

有害性総合評価表

- 1
2 物質名：クロロホルム

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 9,200 mg/m³ (6h) 経口毒性：LD₅₀ = 450 ~ 2,000 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 6,200 mg/m³ (6h) 経口毒性：LD₅₀ = 36 ~ 1,366 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ > 20 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> マウスでの経口投与では、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、雌 B6C3F1 マウスで小葉中心性肝細胞壊死が認められた。 ラットでの経口投与では、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、衰弱及び流涙過多が観察された。 雄 F344 ラットにコーン油を溶媒としてクロロホルムを投与した実験で、24 時間後の腎臓に軽度～重度の近位尿細管壊死、肝臓ではごく軽微～中等度の小葉中心性壊死を示し、腎臓への強い影響がみられた。 33 才の白人女性が 0.5 mL 注射後翌朝カップ半分摂取。初期に肝障害が生じたが回復。血漿クロロホルム濃度は急速に低下した。 19 才の黒人男性が自殺企図で 75 mL 摂取し、意識不明で病院に搬送された。入院時の血清クロロホルム濃度は 91 µg/mL。入院 4-5 日目をピークとする肝障害が生じ、AST 224IU/L、ALT 583 IU/L、ビリルビン 16.3 mg/dL に達したが回復。
イ 刺激性／ 腐食性	<p>皮膚刺激性／腐食性：あり</p> <p>根拠：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。更に頻繁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。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギの眼へのクロロホルムの点眼では、結膜への軽微な刺激及び角膜の障害を引き起こした。化膿性浸出物が投与 2 日以後に認められた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚／呼吸器感作性：なし</p> <ul style="list-style-type: none"> モルモットを用いた Guinea Pig Maximization Test (GPMT)、マウスを用いた Local Lymph Node Assay (LLNA, RI Method) の 2 種類の皮膚感作性試験で、明らかな感作

	<p>性は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・職業性ばく露による感作の症例の報告はない。
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)</p>	<p>NOAEL = 5 ppm</p> <p>根拠：雌雄の BDF1 マウス（雌雄各 50 匹/群）にクロロホルム 0、5、30、90 ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週間吸入ばく露させた試験（雄マウスの感受性が高いことから雄は 5 ppm から段階的に濃度を上昇させた）では、鼻腔の変化を認め（雌雄に骨化生と嗅上皮の呼吸上皮化生の発生増加、雌にのみ鼻腺の呼吸上皮化生と呼吸上皮のエオジン好性変化の発生増加）、これらの中で骨化生は雌雄ともに最低濃度の 5 ppm 群でも発生増加を認めた。また、腎臓の尿細管上皮には雄の 30 ppm 以上の群で核の大小不同、好塩基性変化及び嚢胞状過形成、雌の 90 ppm 群で好塩基性変化を認めた。肝臓には脂肪変性の発生増加を雄の 90 ppm で認めた。また幾つかの加齢性病変の発生低下を認めた。本試験での腎臓に対する NOAEL は 5ppm とされている。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.4 ppm</p> <p>計算式：5 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 0.375 ppm</p> <p>LOAEL = 12 ppm</p> <p>根拠：雌雄の BDF1 マウス（雌雄各 10 匹/群）にクロロホルム 0、12、25、50、100、200 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露させた試験では、雌に死亡はみられなかったが、雄では全ての投与群に死亡がみられ、13 週間の投与で生存した雄は、12 ppm 群 8 匹、25 ppm 群 1 匹、100 ppm 群 2 匹であった。病理組織学検査の結果、雄（死亡例含む）には 12 ppm 以上で腎臓の近位尿管の壊死（12 ppm (7/10)、100 ppm (9/10)、25、50、200 ppm (10/10))、変性及び好塩基性変化（100 ppm (8/10)、25 ppm (9/10)、50、200 ppm (10/10))が増加した。雌では肝細胞異型（100・200 ppm (10/10)）が有意に増加した。鼻腔障害は雌雄の 12 ppm 以上で観察された。本試験での肝臓に関する NOAEL は 50ppm、腎臓及び鼻腔の LOAEL はともに 12 ppm とされている。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL による NOAEL への外挿 (10)</p> <p>評価レベル = 0.1 ppm</p> <p>計算式：12 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/100 = 0.09 ppm</p>

<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>NOAEL = 10 ppm</p> <p>根拠：Wistar ラット（各 20 匹/群）に、クロロホルム 0、3、10、30、100、300 ppm を 7 時間/日、妊娠 6-15 日に吸入ばく露させた試験で、母体の体重増加の抑制が 10 ppm から認められた。胎児では、30 ppm から体重と頭殿長の減少が認められ、3 ppm にも尾椎の骨化数の減少や胸骨分節の骨化低下が認められた。胎児の体重減少と頭殿長の減少の結果に基づき、吸入ばく露の児の発生毒性に関する NOAEL を 10 ppm としている。</p> <p>労働補正：労働時間補正 7/8</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.9ppm</p> <p>計算式：10 ppm × 7/8 × 1/10 = 0.875 ppm</p> <p>(参考)</p> <p>LOAEL = 20 mg/m³</p> <p>根拠：妊娠 6-18 日の Dutch-Belted ウサギ（15 匹/群）に、クロロホルム 0、20、35、50 mg/kg 体重/日を強制経口投与した試験では、50mg/kg 投与群で母体の体重増加抑制が認められた。胎児では、20、50mg/kg の投与群で体重の減少が認められ、20、35 mg/kg の投与群で頭蓋骨の骨化遅延の有意な増加が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LAOEL による NOAEL への外挿(10)</p> <p>評価レベル = 0.25ppm</p> <p>計算式：20mg/kg × 60kg/10m³ × 1/100 = 1.2mg/kg (0.25ppm)</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：様々な試験において、その結果は概ね変異原性陰性で、一部陽性を示す試験結果が報告されているが、類似の実験系では陰性結果を示しているなど特定の関連を示す結果とは考えられず、また多くの評価書においても、クロロホルムやその代謝物に直接の遺伝子障害性はないと結論されている。</p> <p>本評価書では遺伝毒性なしと判断する。</p>

<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：クロロホルムの発がん性に対するヒトでの不十分な証拠と、実験動物での十分な証拠に基づく。</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：遺伝毒性がないと考えられるため</p> <p>NOAEL = 5 ppm</p> <p>根拠：雌雄の BDF1 マウスにクロロホルム 0、5、30、90 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入ばく露させた試験で、雄で腎細胞がんの発生が Peto 検定、Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定では 90 ppm に有意な増加を認めた。さらに、腎細胞腺腫と腎細胞がんを合わせた検定でも Peto 検定、Cochran-Amitage 検定で増加傾向を認め、Fisher 検定では 30 ppm 以上の群で有意な増加を示した。このことから、マウスの腎細胞腺腫・がん発生の NOAEL は、5 ppm とされている。</p> <p>労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.037 ppm</p> <p>計算式：5 ppm × 6/8 × 1/10 × 1/10 = 0.0375 ppm</p>
<p>ク 神経毒性</p>	<p>神経毒性：あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経の機能低下が急性吸入毒性のおもな症状であり、430 ppm に 4 時間吸入ばく露したラットで明らかな (significant) 半麻酔状態が認められた。 ・マウスでの経口投与では、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。 ・ヒトにおける吸入ばく露試験 (ATSDR 1997, NRC 2012) では、クロロホルム 920 ppm で 3 分吸入すると、回転性めまいと浮動性めまいが生じ、680 ppm で 30 分吸入すると、やや強い臭気が感知された。1,400 ppm で 30 分ばく露すると、頭のふらつき、めまい感、倦怠感や頭痛が生じ、3,000 ppm では、吐き気と心拍の亢進 (pounding) が生じた。4,300-5,100 ppm を 20 分、もしくは 7,200 ppm を 15 分曝露すると、軽度中毒状態と浮動性めまいが生じた。これらの症状は麻酔の初期段階に相当する (NRC 2012)。また、ヒトにおける吸入ばく露試験 (NRC 2012) では、クロロホルム 389 ppm を 30 分吸入すると、特に症状なく耐えられるが、1,030 ppm を吸入すると、浮動性めまい、頭蓋内圧亢進、吐き気が 7 分以内に生じ、頭痛は 2 時間以上継続した。

ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH : TLV-TWA : 10 ppm (49mg/m³) (1978 年設定)</p> <p>根拠 : ラットに 7 時間/日、5 日/週、6 か月間クロロホルムを吸入ばく露した試験で、25~30 ppm では臓器の毒性は生じなかったが、50 ppm では、腎障害と肝障害が生じ始めた。10 ppm はこの臓器障害が出始める 50 ppm の 1/5 の値である。</p> <p>日本産業衛生学会 : 3 ppm (14.7 mg/m³) (2005 年提案)、皮 (2005 年提案)</p> <p>根拠 : げっ歯類の吸入毒性試験における肝臓又は腎臓の非腫瘍性病変を予防すべき影響とし、2 年間の毒性試験の無毒性量から許容濃度値を求めることとする。肝臓を標的臓器とした場合、無毒性量がマウス (雌雄)、ラット (雌) とともに 30 ppm (脂肪性変化) である。一方、クロロホルムの毒性の発現には CYP2E1 による代謝産物の生成が重要であり、ヒトでは肝臓で代謝生成物が多いと考えられ、肝臓を標的臓器として、種差をふまえて 3 ppm とした。また、液体クロロホルムの皮膚からの吸収が毒性発現に無視できない量に達する可能性があることから、皮膚吸収マークを付す。</p> <p>DFG MAK : 0.5 ppm (2.5 mg/m³)、H、妊娠リスクグループ C (1999 年設定)</p> <p>NIOSH : REL : Ca、STEL 2 ppm (9.78 mg/m³) [60 -minute]</p> <p>OSHA PEL : CEILING 50 ppm (240 mg/m³)</p> <p>UK : 8h TWA : 2 ppm (9.9 mg/m³) Sk (2005 年設定)</p> <p>OARS : 設定なし</p>
-----------	--