

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.97**

トリクロロアセトアルデヒド

**Trichloroacetaldehyde**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-208

**CAS 登録番号：75-87-6**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 .....	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状 .....	2
4. 発生源情報 .....	3
4.1 製造・輸入量等 .....	3
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出源情報 .....	4
4.3.1 化学物質排出把握管理法に基づく排出源.....	4
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定 .....	5
5. 環境中運命 .....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性 .....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性 .....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性 .....	6
6. 環境中の生物への影響.....	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	8
6.2 陸生生物に対する影響.....	9
6.2.1 微生物に対する毒性.....	9
6.2.2 植物に対する毒性.....	9
6.2.3 動物に対する毒性.....	9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	13
7.3.1 急性毒性.....	13
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	14
7.3.3 感作性.....	14
7.3.4 反復投与毒性.....	14
7.3.5 生殖・発生毒性.....	18
7.3.6 遺伝毒性.....	19
7.3.7 発がん性.....	25
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	27
文    献.....	29
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	39
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	39

## 1. 化学物質の同定情報

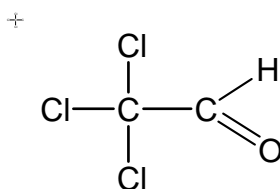
1.1 物質名 : トリクロロアセトアルデヒド

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-528

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-208

1.4 CAS登録番号 : 75-87-6

1.5 構造式



1.6 分子式 :  $C_2HCl_3O$

1.7 分子量 : 147.39

## 2. 一般情報

2.1 別名

クロラール、トリクロロエタナール

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

船舶安全法 : 毒物

航空法 : 毒物

港則法 : 毒物

参考 トリクロロアセトアルデヒド一水和物 (抱水クロラール) は、化学物質排出把握管理促進法の第一種及び第二種指定化学物質には該当しない。薬事法で医薬品に指定されている。なお、化学物質審査規制法では、既存化学物質に該当するが、官報公示整理番号は設定されていない。

### 3. 物理化学的性状

トリクロロアセトアルデヒド一水和物 (抱水クロラール、CAS 登録番号 302-17-0) はトリクロロアセトアルデヒドへの水の付加により容易に生じるので併せて示す。

#### a. トリクロロアセトアルデヒド (クロラール)

外 観	: 無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2003)
融 点	: -57.5°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 97.8°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 75°C	(Gangolli, 1999)
発 火 点	: データなし	
爆 発 限 界	: データなし	
比 重	: 1.510 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 5.08 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	: 4.7 kPa (20°C)	(Gangolli, 1999)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.99 (測定値)、1.19 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数	: pKa = 10.04 (25°C)	(Lide, 2003)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 82 (基準ピーク = 1.0)、84 (0.66)、111 (0.35) (NIST, 1998)	
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 6 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶 解 性	: 水: 混和 <sup>注)</sup>	(Merck, 2001)
	注: 水と反応して水付加体である抱水クロラールを生じる (Merck, 2001)。 参考 抱水クロラールは水と混和する (Merck, 2001)。 アルコール <sup>注)</sup> 、エーテルなどの有機溶媒: 可溶 (Merck, 2001) 注: アルコールと反応してアルコラートを生じる (Merck, 2001)。	
ヘンリー定数	: $2.95 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ( $2.91 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = $6.13 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.163 \text{ ppm}$	
そ の 他	: 硫酸の存在下、光により重合してメタクロラールと呼ばれる白色固体の三量体を生じる	(Merck, 2001)

#### b. トリクロロアセトアルデヒド一水和物 (抱水クロラール)

分 子 式	: $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$	
示 性 式	: $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})_2$	
分 子 量	: 165.40	
外 観	: 無色～白色固体	(IPCS, 2000)
融 点	: 57°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 98°C <sup>注)</sup>	(Merck, 2001)
	注: クロラールと水に分解する	(Merck, 2001)

引火点：データなし  
発火点：データなし  
爆発限界：データなし  
比重：1.9081 (20°C) (Lide, 2003)  
蒸気密度：5.70 (空気 = 1)  
蒸気圧：2.0 kPa (20°C) (U.S.NLM:HSDB, 2003)  
分配係数：オクタノール/水分配係数 log Kow = 0.99 (測定値)、0.98 (推定値)  
(SRC:KowWin, 2003)  
解離定数：データなし  
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント (産業技術総合研究所, 2005)  
m/z 82 (基準ピーク = 1.0)、29 (0.73)、47 (0.67)  
吸脱着性：土壌吸着係数 Koc = 1 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2003)  
溶解性：水：混和 (Merck, 2001)  
アセトン、メチルエチルケトンなどの有機溶媒：混和 (Merck, 2001)  
ハンリー定数： $5.79 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  ( $5.71 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ) (25°C、推定値)  
(SRC:HenryWin, 2003)  
換算係数：(気相、20°C) 1 ppm =  $6.88 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.145 \text{ ppm}$

## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量等

トリクロロアセトアルデヒドの2001年度の製造・輸入量は、837トンとなっている（経済産業省, 2003）。また別途調査したところでは、トリクロロアセトアルデヒドは国内では製造されておらず、1998～2002年の5年間において、毎年約600トンが輸入され、国内に供給されている（製品評価技術基盤機構, 2004）。

なお、抱水クロラルの国内生産量は2001年度で約5トンとされている（化学工業日報, 2003）。

### 4.2 用途情報

トリクロロアセトアルデヒドの用途及びその使用割合は表4-1の通りである（製品評価技術基盤機構, 2004）。トリクロロアセトアルデヒドは、主に殺虫剤であるりん酸ジメチル2,2-ジクロロビニル（ジクロロボス）の合成用中間体として用いられており、また抱水クロラルやチアンフェニコールといった医薬品の合成用中間体としても用いられている。なお、抱水クロラルは催眠鎮静剤、抗けいれん剤として用いられている。

表 4-1 トリクロロアセトアルデヒドの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
農薬 (ジクロロボス等) の合成用中間体	95
医薬の合成用中間体	5
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

### 4.3 排出源情報

#### 4.3.1 化学物質排出把握管理法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、トリクロロアセトアルデヒドは 1 年間に全国合計で届出事業者から公共用水域へ 180 トン排出している。大気、土壌への排出及び下水道への移動、廃棄物としての移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 1 kg が推計され、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

##### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づく、トリクロロアセトアルデヒドについての届出は 3 事業所からあり、これらはすべて化学工業からの届出であった。また、これらを媒体別 (大気、水域、土壌) に考慮すると、水域へ 180 トンの排出量となる。なお、180 トンすべてが海域への排出である。このトリクロロアセトアルデヒドの排出は、塩化ビニルモノマーの製造方法の 1 つであるオキシクロリネーション法を用いた工程における副生成によるものと考えられる。経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は、高等教育機関、自然科学研究所では排出無し、鉄鋼業において 1 kg と推計された。この排出量推計値は媒体別に推計されていないため、排出先は届出データと同じと仮定し、すべて水域へ排出されるとした (製品評価技術基盤機構, 2004)。

##### b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、トリクロロアセトアルデヒドの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

#### 4.3.2 その他の排出源

調査した範囲内では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のトリクロロアセトアルデヒドの排出源に関する報告は得られていない。

一方、抱水クロラールは、一般的に水の塩素消毒による副生成物として知られており、浄水処理場等からの排出が考えられる。しかし、抱水クロラールについての排出量は推計されていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

#### 4.4 排出経路の推定

トリクロロアセトアルデヒド又は抱水クロラールは、用途情報及び2001年度PRTRデータから判断して、主たる排出経路は、一部の塩化ビニルモノマー製造工程での副生成による排出と考えられる。また、塩素消毒時の副生成によって浄水処理場等からも抱水クロラールの排出が考えられるが、定量的データが得られていない。

トリクロロアセトアルデヒド又は抱水クロラールの放出シナリオとして、定量的には1年間に全国で水域へ180トンの排出があり、その他に浄水処理場等からも水域へ排出があると推定する。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

トリクロロアセトアルデヒドは、蒸気圧が4.7 kPa (20°C) の液体である (3章参照)。ミストや蒸気として大気中に排出されたトリクロロアセトアルデヒドは、雨滴に溶解し、速やかに抱水クロラールに変化すると考えられる (5.2.1 参照)。

##### a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、トリクロロアセトアルデヒドとOHラジカルとの反応速度定数が  $1.60 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は5~10日と計算される。

一方、対流圏大気中では、抱水クロラールとOHラジカルとの反応速度定数が  $1.92 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は4~8日と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

##### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

#### 5.2 水中での安定性

##### 5.2.1 非生物的分解性

トリクロロアセトアルデヒドが環境水中に排出されると容易に水付加体である抱水クロラールを生じる。この反応は可逆的であるが水中では極端に生成系に傾いている (抱水クロラール/トリクロロアセトアルデヒド: 27,000/1) (U.S. NLM:HSDB, 2003)。抱水クロラールは、30°C、pH 7.0では24時間後に全く分解されないが、60°C、pH 9.0では半減期16分で分解され、ギ酸とクロロホルムを生じた (Newman and Wackett, 1991)。



## 5.2.2 生分解性

トリクロロアセトアルデヒドは化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度100 mg/L、活性汚泥濃度30 mg/L、試験期間 4週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は8%であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は0%であった (通商産業省, 1985)。トリクロロアセトアルデヒドは汚泥中の微生物によりトリクロロ酢酸に代謝された。なお、トリクロロ酢酸についても、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験において、難分解性と判定されている (通商産業省, 1985)。

一方、トリクロロアセトアルデヒドは水中では水と反応して抱水クロラールとなり、好氣的な条件下でメタン資化細菌により、2,2,2-トリクロロエタノールとトリクロロ酢酸に代謝されるとの報告もある (Newman and Wackett, 1991)。

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

## 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

トリクロロアセトアルデヒドが環境水中に排出されると容易に水付加体である抱水クロラールを生じる (5.2.1 参照)。抱水クロラールの土壌吸着係数 $K_{oc}$ の値は1 (3章参照) であり、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。抱水クロラールは水に混和し、蒸気圧は2.0 kPa (20°C) と大きく、ヘンリー定数は $5.79 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) は小さい (3章参照)。

以上のこと及び 5.2 の結果から、環境水中にトリクロロアセトアルデヒドが排出された場合は、生分解による除去は小さいと考えられる。ただし、激しい攪拌による水中から大気中への揮散による除去の可能性がある。

## 5.4 生物濃縮性

トリクロロアセトアルデヒドは化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験は実施されていない。しかし、代謝生成物のトリクロロ酢酸を用いて化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験が実施されており、水中濃度が 0.2 mg/L 及び 0.02 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.4~1.0 及び 1.7 未満であった。このことから、トリクロロアセトアルデヒドは濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1985)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

トリクロロアセトアルデヒドは容易に水付加体の抱水クロラールに変化することから、水生生物への影響は抱水クロラールを用いて調べられている。したがって、トリクロロアセトアル

デヒドの水生生物に対する影響は、抱水クロラールとしての値で示した。

### 6.1.1 微生物に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、最小の値は、細菌ではシュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) の 1.6 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1976,1977a)、原生動物では鞭毛虫類 (*Chilomonas paramecium*) の増殖阻害を指標とした 48 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 13 mg/Lであった (Bringmann et al., 1980)。

表 6-1 トリクロロアセトアルデヒドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	1.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976,1977a
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	79 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	86 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	13 (n)	Bringmann et al., 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセネデスムス及び藍藻のミクロシスティスに対する毒性が報告されており、生長阻害を指標とした 8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) はそれぞれ 2.8 mg/L、78 mg/Lであった (Bringmann and Kuhn, 1976; Bringmann and Kuhn, 1977a)。なお、これらの試験はOECD等の通常のテストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられている。

表 6-2 トリクロロアセトアルデヒドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>1)</sup>	生長阻害	2.8 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシスティス)	止水閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>1)</sup>	生長阻害	78 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976

(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水甲殻類のオオミジンコを用いた報告がある。このうち最小の値は、OECDテストガイドラインに準じて行われた遊泳阻害試験での 48 時間 EC<sub>50</sub>の 112 mg/Lであった (Janssen et al., 1993)。

調査した範囲内では、海水種及び長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 トリクロロアセトアルデヒドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD TG202 止水	20	硬水 (EPA-600/4-8 5-013)	ND	48 時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	112 (n)	Janssen et al., 1993
		DIN <sup>1)</sup> 38412 止水	20	ND	8	24 時間EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	630 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		止水	20	286	7.6- 7.7	24 時間LC <sub>50</sub>	510 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

### 6.1.4 魚類に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚のゴールデンオルフェに対する毒性が 1 件報告されており、48 時間LC<sub>50</sub>は 1,720 mg/L であった (Juhnke and Luedemann, 1978)。なお、試験の詳細は不明であり、信頼性は低い。

調査した範囲内では、海水種及び長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 トリクロロアセトアルデヒドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Leuciscus idus</i> (ゴールデンオルフ エ、コイ科)	ND	ND	ND	19-21	ND	48 時間LC <sub>50</sub>	1,720 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドの動物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

野生鳥類のハゴロモガラスにトリクロロアセトアルデヒドを強制経口投与した試験で、LD<sub>50</sub>は 100 mg/kg以上であった (Schafer et al., 1983)。

表 6-5 トリクロロアセトアルデヒドの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	影響指標	濃度 (mg/kg)	文献
<i>Agelaius phoeniceus</i> (ハゴロモガラス)	強制経口 トリクロロアセトアルデヒド	LD <sub>50</sub>	致死	≥ 100	Schafer et al., 1983

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

トリクロロアセトアルデヒドの環境中生物に対する毒性データは少なく、信頼できるデータはほとんどない。なお、トリクロロアセトアルデヒドは容易に水付加体の抱水クロラールに変化することから、水生生物への影響は抱水クロラールを用いて調べられている。

水生微生物に対する毒性の最小の値は、シュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) の 1.6 mg/Lであった。

無脊椎動物の甲殻類のオオミジンコに対する急性毒性の最小の値は、遊泳阻害を指標とした 48 時間EC<sub>50</sub>の 112 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。

藻類及び魚類については有害性を評価できる試験報告は得られていない。

陸生生物に関しては、野生鳥類のハゴロモガラスにトリクロロアセトアルデヒドを強制経口投与した試験でのLD<sub>50</sub>は 100 mg/kg以上であった。

以上から、トリクロロアセトアルデヒドの水生生物に対する急性毒性については、甲殻類に対しては GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性を示す可能性は小さい。藻類及び魚類については、調査した範囲内では、有害性を評価できるデータは得られていない。また、長期毒性の NOEC も得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間EC<sub>50</sub>の 112 mg/Lである。

## 7. ヒト健康への影響

トリクロロアセトアルデヒドは生体内では水と反応して速やかに水和物である抱水クロラールとなる。トリクロロアセトアルデヒドのヒト健康への影響に関するデータの大半は抱水クロラールについて得られたものであり、本評価書ではこれらのデータをもとに評価を行った。

### 7.1 生体内運命

経口投与された抱水クロラールは完全に吸収される。経皮吸収についての情報は無い (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000)。

抱水クロラールは、マウス、ラット、イヌ、及びヒトにおいて、同様の経路で代謝される。抱水クロラールの代謝経路を図 7-1 に示す (IPCS, 2000)。

抱水クロラールは肝臓及びその他の組織において、速やかにトリクロロエタノール及びトリクロロ酢酸に代謝される。トリクロロエタノールへの還元は肝臓及び赤血球に局在するアルコールデヒドロゲナーゼにより触媒される。トリクロロエタノールはグルクロン酸抱合を受けてトリクロロエタノールグルクロニドとなり、主に尿中に排泄される。トリクロロ酢酸への酸化は、主に肝臓及び腎臓において、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) を補酵素とするアルデヒドデヒドロゲナーゼにより触媒される。トリクロロ酢酸は、主に尿中に排泄される (Abbas and Fisher, 1997; Abbas et al., 1996; Beland et al., 1998; Breimer, 1977; Breimer et al., 1974; Elfarrar et al., 1998; Fisher et al., 1998; Goodman and Gilman, 1985; Gorecki et al., 1990; Gosselin et al., 1981; Greenberg et al., 1999; Henderson et al., 1997; Hindmarsh et al., 1991; Hobara et al., 1986,1987a,b,1988a,b; Lipscomb et al., 1996; Marshall and Owens, 1954; Mayers et al., 1991; Merdink et al., 1998,1999; Owens and Marshall, 1955; Reimche et al., 1989; Stenner et al., 1997, 1998; Zimmermann et al., 1998)。

マウスに抱水クロラール 50、200 mg/kg を強制経口投与した試験で、未変化体、トリクロロエタノール及びトリクロロエタノールグルクロニドの血漿中濃度は最初の採血を行った 15 分後で最も高く、それぞれ約 3 分、5 分、7 分の半減期で減少した。一方、投与 15 分後の血漿中の主要な代謝体であるトリクロロ酢酸は、投与 1 時間後に最高濃度に達した後、約 8~11 時間の半減期で減少した。マウスに同用量を 12 回強制経口投与した試験、また、ラットに同用量を単回あるいは 12 回強制経口投与した試験においてもほぼ同様の結果であった (Beland et al., 1998)。

マウスに抱水クロラール 10、100、300 mg/kg を静脈内投与した試験で、10 日後までに全投与量の 52~72%、10~35%、0.63~1.7%、0.1~0.2% 相当がそれぞれトリクロロエタノールグルクロニド、トリクロロ酢酸、トリクロロエタノール及び未変化体として尿中に排泄された (Abbas et al., 1996)。なお、血中にはこれらの代謝物に加えてジクロロ酢酸も検出された (Abbas et al., 1996) と報告されているが、ジクロロ酢酸は採血試料処理時にトリクロロ酢酸から生成したアーチファクトであることが示唆されている (Ketcha et al., 1996)。また、マウスに抱水クロラール 100 mg/kg を静脈内投与した試験で、血中にジクロロ酢酸は検出されず、薬物動態モデルによる解析においてもジクロロ酢酸の血中濃度は検出限界 (0.25 mg/L) 未満であることが示唆さ

れている (Merdink et al., 1998)。

イヌに抱水クロラール 60 mg/kg を静脈内投与した試験で、未変化体の血中濃度は4分の半減期で減少した。代謝体のトリクロロエタノール (グルクロン酸抱合体を含む) 及びトリクロロ酢酸の血中濃度はいずれも投与後 20 分以内に最高濃度に達し、それぞれ 52 分、5.5 日の半減期で減少した (Breimer, et al., 1974)。

イヌに抱水クロラール 25 mg/kg を静脈内投与した試験で、2 時間後までに全投与量の 8.7% 相当が未変化体及び代謝体として尿中に排泄された。尿中排泄物中、トリクロロエタノールグルクロニドが 95.6% を占め、未変化体、トリクロロエタノール及びトリクロロ酢酸はいずれも 1 ~2% 程度であった (Hobara et al., 1987b)。

ボランティア 5 人に抱水クロラール 15 mg/kg を単回経口投与した試験で、10 分後の血中に未変化体は検出されなかった (検出限界 0.5 mg/L)。血中のトリクロロエタノールとトリクロロエタノールグルクロニドは 20~60 分後に最高濃度 (トリクロロエタノールの場合で 5 mg/L) に達し、それぞれ 8 時間、6.7 時間の半減期で減少した。一方、トリクロロ酢酸の半減期は約 4 日であった (Breimer, 1977)。

男性ボランティア 18 人 (22~28 歳) に抱水クロラール 250 mg を含む水を服用させた試験で、18 人中 15 人の血漿中には投与の 8~60 分後に 0.1 (検出限界) ~1 mg/L の未変化体が検出された。血漿中のトリクロロエタノールは投与の 40 分後に最高濃度 (3 mg/L) に達し、9.3~10.2 時間の半減期で減少した。一方、トリクロロ酢酸は投与の 32 時間後に最高濃度 (8 mg/L) に達し、89~94 時間の半減期で減少した (Zimmermann et al., 1998)。

成人男性に抱水クロラール 1,000 mg を経口投与した試験で、トリクロロエタノール及びトリクロロエタノールグルクロニドの血漿中濃度は最初の採血を行った 15 分後で最も高かったが、トリクロロ酢酸は 36 時間後に最高濃度に達した。投与後の 8 日間で、約 400 mg のトリクロロエタノールグルクロニドと約 200 mg のトリクロロ酢酸が尿中に排泄された (Gorecki et al., 1990)。

出産直後の女性 50 人に抱水クロラール 1.33 g を直腸内投与した試験で、抱水クロラール、トリクロロエタノール及びトリクロロエタノールグルクロニド合計の母乳中濃度は 1 時間以内に最高濃度の 53 mg/L (n=11) に達した (Bernstine et al., 1956)。

医療目的で抱水クロラール 50 mg/kg を経口投与された小児の血漿中にジクロロ酢酸及びクロロ酢酸が検出されたと報告されている (Henderson et al., 1997; Yan et al., 1999)。

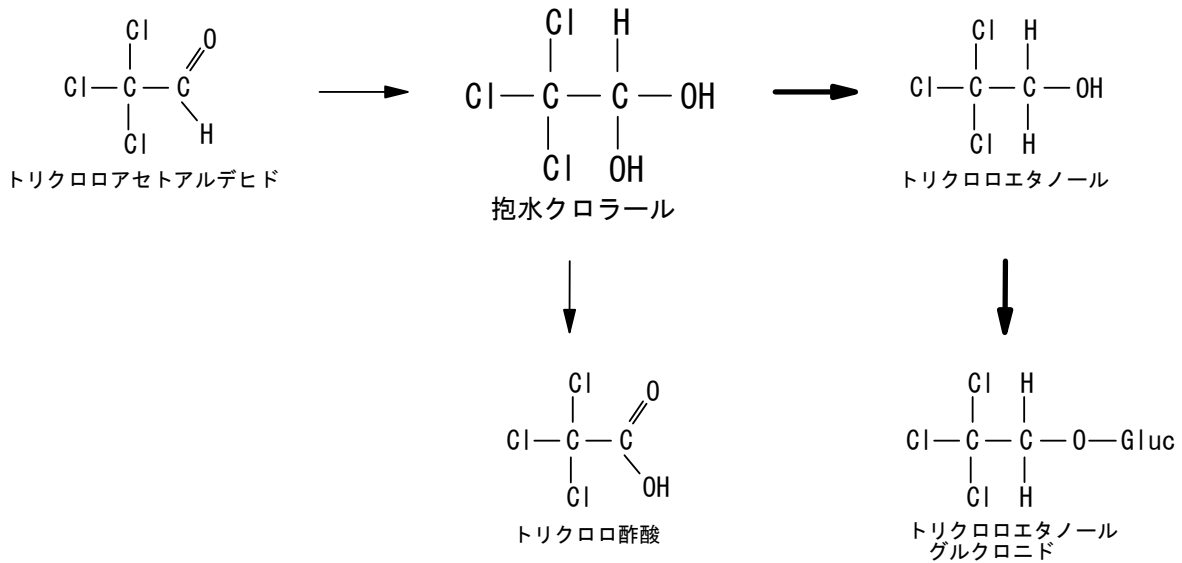


図 7-1 抱水クロラールの代謝経路

## 7.2 疫学調査及び事例

トリクロロアセトアルデヒドの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

### a. 急性影響

抱水クロラールは鎮静剤及び催眠薬として広く使用されている。成人に対して鎮静剤として使用する場合は 1 日あたり 250 mg を 3 回 (合計 750 mg/日、10.7 mg/kg/日相当) であり、催眠薬で使用する場合は 500~1,000 mg (7~14 mg/kg 相当) である (Goodman and Gilman, 1985)。小児に対して鎮静剤として使用する場合は 1 日あたり、9 mg/kg で 3 回か、25 mg/kg で 1 回である (Hindmarsh et al., 1991)。小児に医療及び歯科治療目的で投与する場合は 50~100 mg/kg である (Badalaty et al., 1990; Fox et al., 1990)。一般に、小児に対しては成人よりも高用量で投与される。これは、小児の場合、治療を容易に行うためにはより強い鎮静効果が必要となるからであり、抱水クロラールへの感受性が成人と異なるためではない (Breimer, 1977; Goodman and Gilman, 1985; Marshall and Owens, 1954)。

抱水クロラールは皮膚及び粘膜刺激性があり、臨床用量で胃痛、吐き気、嘔吐を起こすことがある。過剰投与では、運動失調、嗜眠、昏睡、呼吸抑制、低血圧、不整脈を生じ、重篤な場合は生死に関わる。ヒトに対する推定致死量は経口投与で約 10 g (143 mg/kg) であるが、4 g で死亡の報告や、30 g 以上で生存の報告もある (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000)。

医療目的で抱水クロラールを投与された患者の数%で中枢神経系抑制及び胃腸障害が主にみられており、その他に感受性反応 (発疹、かゆみ、発熱、好酸球増加)、発熱、呼吸障害、中枢神経系興奮などがみられている (Greenberg et al., 1991; Miller and Greenblatt, 1979; Shapiro et al., 1969)。

## b. 慢性影響

抱水クロラールの常用、乱用は妄想行動や抱水クロラールへの耐性あるいは依存症を引き起こすことがある (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000)。また、常習性の服用を中断することにより発作や精神錯乱が誘発され、死に至ることもある (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000)。

表 7-1 トリクロロアセトアルデヒドの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
患者 1,618 人	抱水クロラール投与量: 0.5 g; 1,345 人 (83%) 1 g; 213 人 (13%) その他; 60 人 (4%)	38 人 (2.3%; 4 人は 1 g、1 人は 0.75 g、33 人は 0.5 g 投与) に副作用あり。 中枢神経系抑制 (20 人)、胃腸症状 (10 人)、皮膚の発疹 (5 人)、プロトロンビン時間の延長 (1 人)、徐脈 (1 人)。 投与を中止すると副作用なし。 年齢、体重、性別と副作用との相関なし。	Shapiro et al., 1969
患者 5,435 人	抱水クロラール投与量: 0.5 g (約 14-16 mg/kg) 又は 1 g (約 7-8 mg/kg)	119 人 (2.2%) に副作用あり。 中枢神経系抑制 (58 人)、感受性反応 (発疹、かゆみ、発熱、好酸球増加) (19 人)、胃腸障害 (15 人)、中枢神経系興奮 (12 人)。 3 人は中枢神経系抑制、アステリクシス (はばたき振戦)、低血圧などの重篤症状。	Miller & Greenblatt, 1979
小児患者 低投与群: 111 人 平均年齢 1.9 歳 肝臓障害、腎臓障害、呼吸疾患、中枢神経系抑制などの症状もつ 高投与群: 295 人 平均年齢 2.18 歳	CT スキャンを撮影するため、鎮静剤として抱水クロラールを単回投与 低投与群: 40-75 mg/kg 高投与群: 80-100 mg/kg 最大総投与量; 2 g	低投与群: 副作用なし。 高投与群: 23 人 (7%) に副作用あり。 嘔吐 (15 人)、多動 (5 人)、喘鳴や secretion aspiration などの呼吸症状 (4 人)。	Greenberg et al., 1991

## 7.3 実験動物に対する毒性

トリクロロアセトアルデヒドは生体内では水と反応して速やかに水和物である抱水クロラールとなる。したがって、実験動物に対する毒性は、ほとんどの試験で抱水クロラールを用いて調べられている。

### 7.3.1 急性毒性

トリクロロアセトアルデヒドの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Goldenthal, 1971; Sanders et al., 1982)。抱水クロラールの経口投与によるLD<sub>50</sub>はマウスで 1,265 ~ 1,442 mg/kg、ラットで 479 mg/kgであった。

雌雄のマウスに抱水クロラール0、300、600、900、1,200、1,500、1,800 mg/kgを強制経口投与した試験で、300 mg/kgで鎮静が、600、900 mg/kgで嗜眠及び正向反射の消失がみられ、1,200 mg/kg以上で呼吸困難による死亡がみられた (Sanders et al., 1982)。



雄のICRマウスにトリクロロアセトアルデヒドの水溶液を50～400 mg/kgで強制経口投与した試験で、投与後直ちに運動失調がみられたが、2～3時間後には回復した (Kallman et al., 1984)。

雌のICRマウスにトリクロロアセトアルデヒド100 ppm (603 mg/m<sup>3</sup>) を6時間吸入暴露した試験で、暴露中に強い麻酔作用がみられたが暴露終了後には回復した。肺への影響として、相対重量増加、クララ細胞空胞化、肺胞壊死、上皮剥離及び肺胞浮腫が認められた (Odum et al., 1992)。

表 7-2 トリクロロアセトアルデヒドの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1,265-1,442 <sup>1)</sup>	479 <sup>1)</sup>	ND
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	ND

ND: データなし

1) 抱水クロラールに対する値

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの刺激性及び腐食性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、トリクロロアセトアルデヒドの感作性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

トリクロロアセトアルデヒドの実験動物における反復投与毒性試験結果を表 7-3 に示す。

#### a. 経口投与

雄のICRマウス (1群11～12匹) に抱水クロラール0、14.4、144 mg/kg/日を14日間強制経口投与した試験で、144 mg/kg/日群で肝臓の絶対及び相対重量の増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められた (Sanders et al., 1982)。

雄のICRマウス (1群12匹) に抱水クロラール0、14.4、144 mg/kg/日を14日間強制経口投与した試験で、液性及び細胞性免疫に影響はみられなかった (Kauffmann et al., 1982)。

雄のICRマウス (1群12匹) にトリクロロアセトアルデヒドの水溶液を0、14.4、144 mg/kg/日で14日間強制経口投与し、最終投与の24～48時間後に神経行動毒性を調べた試験で、有害な影響はみられなかった (Kallman et al., 1984)。

雌雄のICRマウス (1群各13～23匹) に抱水クロラール0、70、700 ppm (雄; 0、16、160 mg/kg/日相当、雌; 0、18、173 mg/kg/日相当) を90日間飲水投与した試験で、雄では70 ppm以上の投与群で肝腫大及び肝臓ミクロソームの酵素活性 (アニリンヒドロキシラーゼ及びアミノピリン-N-デメチラーゼ) の増加、700 ppm群で血清中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加、雌では700 ppm群で肝臓ミクロソームの酵素活性の増加がみられており、LOAELを70 ppm (16 mg/kg/日相当) としている (Sanders et al.,

1982)。

雌雄の ICR マウス (1 群各 15~20 匹) に抱水クロラール 0、70、700 ppm (雄; 0、16、160 mg/kg/日、雌; 0、18、173 mg/kg/日相当) を 90 日間飲水投与し、液性及び細胞性免疫に対する影響を調べた試験で、700 ppm 群の雌で液性免疫への影響 (脾臓細胞あたりの抗体産生細胞数の有意な減少) がみられた (Kauffmann et al., 1982)。

雌雄の ICR マウスにトリクロロアセトアルデヒド 0、70、700 ppm (0、16、160 mg/kg/日相当) を 90 日間飲水投与し、最終投与の 24 時間後に神経行動毒性を調べた試験で、有害な影響は認められなかった (Kallman et al., 1984)。

雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群 40 匹) に抱水クロラール 1,000 ppm (166 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験で、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝細胞壊死、細胞質空胞化、巨大細胞化及び細胞質変化が認められた (Daniel et al., 1992a)。

雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群 72 匹) に抱水クロラール 0、50、500、1,000 ppm (0、13.5、65、146.6 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験で、血清中の LDH、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性のわずかな増加がみられたが、肝細胞壊死は認められなかった (George et al., 2000)。なお、血清中の肝酵素活性増加と用量との関連については記載がないため不明である。

雌の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群 48 匹) に抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、生存率、体重及び器官重量への影響はなかった。また、病理組織学的検査で特記すべき非腫瘍性変化は認められなかった (U.S. NTP, 2000a)。

雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群 48 匹) に、制限給餌の有無の条件下で、抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、制限給餌無しの条件では 25 mg/kg/日以上の群で肝臓の脂肪変性、制限給餌有りの条件では用量依存性の肝臓相対重量の増加が認められた (U.S. NTP, 2002b)。

雄の SD ラット (1 群 7 匹) に抱水クロラール 0、20、200、2,000 ppm (0、5、43、375 mg/kg/日相当) を 7 日間飲水投与した試験で、体重、器官重量への影響はなかった。また、血液学及び血液生化学的検査で投与に関連する変化は認められなかった (Poon et al., 2000)。

雌雄の SD ラット (1 群各 10 匹) に抱水クロラール 0、0.2、2、20、200 ppm (雄; 0、0.02、0.19、1.89、19.8 mg/kg/日相当、雌; 0、0.03、0.24、2.53、23.6 mg/kg/日相当) を 13 週間飲水投与した試験で、200 ppm 群の雌雄で肝臓中アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の減少及びアニリンヒドロキシラーゼ活性の増加、雄で視神経髄鞘のわずかな空胞化がみられており、NOEL を 20 ppm (雄で 1.89 mg/kg/日、雌で 2.53 mg/kg/日相当) としている (Poon et al., 2002)。200 ppm 群の雄でみられた視神経髄鞘の空胞化は標本固定処理時のアーチファクトの可能性があると著者らは考察しているが、本評価書では 200 ppm 群の雌雄でみられた肝臓中アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の減少は有害な影響と判断し、NOAEL を 20 ppm (雄で 1.89 mg/kg/日、雌で 2.53 mg/kg/日相当) とした。

雌雄の SD ラット (1 群各 10 匹) に抱水クロラール 0、300、600、1,200、2,400 ppm (雄; 0、24、48、96、168 mg/kg/日相当、雌; 0、33、72、132、288 mg/kg/日相当) を 90 日間飲水投与した試験で、雄では 1,200 ppm 以上の群で肝細胞壊死 (各 2 例、ただし 1,200 ppm では軽度)、2,400 ppm 群で摂餌量及び摂水量減少、体重増加抑制、及び血清中の AST、ALT 及び LDH 活性

の増加がみられた (Daniel et al., 1992b)。

雄の F344 ラット (1 群 6 匹) に抱水クロラールを 0、500、2,000 ppm (0、55、188 mg/kg/日相当) を 52 週間飲水投与し、病理組織学的影響及び精巣上体尾部内の精子の運動性を調べた試験で、2,000 ppm 群で精子運動性の低下がみられた (Klinefelter et al., 1995)。

雌雄の SD ラット (1 群各 50 匹) に抱水クロラール 0、15、45、135 mg/kg/日相当を雄には 124 週間、雌には 128 週間飲水投与した試験で、135 mg/kg/日群の雄で肝細胞肥大がみられた (Leuschner and Beuscher, 1998)。

雄の F344 ラット (1 群各 78 匹) 抱水クロラール 0、50、500、2,000 ppm (0、7.4、37.4、162.6 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験で、投与による有害な影響はみられていない (George et al., 2000)。

以上より、マウス及びラットに抱水クロラールを反復経口投与した試験での主要な標的器官は肝臓である。雌雄のラットに抱水クロラール 0、0.2、2、20、200 ppm を 13 週間飲水投与した試験で、200 ppm 群の雌雄で肝臓中アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の減少がみられ、NOAEL は 20 ppm (雄で 1.89 mg/kg/日、雌で 2.53 mg/kg/日相当) である。

表 7-3 トリクロロアセトアルデヒドの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICR 雄 11-12 匹/ 群	経口 (強制)	14 日間	0、14.4、144 mg/kg/ 日  抱水クロラール	144 mg/kg/日: 肝臓の絶対及び相対重量増加、脾臓 の絶対及び相対重量減少	Sanders et al., 1982
マウス ICR 雄 12 匹/群	経口 (強制)	14 日間	0、14.4、144 mg/kg/ 日  抱水クロラール	液性及び細胞性免疫への影響を検査 影響なし	Kauffmann et al., 1982
マウス ICR 雄 12 匹/群	経口 (強制)	14 日間	0、14.4、144 mg/kg/ 日  トリクロロアセト アルデヒド  水溶液として投与	投与終了後 24~48 時間後に神経行動 毒性検査  体重、自発運動、外観、行動、筋肉協 調、持久力への影響なし	Kallman et al., 1984
マウス ICR 雌雄 各 13-23 匹 /群	経口 (飲水)	90 日間	0、70、700 ppm (雄: 0、16、160 mg/kg/日、雌: 0、 18、173 mg/kg/日相 当)  抱水クロラール	雄: 70 ppm 以上; 肝腫大、肝臓ミクロソームの酵素活 性 (アニリンヒドロキシラーゼ及び アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ) 増加 700 ppm; 血清中の乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ (AST) 活性増加 雌: 700 ppm: 肝臓; ミクロソームの酵素活性増加  LOAEL = 70 ppm (16 mg/kg/日相当)	Sanders et al., 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 各15-20匹/群	経口 (飲水)	90日間	0、70、700 ppm (雄; 0、16、160 mg/kg/ 日、雌; 0、18、173 mg/kg/日相当)  抱水クロラール	細胞性免疫、液性免疫の検査  雄: 影響なし 雌: 700 ppm; 脾臓細胞当りの抗体産生細胞数の有意な減少 (液性免疫への影響)	Kauffmann et al., 1982
マウス ICR 雌雄 各12匹/群	経口 (飲水)	90日間	0、70、700 ppm (0、 16、160 mg/kg/日相 当)  トリクロロアセト アルデヒド	投与終了後24時間後に神経行動毒性検査  有害な影響なし	Kallman et al., 1984
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 投与群; 40匹/群 対照群; 33匹/群	経口 (飲水)	104週間	1,000 ppm (166 mg/kg/日)  抱水クロラール	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝細胞壊死、細胞質空胞化、巨大細胞化、細胞質変化	Daniel et al., 1992a
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 72匹/群	経口 (飲水)	104週間	0、50、500、1,000 ppm (0、13.5、65、 146.6 mg/kg/日相 当)  抱水クロラール	血清中のLDH、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) の活性のわずかな増加 (用量との関連は不明) 肝細胞壊死なし	George et al., 2000
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 48匹/群	経口 (強制)	2年間 5日/週	0、25、50、100 mg/kg/日  抱水クロラール	生存率、体重、器官重量への影響なし 病理組織学的な非腫瘍性変化なし	U.S. NTP, 2000a
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 48匹/群	経口 (強制)  摂餌制限の有無	2年間 5日/週	0、25、50、100 mg/kg/日  抱水クロラール	制限給餌なし: 25 mg/kg/日以上; 肝臓の脂肪変性  制限給餌あり: 用量依存性の肝臓相対重量増加	U.S. NTP, 2000b
ラット SD 雄 7匹/群	経口 (飲水)	7日間	0、20、200、2,000 ppm (0、5、43、375 mg/kg/日相当)  抱水クロラール	体重、組織重量への影響なし 血液学及び血液生化学検査で変化なし	Poon et al., 2000
ラット SD 雌雄 各10匹/群	経口 (飲水)	13週間	0、0.2、2、20、200 ppm (雄; 0、0.02、 0.19、1.89、19.8 mg/kg/日、雌; 0、 0.03、0.24、2.53、 23.6 mg/kg/日相当)  抱水クロラール	雌雄: 200 ppm; 肝臓中のアルデヒドデヒドロゲナーゼ活性減少、肝臓中のアニリンヒドロキシラーゼ活性増加 雄: 200 ppm; 視神経髄鞘のわずかな空胞化 <sup>1)</sup>  NOEL = 20 ppm (雄で 1.89 mg/kg/日、雌で 2.53 mg/kg/日相当) NOAEL = 20 ppm (雄で 1.89 mg/kg/日、雌で 2.53 mg/kg/日相当) (本評価	Poon et al., 2002

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				書の判断)	
ラット SD 雌雄 各 10 匹/群	経口 (飲水)	90 日間	0、300、600、1,200、 2,400 ppm (雄 : 0、 24、48、96、168 mg/kg/日 雌 : 0、33、72、132、 288 mg/kg/日)  抱水クロラール	雄: 1,200 ppm 以上; 肝細胞壊死 (各 2 例、ただし 1,200 ppm では軽度) 2,400 ppm; 摂餌量減少、摂水量減少、体重増加 抑制、血清中の AST、ALT、LDH 活 性増加 雌: 影響なし	Daniel et al., 1992b
ラット F344 雄 6 匹/群	経口 (飲水)	雄; 52 週間	0、500、2,000 ppm (0、55、188 mg/kg/ 日相当)  抱水クロラール	病理組織学的検査、精巣上部尾部中精 子の運動性検査  2,000 ppm: 精子運動性の低下	Klinefelter et al., 1995
ラット SD 雌雄 各 50 匹/群	経口 (飲水)	雄; 124 週間 雌; 128 週間	0、15、45、135 mg/kg/日  抱水クロラール	雄: 135 mg/kg/日; 肝細胞肥大	Leuschner & Beuscher, 1998
ラット F344 雄 78 匹/群	経口 (飲水)	104 週間	0、50、500、2,000 ppm (0、7.4、37.4、 162.6 mg/kg/日相 当)  抱水クロラール	摂水量、生存率、行動、体重、器官重 量への影響なし 病理組織学的な変化なし	George et al., 2000

1) 原著者は標本固定処理時のアーチファクトの可能性もあると考察している。

### 7.3.5 生殖・発生毒性

トリクロロアセトアルデヒドの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-4に示す。

#### a. 生殖毒性

ICR マウスの雄には交配前の 3 週間、雌 (1 群 5 匹) には交配の 3 週間前から新生児の離乳までの期間、トリクロロアセトアルデヒド 0、60、600 ppm (0、21、205 mg/kg/日相当) を飲水投与した試験で、児の 600 ppm 群で生後 23 日目に受動回避学習保持能力の低下が認められたが、生殖及び発生への影響はみられなかった (Kallman et al., 1984)。

#### b. 発生毒性

SD ラット (1 群 20 匹) の妊娠 1~22 日目にトリクロロアセトアルデヒド 0、1,232 ppm (0、151 mg/kg/日相当) を飲水投与し、妊娠 22 日目に帝王切開した試験で、胚の生存及び発生に対する影響はいずれもみられなかった (Johnson et al., 1998)。

表 7-4 トリクロロアセトアルデヒドの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 雌 5 匹/群 (雄の群あたり使用匹数不明)	経口 (飲水)	雄: 交配前 3 週間 雌: 交配の 3 週間 前から離乳 (出産後 21 日) まで	0、60、600 ppm (0、 21、205 mg/kg/日 相当)  トリクロロアセ トアルデヒド	親: 生殖影響なし  児: 205 mg/kg/日; 受動回避学習保持能力低下 (生後23 日目の検査) これ以外に発生、発達への影響なし	Kallman et al., 1984
ラット SD 雌 20 匹/群	経口 (飲水)	妊娠 1-22 日目	0、1,232 ppm (0、 151 mg/kg/日相 当)  トリクロロアセ トアルデヒド	胚の生存、胚発生への影響ともになし	Johnson et al., 1998

### 7.3.6 遺伝毒性

トリクロロアセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果を表 7-5 に、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-6 に示す。

#### a. *in vitro*

##### a-1. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では、TA100 株では S9 の添加の有無にかかわらず陽性であったが、他の株では、ほとんどの試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Bruce and Heddle, 1979; Giller et al., 1995; Haworth et al., 1983; Leuschner and Leuschner, 1991; Ni et al., 1994; Waskell, 1978)。

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた復帰突然変異試験では、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であり、遺伝子変換試験では、S9 の無添加で陰性であったが、S9 の添加では陰性ないしは弱い陽性であった (Bronzetti et al., 1984)。また、マウス肺に酵母を接種した後に抱水クロラール 500  $\mu$ g を経口投与した宿主経路法による遺伝子変換試験では、弱い陽性であった (Bronzetti et al., 1984)。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK<sup>+/+</sup>) を用いた遺伝子突然変異試験では、1,000  $\mu$ g/mL以上の濃度で陽性であった (Harrington-Brock et al., 1998)。

##### a-2. 染色体異常

麹菌 (*Aspergillus nidulans*) 及び酵母 (*S. cerevisiae*) を用いる染色体異常試験では S9 の無添加で陽性であった (Crebelli et al., 1991; Kafer, 1986; Parry et al., 1990)。

動物培養細胞を用いた染色体異常試験はチャイニーズハムスター株化細胞、マウスリンパ腫細胞、マウス卵母細胞、ヒトリンパ球などを用いて多くの試験が行われており、すべての試験で陽性であった (Eichenlaub-Ritter and Betzendahl, 1995; Eichenlaub-Ritter et al., 1996; Furnus et al., 1990; Harrington-Brock et al., 1998; Natarajan et al., 1993; Sbrana et al., 1993; Vagnarelli et al., 1990; Warr et al., 1993)。

動物培養細胞を用いた小核試験はチャイニーズハムスター株化細胞、マウスリンパフォーマ細

胞、ヒトリンパ球などを用いて行われており、ほとんどの試験で陽性であった (Bonatti et al., 1992; Degrassi and Tanzarella, 1988; Ferguson et al., 1993; Harrington-Brock et al., 1998; Lynch and Parry, 1993; Migliore and Fieri, 1991; Parry et al., 1990; Seelbach et al., 1993; Van Hummelen and Kirsch-Volders, 1992; Vian et al., 1995)。特に、数的異常 (異数性及び倍数性) が陽性との報告が多く得られている。

#### **a-3. DNA 損傷**

大腸菌を用いた SOS 修復試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Giller et al., 1995)。

ラット肝臓初代培養細胞を用いた DNA 損傷試験で、S9 の無添加で陰性であった (Chang et al., 1992)。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、S9 の無添加で弱い陽性を示した (Gu et al., 1981)。

#### **a-4. その他**

麹菌 (*A. nidulans*) を用いた遺伝子交差試験では S9 の無添加で陰性であったが (Crebelli et al., 1985; Kafer, 1986; Kappas, 1989)、麹菌 (*A. nidulans*) 及び酵母 (*S. cerevisiae*) を用いた体細胞分離試験では S9 の無添加で陽性であった (Albertini, 1990; Crebelli et al., 1985; Kappas, 1989)。

シリアンハムスター胚を用いた細胞形質転換試験で陽性であった (Gibson et al., 1995)。

### **b. *in vivo***

#### **b-1. 突然変異**

ショウジョウバエを用いた翅毛スポット試験及び劣性致死試験では、いずれの試験においても陽性であった (Patnaik et al., 1992; Zordan et al., 1994)。

#### **b-2. 染色体異常**

染色体異常試験では、マウスに 200 mg/kg を腹腔内投与後の骨髄赤芽球で陽性であったが (Gudi et al., 1992)、500~600 mg/kg を腹腔内投与後の骨髄細胞 (Xu and Adler, 1990)、ラットに 1,000 mg/kg を経口投与後の骨髄細胞 (Leuschner and Leuschner, 1991) では陰性であった。また、マウスに腹腔内投与後の生殖細胞における染色体異常試験では、精母細胞で異数性陽性であったが、卵母細胞では陰性であった (Leopardi et al., 1993; Liang and Pacchierotti, 1988; Mailhes and Marchette, 1994; Mailhes et al., 1993; Miller and Adler, 1992; Russo and Levis, 1992a; Russo et al., 1984)。

小核試験では、マウスに 83~200 mg/kg を腹腔内投与後の骨髄赤芽球で陽性との報告 (Russo and Levis, 1992a; Russo et al., 1992) があるが、2,500 mg/kg を投与後の骨髄細胞及び 200~600 mg/kg を投与後の骨髄赤芽球で陰性との報告 (Adler et al., 1991; Bruce and Heddle, 1979; Grawe et al., 1997; Leopardi et al., 1993; Leuschner and Leuschner, 1991) もある。また、マウスに腹腔内投与し、様々な形成期の精子系列細胞に対する影響を調べた試験においても、陽性との報告 (Allen et al., 1994; Nutley et al., 1996; Russo and Levis, 1992a) と陰性との報告 (Nutley et al., 1996; Russo and Levis, 1992b) がある。

### b-3. DNA 損傷

マウス及びラットに抱水クロラールを経口投与した DNA 損傷試験で、それぞれ 100、300 mg/kg 以上の用量で肝臓細胞に DNA 損傷を誘発した (Nelson and Bull, 1988)。一方、雄のマウス、ラットに抱水クロラールを経口投与した DNA 損傷試験で、それぞれ 825、1,650 mg/kg の用量まで肝臓細胞 DNA の損傷はみられなかった (Chang et al., 1992)。

以上、トリクロロアセトアルデヒドは *in vitro* 及び *in vivo* で突然変異性及び染色体異常誘発性を示し、*in vivo* では DNA 損傷性も示す可能性があることから、遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-5 トリクロロアセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献	
			LED/HID <sup>2)</sup>	-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100	ND	( $\mu$ g/mL)			Waskell, 1978
				5,000	-	-	
				2,500	-	-	
	ネズミチフス菌	TA98 TA100	ND	( $\mu$ g/mL)			Bruce & Heddle, 1979
				2,000	ND	+	
	ネズミチフス菌	TA98 TA100 TA1535 TA1537	ND	( $\mu$ g/mL)			Haworth et al., 1983
				5,000	-	-	
	ネズミチフス菌	TA98 TA100 TA1537 TA1538	ND	( $\mu$ g/mL)			Leuschner & Leuschner, 1991
				1,850	-	-	
	ネズミチフス菌	TA98 TA100 TA1537 TA1538	ND	( $\mu$ g/mL)			Giller et al., 1995
300 $\mu$ g/mL				+	-		
ネズミチフス菌	TA100 TA104	ND	( $\mu$ g/mL)			Ni et al., 1994	
			2,000	+	+		
酵母	(Saccharomyces cerevisiae) D7	ND	( $\mu$ g/mL)			Bronzetti et al., 1984	
			3,300 $\mu$ g/mL	-	-		
遺伝子変換	酵母 (S. cerevisiae) D7	ND	( $\mu$ g/mL)			Bronzetti et al., 1984	
			2,500 $\mu$ g/mL	-	w+		
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK <sup>+/-</sup> )	ND	( $\mu$ g/mL)			Harrington-Brock et al., 1998	
			1,000 $\mu$ g/mL	+	ND		
染色体異常 (構造異常)	チャイニーズハム スター細胞CHED マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK <sup>±</sup> )	ND	( $\mu$ g/mL)			Furnus et al., 1990	
			20 $\mu$ g/mL	+	ND		
染色体異常 (構造異常)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK <sup>±</sup> )	ND	( $\mu$ g/mL)			Harrington-Brock et al., 1998	
			1,250 $\mu$ g/mL	+	ND		



試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献
			LED/HID <sup>2)</sup>	-S9	+S9	
染色体異常 (異数性)	麹菌 ( <i>Aspergillus nidulans</i> )	ND	825 $\mu$ g/mL	+	ND	Kafer, 1986
	麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	2,640 $\mu$ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1991
	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> )	ND	1,000 $\mu$ g/mL	+	ND	Parry et al., 1990
	チャイニーズハムスター細胞 CHED	ND	10 $\mu$ g/mL	+	ND	Furnus et al., 1990
	チャイニーズハムスター胚初代培養細胞	ND	250 $\mu$ g/mL	+	ND	Natarajan et al., 1993
	チャイニーズハムスター細胞 LUC2p4	ND	250 $\mu$ g/mL	+	ND	Warr et al., 1993
	ヒトリンパ球	ND	250 $\mu$ g/mL	+	ND	Vagnarelli et al., 1990
	ヒトリンパ球	ND	50 $\mu$ g/mL	+	ND	Sbrana et al., 1993
染色体異常 (倍数性)	チャイニーズハムスター細胞 LUC2p4	ND	500 $\mu$ g/mL	+	ND	Warr et al., 1993
	マウス卵母細胞	ND	50 $\mu$ g/mL	+	ND	Eichenlaub-Ritter & Betzendahl et al., 1995
	マウス卵母細胞	ND	125 $\mu$ g/mL	+	ND	Eichenlaub-Ritter et al., 1996
	ヒトリンパ球	ND	137 $\mu$ g/mL	+	ND	Sbrana et al., 1993
小核	チャイニーズハムスター細胞V79	ND	316 $\mu$ g/mL	+	ND	Seelbach et al., 1993
	チャイニーズハムスター細胞C1-1	ND	165 $\mu$ g/mL	+	ND	Degrassi & Tanzarella, 1988
	チャイニーズハムスター細胞C1-1	ND	250 $\mu$ g/mL	-	ND	Degrassi & Tanzarella, 1988
	チャイニーズハムスター細胞LUC2	ND	400 $\mu$ g/mL	+	ND	Parry et al., 1990
	チャイニーズハムスター細胞LUC2	ND	400 $\mu$ g/mL	+	ND	Lynch & Parry, 1993
	マウスリンパ腫細胞L5178Y (TK <sup>±</sup> )	ND	1,250 $\mu$ g/mL	-	ND	Harrington-Brock et al., 1998
	ヒトリンパ球	ND	1,500 $\mu$ g/mL	+	-	Vian et al., 1995
	ヒトリンパ球	ND	100 $\mu$ g/mL	+	ND	Migliore & Fieri, 1991
	ヒトリンパ球	ND	100 $\mu$ g/mL	w+	ND	Ferguson et al., 1993
	ヒトリンパ球	ND	100 $\mu$ g/mL	+	ND	Van Hummelen & Kirsch-Volders, 1992
	ヒトLEO線維芽細胞	ND	120 $\mu$ g/mL	+	ND	Bonatti et al., 1992

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献	
			LED/HID <sup>2)</sup>	-S9	+S9		
in vivo	SOS 修復	大腸菌 PQ37	ND	10,000 $\mu$ g/mL	-	-	Giller et al., 1995
	DNA 損傷	ラット肝臓初代培養細胞	ND	1,650 $\mu$ g/mL	-	ND	Chang et al., 1992
	姉妹染色分体 (SCE) 交換	ヒトリンパ球	ND	54 $\mu$ g/mL	w+	ND	Gu et al., 1981
	遺伝子交差	麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	1,650 $\mu$ g/mL	-	ND	Crebelli et al., 1985
		麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	6,600 $\mu$ g/mL	-	ND	Kafer, 1986
		麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	1,000 $\mu$ g/mL	-	ND	Kappas, 1989
	体細胞分離	麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	825 $\mu$ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1985
		麹菌 ( <i>A. nidulans</i> )	ND	450 $\mu$ g/mL	+	ND	Kappas, 1989
		酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> )	ND	1,000 $\mu$ g/mL	+	ND	Albertini, 1990
	細胞形質転換	シリアンハムスター胚	ND	350 $\mu$ g/mL (1 日) 1 $\mu$ g/mL (7 日)	+		Gibson et al., 1995
	翅毛スポット	ショウジョウバエ ( <i>D. melanogaster</i> )	ND	830 mg/kg	+		Patnaik et al., 1992
		ショウジョウバエ ( <i>D. melanogaster</i> )	ND	825 mg/kg	+		Zordan et al., 1994
	劣性致死	ショウジョウバエ ( <i>D. melanogaster</i> )	ND	1,660 mg/kg	+		Patnaik et al., 1992
染色体異常 (構造異常)	マウス雌雄骨髄細胞	腹腔内	500 mg/kg	-		Xu & Adler, 1990	
	マウス雄第2精母細胞	腹腔内	82.7 mg/kg	+		Russo et al., 1984	
	マウス雄精母細胞	腹腔内	83 mg/kg	-		Russo & Levis, 1992a	
	マウス雄精母細胞	腹腔内	413 mg/kg	-		Liang & Pacchierotti, 1988	
	ラット骨髄細胞	経口	1,000 mg/kg	-		Leuschner & Leuschner, 1991	
染色体異常 (異数性)	マウス雄骨髄赤芽球	腹腔内	200 mg/kg	+		Gudi et al., 1992	
	マウス F1 雄第2精母細胞	腹腔内	400 mg/kg	+		Leopardi et al., 1993	
	マウス F1 雄第2精母細胞	腹腔内	82.7 mg/kg	+		Russo et al., 1984	
	マウス F1 雄第2精母細胞	腹腔内 パキテン期精原細胞処理	165 mg/kg	w+		Liang & Pacchierotti, 1988	
	マウス F1 雄第2精母細胞	腹腔内	200 mg/kg	+		Miller & Adler, 1992	
	マウス F1 雄第2精母細胞	腹腔内	400 mg/kg	-		Leopardi et al., 1993	

試験系	試験材料	処理条件	用量 <sup>1)</sup>	結果		文献
			LED/HID <sup>2)</sup>	-S9	+S9	
	マウス雌 卵母細胞	腹腔内	600 mg/kg		-	Mailhes et al., 1993
	マウス雌 分裂中期II卵母細胞	腹腔内	200 mg/kg		-	Mailhes & Marchette, 1994
	マウス雌 分裂中期II卵母細胞	腹腔内	600 mg/kg		-	Mailhes & Marchette, 1994
染色体異常 (倍数性)	マウス F1 雌雄 骨髄細胞	腹腔内	600 mg/kg		-	Xu & Adler, 1990
小核	マウス雌 骨髄細胞	腹腔内 5回	2,500 mg/kg		-	Bruce & Heddle, 1979
	マウス 骨髄赤芽球	腹腔内	83 mg/kg		+	Russo & Levis, 1992a
	マウス雄 骨髄赤芽球	腹腔内	200 mg/kg		+	Russo et al., 1992
	マウス雄 骨髄赤芽球	腹腔内	400 mg/kg		-	Leopardi et al., 1993
	マウス雌雄 骨髄赤芽球	腹腔内	500 mg/kg		-	Leuschner & Leuschner, 1991
	マウス F1 雄 多染性骨髄赤芽球	腹腔内	600 mg/kg		-	Adler et al., 1991
	マウス F1 多染性骨髄赤芽球	腹腔内	200 mg/kg		-	Grawe et al., 1997
	マウス雄 精子細胞	腹腔内 移動期、分 裂中期処理	83 mg/kg		+	Russo & Levis, 1992a
	マウス雄 精子細胞	腹腔内 前細糸期精 母細胞処理	83 mg/kg		-	Russo & Levis, 1992b
	マウス雄 精子細胞	腹腔内 精原細胞、 前細糸期精 母細胞処理	41 mg/kg		+	Allen et al., 1994
	マウス雄 精子細胞	腹腔内 精原細胞処 理	82.7 mg/kg		+	Nutley et al., 1996
	マウス雄 精子細胞	腹腔内 前細糸期、 移動期精子 細胞処理	413.5 mg/kg		-	Nutley et al., 1996
	DNA損傷	マウス 肝臓	経口	100 mg/kg		+
マウス雄 肝臓		経口	825 mg/kg		-	Chang et al., 1992
ラット 肝臓		経口	300 mg/kg		+	Nelson & Bull, 1988
ラット雄 肝臓		経口	1,650 mg/kg		-	Chang et al., 1992

+: 陽性、-: 陰性、w+: 弱い陽性、ND: データなし

1) 抱水クロラールとしての値

2) 結果が陽性の場合には LED: 最小作用量 Lowest effective dose、陰性の場合には HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose を示す

表 7-6 トリクロロアセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	突然変異性	染色体異常	DNA 損傷性	その他
バクテリア	+	ND	-	ND
カビ/酵母/植物	+/-	+	ND	+
昆虫	+	ND	ND	ND
培養細胞	(+)	+	+/-	(+)
哺乳動物 ( <i>in vivo</i> )	ND	+	(+)	ND

+: 陽性; -: 陰性; ND: データなし

(+): 陽性の可能性あり; +/-: 判断できない

### 7.3.7 発がん性

トリクロロアセトアルデヒドの発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

#### a. 経口投与

雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (15 日齢、1 群 14~26 匹) に抱水クロラール 0、5、10 mg/kgを単回強制経口投与した試験で、10 mg/kg群では 48~92 週間後に肝臓腫瘍 (腺腫及び肝細胞がん) 発生率の有意な増加がみられた (Rijhsinghani et al., 1986)。

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (雄 15 日齢、雌 15 日齢又は 28 日齢、1 群各 48 匹) に抱水クロラール 0、10、25、50 mg/kgを単回強制経口投与した試験で、104 週間後に投与による影響はみられなかった (U.S. NTP, 2002a)。

雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (1 群 40 匹) に抱水クロラール 1,000 ppm (166 mg/kg/日) を 104 週間飲水投与した試験で、肝細胞腺腫/肝細胞がん発生率の有意な増加がみられた (Daniel et al., 1992a)。

雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (1 群 72 匹) に抱水クロラール 0、50、500、1,000 ppm (0、13.5、65、146.6 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験で、50 ppm以上の群で肝臓腺腫、1,000 ppm群で肝臓がん発生率の有意な増加がみられた (George et al., 2000)。

雌のB6C3F<sub>1</sub>マウス (1 群 48 匹) に抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、100 mg/kg/日で下垂体前葉腺腫発生率の有意な増加がみられた (U.S. NTP, 2002a)。

雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス (1 群 48 匹) に、摂餌制限の有り無しの条件下で、抱水クロラール 0、25、50、100 mg/kg/日を 5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、摂餌制限をしなかった 25 mg/kg/日の群で肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫または肝細胞がん)、摂餌制限した 100 mg/kg/日の群で肝細胞がん発生率の有意な増加がみられた (U.S. NTP, 2002b)。

雌雄の SD ラット (1 群各 50 匹) に抱水クロラール 0、15、45、135 mg/kg/日相当を雄では 124 週間、雌では 128 週間飲水投与した試験で、腫瘍性の変化はみられなかった (Leuschner and Beuscher, 1998)。

雄の F344 ラット (1 群 78 匹) 抱水クロラール 0、50、500、2,000 ppm (0、7.4、37.4、162.6 mg/kg/日相当) を 104 週間飲水投与した試験で、腫瘍性の変化はみられなかった (George et al., 2000)。

#### b. 腹腔内投与

雌雄のB6C3F<sub>1</sub>マウス新生児に抱水クロラールを生後 8 日目及び 15 日目の 2 回に分けて計 0.3

mgを腹腔内投与し12か月後に検査した試験、及び、計0.15 mgを投与し20か月後に検査した試験のいずれにおいても腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった。(Von Tungeln et al., 2002)。

以上、マウス及びラットに抱水クロラールを2年間経口投与した試験で、B6C3F<sub>1</sub>系統の雄マウスで肝臓腫瘍(肝細胞腺腫及び肝細胞がん)、雌マウスでは下垂体前葉腺腫の発生率の増加がみられたが、ラットでは腫瘍性の変化はみられなかった。

トリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールの国際機関等での発がん性評価を表7-8に示す。

IARCはトリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールを1995年に評価(IARC, 1995)しており、グループ3(ヒトに対する発がん性については分類できない物質)に分類している(IARC, 2003)。また、U.S. EPAは抱水クロラールをグループC(ヒト発がん性があるかもしれない物質)に分類している(U.S. EPA, 2003)。

表 7-7 トリクロロアセトアルデヒドの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 15日齢 雄 14-26匹/群	経口 (強制)	単回  48-92週間後に検査	0、5、10 mg/kg  抱水クロラール	肝細胞腺腫/肝細胞がん発生率 用量 0 5 10 (mg/kg) 発生率 2/19 3/9 6/8*	Rijhsinghani et al., 1986
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄; 15日齢 雌; 15日齢 又は28日齢 各48匹/群	経口 (強制)	単回  104週間後に検査	0、10、25、50 mg/kg  抱水クロラール	腫瘍性変化なし	NTP, 2002a
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 投与群; 40匹/群 対照群; 33匹/群	経口 (飲水)	104週間	1,000 ppm (166 mg/kg/日)  抱水クロラール	腫瘍発生率 対照群 投与群 肝細胞腺腫 1/20 7/24* 肝細胞がん 2/20 11/24*	Daniel et al., 1992a
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 72匹/群	経口 (飲水)	104週間	0、50、500、1,000 ppm (0、13.5、65、146.6 mg/kg/日相当)  抱水クロラール	肝臓腫瘍発生率 投与量 0 50 500 1,000 (ppm) 過形成 3/42 15/46* 13/39* 12/32* 腺腫 9/42 20/46* 20/39* 16/32* がん 23/42 25/46 23/39 27/32*	George et al., 2000
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 48匹/群	経口 (強制)	2年間 5日/週	0、25、50、100 mg/kg/日  抱水クロラール	下垂体前葉腺腫発生率 投与量 0 25 50 100 (mg/kg/日) 過形成 4/45 6/44 4/47 9/41* 腺腫 0/45 2/44 0/47 5/41*	U.S. NTP, 2002a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 48 匹/群	経口 (強制)  制限給餌の有 り無し	2 年間 5 日/週	0、25、50、100 mg/kg/日  抱水クロラール	腫瘍発生率 投与量 0 25 50 100 (mg/kg/日) (制限給餌無し) 肝臓腫瘍 <sup>1)</sup> 16/48 25/48* 23/47 22/48 (制限給餌有り) 肝臓腫瘍 <sup>1)</sup> 11/48 11/48 14/48 18/48 肝細胞がん 2/48 5/48 4/48 8/48*	U.S. NTP, 2002b
ラット SD 雌雄 各 50 匹/群	経口 (飲水)	雄; 124 週間 雌; 128 週間	0、15、45、135 mg/kg/日  抱水クロラール	腫瘍性変化なし	Leuschner & Beuscher, 1998
ラット F344 雄 78 匹/群	経口 (飲水)	104 週間	0、50、500、2,000 ppm (0、7.4、 37.4、162.6 mg/kg/日相当)  抱水クロラール	腫瘍性変化なし	George et al., 2000
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 新生児 各 24 匹/群	腹腔内	2 回 出生 8 日 目、15 日目  検査日 アッセイ A: 12 か 月後 アッセイ B: 20 か 月後	アッセイ A: 合計 0.3 mg  アッセイ B: 合計 0.15 mg  抱水クロラール	肝臓腫瘍発生率 腺腫 がん 腺腫/がん (アッセイ A) 対照群雄 1/24 0/24 1/24 試験群雄 5/24 0/24 5/24 対照群雌 0/24 0/24 0/24 試験群雌 0/21 0/21 0/21 (アッセイ B) 対照群雄 6/23 2/23 7/23 試験群雄 9/23 2/23 10/23 対照群雌 0/23 0/23 0/23 試験群雌 0/22 0/22 0/22	Von Tungeln et al., 2002

\*統計的有意差あり:  $P < 0.05$

1) 肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計

表7-8 国際機関等でのトリクロロアセトアルデヒドの発がん性評価<sup>1)</sup>

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2003)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない物質。
ACGIH (2003)	—	発がん性について評価していない。
日本産業衛生学会 (2003)	—	発がん性について評価していない。
U.S. EPA (2003)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価していない。

1) IARC (2003) はトリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールの評価、U.S. EPA (2003) は抱水クロラールの評価

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

トリクロロアセトアルデヒドは生体内で水と反応して速やかに水和物の抱水クロラールとなる。トリクロロアセトアルデヒドのヒト健康への影響に関するデータの大半は抱水クロラールについて得られたものであり、本評価書ではこれらのデータをもとに評価を行った。

抱水クロラールは吸収された後速やかにトリクロロエタノールに還元され、グルクロン酸抱

合体として尿中に排泄される。また、吸収された抱水クロラールの一部はトリクロロ酢酸に酸化され、尿中に排泄される。

抱水クロラールは鎮静剤及び催眠薬として広く使用されている。成人に対して鎮静剤として使用する場合は1日あたり、250 mgを3回 (10.7 mg/kg/日相当) であり、睡眠薬として使用する場合は500～1,000 mg (7～14 mg/kg相当) である。抱水クロラールは皮膚及び粘膜刺激性があり、薬用量で胃痛、吐き気、嘔吐を起こすことがある。過剰投与では、運動失調、嗜眠、昏睡、呼吸抑制、低血圧、不整脈を生じ、重篤な場合は死に至ることもある。また、抱水クロラールの常用、乱用により妄想行動や抱水クロラールへの耐性、依存症、及び発作や精神錯乱などの禁断症状が引き起こされ、死に至ることもある。

抱水クロラールの実験動物に対する経口投与でのLD<sub>50</sub>はラットで 479 mg/kgである。毒性症状としては、鎮静、嗜眠、正向反射の消失及び呼吸困難がみられる。吸入暴露では、麻酔作用のほか、肺への影響として、相対重量増加、クララ細胞空胞化、肺胞壊死、上皮剥離及び肺胞浮腫がみられる。

トリクロロアセトアルデヒドの実験動物に対する刺激性及び感作性に関する試験報告はない。反復投与毒性については、マウス及びラットに抱水クロラールを反復経口投与した試験での主要な標的臓器は肝臓である。雌雄のラットに抱水クロラールを13週間飲水投与した試験で、200 ppmの群の雌雄で肝臓中アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の減少がみられ、NOAELは20 ppm (雄で1.89 mg/kg/日、雌で2.53 mg/kg/日相当) である。

生殖・発生毒性については、マウスの雄には交配前の3週間、雌には交配の3週間前から新生児の離乳までの期間、トリクロロアセトアルデヒドを飲水投与した試験で、最高用量の 600 ppm (205 mg/kg/日相当) まで生殖及び発生への影響はみられていない。また、ラットに抱水クロラール 1,232 ppm (0、151 mg/kg/日相当) を妊娠 1～22 日に飲水投与し、妊娠 22 日に帝王切開した試験で、胚の生存及び発生に対して影響はみられていない。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で突然変異性及び染色体異常誘発性を示し、*in vivo* では DNA 損傷性も示す可能性があることから、遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、マウス及びラットに抱水クロラールを2年間経口投与した試験が行われており、B6C3F<sub>1</sub>系統の雄マウスで肝臓腫瘍 (肝細胞腺腫または肝細胞がん)、雌マウスでは下垂体前葉腺腫の発生率の増加がみられているが、ラットでは腫瘍性の変化はみられていない。IARCはトリクロロアセトアルデヒド及び抱水クロラールを 1995 年に評価しており、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。また、U.S. EPAは抱水クロラールをグループC (ヒト発がん性があるかもしれない物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2003 年 4 月<sup>1)</sup>)

- Abbas R. and Fisher, J.W. (1997) A physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, chloral hydrate, trichloroacetate, dichloroacetate, trichloroethanol, and trichloroethanol glucuronide in B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **147**, 15-30.
- Abbas, R.R., Seckel, C.S., Kidney, J.K. and Fisher, J.W. (1996) Pharmacokinetic analysis of chloral hydrate and its metabolism in B6C3F1 mice. *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 1340-1346.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Adler, I.D., Kliesch, U., van Hummelen, P. and Kirsch-Volders, M. (1991) Mouse micronucleus tests with known and suspect spindle poisons: results from two laboratories. *Mutagenesis*, **6**, 47-53. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Albertini, S. (1990) Analysis on nine known or suspected spindle poisons for mitotic chromosome malsegregation using *Saccharomyces cerevisiae* D61.M. *Mutagenesis*, **5**, 453-459. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Allen, J.W., Collins, B.W. and Evansky, P.A. (1994) Spermatid micronucleus analysis of trichloroethylene and chloral hydrate in mice. *Mutat. Res.*, **323**, 81-88. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Badalaty, M.M., Houpt, M.I., Koenigsberg, S.R., Maxwell, K.C. and Desjardins, P.J. (1990) A comparison of chloral hydrate in mice and rats after single and multiple doses. *Pediatr. Dentistry*, **12**, 33-37. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Beland, F.A., Schmitt, T.C., Fullerton, N.F. and Young, J.F. (1998) Metabolism of chloral hydrate in mice and rats after single and multiple doses. *J. Toxicol. Environ. Health*, **54**, 209-226.
- Bernstine, J.B., Meyer, A.E. and Bernstine, R.L. (1956) Maternal blood and breast milk estimation following the administration of chloral hydrate during the puerperium. *J. Obster. Gynaec. Br. Emp.*, **63**, 228-231. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Bonatti, S., Cavalieri, Z., Viaggi, S. and Abbondandolo, A. (1992) The analysis of 10 potential spindle poisons for their ability to induce CREST-positive micronuclei in human diploid fibroblasts. *Mutagenesis*, **7**, 111-114. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Breimer, D.D. (1977) Clinical pharmacokinetics of hypnotics. *Clin. Pharmacokinet.*, **2**, 93-109.
- Breimer, D.D., Ketelaars, H.C.J. and van Rossum, J.M. (1974) Gas chromatographic determination of chloral hydrate, trichloroethanol and trichloroacetic acid in blood and in urine employing head-space analysis. *J. Chromatogr.*, **88**, 55-63.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefährdender

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。



- stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Threshold values for the harmful effect of water pollutants on bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. Z Wasser Abwasser Forsch, **10**, 87-98 (in German).
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. Z.Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen ptotozoen II. bakterienfressende ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwaser Forsch., **15**, 1-6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170-173.
- Bronzetti, G., Galli, A., Corsi, C., Cundari, E., Del Carratore, R., Nieri, R. and Paolini, M. (1984) Genetic and biochemical investigation on chloral hydrate *in vitro* and *in vivo*. Mutat. Res., **141**, 19-22. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Bruce, W.R. and Heddle, J.A. (1979) The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella, and sperm abnormality assays. Can. J. Genet. Cytol., **21**, 319-334. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Chang, L.W., Daniel, F.B. and DeAngelo, A.B. (1992) Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver *in vivo*, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. Environ. Mol. Mutagen., **20**, 277-288. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A (1985) Mutagenicity of trichloroethylene, trichloroethanol, and chloral hydrate in *Aspergillus nidulans*. Mutat. Res., **155**, 105-111. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Crebelli, R., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1991) *In vitro* studies with nine known or suspected spindle poisons: results in tests for chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. Mutagenesis, **6**, 131-136. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Daniel, F.B., DeAngelo, A.B., Stober, J.A., Olson, G.R. and Page, N.P. (1992a) Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F<sub>1</sub> mouse. Fundam. Appl. Toxicol., **19**, 159-168.
- Daniel, F.B., Robinson, M., Stober, J.A., Page, N.P. and Olson, G.R. (1992b) Ninety-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat. Drug Chem. Toxicol., **15**, 217-232.
- Degrassi, F. and Tanzarella, C. (1988) Immunofluorescent staining of kinetochores in micronuclei: a new assay for the detection of aneuploidy. Mutat. Res., **203**, 339-345. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)

- Eichenlaub-Ritter, U. and Betzendahl, I. (1995) Chloral hydrate induced spindle aberrations, metaphase I arrest and aneuploidy in mouse oocytes. *Mutagenesis*, **10**, 477-486. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Eichenlaub-Ritter, U., Baart, E., Yin, H. and Betzendahl, I. (1996) Mechanisms of spontaneous and chemically-induced aneuploidy in mammalian oogenesis: basis of sex specific differences in response to aneugens and the necessity for further tests. *Mutat. Res.*, **372**, 274-294. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Elfarra, A.A., Krause, R.J., Last, A.R., Lash L.H. and Parker J.C. (1998) Species- and sex-related differences in metabolism of trichloroethylene to yield chloral and trichloroethanol in mouse, rat, and human liver microsomes. *Drug. Metab. Dispos.*, **26**, 779-785. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Ferguson, L.R., Morcombe, P. and Triggs, C.N. (1993) The size of cytokinesis-blocked micronuclei in human peripheral blood lymphocytes as a measure of aneuploidy induction by set A compounds in the FEC trial. *Mutat. Res.*, **287**, 101-112. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Fisher, J.W., Mahle, D. and Abbas, R. (1998) A human physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites: trichloroacetic acid and free trichloroethanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **152**, 339-359. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Fox, B.E., O'Brien, C.O., Kangas, K.J., Murphree, A.L. and Wright, K.W. (1990) Use of high dose chloral hydrate for ophthalmic exams in children: a retrospective review of 302 cases. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabis.*, **27**, 242-244. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Furnus, C.C., Ulrich, M.A., Terreros, C. and Dulout, F.N. (1990) The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis*, **5**, 323-326. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Gangolli, S. (1999) *The Dictionary of Substances and their Effects*, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- George, M.H., Moore, T., Kilburn, S., Olson, G.R. and DeAngelo, A.B. (2000) Carcinogenicity of chloral hydrate administered in drinking water to the male F344/N rat and male B6C3F<sub>1</sub> mouse. *Toxicol. Pathol.*, **28**, 610-618.
- Gibson, D.P., Aardema, M.J. and Kerkaert, G.A. (1995) Detection of aneuploidy-inducing carcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay. *Mutat. Res.*, **343**, 7-24. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Giller, S., Le Curieux, F. and Gauthier, L. (1995) Genotoxicity assay of chloral hydrate and chloropicrin. *Mutat. Res.*, **348**, 147-152. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Goldenthal, E.I. (1971) A compilation of LD<sub>50</sub> values in newborn and adult animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **18**, 185-207. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Goodman, L.S. and Gilman, A. (1985) *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed., The Macmillan Co., New York. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Gorecki, D.K.J., Hindmarsh, K.W., Hall, C.A. and Mayers, D.J. (1990) Determination of chloral

- hydrate metabolism in adult and neonate biological fluids after single-dose administration. *J. Chromatogr.*, **528**, 333-341.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. (1981) Clinical toxicology of commercial products, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, p. II-365. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Grawe, J., Nusse, M. and Adler, I.D. (1997) Quantitative and qualitative studies of micronucleus induction in mouse erythrocytes using flow cytometry. I. Measurement of micronucleus induction in peripheral blood polychromatic erythrocytes by chemicals with known and suspected genotoxicity. *Mutagenesis*, **12**, 1-8. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Greenberg, M.S., Burton, G.A., Jr. and Fisher, F.W. (1999) Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled trichloroethylene and its oxidative metabolites in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **154**, 264-278. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Greenberg, S.B., Faerber, E.N. and Aspinall, C.L. (1991) High dose chloral hydrate sedation for children undergoing CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **15**, 467-469. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Gu, Z.W., Sele, B., Jalbert, P., Vincent, M., Vincent, F., Marka, C., Chmara, D. and Faure, J. (1981) Induction of sister chromatid exchange by trichloroethylene and its metabolites. *Toxicol. Eur. Res.*, **3**, 63-76 (in French). (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Gudi, R., Xu, J. and Thilagar, A. (1992) Assessment of the *in vivo* aneuploidy/micronucleus assay in mouse bone marrow cells with 16 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **20**, 106-116. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Harrington-Brock, H., Doerr, C.L. and Moore, M.M. (1998) Mutagenicity of three disinfection by-products: di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK<sup>+/+</sup>-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, **413**, 265-276. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, **suppl 1**, 3-142. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Henderson, G.N., Yan, Z., James, M.O., Davydova, N. and Stacpoole, P.W. (1997) Kinetics and metabolism of chloral hydrate in children: identification of dichloroacetate as a metabolite. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **235**, 695-698.
- Hindmarsh, K.W., Gorecki, D.K.J., Sankaran, K. and Mayers, D.J. (1991) Chloral hydrate administration to neonates: potential toxicological implications. *Can. Soc. Forensic. Sci.*, **24**, 239-245. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Hobara, T., Kobayashi, H., Kawamoto, T., Iwamoto, S. and Sakai, T. (1987a) The cholecystohepatic circulation of trichloroethylene and its metabolites in dogs. *Toxicology*, **44**, 283-295. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Hobara, T., Kobayashi, H., Kawamoto, T., Iwamoto, S. and Sakai, T. (1987b) Extrahepatic metabolism of chloral hydrate, trichloroethanol, and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol. Toxicol.*, **61**, 58-62.
- Hobara, T., Kobayashi, H., Kawamoto, T., Iwamoto, S. and Sakai, T. (1988a) Intestinal absorption of

- chloral hydrate, free trichloroethanol, and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol. Toxicol.*, **62**, 250-258. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Hobara, T., Kobayashi, H., Kawamoto, T., Iwamoto, S. and Sakai, T. (1988b) The absorption of trichloroethylene and its metabolites from the urinary bladder of anesthetized dogs. *Toxicology*, **48**, 141-153. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Hobara, T., Kobayashi, H., Kawamoto, T., Sato, T., Iwamoto, S., Hirota, S. and Sakai, T. (1986) Biliary excretion of trichloroethylene and its metabolites in dogs. *Toxicol. Lett.*, **32**, 119-122. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1995) Chloral and chloral hydrate. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **63**, 245.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) Chloral hydrate. Concise International Chemical Assessment Document, 25, WHO, Geneva.
- Janssen, C.R., Espiritu, E.Q. and Persoone, G. (1993) Evaluation of the new "enzymatic inhibition" criterion for rapid toxicity testing with *Daphnia magna*. In: A. Soares and P. Calow (Eds.), *Progress in Standardization of Aquatic Toxicity Tests*, Lewis Publ: 71-81.
- Johnson, P.D., Dawson, B.V. and Goldberg, S.J. (1998) Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **32**, 540-545.
- Juhnke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 161-164 (in German).
- Kafer, E. (1986) Tests which distinguish induced crossing-over and aneuploidy from secondary segregation in *Aspergillus* treated with chloral hydrate or gamma rays. *Mutat. Res.*, **164**, 145-166. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Kallman, M.J., Kaempf, G.L. and Balster, R.L. (1984) Behavioral toxicity of chloral in mice: an approach to evaluation. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **6**, 137-146.
- Kappas, A. (1989) On the mechanisms of induced aneuploidy in *Aspergillus nidulans* and validation of test for genomic mutations. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **318**, 377-384. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Kauffmann, B.M., White, K.L., Jr., Sanders, V.M., Douglas, K.A., Sain, L.E., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. (1982) Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to chloral hydrate. *Environ. Health Perspect.*, **44**, 147-151.
- Ketcha, M.M., Stevens, D.K., Warren, D.A., Bishop, C.T. and Brashear, W.T. (1996) Conversion of trichloroacetic acid to dichloroacetic acid in biological samples. *J. Anal. Toxicol.*, **20**, 236-241.
- Klinefelter, G.R., Suarez, J.D., Roberts, N.L. and DeAngelo, A.B. (1995) Preliminary screening test for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod. Toxicol.*, **9**, 571-578.
- Leopardi, P., Zijno, A., Bassani, B. and Pacchierotti, F. (1993) *In vivo* studies on chemically induced

- aneuploidy in mouse somatic and germinal cells. *Mutat. Res.*, **287**, 119-130. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Leuschner, J. and Beuscher, N. (1998) Studies on the mutagenic and carcinogenic potential of chloral hydrate. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **48**, 961-968.
- Leuschner, J. and Leuschner, F. (1991) Evaluation of the mutagenicity of chloral hydrate *in vitro* and *in vivo*. *Arzneimittelforschung*, **41**, 1101-1103. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Liang, J.C. and Pacchierotti, F. (1988) Cytogenetic investigations of chemically-induced aneuploidy in mouse spermatocytes. *Mutat. Res.*, **201**, 325-335. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Lide, D.R. (2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lipscomb, J.C., Mahle, D.A., Brashear, W.T. and Garrett, C.M. (1996) A species comparison of chloral hydrate metabolism in blood and liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **227**, 340-350. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Lynch, A.M. and Parry, J.M. (1993) The cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay *in vitro*: studies with 10 suspected aneugens. *Mutat. Res.*, **287**, 71-86. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Mailhes, J.B. and Marchette, F. (1994) Chemically induced aneuploidy in mammalian oocytes. *Mutat. Res.*, **320**, 87-111. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Mailhes, J.B., Aardema, M.J. and Marchette, F. (1993) Investigation of aneuploidy induction in mouse oocytes following exposure to vinblastine sulfate, pyrimethamine, diethylstilbestrol diphosphate, or chloral hydrate. *Environ. Mol. Mutagen.*, **22**, 107-114. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Marshall, E.K. and Owens, A.H. (1954) Absorption, excretion and metabolic fate of chloral hydrate and trichloroethanol. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **95**, 1-18. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Mayers, D.J., Hindmarsh, K.W., Sankaran, K., Gorecki, D.K.J. and Kasian, G.F. (1991) Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonates and children. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **16**, 71-77. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merdink, J.L., Conzalez-Leon, A., Bull, R.J. and Schultz, I.R. (1998) The extent of dichloroacetate formation from trichloroethylene, chloral hydrate, trichloroacetate, and trichloroethanol in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicol. Sci.*, **45**, 33-41.
- Merdink, J.L., Stenner, R.D., Stevens, D.K., Parker, J.C. and Bull, R.J. (1999) Effect of enterohepatic circulation on the pharmacokinetics of chloral hydrate and its metabolites in F344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **56**, 357-368. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Migliore, L. and Fieri, M. (1991) Evaluation of twelve potential aneuploidogenic chemicals by the *in vitro* human lymphocyte micronucleus assay. *Toxicol. In Vitro*, **5**, 325-336. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Miller, B.M. and Adler, I.D. (1992) Aneuploidy induction in mouse spermatocytes. *Mutagenesis*, **7**, 69-76. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)

- Miller, R.R. and Greenblatt, D.J. (1979) Clinical effects of chloral hydrate in hospitalized medical patients. *J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 669-674. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Natarajan, A.T., Duivenvoorden, W.C.M., Meijers, M. and Zwanenburg, T.S.B. (1993) Induction of mitotic aneuploidy using Chinese hamster primary embryonic cells. Test results of 10 chemicals. *Mutat. Res.*, **287**, 47-56. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Nelson, M.A. and Bull, R.J. (1988) Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. *Tox. Appl. Pharmacol.*, **94**, 45-54. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Newman, L.M., Wackett, L.P. (1991) Fate of 2,2,2-trichloroacetaldehyde (chloral hydrate) produced during trichloroethylene oxidation by methanotrophs. *Appl. Environ. Microbiol.*, **57**, 2399-2402. (IPCS, 2000 から引用)
- Ni, Y.-C., Wong, T.-Y., Kadlubar, F.F. and Fu, P.P. (1994) Hepatic metabolism of chloral hydrate to free-radical(s) and induction of lipid peroxidation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **204**, 937-943. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nutley, E.V., Tcheong, A.C., Allen, J.W., Collins, B.W., Ma, M., Lowe, X.R., Bishop, J.B., Moore, D.H. and Wyrobek, A.J. (1996) Micronuclei induced in round spermatids of mice after stem-cell treatment with chloral hydrate: evaluation with centromeric DNA probes and kinetochores antibodies. *Environ. Mol. Mutagen.*, **28**, 80-89. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Odum, J., Foster, J.R. and Green, T. (1992) A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene. *Chem.-Biol. Interact.*, **83**, 135-153.
- Owens, A.H. and Marshall, E.K. (1955) Further studies on the metabolic fate of chloral hydrate and trichloroethanol. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **97**, 320-326. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Parry, J.M., Parry, E.M., Warr, T., Lynch, A and James, S. (1990) The detection and assessment of the aneugens using yeasts and cultured mammalian cells. In: *Mutations and the environment. Part B: Metabolism, testing methods and chromosomes.* Mendelson, M.L. and Albertini, R.J., eds, Wiley-Liss, New York, pp. 247-266. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Patnaik, K.K., Tripathy, N.K., Routray, P.K. et al. (1992) Chloral hydrate: genotoxicity studies in the somatic and germ-cells of *Drosophila*. *Biologisches Zentralblatt*, **111**, 223-227. (U.S. EPA, 2000 から引用)
- Poon, R., Nadeau, B. and Chu, I. (2000) Biochemical effects of chloral hydrate on male rats following 7-day drinking water exposure. *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 455-461.
- Poon, R., Nakai, J., Yagminas, A., Benoit, F., Moir, D., Chu, I. and Valli, V.E. (2002) Subchronic toxicity of chloral hydrate on rats: a drinking water study. *J. Appl. Toxicol.*, **22**, 227-236.
- Reimche, L.D., Sankaran, K., Hindmarsh, K.W., Kasian, G.F., Gorecki, D.K.J. and Tan, L. (1989) Chloral hydrate sedation in neonates and infants – clinical and pharmacologic considerations. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **12**, 57-64. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)

- Rijhsinghani, K.S., Abrahams, C., Swerdlow, M.A., Rao, K.V.N. and Ghose, T. (1986) Induction of neoplastic lesions in the livers of C57BL x C3HF<sub>1</sub> mice by chloral hydrate. *Cancer Detect. Prevent.*, **9**, 279-288.
- Russo, A. and Levis, A.J. (1992a) Detection of aneuploidy in male germ cells of mice by means of a meiotic micronucleus assay. *Mutat. Res.*, **281**, 187-191. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Russo, A. and Levis, A.J. (1992b) Further evidence for aneuploidogenic properties of chelating agents: induction of micronuclei in mouse male germ cells by EDTA. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**, 125-131. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Russo, A., Pacchierotti, F. and Metalli, P. (1984) Nondisjunction induced in mouse spermatogenesis by chloral hydrate, a metabolite of trichloroethylene. *Environ. Mutagen.*, **6**, 695-703. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Russo, A., Stocco, A. and Majone, F. (1992) Identification of kinetochore-containing (crest+) micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes. *Mutagenesis*, **7**, 195-197. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Sanders, V.M., Kauffman, B.M., White, K.L.; Jr, Douglas, K.A., Barnes, D.W., Sain, L.E., Bradshaw, T.J., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. (1982) Toxicology of chloral hydrate in the mouse. *Environ. Health Perspect.*, **44**, 137-146.
- Sbrana, I., Di Sibio, A., Lomi, A. and Scarelli, V. (1993) C-mitosis and numerical chromosome aberration analysis in human lymphocytes: 10 known or suspected spindle poisons. *Mutat. Res.*, **287**, 57-70. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Schafer, E.W., Jr., Bowles, W.A., Jr. and Hurlbut, J. (1983) The acute oral toxicity, repellency, and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 355-382.
- Seelbach, A., Fissler, B. and Madle, S. (1993) Further evaluation of a modified micronucleus assay with V79 cells for detection of aneugenic effects. *Mutat. Res.*, **303**, 163-169. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Shapiro, S., Stone, D., Lewis, G.P. and Jick, H. (1969) Clinical effects of hypnotics. II. An epidemiological study. *J. Am. Med. Assoc.*, **209**, 2016-2020. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stenner, R.D., Merdink, J.L., Fisher, J.W. and Bull, R.J. (1998) Physiologically-based pharmacokinetic

- model for trichloroethylene considering enterohepatic recirculation of major metabolites. Risk Anal., **18**, 261-269. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Stenner, R.D., Merdink, J.L., Stevens, D.K., Springer, D.L. and Bull, R.J. (1997) Enterohepatic recirculation of trichloroethanol glucuronide as a significant source of trichloroacetic acid. Drug Metab. Disp., **25**, 529-535. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2000) Toxicological review of chloral hydrate. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). (<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0304-tr.pdf> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000a) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (CAS No. 302-17-0) in B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). Research Triangle Park, N.C., National Institute of Health, National Toxicology Program (NTP Tr 502).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2000b) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (ad libitum and dietary controlled) in male B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage study). Research Triangle Park, N.C., National Institute of Health, National Toxicology Program (NTP Tr 503).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Vagnarelli, P., De Sario, A. and De Carli, L. (1990) Aneuploidy induced by chloral hydrate detected in human lymphocytes with the Y97 probe. Mutagenesis, **5**, 591-592. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Van Hummelen, P. and Kirsch-Volders, M. (1992) Analysis of eight known or suspected aneugens by the *in vitro* human lymphocyte micronucleus test. Mutagenesis, **7**, 447-455. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Vian, L., Van Hummelen, P., Bichet, N., Gouy, D. and Kirsch-Volders, M. (1995) Evaluation of hydroquinone and chloral hydrate on the *in vitro* micronucleus test on isolated lymphocytes. Mutat. Res., **334**, 1-7. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Von Tungeln, L.S., Yi, P., Bucci, T.J., Samokyszyn, V.M., Chou, M.W., Kadlubar, F.F. and Fu, P.P. (2002) Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F<sub>1</sub> neonatal mouse. Cancer Lett., **185**, 13-19.
- Warr, T.J., Parry, E. and Parry, J.M. (1993) Comparison of two *in vitro* mammalian cell cytogenetic assays for the detection of mitotic aneuploidy using 10 known or suspected aneugens. Mutat. Res., **287**, 29-46. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Waskell, L. (1978) A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. Mutat. Res., **57**,



- 141-153. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Xu, W. and Adler, I.D. (1990) Clastogenic effects of known and suspect spindle poisons studied by chromosome analysis in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis*, **5**, 371-374. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- Yan, Z., Henderson, G.N., Margaret, O.J. and Stacpoole, P.W. (1999) Determination of chloral hydrate metabolites in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.*, **19**, 309-318.
- Zimmermann, T., Wehling, M. and Schultz, H.U. (1998) Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Chloralhydrat und seinen Metaboliten [The relative bioavailability and pharmacokinetics of chloral hydrate and its metabolites]. *Arzneimittelforschung*, **48**, 5-12.
- Zordan, M., Osti, M. and Pesce, M. (1994) Chloral hydrate is recombinogenic in the wing spot test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.*, **322**, 111-116. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000 から引用)
- 化学工業日報 (2003) 14303 の化学商品
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.  
([http://www.cerij.or.jp/cerij\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm),[http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日.  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf) に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度:平成 13 年度〉.  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/13\\_pdf/13shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり)
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1985) 通商産業省公報 1980 年 12 月 28 日, 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003 年度), 産衛誌, **45**, 147-171.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭 林 浩次
6. 生態影響評価	星野 歳三 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	星野 歳三

有害性評価報告書外部レビュアー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

川合 真一郎 神戸女学院大学人間科学部

ヒト健康への影響 (7章)

福島 昭治 大阪市立大学医学部第一病理学教室

改訂記録

2004年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2005年5月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第22回安全評価管理小委員会審議了承