

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.1

No.16

クロロホルム

Chloroform

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-95

CAS 登録番号：67-66-3

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

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

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	11
6.2.1 微生物に対する毒性.....	11
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	19
7.3.3 感作性.....	20
7.3.4 反復投与毒性.....	20
7.3.5 生殖・発生毒性.....	35
7.3.6 遺伝毒性.....	39
7.3.7 発がん性.....	40
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	46
文 献.....	48
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	64
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	64

1. 化学物質の同定情報

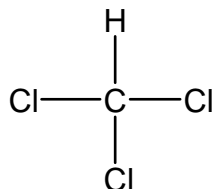
1.1 物質名 : クロロホルム

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-37

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-95

1.4 CAS登録番号 : 67-66-3

1.5 構造式



1.6 分子式 : CHCl_3

1.7 分子量 : 119.38

2. 一般情報

2.1 別名

トリクロロメタン、メチルトリクロリド

2.2 純度

99.9% (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

メタノール、アミン混合物 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

エタノール (0.5~1%)

(Merck, 2001)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物

薬事法：劇薬、指定医薬品

労働安全衛生法：第一種有機溶剤

水道法：水質基準値 0.06 mg/L

0.1 mg/L (総トリハロメタンとして)

海洋汚染防止法：有害液体物質 B 類

3. 物理化学的性状

外観	無色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融点	-63.5°C	(Merck, 2001)
沸点	61~62°C	(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	1.484 (20°C/20°C)	(Merck, 2001)
蒸気密度	4.12 (空気=1)	
蒸気圧	21.1 kPa (20°C)、32.6 kPa (30°C)	(Verschueren, 2001)
分配係数	オクタン-1/水分配係数 log Kow = 1.97 (測定値)、1.52 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	解離基なし	
スペクトル	主要マススペクトルフラグメント m/z 83 (基準ピーク=1.0)、85 (0.64)、47 (0.35)	(NIST, 1998)
吸脱着性	土壌吸着係数 Koc = 34 (測定値)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
溶解性	水：7.71 g/L (25°C)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒：自由に混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数	372 Pa·m ³ /mol (3.67×10 ⁻³ atm·m ³ /mol) (24°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2002)
換算係数	(気相、20°C) 1 ppm = 4.96 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.201 ppm	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

クロロホルムの1997年から2001年までの5年間の製造量と輸入量の合計数量は表4-1の通りである。(通商産業省, 1998, 2000a, 2000b; 経済産業省, 2002, 2003)。

表 4-1 クロロホルムの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造・輸入量	84,661	88,065	94,691	100,549	80,005

(通商産業省, 1998, 2000a,b, 経済産業省, 2002, 2003)

4.2 用途情報

クロロホルムの用途及びその使用割合は表4-2の通りである(製品評価技術基盤機構, 2002)。クロロホルムはほとんどがフルオロカーボンの原料として使用される。その他として試薬及

び抽出溶剤（農薬、医薬品）として使用されている。

表 4-2 クロロホルムの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
フルオロカーボン原料		98.4
試薬		0.6
抽出溶剤	農薬	0.4
	医薬品	0.3
その他		0.3
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2002)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、クロロホルムは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1,784 トン、公共用水域へ 174 トン排出され、廃棄物として 2,331 トン、下水道に 17 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 682 トン、非対象業種から 19 トン、家庭から 61 トン排出されたと推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、クロロホルムの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。また、水道の浄水処理過程で消毒用の塩素と有機物質が反応してクロロホルムが生成することが知られており、一部届出外対象業種からの排出として媒体別に推計されている (経済産業省, 環境省, 2003b)。

表 4-3 クロロホルムの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾			排出計 ⁴⁾	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
パルプ・紙・紙加工品製造業	931	99	0	0	1	-	-	-	1,029	39
化学工業	633	74	0	16	1,855	26	3	0	735	28
高等教育機関	10	0	0	<0.5	42	272	27	0	309	12
自然科学研究所	5	<0.5	0	<0.5	72	170	17	0	192	7

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ⁴⁾	割合 (%)
電気機械器具製造業	135	0	0	0	77	1	<0.5	0	136	5
食料品製造業	1	0	0	<0.5	1	108	11	0	119	5
その他 ²⁾	69	2	0	<0.5	285	43	5	0	119	5
塩素消毒による非意図的生成 ³⁾	-	-	-	-	-	3	1	0	4	0
合計 ⁴⁾	1,784	174	0	17	2,331	620	61	0	2,640	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

3) 一部裾切りとして推計されている。

4) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

-: 届出なし又は推計されていない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

なお、2001年のクロロホルムの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からクロロホルム製造段階におけるクロロホルムの排出量は、化学工業から大気へ 107 トン、水域へ 17 トンと推定され、使用する段階での排出量は大気へ 2,297 トン、水域へ 218 トンと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの排出量は主に使用する段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度 PRTR データに基づき、クロロホルムの非対象業種及び家庭からの排出量を表 4-4 に整理した。クロロホルムは、塩素消毒による非意図的生成として非対象業種の事業者から大気へ 14 トン、水域へ 5 トン、家庭から大気へ 46 トン、水域へ 15 トンの排出量があると推計されている。また、移動体からの排出について、クロロホルムは推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

表 4-4 クロロホルムの非対象業種及び家庭からの環境媒体別排出量 (トン/年)

	大気	水域	土壌
非対象業種	14	5	0
家庭	46	15	0
合計	61	20	0

(経済産業省, 環境省, 2003b)

4.3.2 その他の排出源

2001年度 PRTR データで推計対象としている以外のクロロホルムの排出源として、自動車等の排ガス及びトリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタンの分解が報告されている（IPCS,

1994)。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では入手できなかった。

4.4 排出経路の推定

クロロホルムは、大部分が合成原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、クロロホルムあるいはクロロホルムを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。

クロロホルムの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 2,465 トン、水域へ 255 トン排出されると推定した。但し、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クロロホルムと OH ラジカルとの反応速度定数が 1.03×10^{-13} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 3~5 か月と計算される。

b. オゾンとの反応性

クロロホルムとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クロロホルムと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 1.36×10^{-17} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC: AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³ (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.7~7 年と計算される。

d. 直接光分解性

クロロホルムは大気中で日光により徐々に分解されて、塩素、塩化水素、ホスゲン、四塩化炭素などを生じる (U.S. NLM: HSDB, 2002)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

クロロホルムには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

クロロホルムは揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件におい

て、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 5% であった (通商産業省, 1980)。

一方、クロロホルムは都市下水処理場の活性汚泥を馴化して植種源としたクローズドボトル試験では、5 mg/L の濃度で、7 日後には有機炭素が 100% 分解し、また土壌を用いた好気の実験では、100 mg/kg の濃度で、20°C における分解半減期は 4.1 日であったとの報告がある (Verschueren, 2001)。

また、クロロホルムは嫌気性条件下では、メタン発酵細菌を用いたクローズドボトル試験で、0.2 mg/L の濃度で 28 日後に 43% が消失したとの報告がある (Verschueren, 2001)。

以上から、クロロホルムは馴化を行った特定の好気的条件や嫌気的条件下で生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

クロロホルムは下水処理条件 (都市下水処理汚泥) で 73% が生分解され、大気へ 7% 移行するとの報告がある (Verschueren, 2001)。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのクロロホルムの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 1.3 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4.4 日間と推算される (Lyman et al., 1990)。

また、クロロホルムの土壌吸着係数 K_{oc} の値 34 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。なお、クロロホルムは対水溶解度が 7.71 g/L (25°C) で、蒸気圧は 21.1 kPa (25°C) と極めて大きく、ヘンリー定数も $372 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きい (3 章参照)。

以上及び 5.2.2 より、環境水中にクロロホルムが排出された場合は、生分解は期待できないが、高い揮発性のために速やかに大気に揮散すると考えられる。

5.4 生物濃縮性

クロロホルムは化学物質審査規制法のコイを用いた 6 週間の濃縮度試験で、水中濃度が $1 \mu\text{g/L}$ 及び $0.1 \mu\text{g/L}$ における濃縮倍率はそれぞれ 1.4~4.7 及び 4.1~13 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1980)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

クロロホルムの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

シュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間培養による毒性閾値 (EC_3) は 125 mg/L であったが、原生動物の鞭毛虫類では増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC_5) は 6,560 mg/L

超であった (Bringmann and Kuhn, 1980)。

表 6-1 クロロホルムの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾ 増殖阻害	125 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾ 増殖阻害	>6,560 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980

(n): 設定濃度、

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

クロロホルムの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水種としてはセネデスムスを用いた試験結果が報告されており、48時間EC₅₀ (生長阻害) は560 mg/Lであった (Kuhn and Pattard 1990)。クロレラ及びクラミドモナスでは短期間の試験が行われ、光合成阻害を指標とした3時間EC₅₀は、クロレラで406 mg/L、クラミドモナスで382 mg/Lであった。単子葉植物 (イボウキクサ及びコウキクサ) の生長阻害を指標とした7日間NOECは1000 mg/L超であったが、淡水種藻類に対するNOECに関する報告はなかった。

海水種としては、スケルトネマでの 5 日間 EC₅₀ (生長阻害) は 437~477 mg/L 及び NOEC は 216 mg/L であった (Cowgill et al., 1989)。

表 6-2 クロロホルムの藻類及び水生植物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	7 日間毒性閾値 ¹⁾ 生長阻害	1,100 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀ 生長阻害	225 560 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	19	3 時間 EC ₅₀ 光合成阻害 CO ₂ 吸収	406 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas angulosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水	19	3 時間 EC ₅₀ 光合成阻害 CO ₂ 吸収	382 (n)	
<i>Lemna gibba</i> (単子葉植物、イボウキクサ)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC 生長阻害	>1,000 (n)	Cowgill et al., 1991
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、コウキクサ)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC 生長阻害	>1,000 (n)	
海水					

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	U.S. EPA 止水 閉鎖系	19.9	5 日間 EC ₅₀ 5 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	437-477 216 (n)	Cowgill et al., 1989

(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 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

クロロホルムの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対するクロロホルムの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコの報告が複数あり、クロロホルムの揮発性を考慮して、試験を半止水あるいは止水の閉鎖系で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定し、その測定濃度で毒性値を示したものがある。オオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ は、29~78.9 mg/L の範囲であったが、輪虫類のツボワムシでは 1 時間 LC₅₀ は 2.4 mg/L であった (Snell et al., 1991)。

長期毒性としては、オオミジンコでの 16 日間繁殖試験の報告があり、NOEC は 15 mg/L (Hermens et al., 1985) であった。

海産種としては、甲殻類のピンクシュリンプとブラインシュリンプの報告がある。ブラインシュリンプでは 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 31.1~37.0 mg/L と報告されている (Foster and Tullis, 1985)。

表 6-3 クロロホルム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	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22 ±1	173	7.4- 9.4	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	29 29 (n)	LeBlanc, 1980
	4-6 日	止水 閉鎖系	23 ±2	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	78.9 (n)	Abernethy et al., 1986
	幼生	半止水	19	1 (mmol/L)	ND	16 日間 EC ₅₀ 16 日間 NOEC 繁殖	59.8 15 (a, n)	Hermens et al., 1985
	幼生	止水	20	157	8.0	48 時間 LC ₅₀	65.7 (n)	Gersich et al., 1986
<i>Brachionus calyciflorus</i> (輪虫類、 ツボワムシ)	幼生	止水	25	ND	8.0	1 時間 LC ₅₀	2.4 (n)	Snell et al., 1991
海水								
<i>Penaeus duorarum</i> (甲殻類、ピンク シュリンプ、クルマエビ 科)	35-50 mm	止水	20	塩分濃度: 20‰	8.0	72 時間 LC ₅₀	81.5 (n)	Bentley et al, 1979

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
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュルプ)	ふ化後 30 時間	止水 閉鎖系	19	海水濃度: 25% 50%	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	37.0 31.1 (n)	Foster & Tullis, 1985

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(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

6.1.4 魚類に対する毒性

クロロホルムの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ゼブラフィッシュ、グッピー、ブルーギル、オオクチバス、アメリカナマズ及びニジマスに関する急性毒性データがあり、48～96 時間 LC₅₀ は、18～171 mg/L の範囲にある。その中で最小の 96 時間 LC₅₀ は、ブルーギルとニジマスに対する 18 mg/L である (Anderson and Lusty, 1980)。

初期生活段階毒性試験としては、2 魚種について報告がある。ファットヘッドミノーの受精後 30 分以内の卵にクロロホルムを暴露し、ふ化後 4 日まで 9.5 日間 LC₅₀ は 58 mg/L 超であった (Black et al., 1982)。

ニジマスの受精 20 分後の受精卵から平均 23 日後のふ化、及びその 4 日後まで計 27 日間胚-幼生期における LC₅₀ について、異なる硬度 (約 50 及び約 210 mg CaCO₃/L) の希釈水を用いて調べられており、その結果、ふ化後 4 日間まで暴露した時の LC₅₀ は、それぞれ 2.03 mg/L 及び 1.24 mg/L であった (Birge et al., 1979)。このとき同時により低い値の LC₁ も算出されているが、OECD テストガイドライン 210 の魚類初期生活段階毒性試験 (1992) の有効性基準から判断すると、LC₁ 付近の濃度でのふ化後の死亡率はバラツキの範囲であること、対照区と有意な差もないなどからこの値を NOEC として評価に用いるのは適切ではない。

海水魚ではマコガレイ類の報告があり、96 時間 LC₅₀ は 28 mg/L であった (Pearson and McConnell, 1975)。

表 6-4 クロロホルム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>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	10-15 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	129 (n)	Mayes et al., 1983
	30-35 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	171 (n)	
	60-100 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	103 (n)	
	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	20.4 ±0.6	93.8	7.7	9.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	> 58 (m)	Black et al., 1982
<i>Brachydanio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	流水	20	3.6 mEq	8	48 時間 LC ₅₀	100 (n)	Slooff, 1979
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22	25	ND	14 日間 LC ₅₀	102 (n)	Konemann, 1981

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
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	16.2-17.1 cm	流水	25	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	18	Anderson & Lusty, 1980
<i>Micropterus Salmoides</i> (オオクチバス)	12.7-16.1 cm	流水	19	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	51	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	11.9-26.4 cm	流水	19	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	75	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9-11.5 cm	流水	13	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	18	Birge et al., 1979
	受精後 20 分 以内の卵	流水 閉鎖系	12.5- 14.5	48.8	7.3	27 日間 LC ₅₀ 27 日間 LC ₁ (ふ化 4 日目)	2.03 0.0062 (m)	
				210.2		27 日間 LC ₅₀ 27 日間 LC ₁ (ふ化 4 日目)	1.24 0.0049 (m)	
海水								
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、 カレイ科)	15-20 cm	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28 (n)	Pearson & McConnell, 1975

ND: データなし、(m): 測定濃度、(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) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、2) 種類は未確認

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

クロロホルムの両生類に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

胚-幼生段階の数種の両生類に 7~9.5 日間流水でクロロホルムを暴露した報告がある (Birge et al., 1980; Black et al., 1982)。トリゴエアマガエルは最も敏感な種であり、7.34 mg/L でふ化後 4 日までに全数死亡した。NOLC (no observed lethal concentration) は 0.009 mg/L であった。0.073 mg/L で 4%、0.69 mg/L で 10% の奇形の幼生が出現した。幼生のふ化率は、0.009 mg/L で 97%、7.34 mg/L で 4% に低下した。LC₅₀ は、ふ化時 0.76 mg/L であったが、4 日後には 0.27 mg/L に低下した。

ヒョウガエルは飼育水中濃度が 26.9 mg/L の試験でふ化幼生 (ふ化率 18%) のすべてに奇形が認められたが、他の種では催奇形性への影響は小さかった。

表 6-5 クロロホルムの両生類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験 方式	温度 (°C)	硬度 (CaCO ₃ mg/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Hyla crucifer</i> (トリゴエアマガエル)	受精後 2-6 時間 の卵	流水	20.5	107.5	7.6	7 日間 LC ₅₀ 7 日間 NOLC (ふ化 4 日目)	0.27 0.009 (m)	Birge et al., 1980
<i>Rana pipiens</i> (ヒョウガエル)	受精後 30 分以内 の卵	流水	20.4	107.9	7.5	9 日間 LC ₅₀ 9 日間 NOLC (ふ化 4 日目)	4.16 0.16 (m)	
<i>Rana palustris</i> (アメリカノサマガエル)	受精後 2-6 時間 の卵	流水	21.5	104.2	7.6	8 日間 LC ₅₀ 8 日間 NOLC (ふ化 4 日目)	20.55 0.33 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験 方式	温度 (°C)	硬度 (CaCO ₃ mg/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Bufo fowleri</i> (フウウヘキカ [®] エル)		流水	21.5	104.2	7.6	7日間 LC ₅₀ 7日間 NOLC (ふ化4日目)	35.14 0.33 (m)	
<i>Rana temporaria</i> (ヨーロッパアカカ [®] エル)	受精後 30分以内 の卵	流水	18.6 ±0.3	93.8	7.7	9日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	16.95 (m)	Black et al., 1982
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメカ [®] エル)		流水	18.6 ±0.3	93.8	7.7	6日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	> 68 (m)	
<i>Ambystoma gracile</i> (ノースウェスタンサンショウウ ウ)		流水	18.6 ±0.3	93.8	7.7	9.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	21.58 (m)	

NOLC: no observed lethal concentration、(m): 測定濃度

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロホルムの微生物(土壤中の細菌や菌類等)に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロホルムの植物に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロホルムの動物に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響(まとめ)

クロロホルムの環境中の生物に対する影響については、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生(成)長阻害、繁殖などを指標にして検討されている。

クロロホルムは揮発性が高いことから、信頼できるデータは試験を流水、閉鎖系の半止水又は止水方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定したものである。

藻類の生長阻害試験では、セネデスムスやスケルトネマなどを用いた試験報告があり、3時間~5日間 EC₅₀(生長阻害)は437~560 mg/Lの範囲であった。これらの値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期的な毒性指標としての生長阻害に関する最小の5日間 NOECは、スケルトネマでの216 mg/Lであった。

無脊椎動物に対する急性毒性データとして、甲殻類の48時間 LC₅₀で29~78.9 mg/Lの範囲であり、この値はGHS急性毒性有害性区分 IIIに相当し、有害性を示す。長期毒性としては、オオミジンコの16日間繁殖試験でのNOECが15 mg/Lの報告がある。輪虫類のツボワムシで1時間 LC₅₀が2.4 mg/Lであったが、より長期の試験でこの種へのクロロホルムの影響は不明である。

魚類の急性毒性データとして、96時間 LC₅₀は18~171 mg/Lの範囲にあった。その中で最小の96時間 LC₅₀は、ブルーギルとニジマスに対する18 mg/Lであり、この値はGHS急性毒性有

害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性の報告は少なく、信頼できる最小値はニジマスの受精卵からふ化後 4 日目までの初期生活段階毒性試験での 27 日間 LC₅₀ が 1.24 mg/L であった。

両生類ではトリゴエアマガエルが最も感受性が高く、受精 2～6 時間後からふ化後 4 日までの初期生活段階で 7 日間 NOLC は 0.009 mg/L であった。

海産生物種に対する影響は、データが少なく明確でないが、藻類、甲殻類及び魚類への影響は淡水種と同程度と推察される。

以上の結果から、クロロホルムの水生生物に対する影響は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるニジマスに対する 27 日間 LC₅₀ の 1.24 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

ヒトや動物ではクロロホルムは酸化的及び還元的生体内変化を受け、シトクロム P450 に依存する経路で代謝される。

クロロホルムはシトクロム P450 によって酸化され、トリクロロメタノールになる。トリクロロメタノール HOCCl₃ は反応中間体としてホスゲン CCl₂O を生成し、塩化水素を放出する (Mansuy et al., 1977)。ホスゲンは、水と反応して CO₂ と塩酸を生成し、クロロホルムの代謝物として CO₂ が生成される (Brown et al., 1974; Fry et al., 1972; IARC, 1999)。また、ホスゲンは細胞の巨大分子、例えば酵素、タンパク質、りん脂質の極性基等と反応して共有付加物を形成する (Uehleke and Werner, 1975)。

還元もシトクロム P450 によって触媒され、その主な代謝物はジクロロメチルラジカル CHCl₂ である (Tomasi et al., 1985)。このことは、ジクロロメチルラジカルがりん脂質の脂肪酸骨格と優先的に反応して共有結合付加物になる可能性を示唆している (De Biasi et al., 1992)。

クロロホルムの生体内変換の酸化と還元は、酸素とクロロホルム濃度、動物種、系統、酵素誘導、代謝部位を含むいくつかの要素に依存し、酸化的代謝は低濃度 (<0.1 mM) のクロロホルムで促進された (Testai et al., 1990, 1991)。その条件ではクロロホルムは、シトクロム P450 II E1 (CYP II E1) によっての酸化され (Brady et al., 1989; Guengerich et al., 1991)、クロロホルム代謝物は B6C3F₁ マウス、C57BL/6J マウスよりも Osborne-Mendel ラット、SD ラットの肝臓ミクロソームを含む培養混合物のタンパク質や脂質に強く共有結合した (Testai et al., 1991)。CYP II E1 はげっ歯類やヒトではクロロホルム代謝の主な酵素であり、このクロロホルムの酸化的経路は組織障害や細胞死に結びつく、高い組織反応性をもつホスゲン等を生成する (IARC, 1999)。

ラット、マウスでのクロロホルム生体内代謝は主に肝臓で行われるが、他の組織でも代謝活性化が行われる。マウスへの ¹⁴C-クロロホルムの経口投与後に、共有結合した放射能の最大濃度が肝臓で 6 時間後、腎臓では 12～24 時間後にみられた (Ilett et al., 1973)。

グルタチオン (GSH) はタンパク質と脂質へのクロロホルム代謝物の結合を制御する重要な因子である。フェノバルビタールで前処理した雄 SD ラットにクロロホルムを吸入暴露した結果、著しい肝細胞の小葉中心性壊死が肝臓のグルタチオン濃度の減少と共に生じた (Docks and Krishna, 1976)。

a. 吸収

雄 Wistar ラットに 75 mg/kg/日のクロロホルムを水又はコーン油で強制経口投与後、血液濃度のピークは両物質とも約 6 分後に血液中に観察された。血液濃度はコーン油より水で高かった (Withey et al., 1983)。コーン油又は水で強制経口投与した場合の吸収率定数は、それぞれ 0.6 h^{-1} 又は 5.0 h^{-1} であり、水はコーン油の 8 倍であった (Corley et al., 1990)。

溶媒による影響はラットでは少ないが、マウスでは肝臓や腎臓での濃度はコーン油より水溶液のほうが常に高かった (Dix et al., 1997)。

クロロホルム原液又は水溶液を雄 F344 ラットの皮膚に適用し、血中クロロホルム濃度を測定したところ、クロロホルム原液の場合 4 から 8 時間後の血中クロロホルム濃度は 51 mg/L のピークに達し、適用期間中ほぼ一定に維持された。クロロホルム水溶液の場合、血中クロロホルム濃度は約 2 時間後にピークに達した (Morgan et al., 1991)。ヘアレスラットの背部皮膚からのクロロホルムの吸収は非常に速く、その量は適用時間に依存し、また、速やかに血液から排泄された (Islam et al., 1999)。

ラットとマウスに同じ濃度でクロロホルムを吸入させた実験をもとに、生理学的ファーマコキネティクス・モデルを構築、解析した結果、マウスはラットよりも迅速にクロロホルムを吸収し、マウスの代謝速度の速さによるものであることが示された (Corley et al., 1990)。

ヒトボランティアの前腕に ^{14}C -クロロホルムの水溶液とエタノール水溶液を適用し、水溶媒からは 7.8%、エタノールでは 1.6%の吸収が認められた。吸収量の 95%が肺 (CO_2 として 88%) から排泄され、投与 15 分後から 2 時間後にまでにその最大ピークがみられた (Dick et al., 1995)。

b. 分布

雄マウスに 10 分間 ^{14}C -クロロホルムを吸入暴露し、全身ラジオオートグラフィーでクロロホルムの分布を調べた報告がある (Cohen and Hood, 1969)。組織/血液分布比率は、肝臓 6.76、脂肪 7.18、血液・脳・筋肉・肺・腎臓は 0.63~1.53 であった。脂肪は 15 分後にピークに達するが、肝臓は 120 分後まで増加し続ける。肝臓へのクロロホルム代謝物の蓄積を表わしていると考えられた。

妊娠 C57BL マウスへのクロロホルム吸入後あるいは新生児への注射後に組織結合した (不揮発性)放射能は、気道及び肝臓の小葉中心部で検出された。揮発性クロロホルムは、吸入後短時間で妊娠マウスの胚と胎児に移行し、不揮発性のクロロホルム代謝物は、時間とともに胎盤と胎児に蓄積した。特に妊娠中期の羊水に蓄積した (Danielsson et al., 1986)。

妊娠 17 日目の SD ラットにクロロホルムを 5 時間暴露したところ、胎児組織/母動物血液濃度比率は、0.316 であった (Withey and Karpinski, 1985)。

雌雄の CF/LP、CBA、C57 Black マウスに ^{14}C -クロロホルムの 60 mg/kg/日 を単回強制経口投

与した時、腎皮質での活性は雌より雄ではるかに強く、中でも CBA 系統の雄が腎臓での活性が最も強かった。肝臓でも性差がみられ、雌の方が強かった (Taylor et al., 1974)。

クロロホルムの代謝はラットよりマウスで速い。¹⁴C-クロロホルム代謝物の肝臓タンパク質及び腎臓タンパク質との *in vivo* での共有結合度は、Osborne-Mendel ラットより B6C3F₁ マウスで高く、マウスでより速く代謝されることを報告した (Corley et al., 1990)。更に、¹⁴C-クロロホルムが投与されたマウスの系統で、雌よりも雄の腎組織で活発な結合が生じた (Ilett et al., 1973; Taylor et al., 1974)。雄の DBA マウスは、雄の C57BL マウスより腎臓で 2 倍量の放射能を蓄積する。この系統差は中間型または多因子の遺伝性であった (Hill et al., 1975)。

クロロホルムの腎臓毒性に感受性の高い系統の雄マウスでは、クロロホルムの代謝物は腎臓組織においてより広範囲に結合した (Taylor et al., 1974)。

c. 排泄

マウス及びラットに 10~366 ppm 又は 93~1,041 ppm のクロロホルムをそれぞれ 6 時間吸入暴露し、48 時間後まで呼気、尿、糞等の [¹⁴C] の放射能を測定した。マウス、ラット共に未変化のクロロホルムとして呼気された [¹⁴C] は、クロロホルム濃度の増加と共に増加し、二酸化炭素が呼気の主な代謝物であった (Corley et al., 1990)。雄 SD ラットに 12、36mg/kg/日のクロロホルムを強制経口投与後、24 時間に投与量の 67~68% が二酸化炭素として呼気中に排泄され、5~12% が未変化体クロロホルムとして呼気中に排泄された (Reynolds et al., 1984)。

クロロホルムの排出には種差も認められた。60 mg/kg/日の [¹⁴C]-クロロホルムを投与した時、C57BL、CF/PL 及び CBA マウス、SD ラット及びリスザルのそれぞれで、85%、66% 及び 18% が [¹⁴C]-CO₂ として排出された (Brown et al., 1974)。

暴露後の最初の 1 時間で、体全体の 10% が肺から排泄されたという報告がある (Morgan et al., 1970)。

ヒトでは、オリーブ油にクロロホルム 0.5g を加えてカプセルに入れ、ボランティアに与えた時、経口投与量の 50.6% は二酸化炭素に代謝された (Fry et al., 1972)。またボランティアに 500 mg のクロロホルムを経口投与し、投与後 8 時間で CO₂ として投与量の 50%、未変化体クロロホルムとして 40% が排泄された。また呼気中クロロホルム量は個人の肥満度に依存して、18% から 66% の範囲であった。腎臓からはほとんど排泄されなかった (Fry et al., 1972)。

7.2 疫学調査及び事例

クロロホルムの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

ヒトでの中毒の報告があり、肝臓障害、黄疸等が認められている (Hakim et al., 1992; Rao et al., 1993; Schröder, 1965)。

職業的なクロロホルム中毒の事例として、クロロホルムを含むトローチ剤の製造工場では 3~10 年間クロロホルム蒸気に暴露された作業員が、倦怠、のどの渇き、胃腸痛、頻繁で痛みを伴う排尿、集中力の欠如、憂うつ及び被刺激性を訴えた事例 (Challen et al., 1958) 及び当初感染性の肝炎と診断されたが、職場の状況からクロロホルム暴露による肝臓障害による黄疸と診断された事例 (血中クロロホルム濃度、1.0~2.9 mg/L) (Phoon et al., 1975, 1983) 等がある。以上の

中毒事例はクロロホルムの肝臓毒性を示唆している。

水道水の消毒手段として塩素処理が広く行われており、クロロホルム等のトリハロメタン類が生成する。トリハロメタン類を含む飲料水による発がん性の有無について、現在までにコホート研究、症例対照調査が行われているが、ほとんどの調査でクロロホルム自体の濃度が測定されておらず、トリハロメタン類として調査した結果である。

1960年代から集中して調査が行われ、コホート調査として、塩素殺菌水の使用の有無、年齢、結婚歴等でがんの罹患率と死亡率を調整してリスク比を計算した結果、乳がんによる死亡だけが有意に増加した例 (Wilkins and Comstock, 1981)、結腸がん及びがんの総数に塩素添加での生成物によるリスクの増加が認められた例 (Doyle et al., 1997) がある。

症例・対照研究として、塩素添加水を長期間飲用している住民で食道、胃、大腸、直腸、肝臓腎臓、膵臓、膀胱のがんの増加が認められた例 (Alavanja et al., 1980)、直腸がんが有意に増加した例 (Gottlieb et al., 1981; Gottlieb and Carr, 1982; Hildesheim et al., 1998)、結腸のがん (オッズ比 1.5) 及び脳のがん (オッズ比 4.7) との関連が認められた例 (Kanarek and Young, 1982; Young et al., 1981)、膀胱がんのリスクが増加した例 (Cantor et al., 1987; McGeehin et al., 1993)、膀胱がん死亡患者を対象にして研究し、膀胱がんのオッズ比が増加した例 (Zierler et al., 1988)、男性に膀胱がんのリスクが増加した例 (Cantor et al., 1998) が報告された。この他、10 µg/L 以上のクロロホルム濃度の場所に居住していることと、胎児の子宮内成長遅延の関連を示唆した報告がある (Kramer et al., 1992)。

以上、主として膀胱、直腸、結腸等のがんと塩素殺菌水の飲用との関連が示唆されているが、いずれも性別での不一致、調査の信頼性、統計手法と外挿法、他の有害生成物のバイアス、飲料水以外の重要な要素の確認、クロロホルム濃度の確認ができない等の理由から、クロロホルムの発がんリスクの確実な証拠として評価されていない (IARC, 1999; IPCS, 1994, 2000a)。

表 7-1 クロロホルム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
ヒト	不明	5 mL(7.5 g) 30 mL(45 g) 180 mL(270 g)	感受性に相当な個人差。 クロロホルム 5mL(7.5 g)の経口投与で重症例、 180 mL(270 g)のクロロホルムで生存例あり。 成人平均致死量: 約 30 mL(45 g)	Gleason et al., 1969
白人女性 33 歳	経口	0.5ml 注射及び 翌朝カップ半分 飲む	初期に肝臓障害、その後回復。 血漿クロロホルム濃度は急激に低下。 (肝細胞壊死、肝臓機能及び肝臓細胞再生に関 係する血清バイオマーカーを連続測定)	Rao et al., 1993
白人男性 27 歳	経口	113.6 ml	意識不明で発見。鼾声呼吸、チアノーゼ、多汗 等を示す。 胃洗浄 11 時間後呼びかけに反応。 5 日目に危機的状態 その後回復。	Schröder, 1965
白人男性 19 歳	経口	不明	24~48 時間以内: 腎臓障害 2~5 日後: 肝臓障害 肝臓機能* 8 週後に正常。	Storms, 1973

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
16歳女性	経口	不明 (プラスチック腕輪の作製時使用するクロロホルム)	2時間後: 嘔吐を繰り返し、だらっとした状態で入院。 処置 6-7時間後: 回復 4日目: 全身的な毒性、肝臓の毒性の兆候なく退院。 7日後: 悪心、嘔吐、食欲不振、眼の黄変、微熱。臨床検査で、黄疸と肝肥大	Hakim et al., 1992
男性 21歳	静脈注射	7.4 g	肺の機能不全及び急性の出血 腎臓、心臓血管系、胃腸管は正常	Timms & Moser, 1975
トローチ剤製造工場 ほとんど女性、 17人	蒸気 8人 3-10年 蒸気 9人 10-24か月	375 - 1330 mg/m ³ 110 - 350 mg/m ³	倦怠、のどの渇き、胃腸痛、頻繁で痛みを伴う排尿、集中力の欠如、憂うつ及び被刺激性を認める 上記と同症状で程度は軽度	Challen et al., 1958
電気製品工場 男女 13人	10か月超	>400 ppm	毒性による黄疸 (13人) 血中濃度:1.0 - 2.9 mg/L (9人)	Phoon et al., 1975
電気製品工場 (性別不明、黄疸のため急性B型肝炎を疑われた工場作業員 18人)	暴露期間 4か月以内	14.4 - 33.3 ppm (80 - 160 mg/m ³)	HBs 抗原: 陰性 高濃度のクロロホルムの職業暴露が確定	Phoon et al., 1983
米国メリーランド州 ワシントン郡 25歳以上 白人男性 14,553人 白人女性 16,227人	塩素添加水	飲料水中濃度不明	1963年から1975年までのがんの罹患率と死亡率を調査。 相対リスクを計算 肝臓、腎臓、膀胱のがん: 有意な差なし 乳がんによる死亡: 有意	Wilkins & Comstock, 1981
米国アイオワ州, 55-69歳女性 28,237人 1986 - 1993年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	飲料水中のクロロホルムの濃度でいくつかのカテゴリーに分けて調査。 結腸がん及びがん総合計: リスクの増加	Doyle et al., 1997
米国ニューヨーク州 7郡 胃腸管と尿路がんで死亡した男性 1,851人、女性 1,595人 1968 - 1970年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	オッズ比の増加 女性: 胃がん 男性: 食道・胃・大腸・直腸・肝臓・腎臓・膵臓・膀胱がんでみられた。	Alavanja et al., 1980
米国南ルイジアナ州の 20郡 がんによる死亡 (直腸がん死 692人、結腸がん死 1167人) 1960 - 1975年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	直腸がん: オッズ比 2.07 (塩素添加表層水に強く関連) 結腸がん: 有意差なし	Gottlieb et al., 1981;
米国南ルイジアナ州の 13郡 がんによる死亡、 11,349人 1960 - 1975年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	表層水の塩素添加水のリスク 直腸がん: 増加 結腸がん: リスクなし	Gottlieb & Carr, 1982
米国威斯コンシン州の 28郡、15 - 20年以上住んでいる白人女性 がん死 8,029人 1972 - 1977年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	がんや他の原因による死亡について多臓器症例対照研究を実施。 塩素殺菌水と非殺菌水の比較 結腸がん: オッズ比 1.5 脳のがん: オッズ比 4.7	Young et al., 1981

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
米国ウイスコンシン 州の 28 郡 15~20 年 以上住んでいる白人 女性、1972 - 1977 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	結腸がんのみが塩素添加と相関。 塩素添加水と結腸がん: オッズ比 2.81	Kanarek & Young, 1982
カナダ、モンリオ ール州 35-70 歳男性 主な職業として補助 看護婦の補助員・付 き添い、歯科補綴作 製者、実験技術者 1979 - 1985 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	19 主要病院で診断された職業暴露に関連した がんの集団症例対照研究 がんの過剰リスクは調査地域のほとんどで認 められなかった。 前立腺がん: オッズ比 4.0 肺がん: オッズ比 8.8	Siemiatycki , 1991
米国ニューヨーク州 白人女性教師 (結腸 がん 319 人、直腸が ん 76 人) 1962-1978 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	オッズ比 1.1 結腸・直腸がんとトリハロメタンとの関連なし	Lawrence et al., 1984
米国の 10 地域 21 - 84 歳 膀胱がんの男性 2,116 人、女性 689 人	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	膀胱がんのリスク: 井水の摂取量と共に増加 リスクの度合い: 塩素添加水最低 40 年飲用者 に限られた。 塩素添加表層水の摂取期間と女性、及び男女の 非喫煙者の膀胱がんリスクと関連	Cantor et al., 1987
米国マサチューセッ ツ 45 歳以上 原発性の膀胱がんで 死亡した 614 人	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	塩素消毒水の供給地域の住民 膀胱がん: 致死オッズ比 1.6 (クロラミンで消毒された飲み水が 供給されている地域の住民と比較)	Zierler et al., 1988
米国コロラド州 膀胱がん 327 症例 21 - 84 歳白人 男女不明 1990-1991 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	塩素殺菌水を飲んだ年数は膀胱がんのリスク と関連 (喫煙や井戸水やコーヒー摂取などで調整)	McGeehin et al., 1993
米国アイオワ州 男女不明 40-85 歳 症例 1123 人 1986 - 1989 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	住民の結腸と直腸がんの症例対照研究 トリハロメタンの生涯摂取量の増加にしたが ってリスク増加 60 年以上塩素添加表層水を飲用者: オッズ比 1.5	Cantor et al., 1998
米国アイオワ州 40-85 歳、男女結腸が ん患者 685 人、直腸 がん患者 655 人 1986 - 1989 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	住民の結腸と直腸がんの症例対照研究 生涯のトリハロメタン濃度と塩素添加された 表層水の使用期間 直腸がん: 増加リスク傾向 結腸がん: 傾向なし	Hildesheim et al., 1998
米国アイオワ州 19 歳以上 白人女性 1989 - 1990 年の出生 証明	塩素添加 水	① $\geq 10 \mu\text{g/L}$ ② 1 - 9 ③ 不検出	母親の年齢、同等性、胎児検診、結婚歴、教育、 母親の喫煙で調整。 子宮内の成長遅延(異常に低い出生時体重)の リスク: $10 \mu\text{g/L}$ 超のクロロホルム濃度に関係 して増加	Kramer et al., 1992

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

実験動物に対するクロロホルムの急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。なお、個別のデータはデータ数が多数のため、文書末に付表として添付する。

表 7-2 クロロホルムの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	36 - 1,400 mg/kg	445 - 2,000 mg/kg	ND
吸入 LC ₅₀	ND	ND	ND
経皮 LD ₅₀	696 - 3,245	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	880	894 - 1,484	ND

IPCS (1994) から一部採用、ND: データなし

クロロホルムの急性毒性試験は数多く行われており、以下に投与経路別に毒性症状の概要を示す。

a. 経口投与

マウスでの主要な変化として、運動失調、鎮静及び麻酔等の急性の神経症状 (Bowman et al., 1978) の他、雌雄 Swiss マウスで肝臓に小葉中心性脂肪浸潤及び壊死 (Jones et al., 1958)、雌 B6C3F₁ マウスで小葉中心性肝細胞壊死が認められたが、腎臓ではどの投与量でも組織学的変化は観察されなかった (Larson et al., 1993)。雄マウスの 3 系統 (DBA/2J、B6D2F₁/J、C57BL/6J) では、いずれも腎臓毒性が観察されたが、その程度に系統差がみられた (Hill, 1978)。

ラットでの主要な変化として、クロロホルム投与後に、立毛、鎮静、筋肉弛緩、運動失調、衰弱及び涙流過多が観察された (Chu et al., 1980, 1982)。また、雄 F344 ラットにコーン油を溶媒としてクロロホルムを投与した実験で、24 時間後の腎臓に軽度～重度の近位尿細管壊死、肝臓ではごく軽微～中等度の小葉中心性壊死を示し、腎臓への強い影響がみられた (Larson et al., 1993; Miyagawa et al., 1998; Templin et al., 1996a)。雄 Osborne-Mendel ラットを用いた実験でも同様の結果であった (Templin et al., 1996a)。溶媒による影響も大きく、雄 SD ラットにコーン油または水 (EmulphorTM 又は Tween85 の 5% 調製物) で単回強制経口投与した実験では、腎臓への毒性はコーン油の方が明らかに強い影響がみられた (Raymond and Plaa, 1997)。他に、加齢も毒性発現に影響をおよぼし、成熟ラットへのクロロホルムの強制経口投与で、その LD₅₀ (1,336 mg/kg/日) は、未成熟ラット (445 mg/kg/日) の場合より大きな値であった (Kimura et al., 1971)。

b. 皮下又は腹腔内投与

ICR マウスの皮下又は腹腔内投与試験で毒性発現に性差が認められている。雄の ICR マウスは雌よりも腎臓に対するクロロホルムの影響を受けやすく、雄では近位尿細管細胞障害が認められたが、雌の腎臓では 24 時間後でも組織学的変化はみられなかった。肝臓への影響に性差はみられなかった (Smith et al., 1983)。雄 B6C3F₁ マウスでは、コーン油でクロロホルムを腹腔内投与すると腎臓の薬物代謝酵素系は劇的な速さで不活性化した。生化学的变化は初期の影響であり、形態学的な組織変化後ではないことが報告されている (Rossi et al., 1999)。腹腔内投与は SD ラットの肝臓のトリグリセリド濃度を増加させた (Klaassen and Plaa, 1969)。

犬では腹腔内投与による肝臓毒性が認められ、腎臓障害も観察された (Klaassen and Plaa,

1967)。

c. 吸入暴露

クロロホルムの吸入暴露により、C3H マウスの雄の腎臓に影響が認められたが、雌ではみられなかった (Deringer et al., 1953)。また、雌マウス (系統不明) に 4 時間クロロホルムを吸入暴露し、肝臓の脂肪浸潤、肝細胞壊死及び血清オルニチン・カルバモイル転移酵素の上昇がみられた (Kylin et al., 1963)。

ウサギでは、5%クロロホルムを吸入暴露した結果、心血管系機能障害を引き起こした (Taylor et al., 1976)。

以上の実験結果から、クロロホルムの急性毒性における標的器官は、中枢神経系、肝臓及び腎臓である。

7.3.2 刺激性及び腐食性

クロロホルムのウサギに対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ウサギの耳にクロロホルムの原液を塗布し、軽微な充血及び表皮剥離が観察された。更に頻りに塗布してもその障害の程度は増加しなかった。腹部皮膚への貼付では軽微な充血、中等度の壊死及び痂皮形成を引き起こした (Torkelson et al., 1976)。

ウサギの眼へのクロロホルムの点眼では、結膜への軽微な刺激及び角膜の障害を引き起こした。化膿性浸出物が投与 2 日以後に認められた (Torkelson et al., 1976)。

濃縮クロロホルム蒸気は、ヒトの眼に刺すような感覚、熱感、結膜の痛み及び発赤を引き起こす。角膜上皮の障害がしばしば認められるが、数日の内に完全に回復した。クロロホルムの皮膚暴露は皮膚炎 (刺激性、発赤、水泡形成等)を引き起こしたとの報告がある (Sollman, 1964; Grant, 1974)。

表 7-3 クロロホルムの刺激性及び腐食性試験結果

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献
ウサギ	耳塗布	1~4回	原液	軽微な充血、表皮剥離	Torkelson et al., 1976
	腹部貼付	24 時間	原液	中等度の壊死、痂皮形成を伴う軽微な充血	
	腹部,不透過性のプラスチック製カフス	24 時間	1.0, 2.0, 3.98 g/kg	皮膚の広範な壊死、体重減少、腎臓尿管変性	
	点眼	ND	ND	1 週間後には検出できない瞬膜の軽微な刺激性 軽微だが明白な角膜障害、膿様滲出物	

ND: データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、クロロホルムの感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性

クロロホルムの反復投与毒性試験結果を表 7-4 に示す。

クロロホルムの反復投与毒性試験は数多く行われており、以下に動物種別にその概要を示す。

マウス

経口投与

強制経口投与では、雌雄の ICR マウスにクロロホルム 0、50、125、250 mg/kg/日を 14 日間投与した試験で 50 mg/kg/日以上投与群で肝臓に (Munson et al., 1982)、雄の ICR マウスに 0、37、74、148 mg/kg/日を 14 日間連続投与した試験で 37 mg/kg/日以上投与群で肝臓及び腎臓に (Condie et al., 1983)、雌 B6C3F₁ マウスに 0、3、10、34、90、238、477 mg/kg/日を 5 日/週、3 週間投与した試験で 34 mg/kg/日以上投与群で肝臓に (Larson et al., 1994a)、雌雄の B6C3F₁ マウスに 0、60、130、270 mg/kg/日を 90 日間強投与した試験で 60 mg/kg/日以上投与群で肝臓に影響が認められ (Bull et al., 1986)、クロロホルムの標的器官は肝臓と腎臓であった。それらの試験の NOAEL 及び LOAEL はそれぞれ 10、37~60 mg/kg/日であった。また、3 週間飲水投与に比べコーン油を溶媒に用いた 3 週間強制経口投与の方が毒性は強く発現することが観察された (Larson et al., 1994a)。また、経口投与でも水性乳剤よりコーン油を溶媒として用いると毒性は強く発現した (Bull et al., 1986)。

クロロホルムによる肝臓での変化は、肝臓重量の増加、小葉中心性脂肪化、巣状炎症、壊死等であり、細胞増生を示す指標となる BrdU (5-Bromo-2'-deoxyuridine) によるラベリングインデックス (LI) も高い値となった (Jorgenson and Rushbrook, 1980; Munson et al., 1982; Bull et al., 1986; Larson et al., 1994a)。

腎臓での変化は、尿細管内石灰化、上皮過形成及び巨細胞 (Condie et al., 1983)、慢性炎症細胞及びリンパ球の尿細管内集簇 (Munson et al., 1982) が観察された。

吸入暴露

吸入暴露では、雌の B6C3F₁ マウスに、クロロホルム 0、1.2、3.0、10.0、29.5、101、288 ppm (0、5.9、15、50、146、501、1428 mg/m³) の濃度で 7 日間暴露した試験で、3.0 ppm 以上の投与群で肝臓の相対重量増加が認められ、101 ppm 以上の投与群では肝細胞の重度の空胞変性及び小葉中心性肝細胞壊死が観察された。また、肝細胞増生を示すラベリングインデックス (LI) は 10 ppm 投与群でわずかに増加し、101 ppm 以上の投与群では 30 倍以上に増加した。腎臓は、288ppm 投与群で近位尿細管の約半分が再生上皮に置換され、その LI は 8 倍に増加した (Larson et al., 1994b)。

雌雄の B6C3F₁ マウスにクロロホルム 0.01、0.30、1.99、10.0、29.6、88 ppm (0、1.5、9.7、48.7、144.2、428.6 mg/m³) を 4 日間、及び 7 日/週、3、6、13 週間吸入暴露した。また、5 日/週、13 週間暴露 (10.0、88 ppm のみ) 及び 5 日/週、6 週間後暴露中止 13 週目検査 (29.6、88 ppm の

み)の群を追加した。その結果、雌の鼻甲介粘膜は 1.99 ppm から、雄の腎臓は 10.0 ppm から、雌の肝臓は 29.6 ppm から LI の増加がみられた (Larson et al., 1996)。

雄 BDF₁ マウスにクロロホルム 0、30、90 ppm (0、149、446 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入暴露した試験では、腎障害により 30 ppm 投与群では 40%、90 ppm 投与群では 80%が死亡した (Templin et al., 1996c)。

雌雄の BDF₁ マウスにクロロホルム 0、12、25、50、100、200 ppm (0、60、124、248、496、992 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、腎臓に尿細管壊死及び空胞変性、肝臓に空胞変性及び虚脱(肝細胞の脱落)が特徴的な変化として認められた。12 ppm 以上の投与群で腎臓尿細管壊死、変性及び好塩基性化が観察され、鼻腔に対する障害も 12 ppm 以上の群で観察された。本試験での LOAEL は 12 ppm とされている (Kasai et al., 2002)。

雌雄の BDF₁ マウス (6 週齢) にクロロホルムの 0、5、30、90 ppm (0、25、149、446 mg/m³) で 104 週間吸入暴露した試験で、5 ppm 以上の投与群で雌雄に鼻腔内骨肥厚、雌で嗅上皮の萎縮、化生がみられ、30 ppm 以上の雄で腎近位尿細管細胞核肥大及び異型尿細管過形成、90 ppm 投与群の雄で肝細胞脂肪化が、雌で肝細胞脂肪化が観察された。腎臓の変化をエンドポイントとして、NOAEL は 5 ppm (25 mg/m³) としている (Yamamoto et al., 2002)。

ラット

経口投与

雌 F344 ラットにクロロホルムを含有するコーン油 0、34、100、200、400 mg/kg/日を 4 日間又は 5 日/週、3 週間強制経口投与した試験で、全投与群で鼻の篩骨部位嗅粘膜の障害がみられた。肝臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上以上の投与群で軽度の肝細胞小葉中心性変性と肝細胞増生がみられた。腎臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上以上の投与群で腎臓近位尿細管上皮の再生性増生が、また、4 日間、3 週間投与ともに 200、400 mg/kg/日投与群で腎臓皮質近位尿細管の変性・壊死がみられた。(Larson et al., 1995a)。

雄 F344 ラットにコーン油を溶媒としてクロロホルムを 0、3、10、34、90、180 mg/kg/日、4 日間又は 5 日/週、3 週間強制経口投与した試験で、4 日後で 90、180 mg/kg/日投与群で近位尿細管及び小葉中心性肝細胞の軽度から中等度の変性がみられたが、3 週間後には軽微となるか又は消失した。ラベリングインデックス (LI) では 180 mg/kg/日投与群で腎皮質にのみ LI の増加がみられた。肝臓では 4 日後 90 及び 180 mg/kg/日投与群で用量相関性の LI の増加が認められ、3 週間後には 180 mg/kg/日投与群のみで増加した (Larson et al., 1995b)。

飲水投与

クロロホルムの 0、60、200、400、900、1800 ppm (0、6、17、32、63、106 mg/kg/日相当) を 3 週間飲水投与した試験では、3 週間後 1,800 ppm 投与群で軽度から中等度の肝細胞空胞化がみられた。肝臓 LI の増加はなかった。また、肝臓と腎臓の細胞増生は観察されなかった (Larson et al., 1995b)。

雄 Osborne-Mendel ラットの 90 日間飲水投与試験でもクロロホルムの毒性は弱く、200、400、600、900、1800 ppm (20、38、57、81、160 mg/kg/日相当) で飲水投与したところ 1800 ppm 投

与群での体重増加抑制の他に変化はみられなかった (Jorgenson and Rushbrook, 1980)。

吸入暴露

吸入暴露では、F344 ラットでの試験がある。肝臓と腎臓及び吸入経路である鼻部にクロロホルムの影響がみられた。雄の F344 ラットに 0、1.5、3.1、10.4、29.3、100、271 ppm (0、7、15、52、145、496、1,344 mg/m³) のクロロホルムを 7 日間吸入暴露したところ、肝臓では 100 ppm 投与群で肝細胞 LI が 3 倍増加し、271 ppm 投与群で 7 倍増加すると共に軽度の小葉中心性肝細胞空胞化が認められた。腎臓では 271 ppm 投与群でのみ近位尿細管上皮の約 25~50% が再生上皮に変化した。また、10.4 ppm 以上の投与群で鼻腔に組織変化がみられた (Larson et al., 1994b)。

雌雄 F344 ラットにクロロホルムの 0、2、10、30、90、300 ppm (0、10、50、149、446、1,488 mg/m³) を 6 時間/日、7 日間/週、13 週間吸入暴露した試験で、雄の 2 ppm 以上の投与群で鼻篩骨甲介の全体的な萎縮が認められ、10 ppm 以上の投与群で鼻篩骨甲介の LI が増加した。雌雄の 30 ppm 以上の投与群で腎皮質の LI は用量相関性に増加した。300 ppm 投与群では腎臓で近位尿細管の細胞増生、硝子滴の減少、上皮の空胞化、壊死等が雄でみられ、肝臓でも LI の増加、細胞変性、分裂像、中間部の空胞化が観察されたが腎臓に比べクロロホルムの毒性は弱かった。著者らは本試験の腎皮質での LI 増加を指標とした NOAEL を 10 ppm (50 mg/m³) としている (Templin et al., 1996b)。また、本評価では雄の 2 ppm 以上の投与群で鼻篩骨甲介の全体的な萎縮が認められたことから、本試験の鼻部障害を指標とした NOAEL は求めることはできないが、LOAEL は 2 ppm と判断した。

他に、雌雄のラットに、7 時間/日、5 日/週、6 か月間クロロホルムを 0、122、244 及び 414 mg/m³ の濃度で吸入暴露した実験が報告されており、肝臓と腎臓に病理組織学的変化がみられた。即ち、全投与群の雄に肝臓・腎臓重量の増加、雌に腎臓重量の増加、肝臓では壊死巣・小葉顆粒変性が認められ、腎臓では混濁腫脹が認められた (Torkelson et al., 1976)。この変化は 122 mg/m³ 投与群で暴露されたラットでは回復した。

また、連続的暴露と間欠的暴露でクロロホルムの毒性の現れ方を比較した試験が行われた。雄の Black-hooded Wistar ラットを 1 日 24 時間、7 日/週、4 週間と 1 日 6 時間、5 日/週、4 週間でクロロホルムを総量として同じ用量で暴露したところ、連続的暴露のほうが肝臓への毒性が強く発現した (Plummer et al., 1990)。

雌雄の F344 ラットにクロロホルム 0、25、50、100、200、400 ppm (0、124、248、496、992、1984 mg/m³) の濃度で 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、腎臓に尿細管空胞変性、肝細胞に空胞変性及び虚脱 (肝細胞の脱落) が特徴的な変化として認められた。また、鼻腔に対する障害が 25 ppm 以上の投与群で観察され、その LOAEL は 25 ppm (124 mg/m³) とされている (Kasai et al., 2002)。

雌雄の F344 ラット (6 週齢) にクロロホルムの 0、10、30、90 ppm (0、50、149、446 mg/m³) の濃度で吸入暴露した試験では、10 ppm 以上の投与群の雌雄で鼻腔内骨肥厚、嗅上皮の萎縮・化生、30 ppm 以上の投与群の雌雄では腎の近位尿細管細胞核肥大、尿細管腔内拡張が、90 ppm 投与群では雌の肝で細胞巣状空胞化が観察された。腎臓の変化をエンドポイントとして、NOAEL は 10 ppm (50 mg/m³) と報告されている (Yamamoto et al., 2002)。

イヌ

経口投与

18～24 週齢のビーグル犬に練り歯磨き基材に含ませたクロロホルムの 15、30 mg/kg/日を 6 日/週、7.5 年間ゼラチンカプセルで強制経口投与した。肝臓障害を示す血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) は、高用量群では 6 週間以降に著しく増加し、低用量では 34 週以降に著しく増加した。肝細胞の空胞化、中等度～重度の空胞化した組織球の集簇したいわゆる「脂肪のう胞 fatty cysts」が試験終了時に 15、30 mg/kg/日投与群で観察された。その頻度は、対照群:1/27 例、15 mg/kg/日投与群:9/15 例、30 mg/kg/日投与群:13/15 例であった。投与に関連する腫瘍の増加はなかった (Heywood et al., 1979)。本試験から NOAEL は求めることはできなかったが、血清 ALT の増加、肝臓脂肪のう胞の増加をもとに、本評価では本試験の LOAEL を 15 mg/kg/日と判断した。

肝細胞への脂肪蓄積はマウスへのクロロホルム暴露でしばしば観察され、ビーグル犬の肝臓に観察された脂肪のう胞は肝臓の病理組織学的変化の LOAEL を求めるエンドポイントとして適切であるとされている (IPCS, 1994)。

以上の多くの反復投与毒性試験結果から、クロロホルムの主たる標的器官は肝臓、腎臓であり、加えて吸入試験では鼻腔への影響が認められた。

経口投与では、ビーグル犬に 7.5 年間練り歯磨き基材にクロロホルム 15、30 mg/kg/日を含ませて強制経口投与した試験において (Heywood et al., 1979)、15 mg/kg/日投与群の雌雄で肝臓に脂肪のう胞数の増加が観察され、これが経口及び飲水投与試験では最も低い用量であった。本試験から NOAEL は求めることはできなかったが、LOAEL は 15 mg/kg/日である。

また、吸入暴露試験では、F344 ラットにクロロホルムを 6 時間/日、7 日/週、13 週間吸入暴露した試験で (Templin et al., 1996b)、鼻篩骨甲介の全体的な萎縮が最低用量の 2 ppm (10 mg/m³) で観察されており、NOAEL は求められなかったが、LOAEL は 2 ppm であり、また同じ試験での、腎皮質での LI 増加を指標とした場合の NOAEL は 10 ppm (50 mg/m³) である。

表 7-4 クロロホルムの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 9週齢 14匹/群	強制 経口 コーン 油	4日間	0、3、10、34、 90、238、477 mg/kg/日	<u>0、3、10、34 mg/kg/日</u> : 異常なし <u>90 mg/kg/日以上</u> : ALT の増加 <u>90 mg/kg/日</u> : 小葉中心部肝細胞の僅かな淡染性 <u>238 mg/kg/日以上</u> : 相対肝重量の増加 肝細胞 LI の増加 ソルビトール・デヒドロゲナーゼの増 加 <u>238 mg/kg/日</u> : 中等度肝細胞小葉中心性空胞化・散在 性小葉中心性及び被膜下肝細胞壊死 <u>477 mg/kg/日</u> : 少量の炎症細胞を伴った重度肝細胞 小葉中心性凝固壊死。中間部及び門脈 周囲重度空胞変性 LI: 細胞増生の定量的指標 NOAEL 34 mg/kg/日	Larson,, et al., 1994a
マウス B6C3F ₁ 雌 9週齢 14匹/群	強制 経口 コーン 油	3週間 5日/週	0、3、10、34、 90、238、477 mg/kg/日	<u>0、3、10 mg/kg/日</u> : 異常なし <u>34 mg/kg/日以上</u> : ソルビトール・デヒドロゲナーゼの増 加 <u>34 mg/kg/日</u> : 小葉中心部肝細胞のエオシン好染性 低下、小葉中心部・中間部肝細胞の 軽度空胞化 <u>90 mg/kg/日以上</u> : 相対肝重量の増加 ALT 増加 <u>90 mg/kg/日</u> : 小葉中心部肝細胞の中等度～重度巢 状腫大と空胞化を伴う散在性壊死 <u>238 mg/kg/日以上</u> : 肝細胞 LI の増加 <u>238 mg/kg/日</u> : 重度肝細胞小葉中心性壊死が特徴 <u>477 mg/kg/日</u> : 中心帯は変性空胞化肝細胞及び著し い好塩基性細胞質と小円形核を持つ 再生肝細胞が占める。 NOAEL:10 mg/kg/日	
マウス ICR 雌雄 週齢 不明 7-12匹/群	強制 経口 水溶液	14日間	0、50、125、 250 mg/kg/日	<u>50 mg/kg/日以上</u> 雌雄:脾臓抗体産生細胞数減少 雌:相対肝重量の増加 <u>125 mg/kg/日以上</u> 雄:絶対相対肝重量の増加 雌:血清グルコースの低下 <u>250 mg/kg/日</u> 雄:血清 ALT 増加 雌:血清 ALT 増加、血清 AST 増加、 絶対肝重量の増加	Munson et al., 1982

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				LOAEL:50 mg/kg/日	
マウス ICR 雄 週齢不明 8匹以上/群	強制 経口 コーン 油	14日間 連続	0、37、74、148 mg/kg/日	<u>37 mg/kg/日</u> から用量相関性変化: 腎臓 (尿細管内石灰化、上皮過形成、 巨細胞) 肝臓 (小葉中心部淡染性、細胞分裂 活発化、巣状炎症) <u>74 mg/kg/日</u> : 腎皮質への <i>p</i> -アミノ馬尿酸取込 15%減 少 <u>148 mg/kg/日</u> : 軽微な体重減少 腎皮質への <i>p</i> -アミノ馬尿酸取込 61%減 少、血液尿素窒素増加、血清 ALT 増 加 LOAEL:37 mg/kg/日	Condie et al., 1983
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6週齢 8週齢	強制 経口 2% Emulph or in water(E) コーン 油(C)	雄 91-92 日間 雌 93-94 日間	0、60、130、270 mg/kg/日	<u>2%Emulphor in water</u> <u>60 mg/kg/日以上</u> 雌:肝臓絶対相対重量増加 (E) <u>130 mg/kg/日以上</u> 雄:肝臓相対重量増加 (E) <u>270 mg/kg/日</u> 雄:体重減少 コーン油 <u>60 mg/kg/日以上</u> 雄雌:肝臓絶対相対重量増加 (C) <u>130 mg/kg/日以上</u> 雄雌:トリグリセリド減少 (C) <u>270 mg/kg/日</u> 雄:体重減少 血清 ALT 増加 (C) び慢性の肝細胞変性 軽度～中等度の初期肝硬変 (C) 雌:血清 ALT 増加 (C) び慢性の肝細胞変性 軽度～中等度の初期肝硬変 (C) LOAEL:60 mg/kg/日 (2%Emulphor in water、コーン油)	Bull et al., 1986
マウス ICR 雌雄 週齢不明 7-12 匹/群	強制 経口 水溶液	90日間	0、50、125、 250 mg/kg/日	<u>50 mg/kg/日以上</u> : 雌:肝臓絶対重量増加、肝ミクロソームのグルタチオン減少 <u>50 mg/kg/日</u> 雄:脾臓抗体産生細胞数減少、 雌:肝臓相対重量増加、抗体産生細胞 数減少 <u>125 mg/kg/日以上</u> 雌:肝ミクロソームタンパク質減少、 肝ミクロソームアニリン水酸化 酵素の減少 <u>125 mg/kg/日</u> 雌:肝臓相対重量増加 <u>250 mg/kg/日</u> 雄:肝臓絶対相対重量増加 脾臓抗体産生細胞数減少 血清グルコースの増加 肝ミクロソームアニリン水酸化 酵素の減少	Munson et al., 1982

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				雌:遅延型過敏反応の低下 <u>肝臓/腎臓/脾臓の組織学的変化</u> 脾臓:変化なし 腎臓・肝臓:雌雄に軽度の変化 腎臓:慢性の炎症細胞、主としてリンパ球のわずかな尿細管内集簇 肝臓:肝細胞の水腫性変性、時にリンパ球の小さな巣状集簇 雌で時に認められる胆汁の溢出は、ほとんどが類洞のクーパー細胞にあり LOAEL:50 mg/kg/日	
マウス B6C3F ₁ 雌 9週齢 14匹/群	飲水	4日間 3週間 5日/週	0、60、200、 400、 900、1800 ppm (0、16、26、53、 81、105 mg/kg/ 日相当) (0、16、43、83、 184、329 mg/kg/日相当)	<u>4日間投与</u> <u>0、60 ppm:</u> 異常なし <u>200 ppm 以上:</u> 肝細胞 LI の減少 <u>400 ppm 以上:</u> 小葉中心性肝細胞細胞質の好酸性染色低下 NOAEL:60 ppm (16 mg/kg/日相当) <u>3週間投与</u> <u>0、60、200 ppm:</u> 異常なし <u>400 ppm 以上:</u> 肝臓相対重量の増加 肝臓の病理学的変化なし NOAEL:200 ppm (43 mg/kg/日相当)	Larson, et al., 1994a
マウス B6C3F ₁ 雌 6週齢 30-40匹/群	飲水	90日間 30,60日間後に中間検査	0、200、400、 600、900、 1800、2700 ppm (0、20、40、 60、90、180、 270 mg/kg/日相当)	<u>200 ppm:</u> 異常なし <u>400 ppm:</u> 肝臓小葉中心性脂肪化 (30日後のみ) <u>600 ppm:</u> 脾臓白脾髄萎縮 <u>900 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓小葉中心性脂肪化 (30日後のみ) 脾臓白脾髄萎縮 <u>1800 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓小葉中心性脂肪化 <u>2700 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓脂肪率増加 肝臓小葉中心性脂肪化 脾臓白脾髄萎縮 NOAEL:200 ppm (20 mg/kg/日相当)	Jorgenson & Rushbrook, 1980

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 9.5 週齢 5 匹/群	吸入 BrdU 処理	7 日間 6 時間/日	0、1.2、3.0、 10.0、29.5、 101、288 ppm (0、5.9、15、 50、146、501、 1428 mg/m ³)	<u>0、1.2 ppm:</u> 異常なし <u>3.0 ppm 以上:</u> 肝臓相対重量増加 <u>10.0、29.5 ppm:</u> 肝細胞 LI わずかに増加 軽度～中等度の小葉中心性肝細胞の 空胞化 <u>101 ppm 以上:</u> 体重増加抑制 30 倍以上肝細胞 LI 増加 小葉中心性肝細胞壊死 重度の中間部及び門脈周囲性肝細胞 の空胞化 <u>288 ppm:</u> 再生上皮によって約半分置換された 近位尿細管 尿細管の LI が対照群より 8 倍増加 NOAEL:1.2 ppm (5.9 mg/kg/日)	Larson et al., 1994b
マウス BDF ₁ 雌雄 11 週齢 5 匹/群	吸入 BrdU 処理	4 日間 6 時間/日	0、0.3、5、30、 90 ppm (0、1.4、25、 149、446 mg/m ³)	<u>4 日間</u> <u>0、0.3、5 ppm:</u> 異常なし <u>30 ppm:</u> 雄:腎臓:LI 増加 (10 倍) 腎尿細管壊死、尿細管拡張、 硝子円柱蓄積、巢状石灰化 (軽度～中等度) 肝臓:LI 増加 雌:異常なし <u>90 ppm:</u> 雄:腎臓:LI 増加 (7 倍) 腎尿細管壊死、尿細管拡張、 硝子円柱蓄積、巢状石灰化 (中等度～重度) 肝臓:LI 増加、肝細胞巢状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/4 匹) 雌:肝臓:LI 増加、肝細胞巢状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/5 匹) NOAEL:5 ppm (本評価書の判断)	Templin et al., 1996c
マウス BDF ₁ 雄 11 週齢 5 匹/群		2 週間 6 時間/ 日、5 日/ 週	0、30、90 ppm (0、149、446 mg/m ³)	<u>2 週間</u> <u>30 ppm:</u> 2/5 匹死亡:腎臓重度障害 腎臓:腎尿細管壊死、尿細管拡張、硝 子円柱蓄積、巢状石灰化 肝臓:軽度小葉中心部空胞化 (1/5 匹) <u>90 ppm:</u> 4/5 匹死亡:腎臓重度障害 腎臓:腎尿細管壊死、尿細管拡張、硝 子円柱蓄積、巢状石灰化 肝臓:中心帯肝細胞の軽微な腫脹 (3/5 匹) LOAEL:30 ppm (149 mg/kg/日) (本評価 書の判断)	
マウス BDF ₁	吸入	3、7、13 週間	0、1、5、30、 90 ppm	<u>0、1、5 ppm:</u> 異常なし	Templin et.al 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
雌雄 11 週齢 5-8 匹/群		6 時間/日 5 日/週	(0、5、25、 149、446 mg/m ³)	<p>30 ppm 雄: 7 週以上: 相対肝重量増加 腎皮質と髓質外層外帯 に LI 増加 小葉中心性腫脹 7 週(40%)、13 週(88%)</p> <p>雌: 3、13 週: 肝臓に LI 増加 13 週: 肝臓小葉中心性腫脹 (25%)</p> <p>90 ppm 雄: 7 週以上: 相対肝重量増加 腎皮質と髓質外層外帯 に LI 増加 肝臓小葉中心帯から中 間部にかけて空胞化及 び変性(全動物) 7 週: 肝臓に LI 増加</p> <p>雌: 3、13 週: 相対肝重量増加 7 週以上: 肝臓に LI 増加 肝臓小葉中心帯～中間 部に空胞化(80%)及び変 性(100%)</p> <p>NOAEL: 5 ppm</p>	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 9 週齢	吸入	① 4 日間 6 時間/ 日 ② 3 週間 7 日/週 6 時間/日 ③ 6 週間 7 日/週 6 時間/日 ④ 13 週間 7 日/週 6 時間/日 ⑤ 13 週間 5 日/週 6 時間/ 日 ⑥ 6 週間 5 日/週 6 時間/ 日	①②③④ 0.01(対照群) 0.30、1.99、 10.0、29.6、88 ppm (0、1.5、9.7 48.7、144.2 428.6 mg/m ³) ⑤ 10.0、88 ppm ⑥ 29.6、88 ppm	<p>①4 日間 10.0 ppm 以上: 雌: 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加 88 ppm: 雌: 肝細胞増生 (LI 増加)</p> <p>NOAEL: 1.99 ppm (9.7 mg/m³)</p> <p>②3 週間暴露 1.99 ppm 以上: 雌: 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加 29.6 ppm 以上: 雄: 腎皮質及び髓質外帯 LI 増加 雌: 肝細胞増生 (LI 増加) 88 ppm: 雄: 肝細胞増生 (LI 増加) 雌: 肝臓相対重量増加</p> <p>NOAEL: 0.30 ppm (1.5mg/m³)</p> <p>③6 週間暴露 0.30 1.99 10.0 ppm: 異常なし 29.6 ppm 以上: 雄: 腎皮質 LI 増加 雌: 肝細胞増生 (LI 増加) 88 ppm: 雌: 肝臓相対重量増加 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加</p> <p>NOAEL: 10 ppm (48.7mg/m³)</p>	Larson et.al 1996

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
		(13 週目 検査)		<p>④週 7 日 13 週間暴露 <u>0.30、1.99、10.0 ppm:</u> 異常なし <u>29.6 ppm 以上:</u> 雄:腎皮質 LI 増加 <u>88 ppm:</u> 雄雌:肝細胞増生 (LI 増加) 肝臓相対重量増加 NOAEL:10 ppm (48.7mg/m³)</p> <p>⑤週 5 日 13 週間暴露 (10.0, 88 ppm の み試験) <u>10.0 ppm 以上:</u> 雄:腎皮質及び髄質外帯 LI 増加 <u>88 ppm:</u> 雄雌:肝細胞増生 (LI 増加) LOAEL: ≤ 10 ppm (≤ 48.7mg/m³)</p> <p>⑥週 5 日、6 週間後暴露中止 13 週目検査 (29.6, 88 ppm のみ試験) <u>29.6 ppm:</u> 異常なし <u>88 ppm:</u> 雌:鼻甲介粘膜固有層 LI 増加 NOAEL:29.6 ppm (144.2mg/m³)</p>	
マウス BDF ₁ 雌雄 6 週齢 10 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、12、25、50、 100、200 ppm (0、60、124、 248、496、992 mg/m ³)	<p><u>12 ppm:</u> 雄:腎臓近位尿細管細胞質好塩基性 化、鼻腔骨肥厚 <u>12 ppm 以上:</u> 雄:腎臓近位尿細管壊死 雌:鼻腔骨肥厚、嗅上皮好酸化、呼吸 上皮好酸化 <u>25 ppm 以上:</u> 雄:嗅上皮変性、腎臓近位尿細管変性 <u>100 ppm:</u> 雄:肝臓中心部肝細胞異型 atypia <u>200 ppm:</u> 雄:肝臓中心部肝細胞腫脹、異型、壊 死 LOAEL:12 ppm (鼻部、腎臓障害)</p>	Kasai et al., 2002
マウス BDF ₁ 6 週齢 雌雄 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/ 日 5 日/週	0、5、30、90 ppm (0、25、149、 446 mg/m ³)	<p><u>5 ppm 以上:</u> 雌雄:鼻腔:骨肥厚 雌:嗅上皮の萎縮、化生 <u>30 ppm 以上:</u> 雄:腎近位尿細管細胞核肥大、異型 尿細管過形成 <u>90 ppm:</u> 雄:肝細胞脂肪化 鼻腔、嗅上皮の萎縮・化生 雌:肝細胞脂肪化 NOAEL (腎) 5 ppm (25 mg/m³)</p>	Yamamoto et al., 2002

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌 9週齢 5匹/群	強制 経口 コーン 油	4日間連 続 3週間 連続5日 /週	0、34、100、 200、400 mg/kg/日	<p><u>4日連続投与</u> <u>34 mg/kg/日以上</u> 鼻甲介細胞増生 <u>100 mg/kg/日</u> 体重増加抑制 <u>100 mg/kg/日以上</u> 肝臓:肝細胞増生 (LI 増加) 小葉中心性肝細胞変性 腎臓:皮質部 LI 増加 <u>200 mg/kg/日以上</u> 体重増加抑制 腎臓:近位尿細管上皮増生 <u>400 mg/kg/日</u> 肝臓:相対重量増加 LOAEL: 34 mg/kg/日 <u>3週間投与</u> <u>100 mg/kg/日以上</u> 体重増加抑制 鼻甲介細胞増生 肝臓:小葉中心性肝細胞変性 腎臓:皮質部 LI 増加 近位尿細管上皮増生 <u>200 mg/kg/日以上</u> 肝臓:相対重量増加 肝細胞増生 (LI 増加) <u>200 mg/kg/日</u> 肝臓:軽微な小葉中心性空胞化 腎臓:近位尿細管上皮変性・壊死 <u>400 mg/kg/日</u> 肝臓:肝細胞軽微～軽度のび慢性空 胞変性 腎臓:近位尿細管拡張、石灰化等 NOAEL:34 mg/kg/日</p>	Larson et.al 1995a

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 9週齢	強制 経口 コーン 油	4日間連 続 3週間 5 日/週	0、3、10、34、 90、180 mg/kg/ 日 12匹/群 BrdU 投与	<u>4日連続</u> <u>3 mg/kg/日</u> : 相対肝重量増加 (統計的有意差なし) <u>10 mg/kg/日以上</u> 相対肝重量増加 <u>34 mg/kg/日</u> 腎臓:近位尿細管曲部上皮数増加及び 細胞質空胞化 肝臓:軽度~中等度小葉中心部類洞 内白血球 (2/4例) <u>90 mg/kg/日以上</u> 肝臓:肝細胞 LI 増加 血清、ソルビトールデヒドロゲナー ゼ増加 <u>90 mg/kg/日</u> 肝臓:小葉中心部淡染性、壊死 肝細胞腫脹、顆粒状細胞質 腎臓:近位尿細管上皮腫脹、空胞化 <u>180 mg/kg/日</u> 体重増加抑制 腎臓:腎皮質 LI 増加 近位尿細管上皮腫脹、空胞化 肝臓:散在性細胞壊死 LOAEL:3 mg/kg/日 <u>5日/週×3週間</u> <u>3、10、34 mg/kg/日</u> 異常なし <u>90 mg/kg/日以上</u> 体重増加抑制 肝臓:相対重量増加 <u>180 mg/kg/日</u> 腎臓:相対重量増加 肝臓:肝細胞 LI 増加 4日連続の所見と同じ 血清、ソルビトール・デヒドロ ゲナーゼ増加 NOAEL:34 mg/kg/日	Larson et.al 1995b
ラット SD 雌雄 週齢不明 50匹/群	強制 経口 練り歯 磨き	80週間 6日/週	0、60 mg/kg/ 日	<u>60 mg/kg/日</u> : 体重増加遅延・生存率増加 雌:相対肝重量減少 雌:血漿コリンエステラーゼの減少 LOAEL:60 mg/kg/日	Palmer et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌 9 週齢 12 匹/群	飲水	4 日間連続 3 週間連続 BrdU 投与	0、60、200、 400、900、1,800 ppm 4 d 連続 (0、6.6、19.3、 33.2、68.1、 57.5 mg/kg/ 日相当) 3w 5 日/w (0 6.0 17.4 32.0 62.3 106 mg/kg/日相当)	<u>4 日連続</u> <u>60、200、400 ppm</u> :異常なし <u>900 ppm 以上</u> 腎皮質 LI 増加 <u>1800 ppm</u> 体重増加抑制 NOAEL:400 ppm (33.2 mg/kg/日相当) <u>5 日/週 3 週間</u> <u>60、200、400 ppm</u> :異常なし <u>900 ppm 以上</u> 体重増加抑制 <u>1800 ppm</u> 肝細胞軽度～中等度の空胞化、稀な 散在性炎症巣 NOAEL:400 ppm (32.0mg/kg/日相当)	Larson et.al 1995b
ラット SD 雄 離乳直後 10 匹/群	飲水	28 日間	0.13、1.3、11 mg/匹/日 (0.7、7.4、63 mg/kg/日相 当)	<u>11 mg/匹/日</u> :好中球の減少 対照群:投与群 =1.0:0.52	Chu et al., 1982
ラット Osborne-M endel 雄 6 週齢 30-40 匹/群	飲水	90 日間 30,60 日 後に中間 検査	0、200、400、 600、900、1800 ppm (0、20、38、 57、81、160 mg/kg/日相当)	<u>200、400、600、900 ppm</u> :異常なし <u>1800 ppm</u> : 体重増加抑制 (20%未満) 腎臓脂肪蓄積率、血清クロロホルム濃 度、剖検所見、組織学的所見に用量相関 性なし NOAEL:900 ppm (81 mg/kg/日相当)	Jorgenson & Rushbrook, 1980
ラット F344 雄 9.5 週齢 5 匹/群	吸入	7 日間 6 時間/日	0、1.5、3.1、 10.4、29.3、 100、271 ppm	<u>0、1.5、3.1 ppm</u> : 異常なし <u>10.4 ppm 以上</u> : 体重増加抑制 鼻腔:用量相関性の病理組織学的変化 (呼吸上皮杯細胞過形成、ボ ウマン腺変性、篩骨甲介の骨 過形成) <u>29.3 ppm 以上</u> : 腎皮質尿細管細胞の LI 増加 <u>100 ppm</u> : 肝細胞 LI 増加(3 倍) <u>271 ppm</u> : 肝細胞 LI 増加 (7 倍) 小葉中心性肝細胞軽度空胞化 近位尿管:再生上皮 25～50% NOAEL:3.1 ppm	Larson et al., 1994b
ラット Black- hooded Wistar 雄 週齢不明 36 匹/群	吸入	4 週間連続 24 時間/ 日, 7 日/週	49 ppm (245 mg/m ³) (総暴露量 31,586 ppmhr)	肝臓:間欠暴露群より強い障害 (肝細胞 脂肪化、小さな巣状壊死)	Plummer et al., 1990

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
1 群 36 匹		4 週間 欠 6 時間/日 5 日/週	280 ppm (1387 mg/m ³) (総暴 露量 31,593 ppmhr)	肝臓: 軽微から軽度の障害 (肝細胞に散 在した小脂肪滴、わずかな壊死 巣)	
ラット F344 雌雄 9 週齢 5-9 匹/群	吸入 BrdU 処理	13 週間 6 時間/日 7 日/週	0、2、10、30、 90、300 ppm (0、10、50、 149、446、1,488 mg/m ³)	<u>2 ppm:</u> 雄: 篩骨甲介嗅上皮の全体的萎縮 <u>10 ppm 以上:</u> 雄: 篩骨甲介の ULLI ¹⁾ 増加 (雄のみ 実施) 雌: 体重増加抑制 <u>30 ppm:</u> 雄: 腎皮質 LI 増加 (細胞増殖増加・ 硝子滴減少) 雌: 腎皮質 LI 増加 (近位尿細管細胞空 胞化) <u>90 ppm 以上:</u> 雄: 体重増加抑制 <u>90 ppm:</u> 雄: 腎皮質 LI 増加 (近位尿細管細胞 増生・硝子滴減少・上皮空胞化) 雌: 腎皮質 LI 増加 (近位尿細管細胞 空胞化) 中間部肝細胞に軽度の空胞化 <u>300 ppm:</u> 雄: 腎皮質 LI 増加 (近位尿細管細胞増 生・硝子滴減少・上皮空胞化、細 胞壊死、核拡張) 肝細胞 LI 増加 (細胞変性・分裂 像・中間部空胞化) 雌: 腎皮質 LI 増加 (近位尿細管細胞核 大小不同・巨核・空胞化) 肝細胞 LI 増加 (小葉中心部から 中間部にかけて肝細胞変性) 1) ULLI=BrdU ラベル細胞数/骨長 NOAEL: 10 ppm (腎) LOAEL: 2 ppm (鼻部障害) (本評価書の判断)	Templin et al., 1996b
ラット F344 雌雄 6 週齢 10 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、25、50、100、 200、400 ppm (0、124、248、 496、992、1984 mg/m ³)	<u>25 ppm 以上:</u> 雌雄: 鼻腔鉍質化、嗅上皮萎縮 <u>100 ppm:</u> 雌: 肝臓虚脱 <u>200 ppm:</u> 雌雄: 肝臓虚脱 雄: 嗅上皮壊死 雌: 肝臓セロイド沈着、腎臓近位尿細 管空胞変性 <u>400 ppm:</u> 雌雄: 肝臓セロイド沈着、肝臓虚脱、 近位尿細管上皮空胞変性 雄: 嗅上皮壊死 LOAEL: 25 ppm (鼻部障害)	Kasai et al., 2002

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 6週齢 50匹/群	吸入	104週間 6時間/ 日 5日/週	0、10、30、90 ppm (0、50、149、 446 mg/m ³)	<u>10 ppm 以上:</u> 雌雄:鼻腔:骨肥厚、嗅上皮の萎縮・化 生 腎:慢性進行性腎症の減少 <u>30 ppm 以上:</u> 雌雄:腎:近位尿細管上皮核肥大、尿細 管腔内拡張 <u>90 ppm:</u> 雌:肝:細胞巣状空胞化 NOAEL (腎) 10 ppm (50 mg/m ³)	Yamamoto et al., 2002
ラット 系統不明 雌雄各 10 匹	吸入	6か月 間 7時間/ 日 5日/週	85 ppm (414 mg/m ³)	雄: 肝臓腎臓:相対重量の増加 雌雄:腎臓:混濁腫脹 肝臓:小葉中心性顆粒変性	Torkelson et al., 1976
ラット 系統不明 雌雄各 10 匹			50 ppm (244 mg/m ³)	雄:85ppm での結果と類似 体重減少 肝臓・腎臓相対重量増加 病理学的変化は 85 ppm の結果と類 似 雌:腎臓:相対重量増加、腎混濁腫脹 肝臓:小葉中心性顆粒変性	
ラット 系統不明 雌 12 匹 雄 10-12 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:腎臓:相対重量増加 肝臓:壊死巣のある肝小葉顆粒変性、 腎臓:尿細管上皮の混濁腫脹 6週間で回復 雌:腎臓・脾臓:相対重量増加 腎臓:相対重量 6週間で回復	
モルモット 系統不明 雌雄各 8 匹			50 ppm (244 mg/m ³)	変化なし	
モルモット 系統不明 雌雄各 12 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:肝臓:空胞化を伴う小葉中心性顆粒 変性、腎臓に間質及び尿細管腎 炎の増加 雌:肝臓:小葉中心性の泡状空胞化	
ウサギ 系統不明 雌雄各 2 匹			85 ppm (414 mg/m ³)	雄:肝臓:空胞化、壊死 雌:肝臓:小葉中心性顆粒変性、壊死 腎臓:混濁腫脹	
ウサギ 系統不明 雌雄各 3 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:腎臓に尿細管及び間質腎炎の増加 雌:肝臓:小葉中心性顆粒変性、門脈部に 軽微な線維化を伴う壊死 腎臓:糸球体、尿細管、間質性腎炎	
イヌ 系統不明 雌雄各 1 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:変化なし 雌:腎尿細管上皮の著しい混濁腫脹を伴 う糸球体の増加	
ビーグル 犬 純血種 雌雄 18-24 週齢 8-16 頭/群	強制 経口 ゼラチ ン・カ プセル にクロ	7.5 年間 6日/週	0(溶媒対照) 0(無処置対照) 0(溶媒対照) 0(代替品対 照)、15、30 mg/kg/日	<u>15 mg/kg/日</u> 雌雄:130~364 週後まで血清 ALT 増加 肝臓脂肪の胞数の中程度-重度 まで増加 (9/15 例) <u>30 mg/kg/日</u> 雌雄:6 週後から回復試験 14 週後まで	Heywood et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
	ロホルムを含んだ練り歯磨き基材			血清 ALT 増加 肝臓脂肪のう胞数の中等度－ 重度までの増加 (13/15 例) LOAEL:15 mg/kg/日 (本評価書の判断)	

7.3.5 生殖・発生毒性

クロロホルムの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-5 に示す。

マウス

妊娠 6-15 日目の ICR マウスにクロロホルムの 0、6.6、15.9、41.2 mg/kg/日を強制経口投与した試験では、母動物に肝細胞変性を引き起こす 41.2 mg/kg/日の最大投与量群でも、出生児への影響は認められなかった。(Gulati et al., 1997)。

雌雄の ICR マウスにクロロホルムの 0、0.1、1 及び 5 mg/mL (設定濃度 855 mg/kg/日) を、3 世代にわたって飲水投与した試験で、5 mg/mL 投与群の第 1 世代 F₀ 及び第 2 世代 F₁ の雌雄で体重増加抑制、生存率が低下し、また雌の受胎能力、同腹児数、出産率の低下から胎児毒性が示唆された。肝臓の用量相関性の組織変化が、第 1 世代 F₀ と第 2 世代 F_{1b} の 0.1 mg/mL 以上の投与群の動物でみられ、5 mg/mL 投与群では肝臓の内・表面に大きな結節 (3 mm 以上)のある「灰色化から黒色化」が観察された。以上の結果から、母動物の肝臓へ毒性影響を及ぼす濃度で生殖への影響、胎児毒性がみられたが、胎児に対する催奇形性はみられなかった (Borzelleca and Carchman, 1982)。

妊娠 CF-1 マウスにクロロホルム 0、100 ppm (490 mg/m³) の濃度で妊娠期間別に毎日 7 時間吸入暴露した。胎児は妊娠 18 日目に検査した。妊娠 1～7 日目、妊娠 6～15 日目に暴露された母動物で妊娠を維持する能力が低下したが、有意な催奇形性はなかった。一方、妊娠 8～15 日目に暴露されたマウスの出生児では口蓋裂 (催奇形性) が有意に出現し、妊娠を維持する能力の低下は認められなかった。妊娠 1～7 日目、妊娠 6～15 日目では頭蓋骨及び腰肋骨化の遅延 (胎児毒性) がみられた。妊娠 1～7 日目、妊娠 8～15 日目では胎児重量と胎児体長の減少がみられた。頭蓋骨の骨化遅延が全暴露群で有意に増加した。妊娠 6～15 日目で胎児の奇形がみられないのは、クロロホルムの初期胚に対する致死作用によるものと著者らは考察した。クロロホルムの肝臓毒性は、母動物の肝臓重量の増加とその指標になる血中 ALT 活性の増加で確認された (Murray et al., 1979)。

以上、マウスでは、クロロホルムの胎児毒性と催奇形性を疑わせる結果もあるが、母動物の毒性影響もまた同時に観察された。

ラット

雌 SD ラットに 0、100、200、400 mg/kg/日のクロロホルムを妊娠 6～15 日に強制経口投与した試験で、すべての投与群で母動物の体重増加抑制及び肝臓相対重量の増加がみられた。母動

物では、400 mg/kg/日投与群で3例が死亡し、腎臓の相対重量が増加した。胎児は、妊娠22日目に検査され、体重減少、小型児出現率の増加、胸骨分節の異常、頭頂間骨の奇形が母動物に死亡の生じた400 mg/kg/日投与群にみられ、この内、胸骨分節の異常と頭頂間骨の奇形は胎児毒性を示唆した (Ruddick et al., 1983)。

妊娠6～15日目のSDラットに、クロロホルムの0、20、50、126 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、50及び126 mg/kg/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少、肝臓の軽微な脂肪化がみられた。126 mg/kg/日投与群の胎児重量は対照群の胎児より小さく、ごく軽度な胎児毒性がみられたが、胎児致死的でなく、また、両側性副腰肋の出現頻度が126 mg/kg/日投与群の胎児で増加したが、出生児では増加せず、催奇形性も認められなかった (Thompson et al., 1974)。

妊娠6～15日目のSDラットに、クロロホルム0、30、95、291 ppm (1443 mg/m³) を7時間/日吸入暴露した試験で、胎児を妊娠21日目に生存率、成長、形態学的外観について検査した。母動物では、30 ppm以上の投与群で摂餌量の減少、95 ppm以上の投与群で肝臓重量の増加、291 ppm投与群では妊娠率の低下がみられた。胎児では、体重と頭臀長の減少、無尾または鎖肛の出現頻度の増加、骨化遅延の頻度の増加、波状肋骨の増加、肋骨欠損と皮下浮腫の増加が30 ppm以上の投与群で散在性に観察された。291 ppmの投与群では胎児が少数のため奇形は観察されなかった。著者らはクロロホルム30 ppm以上の暴露でラットに胚毒性及び胎児毒性を引き起こすと結論した。また、クロロホルムに強い催奇形性はないと結論した (Schwetz et al., 1974)。

以上、ラットではクロロホルムは胎児毒性作用が疑われ、催奇形性を示唆する知見も得られているが、いずれも母動物の肝臓毒性が認められた。

ウサギ

妊娠6～18日目のDutch-Beltedウサギに、クロロホルムの0、20、35、50 mg/kg/日を強制経口投与し、20 mg/kg/日以上投与群で胎児体重の減少及び頭蓋骨の不完全な骨化がみられたが、頭蓋骨の不完全な骨化は50 mg/kg/日投与群でみられないので用量相関性がなかった。50 mg/kg/日投与群で母動物の体重増加抑制がみられ、肝臓毒性のため4例が死亡した。胎児毒性と催奇形性はみられなかった (Thompson et al., 1974)。

U.S.EPA (2001) は、クロロホルムは母動物へ毒性の認められる用量を除いて胎児への影響はなく、生殖毒性もないと考えている。

表 7-5 クロロホルムの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR	強制経口	妊娠6-15 日目	0.0、6.6、15.9、 41.2 mg/kg/日	<u>F₀世代</u> 一般毒性（体重、器官重量、臨床症状）、生殖 毒性（同腹児数、同腹児数又は胎児重量）に 用量依存性の変化なし。 <u>F₁世代、41.2 mg/kg/日のみ検査:</u> 一般毒性:雌、肝臓相対重量増加 生殖毒性:受胎率増加 雄:一腹当りの生存胎児数の増加 一腹当りの胎児重量増加 肝炎（1例） 肝細胞変性（1例） 雌:肝臓相対重量増加 精巣絶対重量増加 精巣上体相対重量増加 肝細胞変性（全例）	Gulati et al., 1997
マウス ICR Swiss 3世代試 験	飲水 (密閉ボ トル)	雄 10 匹/ 群 雌 30 匹/ 群 F ₀ 交配前 の 5 週 -F _{2b} 児の 殺処分ま で	0、0.1、1.0、 5.0 mg/mL (5.0 mg/mL: 設定濃度 855 mg/kg/日相 当)	<u>0.1 mg/mL 以上</u> 肝臓 (F ₀ 、F _{1b}):用量相関性組織変化 (脂肪蓄積による軽微な黄灰色変化か ら大きな結節(3 mm 以上)まで) <u>1 mg/mL</u> 雄:生存率低下 (F ₁) 雌:体重増加抑制 (F ₁) 受胎能力低下 (F _{1b} →F _{2b}) 生存率低下 (F _{1b}) 哺育率低下 (F _{1a}) 生後体重低下 (F _{2b}) <u>5 mg/mL</u> 雄:体重増加抑制 (F ₀ 、F ₁) 生存率低下 (F ₀ 、F ₁) 雌:体重増加抑制 (F ₀ 、F ₁) 生存率低下 (F ₀ 、F ₁) 受胎能力低下 (F ₀ 、F _{1b}) 同腹児数減少 (F ₁ 、F ₂) 出産率低下 (F ₀ →F _{1a} 、F _{1c} ;F _{1b} →F _{2a}) 生存率低下 (F _{1a} 、F _{1b} 、F _{2a}) 哺育率低下 (F _{1a} 、F _{2b}) 生後体重低下 (F _{1b} 、F _{2b}) F ₀ :親 (第 1 世代) F _{1a} :親の 1 回目の交配の児 (第 2 世代) F _{1b} :親の 2 回目の交配の児 (第 2 世代) F _{2a} :F ₁ 親の 1 回目の交配の児 (第 3 世代) F _{2b} :F ₁ 親の 2 回目の交配の児 (第 3 世代)	Borzelleca & Carchman, 1982
マウス CF-1 雌 34-40 匹/ 群	吸入	妊娠 1-7、 6-15、8-15 日目 7 時間/日 開腹、妊 娠 18 日 目	0、100 ppm (0、490 mg/m ³)	<u>F₀世代</u> <u>100 ppm</u> <u>妊娠 1-7 日目</u> 体重増加の抑制 妊娠率の低下 (妊娠維持能力低下) 一腹当たりの吸収胚の増加 <u>妊娠 6-15 日目</u> 妊娠率の低下 (妊娠維持能力低下) 肝臓絶対相対重量増加 交配雌の血清 ALT 増加 (血中濃度:非妊娠 雌 > 妊娠雌) <u>妊娠 8-15 日目</u> 体重増加の抑制	Murray et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				軽微な妊娠率（妊娠維持能力）の低下、し かし有意差なし 肝臓絶対相対重量増加 <u>E₁世代</u> <u>100 ppm:</u> <u>妊娠 1-7 日目</u> 胎児体重減少 胎児頭臀長短縮 頭蓋骨石灰化遅延（胎児毒性） 腰肋石灰化遅延（胎児毒性） <u>妊娠 6-15 日目</u> 頭蓋骨石灰化遅延（胎児毒性） <u>妊娠 8-15 日目</u> 胎児体重減少 胎児頭臀長短縮 頭蓋骨石灰化遅延（胎児毒性） 腰肋石灰化遅延（胎児毒性） 口蓋裂増加（催奇形性）	
ラット SD 15 匹/群	強制経口 コーン油	妊娠 6-15 日目まで 妊娠 22 日目に検 査	0、100、200、 400 mg/kg/日	<u>E₀世代</u> <u>100 mg/kg/日以上:</u> 体重増加抑制 肝臓相対重量増加 ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血清ソ ルビトール・デヒドロゲナーゼの低下 <u>200 mg/kg/日以上:</u> 血清無機りん、コレステロールの増加 <u>400 mg/kg/日:</u> 3 匹死亡 腎臓相対重量増加 赤血球数の減少 <u>E₁世代</u> <u>100、200 mg/kg/日</u> 異常なし <u>400 mg/kg/日</u> 胎児体重減少 小型児出現率増加 胸骨分節異常（胎児毒性） 頭頂間骨奇形（胎児毒性）	Ruddick et al., 1983
ラット SD 雌 25 匹/群	強制経口 コーン油	妊娠 6-15 日目	0、20、50、126 mg/kg/日	<u>E₀世代</u> <u>20 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>50 mg/kg/日:</u> 体重増加の抑制 肝臓軽微脂肪化（1/2 例） <u>126 mg/kg/日:</u> 体重減少 摂餌量の減少 肝臓軽微脂肪化（2/2 例） NOAEL:20 mg/kg/日 <u>E₁世代:</u> <u>20、50 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>126 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少 両側性副腰肋の出現頻度が増加	Thompson et al., 1974

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌	吸入	妊娠 6-15 日目に暴 露 7時間/日 妊娠 21 日目に開 腹	0、30、95、291 ppm (0、149、 471、1443 mg/m ³)	<p><u>E₀ 世代</u> <u>0 ppm:</u> (空気対照群) <u>0 ppm:</u> (空気対照食餌制限群) 妊娠 13、21 日目体重減少 <u>30 ppm 以上:</u> 摂餌量減少 妊娠 13 日目体重減少 <u>95 ppm 以上:</u> 妊娠 21 日目体重減少 肝臓絶対重量増加 (非妊娠雌) 肝臓相対重量増加 (妊娠・非妊娠雌) <u>291 ppm:</u> 妊娠率低下 肝臓絶対重量増加 (妊娠)</p> <hr/> <p><u>E₁ 世代</u> <u>30 ppm:</u> 頭臀長の減少 波状肋骨の増加 頭蓋骨骨化遅延 <u>95 ppm:</u> 同腹児の無尾、短尾、鎖肛の頻度増加 肋骨欠損の頻度増加 皮下浮腫、胸骨分節の骨化遅延出現頻度増加 <u>291 ppm:</u> 皮下浮腫、頭蓋骨・胸骨の骨化遅延 (同腹児 少数のため統計的有意差なし) 同腹の生存胎児数減少 吸収胚率増加 頭臀長減少 胎児体重減少</p>	Schwetz et al., 1974
ウサギ Dutch -Belted 雌 15 匹/ 群	強制経口 コーン油	妊娠 6-18 日目	0、20、35、50 mg/kg/日	<p><u>E₀ 世代</u> <u>20、35 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>50 mg/kg/日:</u> 4 匹死亡 体重増加抑制 NOAEL:35 mg/kg/日</p> <p><u>E₁ 世代</u> <u>20 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少 頭蓋骨不完全骨化 <u>35 mg/kg/日:</u> 頭蓋骨不完全骨化 <u>50 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少</p>	Thompson et al., 1974

7.3.6 遺伝毒性

クロロホルムの遺伝毒性試験結果を表 7-6 に示す。

バクテリアを用いた *in vitro* 試験では、ネズミチフス菌 TA1535 による復帰突然変異試験で 19,200 及び 25,600 ppm で陽性反応を示す結果が報告されているが (Pegram et al., 1997) それ以

外の復帰突然変異試験では S9 の添加及び無添加に関わらず陰性であった (Gocke et al., 1981; Richold and Jones, 1981; Van Abbé et al., 1982)。大腸菌を用いた復帰突然変異試験も陰性であった (Gatehouse, 1981; Kirkland et al., 1981)。

培養細胞を用いた試験では、ヒトリンパ球による染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験はいずれも陰性の結果を示している (Kirkland et al., 1981)。ヒト、マウス初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験でも陰性の結果を得ている (Butterworth et al., 1989; Larson et al., 1994c)。

in vivo の試験では、*lac I* トランスジェニック B6C3F₁ マウスの雌にクロロホルムの 0、50、149、446 mg/m³ (0、10、30、90 ppm) を 6 時間/日、週 7 日、10、30、90、180 日間吸入暴露した実験で、肝臓で *lac I* 遺伝子に突然変異誘発頻度の増加はみられなかった (Butterworth et al., 1998)。ICR マウス骨髄の多染性赤血球を指標とした 24 時間投与の小核試験でクロロホルムは陰性であった (Tsuchimoto and Matter, 1981)。

これらの結果も含め、これまで行われたほとんどの試験においてクロロホルムは陰性であり遺伝毒性を示さない。

表 7-6 クロロホルムの遺伝毒性試験結果

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537、TA1538、TA100 (+S9)	—	Van Abbé et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538 (+S9)	—	Richold & Jones, 1981
		ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538、TA100、TA1535 (+S9)	—	Gocke et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA1535 (ラットゲルグチオン S-トランスフェラーゼ ⁻ T1-1 遺伝子導入株) 19,200、25,600 ppm:未導入株の 2 倍増加	+	Pegram et al., 1997
		ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> <i>trp</i> ⁺ (+S9)	—	Gatehouse, 1981
		大腸菌 WP2p, WP2 <i>uvrA</i> ⁻ p (+/-S9)	—	Kirkland et al., 1981
	染色体切断	ヒトリンパ球 (+S9)	—	
姉妹染色分体交換	ヒトリンパ球 (+S9)	—		
不定期 DNA 合成	ヒト初代肝細胞	—	Butterworth et al., 1989	
	雌 B6C3F ₁ マウス、 ³ H-thymidine を含む培養液中で 20 時間肝細胞培養後、取込量計数	—	Larson et al., 1994c	
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	Long-Evans ラット骨髄細胞 腹腔内投与 1.2-119.4 mg/kg: 4.75 倍増加 強制経口投与 6-597 mg/kg/日: 6 倍増加	+	Fujie et al., 1990
	マウス骨髄細胞小核試験	ICR マウス腹腔内投与	—	Tsuchimoto & Matter, 1981
	長期変異原性試験	雌 B6C3F ₁ <i>lac I</i> トランスジェニックマウス肝臓: <i>lac I</i> 突然変異体頻度、0、50、149、446 mg/m ³ /日、6 時間/日、週 7 日間、10、30、90、180 日間吸入暴露	—	Butterworth et al., 1998

—: 陰性、+: 陽性

7.3.7 発がん性

クロロホルムの発がん性試験結果を表 7-7 に示す。

a. マウス

a-1 経口投与

B6C3F₁ マウスにコーン油でクロロホルムを、雄 0、138、277 mg/kg/日及び雌 0、238、477 mg/kg/日の用量で、5 日/週、78 週間強制経口投与した。その結果、雄で 0 mg/kg/日群:1/18 例、138 mg/kg/日投与群:18/50 例、277 mg/kg/日投与群:44/45 例、雌で 0 mg/kg/日投与群:0/20 例、238 mg/kg/日投与群:36/45 例、477 mg/kg/日投与群:39/41 例の頻度で肝細胞がんが認められた (NCI, 1976)。

雌雄の ICI マウス (10 週齢以下)に練り歯磨き基材でクロロホルムの 0、17、60 mg/kg/日を 6 日/週、80 週間強制経口投与した試験で、60 mg/kg/日投与群の雄で有意な腎尿細管腫瘍 (腺腫とがん腫) の発生がみられた (Roe et al.,1979)。また、同じ条件で雄の CFLP マウスに投与し、同様の結果が得られた (Roe et al.,1979)。

雄の ICI、CBA、C57BL、CF1 マウス (10 週齢以下) に練り歯磨き基材又はピーナッツ油でクロロホルム 60 mg/kg/日を 80 週間強制経口投与した試験で、ICI マウスの雄のみに、腎尿細管腫瘍 (腺腫とがん) 発生が認められ、腫瘍発生率は練り歯磨き基材よりピーナッツ油の方が高かった (Roe et al.,1979)。

a-2 飲水投与

雌の B6C3F₁ マウスにクロロホルムの 0、200、400、900、1800 mg/L (0、34、65、130、263 mg/kg/日相当) を 104 週飲水投与した試験では腫瘍の発生率に用量相関的な増加はみられなかった (Jorgenson et al., 1985)。この結果と B6C3F₁ マウスを用いた NCI (1976)の結果との違いは、クロロホルムの投与方法によるものであると考えられた (Jorgenson et al.,1985)。クロロホルムの飲水投与はごく少量ずつ水と共に体内に取り込まれ、肝臓に達し、解毒され、排出されると考えられた (Larson et al., 1994a)。コーン油を用いて強制経口投与される場合は短時間で体内に取り込まれ、その結果解毒メカニズムをしのぐ毒性代謝物が肝臓で生成され、細胞死及び再生性の細胞増生を引き起こす可能性が示唆されており、クロロホルムによるマウス肝臓がんの発現はその結果生じると考えられている (Bull et al., 1986; Larson et al., 1994a; Wolf and Butterworth, 1997)。

a-3 吸入暴露

雌雄の BDF₁ マウス (6 週齢) にクロロホルムの 0、5、30、90 ppm の濃度で 104 週間吸入暴露した試験で、30 ppm 以上の雄で腎細胞腺腫・がんの合計が有意に増加し、雌で肝細胞腺腫・がんの合計が増加傾向、90 ppm の雄で肝細胞腺腫・がんの合計が増加傾向にあった。他に 5 ppm 以上の雌雄の投与群で鼻腔に骨肥厚、雌で嗅上皮の萎縮及び化生が認められた (Yamamoto et al., 2002)。

b. ラット

b-1 経口投与

雌雄の Osborne-Mendel ラットにコーン油を溶媒としてクロロホルムを雄 0、90、180 mg/kg/日、雌 0、100、200 mg/kg/日を 5 日/週、78 週間強制経口投与した試験で、雄ラットでは腎臓上皮腫瘍の増加 (それぞれ 0/19 例、4/50 例、12/50 例)、雌ラットでは甲状腺腫瘍の頻度の増加 (それぞれ 1/19 例、8/49 例、10/46 例) が用量相関性にみられた (NCI, 1976; Reuber, 1979)。Reuber

(1979)はこのNCIデータの再評価試験を行いNCIと組織学的に同じ腫瘍の発現を報告している。

b-2 飲水投与

雄のOsborne-Mendelラットにクロロホルムの0、200、400、900、1800 mg/L (0、19、38、81、160 mg/kg/日相当)を104週飲水投与した試験で、1800 mg/L投与群で腎尿細管腺腫及び腺がんの増加があった。全腎臓腫瘍の発生率は、対照群:5/301例、陰膳対照群:1/50例、200 mg/L投与群:6/313例、400 mg/L投与群:7/148例、900 mg/L投与群 3/48例、1800 mg/L投与群 7/50例であり、400 mg/L以上の投与群から、統計的に有意であった(Jorgenson et al., 1985)。Hardら(2000)はこの試験を再評価して、1800 mg/L投与群の全匹と900 mg/L投与群の半数の腎臓皮質の近位尿細管曲部に慢性の細胞毒性を示す軽度から中等度までの変化を認め、ラット腎臓でのクロロホルムによる発がんの鍵はクロロホルムによる持続した細胞毒性と慢性的な再生性細胞増殖であると結論した。

雌雄Wistarラット(離乳時から生涯)に2,900 mg/L(雄約180 mg/kg/日、雌約240 mg/kg/日相当)のクロロホルムを104週飲水投与した試験では、雄雌で肝臓の腺線維症(胆管線維症と思われる:本評価書注)が増加した(Tumasonis et al., 1987)。

b-3 吸入暴露

雌雄のF344ラット(6週齢)にクロロホルムの0、10、30、90 ppmで吸入暴露した試験では、腫瘍発生頻度の増加はなかった。他に10 ppm以上の雌雄の鼻腔で骨肥厚、嗅上皮の萎縮、化生が認められた(Yamamoto et al., 2002)。

クロロホルムは遺伝毒性を引き起こさないという報告がほとんどであり(7.2.6参照)、クロロホルムとその代謝物はDNAに直接的に反応するのではなく、ラット、マウスの肝臓と腎臓に観察された腫瘍はクロロホルムによって引き起こされた細胞障害と代償的な再生の後に生ずる可能性が示唆される。

クロロホルムの国際機関等での発がん性評価を表7-8に示す。いずれも動物でのクロロホルムの発がん性を認めている。

WHO(1998)は飲料水のガイドライン「Guidelines for drinking-water quality」の中でクロロホルムの遺伝毒性は陰性であり、マウスの肝臓腫瘍については閾値のある機序で、またラットの腎臓腫瘍についてもデータに制限があるが同様の閾値のある機序で発がんすると述べ、Heywoodら(1979)のイヌの報告(LOAEL:15 mg/kg/日)に基づき $13 \mu\text{g/kg/日} [=15 (\text{mg/kg/日}) / 1,000 \times 6 / 7 (\text{日})]$ の耐容1日摂取量TDIを算出した。同時に、平均体重60 kgのヒトが毎日2 Lの水を飲むとして、クロロホルム飲料水ガイドライン値を 10^{-5} の生涯発がんリスク(ガイドライン値の飲料水を70年間飲みつづけて100,000人LD50は、マウス・ラットの強制経口投与で1人の過剰のがんが生ずるリスク)で200 $\mu\text{g/L}$ に設定した。

米国EPAは、1986年のガイドライン(U.S.EPA, 1986)では、グループB2(おそらくヒト発がん性物質:動物での十分な証拠があり、かつ疫学的研究からヒトでの不十分な証拠があるか、又は証拠のない物質)に分類したが、現在提案中の新ガイドライン(U.S.EPA, 1999)に従えば、

クロロホルムは細胞毒性及び細胞の再生を引き起さない用量では全ての暴露経路で「ヒトに対して発がん性はないかもしれない」と変更している (U.S.EPA, 2001)。また経口経路による発がん性についても、細胞致死がある用量以上でのみ生ずることから非線形アプローチが最も適切な方法であるとしている。従って、経口慢性毒性試験で得られた参照用量 (RfD) 0.01 mg/kg/日が経口経路の発がん性に対しても有効であるとしている。

米国 EPA (1987) は、吸入のユニットリスクは $2.3 \times 10^{-5} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であり、 10^{-6} の生涯過剰発がんリスク (1,000,000 人中 1 人に過剰のがんが生ずるリスク) に相当する気中濃度は $4 \times 10^{-5} \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出しているが、現在改定中である。

IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

なお、油溶媒でのクロロホルム投与はラットでの肝臓腫瘍の発生をプロモートすることを示した報告がある (Deml and Oesterle, 1985)。一方、クロロホルムは既に前がん状態にある細胞でがん化を阻害するという報告もある (Daniel et al., 1989; Klaunig et al., 1986; Pereira et al., 1985; Reddy et al., 1992)。発がんイニシエーターのような化学物質で前処理されたマウスにクロロホルムを飲水投与しても肝臓腫瘍は発生せず、また誘導された肝臓腫瘍や肺の腫瘍の発生率を増加させなかったと報告されている (Pereira et al., 1985; Klaunig et al., 1986)。

表 7-7 クロロホルムの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																
マウス B6C3F ₁ 雌雄	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	雄: 0、138、277; 雌: 0、238、477 mg/kg/日	雌雄:低・高投与群で雌雄ともに全腫瘍 出現率は有意に増加。 肝細胞がん出現率: <table border="1"> <tr> <td>雄</td> <td>0</td> <td>138</td> <td>277 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1/18</td> <td>18/50</td> <td>44/45</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0</td> <td>238</td> <td>477 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0/20</td> <td>36/45</td> <td>39/41</td> </tr> </table>	雄	0	138	277 mg/kg/日		1/18	18/50	44/45	雌	0	238	477 mg/kg/日		0/20	36/45	39/41	NCI, 1976
雄	0	138	277 mg/kg/日																		
	1/18	18/50	44/45																		
雌	0	238	477 mg/kg/日																		
	0/20	36/45	39/41																		
マウス ICI 雌雄 10 週齢以下 52-104 匹/群	強制 経口	80 週間 6 日/週	実験 1 0、17、60 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 雄: 8/38 匹に腎臓腫瘍 (腎細胞がん 3、皮質腺腫 5) 雌: 腫瘍なし	Roe et al., 1979																
マウス CFLP ICI re-defined 雌 雄 10 週齢以下 52-260 匹/群	強制 経口	80 週間 6 日/週	実験 2 0 (無処置) 雌雄 0 (溶媒対照) 雄 60 mg/kg/日 雄	0 mg/kg/日 (溶媒対照) 雄:腎臓腫瘍 6/237 匹例 60 mg/kg/日: 雄:腎臓腫瘍 (腎細胞がん、腺腫) 9/49 例																	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献												
マウス ICI、CBA、C57BL、CF/1 雄 10 週齢以下 52-100 匹/群	強制経口	80 週間 6 日/週	実験 3 0 60 mg/kg/日 溶媒:練り歯磨き、ピーナッツ油	60 mg/kg/日: CF/1 を除き、生存率良好 CBA、CF/1 :中等度～重度の腎臓変化 ICI:悪性腎臓腫瘍の発生率 <table border="1"> <tr> <td>練り歯磨き</td> <td>60 mg/kg/日 群</td> <td>3/47</td> </tr> <tr> <td></td> <td>練り歯磨き溶媒群</td> <td>0/47</td> </tr> <tr> <td>ピーナッツ油</td> <td>60 mg/kg/日 群</td> <td>9/48</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ピーナッツ油溶媒群</td> <td>0/50</td> </tr> </table>	練り歯磨き	60 mg/kg/日 群	3/47		練り歯磨き溶媒群	0/47	ピーナッツ油	60 mg/kg/日 群	9/48		ピーナッツ油溶媒群	0/50	
練り歯磨き	60 mg/kg/日 群	3/47															
	練り歯磨き溶媒群	0/47															
ピーナッツ油	60 mg/kg/日 群	9/48															
	ピーナッツ油溶媒群	0/50															
マウス B6C3F ₁ 雌 8.5 週齢 50-430 匹/群	飲水	104 週間	0、0(matched)、200、400、900、1800 mg/L (0、0、34、65、130、263 mg/kg/日相当)	腫瘍の発生率に用量相関的な増加はなかった。 3 か月後:400 mg/L 群以上 肝臓脂肪量増加 6 か月後:900、1800ppm 群 肝臓脂肪量増加	Jorgenson et al., 1985												
マウス BDF ₁ 6 週齢 雌雄 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、5、30、90 ppm	5 ppm 以上: 雌雄:鼻腔:骨肥厚 雌:嗅上皮の萎縮、化生 30 ppm: 雄:腎細胞腺腫+がん 有意に増加 (7/50 例) 雌:肝細胞腺腫+がん 増加傾向 90 ppm: 雄:腎細胞腺腫+がん 有意に増加 (12/48 例) 肝細胞腺腫+がん 増加傾向 雌:肝細胞腺腫+がん 増加傾向	Yamamoto et al., 2002												
ラット Osborne-Mendel 雌雄	強制経口 コーン油	78 週間 5 日/週	雄: 90、180 雌: 100、200 mg/kg/日	雌雄:生存率低下 雄:90 mg/kg/日以上で腎尿上皮腫瘍が有意に増加	NCI, 1976												
ラット Osborne-Mendel 雄 平均 7 週齢 50-330 匹/群	飲水	104 週間	0、0(matched)、200、400、900、1800 mg/L (0、0、19、38、81、160 mg/kg/日相当)	104 週 1800 mg/L:腎尿管腺腫及び腺がん発生率の有意な増加	Jorgenson et al., 1985												

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Osborne-Mendel 雄 50-330 匹/群	飲水	104 週間	0、200、400、900、1800 ppm (0、19、38、81、160 mg/kg/日相当)	0、200、400 ppm:影響なし 900 ppm: 尿細管障害を示唆する組織学的変化 * (25-50%) 1800 ppm: 尿細管障害を示唆する組織学的変化 * (95-100%) *核密集、細胞質空胞化、皮質中間部から内部にかけて塩基性低下等 NOAEL:400 ppm(38 mg/kg/日) (雄) LOAEL:900 ppm(81 mg/kg/日) (雄)	Hard et al., 2000
ラット Wistar 離乳時から 雌雄 22-45 匹/群	飲水	生涯	0、2 mL(2.9 g)/L (24 mM)	雄:肝細胞腺線維症 adenofibrosis 増加 リンパ肉腫減少 雌:腫瘍結節増加 肝細胞腺線維症増加 下垂体腫瘍減少 乳腺腫瘍減少	Tumasonis et al., 1985
ラット Wistar 離乳児から 生涯 対照群 雄 26 匹 雌 22 匹 投与群 雄 32 匹 雌 45 匹	飲水	生涯	0、2 mL(2.9 g)/L (24 mM) 水の消費量の増加のため、72 週後 1.45 g/L に変更 雄約 180 mg/kg/日 雌約 240 mg/kg/日相当	対照群 雄:22/26(剖検数/開始数) 雌:18/22(剖検数/開始数) 投与群 雄:28/32(剖検数/開始数) 肝細胞腺線維症増加(0→61%) リンパ肉腫減少(64→21%) 雌:40/45(剖検数/開始数) 腫瘍結節増加(0→25%) 肝細胞腺線維症増加(0→85%) 下垂体腫瘍減少(33→3%) 乳腺腫瘍減少(44→0%)	Tumasonis et al., 1987
ラット F344 6 週齢 雌雄 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、10、30、90 ppm	腫瘍発生頻度に増加なし 10 ppm 以上: 雌雄 鼻腔:骨肥厚、嗅上皮の萎縮、化生	Yamamoto et al., 2002
ラット Osborne-Mendel 雌雄 50 匹/群	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	再評価観察(過去行われた NCI ラット試験、NCI マウス試験等の組織学的標本を再評価した。) 雄: 90、180 雌: 100、200 mg/kg/日	NCI (1976) ラット試験: 肝臓:発がんあり 雌:雄に比べ肝細胞と胆管細胞の腫瘍の発生に高い感受性あり。 肝硬変を引き起こさない。 雄:腎臓に発がんあり 雌:腎臓に発がんなし 甲状腺腫瘍の有意な増加	Reuber, 1979
マウス B6C3F1 雌雄 50 匹/群	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	雄: 138、277; 雌: 238、477 mg/kg/日	NCI (1976) マウス試験: 雌雄:肝臓がん 100%(雄 277 mg/kg/日、雌 477 mg/kg/日) 雌は雄より感受性が高い。	

表 7-8 クロロホルムの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (1999)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2001)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、動物実験で発がん性が確認された物質。

機関/出典	分類	分類基準
日本産業衛生学会 (2001)	第2群B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	B2 [#]	おそらくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学的研究から不十分な証拠、またはデータのない物質。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

[#]U.S.EPA (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment による評価;現在改訂ガイドライン草案 (U.S.EPA, 1999) では、細胞毒性と細胞再生を引き起こさない投与量ですべての暴露経路で「ヒト発がん性物質の見込みはない」“not likely to be carcinogenic to humans”(U.S.EPA, 2001)と分類されている。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトの中毒事例として、クロロホルムを誤飲した例、吸入した例、職場でのクロロホルムの暴露事例があり、中枢神経性の症状及び肝機能の異常が報告されている。

水道水中への塩素添加の結果としてトリハロメタン類が生成し、その疫学的な調査が数多く行われてきた。その中で結腸、直腸、膀胱への影響との関連性を示唆する調査結果があるが、クロロホルムと直接結びつける証拠はなく、又各種の不適切な交絡因子があり、クロロホルムと発がん性との関連性は特定されていない。

実験動物を用いての急性毒性では、クロロホルムはげっ歯類に運動失調、立毛、鎮静、麻酔の神経症状を引き起こし、また肝臓・腎臓障害を引き起こす。肝臓はラットと特定のマウスの標的器官であり、腎臓はある系統の雄マウスの標的器官である。雌マウスではその障害は大きくない。他に性別・溶媒で毒性の現れ方が異なることが知られている。LD₅₀は、マウス・ラットの強制経口投与で36~2,000 mg/kgである(付表参照)。

クロロホルムは動物実験で、皮膚及び眼に対して刺激性がある。

反復投与試験では、クロロホルムの標的器官は肝臓、腎臓であり、吸入試験では加えて鼻腔への影響が認められた。ビーグル犬に7.5年間練り歯磨き基材にクロロホルム15、30 mg/kg/日を含ませて強制経口投与した試験において、15 mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓に脂肪のう胞数の増加が観察され、これが経口及び飲水投与試験では最も低い用量であった。LOAELは15 mg/kg/日である。また、吸入暴露試験では、F344ラットにクロロホルムを6時間/日、7日/週、13週間吸入暴露した結果、鼻篩骨甲介の全体的な萎縮が最低用量の2 ppm (10 mg/m³)で観察された。LOAELは2 ppm以下であり、収集した文献の範囲で最も低濃度での反応であった。同じ試験で、腎皮質でのLI増加を指標とした場合のNOAELは10 ppm (50 mg/m³)である。

生殖・発生毒性では、マウスでは、クロロホルムの胎児毒性と催奇形性を疑わせる結果もあるが、母動物の毒性影響もまた観察された。ラットではクロロホルムは胎児毒性作用が疑われ、催奇形性を示唆する知見も得られているが、いずれも母動物の肝毒性が認められた。なお、一般毒性試験で生殖器系の病変は観察されていない。

遺伝毒性試験の結果は、わずかな陽性結果を除きほとんどのデータは陰性であり、クロロホルムは実験動物のDNAと直接反応又は遺伝毒性的な活性を持たない。

発がん性試験では、クロロホルムは肝臓と腎臓に発がん性を有することが報告されている。肝臓や腎臓の細胞致死と再生細胞の増生後に腫瘍が生じることが、多くの発がん試験と一般毒

性の知見、遺伝毒性の陰性結果から明らかになっている。IARC（1999）は、クロロホルムには「ヒトに発がん性があると判断する証拠は不十分であり、実験動物に発がん性があるとする十分な証拠がある」と評価し、IARC は、グループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）と分類している。

文 献 (文献検索時期:2001 年 4 月)¹⁾

- Abernethy, S., Bobra, A.M., Shiu, W.Y., Wells, P.G., and Mackay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: the key role of organism-water partitioning. *Aquat. Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed., Cincinnati, OH.
- Alavanja, M., Goldstein, I. and Susser, M. (1980) A case control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination. In: Jolley, R., Brungs, W.A. and Cumming, R.B., Eds, Water Chlorination. *Environ. Impact Health Effects*, **Vol. 3**, 395-409, Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers.
- Anderson, D.R. and Lusty, E.W. (1980) Acute toxicity and bioaccumulation of chloroform to four species of freshwater fish. Richland, WA, Battelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory (Report 701, NUREG/CR-0893).
- Birge, W.J., Black, J.A. and Bruser, D.M. (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish. Washington, DC, Environmental Protection Agency (EPA-560/11-79-007; PB80-101637).
- Bentley, R.E., Heitmuller, T., Sleight Iii B.H. and Parrish, P.R. (1979) Acute toxicity of chloroform to bluegill (*Lepomis macrochirus*), rainbow trout (*Salmo gairdneri*), and pink shrimp (*Penaeus duorarum*). U.S. EPA, Criteria Branch, WA-6-99-1414-B, Washington, D.C., p.13.
- Birge, W.J., Black, J.A. and Kuehne, R.A. (1980) Effects of organic compounds on amphibian reproduction. Lexington, University of Kentucky, Water Resources Research Institute (Research Report No. 121; PB80-147523).
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G., Ramey, B.A. and Bruser, D.M. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Water Resources Research Institute, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, Report No.133.
- Borzelleca, J.F. and Carchman, R.A. (1982) Effect of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency (EPA600-/1-82-009; PB82-259847).
- Bowman, F.J., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. (1978) The toxicity of some halomethanes in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 213-215.
- Brady, J.F., Li, D., Ishizaki, H., Lee, M., Ning, S.M., Xiao, F. and Yang, C.S. (1989) Induction of cytochromes P450IIE1 and P450P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **100**, 342-349.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water Res.*, **14**, 231-241.
- Brown, D.M., Langley, P.F., Smith, D. and Taylor, D.C. (1974) Metabolism of chloroform. I. The role of

¹⁾ データベースの検索を 2001 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。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- [¹⁴C]-chloroform by different species. *Xenobiotica*, **4**, 151-163.
- Bull, R. J., Brown, J.M., Meierhenry, E.A., Jorgenson, T.A., Robinson, M. and Stober, J.A. (1986) Enhancement of the hepatotoxicity of CHCl₃ in B6C3F₁ mice by corn oil:: Implications for CHCl₃ carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **69**, 49-58.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G., and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res.*, **49**, 1075-1084.
- Butterworth, B.E., Templin, M.V., Constan, A.A., Sprankle, C.S., Wong, B.A., Pluta, L.J., Everitt, J.I. and Recio, L. (1998) Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethyl-nitrosamine in female lacI transgenic B6C3F₁ mice. *Environ. Mol. Mutag.*, **31**, 248-256.
- Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T., Altman, R., Austin, D.F., Child, M.A., Key, C.R., Marrett, L.D., Myers, M.H., Narayana, A.S., Levin, L.I. Sullivan, J.W., Swanson, G.M., Thomas, D.B. and West, D.W. (1987) Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption:: A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 1269-1279.
- Cantor, K.P., Lynch, C.F., Hildesheim, M.E., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. and Craun, G. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology*, **9**, 21-28.
- Challen, P.J.R., Hickish, D.E. and Bedford, J. (1958) Chronic chloroform intoxication. *Br. J. Ind. Med.*, **15**, 243-249.
- Chu, I., Secours, V.E., Marino, I. and Villeneuve, D.C. (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 351-353.
- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E. and Becking, G.C. (1982) Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. *J. Environ. Sci. Health*, **B17**, 205-224.
- Cohen, E.N. and Hood, N. (1969) Application of low-temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anaesthetic in the mouse. *Anesthesiology*, **30**, 306-314.
- Condie, L.W., Smallwood, C.L. and Laurie, R.D. (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem. Toxicol.*, **6**, 563-578.
- Corley, R.A., Mendrala, A.L., Smith, F.A., Staats, D.A., Gargas, M.L., Conolly, R.B., Andersen, M.E. and Reitz, R.H. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **103**, 512-527.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1989) Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom. *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 451-455.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1991) The sensitivity of *Lemna gibba* G-3 and four clones of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test. *Res. J. Water Pollut. Control Fed.*, **63**, 991-998.
- Daniel, F.B., De Angelo, A.B., Stober, J.A., Pereira, M.A. and Olson, G.R. (1989) Chloroform inhibition

- of 1,2-dimethylhydrazine-induced gastrointestinal tract tumours in the Fischer 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **13**, 40-45.
- Danielsson, B.R.G., Ghantous, H. and Dencker, L. (1986) Distribution of chloroform and methyl chloroform and their metabolites in pregnant mice. *Biol. Res. Pregnancy*, **7**, 77-83.
- De Biasi, A., Sbraccia, M., Keizer, J., Testai, E. and Vittozzi, L. (1992) The regioselective binding of CHCl₃ reactive intermediates to microsomal phospholipids. *Chem.-Biol. Interact.*, **85**, 229-242.
- Deml, E. and Oesterle, D. (1985) Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett.*, **29**, 59-63.
- Deringer, M.K., Dunn, T.B. and Heston, W.E. (1953) Results of exposure of strain C3H mice to chloroform. *Proc. Soc. Exp. Biol. NY*, **83**, 474-478.
- Dick, D., Ng, K.M.E., Sauder, D.N. and Chu, I. (1995) In vitro and in vivo percutaneous absorption of ¹⁴C-chloroform in humans. *Hum. Exp. Toxicol.*, **14**, 260-255.
- Dix, K.J., Kedderis, G.L. and Borghoff, S.J. (1997) Vehicle-dependent oral absorption and target tissue dosimetry of chloroform in male rats and female mice. *Toxicol. Lett.*, **91**, 197-209.
- Docks, E.L. and Krishna, G. (1976) The role of glutathione in chloroform induced hepatotoxicity. *Exp. Mol. Pathol.*, **24**, 13-22.
- Doyle, T.J., Zheng, W., Cerhan, J.R., Hong, C.-P., Sellers, T.A., Kushi, L.H. and Folsom, A.R. (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am. J. Public Health*, **87**, 1168-1172.
- Foster, G.D. and Tullis, R.E. (1985) Quantitative structure-toxicity relationships with osmotically stressed *Artemia salina* nauplii. *Environ Pollut*, **A38**, 273-281.
- Fry, J., Taylor, R. and Hathway, D.E. (1972) Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **196**, 98-111.
- Fujie, K., Aoki, T. and Wada, M. (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat. Res.*, **242**, 111-119.
- Gatehouse, D. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'microtiter' fluctuation test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, New York Elsevier/North-Holland, pp. 376-386.
- Gersich, F.M., Blanchard, F.A., Applegath, S.L. and Park, C.N. (1986) The precision of Daphnid (*Daphnia magna* Straus, 1820) static acute toxicity tests. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 741-749.
- Gleason, M.N., Gosselin, R.E., Hodge, H.C. and Smith, R.P. (1969) *Clinical Toxicology of Commercial Products: Acute poisoning*, 3rd ed., The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Maryland, p.36. (Winslow and Gerstner, 1978 より引用)
- Gocke, E. King, M.T. Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109.

- Gottlieb, M Carr, J.K. and Morris, D.T. (1981) Cancer and drinking water in Louisiana:: Colon and rectum. *Int. J. Epidemiol.*, **10**, 1 17-125.
- Gottlieb, M.S. and Carr, J.K. (1982) Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana. *Environ. Health Perspectives*, **46**, 169-177.
- Grant, W.M. (1974) *Toxicology of the Eye*, 2nd Ed., Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, p. 267.(Winslow and Gerstner, 1978 より引用)
- Guengerich, F.P., Kim, D.-H. and Iwasaki. M. (1991) Role of human cytochrome P-450P450 II E 1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**, 168-179.
- Gulati, D., Hope, E., Mounce, R., Russell, S. and Poonacha, K.B. (1997) Chloroform NTIS, #PB89 148639/AS, *Environ. Health Perspec.*, **105** (Suppl. 1), 285-286 (summary).
- Hakim A., Jain A.K. and Jain R. (1992) Chloroform ingestion causing toxic hepatitis. *J. Assoc. Phys. India*, **40**, 477.
- Hard, G.C., Boorman, G.A. and Wolf, D.C. (2000) Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicol.Sci.*,**53**, 237-244.
- Hermens, J., Broekhuizen, E., Canton, H., and Wegman, R. (1985) Quantitative structure activity relationships and mixture toxicity studies of alcohols and chlorohydrocarbons: Effects on growth of *Daphnia magna*. *Aquat. toxicol.*, **6**, 209-217.
- Heywood, R., Sortwell, R.J., Noel P.R.B., Street, A.E., Prentice, D.E., Roe, F.J.C., Wadsworth, P.F., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 835-851.
- Hildesheim, M.E., Cantor, K.P., Lynch, C.F., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. and Craun. G. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology*, **9**, 29-35.
- Hill, R.N. (1978) Differential toxicity of chloroform in the mouse. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **298**, 170-176.
- Hill, R.N., Clemens, T.L., Liu, D.K., Vesell, E.S. and Johnson, W.D. (1975) Genetic control of chloroform toxicity in mice. *Science*, **190**, 159-161.
- Howard, P.H. (1990) *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals*, Vol. II, Chelsea, MI., Lewis Publishers.
- Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, T., Mackay, D., Mascarenhas, R.A. and Shiu, W.Y.(1980) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Some chemicals that cause tumors of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances, **73**, 131-182, Lyon.
- Ilett, K.F., Reid, W.D., Sipes, I.G. and Krishna, G. (1973) Chloroform toxicity in mice:: correlation of renal and hepatic necrosis with covalent binding of metabolites to tissue macromolecules. *Exp. Mol. Pathol.*, **19**, 215-229.

- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Chloroform, Environmental Health Criteria, **163**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000a) Disinfectants and disinfectant by-products, Environmental Health Criteria, **216**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000b) ICSC, International Chemical Safety Cards, WHO, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Islam, M.S.; Zhao, L.; Zhou, J.; Dong, L.; McDougal, J.N.; Flynn, G.L. (1999) Systemic uptake and clearance of chloroform by hairless rats following dermal exposure:: II. Absorption of the neat solvent. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **60**, 438-443.
- Jones, W.M., Margolis, G. and Stephen, C.R. (1958) Hepatotoxicity of inhalation anaesthetic drugs. *Anesthesiology*, **19**, 715-723.
- Jorgenson, T.A. and Rushbrook, C.J. (1980) Effects of chloroform in the drinking water of rats and mice. Ninety-day subacute toxicity study. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/1-80-030; NTIS PB80-219108).
- Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. and Robinson, M. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 760-769.
- Kanarek, M.S. and Young, T.B. (1982) Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 179-186.
- Kasai, T., Nishizawa, T., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S., Matsushima, T. and Kawamoto, T. (2002) Acute and subchronic inhalation toxicity of chloroform in rats and mice. *J. Occup. Health*, **44**, 193-202.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704.
- Kirkland, D.J., Smith, K.L. and Van Abbe, N.J. (1981) Failure of chloroform to induce chromosome damage or sister-chromatid exchange in cultured human lymphocytes and failure to induce reversion in *Escherichia coli*. *Food Cosmet. Toxicol.*, **19**, 651-656.
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1967) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 119-131.
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1969) Comparison of the biochemical alterations elicited in livers from rats treated with carbon tetrachloride, chloroform, 1,1,2-trichloroethane and 1,1-trichloroethane. *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2019-2027.
- Klaunig, J.E., Ruch, R.J. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect.*, **69**, 89-95.
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1:: Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221.

- Kramer, M.D., Lynch, C.F., Isacson, P. and Hanson, J.W. (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, **3**, 407-413.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Wat. Res.*, **24**, 31-38.
- Kylin, B., Reichard, H., Sumegi, I. and Yllner, S. (1963) Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 16-26.
- Larson, J.L., Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1993) The acute hepatotoxicity and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol. Wat. Res.*, **20**, 302-315.
- Larson, J.L., Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1994a) Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F₁ mice. Comparison of administration by gavage in corn oil vs *ad libitum* in drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 90-102.
- Larson, J.L., Wolf, D.C., Morgan, K.T., Mery, S. and Butterworth, B.E., (1994b) The toxicity of one week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F₁ mice and male F-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 431-446.
- Larson, J.L. Sprankle, C.S. and Butterworth, B.E. (1994c) Lack of chloroform-induced DNA repair in vitro and in vivo in hepatocytes of female B6C3F₁ mice. *Environ. Mol. Mutag.*, **23**, 132-136.
- Larson, J.L., Wolf, D.C., Mery, S., Morgan, K.T. and Butterworth, B.E. (1995a) Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female Fischer 344 rats, induced by chloroform administered by gavage. *Food Chem. Toxicol.*, **33**, 443-456.
- Larson, J.L., Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1995b) Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male Fischer 344 rats given chloroform in corn oil by gavage or *ad libitum* in drinking water. *Toxicology*, **95**, 73-86.
- Larson, J.L., Templin, M.V. Wolf, D.C., Jamison, K.C., Leininger, J.R., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A., Conolly, R.B. and Butterworth, E. (1996) A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F₁ mice: Implications for cancer risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **30**, 118-137.
- Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. and Reilly, A.A. (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **72**, 563-568.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Mansuy, D., Beaune, P., Cresteil, T., Lange, M. and Leroux, J.-P. (1977) Evidence for phosgene formation during liver microsomal oxidation of chloroform. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **79**, 513-517.
- Mayes, M.A., Alexander, H.C. and Dill, D.C. (1983) A study to assess the influence of age on the response of Fathead minnows in static acute toxicity tests. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 139-147.
- McGeehin, M.A., Reif, J.S., Becher, J.C. and Mangione, E.J. (1993) Case-control study of bladder

- cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am. J. Epidemiol.*, **138**, 492-501.
- Merck (2001) *The Merck Index 13th ed.*, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyagawa, M., Katsuta, O., Chida, T., Toyota, N., Tsuchitani, M.T., Yoshikawa, K. and Fujii, O. (1998) Occurrence of toxicity and cell proliferation after a single gavage administration of chloroform to male F344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **23**, 205-211.
- Morgan, A., Black, A. and Belcher, D.R. (1970) The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann. Occup. Hyg.*, **13**, 219-233.
- Morgan, D.L., Cooper, S.W., Carlock, D.L., Sykora, J.J., Sutton, B., Mattie, D.R. and McDougal, J.N. (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer-344 rat. *Environ. Res.*, **55**, 51-63.
- Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L., Page, D.G., Barnes, D.W. and Borzelleca, J.F. (1982) Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromomethane and tribromomethane. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 117-126.
- Murray, F.J., Schwetz, B.A., McBride, J.F. and Staples, R.E. (1979) Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 515-522.
- NCI, National Cancer Institute (1976) Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, Maryland (NTIS PB-264-018).
- Palmer, A.K., Street, A.E., Roe, F.J.C., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform II. Long term studies in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 821-833.
- Pearson, C.R. and McConnell, G. (1975) Chlorinated C1 and C2 hydrocarbons in the marine environment. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **189**, 305-332.
- Pegram, R.A., Andersen, M.E., Warren, S.H., Ross, T.M. and Claxton, L.D. (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: Contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **144**, 183-188.
- Pereira, M.A., Knutsen, G.L. and Herren-Freund, S.L. (1985) Effect of subsequent treatment of chloroform or phenobarbital on the incidence of liver and lung tumours, initiated by ethylnitrosourea in 15 days old mice. *Carcinogenesis*, **6**, 203-207.
- Pericin, C. and Thomann, P. (1979) Comparison of the acute toxicity of clioquinol, histamine and chloroform in different strains of mice. *Arch. Toxicol.*, **2** (Suppl), 371-373.
- Phoon, W.H., Liang, O.K. and Kee, C.P. (1975) An epidemiological study of an outbreak of jaundice in a factory. *Ann. Acad. Med. Singap.*, **4**, 396-399.
- Phoon, W.H., Goh, K.T., Lee, L.T., Tan, K.T. and Kwok, S.F. (1983) Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med. J. Malays*, **38**, 31-34.
- Plummer, J.L., Hall, P., Ilsley, A.H., Jenner, M.A. and Cousins, M.J. (1990) Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. *Pharmacol. Toxicol.*, **67**, 329-335.

- Rao, K.N., Virji, M.A., Moraca, M.A., Diven, W.F., Martin, T.G. and Schneider, S.M. (1993) Role of serum markers for liver function and regeneration in the management of chloroform poisoning. *J. Anal. Toxicol.*, **17**, 99-102.
- Raymond, P. and Plaa, G.L. (1997) Effect of dosing vehicle on the hepatotoxicity of CCl₄ and nephrotoxicity of CHCl₃ in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **51**, 463-476.
- Reddy, T.V., Daniel, F.B., Lin, E.L., Stober, J.A. and Olson, G.R. (1992) Chloroform inhibits the development of diethylnitrosamine-initiated, phenobarbital-promoted gamma-glutamyltranspeptidase and placental form glutathione S-transferase positive foci in rat liver. *Carcinogenesis*, **13**, 1325-1330.
- Reuber, M.D. (1979) Carcinogenicity of chloroform. *Environ. Health Perspect.*, **31**, 171-182.
- Reynolds, E.S., Treinen, R.J., Farrish, H.H. and Moslen, M.T. (1984) Metabolism of [¹⁴C] carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3363-3374.
- Richold, M. and Jones, E. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/microsome assay. In: de Serres, F.J. & Ashby, J., eds, *Progress in Mutation Research*, Vol. 1, Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, New York, Elsevier/North-Holland, pp. 314-322
- Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. and Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform I. Long-term studies in mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 799-819.
- Rossi, S. Gemma, S. Fabrizi, L. Testai, E. and Vitzozzi, L. (1999) Time dependence of chloroform-induced metabolic alterations in the liver and kidney of B6C3F₁ mice. *Arch. Toxicol.*, **73**, 387-393.
- Ruddick, J.V., Villeneuve, D.C. and Chu, I. (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J. Environ. Sci. Health*, **B18**, 333-349.
- Schroder, H.G. (1965) Acute and delayed chloroform poisoning. A case report. *Br. J. Anaesth.*, **37**, 972-975.
- Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. and Gehring, P.J. (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **28**, 442-451.
- Siemiatycki, J., ed. (1991) *Risk Factors for Cancers in the Workplace*, Chapters 5 and 6, Boca Raton, FL, CRC Press.
- Slooff, W. (1979) Detection limits of a biological monitoring system based on fish respiration. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 517-523.
- Smith, J.H., Maita, K., Sleight, S.D. and Hook, J.B. (1983) Mechanism of nephrotoxicity. I. Time course of chloroform toxicity in male and female mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **70**, 467-479.
- Snell, T. W., Moffat, B. D., Janssen, C. and Persoone, G. (1991) Acute toxicity tests using rotifers. III. Effects of temperature, strain, and exposure time on the sensitivity of *Brachionus plicatilis*. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, **6**, 63-75.
- Sollman, T. (1964) *A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology*, 8th ed., W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pennsylvania, p.880. (Winslow and Gerstner, 1978 よ

り引用)

- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY. Database, ver. 1.66.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY. HENRYWIN Database, ver. 3.10.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用).
- Storms, W.W. (1973) Chloroform parties. *J. Am. Med. Assoc.*, **225**, 160.
- Taylor, D.C., Brown, D.M., Keeble, R. and Langley, P.F. (1974) Metabolism of chloroform. II. A sex difference in the metabolism of (¹⁴C) chloroform in mice. *Xenobiotica*, **4**, 165-174.
- Taylor, G.J., Drew, R.T., Loes, E.M. and Clemmer, T.A. (1976) Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation anaesthetics in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **38**, 379-387.
- Templin, M.V., Jamison, K.C., Wolf, D.C., Morgan, K.T. and Butterworth, B.E. (1996a) Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and Fischer 344 rats. *Cancer Lett.*, **104**, 71-78.
- Templin, M.V., Larson, J.L., Butterworth, B.E., Jamison, K.C., Leininger, J.R., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A. and Wolf, D.C. (1996b) A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **32**, 109-125.
- Templin, M.V., Jamison, K.C., Sprankle, C.S., Wolf, D.C., Wong, B.A. and Butterworth, B.E. (1996c) Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF₁ mice. *Cancer Lett.*, **108**, 225-231.
- Templin, M.V., Constan, A.A., Wolf, D.C., Wong, B.A. and Butterworth, B.E. (1998) Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF₁ mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation. *Carcinogenesis*, **19**, 187-193.
- Testai, E., Di Marzio, S. and Vittozzi, L. (1990) Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **104**, 496-503.
- Testai, E., Keizer, J., Pacifici, G.M. and Vittozzi, L. (1991) Chloroform bioactivation by microsomes from colonic and ileal mucosa of rat and man. *Toxicol. Lett.*, **57**, 19-27.
- Thompson, D.J., Warner, S.D. and Robinson, V.B. (1974) Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **29**, 348-357.
- Timms, R.M. and Moser, K.M. (1975) Toxicity secondary to intravenously administered chloroform in humans. *Arch. Intern. Med.*, **135**, 1601-1603.
- Tomasi, A., Albano, E., Biasi, F., Slater, T.F., Vannini, V. and Dianzani, M.U. (1985) Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat *in vivo* as detected by the ESR-spin trapping technique. *Chem.-Biol. Interact.*, **55**, 303-316.
- Torkelson, T.R., Oyen, F. and Rowe, V.K. (1976) The toxicity of chloroform as determined by single

- and repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 697-705.
- Tsuchimoto, T. and Matter, B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: De Serres FJ & Ashby J ed. *Evaluation of short-term tests for carcinogens:: Report of the international collaborative study*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier North/Holland, pp 705-711 (*Prog. Mutat. Res.*, Vol. 1).
- Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. (1985) Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 233-240.
- Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. (1987) Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **7**, 55-64.
- Uehleke, H. and Werner, T. (1975) A comparative study on the irreversible binding of labeled halothane, trichlorofluoromethane, chloroform and carbon tetrachloride to hepatic protein and lipids *in vitro* and *in vivo*. *Arch. Toxicol.*, **34**, 289-308.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register*, **51**(185), 33992-34003.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1999) Proposed Guidelines for carcinogen risk assessment. Review Draft. July 1999. Risk Assessment Forum.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) Toxicological review of Chloroform. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS).
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, 10th Report on Carcinogens.
- Van Abbe, N.J., Green, T.J., Jones, E., Richold, M. and Roe, F.J.C. (1982) Bacterial mutagenicity studies on chloroform *in vitro*. *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 557-561.
- Verschueren (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., A Wiley-Interscience Publication, New York.
- WHO, World Health Organization (1993) Guidelines for drinking-water quality, 2nd. ed. Vol. 1: Recommendations. Geneva.
- WHO, World Health Organization (1998) Chloroform. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2: Health criteria and other supporting information, 255-275, Geneva.
- Wilkins, J.R., III and Comstock, G.W. (1981) Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am. J. Epidemiol.*, **114**, 178-190.
- Winslow, S.G. and Gerstner, H.B. (1978) Health aspects of chloroform. A review. *Drug Chem. Toxicol.*, **1**, 259-275.

- Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. (1983) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons by the gastrointestinal tract of the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 249-253.
- Withey, J.R. and Karpinski, K. (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapour phase exposure. *Biol. Res. Pregnancy*, **6**, 79-88.
- Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1997) Risk assessment of inhaled chloroform based on its mode of action. *Toxicol. Pathol.*, **25**, 49-52.
- Yamamoto, S., Kasai, T., Matsumoto, M., Nishizawa, T., Arito, H., Nagano, K. and Matsushima, T (2002) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *J. Occup. Health*, **44**, 283-293.
- Young, T.B., Kanarek, M.S. and Tsiatis, A.A. (1981) Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **67**, 1191-1198.
- Zierler, S., Feingold, L., Danley, R.A. and Craun, G. (1988) Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: A case-control study. *Arch. Environ. Health*, **43**, 195-200.
- 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, 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〉.
- 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 から引用).
- 経済産業省 (2002) 告示第149号 (官報号外、平成14年3月29日).
- 経済産業省 (2003) 告示第53号 (官報、平成15年3月11日).
- 製品評価技術基盤機構 (2002) 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13年度研究報告書.
- 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.
- 通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980年12月25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)
- 通商産業省 (1998) 告示第673号 (官報、平成10年12月16日).
- 通商産業省 (2000a) 告示第14号 (官報、平成12年1月13日).
- 通商産業省 (2000b) 告示第762号 (官報、平成12年12月19日).
- 日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンスブル・ケアによる PRTR の実施について—2002年度化学物質排出量調査結果— (2001年度実績)

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

付表 クロロホルムの急性毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス DBA/2J 雄 約9週齢	強制経口 ピーナツ ツ油	単回	記載なし	LD ₅₀ :0.08 ml/kg (119mg/kg)	Hill et al., 1975
マウス C57BL/6J 雄 約9週齢	強制経口 ピーナツ ツ油	単回	記載なし	LD ₅₀ :0.33 ml/kg (490 mg/kg)	
マウス Tif:MAGf 雌雄 5-6週齢	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 213 雌 1,366 mg/kg	Pericin & Thomann, 1979
マウス Tif:MF ₂ f 雌雄 5-6週齢	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 336 雌 1,126 mg/kg	
マウス C ₃ H/Tif Bomf 雌雄 5-6週齢	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 36 雌 353 mg/kg	
マウス DBA/2/J Bomf 雌雄 5-6週齢	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 101 雌 679 mg/kg	
マウス C ₅₇ B1/6J/B omf 雌雄 5-6週齢	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 460 雌 820 mg/kg	
マウス A/J Bomf 雌雄	強制経口 ゴマ油	単回	4-9 用量 雌雄各 10 匹/群	LD ₅₀ :雄 253 雌 774 mg/kg	
マウス ICR Swiss 雌雄 週齢不明	強制経口 水性乳剤	単回	500-4000 mg/kg 7 用量以上	LD ₅₀ :雄 1,120 雌 1,400 mg/kg 運動失調、鎮静、麻酔	Bowman et al., 1978
マウス Swiss 雌雄 週齢不明	強制経口	単回	7-1100 mg/kg	用量相関性に肝臓小葉中心性脂 肪浸潤及び壊死	Jones et al., 1958
マウス DBA/2J B6D2F ₁ /J C57BL/6J 雄 週齢不明	強制経口	単回	記載なし	3 系統間でクロロホルムによる 死亡率に系統差があり、腎毒性の 感受性の系統差によるものと推 定	Hill, 1978
マウス B6C3F ₁ 雌 約9週齢	強制経口 コーン油	単回	0,34,238,477 mg/kg (24 時間後殺処 分) 350 mg/kg(追加) Brdu 投与 (0.5-8 日後殺処分)	全用量群:腎障害認めず 238mg/kg 以上で肝臓多発性小葉 中心性壊死 1 日後:血清 SDH,ALT 最高濃度 2 日後:肝臓 LI 値最大 38 倍増加 4 日後:肝臓絶対相対重量最大増 加	Larson et al.,1993

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雄雌 週齢不明	皮下, 腹腔内 ピーナツ 油	単回	74-1,484 mg/kg	雄:371 mg/kg 皮下投与 2 時間後 腎臓毒性認める。 24 時間までに:近位尿細管細胞障 害が認められ、核濃縮、細胞質の 網状構造の消失、近位尿細管細胞 の壊死及び硝子円柱による尿細 管内閉塞 雌:24 時間後腎臓毒性なし 肝臓毒性の程度は雌雄差なし	Smith et al., 1983
マウス B6C3F ₁ 雄 週齢不明	腹腔内 コーン油	単回	150 mg/kg	肝臓: 1 週間後まで生化学的変化 なし 腎臓:薬物代謝酵素系の劇的な迅 速な不活性化 グルタチオン、P450 等の消失は 投与 5 時間以内であり、形態学的 な組織変化の後ではなかった。	Rossi et al., 1999
マウス C3H 2 か月齢	吸入	1,2,3 時間	3,380-5,400 mg/L	雄の腎臓に障害。雌ではみられない 腎臓障害:近位と遠位尿細管壊 死、尿細管及び集合管の硝子円 柱、皮質の石灰化等 腎臓障害は C3H、C3H _f 、A、HR の雄と同様、最長数か月後死亡	Deringer et al., 1953
マウス 雌白色 (平 均 23 g、系 統不明)	吸入	4 時 間	100-800 ppm	24 時間 487 mg/m ³ 以上:濃度依存性の脂 肪浸潤 974 mg/m ³ 以上:肝細胞壊死、血清 オルニチン・カルバモイル転移 酵素増加 組織学的変化のみられる最小濃 度: <87 mg/m ³ (1 日後) 487~974 mg/m ³ (3 日後)	Kylin et al., 1963
ラット SD 雌雄 150-200 g	強制経口 コーン油	単回	546-2,100 mg/kg	LD ₅₀ :雄 908 mg/kg 雌 1,117 mg/kg 症状:立毛、鎮静、筋肉弛緩、運 動失調、衰弱、一部流涙	Chu et al., 1980
ラット SD 雌雄 150-200 g	強制経口 コーン油	単回	546-2,100 mg/kg	LD ₅₀ :雄 908 mg/kg 雌 1,117 mg/kg 相対肝臓腎臓増加又は増加傾向 血清コレステロールが全群で上 昇 雌肝ミクロソームのアニン水 酸化酵素上昇 最高用量で肝臓腎臓の軽度から 中等度の組織学的変化	Chu et al., 1982
ラット	強制経口	単回	原液	LD ₅₀ :2.0 g/kg	Torkelson et al., 1976
ラット SD 雄	強制経口 未希釈	単回	記載なし	LD ₅₀ :445 mg/kg:未成熟な 14 日齢 (16-50 g) LD ₅₀ :1,336 mg/kg:若い成熟ラッ ト (80-160 g) LD ₅₀ :1,187 mg/kg:老齢成熟ラッ ト (300-470 g)	Kimura et al., 1971

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雄 250 g	強制経口	単回	0,1.2,2.5,3.1,3.7,4.4 mmol/kg (コーン油または 5% Emulphor™, Tween85)	腎毒性はコーン油で明白な増強 傾向	Raymond & plaa, 1997
ラット F344 雄 9 週齢以上	強制経口 コーン油	単回	0,50,150,500 mg/kg	500 mg/kg:肝臓、腎臓に細胞増生 及び病理組織学的変化(肥大、 壊死、空胞化等)	Miyagawa et al.,1998
ラット F344 雄 約 9 週齢	強制経口 コーン油	単回	0,34,180,477 mg/kg (24 時間後殺処 分)	34 mg/kg 以上:用量相関性に軽度 ～強度近位尿細管壊死 180mg/kg:軽度～中等度の肝臓多 発性小葉中心性壊死 477 mg/kg:軽度～中等度の肝臓多 発性小葉中心性壊死、血漿 SDH,ALT,AST 増加 (1 日後)	Larson et al., 1993
			180,477 mg/kg(追 加) BrdU 投与 (0.5-8 日後殺処分)	180 mg/kg:腎臓近位尿細管内 LI 値 20 倍増加 (2 日後) 477 mg/kg:腎臓・肝臓 LI 値 10 倍 増加 (2 日後)	
ラット F344 雄 Osborne -Mendel	強制経口 コーン油 BrdU	単回	0,10,34,90, 180,477 mg/kg	Osborne-Mendel <u>10 mg/kg 以上:</u> 腎皮質 LI 増加 <u>90 mg/kg 以上:</u> 鼻腔の浮腫、骨膜の細胞増生 <u>180 mg/kg 以上:</u> 体重増加率抑制	Templin et al., 1996a
				F344 <u>10 mg/kg:</u> 異常なし <u>34 mg/kg 以上:</u> 体重増加率抑制 <u>90 mg/kg 以上:</u> 鼻腔の浮腫、骨膜の細胞増生 <u>180 mg/kg 以上:</u> 腎皮質 LI 増加 <u>477 mg/kg:</u> 肝細胞 LI 増加	
ラット SD 雄 300-400 g	腹腔内 コーン油	単回	記載なし	LD ₅₀ :雄 1,929 mg/kg (1.3 ml/kg) 肝臓:トリグリセリド濃度の用量 依存的増加	Klaassen & Plaa, 1969
ウサギ NZW 雄 2.4-3.4 kg	吸入	1.5 分間	5%	心血管系機能障害 (最大左心室 dP/dt、収縮期圧、心 拍出量の低下)	Taylor et al., 1976

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
イヌ 雌雄 雑種	腹腔内投与 コーン油	単回	Up-and-down 法	<p>LD₅₀:1,484 mg/kg</p> <p>肝臓: 肝機能障害 ED₅₀:297 mg/kg (肝臓機能指標、血清 ALT の増加)</p> <p>1,484 mg/kg 近傍濃度:中等度の小葉中心性細胞壊死及び被膜下肝細胞軽度壊死</p> <p>297 mg/kg 近傍濃度:小葉中心性細胞空胞化 (半数のイヌ)</p> <p>腎臓: 腎機能障害 ED₅₀:638 mg/kg (腎臓機能指標、フェノールサルホンフタレインの排泄)</p> <p>1,484 mg/kg 近傍濃度:尿細管内軽度石灰化</p> <p>638 mg/kg 近傍濃度:集合管の軽度拡張が少数</p>	Klaassen & Plaa, 1967

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

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

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響

小林邦男 九州大学名誉教授

ヒト健康への影響

津田 洋幸 国立がんセンター研究所化学療法部

改訂記録

2002年3月 原案作成

2003年5月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第16回安全評価管理小委員会審議了承

2004年9月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.1.0に基づく修正、
及び新たな情報の追加

(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

2008年3月 有害性部分の見直しに伴う語句の修正 (正誤表参照)

正誤表

修正日時：2008年3月

頁・行	該当部分	修正後
23頁 7.3.4 反復投与毒性 34頁、表 7-4 最下段の結果 35頁 表 7-4 1段目の結果	<u>脂肪</u> のう胞	<u>肝臓脂肪</u> のう胞
24、25頁 表 7-4 最下段の結果	<u>抗体産生細胞数減少</u>	<u>脾臓抗体産生細胞数減少</u>
25頁 表 7-4 3段目の結果	血清 <u>ALAT</u>	血清 <u>ALT</u>
28頁 表 7-4 1段目の結果	<u>外測外帯</u>	<u>外層外帯</u>