

[10] 1,1,1,2-テトラフルオロエタン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：1,1,1,2-テトラフルオロエタン (別の呼称：HFC-134a) CAS 番号：811-97-2 化審法官報公示整理番号：2-3585 化管法政令番号： RTECS 番号：KI8842500 分子式：C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> F <sub>4</sub> 分子量：102.03 換算係数：1 ppm = 4.17 mg/m <sup>3</sup> (気体、25°C) 構造式：
$  \begin{array}{c}  \text{F} \quad \text{F} \\    \quad   \\  \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{F} \\    \quad   \\  \text{H} \quad \text{F}  \end{array}  $

(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明である<sup>1)</sup>。

融点	-103.3°C <sup>2)</sup> 、-101°C <sup>3),4)</sup>
沸点	-26.08°C(760 mmHg) <sup>2)</sup> 、-26.15°C(760 mmHg) <sup>3)</sup> 、 -26.5°C(760 mmHg) <sup>4)</sup> 、-26.5°C <sup>5)</sup>
密度	1.2072 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	4.99 × 10 <sup>3</sup> mmHg (=6.65 × 10 <sup>5</sup> Pa) (25°C) <sup>6)</sup>
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	1.06 <sup>3)</sup>
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	550 mg/1000g (37°C) <sup>7)</sup>

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> 活性汚泥を用いた試験では分解が見られなかった <sup>8)</sup>
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：0.00600 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (25°C、測定値) <sup>4)</sup> 半減期：2.4～24 年 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 <sup>6</sup> ～3 × 10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> <sup>9)</sup> と仮定し、1 日は 12 時間として計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 1.3 (BCFWIN<sup>10</sup>)により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 97 (PCKOCWIN<sup>11</sup>)により計算)

#### (4) 製造輸入量及び用途

##### ① 生産量・輸入量等

本物質の輸出量<sup>12)</sup>、輸入量<sup>12)</sup>の推移を表 1.1 に示す。「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成 13 年度、平成 16 年度及び平成 19 年度における製造（出荷）及び輸入量は 10,000～100,000t/年未満である<sup>12),14),15)</sup>。

表 1.1 輸出量及び輸入量の推移

平成（年）	11	12	13	14	15
輸出量（t） <sup>a)</sup>	-	-	17,350	20,078	21,921
輸入量（t） <sup>a)</sup>	-	-	231	33	18
平成（年）	16	17	18	19	20
輸出量（t） <sup>a)</sup>	22,771	26,346	22,214	23,180	21,120
輸入量（t） <sup>a)</sup>	10	35	19	119	50

a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より

##### ② 用途

本物質はレシプロ圧縮機用としてもっとも一般的な冷媒で、電気冷蔵庫、ウインドクーラー、カーエアコン、列車冷房、食品冷蔵、工場冷却装置などに、レシプロ、ロータリー、ターボ式の圧縮機で冷凍、冷房用として広く使用されている<sup>1)</sup>。

#### (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は気候変動枠組条約第4条及び第12条に基づき、日本の温室効果ガスと前駆物質等の排出・吸収に関する目録（インベントリ）が気候変動枠組条約事務局に報告されており、その目録のなかから本物質に係る排出量を表2.1に示す<sup>1)</sup>。

表 2.1 気候変動枠組条約に係る排出量 (t/年)

		年度				
		1995	2000	2005	2006	2007
排出区分	カーエアコン	605	1,759	2,239	1,803	1,873
	ウレタンフォーム	0	17	79	87	93
	高発泡ポリエチレンフォーム	346	322	128	120	120
	押出発泡ポリスチレンフォーム	0	0	74	32	31
	エアゾール	1,050	2,137	908	497	347
	医薬品製造業(定量噴射剤)	-	37	63	70	64

注：HFC-134aとして報告されているデータのみ記載した

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>2)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表2.2に示す。

表 2.2 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	100	19.8	97.5	48.3
水域	0.0	79.6	0.0	50.9
土壌	0.0	0.0	2.5	0.5
底質	0.0	0.6	0.0	0.4

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表2.3に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	0.43	0.51	0.13	1.1	0.007	20/20	全国	2003	3)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L									
公共用水域・海水	μg/L									
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

## (4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	0.43 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2003)	0.13 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最	大気 一般環境大気	1.1 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2003)	0.33 μg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
大 値	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から  $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量を算出できるデータは得られなかった。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大 気	一般環境大気	0.13	0.33
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計			
総ばく露量		0.13	0.33

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質についてデータは得られなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：淡水は、河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 10,000 ppm を雌雄のラットに 1 時間吸入させた結果、5 日間で吸入した放射活性の 1% が尿及び糞、呼気から回収され、体内残留は約 0.1% であったことから、肺からの吸収はわずかであった。この 1% のうち、2/3 はばく露終了から 1 時間以内に未変化体として呼気中に排泄されており、残りの 1/3 は  $\text{CO}_2$  として呼気中（雄 0.22%、雌 0.27%）に、トリフルオロ酢酸として尿中、糞中（雌雄ともに 0.09%、0.04%）に排泄された。5 日後の主要組織における放射活性の分布は比較的均一であり、特定の組織に蓄積する傾向はなかった<sup>1)</sup>。また、 $^{19}\text{F}$  でラベルした本物質 150,000 ppm を雌雄ラットの頭部に 1 時間ばく露させながら核磁気共鳴法による測定を行った結果、体内濃度は約 25 分後にほぼ平衡状態となつてばく露終了後は急速に減少し、半減期は雄で 4.6 分、雌で 4.9 分であり、吸収量や半減期に性差はなかった<sup>2)</sup>。

ヒトでは男性ボランティアに 40,000 ppm を加圧式定量噴霧器で吸入させた結果、血液中の本物質濃度は 30~60 秒でピークに達した後に急速に減少（半減期 31 分）し、1 時間後には大部分の血液試料で検出されなくなった<sup>3,4)</sup>。また、 $^{18}\text{F}$  でラベルした本物質 75 mg を男性ボランティアに単回吸入させ、全身ガンマ法で測定した結果、体内の放射活性は数分以内にすばやく排泄され、5 分後の残留は平均で投与量の 9.6% であった。その後は 1.5~4.2 時間の半減期で減少して 5.8 時間後には 1% 未満となり、特定の部位に残留することはなかったが、このような放射活性の変化は  $^{18}\text{F}$  による本物質のラベル部位とは無関係であった。尿中への放射活性の排泄は最初の 2 時間で平均 0.0056% であったが、その後はわずかに検出される程度であった<sup>5)</sup>。

男女のボランティアに 1,000~8,000 ppm を 1 時間吸入させた結果、いずれのばく露濃度でも血液中の本物質濃度は急激に増加して 15 分後にはほぼピーク濃度となり、30~55 分後にピーク濃度となったが、血液中のピーク濃度や薬物濃度時間曲線下面積（AUC）はばく露濃度に依存して増加し、男性の方が女性よりも高い傾向にあった。ばく露終了後の血液中濃度は 2 相性で急速に減少し、半減期に性差はなく、平均で第 1 相が 9 分、第 2 相が 42 分であった<sup>6)</sup>。また、男性ボランティアに軽運動（50W）をさせながら 500 ppm を 2 時間吸入させた結果、血液中の本物質濃度は数分以内に急激に増加して 30 分後には平衡状態に達し、ばく露終了後は急速に減少して 4 時間後までに平衡時の 1/100 未満となり、翌朝には不検出になった。呼気中への本物質の排泄もばく露終了とともに急速に減少し、4 時間後の排泄は吸入量の 0.4% であった。尿中には 4.8 時間で吸入量の 0.002% が排泄され、半減期は 58 分であった。この結果をもとに薬物動態モデルで検討した結果、血液中及び呼気中の実測値と推定値は良く一致し、吸入量の 3.7% が吸収され、その 1/2 がばく露終了から 5 時間以内に排泄されたと推定された<sup>7)</sup>。

本物質は肝臓のチトクローム P450（CYP）のなかの主に CYP2E1 によって酸化された後に脱フッ素を受けてトリフルオロアセトアルデヒドへと代謝され、さらにトリフルオロエタノール又はトリフルオロ酢酸へと代謝される経路が想定されている<sup>8,9,10)</sup>。ラットに 10,000~50,000 ppm を 6 時間吸入させた試験では尿中にトリフルオロアセトアルデヒド、トリフルオロエタノール、トリフルオロ酢酸が認められ、これらは量的には少ないものの血漿や精巣でもみられたが<sup>11)</sup>、男性ボランティア 4 人に 75 mg を 30 秒毎に 16 回吸入させた試験では、3 人の尿中から吸入量の 0.00013~0.00039% に相当するトリフルオロ酢酸が極くわずかに検出されただけで、こ

れ以外のフッ素化合物はみられなかった<sup>12)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>13)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	1,500,000 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	1,700,000 mg/m <sup>3</sup> (2hr)
イヌ	吸入	LC	> 320,000 ppm [ $> 1,334,400\text{mg/m}^3$ ] (1hr)

注：( ) 内の時間はばく露時間を示す。

本物質の液体が急速に気化すると、凍傷を起こすことがある。中枢神経系、心血管系に影響を与え、心臓障害を生じることがある。吸入すると眩暈、嗜眠、感覚鈍麻を生じ、皮膚が本物質の液体に触れた場合には、凍傷を生じる<sup>14)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Alpk:APfSD (Wistar 系) ラット雌雄各 36 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 52 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、さらに 125 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群の雌雄で生存率や体重に影響はなかった<sup>15)</sup>。なお、一般状態の観察は毎日実施されていたが、異常がみられたという記載はなかった。また、本物質はコーン油に溶解して投与されたが、揮発性が高いという本物質の性状から、投与時の濃度設定は上限であったとされていた。

イ) Charles River CD ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、99,100 ppm を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、99,100 ppm 群ではばく露時に呼吸数の増加がみられたが、体重、血液及び臨床生化学成分、主要臓器の重量や組織に影響はなかった。なお、尿検査ではフッ化物濃度の有意な増加がみられたが、これは本物質の代謝を示す変化と考えられた<sup>16)</sup>。この結果から、NOAEL を 99,100 ppm (ばく露状況で補正：17,700 ppm (73,800 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

ウ) Alpk:APfSD (Wistar 系) ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、2,000、10,000、50,000 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれの群にも一般状態や体重、血液、尿、臓器の重量や組織への影響はなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL を 50,000 ppm (ばく露状況で補正：8,930 ppm (37,200 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

エ) Alpk:APfSD (Wistar 系) ラット雌雄各 85 匹を 1 群とし、0、2,500、10,000、50,000 ppm を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれの群にも生存率や一般状態、体重、血液及び臨床生化学成分、尿への影響はなく、50,000 ppm 群の雌で肝臓、雄で精巣の重量が有意に増加したが、相対重量の変化に有意差はなかった。雄の精巣間質細胞 (ライディッヒ細胞) では過形成及び腺腫の各発生率に有意な増加傾向がみられ、それらの発生率は 50,000 ppm 群で有意に高かった。なお、精巣間質細胞の過形成や腺腫は 52 週時の検査ではみられなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL を 10,000 ppm (ばく露状況で補正：1,790 ppm (7,460 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

オ) Han-Ibm Wistar ラット雌雄及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、ラットに 0、2,500、

10,000、50,000 ppm、マウスに 0、2,500、15,000、75,000 ppm を少なくとも 104 週間（1 時間/日）、鼻部のみにはばく露して吸入させた結果、両種のいずれの群にも生存率や一般状態、体重、血液への影響もなく、剖検では主要組織に異常はみられなかった。組織検査では 50,000 ppm 群の雌ラットで亜急性又は慢性の咽頭炎の発生率に有意な増加を認め、その増加傾向も有意であったが、雄ラット及び雌雄マウスの組織には異常はなかった。また、76～77 週に実施した中枢神経系に関わる薬理試験（修正 Irwin 法）の成績にも影響はなかった<sup>18)</sup>。なお、咽頭炎は雄では各群の 42、42、43、50%に、雌では 27、25、35、40%にみられ、それらの多くが軽微なものであったことから、著者らはその毒性学的意義はないと考えられるとしている。この結果から、NOAEL をラットで 50,000 ppm（ばく露状況で補正：2,080 ppm (8,670 mg/m<sup>3</sup>))、マウスで 75,000 ppm（ばく露状況で補正：3,130 ppm (13,100 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

カ) ビーグル犬雌雄各 3～4 匹を 1 群とし、0、118,278 ppm を 376～377 日間（1 時間/日）吸入させた結果、一般状態や体重、検眼鏡検査、心機能、呼吸数、脈拍、血液及び臨床生化学成分、尿、主要臓器の重量や組織への影響はなかった<sup>19)</sup>。この結果から、NOAEL を 118,278 ppm（ばく露状況で補正：4,930 ppm (20,600 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) AHA ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、2,595、10,080、49,308 ppm を雄には交尾前 10 週から交尾期間を通して 18 週間、雌には交尾前 3 週から交尾期間を通して妊娠 19 日まで（各群 14 匹）又は産後 21 日まで（各群 16 匹）、鼻部のみにはばく露して吸入（1 時間/日）させ、各群 12 匹の母ラットから離乳した雌雄各 1 匹の仔（F<sub>1</sub>）を選別して成熟するまで飼育した後に交尾させて仔（F<sub>2</sub>）を産ませ、産後 21 日に各群 8 匹の母ラットから選別した雌雄各 8 匹の F<sub>2</sub> を成熟するまで飼育した。この間、一般状態や体重、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の発情周期や交尾、妊娠及び分娩、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の発生や発達、成熟の各パラメーターについて評価したが、49,308 ppm 群の F<sub>0</sub> 雄で体重増加の抑制を認めた以外には影響はなかった<sup>20)</sup>。この結果から、生殖・発生毒性の NOAEL を 49,308 ppm（ばく露状況で補正：2,050 ppm (8,550 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

イ) AHA ラット雌 41 匹を 1 群とし、0、2,653、10,019、48,772 ppm を妊娠 17 日から妊娠 20 日まで鼻部のみにはばく露して吸入（1 時間/日）させた後に分娩させ、再び産後 1 日から 21 日まで同様に吸入させた。その後、各群 20 匹の母ラットから離乳した雌雄各 1 匹の仔（F<sub>1</sub>）を選別して成熟するまで飼育し、交尾・出産させて F<sub>2</sub> を飼育した。この間、一般状態や体重、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の妊娠、F<sub>0</sub> の分娩、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の発生や発達、成熟等の各パラメーターについて評価した結果、48,772 ppm 群の F<sub>1</sub> で耳介分離、開眼、驚愕反射の発現日に有意な遅延（0.6 日、0.3 日、0.4 日）を認め、これらの発現遅延は F<sub>2</sub> にもみられたが、F<sub>2</sub> では濃度依存性がなかった。なお、これらの発現日の遅延はわずかなものであったことから、生物学的な重要性はないと著者らは評価している<sup>20)</sup>。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 7 匹を 1 群とし、0、30,000、99,000、297,000 ppm を妊娠 6 日から 15 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、ばく露時に 99,000 ppm 群で音に対する反応の低下がみられ、297,000 ppm 群では音に対する反応がなく、重度の振戦や協調運動障害がみ



- られたが、いずれの症状もばく露終了から1時間後には完全に消失した。297,000 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎仔の体重も有意に低かった。また、297,000 ppm 群で骨格変異の発生率に有意な増加を認め、奇形の発生率も増加したが有意差はなかった<sup>21)</sup>。この結果から、NOAEL を 99,000 ppm (ばく露状況で補正: 24,800 ppm (103,000 mg/m<sup>3</sup>)) とする。
- エ) Alpk:APfSD (Wistar 系) 雌 29~30 匹を 1 群とし、0、1,000、10,000、50,000 ppm を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、一般状態や体重、着床数や吸収胚数、生存胎仔数等に影響はなかったが、50,000 ppm 群で胎仔の体重はわずかだが有意に低く、これらの胎仔では軽度の骨化遅延もみられた<sup>22)</sup>。この結果から、母ラットで NOAEL を 50,000 ppm (ばく露状況で補正: 12,500 ppm (52,100 mg/m<sup>3</sup>))、胎仔で NOAEL を 10,000 ppm (ばく露状況で補正: 2,500 ppm (10,400 mg/m<sup>3</sup>)) とする。
- オ) ニュージーランド白ウサギ雌 28 匹を 1 群とし、0、2,500、10,000、40,000 ppm を妊娠 7 日から 19 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、10,000 ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられたが、10,000 ppm 群での変化は極くわずかなものであった。また、黄体数や着床数、生存胎仔数、胎仔の性比や体重等に影響はなく、奇型や変異の発生率に増加もなかった<sup>17)</sup>。この結果から、母ウサギで NOAEL を 10,000 ppm (ばく露状況で補正: 2,500 ppm (10,400 mg/m<sup>3</sup>))、胎仔で NOAEL を 40,000 ppm (ばく露状況で補正: 10,000 ppm (41,700 mg/m<sup>3</sup>)) とする。

#### ④ ヒトへの影響

- ア) 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患等の治療に使用する加圧式定量噴霧器では液化噴射剤としてフロンを使用していたが、オゾン層保護の観点から本物質などの代替フロンへの変更を目的に多くの臨床試験が実施されており、使用上の安全性と有効性が確認されている<sup>4, 5, 23~27)</sup>。
- イ) 4,000 ppm の本物質を 30 分間吸入させた時の血液中濃度の変化を調べることを目的として、先ず 1 人の男性ボランティアにばく露したところ、開始から 2.5 分後に本物質の血液中濃度は 1.29 mg/L に急上昇し、約 4.5 分後に男性は意識を失い、脈拍、血圧もゼロまで低下した。このため、直ちにばく露を中止し、手当を行って男性は回復したが、脈拍や血圧は平静時の約 1/2 で椅子に座ってられない状態だった。しかし、約 1 時間の安静後、男性の脈拍、血圧はばく露前の数値に戻った。次にもう 1 人の男性ボランティアにばく露したところ、約 10.5 分後に脈拍、血圧が急上昇し、脈拍はばく露前の倍近くにまでなって男性の要請でばく露を中止したところ (血液中濃度 0.7 mg/L)、約 30 秒後には脈拍、血圧はばく露前の数値に戻った。このため、1 時間の休息後、再度、2,000 ppm のばく露を開始したところ、2.5 分後に脈拍、血圧が急上昇したためばく露を中止すると、約 30 秒後に元の値に戻った。意識を失った男性ではばく露後に眩暈と平衡感覚の異常を訴えており、これらは 6 週間後も持続していた。他の 1 人もばく露後に眩暈と胸部絞扼感、頭痛があり、頭痛は翌朝までに鎮まったが、代わりに動悸様の感覚が現れ、胸部絞扼感は 3 日後、動悸感 は 2 週間後まであり、眩暈と平衡感覚の異常は 6 週間後も持続していて耳鳴りもあった<sup>28)</sup>。
- ウ) 本物質を吸入したヒトでの影響が上記のように報告されていたが、脈拍や血圧の変化は互いに異なっていた。このため、ボランティアの男女各 4 人を対象に、0、1,000、2,000、

4,000、8,000 ppm を 1 時間吸入させた結果、血液中の本物質濃度は 8,000 ppm 時には男性で 6.0 mg/L、女性で 7.2 mg/L まで増加したが、いずれの濃度でも著明な有害反応はみられず、中枢神経系への影響や上気道の刺激症状もなかった。また、脈拍や血圧、心電図、肺機能、血液及び臨床生化学成分への影響もなかった<sup>6)</sup>。

エ) 男性ボランティア 10 人に軽運動 (50W) をさせながら 500 ppm を 2 時間吸入させた結果、心電図や脈拍への影響はなかった。ばく露時間内には息苦しさや溶剤臭、眩暈、中毒の感じといった訴えの得点が有意に高かったが、いずれも 3.7 時間後にはほぼばく露前の得点にまで低下した。また、ばく露の前及び 21 時間後に測定した血漿中の炎症マーカー (C 反応性タンパク質、血清アミロイド A タンパク質、フィブリノーゲン、D-ダイマー) と尿酸については、フィブリノーゲン (平均値) のみがばく露後に有意に増加したが、このうち 2/10 人の変化は減少であった<sup>7)</sup>。

オ) 本物質を冷却剤として使用するダイオードレーザーによる体毛除去を行っている 22 才の女性が胸部 X 線検査で判明した肺浸潤を伴った呼吸困難と発熱で入院した。胸部 X 線検査で下肺野に磨りガラス様の陰影がみられ、胸の断層撮影検査では小葉中心性のびまん性陰影があった。また、気管支肺胞洗浄液の検査では軽度の好酸球の増加を伴ったリンパ球の増加がみられ、気管支の生検では好酸球浸潤があった。この他に、末梢血好酸球増加もみられたが、これらの症状や所見は 1 週間以内に消失した。その後、本物質の吸入負荷試験を実施したところ、体温の上昇や咳がみられ、臨床検査データは炎症反応の増加を示しており、本物質によるアレルギー性の肺炎であった<sup>29)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### ② 発がん性の知見

##### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>15, 17, 30, 31)</sup>、大腸菌<sup>17, 31, 32)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L51787)<sup>32)</sup> で遺伝子突然変異、チャイニーズハムス

ター肺細胞 (CHL)<sup>17,33)</sup> 及びヒトのリンパ球 (初代培養)<sup>17,34)</sup> で染色体異常を誘発しなかった。また、S9 添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK21)<sup>15)</sup> で細胞形質転換を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、本物質を吸入させたマウスで優性致死突然変異<sup>35)</sup>、末梢血赤血球で小核<sup>17,36)</sup>、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>17,37)</sup>、骨髄細胞で染色体異常<sup>38)</sup> のいずれも誘発しなかった。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Alpk:APfSD (Wistar 系) ラット雌雄各 36 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 52 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、さらに 125 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群で投与に関連した腫瘍の発生増加はなかった<sup>15)</sup>。

Alpk:APfSD (Wistar 系) ラット雌雄各 85 匹を 1 群とし、0、2,500、10,000、50,000 ppm を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、雄の精巢間質細胞 (ライディッヒ細胞) で各群の 27/85、25/79、31/85、40/85 匹に過形成、9/85、7/79、12/85、23/85 匹に腺腫の発生を認め、腺腫を認めた雄の大部分で過形成もみられた。これらの発生率には有意な増加傾向があり、50,000 ppm 群で有意に高かった。なお、過去に対照群として用いた同系統の雄ラットでライディッヒ細胞腺腫の発生率は 9~14%であったことから、50,000 ppm 群での発生率は自然発生率よりも高かった<sup>17)</sup>。

Han-Ibm Wistar ラット雌雄及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、ラットに 0、2,500、10,000、50,000 ppm、マウスに 0、2,500、15,000、75,000 ppm を少なくとも 104 週間 (1 時間/日)、鼻部のみにはばく露して吸入させた結果、両種のいずれの群にも発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかった<sup>18)</sup>。また、ビーグル犬雌雄各 3~4 匹を 1 群とし、0、118,278 ppm を 376 日又は 377 日間 (1 時間/日) 吸入させた試験でも、腫瘍の発生増加はなかった<sup>19)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する情報は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入ばく露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた NOAEL 10,000 ppm (ライディッヒ細胞の過形成) をばく露状況で補正した 1,790 ppm (7,460 mg/m<sup>3</sup>) が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

## ② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—		—
	地下水	—	—			—

経口ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露量も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

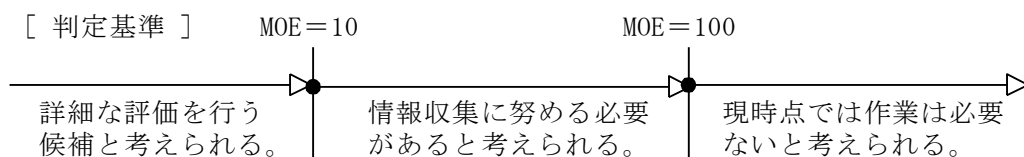
なお、中・長期毒性ア)のラットの試験ではコーン油にほぼ飽和濃度で溶解させて 52 週間強制経口投与しても影響は報告されていないこと、代替フロンとして主に冷媒に使用されており、大気に排出された場合にはほぼすべてが大気に分配されると予測されていることから、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	7,460 $\text{mg}/\text{m}^3$	ラット	680,000
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.43  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度、予測最大ばく露濃度は 1.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であった。無毒性量等 7,460  $\text{mg}/\text{m}^3$  と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 680,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類	○		980,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	4)- 2008063
魚類	○		450,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	4)- 2008063
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度

影響内容

IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

##### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質については、本初期評価に採用可能な有害性情報が得られず、予測無影響濃度(PNEC)を設定できなかった。

##### (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の環境中濃度、初期評価に採用可能な有害性情報は得られず、生態リスクの判定はできなかった。

本物質は代替フロンであり、主として冷媒に用いられるため、現在の用途から水域への排出は多くなく、大気への排出が多いと考えられる。大気への排出を想定した媒体別分配割合の予測結果は、ほぼ全量が大気に分配する予測結果となる。

生態毒性に関して得られた知見の信頼性は判定できなかったものの、毒性値は水溶解度付近であった。本物質は沸点-26℃であり、生態毒性試験の実施も非常に困難であると予想される。環境中において水域に分布する可能性も低いことから、現時点では作業の必要はないと考えられる。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86<sup>th</sup> Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13<sup>th</sup> Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 519.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4<sup>th</sup> Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite<sup>TM</sup> v.4.00.
- 7) Donald Mackay et al. (2006): Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM, Boca Raton, London, New York, Taylor and Francis.(CD-ROM):1209-1236.
- 8) IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document 11.  
1,1,1,2-Tetrafluoroethane.
- 9) Howard, P.H. et al. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF<sup>TM</sup> v.3.00.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN<sup>TM</sup> v.2.00.
- 12) 財務省 : 貿易統計,(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2009.1.21 現在).
- 13) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値,([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm), 2005.10.2 現在).
- 14) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値,([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).
- 15) 経済産業省(2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 19 年度実績)の確報値,([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/kakuhou19.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html), 2009.12.28 現在).

### (2) ばく露評価

- 1) (独)国立環境研究所地球環境研究センター温室効果ガスインベントリオフィス(GIO)編、環境省地球環境局地球温暖化対策課監修(2009) : 日本国温室効果ガスインベントリ報告書 2009 年 4 月.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite<sup>TM</sup> v.4.00.
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2005) : 平成 15 年度化学物質環境実態調査.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Ellis, M.K., L.A. Gowans, T. Green and R.J. Tanner (1993): Metabolic fate and disposition of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC134a) in rat following a single exposure by inhalation. *Xenobiotica*. 23: 719-729.
- 2) Finch, J.R., E.J. Dadey, S.L. Smith, L.I. Harrison and G.A. Digenis (1995): Dynamic monitoring of total-body absorption by <sup>19</sup>F NMR spectroscopy: one hour ventilation of HFA-134a in male and female rats. *Magn. Reson. Med.* 33: 409-413.
- 3) Denyer, L.H., S.M. Kirby, P. Olsson and G.P. Ventresca (1994): GR106642X, a non-chlorinated propellant for use in metered-dose inhalers: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 37: 509P-510P.
- 4) Ventresca, G.P. (1995): Clinical pharmacology of HFA134a. *J. Aerosol Med.* 8(Suppl. 1): S35-S39.
- 5) Pike, V.W., F.I. Aigbirhio, C.A. Freemantle, B.C. Page, C.G. Rhodes, S.L. Waters, T. Jones, P. Olsson, G.P. Ventresca, R.J.N. Tanner, M. Hayes and J.M.B. Hughes (1995): Disposition of inhaled 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA134A) in healthy subjects and in patients with chronic airflow limitation. Measurement by <sup>18</sup>F-labeling and whole-body gamma-counting. *Drug Metab. Dispos.* 23: 832-839.
- 6) Emmen, H.H., E.M. Hoogendijk, W.A. Klöpping-Ketelaars, H. Muijser, E. Duistermaat, J.C. Ravensberg, D.J. Alexander, D. Borkhataria, G.M. Rusch and B. Schmit (2000): Human safety and pharmacokinetics of the CFC alternative propellants HFC 134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane) and HFC 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane) following whole-body exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32: 22-35.
- 7) Gunnare, S., L. Ernstgård, B. Sjögren and G. Johanson (2006): Toxicokinetics of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC-134a) in male volunteers after experimental exposure. *Toxicol. Lett.* 167: 54-65.
- 8) Olson, M.J., C.A. Reidy, J.T. Johnson and T.C. Pederson (1990): Oxidative defluorination of 1,1,1,2-tetrafluoroethane by rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 18: 992-998.
- 9) Olson, M.J., S.G. Kim, C.A. Reidy, J.T. Johnson and R.F. Novak (1991): Oxidation of 1,1,1,2-tetrafluoroethane in rat liver microsomes is catalyzed primarily by cytochrome P-450IIE1. *Drug. Metab. Dispos.* 19: 298-303.
- 10) Surbrook, S.E. Jr. and M.J. Olson (1992): Dominant role of cytochrome P-450 2E1 in human hepatic microsomal oxidation of the CFC-substitute 1,1,1,2-tetrafluoroethane. *Drug Metab. Dispos.* 20: 518-524.
- 11) Green, T., J.L. Dow, K. Tseung, B. Wright, M.A. Collins and M.K. Ellis (1997): Uptake and metabolism of 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC134a) in rat. *Toxicologist* 36:315.
- 12) Monté, S.Y., I. Ismail, D.N. Mallett, C. Matthews and R.J. Tanner (1994): The minimal metabolism of inhaled 1,1,1,2-tetrafluoroethane to trifluoroacetic acid in man as determined by high sensitivity <sup>19</sup>F nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 12: 1489-1493.

- 13) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 14) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 1281. 1,1,1,2-Tetrafluoroethane.
- 15) Longstaff, E., M. Robinson, C. Bradbrook, J.A. Styles and I.F. Purchase (1984): Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons: assessment by short-term *in vitro* tests and chronic exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72: 15-31.
- 16) Silber, L.S. (1979): Subacute inhalation toxicity of 1,1,1,2-tetrafluoroethane in rats. NTIS/OTS0530571.
- 17) Collins, M.A., G.M. Rusch, F. Sato, P.M. Hext and R.J. Millischer (1995): 1,1,1,2-Tetrafluoroethane: repeat exposure inhalation toxicity in the rat, developmental toxicity in the rabbit, and genotoxicity *in vitro* and *in vivo*. *Fundam. Appl. Toxicol.* 25: 271-280.
- 18) Alexander, D.J., S.E. Libretto, H.J. Chevalier, T. Imamura, G. Pappritz and J. Wilson (1995): HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane); lack of oncogenicity in rodents after inhalation. *Hum. Exp. Toxicol.* 14: 706-714.
- 19) Alexander, D.J., E. Mortimer, G.D. Dines, S.E. Libretto and D.N. Mallett (1995): One-year study in dogs of the toxicity of HFA-134a by inhalation. *Inhal. Toxicol.* 7: 1153-1162.
- 20) Alexander, D.J., S.E. Libretto, M.J. Adams, E.W. Hughes and M. Bannerman (1996): HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 15: 508-517.
- 21) Lu, M. (1981): Embryo-fetal toxicity and teratogenicity study by inhalation in the rat. NTIS/OTS0535914.
- 22) Hodge, M.C.E., M. Kilmartin, R.A. Riley, J. Wilson and T.M. Weight (1980): Arcton 134a : Teratogenicity study in the rats. Imperial Chemical Industries LTD. NTIS/OTS0555269.
- 23) Donnell, D., L.I. Harrison, S. Ward, N.M. Klinger, B.P. Ekholm, K.M. Cooper, I. Porietis and J. McEwen (1995): Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134a from a pressurized metered dose inhaler. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 48: 473-477.
- 24) Jenkins, M. (1995): Clinical evaluation of CFC-free metered dose inhalers. *J. Aerosol Med.* 8(Suppl. 1): S41-S47.
- 25) Kirby, S.M., J. Smith and G.P. Ventresca (1995): Salmeterol inhaler using a non-chlorinated propellant, HFA134a: systemic pharmacodynamic activity in healthy volunteers. *Thorax.* 50: 679-681.
- 26) Harrison, L.I., D. Donnell, J.L. Simmons, B.P. Ekholm, K.M. Cooper and P.J. Wyld (1996): Twenty-eight-day double-blind safety study of an HFA-134a inhalation aerosol system in healthy subjects. *J. Pharm. Pharmacol.* 48: 596-600.
- 27) Blumenthal, M.N., T.B. Casale, J.N. Fink, T. Uryniak and F.E. Casty (1998): Evaluation of a non-chlorofluorocarbon formulation of cromolyn sodium (Intal) metered-dose inhaler versus the chlorofluorocarbon formulation in the treatment of adult patients with asthma: a controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101: 7-13.



- 28) Vinegar, A., G.W. Jepson, R.S. Cook, J.D. McCafferty, III. and M.C. Caracci (1997): Human inhalation of Halon 1301, HFC-134a and HFC-227ea for collection of pharmacokinetic data. United State Air Force, Armstrong Laboratory. AL/OE-TR1997-0116.
- 29) Ishiguro, T., M. Yasui, Y. Nakade, H. Kimura, N. Katayama, K. Kasahara and M. Fujimura (2007): Extrinsic allergic alveolitis with eosinophil infiltration induced by 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFC-134a): a case report. Intern. Med. 46: 1455-1457.
- 30) Taylor, J.D. (1978): Mutagenic activity of 1,1,1,2-tetrafluoroethane in the *salmonella*/microsome assay. NTIS/ OTS0530570.
- 31) Japan Bioassay Laboratory (1991): Report on reverse mutation assay in bacteria on 1,1,1,2-tetrafluoroethane. Study No. 5292 & 5312. NTIS/ OTS000069513.
- 32) Alexander, D.J. and S.E. Libretto (1995): An overview of the toxicology of HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane). Hum. Exp. Toxicol. 14: 715-720.
- 33) Japan Bioassay Laboratory (1991): Report on a chromosomal aberration test of 1,1,1,2-tetrafluoroethane in cultured mammalian cells. Study No.5879. NTIS/ OTS000069513.
- 34) Mackay, J.M. (1990): HFC 134A: An evaluation in the *in vitro* cytogenetic assay in human lymphocytes. Report No: CTL/R/2977. NTIS/OTS00006957.
- 35) Hodge, M.C.E., D. Anderson, I.P. Bennett and T.M. Weight (1979): Arcton 134a: Dominant lethal study in the mouse. Report No: CTL/R/437. NTIS/OTS0000695.
- 36) EI DuPont de Nemours (1989): Letter from E I DuPont de Nemours & Co to U.S.EPA submitting results of mouse micronucleus test of CFC 134a inhalation toxicity with cover letter dated 08/24/92. NTIS/OTS0555265.
- 37) Truerman, R.W. (1990): HFC-134a: Assessment for the induction of unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes *in vivo*. NTIS/OTS00006957.
- 38) Anderson, D. and C.R. Richardson (1979): Arcton 134a: A cytogenetic study in the rat. Report No: CTL/R/444. NTIS/OTS0000695.

#### (4) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA「AQUIRE」；該当なし
- 2) 環境省(庁)データ；該当なし
- 3) (独)国立環境研究所：化学物質環境リスク評価検討調査報告書；該当なし
- 4) その他

2008063 : Berends, A. G., C.G. de Rooij, S. Shin-ya, and R. S. Thompson (1999): Biodegradation and Ecotoxicity of HFCs and HCFCs. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 36(2):146-151.