IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.11. 1,1,1,2–Tetrafluoroethane (1998)

世界保健機関 国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部

2002

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2024改訂

目　　次

はじめに

１．要約　３

２．物質の同定、物理的・化学的特性　４

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　５

５．環境中における移行、分布および変換　５

６．環境中濃度とヒトへの暴露　６

７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　６

８．実験動物と *in vitro* 試験系に対する影響　７

９．ヒトへの影響　９

１０．実験室と自然界の他の生物への影響　９

１１．影響評価　９

１２．国際機関によるこれまでの評価　１０

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　１０

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　１１

REFERENCES　１１

APPENDIX１　SOURCE　DOCUMENT　１５

APPENDIX２　CICAD　PEER　REVIEW　１５

APPENDIX３　CICAD FINAL REVIEW BOARD　１６

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.11　　1,1,1,2-テトラフルオロエタン
（1,1,1,2-Tetrafluoroethane）

序言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html
を参照のこと

１．要 約

1,1,1,2-テトラフルオロエタンに関するこのCICADは、1995年に英国のHealth and Safety Executive（Standring et al.,1995）によって作成されたヒトの健康に関する懸念（主に職業上の懸念）に関するレビューに基づいている。ヒトの健康あるいは環境に及ぼす影響に関する追加情報は、ECETOC（1995）によって認定されている。1994年12月までに同定されたデータはこれらのレビューに網羅されている。これらのレビューが公表された後に同定された追加データについては、妥当なものとして採用されている。ピアレビューの性質および情報源文書の入手可能性に関する情報をAPPENDIX１に示す。また、CICADの情報についてはAPPENDIX２に示す。このCICADは、1997年11月26-28日に、ドイツのベルリンで開催されたFinal Review Board会議において、国際的な評価として暫定的に認められている。Final ReviewBoardの出席者リストをAPPENDIX３に示す。International Programme on Chemical Safety（IPCS,1998）が作成した1,1,1,2-テトラフルオロエタンの国際化学物質安全性カード（ICSC1281）もまた、原本のCICADに掲載されており、本訳中ではリンク先を示している。

1,1,1,2-テトラフルオロエタン（CAS no．811-97-2）は、hydrogen fluoride とtrichloroethyleneとを閉鎖系で反応させて生産されるガス状fluorocarbonの一種である。本剤は主として、比較的高い温度の冷却庫の冷却剤として、例えば、家庭用の冷蔵庫や自動車の空調などに用いられる。他の主な用途としては、プラスチックの吹き付け成型、特殊なクリーニングの溶剤、医療用吸入器のエアゾル用推進装置やハロンに代わる消化剤などに利用されている。

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの一般の人々や労働者への暴露に関する情報は殆ど確認されていない。英国における生産過程で労働者が本剤に暴露されることは非常に低く7 ppm（29.2 mg/m^3）を超える測定濃度はなかった。生産工場内での暴露測定データはなく、またそこで働く人々に関するデータもない。英国における現場の状況並びにジクロロトリフルオロエタン (HCFC123) への暴露に関する単一の研究からの類似データは、職場での1,1,1,2-テトラフルオロエタンへの暴露は通常低く（10 ppm[41.7 mg/m^3]未満）、短時間に暴露された場合でも、そのピークは数100 ppmまででであろうことを示している。

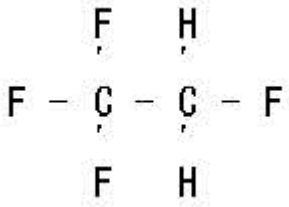
1,1,1,2-テトラフルオロエタンのヒトに及ぼす影響に関する情報は、たった一つの報告があるだけであり、入手し得るデータの殆どのものは、実験動物で得られたものである。1,1,1,2-テトラフルオロエタンの毒性は、比較的低い。40000 ppm（166800 mg/m^3）の1,1,1,2-テトラフルオロエタンをウサギに暴露した際、母親の体重増加に抑制が見られ、ラットを用いた発生毒性試験では、50000 ppm（208500 mg/m^3）の1,1,1,2-テトラフルオロエタンを母親に暴露した場合に胎児の発育に遅延が見られている。他の毒性試験では、10000 ppm（41700 mg/m^3）の濃度まで暴露しても何ら毒性兆候は見られていない。発がん性については、50000 ppm (208500 mg/m^3) 暴露後Leydig細胞の腺腫発生率が増加したという一例があるだけであり、これまでのところ実施された1,1,1,2-テトラフルオロエタンに遺伝毒性があるという報告はない。

1,1,1,2-テトラフルオロエタンが水棲生物に対して低い毒性を示すこと、また、本剤の揮発性が高いという事実を含め、水棲生物に対するリスクは殆どないと思われる。

モデル化によって、環境影響の評価も試みられている。最近の観測では、主に、過去10年間の排出の結果として、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの大気濃度が急激に増加していることが示されている。モデリングでは、オゾン破壊係数の係数が有意でなく、地球の温暖化係数が重要であり、酸性化係数は無視できる程度であることが示されている。

２． 物質の同定、物理的･化学的特性

1,1,1,2-テトラフルオロエタンは（CAS番号811-97-2；$C_2H_2F_4$：1,2,2,2-テトラフルオロエタン、HFC134a、HFA134a、HCFC134a）はかすかなエーテル様の臭いを発するガス状のフッ素化合物である。アルコール類、エステル類および塩素系の溶媒に可溶であるが、水にはほんの僅かしか溶けない。沸点は-26℃で、蒸気圧は25℃で630 kPaである。他の特性については、国際化学物質安全性カード（International Chemical Safety Card）に示されている。1,1,1,2-テトラフルオロエタン1 ppmは4.17 mg/m^{3}に相当する（25℃）。1,1,1,2-テトラフルオロエタンの構造式は下記の通りである。



３． 分析方法

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの暴露をモニターするには、安全衛生局(1995)で承認された手法（非公開）の分析法が用いられている。大気サンプルは、拡散法によりSpherocarb上に拡散的に収集され、フレームイオン化検出器(FID)を取り付けたガスクロマトグラフへの熱脱着によって分析される。拡散法取り込み速度は、毎分1.2 ng/ppmと報告されており、本法は30分～480分の暴露時間で0.1ppmまで検証されている。[1] Anasorb CMSにポンプでサンプリングし、溶媒を脱着し、FIDを取り付けたガスクロマトグラフで分析する方法も検証されている（Griffiths、1998）。Miran型赤外モニター (Quantitech Ltd)[2] およびInnova 1312型光音響モニター (CBISS)[3] どちらも、大気中に存在するサブppm濃度までの1,1,1,2-テトラフルオロエタンの測定に使用できる。

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの職業的暴露に対する生物学的モニタリングに関しては報告がない。しかしながら、他のハロゲン化アルキルとの類推により、気道部位あるいは尿中の1,1,1,2-テトラフルオロエタン分析に基づく生物学的モニタリング法を開発することは可能であろう（Woollenら、1990、1992）。さらに、医療用吸入器での使用に関する研究により、1,1,1,2-テトラフルオロエタンが血液サンプルで測定できることが明らかになった。2分間のサンプリングでは、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの濃度は、200-700 ng/mlであり、この値は、12分後では、急激に減少していた（Donnellら、1995）。

[1] ICI 研究所 The Heath, Runcorn,UKからの私信による。

[2] 第３ユニット、Old Wolverton Road,Old Wolverton, Milton Keynes,UK MK12 5NP

[3] 5-11 Coronation Drive,Bromborough, Wirrel,UK L62 3LF

４.ヒトおよび環境中への暴露源

1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、フッ化水素とトリフルオロエチレンを密封条件下で反応させて製造する。液化ガスとして得られ、種々の圧力コンテナーで供給される。1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、主として家庭用の冷蔵庫あるいは車のエアコンなどの”高温”冷媒として使用されている。他の用途としては、プラスチックの発砲、特殊なクリーニング用の溶剤、医療用吸入器のエアロゾル噴射剤、ハロンに代わる消化剤などが考えられる。

1990年から1995年の間に世界における1,1,1,2-テトラフルオロエタンの生産量は、年間で0.2から73.8キロトンに増えており、同時期における本剤の年間放出量は、0.1から20.3キロトンに増加していると見積もられている（AFEAS、1996）。

５． 環境中における移行、分布および変換

1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、殆ど大気に分散されると予想される。液体状のものは、蒸発し、その半減期は数日から2、3週間である。1,1,1,2-テトラフルオロエタンが生物相に蓄積したり（log K_{ow} 約1.06）、土壌あるいは堆積物に吸収したり(Log Koc 約1.5）することはまず考えられない。2020年の100-200 ppt (0.4-0.8 μg/m^3) という大気濃度予測に基づいて、雲の水分中の大気平衡濃度は0.2 pptと推定されている（McCulloch,1993）。大気の半減期が長いため、地球規模では多少均一に分布する結果となる（Franklin,1993）。

対流圏における1,1,1,2-テトラフルオロエタンの推定寿命は14.6年であり（IPCC、1995）、分解はヒドロキシルラジカル（OH）によって開始される。理論的には、1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、テトラフルオロエタンの大気中での分解によって生じるCF_3O_Xを通してオゾン層破壊に関与する可能性がある。しかし、この寄与は、最近の研究では重要ではないと推定されている（Koら、1994;Ravishankaraら、1994）。

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの100年間に渡る地球温暖化係数（二酸化炭素に対する）は、1,1,1,2-テトラフルオロエタンが主な代替品であるCFC-11は3800、CFC-12は8100であるのに対し、1300と推定されている（IPCS、1995）。Franklin（1993）は、1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、2010－2020年までに、大気中の背景濃度が体積で100 ppt (0.4 μg/m^3）に達し、大気中に存在するすべての人為的温室効果ガスによる放射強制力の約0.3%にしか関与しないと推定している。

ヒドロキシルラジカルは1,1,1,2-テトラフルオロエタンを分解してCF_3CHFOラジカルを形成し、酸素と反応してトリフルオロアセチルフッ化物（CF_3COF）を生成するか、切断を受けてフッ化ホルミル（HCOF）とCF_3ラジカルを生成し、最終的には、フッ化カルボニル（COF_2）およびフッ化水素（HF）に変換する。モデリング研究では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの40%が、前者の過程によって分解され、60%が後者の過程で分解されることを予測されている（Franklin,1993）。最近の研究では、フッ化トリフルオロアセチルの収率は、以前に想定されていた40%ではなく7-20%の範囲であることが示唆されている（Wallingtonら、1996）。

酸のフッ化物（CF_3COF、HCOF、およびCOF_2）の主な命運に、雲の水分に取り込みと、トリフルオロ酢酸、ギ酸、二酸化炭素およびフッ化水素への加水分解である。海面または陸地の表層への乾式堆積は限られた範囲で発生する可能性があり、その後に加水分解が続く（AFEAS,1992,1993）。

分解産物の環境中のフッ化物や酸性雨に対する影響は殆どないと予想される（WMO、1989：Franklin、1993）。

トリフルオロ酢酸の既知の天然源はない。しかしながら、最近の研究（Frankら、1996）によれば、欧州やイスラエルで雨水や地表水中のトリフルオロ酢酸が、1,1,1,2-テトラフルオロエタンやその他のクロロフルオロカーボン代替品の大気中での分解では説明できない程高いレベルで検出されている。このトリフルオロ酢酸の起源については、現在説明されてはいないが、天然起源である可能性は否定できない。上記と同じ排出量と大気中分解の仮定を使用すると（Franklin、1993）、トリフルオロ酢酸の雨水中での沈着量は、年間45キロトン(2010－2020年)であり、世界の降水量の平均濃度は0.1 μg/Lである。トリフルオロ酢酸は、水環境中に分布する可能性がある。即ち、海水の上層部に蓄積すると仮定すると、1,1,1,2-テトラフルオロエタンは分解される100キロトンごとに、1.5 ng/Lの濃度増加が予想される。

実験室での試験では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの顕著な分解は、活性化された汚泥物中（Tobeta,1989）、あるいは、好気性細菌 Methylosimus trichosporium（DeFlaunら、1992）によっても示されていない。トリフルオロ酢酸は無酸素条件下で、トリフルオロメタン、無機フッ化物、メタン、および二酸化炭素に分解される可能性がある（Visscherら、1994）。

6. 環境中の濃度およびヒトの暴露

6.1 環境中の濃度

1995年、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの平均大気濃度は約2 ppt (8.3 ng/m^3) であった。即ち、1994年から1995年にかけて測定された濃度は大幅に増加し、1994年の初めの0.3 ppt（1.3 ng/m^3）から、1995年後には、1.2-3.4 ppt（5.0-14.2 ng/m^3）の範囲に上昇した（Montzkaら、1996）。測定は、カナダ内陸、米国大陸、ハワイ、米国サモア、および、タスマニアあるいは太平洋や大西洋の海域で行われた。

6.2 ヒト暴露

1,1,1,2-テトラフルオロエタンへの一般の人々の潜在的な暴露に関する情報は確認されておらず、職業的な暴露に関するデータのみに限定されている。英国近代工場での生産過程で、作業員が暴露される量は極めて低く、7 ppm（29.2 mg/m^3）を超える測定濃度はなかった（Standringら、1995）。製造業での使用による暴露測定は行われておらず、フィールドサービス担当者の暴露に関するデータもない。本総説を書く時点では、英国にはメーカーが1社しかなかったが、近い将来他の生産施設が稼働することが想定されている。英国の状況とジクロロトリフルオロエタン（HCFC123）への暴露に関する一つの研究（Standringら、1995）からの類似データによれば、通常、暴露量は低く（すなわち、12時間加重平均で、10 ppm (41.7 mg/m^3）未満)、最大数百ppmの短期的なピーク暴露を伴うことがある（H.Sibley、年代不明）。

7. 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

〔^{18}F〕1,1,1,2-テトラフルオロエタンの単回吸入時における排出および体内分布について、ボランティアの小グループで、全身ガンマ法による測定が行われた（Pikeら、1995）。分布は広範囲にわたったが、排出は早く、基本的には、6時間で完結した（半減期、約1.5-4時間）。尿中での放射能の排出については、すべての被検者ではな

く一部の被検者で観察され、蓄積するという証拠は得られなかった。

4人のボランティアからなる1グループは、医療機器の噴射剤としての使用の調査において、1,1,1,2-テトラフルオロエタンを10分間で16回吸入（総量1200 mg）した（Monteら、1994）。尿サンプルを24時間にわたり採取し、トリフルオロ酢酸について、^{19}F核磁気共鳴分光法（検出感度10 ng/ml）を用いて分析した。トリフルオロ酢酸の尿中量は、検出限界以下から1,1,1,2-テトラフルオロエタン投与量の0.0004%の範囲にあった。本法によれば、尿中に1,1,1,2-テトラフルオロエタンの他のフッ素化生産物は検出されなかった。

ラットを用いた2つの吸入試験では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンはほんの僅かしか吸収されず（Ellisら、1991）、排出は早く、無変化のままの1,1,1,2-テトラフルオロエタンが呼気として排出された（Finchら、1995）。殆ど代謝は見られず、主な尿中の代謝物は二酸化炭素およびトリフルオロ酢酸であった。特定の臓器に1,1,1,2-テトラフルオロエタンが有意に蓄積することはなかった。

８． 実験動物と*in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回暴露

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの急性毒性は低い。ラットに致死量567000 ppm (2.36 × 10^6 mg/m^3）を約4時間暴露した場合が報告されている。81000 ppm (337770 mg/m^3）では、何ら影響が認められなかった（Kennedy、1979a；ECETOC、1995より引用）。200000 ppm (834000 mg/m^3)以上の濃度では、ラットに対して、1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、中枢神経系を抑制した[1]。他の動物種でも、麻酔効果は観察されている。無影響量40000 ppm (166800 mg/m^3）の1,1,1,2-テトラフルオロエタンに暴露された犬で、外因性アドレナリンに対する心臓感作（心臓の感受性の増加）が観察されている（Hardyら、1991）。

[1]フルオロカーボン代替法試験計画、Toulouse国際毒性フォーラム、１９８９年９月；P. Standring (1993)からの私信による。

8.2 吸入および感作

刺激あるいは感作試験は確認されなかった。

8.3 短期暴露

典型的な短期反復暴露毒性試験からの情報は確認されなかった。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

雌雄のラットを用い、1,1,1,2-テトラフルオロエタンに最大50000 ppm (208500 mg/m^3）の濃度で13週間暴露した吸入試験で、何ら有意的な毒性学的影響は観察されなかった(Hext、1989;Collinsら、1995)。

8.4.2　慢性暴露および発がん性

現行のプロトコールに従って行われた研究では、Wistar系のAlderley Parkラットの雄85匹および雌85匹を、0（空気のみ）, 2500, 10000あるいは50000 ppm (0, 10425, 41700あるいは 208500 mg/m^3）の1,1,1,2-テトラフルオロエタンに1日6時間、週5日、2年間暴露した（Hext Parr-Dobrzanski、1993、Collinsら、1995）。死亡率は低く、暴露群は対照群と同様であった。途中で屠殺（52週）した群には、暴露に関連する病理学的変化は認められなかった。期間満了後では、精巣にLeydig（睾丸間質）細胞の過形成並びに良性Leydig細胞腺腫の出現率が増加した。主に、期間満了時に生き残った動物については、精巣の顕微鏡観察を実施している。対照群の2500, 10000および50000 ppm (0, 10425, 41700あるいは208500 mg/m^3）群でのLeydig細胞の過形成の出現率は、それぞれ、27/85, 25/79, 31/85,および40/85（32, 32, 36,および47%）であり、Leydig細胞腺腫では、それぞれ、9/85, 7/79, 12/85および23/85（11, 9, 14および27%）であった。このような腫瘍を持つ殆どの動物に過形成が観察されている。1,1,1,2-テトラフルオロエタン50000 ppm (208500 mg/m^3）では、Leydig細胞腺腫の出現率は対照群よりも有意に（$p<0.05$）増加した。10000 ppm (41700 mg/m^3) 投与群でのLeydig細胞腺腫および過形成の出現率は、この実験室で観察されてきた対照背景レベル以内に留まっている。この腫瘍のバックグランド発生率は、1985～1995年で、4－19%の間であった。本実験における無影響レベル（NOEL）は、10000 ppm (41700 mg/m^3)と考えられる。

他の試験はあまり厳密には行われていないが、ラットでは最大50000 ppm (208500 mg/m^3)、マウスでは最大75000 ppm (312750 mg/m^3)の濃度で、1,1,1,2−テトラフルオロエタンを2年間吸入暴露させた研究（1日1時間、鼻のみの暴露）（Alexanderら,1995a）や、同様にデザインされた犬を用いた120000 ppm (500400 mg/m^3)の1,1,1,2−テトラフルオロエタンに1年間暴露した（Alexanderら、1995b）研究において、暴露に関連した腫瘍性または非腫瘍性の影響は認められていない。

8.5　遺伝毒性および関連試験

1,1,1,2- テトラフルオロエタンの遺伝毒性の可能性は、いくつかのかなりよく実施された研究で（細菌を用いる変異原性試験（Ames試験）、哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*細胞遺伝学的試験、*in vivo*染色体異常試験、小核試験、*in vivo*不定期DNA合成(UDS)試験および優性致死試験など）調査されている。1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、これらいずれの試験でも陰性であった（AndersonおよびRichardson、1979：Hodgeら、1989;Callanderおよび Priestley、1990：Mackay、1990;Trueman、1990；Collinsら、1995）。

8.6　生殖および発生毒性

ラットを用い、1,1,1,2-テトラフルオロエタンを0, 2500, 10000あるいは50000 ppm (0、10425、41700、あるいは208500 mg/m^3)、1日1時間、配偶子形成時、交配時、および交配後に暴露した実験では、暴露に関連した影響は見られなかった（Alexanderら、1996）。優性致死試験では、雄ラットの生殖能力に影響を及ぼさなかった（Hodgeら、1979）。ラットを用いた標準的な発生毒性試験では、母体に1,1,1,2-テトラフルオロエタン50000 ppm (208500 mg/m^3)を暴露した際に、胎仔育成の遅延（胎仔の平均体重の減少、指の骨形成の遅延）が観察された。10000 ppm (41700 mg/m^3)で有意な暴露関連の影響は観察されなかった（Hodgeら、1980）。ウサギでは、母体の体重増加を抑制する濃度である40000ppm (166800 mg/m^3)までのレベルで1,1,1,2-テトラフルオロエタンに暴露させたラットでは、それ以外の影響は見られなかった（Wickramaratne、

1989；Colilinsら、1995）。ウサギを用いた研究では、暴露中に30%の減少が認められたが、その後は回復により、対照群と比較して体重が3%減少した。

8.7　免疫学的並びに神経学的影響

入手可能な証拠によれば、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの長期暴露に関連した特異的な免疫学的あるいは神経学的影響は確認されなかった。

９．ヒトへの影響

定量吸入器の噴射剤としての1,1,1,2-テトラフルオロエタンの使用に関する調査から得られるデータは限られている（Donnellら、1995）。ボランティアは約10分以内に1,1,1,2-テトラフルオロエタンを最大16回呼吸した。この試験では、血圧および心拍リズム、限られた血液生化学検査、および肺機能検査が含まれていた。異常は認められず、毒性を示唆する臨床症状も認められなかった。

１０．　実験室と自然界の他の生物への影響

1,1,1,2-テトラフルオロエタンは、細菌Pseudomonas putidaの増殖に影響を及ぼさなかった（6-h EC_{50} 730 mg/L以上）（ColemanおよびThompson,1990）。淡水生物に対する急性毒性は低い（Daphnia magna（ミジンコ）では48-h EC_{50}が980 mg/L；ニジマスOncorhynchus mykissでは、96-h LC_{50}が450 mg/L）（StewartおよびThompson、1990;Thompson、1990）。これらの実験で用いられた水中での高い濃度は、人為的に保たれたものである。環境中では、水相から、速やかに大気中に移行するであろう。研究で用いられた高濃度の状態は、水面上の大気が完全に1,1,1,2-テトラフルオロエタンであると仮定した場合のみ到達し得る濃度である。その他の水棲あるいは陸棲の生物に対する1,1,1,2-テトラフルオロエタンの毒性に関する追加データは確認されていない。

１１．影響評価

11.1　健康影響の評価

11.1.1　有害性の特定および用量依存性の評価

1,1,1,2-テトラフルオロエタンのヒトに対する影響に関する情報は、一つの報告に限定されており、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの毒性に関する入手可能なデータは、動物実験で実施された研究から得られたものが大部分である。1,1,1,2-テトラフルオロエタンの毒性は比較的低い。この化学物質は、気体であり、本質的には非反応性であるように思われ、刺激物あるいは感作物質である可能性は低いが、適切な研究は確認されなかった。発生毒性試験では、1,1,1,2-テトラフルオロエタン40000 ppm (166800 mg/m^3）に暴露されたウサギの母体の体重増加の減少と、また1,1,1,2-テトラフルオロエタン50000 ppm (208500 mg/m^3）に暴露されたラットの母親における胎児の発生に遅延が認められている。しかし、他の毒性研究では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンに10000 ppm (41700 mg/m^3)まで暴露しても、健康障害は観察されてはいない。

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの発がん性に関する確固たる証拠はあまりない。Wistar系のラットを、非常に高濃度の1,1,1,2-テトラフルオロエタン50000 ppm（208500 mg/m^3）に2年間に暴露させた場合、良性のLeydig細胞腺腫の発生率の統計

的に有意な暴露関連の増加が認められた。しかしながら、このような腺腫の出現は、本動物系のみならず、他のラット系でも、自然発生的に認められており、現在までに実施された研究では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンには遺伝毒性的な所見は得られていない。

11.1.2　　1,1,1,2-テトラフルオロエタンの指針値設定基準

入手し得たデータに基づけば、1,1,1,2-テトラフルオロロエタン10000 ppm (41700 mg/m^3）に暴露した場合、実験動物に対して何らの毒性影響は認められなかった。従って、この値は、適切な不確定要素を適用しても、また直接的にも、有害性の特性を決定するための基礎となり得る。この両者のアプローチの例を次項11.1.3に示す。

11.1.3　試料のリスク特性

例として選択されたシナリオは、英国内での職業環境であり、現在の使用条件下、短時間に暴露される最大数100 ppmの短期的なピーク暴露を伴うことがあるが、1,1,1,2-テトラフルオロエタンへの職業的に暴露される予測量（8または12時間の時間加重平均）は10 ppm（41.7 mg/m^3）近辺である。この濃度は動物実験から得られたNOAEL10000 ppm (41700 mg/m^3）と比べて、1~3オーダも低い。しかしながら、英国における職業環境暴露に関するデータには限度があり、他の国々での暴露条件を予測することは困難である。

英国では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの健康に基準をおいた職業暴露限界が1000 ppm (4170 mg/m^3)（8時間の時間加重平均）に設定されている。これは、NOAEL10000ppm (41700mg/m^3）を不確定係数 10で除した値に相当する。

11．2　　環境影響の評価

1,1,1,2-テトラフルオロエタンが試験したいくつかの水棲生物に低い毒性を示したこと、および、本剤が高い揮発性をもつことから、水棲生物に対しては、殆どリスクはないものと思われる。

大気の影響はモデルを用いて評価されてきた。最近の観察では、1,1,1,2-テトラフルオロエタンの大気中の濃度が急激に増加しており、それは、過去10年間にわたる放出の結果であることが示されている。モデリングによれば、オゾン破壊係数は有意ではなく、地球の温暖化係数が重要であり、酸性化係数は無視できる程度であることが示されている。

１２．　国際機関によるこれまでの評価

1,1,1,2-テトラフルオロエタンの国際機関によるこれまでの評価は、特定されていない。国際的なハザード分類およびラベリングに関する情報は、国際化学物質安全性カード（International Chemical Safety Card）に収められている。

１３．　ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトの健康に対する有害性については、予防･防止手段および適切な応急処理法と共に、国際化学物質安全性カード（International Chemical Safety Card ）に示されている。

13.1　健康障害

1,1,1,2-テトラフルオロエタンは本来毒性もなく、また引火性もない。しかし、急激に液化ガスが噴出するような場合には凍傷を起こす可能性がある。

13.2　医師への注意

対症療法と支持療法を行う。暴露後には、アドレナリンあるいはその類似対症薬の投与は、心臓の不整脈を引き起こし、その後の心停止の可能性があるため、避ける必要がある。

13.3　漏洩

1,1,1,2-テトラフルオロエタンをこぼした場合には、緊急対処に当たる者は,適切な防毒着およびマスクを着用する必要がある。蒸気は空気よりも重いため、下方に沈み貯まる性質があり、酸欠となる恐れがあるからである。その現場に入る前には、常に酸素量を確かめる必要がある。

１４．現行の規則、ガイドラインおよび基準

各国の規制、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度（International Resister of Potentially Toxic Chemicals,IRPTC）の法的ファイルに示されており、ジュネーブのUNEP Chemicals(IRPTC) から入手可能である。

CICAD原著には1,1,1,2-Tetrafluorethaneの国際化学物質安全性カードが添付されているが、https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい.

REFERENCES

AFEAS (1992) Proceedings of the AFEAS workshop: Atmospheric wet and dry deposition of carbonyl and haloacetyl halides. Brussels, 22 September 1992. Washington, DC, Alternative Fluorocarbons Environmental Acceptability Study.

AFEAS (1993) Proceedings of the STEP-HALOCSIDE/AFEAS workshop on kinetics and mechanisms for the reactions of halogenated organic compounds in the troposphere. Dublin, 23-25 March 1993. Washington, DC, Alternative Fluorocarbons Environmental Acceptability Study.

AFEAS (1996) Production, sales and atmospheric emissions of fluorocarbons through 1995. Washington, DC, Alternative Fluorocarbons Environmental Acceptability Study.

Alexander D, Libretto S, Chevalier H-J, Imamura T, Pappritz G, Wilson J (1995a) HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): lack of oncogenicity in rodents after inhalation. Human and experimental toxicology, 14 706-714.

Alexander D, Mortimer E, Dines G, Libretto S, Mallett D (1995b) One year study in dogs of the toxicity of HFA-134a by inhalation. inhalation toxicology, 7: 1153-1162.

Alexander D, Libretto S, Adams M, Hughes E, Bannerman M (1996) HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. Human and experimental toxicology, 15: 508-517.

Anderson D, Richardson C (1979) Arcton 134a: a cytogenetic study in the rat. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No CTL/P/444, unpublished).

Callander R, Priestley K (1990) HFC 134a - An evaluation using the Salmonella mutagenicity assay. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/2422, unpublished).

Coleman C, Thompson R (1990) HFC 134a. Determination of the acute toxicity to Pseudomonas putida. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. BL3980/B, unpublished).

Collins M, Rusch G, Sato F, Hext P, Millischer R (1995) 1,1,1,2- Tetrafluoroethane repeat exposure inhalation toxicity in the rat, developmental toxicity in the rabbit and genotoxicity in vitro and in vivo. Fundamental and applied toxicology, 25: 271-280

DeFlaun M, Ensley B, Steffan R (1992) Biological oxidation of hydrochlorfluorocarbons (HCFC's) by a methanotrophic bacterium. Bio/Technology, 10(12): 1576-1578.

Donnell D Harrison L, Ward S, Klinger N, Ekholm B, Cooper K, Porietis I, McEwen J (1995) Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134a from a pressurized metered dose inhaler. Journal of clinical pharmacology, 48: 473-477.

ECETOC (1995) 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HCF-134a), Brussels European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 31).

Ellis M, Gowans L, Green T (1991) Hydrofluorocarbon 134a: Pharmacokinetics and metabolism in rats following a single exposure by inhalation Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No CTL/R/1090, unpublished).

Ellis M, Gowans L, Green T. Tanner R (1993) Metabolic fate and disposition of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HCF 134a) in rat following a single exposure by inhalation. Xenobiotica, 23(7) 719-729.

Finch J, Dadey E, Smith S, Harrison L, Digenis G (1995) Dynamic monitoring of total-body absorption by ^{19}F NMR spectroscopy: one hour ventilation of HFA 134a in male and female rats, Magnetic resonance in medicine, 33: 409-413.

Frank H, Klein A, Renschen D (1996) Environmental trifluoroacetate. Nature, 382 34.

Franklin J (1993) The atmospheric degradation and impact of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (Hydrofluorocarbon 134a), Chemosphere, 27(8): 1565-1601.

Griffiths JR (1998) Measurement of airborne 1,1,1,2-tetrafluoroethane. Health and Safety Executive (IR/L/SP/97/08)

Hardy C, Sharman I, Clark G (1991) Assessment of cardiac sensitisation potential in dogs. Comparison of HFA 134a and A12. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/C/2521, unpublished).

Health and Safety Executive (1995) Methods for determination of hazardous substances: MDHS 72. Volatile organic chemicals in air. London, HMSO.

Hext P (1989) HFC 134a: 90-day inhalation toxicity study in the rat. Alderley, Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/2466, unpublished).

Hext P, Parr-Dobrzanski R (1993) HFC 134a: 2-year inhalation toxicity study in the rat. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/3841, unpublished).

Hodge M, Anderson D, Bennett I, Weight T (1979) Arcton 134a: Dominant lethal study in the mouse. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/R/437, unpublished).

Hodge M, Kilmartin M, Riley R, Weight T, Wilson J (1980) Arcton 134a: Teratogenicity study in the rat, Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/417, unpublished).

IPCC (1995) Climate change 1995. The science of climate change. Contribution of group 1 to the Second Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Geneva, World Meteorological Organization/United Nations Environment Programme.

IPCS (1998) International Chemical Safety Card - 1,1,1,2-Tetrafluoroethane Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 1281).

Ko M, Sze N, Rodriguez J, Weisenstein D, Heisey C, Wayne R, Biggs P, Canosa-Mas C, Sidebottom H, Treacy J (1994) CF^3 chemistry: Potential implications for stratospheric ozone. Geophysics research letters, 21(2): 101-104.

Longstaff E, Robinson M, Bradbrook C, Styles J, Purchase I (1984) Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons assessment by short-term in vitro tests and chronic exposure to rats. Toxicology and applied pharmacology, 72: 15-31

Mackay J (1990) HFC 134a An evaluation in the in vitro cytogenetic assay in human lymphocytes, Alderley Park, Cheshire, 1Ci Central Toxicology Laboratory (Report No CTUP/2977, unpublished).

McCulloch A (1993) [German Federal Government Responsibility for the future - ways to

sustainable management of substances and waste flows. Intermediate report of the Enquete Commission "Protection of man and the environment. Valuation criteria and perspectives for environmentally friendly substance cycling in industrialised society" to the 12th German Bundestag.] Bonn, Bundesrepublik Deutschland Economica Verlag (in German).

Monte S, Ismail I, Mallett D, Matthews C, Tanner R (1994) The minimal metabolism of inhaled 1,1,1,2-tetrafluoroethane to trifluoroacetic acid in man as determined by high sensitivity nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine samples. Journal of pharmacology and biomedical analysis, 12(12): 1489,-1493.

Montzka S, Butler J, Myers R, Thompson T, Swanson T, Clarke A, Lock L, Elkins J (1996) Decline in the tropospheric abundance of halogen from halocarbons: implications for stratospheric ozone depletion. Science, 272: 1318-1322.

Müller W, Hofmann T (1989) CFC 134a micronucleus test in male and female NMRI mice after inhalation. Frankfurt, Hoechst Laboratories (Report No. 89.0115, unpublished).

Pike V, Aigbirhio F, Freemantle C, Page B, Rhodes C, Waters S, Jones T, Olsson P, Ventresca G, Tanner R, Hayes M, Hughes J (1995) Disposition of inhaled 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a) in healthy subjects and in patients with chronic airflow limitation. Drug metabolism and disposition, 23(8): 832-839

Ravishankara A. Turnipseed A, Jensen N, Barone S, Mills M, Howard C, Solomon S (1994) Do hydrofluorocarbons deplete stratospheric ozone? Science, 263: 71-75.

Sibley H (undated) A study for determining refrigerant exposure levels while servicing an HCFC-123 centrifugal chiller. Syracuse, NY, Carrier Corporation (internal paper).

Standring P, Maidiment S, Ogunbiyi A, Groves J. Cocker J (1995) 1,1,1,2-Tetrafluoroethane; Criteria document for an occupational exposure limit. Sudbury, Suffolk, Health and Safety Executive, HSE Books (ISBN 0 7176 0947 2).

Stewart K, Thompson R (1990) HFC 134a: Determination of the acute toxicity to Daphnia magna. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No BL3908/B, unpublished).

Thompson R (1990) HFC 134a: Determination off the acute toxicity to rainbow trout (Salmo gairdneri). Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. BL4035/B, unpublished).

Tobeta V (1989) Test of biodegradability of HFC 134a by microorganisms Fukuoka, Kurume Research Laboratories (Report No. 11598, unpublished)

Trueman R (1990) HFC 134a: Assessment for the induction of unscheduled DNA syntheses in rat hepatocytes in vivo, Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/2550, unpublished).

Visseher PT, Culbertson CW, Oremland RS (1994) Degradation of trifluoroacetate in oxic and

anoxic sediments Nature, 369(6483): 729-731.

Wallington T, Hurley M, Fracheboud J, Orlando J, Tyndall G, Sehested J, Mogelberg T, Nielsen O (1996) Role of excited CF_3CFHO radicals in the atmospheric chemistry of HCF-134a. Journal of physical chemistry, 100: 18116-18122.

Wickramaratne G (1989) HFC 134a: Teratogenicity inhalation study in the rabbit. Alderley Park, Cheshire, ICI Central Toxicology Laboratory (Report No CTL/P/2504, unpublished).

WMO (1989) Scientific assessment of stratospheric ozone: 1989. Geneva, World Meteorological Organization (Global Ozone Research and Monitoring Project, Report No 20).

Woollen B, Guest E. Howe W, Marsh J, Wilson H, Auton T, Blaine P (1990) Human inhalation pharmacokinetics of 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane(FC113). International archives of occupational and environmental health, 64(5): 383-387.

Woollen B, Marsh J, Mahler J, Auton T, Makepeace D, Cocker J. Blaine P (1992) Human inhalation pharmacokinetics of chlorodifluoromethane (HFA22) International archives of occupational and environmental health, 64(5): 383-387.

APPENDIX 1 - SOURCE DOCUMENT

Standring et al. (1995)

The draft report entitled 1,1,1,2-Tetrafluoroethane, Criteria document for an occupational exposure limit (prepared by P. Standring, S. Maidment, A. Ogunbiyi, J. Groves, and J. Cocker) was initially reviewed internally by a group of approximately 10 Health and Safety Executive experts (mainly toxicologists, but also experts in other relevant disciplines, such as epidemiology and occupational hygiene). The toxicology section of the amended draft was then reviewed by toxicologists from the United Kingdom Department of Health. Subsequently, the entire criteria document was reviewed by a tripartite advisory committee to the United Kingdom Health and Safety Commission, the Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals (WATCH). This committee is composed of experts in toxicology and occupational health and hygiene from industry, trade unions, and academia.

Members of the WATCH committee at the time of the peer review were Mr S. Bailey, Independent Consultant; Professor J, Bridges, University of Surrey; Dr I. Guest, Chemical Industries Association; Dr A. Hay, Trade Unions Congress; Dr L. Levy, Institute of Occupational Hygiene, Birmingham; Dr M. Molyneux, Chemical Industries Association; Mr A. Moses, Chemical Industries Association; Dr R. Owen, Trade Unions Congress; and Mr J. Sanderson, Independent Consultant.

APPENDIX 2 - CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 1,1,1,2-tetrafluoroethane was sent for review to institutions and

organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

Department of Health, London, United Kingdom

Department of Public Health, Albert Szent-Gyorgyi University Medical School, Szeged, Hungary

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Brussels, Belgium

Health Canada, Ottawa, Canada

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Ministry of Health and Welfare, International Affairs Division, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences)

United States Environmental Protection Agency (Office of Pollution Prevention and Toxics, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; Office of Drinking Water)

APPENDIX 3 - CICAD FINAL REVIEW BOARD

Berlin, Germany, 26-28 November 1997

Members

Dr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Dr R.F Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany (Chairperson)

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover,
Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa,
Ontario, Canada (Rapporteur)

Dr K. Paksy, Department of Reproductive Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr. J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tok yo, Japan

Prof. S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria

University, Alexandria, Egypt (Vice-Chairperson)

Dr M. Wallen National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Ms D Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams-Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler -Skylakakis, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zuer Pruefung gesundheitsschaedlicher Arbeitisstoffe, GSF-Institut fuer Toxikologie, Neutherberg, Oberschleissheim, Germany

Observers

Mrs B. Dinham,1 The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Mart, Germany (representing ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R Green,1 International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,1 European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra,
Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob, 1 DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic

Co -operation and Development, Paris, France

Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Gen eva, Switzerland

Mr A, Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland