IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.23　2,2-Dichloro-1,1,1-Trifluoroethane (HCFC-123) (2000)

2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2005

目 次

序 言
1. 要 約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 6
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 7
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 8
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 9
6.1 環境中の濃度 ---- 9
6.2 ヒトの暴露量 ---- 9
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 11
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 13
8.1 単回暴露 ---- 13
8.2 刺激と感作 ---- 14
8.3 短期暴露 ---- 14
8.4 長期暴露 ---- 15
8.4.1 準長期暴露 ---- 15
8.4.2 長期暴露と発がん性 ---- 15
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 17
8.6 生殖・発生毒性 ---- 19
9. ヒトへの影響 ---- 23
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 24
11. 影響評価 ---- 26
11.1 健康への影響評価 ---- 26
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 26
11.1.2 耐容摂取量・指針値の設定基準 ---- 29
11.1.3 リスクの総合判定例 ---- 30
11.2 環境への影響評価 ---- 30
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 31

参考文献 ---- 32

添付資料 1 原資料 ---- 41
添付資料 2 CICAD ピアレビュー ---- 43
添付資料 3 CICAD 最終検討委員会 ---- 44

添付資料 4　国際化学物質安全性カード
2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン(ICSC1343)-------- 47

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No23. 2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン
(2,2-Dichloro-1,1,1-Trifluoroethane)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要 約

本 CICAD は、主として、2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン(2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane, HCFC-123)の職業衛生および環境への影響評価について、オーストラリア連邦政府下の Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)によってまとめられ、1996 年 3 月(NICNAS, 1996)および 1999 年 7 月(NICNAS, 1999)に公表されたものに基づいて作成された。NICNAS による報告書が完成されてから入手可能となった関連情報、あるいは、1999 年 8 月に至るまでの数種のオンラインによるデータベースの総合的検索によって確認された情報も評価され含められている。本 CICAD は、環境保健クライテリア(Environmental Health Criteria)モノグラフ 139(IPCS, 1992)の HCFC-123 に関するレビユーに、新たな重要データを加えた最新版である。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料 1 に示した。本 CICAD のピアレビューに関する情報は、添付資料 2 に示してある。本 CICAD は、1999 年 11 月 21～24 日にオーストラリアのシドニーで開催された最終検討委員会(Final Review Board)の会議で、公表の承認を得ている。その会議に出席したメンバーを添付資料 3 に示す。IPCS によって作成された 2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 1343)を添付資料 4 として転載する(IPCS, 1998)。

HCFC-123(CAS No.306-83-2)は、合成した可燃性、揮発性の液体であり、市販用や工業用空調設備の冷媒、ガス式消火器、発泡剤ならびに金属や電子装置の洗浄などに用いられている。オゾン層破壊能は、トリクロロフルオロメタン(trichlorofluoromethane, CFC-11)の 2%に過ぎない。地球温暖化係数は、対象期間を 20 年とした場合、二酸化炭素を 1 とすると 300 である。したがって、HCFC-123 は、1987 年のオゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書で漸次廃止されることになったクロロフルオロカーボンやブロモフルオロカーボンの過渡的な代替品として現在用いられている。このモントリオール議定書の 1992 年コペンハーゲン改正で、HCFC-123 およびその他のヒドロクロロフルオロカーボンの使用は 2020 年までに廃止するよう要求されている。

HCFC-123 の環境中への放出は、おもに、大気に対するものである。HCFC-123 は、魚・ミジンコ(*Daphnia*)・藻類に対して弱い毒性を示すが、溶解限度以下の濃度であっても、水中に長く残留しないため、水生環境に対して、顕著な有害性を示さないようである。HCFC-123 の大気中寿命は 2 年以下であると推測される。HCFC-123(その他広く使用されているフルオロカーボン類)の環境中での主な分解産物は、トリフルオロ酢酸であり、環境中の水相に分配される。トリフルオロ酢酸は分解しにくいため、閉鎖水域では蓄積する可能性があるが、現在および予測される HCFC-123 の排出濃度は、毒性の閾値以下である。

HCFC-123 による一般社会への暴露はわずかであると思われる。しかしながら、HCFC-123 の生産過程あるいは本物質を含む製品の製造や使用で職業的に暴露される可能性がある。

ヒトに対する HCFC-123 の影響に関する情報は限られている。濃度は不明であるが、大気中の HCFC-123 への単回暴露によって、眩暈、頭痛、あるいは、吐き気などが生じた複数の報告がある。また、本物質の気体、5～1125ppm(31.3～7030mg/m^3)へ 1～4 ヵ月間、職業的に反復暴露し明らかな肝臓疾患、あるいは無症状の肝障害を生じたという例もある。

HCFC-123 の実験動物に対する急性毒性は低い。モルモットに数分から数時間にわたって 1000 ppm(6.25 g/m^3)を吸入させた場合には、肝障害を来し、5000ppm(31.3g/m^3)では、中枢神経系(CNS)抑制を起こし、イヌでは、20000ppm(125g/m^3)で、アドレナリンによる心臓性不整脈が起こる。ラットおよびハムスターでは、30000ppm(188g/m^3)を超えて 4 時間吸入させた場合に、顕著な CNS 抑制や死に至る場合もある。HCFC-123 は皮膚に対して刺激性あるいは感作性を示さないが、液体状では、眼に刺激性を示す。ラット、モルモット、イヌ、サルに 2～39 週間にわたって吸入反復投与すると、肝臓、視床下部－下垂体－性腺の内分泌系および CNS がそのおもな標的器官となる。肝臓に基づく最小毒性量(LOAEL)は 30ppm(188mg/m^3)であった。内分泌への影響に基づく無毒性量(NOAEL)は 100ppm(625mg/m^3)であり、CNS に基づく場合は 300ppm(1880mg/m^3)であった。HCFC-123 が実験動物に対して、催奇形性、発生毒性あるいは胎児毒性をほかの全身毒性を示す濃度より低い濃度で示すという証拠はない。ラットやサルでは、HCFC-123 を LOAEL の 30 ppm(188 mg/m^3)を暴露した母体から生まれた新生仔に発育遅滞が見られた。HCFC-123 のおもな代謝産物のトリフルオロ酢酸が母動物の乳汁から検出された。

HCFC-123 は、ヒトリンパ球による *in vitro* 試験で、細胞毒性を強く示す濃度で染色体異常を誘発しているが、その他の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験では全て陰性であった。したがって、生体内では遺伝毒性はないものと考えられる。

ラットを用いた 2 年間の吸入試験では、肝臓、膵臓、精巣に前がん性の病変および良性腫瘍が増加したが、悪性腫瘍の発生率には、暴露によると思われる変化はみられなかった。おそらく、これらの腫瘍性病変は、一つあるいは複数の遺伝毒性がかかわらない変化、すなわち、ペルオキシソーム増殖、肝細胞の損傷、壊死および再生性増殖や、視床下部－下垂体－精巣軸腺の障害などに起因しているものと思われる。人類はこれらの要因による腫瘍形成に抵抗性をもっているかも知れないが、ヒトに対する危険性を評価する上で、このような腫瘍性の変化を全く無視することはできない。

HCFC-123 への単回あるいはごく短時間の暴露時、たとえば消火器の噴射の場合などでもっとも注意すべき影響は、CNS 抑制およびアドレナリン依存性の心不整脈などである。また、反復暴露によって起こる最も重要な影響は、肝臓の損傷であるが、この影響は、職場で大気中、5 ppm(31.3 mg/m^3)以上の濃度に、1～4 ヵ月間暴露された場合に報告されている。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

HCFC-123(CAS No.306-83-2；$C_2HCl_2F_3$： 2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン[2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane]、 1,1,1-トリフルオロ-2,2-ジクロロエタン[1,1,1-trifluoro-2,2-dichloroethane]、 図 1 構造式参照)は、合成化学物質で、無色透明、不燃性の液体で、かすかなエーテル臭がある。ほかに、FC123、フルオロカーボン 123、Forane123、Freon123、Frigen、G123、Genetron123、R-123、スーヴァ 123 などの別称および略称がある。HCFC-123 の沸点は 27.6℃で、きわめて揮発性が高く、蒸気圧(25℃)は 89.3kPa である。分子量は 152.93g/mol で、水溶性(25℃)は 2.1g/L である。オクタノール／水分配係数(log Pow)は 2.3～2.9 と推定されている(NICNAS, 1996)。ヘンリー定数(22℃)は 2.6m^3 kPa/mol(Chang & Criddle, 1995)、無次元定数は 1.057 である。その他の物理的・化学的性質は、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC、添付資料 4)を参照のこと。

大気中 HCFC-123(101.3kPa, 25℃)の換算係数は、1ppm=6.25mg/m^3、1mg/m^3=0.16ppm である。

3. 分析方法

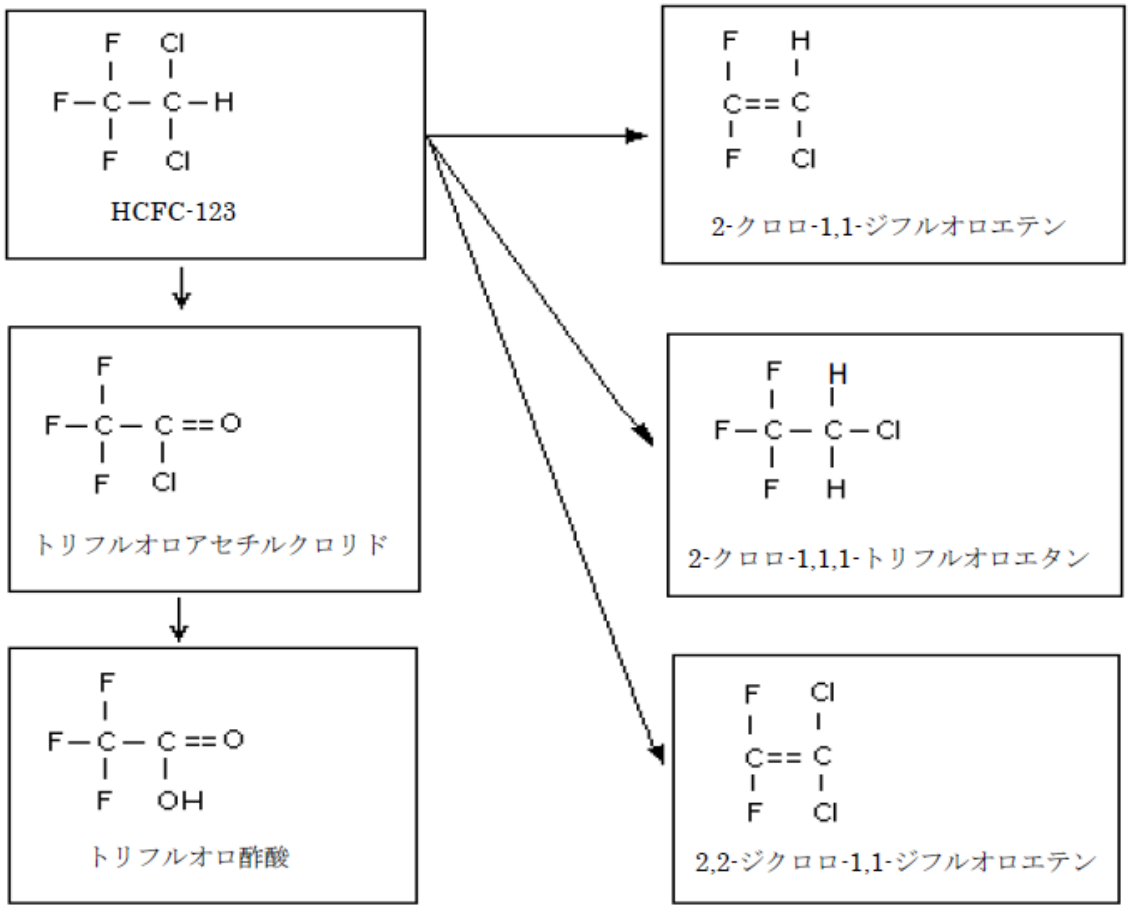

図1　HCFC-123およびその代謝物質の構造式

自動ガス分析方法は、赤外吸収、赤外光音響、ハロゲン化物イオン、金属酸化物抵抗センサなどであるが、その多くの検出限界は 1～2ppm(6.25～12.5mg/m^3)である(Trane Company, 1991)。環境媒体中の HCFC-123 の分析は、通常水素炎イオン化検出器付のガスクロマトグラフィーを用いる(Du Pont, 1993)。この方法の検出限界は 0.94ppm (5.88mg/m^3)未満である。

HCFC-123 の暴露指標としてトリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)の尿中排泄が用いられてきたが、有効な生物学的モニタリング法はない(Tanaka et al., 1998)。

4.　ヒトおよび環境の暴露源

HCFC-123 には既知の自然源はない。おもな用途は、市販用および工業用空調設備の冷媒、ガス式消火器、発泡剤、金属や電子機器の洗浄などである。これらの用途は、1987 年のオゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書に従って使用が漸次削減されるクロロフルオロカーボン類やブロモフルオロカーボン類の暫定的代替物としておもに使用されているものである。世界中で市販される HCFC-123 の量は年間 10000 トンにも上ろうとしている(AIHA, 1998)。モントリオール議定書のコペンハーゲン改正の批准国では、HCFC-123 およびその他のハイドロフルオロカーボン類の製造および輸出入が 2020 年までに段階的に廃止される。しかし、既存の機器の補充・補修のためのわずかな量は 2030 年まで引続き入手可能である。モントリオール議定書およびその後の改正については国際環境計画(UNEP, 1999)参照のこと。

5. 環境中の移動・分布・変換

HCFC-123 の環境中への放出の大部分は、大気中への排出である。たとえば、空調設備の通常の運転あるいは整備、HCFC-123 含有の消火器の使用時、金属や電子機器洗浄に使用される溶媒の蒸発などからの排出である。HCFC-123 は難溶解性および高揮発性であるため、水生環境へ入る量は限られている。経済協力開発機構(OECD)ガイドラインに沿って行われた 28 日間の密閉型試験では、濃度 12.5mg/L の HCFC-123 の酸素要求量は理論的酸素要求量の 24%であった(Jenkins, 1992a)。すなわち、HCFC-123 は生分解しにくく、水中への漏出の大部分は蒸発するということである。メタン酸化細菌の存在下では生分解することが示されている(Chang & Criddle, 1995)。無酸素状態の淡水および塩性沼沢堆積物中で微生物による還元的脱塩素化で 2-クロロ-1,1,1-トリフルオロエタン(2-chloro-1,1,1-trifluoroethane)に変換することが観察されたが、好気性土壌では生分解しない(Oremland et al., 1996)。メタン酸化や嫌気性生分解が生じるとはいえ、この高揮発性化合物を除去する効果的なメカニズムにはなりえない。

HCFC-123 の推定大気中寿命は 1.4 年である(WMO, 1995)。HCFC-123 のオゾン破壊能はトリクロロフルオロメタン(trichlorofluoromethane、CFC-11)の 2%である。地球温暖化係数は、二酸化炭素を 1 とした場合、対象期間が 20 年、100 年、500 年で、それぞれ 300、93、29 である(WMO, 1995)。

対流圏では、HCFC-123 はヒドロキシラジカルによって塩化水素およびトリフルオロアセチルクロリド(trifluoroacetyl chloride)になる(Hayman et al., 1994)。トリフルオロアセチルクロリドは光分解によって、一酸化炭素、二酸化炭素、フッ化水素、塩化水素などになると考えられるが、主要な消失過程は、雲の水分による加水分解でのトリフルオロ酢酸

への変換、および雨による沈殿である。トリフルオロ酢酸は、他の広く使用されているフルオロカーボン類の大気中生分解産物でもある(Kotamarthi et al.,1998)。この物質は非常に安定しており、閉鎖水系では蓄積すると考えられる。報告されている環境中濃度は、雨、雪、霧中で 30～3800ng/L、多くの表層水で 40～5400ng/L、最高値は、砂漠地帯のふたつの湖での 6400～40000ng/L である(Frank et al., 1996; Wujcik et al., 1998)。トリフルオロ酢酸の環境内運命は Boutonnet らによって検証されている(1999)。入手可能な証拠によると、トリフルオロ酢酸の土壌中残留性は低く、有機物に乏しい土壌ではとくにそうである。特定の嫌気的条件下で生分解が観察されているが、これらの調査結果の妥当性は疑問視されている。トリフルオロ酢酸は下位の水生生物、たとえば細菌、小さな無脊椎動物、貧毛虫類、ウキクサなどのある種の水生植物には蓄積しない。陸生の高等植物では、トリフルオロ酢酸は水とともに取り込まれ、蒸散による水分喪失によって濃縮されると思われる。正重量で測定されたもっとも高い生物濃縮係数(BCF)は水耕栽培した小麦の芽と葉で認められた 43 である。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

HCFC-123 の大気中濃度は、オーストラリアの非市街地域で 0.01ppt(62.5pg/m^3)未満であった(Fraser, 1994)。全世界の排出量が 2010 年には 45000 トンまで増加すると推定すると、大気中 HCFC-123 の濃度は全世界的平均で 2010 年には 1.1ppt(7ng/m^3)に到達すると予測され、北米東部や中央ヨーロッパなどのおもな排出源近傍では平均の 2～4 倍の濃度になるであろう(Kotamarthi et al., 1998)。

水中、野生生物、あるいは食物中の HCFC-123 濃度の情報は不明である。

6.2 ヒトの暴露量

HCFC-123 は消費者製品には使用されていない。HCFC-123 は、大気中濃度が 0.01ppt(62.5pg/m^3)未満であり、また限られた溶解性および高揮発性のため他の媒体中に存在し続けるとは考えられないため、環境を介しての間接暴露量は低いと思われる。それゆえ、一般住民の HCFC-123 への暴露はわずかであると予想される。

HCFC-123 には、主として吸入による職業性暴露の可能性がある。HCFC-123 の製造、あるいは HCFC-123 を含有する物質の製造や使用、たとえば HCFC-123 を冷媒に用いた

空調設備の運転・整備、防火設備からの排出、液状 HCFC-123 を使用しての金属や電子機器洗浄などである。

カナダのある HCFC-123 製造工場で、作業員 2 人を連続しない 4 日間に 165～480 分間モニタしたところ、時間加重呼吸域濃度 1.16～8.94ppm(7.25～55.9mg/m^3)を得た。ある時、ランスでドラム缶に入れる際の不手際によって 33ppm(206mg/m^3)を超えたことがあった(Du Pont, personal communication, 1999)。HCFC-123 を含有する製品製造に関するモニタデータは見当たらない。

冷却装置の通常動作中および整備・補修中の機械室内で HCFC-123 濃度を測定した研究が数件ある。HCFC-123 を用いた冷却装置が設置された無人化機械室 12 室のうち 4 室の 3 ヵ所において、大気中濃度の 4 時間加重平均値は 1ppm(6.25mg/m^3)未満であった(Trane Company, 1991)。HCFC-123 の液漏れ周辺と半分ほど空になったドラム缶がある場所から採取した試料の 20 分間加重平均値は 5.9～13.6ppm(36.9～85.0mg/m^3)であった。その他の場所では、機械室内空気濃度は、検出限界である 0.2～0.4ppm(1.25～2.50mg/m^3)以下であった。米国内の 9 施設で、冷媒移し替えを含む通常の冷却装置保守作業中の呼吸域の HCFC-123 濃度を測定した。2～12 時間加重平均値は、5 施設で 1ppm(6.25mg/m^3)未満、3 施設で 2ppm(12.5mg/m^3)未満、1 施設では 2～5ppm(12.5～31.3mg/m^3)の範囲であった(MRI, 1991; Sibley, 1992; Trane Company, 1992)。オーストラリアの 1 施設での補修作業中の 4～6 時間加重平均濃度は 1ppm(6.25mg/m^3)未満であった(NICNAS, 1996)。これらの研究では、大気の持続的モニタの時間加重平均値として 1ppm(6.25mg/m^3)未満が得られ、何らかの作業に関連した瞬間的濃度の最高値は 30～500ppm(188～3130mg/m^3)であった。

HCFC-123 を 93%含む消火器の使用による大気中濃度を、自給式呼吸器を着用した消防士の消火訓練中に測定した(MRI, 1993a,b)。屋外での放出では、呼吸域の最大濃度は、火災のタイプによって異なるが 7～870ppm(43.8～5440mg/m^3)であった。航空機の格納庫内では、ポータブル消火器の放出中の呼吸域濃度は 20ppm(125mg/m^3)、その後 30 分間の静止空気中の平均濃度は 29～141ppm(181～881mg/m^3)であった。大型の半移動式消火器の場合、放出中の呼吸域濃度は 180～300ppm(1130～1880mg/m^3)に達したが、その後の 30 分間の平均静止空気濃度は 165～557ppm(1030～3480mg/m^3)であった。

脱脂洗浄剤に HCFC-123 を使用することになった米国の工場で、通常の脱脂作業中の(個人の)空気モニタでは、工場内すべての箇所での 5.5 時間加重平均濃度は 5.3～12.0ppm(33.1～75.0mg/m^3)であった[1]。脱脂洗浄剤の充填および回収による短期呼吸域濃

[1] AlliedSignal Inc., personal communication, 1998 [cited in NICNAS, 1999]

度は、160～460ppm(1000～2880mg/m^3)であった。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

HCFC-123 は、吸入によって容易に吸収され全身に分布するが、体脂肪中濃度は血中濃度の 25 倍に達する(Vinegar et al., 1994)。放射標識した HCFC-123 を初濃度 2000ppm(12.5g/m^3)で、3 時間連続 2 回、閉鎖型チャンバで暴露したところ、総取込み量はラットで 50～60%、モルモットで 90～100%であった(Urban & Dekant, 1994)。初濃度 120～11000ppm(0.75～68.8g/m^3)を、ラットに 6 時間暴露させたところ、吸入による取込みは30～45分の急速な分布相とそれに続く緩慢な線形取込み相を示した(Vinegar et al., 1994)。暴露を中止すると血中濃度は急速に低下した。ラットの 1000ppm(6.25g/m^3)群では、4 時間の暴露後 15.0mg/L であった血中濃度が、暴露終了 4 分後に 4.5mg/L に低下、1 時間後には 1.5mg/L になった(Vinegar et al., 1994)。HCFC-123 の血中および脂肪中濃度は、初期低下後、約 80 分の半減期で対数線形に低下し、未代謝の HCFC-123 の主要な貯蔵部位が脂肪であることを示した。実験で算出した組織／空気分配係数は、内臓および筋肉 2～3、血液 3～4、肝臓 3～5、脂肪 60～70 である(Dekant, 1993; Vinegar et al., 1994)。経口あるいは経皮吸収のデータは見当たらない。

ラットでは、HCFC-123 取込み量の 26～32%が代謝されるが、主として酸化されてトリフルオロアセチルクロリドになり、さらに加水分解されトリフルオロ酢酸になるか、タンパク中のリジン残基、あるいは低分子量アミンと反応して *N*-トリフルオロアセチルアミド(*N*-trifluoroacetylamides)になる(Harris et al., 1992; Dodd et al., 1993; Urban & Dekant, 1994)。副次的還元経路として、微量の 2-クロロ-1,1,1-トリフルオロエタン(2-chloro-1,1,1-trifluoroethane)、2-クロロ-1,1-ジフルオロエテン(2-chloro-1,1-difluoroethene)、2,2-ジクロロ-1,1-ジフルオロエテン(2,2-dichloro-1,1-difluoroethene)になる。この 3 番目の物質はグルタチオンと反応して *N*-アセチル-*S*-(2,2-ジクロロ-1,1-ジフルオロエチル)-L-システイン(N-acetyl-*S*-(2,2-dichloro-1,1-difluoroethyl)-L-cysteine)になる。これら代謝物の構造式を図 1 に示した。HCFC-123 の酸化および還元はともにチトクロム P4502E1(CYP2E1)が触媒となる。ヒトの肝ミクロソーム内の主たる変換産物はトリフルオロ酢酸である(Urban et al., 1994)。その生成速度は、存在する CYP2E1 量に直接相関し、ラットのミクロソーム内の速度の 1.5～16 倍である。

実験動物では、血液、尿、乳汁中のおもな代謝物はトリフルオロ酢酸である。1000ppm(6.25g/m^3)の HCFC-123 に 4 時間吸入暴露したラットの場合、親化合物およびトリフルオロ酢酸の血中濃度はそれぞれ 15.0 および 93.1mg/L であった (Vinegar et al.,

1994)。10000ppm(62.5g/m^3)の場合、それぞれの濃度は 93.5 および 37.8mg/L であった。血中トリフルオロ酢酸濃度は、暴露後 12～26 時間で反発しピークを迎えるが、HCFC-123 の代謝は、濃度 1000ppm(6.25g/m^3)を超えると、基質阻害の影響を受けることを示している。2000ppm(12.5g/m^3)未満の濃度では、雄ラットの代謝速度定数 K_m=1.2mg/L、V_{max}=7.20mg/kg 体重/時、雌ラットは K_m=1.2mg/L、V_{max}=7.97mg/kg 体重/時である(Loizou et al., 1994)。一般的に、哺乳中のアカゲザルに HCFC-123 を 1000ppm(6.25g/m^3)/6 時間/日吸入暴露させても、暴露後 1 時間の採血では検出できないが、トリフルオロ酢酸濃度は、2～3 週間の暴露で 150～190μg/mL に達する。サル 1 匹のデータでは、血中トリフルオロ酢酸の半減期は、ほぼ 24 時間であった(Slauter, 1997)。^{14}C 標識 HCFC-123 の蒸気に 6 時間暴露し、48 時間後に致死させたラットおよびモルモットでは、検査した器官内にごくわずかしか標識放射能は残留していなかった(Urban & Dekant, 1994)。肝臓にその大部分が含まれ、続いて精巣、腎臓、肺、脳、膵臓、脾臓であった。標識物質の共有結合は、肝組織(0.4～0.7nmol/mg タンパク)でもっとも高く、肺、腎臓、血漿(0.1～0.3nmol/mg タンパク)の順になっている。HCFC-123 を吸入あるいは腹腔内注入によって 6～12 時間暴露させたラットの肝臓から、トリフルオロアセチル化した組織タンパクが免疫学的方法によって検出され、腎臓および心臓からはその 20～200 分の 1 の量が検出された(Harris et al., 1992; Huwyler & Gut, 1992; Huwyler et al., 1992)。

公表されているデータは、HCFC-123 のおもな排出経路は親化合物の呼気中およびトリフルオロ酢酸の尿中であることを示唆している。放射標識した HCFC-123 をラットに初濃度 2000ppm(12.5g/m^3)で 3 時間暴露を連続して 2 回行い、48 時間後に致死させた場合、放射標識された取込み量の 23～28%が、おもにトリフルオロ酢酸として尿中に排泄され、3～4%が体内から回収された(Urban & Dekant, 1994)。*N*-アセチル-*S*-(2,2-ジクロロ 1,1-ジフルオロエチル)-L-システイン、*N*-トリフルオロアセチル-2-アミノエタノール(*N*-trifluoroacetyl-2-aminoethanol)、フッ化物イオン、などの少量の副次的代謝物が尿から回収され、痕跡量の 2-クロロ-1,1,1-トリフルオロエタンが呼気中から検出された(Urban & Dekant, 1994; Vinegar et al., 1994)。哺乳期のラットおよびサルに、1000ppm(6.25g/m^3)を 1 日あたり 6 時間、3 週間暴露したところ、乳汁中にトリフルオロ酢酸がそれぞれ最高濃度 65 および 30μg/mL で検出された(Buschman, 1996; Slauter, 1997)。サルの乳汁には少量(＜5μg/mL)の HCFC-123 が含まれていた。ラットの乳汁の HCFC-123 については分析されず、ラットもサルも乳汁中のトリフルオロ酢酸以外の代謝物についての分析はされなかった。

HCFC-123 の類似体である一般的な吸入麻酔薬ハロタン(2-ブロモ-2-クロロ-1,1,1-トリフルオロエタン、2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane)も肝 CYP2E1 によってトリフルオロアセチルクロリドに代謝され、肝タンパクをトリフルオロアセチル化する(Harris et

al., 1992; Urban et al., 1994)。これらの代謝には、P450 自体および他の酵素も関わっており、その多くは小胞体内腔に存在し、新規合成タンパクの成熟化に関与している（Cohen et al., 1997)。ハロタンおよび HCFC-123 はペルオキシソーム増殖を促し、ラット肝細胞中のβ-酸化を増強させる(Keller et al., 1998)。両物質は、ラット肝ミクロソーム内の脱共役したチトクロム P450 の過剰な活性を極めて効果的に誘導し肝の酸素消費を高め、他のチトクロム P450 基質の酸化を促進する（Wang et al., 1993)。

ヒトの *in vivo* での HCFC-123 の体内動態および代謝に関する情報は限られている。濃度 60～73ppm(375～460mg/m^3)の 6 時間吸入暴露の対象となった 4 人のボランティアでは、尿中のトリフルオロ酢酸濃度は、20～30 時間で 10～27mg/L と最高になり、暴露後 96 時間でゼロになり、消失半減期が 25 時間であることを示した(Tanaka et al., 1998)。ヒトではハロタンの、ラットではハロタンおよび HCFC-123 の生理学に基づいた薬物動態モデルを用いて、HCFC-123 およびその主たる代謝物であるトリフルオロ酢酸に対するヒトのモデルが推定された(Williams et al., 1996)。このモデルについては妥当性が検証されていないため、予測ツールとしての有用性は現時点ではまだ判っていない。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

とくに指摘していなければ、影響がコントロールと統計的な有意差($p<0.05$)がある場合のみを取り上げている。すべての吸入試験は、とくに断っていなければ全身暴露で行われている。

8.1 単回暴露

HCFC-123 をコーンオイルに入れて、2.25～11g/kg 体重をラットに強制経口投与したところ、3.4g/kg 体重以上で頻呼吸および衰弱がみられた。50%致死量(LD_{50})の確認はできなかった。最低致死量は 9g/kg 体重であった(Henry, 1975)。

ラットおよびハムスターで、30000ppm(188g/m^3)を超える吸入で重度の CNS 抑制および死亡が起こった（Clayton, 1966; Hall & Moore, 1975; Coate, 1976; Darr, 1981)。4 時間 LD_{50} は 28400～52600ppm(178～329g/m^3)である。毒性の臨床徴候は、鎮静、筋協調運動および平衡性の喪失、衰弱、呼吸困難などである。肉眼的病理所見は、まったくないか、あるいは肺、腎臓、肝臓、胸腺、あるいは小腸のうっ血・変色に限られていた。可逆性の CNS 抑制(無条件反射の障害)を起こすラットの最低濃度は、5000ppm(31.3g/m^3)である(Mullin, 1976)。アドレナリンに対する心感作試験において、10000、20000、あるいは

40000ppm(62.5、125、250mg/m^3)に鼻部暴露したイヌで、それぞれ 3 匹中 0 匹、6 匹中 4 匹、3 匹中 3 匹が生死にかかわるほどの、あるいは致死的な不整脈を生じた。イヌにあらかじめアドレナリンを静注(8μg/kg 体重)、HCFC-123 を 5 分間吸入後、同量のアドレナリンを投与した。この結果に基づき、5 分間 50%有効濃度(EC_{50})が 19000ppm(119g/m^3)、無毒性量(NOAEL)が 10000ppm(62.5g/m^3)と算定された(Trochimowicz & Mullin, 1973)。モルモットを 1000～30000ppm(6.25～188g/m^3)に 4 時間暴露したところ、すべての暴露群で非致死的な肝損傷が起きた(Marit et al., 1994)。暴露後 48 時間の時点での肝への有害作用は、小葉中心性小胞(脂肪滴)変性、多病巣性不規則性・小葉中心性の肝細胞変性および壊死で、血漿イソクエン酸脱水素酵素(ICDH)、アラニンアミノ基転移酵素(ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)の各値の上昇であった。モルモットを 10000ppm (62.5g/m^3)に 4 時間暴露したほかの試験では、暴露前にグルタチオン欠乏状態にしていなければ肝損傷はごくわずかであった(Lind et al., 1995)。

OECD ガイドラインに沿ったラットおよびウサギの経皮毒性試験で、液体 HCFC-123 の 2000mg/kg 体重を 24 時間密封塗布したところ、暴露後 5 日目までにウサギ 10 匹中 6 匹に軽度から中等度の紅斑がみられた。このことからラットおよびウサギの経皮 LD_{50} は 2000mg/kg 体重を超えるとされた(Brock, 1988a,b)。

8.2 刺激と感作

OECD ガイドラインに沿ったウサギの皮膚刺激試験では、液体 HCFC-123 を 0.5mL 密封塗布し 4 時間暴露したが、紅斑や浮腫は生じなかった(Brock, 1988c)。ウサギを原液 0.1mL、あるいは 50%プロピレングリコール溶液 0.2mL に暴露したところ、結膜刺激および角膜混濁をはじめとする軽度から中等度の可逆性傷害(スコアの報告なし)が眼に生じた(Britelli, 1975)。1%フタル酸ジメチル溶液 0.1mL を 1 週間に 1 回、3 週間モルモットに皮内投与し、2 週間後にプロピレングリコールに溶解した HCFC-123 を 7mg または 35mg 投与したが、皮膚感作はおきなかった(Goodman, 1975)。

8.3 短期暴露

OECD ガイドラインに沿って行なった吸入毒性試験で、ラットに 1000、5000、10000、20000ppm(6.25、31.3、62.5、125g/m^3)の HCFC-123 を 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間投与したところ、5000ppm(31.3g/m^3)以上で用量依存性の麻酔作用が現れたが、これは翌日には解消した(Kelly, 1989; Rusch et al., 1994)。すべての用量群の雌(8～10%)、および最高用量 2 群の雄(14～15%)の体重が低下した。すべての用量群の雌(14～27%)、および最高用量群の雄(18%)の相対肝重量が用量依存的に上昇した。最高用量群の雄では、血漿 ALT

濃度が 35%、AST 濃度が 71%上昇した。すべての用量群で、散見された肝脂肪変性を除いて、肉眼でも顕微鏡でも肝損傷は観察されなかった。この試験では NOAEL は確定されなかった。

雄ラットに、約 1000、5000、20000ppm(6.25、31.3、125g/m^3)の HCFC-123 に 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間暴露させたところ、体重の減少(6～11%)、相対精巣重量の増加(12～30%)が全用量群でみられ、相対肝重量の 25%の増加が最高用量群でみられた(Lewis, 1990)。用量依存性の肝細胞腫大、小葉中心性脂肪変性を含む顕微鏡的肝損傷が全用量群で観察され、5000ppm(31.3g/m^3)以上では肝細胞のペルオキシソームおよびミトコンドリアの増殖があった。血漿 ALT、AST、およびアルカリフォスファターゼ(ALP)値は最高 79%上昇し、一方血漿トリグリセリドおよびコレステロール値は最高 70%低下した。AST およびトリグリセリドは肝損傷のもっとも感度が高い指標である。

雄ラットに、18200ppm(114g/m^3)の HCFC-123 を 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間暴露させた実験では、同様の結果のほかに、肝細胞の核分裂活性が 3 倍に上昇した(Warheit, 1993)。この実験では、胚芽細胞壊死や細精管萎縮を含む暴露による精巣損傷が認められた。雄モルモットに、9400ppm(58.8g/m^3)を 1 日 6 時間、週 5 日、28 日間暴露させたところ、小葉中心性空胞(脂肪滴)変性および肝細胞壊死を含む肝損傷の顕微鏡的証拠がみられたが、精巣への影響は観察されなかった(Warheit, 1993)。

8.4 長期暴露

8.4.1 準長期暴露

ラットおよびイヌを用いて行なった複数の準長期吸入実験の結果を表 1 に示す。実験では HCFC-123 を 1 日 6 時間、週 5 日投与した。おもな影響は、肝障害で、肝関連の臨床化学指標の変化がラットは 300ppm(1.88g/m^3)で、イヌは 1000ppm(6.25g/m^3)で生じた。さらに CNS 抑制では、ラットの覚醒水準の低下が 1000ppm(6.25g/m^3)で生じた。

8.4.2 長期暴露と発がん性

2 年間の吸入試験で、Sprague-Dawley ラットを雌雄それぞれ 80 匹用いて、300、1000、5000ppm(1.88、6.25、31.3g/m^3)の HCFC-123 を 1 日 6 時間、週 5 日、暴露した(Malley, 1992; Malley et al., 1995)。

表1 HCFC-123亜慢性吸入毒性試験の作用濃度

種	試験方法	作用	作用濃度	参考文献
ラット(アルビノ) 雄35/雌25/群	0,500,1000,5000ppm (0,3.13,6.25,31.3g/m^3) 90日、回復期間30日	雌の1000ppmと雌雄の5000ppmで体重のわずかの減少 雄全投与群と雌5000ppmで腎臓重量増加(%不明) 雌全投与群と雄5000ppmで相対肝重量の増加(%不明) 雄全投与群で軽度の巣状壊死を含む顕微鏡的肝損傷 雄5000ppmでごく軽度の胆管増殖 回復期間後、暴露関連の臓器重量および組織病理学的変化なし	LOAEL= 500ppm(3.13g/m^3)	Industrial Bio-Test Laboratories, 1977; Rusch et al., 1994
ラット(Sprague-Dawley) 雌雄各27/群	0,1000,10000ppm (0,6.25,62.5g/m^3) 90日、組織病理学的検査、6/群	10000ppmで可逆性共調運動障害および音への不応性 雌雄投与群に体重減少(8～17%)、相対肝重量増(%不明) 暴露関連の肉眼的および組織病理学的変化なし 雄投与群でAST値上昇、雄1000ppmでALT値上昇 雄投与群と雌1000ppmで血中尿素窒素(BUN)上昇 雌投与群と雄10000ppmでグルコース低下(%不明)	LOAEL= 1000ppm(6.25g/m^3)	Doleba-Crowe, 1978; Rusch et al., 1994
ラット(Sprague-Dawley) 雌雄各10/群	0,300,1000,5000ppm (0,1.88,6.25,31.3g/m^3) 90日間	1000および5000ppmで聴覚刺激反応減退 1000ppmで12～17%、5000ppmで19～22%相対肝重量増加 暴露関連の肉眼的および組織病理学的変化なし 雄1000および5000ppmで用量依存性AST･ALT･LDH上昇 雌投与群と雄1000および5000ppmで用量依存性BUN上昇 雌雄全投与群でトリグリセリドおよびグルコース著しく低下 雌雄全投与群で肝β-酸化活性2～4倍に上昇 雌1000および5000ppmで用量依存性コレステロール低下	LOAEL= 300ppm(1.88g/m^3)	Malley, 1990; Rusch et al., 1994
ラット(Sprague-Dawley) 雌雄各10/群	0,300,1000,5000ppm (0,1.88,6.25,31.3g/m^3) 90日/回復期間28日 神経組織のみ組織学的検査	1000および5000ppmで可逆性の覚醒水準の低下 大脳･髄/橋･小脳皮質･脊髄･神経節･前後根線維･末梢神経に暴露関連の肉眼的組織病理学的変化なし	NOAEL= 300ppm(1.88g/m^3)	Coombs,1994
イヌ(ビーグル) 雄4/群	0,1000,10000ppm (0,6.25,62.5g/m^3) 90日	10000ppmで可逆性共調運動障害および不応性 10000ppmで肝臓の腫大･変色、炎症性浸潤および壊死 両投与群でALP値上昇、10000ppmでBUN上昇(%不明)	LOAEL= 1000ppm(6.25g/m^3)	Doleba-Crowe, 1978 Rusch et al., 1994

暴露の 1 年目には、5000ppm(31.3g/m^3)に暴露させたラットは、鎮静されたが、1 日の暴露が終わると急速に回復した。1000ppm(6.25g/m^3)の雌、および 5000ppm(31.3g/m^3)の雌雄は体重が減少し、体重増加率が低下した。12 ヵ月後の屠殺時には、5000ppm(31.3g/m^3)群の相対肝重量が、雄は 12%、雌は 24%増加していた。暴露にかかわる肉眼的あるいは顕微鏡的変性は観察されなかった。血清トリグリセリドおよびグルコース値は、すべての用量群の雄で 65～100%、雌で 15～31%用量依存的に低下していた。血清コレステロール値はすべての雌で約 30%、5000ppm(31.3g/m^3)群の雄で 43%低下していた。

暴露 2 年目には、5000ppm(31.3g/m^3)群で軽度の可逆性 CNS 抑制が引き続きみられた。2 年目の終わりには、雌の 1000ppm(6.25g/m^3)群および 5000ppm(31.3g/m^3)群の用量依存的な生存率の上昇が、それぞれ統計的に有意な 47%および 59%に達した。これは、体脂肪と血中脂質を減少させる化学物質に予測された作用である。コントロールと比較した体重は、1000ppm(6.25g/m^3)群の雌で 8%、5000ppm(31.3g/m^3)群の雄で 12%、雌で 21%減少した。5000ppm(31.3g/m^3)群では、雄の相対肝重量の増加、および肝臓の腫大・変色の発生率の上昇、雌では肉眼で観察された肝腫瘤が増加していた。

悪性腫瘍の発生率に関しては、暴露が関係する影響はなかった。肝細胞腺腫は雌雄とも増加し、胆管線維腫は高用量群の雌で増加、用量依存性の膵腺房細胞腺腫が雄で増加、ライディッヒ(間質)細胞腺腫が全用量群の雄で増加した(表 2)。雄の肝細胞腺腫を除いて、これらの腫瘍の発生率上昇は、死亡率を補正後も統計的に有意であった。本実験に用いたラット系での腫瘍発生に関する過去のデータは入手できなかった。暴露に関連するその他の損傷は、1000ppm(6.25g/m^3)群および 5000ppm(31.3g/m^3)群の雌雄の肝細胞変性巣、局所性膵腺房細胞過形成(直径 3mm 以下の病巣)、雄の限局性肝壊死、雌の胆管線維腫、5000ppm(31.3g/m^3)群の雌雄の肝小葉中心性脂肪変性などである。1000ppm(6.25g/m^3)群および 5000ppm(31.3g/m^3)群の雄に用量依存性局所ライディッヒ細胞過形成(近接する細管 3 本の直径より小さい病変)がみられた。すべての用量群の雌雄にびまん性網膜萎縮の発生率の上昇がみられた。血清トリグリセリドおよびコレステロール値は、雄で 46～75%、雌で 31～48%下がり続けた。

実験の最低用量群(300ppm[1.88g/m^3])に臨床化学指標に変化があり、肝細胞腺腫およびライディッヒ細胞腺腫の発生率が上昇したため NOAEL は決定できなかった。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

HCFC-123 を、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) 株 TA98、TA100、TA1525、TA1537、TA1538 に、代謝活性化の有無にかかわらず、明らかに毒性を発揮する 1 培養べ

表2　ラットの2年間吸入試験[a,b]における 肝臓、膵臓、精巣の
非腫瘍性および腫瘍性病変の発生率

		病変発生率			
		0ppm	300ppm	1000ppm	5000ppm
雄					
肝臓					
	肝細胞線腫	3/67	2/66	2/66	8/66[c]
	好塩基性変性巣	8/67	10/66	20/66[d]	30/66[d]
	明細胞変性巣	8/67	9/66	30/66[d]	19/66[d]
	混合変性巣	3/67	6/66	6/66	12/66[d]
	好酸性変性巣	8/67	16/66	18/66[d]	13/66
	胆管線維腫	0/67	0/66	0/66	0/66
	胆管線維症	0/67	0/66	0/66	0/66
膵臓					
	腺房細胞腺腫	1/67	4/66	12/64[e]	14/66[e]
	局所腺房細胞腫大	5/67	6/66	13/64[d]	19/66[d]
精巣					
	ライディッヒ細胞腺腫	4/67	12/66f	9/66[f]	14/66[f]
	ライデイッヒ細胞腫大	8/67	15/66	23/66[d]	30/66[d]
雌					
肝臓					
	肝細胞腺腫	0/65	5/67[e]	2/67	7/69[e]
	好塩基性変性巣	17/65	26/67	32/67[d]	46/69[d]
	明細胞変性巣	14/65	7/67	16/67	15/67
	混合変性巣	2/65	3/67	13/67[d]	22/69[d]
	好酸性変性巣	8/65	11/67	22/67	30/69[d]
	胆管線維腫	0/65	0/67	0/67	6/69[d]
	胆管線維症	0/65	0/67	0/67	9/69[d]
膵臓					
	腺房細胞腺腫	0/65	2/66	0/67	2/69
	局所腺房細胞腫大	0/65	4/66	6/67d	8/69[d]

a　Malley(1992); Malley et al.(1995)
b　雄あるいは雌の1用量群の発生率が統計的に有意な病変のみ表に記載した
　統計的に有意でない病変は本文中で考察した
　数字は組織学的検査が可能な組織数あたりの病変数
　若干のラットおよび組織は自己融解で失われた
c　p<0.05(Cochran-Armitage傾向検定)
d　p<0.05(Fisherの直接法:コントロールと比較)
e　p<0.05(Cochran-Armitage 傾向検定および
　2/2 死亡率補正統計分析検定法)
f　p<0.05(Cochran-Armitage傾向検定および
　1/2 死亡率補正統計分析検定法)

ッセルあたり 750mg の濃度、あるいは 150000ppm(938g/m^3)を暴露しても変異原性を示さなかった(Callander, 1989)。ヒトリンパ球を使った 2 件の *in vitro* 試験では、核分裂率

が低下する比較的高い濃度で、代謝活性化の有無いずれの場合にも、染色体異常を誘発した(表 3)。ヒトリンパ球を HCFC-123 に 500μg/mL で暴露すると、代謝活性化系の存在下ではなく、非存在下で染色体異常を誘発したことも記録されているが、その詳細については不明である(ICI, 1992)。新生仔ハムスターの腎線維芽細胞(BHK21 細胞)は、代謝活性化の有無にかかわらず、足場非依存性細胞への変換は観察されなかった(Longstaff et al., 1984)。

ラットに HCFC-123 を 5000ppm(31.3g/m^3)までの濃度で、1 日 6 時間、週 5 日、2 週間吸入暴露し、染色体異常について *in vivo* 試験をしたところ、結果は陰性であった(Marshal, 1992)。しかし細胞毒性の徴候を誘発することができなかったため結果の有効性は疑われる。マウスを 18000ppm(113g/m^3)までの HCFC-123 に 6 時間、鼻部暴露させた小核試験では、小核の出現率あるいは正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合の上昇はみられなかった(Muller & Hofmann, 1988)。12500ppm(78.1g/m^3)あるいは 20000ppm(125g/m^3)に 6 時間暴露させたラットの肝臓は、核内ネットグレイン数、あるいは修復中の細胞の割合にも不定期 DNA 合成の証拠を示すものはなかった(Kennelly, 1991)。

HCFC-123 は *in vitro* の高濃度で染色体異常誘発性を示したが、そのほかの *in vitro* や *in vivo* の遺伝毒性試験ではすべて陰性であった。公表されている試験からは、HCFC-123 は *in vivo* で遺伝毒性がある可能性はないと思われる。

8.6 生殖・発生毒性

OECD ガイドラインに沿った試験で、妊娠ラットに HCFC-123 を 0、5000、10000ppm(0、31.3、62.5g/m^3)を、妊娠 6～15 日、1 日 6 時間吸入暴露したが、両暴露濃度とも体重増加の減少や CNS 抑制という母体毒性が観察されたが、胚仔毒性あるいは催奇形性は認められなかった(Culik & Kelly, 1976; Brewer & Smith, 1977)。妊娠ウサギに、0、500、1500、5000ppm(0、3.13、9.38、31.3g/m^3)を、妊娠 6～18 日、1 日 6 時間、吸入させた試験では、胎仔毒性を外表面構造異常の有無に限り調べたところ、体重増加の抑制および食餌摂取の減少が特徴的な用量依存性の母体毒性が全用量で明らかであったが、胚仔毒性や催奇形性は認められなかった(Malinverno et al., 1996)。

OECD ガイドラインに沿った Sprague-Dawley ラットによる 2 世代生殖毒性試験では、雌雄のラットを 1 日 6 時間、週 7 日、0、30、100、300、1000ppm(0、0.188、0.625、1.88、6.25 g/m^3)で吸入暴露した(Hughes, 1994; Malinverno et al., 1996)。F_0(親)世代は、6 週齢から 23～39 週間、2 週間の交尾期および妊娠期を含め、母ラットの産後 0～4 日を除いて出生仔が離乳するまで暴露させた。F_1 世代は、4 週齢からその出生仔(F_2 世代)の離乳まで、

表3 ヒトリンパ球の*in vitro*染色体異常誘発試験

HCFFC-123の物理的形状	暴露方法[a]	濃度[b]	平均分裂指数	損傷細胞数（間隙を除く）	参考文献
液体	3時間	0μg/ml	25.2	1	Dance, 1991
	（S9非存在下）	73μg/ml	19.6	2	
		146μg/ml	21.7	3	
		292μg/ml	21.1	3	
		CBC(2μg/ml)	14.1	91	
	3時間	0μg/ml	23.8	1	
	（S9存在下）	146μg/ml	21.8	2	
		292μg/ml	14.7	6	
		584μg/ml	6.6	5	
		CP(6μg/ml)	8.4	106	
	24時間	0μg/ml	30.7	2	
	（S9非存在下）	36μg/ml	27.4	3	
		73μg/ml	21.5	10[c]	
		292μg/ml	9.7	31[d]	
		CBC(2μg/ml)	22.9	70	
蒸気	3j時間	0ppm	24.9	1	Edwards, 1991
	（S9非存在下）	75000ppm	23.9	3	
		150000ppm	17.9	0[e]	
		300000ppm	10.3	5[e]	
		CBC(2μg/ml)	18.5	60	
	3時間	0ppm	22.2	4	
	（S9存在下）	75000ppm	24.1	3	
		150000ppm	21.0	4	
		300000ppm	9.5	23[e,f]	
		CP(6μg/ml)	15.2	107	
	24時間	0ppm	16.6	1	
	（S9非存在下）	25000ppm	19.1	9[d]	
		50000ppm	13.2	18[f]	
		100000ppm	5.9	24[f]	
		CBC(2μg/ml)	13.5	118	

S9=代謝活性化系
)=クロランブシル　CP=シクロフォスファミド
c $p<0.05$
d $p<0.01$
プロイド細胞の増加数
f $p<0.001$

ほぼ 28 週間暴露させた。

生殖にかかわる唯一の有害作用は、F_1 の雌の着床数が、最高用量で 17%減少したことである。新生仔の発育に関しては、哺乳中の母ラットに限定して暴露した場合、離乳前の

時期の発育が遅れた。F_1 世代では、100ppm(0.625g/m^3)以上の暴露で、出生仔の平均体重がほぼ 10%低かったが、F_1 の仔(F_2 世代)の平均体重は全暴露用量で、ほぼ 20%低かった。成長ラットでは、F_0 世代は 100ppm(0.625g/m^3)以上で、F_1 世代は 300ppm(1.88g/m^3)以上で、体重増加の遅れが観察された。肝重量が、F_0 世代のすべての用量群で 8～39%、F_1 世代の 100ppm(0.625g/m^3)以上群で 8～10%、用量依存性に増加した。HCFC-123 にほぼ 28 週暴露した F_1 ラットでは、暴露に関連した組織病理学的変化は、300ppm(1.88g/m^3)以上で小葉中心性肝細胞腫大の発生率、および肝細胞空胞化の発生率と重症度が用量依存性に上昇したにとどまった。1000ppm(6.25g/m^3)暴露した F_2 世代の離乳仔の肝臓では、顕微鏡的変性はみとめられなかった。両世代の雌雄ともに血清トリグリセリド値の低下がみられたが、コレステロール値は、雄で上昇し、雌では低下していた。ALT、AST、その他の肝酵素の値は測定されなかった。300ppm(1.88g/m^3)以上に暴露した雄ラットは血漿黄体形成ホルモン(LH)値が 10 週で上昇したが、38 週で正常値になった。本試験で繁殖への影響に基づいた NOAEL は 300ppm(1.88g/m^3)である。発育への影響(哺乳期新生仔の発育遅滞)および肝重量の増加ならびに肝関連の臨床化学指標の変化に基づいた最小毒性量(LOAEL)は 30ppm(0.188g/m^3)である。

2 世代にわたる生殖毒性試験中、22 週間の暴露後、F_1 ラットの雄の一部を振り分け、内分泌学的検査を行った(Sandow et al., 1995b)。各用量群の 10 匹ずつの雄の血清 LH およびテストステロン値を、LH 放出ホルモンの注射前と後に測定した。各群の別の 8 匹の雄の精巣を *in vitro* でヒト繊毛性性腺刺激ホルモン(ステロイドホルモン生合成刺激ホルモン)と培養した。培養媒体と精巣組織中のテストステロン、プロゲステロン、17β-エストラジオール、17α-ヒドロキシプロゲステロン、Δ-4-アンドロステンジオン(Δ-4-androstenedione)を分析した。血清 LH およびテストステロンの基礎レベルはコントロールと同様であった。しかし、LH 放出ホルモンによる刺激後には、300ppm(1.88g/m^3)暴露群のラットの LH はコントロールより 32%少なく、1000ppm(6.25g/m^3)群ではコントロールと比べて LH が 39%、テストステロンが 46%少なかった。*ex vivo* 試験では、培養後の時点で、1000ppm(6.25g/m^3)群のΔ-4-アンドロステンジオン値がわずかに低下した以外は、ステロイドホルモンの分泌能や精巣内のこれらのホルモン含有量に HCFC-123 吸入による変化は現れなかった。

雌雄のラットによる内分泌学的試験では、2 年間のバイオアッセイの最高濃度と同等の濃度 5200ppm(32.5g/m^3)の HCFC-123 を 1 日 6 時間、14 日間連続して暴露したところ、雌では、鎮静、体重減少、および腎臓・卵巣・下垂体の重量減少があり、雄では相対肝重量が増加した(Hofmann, 1995; Sandow et al., 1995a)。雄では、モノヨードチロシン刺激後のプロラクチン反応、ブセレリン(合成性腺刺激ホルモン放出ホルモン)刺激後のテストステロン反応、および精巣性テストステロン量がすべてほぼ 50%低下あるいは減少した。

雌では、ブセレリン刺激後の性腺刺激ホルモン反応が増強し、下垂体性の卵胞刺激ホルモンおよびプロラクチンがほぼ 50%減少した。

これらの内分泌学的検査は、HCFC-123 がラット精巣のステロイド産生にはほんのわずかしか影響しないが、下垂体刺激へのプロラクチン・LH・テストステロンの反応を阻害することを示している。この作用に基づいた NOAEL は 100ppm(0.625g/m^3)である。

哺乳試験は、妊娠および哺乳中の Sprague-Dawley(Crl:CD BR)ラットを、0、あるいは 1000ppm(0、6.25g/m^3)の HCFC-123 に 1 日 6 時間、妊娠 5～19 日、および産後 5～21 日暴露させて行った(Buschman, 1996)。出産後 2 日以内に同腹仔を母ラット間で交叉させ、暴露群あるいはコントロールの母ラットが、別の暴露群あるいはコントロールの仔を育てる交叉哺育の 4 群を作った。HCFC-123 に暴露した母ラットの絶対および相対肝重量が増加し、血清トリグリセリド・コレステロール・グルコース値が低下した。暴露した母ラットの乳汁の量および質(タンパク・ラクトース・脂質含有量に関する)は正常であったが、トリフルオロ酢酸の平均含有濃度は 50μg/mL であった。トリフルオロ酢酸は、暴露した母ラットに育てられている出生仔の尿中にも存在した。すべての出生仔群の絶対肝重量あるいは臨床徴候の異常、肉眼的所見などに相違はみられなかったが、暴露した母ラットに育てられた仔は発育速度が 10%遅く、暴露していない母ラットに育てられた仔に比べて血清トリグリセリド値が低かった。交叉以前には出生仔や同腹仔の平均体重に相違はなかった。これらのことから、2 世代生殖毒性試験において観察された新生仔の発育遅滞は暴露した母ラットの乳汁、おそらく含まれているトリフルオロ酢酸に原因があって、子宮内での暴露によるものではないことを示している。

1 群あたり哺乳中のアカゲザル 4 匹とその新生仔に、0 あるいは 1000ppm(6.25g/m^3)の HCFC-123 を 1 日 6 時間、21～22 日間続けて暴露したが、母ラットの体重、血清トリグリセリド・コレステロール・グルコース値、あるいは乳汁の組成になんらの影響もおよぼさなかった(Slauter, 1997)。実験終了時に母ラットから得た肝臓の生検標本の所見には、軽度から中等度までの小葉中心性肝細胞空胞化、痕跡程度から中等度の小葉中心性肝細胞壊死、微細から軽度の亜慢性炎症を含むなど、暴露に関連する損傷があった。概して、HCFC-123 は母ラットあるいは新生仔の血中から検出できない。一方、トリフルオロ酢酸は暴露した母ラットの血中には 9～70μg/mL、新生仔には 17～190μg/mL 存在したが、新生仔はその母より血中濃度が 2～6 倍高いということである。暴露した母ラットの乳汁は、HCFC-123 およびトリフルオロ酢酸を、それぞれ 1～5μg/mL と 17～30μg/mL の濃度で含んでいる。観察数が少なかったため、統計的分析は行われなかったが、暴露群の新生仔は暴露しなかったコントロールの新生仔と比べて成長速度は 10%遅かった。

9. ヒトへの影響

HCFC-123 がヒトの健康へ及ぼす影響について入手可能なデータは限られている。工業用冷却機の破裂によって濃度不明の HCFC-123 に作業員が暴露して、めまい、頭痛、吐き気が生じた 1 例[2]、および 26 人の作業員が HCFC-123 の蒸気に繰り返し暴露した際に生じた肝損傷の 3 件の例である。

ベルギーの精錬所でガントリー運転手の肝損傷が 9 例報告されている(Hoet et al., 1997)。クレーンの運転台の空調機の冷媒を、HCFC-123 が 57%、1-クロロ-1,2,2,2-テトラフルオロエタン(1-chloro-1,2,2,2-tetrafluoroethane、HCFC-124)が 40%、プロパンが 3%の混合物に切替えてから 1～4 ヵ月後に起こった[3]。入院したある運転手は、AST、ALT、ALP、γ-グルタミル転移酵素(γ-GTP)、および総・抱合形ビリルビンの値が上昇し、プロトロンビン活性が低下しており、AST および ALT 値は正常範囲の上限の 15～23 倍であった。自己免疫、ウイルス、薬剤・アルコール性肝炎の可能性は除外された。肝生検の所見は、肝細胞巣状壊死および胆管閉塞で、トリフルオロアセチル化したタンパクの存在がわかった。暴露していない期間に症状は消退したが、2 ヵ月後に職場に復帰すると再発した。ほかの 8 人の運転手は、程度はさまざまだが肝臓の異常の徴候を示した。検査した 6 例の 5 例で、ヒト肝酵素への血清抗体(CYP2E1 および／あるいはタンパク質ジスルフィド交換酵素 イソ型 P58)が検出された。職場の点検で、空調設備のプラスチック管に穴が開き冷却剤がクレーンの運転台に漏れていたことが判明した。修理後は同様の問題は生じなかった。作業員は HCFC-123 および HCFC-124 に暴露していたが、HCFC-124 の NOAEL はラットによる 90 日の吸入試験(Malley et al., 1996)で得られた 50000ppm(280g/m^3)であり、観察されたような作用を及ぼす可能性はなかった。一方 HCFC-123 は同一の系で、同一の研究所で行った同様の試験の NOAEL が 300ppm(1.88g/m^3)であった(表 1)。

HCFC-123 を含んだ脱脂洗浄溶剤の蒸気に暴露した作業員の肝臓への影響が 8 例報告されている[4]。米国の工場で、脱脂洗浄剤に HCFC-123 を使い始めて 2 ヵ月後に、近くで作業をしていた作業員 2 人に肝疾患が見つかった。2 人の血中肝酵素、とくに ALT(正常範囲の上限の 32～56 倍)、および AST(正常範囲の上限の 14～33 倍)、および総・抱合形ビリルビンの値が上昇していた。ウイルス性肝炎の検査結果は陰性であった。その後の 27 人の作業員全員の検査では、肝酵素が上昇した 4 人が新たにみつかった。1 ヵ月後、HCFC-123

---

[2] Carrier Canada Ltd, personal communication, 1993 [cited in NICNAS, 1996].

[3] N. Verlinden, personal communication, 1997 [cited in NICNAS, 1999]

[4] AlliedSignal Inc, personal communication, 1998 [cited in NICNAS, 1999].

使用が中止される以前であったが、該当者のうち 5 人は著しく改善していたが、1 人は悪化し、さらに新たに 1 人の ALT および AST の軽度の上昇が認められた。全体として、脱脂洗浄剤付近で働く 4 人のうち 3 人、その他の 23 人のうち 4 人の肝酵素値が上昇していた。HCFC-123 導入時に空気モニタを行い、最初の症例が診断された直後にも行われた。脱脂洗浄剤の通常の取扱い中の個人空気モニタによる HCFC-123 の 5.5 時間加重平均濃度は工場全体で 5.3～12.0ppm(33.1～75.0mg/m^3)であったが、脱脂洗浄溶剤の充填と回収をする作業員の短期呼吸域濃度は 160～460ppm(1000～2880mg/m^3)であった。 さらに、この脱脂洗浄剤の製造会社の研究所で洗浄剤の検査や評価を行う技師の 1 人が、ウイルス性肝炎検査は陰性であるが肝酵素値が上昇していた。研究所の静止空気濃度は通常 50ppm(313mg/m^3)以下と報告されている。

不十分な換気状態で、小型の熱交換器に HCFC-123 を充填していた日本の工場で、14 人のうち 9 人が作業を開始して 4～5 週間で、肝酵素の値が上昇した(Takebayashi et al., 1998a,b)[4]。そのうち 4 人に臨床症状があり、2 人に黄疸がでた。これらの作業員の AST および ALT は正常範囲の上限の 20～30 倍であった。空気中の HCFC-123 濃度をほぼ 1ppm(6.25mg/m^3)に保つ排気装置を設置した後は、作業員の尿からトルフルオロ酢酸は検出されなかった。1 年後の追跡検査では、臨床症状や肝酵素値の上昇は認められなかった[5]。職場の暴露濃度は測定されなかったが、当時の職場状況の模擬実験による静止空気濃度は、充填作業場からの距離によって異なるが、6 時間加重平均値は 5～1125ppm(31.3～7030mg/m^3)であった。

10. 実験室および自然界の生物への影響

公表されている HCFC-123 の環境毒性データを表 4 にまとめた。データによると、HCFC-123 は、水生生物に対しては最大限でも短期暴露による軽度の毒性を発揮する程度である。水生環境では持続性が限られているため、長期暴露の影響はないと考えられる。

HCFC-123 の大気中での分解で生じるトリフルオロ酢酸は、河川メソコスム、藻類、高等植物、魚類、哺乳類に対する毒性は低いことが判明している(Boutonnet et al., 1999)。なんらかの作用をおこす最低閾値はトリフルオロ酢酸ナトリウム(sodium trifluoroacetate)0.12mg/L で、これを超えると藻類の 1 種、セレナストラム・カプリコウナータム(*Selenastrum capricornutum*)の生長に可逆性の影響をおよぼす値である。試験した陸生生物種でもっとも感度が高かったヒマワリでは、トリフルオロ酢酸ナトリウム 1mg/kg の乾燥土壌では生長に明らかな影響があったが、コムギやダイズの根へのトリフ

[5] Also T. Takebayashi, personal communication, 1999 [cited in NICNAS, 1999].

表4 HCFC-123の水生生物への影響

試験	種	影響および影響濃度	コメント	参考文献
急性毒性(96時間) 流水式	ファットヘッドミノウ (*Primephales promelas*)	不活発 LC_{50}>76mg/L(実測)	試験溶液からの 急速な脱HCFC-123ガス	Pierson, 1990[a]
急性毒性(96時間) 止水式	ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)	不活発 色素黒ずみ15mg/L以上 LC_{50}=56mg/L(実測)		Jenkins, 1992[b]
遊泳阻害(48時間) 止水式	オオミジンコ (*Daphnia magna*)	不活発 EC_{50}=17mg/L(実測)		Jenkins. 1992[c]
遊泳阻害(48時間) 止水式	オオミジンコ (*Daphnia magna*)	不活発 EC50=45.8mg/L(名目)	実測濃度、名目の75%以上	Pierson, 1990[b]
藻類生長阻害(96時間) 止水式	緑藻 (*Selenastrum capricomutum*)	EC_{50}=68mg/L(実測)	生長曲線下面積法による	Jenkins,1992[d]

ルオロ酢酸ナトリウム 1mg/L の長期暴露はなんら影響がなかった。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

HCFC-123 の短期暴露によるヒトの健康への影響に関する情報は十分ではない。実験動物に対する急性毒性は弱く、おおよその経口致死量は 9g/kg 体重で、吸入による 4 時間 50%致死濃度(LC_{50})は 28400～52600ppm(178～329g/m^3)、経皮 LD_{50} は 2000mg/kg 体重を上回る。HCFC-123 は皮膚の刺激物質でも感作物質でもないが、液状では軽度から中等度の眼への刺激性がある。短期暴露による重大な影響には非致死的な肝損傷、CNS 抑制、アドレナリンに対する心感作がある。致死的濃度を吸入すると、重度の CNS 抑制によって死に至る。4 時間の単回吸入暴露の LOAEL は、モルモットの肝細胞壊死および血中肝酵素の上昇に基づく肝損傷が 1000ppm(6.25g/m^3)、ラットの無条件反射障害に基づいた CNS 抑制が 5000ppm(31.3g/m^3)である。イヌのアドレナリンに対する心感作の NOAEL は 10000ppm(62.5g/m^3)である。イヌは感受性の非常に高い種であるとはいえ、アドレナリン不整脈への心感作は、人が居る室内での消火器の突然の噴射といったようなヒトの短期暴露に関係する重大な影響である(NAS, 1996)。このような状況下では、CNS 抑制も重大な影響であると思われる。種々の代謝パターンを有する多くの短鎖ハロゲン化炭化水素も、CNS や心臓への同様の影響をおよぼし、これらはニューロンや心筋細胞へ直接麻酔作用を及ぼすため生じるようである(IPCS, 1990, 1991, 1992)。

HCFC-123 蒸気への反復暴露の重大な影響は、ヒトおよび実験動物ともに肝臓への傷害で、さらに動物だけの報告であるが、新生仔の発育遅滞、良性腫瘍の発生率上昇、CNS 抑制などである。

ヒトの症例数は限られているが、ほぼ 5～1125ppm(31.3～7030mg/m^3)程度の暴露による肝障害に関係する生化学的異常が観察されている。入手可能なデータからヒトの用量反応関係を決定するには不十分である。肝障害は、ラット、モルモット、ブタ、イヌ、サルでも観察されている。最低暴露濃度では、肝細胞腫大や空胞化を伴う肝重量の増加、より高い濃度では肝脂肪変性や軽度の亜慢性炎症などである。これらの症状には、血中肝酵素の上昇と、血清トリグリセリド、グルコース、およびコレステロール値の低下が先行するか同時に現れた。よく管理されたラットの 2 世代生殖試験の記録から得られた動物の肝損

傷の LOAEL は 30ppm(188mg/m^3)である。

HCFC-123 の細胞毒性は、タンパクと共有結合しその機能を阻害あるいはその抗原性を変化させる、反応性代謝物のトリフルオロアセチルクロリドによると思われる。肝・腎・心組織のタンパクをトリフルオロアセチル化する比率が、200：20：1 であるという Huwyler ら(1992)、および Huwyler と Gut(1992)の報告は、亜慢性毒性試験(表 1)において観察されたこれらの臓器への作用濃度によく相関しており、おそらく組織による代謝能の相違を反映していると思われる。

HCFC-123 が、実験動物に対して催奇形性を示す、あるいは成長した動物に全身性のその他の影響を与えるより低濃度で生殖あるいは胎仔毒性を誘発するという証拠はない。HCFC-123 に吸入暴露した母動物に哺乳された新生仔ラットやサルに発育遅滞が生じた LOAEL は 30ppm(188mg/m^3)である。HCFC-123 のおもな代謝物であるトリフルオロ酢酸が母動物の乳汁中から検出された。このように、哺乳された新生仔は、HCFC-123 にユニークな感受性を有する小集団といえるであろう。

可逆性の CNS 抑制は、反復吸入暴露試験で一貫して観察されたが、暴露回数によって重症度や持続時間が変化することはなく、神経組織に形態変化が生じることはなかった。したがって、CNS 抑制の作用機序は、急性、慢性を問わずおそらく差が無いと思われる。反復投与が CNS に影響を及ぼす最低 NOAEL は、ラットの神経毒性試験で覚醒水準の低下に基づいて記録された 300ppm(1880mg/m^3)である。

ヒトリンパ球の細胞毒性を生じる高濃度 *in vitro* 試験で、染色体異常誘発の証拠があったが、そのほかのすべての *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験の結果は陰性であった。したがって、HCFC-123 は *in vivo* で遺伝毒性を有するとは考えられない。

ラットの 2 年間の吸入試験では、悪性腫瘍発生率に暴露関連の影響はなかったが、肝細胞腺腫、胆管線維腫、膵腺房細胞腺腫、およびライディッヒ細胞腺腫の発生率は上昇した。肝細胞変性巣、胆管線維症、局所膵腺房細胞腫大、ライディッヒ細胞腫大などの前がん性病変も増加した(表 2)。前述したように、HCFC-123 は *in vivo* で遺伝毒性があるとは考えられない。強制経口投与によって 300mg/kg 体重を 52 週暴露させたラットで、副次的で、変異原性がない代謝物 2-クロロ-1,1,1-トリフルオロエタンによって、子宮がんおよびライディッヒ細胞腺腫の発生率が上昇した(IPCS, 1992)。しかし、HCFC-123 の代謝では、この物質はきわめて痕跡量しか生成されない。したがって、ヒトとの関連性においてこの誘発様式を無視できるかどうかを確認するためには、腫瘍形成の機序を調べる必要がある。

・肝細胞腺腫：反復暴露のいくつかの試験で、HCFC-123 はその主たる代謝物質であるトリフルオロ酢酸が、構造的に異なるほかの多様な化学物質と同様に、ラットの肝細胞でペルオキシソーム増殖を誘発することが示された(Warheit, 1993; Rusch et al., 1994; Malley et al., 1995; Keller et al., 1998)。ペルオキシソーム増殖剤には、一般的に遺伝毒性はないが、肝マクロファージによる増殖因子の発現が関与するとみられるメカニズムによってラットおよびマウスの肝細胞増殖を誘発し、肝腫瘍形成に結びつく(Chevalier & Roberts, 1998)。HCFC-123 暴露のラットにみられる肝細胞腺腫は、ペルオキシソーム増殖の誘発に関係あると考えられるが、このメカニズムがヒトに当てはまるとするには疑問がある(Ashby et al., 1994)。しかし、HCFC-123 は、腫瘍形成になんらかの役割を果たす肝毒性も有するため、肝細胞腺腫をヒトには関係ないとして軽視することはできない。準長期暴露試験における肝臓への有害作用に基づいた閾値による対処が妥当であろう。

・胆管線維腫：ラットの胆管線維腫は密な結合組織に囲まれた腸様上皮に裏打ちされた非定型の腺状構造である。クロロホルムおよびフランをはじめとする種々の非遺伝毒性物質による動物実験の限られた証拠から、この型の腫瘍は、高用量暴露でのみ生じ、顕著な肝細胞壊死および再生性の細胞増殖と関わっていることが示唆された(Elmore & Sirica, 1993; Jamison et al., 1996)。ラットの 2 年間の試験では、胆管線維腫および胆管線維症は 5000ppm(31.3g/m^3)で暴露した雌のみに生じた。好塩基性および好酸性の肝細胞増殖巣の発生も、雄に比較して雌で高かった(表 2)。胆管線維腫誘発の閾値は雌のほうが雄より高かったが、ヒトへの関連性ということからこの腫瘍を排除してもよいというメカニズム上の証拠はない。

・膵腺房細胞腺腫：　肝発がん性のペルオキシソーム増殖剤のあるものは、膵腺房細胞腺腫やライディッヒ細胞腺腫など他臓器の発がんをも誘発することが報告されている。とはいえ、これらの肝臓外の腫瘍は、標的器官のペルオキシソーム増殖と関連しているようにはみえない(IARC, 1995)。膵腺房細胞腺腫は、雄の 1000 および 5000ppm(6.25、31.3g/m^3)でしか観察されていないが、発生率は用量依存性であった。加えて、膵腺房細胞過形成は雌雄に用量依存的に発生した(表 2)。これらのことから、動物およびヒトの腺房細胞腫瘍誘発のメカニズムの解明が進むまで、HCFC-123 に暴露したラットの膵腺腫がヒトへの関連性がないと言い切ることはできない。

・ライディッヒ細胞腺腫：公表されている試験では、HCFC-123 への暴露は、雄ラットの、とくにプロラクチン放出および血清 LH 濃度に関する内分泌系を阻害する。ヒトではそのようなことはないが、ラットでは血清プロラクチン値の低下はライディッヒ細胞の LH 受容体数を減少させ、テストステロン産生を低下させ、その結果 LH 濃度が高まりライディッヒ細胞の過形成や腺腫にも至ることがある(Clegg et al., 1997)。このことから、

HCFC-123 への断続的な暴露は、プロラクチンおよびテストステロン値の変動をもたらし、ラットにおいては LH の一時的な増加につながり、時がたつにつれライディッヒ細胞の増殖や腫瘍に至ると考えることもできる。男性ではプロラクチンの変動は心配ないと考えられるが、性ホルモンへの HCFC-123 の作用は複雑である。それゆえ、霊長類での試験データがないという現状で、ラットの 2 年間の試験で、ライディッヒ細胞腺腫の発生率が上昇したことを、ヒトとの関連性において無視することはできない。

要約すると、ラットの 2 年間の試験の良性腫瘍は、ペルオキシソーム増殖、肝細胞損傷・壊死・再生的増殖・視床下部-下垂体-精巣軸の障害などを含むいくつかの非遺伝毒性メカニズムが関与していると思われる。ヒトはこれらの作用に起因する腫瘍に対して、ラットより感受性が低いかもしれないが、ヒトの潜在的リスクの評価において、これらの腫瘍を考慮にいれないわけにはいかない。それゆえに、ラットでの良性腫瘍の発生率の上昇は、ヒトの発がん性の可能性に関するいくらかの懸念をひきおこすのである。これらの腫瘍は、遺伝毒性がかかわらないメカニズムで生じるのであろう。2 年間の生物検定では、試験された最低濃度である 300ppm(1.88g/m^3)で腫瘍発生率が上昇したため、NOAEL は確定しなかった。準長期毒性試験では、肝臓への何らかの有害作用に基づいた LOAEL は 30ppm(0.188g/m^3)とされた(Hughes, 1994; Malinverno et al., 1996)。

11.1.2 耐容摂取量・指針値の設定基準

HCFC-123 の耐容摂取量を導き出すことは原資料の及ばないところである(NICNAS, 1996, 1999)。健康に基づいた暴露限界のための耐容摂取量および指針値設定についての一般的助言は環境保健クライテリア 170(IPCS, 1994)に示されている。

一般市民が HCFC-123 に暴露する可能性は非常に低いと思われる。ヒトの健康へのおもなリスクは職場での吸入による反復暴露である。

反復される低濃度暴露の重大な影響は、サルやヒトを含めて調査されたすべての種で観察された肝障害、およびラットとサルで観察された新生仔の哺乳中の発育遅滞である。ヒトの用量反応関係を確立するには十分なデータがないため、HCFC-123 暴露の指針値は、肝障害および主要な動物試験の哺乳期の発育遅滞が観察された作用濃度に基づかねばならない。このふたつの重大な影響では、よく管理されたラットの 2 世代生殖毒性試験から LOAEL が 30ppm(188mg/m^3)と設定されたが、NOAEL を得ることはできなかった(Hughes, 1994; Malinverno et al., 1996)。

LOAEL から NOAEL への外挿時に適用される不確実係数には、LOAEL で記録された

ラットの肝損傷は軽度であっても、良性の肝腫瘍の誘発には肝毒性がなんらかの関与をしているかもしれない点を考慮に入れる必要がある。その上、哺乳中の新生仔の発育遅滞は10～20%程度である。肝臓への作用はトリフルオロアセチルクロリドによるタンパク付加物生成に関係し、新生仔の発育遅滞は母乳中のトリフルオロ酢酸への暴露と関係がある可能性がある。それゆえ、ラットの NOAEL のヒトへの外挿に用いる不確実係数は、ヒトでの HCFC-123 の代謝率やほかの毒物動態の *in vivo* データが欠けていることを考慮しなければならない。最後に、HCFC-123 のトリフルオロアセチルクロリドおよびトリフルオロ酢酸への代謝は、その活性が遺伝的多型、体重、食事要因などの影響を受けることが知られている CYP2E1(Le Marchand et al., 1999)が触媒になるため(Urban et al., 1994)、毒物動態の個人差をも考慮に入れた不確実係数が適用されねばならない。

11.1.3　リスクの総合判定例

動物およびヒトへの HCFC-123 の有害影響は、通常の環境で唯一知られている媒体である大気中の濃度より数桁高い濃度でのみ観察されている。大惨事や消火器からの放出などによって一般人が暴露する可能性はきわめて低く、そのような暴露の規模や持続性は低いことが予測される。

職業性の反復暴露に関しては、HCFC-123 製造工場での 3～8 時間加重平均暴露濃度は10ppm(62.5mg/m^3)未満と報告されている。空調設備を設置した機械室の呼吸域の 2～12 時間加重平均濃度は、一般に 1～5ppm(6.25～31.3mg/m^3)未満と報告されており、液体 HCFC-123 を用いた脱脂洗浄剤の使用では 5.3～12ppm(33.1～75.0mg/m^3)である。公表されている症例報告は、5ppm(31.3mg/m^3)を超える HCFC-123 に反復暴露すると、1～4 ヵ月後に AST および ALT の上昇など肝疾患を示す生化学的徴候が現れることを示している。低濃度の HCFC-123 の作用は、CYP2E1 を介して生成された毒性代謝物によるため、ヒトのこの化学物質への感受性は、遺伝、ライフスタイル、食事要因などによって大きく相違することが予想される。

11.2　環境への影響評価

HCFC-123 は高い揮発性のため、環境中に放出されるとそのほとんどすべてが大気へ分配される。対流圏では、ヒドロキシラジカルと反応してトリフルオロ酢酸になりほとんどが除去され、ほんのわずかが成層圏に運ばれ、光分解で塩素基が遊離し、オゾン破壊の触媒として作用すると思われる。大気中寿命は推定 1.4 年と短いため、オゾン破壊係数は低い(CFC-11 の 0.02 倍)。地球温暖化係数は、二酸化炭素を 1 とした場合、対象期間が 20 年、100 年、500 年で、それぞれ 300、93、29 である(WMO, 1995)。

水中 EC_{50}/LC_{50} は 10mg/L～100mg/L である。このため、HCFC-123 は欧州共同体(EC)基準で環境に有害と分類され(Berends et al., 1999)、国際ハーモナイゼーション基準で水生環境に有害(Class: AcuteⅢ)とされる基準に合致している(OECD, 1998)。しかし、HCFC-123 は表層水や土壌に放出されたにしても、高揮発性のため媒体に長く存在する可能性はあまりない。それゆえ、HCFC-123 は水生環境に長期あるいは遅延性の危険を及ぼすことはないと考えられる。

HCFC-123 の分解によって生成したトリフルオロ酢酸は、雨によって沈殿し、塩湖や季節性の湿地帯などの閉鎖水系に蓄積すると思われる。フルオロカーボン類からのトリフルオロ酢酸の現在の最大総堆積量は年に 2800 トンと推定され、27%が HCFC-123 から、残りが HCFC-124、HFC-134a、HFC-227ea、およびハロタンやイソフルランといった麻酔性ガスからである(Boutonnet et al., 1999)。2020 年には、フルオロカーボン類の最大堆積量は年 160000 トンに達し、雨水中のトリフルオロ酢酸の最大平均濃度は 0.1μg/L になるが、表層土壌水の無作用量より数桁低いと予測されている。HCFC-123 はモントリオール議定書に従って段階的に使用されなくなるため、2020 年には排出は減っていることと思われる。このため、HCFC-123 の分解によって生じるトリフルオロ酢酸の環境中濃度は環境に対する脅威にはならないと結論することができる。

12. 国際機関によるこれまでの評価

HCFC-123 のこれまでの評価は国際化学物質安全性計画(IPCS)によって行われた(IPCS, 1992)。

国際危険有害性分類表示についての情報は、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(添付資料 4)に含まれている。

参考文献

AIHA (1998) *Workplace environmental exposure level guide series: 1,1,1-Trifluoro-2,2-dichloroethane.* Fairfax, VA, American Industrial Hygiene Association Press.

Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S, Purchase IF (1994) Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Human and experimental toxicology,* 13 (Suppl. 2):S1-S117.

Berends AG, de Rooij CG, Shin-ya S, Thompson RS (1999) Biodegradation and ecotoxicity of HFCs and HCFCs. *Archives of environmental contamination and toxicology,* 36(2):146-151.

Boutonnet JC, Bingham P, Calamari D, de Rooij C, Franklin J, Kawano T, Libre JM, McCulloch A, Malinverno G, Odom JM, Rusch GM, Smythe K, Sobolev I, Thompson R, Tiedje JM (1999) Environmental risk assessment of trifluoroacetic acid. *Human and ecological risk assessment,* 5(1):59-124.

Brewer WE, Smith S (1977) *Teratogenic study via inhalation with Genetron 123 in albino rats.* Morristown, NJ, Allied Chemical Corporation.

Britelli MR (1975) *Eye irritation test in rabbits.* Newark, DE, Du pont de Nemours and Co.

Brock WJ (1988a) *Acute dermal toxicity study of HCFC-123 in rabbits.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Brock WJ (1988b) *Acute dermal toxicity study of HCFC-123 in rats.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Brock WJ (1988c) *Primary dermal irritation study with HCFC-123 in rabbits.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Buschman J (1996) *Crossover study with HCFC 123 in lactating Sprague-Dawley rats including additional studies on milk production and metabolites in offspring urine.* Hannover, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research.

Callander RD (1989) *HCFC-123 -- an evaluation using the* Salmonella *mutagenicity assay.* Macclesfield, Cheshire, Imperial Chemical Industries Ltd.

Chang W-K, Criddle CS (1995) Biotransformation of HCFC-22, HCFC-142b, HCFC-123 and HFC-134a by methanotrophic mixed culture MM1. *Biodegradation,* 6(1):1-9.

Chevalier S, Roberts RA (1998) Perturbation of rodent hepatocyte growth control by nongenotoxic hepatocarcinogens -- mechanisms and

lack of relevance for human health. *Oncology reports,* 5:1319-1327.

Clayton JW (1966) *Acute inhalation toxicity.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Clegg ED, Cook JC, Chapin RE, Foster PMD, Daston GR (1997) Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: Mechanisms and relevance to humans. *Reproductive toxicology,* 11:107-121.

Coate WB (1976) *LC_{50} of G123 in rats.* Vienna, VI, Hazleton Laboratories America Inc.

Cohen SD, Pumford NR, Khairallah EA, Boekelheide K, Pohl LR, Amouzadeh HR, Hinson JA (1997) Selective protein covalent binding and target organ toxicity. *Toxicology and applied pharmacology,* 143:1-12.

Coombs DW (1994) *HCFC-123 -- 13-week inhalation neurotoxicity study in the rat.* Cambridgeshire, Huntingdon Research Centre Ltd.

Culik R, Kelly DP (1976) *Embryotoxic and teratogenic studies in rats with inhaled dichlorofluoromethane (Freon 21) and 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (FC-123).* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Dance CA (1991) In vitro *assessment of the clastogenic activity of HCFC-123 in cultured human lymphocytes.* Eye, Suffolk, Life Science Research Ltd. (No. 91/PFE003/0093).

Darr RW (1981) *An acute inhalation toxicity study of Fluorocarbon 123 in the Chinese hamster.* Morristown, NJ, Allied Corporation.

Dekant W (1993) *Metabolism of 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane (HCFC-123).* Würzburg, Institute of Toxicology, University of Würzburg (Report No. MA-250B-82-207).

Dodd DE, Brashear WT, Vinegar A (1993) Metabolism and pharmacokinetics of selected halon replacement candidates. *Toxicology letters,* 68:37-47.

Doleba-Crowe C (1978) *90-day inhalation exposure of rats and dogs to vapours of 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (FC-123) (summary).* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co. [cited in NICNAS, 1996].

Du Pont (1993) *Workplace guidelines for Suva(R) Centri-LP (HCFC-123) in refrigeration and air conditioning applications.* Wilmington, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Edwards CN (1991) *HCFC-123 (vapour phase):* In vitro *assessment of the clastogenic activity in cultured human lymphocytes.* Eye, Suffolk, Life Science Research Ltd. (No. 91/PFE002/0125).

Elmore LW, Sirica AE (1993) "Intestinal-type" of adenocarcinoma

preferentially induced in right/caudate liver lobes of rats treated with furan. *Cancer research,* 53:254-259.

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

Fraser P (1994) *CSIRO report to SPA-AFEAS.* Canberra, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation.

Goodman NC (1975) *Primary skin irritation and sensitization tests on guinea pigs.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Hall GT, Moore BL (1975) *Acute inhalation toxicity on Freon 123.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Harris JW, Jones JP, Martin JL, LaRosa AC, Olson MJ, Pohl LR, Anders MW (1992) Pentahaloethane-based chlorofluorocarbon substitutes and halothane: correlation of *in vivo* hepatic protein trifluoroacetylation and urinary trifluoroacetic acid excretion with calculated enthalpies of activation. *Chemical research in toxicology,* 5:720-725.

Hayman GD, Jenkin ME, Murrells TP, Johnson CE (1994) Tropospheric degradation chemistry of HCFC-123 (CF_3CHCl_2): a proposed replacement chlorofluorocarbon. *Atmospheric environment,* 28:421-437.

Henry JE (1975) *Acute oral test on FC-123.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co. [cited in NICNAS, 1996].

Hoet P, Graf MLM, Bourdi M, Pohl LR, Duray PH, Chen W, Peter RM, Nelson SD, Verlinden N, Lison D (1997) Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. *Lancet,* 350:556-559.

Hofmann T (1995) *HCFC 123, HCFC 141B and HCF 134a, testing for subacute (2 weeks) inhalation toxicity in male and female Sprague Dawley rats.* Frankfurt am Main, Hoechst Aktiengesellschaft.

Hughes EW (1994) *HCFC 123: A study of the effect on reproductive function of two generations in the rat.* Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Research Centre Ltd.

Huwyler J, Gut J (1992) Exposure to the chlorofluorocarbon substitute 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane and the anaesthetic agent halothane is associated with transient adduct formation in the heart. *Biochemical and biophysical research communications,* 184:1344-1349.

Huwyler J, Aeschlimann D, Christen U, Gut J (1992) The kidney as a novel target tissue for protein adduct formation associated with metabolism of halothane and the candidate chlorofluorocarbon replacement 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane. *European journal of biochemistry,* 207:229-238.

IARC (1995) Peroxisome proliferation and its role in carcinogenesis: views and expert opinions of an IARC working group, Lyon, 7-11 December 1994. Lyon, International Agency for Research on Cancer.

ICI (1992) *An evaluation in the* in vitro *cytogenetic assay using human lymphocytes.* Macclesfield, Cheshire, Imperial Chemical Industries Ltd. [cited in AIHA, 1998].

Industrial Bio-Test Laboratories (1977) *90-day subacute inhalation toxicity study with Genetron 123 in albino rats.* Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.

IPCS (1990) *Fully halogenated chlorofluorocarbons.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 113).

IPCS (1991) *Partially halogenated chlorofluorocarbons (methane derivatives).* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 126).

IPCS (1992) *Partially halogenated chlorofluorocarbons (ethane derivatives).* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 139).

IPCS (1998) *International Chemical Safety Card 2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1343).

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

Jamison KC, Larson JL, Butterworth BE, Harden R, Skinner BL, Wolf DC (1996) A non-bile duct origin for intestinal crypt-like ducts with peritubular fibrosis induced in livers of F344 rats by chloroform inhalation. *Carcinogenesis,* 17:675-682.

Jenkins CA (1992a) *HCFC-123 (liquid): Biotic degradation closed bottle test.* Eye, Suffolk, Life Sciences Research Ltd. (No. 91/PFE008/0477).

Jenkins CA (1992b) *HCFC-123: Acute toxicity to rainbow trout.* Eye, Suffolk, Life Sciences Research Ltd. (No. 91/PFE004/0939).

Jenkins CA (1992c) *HCFC-123: Acute toxicity to* Daphnia magna. Eye, Suffolk, Life Sciences Research Ltd. (No. 91/PFE006/0972).

Jenkins CA (1992d) *HCFC-123: Determination of its* EC_{50} to Selenastrum capricornutum. Eye, Suffolk, Life Sciences Research Ltd (No. 91/PFE007/0935).

Keller DA, Lieder PH, Brock WJ, Cook JC (1998) 1,1,1-Trifluoro-2,2-dichloroethane (HCFC-123) and 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-chloroethane (halothane) cause similar biochemical effects in rats exposed by inhalation for five days. *Drug and chemical toxicology,* 21:405-415.

Kelly DP (1989) *Four-week inhalation toxicity study with HCFC-123 in rats.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Kennelly JC (1993) *HCFC 123: Assessment for the introduction of unscheduled DNA synthesis in rat liver after inhalation exposure.* Macclesfield, Cheshire, Zeneca Ltd.

Kotamarthi VR, Rodriguez JM, Ko MKW, Tromp TK, Sze ND, Prather MJ (1998) Trifluoroacetic acid from degradation of HCFCs and HFCs -- a three-dimensional modelling study. *Journal of geophysical research,* 103:5747-5758.

Le Marchand L, Wilkinson GR, Wilkens LR (1999) Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention,* 8:495-500.

Lewis RW (1990) *28-day inhalation study to assess changes in rat liver and plasma.* Macclesfield, Cheshire, Imperial Chemical Industries Ltd.

Lind RC, Gandolfi AJ, Hall PM (1995) Biotransformation and hepatotoxicity of HCFC-123 in the guinea pig: Potentiation of hepatic injury by prior glutathione depletion. *Toxicology and applied pharmacology,* 134:175-181.

Loizou GD, Urban G, Dekant W, Anders MW (1994) Gas-uptake pharmacokinetics of 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123). *Drug metabolism and disposition,* 22:511-517.

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

Malinverno G, Rusch GM, Millischer RJ, Hughes EW, Schroeder RE, Coombs DW (1996) Inhalation teratology and reproduction studies with 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane (HCFC-123). *Fundamental and applied toxicology,* 23:276-287.

Malley LA (1990) *Subchronic inhalation toxicity: 90-day study with HCFC-123 in rats.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Malley LA (1992) *Combined chronic toxicity/oncogenicity study with HCFC-123: Two-year inhalation toxicity study in rats.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Malley LA, Carakostas M, Hansen JF, Rusch GM, Kelly DP, Trochimowicz HJ (1995) Two-year inhalation toxicity study in rats with hydrochlorofluorocarbon 123. *Fundamental and applied toxicology,* 25:101-114.

Malley LA, Carakostas M, Elliott GS, Alvarez L, Schroeder RE, Frame SR, Van Pelt C, Trochimowicz HJ, Rusch GM (1996) Subchronic toxicity and teratogenicity of 2-chloro-1,1,1,2-tetrafluoroethane (HCFC-124). *Fundamental and applied toxicology,* 32:11-22.

Marit GB, Dodd DE, George ME, Vinegar A (1994) Hepatotoxicity in guinea pigs following acute exposure to 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane. *Toxicologic pathology,* 22(4):404-414.

Marshal RR (1992) *Evaluation of chromosome aberration frequencies in cultured peripheral blood lymphocytes from rats treated with HCFC-123.* Harrogate, Yorkshire, Hazleton Microtest.

MRI (1991) *Results of employee exposure monitoring for HCFC-123 at centrifugal chiller installations.* Final report submitted to the US Environmental Protection Agency. Silver Spring, MD, Meridian Research, Inc.

MRI (1993a) *Assessment of firefighter exposure to HCFC-123 during extinguishant efficiency tests conducted at the United States Naval Air Station in Beaufort, South Carolina.* Draft report submitted to the US Environmental Protection Agency. Silver Spring, MD, Meridian Research, Inc.

MRI (1993b) *Assessment of firefighter exposure to HCFC-123 during fire extinguisher use in aircraft hangars.* Draft report submitted to American Pacific Corporation. Silver Spring, MD, Meridian Research, Inc.

Muller W, Hofmann T (1988) *HCFC-123 -- micronucleus test in male and female NMRI mice after inhalation.* Frankfurt am Main, Hoechst Aktiengesellschaft.

Mullin LS (1976) *Behavioural toxicity testing of Fluorocarbon 123 in rats.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

NAS (1996) *Toxicity of alternatives to chlorofluorocarbons: HFC-134a and HCFC-123.* Washington, DC, National Academy of Sciences, National Academy Press.

NICNAS (1996) *Priority Existing Chemical No. 4 -- 2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123), full public report, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.* Canberra, Australian Government Publishing Service.

NICNAS (1999) *2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123): Secondary Notification No. 4S, full public report. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.* Sydney, National Occupational Health and Safety Commission.

OECD (1998) *Agreed harmonized integrated hazard classification system for human health and environmental effects of chemical substances.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development, Environmental Health and Safety Division.

Oremland RS, Lonergan DJ, Culbertson CW, Lovley DR (1996) Microbial degradation of hydrofluorocarbons ($CHCl_2F$ and $CHCl_2CF_3$) in soils and sediments. *Applied and environmental microbiology,* 62(5):1818-1821.

Pierson K (1990a) *Flow-through acute 96 hour LC_{50} of HCFC-123 in fathead minnows (*Pimephales promelas *).* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Pierson K (1990b) *Static acute 48 hour LC_{50} of HCFC-123 in* Daphnia magna *.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Rusch GM, Trochimowitz HJ, Malley LJ, Kelly DP, Peckham J, Hansen J, Charm JB (1994) Subchronic inhalation toxicity studies with hydrochlorofluorocarbon 123 (HCFC 123). *Fundamental and applied toxicology,* 23:169-178.

Sandow J, Jerabek-Sandow G, Fenner-Nau D (1995a) *Effect of fluorocarbons on pituitary-gonadal function in a 14-day inhalation toxicity study: HCFC 123 (Frigen), HCFC 141b (difluorchlorethane) and HFC 134a (tetrafluorethane).* Frankfurt am Main, Hoechst Aktiengesellschaft.

Sandow J, Rechenberg W, Jerabek-Sandow G (1995b) *Effect of HCFC-123 on androgen biosynthesis and gonadotropin secretion in rats.* Frankfurt am Main, Hoechst Aktiengesellschaft.

Sibley H (1992) *A study for determining refrigerant exposure levels while servicing an HCFC-123 centrifugal chiller.* Syracuse, NY, Carrier Corporation.

Slauter RW (1997) *HCFC 123: Inhalation study in pregnant monkeys to assess milk transfer and composition following postpartum exposure.* Mattawan, MI, MPI Research.

Takebayashi T, Kabe I, Endo Y, Tanaka S, Miyauchi H, Nozi K, Takahashi K, Omae K (1998a) Acute liver dysfunction among workers exposed to 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123): A case report. *Journal of occupational health,* 40:169-170.

Takebayashi T, Kabe I, Endo Y, Tanaka S, Miyauchi H, Nozi K, Imamiya S, Takahashi K, Omae K (1998b) Exposure to

2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123): A causal inference. *Journal of occupational health,* 40:334-338.

Tanaka S, Kabe I, Takebayashi T, Endo Y, Miyauchi H, Nozi K, Takahashi K, Seki Y, Omae K (1998) Environmental and biological monitoring of 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123). *Journal of occupational health,* 40:348-349.

Trane Company (1991) *Report on testing and analysis of the concentration of HCFC-123 in field installations with general machinery rooms containing hermetic centrifugal chillers.* La Crosse, WI, The Trane Company.

Trane Company (1992) *Report of worker exposure to HCFC-123 during servicing of hermetic centrifugal chillers.* La Crosse, WI, The Trane Company.

Trochimowicz HJ, Mullin LS (1973) *Cardiac sensitization potential(EC_{50}) of trifluoro-dichloroethane.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

UNEP (1999) Ozone treaties. <http://www.unep.org/ozone/treaties.htm>. United Nations Environment Programme.

Urban G, Dekant W (1994) Metabolism of 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane in rats. *Xenobiotica,* 24:881-892.

Urban G, Speerschneider P, Dekant W (1994) Metabolism of the chlorofluorocarbon substitute 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane by rat and human liver microsomes: the role of cytochrome P450 2E1. *Chemical research in toxicology,* 7:170-176.

Vinegar A, Williams RJ, Fisher JW, McDougal JN (1994) Dose-dependent metabolism of 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane: A physiologically based pharmacokinetic model in the male Fischer 344 rat. *Toxicology and applied pharmacology,* 129:103-113.

Wang Y, Olson MJ, Baker MT (1993) Interaction of fluoroethane chlorofluorocarbon (CFC) substitutes with microsomal cytochrome P450. *Biochemical pharmacology,* 46:87-94.

Warheit DB (1993) *Mechanistic studies with HCFC-123.* Newark, DE, Du Pont de Nemours and Co.

Williams RJ, Vinegar A, McDougal JN, Jarabek AM, Fisher JW (1996) Rat to human extrapolation of HCFC-123 kinetics deduced from halothane kinetics -- a corollary approach to physiologically based pharmacokinetic modeling. *Fundamental and applied toxicology,* 30:55-66.

WMO (1995) *Scientific assessment of ozone depletion.* Geneva, World Meteorological Organization (Global Ozone Research and Monitoring Project Report No. 37).

Wujcik CE, Zehavi D, Seiber JN (1998) Trifluoroacetic acid levels in 1994-1996 fog, rain, snow and surface waters from California and Nevada. *Chemosphere,* 36:1233-1245.

添付資料１　原資料

NICNAS (1996):　*Priority Existing Chemical No. 4*
2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123), full public report,
National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

HCFC-123 についての NICNAS(1996)の報告書(S. Batt, L. Onyon, L. Slosu, and D. Willcocks 作成)のコピーは下記から入手することができる：

NICNAS
Existing Chemicals
GPO Box 58
Sydney NSW 2001
Australia

NICNAS の報告書は、工業用化学物質届出および評価法、1989 年修正(I*ndustrial Chemicals Notification and Assessment Act, 1989,* as amended.)の要求事項にしたがって作成された。評価報告書の作成に当たっては、国内外からのピアレビューを受けた。NICNAS の規定では、化学物質評価を申請する者(当該化学物質の輸入業者および製造業者)は報告書草案に変更を求めることができる。下記の会社および業界団体がこの段階で評価の検討に参加した：

Association of Fluorocarbon Consumers and Manufacturers,
Elf Atochem (Australia) Pty Ltd,
Lovelock Luke Pty Ltd,
North American Fire Guardian Technology (Australia) Pty Ltd.

報告書に対する一般からのコメントも受け付ける。

NICNAS (1999):　*2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane (HCFC-123):*
Secondary Notification No. 4S, full public report.
National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

HCFC-123 についての NICNAS (1999)報告書(S. Batt, S. Kristensen, and C. Lee-Steere 作成)のコピーは下記から入手することができる：

NICNAS
Existing Chemicals
GPO Box 58

Sydney NSW 2001
Australia

NICNAS の報告書は、工業用化学物質届出および評価法、1989 年修正(*Industrial Chemicals Notification and Assessment Act, 1989,* as amended)の要求事項に従って作成された。評価報告書の作成に当たって、国内外からのピアレビューを受けた。
NICNAS の規定では、ある化学物質の再評価を申請する者(すなわち、当該化学物質の輸入業者、製造業者)は報告書草案の変更を求めることができる。下記の会社がこの段階で評価の検討に参加した：

Du Pont (Australia) Pty Ltd,
Elf Atochem (Australia) Pty Ltd,
GSA Industries (Australia) Pty Ltd,
MSA(Australia) Pty Ltd,
North American Fire Guardian Technology(Australia) Pty Ltd,
Solvents Australia Pty Ltd.

報告書は一般からのコメントも受け付ける。

添付資料２　CICAD ピアレビュー

HCFC-123 の CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関と組織、および専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた：

Alexandria University, Faculty of Agriculture, Department of Pesticide Chemistry, Egypt

AlliedSignal, Department of Toxicology and Risk Assessment, Health, Safety, Environment and Remediation, USA

Department of Health, Protection of Health Division, United Kingdom

DuPont Fluoroproducts, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, USA

Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

Glaxo Wellcome Research and Development, Medicines Safety Evaluation Division, United Kingdom

Health and Safety Executive, United Kingdom

Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

Institute of Terrestrial Ecology, United Kingdom

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Sweden

National Institute for Occupational Safety and Health, USA

National Institute of Environmental Health Sciences, National

Institutes of Health, USA

National Institute of Public Health, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Czech Republic

Université Catholique de Louvain, Faculté de Médecine, Belgique

US Environmental Protection Agency, Drinking Water Program, Region VIII, USA

World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, Switzerland

添付資料 3　CICAD 最終検討委員会

オーストラリア、シドニー　　1999 年 11 月 21～24 日

メンバー

Dr R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hannover, Germany

Dr S. Kristensen, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe), Sydney, NSW, Australia

Mr C. Lee-Steere, Environment Australia, Canberra, ACT, Australia

Ms M. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms F. Rice, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Sekizawa, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, NSW, Australia （座長）

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Mr P. Howe, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH, Oberschleissheim, Germany

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

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

添付資料 4　国際化学物質安全性カード

国際化学物質安全性カード

2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン

ICSC番号:1343

2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン
2,2-DICHLORO-1,1,1-TRIFLUOROETHANE
HCFC 123
$C_2HCl_2F_3$ / $CHCl_2CF_3$
分子量:152.9

CAS登録番号:306-83-2
RTECS番号:KI1108000
ICSC番号:1343

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。	禁火禁止。	周辺の火災時:全ての消火薬剤の使用可。
爆発			火災時:ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露			
吸入	錯乱、めまい、し眠、意識喪失。	局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。必要な場合には人工呼吸。医療機関に連絡する。
皮膚		保護手袋。	多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全眼鏡。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	「吸入」参照。		安静。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・漏れた液を密閉式の容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収物質に吸収させて安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・換気のよい場所に保管。	

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン

ICSC番号:1343

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の液体

物理的危険性:
この物質の蒸気は空気より重く、天井が低い場所では滞留して酸素欠乏を引き起こすことがある。

化学的危険性:
加熱すると分解し、ホスゲン、フッ化水素、塩化水素を生じる。

許容濃度:
TLV は設定されていない。

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入。

吸入の危険性:
20℃で気化したとき、空気中で有害濃度に達する速度は不明である。

短期暴露の影響:
眼を刺激する。中枢神経系、心血管系に影響を与え、昏迷、心臓障害を生じることがある。

長期または反復暴露の影響:
肝臓に影響を与えることがある。

物理的性質

・沸点:28℃
・融点:−107℃
・比重(水=1):1.5
・水への溶解度:0.21 g/100 ml(25℃)
・蒸気圧:14 Pa(25℃)
・相対蒸気密度(空気=1):6.4

環境に関するデータ

・環境に有害な場合がある;オゾン層への影響に特に注意すること。
・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。
・通常の使用法と異なる状況での環境中への放出を避ける。

注

・空気中の濃度が高いと酸素の欠乏が起こり、意識喪失または死亡の危険を伴う。
・区域内に入る前に酸素濃度を測定する。

付加情報

ICSC番号:1343
原案作成日:1998.11

2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。