

## 清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価 番号 1 1 四塩化炭素（案）

### ・当該化学物質の概要

厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要<sup>47</sup>を基にその概要を整理した。

#### 1. 物質特定情報<sup>4 7</sup>

名 称 : 四塩化炭素  
CAS NO. : 56-23-5  
分子式 :  $\text{CCl}_4$   
分子量 : 153.84

#### 2. 物理化学的性状<sup>4 7</sup>

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色の液体\*  
融 点 ( ) : -23  
沸 点 ( ) : 76.5  
密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$  (25 )) : 1.594  
水溶解度 ( $\text{mg}/\text{L}$  (20 )) : 785  
水オクタノール分配係数 ( $\log \text{Pow}$ ): 2.64  
蒸気圧 ( $\text{kPa}$  (25 )) : 15.36

#### 3. 主たる用途<sup>4 7</sup>

フルオロカーボン類（フロン 11、フロン 12 等の冷媒）の原料として使用されることが多く、その他に、ワックス樹脂や各種の溶剤、洗浄剤、殺虫剤の原料としても使用される。（上水試験方法）

殺虫剤、ワックス樹脂の製造、変圧器スイッチ類、ホスゲン材料、農薬原料

#### 4. 現行規制等<sup>4 7</sup>

（1）法令の規制値等

水質基準値 ( $\text{mg}/\text{L}$ ): 0.002

\* 参照；国際化学物質安全性カード（ICSC 番号 0024）。

環境基準値 (mg/L): 0.002

食品衛生法 (mg/L): なし

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.0002 mg/L、  
労働安全衛生法 (作業環境評価基準) 5ppm

## (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L): 0.004 (第3版)

EU (mg/L): なし

USEPA (mg/L): 0.005 (Maximum Contaminant Level)

## ・毒性に関する科学的知見

### 1 体内動態及び代謝

#### (1) 吸収、分布

雄のSDラットにおける四塩化炭素 1,000ppm の2時間吸入暴露、及び179mg/kg 体重の経口投与後、肝臓、腎臓、肺、脳、脂肪、心臓、筋肉及び脾臓への分布を調べた試験がある。その結果、吸入暴露では、Tmax が脂肪以外の組織で30分、脂肪組織では240分であり、経口投与では、筋肉と脂肪を除いて15分以内、筋肉が60分、脂肪組織が120分であった。また、Cmax は吸入暴露では、脂肪組織が1,506µg/g、脳が28µg/g、腎臓が25µg/g、肺が24µg/g、その他は13~20µg/g、経口投与では脂肪組織が246µg/g、肝臓が58µg/g、脳が15µg/g、腎臓が14µg/g、その他が7~12µg/gであった (Sanzgiri et al. 1997<sup>36</sup>)。

F344/CrIBRラット、B6C3F<sub>1</sub>マウス、シリアンハムスターにおける20ppm、4時間の吸入暴露後、血液、肺、肝臓、腎臓、脳、脾臓、脂肪への分布を調べた試験がある。その結果、暴露終了直後における各臓器における四塩化炭素濃度は、ラットでは、脂肪組織 肝臓 腎臓、マウスでは、肝臓 脂肪組織 腎臓、ハムスターでは、肝臓 脂肪組織 肺の順であった (Benson et al. 2001<sup>6</sup>)。

WHO EHC では、四塩化炭素は、動物やヒトの消化管及び呼吸器から容易に吸収される、液体の四塩化炭素は経皮吸収されうるが蒸気の経皮吸収は遅い、また、脂肪に蓄積する傾向があると報告している (WHO EHC 1999<sup>44</sup>)。

## (2) 代謝、排泄

四塩化炭素はシトクロム P-450 酵素 (主に CYP2E1) により変換を受け、反応性のトリクロロメチルラジカルが形成される。そのラジカルは、さらに酸化されて更に反応性のあるトリクロロメチルパーオキシラジカルを形成し、さらにホスゲンを形成する。ホスゲンは、水と反応して二酸化炭素を生成し解毒されるか、又はグルタチオンやシステインとの反応により解毒される。嫌気性条件下では、クロロホルムとジクロロカルベンの形成が起こる (WHO EHC 1999<sup>44</sup>, McGregor & Lang 1996<sup>29</sup>)。

巨大分子との共有結合や脂質の過酸化は、四塩化炭素の反応性代謝中間体、特にトリクロロメチルパーオキシラジカルを経由して起こる。四塩化炭素とその代謝物は主に呼気中に排泄され、少量が糞および尿中に排泄される (WHO EHC 1999<sup>44</sup>)。

F344/CrIBR ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス、シリアンハムスターにおける四塩化炭素の 20ppm、4 時間の吸入暴露の試験では、投与から 48 時間後までに、ラットでは、呼気中から 82.9%、糞便中から 7.96%、尿中から 1.01%、マウスでは、呼気中から 73.6%、糞便中から 22.1%、尿中から 0.72%、ハムスターでは、呼気中から 65.2%、糞便中から 14.8%、尿中から 8.2%、排泄される (Benson et al. 2001<sup>6</sup>)。

ヒトにおいては、環境にみられるような低濃度の四塩化炭素の生物学的活性化に関わる主要な酵素は CYP2E1 である。動物実験の結果から、ヒトにおいてはより高い四塩化炭素レベルでは、CYP3A 及び恐らく他の CYP450 (CYP2B1 / 2B2) が四塩化炭素の代謝に寄与している可能性がある。このため、環境的、遺伝学的又は病態生理学的要因に関連した CYP2E1 発現の個人差が、低用量暴露における四塩化炭素の代謝と感受性を変化させることが予想される (Zangar et al. 2000<sup>46</sup>, Gruebele et al. 1996<sup>18</sup>)。

## 2. ヒトへの影響

### (1) 急性影響

4~8 mL (90~180 mg/kg 体重) の単回経口投与で肝臓での脂肪蓄積が起きたいくつかの例がある。また、子供で 1 mL、成人で 3 mL といった低用量で肝組織の壊死がみられたいくつかの例がある。飲酒は四塩化炭素による肝への影響を強める (ATSDR 2005<sup>4</sup>, WHO EHC 1999<sup>44</sup>)。

3~5 mL (70~110 mg/kg 体重) の四塩化炭素の単回服用が鉤虫の駆除に使用されてきた。

この摂取量ではごく少数の人に肝障害の臨床徴候が認められる。30～40 mL( 680～910 mg/kg 体重)以上の経口摂取では、嘔吐、吐き気、腹痛が生じる。これらの影響は、消化管の刺激による直接的影響または中枢神経系への間接的な影響として生じると考えられている ( ATSDR 2003<sup>4</sup> )。

### ( 2 ) その他の影響

四塩化炭素はかつて麻酔剤として使用されたこともあり、四塩化炭素の吸入又は経口暴露では短時間で神経影響が生じる。中枢神経の抑制が、吸入暴露では 20～125 ppm で吐き気、頭痛、立ち眩みといった症状、経口暴露では 5 mL ( 約 114 mg/kg 体重 ) 以上で頭痛、めまい、目のかすみ、嗜眠、昏睡といった症状が起こると報告されている。一般に、長期間の観察によりこれらの影響からは完全に回復するとされている ( ATSDR 2003<sup>4</sup> )。

飲料水経由の汚染物質摂取による出生への影響を調べる疫学的研究が行われているが、四塩化炭素と出生影響を明確に関係づける結果は得られていない ( ATSDR 2003<sup>4</sup> )。

### ( 3 ) 疫学的研究 ( 発がん性 )

多数の疫学研究で、四塩化炭素暴露と発がんとの因果関係が調べられている ( IARC 1999<sup>23</sup> )。これらの研究は全て、混合暴露や四塩化炭素暴露データを欠くものであり、四塩化炭素の関与を確認することはできない ( WHO EHC 1999<sup>44</sup> )。

非ホジキンリンパ腫に関する知見を収集するための職業暴露に基づく三つの研究が行われており、四塩化炭素の暴露との関連が示唆されたが、統計的に有意なものではなかった ( IARC 1999<sup>23</sup> )。化学工場労働者の集団における肺がんのネステッド・ケース・コントロール研究では、肺がんと四塩化炭素暴露の関連は認められなかった ( Bond et al. 1986<sup>9</sup> )。そして、四塩化炭素と慢性リンパ性白血病 ( Linet et al. 1987<sup>28</sup> )、脳の星状膠細胞腫 ( Heinemann et al. 1994<sup>21</sup> )、乳がん ( Cantor et al. 1995<sup>11</sup> )、眼内黒色腫 ( Holly et al. 1996<sup>22</sup> ) との関係を調べた 4 つの症例対照研究では、注目すべき結果は得られなかった ( IARC 1999<sup>23</sup> )。

### 3. 実験動物等への影響

四塩化炭素の主な標的は肝臓と腎臓であり、これらの毒性に次いで神経学的障害がある (McGregor & Lang 1996<sup>29</sup>)。

#### (1) 急性毒性試験

ラットの経口 LD<sub>50</sub> 値(14日間観察)は、Smyth ら (Smyth et al. 1970<sup>39</sup>)により 1.77mL/kg (比重換算 2,821 mg/kg、系統、性別、溶媒不明) Kennedy ら (Kennedy et al. 1986<sup>24</sup>)により 10,054 mg/kg (CrI:CD ラット雄、溶媒:コーンオイル)と報告されている。

#### (2) 短期毒性試験

##### 1) ラット(9日間及び12週間 強制経口投与)

SD ラット(雄 各 5 匹/群)における四塩化炭素(0、20、80、160 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の9日間(5日投与後に2日休みさらに4日投与)強制経口投与試験を行った。20 mg/kg 体重/日以上投与群で肝毒性(SDH、ALT、OCT等の血清酵素の増加及び病理組織学的変化)が認められた。(Bruckner et al. 1986<sup>10</sup>)

SD ラット(雄 各 15-16 匹/群)における四塩化炭素(1、10、33 mg/kg 体重/日、コーンオイル)の12週間(週5日)強制経口投与試験を行った。33 mg/kg 体重/日の投与群で肝毒性(SDH、ALT、OCT等の血清酵素の増加及び病理組織学的変化)が認められた。10mg/kg 体重/日の投与群では、SDH、ALTの増加が認められ、病理組織学的変化において、肝臓に軽い小葉中心空胞変性が認められたが、壊死や線維症等の重大な変化は認められなかった。また、1mg/kg 体重/日の投与群では有害な影響は認められなかった(Bruckner et al. 1986<sup>10</sup>)

##### 2) マウス(14日間及び90日間 強制経口投与)

CD-1 マウス(雌雄 各 20 匹/群)における四塩化炭素(625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の14日間強制経口投与試験を行った。625 mg/kg 体重/日以上投与群で肝毒性(血清酵素の増加、臓器重量の増加、病理組織学的変化)が認められた。また、12、120、540、1,200 mg/kg 体重/日の90日間連続経口投与において、12 mg/kg 体重/日以上投与群で同様の肝毒性が認められた(Hayes et al. 1986<sup>20</sup>)

## 3) マウス (14日間 強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌 各 8 匹 / 群) における四塩化炭素 (50、100、500、1,000 mg/kg 体重 / 日、溶媒 : コーンオイル) の 14 日間強制経口投与試験を行った。100 mg/kg 体重 / 日 以上の投与群で T 細胞依存性の液性の免疫反応の低下が認められ、100 mg/kg 体重 / 日投与群では IgM 力価の減少、500 mg/kg 体重 / 日投与群では脾臓での CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> 細胞の絶対数及び相対比率の減少が認められた。また、50 mg/kg 体重 / 日投与群では血清酵素の増加が認められた (Guo et al. 2000<sup>19</sup>)。

## 4) マウス (90日間 強制経口投与)

CD-1 マウス (雌雄 各 12 匹 / 群) における四塩化炭素 (0、1.2、12、120 mg/kg 体重 / 日、溶媒 : コーンオイル又は 1% polysorbate 60 水懸濁液) の 90 日間 (週 5 日) 強制経口投与試験を行った。溶媒にコーンオイルを用いた試験では、12 及び 120 mg/kg 体重 / 日投与群で肝毒性 (ALT、AST、LDH の血清酵素の増加) が認められた。また溶媒に 1% polysorbate 60 水懸濁液を用いた試験では、120mg/kg 体重 / 日の投与群で肝毒性 (ALT、AST、LDH の血清酵素の増加) が認められた。肝臓重量及び相対肝臓重量 (体重比) は、120 mg/kg 体重 / 日投与群で有意に大きかった。肝細胞の変化 (壊死、脂肪変性等) は、溶媒にコーンオイルを用いた群では 12、120mg/kg 体重 / 日投与群、一方、溶媒に 1% polysorbate 60 水懸濁液を用いた群では 120 mg/kg 体重 / 日投与群で認められた。コーンオイルを溶媒として使用した場合には、polysorbate 60 懸濁液を用いた時に比べて、NOAEL が 1 桁低い 1.2 mg/kg 体重 / 日であった (polysorbate 懸濁液は 12mg/kg 体重 / 日) (Condie et al. 1986<sup>13</sup>)。

## (3) 長期毒性試験

四塩化炭素の実験動物に対する長期経口毒性試験は極めて少ない。

## 1) ラット (2年間 混餌投与)

ラット (雌雄 各 18 匹 / 群、系統不明、自家繁殖) に四塩化炭素を飼料中濃度 0、80、200 mg/kg (高用量で約 10 ~ 18 mg/kg 体重 / 日に相当) の用量で 2 年間にわたり混餌投与した試験において、トランスアミナーゼやコレステロール値によって示される肝臓への影響、尿素や尿酸によって示される腎臓への影響は認められなかった。ただし、この試験では組織の顕微鏡観察及び肝重量の測定は行われていなかった。また、21 か月目の生存率は 50% 未満であった (Alumot et al. 1976<sup>2</sup>)

#### (4) 神経毒性試験

実験動物の四塩化炭素への急性高濃度経口暴露では典型的な神経学的影響（昏睡等）が生じている（ATSDR 2005<sup>4</sup>）。その他、雄ラットをフェノバルビタールで前処理し、その後、週に1回、10週間にわたり、289 mg/kg 体重/日（体重増加に伴い1600 mg/kg 体重/日まで増加）の四塩化炭素を経口投与試験では、肝硬変の誘導と共に、脳内のセロトニンレベルの増大が認められたとする報告がある。この研究ではオープンフィールド行動学的試験も実施されたが、行動学的試験結果とセロトニンレベルには明確な関連性は認められなかった（Bengtsson et al. 1987<sup>5a</sup>）。

#### (5) 生殖・発生毒性試験

##### 1) ラット（単回 腹腔内投与）

ラット（雄6匹/群）に四塩化炭素を0.3mL/100g（コーンオイル中、換算数量2,400 mg/kg）の用量で単回腹腔内投与した試験において、精巣の萎縮、精子形成過程の異常、精巣の機能低下が認められた（Chatterjee 1966<sup>12</sup>）。

##### 2) ラット（強制経口投与、妊娠期間）

F344 ラット（妊娠6、7、8、10又は12日目 各16匹/群）における四塩化炭素（150 mg/kg、溶媒：コーンオイル）を単回強制経口投与した試験において、全同腹児吸収の発生率が対照群で4%であったのに対し、妊娠6、7、8、10又は12日目の投与では、順に36、54、72、54、0%であり、妊娠12日目の投与群を除いて全同腹児吸収の有意な増加がみられたが、生存児には、発生毒性は認められなかった。

また、F344 ラット（妊娠6～15日、各12-13匹/群）における四塩化炭素（0、25、50、75 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイルまたは10% emulphor EL-620水溶液）の強制経口投与試験において、50、75 mg/kg 体重/日投与群で全同腹児吸収の有意な増加が認められ、NOAELを25 mg/kg 体重/日と結論している（Narotsky et al. 1997a<sup>31</sup>、1997b<sup>32</sup>）。

WHO EHC は、得られているデータは、胎児が四塩化炭素に対し特に感受性が高いのではなく、胎児の発生（発達）や出生後の生存率への影響は、四塩化炭素の母動物に対する毒性の二次的なものであることを示唆している、としている（WHO EHC 1999<sup>44</sup>）。

3) ラット (173 日間 吸入暴露)

アルビノラット (雌雄 各 15 匹 / 群) における四塩化炭素 (25、50、100、200、400ppm) の 173 日間吸入暴露試験において、200ppm (WHO 換算 : 1,280mg/m<sup>2</sup>) 以上の暴露群で精巢の精上皮の変性が報告されている (Adams et al. 1952<sup>1</sup>)。

(6) 遺伝毒性試験

WHO EHC (1999<sup>44</sup>) における四塩化炭素の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果一覧を表 1、2 に示す。

1) 細菌等を用いた *in vitro* 試験

四塩化炭素は、多数の研究においてサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) に対し変異原性を示さなかった。しかし、大腸菌 (*E. coli*) を用いた一試験では、DNA 損傷と突然変異を誘発した。真菌においては、四塩化炭素は染色体内組換えと有糸分裂組換えを誘発した。酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた一試験では異数性を誘発しなかったが、*Aspergillus nidulans* を用いた一試験では異数性を誘発した (WHO EHC 1999<sup>44</sup>)。

2) ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験

四塩化炭素は、シリアンゴールドンハムスター細胞を用いた一試験において DNA 付加体を形成した (Wang & Liehr 1995<sup>42</sup>)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2E1 エポキシド加水分解酵素、又は CYP2E1 を発現する cDNA を含む遺伝子組み換えヒト株化細胞 (MCL-5、h2E1) を用いた試験では、動原体染色陽性小核<sup>\*</sup>を誘発した。遺伝子非改変の AHH-1 細胞 (CYP1A1 を発現する) を用いた試験では、全小核 (動原体染色陽性 + 陰性) 発生頻度と動原体染色陽性小核頻度のいずれにおいても増加を示さなかった (Doherty et al. 1996<sup>16</sup>)。

ヒツジの末梢血を用いた染色体異常、小核、姉妹染色分体交換試験において、染色体異常試験では陰性であったが、小核試験では代謝活性化の有無に関わらず高濃度処理群 (代謝活性化存在下 16 µg/mL、同非存在下 8~16 µg/mL) で陽性を示した。また、姉妹染色分体交換試験においても陽性の結果が得られた (Sivikova et al. 2001<sup>38</sup>)。

---

染色体の動原体蛋白が蛍光染色された小核 (陰性ならば動原体の構造異常を含む小核が誘発される。)



雌の Wistar 系ラットの肝細胞を用いた試験（コメットアッセイ）では、1 および 4 mM の四塩化炭素の 2 時間処理により、DNA 鎖切断及び DNA 付加体の形成が有意に増加した（Beddowes et al. 2003<sup>5</sup>）。

哺乳類細胞における作用は、細胞質分裂時の損傷を示している。このタイプの損傷は、DNA ではなく蛋白質と、例えばトリクロロメチルラジカルとの相互作用から起こり、四塩化炭素の毒性の二次的影響として誘発されうる（McGregor & Lang 1996<sup>29</sup>）。

一方、シリアンゴールデンハムスターの肝 DNA に観察された極性の付加体は、脂質過酸化に由来するものと考えられる（Wang & Liehr 1995<sup>42</sup>）。従って、DNA 鎖切断及び異数性は、四塩化炭素やその代謝物よりむしろ脂質過酸化によって生じている可能性がある（WHO EHC 1999<sup>44</sup>）。

### 3) *in vivo* 試験

哺乳類の *in vivo* 試験では、四塩化炭素は一試験（ラット肝細胞）において DNA 鎖切断を誘発したが、他の四試験では誘発しなかった。その四試験での指標とは、a)ラット肝細胞における不定期 DNA 合成；b)マウス肝細胞、骨髓細胞又は末梢血赤血球における小核；c)マウス骨髓における染色体異常；d)マウス肝細胞における異数性である。肝細胞 DNA に対する四塩化炭素の結合は、*in vivo* で処理されたラット、マウス、シリアンハムスターにおいて認められた。キイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）を用いた一試験において、伴性劣性致死突然変異は誘発されなかった（WHO EHC 1999<sup>44</sup>）。

四塩化炭素の DNA 損傷性を単細胞ゲル電気泳動法（コメットアッセイ）により検討した研究が報告されている。CD-1 雄マウスに四塩化炭素を強制経口投与（500、1,000、2,000 mg/kg 体重）し、24 時間後に各臓器（胃、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髓）を摘出し検査した。肝臓では 1,000、2,000 mg/kg 体重投与群で DNA 損傷性（陽性）が認められたが、500 mg/kg 体重投与群では認められなかった。また、他の臓器では、全用量投与群で DNA 損傷性は認められなかった。Sasaki らは、肝臓では細胞の壊死が認められたことから、認められた DNA の損傷は細胞毒性によるものであり偽陽性であると結論している。（Sasaki et al. 1998<sup>37</sup>）。

四塩化炭素の *in vivo* の遺伝毒性試験の多くは陰性であるが、経口暴露されたラットの肝臓では、脂質の過酸化物が DNA 付加体を形成することが示されている。肝細胞の DNA 損傷が肝臓の壊死を伴う高用量(1,000 mg/kg 体重/日)暴露でのみ認められていることから、ATSDR は、DNA 損傷性が肝臓の壊死及び肝細胞の変性・退化による二次的なものであると推定している。また、細胞の再生時に、四塩化炭素が非遺伝毒性的にがんを誘発するという複数の証拠が報告されていることから、軽度の肝細胞の損傷が、細胞分裂を刺激・促進し、細胞分裂の過程で修復されていない DNA の複製又は複製時のエラーが増加した結果として、初期の腫瘍細胞が産生される可能性があるとしている (ATSDR 2005<sup>4</sup>)。

#### (7) 発がん性試験

マウスとラットを用いた試験において、四塩化炭素は肝腫瘍(肝細胞がん)を誘発することが示されている。肝腫瘍を誘発する用量は、細胞毒性を誘発する用量より高かった。四塩化炭素の発がん性は、肝毒性による二次的なものである可能性がある( WHO EHC 1999<sup>44</sup>)。

多数の研究において、ハムスターやマウス、ラットを含む複数種における肝腫瘍(肝細胞がん)の発生が、経口、皮下、吸入暴露で報告されている( WHO 2003<sup>45</sup>)。

##### 1) ラット(78週間 経口投与)

OM ラットに四塩化炭素(47、94 mg/kg 体重/日(雄)、80、159 mg/kg 体重/日(雌))の78週間経口投与試験では、肝細胞がんの増加はごく僅かであった(2~8%、対照群0~6%) (Weisburger 1977<sup>43</sup>)

##### 2) ラット(104週間 吸入暴露)

F344 ラット(6週齢、雌雄、各50匹/群)における四塩化炭素(純度>99.8%、0、5、25、125 ppm)の104週間(1日6時間、週5日)全身吸入暴露試験を行った。雌雄における高用量群の生存率は、肝腫瘍及び慢性腎症(進行性糸球体腎症)のために減少した(雄22/50、29/50、19/50、3/50; 雌39/50、43/50、39/50、1/50)。雌雄の高用量群で、肝細胞腺腫の発生率(雄0/50、1/50、1/50、21/50; 雌0/50、0/50、0/50、40/50)及び肝細胞がんの発生率(雄1/50、0/50、0/50、32/50; 雌0/50、0/50、3/50、15/50)の有意な増加( $p<0.01$ 、<sup>2</sup>検定)が認められた(Nagano et al. 1998<sup>30</sup>)。

3) マウス (4ヶ月間 経口投与)

L マウス (同系交配系統 雌 19 匹、雄 54 匹) における四塩化炭素 (0.04 mL、WHO<sup>45</sup> 換算 : 約 64 mg) の週 2~3 回、4 か月間経口投与した試験において、肝細胞がんの発生率は、対照群の 1% に対し、投与群では 47% であった (Edwards 1942<sup>17</sup>)。

4) マウス (78 週間 経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各群 50 匹) における四塩化炭素 (0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオイル) の 78 週間 (週 5 回) 経口投与試験が、NCI により実施された (NCI 1976a<sup>33</sup>, 1976b<sup>34</sup>, 1977<sup>35</sup>)。マウスでは肝細胞がんおよび副腎腫瘍の発生率が投与群 (96~100%) で対照群 (0~6%) に比較して著しく増加した。(Weisburger 1977<sup>43</sup>)

5) マウス (104 週間 吸入暴露)

BDF1 マウス (6 週齢、雌雄 各 50 匹/群) における四塩化炭素 (純度>99.8%、0、5、25、125 ppm) の 104 週間 (1 日 6 時間、週 5 日) 全身吸入暴露する試験を行った。雌雄における中、高用量群の生存率は、肝腫瘍のために減少した (雄 35/50、36/50、25/50、1/50 ; 雌 26/50、24/49、10/50、1/49)。肝細胞腺腫の発生率 (雄 9/50、10/50、27/50、16/50 ; 雌 2/50、8/49、17/50、5/49) の有意な増加が、雄の中、高用量群 ( $p<0.01$ 、<sup>2</sup>検定) 及び雌の低、中用量群 (低用量  $p<0.05$  ; 中用量  $p<0.01$ ) で認められた。また、肝細胞がんの発生率 (雄 17/50、12/50、44/50、47/50 ; 雌 2/50、1/49、33/50、48/49) は雌雄の中、高用量群 ( $p<0.01$ ) で認められた。副腎の褐色細胞腫 (pheochromocytomas) の発生率 (雄 0/50、0/50、16/50、31/50 ; 雌 0/50、0/49、0/50、22/49) は雄の中、高用量群 ( $p<0.01$ ) と、雌の高用量群 ( $p<0.01$ ) で有意に増加した (Nagano et al. 1998<sup>30</sup>)。

6) ハムスター (43 週間 経口投与)

シリアンゴールデンハムスター (雌雄、各群 10 匹) に四塩化炭素を 6.25~12.5  $\mu$ L/日 (約 90~180 mg/kg 体重/日 (溶媒 ; コーンオイル)) の 43 週間経口投与試験では、投与期間後に生存していた動物全て (雌雄各 5 匹) に肝細胞がんが発生した (De Ila Porta et al. 1961<sup>15</sup>)。

## ・国際機関等の評価

### 1 . International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある。

四塩化炭素は、実験動物において発がん性であるという十分な証拠があるが、ヒトにおいては不十分な証拠しかない ( IARC 1999 <sup>23</sup> )。

### 2 . Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA ) Monographs and Evaluations

評価書なし

### 3 . WHO 飲料水質ガイドライン

( 1 ) 第 2 版 ( 1996 <sup>45a</sup> )

四塩化炭素は、いくつかの動物種で発がん性を有するとの明確な証拠があること、また、代謝されて毒性の強いトリクロロメチル・ラジカルを生成することから、線形マルチステージモデル ( linearized multistage model ) を適用し、生涯発がん過剰リスク、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  に対応する飲料水における四塩化炭素の濃度を計算した。実験動物 (げっ歯類) を用いた 4 つの試験結果から、肝臓がんのリスク推定値 (幾何平均) に基づき、生涯発がん余剰リスク、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  に対応する飲料水における濃度は、それぞれ 600、60、6  $\mu\text{g/L}$  とされた。

四塩化炭素は、入手可能な多くの研究からは遺伝毒性があるとの証拠はないこと、また、非遺伝毒性発がん物質として作用する可能性があることから、管理基準値は、NOAEL を不確実係数で除することで算出された。ラットを用いた 12 週間の強制経口投与試験における NOAEL は、1 mg/kg 体重/日であった。

TDI (0.71  $\mu\text{g/kg}$  体重/日 ; 週 5 日間の投与を考慮したもの) は、不確実係数 1000 (種差・個体差 100、非遺伝毒性発がん性の可能性の証拠 10) を適用して算出された (なお、試験期間が短いこと (12 週間) への追加係数は、コーン油を溶媒としたクリティカルな研究であること、水に溶かした毒性はより低い水準であることが入手可能なデータから示唆されていることから、組み込まれていない。)

[ 参考 ]

管理基準値 (ガイドライン値) としては、飲料水への割当てを 10% として、2  $\mu\text{g/L}$  (四捨五入)。この値は、線形外挿法により計算した生涯過剰発がんリスク  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  に対応する飲料水における濃度よりも低い。

(2) 第3版(2003<sup>45</sup>)

不確実係数が1,000から500になったことを除いて、第2版の評価を原則、支持。

四塩化炭素については多数の遺伝毒性試験が実施されており、得られているデータに基づくと、四塩化炭素については遺伝毒性を有しない(非遺伝毒性)化合物であると判断できるとされた。四塩化炭素は、マウスとラットに肝腫瘍(肝細胞がん)を誘発するが、肝腫瘍を誘発する用量は、細胞毒性を誘発する用量よりも高い。得られているデータから、肝腫瘍は非遺伝毒性の作用機序により誘発されるものと示唆され、四塩化炭素の耐容一日摂取量を設定できるものと判断された。

ラットを用いた12週間の経口投与試験でNOAELが1 mg/kgであったBrucknerら(1986<sup>10</sup>)の研究に基づき、投与量に関しては5/7を乗算し一日当たりの投与に換算した上で、不確実係数500(種差・個体差100、短期の試験10、修正係数0.5(大量投与の試験であるため))を適用し、TDIとしては、1.4 µg/kg 体重/日が得られる。

## 〔参考〕

管理基準値(ガイドライン値)は、成人の体重60 kg、一日あたりの飲水量2L、飲料水に対するTDIの割当て10%として、4 µg/L(端数処理値)となる。この値は線形外挿法によって計算された生涯発がん余剰発がんリスク $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ に対応する値の範囲よりも低い。

## 4. 米国環境保護庁(U.S. EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S. EPA 1991<sup>41</sup>)

EPA/IRISでは、化学物質について、TDIに相当する経口リファレンスドース(経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供するとともに、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

(1) 経口RfD(U.S. EPA 1991<sup>41</sup>)

影響(Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)**	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝の病変	NOAEL: 1 mg/kg 体重/日 (換算値: 0.71 mg/kg 体重/日)	1000	1	$7 \times 10^{-4}$ mg/kg 体重 /日
ラット亜慢性経口投与試験 (Bruckner et al. 1986 <sup>10</sup> )	LOAEL: 10 mg/kg 体重/日 (換算値: 7.1 mg/kg 体重/日)			

\* 1 mg/kg/day (NOAEL)  $\times$  5/7 = 0.71 mg/kg 体重/日 (週5日投与のため換算)

\*\* 種差: 10、個人差: 10、亜慢性試験から慢性試験への外挿: 10

(2) 発がん性 (U.S.EPA 1991<sup>41</sup>)

## ・発がん性分類

米国 EPA は、ヒトでの不十分なデータ及び動物での十分な証拠(ラット、マウス及びハムスターにおいて肝細胞がんを誘発)から、四塩化炭素をグループ B2(ヒトに対して発がんの可能性が高い: probable human carcinogen) に分類した。

## ・経口暴露によるリスク

EPA は四塩化炭素による発がんには閾値がないと仮定し、低濃度暴露における過剰発がんリスクを数理モデル(線形多段階モデル)により推定した。その際、EPA はラット、マウス、ハムスターを用いた4つの動物試験(Della Porta et al. 1961<sup>15</sup>, Edwards et al. 1942<sup>17</sup>, NCI 1976a<sup>33</sup>, 1976b<sup>34</sup>, 1977<sup>35</sup>) データに基づき、四塩化炭素の経口暴露による発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質に体重 1kg あたり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク(経口傾斜係数: Oral Slope Factor、高い方の 95%信頼限界値で表す)は  $1.3 \times 10^{-1}$  となった。

この値に基づき、成人体重を 70kg、1日の飲水量を 2L と仮定して、飲料水ユニットリスク(当該物質を 1L あたり 1 $\mu$ g 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)を算出したところ、 $3.7 \times 10^{-6}$  となる。また、この値に基づき、摂取したとき一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると下表のようになる。

経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) :  $1.3 \times 10^{-1}$  / mg/kg 体重/日

飲料水ユニットリスク :  $3.7 \times 10^{-6}$  /  $\mu$ g/L

リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
$10^{-4}$ (1/10,000)	30 $\mu$ g/L
$10^{-5}$ (1/100,000)	3 $\mu$ g/L
$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.3 $\mu$ g/L

5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003<sup>47</sup>)

四塩化炭素は、発がん性に関しては研究動物での十分な証拠はあるが、ヒトでは不十分であるとして、IARC では、Group2B(ヒトへの発がん性の可能性がある)に分類されるされている(IARC 1999<sup>23</sup>)。四塩化炭素はマウスとラットの肝細胞がんを引き起こすが、肝臓の腫瘍を誘発する用量は細胞毒性を誘発する用量より多い。この肝臓の腫瘍は非遺伝毒性メカニズムによって引き起こされると考えられ(WHO EHC, 1999<sup>44</sup>)、TDI 法よっての評価値を設定し得るとみなされた。

TDI 算定の根拠となる研究は、前回の評価において、Bruckner ら(1986<sup>10</sup>)の研究が使用されたが、この研究以外に TDI 算定に使用することが適当であるとする研究は報告されていないため、見直しの際の評価も Bruckner ら(1986<sup>10</sup>)の研究を使用することが適当であると判断された。

Bruckner ら(1986<sup>10</sup>)の研究によると、ラットに 1,10,33 mg/kg 体重/日で週 5 日、1 2 週間経口投与した結果、肝毒性影響(血清酵素増加と組織病理的变化)が、10 mg/kg 体重/日以上の用量で観察された。1mg/kg 体重/日の用量では有害影響は観察されず、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日 とされた。

この週 5 日投与試験で得られた NOAEL:1 mg/kg 体重/日を週 7 日投与に換算した 0.71 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000(種差×個体差:100、短期間試験による因子:10)を適用して、TDI について 0.71 μg/kg 体重/日とされた。なお、EHC(WHO 1999<sup>44</sup>)では、さらに大量単回暴露による不確実因子:0.5 を適用していることについて、Bruckner ら(1986<sup>10</sup>)の研究では、NOAEL は亜急性の大量投与を行わない実験から得られていることから、採用するのは適当ではないとされた。

#### [参考]

評価値は TDI への飲料水の寄与率を 10%とし、体重 50kg の人が 1 日 2 L 飲むと仮定することにより、0.002 mg/L( 1.78 μg/L)と算定された。

## ・食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(第 3 版)、我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

評価に供した毒性試験は、ヒトへの健康影響として、急性影響、発がん性(疫学研究:吸入暴露)、実験動物試験として、急性毒性試験(ラット)、短期毒性試験(ラット、マウス)、長期毒性試験(ラット)、生殖・発生毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット、マウス、ハムスター)等である。各試験における NOAEL 等を表 4 にまとめた。

### 1. 有害性の確認

#### (1) ヒトへの影響

##### 1) 急性影響

四塩化炭素の 4~8 mL(90~180 mg/kg 体重)の単回経口投与で肝臓での脂肪蓄積が起

きた例があり、また 1mL(子供)、3mL(成人)で肝組織の壊死がみられた例がある。3～5 mL (70～110 mg/kg 体重)の四塩化炭素の単回投与でごく少数の人に肝障害の臨床徴候が認められる。

## 2) その他影響

四塩化炭素の吸入又は経口暴露では短時間で神経影響が生じる。中枢神経の抑制が、吸入暴露では 20～125 ppm で吐き気、頭痛、立ち眩みといった症状、経口暴露では 5 mL (約 114 mg/kg 体重)以上で頭痛、めまい、目のかすみ、嗜眠、昏睡といった症状が起こるとの報告がある。

## 3) 疫学的研究

発がん性に関しては、多くの職業暴露に基づく疫学研究が実施され、四塩化炭素と発がん性との因果関係が調べられているが、これらの結果はすべて混合暴露や四塩化炭素暴露データを欠くものであり、四塩化炭素の関与を確認することができない。なお、現時点で飲料水経由の四塩化炭素摂取による発がん性の影響に関しては、それらを評価するための有効な報告はない。

## (2) 実験動物等への影響

1) 四塩化炭素の主な標的臓器は、肝臓と腎臓である。

### 2) 急性毒性試験

四塩化炭素の経口 LD<sub>50</sub> 値は、ラット(系統、性別不明)で 1.77mL/kg(比重換算 2,821 mg/kg)、ラット(Crl:CD 雄)で 10,054 mg/kg と報告されている。

### 3) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、週 5 日、12 週間の経口投与で用量 - 反応関係が認められた肝毒性(血清酵素の増加、病理組織学的変化)をエンドポイントとした 1 mg/kg 体重/日と判断できる。(週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算すると、0.71mg/kg 体重/日となる。)

また、マウスでは、週 5 日、90 日間の経口投与で用量 - 反応関係が認められた肝毒性(血清酵素の増加、病理組織学的変化)をエンドポイントとした 1.2mg/kg 体重/日と判断できる。(週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算すると、0.86mg/kg 体重/日となる。)



#### 4) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、経口投与による長期毒性を評価する適当な知見はない。

#### 5) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、妊娠期間、強制経口投与における全同腹児吸収の増加をエンドポイントとした 25 mg/kg 体重/日と判断できる。

#### 6) 遺伝毒性試験・発がん性試験

遺伝毒性に関して、現時点で入手可能な知見から、*in vitro* 試験においては陽性、陰性の結果が混在しているが、哺乳類細胞において陽性となった試験について細胞質分裂時の損傷による二次的影響が考えられる。また、*in vivo* 試験では、多くは陰性であったが、陽性となった試験においては高用量投与による肝細胞の壊死が認められたことから、認められた DNA 損傷は細胞毒性による二次的な影響が考えられ、四塩化炭素に遺伝毒性はないものと推察される。なお、WHO は、四塩化炭素は非遺伝毒性物質であると考えることができる、としている。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、マウスやラットを用いた経口投与試験において肝腫瘍（肝細胞がん）を誘発しうることが示されているが、肝腫瘍を誘発する用量は、細胞毒性を誘発する用量より高いとされている。このことから、肝腫瘍の発生は、肝毒性による二次的な影響によるものである可能性がある。

また、IARC(1999<sup>23</sup>)では四塩化炭素は「ヒトに対して発がん性の可能性がある」(グループ 2B)と分類されている。

以上のことから、現時点においては、四塩化炭素による肝臓の腫瘍は、非遺伝毒性メカニズムによって引き起こされると考えられることから、遺伝毒性発がん性物質 (genotoxic carcinogen) であるとは判断できない。

## 2. 用量反応評価

WHO 第 3 版及び水質基準見直しの際の評価では、ラットを用いた 12 週間の経口投与試験における肝毒性影響（血清酵素の増加、組織病理的变化）を、最も鋭敏なエンドポイントとして、それらの影響が 10 mg/kg 体重/日以上で認められたことに基づき、NOAEL は 0.71 mg/kg 体重/日（1 mg/kg 体重/日について週 5 回投与を週 7 日投与に換算した値）としている。

これらの判断は、妥当と考えられることから、WHO第3版及び水質基準見直しの際の評価と同様に、肝毒性影響（血清酵素の増加、組織病理学的変化）を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAELを0.71 mg/kg 体重/日とする。

なお、WHO第3版では、不確実係数を500（種差・個体差100、短期の試験10、修正係数0.5（大量投与の試験であるため））としているが、本評価では、大量投与の試験による修正係数は採用しないこととする。

### 3. TDIの設定

(1) NOAEL 0.71 mg/kg 体重/日

（根拠）雄ラットを用いた12週間の強制経口投与試験（Bruckner et al.1986<sup>10</sup>）による肝毒性（血清酵素の増加、病理組織学的変化）

(2) 不確実係数として1000

（種差、個体差、各々：10、

短期試験であること・非遺伝毒性発がん性の可能性の証拠：10）

(3) 以上を適用して、TDIは0.71 µg/kg 体重/日

### .まとめ

**物質名：四塩化炭素**

**耐容一日摂取量：0.71 µg/kg 体重/日**

（根拠）雄ラットを用いた12週間の強制経口投与試験（Bruckner et al.1986<sup>10</sup>）による肝毒性（血清酵素の増加、病理組織学的変化）

**NOAEL：0.71 mg/kg 体重/日**

**不確実係数：1000**

表1 四塩化炭素 *in vitro* 遺伝毒性 (WHO EHC 1999<sup>44</sup>)

試験系	指標	結果		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
サルモネラ菌 TA100、TA1535、 TA1538、TA1950、G46、 TA98、TA1537、	復帰突然変異	-	-	McCann et al.1975、Kraemer et al. 1974、Braun & Schöneich 1975、 Uehleke et al. 1977、Simmon et al. 1977、Simmon & Tardiff 1978、 Barber et al.1981、De Flora 1981、 De Flora et al.1984
サルモネラ菌 TA1535、TA1538、 TA100、TA98、TA1537	復帰突然変異	-		Uehleke et al. 1977、Simmon et al. 1977、Barber et al.1981、 De Flora 1981、De Flora et al.1984
サルモネラ菌 TA1535/pSK 1002	SOS 誘導	-		Nakamura et al.1987、Brams et al.1987
サルモネラ菌 TA1535/pSK 1002	前進突然変異	-		Roldàn-Arjona et al.1991、 Roldàn-Arjona & Pueyo 1993
サルモネラ菌 TA100、TA1535、 TA1537、TA97、TA98	復帰突然変異	-		Zeiger et al. 1988、Brams et al. 1987
大腸菌 K12	遺伝子突然変異	-		Kraemer et al.1974、Uehleke et al. 1976
大腸菌 uvrA	復帰突然変異	-		Norpoth et al.1980
大腸菌 WP2 uvrA	復帰突然変異	( + )		Norpoth et al.1980
<i>Aspergillus nidulans</i>	体細胞分離 (交叉、非分裂)		-	Bignami 1977
<i>Aspergillus nidulans</i>	体細胞分離		+	Gualandi 1984
<i>Aspergillus nidulans</i>	前進突然変異		-	Bignami 1977
<i>Aspergillus nidulans</i>	前進突然変異		( + )	Gualandi 1984
<i>Aspergillus nidulans</i>	異数性		+	Benigni et al. 1993
酵母 D7	遺伝子変換、 有糸分裂組換え		+	Callen et al.1980
酵母 D7、AGY31DEL	染色体内組換え		+	Schiestl et al.1989、Galli & Schiestl 1995
酵母 D61.M	有糸分裂染色体損失		-	Whittaker et al.1989
酵母	有糸分裂組換え		+	Galli & Schiestl.1996
チャインース・ハムスター肺 V79	異数性		+	Önfelt 1987
株化細胞 AHH1	異数性		-	Doherty et al.1996
株化細胞 MCL-5、 h2E1	異数性		+	Doherty et al.1996
株化細胞 AHH1	小核		-	Doherty et al.1996
株化細胞 MCL-5、 h2E1	小核		+	Doherty et al.1996
チャインース・ハムスター 卵巣細胞	染色体異常		( + )	Coutino 1979
チャインース・ハムスター 卵巣細胞	染色体異常、姉 妹染色分体交換	-	-	Loveday et al.1990
ラット 肝上皮	分裂中期分析		-	Dean & Hodson-Walker 1979
ヒト リンパ球	染色体異常、姉 妹染色分体交換	-		Garry et al.1990

シリアンハムスター胚細胞	細胞形質転換	( + )	Amecher & Zelljadt 1983
マウス肝	DNA への結合	+	Diaz-Gomez&Castro 1980a、
( 宿主経由法 ) サルモネラ菌 TA1950	復帰突然変異	-	Braum & Schöneic 1975、Shapiro & Fonshtein 1979

表2 四塩化炭素 *in vivo* 遺伝毒性 ( WHO EHC 1999<sup>44</sup> )

試験系	指標	結果	著者
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	-	Doolittle et al.1987
ラット肝細胞	姉妹染色分体交換、染色体異常、小核	-	Sawada et al.1991
マウス骨髄	染色体異常	-	Lil p 1983
マウス骨髄、末梢血赤血球	小核	-	Suzuki et al. 1997
マウス・ラット・シリアンハムスター肝	DNA への結合	+	Castro et al.1969
マウス肝	減数分裂	+	Nath et al.1990
シリアンハムスター肝・腎臓	DNA への結合	+	Wang & Liehr 1995
キロショウ ヨウバ I	伴性劣性致死突然変異	-	Fouremant et al.1994

+ : 陽性、 - : 陰性、 ( + ) : 弱い陽性

表3 - 1 WHO等による四塩化炭素のリスク評価

根拠		NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI ( $\mu$ g/kg 体重/日)
<b>WHO/DWGL</b>					
第2版	ラット用いた12週間の経口投与試験(Bruckner et al.1986)による肝毒性影響(血清酵素の増加と組織病理学的変化)	1 (0.71)	10 (7.1)	1000 10(種差)× 10(個体差)× 10(非遺伝毒性発がん性の可能性の証拠)	0.71
第3版	同上	1 (0.71)	10 (7.1)	500 10(種差)× 10(個体差)× 10(短期試験) ×0.5(修正因子:大量投与試験)	1.4
EPA/IRIS	同上	1 (0.71)	10 (7.1)	1000 10(種差)× 10(個体差)× 10(短期試験)	(Rfd) 0.7
水道水	同上	1 (0.71)	10 (7.1)	1000 10(種差)× 10(個体差)× 10(短期試験)	0.71

注:( )の数値は週5日投与を週7日投与に換算した値

表3 - 2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 ( $\mu$ g/L)	用量 ( $\mu$ g/kg 体重/日)
WHO/DWGL	$10^{-4}$ (1/10,000)	600	20 <sup>1</sup>
	$10^{-5}$ (1/100,000)	60	2 <sup>1</sup>
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	6	0.2 <sup>1</sup>
EPA/IRIS	$10^{-4}$ (1/10,000)	30	0.77
	$10^{-5}$ (1/100,000)	3	0.077
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.3	0.0077

<sup>1</sup> 成人体重 60kg、1日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $1.6 \times 10^{-7}$  /  $\mu$ g/L (当該物質を 1L あたり 1 $\mu$ g 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $4.8 \times 10^{-3}$  / mg/kg 体重/日、及び用量を算出。

表4 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備考
短	ラット SD 雄 5	9日間 強制経口投与 (5日, 2日休 み, 4日)	肝毒性 (血清酵素の増加及 び病理組織学的変化)		20	
	ラット SD 雄 15-16	12週間 (週5日)強 制経口投与	肝毒性 (血清酵素の増加及 び病理組織学的変化)	1 (W) [週7日換算 0.71(W)]	10	WHO 第3 版、水質 基準の根 拠
	マウス CD-1 雌雄 20	14日間 強制経口投与	肝毒性 (血清酵素の増加、臓 器重量の増加、病理組 織学的変化)		625 (W)	
		90日間 強制経口投与	肝毒性 (血清酵素の増加、臓 器重量の増加、病理組 織学的変化)		12 (A、W)	
	マウス B6C3F1 雌 8	14日間 強制経口投与	T細胞依存性の液性 免疫反応の低下	50	100	
			血清酵素の増加		50	
	マウス CD-1 雌雄 12	90日間(週5 日)強制経口 投与	肝毒性(血清酵素の増 加)、病理組織学的変 化	1.2 (コソイル) (W、A) [週7日換算 0.86]	12	
			肝毒性(血清酵素の増 加)、肝重量・相対肝 臓重量の増加、病理組 織学的変化	12 (polysorba te 60) (W、A) [週7日換算 8.6]	120	
長	ラット 自家繁殖 雌雄 18	2年間、 継続的混餌投 与	トランスアミナーゼ やコレステロール値 より肝臓影響なし、尿 素や尿酸より腎臓影 響なし	10~18 (A)		組織の顕微 鏡観察及び 肝重量の測 定は行われ ていない。
生	ラット ALB <sup>+</sup> ラット 雌雄 15	173日 吸入暴露	生殖影響(精上皮の変 性)	100 ppm (640 mg/m <sup>3</sup> )	200 ppm (1280mg/m <sup>3</sup> ) (W)	
	ラット F344 雌 16	単回強制経口 投与(妊娠 6,7,8,10日)	生殖影響(全同腹児吸 収の有意な増加)		150	生存児に 発生毒性 は認めら れていな い。
		単回強制経口 投与(妊娠12 日)	生殖影響(全同腹児吸 収)なし	150		
	ラット F344 雌 12-13	妊娠6-15日、 強制経口投与	生殖影響(全同腹児吸 収)	25 (A)	50 (A)	

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験  
A：著者 W：WHO 無印：WG

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、 ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
SDH	ソルビトール脱水酵素

## 参考文献

- 1 <sup>11W3-1</sup> Adams EM, Spencer HC, Rowe VK, McCollister DD, Irish DD (1952) Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. *Arch Ind Hyg Occup Med*, 6: 50-66.
- 2 <sup>11W3-2</sup> Alumot E, Nachtom E, Mandel E, Holstein P (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmet Toxicol*, 14: 105-110.
- 4 <sup>11T</sup> ATSDR (2005) Toxicological profile for carbon tetrachloride (Update). Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 5 <sup>11T-1</sup> Beddowes EJ, Faux SP, Chipman JK (2003) Chloroform, carbon tetrachloride and glutathione depletion induce secondary genotoxicity in liver cells via oxidative stress. *Toxicology*, 187: 101-115.
- 5a <sup>11T-1a</sup> Bengtsson F, Bugge M, Vagianos C, Jeppsson B, Nobin A. (1987) Brain serotonin metabolism and behavior in rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Research in Experimental Medicine*, 187: 429-438.
- 6 <sup>11W3-8</sup> Benson JM, Tibbetts BM, Thrall KD, Springer DL (2001) Uptake, tissue distribution, and fate of inhaled carbon tetrachloride: comparison of rat, mouse, and hamster. *Inhalation Toxicology*, 13: 207-217.
- 7 <sup>11W3-10</sup> Blair A, Stewart P, Tolbert P, Grauman D, Moran F, Vaugh J, Rayner J (1990) Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Brit J Ind Med*, 47: 162-168.
- 8 <sup>11W3-11</sup> Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J (1998) Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med*, 55: 161-171.
- 9 <sup>11W3-12</sup> Bond GG, Flores GH, Shellenberger RJ, Cartmille JB, Fishbeck WA, Cook RR (1986) Nested-case control study of lung cancer among chemical workers. *Am J Epidemiol*, 124: 53-66.
- 10 <sup>11W3-15, 11I-A3</sup> Bruckner JV, MacKenzie WF, Muralidhara S, Luthra R, Kyle GM, Acosta D (1986) Oral toxicity of carbon tetrachloride: Acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 6: 16-34.
- 11 <sup>11W3-17</sup> Cantor KP, Stuart PA, Brinton LA, Dosemeci M (1995) Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med*, 37: 336-348.
- 12 <sup>11W3-18</sup> Chatterjee A (1966) Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. *Experientia(Basel)*, 226: 395-396.
- 13 <sup>11W3-19</sup> Condie LW, Laurie RD, Mills T, Robinson M, Bercz JP (1986) Effect of gavage vehicle on hepatotoxicity of carbon tetrachloride in CD-1 mice: corn oil versus Tween-60 aqueous emulsion. *Fundam Appl Toxicol*, 7: 199-206.
- 14 <sup>11W3-21</sup> Delic JI, Lilly PD, MacDonald AJ, Loizou GD (2000) The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 32: 144-155.



- 15 <sup>11W3-22, 11I-C5</sup> Della Porta G, Terracini B, Shubik P. (1961) Induction with carbon tetrachloride of liver cell carcinomas in hamsters. *Journal of the National Cancer Institute*, 26: 855-863.
- 16 <sup>11W3-23</sup> Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, 11: 247-274.
- 17 <sup>11I-C7</sup> Edwards JE, Heston WE, Dalton HA (1942) Induction of the carbon tetrachloride hepatoma in strain L. mice. *J Natl Cancer Inst*, 3: 297-301.
- 18 <sup>11W3-26</sup> Gruebele A, Zawaski K, Kapalan D, Novak RF (1996) Cytochrome P4502E1- and cytochrome P4502B1/2B2-catalysed carbon tetrachloride metabolism. *Drug Metab Dispos*, 24: 15-22.
- 19 <sup>11T-2</sup> Guo TL, McCay JA, Brown RD, Musgrove DL, Germolec DR, Butterworth L, Munson AE, White Jr. KL (2000) Carbon tetrachloride is immunosuppressive and decreases host resistance to *Listeria monocytogenes* and *Streptococcus pneumoniae* in female B6C3F1 mice. *Toxicology*, 154: 85-101.
- 20 <sup>11W3-28</sup> Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF (1986) Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 7: 454-463.
- 21 <sup>11W3-29</sup> Heineman EF, Cocco P, Gómez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med*, 26: 155-169.
- 22 <sup>11W3-30</sup> Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH (1996) Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, 7: 55-61.
- 23 <sup>11W3-31</sup> IARC (1999) Carbon Tetrachloride. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 401-432.
- 24 <sup>11W3-32</sup> Kennedy GL, Ferenz RL, Burgess BA (1986) Estimation of acute oral toxicity in rats by determination of the approximate lethal dose rather than the LD<sub>50</sub>. *J Appl Toxicol*, 6: 145-148.
- 25 <sup>11W3-33</sup> Kim HJ, Bruckner JV, Dallas CE, Gallo JM (1990a) Effect of dosing vehicles on the pharmacokinetics of orally administered carbon tetrachloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 102: 50-60.
- 26 <sup>11W3-34</sup> Kim HJ, Odend'hal S, Bruckner JV (1990b) Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 102: 34-49.
- 27 <sup>11W3-35</sup> Koporec KP, Kim HJ, MacKenzie WF, Bruckner JV (1995) Effect of oral dosing vehicles on the subchronic hepatotoxicity of carbon tetrachloride in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 44: 13-27.
- 28 <sup>11W3-38</sup> Linet MS, Stuart WF, Van Natta ML, McCaffrey LD, Szklo M (1987) Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Med*, 29: 136-141.
- 29 <sup>11W3-39</sup> McGregor D & Lang M (1996) Carbon tetrachloride: genetic effects and other modes of action. *Mutat Res*, 366: 181-195.
- 30 <sup>11W3-41</sup> Nagano K, Nishizava T, Yamamoto S, Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis

- studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y ed. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 741-746.
- 31 <sup>11T-3</sup> Narotsky MG, Brownie, CF, Kavlock, RJ (1997a) Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology*, 56: 252-261.
  - 32 <sup>11W3-42</sup> Narotsky MG, Pegram RA, Kavlock RJ (1997b) Effect of vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 40: 30-36.
  - 33 <sup>11I-C13</sup> NCI (National Cancer Institute) (1976a) Report on the carcinogenesis bioassay of chloroform. National Cancer Institute, Bethesda, MD. March
  - 34 <sup>11I-C14</sup> NCI (National Cancer Institute) (1976b) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 2. NCI-CG-TR-2. February
  - 35 <sup>11I-C15</sup> NCI (National Cancer Institute) (1977) Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 3. NCI-CG-TR-3. January
  - 36 <sup>11W3-47</sup> Sanzgiri UY, Srivatsan V, Muralidhara S, Dallas CE, Bruckner JV (1997) Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 143: 120-129.
  - 37 <sup>11T-4</sup> Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsuoka N, Tsuda S (1998) Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res*, 419: 13-20.
  - 38 <sup>11T-5</sup> Sivikova K, Piesova E, Dianovsky J. (2001) The protection of Vitamin E and selenium against carbon tetrachloride-induced genotoxicity in ovine peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res*, 494: 135-142.
  - 39 <sup>11W3-50</sup> Smyth HF, Weil CS, West JS, Carpenter CP (1970) An exploration of joint toxic action: II. Equitoxic versus equivolume mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 17: 498– 503.
  - 40 <sup>11W3-51</sup> Thrall KD, Vucelick ME, Gies RA, Zangar RC, Weitz KK, Poet TS, Springer DL, Grant DM, Benson JM (2000) Comparative metabolism of carbon tetrachloride in rats, mice, and hamsters using gas uptake and PBPK modeling. *J Toxicol Environ Health, A* 60: 531-548.
  - 41 <sup>11I</sup> U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (1991) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
  - 42 <sup>11W3-54</sup> Wang MY & Liehr JG (1995) Lipid hydroperoxidase-induced endogenous DNA adducts in hamsters: possible mechanism of lipid hydroperoxide-mediated carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys*, 316: 38-46.
  - 43 <sup>11W3-55</sup> Weisburger EK (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*, 21: 7-16.
  - 44 <sup>11W3-58</sup> WHO (1999) Carbon Tetrachloride. (Environmental health criteria 208) Geneva, World Health Organization, 1-177.
  - 45 <sup>11W3</sup> WHO (2003) Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Carbon tetrachloride

- 45a WHO(1996) Guidelines for Drinking-Water Quality - Second Edition - Volume 2 - Health Criteria and Other Supporting Information.
- 46 <sup>11W3-59</sup> Zangar RC, Benson JM, Burnett VL, Springer DL (2000) Cytochrome P450 2E1 is the primary enzyme responsible for low-dose carbon tetrachloride metabolism in human liver microsomes. Chem Biol Interact, 125: 233-243.
- 47 <sup>11MH</sup> 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会