

清涼飲料水に係る化学物質の
食品健康影響評価について
(抱水クロラール(案))

2006年12月

汚染物質専門調査会

化学物質専門調査会

目次

| | |
|---|--------|
| 目次 | ・・・ 1 |
| ・ 審議の経緯 | ・・・ 2 |
| ・ 食品安全委員会名簿 | ・・・ 2 |
| ・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ名簿 | ・・・ 2 |
| ・ 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号44抱水クロラール(案) | |
| ・ 当該化学物質の概要 | ・・・ 3 |
| 1. 物質特定情報 | ・・・ 3 |
| 2. 物理化学的性状 | ・・・ 3 |
| 3. 主たる用途 | ・・・ 3 |
| 4. 現行規制等 | ・・・ 3 |
| ・ 毒性に関する科学的知見 | ・・・ 4 |
| 1. 体内動態及び代謝 | ・・・ 4 |
| 2. ヒトへの影響 | ・・・ 5 |
| 3. 実験動物等への影響 | ・・・ 6 |
| ・ 国際機関等の評価 | ・・・ 14 |
| 1. IARC | ・・・ 14 |
| 2. JECFA | ・・・ 15 |
| 3. WHO 飲料水水質ガイドライン | ・・・ 15 |
| 4. 米国環境保護庁 | ・・・ 16 |
| 5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価 | ・・・ 16 |
| ・ 食品健康影響評価 | ・・・ 17 |
| 1. 有害性の評価 | ・・・ 17 |
| 2. 暴露状況 | ・・・ 20 |
| ・ まとめ | ・・・ 21 |
| 表(表1 in vitro 遺伝毒性、表2 in vivo 遺伝毒性、 表3 WHO 等によるリスク評価、 表4 各試験におけるNOAEL等、 表5 水質管理目標設定項目基準化検討調査(原水・浄水)での検出状況) | ・・・ 21 |
| 本評価書で使用した略号一覧 | ・・・ 25 |
| 参考文献 | ・・・ 26 |
| ・ 概要版 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 抱水クロラール(案) | ・・・ 30 |

< 審議の経緯 >

| | |
|-------------|--------------------------------|
| 平成15年7月1日 | 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の接受 |
| 平成15年7月18日 | 第3回食品安全委員会(要請事項説明) |
| 平成16年5月11日 | 第4回汚染物質専門調査会 |
| 平成18年5月17日 | 第2回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ |
| 平成18年10月18日 | 第4回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ |

< 食品安全委員会委員 >

| H18.6.30 まで | H18.12.20 まで | H18.12.21 から |
|-------------|--------------|--------------|
| 委員長 寺田 雅昭 | 委員長 寺田 雅昭 | 委員長 見上 彪 |
| 委員長代理 寺田 允男 | 委員長代理 見上 彪 | 小泉 直子 |
| 小泉 直子 | 小泉 直子 | 長尾 拓 |
| 坂本 元子 | 長尾 拓 | 野村 一正 |
| 中村 靖彦 | 野村 一正 | 畑江 敬子 |
| 本間 清一 | 畑江 敬子 | 本間 清一 |
| 見上 彪 | 本間 清一 | |

< 汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ >

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋(座長)
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛
廣瀬 雅雄

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 4 4 抱水クロラール (案)

1. 当該化学物質の概要

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁶⁰)

名称 : トリクロロアセトアルデヒド 1 水和物 (別名 抱水クロラール)

CAS No. : 302-17-0

分子式 : $C_2H_3Cl_3O_2$ / $Cl_3CCH(OH)_2$

分子量 : 165.4

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁶⁰)

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色透明の結晶

融点 () : 57 ~ 60

沸点 (分解) () : 97

比重 (水 = 1) : (密度 : 1.9 g/cm³)

水への溶解性 : 非常によく溶ける

水オクタノール分配係数 (log Pow): 0.99

3. 主たる用途 (厚生労働省 2003⁶⁰)

(1) 生成の仕組み: 浄水過程で、水中の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成される。(H4 専門委員会報告監視項目)

(2) 用途: 医薬品原料

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁶⁰)

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L): 0.03(P)

環境基準値 (mg/L): なし

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L): 0.01(P) (第2版)、0.1 (第3版)

EU (mg/L): なし

USEPA (mg/L): なし

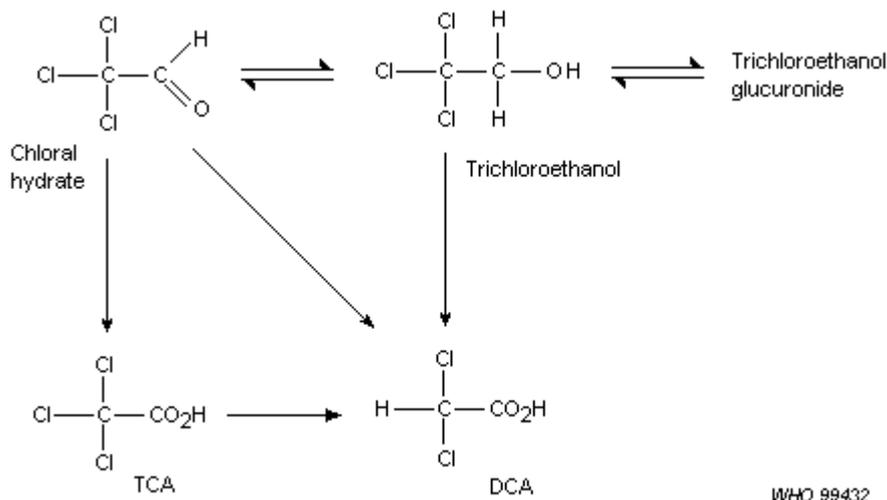
・毒性に関する科学的知見

1. 体内動態及び代謝

トリクロロアセトアルデヒド（クロラール）は、水中及び体内で水和し抱水クロラールを形成する。ほとんどの毒性及び代謝の研究は、水和前のアルデヒドでなく抱水クロラールを用いて実施されている（WHO EHC 2000⁶¹）。

抱水クロラールは主に還元されてトリクロロエタノール（TCE）になり、少ないが有意な量が酸化されてトリクロロ酢酸（TCA）となる（WHO EHC 2000⁶¹）。初期においてはTCEへの代謝が優勢である（Kawamoto et al. 1987^{25a}）。TCEは、急速にグルクロン化される。しかし、TCEのグルクロニドの腸肝循環の結果、グルクロニドは加水分解されてTCEとなり、これはさらに酸化されて中間体である抱水クロラールを経由してTCAとなる（Stenner et al. 1996^{49a}）。生理的条件下ではTCAの形成は不可逆的であり、有意な量のTCEが腸肝循環に入る限り、抱水クロラールのTCAへの転換は継続する（図1）（WHO EHC 2000⁶¹）。

図1 ホ乳類における抱水クロラールの代謝（WHO EHC 2000⁶¹）



抱水クロラールは直接及び間接的に他の薬剤と相互作用する可能性がある（WHO EHC 2000⁶¹）。最も一般的なものはアルコールとの相乗作用であり、いわゆる「ミッキーフィン」*に関係している（Gilman et al. 1991¹⁷）。この現象は、抱水クロラールとアルコー

* Mickey Finn：酒に睡眠薬や下剤等を入れて一服盛ること

ルが代謝において共通のステップに相互作用することによると考えられている(Gessner & Cabana 1970¹⁵、Sellers et al. 1972⁴⁷)。アルコールとの混合暴露は、代謝物の TCE のグルクロン化及び TCA への変換を阻害するようである(Kaplan et al. 1967²⁵、Sellers et al. 1972⁴⁷)。

抱水クロラールはイヌ及びヒトにおいて、急速に吸収され、投与量の大半は、TCE のグルクロニド及び遊離の TCE として、残りはトリクロロ酢酸塩として尿中に排泄された(Marshall & Owens 1954³³、Butler 1948⁶)。

2. ヒトへの影響

抱水クロラールの経口摂取による主な影響は中枢神経系の抑制であり、そのために治療用薬剤として使用されるようになった。鎮静剤としての通常の投与量は 250 mg の 1 日 3 回投与である(WHO EHC 2000⁶¹、Goodman & Gilman 1985¹⁸)。催眠剤としての投与量は、一般に 500 ~ 1,000 mg であるが、成人の大半に効果がある量は 2,000 mg である(Gilman et al. 1991¹⁷)。新生児に対しては、しばしば 30 ~ 40 mg/kg の用量が用いられる(Lambert et al. 1990²⁹) (日本薬局方〔第十四改正〕では、静脈注射が困難なけいれん重積状態には、通常小児では 30 ~ 50mg/kg を微温湯に溶かして腸注するとの記載がある)。現在、抱水クロラールは、特に子供に対し、CT スキャン、脳波図 (EEG) 及び心電図 (ECG) などの検査遂行の助けとして、鎮静目的で用いられるようになっており、比較的高用量(28 ~ 80 mg/kg 体重 : Silver & Steir 1971⁴⁸、100 mg/kg 体重 : Farber & Abramow 1985¹¹) で用いられている。

抱水クロラールのヒトに対する最も重要な急性毒性影響は心不整脈である。研究報告の多くは中毒例や過剰摂取例の報告であるが(WHO EHC 2000⁶¹)、小児科において脳波図 (EEG) 検査時の不整脈誘発を研究した報告が 1 件ある。用量範囲は 28 ~ 80 mg/kg であり、12 例中 2 例にのみ抱水クロラール投与に起因した洞性不整脈が認められた(Silver & Steir 1971⁴⁸)。これらの用量範囲の最低量がおよその閾値であると示唆される(WHO EHC 2000⁶¹)。子供では 96 mg/kg 以上の投与により、全ての報告で、不整脈が認められている(Nordenberg et al. 1971³⁶、Farber & Abramow 1985¹¹、Hirsch & Zauder 1986²¹)。

抱水クロラールを投与された新生児に関する研究で、過直接ビリルビン血症の発生が高いことが示されている。この症状は急性投与よりも連続投与に関係していた。新生児

に影響が認められた用量（平均 40 mg/kg 体重）と認められなかった用量（平均 33 mg/kg 体重）には有意な違いはなかったが、影響が認められた子供への総投与量は 1,035 mg/kg 体重で、影響が認められなかった子供への総投与量は 183mg/kg 体重であった(Lambert et al. 1990²⁹)。このように、抱水クロラールの長期的使用は、明らかに過ビリルビン血症の原因となる。新生児は過ビリルビン血症に対して一般に感受性が高いと考えられるため、この影響は成人ではあまりないと考えられる (WHO EHC 2000⁶¹)。

抱水クロラールの高用量の経口摂取により肝障害の誘発が報告されている (van Heijst et al. 1977⁵¹、Gilman et al. 1991¹⁷)。マウスの短期試験 (Sanders et al. 1982⁴⁴) の結果より、ヒトで肝障害が生じるのは非常に高濃度になった場合であると考えられる。肝障害に関するヒトの感受性がマウスと同程度であると仮定すると、長期暴露 (例えば数ヶ月) によりある程度の肝腫大が生じうる。しかし、この影響が生じる用量は、塩素処理飲料水から摂取が予想される用量よりもかなり高い。臨床的文献は、ヒトは肝臓の抱水クロラールに対する感受性がラットに近いことを示唆している (WHO EHC 2000⁶¹)。

固定型皮膚発疹 (fixed cutaneous eruptions) についての報告例がある。この報告では、57 歳の男性へ治療目的で抱水クロラールを 500 mg 投与したことと関連づけられている。この病変は繰り返し暴露で体の同位置に発生する傾向があったため "fixed" (固定型) とよばれている。同様の報告例が 1878 年にもある。これは、抱水クロラールの稀な副作用であると思われ、回復可能である (Miller et al. 1966³⁴)。その他に、抱水クロラールの経口摂取による皮膚反応が報告されているが、これもやはり比較的稀である (Almeyda & Levantine 1972³)。

3. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

抱水クロラールのマウスによる急性経口 LD₅₀ は、雄で 1,442 mg/kg 体重、雌で 1,265 mg/kg 体重であった (Sanders 1982⁴⁴)。ラットはマウスよりも感受性が高く (WHO 2005^{56a})、急性経口 LD₅₀ は、新生児ラットでは 285 mg/kg 体重、成熟ラットでは 479 mg/kg 体重であった (Goldenthal 1971^{17a})。

(2) 短期毒性試験

1) ラット (13 週間、飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) における抱水クロラール (0、0.2、2、20、200 ppm: 雄 0、0.02、0.19、1.89、19.76mg/kg 体重/日、雌 0、0.03、0.24、2.53、23.57mg/kg 体重/日に相当) の 13 週間飲水投与試験を行った。暴露動物の体重及び主要臓器重量には有意な変化は認められなかった。最高濃度群である 200 ppm に暴露された雄で、視神経のミエリン鞘に軽度の空胞化が認められたが、それ以外には明白な組織学的変化は認められなかった。生化学的検査において、200 ppm に暴露された雌雄で、肝臓のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の有意な低下及びアニリン水酸化酵素 (AH) レベルの有意な増加が認められた。2 ppm 以上に暴露された雄で肝臓のカタラーゼレベルの有意な増加が認められたが、この影響はペルオキシソーム増殖を介していると考えられることから、ヒトには当てはまらないことが多いと Poon らは判断している。ALDH レベルの低下及び視神経のミエリン鞘の軽度の空胞化にもとづき、Poon らは NOEL を 20 ppm と判断した。このレベルは雌雄各ラットの実測飲水量に基づくと、雄では 1.89 mg/kg 体重/日、雌では 2.53 mg/kg 体重/日に相当する。また、Poon らは、神経組織は、特に不適切な標本固定の影響を受け易く、細胞の空胞化は、最も一般的な病理組織上のアーティファクトの一つであると述べている (Poon et al., 2002^{39a})。

2) ラット (90 日間、飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) における抱水クロラール (300、600、1,200、2,400 mg/L: 雄 24、48、96、168mg/kg 体重/日、雌 33、72、132、288mg/kg 体重/日に相当) の 90 日間飲水投与試験を行った。肝細胞の壊死が、1,200 または 2,400 mg/L 群の雄 10 匹中各 2 匹に認められた。壊死は、最高濃度の 2,400 mg/L 群でより強く、用量相関性が示唆された。雌では肝傷害は認められなかった。雌では、対照群と比べ、1,200 mg/L 群の AST、600mg/L 群の ALT、1,200 mg/L 群の LDH に有意な増加がみられたが、300mg/L 群の ALT、2,400mg/L 群の LDH は有意に低下しており、用量依存性はなかった。雄では、全投与群の AST、300、600、2,400mg/L 群の ALT に有意な増加がみられたが、いずれも用量依存性はなかった。Daniel らは、肝臓への影響に基づき、NOAEL を 96mg/kg 体重/日としている (Daniel et al. 1992b¹⁰)。

WHO では、肝毒性の影響と血清中の酵素の変化に基づき、LOAEL を 96mg/kg 体重/日、

NOAEL を 48mg/kg 体重/日とした (WHO 2005^{56a})。

3) マウス (14 日間、強制経口投与)

CD-1 マウス (雄各群 60 匹、対照群 58 匹) における抱水クロラール (14.4、144mg/kg 体重/日) の 14 日間強制経口投与試験を行った。144 mg/kg 体重/日群で絶対及び相対肝重量の増加が認められた。14.4 mg/kg 体重/日 群では有意な影響は認められなかった。剖検時の肉眼所見では他の臓器は正常であり、血清中の酵素値 (血清中の ALT 値など) や BUN 値に変化は認められなかった (Sanders et al. 1982⁴⁴)。

WHO は、この試験の NOAEL を 14.4 mg/kg 体重/日としている (WHO 2005^{56a})。

4) マウス (90 日間、飲水投与)

CD-1 マウス (雌雄各群 140 匹) における抱水クロラール (70、700 mg/L : 雄 16、160mg/kg 体重/日、雌 18、173mg/kg 体重/日相当) の 90 日間飲水投与試験を行った。雄では両投与群とも肝腫大が認められた。また、700 mg/L 群で LDH 及び血清中 AST は統計的に有意な上昇が認められた。雌では雄に認められたような肝腫大は認められなかったが、700mg/L 群に、肝ミクロソームパラメータの変化が認められた。Sanders らはこの試験より、抱水クロラールの LOAEL は肝影響を基に 70mg/L (16 mg/kg 体重/日 : 試験した最低用量) としている (Sanders et al. 1982⁴⁴)。

なお、EPA (2000²⁴) は、肝ミクロソームパラメータの変化を含め肝腫大を基に、NOAEL を 16mg/kg 体重/日、LOAEL を 160mg/kg 体重/日としている (EPA 2000²⁴)。

(3) 長期毒性試験

1) マウス (104 週間、飲水投与試験)

B6C3F₁ マウス (雄各群 40 匹) における抱水クロラール (0、1 g/L : 0、166 mg/kg 体重/日相当) の 104 週間飲水投与試験を行った。病変は主として肝臓に限られており、肝細胞の壊死、炎症及び細胞肥大も見られた。臓器の重量変化も顕著であり、処理期間を通して肝臓の絶対重量及び相対重量が増加した。脾臓、腎臓及び精巣の重量及びこれらの臓器の病理学的変化は対照群と同等であった (Daniel et al. 1992a⁹)。

(4) 生殖・発生毒性試験

1) マウス (交配 3 週間前から離乳まで、飲水投与)

CD-1 親マウス (雌) における抱水クロラール (60、600mg/L。妊娠期間では、21.3、204.8 mg/kg 体重/日相当) の交配 3 週間前から離乳 (21 日目) までの飲水投与試験を行った。児に外表奇形は認められず、妊娠期間、出生児数、児の体重、死産児数にも顕著な影響は認められなかった。すべての児マウスが数回の神経行動試験で同程度の発達及び行動を示した。高用量群では受動的回避学習試験で記憶力の低下が見られた (Kallman et al. 1984^{24a})。

WHO は、本試験における神経発達毒性に関して NOAEL を 21.3 mg/kg 体重/日とした (WHO 2005^{56a})。

(5) 遺伝毒性試験

in vitro 試験

1) 遺伝子突然変異

Ames 試験

抱水クロラールは、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA100 株で代謝活性化 (S9mix) の有無にかかわらず、陽性であった (Waskell 1978⁵⁴、Bignami et al. 1980⁴、Haworth et al. 1983²⁰)。一方、EU のガイドラインに基づいて行われた試験 (GLP 対応) では、抱水クロラール (> 99.4%) は TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 株に対して変異原性を示さず、S9mix の有無にかかわらず結果は陰性であった (Leuschner and Leuschner et al. 1991³⁰)。

Ames 試験 (Fluctuation 法)

抱水クロラールは、サルモネラ菌 TA100 株で代謝活性化の有無にかかわらず、陽性であった (Giller et al. 1995¹⁶)。

その他の微生物を用いた試験

抱水クロラールは、放線菌 (*Streptomyces coelicolor*) を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であったが、コウジカビ (*Aspergillus nidulans*) を用いた遺伝子突然変異試験では陽性であった (Bignami et al. 1980⁴)。

マウスリンフォーマ tk 試験

マウスリンフォーマ細胞を用いた Tk 遺伝子座の変異を検出する試験において、抱

水クロラールは代謝活性化なしで非常に弱い陽性反応を示した(Harrington-Brock et al. 1998¹⁹)。

2) 染色体異常

培養細胞における染色体異常

抱水クロラールはチャイニーズハムスター胚二倍体細胞において染色体異常及び異数性を誘発した(Furnus et al. 1990¹³、Natarajan 1993³⁵)。ヒト末梢血リンパ球を用いた試験では、抱水クロラールにより異数性細胞の増加が見られた(Vagnarelli et al. 1990⁵⁰、Sbrana et al. 1993⁴⁵)。

3) DNA 損傷

遺伝子変換

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を用いた試験で、抱水クロラールは遺伝子変換を誘発した(Bronzetti et al. 1984⁵)。

有糸分裂組換え、染色体不分離

抱水クロラールはコウジカビ (*Aspergillus nidulans*) において有糸分裂組換え頻度を増加させた(Crebelli et al. 1985⁷)。また、酵母において染色体不分離の誘発が報告されている(Sora & Carbone 1987⁴⁹)。

in vivo 試験

1) 染色体異常

マウス小核試験

EUのガイドライン(GLP対応)に基づいて行われた、抱水クロラール(>99.4%)を腹腔内投与(500mg/kg体重)したマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、結果は陰性であった(Leuschner and Leuschner et al.1991³⁰)。

ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験

EUのガイドライン(GLP対応)に基づいて行われた、抱水クロラールを経口投与(最高投与量1,000mg/kg体重)したSDラットの骨髄細胞を用いた染色体異常試験において、結果は陰性であった(Leuschner and Leuschner et al.1991³⁰)。

マウス小核試験

抱水クロラールを腹腔内投与（200 mg/kg 体重）したマウス骨髄細胞を用いた小核試験で陽性の報告がある（Russo et al. 1992⁴³）。

マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験

抱水クロラールを腹腔内投与（400、600 mg/kg 体重）したマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験で、結果は陰性であった（Xu & Adler 1990⁵⁹）。

マウス精子細胞を用いた小核試験

抱水クロラールがマウス精子細胞で小核（染色体不分離、異数性に起因）を誘発することが報告されている（Russo & Levis 1992⁴¹、Allen et al. 1994²、Nutley et al. 1996³⁹）。

マウス卵母細胞を用いた異数性試験

マウス卵母細胞を用いた試験では異数性の誘発は陰性であった（Mailhes et al. 1993³²）。

抱水クロラールに関し多くの変異原性試験が実施されているが、試験物質の純度が記載されていないものが多い。WHO-IPCS は、抱水クロラールは多様な遺伝毒性（突然変異、染色体の異数性及び構造異常）を誘発しうるが、その強さは非常に弱いとしている（WHO EHC 2005⁶¹）。

（6）発がん性試験

抱水クロラールが雄の B6C3F₁ マウスに肝腫瘍を生じることが報告されている（WHO EHC 2005⁶¹）。

1）マウス（92 週間、単回経口投与）

15 日齢の B6C3F₁ マウス（雄 20 及び 25 匹）における抱水クロラール（5、10 mg/kg 体重）の単回経口投与試験を行った。10 mg/kg 体重群では、投与後 48～92 週間の肝腫瘍の発生頻度が有意に上昇したとしているが、この結果は 8 匹の動物に 3 例の腺腫及び 3 例のがんが認められたことに基づいている（Rijhsinghani et al. 1986⁴⁰）。さらに、この交配種の雄の背景データにおける肝腫瘍の自然発生頻度は、一般に約 25%であり、40%を越す報告もある。従って、動物数が少ないため、この研究の結果に大きな信用を置くことは困難である（WHO EHC 2005⁶¹）。

2) マウス (104 週間、飲水投与)

B6C3F₁ マウス (雄各群 40 匹) における抱水クロラール (1 g/L; 166 mg/kg 体重/日相当) の 104 週間飲水投与試験を行った。71% に肝腫瘍 (腺腫及びがんの合計) が認められた (Daniel et al. 1992a⁹)。

本試験では、Rijhsinghani らが用いた同一の交配種マウスの腫瘍誘導に、ずっと高用量が必要であった。このことは、Rijhsinghani らの試験 (1986⁴⁰) に疑問を生じるが、この日齢のマウスは腫瘍イニシエーターに非常に感受性が高い (Vesselinovich et al. 1974⁵²) ことが知られている。いずれにせよ、Daniel らの試験は生涯にわたり暴露した場合、抱水クロラールが B6C3F₁ マウスに腫瘍を誘導しうることを明確に示している (WHO EHC 2005⁶¹)。

3) ラット (2 年間、飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 50 匹) における抱水クロラール (15、45、135 mg/kg 体重/日) の 2 年間 (毎日、雄; 124 週、雌; 128 週) 飲水投与試験を行った。生存率、体重変化、行動、剖検時の観察では投与に係する異常は認められなかった。肝、肺、腎、脳等を含む主要臓器及び耳 (内耳、外耳) 眼と視神経等について顕微鏡的検査が行われたが、135 mg/kg 体重/日群の雄で肝肥大が有意に増加していた他は投与に係した病変は認められなかった。また、腫瘍発生率、腫瘍の組織分布も投与群と対照群で違いは認められなかった (Leuschner and Beuscher, 1998^{29a})。

4) ラット (2 年間、飲水投与)

F344 ラット (雄各群 78 匹) における抱水クロラール (0、120、580、2,510 mg/L; 7.4、37.4、162.6 mg/kg 体重/日相当) の濾過脱イオン水の 2 年間飲水投与試験を行った。摂水量、生存率、体重及び臓器重量には投与に係する変化は認められなかった。また、投与に係した肝及び他の臓器での腫瘍の発生頻度 (腫瘍をもつ個体の割合) 及び個体当たりの腫瘍発生数の増加は認められなかった。George らは、抱水クロラールが雄ラットに対して発がん性を示すとするには証拠は不十分と結論している (George et al. 2000¹⁴)。

5) マウス(2年間、飲水投与)

B6C3F₁ マウス(雄各 72 匹)における抱水クロラール(0、120、580、1,280 mg/L; 13.5、65.0、146.6 mg/kg 体重/日相当)の濾過脱イオン水の2年間飲水投与試験を行った。摂水量、生存率、体重及び臓器重量には投与に関する変化は認められなかったが、最高用量投与群で、肝細胞がん(hepatocellular carcinoma)の発生頻度及び発生数の有意な増加が認められた。また、肝腺腫の発生頻度及び発生数は抱水クロラール投与群すべてで有意に増加していた。George らは、抱水クロラールは生涯飲水投与で雄マウスに発がん性を示すと結論している(George et al. 2000¹⁴)。

6) マウス(2年間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス(雌雄)における抱水クロラールの発がん性試験5種類を行った。

試験 A は、28 日齢の B6C3F₁ マウス(雌各群 48 匹)における抱水クロラール(0、25、50、100 mg/kg 体重)の週 5 回、104 週間強制経口投与試験を行った。試験 B は、28 日齢の B6C3F₁ マウス(雌投与群 48 匹、対照群 24 匹)における抱水クロラール(100 mg/kg 体重)の週 5 回、強制経口投与試験を行い、8 匹ずつを投与開始後 3、6、12、24 ヶ月に剖検し、残りの動物は投与なしで投与開始後 2 年(104 週)まで飼育した。試験 C では 28 日齢の雌の B6C3F₁ マウス(各群 48 匹)に抱水クロラール 0、10、25、50 mg/kg 体重を単回経口投与し 104 週まで飼育した。試験 D と E では、それぞれ、15 日齢の雌(実験 D)または雄(実験 E)の B6C3F₁ マウス(48 匹)に抱水クロラール 0、10、25、50 mg/kg 体重を単回経口投与し 104 週まで飼育した。

試験 A で 100 mg/kg 体重の投与を受けた雌では脳下垂体前葉の腺腫の発生率が有意に増加した。また、試験 B で 24 ヶ月にわたり 100 mg/kg 体重の投与を受けた雌でも時間に関係して、脳下垂体前葉の腺腫の発生率が増加し、24 ヶ月投与群では有意であった。単回投与群(試験 C、D、E)では腫瘍の増加は認められず、また、いずれの投与群でも肝がんの発生率の上昇は認められなかった。NTP は、本試験は雌の B6C3F₁ マウスの 2 年間継続暴露における抱水クロラールの発がん性についてのあいまいさ(equivocal evidence)を示しているとしている(NTP 2000a³⁷)。

7) マウス (2年間、経口投与)

B6C3F₁ マウス (雄各群 60 匹) における蒸留水に加えた抱水クロラール (0、25、50、100 mg/kg 体重) の週 5 回、104 週間経口投与試験を行った。さらに、各投与群は摂餌の方法により、自由摂取グループ及び制限給餌グループ 2 グループにわけられた。投与開始 15 ヶ月後に各グループの各群 12 匹を用いて中間評価を行った。自由摂餌グループではラウリン酸 - ヒドロキシラーゼ活性や CYP4A タンパク質の有意な活性化は見られなかったが、制限給餌グループの 100 mg/kg 体重群ではラウリン酸 - ヒドロキシラーゼ活性や CYP4A タンパク質の有意な活性化が認められた。また、制限給餌グループでの CYP4A タンパク質誘導プロファイルは 2 年後の肝がん発生率の増加と同様であり、100 mg/kg 体重群で最も高かった。自由摂取グループの全投与群で、肝の腫瘍 (腺腫及びがんの合計) の発生頻度が増加し、25 mg/kg 体重群では統計的に有意な上昇が認められた。また、制限給餌グループでは、100 mg/kg 体重群で肝臓がんの発生頻度が有意に上昇し、肝腫瘍 (腺腫及びがんの合計) の発生頻度も有意ではないが上昇傾向が認められた。NTP は、本試験の結果より、この 2 年間の経口投与試験で用いた条件下で、雄 B6C3F₁ マウスに対する抱水クロラールの発がん性について、ある程度の証拠があるとしている (NTP 2000b³⁸)。

WHO IPCS の報告書は、抱水クロラールの代謝物である TCA や DCA は B6C3F₁ マウスで肝腫瘍の比較的強い誘導を示すため、抱水クロラール自身が発がん影響に寄与しているか否かが極めて重要であり、この疑問は以下を示すことによるのみ解決できるとしている。

- (i) 抱水クロラールの染色体異常誘発作用が腫瘍形成過程に役割を果たす。
- (ii) TCA、DCA またはその組合せが、初期のより強い代謝物の寄与がなくても、肝臓の腫瘍誘発を完全に説明できるだけの量が、産生される (WHO EHC 2005⁶¹)。

また、WHO IPCS の報告書は、抱水クロラールはマウスにおいてのみ肝腫瘍を誘導するようであり、TCA 作用の種特異性と一致していることから、その他の活性は恐らく関与していないであろうとしている (WHO EHC 2005⁶¹)。

・国際機関等の評価

1 . International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 3:ヒトの発がん性に関して分類できない (IARC 1995²³)。

抱水クロラールは、実験動物に対する限られた発がんの証拠はあるが、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。

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

評価書なし

3 . WHO 飲料水水質ガイドライン

(1) 第 2 版 (1996⁵⁵)

抱水クロラールはマウスに肝腫瘍を誘発する。 *in vitro* の短期試験で変異原性が示されているが、DNA とは結合しない。細胞分裂において染色体分離を中断することも証明されている。適切な長期試験のデータがないので、抱水クロラールに対するガイドライン値は、90 日間の飲水投与試験においてマウスに認められた肝臓への影響から得た LOAEL 16 mg/kg 体重/日に基づいている (Sanders et al. 1982⁴⁴)。1.6 µg/kg 体重の TDI は、この LOAEL を使用し、10,000 の不確実係数 (個体差及び種差で 100、試験期間が短いことに対して 10、さらに NOAEL でなく LOAEL を使用したことに対して 10) を適用して算出している。

〔参考〕

TDI の飲料水からの寄与を 20% とし、暫定ガイドライン値は 10 µg/L (端数処理値) とされた。このガイドライン値は利用可能なデータベースに限度があるので、暫定値とされている。

(2) 第 3 版 (2005^{56a})

雄マウスを用いた生涯飲水投与試験の結果、(肝における) 増殖性の病変の発生率の増加 (過形成、腺腫、がん、腺腫及びがん) が認められた (George et al. 2000¹⁴)。これらの病変は、全ての用量で認められたため、NOAEL は設定できず、LOAEL 120mg/L

(13.5mg/kg 体重/日に相当)とした。不確実係数 3,000(個体差及び種差で 100、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことに 10、発がん性の限られた証拠を理由に 3)を適用して、TDI は、4.5µg/kg 体重/日と算出されている。

〔参考〕

TDI の飲料水からの寄与率を 80%とし、成人の体重を 60kg、飲水量を 1 日 2L として、ガイドライン値は、0.1mg/L とされている。このガイドライン値は、神経発生毒性を含む非発がん影響を保護することも期待されている。しかしながら、飲料水中の抱水クロラールの濃度は、通常、ガイドライン値をかなり下回っている(一般的に 10µg/L 以下)。

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS US EPA 2000²⁴)

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

(1) 経口 RfD

| 影響 (Critical Effect) | 用量* | 不確実係数 (UF) | 修正係数 (MF) | 参照用量 (RfD) |
|---|---|------------------------------------|----------------|------------------------|
| ヒトにおける中枢神経系の抑制及び消化管への刺激 (Goodman & Gilman 1985 ¹⁸) | NOAEL: None LOAEL: 10.7 mg/kg 体重 / 日 | 100 (LOAEL 使用 10 × 個人差 10) | 1 | 0.1 mg/kg 体重 / 日 |

*LOAEL は 250 mg の 1 日 3 回暴露 (総暴露量 750 mg) による中枢神経系の抑制 (鎮静作用) 及び消化管への刺激 (吐き気、嘔吐) に基づき、平均体重 70 kg として算出。

(2) 発がん性

EPA の 1986 年のガイドラインでは、抱水クロラールはグループ C (動物実験による限られた証拠のみあり、ヒトへの発がん性もやや低い物質) に相当する。

EPA の 1996 年に提案されたガイドラインによると、経口暴露において抱水クロラールにはヒトの発がん性の示唆的な証拠がある (shows suggestive evidence of human carcinogenicity) が、実際のヒトでの発がんに関するデータはないとしている。

5 . 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003⁶⁰)

マウスを用いた 90 日間の飲水投与試験 (Sanders et al., 1982⁴⁴) において、肝臓への影響が認められたことから、LOAEL は 16 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 3000(種差及び個体差に対して 100、短期の試験であること及び LOAEL を用いること

について 30)とし、TDI は 0.0053 mg/kg 体重/日とされている。

(平成 10 年の検討時には、)新たな毒性知見として、ラットの 90 日間の飲水投与試験 (Daniel et al., 1992¹⁰) による一般毒性の NOAEL 96mg/kg 体重/日が報告されているが、より安全側での評価となる上述の評価を継続した。

(平成 10 年以降の知見として) ラットに抱水クロラールを、雄で用量 0, 0.02, 0.19, 1.89, 19.76 mg/kg 体重/日、雌で用量 0, 0.03, 0.24, 2.53, 23.57 mg/kg 体重/日を 13 週間、飲水で投与した研究が報告されている (Poon et al., 2002^{39a})。この研究では、最高用量での雌雄におけるアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の抑制とアニリン水酸化酵素の増加、最高用量での雄のミエリン鞘の軽度の空胞化に基づき、抱水クロラールの飲水中無影響量 (NOEL) は、雄で 1.89 mg/kg 体重/日、雌で 2.53 mg/kg 体重/日であるとされている。この NOEL は、Daniel ら (1992¹⁰) による試験の NOAEL よりも低いものである。しかし、雄の高用量群だけに認められたミエリン鞘の軽度の空胞化は最小の変化であるとともに、他の神経系や脳内アミン濃度への影響は認められていない。また、ALDH の抑制は高用量暴露により蓄積した抱水クロラールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるものと考えられ、飲料水中の抱水クロラール濃度のような低濃度暴露における有害影響に対する所見としては疑問が残るとして、評価値算定の基となる適切な NOAEL は求められないと考えられる、とした。

平成 10 年専門委員会における評価に従い、TDI 0.0053 mg/kg 体重/日から得られた評価値 : 0.03 mg/L (1 日 2L 水摂取、体重 50kg、寄与率 20%) を維持することが適切である。ただし、短期毒性試験に基づくものであるなどにより TDI を算出する際の不確実係数が大きいため、毒性評価は暫定的なものである、とした。

・ 食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン (第 2 版、第 3 版) WHO/IPCS 及び我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。評価に供したデータは、ヒトへの健康影響として、治療薬としての報告があり、実験動物試験として、急性毒性試験 (ラット、マウス) 短期毒性試験 (ラット、マウス) 長期毒性試験 (マウス) 生殖・発生毒性試験 (マウス) 遺伝毒性試験、発がん性試験 (ラット、マウス) 等であ

る。各試験における NOAEL 等を表 3 に示した。

1. 有害性の評価

(1) 有害性の確認

1) ヒトへの影響

抱水クロラールの経口摂取による主な影響は中枢神経系の抑制であり、そのために治療用薬剤として使用されるようになった。催眠剤としての投与量は、一般に 500 ~ 1,000 mg である。日本薬局方によると、けいれん重積状態における小児に対して、通常 30 ~ 50 mg/kg を微温湯に溶かして注腸する。

抱水クロラールのヒトに対する最も重要な急性毒性影響は心不整脈である。子供では 96 mg/kg 以上の投与により、全ての報告で不整脈が認められている。また、抱水クロラールを投与された新生児に関する研究で、過直接ビリルビン血症の発生が高いことが示されている。この症状は急性投与よりも連続投与に関係しており、抱水クロラールの長期的使用は、過ビリルビン血症の原因となる。新生児は過ビリルビン血症に対して一般に感受性が高いと考えられるため、この影響は成人ではあまりないと考えられる。

その他の影響として、抱水クロラールの高用量の経口摂取により肝障害の誘発が報告されている。ヒトで肝障害が生じるのは非常に高濃度になった場合であると考えられる。また、比較的稀ではあるが、固定型皮膚発疹についての報告例がある。

2) 実験動物等への影響

急性毒性試験

現時点で入手可能な知見から、抱水クロラールのマウスにおける経口 LD₅₀ は雄 1,442 mg/kg 体重、雌 1,265mg/kg 体重である。ラットはマウスよりも感受性が高く、経口 LD₅₀ は、新生児ラットでは 285 mg/kg 体重、成熟ラットでは 479 mg/kg 体重である。

短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、90 日間の飲水投与で得られた肝毒性と血清中酵素の変化をエンドポイントとした 48 mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの NOAEL は、14 日間の経口投与で得られた肝重量増加をエンドポイントとし、14.4mg/kg 体重/日と判断できる。また、マウスの LOAEL としては、我が国の水質基準

見直しの際の評価でTDI設定の根拠としているマウスの90日間の飲水投与で得られた肝臓への影響をエンドポイントとし、LOAEL 16mg/kg 体重/日と判断できる。

なお、ラットのNOAELとして13週間の飲水投与で得られた雄の視神経のミエリン鞘への影響をエンドポイントとして採用しなかったことについては、(2)用量反応評価で述べるとおりである。

長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、マウスのLOAELは、104週間の飲水投与で得られた肝への影響をエンドポイントとし、166mg/kg 体重/日と判断できる。

生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、マウスのNOAELは、交配3週間前から離乳までの飲水投与で得られた神経発達毒性をエンドポイントとし、21.3mg/kg 体重/日と判断できる。

遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、抱水クロラールは、*in vitro*での異数性を含む染色体異常誘発性がある。微生物に対する遺伝子突然変異誘発性については陽性の報告があるが、高純度品を用いたGLP対応試験では陰性である。*in vivo*でのマウス骨髄細胞、及び精子細胞を用いた小核試験において陽性の報告がある。マウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験では陰性であった。また、高純度品を使用したGLP対応のマウス骨髄細胞の小核試験ならびにラット骨髄細胞の染色体異常試験ではいずれも陰性であった。以上のことから、遺伝毒性について、構造的染色体異常の誘発性はないと考えられるが、異数性に起因する小核の誘発性については断定できない。また、WHO/IPCSでは、抱水クロラールの遺伝毒性(突然変異、染色体の異数性及び構造異常)を誘発しうるが、その強さは非常に弱いと結論している。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、抱水クロラールは、雄マウスに肝細胞がんを誘発する。マウスの発がんに関するLOAELは、2年間飲水投与試験において、肝腺腫の発生頻度と発生数の増加をエンドポイントとし、13.5mg/kg 体重/日と判断できる。また、IARCでは、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)に分類されている。

以上のことから、現時点においては、抱水クロラールによるマウスの発がん性が遺伝毒性を介したものであるかどうかは判断できない。

(2) 用量反応評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(第2版)及び我が国の水質基準等の評価においては、マウスを用いた90日間の飲水投与試験における肝臓への影響(Sanders et al. 1982⁴⁴)からのLOAEL16mg/kg体重/日をもって当該物質の評価の根拠とされていたが、WHO 飲料水水質ガイドライン(第3版)においては、マウスを用いた2年間の飲水投与試験における肝臓への影響からのLOAEL:13.5mg/kg体重/日を評価の根拠(George et al., 2000¹⁴)としている。より低い用量である13.5mg/kg体重/日が、TDI設定に相当であると判断した。

また、13週間の飲水投与試験において、より低い用量で雄ラットに認められた視神経のミエリン鞘への影響(Poon et al., 2002^{39a})が報告されているが、神経組織は特に不適切な標本固定の影響を受け易く、細胞の空胞化は、最も一般的な病理組織上のアーティファクトの一つであるとPoonらは、述べていることから、結果の信頼性に疑問が残るため、WHO第3版と同様に、この所見に基づきTDIを設定することは、不適切であると判断した。

(3) TDIの設定

LOAEL 13.5 mg/kg 体重/日

(根拠)雄マウスを用いた2年間の飲水投与試験における肝腺腫の発生頻度と発生数の増加

不確実係数として、3000

(種差、個体差各々:10、NOAELの代わりにLOAEL使用:10、毒性の重篤性:3)

以上を適用して、TDIは、4.5 µg/kg 体重/日

毒性の重篤性:TDI設定の根拠とした雄マウス2年間飲水投与試験は、LOAELのエンドポイントが肝腺腫であることから、発がん性を考慮して不確実係数を採用している。

2. 暴露状況

抱水クロラールの暴露は、塩素処理による副生成物としてである。

平成16年水質管理目標設定項目等基準化検討調査における抱水クロラールの水道水の検出状況(表5)は、原水において、最高検出値は水道法の水質管理目標値(0.03

mg/L) の 20 超過 ~ 30%以下であったが、大部分は水質管理目標値の 10%以下 (230/235 地点) であった。一方、浄水においては、最高検出値は水質管理目標値の 100%超過 (3/1,169 地点) であったが、大部分 (調査地点の 90%) は水質管理目標値の 20%以下 (1,094/1,169 地点) であった。

水道法水質管理目標値の 20%である濃度 0.006 mg/L の水を体重 53.3kg^{*}の人が 1 日あたり 2L 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.23 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は TDI 4.5 µg/kg 体重/日の 20 分の 1 である。

. まとめ

物質名：抱水クロラール

耐容一日摂取量 (暫定値) 4.5 µg/kg 体重/日

(根拠) 雄マウスを用いた 2 年間の飲水投与試験 (George et al., 2000¹⁴) における肝腺腫の発生頻度と発生数の増加

LOAEL 13.5 mg/kg 体重/日

不確実係数 3000

^{*}国民栄養の現状 - 平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

表1 抱水クロラール *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (WHO EHC 2005⁶¹等)

| 試験系 | 指標 | 代謝活性化 | | 著者 |
|---|------------------------------|-------|-------|--|
| | | 有 | 無 | |
| サルモネラ菌 TA100 | 遺伝子突然変異 | + | + | Waskell et al.1978, Bignami et al.1980, Haworth et al.1983 |
| サルモネラ菌 TA100 | 遺伝子突然変異 (fluctuation 法) | - | + | Giller et al.1995 |
| サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | 遺伝子突然変異 | - | - | Leuschner and Leuschner et al.1991 |
| <i>Streptomyces coelicolor</i> | 遺伝子突然変異 | | - | Bignami et al.1980 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | 遺伝子突然変異 | | + | |
| マウスリンフォーマ細胞 Tk 遺伝子 | 遺伝子突然変異 | | (+) | Harrington-Brock et al.1998 |
| チャニーズハムスター胚 二倍体細胞 | 異数性、染色体異常 | | + | Furnus et al.1990, Natarajan 1993 |
| ヒト末梢血リンパ球 | 異数性 | | + | Vagnarelli et al.1990, Sbrana et al.1993 |
| 酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 遺伝子変換 | + | - | Bronzetti et al.1984 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | 有糸分裂組換え | | + | Crebelli et al. 1985 |
| 酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | 染色体不分離 | | + | Sora & Carbone 1987 |

+ : 陽性 , (+) : 弱い陽性 , - : 陰性

表2 抱水クロラール *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (WHO EHC 2005⁶¹等)

| 試験系 | 指標 | 結果 | 著者 |
|---------|------------|----|---|
| マウス骨髄細胞 | 小核 | - | Leuschner and Leuschner et al.1991 |
| ラット骨髄細胞 | 染色体異常 | - | |
| マウス骨髄細胞 | 小核 | + | Russo et al.1992 |
| | 染色体異常 | - | Xu & Adler 1990 |
| マウス卵母細胞 | 異数性 | - | Mailhes et al.1993 |
| マウス精子細胞 | 小核(染色体不分離) | + | Russo & Levis 1992 Allen et al. 1994 Nutley et al. 1996 |

+ : 陽性, - : 陰性

表3 WHO等による抱水クロラールのTDIリスク評価

| | 根拠 | NOAEL (mg/kg 体重/日) | LOAEL | 不確実係数 | TDI (µg/kg 体重/日) |
|----------|--|-----------------------|-------|---|---------------------|
| WHO/DWGL | | | | | |
| 第2版 | マウスの90日間の飲 水投与試験 肝臓への影響 (Sanders et al. 1982 ⁴⁴) | - | 16 | 10000 10(種差)×10(個 体差)×10(試験期間が 短い)×10(NOAELで なくLOAEL使用) | 1.6 |
| 第3版 | 雄マウスの生涯飲水 投与試験 肝臓への影響 (George et al. 2000 ¹⁴) | - | 13.5 | 3000 10(種差)×10(個 体差)×10〔(NOAEL でなくLOAEL使用) ×3〔発がんを考慮〕 | 4.5 |
| EPA/IRIS | ヒトにおける中枢神 経系機能低下及び消 化管への刺激 (Goodman & Gilman 1985) | - | 10.7 | 100 10(個体差)×10 〔NOAELでなくLOAEL 使用〕 | 100 |
| 水道水 | マウスの90日間飲水 投与試験 肝臓影響 (Sanders et al. 1982 ⁴⁴) | - | 16 | 3000 10(種差)×10(個 体差)×10(試験期間 が短い)×3(NOAEL でなくLOAEL使用) | 5.3 |

表 4 各試験における NOAEL 等

| 番号 | 動物種・ 系統・性・ 動物数/群 | 試験種 | エンドポイント | NOAEL mg/kg 体重/日 | LOAEL mg/kg 体重 /日 | 備考 |
|----|-----------------------------------|--------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|
| | ヒト | 1 日 3 回 服用 | 中枢神経系抑制、消化管の 刺激 | - | 10.7 | 不确实係 数 100 と して、EPA で採用。 |
| 短 | ラット SD 雄雌 10 | 13 週間 飲水投与 | 視神経のミリン鞘に軽度の空 胞化(雄 200ppm)、肝アルブ ミン脱水酵素の低下(雌雄 200ppm) | NOEL : 20ppm 雄:1.89 (A) 雌:2.53(A) | 200ppm 雄: 19.76 雌: 23.57 | |
| | ラット | 90 日間 飲水投与 | 肝細胞壊死(雄 1,200mg/L =96mg/kg 体重/日-)、 非用量依存的な血清中酵素 値の変化 | 96(A) 48(W) | 96(W) | |
| | マウス CD-1 雄 60-68 | 14 日間 強制経口 投与 | 絶対及び相対肝重量増加 (144) | 14.4(W) | 144(W) | |
| | マウス CD-1 雌雄 140 | 90 日間 飲水投与 | 肝腫大(雄 70mg/L-)、LDH, AST の上昇(雄 700mg/L)、肝 マイクロソームパラメータの変化(雌 700mg/L) | 16(E) | 70mg/L= 16 (A) 160(E) | WHO 第 2 版、水道 水採用。 不确实係 数相違。 |
| 長 | マウス B6C3F ₁ 雄 40 | 104 週間 飲水投与 | 肝細胞の壊死、炎症及び細 胞肥大、肝臓の絶対・相対 重量の増加 | | 1g/L= 166 (E) | |
| 生 | マウス CD-1 雌 | 交配 3 週 間前から 離乳まで 飲水投与 | 外表奇形、妊娠期間、出生児 数、児の体重、死産児数、神 経行動試験に影響なし。受 動的回避学習試験において 記憶力の低下(600mg/L) | 神経発達毒 性に関して 60mg/L 21.3 (W) | 600mg/L 204.8 | |

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO E：EPA 無印：WG

表5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査（原水・浄水）での検出状況⁶²

| 年度 | 浄水 / 原水の別 | 水源種別 | 測定地点数 | 目標値に対する度数分布表（上段：% 下段：mg/L） | | | | | | | | | | |
|-----|-----------|--------|-------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------|
| | | | | 10%以下 | 10%超過 20%以下 | 20%超過 30%以下 | 30%超過 40%以下 | 40%超過 50%以下 | 50%超過 60%以下 | 60%超過 70%以下 | 70%超過 80%以下 | 80%超過 90%以下 | 90%超過 100%以下 | 100%超過 |
| | | | | ~ 0.003 | ~ 0.006 | ~ 0.009 | ~ 0.012 | ~ 0.015 | ~ 0.018 | ~ 0.021 | ~ 0.024 | ~ 0.027 | ~ 0.030 | 0.031 ~ |
| H16 | 原水 | 全体 | 235 | 230 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 表流水 | 107 | 103 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ダム、湖沼水 | 21 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 地下水 | 105 | 104 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浄水 | 全体 | 1169 | 959 | 135 | 43 | 16 | 6 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| | | 表流水 | 413 | 290 | 80 | 26 | 10 | 1 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | ダム、湖沼水 | 126 | 77 | 31 | 10 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 地下水 | 609 | 579 | 18 | 6 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | その他 | 21 | 13 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

本評価書中で使用した略号については次にならった

| | |
|--------------------|---|
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ |
| AP、ALP | アルカリフォスファターゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ |
| AUC | 血中薬物濃度 - 時間曲線下面積 |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| BMDL ₁₀ | 10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値 |
| CHL | チャイニーズハムスター肺由来細胞株 |
| CHO | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 |
| C _{max} | 最高血(漿)中濃度 |
| CPK | クレアチンフォスフォキナーゼ |
| CYP | シトクロム P 4 5 0 |
| GSH | グルタチオン |
| -GTP | ーグルタミルトランスぺプチダーゼ |
| Hb | ヘモグロビン(血色素) |
| Ht | ヘマトクリット |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| LOEL | 最小作用量 |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| MLA | マウスリンフォーマ試験 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| NOEL | 無作用量 |
| OCT | オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TBIL | 総ビリルビン |
| TDI | 耐容一日摂取量 |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高血(漿)中濃度到達時間 |

参考文献

- 1 E216-11 Adler ID. 1993. Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study. *Mutation Research*, 287(1): 131-137.
- 2 E216-19 Allen JW, Collins BW, Evansky PA. 1994. Spermatid micronucleus analyses of trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice. *Mutation Research*, 323(1-2): 81-88.
- 3 E216-20 Almeyda J and Levantine A . 1972. Cutaneous reactions to barbiturates, chloral hydrate and its derivatives. *The British Journal of Dermatology*, 86: 313-316.
- 4 E216-53 Bignami M, Conti G, Conti L et al. 1980. Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chemico-Biological Interactions*, 30: 9-23.
- 5 E216-66 Bronzetti G, Galli A, Corsi C et al. 1984. Genetic and biochemical investigation on chloral hydrate in vitro and in vivo. *Mutation Research*, 141: 19-22.
- 6 44W2-8 Butler TC. 1948. The metabolic fate of chloral hydrate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 92:49-58.
- 7 E216-146 Crebelli R, Conti G, Conti L et al. 1985 Mutagenicity of trichloroethylene, trichloroethanol and chloral hydrate in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Research*, 155: 105-111.
- 9 E216-160 Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA et al. 1992a. Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in male B6C3F₁ mouse. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19: 159-168.
- 10 E216-161 Daniel FB, Robinson M, Stober JA et al. 1992b. Ninety-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 15: 217-232.
- 11 E216-196 Farber B and Abramow A. 1985. Acute laryngeal edema due to chloral hydrate. *Israel Journal of Medical Sciences*, 21: 858-859.
- 12 E216-201 Ferguson LR, Morcombe P, Triggs CN. 1993. The size of cytokinesis-blocked micronuclei in human peripheral blood lymphocytes as a measure of aneuploidy induction by Set A compounds in the EEC trial. *Mutation Research*, 287(1): 101-112.
- 13 E216-219 Furnus CC, Ulrich MA, Terreros MC et al. 1990. The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis*, 5: 323-326.
- 14 E216-225a George MH, Kilburn S, Moore T et al. 2000. The carcinogenicity of chloral hydrate administered in the drinking water to the male B6C3F₁ mouse and F344/N rat. *Toxicologic Pathology*, 28(4):610-8.
- 15 E216-226 Gessner PK and Cabana BE. 1970. A study of the interaction of the hypnotic effects and of the toxic effects of chloral hydrate and ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 174: 247-259.
- 16 E216-227 Giller S, Le Curieux F, Gauthier L et al. 1995. Genotoxicity assay of chloral hydrate and chloropicrine. *Mutation Research*, 348: 147-152.
- 17 E216-230 Gilman AG, Rall TW, Neis AS et al. 1991. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York, Pergamon Press, pp 364-365.

- 17a ^{44W2-10} Goldenthal EI. A compilation of LD50 values in newborn and adult animals. 1971. *Toxicology and applied pharmacology*, 18:185-207.
- 18 ^{44I-17} Goodman LS and Gilman A. 1985. *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. New York: The Macmillan Co.
- 19 ^{E216-266} Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM. 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products: di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK+/-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutation Research*, 413: 265-276.
- 20 ^{E216-273a} Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K et al. 1983. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5: Suppl 1: 1-142.
- 21 ^{E216-288} Hirsch IA and Zauder HL. 1986. Chloral hydrate: A potential cause of arrhythmias. *Anesthesia and Analgesia*, 65: 691-692.
- 23 ^{E216-306} IARC (International Agency for Research on Cancer) 1995. Chloral and chloral hydrate. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 63:245-269.
- 24 IRIS. 2000. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, Chloral hydrate (CASRN 302-17-0). <http://www.epa.gov/iris/subst/0304.htm>, Toxicological Review of Chloral hydrate. (EPA/635/R-00/006)
- 24a Kallman MJ, Kaempff GL, Balster RL. Behavioral toxicity of chloral in mice: an approach to evaluation. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 1984,6: 137-146.
- 25 ^{E216-336} Kaplan HL, Forney RB, Hughes FW et al. 1967. Chloral hydrate and alcohol metabolism in human subjects. *Journal of Forensic Sciences*, 12: 295-304.
- 25a ^{E216-343} Kawamoto T, Hobara T, Kobayashi H. et al. 1987. The metabolic ratio as a function of chloral hydrate dose and intracellular redox as a function of chloral hydrate dose and intracellular redox state in the perfused rat liver. *Pharmacology & Toxicology*, 60: 325-329.
- 26 ^{E216-346} Keller DA and Heck HD. 1988. Mechanistic studies on chloral toxicity: relationship to trichloroethylene carcinogenesis. *Toxicology Letters*, 42: 183-191.
- 29 ^{E216-405} Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL et al. 1990. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics*, 86: 277-281.
- 29a ^{44N-S17} Leuschner J and Beuscher N. 1998. Studies on the mutagenic and carcinogenic potential of chloral hydrate. *Arzneimittelforschung*, 48(10): 961-968.
- 30 Leuschner J & Leuschner F. 1991. Evaluation of the mutagenicity of chloral hydrate in vitro and in vivo. *Drug Res*, 41: 1101-1103
- 31 ^{E216-455} Lynch AM and Parry JM. 1993. The cytochalasin-B micronucleus/kinetochore assay in vitro: Studies with 10 suspected aneugens. *Mutation Research*, 287(1): 71-86.
- 32 ^{E216-465} Mailhes JB, Aardema MJ, Marchetti F. 1993. Investigation of aneuploidy induction in mouse oocytes following exposure to vinblastine-sulfate, pyrimethamine, diethylstilbestrol, or chloral hydrate. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 22(2): 107-114.
- 33 ^{44W2-7} Marshall EK & Owens AH. 1954. Absorption, excretion and metabolic fate of

- chloral hydrate and trichloroethanol. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 95:1-18.
- 34 E216-493 Miller LH, Brownstein MH, Hyman AB. 1966. Fixed eruption due to chloral hydrate. Archives of Dermatology, 94: 60-61.
- 35 E216-527 Natarajan AT, Duivenvoorden WC, Meijers M et al. 1993. Induction of mitotic aneuploidy using Chinese hamster primary embryonic cells: Test results of 10 chemicals. Mutation Research, 287(1): 47-56.
- 36 E216-539 Nordenberg A, Delisle G, Izukawa T. 1971. Cardiac arrhythmia in a child due to chloral hydrate ingestion. Pediatrics, 47: 134-135.
- 37 E216-544a NTP. 2000a. Toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate in B6C3F₁ mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-TR-502).
- 38 E216-544b NTP. 2000b. Toxicology and carcinogenesis studies of chloral hydrate (ad libitum and dietary controlled) in male B6C3F₁ mice (gavage study). Research Triangle Park, North Carolina, US department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP-TR-503).
- 39 E216-548 Nutley EV, Tcheong AC, Allen JW et al. 1996. Micronuclei induced in round spermatids of mice after stem-cell treatment with chloral hydrate: Evaluations with centromeric DNA probes and kinetochore antibodies. Environmental and Molecular Mutagenesis, 28(2): 80-89.
- 39a 44W3draft-1 Poon R, Nakai J, Yagminas A et al. 2002. Subchronic toxicity of chloral hydrate on rats: a drinking water study. Journal of Applied Toxicology, 22(4): 227-36.
- 40 E216-602 Rijhsinghani KS, Abrahams C, Swerdlow MA et al. 1986. Induction of neoplastic lesions in the livers of C57BL × C3HF₁ mice by chloral hydrate. Cancer Detection and Prevention, 9: 279-288.
- 41 E216-617 Russo A and Levis AG .1992. Detection of aneuploidy in male germ cells of mice by means of a meiotic micronucleus assay. Mutation Research, 281(3): 187-191.
- 43 E216-619 Russo A, Stocco A, Majone F. 1992. Identification of kinetochore-containing (CREST+) micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes. Mutagenesis, 5(3): 195-197.
- 44 E216-628, 44W2-9 Sanders VM, Kauffmann BM, White KL et al. 1982. Toxicology of chloral hydrate in the mouse. Environmental Health Perspectives, 44: 137-146.
- 45 E216-632 Sbrana I, Di Sibio A, Lomi A et al. 1993. C-mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes: 10 known or suspected spindle poisons. Mutation Research. 287(1): 57-70.
- 47 E216-643 Sellers EM, Lang M, Koch-Weser J et al. 1972. Interaction of chloral hydrate and ethanol in man: I. Metabolism. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 13: 37-49.
- 48 E216-659 Silver W and Stier M .1971. Cardiac arrhythmias from chloralhydrate. Pediatrics, 48(2): 332-333.
- 49 E216-680 Sora S and Carbone MJ. 1987. Chloral hydrate, methylmercury hydroxide and ethidium bromide affect chromosomal segregation during meiosis of *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research, 190: 13-17.
- 49a E216-696 Stenner RD, Merdink JL, Templin MV et al. 1996. Enterohepatic recirculation of trichloroethanol glucuronide as a significant source of trichloroacetic acid in the

- metabolism of trichloroethylene. *Drug Metabolism and Disposition*, 25: 529-535.
- 50 E216-753 Vagnarelli P, De Sario A, De Carli L. 1990. Aneuploidy induced by chloral hydrate detected in b human lymphocytes with Y97 probe. *Mutagenesis*, 5: 591-592.
- 51 E216-757 van Heijst AN, Zimmerman AN, Pikaar SA. 1977. [Chloral hydrate - the forgotten poison.] *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 121(40): 1537-1539 (in Dutch).
- 52 E216-764 Vesselinovich SD, Rao KV, Mihailovich N et al. 1974. Development of broad spectrum of tumors by ethylnitrosourea in mice and the modifying role of age, sex and strain. *Cancer Research*, 34: 2530-2538.
- 53 E216-772 Warr TJ, Parry EM, Parry JM. 1993. A comparison of two in vivo mammalian cell cytogenetic assays for the detection of mitotic aneuploidy using 10 known or suspected aneugens. *Mutation Research*, 287(1): 29-46.
- 54 E216-774 Waskell L. 1978. A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutation Research*, 57: 141-153.
- 55 WHO 1996. Guidelines for drinking water quality, second edition
- 56 WHO 2003. Guidelines for drinking water quality, third edition, draft guidelines. Chapter 8: Chemical aspects. Chloral hydrate (trichloroacetaldehyde).
- 56a WHO 2005. Guidelines for drinking water quality, third edition. Chloral hydrate (trichloroacetaldehyde).
- 59 E216-802 Xu W and Adler ID. 1990. Clastogenic effects of known and suspect spindle poisons studied by chromosome analysis in mouse bone marrow cells. *Mutagenesis*, 5(4): 371-374.
- 60 厚生労働省 2003. 水質基準の見直しに係る検討対象項目(化学物質)根拠資料(抜粋)
- 61 WHO/IPCS(2000) Environmental Health Criteria (EHC) Monographs. DISINFECTANTS AND DISINFECTANT BY-PRODUCTS, Environmental Health Criteria 216
- 62 厚生労働省 平成16年度水質管理目標設定項目等基準化検討調査

(概要版) 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 4 抱水クロラール (案)

1. ヒトへの影響

- (1) 経口摂取 主な影響は中枢神経系の抑制。催眠剤としての投与量は、一般に 500~1,000 mg。高用量摂取により肝障害が誘発されている報告がある。
- (2) 急性毒性 心不整脈、子供では 96 mg/kg 以上の投与により、全ての報告で不整脈が認められている。
- (3) 連続投与に関係し、新生児では、過直接ビリルビン血症の発生が高くなる。
- (4) ヒトへの発がんデータはない

2. 実験動物等への影響

- (1) 急性毒性試験 (経口 LD₅₀)
 - ・マウス (雄) 1,442 mg/kg 体重、(雌) 1,265 mg/kg 体重
 - ・ラット (新生児) 285 mg/kg 体重、(成熟) 479 mg/kg 体重
- (2) 短期毒性試験
 - ・ラット (13 週間、飲水投与) NOAEL : 48 mg/kg 体重/日 (肝毒性と血清中酵素値の変化)
 - ・マウス (14 日間、経口投与) NOAEL : 14.4mg/kg 体重/日 (肝重量増加)
また、(90 日間、経口投与) LOAEL : 16mg/kg 体重/日 (肝臓への影響)
- (3) 長期毒性試験
 - ・マウス (2 年間、飲水投与) LOAEL : 166mg/kg 体重/日 (肝への影響)
発がん性に関し、マウス (2 年間、飲水投与)
LOAEL : (肝腺腫の発生頻度と発生数の増加) 13.5mg/kg 体重/日
- (4) 生殖・発生毒性試験
 - ・マウス (交配 3 週間前~離乳、飲水投与) NOAEL : (神経発達毒性) 21.3mg/kg 体重/日
- (5) 遺伝毒性・発がん性試験
 - ・*in vitro* 試験 異数性を含む染色体異常誘発性がある。微生物に対する遺伝子突然変異誘発性については陽性の報告があるが、高純度品を用いた GLP 対応試験では陰性である。
 - ・*in vivo* 試験 マウス骨髄細胞及び精子細胞を用いた小核試験において陽性の報告がある。マウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験では陰性であった。また、高純度品を使用した GLP 対応のマウス骨髄細胞の小核試験ならびにラット骨髄細胞の染色体異常試験ではいずれも陰性であった。構造的染色体異常の誘発性はないと考えられるが、異数性に起因する小核の誘発性については断定できない。
 - ・WHO/IPCS では、遺伝毒性 (突然変異、染色体の異数性及び構造異常) を誘発しうるが、その強さは非常に弱いと結論している
 - ・発がん性に関して、マウス (雄) に肝細胞がんを誘発する
 - ・現時点においては、発がん性が遺伝毒性を介したものであるかどうかは判断できない

3. TDI の設定

- (1) LOAEL 13.5 mg/kg 体重/日
(根拠) 雄マウスを用いた 2 年間の飲水投与試験 (George et al. 2000¹⁴) における肝腺腫の発生頻度と発生数の増加
- (2) 不確実係数 3000 (種差、個体差、NOAEL でなく LOAEL 使用 : 各 10、毒性の重篤性 : 3)
- (3) TDI 4.5 µg/kg 体重/日
TDI 設定の根拠とした雄マウス 2 年間飲水投与試験は、LOAEL のエンドポイントが肝腺腫である

ことから、発がん性を考慮して不確実係数を採用している。

4. 参考 (国際機関等の評価)

| | 根拠論文、NOAEL | 不確実係数 | TDI |
|---|--|---|-------------------|
| 我が国の水質 基準見直し (2003) | マウス 90日間、飲水投与試験 肝臓影響 LOAEL 16 mg/kg 体重/日 (Sanders et al. 1982 ⁴⁴) | 3000 (種差、個体差、試験期間が短い:各 10、NOAEL でなく LOAEL 使用:3) | 5.3 μg/kg 体重/日 |
| WHO 第3版 (2005) | マウス 雄、生涯飲水投与試験 肝臓影響 LOAEL 13.5 mg/kg 体重/日 (George et al. 2000 ¹⁴) | 3000 (種差、個体差、NOAEL でなく LOAEL 使用:各 10、発がんを考慮:3) | 4.5 μg/kg 体重/日 |
| EPA/IRIS (2000) | ヒト 中枢神経系機能低下及び消化管 への刺激 LOAEL 10.7 mg/kg 体重/日 (Goodman & Gilman 1985) | 100 (個体差、NOAEL でなく LOAEL 使用 :各 10) | 100 μg/kg 体重/日 |
| IARC(1995) 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 EPA/IRIS(1996):経口曝露においてヒトの発がん性の示唆的な証拠がある | | | |