

CERI 有害性評価書

クロロホルム

Chloroform

CAS 登録番号 : 67-66-3

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

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

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

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

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

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

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

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報).....	2
5. 環境中運命	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 環境水中での動態.....	2
5.2.1 非生物的分解性.....	2
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	3
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命	7
7.2 疫学調査及び事例.....	8
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	11
7.3.3 感作性	11
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	24
7.3.6 遺伝毒性.....	27
7.3.7 発がん性.....	28
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)	31
文 献.....	33

1. 化学物質の同定情報

物質名	クロロホルム トリクロロメタン、 メチルトリクロリド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-95
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-37
CAS登録番号	67-66-3
構造式	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array} $
分子式	CHCl ₃
分子量	119.38

2. 現在の我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	貯蔵等の届出を要する物質
毒劇物取締法	劇物
薬事法	劇薬、指定医薬品
労働安全衛生法	第一種有機溶剤
水道法	水質基準値 0.06 mg/L 0.1 mg/L (総トリハロメタンとして)
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類
航空法	引火性液体

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2002
融点	-63.5°C	Merck, 2001
沸点	61~62°C	Merck, 2001
引火点	データなし	
発火点	データなし	
爆発限界	データなし	
比重	1.484 (20°C/20°C)	Merck, 2001
蒸気密度	4.12 (空気=1)	計算値
蒸気圧	21.1 kPa (20°C)、32.6 kPa (30°C)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.97 (測定値)、1.52 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 34 (測定値)	U.S.NLM:HSDB, 2002
溶解性	水 : 7.71 g/L (25°C)	U.S.NLM:HSDB, 2002

	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒：混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	372 Pa・m ³ /mol (24℃、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 4.96 mg/m ³ 、 1 mg/m ³ = 0.201 ppm	計算値

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

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

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

表 4-2 用途別使用量の割合

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

出典：製品評価技術基盤機構 (2002)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.03×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	3~5 か月
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	1.36×10 ⁻¹⁷ (25℃、測定値)	2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹	0.7~7 年

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

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

5.2 環境水中での動態

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	5	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980年12月25日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
クローズドボトル試験(都市下水処理場の活性汚泥)、馴化	5 mg/L	7日	100% (有機炭素)	Verschueren, 2001

b 嫌氣的生分解性

メタン発酵細菌を用いたクローズドボトル試験では、0.2 mg/L の濃度で 28 日後に 43% が消失した (Verschueren, 2001)。

以上のことから、クロロホルムは馴化を行った特定の好氣的条件や嫌氣的条件で生分解されると推定される。

5.3 環境水中での動態

土壌吸着係数 K_{oc} の値 34 から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。水に対する溶解度が 7.71 g/L (25°C) であり、蒸気圧は 21.1 kPa (25°C) と極めて大きく、ヘンリー一定数は $372 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きいので、水環境から大気へ揮散は大きいと推定される。

以上のことなどから、環境水中にクロロホルムが排出された場合は、生分解は期待できないが、高い揮発性のために速やかに大気に揮散すると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 ($\mu\text{g/L}$)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	1	6	1.4~4.7	濃縮性がない 又は低い
	0.1		4.1~13	

出典：通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980年12月25日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水種としてはセネデスムスを用いた試験結果が報告されており、48時間EC₅₀ (生長阻害) は 560 mg/Lであった (Kuhn and Pattard 1990)。単子葉植物 (イボウキクサ及びコウキクサ) の生長阻害を指標とした7日間NOECは1000 mg/L超であった (Cowgill et al., 1991)。

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

表 6-1 クロロホルムの藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	24	48 時間 EC ₁₀ 48 時間 EC ₅₀	生長阻害	225 560 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
<i>Lemna gibba</i> (単子葉植物、イボウキクサ)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC	生長阻害	>1,000 (n)	Cowgill et al., 1991
<i>Lemna minor</i> (単子葉植物、コウキクサ)	U.S. EPA 止水	25	7 日間 NOEC	生長阻害	>1,000 (n)	
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	U.S. EPA 止水 閉鎖系	19.9	5 日間 EC ₅₀ 5 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	437-477 216 (n)	Cowgill et al., 1989

(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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

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

海産種として、ブラインシュリンプの 24 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 31.1~37.0 mg/L と報告されている (Foster and Tullis, 1985)。

表 6-2 クロロホルムの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモシ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22 ±1	173	7.4- 9.4	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	29 29 (n)	LeBlanc, 1980
	4-6 日	止水 閉鎖系	23 ±2	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	78.9 (n)	Abernethy et al., 1986
	幼生	半止水	19	1 (mmol/L)	ND	16 日間 EC ₅₀ 16 日間 NOEC 繁殖	59.8 15 (a, n)	Hermens et al., 1985
<i>Brachionus calyciflorus</i> (輪虫類、 ツボラムシ)	幼生	止水	25	ND	8.0	1 時間 LC ₅₀	2.4 (n)	Snell et al., 1991
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンプ)	ふ化後 30 時間	止水 閉鎖系	19	海水濃度: 25% 50%	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	37.0 31.1 (n)	Foster & Tullis, 1985

ND: データなし、(a, n): 被験物質を測定したが、設定濃度により表示、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚の 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、ファットヘッドミノアの受精後 30 分以内の卵にクロロホルムを暴露し、ふ化後 4 日まで 9.5 日間 LC₅₀ は 58 mg/L 超であった (Black et al., 1982)。また、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)。

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

表 6-3 クロロホルムの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノア)	10-15 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	129 (n)	Mayes et al., 1983
	30-35 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	171 (n)	
	60-100 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	21-23	96-125	7.2- 8.5	96 時間 LC ₅₀	103 (n)	

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
	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	20.4 ±0.6	93.8	7.7	9.5 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	> 58 (m)	Black et al., 1982
<i>Brachydanio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	流水	20	3.6 mEq	8	48 時間 LC ₅₀	100 (n)	Slooff, 1979
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22	25	ND	14 日間 LC ₅₀	102 (n)	Konemann, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	16.2-17.1 cm	流水	25	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	18	Anderson & Lusty, 1980
<i>Micropterus Salmoides</i> (オクチバス)	12.7-16.1 cm	流水	19	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	51	
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	11.9-26.4 cm	流水	19	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	75	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	7.9-11.5 cm	流水	13	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	18	
	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)	2.03 (m)	Birge et al., 1979
				210.2		27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	1.24 (m)	
海水								
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、 カレイ科)	15-20 cm	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28 (n)	Pearson & McConnell, 1975

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、2) 種類は未確認

6.2 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)長障害、繁殖などを指標にして検討されている。

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

藻類の生長障害試験では、48 時間～5 日間 EC₅₀ (生長障害) は 437～560 mg/L の範囲であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期的な毒性指標としての生長障害に関する最小の 5 日間 NOEC は、スケルトネマでの 216 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性データとして、甲殻類の 48 時間 LC₅₀ で 29～78.9 mg/L の範囲であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、オオミジンコの 16 日間繁殖試験での NOEC が 15 mg/L の報告がある。

魚類の急性毒性データとして、96 時間 LC₅₀ は 18～171 mg/L の範囲にあった。その中で最小の 96 時間 LC₅₀ は、ブルーギルとニジマスに対する 18 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性の信頼できる最小値として、ニジマスの受精

卵からふ化後 4 日目までの初期生活段階毒性試験での 27 日間 LC₅₀ が 1.24 mg/L であった。

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

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

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

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

クロロホルムはシトクロム P450 によって酸化され、トリクロロメタノールになる。トリクロロメタノール (HOCCl₃) は反応中間体としてホスゲン (CCl₂O) を生成し、塩化水素を放出する (Mansuy et al., 1977)。ホスゲンは、水と反応して二酸化炭素 (CO₂) と塩酸を生成し、クロロホルムの代謝物として CO₂ が生成される (Brown et al., 1974; Fry et al., 1972; IARC, 1999)。また、ホスゲンは細胞の巨大分子、例えば酵素、タンパク質、りん脂質の極性基等と反応して共有付加物を形成する (Uehleke and Werner, 1975)。

還元もシトクロム P450 によって触媒され、その主な代謝物はジクロロメチルラジカル CHCl₂ である (Tomasi et al., 1985)。

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

a. 吸収

ラットにクロロホルムを水また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、血液濃度はコーン油より水で高かった (Withey et al., 1983)。

クロロホルム原液又は水溶液をラットの皮膚に適用したところ、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ピークに達し、適用期間中ほぼ一定に維持された。クロロホルム水溶液の場合、血中クロロホルム濃度は約 2 時間後にピークに達した (Morgan et al., 1991)。

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、水溶媒からは 7.8%、エタノールでは 1.6% の吸収が認められた。吸収量の 95% が肺 (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 ^{14}C -クロロホルムを吸入暴露し、全身ラジオオートグラフィでクロロホルムの分布を調べたところ Cohen and Hood (1969)、組織/血液分布比率は、肝臓 6.76、脂肪 7.18、血液・脳・筋肉・肺・腎臓は 0.63~1.53 であった。脂肪は 15 分後にピークに達するが、肝臓は 120 分後まで増加し続け、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。

クロロホルムは、吸入後短時間で妊娠動物の胎と胎児に移行し、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)。

クロロホルムの代謝はラットよりマウスで速い (Corley et al., 1990)。マウスの系統で、雌よりも雄の腎組織で活発な結合が生じた (Ilett et al., 1973; Taylor et al., 1974)、系統差もみられる (Hill et al., 1975)。

c. 排泄

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

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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

職業的なクロロホルム中毒の事例として、クロロホルムを含むトローチ剤の製造工場では 3~10 年間クロロホルム蒸気に暴露された作業者が、倦怠、のどの渇き、胃腸痛、頻繁で痛みを伴う排尿、集中力の欠如、憂うつ及び被刺激性を訴えた事例 (Challen et al., 1958)、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。

クロロホルムとがんとの関連で、コホート調査として、塩素殺菌水の使用の有無、年齢、結婚歴等でがんの罹患率と死亡率を調整してリスク比を計算した結果、乳がんによる死亡だけが有意に増加した例 (Wilkins and Comstock, 1981)、結腸がん及びがんの総数に塩素添加での生成物によるリスクの増加が認められた例 (Doyle et al., 1997)、症例・対照研究として、塩素添加水を長期間飲用している住民で食道、胃、大腸、直腸、肝臓腎臓、膵臓、膀胱のがんの増加が認められた例 (Alavanja et al., 1980; Gottlieb et al., 1981; Gottlieb and Carr, 1982; Hildesheim et al.,

1998、Cantor et al., 1987; McGeehin et al., 1993、Zierler et al., 1988、Cantor et al., 1998)、結腸のがん(オッズ比 1.5)及び脳のがん(オッズ比 4.7)との関連が認められた例(Kanarek and Young, 1982; Young et al., 1981)が報告がある。しかし、これらは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、飲料水以外の重要な要素の確認、クロロホルム濃度の確認ができない等の理由から、クロロホルムの発がんリスクの確実な証拠として評価されていない(IARC, 1999; IPCS, 1994, 2000a)。

表 7-1 クロロホルムの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
白人女性 33 歳	経口	0.5ml 注射及び 翌朝カップ半分 飲む	初期に肝臓障害、その後回復。 血漿クロロホルム濃度は急激に低下。 (肝細胞壊死、肝臓機能及び肝臓細胞再生に関 係する血清バイオマーカーを連続測定)	Rao et al., 1993
白人男性 19 歳	経口	不明	24~48 時間以内: 腎臓障害 2~5 日後: 肝臓障害 肝臓機能* 8 週後に正常。	Storms, 1973
16 歳女性	経口	不明 (プラスチック 腕輪の作製時使 用するクロロホ ルム)	2 時間後: 嘔吐を繰り返し、だらっとした状態 で入院。 処置 6-7 時間後: 回復 4 日目: 全身的な毒性、肝臓の毒性の兆候なく 退院。 7 日後: 悪心、嘔吐、食欲不振、眼の黄変、微 熱。臨床検査で、黄疸と肝肥大	Hakim et al., 1992
トローチ剤製造工 場 ほとんど女性、 17 人	蒸気 8 人 3-10 年	375 - 1330 mg/m ³	倦怠、のどの渇き、胃腸痛、頻繁で痛みを伴う 排尿、集中力の欠如、憂うつ及び被刺激性を認 める	Challen et al., 1958
米国メリーランド 州ワシントン郡 25 歳以上 白人男性 14,553 人 白人女性 16,227 人	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	1963 年から 1975 年までのがんの罹患率と死亡 率を調査。 相対リスクを計算 肝臓、腎臓、膀胱のがん: 有意な差なし 乳がんによる死亡: 有意	Wilkins & Comstock, 1981
米国アイオワ州、 55-69 歳女性 28,237 人 1986 - 1993 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	飲料水中のクロロホルムの濃度でいくつかの カテゴリーに分けて調査。 結腸がん及びがん総合計: リスクの増加	Doyle et al., 1997
米国ニューヨーク 州 7 郡 胃腸管と尿路がん で死亡した男性 1,851 人、女性 1,595 人 1968 - 1970 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	オッズ比の増加 女性: 胃がん 男性: 食道・胃・大腸・直腸・肝臓・腎臓・ 膵臓・膀胱がんでみられた。	Alavanja et al., 1980
米国南ルイジアナ 州の 20 郡 がんによる死亡(直 腸がん死 692 人、結 腸がん死 1167 人) 1960 - 1975 年	塩素添加 水	飲料水中濃度不 明	直腸がん: オッズ比 2.07 (塩素添加表層水に強 く関連) 結腸がん: 有意差なし	Gottlieb et al., 1981;

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
米国南ルイジアナ州の13郡 がんによる死亡、 11,349人 1960 - 1975年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	表層水の塩素添加水のリスク 直腸がん:増加 結腸がん: リスクなし	Gottlieb & Carr, 1982
米国ウィスコンシン州の28郡、15 - 20年以上居住の白人女性 がん死8,029人 1972 - 1977年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	がんや他の原因による死亡について多臓器症例対照研究を実施。 塩素殺菌水と非殺菌水の比較 結腸がん: オッズ比1.5 脳のがん: オッズ比4.7	Young et al., 1981
米国ウィスコンシン州の28郡15~20年以上居住の白人女性、1972 - 1977年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	結腸がんのみが塩素添加と相関。 塩素添加水と結腸がん: オッズ比2.81	Kanarek & Young, 1982
米国の10地域 21 - 84歳 膀胱がんの男性 2,116人、女性689人	塩素添加水	飲料水中濃度不明	膀胱がんのリスク: 井水の摂取量と共に増加 リスクの度合い: 塩素添加水最低40年飲用者に限られた。 塩素添加表層水の摂取期間と女性、及び男女の非喫煙者の膀胱がんリスクと関連	Cantor et al., 1987
米国マサチューセッツ 45歳以上 原発性の膀胱がん で死亡した 614人	塩素添加水	飲料水中濃度不明	塩素消毒水の供給地域の住民 膀胱がん: 致死オッズ比1.6 (クロラミンで消毒された飲み水が供給されている地域の住民と比較)	Zierler et al., 1988
米国コロラド州 膀胱がん327症例 21 - 84歳白人 男女不明 1990-1991年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	塩素殺菌水を飲んだ年数は膀胱がんのリスクと関連 (喫煙や井戸水やコーヒー摂取などで調整)	McGeehin et al., 1993
米国アイオワ州 40-85歳、男女結腸がん患者685人、直腸がん患者655人 1986 - 1989年	塩素添加水	飲料水中濃度不明	住民の結腸と直腸がんの症例対照研究 生涯のトリハロメタン濃度と塩素添加された表層水の使用期間 直腸がん: 増加リスク傾向 結腸がん: 傾向なし	Hildesheim et al., 1998

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

表 7-2 クロロホルムの急性毒性試験結果

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

ND: データなし

出典: IPCS (1994)

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がみられた。ラットでの主要な変化として、クロロホルム投与後に、立毛、鎮静、筋肉弛緩、運動失調、衰弱及び涙流過多が観察された (Chu et al., 1980, 1982)。

クロロホルムの急性毒性における標的器官は、中枢神経系、肝臓及び腎臓である。

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

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。

表 7-3 クロロホルムの刺激性及び腐食性試験結果

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

ND: データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、クロロホルムの感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

クロロホルムの反復投与毒性に関しては、マウス、ラットを用いた経口投与又は吸入暴露による試験、イヌを用いた経口投与試験が数多く実施されている。それらの試験結果から、クロロホルムの主たる標的器官は肝臓、腎臓であり、加えて吸入暴露では鼻腔への影響が認められている。以下に経口経路及び吸入暴露の NOAEL を決定する際に重要な試験結果を記載する。

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

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

したがって、経口投与では、NOAEL は得られず、ビーグル犬に 7.5 年間練り歯磨き基材にクロロホルム 15、30 mg/kg/日を含ませて強制経口投与した試験の LOAEL、15 mg/kg/日である。また、吸入暴露でも、NOAEL は得られず、344 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の LOAEL、2 ppm である。

表 7-4 クロロホルムの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 9 週齢 14 匹/群	強制 経口 コーン 油	4 日間	0、3、10、34、 90、238、477 mg/kg/日	0、3、10、34 mg/kg/日 : 異常なし <u>90 mg/kg/日以上:</u> ALT の増加 <u>90 mg/kg/日:</u> 小葉中心部肝細胞の僅かな淡染性 <u>238 mg/kg/日以上:</u> 相対肝重量の増加 肝細胞 LI の増加 ソルビトール・デヒドロゲナーゼの増加 <u>238 mg/kg/日:</u> 中等度肝細胞小葉中心性空胞化・散在性小葉中心性及び被膜下肝細胞壊死 <u>477 mg/kg/日:</u> 少量の炎症細胞を伴った重度肝細胞小葉中心性凝固壊死。中間部及び門脈周囲重度空胞変性 LI: 細胞増生の定量的指標 NOAEL 34 mg/kg/日	Larson., et al., 1994a

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 9 週齢 14 匹/群	強制 経口 コーン 油	3 週間 5 日/週	0、3、10、34、 90、238、477 mg/kg/日	<u>0、3、10 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>34 mg/kg/日以上:</u> ソルビトール・デヒドロゲナーゼの増 加 <u>34 mg/kg/日:</u> 小葉中心部肝細胞のエオシン好染性 低下、小葉中心部・中間部肝細胞の 軽度空胞化 <u>90 mg/kg/日以上:</u> 相対肝重量の増加 ALT 増加 <u>90 mg/kg/日:</u> 小葉中心部肝細胞の中等度～重度巢 状腫大と空胞化を伴う散在性壊死 <u>238 mg/kg/日以上:</u> 肝細胞 LI の増加 <u>238 mg/kg/日:</u> 重度肝細胞小葉中心性壊死が特徴 <u>477 mg/kg/日:</u> 中心帯は変性空胞化肝細胞及び著し い好塩基性細胞質と小円形核を持つ 再生肝細胞が占める。 NOAEL:10 mg/kg/日	
マウス ICR 雌雄 週齢 不明 7-12 匹/群	強制 経口 水溶液	14 日間	0、50、125、 250 mg/kg/日	<u>50 mg/kg/日以上</u> 雌雄:抗体産生細胞数減少 雌:相対肝重量の増加 <u>125 mg/kg/日以上</u> 雄:絶対相対肝重量の増加 雌:血清グルコースの低下 <u>250 mg/kg/日</u> 雄:血清 ALT 増加 雌:血清 ALT 増加、血清 AST 増加、 絶対肝重量の増加 LOAEL:50 mg/kg/日	Munson et al., 1982
マウス ICR 雄 週齢不明 8 匹以上/群	強制 経口 コーン 油	14 日間 連続	0、37、74、148 mg/kg/日	<u>37 mg/kg/日から用量相関性変化:</u> 腎臓 (尿細管内石灰化、上皮過形成、 巨細胞) 肝臓 (小葉中心部淡染性、細胞分裂 活発化、巣状炎症) <u>74 mg/kg/日:</u> 腎皮質への <i>p</i> -アミノ馬尿酸取込 15%減 少 <u>148 mg/kg/日:</u> 軽微な体重減少 腎皮質への <i>p</i> -アミノ馬尿酸取込 61%減 少、血液尿素窒素増加、血清 ALT 増 加 LOAEL:37 mg/kg/日	Condie et al., 1983
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6 週齢 8 週齢	強制 経口 2% Emulph or in water(E)	雌 91-92 日間 雌 93-94 日間	0、60、130、270 mg/kg/日	<u>2%Emulphor in water</u> <u>60 mg/kg/日以上</u> 雌:肝臓絶対相対重量増加 (E) <u>130 mg/kg/日以上</u> 雄:肝臓相対重量増加 (E) <u>270 mg/kg/日</u> 雄:体重減少	Bull et al., 1986

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
	コーン油(C)			<p><u>コーン油</u> <u>60 mg/kg/日以上</u> 雄雌:肝臓絶対相対重量増加 (C) <u>130 mg/kg/日以上</u> 雄雌:トリグリセリド減少 (C) <u>270 mg/kg/日</u> 雄:体重減少 血清 ALAT 増加 (C) び漫性の肝細胞変性 軽度～中等度の初期肝硬変 (C) 雌:血清 ALAT 増加 (C) び漫性の肝細胞変性 軽度～中等度の初期肝硬変 (C) LOAEL:60 mg/kg/日 (2%Emulphor in water、コーン油)</p>	
マウス ICR 雌雄 週齢不明 7-12 匹/群	強制 経口 水溶液	90 日間	0、50、125、 250 mg/kg/日	<p><u>50 mg/kg/日以上:</u> 雌:肝臓絶対重量増加、肝ミクロソームのグルタチオン減少 <u>50 mg/kg/日</u> 雄:抗体産生細胞数減少、 雌:肝臓相対重量増加、抗体産生細胞数減少 <u>125 mg/kg/日以上</u> 雌:肝ミクロソームタンパク質減少、 肝ミクロソームアニリン水酸化酵素の減少 <u>125 mg/kg/日</u> 雌:肝臓相対重量増加 <u>250 mg/kg/日</u> 雄:肝臓絶対相対重量増加 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:遅延型過敏反応の低下</p> <p><u>肝臓/腎臓/脾臓の組織学的変化</u> 脾臓:変化なし 腎臓・肝臓:雌雄に軽度の変化</p> <p>腎臓:慢性の炎症細胞、主としてリンパ球のわずかな尿細管内集簇 肝臓:肝細胞の水腫性変性、時にリンパ球の小さな巣状集簇 雌で時に認められる胆汁の溢出は、ほとんどが類洞のクーパー細胞にあり</p> <p>LOAEL:50 mg/kg/日</p>	Munson et al., 1982

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	飲水	4 日間 3 週間 5 日/週	0、60、200、 400、 900、1800 ppm (0、16、26、53、 81、105 mg/kg/ 日相当) (0、16、43、83、 184、329 mg/kg/日相当)	<u>4 日間投与</u> <u>0、60 ppm:</u> 異常なし <u>200 ppm 以上:</u> 肝細胞 LI の減少 <u>400 ppm 以上:</u> 小葉中心性肝細胞細胞質の好酸性染 性低下 NOAEL:60 ppm (16 mg/kg/日相当) <u>3 週間投与</u> <u>0、60、200 ppm:</u> 異常なし <u>400 ppm 以上:</u> 肝臓相対重量の増加 肝臓の病理学的変化なし NOAEL:200 ppm (43 mg/kg/日相当)	Larson, et al., 1994a
マウス B6C3F ₁ 雌 6 週齢 30-40 匹/群	飲水	90 日間 30、60 日 間後に中 間検査	0、200、400、 600、900、 1800、2700 ppm (0、20、40、 60、90、180、 270 mg/kg/日 相当)	<u>200 ppm:</u> 異常なし <u>400 ppm:</u> 肝臓小葉中心性脂肪化 (30 日後のみ) <u>600 ppm:</u> 脾臓白脾髄萎縮 <u>900 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓小葉中心性脂肪化 (30 日後のみ) 脾臓白脾髄萎縮 <u>1800 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓小葉中心性脂肪化 <u>2700 ppm:</u> 一時的な体重減少、後回復 肝臓脂肪率増加 肝臓小葉中心性脂肪化 脾臓白脾髄萎縮 NOAEL:200 ppm (20 mg/kg/日相当)	Jorgenson & Rushbrook, 1980
マウス B6C3F ₁ 雌 9.5 週齢 5 匹/群	吸入 BrdU 処理	7 日間 6 時間/日	0、1.2、3.0、 10.0、29.5、 101、288 ppm (0、5.9、15、 50、146、501、 1428 mg/m ³)	<u>0、1.2 ppm:</u> 異常なし <u>3.0 ppm 以上:</u> 肝臓相対重量増加 <u>10.0、29.5 ppm:</u> 肝細胞 LI わずかに増加 軽度～中等度の小葉中心性肝細胞の 空胞化 <u>101 ppm 以上:</u> 体重増加抑制 30 倍以上肝細胞 LI 増加 小葉中心性肝細胞壊死 重度の中間部及び門脈周囲性肝細胞 の空胞化 <u>288 ppm:</u> 再生上皮によって約半分置換された 近位尿細管 尿細管の LI が対照群より 8 倍増加 NOAEL:1.2 ppm (5.9 mg/kg/日)	Larson et al., 1994b

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス BDF ₁ 雌雄 11 週齢 5 匹/群	吸入 BrdU 処理	4 日間 6 時間/日	0、0.3、5、30、 90 ppm (0、1.4、25、 149、446 mg/m ³)	<u>4 日間</u> <u>0、0.3、5 ppm:</u> 異常なし <u>30 ppm:</u> 雄:腎臓:LI 増加 (10 倍) 腎尿細管壊死、尿細管拡張、 硝子円柱蓄積、巢状石灰化 (軽度～中等度) 肝臓:LI 増加 雌:異常なし <u>90 ppm:</u> 雄:腎臓:LI 増加 (7 倍) 腎尿細管壊死、尿細管拡張、 硝子円柱蓄積、巢状石灰化 (中等度～重度) 肝臓:LI 増加、肝細胞巢状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/4 匹) 雌:肝臓:LI 増加、肝細胞巢状壊死を 伴う小葉中心部空胞化 (3/5 匹) NOAEL:5 ppm (本評価書の判断)	Templin et al., 1996c
マウス BDF ₁ 雄 11 週齢 5 匹/群		2 週間 6 時間/ 日、5 日/ 週	0、30、90 ppm (0、149、446 mg/m ³)	<u>2 週間</u> <u>30 ppm:</u> 2/5 匹死亡:腎臓重度障害 腎臓:腎尿細管壊死、尿細管拡張、硝 子円柱蓄積、巢状石灰化 肝臓:軽度小葉中心部空胞化 (1/5 匹) <u>90 ppm:</u> 4/5 匹死亡:腎臓重度障害 腎臓:腎尿細管壊死、尿細管拡張、硝 子円柱蓄積、巢状石灰化 肝臓:中心帯肝細胞の軽微な腫脹 (3/5 匹) LOAEL:30 ppm (149 mg/kg/日) (本評価 書の判断)	
マウス BDF ₁ 雌雄 11 週齢 5-8 匹/群	吸入	3, 7, 13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、1、5、30、 90 ppm (0、5、25、 149、446 mg/m ³)	<u>0、1、5 ppm:</u> 異常なし <u>30 ppm</u> 雄: <u>7 週以上:</u> 相対肝重量増加 腎皮質と髄質外測外帯 に LI 増加 小葉中心性腫脹 7 週(40%)、13 週(88%) 雌: <u>3, 13 週:</u> 肝臓に LI 増加 <u>13 週:</u> 肝臓小葉中心性腫脹 (25%) <u>90 ppm</u> 雄: <u>7 週以上:</u> 相対肝重量増加 腎皮質と髄質外測外帯 に LI 増加 肝臓小葉中心帯から中 間部にかけて空胞化及 び変性(全動物)	Templin et.al 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				<p>7週: 肝臓に LI 増加</p> <p>雌:</p> <p>3, 13週: 相対肝重量増加</p> <p>7週以上: 肝臓に LI 増加</p> <p>肝臓小葉中心帯～中間部に空胞化(80%)及び変性(100%)</p> <p>NOAEL: 5 ppm</p>	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 9週齢	吸入	<p>① 4日間 6時間/日</p> <p>② 3週間 7日/週 6時間/日</p> <p>③ 6週間 7日/週 6時間/日</p> <p>④ 13週間 7日/週 6時間/日</p> <p>⑤ 13週間 5日/週 6時間/日</p> <p>⑥ 6週間 5日/週 6時間/日 (13週目検査)</p>	<p>①②③④ 0.01(対照群) 0.30、1.99、 10.0、29.6、88 ppm</p> <p>(0、1.5、9.7 48.7、144.2 428.6 mg/m³)</p> <p>⑤ 10.0、88 ppm</p> <p>⑥ 29.6、88 ppm</p>	<p>①4日間 <u>10.0 ppm 以上:</u> 雌: 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加</p> <p><u>88 ppm:</u> 雌: 肝細胞増生 (LI 増加)</p> <p>NOAEL: 1.99 ppm (9.7 mg/m³)</p> <p>②3週間暴露 <u>1.99 ppm 以上:</u> 雌: 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加</p> <p><u>29.6 ppm 以上:</u> 雄: 腎皮質及び髄質外帯 LI 増加 雌: 肝細胞増生 (LI 増加)</p> <p><u>88 ppm:</u> 雄: 肝細胞増生 (LI 増加) 雌: 肝臓相対重量増加</p> <p>NOAEL: 0.30 ppm (1.5mg/m³)</p> <p>③6週間暴露 <u>0.30 1.99 10.0 ppm:</u> 異常なし</p> <p><u>29.6 ppm 以上:</u> 雄: 腎皮質 LI 増加 雌: 肝細胞増生 (LI 増加)</p> <p><u>88 ppm:</u> 雌: 肝臓相対重量増加 鼻甲介粘膜固有層 LI 増加</p> <p>NOAEL: 10 ppm (48.7mg/m³)</p> <p>④週7日13週間暴露 <u>0.30、1.99、10.0 ppm:</u> 異常なし</p> <p><u>29.6 ppm 以上:</u> 雄: 腎皮質 LI 増加</p> <p><u>88 ppm:</u> 雄雌: 肝細胞増生 (LI 増加) 肝臓相対重量増加</p> <p>NOAEL: 10 ppm (48.7mg/m³)</p> <p>⑤週5日13週間暴露 (10.0, 88 ppm のみ試験) <u>10.0 ppm 以上:</u> 雄: 腎皮質及び髄質外帯 LI 増加</p> <p><u>88 ppm:</u> 雄雌: 肝細胞増生 (LI 増加)</p>	Larson et. al 1996

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

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

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

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

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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 6週齢 50匹/群	吸入	104週間 6時間/日 5日/週	0、10、30、90 ppm (0、50、149、446 mg/m ³)	<u>10 ppm 以上:</u> 雌雄:鼻腔:骨肥厚、嗅上皮の萎縮・化生 腎:慢性進行性腎症の減少 <u>30 ppm 以上:</u> 雌雄:腎:近位尿細管上皮核肥大、尿細管腔内拡張 <u>90 ppm:</u> 雌:肝:細胞巣状空胞化 NOAEL (腎) 10 ppm (50 mg/m ³)	Yamamoto et al., 2002
ラット 系統不明 雌雄各 10 匹	吸入	6か月間 7時間/日 5日/週	85 ppm (414 mg/m ³)	雄: 肝臓腎臓:相対重量の増加 雌雄:腎臓:混濁腫脹 肝臓:小葉中心性顆粒変性	Torkelson et al., 1976
ラット 系統不明 雌雄各 10 匹			50 ppm (244 mg/m ³)	雄:85ppm での結果と類似 体重減少 肝臓・腎臓相対重量増加 病理学的変化は 85 ppm の結果と類似 雌:腎臓:相対重量増加、腎混濁腫脹 肝臓:小葉中心性顆粒変性	
ラット 系統不明 雌 12 匹 雄 10-12 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:腎臓:相対重量増加 肝臓:壊死巣のある肝小葉顆粒変性、腎臓:尿細管上皮の混濁腫脹 6週間で回復 雌:腎臓・脾臓:相対重量増加 腎臓:相対重量 6週間で回復	
モルモット 系統不明 雌雄各 8 匹			50 ppm (244 mg/m ³)	変化なし	
モルモット 系統不明 雌雄各 12 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:肝臓:空胞化を伴う小葉中心性顆粒変性、腎臓に間質及び尿細管腎炎の増加 雌:肝臓:小葉中心性の泡状空胞化	
ウサギ 系統不明 雌雄各 2 匹			85 ppm (414 mg/m ³)	雄:肝臓:空胞化、壊死 雌:肝臓:小葉中心性顆粒変性、壊死 腎臓:混濁腫脹	
ウサギ 系統不明 雌雄各 3 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:腎臓に尿細管及び間質腎炎の増加 雌:肝臓:小葉中心性顆粒変性、門脈部に軽微な線維化を伴う壊死 腎臓:糸球体、尿細管、間質性腎炎	
イヌ 系統不明 雌雄各 1 匹			25 ppm (122 mg/m ³)	雄:変化なし 雌:腎尿細管上皮の著しい混濁腫脹を伴う糸球体の増加	
ビーグル 犬 純血種 雌雄 18-24 週齢 8-16 頭/群	強制 経口 ゼラチン・カプセル にクロロホルムを含んだ練	7.5年間 6日/週	0(溶媒対照) 0(無処置対照) 0(溶媒対照) 0(代替品対照)、15、30 mg/kg/日	<u>15 mg/kg/日</u> 雌雄:130~364 週後まで血清 ALT 増加 脂肪のう胞数の中等度-重度まで増加 (9/15 例) <u>30 mg/kg/日</u> 雌雄:6 週後から回復試験 14 週後まで血清 ALT 増加 脂肪のう胞数の中等度-重度までの増加 (13/15 例)	Heywood et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
	り歯磨き基材			LOAEL:15 mg/kg/日 (本評価書の判断)	

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

クロロホルムの生殖・発生毒性に関して、マウスの経口投与では、飲水投与による3世代生殖毒性試験、妊娠雌への強制経口投与による催奇形性試験の報告があるが、母動物に肝毒性を生じる用量で、生殖への影響、胎児に奇形発生を含む影響がみられている。妊娠ラット又は妊娠ウサギへの強制経口投与試験、並びに妊娠ラットへの吸入暴露試験において、母ラットが死亡又は肝臓への影響を生じる用量でのみ、胎児に体重低値、骨格の奇形がみられたとの報告がある。U.S.EPA (2001) は、クロロホルムは母動物へ毒性の認められる用量を除いて胎児への影響はなく、生殖毒性もないと考えている。

表 7-5 クロロホルムの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR	強制経口	妊娠6-15 日目	0.0、6.6、15.9、 41.2 mg/kg/日	<u>E₀世代</u> 一般毒性 (体重、器官重量、臨床症状)、生殖毒性 (同腹児数、同腹児数又は胎児重量) に用量依存性の変化なし。 <u>E₁世代、41.2 mg/kg/日のみ検査:</u> 一般毒性:雌、肝臓相対重量増加 生殖毒性:受胎率増加 雄:一腹当りの生存胎児数の増加 一腹当りの胎児重量増加 肝炎 (1例) 肝細胞変性 (1例) 雌:肝臓相対重量増加 精巣絶対重量増加 精巣上体相対重量増加 肝細胞変性 (全例)	Gulati et al., 1997

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR Swiss 3 世代試 験	飲水 (密閉ボ トル)	雄 10 匹/ 群 雌 30 匹/ 群 F ₀ 交配前 の 5 週 -F _{2b} 児の 殺処分ま で	0、0.1、1.0、 5.0 mg/mL (5.0 mg/mL: 設定濃度 855 mg/kg/日相 当)	<u>0.1 mg/mL 以上</u> 肝臓 (F ₀ 、F _{1b}):用量相関性組織変化 (脂肪蓄積による軽微な黄灰色変化か、 ら大きな結節(3 mm 以上)まで) <u>1 mg/mL</u> 雄:生存率低下 (F ₁) 雌:体重増加抑制 (F ₁) 受胎能力低下 (F _{1b} →F _{2b}) 生存率低下 (F _{1b}) 哺育率低下 (F _{1a}) 生後体重低下 (F _{2b}) <u>5 mg/mL</u> 雄:体重増加抑制 (F ₀ 、F ₁) 生存率低下 (F ₀ 、F ₁) 雌:体重増加抑制 (F ₀ 、F ₁) 生存率低下 (F ₀ 、F ₁) 受胎能力低下 (F ₀ 、F _{1b}) 同腹児数減少 (F ₁ 、F ₂) 出産率低下 (F ₀ →F _{1a} 、F _{1c} ;F _{1b} →F _{2a}) 生存率低下 (F _{1a} 、F _{1b} 、F _{2a}) 哺育率低下 (F _{1a} 、F _{2b}) 生後体重低下 (F _{1b} 、F _{2b}) F ₀ :親 (第 1 世代) F _{1a} :親の 1 回目の交配の児 (第 2 世代) F _{1b} :親の 2 回目の交配の児 (第 2 世代) F _{2a} :F ₁ 親の 1 回目の交配の児 (第 3 世代) F _{2b} :F ₁ 親の 2 回目の交配の児 (第 3 世代)	Borzelleca & Carchman, 1982
マウス CF-1 雌 34-40 匹/ 群	吸入	妊娠 1-7、 6-15、8-15 日目 7 時間/日 開腹、妊 娠 18 日 目	0、100 ppm (0、490 mg/m ³)	<u>F₀ 世代</u> <u>100 ppm</u> <u>妊娠 1-7 日目</u> 体重増加の抑制 妊娠率の低下 (妊娠維持能力低下) 一腹当たりの吸収胚の増加 <u>妊娠 6-15 日目</u> 妊娠率の低下 (妊娠維持能力低下) 肝臓絶対相対重量増加 交配雌の血清 ALT 増加 (血中濃度:非妊娠 雌>妊娠雌) <u>妊娠 8-15 日目</u> 体重増加の抑制 軽微な妊娠率 (妊娠維持能力) の低下、し かし有意差なし 肝臓絶対相対重量増加 <u>F₁ 世代</u> <u>100 ppm:</u> <u>妊娠 1-7 日目</u> 胎児体重減少 胎児頭臀長短縮 頭蓋骨石灰化遅延 (胎児毒性) 腰肋石灰化遅延 (胎児毒性) <u>妊娠 6-15 日目</u> 頭蓋骨石灰化遅延 (胎児毒性) <u>妊娠 8-15 日目</u> 胎児体重減少 胎児頭臀長短縮	Murray et al., 1979

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				頭蓋骨石灰化遅延 (胎児毒性) 腰肋石灰化遅延 (胎児毒性) 口蓋裂増加 (催奇形性)	
ラット SD 15 匹/群	強制経口 コーン油	妊娠 6-15 日目まで 妊娠 22 日目に検 査	0、100、200、 400 mg/kg/日	<u>E₀ 世代</u> <u>100 mg/kg/日以上:</u> 体重増加抑制 肝臓相対重量増加 ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血清ソ ルビトール・デヒドロゲナーゼの低下 <u>200 mg/kg/日以上:</u> 血清無機りん、コレステロールの増加 <u>400 mg/kg/日:</u> 3 匹死亡 腎臓相対重量増加 赤血球数の減少 <u>E₁ 世代</u> <u>100、200 mg/kg/日</u> 異常なし <u>400 mg/kg/日</u> 胎児体重減少 小型児出現率増加 胸骨分節異常 (胎児毒性) 頭頂間骨奇形 (胎児毒性)	Ruddick et al., 1983
ラット SD 雌 25 匹/群	強制経口 コーン油	妊娠 6-15 日目	0、20、50、126 mg/kg/日	<u>E₀ 世代</u> <u>20 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>50 mg/kg/日:</u> 体重増加の抑制 肝臓軽微脂肪化 (1/2 例) <u>126 mg/kg/日:</u> 体重減少 摂餌量の減少 肝臓軽微脂肪化 (2/2 例) NOAEL:20 mg/kg/日 <u>E₁ 世代:</u> <u>20、50 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>126 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少 両側性副腰肋の出現頻度が増加	Thompson et al., 1974
ラット SD 雌	吸入	妊娠 6-15 日目に暴 露 7 時間/日 妊娠 21 日目に開 腹	0、30、95、291 ppm (0、149、 471、1443 mg/m ³)	<u>E₀ 世代</u> <u>0 ppm:</u> (空気対照群) <u>0 ppm:</u> (空気対照食餌制限群) 妊娠 13、21 日目体重減少 <u>30 ppm 以上:</u> 摂餌量減少 妊娠 13 日目体重減少 <u>95 ppm 以上:</u> 妊娠 21 日目体重減少 肝臓絶対重量増加 (非妊娠雌) 肝臓相対重量増加 (妊娠・非妊娠雌) <u>291 ppm:</u> 妊娠率低下 肝臓絶対重量増加 (妊娠)	Schwetz et al., 1974

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<u>E₁ 世代</u> <u>30 ppm:</u> 頭臀長の減少 波状肋骨の増加 頭蓋骨骨化遅延 <u>95 ppm:</u> 同腹児の無尾、短尾、鎖肛の頻度増加 肋骨欠損の頻度増加 皮下浮腫、胸骨分節の骨化遅延出現頻度増加 <u>291 ppm:</u> 皮下浮腫、頭蓋骨・胸骨の骨化遅延（同腹児少数のため統計的有意差なし） 同腹の生存胎児数減少 吸収胚率増加 頭臀長減少 胎児体重減少	
ウサギ Dutch-Belted 雌 15 匹/群	強制経口 コーン油	妊娠 6-18 日目	0、20、35、50 mg/kg/日	<u>E₀ 世代</u> <u>20、35 mg/kg/日:</u> 異常なし <u>50 mg/kg/日:</u> 4 匹死亡 体重増加抑制 NOAEL:35 mg/kg/日 <u>E₁ 世代</u> <u>20 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少 頭蓋骨不完全骨化 <u>35 mg/kg/日:</u> 頭蓋骨不完全骨化 <u>50 mg/kg/日:</u> 胎児体重減少	Thompson et al., 1974

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

ほとんどの試験においてクロロホルムは陰性であり遺伝毒性を示さない。

表 7-6 クロロホルムの遺伝毒性試験結果

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537、TA1538、TA100 (+S9)	—	Van Abbé et al., 1982
	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538 (+S9)	—	Richold & Jones, 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538、TA100、TA1535 (+S9)	—	Gocke et al., 1981
	ネズミチフス菌 TA1535 (ラットゲルダチン S-トランスフェラーゼ T1-1 遺伝子導入株) 19,200、25,600 ppm:未導入株の 2 倍増加	+	Pegram et al., 1997
	ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA trp+ (+S9)	—	Gatehouse, 1981
	大腸菌 WP2p, WP2 uvrA ⁻ p (+/- S9)	—	Kirkland et al., 1981
染色体切断	ヒトリンパ球 (+S9)	—	

試験名	試験材料・物質組成用量等	結果	文献
姉妹染色分体交換 不定期 DNA 合成	ヒトリンパ球 (+S9)	—	
	ヒト初代肝細胞	—	Butterworth et al., 1989
	雌 B6C3F ₁ マウス、 ³ H-thymidine を含む培養液中で 20 時間肝細胞培養後、取込量計数	—	Larson et al., 1994c
<i>in vivo</i> 染色体異常試験	Long-Evans ラット骨髄細胞 腹腔内投与 1.2-119.4 mg/kg: 4.75 倍増加 強制経口投与 6-597 mg/kg/日: 6 倍増加	+	Fujie et al., 1990
	マウス骨髄細胞 小核試験	—	Tsushima & Matter, 1981
	長期変異原性試験 雌 B6C3F ₁ <i>lac I</i> トランスジェニックマウス肝臓: <i>lac I</i> 突然変異体頻度、0、50、149、446 mg/m ³ /日、6 時間/日、週 7 日間、10、30、90、180 日間吸入暴露	—	Butterworth et al., 1998

—: 陰性、+: 陽性

7.3.7 発がん性 (表 7-7、表 7-8)

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。

米国 EPA は、1986 年のガイドライン (U.S.EPA, 1986) では、グループ B2 (おそらくヒト発がん性物質:動物での十分な証拠があり、かつ疫学的研究からヒトでの不十分な証拠があるか、又は証拠のない物質) に分類したが、現在提案中の新ガイドライン (U.S.EPA, 1999) に従えば、クロロホルムは細胞毒性及び細胞の再生を引き起さない用量では全ての暴露経路で「ヒトに対して発がん性はないかもしれない」と変更している (U.S.EPA, 2001)。また経口経路による発がん性についても、細胞致死がある用量以上でのみ生ずることから非線形アプローチが最も適切な方法であるとしている。従って、経口慢性毒性試験で得られた参照用量 (RfD) 0.01 mg/kg/日 が経口経路の発がん性に対しても有効であるとしている。

表 7-7 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	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	B2 ^{注)}	おそらくヒト発がん性物質。動物での発がん性の十分な証拠があり、かつ、疫学的研究から不十分な証拠、またはデータのない物質。
U.S. NTP (2002)	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

注: 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。

クロロホルムは遺伝毒性を引き起こさないという報告がほとんどであり (7.2.6 参照)、クロ

ロホルムとその代謝物は DNA に直接的に反応するのではなく、ラット、マウスの肝臓と腎臓に観察された腫瘍はクロロホルムによって引き起こされた細胞障害と代償的な再生の後に生ずる可能性が示唆される。

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

表 7-8 クロロホルムの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献																
マウス B6C3F ₁ 雌雄	強制経口 コーン油	78 週間 5 日/週	雄: 0、138、277; 雌: 0、238、477 mg/kg/日	雌雄:低・高投与群で雌雄ともに全腫瘍出現率は有意に増加。 肝細胞がん出現率: <table border="1"> <tr> <td>雄</td> <td>0</td> <td>138</td> <td>277 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1/18</td> <td>18/50</td> <td>44/45</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>0</td> <td>238</td> <td>477 mg/kg/日</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0/20</td> <td>36/45</td> <td>39/41</td> </tr> </table>	雄	0	138	277 mg/kg/日		1/18	18/50	44/45	雌	0	238	477 mg/kg/日		0/20	36/45	39/41	NCI, 1976
雄	0	138	277 mg/kg/日																		
	1/18	18/50	44/45																		
雌	0	238	477 mg/kg/日																		
	0/20	36/45	39/41																		
マウス ICI 雌雄 10 週齢以下 52-104 匹/群	強制経口	80 週間 6 日/週	実験 1 0、17、60 mg/kg/日	60 mg/kg/日: 雄: 8/38 匹に腎臓腫瘍(腎細胞がん 3、皮質腺腫 5) 雌: 腫瘍なし	Roe et al., 1979																
マウス CFLP ICI re-defined 雌雄 10 週齢以下 52-260 匹/群	強制経口	80 週間 6 日/週	実験 2 0 (無処置) 雌雄 0 (溶媒対照) 雄 60 mg/kg/日 雌	0 mg/kg/日 (溶媒対照) 雄:腎臓腫瘍 6/237 匹例 60 mg/kg/日: 雄:腎臓腫瘍 (腎細胞がん、腺腫) 9/49 例																	
マウス ICI、CBA、C57BL、CF/1 雄 10 週齢以下 52-100 匹/群	強制経口	80 週間 6 日/週	実験 3 0 60 mg/kg/日 溶媒:練り歯磨き、ピーナッツ油	60 mg/kg/日: CF/1 を除き、生存率良好 CBA、CF/1 :中等度～重度の腎臓変化 ICI:悪性腎臓腫瘍の発生率 <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">練り歯磨き</td> <td>60 mg/kg/日 群</td> <td>3/47</td> </tr> <tr> <td>練り歯磨き 溶媒群</td> <td>0/47</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ピーナッツ油</td> <td>60 mg/kg/日 群</td> <td>9/48</td> </tr> <tr> <td>ピーナッツ油 溶媒群</td> <td>0/50</td> </tr> </table>	練り歯磨き	60 mg/kg/日 群	3/47	練り歯磨き 溶媒群	0/47	ピーナッツ油	60 mg/kg/日 群	9/48	ピーナッツ油 溶媒群	0/50							
練り歯磨き	60 mg/kg/日 群	3/47																			
	練り歯磨き 溶媒群	0/47																			
ピーナッツ油	60 mg/kg/日 群	9/48																			
	ピーナッツ油 溶媒群	0/50																			
マウス B6C3F ₁ 雌 8.5 週齢 50-430 匹/群	飲水	104 週間	0、0(matched)、200、400、900、1800 mg/L (0、0、34、65、130、263 mg/kg/日相当)	腫瘍の発生率に用量相関的な増加はなかった。 3 か月後:400 mg/L 群以上 肝臓脂肪量増加 6 か月後:900、1800ppm 群	Jorgenson et al., 1985																

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				肝臓脂肪量増加	
マウス BDF ₁ 6 週齢 雌雄 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、5、30、90 ppm	5 ppm 以上: 雌雄:鼻腔:骨肥厚 雌:嗅上皮の萎縮、化生 30 ppm: 雄:腎細胞腺腫+がん 有意に増加 (7/50 例) 雌:肝細胞腺腫+がん 増加傾向 90 ppm: 雄:腎細胞腺腫+がん 有意に増加 (12/48 例) 肝細胞腺腫+がん 増加傾向 雌:肝細胞腺腫+がん 増加傾向	Yamamoto et al., 2002
ラット Osborne -Mendel 雌雄	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	雄: 90、180 雌: 100、200 mg/kg/ 日	雌雄:生存率低下 雄:90 mg/kg/日以上で腎尿上皮腫瘍が 有意に増加	NCI, 1976
ラット Osborne -Mendel 雄 平均 7 週齢 50-330 匹/群	飲水	104 週間	0、0(matched), 200、400、900、1800 mg/L (0、0、19、38、81、 160 mg/kg/日相当)	104 週 1800 mg/L: 腎尿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 雄 50-330 匹/群	飲水	104 週間	0、200、400、900、 1800 ppm (0、19、38、81、160 mg/kg/日相当)	0、200、400 ppm: 影響なし 900 ppm: 尿細管障害を示唆する組織学的変化* (25-50%) 1800 ppm: 尿細管障害を示唆する組織学的変化* (95-100%) *核密集、細胞質空胞化、皮質中間部か ら内部にかけて塩基性低下等 NOAEL:400 ppm(38 mg/kg/日) (雄) LOAEL:900 ppm(81 mg/kg/日) (雄)	Hard et al., 2000
ラット Wistar 離乳時から 雌雄 22-45 匹/群	飲水	生涯	0、2 mL(2.9 g)/L (24 mM)	雄:肝細胞腺線維症 adenofibrosis 増加 リンパ肉腫減少 雌:腫瘍結節増加 肝細胞腺線維症増加 下垂体腫瘍減少 乳腺腫瘍減少	Tumasonis et al., 1985
ラット Wistar 離乳児から 生涯 対照群 雄 26 匹 雌 22 匹 投与群 雄 32 匹 雌 45 匹	飲水	生涯	0、2 mL(2.9 g)/L (24 mM) 水の消費量の増加 のため、72 週後 1.45 g/L に変更 雄約 180 mg/kg/日 雌約 240 mg/kg/日 相当	対照群 雄:22/26(剖検数/開始数) 雌:18/22(剖検数/開始数) 投与群 雄:28/32(剖検数/開始数) 肝細胞腺線維症増加(0→61%) リンパ肉腫減少(64→21%) 雌:40/45(剖検数/開始数) 腫瘍結節増加(0→25%) 肝細胞腺線維症増加(0→85%) 下垂体腫瘍減少(33→3%) 乳腺腫瘍減少(44→0%)	Tumasonis et al., 1987

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 6 週齢 雌雄 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、10、30、90 ppm	腫瘍発生頻度に増加なし <u>10 ppm 以上:</u> 雌雄 鼻腔:骨肥厚、嗅上皮の萎縮、化生	Yamamoto et al., 2002
ラット Osborne-Mendel 雌雄 50 匹/群	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	再評価観察(過去行われた NCI ラット試験、NCI マウス試験等の組織学的標本を再評価した。) 雄: 90、180 雌: 100、200 mg/kg/日	<u>NCI (1976) ラット試験:</u> 肝臓:発がんあり 雌:雄に比べ肝細胞と胆管細胞の腫瘍の発生に高い感受性あり。 肝硬変を引き起こさない。 雄:腎臓に発がんあり 雌:腎臓に発がんなし 甲状腺腫瘍の有意な増加	Reuber, 1979
マウス B6C3F1 雌雄 50 匹/群	強制 経口 コーン 油	78 週間 5 日/週	雄: 138、277; 雌: 238、477 mg/kg/日	<u>NCI (1976) マウス試験:</u> 雌雄:肝臓がん 100%(雄 277 mg/kg/日、雌 477 mg/kg/日) 雌は雄より感受性が高い。	

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

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

水道水中への塩素添加の結果としてトリハロメタン類が生成し、その疫学的な調査が数多く行われてきた。しかし、これらは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。

実験動物への急性影響として、強制経口投与での LD₅₀ は、マウス・ラットで 36～2,000 mg/kg と報告されている。

クロロホルムは動物実験で、皮膚及び眼に対して刺激性がある。

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

生殖・発生毒性では、マウスの経口投与で、飲水投与による 3 世代生殖毒性試験、妊娠雌への強制経口投与による催奇形性試験の報告があるが、母動物に肝毒性を生じる用量で、生殖への影響、胎児に奇形発生を含む影響がみられている。妊娠ラット又は妊娠ウサギへの強制経口投与試験、並びに妊娠ラットへの吸入暴露試験において、母ラットが死亡又は肝臓への影響を生じる用量でのみ、胎児に体重低値、骨格の奇形がみられたとの報告がある。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。

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、遺伝毒性を示さない。

発がん性試験では、クロロホルムは肝臓と腎臓に発がん性を有することが報告されている。肝臓や腎臓の細胞致死と再生細胞の増生後に腫瘍が生じることが、多くの発がん試験と一般毒性の知見、遺伝毒性の陰性結果から明らかになっている。IARC (1999) は、クロロホルムには「ヒトに発がん性があると判断する証拠は不十分であり、実験動物に発がん性があるとする十分な証拠がある」と評価し、IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) と分類している。

文 献 (文献検索時期:2001 年 4 月)¹⁾

- Abernethy, S., Bobra, A.M., Shiu, W.Y., Wells, P.G., and Mackay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: the key role of organism-water partitioning. *Aquat. Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed., Cincinnati, OH.
- Alavanja, M., Goldstein, I. and Susser, M. (1980) A case control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination. In: Jolley, R., Brungs, W.A. and Cumming, R.B., Eds, *Water Chlorination. Environ. Impact Health Effects*, Vol. **3**, 395-409, Ann Arbor, Ann Arbor Science Publishers.
- Anderson, D.R. and Lusty, E.W. (1980) Acute toxicity and bioaccumulation of chloroform to four species of freshwater fish. Richland, WA, Battelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory (Report 701, NUREG/CR-0893).
- Birge, W.J., Black, J.A. and Bruser, D.M. (1979) Toxicity of organic chemicals to embryo-larval stages of fish. Washington, DC, Environmental Protection Agency (EPA-560/11-79-007; PB80-101637).
- Bentley, R.E., Heitmuller, T., Sleight Iii B.H. and Parrish, P.R. (1979) Acute toxicity of chloroform to bluegill (*Lepomis macrochirus*), rainbow trout (*Salmo gairdneri*), and pink shrimp (*Penaeus duorarum*). U.S. EPA, Criteria Branch, WA-6-99-1414-B, Washington, D.C., p.13.
- Birge, W.J., Black, J.A. and Kuehne, R.A. (1980) Effects of organic compounds on amphibian reproduction. Lexington, University of Kentucky, Water Resources Research Institute (Research Report No. 121; PB80-147523).
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G., Ramey, B.A. and Bruser, D.M. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Water Resources Research Institute, University of Kentucky, Lexington, Kentucky, Report No.133.
- Borzelleca, J.F. and Carchman, R.A. (1982) Effect of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency (EPA600/-1-82-009; PB82-259847).
- Bowman, F.J., Borzelleca, J.F. and Munson, A.E. (1978) The toxicity of some halomethanes in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 213-215.
- Brady, J.F., Li, D., Ishizaki, H., Lee, M., Ning, S.M., Xiao, F. and Yang, C.S. (1989) Induction of cytochromes P450IIE1 and P450P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **100**, 342-349.
- Bringmann, G. and 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.
- 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. J., Brown, J.M., Meierhenry, E.A., Jorgenson, T.A., Robinson, M. and Stober, J.A. (1986) Enhancement of the hepatotoxicity of CHCl₃ in B6C3F₁ mice by corn oil: Implications for CHCl₃ carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **69**, 49-58.
- Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L., Loury, D.J., White, R.D., Doolittle, D.J., Working, P.K., Cattley, R.C., Jirtle, R., Michalopoulos, G., and Strom, S. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res.*, **49**, 1075-1084.
- Butterworth, B.E., Templin, M.V., Constan, A.A., Sprankle, C.S., Wong, B.A., Pluta, L.J., Everitt, J.I. and Recio, L. (1998) Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethyl-nitrosamine in female lacI transgenic B6C3F₁ mice. *Environ. Mol. Mutag.*, **31**, 248-256.
- Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T., Altman, R., Austin, D.F., Child, M.A., Key, C.R., Marrett, L.D., Myers, M.H., Narayana, A.S., Levin, L.I. Sullivan, J.W., Swanson, G.M., Thomas, D.B. and West, D.W. (1987) Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **79**, 1269-1279.
- Cantor, K.P., Lynch, C.F., Hildesheim, M.E., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. and Craun, G. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer *Epidemiology*, **9**, 21-28.
- Challen, P.J.R., Hickish, D.E. and Bedford, J. (1958) Chronic chloroform intoxication. *Br. J. Ind. Med.*, **15**, 243-249.
- Chu, I., Secours, V.E., Marino, I. and Villeneuve, D.C. (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 351-353.

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

- Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E. and Becking, G.C. (1982) Toxicity of trihalomethanes. I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. *J. Environ. Sci. Health*, **B17**, 205-224.
- Cohen, E.N. and Hood, N. (1969) Application of low-temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anaesthetic in the mouse. *Anesthesiology*, **30**, 306-314.
- Condie, L.W., Smallwood, C.L. and Laurie, R.D. (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes:: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem. Toxicol.*, **6**, 563-578.
- Corley, R.A., Mendrala, A.L., Smith, F.A., Staats, D.A., Gargas, M.L., Conolly, R.B., Andersen, M.E. and Reitz, R.H. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **103**, 512-527.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1989) Toxicity of nine benchmark chemicals to *Skeletonema costatum*, a marine diatom. *Environ. Toxicol. Chem.*, **8**, 451-455.
- Cowgill, U.M., Milazzo, D.P. and Landenberger, B.D. (1991) The sensitivity of *Lemna gibba* G-3 and four clones of *Lemna minor* to eight common chemicals using a 7-day test. *Res. J. Water Pollut. Control Fed.*, **63**, 991-998.
- Daniel, F.B., De Angelo, A.B., Stober, J.A., Pereira, M.A. and Olson, G.R. (1989) Chloroform inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced gastrointestinal tract tumours in the Fischer 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **13**, 40-45.
- Danielsson, B.R.G., Ghantous, H. and Dencker, L. (1986) Distribution of chloroform and methyl chloroform and their metabolites in pregnant mice. *Biol. Res. Pregnancy*, **7**, 77-83.
- De Biasi, A., Sbraccia, M., Keizer, J., Testai, E. and Vitozzi, L. (1992) The regioselective binding of CHCl₃ reactive intermediates to microsomal phospholipids. *Chem.-Biol. Interact.*, **85**, 229-242.
- Deml, E. and Oesterle, D. (1985) Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett.*, **29**, 59-63.
- Deringer, M.K., Dunn, T.B. and Heston, W.E. (1953) Results of exposure of strain C3H mice to chloroform. *Proc. Soc. Exp. Biol. NY*, **83**, 474-478.
- Dick, D., Ng, K.M.E., Sauder, D.N. and Chu, I. (1995) In vitro and in vivo percutaneous absorption of ¹⁴C-chloroform in humans. *Hum. Exp. Toxicol.*, **14**, 260-255.
- Dix, K.J., Kedderis, G.L. and Borghoff, S.J. (1997) Vehicle-dependent oral absorption and target tissue dosimetry of chloroform in male rats and female mice. *Toxicol. Lett.*, **91**, 1 97-209.
- Docks, E.L. and Krishna, G. (1976) The role of glutathione in chloroform induced hepatotoxicity. *Exp. Mol. Pathol.*, **24**, 13-22.
- Doyle, T.J., Zheng, W., Cerhan, J.R., Hong, C.-P., Sellers, T.A., Kushi, L.H. and Folsom, A.R. (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am. J. Public Health*, **87**, 1168-1172.
- Foster, G.D. and Tullis, R.E (1985) Quantitative structure-toxicity relationships with osmotically stressed *Artemia salina* nauplii. *Environ Pollut*, **A38**, 273-281.
- Fry, J., Taylor, R. and Hathway, D.E. (1972) Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **196**, 98-111.
- Fujie, K., Aoki, T. and Wada, M. (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. *Mutat. Res.*, **242**, 111-119.
- Gatehouse, D. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'microtiter' fluctuation test. In: de Serres, F.J. and Ashby, J., eds, *Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program*, New York Elsevier/North-Holland, pp. 376-386.
- Gersich, F.M., Blanchard, F.A., Applegath, S.L. and Park, C.N. (1986) The precision of Daphnid (*Daphnia magna* Straus, 1820) static acute toxicity tests. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 741-749.
- Gleason, M.N., Gosselin, R.E., Hodge, H.C. and Smith, R.P. (1969) *Clinical Toxicology of Commercial Products:: Acute poisoning*, 3rd ed., The Williams and Wilkins Company, Baltimor, Maryland, p.36. (Winslow and Gerstner, 1978 から引用)
- Gocke, E. King, M.T. Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109.
- Gottlieb, M Carr, J.K. and Morris, D.T. (1981) Cancer and drinking water in Louisiana:: Colon and rectum. *Int. J. Epidemiol.*, **10**, 1 17-125.
- Gottlieb, M.S. and Carr, J.K. (1982) Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana. *Environ. Health Perspectives*, **46**, 169-177.
- Grant, W.M. (1974) *Toxicology of the Eye*, 2nd Ed., Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, p. 267. (Winslow and Gerstner, 1978 から引用)

- Guengerich, F.P., Kim, D.-H. and Iwasaki, M. (1991) Role of human cytochrome P-450P450 II E 1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**, 168-179.
- Gulati, D., Hope, E., Mounce, R., Russell, S. and Poonacha, K.B. (1997) Chloroform NTIS, #PB89 148639/AS, *Environ. Health Perspec.*, **105** (Suppl. 1), 285-286 (summary).
- Hakim A., Jain A.K. and Jain R. (1992) Chloroform ingestion causing toxic hepatitis. *J. Assoc. Phys. India*, **40**, 477.
- Hard, G.C., Boorman, G.A. and Wolf, D.C. (2000) Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicol.Sci.*, **53**, 237-244.
- Hermens, J., Broekhuizen, E., Canton, H., and Wegman, R. (1985) Quantitative structure activity relationships and mixture toxicity studies of alcohols and chlorohydrocarbons: Effects on growth of *Daphnia magna*. *Aquat. toxicol.*, **6**, 209-217.
- Heywood, R., Sortwell, R.J., Noel P.R.B., Street, A.E., Prentice, D.E., Roe, F.J.C., 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. Mol. Pathol.*, **19**, 215-229.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1994) Chloroform, *Environmental Health Criteria*, **163**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000a) Disinfectants and disinfectant by-products, *Environmental Health Criteria*, **216**, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000b) ICSC, International Chemical Safety Cards, WHO, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Islam, M.S.; Zhao, L.; Zhou, J.; Dong, L.; McDougal, J.N.; Flynn, G.L. (1999) Systemic uptake and clearance of chloroform by hairless rats following dermal exposure: II. Absorption of the neat solvent. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **60**, 438-443.
- Jones, W.M., Margolis, G. and Stephen, C.R. (1958) Hepatotoxicity of inhalation anaesthetic drugs. *Anesthesiology*, **19**, 715-723.
- Jorgenson, T.A. and Rushbrook, C.J. (1980) Effects of chloroform in the drinking water of rats and mice. Ninety-day subacute toxicity study. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/1-80-030; NTIS PB80-219108).
- Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. and Robinson, M. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 760-769.
- Kanarek, M.S. and Young, T.B. (1982) Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 179-186.
- Kasai, T., Nishizawa, T., Arito, H., Nagano, K., Yamamoto, S., Matsushima, T. and Kawamoto, T. (2002) Acute and subchronic inhalation toxicity of chloroform in rats and mice. *J. Occup. Health*, **44**, 193-202.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704.
- Kirkland, D.J., Smith, K.L. and Van 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.
- Klaunig, J.E., Ruch, R.J. and Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect.*, **69**, 89-95.
- Könemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-221.
- Kramer, M.D., Lynch, C.F., Isacson, P. and Hanson, J.W. (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, **3**, 407-413.
- Kühn, 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 Yllner, S. (1963) Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 16-26.
- Larson, J.L., Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1993) The acute hepatotoxicity and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol. Wat. Res.*, **20**, 302-315.
- Larson, J.L., Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1994a) Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F₁ mice. Comparison of administration by gavage in corn oil vs *ad libitum* in drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 90-102.
- Larson, J.L., Wolf, D.C., Morgan, K.T., 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. Sprankle, C.S. and Butterworth, B.E. (1994c) Lack of chloroform-induced DNA repair in vitro and in vivo in hepatocytes of female B6C3F₁ mice. *Environ. Mol. Mutag.*, **23**, 132-136.
- Larson, J.L., Wolf, D.C., 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., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A., Conolly, R.B. and Butterworth, E. (1996) A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F₁ mice:: Implications for cancer risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **30**, 118-137.
- Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. and Reilly, A.A. (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **72**, 563-568.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Mansuy, D., Beaune, P., Cresteil, T., Lange, M. and Leroux, J.-P. (1977) Evidence for phosgene formation during liver microsomal oxidation of chloroform. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **79**, 513-517.
- Mayes, M.A., Alexander, H.C. and Dill, D.C. (1983) A study to assess the influence of age on the response of Fathead minnows in static acute toxicity tests. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 139-147.
- McGeehin, M.A., Reif, J.S., Becher, J.C. and Mangione, E.J. (1993) Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am. J. Epidemiol.*, **138**, 492-501.
- Merck (2001) The Merck Index 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyagawa, M., Katsuta, O., Chida, T., Toyota, N., Tsuchitani, M.T., Yoshikawa, K. and Fujii, O. (1998) Occurrence of toxicity and cell proliferation after a single gavage administration of chloroform to male F344 rats. *J. Toxicol. Sci.*, **23**, 205-211.
- Morgan, A., Black, A. and Belcher, D.R. (1970) The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann. Occup. Hyg.*, **13**, 219-233.
- Morgan, D.L., Cooper, S.W., Carlock, D.L., Sykora, J.J., Sutton, B., Mattie, D.R. and McDougal, J.N. (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer-344 rat. *Environ. Res.*, **55**, 51-63.
- Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L., Page, D.G., Barnes, D.W. and Borzelleca, J.F. (1982) Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromomethane and tribromomethane. *Environ. Health Perspect.*, **46**, 117-126.
- Murray, F.J., Schwetz, B.A., McBride, J.F. and Staples, R.E. (1979) Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 515-522.
- NCI, National Cancer Institute (1976) Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, Maryland (NTIS PB-264-018).
- Palmer, A.K., Street, A.E., Roe, F.J.C., Worden, A.N. and Van 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.
- Pericin, 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., Ilesley, A.H., Jenner, M.A. and Cousins, M.J. (1990) Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. Pharmacol. Toxicol., **67**, 329-335.
- Rao, K.N., Virji, M.A., Moraca, M.A., Diven, W.F., Martin, T.G. and Schneider, S.M. (1993) Role of serum markers for liver function and regeneration in the management of chloroform poisoning. J. Anal. Toxicol., **17**, 99-102.
- Raymond, P. and Plaa, G.L. (1997) Effect of dosing vehicle on the hepatotoxicity of CCl₄ and nephrotoxicity of CHCl₃ in rats. J. Toxicol. Environ. Health, **51**, 463-476.
- Reddy, T.V., Daniel, F.B., Lin, E.L., Stober, J.A. and Olson, G.R. (1992) Chloroform inhibits the development of diethylnitrosamine-initiated, phenobarbital-promoted gamma-glutamyltranspeptidase and placental form glutathione S-transferase positive foci in rat liver. Carcinogenesis, **13**, 1325-1330.
- Reuber, M.D. (1979) Carcinogenicity of chloroform. Environ. Health Perspect., **31**, 171-182.
- Reynolds, E.S., Treinen, R.J., Farrish, H.H. and Moslen, M.T. (1984) Metabolism of [¹⁴C] carbon tetrachloride to exhaled, excreted and bound metabolites. Biochem. Pharmacol., **21**, 3363-3374.
- Richold, M. and Jones, E. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the Salmonella/ microsome assay. In: de Serres, F.J. & Ashby, J., eds, Progress in Mutation Research, Vol. 1, Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program, New York, Elsevier/North-Holland, pp. 314-322
- Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. and Van 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 Vittozzi, 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.
- Siemiątycki, J., ed. (1991) Risk Factors for Cancers in the Workplace, Chapters 5 and 6, Boca Raton, FL, CRC Press.
- Slooff, W. (1979) Detection limits of a biological monitoring system based on fish respiration. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **23**, 517-523.
- Smith, J.H., Maita, K., Sleight, S.D. and Hook, J.B. (1983) Mechanism of nephrotoxicity. I. Time course of chloroform toxicity in male and female mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., **70**, 467-479.
- Snell, T. W., Moffat, B. D., Janssen, C. and Persoone, G. (1991) Acute toxicity tests using rotifers. III. Effects of temperature, strain, and exposure time on the sensitivity of *Brachionus plicatilis*. Environ. Toxicol. Water Qual., **6**, 63-75.
- Sollman, T. (1964) A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology, 8th ed., W. B. Sanders Company, Philadelphia, Pennsylvania, p.880. (Winslow and Gerstner, 1978 より引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- 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., Lores, E.M. and Clemmer, T.A. (1976) Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation anaesthetics in rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., **38**, 379-387.

- Templin, M.V., Jamison, K.C., Wolf, D.C., Morgan, K.T. and Butterworth, B.E. (1996a) Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and Fischer 344 rats. *Cancer Lett.*, **104**, 71-78.
- Templin, M.V., Larson, J.L., Butterworth, B.E., Jamison, K.C., Leininger, J.R., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A. and Wolf, D.C. (1996b) A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats:: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **32**,109-125.
- Templin, M.V., Jamison, K.C., Sprankle, C.S., Wolf, D.C., Wong, B.A. and Butterworth, B.E. (1996c) Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF₁ mice. *Cancer Lett.*, **108**, 225-231.
- Templin, M.V., Constan, A.A., Wolf, D.C., Wong, B.A. and Butterworth, B.E. (1998) Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF₁ mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation. *Carcinogenesis*, **19**, 187-193.
- Testai, E., D.i. Marzio, S. and Vittozzi, L. (1990) Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F₁ mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **104**, 496-503.
- Testai, E., Keizer, J., Pacifici, G.M. and Vittozzi, L. (1991) Chloroform bioactivation by microsomes from colonic and ileal mucosa of rat and man. *Toxicol. Lett.*, **57**, 19-27.
- Thompson, D.J., Warner, S.D. and Robinson, V.B. (1974) Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **29**, 348-357.
- Timms, R.M. and Moser, K.M. (1975) Toxicity secondary to intravenously administered chloroform in humans. *Arch. Intern. Med.*, **135**, 1601-1603.
- Tomasi, A., Albano, E., Biasi, F., Slater, T.F., Vannini, V. and Dianzani, M.U. (1985) Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat *in vivo* as detected by the ESR-spin trapping technique. *Chem.-Biol. Interact.*, **55**, 303-316.
- Torkelson, T.R., Oyen, F. and Rowe, V.K. (1976) The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 697-705.
- Tsuchimoto, T. and Matter, B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: De Serres FJ & Ashby J ed. *Evaluation of short-term tests for carcinogens:: Report of the international collaborative study*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier North/Holland, pp 705-711 (Prog. Mutat. Res., Vol. 1).
- Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. (1985) Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **9**, 233-240.
- Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. (1987) Toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **7**, 55-64.
- Uehleke, H. and Werner, T. (1975) A comparative study on the irreversible binding of labelled halothane, trichlorofluoromethane, chloroform and carbon tetrachloride to hepatic protein and lipids *in vitro* and *in vivo*. *Arch. Toxicol.*, **34**, 289-308.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register*, **51**(185), 33992-34003.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1999) Proposed Guidelines for carcinogen risk assessment. Review Draft. July 1999. Risk Assessment Forum.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) Toxicological review of Chloroform. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS).
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, 10th Report on Carcinogens.
- Van 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.
- Verschuere (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., A Wiley-Interscience Publication, New York.
- WHO, World Health Organization (1993) Guidelines for drinking-water quality, 2nd. ed. Vol. 1: Recommendations. Geneva.
- WHO, World Health Organization (1998) Chloroform. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2:: Health criteria and other supporting information, 255-275, Geneva.
- Wilkins, J.R., III and Comstock, G.W. (1981) Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am. J. Epidemiol.*, **114**, 178-190.

- Winslow, S.G. and Gerstner, H.B. (1978) Health aspects of chloroform. A review. *Drug Chem. Toxicol.*, **1**, 259-275.
- Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. (1983) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons by the gastrointestinal tract of the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 249-253.
- Withey, J.R. and Karpinski, K. (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapour phase exposure. *Biol. Res. Pregnancy*, **6**, 79-88.
- Wolf, D.C. and Butterworth, B.E. (1997) Risk assessment of inhaled chloroform based on its mode of action. *Toxicol. Pathol.*, **25**, 49-52.
- Yamamoto, S., Kasai, T., Matsumoto, M., Nishizawa, T., Arito, H., Nagano, K. and Matsushima, T. (2002) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *J. Occup. Health*, **44**, 283-293.
- Young, T.B., Kanarek, M.S. and Tsiatis, A.A. (1981) Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J. Natl. Cancer Inst.*, **67**, 1191-1198.
- Zierler, S., Feingold, L., Danley, R.A. and Craun, G. (1988) Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water:: A case-control study. *Arch. Environ. Health*, **43**, 195-200.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京 (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成 13 年度) .
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 . (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用)
- 経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日).
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報, 平成 15 年 3 月 11 日).
- 製品評価技術基盤機構 (2002) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 13 年度研究報告書.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書.
- 通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1998) 告示第 673 号 (官報, 平成 10 年 12 月 16 日).
- 通商産業省 (2000a) 告示第 14 号 (官報, 平成 12 年 1 月 13 日).
- 通商産業省 (2000b) 告示第 762 号 (官報, 平成 12 年 12 月 19 日).
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, *産衛誌*, **43**, 95-119.

CERI 有害性評価書 クロロホルム

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

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

無断転載を禁じます。