

平均分布の深さ 20 cm、水面面積 20%、平均水深 10 m、底層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した(化学物質評価研究機構, 2001)。

クロロホルムは、大気に放出された場合は、主として大気に分布、水域に放出された場合は大気に 3 割、水域に 7 割分布、また、土壌に放出された場合は、大気に 4 割、土壌に 6 割分布するものと予測される。

表 6-1 クロロホルムのフガシディモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	98.7	1.0	0.2	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	30.5	68.9	0.1	0.5
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	40.5	1.6	57.9	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

環境庁による指定化学物質等検出調査の結果を表 6-2 に示す。2000 年度の 95 パーセンタイルは $6.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (環境省, 2001a, 2002)。

表 6-2 クロロホルムの大気中濃度

年度	検出数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1991	136/136	0.037-5.3	0.32	0.01
1992	132/148	nd-3.2	0.30	0.1
1993	107/108	nd-3	0.38	0.05
1994	104/113	nd-2.8	0.28	0.05
1995	98/113	nd-7.7	0.25	0.05
1996	114/126	nd-22	0.30	0.05
1997	122/134	nd-5.0	0.54	0.05
1998	126/126	0.046-11	0.31	0.31
1999	121/121	0.025-4.6	0.29	0.29
2000	116/116	0.07-17	0.31	0.31

(環境省, 2001a, 2002)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均を算出

また、室内空気についての同調査の結果を表 6-3 に示す。2000 年度の 95 パーセンタイルは $3.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (環境省, 2002)。

表 6-3 クロロホルムの室内空気中濃度

年度	検出数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1996	72/84	nd-94	0.49	0.015
1997	79/79	0.068-5.7	1.0	0.01
1998	81/81	0.15-18	1.2	0.01
1999	72/72	0.20-5.6	0.9	0.01
2000	71/72	nd-23	0.85	0.01

(環境省, 2002)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均を算出

b. 公共用水域中の濃度

環境庁による 1974 年度及び 1975 年度の調査結果を表 6-4 に示す (環境省, 2001a)。

表 6-4 クロロホルムの公共用水域及び雨水の濃度

水質	年度	検出数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
	1975	86/359	nd-17	0.08-1
雨水	1974	6/18	nd-118	0.2
	1975	25/114	nd-43	0.08-1

(環境省, 2001a)

クロロホルムは水質汚濁防止法では環境基準値は設定されていないが、監視項目として指針値 ($60 \mu\text{g}/\text{L}$ 以下) が出されている。2000 年度の調査結果を表 6-5 に示す (環境省, 2001b)。

表 6-5 クロロホルムの公共用水域中の濃度

水質	抽出地点数/ 調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
	D.E. 無指定	2/140	nd-0.4	3
	湖沼	0/29	nd	1-6
	池沼	5/139	nd-10	3
	地下水	2/561	nd-26	3

(環境省, 2001b)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

東京都では環境省より検出限界を下げて測定し、その結果を公表している。2000 年度の結果を表 6-6 に示す (東京都, 2003)。AA-C 類型水域での 95 パーセンタイルは $0.70 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

表 6-6 クロロホルムの河川中の濃度 (1)

水域	抽出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検出数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
河川 AA-C 類型	14/33	262/435	nd-1	0.28	0.70	0.2-0.3
河川 D.E. 無指定	13/20	256/352	nd-0.7	0.30	0.60	0.2-0.3

(東京都, 2003)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

また化学物質評価研究機構による、関東地域の 5 河川(多摩川、利根川、荒川、淀川及び筑後川)におけるクロロホルムのモニタリングを 2001 年度に実施した結果を表 6-7 に整理した。AA-C 類型水域での 95 パーセンタイルは $0.33 \mu\text{g}/\text{L}$ であった(化学物質評価研究機構, 2002b)。

表 6-7 クロロホルムの河川中の濃度 (2)

水域	抽出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
河川 AA-C 類型 (化学物質評価研究機構, 2002b)	17/35	nd-0.55	0.07	0.33	0.06

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c. 飲料水中の濃度

水道水の塩素消毒によりトリハロメタンが生成することが知られており、その主成分はクロロホルムである。クロロホルムは水道法による水質基準の健康に関する項目に指定されており、基準値は $60 \mu\text{g}/\text{L}$ である。1999 年度及び 2000 年度に全国の水道事業者が水質検査を実施した結果を表 6-8 に示す。全国でそれぞれ 23.2%及び 25.9%の浄水場で検出されているが、いずれも基準値の $60 \mu\text{g}/\text{L}$ を超えたところはない。2000 年度の年間平均の最大値は $46 \mu\text{g}/\text{L}$ であった(日本水道協会, 2004)。

表 6-8 クロロホルムの浄水(年間平均値)の濃度範囲別浄水場数分布

年度	全場数	濃度範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)										
		<6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	54-60	>60
1999	5,704	4,340	882	331	102	24	15	4	3	2	1	0
2000	5,510	4,081	916	344	122	25	14	6	2	0	0	0

(日本水道協会, 2004)

d. 食物中の濃度

環境庁による指定化学物質等検出調査の結果を表 6-9 に示す。なお、同調査は陰性方式で行われている。2000 年度ヒト摂取量の 95 パーセンタイルは $27 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ であった (環境省, 2002)。

表 6-9 食事からのクロロホルムの摂取量

年度	検出数	検出範囲 (ng/g-wet)	幾何平均 (ng/g-wet)	検出限界 (ng/g-wet)	ヒト摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
1996	60/81	nd-20	3	1.5	tr-18
1997	67/81	nd-12	3.3	1.5	3.6-23
1998	65/81	nd-14	3	0.2	3.4-14
1999	62/72	nd-18	3.2	1.5	tr-16
2000	58/72	nd-52	3.5	1.5	tr-28

(環境省, 2002)

nd: 不検出。0-調査地域の検出量の加重平均が検出限界未満の時

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

ヒト摂取量は実測値

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推定

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づき「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」という。)をもとに、推定する。

届出外排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。届出外排出量については、対象業種届出外事業者(密切り)からの排出量は、対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとに、非対象業種からの排出量は、該当する業種の事業所数をもとに、家庭からの排出量は、夜間人口分布をもとにそれぞれメッシュ毎に割り振った。また、環境媒体別の排出量については、密切りからの排出量は届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は、物理化学的性状及び用途を考慮して推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

クロロホルムの全国における環境媒体別排出量を表 6-10 に整理した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-10 クロロホルムの全国における環境媒体別排出量 (トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	1,784	174	0
対象業種届出外 ¹⁾	620	61	0
非対象業種 ²⁾	14	5	0
家庭 ²⁾	46	15	0
合計	2,465	255	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

2) 大気、水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 a の方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び 2001 年の気象

データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度 PRTR データから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域と推定する。

クロロホルムの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-11 に示す。クロロホルムは、四国地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、四国地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $2.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-11 クロロホルムの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	119	83,500	0.00143	11
東北	240	64,000	0.00375	8
北陸	180	17,900	0.0101	5
関東	389	32,100	0.0121	3
中部	286	31,200	0.00917	6
東海	209	18,200	0.0115	4
近畿	184	27,200	0.00676	7
中国	415	31,800	0.0131	2
四国	301	18,800	0.016	1
九州	133	39,900	0.00333	10
沖縄	7.72	2,270	0.0034	9
全国	2465	378,000 ¹⁾	0.00652	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都府県にまたがる境界未定地域を含む。

2) 大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

クロロホルムの 2001 年度 PRTR データから推定した全国における水域への排出量 255 トン/年のうち、河川への排出量は 113 トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は 24 トン/年であった。

クロロホルムの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002a, 2003) を用い、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東 3 河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、クロロホルムの河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で $0.20 \mu\text{g}/\text{L}$ 、荒川水系で $1.1 \mu\text{g}/\text{L}$ 、多摩川水系で $0.53 \mu\text{g}/\text{L}$ であった (製

11

品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生態環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求めた。

クロロホルムの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA~C の水質基準点での最大値は、荒川水系の $1.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であるが、クロロホルムの公共用水域中の濃度としては、東京都による 2000 年度の調査結果では、95 パーセンタイルが $0.70 \mu\text{g}/\text{L}$ であり、また化学物質評価研究機構による調査結果では、関東河川での 95 パーセンタイルが $0.33 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

本評価書では東京都による 2000 年度の測定結果と化学物質評価研究機構による測定結果を比較し、より高い測定結果が EEC として適切であると判断し、東京都による 2000 年度の測定結果より算出した 95 パーセンタイル $0.70 \mu\text{g}/\text{L}$ を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

クロロホルムの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、クロロホルムの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路の摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂取量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算定は以下の仮定に従って求めた。

クロロホルムの大気中の測定濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果の 95 パーセンタイルは $6.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、ADMER による推定結果の最大値は、 $2.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

ここでは、環境庁による 2000 年度の測定結果が適切であると判断し、実測値の 95 パーセンタイルである $6.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した。

なお各家庭で使用する水道水中のクロロホルムが揮発して室内空气中に存在する可能性も考えられるが、環境庁 2000 年度調査の室内空気濃度の 95 パーセンタイルが $3.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったので、ここでは大気中濃度 ($6.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$) に終日暴露すると仮定した。

飲料水濃度としては、日本水道協会による測定結果が適切であると判断し、実測値の最大値 $46 \mu\text{g}/\text{L}$ を採用した。

食物中濃度として環境庁による 2000 年度の測定結果が適切であると判断し、ヒト摂取量の

12

95 パーセンタイルである $27 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を採用した。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は以下のとおりである。

$$\text{大気: } 6.0 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 120 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水: } 46 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 92 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{食物: } 27 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると、次のようになる。

$$\text{吸入摂取量: } 120 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 2.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量: } (92 + 27) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 2.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量: } 2.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 2.4 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 4.8 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 に示す。

シュ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_{10}) は $125 \text{ mg}/\text{L}$ 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_{10}) は $6,560 \text{ mg}/\text{L}$ 超であった (Bringmann and Kuhn, 1980)。

表 7-1 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 ($^{\circ}\text{C}$)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Pseudomonas putida</i> (細菌, 好気性)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	125 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
原生動物 <i>Eutrochloa salicatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ²⁾	>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 (EC_{10})

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC_{10})

7.1.2 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 7-2 に示す。

淡水種としてはセネデムスを用いた試験結果が報告されており、48 時間 EC_{10} (生長阻害) は $560 \text{ mg}/\text{L}$ 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 EC_{50} は、クロレラで $406 \text{ mg}/\text{L}$ 、クラミドモナスで $382 \text{ mg}/\text{L}$ であった。単子葉植物 (イボク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 $1000 \text{ mg}/\text{L}$ 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。

13

海水種としては、スケルトネマでの 5 日間 EC_{10} (生長阻害) は $437 \sim 477 \text{ mg}/\text{L}$ 及び NOEC は $216 \text{ mg}/\text{L}$ であった (Cowgill et al., 1989)。

表 7-2 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 ($^{\circ}\text{C}$)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水					
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻, 好気性)	止水 閉鎖系	27	7 日間毒性閾値 ¹⁾	1,100 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻, 好気性)	止水	24	48 時間 EC_{10} 48 時間 EC_{50}	225 560 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻, 好気性)	止水	19	3 時間 EC_{50}	406 (n)	Hutchinson et al., 1980
<i>Chlamydomonas angulata</i> (緑藻, 好気性)	止水	19	3 時間 EC_{50}	382 (n)	
<i>Lemma gibba</i> (単子葉植物, 好気性)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC	>1,000 (n)	Cowgill et al., 1991
<i>Lemma minor</i> (単子葉植物, 好気性)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC	>1,000 (n)	
海水					
<i>Skeletonema costatum</i> (藍藻, 好気性)	U.S. EPA 止水 閉鎖系	19.9	5 日間 EC_{10} 5 日間 NOEC	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おり、ヘッドスペースはある状態

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC_{10})

2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC_{10})

本表はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.3 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 7-3 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試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 LC_{50} は、 $29 \sim 78.9 \text{ mg}/\text{L}$ の範囲であったが、輪虫類のツボムシでは 1 時間 LC_{50} は $2.4 \text{ mg}/\text{L}$ 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 日間毒性試験の報告があり、 NOEC は $15 \text{ mg}/\text{L}$ (Hermens et al., 1985) であった。

海水種としては、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 EC_{50} (遊泳阻害) は $31.1 \sim 37.0 \text{ mg}/\text{L}$ と報告されている (Poster and Tullis, 1985)。

14

表 7-3 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
海水								
<i>Daphnia magna</i> (枝シラ)	生後 24時間以内	U.S. EPA 止水閉鎖系	22 ±1	175	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)	Hermans et al., 1985
	幼生 止水		20	157	8.0	48時間 LC ₅₀	65.7 (n)	Garsich et al., 1986
<i>Brachionus calyptratus</i> (輪虫類, 27-71%)	幼生 止水		25	ND	8.0	1時間 LC ₅₀	2.4 (n)	Snell et al., 1991
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (甲殻類, 1-2%)	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
<i>Arenaria salina</i> (甲殻類, 7-10%)	ふ化後 30時間	止水閉鎖系	19	海水濃度 25‰ 50‰	ND	24時間 EC ₅₀ 遊泳障害	37.0 31.1 (n)	Foster & Tullis, 1985

ND: データなし, (a, n): 試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て, ヘッドスペースはある状態
数字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4 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 7-4に示す。
淡水魚としては、ファットヘッドミノ、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日目で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)。このとき同時に低い濃度の 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ツツキの範囲であること、対照区と有意な差もないことからこの値を 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 7-4 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
海水								
<i>Pimephales promelas</i> (アブラコイ)	10-15日齢 止水	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 止水	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2-8.5	96時間 LC ₅₀	171 (n)	
	60-100日齢 止水	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	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 幼魚	半止水閉鎖系	22	25	ND	14日間 LC ₅₀	102 (n)	Konemann, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (オオクチバス)	16.2-17.1 cm	流水	25	ND	ND	96時間 LC ₅₀	18 (n)	Anderson & Lusty, 1980
<i>Salmo gairdneri</i> (ニジマス)	11.9-26.4 cm	流水	19	ND	ND	96時間 LC ₅₀	75 (n)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9-11.5 cm	流水	13	ND	ND	96時間 LC ₅₀	18 (n)	
	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 (ふ化4日目) 27日間 LC ₁ (ふ化4日目)	2.03 0.0062 (m) 1.24 0.0049 (m)	Birge et al., 1979
海水								
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ)	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て, 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
数字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.5 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 7-5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 7-5 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>Hyla crucifer</i> (ヒョウガエル)	受精後 2-6時間 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> (アカハライモリ)	受精後 30分以内 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> (ニホヒキガエル)	受精後 2-6時間 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)	
<i>Bufo boreas</i> (アホガエル)		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> (ニホヒキガエル)	受精後 30分以内 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> (アフリカニホヒキガエル)		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> (ヒメタビガエル)		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

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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 (土壌中の細菌や真菌等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 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。

7.2.3 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。

7.3 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、遊泳障害、生 (成) 長阻害、繁殖などを指標にして検出されている。

8. ヒト健康への影響

8.1 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換を受け、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 (Uetshleke 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

CHCl₃である (Tomasi et al., 1985)。このことは、ジクロロメチルエチルエーテル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要な酵素であり、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き、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、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、著しい肝臓結核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)。

浴槽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浴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、適用期間中は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¹⁴C-クロロホルムの水溶液とエタノール水溶液を適用し、水浴液からは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 (CO₂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¹⁴C-クロロホルムを吸入暴露し、全身ラジオオ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・肝・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に検出された。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/母体血液濃度比率は、0.316 であった (Withey and Karpinski, 1985)。

雄雄の CF/LP、CBA、C57 Black マウスに¹⁴C-クロロホルムの 60 mg/kg/日を単回強制経口投与した時、腎皮質での活性は雄より雌ではるかに強く、中でも CBA 系統の雄が腎臓での活性が最も強かった。肝臓でも性別がみられ、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* での共有結合率は、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、雌よりも雄の腎臓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蓄積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時間後まで呼吸、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吸された¹⁴Cは、クロロホルム濃度の増加と共に増加し、二酸化炭素が呼吸の主な代謝物であった (Corley et al., 1990)。雄 SD ラットに12、36 mg/kg/日のクロロホルムを強制経口投与後、24時間投与量の67~68%が二酸化炭素として呼吸中に排泄され、5~12%が未変化体クロロホルムとして呼吸中に排泄された (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/LP 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。また呼吸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)。

8.2 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 8-1 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ローチ製の製造工場で3~10年間クロロホルム蒸気に暴露された作業員が、倦怠、のどの痛み、胃腸痛、頻繁で痛みを伴う排尿、集中力の欠如、嘔吐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蓄積性を示唆している。

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、結婚歴等が発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、肝臓腫瘍、膀胱、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., 1988)、結腸がん (オッズ比 1.5) 及び膀胱がん (オッズ比 4.7) との関連が認められた例 (Khanolkar 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 8-1 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	症 象	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 5 mL(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。 症人平均致死率: 約 30 mL(45 g)	Gleason et al., 1969
白人女性 33 歳	経口	0.5 mL 注射及び 至痛のリップ半分 含む	初期に肝臓障害、その後回復。 血中クロロホルム濃度は急速に低下。 (肝臓結核死、肝臓結核及び肝臓結核再生に 関連する血清パラ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。新呼吸、チアノーゼ、多汗 等を示す。 両腕伸 11 時間後呼びかけに反応。 5 日目に意識的状態 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 肝臓結核*8 週後に正常。	Storms, 1973
16 歳女性	経口	不明	2 時間後: 嘔吐を繰り返して、だるさとした状態 で入院。 経過 6-7 時間後: 回復 4 日目: 全体的な倦怠、肝臓の急性の兆候なく 回復。 7 日後: 悪心、嘔吐、食欲不振、目の黄変、微 熱、臨床検査で、黄疸と肝臓大。	Hakim et al., 1992
男性 21 歳	静脈注射	7.4 g	解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
トローチ製薬工場 ほとんど女性、 17 人	気中 3.10 年	375 - 1330 mg/m ³ 高気 9 人 10-24 分	倦怠、のどの痛み、胃腸痛、嘔吐で痛みを伴う 排尿、集中力の欠如、嘔吐及び被刺激性を認 める	Challen et al., 1958
電気部品工場 男女 13 人	10 か月超	>400 ppm	毒性による黄疽 (13 人) 血中濃度: 1.0 - 2.9 mg/L (9 人)	Phoon et al., 1975
電気部品工場 (性別不明、黄疽の ため急性 B 型肝炎を 発した工場作業員 8 人)	暴露期間 4 か月以 内	14.4 - 33.3 ppm (80 - 160 mg/m ³)	Hb: 抗弱: 陰性 血清濃度のクロロホルムの種差暴露が確定	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。 相対リスクを膀胱 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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
米国ニューヨーク州 7郡 腎臓癌と膀胱がんが 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	オックス比の増加 女性:腎がん 男性:食道、胃・大腸・直腸・肝臓・腎臓・ 膀胱・膀胱がんのみでみられた。	Alavanja et al., 1980
米国アイオワ州 40-85歳 症例1123人 1986-1989年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	住民の膀胱と直腸がんの症例対照研究 トリハロメタンの生体拮抗作用の増加にしがた ってリスク増加 60年以上塩素添加表層水を飲用者:オックス比 1.5	Cantor et al., 1998
米国アイオワ州 40-85歳、男女膀胱がん 患者682人、膀胱 がん患者655人 1986-1989年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	住民の膀胱と直腸がんの症例対照研究 生体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 膀胱がん:傾向なし	Hildesheim et al., 1998
米国アイオワ州 19歳以上の 白人女性 1989-1990年の出生 証明	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	母体の年齢、同等性、胎児検診、妊婦症、 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 µg/L超のクロロホルム濃度に関係 して増加	Kramer et al., 1992
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 塩素添加水と非塩素添加水の比較 膀胱がん:オックス比1.5 肺がん:オックス比4.7	Young et al., 1981
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 1972-1977年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	膀胱がんのみが塩素添加と相関。 塩素添加水と結核がん、オックス比2.81	Kanarek & Young, 1982
カナダ、モンリオ ール州35-70歳男性 主要職業として補助 運搬機の補助員・付き 添い、重労働者 1979-1985年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	19 主要病変で診断された職業暴露に関連した がんの業種別症例対照研究 がんの過剰リスクは調査地域のはとんどで認 められなかった。 前立腺がん:オックス比4.0 肺がん:オックス比8.8	Siemiatycki 1991
米国ニューヨーク州 白人女性教師(結核 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	オックス比1.1 結核・直腸がんとトリハロメタンの関連なし	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 1979-1985年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	膀胱がんのリスク:井水の鉄含有量と共に増加 リスクの度合い:塩素添加水最高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
米国マサチューセツ 45歳以上 原発性の膀胱がん 164人 1990-1991年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	塩素添加水の供給地域の住民 膀胱がん:致死オックス比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	塩素添加水を飲んだ年数は膀胱がんのリスク と関連 (喫煙や井水やコーヒー・摂取などで調整)	McGeehin et al., 1993

23

様の結果であった (Templin et al., 1996a)。浴槽による影響も大きく、雄 SD ラットにコーン油または水 (Emulphor™ 又は Tween85 の 5% 調剤物) 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場合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 マウスは雄よりも腎臓に対するクロロホルムの影響を受けやすく、雄では近位尿管細管細胞腫瘍が認められたが、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遊離で不活性化した。生化学的変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)。

大では腹腔内投与による肝臓毒性が認められ、腎臓腫瘍も観察された (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 (Deninger 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・カルバミル転移酵素の上昇がみられた (Kyllin 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。

8.3.2 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 8-3 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。化学性浸出物が投与 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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
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	住民の膀胱と直腸がんの症例対照研究 トリハロメタンの生体拮抗作用の増加にしがた ってリスク増加 60年以上塩素添加表層水を飲用者:オックス比 1.5	Cantor et al., 1998
米国アイオワ州 40-85歳、男女膀胱がん 患者682人、膀胱 がん患者655人 1986-1989年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	住民の膀胱と直腸がんの症例対照研究 生体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 膀胱がん:傾向なし	Hildesheim et al., 1998
米国アイオワ州 19歳以上の 白人女性 1989-1990年の出生 証明	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	母体の年齢、同等性、胎児検診、妊婦症、 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 µg/L超のクロロホルム濃度に関係 して増加	Kramer et al., 1992

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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 8-2 に示す。なお、個別のデータはデータ数が多数のため、文末末に付表として添付する。

表 8-2 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)、雄 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、衰弱及び涙液過多が観察された (Chu et al., 1980, 1982)。また、雄 F344 ラットにコーン油を溶解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〜重度の近位尿管細管壊死、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

24

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 8-3 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、不適 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、腎臓線維 硬化性	
	点眼	ND	ND	1 週間後には検出できない軽微な刺 激性 軽微だが明白な角膜障害、眼液増出物	

ND: データなし

8.3.3 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。

8.3.4 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 8-4 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/日以上の投与群で肝臓に (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/日以上の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/日以上の投与群で肝臓に (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/日以上の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解に用いた 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、果状炎、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

25

26

デックス (L1) 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積 (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、288 ppm 投与群で近位尿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 (0.15、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、雌の鼻甲介結膜は 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、腎臓害により 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、腎臓に尿管空胞変性及び空胞変性、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管壊死、変性及び好塩基性染色が観察され、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 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、鼻上皮の萎縮、化生がみられ、30 ppm 以上の雄で腎近位尿管細胞核肥大及び異型尿管過形成、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、全投与群で鼻の粘膜部位炎症の障害がみられた。肝臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上の投与群で軽度の肝細胞小葉中心性変性及び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/日以上の投

与群で腎臓近位尿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 1800 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 投与群での近位尿管上皮の約 25~50% が再生上皮に変化した。また、10.4 ppm 以上の投与群で腎臓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 以上の投与群で鼻骨骨甲介の全体的な萎縮が認められ、10 ppm 以上の投与群で鼻骨骨甲介の 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管の細胞増生、硝子蓋の減少、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・分裂後、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 以上の投与群で鼻骨骨甲介の全体的な萎縮が認められたことから、本試験の鼻骨骨甲介を指標とした NOAEL は求めることはできないが、LOAEL は 2 ppm と判断した。

また、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試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、肝臓に腎臓重量の増加、肝臓では壊死巣・小葉細胞

変性が認められ、腎臓では低濃度減縮が認められた (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、肝臓と鼻の粘膜部位炎症の障害がみられた。肝臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上の投与群で軽度の肝細胞小葉中心性変性及び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/日以上の投

与群で鼻の粘膜部位炎症の障害がみられた。肝臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上の投与群で軽度の肝細胞小葉中心性変性及び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/日以上の投与群で鼻の粘膜部位炎症の障害がみられた。肝臓への影響としては、3 週間投与で 100 mg/kg/日以上の投与群で軽度の肝細胞小葉中心性変性及び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/日以上の投

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 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、鼻上皮の萎縮・化生、30 ppm 以上の投与群の雌雄では腎の近位尿管細胞核肥大、尿管管内拡張が、90 ppm 投与群では雄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剤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積を伴った「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、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 年間練り歯磨き基剤にクロロホルム 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)、鼻骨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 8-4 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 コーソール油	4 日間	0、3、10、34、90、238、477 mg/kg/日	0、3、10、34 mg/kg/日: 異常なし 90 mg/kg/日以上: ALT の増加 90 mg/kg/日: 小葉中心部肝細胞の軽かな変性 238 mg/kg/日以上: 相対肝重量の増加 肝臓 LI の増加 ソルビトール-デヒドログナーゼの増加 238 mg/kg/日: 中等度肝細胞小葉中心性空胞化・散在性小葉中心性及び散在性肝細胞壊死 477 mg/kg/日: 少量の炎症細胞を伴った重度肝細胞小葉中心性壊死、中間部及び門脈周囲虚脱空胞変性 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 コーソール油	3 週間 5 日/週	0、3、10、34、90、238、477 mg/kg/日	0、3、10 mg/kg/日: 異常なし 34 mg/kg/日以上: ソルビトール-デヒドログナーゼの増加 34 mg/kg/日: 小葉中心部肝細胞のエオシリン好酸性低下、小葉中心部・中間部肝細胞の軽度空胞化 90 mg/kg/日以上: 相対肝重量の増加 ALT 増加 90 mg/kg/日: 小葉中心部肝細胞の中等度~重度壊死巣と空胞化を伴う散在性壊死 238 mg/kg/日: 肝臓 LI の増加 238 mg/kg/日: 重度肝細胞小葉中心性壊死が特徴 477 mg/kg/日: 中心部は変性空胞化肝細胞及び著しい好塩基性染色質と小形核を伴った再生肝細胞がみられる NOAEL: 10 mg/kg/日	
マウス ICR 雌雄	強制経口 水溶液	14 日間	0、50、125、250 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 雌雄: 抗体産生細胞数減少 雄: 相対肝重量の増加	Munson et al., 1982

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
通齢不期 7-12 匹/群				125 mg/kg/日以上 雄:絶対相対肝重量増加 雌:血清グルコースの低下 250 mg/kg/日 雄:血清 ALT 増加 雌:血清 ALT 増加、血清 AST 増加、 絶対相対肝重量増加 LOAEL:50 mg/kg/日	
マウス ICR 雄 通齢不期 8 匹以上/群	強制経口 コーン油	4 日間 連続	0, 37, 74, 148 mg/kg/日	37 mg/kg/日から用量相関性変化: 腎臓(尿管管内石灰化、上皮過形成、 巨細胞) 肝臓(小葉中心部壊死性、細胞分裂 活性化、巣状炎症) 74 mg/kg/日: 腎皮質への p-7/馬尿酸取込 15%減 少 148 mg/kg/日: 軽微な体重減少 腎皮質への p-7/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 6 週齢 8 週齢	強制経口 2% Emulph or in water(E) コーン 油(C)	91-92 日間 93-94 日間	0, 60, 130, 270 mg/kg/日	2%Emulphor in water 60 mg/kg/日以上 雌:肝臓絶対相対重量増加 (E) 130 mg/kg/日以上 雄:肝臓絶対相対重量増加 (E) 270 mg/kg/日 雄:体重減少 コーン油 60 mg/kg/日以上 雌:肝臓絶対相対重量増加 (C) 130 mg/kg/日以上 雌:トリグリセリド減少 (C) 270 mg/kg/日 雄:体重減少 血清 ALAT 増加 (C) び適性の肝臓癌発生 軽度～中等度の初期肝硬変 (C) 雌:血清 ALAT 増加 (C) び適性の肝臓癌発生 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 雄 通齢不期 7-12 匹/群	強制経口 水溶液	90 日間	0, 50, 125, 250 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 雄:肝臓絶対相対重量増加、肝ミクロソーム のグルタン減少 50 mg/kg/日: 雄:抗体産生細胞数減少、 雌:肝臓絶対相対重量増加、抗体産生細胞 数減少 125 mg/kg/日以上 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 125 mg/kg/日	Munson et al., 1982

31

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				雌:肝臓絶対相対重量増加 250 mg/kg/日 雄:肝臓絶対相対重量増加 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 雌:遠隔免疫過剰反応の低下 肝臓/腎臓/脾臓の組織学的変化 脾臓:変化なし 腎臓:肝臓:脾臓に軽度の変化 腎臓:腎性の炎症細胞、主としてリン パ球のおよび小葉間質内免疫 細胞:肝臓の水腫性変化、時にリン パ球の小さな巣状集塊 雌:時に認められる胆汁の溢 出は、ほとんどが頸部のクッ 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 5 日/週	4 日間投与 0, 50 ppm: 異常なし 200 ppm 以上: 肝臓 LI の減少 400 ppm 以上: 小葉中心性肝臓癌発生 慢性低下 NOAEL:60 ppm (16 mg/kg/日相当) 5 週間投与 0, 50, 200 ppm: 異常なし 400 ppm 以上: 肝臓絶対相対重量増加 肝臓の組織学的変化なし 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 前後に中 間検査	0, 200, 400, 600, 900, 1800, 2700 ppm 600 ppm (0, 20, 40, 60, 90, 180, 270 mg/kg/日 相当)	NOAEL:200 ppm (43 mg/kg/日相当) 異常なし 400 ppm: 肝臓小葉中心性脂肪化 (30 日後のみ) 600 ppm: 脾臓白腫変容 900 ppm: 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) 脾臓白腫変容 1800 ppm: 一時的な体重減少、後回復 肝臓小葉中心性脂肪化 脾臓白腫変容 NOAEL:200 ppm (20 mg/kg/日相当)	Jorgenson & Rushbrook, 1980

32

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 5 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)	0, 1.2 ppm: 異常なし 3.0 ppm 以上: 肝臓絶対相対重量増加 10.0, 29.5 ppm: 肝臓 LI および LI が増加 軽度～中等度の小葉中心性肝臓細胞の 空胞化 101 ppm 以上: 体重増加抑制 30 倍以上肝臓 LI 増加 小葉中心性肝臓細胞死 重度の中間部及び門脈周囲性肝臓細胞 の空胞化 288 ppm: 再生上皮によって約半量減少された 近位尿管管 尿管管の LI が対照群より 8 倍増加 NOAEL:1.2 ppm (2.9 mg/kg/日)	Larson et al., 1994b
マウス BDF ₁ 雌 11 週齢 5 匹/群	吸入 BrdU 処理	4 日間 5 時間/日	0, 0.3, 5, 30, 90 ppm (0, 1.4, 25, 149, 446 mg/m ³)	4 日間 0, 0.3, 5 ppm: 異常なし 30 ppm: 雄:腎臓 LI 増加 (10 倍) 腎臓尿管壊死、尿管管拡張、 精子肉性管腫、巣状石灰化 (軽度～中等度) 肝臓 LI 増加 雌:異常なし 90 ppm: 雄:腎臓 LI 増加 (7 倍) 腎臓尿管壊死、尿管管拡張、 精子肉性管腫、巣状石灰化 (中等度～重度) 肝臓 LI 増加、肝臓癌巣状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/4 匹) 雌:肝臓 LI 増加、肝臓癌巣状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/5 匹) NOAEL:5 ppm (本邦検査の判断)	Templin et al., 1996c
マウス BDF ₁ 雌 11 週齢 5 匹/群	吸入	2 週間 5 時間/日 5 日/週	0, 30, 90 ppm (0, 149, 446 mg/m ³)	30 ppm: 2/5 匹死亡:腎臓血管障害 腎臓:腎臓尿管壊死、尿管管拡張、精 子肉性管腫、巣状石灰化 肝臓:軽度小葉中心部空胞化 (1/5 匹) 90 ppm: 4/5 匹死亡:腎臓血管障害 腎臓:腎臓尿管壊死、尿管管拡張、精 子肉性管腫、巣状石灰化 肝臓:中葉肝臓の軽微な空胞化 (3/5 匹) LOAEL:30 ppm (149 mg/kg/日) (本邦 検査の判断)	
マウス BDF ₁	吸入	3, 7, 13 週間	0, 1, 5, 30, 90 ppm	0, 1, 5 ppm: 異常なし	Templin et al. 1998

33

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
雄鼠 11 週齢 5-8 匹/群		5 時間/日 5 日/週	(0, 5, 25, 149, 446 mg/m ³)	30 ppm 雄: 7 週以上:相対肝重量増加 腎皮質と髓質外側外帯 に LI 増加 小葉中心性肥厚 7 週(40%)、13 週(88%) 雌: 3, 13 週:肝臓に LI 増加 13 週: 肝臓小葉中心性肥厚 (25%) 90 ppm 雄: 7 週以上:相対肝重量増加 腎皮質と髓質外側外帯 に LI 増加 肝臓小葉中心部から中 間部にかけて空胞化及 び炎症(金動物) 肝臓に LI 増加 雌: 3, 13 週:相対肝重量増加 7 週以上:肝臓に LI 増加 肝臓小葉中心部～中間 部に空胞化(80%)及び炎 症(100%) NOAEL:5 ppm	
マウス B6C3F ₁ 雌 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 10.0, 88 ppm ④ 6 週間 7 日/週 6 時間/日 ⑤ 13 週間 7 日/週 6 時間/日 ⑥ 13 週間 5 日/週 6 時間/日 ⑦ 6 週間	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 1.99 ppm 以上: 雌:鼻甲介殻腫瘍有層 LI 増加 29.6 ppm 以上: 雌:腎皮質及び髓質外側外帯 LI 増加 雌:肝臓癌発生 (LI 増加) 88 ppm: 雌:肝臓癌発生 (LI 増加) 雌:肝臓絶対相対重量増加 NOAEL:0.30 ppm (1.5mg/m ³) ⑥ 1.99 ppm 以上: 雌:鼻甲介殻腫瘍有層 LI 増加 雌:腎皮質及び髓質外側外帯 LI 増加 雌:肝臓癌発生 (LI 増加) 雌:肝臓絶対相対重量増加 雌:肝臓癌発生 (LI 増加) 雌:肝臓絶対相対重量増加 鼻甲介殻腫瘍有層 LI 増加 NOAEL:10 ppm (48.7mg/m ³)	Larson et al 1996	

34

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
		5日/週 6時間/日 (13週日検査)		①週7日13週間暴露 0.30、1.99、10.0ppm: 異常なし 29.6ppm以上: 雄:腎皮質LI増加 88ppm: 雄:肝臓増殖(LI増加) 肝臓相対重量増加 NOAEL:10ppm(48.7mg/m ³) ②週5日13週間暴露(10.0、88ppmのみ試験) 10.0ppm以上: 雄:腎皮質及び腎臓外帯LI増加 88ppm: 雄:肝臓増殖(LI増加) LOAEL:≦10ppm(≦48.7mg/m ³) ③週5日、6週間後暴露中止13週日検査(29.6、88ppmのみ試験) 29.6ppm: 異常なし 88ppm: 雄:鼻中隔粘膜有膜LI増加 NOAEL:29.6ppm(144.2mg/m ³)	
マウス BDF ₁ 雄 6週齢 50匹/群	吸入	33週間 5時間/日 5日/週	0、12、25、50、 100、200ppm (0、60、124、 248、496、992 mg/m ³)	12ppm: 雄:腎臓近位尿管増殖好塩基性 化、鼻腔骨肥厚 12ppm以上: 雄:腎臓近位尿管増殖 雌:鼻腔骨肥厚、嗅上皮好塩基 化 25ppm以上: 雄:嗅上皮変性、腎臓近位尿管変性 100ppm: 雄:肝臓中心部肝細胞異型 atypia 200ppm: 雄:肝臓中心部肝細胞腫脹、異型、壊 死 LOAEL:12ppm(鼻腔、腎臓障害)	Kasai et al., 2002
マウス BDF ₁ 雄 6週齢 50匹/群	吸入	104週間 6時間/日 5日/週	0、5、30、90 ppm (0、25、149、 446mg/m ³)	5ppm以上: 雄:鼻腔骨肥厚 雌:嗅上皮の変性、化生 30ppm以上: 雄:腎臓近位尿管増殖肥大、異型 尿管管通形成 90ppm: 雄:肝臓脂肪化 雌:肝臓脂肪化 鼻腔、嗅上皮の変性・化生 雄:肝臓脂肪化 NOAEL(腎)5ppm(25mg/m ³)	Yamamoto et al., 2002

35

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 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 3週間 連続5日/週	4日連続投与 34mg/kg/日以上 鼻甲介細管増殖 100mg/kg/日 体重増加抑制 100mg/kg/日以上 肝臓:肝臓増殖(LI増加) 小葉中心性肝細胞変性 腎臓:皮質部LI増加 200mg/kg/日以上 体重増加抑制 腎臓:近位尿管管上皮増殖 400mg/kg/日 肝臓:相対重量増加 LOAEL:34mg/kg/日 [3週間投与] 100mg/kg/日以上 体重増加抑制 鼻甲介細管増殖 肝臓:小葉中心性肝細胞変性 腎臓:皮質部LI増加 近位尿管管上皮増殖 200mg/kg/日以上 肝臓:相対重量増加 肝臓増殖(LI増加) 200mg/kg/日 腎臓:軽度小葉中心性空腔化 腎臓:近位尿管管上皮変性・壊死 400mg/kg/日 肝臓:肝細胞軽微～軽度のび慢性空 腔変性 腎臓:近位尿管管変性、石灰化等 NOAEL:34mg/kg/日	Larson et al 1995a

36

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 連続5日/週	0、3、10、34、 90、180mg/kg/日	4日連続 3mg/kg/日: 相対肝重量増加(統計的有意なし) 10mg/kg/日以上 相対肝重量増加 34mg/kg/日 腎臓:近位尿管管管上皮増殖及び 細管空腔化 肝臓:軽度～中等度小葉中心部 内白血球(2/4例) 90mg/kg/日以上 肝臓:肝臓増殖LI増加 血清、ソルビトール-ルビド グラーゼ増加 90mg/kg/日 肝臓:小葉中心部炎症性、壊死 肝臓腫脹、顆粒状細胞質 腎臓:近位尿管管管上皮腫脹、空腔化 180mg/kg/日 体重増加抑制 腎臓:腎皮質LI増加 近位尿管管管上皮腫脹、空腔化 肝臓:軽度肝細胞壊死 LOAEL:3mg/kg/日 5日/週×3週間 3、10、34mg/kg/日 異常なし 90mg/kg/日以上 体重増加抑制 肝臓:相対重量増加 180mg/kg/日 腎臓:相対重量増加 肝臓:肝臓増殖LI増加 4日連続の所見と同じ 血清、ソルビトール-ルビド グラーゼ増加 NOAEL:34mg/kg/日	Larson et al 1995b
ラット SD 雄 6週齢 50匹/群	強制経口 コーン 油	80週間 5日/週	0、60mg/kg/日	60mg/kg/日: 体重増加遅延・生存率増加 雄:相対肝重量減少 雌:血漿コリンエステラーゼの減少 LOAEL:60mg/kg/日	Palmer et al., 1979

37

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 12匹/群	強制経口 コーン 油	4日間 連続 3週間 連続5日/週	0、60、200、 400、900、1,800 ppm 4日連続 3週間 連続5日/週	4日連続 60、200、400ppm:異常なし 900ppm以上 腎皮質LI増加 1800ppm: (0、6.6、19.3、 33.2、68.1、 57.5mg/kg/日 相当) 3w 5日/週 (0.6017.4 32.0623106 mg/kg/日相当) NOAEL:400ppm(32.0mg/kg/日相当)	Larson et al 1995b
ラット SD 雄 9週齢 10匹/群	飲水	28日間	0.13、1.3、11 mg/5日 (0.7、7.4、63 mg/kg/日相 当)	11mg/5日: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)	200、400、600、900ppm:異常なし 1800ppm: 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、前後所見、組織学的所見に用量相関 性なし NOAEL:900ppm(81mg/kg/日相当)	Jorgenson & Rushbrook, 1980
ラット F344 雄 9.5週齢 5匹/群	吸入	7日間 5時間/日	0、1.5、3.1、 10.4、29.3、 100、271ppm	0、1.5、3.1ppm: 異常なし 10.4ppm以上: 体重増加抑制 鼻腔:用量相関性の病理組織学的変化 (嗅上皮細胞増殖形成、ボ クラン線変性、鼻骨甲介の骨 造形成) 29.3ppm以上: 腎皮質尿管管細胞のLI増加 100ppm: 肝臓増殖LI増加(3倍) 271ppm: 肝臓増殖LI増加(7倍) 小葉中心性肝細胞軽度空腔化 近位尿管管管再生上皮25～50% NOAEL:3.1ppm	Larson et al., 1994b
ラット Black- hooded Wistar 雄 週齢不詳 36匹/群	吸入	4週間 連続 24時間/日 7日/週	49ppm (245mg/m ³) 24時間/日 7日/週 31,586ppm/hr	肝臓:間欠暴露群より強い増殖(肝細胞増 殖誘発、小さな壊死)	Plummer et al., 1990

38

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 6時間/日 5日/週	280 ppm (1387 mg/m ³) (総暴露 量31,593 ppmhr)	肝臓: 軽微から軽度の腫瘍(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	3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)	2 ppm: 雌: 胎骨甲介項上皮の全体的萎縮 10 ppm以上: 雌: 胎骨甲介のULLI ⁺ 増加(雄のみ 発現) 雄: 体重増加抑制 30 ppm: 雌: 腎皮質 LI 増加(細胞増殖増加・ 精子濃度減少) 雄: 腎皮質 LI 増加(近位尿管細胞空 腔化) 90 ppm以上: 雄: 体重増加抑制 90 ppm: 雌: 腎皮質 LI 増加(近位尿管細胞 増生・精子濃度減少・上皮空腔化) 雄: 腎皮質 LI 増加(近位尿管細胞 空腔化) 300 ppm: 雌: 腎皮質 LI 増加(近位尿管細胞増 生・精子濃度減少・上皮空腔化、細 胞壊死、核染色) 肝細胞 LI 増加(細胞毒性・分裂 巣・中間部空腔化) 雄: 腎皮質 LI 増加(近位尿管細胞核 大小不同・巨核・空腔化) 肝細胞 LI 増加(小葉中心部から 中間部にかけて肝細胞毒性) ⁺ ULLI = BrdUラベル細胞数/骨長 NOAEL: 10 ppm (腎) LOAEL: 2 ppm (鼻粘膜腫瘍 (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	3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)	25 ppm以上: 雌雄: 鼻粘膜腫瘍、項上皮萎縮 100 ppm: 雌雄: 肝臓腫瘍 200 ppm: 雌雄: 肝臓腫瘍 雄: 項上皮壊死 雌: 肝臓セロイド沈着、腎臓近位尿管 管空腔変性 400 ppm: 雌雄: 肝臓セロイド沈着、肝臓腫瘍、 近位尿管上皮空腔変性 雄: 項上皮壊死 LOAEL: 25 ppm (鼻粘膜腫瘍)	Kasai et al., 2002

39

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)	10 ppm以上: 雌雄: 鼻粘膜腫瘍、項上皮の萎縮・化 生 腎: 慢性進行性腎症の減少 30 ppm以上: 雌雄: 腎近位尿管管上皮核腫大、尿管 管腔内拡張 90 ppm: 雌雄: 腎細胞腫瘍状空腔化 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 7時間/ 5日/週	85 ppm (414 mg/m ³)	雌: 腎臓: 腎臓相対重量の増加 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	吸入	50週間 6時間/日 5日/週	50 ppm (244 mg/m ³)	雄: 8.5 ppm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、腎臓腫瘍様 肝臓: 小葉中心性顆粒変性	
ラット 系統不明 雌雄各12 匹	吸入	25週間 6時間/日 5日/週	25 ppm (122 mg/m ³)	雌: 腎臓: 相対重量増加 肝臓: 壊死巣のある野小葉顆粒変 性、腎臓: 尿管管上皮の脱落 腫瘍 6週間で回復 雌: 腎臓: 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	吸入	50週間 6時間/日 5日/週	50 ppm (244 mg/m ³)	変化なし	
モルモット 系統不明 雌雄各12 匹	吸入	25週間 6時間/日 5日/週	25 ppm (122 mg/m ³)	雌: 腎臓: 空腔化を伴う小葉中心性顆粒 変性、腎臓に閉塞及び尿管管 腎炎の増加 雄: 腎臓: 小葉中心性の泡状空腔化	
ウサギ 系統不明 雌雄各2匹	吸入	85週間 6時間/日 5日/週	85 ppm (414 mg/m ³)	雌: 腎臓: 空腔化、壊死 雄: 腎臓: 小葉中心性顆粒変性、壊死 腎臓: 尿管腫瘍	
ウサギ 系統不明 雌雄各3匹	吸入	25週間 6時間/日 5日/週	25 ppm (122 mg/m ³)	雌: 腎臓に尿管管及び閉塞腎炎の増加 雄: 腎臓: 小葉中心性顆粒変性、門脈部に 軽微な腫瘍化を伴う壊死 腎臓: 糸球体、尿管管、閉塞性腎炎	
イス 系統不明 雌雄各1匹	吸入	25週間 6時間/日 5日/週	25 ppm (122 mg/m ³)	雄: 変化なし 雌: 腎臓尿管管上皮の著しい尿管腫瘍を伴 う糸球体の増加	
ビーグル 犬 胸血腫 腫瘍 18-24週齢	強制 経口 ゼラチ ン・カ プセル	7.5年間 6日/週	0(稀薄対照) 0(無処置対照) 0(稀薄対照) 0(代替品対 照)、15、30	15 mg/kg/日 雌雄: 130~364週後まで血清 ALT 増加 脂肪のうねり増加(中等度一度 まで増加(9/15例)) 30 mg/kg/日	Heywood et al., 1979

40

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
8-16歳/群	クロロホルムを含む錠剤を服用		mg/kg/日	雌雄: 6週後から回復頻度14週後まで 血清ALT増加 脂肪のうねり増加(中等度一度 までの増加(13/15例)) LOAEL: 15 mg/kg/日 (本評価書の判断)	

太字はリスク評価に用いたデータを示す

8.3.5 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 8-5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、また雄の受胎能力、同胎児数、出生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)の濃度で妊娠期間中に毎日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8~15日目では頭蓋骨及び腰動骨化の遅延(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ない。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日目では胎児の奇形がみられない。クロロホルムの初期胚に対する致死作用によるものと考査者は考察した。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となる血中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

雄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

41

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、ごく軽微な胎児毒性がみられたが、胎児致死的でなく、また、両側性副肺動脈の出現頻度が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、体重と頭蓋骨長の減少、黒尿または胆汁の出現頻度の増加、骨化遅延の頻度の増加、膀胱動脈の増加、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(Schwartz 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。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。

42

表 8-5 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	F ₁ 世代 一般毒性(体重、腎臓重量、臨床症状)、生殖毒性(同腹胎数、同腹胎数又は胎児重量)に用量依存性の変化なし F ₁ 世代、41.2 mg/kg/日のみ検査 F ₁ 世代、雄、肝臓相対重量増加 生殖毒性:胎児率増加 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 肝臓(1例) 肝臓实质性(1例) 雄:肝臓相対重量増加 雌:胎児相対重量増加 腎臓上体相対重量増加 肝臓相対重量増加(全例)	Gulati et al., 1997
マウス ICR Swiss	強制経口(窓閉ボトル)	妊娠10日-30日	0, 0.1, 1.0, 5.0 mg/mL (5.0 mg/mL:投与濃度 855 mg/kg/日相当)	肝臓 (F ₀ , F ₁):用量相関性組織変化(脂肪蓄積による軽微な黄変色変化から大きな結節(3mm以上)まで) F ₁ 世代 雄:生存率低下 (F ₁) 雌:体重増加抑制 (F ₁) 受胎能力低下 (F ₁ , F ₂) 生存率低下 (F ₁) 哺育率低下 (F ₁) 生後体重低下 (F ₁) 雌: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 ₁) 同腹胎数減少 (F ₁ , F ₂) 出産率低下 (F ₀ →F ₁ , F ₁ →F ₂) 生存率低下 (F ₁ , F ₂) 哺育率低下 (F ₁ , F ₂) 生後体重低下 (F ₁ , F ₂) F ₁ 世代(第1世代) F ₁ 世代の1回目の交配の児(第2世代) F ₂ 世代の2回目の交配の児(第3世代) F ₃ 世代の2回目の交配の児(第3世代)	Borzellea & Carchman, 1982
マウス CF-1	吸入	妊娠1-7, 6-15, 8-15日目	0, 100, 490 mg/m ³	F ₁ 世代 妊娠1-7日目 体重増加の抑制 妊娠率の低下(妊娠維持能力低下) 一腹当りの吸収量の増加 妊娠6-15日目 妊娠率の低下(妊娠維持能力低下) 肝臓相対重量増加 交配時の血清 ALT 増加(血中濃度:非妊娠雌>妊娠雌) 妊娠8-15日目 体重増加の抑制	Murray et al., 1979

43

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD	強制経口	妊娠6-15日目	0, 100, 200, 400 mg/kg/日	F ₁ 世代 100 mg/kg/日以上: 胎児相対重量増加 ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血清ソルビトール、デヒドロクォーニンの低下 200 mg/kg/日以上: 血清無機リン、コレストロールの増加 400 mg/kg/日: 3匹死亡 腎臓相対重量増加 赤血球数の減少 F ₁ 世代 100, 200 mg/kg/日: 異常なし 400 mg/kg/日: 胎児体重減少 小型児出現率増加 胸骨分節異常(胎児毒性) 尿閉閉塞奇形(胎児毒性)	Ruddick et al., 1983
ラット SD	強制経口	妊娠6-15日目	0, 20, 50, 126 mg/kg/日	F ₁ 世代 20 mg/kg/日:異常なし 50 mg/kg/日: 体重増加の抑制 肝臓軽微脂肪化(1/2例) 126 mg/kg/日: 体重減少 尿量減少 肝臓軽微脂肪化(2/2例) NOAEL:20 mg/kg/日 F ₁ 世代: 20, 50 mg/kg/日:異常なし 126 mg/kg/日: 胎児体重減少 両性性副腎動脈の出現頻度が増加	Thompson et al., 1974

44

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD	吸入	妊娠6-15日目	0, 30, 95, 291 ppm (0, 149, 471, 1443 mg/m ³)	F ₁ 世代 0 ppm: (空気対照群) 0 ppm: (空気対照変異制限群) 妊娠13, 21日目体重減少 30 ppm以上: 胎児減少 妊娠13日目体重減少 95 ppm以上: 妊娠21日目体重減少 肝臓相対重量増加(非妊娠雌) 肝臓相対重量増加(妊娠・非妊娠雌) 291 ppm: 妊娠率低下 肝臓相対重量増加(妊娠) F ₁ 世代 30 ppm: 胎児長の減少 産状助骨の増加 胚嚢着床遅延 95 ppm: 同腹胎の無化、短化、血紅の程度増加 胎骨欠損の程度増加 皮下浮腫、胸骨分節の骨化遅延出現頻度増加 291 ppm: 皮下浮腫、胚嚢着床の骨化遅延(同腹胎少数のため統計的有意差なし) 同腹の生存胎児数減少 吸収率増加 胎児長減少 胎児体重減少	Schwetz et al., 1974
クサザ Dutch-Belted	強制経口	妊娠6-18日目	0, 20, 35, 50 mg/kg/日	F ₁ 世代 20, 35 mg/kg/日: 異常なし 50 mg/kg/日: 4匹死亡 体重増加抑制 NOAEL:35 mg/kg/日 F ₁ 世代 20 mg/kg/日: 胎児体重減少 胚嚢着床不全化 35 mg/kg/日: 胚嚢着床不全化 50 mg/kg/日: 胎児体重減少	Thompson et al., 1974

8.3.6 遺伝毒性

クロロホルムの遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。
バクテリアを用いた *in vitro* 試験では、ネズミチアス菌 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 (Pegram et al., 1997) それ

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 (Goekce et al., 1981; Richold and Jones, 1981; Van Abbe 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 8-6 クロロホルムの遺伝毒性試験結果

試験名	試験材料・物質組成用液等	結果	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチアス菌 TA98, TA1535, TA1537, TA1538, TA100 (+S9)	—	Van Abbe et al., 1982
		ネズミチアス菌 TA1535, TA1537, TA1538 (-S9)	—	Richold & Jones, 1981
		ネズミチアス菌 TA98, TA1537, TA1538, TA100, TA1535 (+S9)	—	Goekce et al., 1981
		ネズミチアス菌 TA1535 (3-tert-butyl-S-15-norbornyl-TI-1 遺伝子導入株)	+	Pegram et al., 1997
		19,200, 25,600 ppm: 赤血球の 2 倍増加	+	
<i>in vivo</i>	ネズミチアス菌 TA98, TA1535, TA1537 大腸菌 W22 <i>uvrA</i> ⁻ (-S9)	—	Gatehouse, 1981	
	染色体切断	ヒトリンパ球 (+S9)	—	Kirkland et al., 1981
	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
	染色体異常試験	Long-Evans ラット骨髄細胞	+	Fujie et al., 1990
		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	+	Tsuchimoto & Matter, 1981
	マウス骨髄細胞	ICR マウス腹腔内投与	—	
	長期突然変異試験	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

45

46

8.3.7 発がん性

クロロホルムの発がん性試験結果を表 8-7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臓細管腫瘍 (腺腫とがん)の発生が認められた (Roc 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 (Roc 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、腎臓細管腫瘍 (腺腫とがん)の発生が認められ、腫瘍発生率は練り歯磨き基材よりピーナツ油の方が高かった (Roc et al., 1979)。

a-2 飲水投与

雄の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ご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以上の雄で腎臓細胞腺腫・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腺腫の頻度の増加 (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投与群で腎臓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、陰性対照群: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的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経路はクロロホルムによる特異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 (断乳時から生涯)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、雌雄で肝臓の線線腫瘍 (胆管線腫瘍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傷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)のイスの報告 (LOAEL:15 mg/kg/日)に基づき13 µg/kg/日 [=15 (mg/kg/日) / 1,000 × 6 / 7 (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10⁶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 µg/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こ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 × 10⁻⁶ / (µg/m³)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)に相当する空気中濃度は4 × 10⁻⁶ mg/m³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; Klumig 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筋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; Klumig et al., 1986)。

表 8-7 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 B6C3F1 雌雄	強制経口投与 コーン油	78週間 5日/週	雄:0, 138, 277 mg/kg/日 雌:0, 238, 477 mg/kg/日	雄:低・高投与群で雌とともに全腫瘍出現率は有意に増加。 肝細胞がん出現率: 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
マウス ICI 雌雄 10週齢以下 52-104匹/群	強制経口投与	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	Roc et al., 1979
マウス CFLP ICI re-defined 雌雄 10週齢以下 52-260匹/群	強制経口投与	80週間 6日/週	実験2 0 (無投与) 雌雄 0 (陰性対照) 60 mg/kg/日	0 mg/kg/日 (溶媒対照): 雄:腎臓腫瘍 6/237匹例 雌:腎臓腫瘍 (腎細胞がん、腺腫) 9/49例	Roc et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス ICI, CBA, C57BL, CF1 雌雄 10週齢以下 52-100匹/群	強制経口投与	80週間 6日/週	実験3 0 60 mg/kg/日 溶媒:練り歯磨き、ピーナツ油	60 mg/kg/日: CF1を除き、生存率良好 CBA、CF1:中等度~重度の腎臓腫瘍変化 ICI:慢性腎臓腫瘍の発生率 練り歯磨き/ピーナツ油群 3/47 練り歯磨き/溶媒群 0/47 ピーナツ油群 9/48 ピーナツ油群 0/50	Jorgenson et al., 1985
マウス B6C3F1 雌雄 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 肝臓脂肪増加 6か月後:900, 1800 ppm群 肝臓脂肪増加	Jorgenson et al., 1985
マウス BDF1 雌雄 50匹/群	吸入	104週間 6時間/日 5日/週	0, 5, 30, 90 ppm	8 ppm以上: 雄:鼻腔:骨肥厚 雌:嗅上皮の萎縮、化生 30 ppm: 雄:腎臓細胞腺腫-がん 有意に増加 (7/50例) 雌:肝臓細胞腺腫-がん 増加傾向 90 ppm: 雄:腎臓細胞腺腫-がん 有意に増加 (12/48例) 肝臓細胞腺腫-がん 増加傾向 雌:肝臓細胞腺腫-がん 増加傾向	Yamamoto et al., 2002
ラット Osborne-Mendel 雌雄	強制経口投与 コーン油	78週間 5日/週	雄:90, 180 mg/kg/日 雌:100, 200 mg/kg/日	雄:生存率低下 雌:90 mg/kg/日以上で腎臓上皮腫瘍が有意に増加	NCI, 1976
ラット Osborne-Mendel 雌雄 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:腎臓細管腺腫及び腺がん発生率の有意な増加	Jorgenson et al., 1985
ラット Osborne-Mendel 雌雄 50-330匹/群	飲水	104週間	0, 200, 400, 900, 1800 mg/L (0, 19, 38, 81, 160 mg/kg/日相当)	0, 200, 400 ppm:影響なし 900 ppm: 尿細管腫瘍を示唆する組織学的変化* (25-50%) 1800 ppm: 尿細管腫瘍を示唆する組織学的変化* (95-100%) *核空、細胞空胞化、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) (雌) LOAEL:900 ppm(81 mg/kg/日) (雄)	Hard et al., 2000

動物種	投与 方法	投与 期間	投与量	症 状	文献
ラット Wistar 雌、4週から 22-45匹/群	飲水	生涯	0.2 mL(2.9 g/L (24 mM))	肝臓腫瘍発生率増加 リンパ肉腫減少 腫瘍発生率増加 肝臓腫瘍発生率増加 下巻体腫瘍減少 乳腺腫瘍減少	Tumasonis et al., 1985
ラット Wistar 雌、乳児から 生涯 対照群 雌 26匹 雄 22匹 投与群 雌 32匹 雄 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(例発数/開始数) 雌:22/22(例発数/開始数) 投与群 雄:28/32(例発数/開始数) 雌:40/45(例発数/開始数) 腫瘍発生率増加(0→25%) 肝臓腫瘍発生率増加(0→85%) 下巻体腫瘍減少(33→3%) 乳腺腫瘍減少(4→0%)	Tumasonis et al., 1987
ラット F344 6週齢 雌雄 50匹/群	吸入	104週間 6週齢 5日/週	0, 10, 30, 90 ppm	腫瘍発生率増加なし 10 ppm以上: 腫瘍 鼻痔、骨肥厚、上皮の萎縮、 化生	Yamamoto et al., 2002
ラット Osborne-Me ndel 雌雄 50匹/群	強制 経口 コーン 油	78週間 5日/週	再評価調査(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: 肝臓癌があり 雌性には肝臓癌と胆管癌の腫 瘍の発生に高い感受性あり。 肝硬変を引き起こさない。 雄:腎臓に癌がみられ 雌:腎臓に癌がみられ 甲状腺腫瘍の有差増加 なし	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 雌 477 mg/kg/日 雌は雄より感受性が高い。	NCI (1976) マウス試験: 腫瘍発生率100%(雄 277 mg/kg/日、 雌 477 mg/kg/日) 雌は雄より感受性が高い。	

太字はリスク評価に用いたデータを示す

表 8-8 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。
日本産業衛生学会 (2001)	第2群 B	人間に対して弱く発がん性があると考えられる物質である。証拠は比較的十分でない物質。 おおよそヒト発がん性物質、動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学的研究から十分な証拠、またはデータの無い物質。
U.S. EPA (2002)	B2*	
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。

51

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒトの中毒事例として、クロロホルムを飲飲した例、吸入した例、職場でのクロロホルムの暴露事例があり、中樞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。

実験動物を用いた急性毒性では、クロロホルムはげっ歯類に運動失調、立ち、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。雄マウスではその障害は大きくない。他に性別・浴槽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年間連続歯磨き基剤にクロロホルム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/日以上での群の雄雄で肝臓に脂肪の増加が観察され、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、鼻粘膜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、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。

* リスク評価に用いるデータは長期毒性であるが、NOEC、EC₅₀、LOEC等である場合
不確実係数: 20

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階(藻類・甲殻類・魚類)で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、クロロホルムのEECとして、適切な測定結果と判断したため、東京都による2000年度の公共用水域における測定値の95パーセンタイルである0.70 μg/Lを採用した(6.3参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるクロロホルムの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示した。3つの栄養段階を代表する生物種(藻類、甲殻類、魚類)のいずれについても長期毒性試験結果 (Birge et al., 1979; Cowgill et al., 1989; Hemmens et al., 1985) を用いる(7.参照)。

これらの結果から、クロロホルムの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるニジマスに対する致死を指標とした27日間LC₅₀の1.24 mg/L (Birge et al., 1979)を採用する。

表 9-1 クロロホルムの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Skeletonema costatum</i> (39+14)	5日間 NOEC 生長阻害	216	Cowgill et al., 1989
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (4+2)	16日間 NOEC 繁殖	15	Hemmens et al., 1985
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (2 ¹)	27日間 LC ₅₀ (ふ化後4日目まで)	1.24	Birge et al., 1979

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

クロロホルムの環境中の水生生物に対するMOEを、ニジマス受精卵からふ化4日目まで27日間暴露した時のLC₅₀である1.24 mg/Lを用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 1,240 (\mu\text{g/L}) / 0.7 (\mu\text{g/L}) \\ &= 1,800 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)
試験の種類、質等により評価者の判断で追加する不確実係数 (2)*

51

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出されたMOEは1,800であり、不確実係数20より大きく、現時点ではクロロホルムが環境中の水生生物に影響を及ぼすことはない判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。クロロホルムのヒトにおける定量的健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする(8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値であるMOEと、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

クロロホルムは、大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの推定摂取量を表9-2に示した(6.5参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重1 kgあたりの1日推定摂取量2.4、2.4及び4.8 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 クロロホルムの1日推定摂取量

摂取経路	1日推定摂取量 (μg/kg/日)		体重1 kgあたりの1日推定摂取量 (μg/kg/日)
	経口	吸入	
吸入	大気 (呼吸)	120	2.4
	飲料水	92	
経口	食物	27	2.4
	小計	120	
全経路	合計	240	4.8

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

吸入経路では13週間吸入暴露された雄F344ラットにおける、縮小甲介上皮の萎縮をエンドポイントとしたLOAELは2 ppm (10 mg/m³相当) を用いる (Templin et al., 1996b)。暴露時間(1日6時間、週7日)とラットの1日呼吸量(0.26 m³/日)、平均体重(0.35 kg)、吸収率(100%)を用いて、24時間、週7日連続暴露に相当するLOAELに換算し直すと、1.9 (mg/kg/日)となる。

経口経路では、ビーグル犬に7.5年間連続歯磨き基剤にクロロホルムを含ませて強制経口投

*) 10 (mg/m³) × 0.26 (m³/日) × 6 (h) / (24 (h) × 7 (日) × 0.35 (kg)) × 1.0 (100%) = 1.9 (mg/kg/日)

54

与した試験 (Heywood et al. 1979) の肝臓障害をエンドポイントとした LOAEL 15 mg/kg/日 をリスク評価に用いる。ここで、LOAEL 15 mg/kg/日は週6日間の投与であり、週7日間暴露に相当する LOAEL に換算し直すと、13 (mg/kg/日)³⁾ となる。

また、遺伝毒性試験の結果がわずかな陽性結果を除きほとんどのデータで陰性であることから、関連のある発がん物質として、雌雄の BDF₁ マウスに 104 週間吸入暴露した発がん性試験で得られた腎臓癌腫瘍 (腺腫とがん腫) をエンドポイントとした NOAEL 5 ppm (24.8 mg/m³ 相当) を用いる (Yamamoto et al., 2002)。暴露時間 (1日6時間、週5日) とマウスの1日呼吸量 (0.05 m³/日)、マウスの平均体重 (0.03 kg) を用いて、24時間、週7日連続暴露に相当する LOAEL に換算し直すと、7.4 (mg/kg/日)³⁾ となる。

なお、IPCS、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、我が国の環境省では経口経路での評価を行っており、本評価書で採用した試験と同じ試験の LOAEL 15 mg/kg/日 を採用している (IPCS, 1994, U.S. EPA, 2001, 環境省, 2003)。また、我が国の環境省は吸入経路での評価も行っており、マウスに 104 週間吸入暴露した試験で認められた腎臓の変化を指標とした NOAEL 24 mg/m³ (Yamamoto et al., 2002) を用いている (環境省, 2003)。EU、オーストラリア保健・高齢者担当省ではクロロホルムのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

クロロホルムは、ヒトに対して経口と吸入の暴露経路が想定されるため、ここでは各々の経路の摂取量から MOE を算出した。さらに、発がん物質としても MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

ラットを用いた 13 週間の吸入暴露試験から得られた鼻部曝露の LOAEL 2 ppm (換算値: 1.9mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日吸入摂取量} \\ &= 1,900 (\mu\text{g/kg/日}) / 2.4 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 790 \\ \text{不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{個人差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{試験期間についての不確実係数 (5)} \\ \text{不確実係数積: 5,000} \end{aligned}$$

³⁾ 15 (mg/kg/日) × 6 (日) / 7 (日) = 13 (mg/kg/日)

³⁾ 24.8 (mg/m³) × 0.05 (m³/日) × 6 (h) / 24 (h) × 5 (日) / 7 (日) × 1 / 0.03 (kg) = 7.4 (mg/kg/日)

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ビーグル犬を用いた 7.5 年間の強制経口投与試験で得られた肝細胞脂肪のう蝕増加をエンドポイントとした LOAEL 15 mg/kg/日 (換算値: 13 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日経口摂取量} \\ &= 13,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 2.4 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 5,400 \\ \text{不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{個人差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)} \\ \text{不確実係数積: 1,000} \end{aligned}$$

c. 発がん性に対する暴露マージン

マウスを用いた 104 週間の吸入暴露発がん性試験から得られた NOAEL 5 ppm (換算値: 7.4 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日吸入摂取量} \\ &= 7,400 (\mu\text{g/kg/日}) / 2.4 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 3,100 \\ \text{不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{個人差についての不確実係数 (10)} \\ &\quad \text{発がん性 (10)} \\ \text{不確実係数積: 1,000} \end{aligned}$$

表 9-3 クロロホルムの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	2.4	1.9 ³⁾	790	5,000 ⁴⁾
	経口	2.4	13 ³⁾	5,400	1,000 ⁵⁾
がん	吸入	2.4	7.4 ³⁾	3,100	1,000 ⁶⁾
		2.4	7.4 ³⁾	3,100	1,000 ⁶⁾

1) LOAEL の換算値 = 10 (mg/m³) × 0.26 (m³/日) × 6 (h) / 24 (h) × 5 (日) / 7 (日) × 1 / 0.35 (kg) = 1.9 (mg/kg/日)

2) LOAEL の換算値 = 15 (mg/kg/日) × 6 (日) / 7 (日) = 13 (mg/kg/日)

3) NOAEL の換算値 = 24.8 (mg/m³) × 0.05 (m³/日) × 6 (h) / 24 (h) × 5 (日) / 7 (日) × 1 / 0.03 (kg) = 7.4 (mg/kg/日)

4) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10) × 試験期間 (5)

5) 種差 (10) × 個人差 (10) × LOAEL の使用 (10)

6) 種差 (10) × 個人差 (10) × 発がん (10)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにクロロホルムの経口経路の MOE 5,400 は不確実係数積 1,000 より大きい。しかし、吸入経路の MOE 790 は不確実係数積 5,000 より小さいため、ヒト健康に悪影響を及ぼしていることが示唆され、詳細なリスク評価を行う必要がある候補物質である。

しかし、この評価は、原著者らによってもヒトに対する毒性学的意義が不明であるとされる症状に基づいたものであり、その毒性学的意義を含め、今後さらに詳細な有害性情報の収集・解析を行う必要がある。

また、発がん性に対する MOE 3,100 は不確実係数積 1,000 より大きいため、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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 Sussner, 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 Brusler, 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, I.I. B.H. and Parnish, 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 Brusler, 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 Carehman, 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 Kuehn, 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.

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生動向調査で新たなデータを入力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力した際には追加した。

Brown, D.M., Langley, P.F., Smith, D. and Taylor, D.C. (1974) Metabolism of chloroform. I. The role of [¹⁴C]-chloroform by different species. *Xenobiotica*, **4**, 151-163.

Bull, R., 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., Cutley, 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., Sprinkle, 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., Harte, 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 physiological 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.

59

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**, 117-125.

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 E1 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 Perspect.*, **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., Wardsworth, P.F., Worden, A.N. and Van Abbé, 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.*

61

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/dtshut/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., Ario, 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 Abbé, 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.

Klatunig, 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.

Könemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1:

60

- Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19, 209-221.
- Kramer, M.D., Lynch, C.F., Isaacson, 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., Sümegi, I. and Yliner, 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., Méry, 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., Sprinkle, 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., Méry, 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., Méry, 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.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, 24, 695-717.
- 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.
- Mayer, 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., Beecher, 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., Szykora, 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 Abbé, 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.
- Percin, C. & 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 Plaas, 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 Mosten, 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 Abbé, 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 Vitozzi, 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.
- Schröder, 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.
- Siemiątki, 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., Maia, 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. Saunders 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., Méry, 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., Sprinkle, 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 Vitozzi, 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 Vitozzi, 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., Sliester, 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 labelled haloethane, 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) HSDS, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen/HSDS> 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 Abbé, 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 Tsatis, 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 (2001) 化学物質有害性・リスク調査報告書-PRTR法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響-, 平成12年度経済産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002a) 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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka_hyoka_home, http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/date_sheet_list/list_sideindex_eot.html).

化学物質評価研究機構 (2002b) 平成13年度河川モニタリング報告書, 平成13年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002c) 平成13年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成13年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成14年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書, 平成14年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.

環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価, 第2巻, クロロホルム, (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html>).

環境庁 (1999) 平成11年度版 化学物質と環境.

環境省 (2001a) 平成12年度版 化学物質と環境.

環境省 (2001b) 水質汚濁に係る要監視項目の調査結果 (平成12年度調査 環境省からの提供データ).

環境省 (2002) 平成13年度版 化学物質と環境.

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/todokedegaisanshutodata.htm).

経済産業省 (2002) 告示第149号 (官報, 平成14年3月29日). ←平成12年度実績

経済産業省 (2003) 告示第53号 (官報, 平成15年3月11日). ←平成13年度実績

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 (1998) 告示第673号 (官報, 平成10年12月16日). ←平成9年度実績

通商産業省 (2000a) 告示第14号 (官報, 平成12年1月13日). ←平成10年度実績

通商産業省 (2000b) 告示第762号 (官報, 平成12年12月19日). ←平成11年度実績

東京都 (2003) 東京都環境局 公共用水域水質測定結果 (平成12年度調査). (<http://www.kankyo.metro.tokyo.jp/index.htm>)

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンス・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) 許容濃度等の報告, 産衛誌, 43, 95-119.

日本水道協会 (2002) 水道水質データベース (平成11年度水質検査) (<http://www.jwma.or.jp/mizu/index.asp>).

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 ビーナツ油	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 ビーナツ油	単回	記載なし	LD ₅₀ : 0.33 ml/kg (490 mg/kg)	
マウス T1MAGf 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	
マウス T1MFf 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/Tf Bomf 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	Percin & Thomann, 1979
マウス DBA/2J Bomf 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 ₃ B1/6J Bomf 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 DBA/2J Bomf 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 253 雌 774 mg/kg	
マウス ICR Swiss 雄 運動不明	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, 粗静, 麻酔	Bowman et al., 1978
マウス Swiss 雄 運動不明	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壊死及び癌死	Jones et al., 1958
マウス DBA/2J Bomf 雄 約9週齢	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相違があり, 腎毒性の慢性性の累積によるものと推定	Hill 1978
マウス B6C3F ₁ 雄 約9週齢	強制経口 コーン油	単回	0.34, 238.477 mg/kg (24時間投与量) 350 mg/kg(追加) Bdu 投与 (0.5-8日後投与)	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癌死 1日投与量 SDHALT 最も濃度 2日後: 肝臓 11 個葉次 38倍増加 4日後: 肝臓絶対対相対量著大増加	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 年齢不明	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 腎臓毒性認めらる。 24 時間までに近位尿管細胞障害 が認められ、尿濃縮、細胞質の 凝縮の消失、近位尿管細胞の 壊死及び精子内注による尿管 管内閉塞 雌:24 時間後腎臓毒性なし 肝臓毒性の程度は雄雄差なし	Smith et al., 1983
マウス B6C3F ₁ 雄雌不明	腹腔内 コーン油	単回	150 mg/kg	肝臓:1 週間投与まで生化学的変化 なし 腎臓:薬物代謝酵素系の劇的な過 速な不活性化 クワタチオン、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。 雄の腎臓に障害、雌ではみられな い	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	腎臓障害:近位と遠位尿管壊 死、尿管管及び集合管の閉塞 閉塞、尿質の石灰化等 腎臓障害は C3H、C3H ₁ 、A、HR の雄と同様、最長投与後死亡	Deringer et al., 1953
マウス 雄白色 (平 均 23 g、系 統不明)	吸入	4 時 間	100-300 ppm	24 時間 487 mg/m ³ 以上:濃度依存性の肺 筋萎縮 974 mg/m ³ 以上:肝臓壊死、血清 オルニチン・カルバモイル転移酶 系増加 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)	Kylie 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:立ち毛、嘔吐、紅肉地球、運 動失調、衰弱、一過性尿	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 相対肝臓重量増加又は増加傾向 血清コレステロールが全群で上 昇 経野ミクソンチームのアニン水 酸代謝系上昇 表忠患者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	LD50:2.0 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:若熟成熟ラッ ト (300-470 g)	Kimura et al., 1971

71

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 & Plass, 1997
ラット F344 雄 約 9 週齢	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 時間後投与 分) 180,477 mg/kg (追 加) BrdU 投与 (0.5-8 日後投与分)	34 mg/kg 以上:用量相関性に軽 度～強度近位尿管壊死 180mg/kg:軽度～中等度の肝臓多 発性小葉中心性壊死、血漿 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) 180 mg/kg:腎臓近位尿管管内 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)	Larson et al., 1993
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 10 mg/kg 以上: 腎臓 LI 増加 90 mg/kg 以上: 鼻腔の浮腫、骨髄の細胞増生 180 mg/kg 以上: 体重増加率抑制 F344 10 mg/kg: 腎臓なし 34 mg/kg 以上: 体重増加率抑制 90 mg/kg 以上: 鼻腔の浮腫、骨髄の細胞増生 180 mg/kg 以上: 腎臓 LI 増加 477 mg/kg: 肝臓 LI 増加	Templin et al., 1996a
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 依存性増加	Klaassen & Plass, 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、収縮期前、心 拍出量の低下)	Taylor et al., 1976

72

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
イス 雄雌 雑種	腹腔内投 与 コーン油	単回	Up-and-down 法	LD ₅₀ :1,484 mg/kg 肝臓: 肝臓壊死者 ED ₅₀ :297 mg/kg (肝臓 機能障害、血清 ALT の増加) 1,484 mg/kg 近位尿管中等度の小 葉中心性細胞壊死及び数個下肝 細胞壊死 297 mg/kg 近位尿管小葉中心性 細胞空胞化 (半数のイス) 腎臓: 腎臓壊死者 ED ₅₀ :638 mg/kg (腎臓 機能障害、フェノールサルホンフ ラレインの排泄) 1,484 mg/kg 近位尿管、尿管管内軽 度石灰化 638 mg/kg 近位尿管、集合管の軽 度拡張が少数	Klaassen & Plass, 1967

73

化学物質の初期リスク評価書

No.16 クロロホルム

作成経緯	
2002 年 3 月	原案作成
2003 年 5 月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審査委員会管理部・審査部会 第 16 回安全評価管理小委員会 審議、了承
2003 年 9 月	Ver.0.9 (暫定版) 公表
2004 年 3 月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004 年 7 月	有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び 新たな情報追加 (経済産業省 化学物質審査委員会管理部・審査部 会安全評価管理小委員会に報告)
2005 年 5 月	Ver.1.0 公表
初期リスク評価責任者	プロジェクトリーダー 中西 肇子
有害性評価外部レビュー	環境中の生物への影響 (7 章) 九州大学名誉教授 小林 邦 男 ヒト健康への影響 (8 章) 国立がんセンター研究所化学療法部 津田 洋 幸
初期リスク評価実施機関、リスク評価担当者	財団法人 化学物質評価研究機構 前 久 正 昭 野坂 俊 樹 林 啓 次 山 根 盛 孝 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 飛 松 潤
連絡先	財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 〒112-0004 東京都文京区後志 1-4-23 日教館ビル7F tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センターリスク評価課 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10 tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

Table with 4 columns: 整理番号, 官報公示整理番号, CAS番号, 67-66-3. Includes name (トリクロロメタン), structure (CHCl3), and physical/chemical data.

2. 発生源・暴露レベル (製造量等: 平成5年度 21,433t)
3. 環境運命
1) 分解性 (好氣的, 嫌氣的, 非生物的)
2) 濃縮性 (低濃縮)

3) 環境分布・モニタリングデータ
モニタリングデータ (1)
モニタリングデータ (2)
4) その他

水道の浄水中トリハロメタン検出頻度(平成5年度)
4. 生態毒性データ

5. ほ乳動物急性データ

1) 急性毒性^{9,12,17}:

	ラット	マウス
経口 LD ₅₀	450-2,000 mg/kg	♂, 36-460 mg/kg; ♀, 353-1,366 mg/kg
吸入 LC ₅₀	9,770 ppm	—
腹腔 LD ₅₀	894 mg/kg	880 mg/kg
皮下 LD ₅₀	—	696-3,245 mg/kg

経口投与により死亡したラットのほとんどに肝臓の損傷が観察され、マウスへの腹腔内投与により肝臓及び腎臓に壊死が認められている。

2) 腐食性・刺激性⁹

ウサギの皮膚への24時間適用により、皮膚にわずかな充血、壊死、か皮の形成を引き起こし強い刺激性が観察された。ウサギの眼に対しては、散瞳、角膜炎、角膜の半透明化及び化膿出血性分泌物が観察され、軽度から強度の刺激性を示すことが報告されている。

3) 感作性⁹

報告なし。

4) 反復投与毒性⁹

(1) 経口投与

マウスにおいて、肝臓に対する影響として、34 mg/kgを5日/週×3週間投与により雄で小葉中心性及び中間帯性肝細胞空胞化、ALT及びSDHの増加が、41 mg/kgを105日間投与により雄で肝重量増加及び肝細胞変性が、60 mg/kgを90日間投与により雄で脂肪化、86 mg/kgを52週間投与により巣状壊死、270 mg/kgを90日間投与により雄で肝硬変がみられている。腎臓に対する影響として、50 mg/kgを90日間投与により雄で慢性炎症、86 mg/kgを52週間投与により雄で尿管管壊死がみられている。免疫系に対する影響として、50 mg/kgを90日間投与により雄で抗体産生の抑制がみられている。

ラットにおいては、肝臓に対する影響として、34 mg/kgの4日間投与により雄で軽度から中等度の小葉中心性脂肪の白血球浸潤が、13週間投与により雄の150 mg/kgで肝重量の増加、410 mg/kgで脂肪化及び壊死がみられている。腎臓に対する影響として、17.4 mg/kgの3週間投与により雄で近位尿管上皮の局所性再生後の増加や細胞浸潤がみられている。150 mg/kgを13週間投与により雄で尿管管の虚性がみられている。血液に対する影響としては、192.9 mg/kgを28日間投与により雄で好中球の減少がみられている。

イスにおいては、30 mg/kgを6日/週×6週間投与により雄でALT活性の有意な増加がみられている。

(2) 吸入暴露

マウスにおいて、肝臓に対する影響として、10 ppmに6時間/日×7日間暴露により雄で軽度から中等度の小葉中心性肝細胞空胞化、100 ppmでは小葉中心性肝細胞壊死並びに高度の小葉中間帯及び門脈周囲のびまん性空胞変性がみられている。呼吸器系に対する影響として、10 ppmに6時間/日×7日間暴露により雄でS期細胞の増加がみられている。腎臓に対する影響として、300 ppmに6時間/日×7日間暴露で雄で近位尿管管の再生上皮がみられている。

ラットにおいて、肝臓に対する影響として、25 ppmに7時間/日×5日/週×6ヵ月間暴露により雄で虚性がみられている。呼吸器系に対する影響として85 ppmに7時間/日×5日/週×6ヵ月間暴露により雄で間質性肺炎がみられている。また、10 ppmに6時間/日×7日間暴露により雄で喉頭粘膜細胞の過形成及びボウマン腺(嗅腺)の変性、鼻甲介の骨新生、S期細胞の増加がみられている。腎臓に対する影響として、25 ppmに7時間/日×5日/週×6ヵ月間暴露により雄で尿管管上皮の浸潤腫脹がみられている。

イスにおいて、25 ppmに7時間/日×5日/週×6ヵ月間暴露により雄で肝臓の小葉中心性浸潤腫脹及び壊死、腎臓で間質性腎炎、雄で肺で間質性肺炎がみられている。モルモットにおいて、25 ppmに7時間/日×5日/週×6ヵ月間暴露により雄で肝臓の小葉中心性浸潤腫脹、腎臓で尿管管性及び間質性腎炎がみられている。

5) 変異原性・遺伝毒性^{9,12,17,18}

In vitro 試験では、ネズミチフス菌または大腸菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いる遺伝子突然変異、CHO細胞を用いる姉妹染色分体交換(SCE)試験、B6C3F₁マウス初代培養肝細胞を用いる不定期DNA合成(UDS)試験、ラット肝細胞を用いるDNA損傷試験、ヒト末梢血リンパ球を用いるSCE、染色体異常及びUDS試験、ヒト初代培養肝細胞を用いるDNA修復試験で陰性的結果を示している。一方、酵母を用いるDNA修復試験で弱陽性、大腸菌W3110系及びJC系を用いるDNA損傷試験では代謝活性化法で陽性を示している。また、CHO細胞及びヒト末梢血リンパ球でSCEの誘発、アスヘルギルスにおける異数体の誘発、マウスリンフォーマL5178Y細胞の代謝活性化法における突然変異の誘発、ウイルス誘発によるシランハムスター胎児細胞の形質転換誘発の報告がある。

In vivo 試験では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験で陰性を示し、238-477 mg/kgを投与したB6C3F₁マウスが400 mg/kg以上を投与したラットによる肝細胞UDS試験においても陰性の報告がなされている。一方、400 ppmに5日間吸入暴露したマウスで異常精子の割合が増加し、200 mg/kgを4日間経口投与したマウスの骨髄細胞でSCEが増加し、25-250 mg/kg/dayを5日間経口投与したJCR/SJマウスの骨髄細胞でもSCEが増加したとの報告がある。

6) 発がん性^{9,12,17,19,20,21,22}

機関	発がん性の分類
EPA(1996年)	グループB2 ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で発がん性の十分な証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性を示す物質。
EU(1996年)	カテゴリ3 ヒトに対して発がん性を示す可能性についての懸念があるが、満足のいく評価を下すには入手できる情報が十分でない物質。
NTP(1994年)	合理的に発がん性であることが懸念される物質。
IARC(1996年)	グループ2B ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH(1996年)	A3 動物に発がん性を示す物質。
日本産業衛生学会(1996年)	第2群B ヒトに対して恐らく発がん性があると考えられ、証拠が比較的十分にない物質。

(1) 経口投与

米国立がん研究所(NCI)で実施されたB6C3F₁マウスの雄に138,277 mg/kg/day、雌に238,477 mg/kg/dayを5日/週×78週間経口投与した実験で、全ての投与群で肝細胞癌発生率の有意な増加があった。Osborne-Mendelの雄に90,180 mg/kg/day、雌に100,200 mg/kg/dayを5日/週×78週間経口投与し、雄で腎臓の尿管管腫瘍の発生率が有意に増加し、雌では有意ではなかったもの甲状腺腫瘍の発生率が増加を示したことが報告されている。

雄のB6C3F₁マウスに34,65,130,263 mg/kg/dayを2年間投与した実験では、投与に関連した肝臓あるいは総腫瘍発生率の増加はみられなかった。雄のOsborne-Mendelラットに19,38,81,160 mg/kg/dayを2年間投与した実験では、腎臓の尿管管腫瘍及び腺癌が用量に相関して増加し、総腫瘍発生率が38 mg/kg以上の投与群で有意であった。

7) 生殖・発生毒性^{9,12}

(1) 吸入暴露

ラットでは妊娠6-15日に30,100及び300 ppmに7時間/日暴露した実験において、30 ppm以上で胎児の成長抑制と骨格異常の増加、300 ppmで胎児の吸収胚増加、浮腫及び内臓奇形(奇形の種類不明)が出現している。なお、母動物では100及び300 ppmで摂食量減少、体重増加抑制、肝臓重量増加、妊娠率低下が認められている。

また、妊娠7-16日に30 ppmに7時間/日暴露により、着床数の減少、妊娠7-14日に100 ppmに1時間/日暴露により、吸収胚数が増加し胎児体重が減少したが、奇形は出現しなかったとの報告もある。

マウスでは400 ppmに4時間/日×5日間暴露した実験で異常精子が増加した。また、妊娠1-7日、6-15日ないし8-15日に100 ppmに7時間/日暴露した実験で、妊娠1-7日において妊娠維持率の低下、胎児の体重及び頭尾長の低値や胎児の頭骨及び胸骨の骨化遅延が認められ、妊娠6-15日において妊娠維持率の低下、胎児の体重及び頭尾長の低値が

認められ、妊娠8-15日において吸収胚増加及び胎裂の発生、胎児の頭骨及び胸骨の骨化遅延が認められている。なお、母動物で摂食量減少及び体重増加抑制が認められている。

(2) 経口投与

ラットでは妊娠6-15日に63 mg/kg/dayを投与した実験で、出生児の生時体重の減少及び骨化の増加が報告されている。妊娠6-15日に316 mg/kg/dayや126 mg/kg/dayの投与により、吸収胚増加や胎児体重減少が認められたが、奇形は出現しなかった。

マウスでは3世代試験で、1 mg/kgの投与によりF₁雄で体重減少、5 mg/kgの投与により死亡率の増加、体重減少、妊娠率、産児数及び生存率の低下がみられている。1及び5 mg/kgともF₀, F₁に肝毒性を示したが、奇形は生じなかった。また41 mg/kg/dayを投与した2世代試験においてF₁児の骨髄上で重量増加及び骨髄の変性が報告されている。

ウサギでは63 mg/kg/dayを妊娠6-18日に投与した実験で流産がみられ、100 mg/kg/day×2を妊娠6-18日に投与した実験では吸収胚が増加したが、奇形は認められなかった。

6. ヒトへの影響^{9,12,20,21}

1) 急性影響

トリクロロメタンは中枢神経系の抑制作用を持ち、麻酔に用いられたことがある。暴露濃度が1,000-1,500 ppmで数分後にはめまい、頭重感、嘔吐を訴え、4,000 ppmでめまいや気絶を生じる。5,000-7,000 ppmで麻酔状態を示し、10,000-14,000 ppmが臨床的に麻酔に用いられた濃度である。16,000 ppmを越えると呼吸不全や不整脈から死に至る場合もあると報告されている。トリクロロメタンによる麻酔を受けた患者では、さらに不整脈や低血圧など心臓への影響、急性肝炎、腎障害を招いた事例が知られている。

高濃度のトリクロロメタンを故意または事故により経口摂取して死亡した例で、肝臓に広範な小葉中心性壊死がみられ、腎障害も生じていたとの報告もある。なお、ヒトでの経口摂取による最小致死量は、140 mg/kgであると推定されている。

2) 慢性影響

中枢神経系への影響として、0.87-28.9 ppmに1-15年(平均で7.8年)暴露された労働者でめまい、傾眠、動悸、抑鬱などの症状が有意に増加していたことが報告されている。肝臓への影響として、14-400 ppmのトリクロロメタンに1-6ヵ月暴露された労働者で胆汁性肝炎がみられている。2-205 ppmのトリクロロメタンに1-4年間暴露された製薬工場の従業員においても、可逆的な肝臓肥大、肝炎、肝腫瘍などがみられ、長期暴露による肝臓に対するLOELは2 ppmと推定されている。腎臓への影響として、室内プールを利用する水泳選手にβ-2-ミクログロブリンが服用されたという報告がなされている。また、トリクロロメタンを含んだ喫止の長期服用により肝障害ばかりでなく、たんぱく尿が検出され腎臓へも影響が現れている。

3) 発がん性
疫学調査により、塩素殺菌された飲料水と大腸癌の増加に関連性が示唆されているが、飲料水中のトリクロロメタン濃度が不明なため、ヒトに対するトリクロロメタンの発がん性の証拠は不十分であるとされている。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1994-1995年度版)	10 ppm (50 mg/m ³)	—
日本産業衛生学会(1994年度版)	10 ppm (49 mg/m ³)	—

7. 生体内運命^{2,12)}
トリクロロメタンは主に肝臓及び腎臓で主にチトクローム P-450 による触媒作用を受け、酸化されてトリクロロメタノールから反応性中間体ホスゲンを生成する。ホスゲンは速やかに水と反応し二酸化炭素を生成するが、システインとも結合するため、肝臓のグルタチオンやミクロゾームタンパク質と付加体を形成する。トリクロロメタンの肝毒性は、トリクロロメタン自体及び代謝中間体ホスゲンの脂質やタンパク質との反応による細胞損傷に起因し、ALP や ALT の上昇、肝細胞壊死を引き起こす。トリクロロメタンの腎毒性は、腎皮質に蓄積したトリクロロメタンが代謝されて生じたホスゲンの細胞損傷作用によって誘発され、腎炎、腎臓重量の増加、石灰化などを生じる。

8. 分類(OECD分類基準・案)
1) ほ乳動物に対する急性毒性は、ラット及びマウスの経口投与とともにクラス2-4、ラットの吸入暴露でクラス5に分類される。
2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては分類基準適用外に、甲殻類に対しては harmful に該当し、魚類に対しては harmful に分類される。

9. 総合評価
1) 危険有害性の要約
トリクロロメタンは中枢神経系の抑制作用を持ち麻酔に使われきたが、肝臓及び腎臓に毒性を示すことが実験動物及びヒトで明らかにされている。トリクロロメタンの毒性は、P-450 による酸化を受けて生ずる反応性中間体ホスゲンの脂質や組織たんぱくに対する傷害作用が原因であると考えられている。肝臓ではマウス及びラットともに小葉中心性の壊死が認められ、ヒトにおいても麻酔として用いられた場合での肝障害が報告されている。腎臓ではマウス及びラットの雄で近位尿管上皮に限局性の再生像がみられ、ヒトにおいても腎機能障害を生じている。ラットでは吸入暴露によって嗅粘膜やボーマ

参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996)。
- 2) 日本化学会編, 実験化学ガイドブック, 丸善(1984)。
- 3) The Merck Index, 11th Ed., Merck & Co. Inc.(1989)。
- 4) 化学辞典, 東京化学同人(1994)。
- 5) 化学物質安全情報研究会編, 化学物質安全性データブック, オーム社(1995)。
- 6) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1983)。
- 7) 分配係数計算プログラム "C Log P", アダムネット。
- 8) NIST Library of 54K Compounds。
- 9) IPCS, Environmental Health Criteria 163(1994)。
- 10) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省。
- 11) 通産省化学品安全管理部, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992)。
- 12) ATSDR, Toxicological Profile for Chloroform(1995)。
- 13) 環境庁環境保衛部環境安全課監修, 化学物質と環境(1995)。
- 14) 厚生省生活衛生局水道環境部水道整備, 平成5年水道統計-水質編。
- 15) IRPTC(International Register of Potentially Toxic Chemicals)Data Base, UN。
- 16) BUA Report I(1985)。
- 17) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991)。
- 18) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 36(1985)。
- 19) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997)。
- 20) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, List of IARC Evaluations(1995)。
- 21) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996)。
- 22) 産業衛生学雑誌, 38, 172-181(1996)。

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート

ン線の変性を生ずる報告もある。トリクロロメタンの変異原性は、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれの試験においても一部に陽性の報告があるが、多くは陰性の結果を示している。ヒトでの発がん性の証拠は不十分であるが、経口投与によりマウスでは肝細胞癌を誘発し、ラットの雄では尿管腫瘍を生ずることが知られており、ヒトで発がん性を示す可能性があると考えられている。また、吸入暴露を受けたマウス及びラットにおいて、母動物に毒性影響が現れる濃度で催奇形性が認められている。

本物質は環境中に放出された場合、物理化学性状から大気、水圏に分布するものと予想される。対流圏大気中の本物質の半減期は70-123日と計算され、主な分解機構はOHラジカルとの反応である。水中には8g/l溶解し、水圏環境中では好氣的分解を受けにくい。魚類への蓄積性は低い。環境中のモニタリング調査では大気のほか、水質、雨水にトリクロロメタンが検出されている。水圏環境生物に対しては、OECD分類基準(案)に従えば藻類に対しては分類基準適用外、甲殻類及び一部の魚類に対しては harmful にそれぞれ該当する。

2) 指図書事項
(1) トリクロロメタンは中枢神経抑制作用を持ち、実験動物及びヒトで肝臓及び腎臓に毒性を示すことが知られている。
(2) 遺伝毒性試験では陰性の報告が多いが、動物実験で肝臓及び腎臓にがん原性陽性を示すことが明らかにされている。
(3) 指定化学物質に指定されており、リスク管理をより一層徹底する必要がある。
(4) 有害大気汚染物質の自主管理対象物質として、排出抑制対策を進める必要がある。

平成9年3月作成

