

有害性評価書

物質名: クロロホルム

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000) (NITE CHRIP)

名称: クロロホルム

別名: トリクロロメタン、Methane trichloride、Formyl trichloride

化学式: CHCl_3

分子量: 119.4

CAS 番号: 67-66-3

労働安全衛生法施行令第 18 条第 9 号 (名称等を表示すべき危険物及び有害物)

労働安全衛生法施行令第 18 条の 2 別表 9 の 160 (名称等を通知すべき危険物及び有害物)

がん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学的情報 (ICSC 2000)

(1) 物理的・化学的性状

外観: 特徴的な臭気のある、揮発性、
無色の液体。

溶解性(水): 0.8 g/100 ml (20)

比重(水 = 1): 1.48

オクタノール/水分配係数 $\log P_{ow}$: 1.97

沸点: 62

換算係数:

蒸気圧: 21.2 kPa (20)

1ppm = 4.88 mg/m³ (25)

蒸気密度(空気 = 1): 4.12

1mg/m³ = 0.205 ppm (25)

融点: - 64

(2) 物理的・化学的危険性

ア 火災危険性: 不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性:

ウ 物理的危険性: この物質の蒸気は空気より重い。

エ 化学的危険性: 高温面や炎に触れると分解し、有毒で腐食性のフューム(塩化水素 [ICSC0163]、ホスゲン [ICSC0007]、塩素フューム [ICSC0126])を生成する。

強塩基、強力な酸化剤、ある種の金属(アルミニウム、マグネシウム、亜鉛など)と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。プラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量 / 使用量 / 用途 (化工日 2013) (経産省 2014)

製造・輸入数量: 48,782 t (2012 年度)

用途: フッ素系冷媒、フッ素樹脂の製造、溶剤(ゴム、グッタペルカ、鉱油、ロウ、アルカロイド、酢酸、メチルセルロース、ニトロセルロース)、有機合成、アニリンの検出、血液防腐用、医薬反応

32 溶媒、農薬反応溶媒、試薬

33 造業者：旭硝子、信越化学工業、トクヤマ、輸入 日本ソルベイ(ソルベイ)ほか

34

35 4. 健康影響

36 【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

37 ほ乳類においては、クロロホルムは経口、吸入、経皮で吸収され、代謝、排泄される。クロロホルム
38 は血流により全身に分布するが、脂溶性であるため、脂肪組織と脳に優先的に分布する。ほぼ全ての
39 身体組織で、クロロホルムを代謝することが可能であるが、代謝速度は肝臓、腎臓皮質、および鼻粘
40 膜で最大である。(EU/RAR 2008)

41 ヒトでの実験において、吸入によるクロロホルムの吸収率は76～80%であった(Morgan et al. 1970)。
42 ボランティアでの約5 mgの³⁸Cl-クロロホルムの単回吸入ばく露では、約80%が吸収された。吸入ばく
43 露後のクロロホルムのヒトでの半減期は7.9時間と算出されている。また、ボランティアスキューバダイ
44 バーでの室内プールにおける吸入と経皮同時ばく露実験では、35分、55分の運動後の体内負荷量
45 の76%、78%は吸入ばく露に由来することがわかった(Levesque et al. 1994)。

46 クロロホルムの経口投与では、吸収率はほぼ100%で、腸管からの吸収は迅速であり、高い割合で、
47 経口摂取量の90%超が8時間以内に、呼気から、未変化のクロロホルムか二酸化炭素として再度排
48 出される。これらの結果から、ばく露の吸収率は、吸入で80%、経皮で10%、経口で100%と考えられ
49 る(EU/RAR 2008)。ヒトに0.5gをゼラチンカプセル内のオリーブ油に溶解して単回経口投与したとこ
50 ろ、投与量の約50%～52%が吸収され、二酸化炭素に代謝された。また、8時間以上、肺からの未変
51 化のクロロホルムの肺からの排泄は17.8%から66.6%であった。血中濃度は、1.5時間後にピークに達
52 して、半減期が13分と90分の2コンパートメントモデルに従いそれぞれ低下した(Fry et al. 1972)。ま
53 た、クロロホルムは胎盤を通過し、経胎盤の移動は、マウスとラットの胎児の血中において報告されて
54 いる。また、成熟乳に分泌されるが、初乳にも分泌されるとみられる(EU/RAR 2008)。

55 クロロホルムは、揮発性が非常に高いため、皮膚に残留する時間は非常に短く、皮膚からの吸収に
56 においては、蒸気ではなく、液状のクロロホルムに浸漬するか、接触する必要がある。ヘアレスモルモット
57 を用いた塩素化有機化合物水溶液の経皮吸収実験では、クロロホルムの透過係数は0.13 ml/cm²/h
58 (テトラクロロエチレンは0.37 ml/cm²/h)であった(Bogen et al. 1992, 産衛 2005)。DFGは、この結果や
59 皮膚透過性の推定式による推定結果に基づいて、クロロホルム溶液の皮膚吸収量は吸入経路に匹
60 敵する可能性があり、結果として毒性の発現に寄与すると結論している(MAK 2002, 産衛 2005)。クロ
61 ロホルムの皮膚吸収は、温度あるいは溶媒により増加する。皮膚からの吸収については、ヒトボランテ
62 ィアの前腕に15μlのクロロホルムの水溶液(濃度1000 μg/ml, 16.1μg/cm²)とエタノール水溶液(濃度
63 5000 μg/ml, 80.6μg/cm²)を塗布したところ、水溶媒からは7.8±1.4%、エタノールでは1.6±0.3%の吸
64 収が認められた。生体内への吸収量のうち、95%が肺(88%超がCO₂として)から排泄され、最大の肺
65 からの排泄は投与後15分から2時間までであった(Dick et al. 1995)。また、塩素処理水での入浴によ
66 る実験では、40の湯に6分から9分入浴した場合は、30の湯に比べて30倍呼気中のクロロホル
67 ム排泄が増えており、高温時の皮膚の血流増加が影響したと考えられている(Gordon et al. 1998)。さら
68 に、低濃度のクロロホルム(<100ppb)を含む湯に入浴した場合、経口と経皮吸収をあわせた総体内負
69 荷量のうち、皮膚からの吸収量は40°Cで18%、35°Cで17～6%、30°Cで1～7%であった(Corley et al.

70 2000)。

71 クロロホルムは主に肝臓において代謝され、酸化経路と還元経路が見ついているが、生体内での
72 情報は限られている。主な代謝物は二酸化炭素で、生体内の酸化経路により生成される。この主経路
73 は、ホスゲンを含む反応性の代謝物も生成する。還元経路はジクロロメチルカルベン遊離基を生成す
74 る。酸化経路と還元経路はともにシトクロム P450 に依存する酵素活性化段階を通じて継続し、酸化経
75 路と還元経路のバランスは、種、組織、用量、および酸素分圧によって決定される。ホスゲンは、クロロ
76 ホルムの酸化的脱塩素反応によりトリクロロメタノールが生成され、それが自然発生的に脱塩素・脱水
77 素化して生成される(EU/RAR 2008)。

78 ヒトの肝臓で生じる代謝産物のホスゲンがクロロホルムの毒性の主要な原因である(Gemma et al.,
79 2003; Golden et al., 1997)。求電子的代謝ホスゲンは、組織タンパク質の求核性の構成要素と共有結
80 合し、また、他の細胞内求核性物質と相互作用し、ある程度まで、リン脂質の極性頭部に結合する。ま
81 た、ホスゲンは水と反応し、二酸化炭素と塩酸を放出する。これまでの文献データは、クロロホルムの
82 毒性はその代謝物によることを示しており、ホスゲンは、肝臓の構成要素への不可逆な結合による肝
83 障害の原因であると考えられている(EU/RAR 2008)。

84 また、クロロホルムの急性毒性は、グルタチオン欠乏と関連しており、肝臓の病理学的変化が明らか
85 となる前からグルタチオン濃度は用量依存性に減少することが報告されている。また、クロロホルムとホ
86 スゲンはともにグルタチオンを軽度低減させることが示されている。グルタチオンは、その抗酸化特性
87 のために細胞によって産生されており、その機能が損なわれる可能性がある(EU/RAR 2008)。

88

89 (1) 実験動物に対する毒性

90 ア 急性毒性

91 致死性

92 実験動物に対するクロロホルムの急性毒性試験結果を以下にまとめる。(EU/RAR 2008,
93 NITE 2008, WHO/EHC 1994)

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	6200 mg/m ³ (6h)	9200 mg/m ³ (6h)	
経口、LD ₅₀	36 - 1,366 mg/kg 体重	450 - 2,000 mg/kg 体重	
経皮、LD ₅₀			
腹腔内 LD ₅₀	880 mg/kg 体重	894 - 1,379 mg/kg 体重	

94

95 健康影響

96 ・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
97 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
98 中心性肝細胞壊死が認められた(NITE 2008)。

99 ・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、
100 運動失調、衰弱及び涙流過多が観察された(NITE 2008)。

101 ・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
102 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

103 の強い影響がみられた(NITE 2008)。

104

105 イ 刺激性及び腐食性

106 ・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
107 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
108 度の壊死及び痂皮形成を引き起こした(NITE 2008)。

109 ・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
110 た。化膿性浸出物が投与 2 日以後に認められた(NITE 2008)。

111 腐食性についてはデータがない(EU/RAR 2008)。

112

113 ウ 感作性

114 ・モルモットを用いた Guinea Pig Maximization Test (GPMT)、マウスを用いた Local Lymph
115 Node Assay (LLNA, RI Method)の 2 種類の皮膚感作性試験(松岡 千明 et al. 2002)で、明らか
116 な感作性は認められなかった。

117

118 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)

119 吸入ばく露

120 ・雄の F344 ラット(5 匹/群)に 0、1、3、10、30、100、300ppm のクロロホルムを 6 時間/日・7 日間
121 吸入ばく露したところ、肝臓では 100ppm 投与群で肝細胞のラベリングインデックス (以下 LI、
122 S 期細胞の比率)が 3 倍増加し、300ppm 投与群で 7 倍増加すると共に軽度の小葉中心性肝
123 細胞空胞化が認められた。腎臓では 300ppm 投与群でのみ近位尿管上皮の約 25～50%が
124 再生上皮に変化した。また、10ppm 以上の投与群で鼻腔に組織変化(下鼻甲介内の中心、
125 近位、末端領域の細胞増殖の亢進、中鼻甲介の組織学的変化など)がみられた(Larson et al.
126 1994b)。

127 ・雌雄の F344 ラット(各 10 匹ずつ)にクロロホルム 0、500、1000、2000、4000、8000ppm を 6 時
128 間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく露した試験では、雌雄のラットは 1000ppm までは生存したが
129 2000ppm 以上ではすべて 2 日以内に死亡した。死亡したラットは肺にうっ血と炎症がみられ、
130 心血管系毒性の結果として生じたものと考えられた。500、1000ppm ばく露群の雌雄の生存ラ
131 ットには近位尿管上皮および肝臓の小葉中心領域に空胞形成が認められ、また、嗅上皮の
132 落屑、萎縮、配列不整と、鼻腔の固有層の浮腫が認められた(Kasai et al. 2002) (CICAD
133 2004)。

134 ・雌雄 F344 ラット(各 5-9 匹/群)にクロロホルム 0、2、10、30、90、300 ppm を 6 時間/日、7 日/
135 週、13 週間吸入ばく露した試験で、雄の 2 ppm 以上の投与群で鼻篩骨甲介の全体的な萎縮
136 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
137 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
138 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
139 性、分裂像、小葉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。
140 EU RAR では腎臓に注目すると NOAEL は 10ppm としている(EU RAR 2008)。

141 ・雌雄の F344 ラット(各 10 匹/群)にクロロホルム 0、25、50、100、200、400ppm の濃度で 6 時
142 間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、腎臓には尿細管空胞変性が雄の
143 400ppm(4/10)及び雌の 200ppm(6/10)と 400ppm(5/10)で有意に増加した。肝臓には、セロイド
144 沈着が雄の 400ppm(10/10)及び雌の 200ppm(8/10)と 400ppm(10/10)に、肝細胞の脱落が雄
145 の 200ppm(10/10)と 400ppm(10/10)及び雌の 100ppm(8/10)、200ppm(9/10)、400ppm(9/10)で
146 有意に増加した(Kasai et al. 2002)。以上の結果から、肝細胞の脱落に関する NOAEL は
147 50ppm、腎尿細管空胞変性に関する NOAEL は 100ppm であった。鼻腔に対する障害はすべ
148 てのばく露群で有意に増加しており、LOAEL は 25ppm となる(EU/RAR 2008)。

149 ・雌雄の F344 ラット(各 50 匹/群)にクロロホルム 0、10、30、90 ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/
150 週、104 週吸入ばく露した試験では、10ppm 以上の投与群の雌雄に鼻腔内骨肥厚、嗅上皮の
151 萎縮・化生が認められた。腎では近位尿細管上皮細胞のカリオメジャーが雄の 30ppm(5/50)と
152 90ppm(32/50)、雌の 30ppm(5/50)と 90ppm(34/50)にみられ、尿細管腔拡張が雄の
153 30ppm(9/50)と 90ppm(27/50)、雌の 30ppm(5/50)と 90ppm(38/50)に認められた。肝臓では雌
154 の 90ppm(5/49)に巣状空胞化が観察された(Yamamoto et al. 2002)。この結果について、
155 NOAEL は腎臓の変化については 10ppm、肝臓については 30ppm、鼻腔については、
156 LOAEL が 10ppm であった(EU/RAR 2008)。

157 ・雌の B6C3F1 マウス(5 匹/群)に、クロロホルム 0、
158 1、3、10、30、100、300ppm を 6 時間/日、7 日間吸入ばく露した試験では、3ppm 以上の投与
159 群で肝臓の相対重量増加が認められ、100ppm 以上の投与群では肝細胞の重度の空胞変性
160 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 LI は 10ppm 投与群で
161 わずかに増加し、100ppm 以上の投与群では 30 倍以上に増加した。腎臓は、300ppm 投与群
162 で近位尿細管の約半分が再生上皮に置換され、その LI は 8 倍に増加した。著者は NOAEL
163 は肝障害(肝細胞壊死と空胞変性)については 10ppm、腎障害(近位尿細管の再生上皮置換)
164 については 100 ppm と報告している(Larson et al. 1996)。

165 ・雌雄の B6C3F1 マウスにクロロホルム 0、0.3、2、10、30、90 ppm を 6 時間/日、7 日/週で 4 日、
166 3、6、13 週間吸入ばく露した試験では、13 週ばく露の時点で雄の腎では 10ppm から、雌の肝
167 では 30ppm から LI の増加がみられた(Larson et al. 1996)。

168 ・雌雄の BDF1 マウス(各 10 匹ずつ)にクロロホルム 0、500、1000、2000、4000、8000ppm を 6
169 時間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく露した試験では、雌マウスは 500ppm で生存したが、
170 1000ppm はばく露 4 日後から死亡がみられ、2000ppm 以上はすべて死亡した。雄マウスは、
171 500ppm の 1 匹と 1000ppm の 1 匹の計 2 匹のみ生存した。死因は、雄は近位尿細管の壊死、
172 雌は肝小葉壊死であった。500ppm、1000ppm 群の生存雄マウスには近位尿細管の壊死と好
173 塩基性変化、肝細胞の軽度の腫脹と空胞形成、および嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生がみら
174 れた。500ppm、1000ppm 群の生存雌マウスには肝臓の中心領域の壊死と空胞形成、嗅・呼吸
175 上皮の変性、壊死と配列不整がみられたが、腎臓に変化はなかった(Kasai et al. 2002)。

176 ・雌雄 BDF1 マウスにクロロホルム 0、1(雄のみ)、5、30、90ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、
177 13 週間吸入ばく露した試験では、肝臓については、雌の 90ppm 以上の群で、LI の有意な上
178 昇と、小葉中心性の肝細胞変性及び空胞化が認められた。腎臓については、雄の 30ppm 以
上の群で用量に依存した LI の増加を認めた(Templin et al. 1998)。

179 ・雌雄の BDF1 マウス(各 10 匹/群)にクロロホルム 0、12、25、50、100、200 ppm の濃度で 6
180 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験では、腎臓と肝臓に特徴的な変化が認められ
181 た。雄には 12ppm 以上で腎尿細管壊死(12ppm(7/10)、100ppm(9/10)、25・50・
182 200ppm(10/10))、変性(100ppm(8/10)、25ppm(9/10)、50・200ppm(10/10))が有意に増加した。
183 肝臓には、雄で肝細胞腫脹(200ppm(10/10))、雌で肝細胞異型(100・200ppm(10/10))が有意
184 に増加した。鼻腔障害も雌雄の 12 ppm 以上で観察された(Kasai et al. 2002)。EU RAR は本
185 試験での腎、鼻腔の LOAEL は 12ppm としている(EU/RAR 2008)。
186 ・雌雄の BDF1 マウス(各 50 匹/群)にクロロホルム 0、5、30、90ppm を 6 時間/日、5 日/週、104
187 週間吸入ばく露した試験では、各群の生存率に差は見られなかったが、30ppm 以上の雄で
188 腎近位尿細管上皮細胞のカリオメガリー(30ppm(43/50)、90ppm(42/48))及び異型尿細管過形
189 成(30ppm(11/50)、90ppm(14/48))、90 ppm 投与群の雄(24/48)、雌(6/50)で肝細胞脂肪化が観
190 察された。また、5 ppm 以上の投与群で雌雄に鼻腔内骨肥厚、雌で嗅上皮の萎縮、化生がみ
191 られた。この結果について、EU RAR では NOAEL は腎臓の変化については 5ppm、肝臓に
192 ついては 30ppm、鼻腔については、LOAEL が 5ppm としている(EU/RAR 2008)。なお、げっ
193 歯類の鼻腔への影響については、これをヒトに適用する積極的な根拠に乏しいと判断される
194 (産衛 2005)。

195

196 経口投与

197 ・雌 F344 ラットにコーン油を溶媒としてクロロホルム 0、34、100、200、400mg/kg 体重/日を 4
198 日間又は 5 日/週で 3 週間強制経口投与した試験では、肝臓に軽度の小葉中心性の変性が
199 認められ、100mg/kg 以上で用量依存性に肝細胞の LI の増加が認められた。腎臓については、
200 200 または 400mg/kg を 4 日間または 3 週間の投与で腎皮質の近位尿細管の変性・壊死がみ
201 とめられた。4 日間投与では用量依存性、3 週間では 200mg/kg をピークとする腎臓の LI の増
202 加が認められた。嗅上皮や鼻腔については、4 日間投与で 34mg/kg、13 週間投与で
203 100mg/kg から LI の上昇が認められた。そのため、EU RAR では肝、腎では NOAEL34mg/kg、
204 鼻腔は LOAEL34mg/kg としている(EU/RAR 2008)。

205 ・雌雄の B6C3F1 マウスにクロロホルム 60、130、270mg/kg 体重/日を 90 日間、コーン油あるい
206 は 2% Emulphor を媒体として強制経口投与した試験で、コーン油での 60mg/kg 以上で雌雄
207 に肝重量の増加、肝細胞の空胞形成および脂質の蓄積がみられた(Bull et al. 1986)。

208 ・雌雄の CD-1 マウスにクロロホルム 0、50、125、250 mg/kg 体重/日を 90 日間強制経口投与し
209 た試験で、50 mg/kg 以上で、肝重量の増加および肝ミクロソーム活性の上昇がみられ、病理
210 組織学的には肝臓に肝細胞変性や限局性リンパ球集簇、腎臓に炎症細胞の集簇などがみ
211 られた。本試験の結果における LOAEL は 50mg/kg となる(Munson et al. 1982)。

212 ・雌雄のビーグル犬に練り歯磨き基材に含ませたクロロホルム 0、15、30 mg/kg 体重/日を 6 日
213 /週、7.5 年間ゼラチンカプセルで強制経口投与した試験で、血中のアラニンアミノトランスフェ
214 ラーゼ(ALT)活性は、15mg/kg 群では、対照群の 30~50% 上昇し、130~364 週では有意差が
215 見られた。30 mg/kg 群の ALT 活性は対照群の約 2 倍まで上昇し、6 週間の投与期間中、常に
216 有意差が認められた。また、肝臓の脂肪のう胞が全群で認められたが、15、30 mg/kg 投与群

217 　　ではより大きく多数であった。中等度～重度の脂肪のう胞の頻度は、対照群:1/27 例、15
218 mg/kg 投与群:9/15 例、30 mg/kg 投与群:13/15 例であった。血清 ALT の増加、肝臓脂肪のう
219 胞の増加をもとに、本試験の LOAEL は 15 mg/kg となる(EU/RAR 2008) (Heywood et al.
220 1979)。

221
222

223 　　オ 生殖毒性

224 　　吸入ばく露

225 　　・雄の C57BL/C3H マウスに 400、800ppm のクロロホルムを 4 時間/日、5 日間吸入ばく露した
226 試験で、精子形態異常がばく露群で有意に増加し、対照群の 1.42%に対し、400ppm で
227 2.76%、800ppm 群で 3.48%を示した。EU RAR では、この結果から受胎能力に関する吸入ば
228 く露の LOAEL を 400ppm としている(EU/RAR 2008)。

229 　　・妊娠 6～15 日の SD ラットに、クロロホルム 0、30、100、300ppm を 7 時間/日吸入ばく露した
230 試験で、妊娠 21 日に胎児の生存率、成長、形態学的外観について検査した。母体では、体
231 重増加抑制や摂餌量低下が 30ppm 群からみられた。胎児では、体重と頭殿長の減少、無尾
232 または鎖肛の出現頻度の増加、骨化遅延、波状肋骨、肋骨欠損と皮下浮腫の増加が 30ppm
233 以上の投与群で散見された。EU RAR では、母体の体重増加抑制と、胎児の骨格異常を合わ
234 せて LOAEL を 30ppm としている(Schwetz et al. 1974) (EU/RAR 2008)。

235 　　・妊娠 6～15 日の Wistar ラットに、クロロホルム 0、3、10、30、100、300ppm を 7 時間/日吸入
236 ばく露した試験で、母体の体重増加の抑制が 10ppm から認められた。胎児では、30ppm から
237 体重と頭殿長の減少が認められ、3ppm にも尾椎の骨化数の減少や胸骨分節の骨化低下が
238 認められた。US EPA(2001) では、胎児の体重減少と頭殿長の減少の結果に基づき、吸入ば
239 く露の児の発生毒性に関する NOAEL を 10ppm としている(Baeder et al. 1988, Baeder et al.
240 1991) (EU/RAR 2008)。

241

242 　　経口投与/経皮投与/その他の経路等

243 　　・CD-1 マウス(投与群; 雌雄各 20 匹/群、対照群; 雌雄各 40 匹/群)に、クロロホルム 6.6、16、
244 41mg/kg 体重/日、7 日/週、18 週間強制経口投与し、NTP の連続繁殖試験を行った。その結
245 果、F0 雌雄の生殖パラメータ(受胎率、同居動物あたりの出産雌数、同腹児数、生存児の割
246 合、雄児の割合、あるいは出生児体重など)に投与群と対照群に有意な差はなかった。また、
247 対照及び 41 mg/kg 群の F1 マウス(雌雄各 20 匹/群)に、親動物と同じ投与量のクロロホルム
248 を生後 22 日から F2 の出生後まで投与した結果、F1 の生殖能力に悪影響を及ぼさなかった。
249 しかし、41 mg/kg 群では、F1 の全ての雌で肝臓への影響(肝臓重量の増加と小葉中心性の
250 肝細胞の軽度から中等度の変性)、F1 の雄で精巣への影響(精巣上体重量の増加と精巣上
251 体尾部における管上皮の僅かな空胞変性)がみられたと報告している(Chapin et al. 1997)
252 (IRIS 2001)。雌雄の・雌雄のビーグル犬(8 匹/群)に 15、30mg/kg 体重/日を 6 日/週、7.5 年間
253 強制経口投与した試験では、肝臓、脳、腎臓、睪丸、前立腺、卵巣および子宮に影響は認め
254 られなかった(Heywood et al. 1979)。

255 ・妊娠 6～15 日の SD ラットに、クロロホルム 0、20、50、126 mg/kg 体重/日を強制経口投与し
256 た試験で、50mg/kg 以上のばく露群の母体に体重増加抑制が認められ、摂餌量減少はすべ
257 てのばく露群で認められた。126mg/kg 投与群は着床数の増加と胎児の体重減少が認められ
258 た(Thompson et al. 1974)。

259 ・妊娠 6～15 日の SD ラット(25 匹/群)に、クロロホルム 0、100、200、400 mg/kg 体重 /日を強
260 制経口投与した試験で、すべての投与群で母体の体重増加抑制及び肝臓重量の増加、ヘモ
261 グロビンとヘマトクリットの低下が認められた。胎児では、400mg/kg 投与群で体重減少、小型
262 児出現率の増加、胸骨分節の異常の増加が認められた(Ruddick et al. 1983)。

263 ・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
264 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。
265 胎児では、20、50mg/kg の投与群で体重の減少が認められ、20、35mg/kg の投与群で頭蓋骨
266 の骨化遅延の有意な増加が認められた。以上の結果より、EU RAR では経口投与の児に対
267 する毒性の LOAEL を 20mg/kg としている(Thompson et al. 1974) (EU/RAR 2008)。

268

269 カ. 遺伝毒性

270 *In vitro* においてクロロホルムは、*Salmonella typhimurium* や *Escherichia coli* を用いた復帰
271 突然変異試験で、代謝活性化の有無にかかわらず、ほとんどが陰性であった。弱陽性が
272 *Salmonella typhimurium* TA1535 において認められたが(Pegram et al. 1997)、19,200、
273 25,600ppm という濃度は、226、320mg/plate に相当し、国際的ガイドラインでの限度 5mg/plate
274 を大幅に超えている。また、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験及び不定期 DNA 合
275 成試験においても陰性であった。

276 *In vivo* の試験では、染色体異常試験(Fujie et al. 1990)で、クロロホルム1.2、11.9、119.4
277 mg/kg体重を腹腔内投与し、12時間後の染色体異常を有する細胞の発生率は、用量依存的
278 に有意に増加した。また、クロロホルム1.2、11.9、119.4 mg/kg 体重/日を24時間おきに5日強
279 制経口投与後、18時間後の分裂中期変異細胞数の発生率と細胞あたり変異数は、用量依存
280 的に有意に増加し、119.4 mg/kg群(6%)は対照群(1%)の6倍であった。一方、雌雄のCD1マ
281 ウスにクロロホルム0,22、44、89mg/kg体重/日を24時間おきに2日腹腔内投与(Tsuchimoto et
282 al. 1981)し、2回目投与の6時間後の骨髓細胞中の小核を有する多染性赤血球数の発生率は、
283 全投与群に、有意差は認められなかった。雌のB6C3F1 lacI トランスジェニックマウスに、クロ
284 ロホルム0,10、30、90 ppmを6時間/日、毎日吸入ばく露した試験(Butterworth et al. 1998)では、
285 全投与群で肝細胞のlac 突然変異体頻度に、有意差は認められなかった。

286 これらの試験において、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
287 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で
288 はとは考えられず、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
289 障害性はないと結論されている(CICAD 2004, MAK 2011, 産衛 2005)。

290

表1. 遺伝毒性評価結果

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538(±S9)(Van Abbe et al. 1982)	-
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537(±S9) (ガスばく露) (Araki et al. 2004)	-
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538(±S9)(Gocke et al. 1981)	-
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535(ラットグルタチオン S-トランスフェラーゼ T1-1 遺伝子導入株) (-S9)19,200, 25,600 ppm (Pegram et al. 1997)	(+)
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA100(±S9)(Le Curieux et al. 1995)	-
		<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2uvrA-p(±S9)(Kirkland et al. 1981)	-
	染色体異常試験	ヒトリンパ球(+S9)(Kirkland et al. 1981)	-
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球(+S9)(Kirkland et al. 1981)	-
	不定期DNA合成試験	ヒト初代肝細胞(Butterworth et al. 1989)	-
		雌 B6C3F1 マウス肝細胞(Larson et al. 1994a)	-
In vivo	染色体異常試験	Long-Evans ラット骨髓細胞、腹腔内と強制経口投与(Fujie et al. 1990)	+
	小核試験	IC マウス骨髓細胞、腹腔内投与(Tsuchimoto et al. 1981)	-
	トランスジェニック動物遺伝子突然変異試験	雌 B6C3F1lac トランスジェニックマウス肝臓:lac 突然変異体頻度(Butterworth et al. 1998)	-

292 - :陰性 + :陽性 (+) :弱陽性(EU/RAR 2008, NITE 2008)より

293

294 キ 発がん性

295 吸入ばく露

296 雌雄の BDF1 マウスと F344 ラットにクロロホルム 0, 5(マウス)、10(ラット)、30, 90 ppm を 6
 297 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入ばく露した試験で、雄マウスの 30ppm(7/50)と 90ppm 群
 298 (12/48)で腎細胞腺腫・がんの発生数の合計が有意に増加、90ppm 群(11/48)の腎がん発生数
 299 が有意に増加した。しかし、雌マウスと雌雄ラットでは有意な関連は認められなかった。また、
 300 マウスの 5 ppm 以上の群で、雌雄に鼻腔内骨肥厚、雌で嗅上皮の萎縮、化生がみられた
 301 (Yamamoto et al. 2002)。従って、EURAR はマウスの腎細胞線腫・がん発生の NOAEL は、
 302 5ppm としている(EU/RAR 2008)。

303

304

305

306

307

308

309 表 2. クロロホルムの 104 週間吸入ばく露マウス及びラットにおける腫瘍発生率

310 (A)マウス

	雄					雌				
	対照	5ppm	30ppm	90ppm	Peto	対照	5ppm	30ppm	90ppm	Peto
試験動物数	50	50	50	48		50	49	50	48	
肝臓										
肝細胞腺腫	5	7	6	8		1	1	4	3	
肝細胞がん	10	0**	7	10	↑	1	1	0	3	↑
肝細胞腺腫+がん	14	7	12	17	↑	2	2	4	6	↑↑
肝血管腫	0	0	1	0		0	0	0	0	
肝血管肉腫	3	0	2	1		2	0	0	1	
組織球性肉腫	2	0	0	0		0	0	1	0	
腎臓										
腎細胞腺腫	0	0	3	1		0	0	0	0	
腎細胞がん	0	1	4	11**	↑↑	0	0	0	0	
腎細胞腺腫+がん	0	1	7*	12**	↑↑	0	0	0	0	

311

312

313

314 (B)ラット

	雄					雌				
	対照	5ppm	30ppm	90ppm	Peto	対照	5ppm	30ppm	90ppm	Peto
試験動物数	50	50	50	50		50	50	50	49	
肝臓										
肝細胞腺腫	0	0	0	0		1	0	2	1	
腎臓										
腎細胞腺腫	0	0	0	0		0	0	0	1	
下垂体										
腺腫	22	23	21	17		24	20	18	11*	

315 *: P < 0.05, **: P < 0.01 (Fisher Exact Test) ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01 (Peto's Test)

316

317 経口投与/経皮投与/その他の経路等

318 ・雌雄の Osborne-Mendel ラットと B6C3F1 マウスにコーン油を溶媒としてクロロホルムを、ラット
 319 は雄 0、90、180mg/kg 体重/日、雌 100、200mg/kg 体重/日、マウスは雄 0、138、277mg/kg
 320 体重/日、雌 238、477mg/kg 体重/日で 5 日/週、78 週間強制経口投与した試験で、雄ラット
 321 の 180 mg/kg 投与群で、腎臓上皮腫瘍の有意な増加が認められた。マウスでは、雌雄の全投
 322 与群で肝細胞がんの有意な増加が認められた(雄 138 mg/kg(18/50)、277 mg/kg (44/45)、雌
 323 238 mg/kg (36/45)、477 mg/kg (39/41))。腎腫瘍の NOAEL は 90mg/kg、肝細胞がんの

324 LOAEL は 138mg/kg とされた(NCI (National Cancer Institute) 1976)。
325 ・3 つの実験系において、数種のマウス系統に、クロロホルムを歯磨き粉または落花生油を基
326 剤とし、0、17、60mg/kg 体重/日を 6 日/週、80 週間強制経口投与した試験で、雄 ICI マウスの
327 60mg/kg 投与群で腎尿細管腫瘍(腺腫とがん)の発生(8/38)に有意な増加が認められた。また、
328 CBA と CF/1 マウスでも投与群で中等度から高度な腎障害の発症増加との関連が認められた
329 (Roe et al. 1979)。EU RAR では NOAEL を 17mg/kg としている(EU/RAR 2008)。
330 ・雌雄の Osborne-Mendel ラットと雌の B6C3F1 マウスを用いて、ラットには 0、19、38、81、
331 160mg/kg 体重/日、マウスには 0、34、65、130、263mg/kg 体重/日相当のクロロホルムの飲水
332 投与を 104 週行った試験で、雄ラットに腎腫瘍(尿細管腺腫と腺がん)の有意な用量依存的発
333 生増加が認められた。一方、雌マウスには肝細胞がんとの有意な関連は認められなかった
334 (Jorgenson et al. 1985)。さらに、この試験で、ラットの腎組織に関して、クロロホルムによる細胞
335 毒性と細胞交替(cell turnover)への影響を組織学的に再評価した結果、160mg/kg 投与群の
336 全数と 81mg/kg 投与群の半数に、腎皮質の近位尿細管曲部に、慢性の細胞毒性を示す軽度
337 から中等度の変化を認め、ラット腎臓におけるクロロホルムによる発がんプロセスには、持続し
338 た細胞毒性と慢性的な再生性過形成が含まれるとした(Hard et al. 2000)。
339 ・雄 F344 ラットに 0、25、50、100ppm を 5 時間/日、5 日/週、104 週間吸入ばく露し、同時
340 にクロロホルム 1,000ppm を飲料水に混じて 104 週投与した試験で、混合ばく露(推算で
341 135mg/kg 体重/日(吸入 78mg/kg 体重/日+飲水 57mg/kg 体重/日))群に、腎細胞腺腫・がんの
342 発生と、非定型腎尿細管過形成の有意な増加が認められたが、吸入あるいは経口の単独ば
343 く露ではみられなかったことから、発がん性と慢性毒性について混合ばく露の相乗的な影響
344 が明らかとなった(Nagano et al. 2006)。

345

346 ク 神経毒性

347 ・中枢神経の機能低下が急性吸入毒性の主な症状であり、430 ppm に 4 時間吸入ばく露した
348 ラットで明らかな(significant)半麻酔状態が認められた(CICAD 2004, Frantik et al. 1998)。
349 ・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
350 状がみられた(NITE 2008)。

351

352 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

353 ア 急性毒性

354 ・33 才の白人女性で自殺企図にて 0.5ml 注射後翌朝カップ半分摂取。初期に肝障害が生じ
355 たが回復。血漿クロロホルム濃度は急速に低下した(Rao et al. 1993)。
356 ・19 才の黒人男性が自殺企図で 75ml 摂取し、意識不明で病院に搬送された。入院時の血清
357 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、
358 ALT 583 IU/L、ビリルビン 16.3 mg/dL に達したが回復(Dell'Aglio et al. 2010)。
359 ・IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health)として、500 ppm が勧告されてい
360 る(NIOSH 2011)。

361

362 イ 刺激性及び腐食性
363 ヒトでの事例等の記載なし(EU/RAR 2008) (MAK 2002)
364
365 ウ 感作性
366 ヒトでの事例等の記載なし(EU/RAR 2008) (MAK 2002)
367
368 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
369 ・クロロホルム濃度 22-71ppm に 10-24 ヶ月間、77-237ppm に 3-10 年間の職業性ばく露を受け
370 た女性労働者で、消化器症状(悪心、口渇、胃の膨満感)が発生した(Challen et al. 1958)。
371 ・クロロホルム 2-205ppm にばく露した作業員で、中毒性肝炎(肝腫大と、AST、ALT および高
372 グロブリン血症が認められた(Bomski et al. 1967)。
373 ・クロロホルム約 400ppm に 5 ヶ月間ばく露された労働者で、中毒性肝炎、黄疸、悪心、嘔吐等
374 の症状が発生したが、熱は出なかった。クロロホルムの血中濃度は 1 ~ 2.9 mg/L であった
375 (Phoon et al. 1983) (EU/RAR 2008)。また、他の会社で、約 14.4 ~ 50.4ppm に 4 ヶ月間ばく露さ
376 れ、黄疸が生じて急性肝炎と診断されたが、B 型肝炎感染は否定された(Phoon et al. 1983)
377 (MAK 2002)。
378
379 オ 生殖毒性
380 クロロホルムは水道水の消毒の副産物であるため、多くのヒトでの報告はクロロホルムを含む、
381 トリハロメタンとの関連を観察している。
382
383 ・アイオワ州の白人住民で 1989 ~ 1990 年の出生証明に基づき、子供の低出生体重、早産、
384 子宮内成長遅延と、母親の住所での水道のクロロホルム濃度 10 μ g/L 以上との関係について
385 検討したところ、子宮内の成長遅延において、他の要因を補正しても、オッズ比 1.8(95%信頼
386 区間 1.1 ~ 2.9)と有意な関連が見られた(Kramer et al. 1992)。
387 ・カナダのノバスコシア州での 1988 ~ 1995 年の出生における死産と、住所の水道水中のトリ
388 ハロメタンやクロロホルム濃度との関連について検討したところ、クロロホルム 50 μ g/L 未満群
389 に比べ、100 μ g/L 以上群のオッズ比(95%信頼区間)は、1.56(1.04 ~ 2.34)で有意に上昇して
390 おり、さらに窒息に関する死産では、オッズ比 3.15(1.64 ~ 6.03)であった(King et al. 2000)。ま
391 た、同じコホートで出生異常に関して評価したところ、水道水中クロロホルム濃度 50 μ g/L 未
392 満群に比べ、75-99 μ g/L 群の染色体異常の相対リスク(95%信頼区間)は、1.9 (1.1 ~ 3.3)と有
393 意であった(Dodds et al. 2001)。
394 ・マサチューセッツ州の 1995 ~ 1998 年(n=196,000)の出生証明に基づき、妊娠第 3 期に居住
395 した水道水中のクロロホルム濃度と、出生体重、在胎期間、胎児発育遅延、早産について評
396 価したところ、出生体重については、0 ~ 20 μ g/L に対し、21 ~ 40 μ g/L、41 ~ 60 μ g/L、61 ~
397 80 μ g/L、81 ~ 163 μ g/L の群で減少しており、クロロホルム濃度が増える程、単調に減少してい
398 た。さらに、クロロホルム濃度が多いほど、妊娠期間増加と早産のリスク低下に有意に関連し
399 ていた(Wright et al.,2004)。

400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437

カ 遺伝毒性

・ヒトでの事例等の記載なし(EU/RAR 2008)

キ 発がん性

生殖毒性と同様に、クロロホルムの個人ばく露とがん発症に関するヒトの報告はみあたらず、多くのヒトでの発がん性の報告は塩素消毒した水の利用との関連を観察している。

・25才以上の男性住民 14553人と女性住民 16227人において、塩素処理した表層水を利用している群と、消毒していない井戸水を利用している群間で、他の要因を補正して、がん発症率を比較した。塩素処理した表層水利用群の死亡リスク比(95%信頼区間)が有意に増加していたのは、乳がん(RR, 2.7; 95% CI, 1.2-4.9)のみであった(Wilkins et al. 1981)。

・10件の報告に基づくメタ解析の結果では、塩素処理した表層水の利用群で有意に上昇していたリスク比(95%信頼区間)は、膀胱がんで 1.21 (95% CI: 1.09 ~ 1.34)、直腸がんで 1.38 (95% CI: 1.01 ~ 1.87)であった(Morris et al. 1992)。

・コロラドでの飲料水の消毒方法と膀胱がんに関する症例対照研究では、塩素処理した表層水の利用は有意に膀胱がんのリスクと関連があり、利用無しの群に対する30年以上利用群のオッズ比(95%信頼区間)は 1.8 (1.1 ~ 2.9)であった(McGeehin et al. 1993)。

・カナダ・オンタリオ州の住民において、膀胱がんと塩素処理の副産物へのばく露に関する症例対照研究が実施されている。他の要因を補正した、10年未満の塩素処理した表層水利用群に対する30年以上利用群の膀胱がんのオッズ比(95%信頼区間)は、1.41(1.10 ~ 1.81)であり、推算トリハロメタン濃度 ≥ 50 $\mu\text{g/L}$ の水を30年以上利用群のオッズ比(95%信頼区間)は、1.63 (1.08 ~ 2.46)であった(King et al. 1996)。

・アイオワ州で、水の利用情報が得られた 28,237名の女性を対象に行われたがんの罹患率に関する追跡調査では、地下水由来の市水を利用している群に対し、表層水由来の市水を利用している群では、結腸がん、乳がん、全がんの罹患率が有意に高かった。最終飲用水のクロロホルム濃度を4グループ(<LD(検出限界)、1~2 $\mu\text{g/L}$ 、3~13 $\mu\text{g/L}$ 、14-287 $\mu\text{g/L}$)に分けて検討したところ、結腸がん、全がんは用量依存的に罹患率が増加しており、そのほかメラノーマでも14-287 $\mu\text{g/L}$ 群で<LD群より有意に罹患率が高かった(Doyle et al. 1997)。

発がんの定量的リスク評価

US EPA IRIS(2001)は、吸入 Unit Risk を $2.3 \times 10^{-5}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と報告している。

(腫瘍タイプは肝細胞がん、実験動物はマウス、曝露は経口強制摂取)

California EPA(2001)は、Unit Risk を $5.3 \times 10^{-6}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ と報告している。

発がん性分類

IARC: 2B (IARC 1999)

分類根拠: クロロホルムの発がん性に関するヒトでの信頼できるデータはみあたらないが、動物実験では、マウス、ラットでの腎尿細管の腫瘍や、肝細胞腫瘍が認められて

438 おり、実験動物ではクロロホルムの発がん性を示す多くの証拠が得られている。
439 ACGIH: A3 (ACGIH 2013)
440 分類根拠: ラットで腎腫瘍、マウスで腎腫瘍、肝細胞がんの有意な増加が認められているが、
441 ヒトでの発がん性については、十分な根拠は得られていない。
442
443 産衛学会: 2B (産衛 2005)
444 DFG: 4 (MAK 2002)
445 EU CLP: 2 (EU CLP)
446 NTP RoC13th:R(ヒト発がん物質であると合理的に予想される) (NTP 2011)
447

448 ク 神経毒性

449 クロロホルムは歴史的には、麻酔薬として 2500 ~ 10,000ppm の濃度で使用されてきた(産衛
450 2005)。20 世紀初頭に実施された、ヒトにおける吸入ばく露試験(Lehmann et al. 1910, NRC
451 2012)では、クロロホルム 920ppm で 3 分吸入すると、回転性めまいと浮動性めまいが生じ、
452 680ppm で 30 分吸入すると、やや強い臭気が感知された。1,400ppm で 30 分ばく露すると、
453 頭のふらつき、めまい感、倦怠感や頭痛が生じ、3,000ppm では、吐き気と心拍の亢進
454 (pounding)が生じた。4,300-5,100ppm を 20 分、もしくは 7,200ppm を 15 分曝露すると、軽度中
455 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
456 た、ヒトにおける吸入ばく露試験(Lehmann et al. 1943)では、クロロホルム 389ppm を 30 分吸入
457 すると、特に症状なく耐えられるが、1,030ppm を吸入すると、浮動性めまい、頭蓋内圧亢進、
458 吐き気が 7 分以内に生じ、頭痛は 2 時間以上続いた。
459 19 才の黒人男性が自殺企図で 75ml 摂取し、意識不明で病院に搬送された(Dell'Aglio et al.
460 2010)。
461 調査した範囲内では、慢性の神経毒性に関する報告は得られていない。
462

463 (3) 許容濃度の設定

464 ACGIH: TLV-TWA : 10ppm (49 mg/m³) (1978 年設定) (ACGIH 2013)
465 勧告根拠: 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(Torkelson
466 et al. 1976)で、25 ~ 30ppm では臓器の毒性は生じなかったが、50ppm では、腎障
467 害と肝障害が生じ始めた。10ppm はこの臓器障害が出始める 50ppm の 1/5 の値で
468 ある(ACGIH 2013)。
469

470 日本産業衛生学会: 3ppm (14.7 mg/m³) (2005 年提案)、皮 (産衛 2005)

471 提案理由: げっ歯類の吸入毒性試験における肝臓または腎臓の非腫瘍性病変を予防すべき
472 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
473 を標的臓器とした場合、無毒性量がマウス(雌雄)、ラット(雌)ともに 30 ppm(脂肪
474 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
475 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

476 として、種差をふまえて 3ppm とした(産衛 2005)。
477 DFG MAK: 0.5ppm (2.5 mg/m³)、H、妊娠リスクグループ C (1999 年設定) (MAK 2002)
478 NIOSH: REL: Ca、STEL 2 ppm (9.78 mg/m³) [60-minute] (NIOSH 2011)
479 OSHA PEL: CEILING 50 ppm (240 mg/m³) (NIOSH 2011)
480 UK: 8h TWA : 2ppm (9.9 mg/m³) Sk (UK/HSE 2011)

481
482
483

引用文献

- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2013 TLVs and BELs with 7'th Edition Documentation CD-ROM
- (Araki et al. 2004) Araki A, Kamigaito N, Sasaki T, Matsushima T. Mutagenicity of carbon tetrachloride and chloroform in Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and Escherichia coli WP2uvrA/pKM101 and WP2/pKM101, using a gas exposure method. Environ Mol Mutagen 2004; 43: 128-33.
- (Baeder et al. 1988) Baeder C, Hoffman T: Initial submission: inhalation embryotoxicity study of chloroform in Wistar rats (final report) with attachment and cover letter dated 2/21/92. Pharma Res Toxicol Pathol Conducted for Occidental Chem Corp. U.S. EPA/OTS Public Files, Document Number: 88-920001208 (1988)
- (Baeder et al. 1991) Baeder C, Hoffman T: Initial submission--chloroform: supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats (final report) with attachments and cover letter dated 12/24/91. Study Title: Chloroform: Supplementary Inhalation Embryotoxicity Study in Wistar Rats. September 12, 1991. Performed by Hoechst Aktiengesellschaft, Germany, Sponsored by Hoechst AG and Dow Europe SA. Report No. 91.0902. U.S. EPA/OTS Doc #8-920000566(NTIS/OTS0535017) (1991)
- (Bogen et al. 1992) Bogen et al. Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. Fundam Appl Toxicol 1992; 18: 30-9.
- (Bomski et al. 1967) Bomski H, Sobolewska A, Strakowski A. Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers. Int Arch Arbeitsmed 1967; 24: 127-34.
- (Bowman et al. 1978) Bowman FJ, Borzelleca JF, Munson AE. The toxicity of some halomethanes in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 44: 213-5.
- (Bull et al. 1986) Bull RJ, Brown JM, Meierhenry EA, Jorgenson TA, Robinson M, Stober JA. Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. Environ Health Perspect

- 1986; 69: 49-58.
- (Butterworth et al. 1989) Butterworth BE, Smith-Oliver T, Earle L, Loury DJ, White RD, Doolittle DJ, Working PK, Cattley RC, Jirtle R, Michalopoulos G, et al. Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Res* 1989; 49: 1075-84.
 - (Butterworth et al. 1998) Butterworth BE, Templin MV, Constan AA, Sprankle CS, Wong BA, Pluta LJ, Everitt JI, Recio L. Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lacI transgenic B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen* 1998; 31: 248-56.
 - (CalEPA 2001) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values"
 - (Challen et al. 1958) Challen PJ, Bedford J, Hickish DE. Chronic chloroform intoxication. *Br J Ind Med* 1958; 15: 243-9.
 - (Chapin et al. 1997) Chapin R, Gulati D, Hope E, Mounce R, Russell S, Poonacha K. Reproductive toxicology. Chloroform. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 1: 285-6.
 - (Chu et al. 1980) Chu I, Secours V, Marino I, Villeneuve DC. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 351-3.
 - (Chu et al. 1982) Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Becking GC, Valli VE. Toxicity of trihalomethanes: I. The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. *J Environ Sci Health B* 1982; 17: 205-24.
 - (Corley et al. 2000) Corley RA, Gordon SM, Wallace LA. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature-dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures. *Toxicol Sci* 2000; 53: 13-23.
 - (Dell'Aglio et al. 2010) Dell'Aglio DM, Sutter ME, Schwartz MD, Koch DD, Algren DA, Morgan BW. Acute chloroform ingestion successfully treated with intravenously administered N-acetylcysteine. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2010; 6: 143-6.
 - (Dick et al. 1995) Dick D, Ng KM, Sauder DN, Chu I. In vitro and in vivo percutaneous absorption of ¹⁴C-chloroform in humans. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 260-5.
 - (Dodds et al. 2001) Dodds L, King WD. Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occup Environ Med* 2001; 58: 443-6.
 - (Doyle et al. 1997) Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH, Folsom AR. 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* 1997; 87: 1168-76.
- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) :List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
 - (EU/RAR 2008) European Commission : European Chemical Substances Information System(ESIS):EU Risk Assessment Report (EU RAR) Chloroform (2008)
 - (Frantík et al. 1998) Frantík E, Vodičková L, Hornychová M, Nosek M. Relative subnarcotic potency of solvents predicted by partition coefficients. *Cent Eur J Occup Environ Med* 1998; 4: 25-35.
 - (Fry et al. 1972) Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972; 196: 98-111.
 - (Fujie et al. 1990) Fujie K, Aoki T, Wada M. Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res* 1990; 242: 111-9.
 - (Gocke et al. 1981) Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109.
 - (Gordon et al. 1998) Gordon SM, Wallace LA, Callahan PJ, Kenny DV, Brinkman MC. Effect of water temperature on dermal exposure to chloroform. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 337-45.
 - (Hard et al. 2000) Hard GC, Boorman GA, Wolf DC. 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. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2000; 53: 237-44.
 - (Heywood et al. 1979) Heywood R, Sortwell RJ, Noel PR, Street AE, Prentice DE, Roe FJ, Wadsworth PF, Worden AN, Van Abbe NJ. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J Environ Pathol Toxicol* 1979; 2: 835-51.
 - (IARC 1999) International Agency for Research on Cancer (IARC) :IARC Monographs Vol. 73 Chloroform (1999)
 - (ICSC 2000) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) :ICSC カード (International Chemical Safety Cards) ICSC:0027 Chloroform (2000)
 - (IRIS 2001) IRIS: Chloroform (CASRN 67-66-3) (2001)
 - (Jones et al. 1958) Jones WM, Margolis G, Stephen CR. Hepatotoxicity of inhalation anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1958; 19: 715-23.
 - (Jorgenson et al.) Jorgenson TA, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson M.

- 1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* 1985; 5: 760-9.
- (Kasai et al. 2002) Kasai T, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T, Kawamoto T. Acute and subchronic Inhalation toxicity of chloroform in rats and mice. *J Occup Health* 2002; 44: 193-202.
 - (King et al. 1996) King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer causes & control : CCC* 1996; 7: 596-604.
 - (King et al. 2000) King WD, Dodds L, Allen AC. Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 883-6.
 - (Kirkland et al. 1981) Kirkland DJ, Smith KL, Van Abbe NJ. Failure of chloroform to induce chromosome damage or sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes and failure to induce reversion in *Escherichia coli*. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19: 651-6.
 - (Kramer et al. 1992) Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, Hanson JW. The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 1992; 3: 407-13.
 - (Land et al. 1979) Land PC, Owen EL, Linde HW. Mouse sperm morphology following exposure to anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 1979; 51.
 - (Land et al. 1981) Land PC, Owen EL, Linde HW. Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 1981; 54: 53-6.
 - (Larson et al. 1993) Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 20: 302-15.
 - (Larson et al. 1994a) Larson JL, Sprankle CS, Butterworth BE. Lack of chloroform-induced DNA repair in vitro and in vivo in hepatocytes of female B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen* 1994a; 23: 132-6.
 - (Larson et al. 1994b) Larson JL, Wolf DC, Morgan KT, Mery S, Butterworth BE. The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994b; 22: 431-46.
 - (Larson et al. 1995) Larson JL, Wolf DC, Mery S, Morgan KT, Butterworth BE. Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial*

Biological Research Association 1995; 33: 443-56.

- (Larson et al. 1996) Larson JL, Templin MV, Wolf DC, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, Conolly RB, Butterworth BE. A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology* 1996; 30: 118-37.
- (Le Curieux et al. 1995) Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, Marzin D. Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis* 1995; 10: 333-41.
- (Lehmann et al. 1943) Lehmann KB, Flury F. Chloroform (trichloromethanes). *Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents*, Baltimore, MD. (1943): 138-145.
- (Levesque et al. 1994) Levesque B, Ayotte P, LeBlanc A, Dewailly E, Prud'Homme D, Lavoie R, Allaire S, Levallois P. Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1082-7.
- (MAK 2002) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会): The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Chloroform, 2002
- (McGeehin et al. 1993) McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ. Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 492-501.
- (Mery et al. 1994) Mery S, Larson JL, Butterworth BE, Wolf DC, Harden R, Morgan KT. Nasal toxicity of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice following a 1-week inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 125: 214-27.
- (Miyagawa et al. 1998) Miyagawa M, Katsuta O, Chida T, Toyota N, Tsuchitani M, Yoshikawa K, Fujii O. Occurrence of toxicity and cell proliferation after a single gavage administration of chloroform to male F344 rats. *J Toxicol Sci* 1998; 23: 205-11.
- (Morgan et al. 1970) Morgan A, Black A, Belcher DR. The excretion in breath of some aliphatic halogenated hydrocarbons following administration by inhalation. *Ann Occup Hyg* 1970; 13: 219-33.
- (Morris et al. 1992) Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC, Mosteller F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1992; 82: 955-63.
- (Munson et al. 1982) Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffmann BM, White KL, Jr., Page DG, Barnes DW, Borzelleca JF. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. *Environ Health Perspect*

- 1982; 46: 117-26.
- (Nagano et al. 2006) Nagano K, Kano H, Arito H, Yamamoto S, Matsushima T. Enhancement of renal carcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to chloroform in male rats. *Journal of toxicology and environmental health Part A* 2006; 69: 1827-42.
 - (NRC 2012) National Research Council (NRC). 4 Chloroform. Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals. Vol. 12. 120-170 (2012).
 - (NCI (National Cancer Institute) 1976) NCI (National Cancer Institute). Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. (NIH) 76-1279. NCI Bethesda, MD (1976) NTIS PB-264-018.
 - (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) :NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Acetonitrile, last reviewed April 4, 2011
 - (NITE 2008) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) :有害性評価書 Ver.1.1 No.16 クロロホルム(2008)
 - (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP)
 - (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) :12th Report on Carcinogens (2011)
 - (Pegram et al. 1997) Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144: 183-8.
 - (Phoon et al. 1983) Phoon WH, Goh KT, Lee LT, Tan KT, Kwok SF. Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *The Medical journal of Malaysia* 1983; 38: 31-4.
 - (Rao et al. 1993) Rao KN, Virji MA, Moraca MA, Diven WF, Martin TG, Schneider SM. Role of serum markers for liver function and liver regeneration in the management of chloroform poisoning. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 99-102.
 - (Roe et al. 1979) Roe FJ, Palmer AK, Worden AN, Van Abbe NJ. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *J Environ Pathol Toxicol* 1979; 2: 799-819.
 - (Ruddick et al. 1983) Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, Valli VE. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *Journal of environmental science and health Part B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 1983; 18: 333-49.
 - (Schwetz et al. 1974) Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28: 442-51.
 - (Templin et al. 1982) Templin MV, Jamison KC, Wolf DC, Morgan KT, Butterworth BE.

- 1996a) Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and F-344 rats. *Cancer Lett* 1996a; 104: 71-8.
- (Templin et al. 1996b) Templin MV, Larson JL, Butterworth BE, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, Morgan KT, Wong BA, Wolf DC. A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam Appl Toxicol* 1996b; 32: 109-25.
 - (Templin et al. 1998) Templin MV, Constan AA, Wolf DC, Wong BA, Butterworth BE. Patterns of chloroform-induced regenerative cell proliferation in BDF1 mice correlate with organ specificity and dose-response of tumor formation. *Carcinogenesis* 1998; 19: 187-93.
 - (Thompson et al. 1974) Thompson DJ, Warner SD, Robinson VB. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29: 348-57.
 - (Torkelson et al. 1976) Torkelson TR, Oyen F, Rowe VK. The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 1976; 37: 697-705.
 - (Tsuchimoto et al. 1981) Tsuchimoto T, Matter BE. Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Elsevier/North-Holland* (1981) 1: 705 -711.
 - (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive :EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
 - (Van Abbe et al. 1982) Van Abbe NJ, Green TJ, Jones E, Richold M, Roe FJ. Bacterial mutagenicity studies on chloroform in vitro. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 1982; 20: 557-61.
 - (WHO/EHC 1994) WHO/IPCS :Environmental Health Criteria(環境保健クライテリア):EHC No.163 Chloroform 1994
 - (Wilkins et al. 1981) Wilkins JR, 3rd, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 178-90.
 - (Yamamoto et al. 2002) Yamamoto S, Kasai T, Matsumoto M, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *J Occupat Health* 2002; 44: 283-293.
 - (化工日 2013) 化学工業日報社:16313 の化学商品 (2013)
 - (経産省 2014) 経済産業省:一般化学物質等の製造・輸入数量(H24 年度実績)
 - (産衛 2005) 日本産業衛生学会 (JSOH) :許容濃度等の勧告(2015)、許容濃度の暫定値の提案理由 クロロホルム

産業衛生学雑誌 47 巻 178-182 (2005)

- ・ (松岡 千明 et al. 2002) 松岡 千明, 金澤 由基子, 小島 幸一. 免疫毒性学 Chloroform の感作性試験--GPMT と LLNA(RI 法)の比較. 秦野研年報 2002; 25: 17-21.

484

485

486

488 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>致死性</p> <p>ラット</p> <p>吸入毒性: LC₅₀ = 9200 mg/m³(6h)</p> <p>経口毒性: LD₅₀ = 450 - 2,000 mg/kg 体重</p> <p>マウス</p> <p>吸入毒性: LC₅₀ = 6200 mg/m³(6h)</p> <p>経口毒性: LD₅₀ = 36 - 1,366 mg/kg 体重</p> <p>健康影響</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、肝臓に小葉中心性脂肪浸潤及び壊死、小葉中心性肝細胞壊死 ・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、衰弱及び涙流過多、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 ・吸入ばく露でのマウスの死因は、雄は近位尿細管の壊死、雌は肝小葉壊死 ・吸入ばく露で死亡したラットは、心血管系毒性の結果として肺にうっ血と炎症 ・ラットへの 10ppm、6 時間/日、7 日間の連続ばく露後、下鼻甲介内の中心、近位、末端領域の細胞増殖の亢進、中鼻甲介の組織学的変化など、鼻甲介の病変・33 才の白人女性が 0.5ml 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。 ・19 才の黒人男性が 75ml 摂取し、意識不明。肝障害が生じたが回復。
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</p> <p>ウサギ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</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、投与 2 日以後に化膿性浸出物</p>
ウ 感作性	<p>皮膚/呼吸器感作性: なし</p> <p>・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、明らかな感作性は認められなかった。</p> <p>・職業性ばく露による感作の症例の報告もない。</p>

<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 = 5ppm 根拠: 雌雄 BDF1 マウスにクロロホルム 0、1(雄のみ)、5、30、90ppm の濃度で 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した試験で、腎臓については、雄の 30ppm 以上の群で用量に依存したラベリングインデックス (以下 LI、S 期細胞の比率)の増加を認めた。 雌雄の BDF1 マウスにクロロホルム 0、5、30、90ppm を 6 時間/日、5 日/週、104 週間吸入ばく露した試験で、30ppm 以上の雄で腎近位尿細管上皮細胞のカリオメガリー及び異型尿細管過形成が観察された。 以上より NOAEL は腎臓については 5ppm を採用した。(有害性評価書 P4 Larson et al.1994b)</p> <p>労働補正: 労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF = 10 根拠: 種差(10) 評価レベル = 0.4ppm 計算式: $5 \text{ (NOAEL) ppm} \times 6/8 \times 5/5 \times 1/10 \text{ (種差)} = 0.375 \text{ ppm}$</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性: ヒトについては、判断できない。クロロホルムは水道水の消毒の副産物であるが、多くのヒトでの報告はクロロホルムを含む、トリハロメタンとの関連を観察しており、直接のクロロホルムの影響が検討出来ていないため。</p> <p>動物 NOAEL = 10ppm 根拠: 妊娠 6 ~ 15 日目の Wistar ラットに、クロロホルム 0、3、10、30、100、300ppm を 7 時間/日吸入ばく露した試験で、母体の体重増加の抑制が 10ppm から認められた。胎児では、300ppm で生存胎児数が減少し、30ppm から体重と頭殿長の減少が認められた。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 として 10ppm を採用した。 (有害性評価書 P7 Baeder et al. 1988, 1991)</p> <p>労働補正: 労働時間補正 7/8 不確実性係数 UF = 10 根拠: 種差(10) 評価レベル = 1 ppm 計算式: $10 \text{ ppm} \times 1/10 = 1 \text{ ppm}$</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性: なし</p>

	<p>マウスでの腹腔内投与による骨髄細胞の小核試験では陰性、ラットでの腹腔内及び経口投与による骨髄細胞の染色体異常試験では陽性であった。<i>Salmonella typhimurium</i> や <i>Escherichia coli</i> を用いた変異原性試験では、ほとんどが陰性であった。以上の結果から、クロロホルムの遺伝毒性は概ね陰性で、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ではとは考えられず、また多くの評価書(CICAD 2004, MAK 2011, 産衛 2005)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。本評価標では遺伝毒性なしと判断する。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性:ヒトに対する発がん性が疑われる 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 根拠:遺伝毒性物質に該当しないため NOAEL =5 ppm 根拠:雌雄の BDF1 マウスと F344 ラットにクロロホルム 0、5(マウス)、10(ラット)、30、90 ppm を 6 時間/日、5 日/週で 104 週間吸入ばく露した試験で、雄マウスの 30(7/50)と 90ppm 群(12/48)で腎細胞腺腫・がん発生数の合計が、90ppm 群(11/48)で腎がん発生数が有意に増加した。NOAEL は 5ppm、(有害性評価書 P9 Yamamoto et al. 2002)</p> <p>労働補正:労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF =100 根拠:種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル =0.037ppm 計算式: $5(\text{NOAEL})\text{ppm} \times 6/8 \times 1/10 \times 1/10 = 0.0375\text{ppm}$</p>
ク 神経毒性	<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。 ・19 才の黒人男性が自殺企図で 75ml 摂取し、意識不明で病院に搬送された。
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH:TLV-TWA: 10ppm (49 mg/m³) (1978 設定) 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 (Torkelson et al. 1976)で、25 ~ 30ppm では臓器の毒性は生じなかったが、50ppm では、腎障害と肝障害が生じ始めた。10ppm はこの臓器障害が始まる 50ppm の 1/5 の値である。</p>

	<p>日本産業衛生学会: 3ppm (14.7 mg/m³) (2005 年提案)、皮</p> <p>根拠: げっ歯類の吸入毒性試験における肝臓また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(Yamamoto et al. 2002)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 3ppm とした。</p> <p>DFG MAK: 0.5ppm (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: 2ppm(9.9 mg/m³) Sk</p>
--	---

489

490