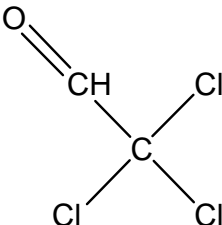


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 52	官報公示 整理番号	2 - 528(化審法:指定化学物質) 1 - 208(化学物質管理促進法)	CAS 番号	75 - 87 - 6
名 称	トリクロロアセトアルデヒド 別名: クロラル 無水クロラル		構 造 式		
分子式	C ₂ HCl ₃ O		分子 量	147.40	
<p>市場で流通している商品(代表例)¹⁾</p> <p>純 度 : 99%以上</p> <p>不純物 : 不明</p> <p>添加剤または安定剤: 無添加</p>					
<p>特に断わりがない限り、トリクロロアセトアルデヒド(無水クロラル)のデータを示す。特に関連性の高い抱水クロラル(2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-エタンジオール)もデータを引用した。</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観: 無色液体²⁾</p> <p>融 点: -57.5²⁾</p> <p>沸 点: 97.8²⁾</p> <p>引 火 点: 75²⁾</p> <p>発 火 点: 文献なし</p> <p>爆発限界: 文献なし</p> <p>比 重: d₄²⁰ 1.5121²⁾</p> <p>蒸気密度: 5.08(空気 = 1)</p> <p>蒸 気 圧: 4.7 kPa(35mmHg)(20²⁾)</p> <p>分配係数: log Pow; 0.99(実測値)、1.19(計算値)³⁾</p> <p>加水分解性: 水中では水と反応して抱水クロラルとなる</p> <p>解離定数: pKa; 9.66⁴⁾</p> <p>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)⁵⁾</p> <p>吸脱着性: 文献なし</p> <p>粒度分布: 該当せず</p> <p>溶解性: 水に易溶 アルコール、エーテル、クロロホルムなどの有機溶媒に可溶²⁾</p> <p>換算係数: 1 ppm = 6.13 mg/m³ (気体, 20²⁾) 1 mg/m³ = 0.163 ppm</p>					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 156 t (製造 156 t 輸入 0 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：農薬・医薬・染料用中間体¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁷⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
BOD から算出した分解度		
2 ~ 12 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $1.6 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で⁸⁾、OH ラジカル濃度 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 5 ~ 10 日と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁷⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
4.8% (Av.)	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	0.2 mg/L	0.4 ~ 1.0
第 2 区	0.02 mg/L	< 1.7

(汚泥分解生成物のトリクロロ酢酸で試験を実施)

3) 環境分布・モニタリングデータ

飲料水中から $< 0.03 \sim 16.4 \mu\text{g/L}$ 検出されたとの報告がある⁹⁾。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹⁰⁾
藻類	-	-	-	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)	-	112 (48-h) : 遊泳阻害	分類基準外
	<i>Daphnia magna</i> ¹¹⁾ (オオミジンコ)	511(24-h)	-	分類基準外(暴露時間が異なる)
魚類	<i>Leuciscus idus</i> ⁹⁾ (ウグイ)	1720(48-h)	-	<推奨生物種以外>

* : OECD 分類基準に基づく区分

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{12, 13, 14)}

	マウス	ラット	モルモット	イヌ
経口 LD ₅₀	-	50-400 mg/kg	-	-
吸入 LC ₅₀	-	352 ppm(4h)	-	4,720 ppm(4h)
経皮 LD ₅₀	-	-	1,510-15,000 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	600 mg/kg	-	-	-

・トリクロロアセトアルデヒド

マウスを本物質 100 ppm(603 mg/m³) に 6 時間吸入暴露した実験で、暴露中に重度の麻痺がみられているが、暴露停止後完全に回復している。また、組織学的には肺クララ細胞の空胞化、肺胞壊死、粘膜上皮細胞の剥離、肺水腫がみられている¹⁵⁾。

・抱水クロラール

マウスに抱水クロラールを強制経口投与した実験(暴露濃度不明)で、投与 5 分後から協調性運動障害がみられ、約 2 時間後に死亡している²⁾。

2) 刺激性・腐食性

報告なし。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

・トリクロロアセトアルデヒド

報告なし。

・抱水クロラール

マウスに 14.4、144 mg/kg/day を 14 日間投与した実験で、144 mg/kg/day で肝臓の相対重量の増加、脾臓の相対重量の減少、LDH の減少がみられている^{14, 15)}。

マウスに 0.007、0.07% (雄 : 15.7、159.8 mg/kg/day、雌 : 18.2、173.4 mg/kg/day 相当) を 90 日間飲水投与した実験で、0.007% 以上で体重及び肝臓の相対重量の増加、肝ミクロゾームのチトクローム b₅ 含量、アミノピリン N-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性の増加、0.07% で LDH 及び AST の増加がみられている^{2, 14, 15, 16)}。

雄 B6C3F₁ マウスに 0.1% (166 mg/kg/day 相当量) を 104 週間飲水投与し、投与 30 週、60 週及び 104 週後に屠殺し、影響を調べた実験で、肝細胞肥大及び肝細胞壊死がみられている^{14, 15)}。

ラットに 0.03、0.06、0.12、0.24% を 90 日間飲水投与した実験で、0.12% 以上で AST、ALT 及び LDH の増加、0.24% で摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制、限局性肝細胞壊死がみられており、NOAEL は 0.06% と報告されている^{14, 15)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

・トリクロロアセトアルデヒド

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、S9(-)、10 mg/plate ; S9(+)、1 mg/plate ^{2, 12)}	+
	遺伝子突然変異試験	酵母 XV 185-14C 株及び D7 株、S9(+/-)、S9(+) で陽性 ^{12, 13)}	+

・抱水クロラール

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、S9(+/-)、0-5,000 µg/mL (TA98、TA1535、TA1537、S9(+/-) は陰性) ¹⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA104、S9(+/-)、1,000 µg/mL TA100、S9(+/-)、2,000 µg/mL ¹⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-)、1,850 µg/mL ¹⁵⁾	-
	細胞遺伝学的試験	アスペルギルス、ニデュランス、S9(-)、825、1,650 µg/mL (異数性) ¹⁴⁾	+
	体細胞組み換え試験	酵母、S9(-)、2,500、3,300 µg/mL 体細胞遺伝子変換 ¹⁴⁾	+
		酵母 D7、S9(+)、2,500 µg/mL 体細胞交叉 ¹⁴⁾	+

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	小核試験	チャイニーズハムスターCHED 細胞、S9(-)、 10, 20 µg/mL(異数性を誘発) ¹⁵⁾	+
		チャイニーズハムスターV79 細胞、S9(-)、 316 µg/mL ¹⁴⁾	+
		ヒトリンパ球、S9(-)、100 µg/mL	+
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(雌雄)、500 mg/kg、腹腔内単 回投与 ¹⁵⁾	-
		(C57B1/Nce × C3H/Cne)F ₁ マウス(雄)、 400 mg/kg、腹腔内投与 ¹⁵⁾	-
		BALB/c マウス(雄)、83 mg/kg、腹腔内投与 ¹⁵⁾	+
	染色体異常試験	ラット 100、316、1000 mg/kg、強制経口単 回投与、骨髄 ¹⁴⁾	-
		(102/E1 × C3H/E1)F ₁ マウス(雌雄)、 600 mg/kg、腹腔内単回投与、骨髄 ¹⁵⁾	-
		(C57B1/Nce × C3H/Cne)F ₁ マウス、82.7 mg/kg 単回腹腔内投与、精母細胞で異数性 ¹⁵⁾	+
	DNA 傷害試験	ラット、300 mg/kg 経口単回投与 ¹⁵⁾ マウス、100 mg/kg 経口単回投与 ¹⁵⁾ 一本鎖切断	+

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

・抱水クロラール

雄 B6C3F₁ マウスに抱水クロラール 0.1% (166 mg/kg/day 相当量) を 104 週間飲水投与し、投与 30 週後及び 60 週後に各 5 匹ずつ屠殺し、途中評価した実験で、60 週後屠殺時に肝細胞癌の有意な増加がみられ、最終屠殺時には肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫/肝細胞癌のいずれも有意な増加がみられている^{14, 15)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

・抱水クロラール

ラットに抱水クロラール 21.3、204.8 mg/kg/day を、交配開始 3 週間前から妊娠及び授乳期間中投与した後、さらに、出生児に離乳後 23 日間投与した試験で、学習能(受動的回避行動)に障害がみられている^{14, 15)}。

6. ヒトへの影響

抱水クロラールは催眠鎮静薬、抗けいれん薬として使用される指定医薬品である。適用量は不眠症の処方として成人に 0.5 g/回 × 3 回/日経口服用する。また、小児のけいれん重積状態で静注が困難な場合に 30-50 mg/kg(ただし 1.5 g を超えない)を注腸する。副作用として胃刺激性による不快感、悪心、嘔吐、疼痛があり、また、発疹、紅斑、かゆみなどの過敏症状を起こすこともある。中枢神経系への影響として頭痛、めまい、興奮、運動失調、抑うつ、構音障害がみられ、連用で薬物依存が生じる。大量投与で徐脈、呼吸緩徐がみられることがある¹⁷⁾。

1) 急性影響

・抱水クロラール

抱水クロラールの致死量は約 10 gであり、過剰量(用量不明)摂取時の急性影響は、主に消化管粘膜への刺激、呼吸機能の低下及び不整脈である¹⁵⁾。パッチテストでは1%以上の水溶液でアレルギー反応がみられている¹⁴⁾。

2) 慢性影響

・抱水クロラール

常用者では肝臓及び腎臓への障害が報告されている¹⁵⁾。

3) 発がん性^{18, 19, 20)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
NTP		2000 年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1999 年)	グループ 3*	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。

*: トリクロロアセトアルデヒド、抱水クロラールとも同じ

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{19, 20)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2000 年)	記載なし	-

7. 生体内運命

抱水クロラールは消化管から速やかに吸収される¹⁵⁾。抱水クロラールは、脂溶性が高く、細胞膜を透過して細胞内に浸透し、体内に取り込まれる。

本物質の体内分布に関する十分な知見はないが、脳脊髄液、母乳及び胎児血液への移行性が示唆されている²⁾。

ヒトを含むほ乳類における抱水クロラールの代謝物はトリクロロエタノール、トリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体、トリクロロ酢酸である。げっ歯類においては本物質は直接トリクロロ酢酸へと代謝され、ヒトにみられるようなトリクロロエタノールからトリクロロ酢酸への代謝経路は存在しないと思われる。トリクロロエタノール及びトリクロロ酢酸は尿中へ、トリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体は尿中及び一部は糞中に排泄される。また、抱水クロラールの未変化体は尿中からは検出されていない^{2, 15)}。

抱水クロラールをヒトに経口投与した場合には、消化管より容易に吸収され、かつ速やかにトリクロロエタノールに還元される。抱水クロラール 15 mg/kg の投与 10 分後では早くも血液中から未変化体は検出されていない。一方、代謝物であるトリクロロエタノール及びトリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体の血中濃度は経口投与後 20-60 分で最高に達している。トリクロロエタノール及びトリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体の平均血漿中半減期は 6.7-8.2 時間であるが、トリクロロ酢酸の半減期は約 4 日である。これは、トリクロロ酢酸と血漿タンパクとの結合性が高いことに起因している¹⁵⁾。

8. 分類(OECD分類基準)

区分	分類* ¹⁰⁾
急性毒性	カテゴリー2(吸入のデータによる)
水圏生態毒性	適用できるデータがないため分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は消化管より速やかに吸収される。ヒトでは急性影響として消化管粘膜への刺激、呼吸機能の低下及び不整脈がみられ、慢性影響としては肝臓及び腎臓への障害が報告されている。実験動物においては、急性影響として中枢神経及び呼吸器系への影響がみられ、反復投与では主に肝臓への影響が報告されている。変異原性・遺伝毒性においては、*in vitro* 試験で陽性が多く報告され、*in vivo* 試験においても陽性の報告がある。発がん性について

は、マウスにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌のいずれも有意な増加がみられているが、IARC ではヒトに対する発がん性について分類できない物質としている。生殖・発生毒性については、胎児毒性及び催奇形性を評価するに足る報告はない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中では OH ラジカルの反応が関与しており、半減期は 10 日程度と計算される。環境省のモニタリングデータはないが、飲料水中から検出されたとの報告がある。

2) 指摘事項

- (1) ヒトに臨床使用した場合で、中枢神経系の抑制、消化管粘膜への刺激、不整脈、呼吸器、肝臓及び腎臓に対する影響がみられている。
- (2) 実験動物で中枢神経系への影響がみられている。
- (3) 変異原性・遺伝毒性試験において *in vitro* 及び *in vivo* 試験で、陽性結果が報告されている。
- (4) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを行うと共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

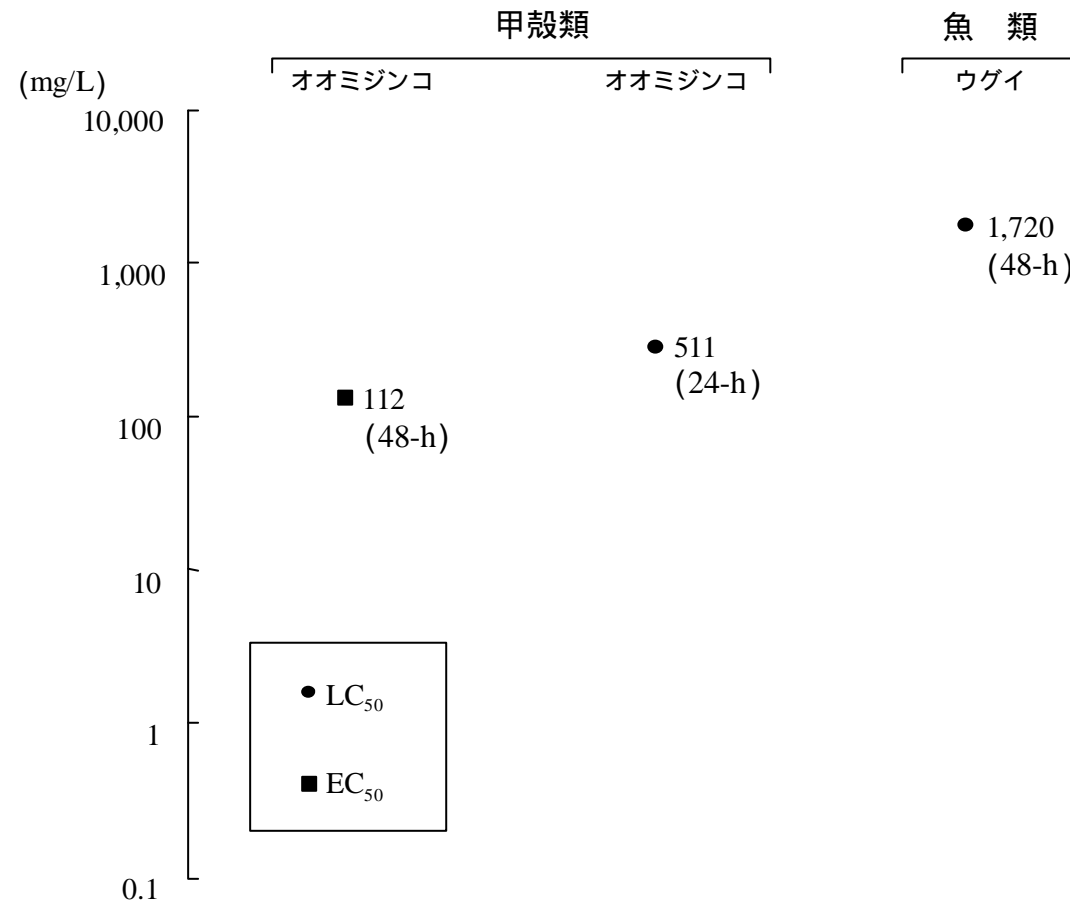
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 3) KowWin(Syracuse Research Corporation).
- 4) PhysProp Database(Syracuse Research Corporation).
- 5) NIST Library of 54K Compounds.
- 6) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入の量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 7) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 8) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 9) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
- 10) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 11) ACQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 12) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 13) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 14) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 15) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **63**(1995).
- 16) Integrated Risk Information System(IRIS), U.S. Environmental Protection Agency(1998).
- 17) 第十三改正日本薬局方 解説書, 廣川書店(1996).
- 18) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 19) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 20) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).

別添資料

- 1) 生態毒製図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1. AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).
2. IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU (2000).

ほ乳動物毒性図(経口投与)

