

CERI 有害性評価書

トリクロロアセトアルデヒド

Trichloroacetaldehyde

CAS 登録番号 : 75-87-6

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

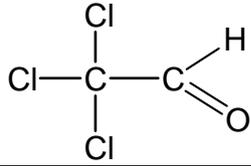
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	3
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 環境水中での動態.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性.....	5
6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 藻類に対する毒性.....	5
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	9
7.3.1 急性毒性.....	9
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	13
7.3.6 遺伝毒性.....	13
7.3.7 発がん性.....	17
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	19
文 献.....	21

1. 化学物質の同定情報

物質名	トリクロロアセトアルデヒド クロラール、トリクロロエタナール
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-208
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-528
CAS登録番号	75-87-6
構造式	
分子式	C ₂ HCl ₃ O
分子量	147.39

2. 我が国における法規制

法律名	項目
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)

項目	特性値	出典
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)	計算値
蒸気圧	4.7 kPa (20°C)	Gangolli, 1999
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
土壌吸着係数	Koc = 6 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2003
溶解性	水：混和 ^{注)} 参考：抱水クロラールは水と混和する (Merck, 2001)。	Merck, 2001
	アルコール ^{注)} 、エーテルなどの有機溶媒：可溶 注：アルコールと反応してアルコラートを生じる (Merck, 2001)。	Merck, 2001
ヘンリー定数	$2.95 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2003
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 6.13 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.163 ppm	計算値
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)

項目	特性値	出典
分子式	$C_2H_3Cl_3O_2$	
示性式	$Cl_3C-CH(OH)_2$	
分子量	165.40	
外觀	無色～白色固体	IPCS, 2000
融点	57℃	Merck, 2001
沸点	98℃ ^{注)} 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℃)	Lide, 2003
蒸気密度	5.70 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	2.0 kPa (20℃)	U.S.NLM: HSDB, 2003
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	
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
ヘンリー定数	$5.79 \times 10^{-4} Pa \cdot m^3/mol$ (25℃、推定値)	SRC:HenryWin, 2003
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 6.88 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.145 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

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、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、抱水クロラールの2001年度における国内生産量は約5トンと報告されている(化学工業日報, 2003)。

表 4-1 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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

トリクロロアセトアルデヒドは、蒸気圧が4.7 kPa (20℃) の液体である。ミストや蒸気とし

て大気中に排出された後、雨滴に接触すると、速やかに抱水クロラールに変化すると推定される。

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.60×10 ⁻¹² (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	5~10 日
	1.92×10 ⁻¹² (25°C、推定値) ^{注)}		4~8 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

注：抱水クロラールと OH ラジカルとの反応の場合。

5.2 環境水中での動態

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

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果^{注)}

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	8	難分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	0	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	70	

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

注：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。

トリクロロ酢酸も、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。

出典：通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985 年 12 月 28 日)

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)。

b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性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。抱水クロラールの土壌吸着係数 K_{oc} の値は 1 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) と小さい。

以上のことなどから、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推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果^{注1)}

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.2	6	0.4~1.0	濃縮性がない 又は低い ^{注2)}
	0.02		1.7 未満	

出典：通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985 年 12 月 28 日)

注 1：トリクロロ酢酸を用いて濃縮性試験を実施。

注 2：判定結果はトリクロロアセトアルデヒドとしてのものである。

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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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_3) 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 6-1 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 ¹⁾	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 ¹⁾	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_3)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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 EC₅₀ 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 6-2 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 ₃ /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 ₅₀ 遊泳阻害	112 (n)	Janssen et al., 1993
		DIN ¹⁾ 38412 止水	20	ND	8	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	630 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		止水	20	286	7.6- 7.7	24 時間 LC ₅₀	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚のゴールドンオルフエに対する毒性が 1 件報告されており、48 時間 LC₅₀ 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 6-3 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 ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Leuciscus idus</i> (ゴールドンオルフ エ、コイ科)	ND	ND	ND	19-21	ND	48 時間 LC ₅₀	1,720 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

6.2 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。

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 EC₅₀ 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。

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 EC₅₀ 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 (図 7-1)

経口投与された抱水クロラールは速やかに完全に吸収される。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、実験動物及びヒトにおいて、同様の経路で代謝される (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; Elfarra 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)。

抱水クロラールは母乳中にも排泄される (Bernstine et al., 1956)。

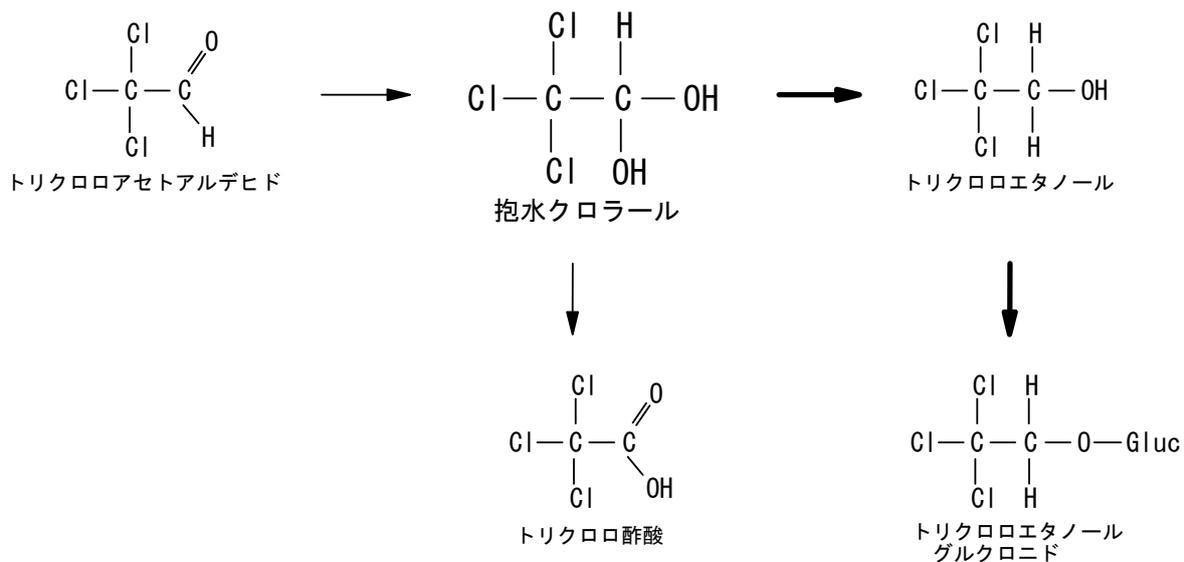


図 7-1 抱水クロラールの代謝経路

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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 (10.7 mg/kg/日相当) であり、催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、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 (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、その他に発疹、かゆみ、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 (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2000)。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 (表 7-2)

抱水クロラールの実験動物に対する経口投与でのLD₅₀はラットで479 mg/kgである。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/m³) 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 ₅₀ (mg/kg)	1,265-1,442 ¹⁾	479 ¹⁾	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND

ND: データなし

1) 抱水クロラールに対する値

出典：Goldenthal, 1971; Sanders et al., 1982

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 (表 7-3)

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。以下に重要なデータを記載する。

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た。

よって、経口の NOAEL は、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 群でみられた雌雄で肝臓中アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の減少より、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
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 ₁ 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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 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 ₁ 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, 2002a
マウス B6C3F ₁ 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, 2002b
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 ¹⁾ 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 書の判断)	Poon et al., 2002
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、精巣上体尾部中精 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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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 (表 7-4)

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。

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 (表 7-5)

in vitro では、ネズミチフス菌 (TA100株) を用いた復帰突然変異試験で陽性を示し、その他、遺伝子突然変異、染色体異常など多くの試験で陽性を示した。また、*in vivo* では劣性致死、染色体異常、小核、DNA損傷試験などで陽性がみられた。よってトリクロロアセトアルデヒドは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 ¹⁾	結果		文献	
			LED/HID ²⁾	-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100	ND	(μ g/mL) 5,000 2,500	- - -	- -	Waskell, 1978
		ネズミチフス菌 TA98 TA100	ND	(μ g/mL) 2,000 2,000	ND ND	+ +	Bruce & Heddle, 1979
		ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537	ND	(μ g/mL) 5,000 500 5,000 5,000	- + - -	- + - -	Haworth et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1537 TA1538	ND	(μ g/mL) 1,850 1,850 1,850 1,850	- - - -	- - - -	Leuschner & Leuschner, 1991	
	ネズミチフス菌 TA100	ND	300 μ g/mL	+	-	Giller et al., 1995	
	ネズミチフス菌 TA100 TA104	ND	(μ g/mL) 2,000 2,000	+ +	+ +	Ni et al., 1994	
	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) D7	ND	3,300 μ g/mL	-	-	Bronzetti et al., 1984	
	遺伝子変換	酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D7	ND	2,500 μ g/mL	-	w+	Bronzetti et al., 1984
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i>) D7	宿主経由法 マウス肺 経口	500 μ g/mL	w+		Bronzetti et al., 1984
	遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ^{+/+})	ND	1,000 μ g/mL	+	ND	Harrington-Brock et al., 1998
	染色体異常 (構造異常)	チャイニーズハム スター細胞CHED	ND	20 μ g/mL	+	ND	Furnus et al., 1990
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK [±])	ND	1,250 μ g/mL	+	ND	Harrington-Brock et al., 1998
	染色体異常 (異数性)	麹菌 (<i>Aspergillus nidulans</i>)	ND	825 μ g/mL	+	ND	Kafer, 1986
		麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	2,640 μ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1991
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	1,000 μ g/mL	+	ND	Parry et al., 1990
チャイニーズハム スター細胞 CHED		ND	10 μ 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 μ g/mL	+	ND	Natarajan et al., 1993	
チャイニーズハム スター細胞 LUC2p4		ND	250 μ g/mL	+	ND	Warr et al., 1993	

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献
			LED/HID ²⁾	-S9	+S9	
染色体異常 (倍数性)	ヒトリンパ球	ND	250 μ g/mL	+	ND	Vagnarelli et al., 1990
	ヒトリンパ球	ND	50 μ g/mL	+	ND	Sbrana et al., 1993
	チャイニーズハムスター細胞 LUC2p4	ND	500 μ g/mL	+	ND	Warr et al., 1993
	マウス卵母細胞	ND	50 μ g/mL	+	ND	Eichenlaub-Ritter & Betzendahl et al., 1995
	マウス卵母細胞	ND	125 μ g/mL	+	ND	Eichenlaub-Ritter et al., 1996
小核	ヒトリンパ球	ND	137 μ g/mL	+	ND	Sbrana et al., 1993
	チャイニーズハムスター細胞V79	ND	316 μ g/mL	+	ND	Seelbach et al., 1993
	チャイニーズハムスター細胞C1-1	ND	165 μ g/mL	+	ND	Degrassi & Tanzarella, 1988
	チャイニーズハムスター細胞C1-1	ND	250 μ g/mL	-	ND	Degrassi & Tanzarella, 1988
	チャイニーズハムスター細胞LUC2	ND	400 μ g/mL	+	ND	Parry et al., 1990
	チャイニーズハムスター細胞LUC2	ND	400 μ g/mL	+	ND	Lynch & Parry, 1993
	マウスリンパ腫細胞L5178Y (TK [±])	ND	1,250 μ g/mL	-	ND	Harrington-Brock et al., 1998
	ヒトリンパ球	ND	1,500 μ g/mL	+	-	Vian et al., 1995
	ヒトリンパ球	ND	100 μ g/mL	+	ND	Migliore & Fieri, 1991
	ヒトリンパ球	ND	100 μ g/mL	w+	ND	Ferguson et al., 1993
	ヒトリンパ球	ND	100 μ g/mL	+	ND	Van Hummelen & Kirsch-Volders, 1992
	ヒトLEO線維芽細胞	ND	120 μ g/mL	+	ND	Bonatti et al., 1992
	SOS 修復	大腸菌 PQ37	ND	10,000 μ g/mL	-	-
DNA 損傷	ラット肝臓初代培養細胞	ND	1,650 μ g/mL	-	ND	Chang et al., 1992
姉妹染色分体 (SCE) 交換	ヒトリンパ球	ND	54 μ g/mL	w+	ND	Gu et al., 1981
遺伝子交差	麴菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	1,650 μ g/mL	-	ND	Crebelli et al., 1985
	麴菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	6,600 μ g/mL	-	ND	Kafer, 1986
	麴菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	1,000 μ g/mL	-	ND	Kappas, 1989

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献	
			LED/HID ²⁾	-S9	+S9		
	体細胞分離	麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	825 μ g/mL	+	ND	Crebelli et al., 1985
		麹菌 (<i>A. nidulans</i>)	ND	450 μ g/mL	+	ND	Kappas, 1989
		酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	ND	1,000 μ g/mL	+	ND	Albertini, 1990
	細胞形質転換	シリアンハムスター胚	ND	350 μ g/mL (1日) 1 μ g/mL (7日)	+		Gibson et al., 1995
<i>in vivo</i>	翅毛スポット	シヨウジョウバエ (<i>D. melanogaster</i>)	ND	830 mg/kg	+		Patnaik et al., 1992
		シヨウジョウバエ (<i>D. melanogaster</i>)	ND	825 mg/kg	+		Zordan et al., 1994
	劣性致死	シヨウジョウバエ (<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
		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	-	
	小核	マウス雌 骨髄細胞	腹腔内 5回	2,500 mg/kg	-		Bruce & Heddle, 1979

試験系	試験材料	処理条件	用量 ¹⁾	結果		文献	
			LED/HID ²⁾	-S9	+S9		
	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		+	Nelson & Bull, 1988
		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 LED: 最小作用量 Lowest effective dose、陰性の場合 HID: 最大無作用量 Highest ineffective dose を示す

7.3.7 発がん性 (表 7-6、7-7)

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)。

表 7-6 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¹⁾

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 (2002c)	—	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

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、B6C3F₁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。

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 ₁ 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 ₁ 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	U.S. NTP, 2002a
マウス B6C3F ₁ 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 ₁ 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 ₁ 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

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、肺泡壊死、上皮剥離及び肺泡浮腫がみられる。

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* では、ネズミチフス菌 (TA100 株) を用いた復帰突然変異試験で陽性を示し、その他、遺伝子突然変異、染色体異常など多くの試験で陽性を示した。また、*in vivo* では劣性致死、染色体異常、小核、DNA 損傷試験などで陽性がみられた。よってトリクロロアセトアルデヒドは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、B6C3F₁ 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¹⁾)

- 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 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 schadwirukung wassergefährdender stoffe gegen protozoen 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 Abwasser 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

¹⁾ 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。

- 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 B6C3F₁ 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) Cloral 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 B6C3F₁ 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 LD₅₀ 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 B6C3F₁ 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⁺-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 B6C3F₁ 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 kinetochore 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 C3HF₁ 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 (2002a) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (CAS No. 302-17-0) in B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, N.C., National Institute of Health, National Toxicology Program (NTP Tr 502).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002b) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (ad libitum and dietary controlled) in male B6C3F₁ mice (gavage study). Research Triangle

- Park, N.C., National Institute of Health, National Toxicology Program (NTP Tr 503).
 U.S. NTP, National Toxicology Program (2002c) 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 B6C3F₁ 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)

化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品, 化学工業日報社, 東京.

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/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, 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 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 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 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.

CERI 有害性評価書 トリクロロアセトアルデヒド

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。