し、これを AEGL-3 値導出の出発点とした。ラットを用いた 4 時間試験(Haskell Laboratory 1959)において最も高い非致死濃度が 20,000 ppm であったことからも、上述の濃度を選択することの妥当性が裏付けられる。AEGL-1 の場合と同様の理由により、種間不確実係数 10 および種内不確実係数 10 を適用した。AEGL-1 値の項で記載した手法と同様にして、時間スケーリング行った。導出の出発点となったのは 4 時間の値であり、これを 10 分間の値に外挿すると不確実性が生じることから、10 分間 AEGL-3 値は 30 分間 AEGL-3 値と同一に設定した。テトラフルオロエチレンの AEGL 値を Table 6-1 に示す。

テトラフルオロエチレンは発がん性を有するが、吸入および経口のいずれについても、発がんのスロープファクタは得られていない。発がん性に基づいた評価により、理論上の生涯過剰発がんリスクが 10^{-4} となる AEGL 値は、発がん性以外のエンドポイントに基づいて導出した AEGL 値よりも低くなることが示されている(Appendix C 参照)。テトラフルオロエチレンによる腫瘍形成

反応は、長期反復曝露により組織損傷が繰り返される結果として起こる。AEGL 値は、まれな事象や一生に一度しかないような単回曝露に適用されるものであり、さらに 8 時間以下の単回急性曝露による過剰発がんリスクを評価することにおいては不確実性があるため、AEGL 値の設定には上述の急性毒性に関する値を用いた。

TABLE 6-1 AEGL Values for Tetrafluoroethylene

Classification	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	End Point (Reference)
AEGL-1[a] (nondisabling)	27 ppm (110 mg/m^3)	27 ppm (110 mg/m^3)	22 ppm (89 mg/m^3)	14 ppm (56 mg/m^3)	9.0 ppm (37 mg/m^3)	NOAEL for reversible renal lesions in rats and mice (Keller et al. 2000).
AEGL-2 (disabling)	69 ppm (280 mg/m^3)	69 ppm (280 mg/m^3)	55 ppm (220 mg/m^3)	34 ppm (140 mg/m^3)	23 ppm (92 mg/m^3)	NOAEL for renal necrosis in rats (Odum and Green 1984).
AEGL-3 (lethal)	420 ppm (1,700 mg/m^3)	420 ppm (1,700 mg/m^3)	330 ppm (1,400 mg/m^3)	210 ppm (850 mg/m^3)	100 ppm (430 mg/m^3)	4-h $BMCL_{05}$ for lethality in hamsters (Haskell Laboratory 1980).

[a]Tetrafluoroethylene has no distinctive odor.

APPENDIX C

CANCER ASSESSMENT OF TETRAFLUOROETHYLENE

The US Environmental Protection Agency (EPA) has not conducted a cancer assessment of tetrafluoroethylene. NTP (1997) has conducted cancer bioassays for this chemical in F344 rats and B6C3F1 mice. There was clear evidence of carcinogenicity in male and female rats and male and female mice.

Groups of 60 male F344/N rats were exposed to tetrafluoroethylene at 0, 156, 312, or 625 ppm for 6 h/day, 5 days/week for 104 weeks (NTP 1997). A statistically significant increase in hepatocellular adenomas or carcinomas (4/50, 7/50, 15/50, and 8/50) and renal tubule adenoma or carcinoma (single sections 1/50, 0/50, 6/50, and 3/50; single and step sections 3/50, 5/50, 9/50, and 13/50) were found. The incidence of any of these tumors in male rats was 5/50, 7/50, 16/50, and 11/50 with increasing concentration.

Groups of 60 female rats were exposed to tetrafluoroethylene at 0, 312, 625, or 1,250 ppm for 6 h/day, 5 days/week for 104 weeks (NTP 1997). A statistically significant increase in hepatocellular adenoma or carcinoma (0/50, 7/50, 12/50, and 8/50), hepatic hemangiosarcoma (0/50, 0/50, 5/50, and 1/50), renal tubule adenoma or carcinoma (single sections 0/50, 3/50, 1/50, and 5/50; single and step sections 0/50, 3/50, 3/50, and 10/50), and mononuclear cell leukemia (16/50, 31/50, 23/50, and 36/50) was found. The incidence of any of these tumors in female rats was 16/50, 33/50, 32/50, and 41/50 with increasing concentration.

In the same study (NTP 1997), groups of 58 male and 58 female B6C3F1 mice were exposed to tetrafluoroethylene at 0, 312, 625, or 1,250 ppm for 95-96 weeks. In male mice, a statistically significant increase in the incidences of hepatic hemangioma or hemangiosarcoma (0/48, 26/48, 30/48, and 38/48), hepatocellular adenoma or carcinoma (26/48, 34/48, 39/48, and 35/48), and histiocytic sarcoma in all organs (0/48, 12/48, 7/48, and 7/48) was found. The incidence of any of these tumors in male mice was 24/48, 35/48, 47/48, and 44/48 with increasing concentration. In female mice, a statistically significant increase in the incidences of hepatic hemangioma or hemangiosarcoma (0/48, 31/48, 28/47, and 35/47), hepatocellular adenoma or carcinoma (17/48, 33/48, 29/47, and 28/47), and histiocytic sarcoma in all organs (1/48, 21/48, 19/47, and 18/48) was found. The incidence of any of these tumors in female mice was 17/48, 45/48, 45/48, and 44/48 with increasing concentration.

These data were used to derive an inhalation unit risk for tetrafluoroethylene using procedures consistent with EPA (1994, 2005) guidelines. The total cancer risk of any tumor is the value of interest; therefore, the data on the incidence of any tumor that was statistically significant was used. The derivation of the inhalation unit risk was calculated after conversion to continuous exposure (24 h/day and 7 days/week) as described in EPA (1994). Exposure in the bioassay in ppm was multiplied by 6 h/24 h and 5 days/7 days. The multi-stage model was used to calculate the lower 95% confidence limit for a 10% tumor response (BMCL10). If data from all concentrations did not provide an adequate fit, the highest concentration was omitted. The inhalation unit risk was calculated by dividing 0.1 by the $BMCL_{10}$. The calculated inhalation unit risks from the individual bioassays were 0.00598 $(ppm)^{-1}$ for male rats, 0.00798 $(ppm)^{-1}$ for

female rats, 0.0149 (ppm)-1 for male mice, and 0.0413 (ppm)-1 for female mice. The geometric mean of these values (0.013 $[ppm]^{-1}$ or 5.32×10^{-2} $[mg/m^3]^{-1}$) was used in the calculation of the carcinogenicity assessment as described in NRC (2001).

Calculations to estimate a concentration of tetrafluoroethylene that would cause a theoretical excess cancer risk of 10^{-4} are presented below:

$$\text{Risk of } 1 \times 10^{-4}\text{: } (1 \times 10^{-4} \text{ risk}) \div (5.32 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3)^{-1} = 1.88 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$$

To convert 1.88×10^{-3} mg/m^3 for a 70-year exposure (25,600 h) to a 24-h exposure:

$$\begin{aligned} \text{24-h exposure} &= \text{dose} \times 25{,}600 \text{ h} \\ &= (1.88 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3) \times 25{,}600 \\ &= 48.15 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

To account for uncertainty regarding the variability in the stage of the cancer process at which tetrafluoroethylene may act, a multistage factor of 6 is applied (Crump and Howe 1984):

$$(48.15 \text{ mg/m}^3) \div 6 = 8.0 \text{ mg/m}^3 \text{ (2.0 ppm)}$$

Therefore, on the basis of potential carcinogenicity of tetrafluoroethylene, an acceptable 24-h exposure would be 8 mg/m^3 (2.0 ppm). If the exposure is limited to a fraction of a 24-h period, the fractional exposure becomes 1/fraction × 24 h (NRC 1985).

$$\begin{aligned} \text{24-h exposure} &= 8.0 \text{ mg/m}^3 \text{ (2.0 ppm)} \\ \text{8-h exposure} &= 24 \text{ mg/m}^3 \text{ (5.9 ppm)} \\ \text{4-h exposure} &= 48 \text{ mg/m}^3 \text{ (12 ppm)} \\ \text{1-h exposure} &= 192 \text{ mg/m}^3 \text{ (47 ppm)} \\ \text{0.5-h exposure} &= 385 \text{ mg/m}^3 \text{ (94 ppm)} \end{aligned}$$

For 10-5 or 10-6 risk levels, the 10-4 values are reduced by 10-fold or 100-fold. The mechanism of action that leads to renal tumor formation may be attributed to renal tubule damage via the processing of the glutathione conjugate. Cell necrosis followed by constant regeneration of the epithelium in the kidney (increased cell proliferation) results in greater opportunity for error in DNA synthesis and mutation. The mechanism of action leading to neoplasms in the liver and other organs is unclear. No treatment-related lesions of the liver in rats or mice of either sex were found after 16-day or 13-week exposures to tetrafluoroethylene at 5,000 ppm for 6 h/day, 5 days/week, although hepatic weights were increased (NTP 1997). Because of the uncertainties inherent in assessing excess cancer risk following a single acute exposure of 8 h or less duration, the acute toxicity values were used to set the AEGL values for tetrafluoroethylene.

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=1779&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/tetrafluoroethylene_final_volume_19apr2015.pdf