

## 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

## 2 番号 20 クロロホルム (案)

3

## 4 I. 評価対象物質の概要

## 5 1. 起源

6 浄水過程で、水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応して生成さ  
7 れるトリハロメタンの主要構成物質である (参照 156)。

8

## 9 2. 一般名

10 クロロホルム

11

## 12 3. 化学名

13 IUPAC

14 和名 : トリクロロメタン

15 英名 : trichloromethane

16 CAS No. : 67-66-3

17

## 18 4. 分子式

19  $\text{CHCl}_3$

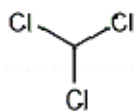
20

## 21 5. 分子量

22 119

23

## 24 6. 構造式



25

## 26 7. 物理化学的性状

27 物理的性状 : 特徴的な臭気のある、揮発性、無色の液体

28 融点 (°C) : -64

29 沸点 (°C) : 62

30 比重 (水=1) : 1.48

31 水への溶解度 (g/100mL (20°C)) : 0.8

32 水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.97

33 蒸気圧 (kPa (20°C)) : 21.2

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.06

その他基準 : 労働安全衛生法 : 作業環境評価基準 10ppm

### (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.2 (第3版)

EU (mg/L) : [総トリハロメタンとして、0.1mg/L]

U.S. EPA (mg/L ; Maximum Contaminant Level) :

[総トリハロメタンとして、0.080 mg/L]

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 毒性に関する科学的知見

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロフィール、IARC のモノグラフ、WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 150,151,152,142,143,8a,61,64,66,67)。

#### (1) 体内動態

##### ①吸収

動物実験によれば、クロロホルムの腸管からの吸収は迅速 (血中濃度の最高値は約 1 時間後) であり、高い割合 (64~98%) で吸収される。ヒトにおける実験結果は少ないが、吸収は迅速であり、高い割合で吸収されることが示されている (参照 142)。

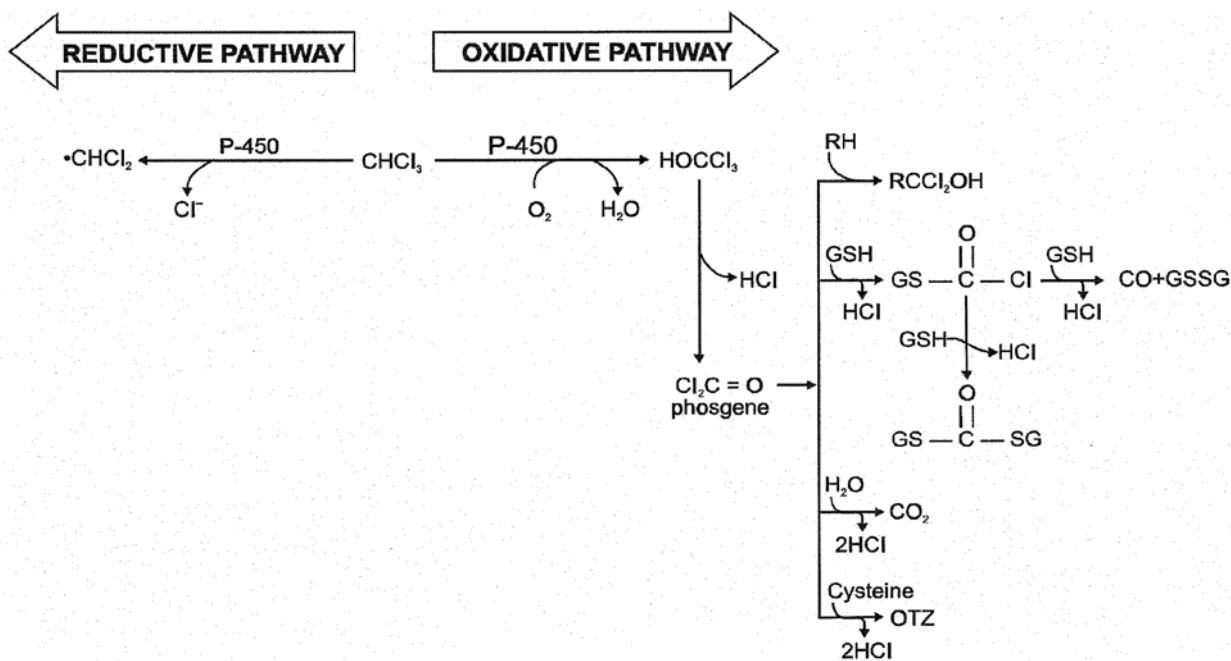
##### ②分布

吸収されたクロロホルムは、体中で広範囲に分布することが知られている。8 名のヒトの剖検例においては、脂肪中のクロロホルム濃度 (5~68 g/kg) が最も高く、腎臓・肝臓・脳のクロロホルム濃度 (1~10 g/kg) は低かった (McConnell et al.,1975 ; 参照 142 から引用)。動物実験においては、クロロホルム暴露後、早期に肝臓及び腎臓に吸収されることが示されている (参照 142)。クロロホルムを強制経口投与したマウスの肝臓では、水を溶媒として投与された場合、クロロホルム濃度は 1.5 分後に最高値を示し、投与後 20 分間、コーン油を溶媒として投与された場合よりも高い値を示した (参照 115)。150 mg/kg の濃度の <sup>14</sup>C クロロホルムを雄のマウスに腹腔内投与した場合、肝臓・腎臓・血液中における放射線測定値は 10 分後に最高値を示し、3 時間後に初期値に戻った (Gemma et al.,1996 ; 参照 142 から引用)。

##### ③代謝 (酸化経路及び還元経路)

1 クロロホルムの代謝経路を次頁に示す (参照 142)。  
 2 トリハロメタンは、主として二酸化炭素及び／または一酸化炭素に代謝される  
 3 (参照 152)。クロロホルムの毒性はその代謝物に起因することが示唆されてい  
 4 る。クロロホルムの代謝については、*in vivo* のデータは限られているが、酸化経  
 5 路と還元経路が存在することが明らかにされている。クロロホルムの代謝は、酸  
 6 化反応、還元反応に関係なく、CYP に依存する活性化段階を通して進行する。酸  
 7 化経路と還元経路とのバランスは、種、組織、用量及び酸素分圧によって決まる。  
 8 クロロホルムの代謝は、肝臓、腎皮質、気管、気管支、嗅及び呼吸上皮鼻粘膜、  
 9 食道、喉頭、舌、歯肉、頬、鼻咽腔、咽頭及び軟口蓋の粘膜などの組織で見られ  
 10 る。これらのうち、最も活性の高い器官は肝臓であり、次いで鼻、腎臓である。  
 11 マウスの腎毒性感受性の系統差及び性差は、腎臓のクロロホルム代謝能に依存す  
 12 る。(参照 44)。

13



R = cellular nucleophile (protein, phospholipid, nucleic acid); GSH = reduced glutathione; GSSG = oxidized glutathione; OTZ = oxothiazolidine carboxylic acid; P-450 = cytochrome P-450

14 Source: Adapted from Stevens and Anders (1981), Tomasi et al. (1985), and ILSI (1997).

15 図 クロロホルムの代謝経路 (参照 142)

16

17 クロロホルムは CYP の触媒作用によって酸化的に変換し、トリクロロメタノール  
 18 が生成する。トリクロロメタノールから塩化水素が脱離すると、反応中間体と  
 19 してホスゲンが生成される。ホスゲンは、水との反応により二酸化炭素が生成す  
 20 る場合と、グルタチオンやシステインを含むチオール類との反応により付加体が  
 21 生成する場合がある。二酸化炭素は *in vivo* の酸化的経路において生じる主要なク

1 クロロホルムの代謝物である。ホスゲン及び塩化水素は酸化的活性化による生成物  
2 であり、組織の損傷を引き起こすことがある。ホスゲンの組織タンパク質との反  
3 応は、細胞損傷や細胞死と関連する。肝臓中でのグルタチオンの枯渇により、ク  
4 ロロホルム代謝物と組織タンパク質との共有結合が促進される(参照 44)。ホスゲ  
5 ンは細胞の求核分子と共有結合するが、クロロホルム代謝物と DNA の結合はほと  
6 んど観察されない。また、クロロホルムは、CYP を触媒とする還元的変換により、  
7 (フェノバルビタール誘導の有無にかかわらず) ジクロロメチルラジカルが生成  
8 する。この物質は組織脂質と共有結合する(参照 44,152)。

9 二次代謝経路には、CYP2B1/2/2E1 を介した還元的脱ハロゲン化(フリーラジ  
10 カルを生成する)及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ T1-1 (GSST1-1) を介  
11 したグルタチオン抱合があり、後者は変異原性中間体を生成する。グルタチオン-S-  
12 トランスフェラーゼが媒介するクロロホルムのグルタチオンへの抱合は、非常に  
13 高濃度や高用量のクロロホルムにおいてのみ起こる(参照 66)。極度にクロロホル  
14 ム濃度が高くない場合には、還元型グルタチオンは、マウスの肝ミクロソームで  
15 生成する代謝物をすべて取り除くことができる(参照 44)。慎重に解釈すべき知見  
16 であるが、Delic ら(参照 39)は、マウスで 10ppm (WHO 換算 50 mg/m<sup>3</sup>) の吸  
17 入暴露で生じる活性代謝物レベルに達するためには、ヒトでは吸入暴露によって  
18 130ppm (WHO 換算 645 mg/m<sup>3</sup>) のクロロホルムが必要であることを、PBPK モ  
19 デルを用いて推定した(参照 39)。

20 ボランティア 8 人が、クロロホルムの入ったゼラチンカプセル(オリーブ油に  
21 クロロホルム 500 mg を溶解したものを)を摂取したとき、投与 8 時間後の呼気中に、  
22 クロロホルムと二酸化炭素が各々投与量に対して最高で 68.3%及び 50.6%検出さ  
23 れた。肺から排出されるクロロホルム量と身体の脂肪組織の容積は反比例した(参  
24 照 47)。

#### 25 26 ④排泄

27 クロロホルムに暴露したヒト及び実験動物は、呼気中に二酸化炭素と未変化の  
28 排出が認められる。二酸化炭素の排出率は、用量及び種によって異なる(参照 152)。

## 29 30 (2) 実験動物等への影響

### 31 ①急性毒性試験

32 急性中毒量のクロロホルムは、中枢神経系の機能低下と心臓への影響を引き起  
33 こす(参照 152)。ラットの場合、急性毒性はいずれのトリハロメタンについても  
34 同様であり、立毛、鎮静、筋弛緩、運動失調、衰弱などである。クロロホルムの  
35 LD<sub>50</sub>は、雄ラットは 908 mg/kg 体重、雌ラットでは 1,117 mg/kg 体重であった  
36 (参照 26)。生存動物においては、摂餌量の減少、成長の遅れ、肝臓及び腎臓の  
37 重量増加、血液学的及び生化学的影響、肝臓及び腎臓の組織学的変化など、さま  
38 ざまな影響が見られた(参照 152)。Keegan ら(参照 73)は、水性溶媒に溶解し  
39 たクロロホルムとブロモジクロロメタンを F344 ラット(雄)に投与した際、両  
40 者の急性肝細胞毒性による NOAEL と LOAEL を明らかにした。クロロホルム及

1 びブロモジクロロメタンのいずれも、経口 NOAEL は 0.25 mmol/kg 体重 (クロ  
2 ロホルム:30 mg/kg 体重)、LOAEL は 0.5 mmol/kg 体重(クロロホルム:60 mg/kg  
3 体重) とされた。後の評価では、ブロモジクロロメタンによる肝臓障害はクロロ  
4 ホルムによる障害よりも持続的であることが示唆された (参照 73)。

5 トリハロメタンの急性影響に対するラットの感受性はマウスよりも高いことが  
6 示唆されている。動物の急性経口暴露に関連して最も好発する毒性所見は、標的  
7 臓器に関係なく、細胞変性、損傷及び/または壊死である (参照 51)。

## 8 ②亜急性毒性試験

### 9 a. 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験 (マウス)

10 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄、各投与群 5 匹) におけるクロロホルム (0、34、90、138、  
11 277 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の 4 日間または 3 週間 (週 5 日) 強制経口  
12 投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

13 34 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では、4 日間投与後に小葉中心性肝細胞に変性  
14 変化が認められた。3 週間投与後における 34 及び 90mg/kg 体重/日投与群ではこ  
15 れらの影響は見られなかったが、138mg/kg 体重/日以上以上の投与群では影響が認め  
16 られた。138 及び 277 mg/kg 体重/日投与群では、4 日間投与後で小葉中心性肝細  
17 胞壊死が認められ、3 週間投与後では症状がより重篤であった。4 日間投与後  
18 にはすべての投与群において肝細胞増殖の用量依存的亢進 (LI 値 [labeling index\*]  
19 の増加) が認められたが、3 週間投与後にこの現象が認められたのは 138 及び 277  
20 mg/kg 体重/日投与群のみであった。4 日後にはすべての投与群で尿細管壊死が観  
21 察された。一方、3 週間投与では最高用量群に重度の腎症が引き起こされ、それ  
22 より低い用量群では尿細管の再生が認められた。4 日間投与後では、すべての投  
23 与群で尿細管における LI 値の増加が認められたが、3 週間投与後では、138 及  
24 び 277 mg/kg 体重/日投与群のみ LI 値が高かった (参照 83)。  
25

表 1 マウス 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験

| 投与群             | 雄  |  |
|-----------------|--|--|
|                 | 4 日間   | 3 週間   |
| 277 mg/kg 体重/日  | 小葉中心性肝細胞壊死   | 重度の腎症  |
| 138mg/kg 体重/日以上 |  | 小葉中心性肝細胞の変性変化及び壊死、肝細胞増殖の亢進 (LI 値増加)、尿細管での LI 値増加 |
| 34 mg/kg 体重/日以上 | 小葉中心性肝細胞の変性変化、肝細胞増殖の亢進 (LI 値増加)、尿細管壊死、尿細管での LI 値増加 | 毒性所見なし   |

### 26 b. 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験 (マウス)

\* S 期の細胞核の標識率 (%)

1 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌、各投与群 14 匹) におけるクロロホルム (0、3、10、34、  
2 90、238、477 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の 4 日間または 3 週間 (週 5 日)  
3 の強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

4 用量依存性の変化として、238 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において小葉中心性  
5 肝細胞壊死の増加と LI 値の顕著な増加が認められた。また、34mg/kg 体重/日の  
6 3 週間投与群において肝臓の退行性変化が見られた。病理組織学的変化 (肝臓の  
7 退行性変化) による NOEL は 10 mg/kg 体重/日、誘発された細胞増殖に対する  
8 NOEL は 34 mg/kg 体重/日であった (参照 84)。

9 表 2 マウス 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験

| 投与群             | 雌                     |
|-----------------|-----------------------|
| 238 mg/kg 体重/日  | 小葉中心性肝細胞壊死の増加、LI 値の増加 |
| 90 mg/kg 体重/日以上 | 誘発された細胞増殖             |
| 34 mg/kg 体重/日以上 | 肝臓の退行性変化              |
| 10 mg/kg 体重/日以上 | 毒性所見なし                |

10  
11  
12 c. 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験 (マウス)

13 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌、各投与群 14 匹) におけるクロロホルム (0、60、200、  
14 400、900、1,800 mg/L) の 4 日間または 3 週間の飲水投与試験が行われた。

15 いずれの投与群においても、4 日間後または 3 週間後に肝細胞の LI 値の上昇  
16 は見られなかった。また、最高用量群ではクロロホルムの累積 1 日摂取量が 329  
17 mg/kg 体重/日であったが、肝臓の病理組織学的所見は観察されなかった。Larson  
18 らは、クロロホルムを含有する飲水を終日自由摂取させた場合、一日一回大量投  
19 与させた場合に比べて、組織内濃度は、かなり低いことを示唆した (参照 84)。

20 ATSDR では、4 日間投与後において、400 mg/L (53 mg/kg 体重/日相当) 以  
21 上の投与群で認められた小葉中心性の肝細胞の変色に基づき、この試験における  
22 NOAEL を 26 mg/kg 体重/日としている (参照 8a)。

23  
24  
25 d. 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

26 CD-1 マウス (雌雄、各投与群 7~12 匹) におけるクロロホルム (50、125、  
27 250 mg/kg 体重/日; 溶媒 Emulphor®を含む脱イオン水) の 90 日間強制経口投  
28 与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

29 高用量群の雄及び全投与群の雌で用量依存性の肝臓の絶対・比重量の増加が認  
30 められた。肝ミクロソーム活性については、雄では、用量依存性は認められな  
31 かった。しかし、高用量群で有意な低下が認められ、雌においては、中用量群以上  
32 で有意に低下し、用量依存性が認められた。中用量群以上の雌では、ヘキソバル  
33 ビタールによる誘起麻酔時間も増加した。雌雄の高用量群では血中グルコース値  
34 が上昇し、高用量群の雄で体液性免疫が低下した。高用量群の雌では細胞性免疫  
35 が低下した (参照 103)。

1 Munson らは、雌雄の腎臓及び肝臓にわずかな病理組織学的変化が見られたこと  
2 とを報告しているが、所見の認められた割合、重篤度、用量-反応関係に関する  
3 情報は提供していない。WHO では、この試験における雌の LOAEL は 50 mg/kg  
4 体重/日、雄の LOAEL は 250 mg/kg 体重/日、NOAEL は 125 mg/kg 体重/日と考  
5 えられるとしている (参照 152)。

6 同様の投与計画を用いた 14 日間の試験では、高用量群において ALT 及び AST  
7 値の上昇が見られたが、90 日間投与試験においては見られなかった。このため、  
8 Munson らは、長期暴露後にクロロホルムの肝細胞毒性に対する何らかの耐性が  
9 生まれる可能性があるとして結論した (参照 103)。

表 3 マウス 90 日間亜急性毒性試験

| 投与群              | 雄  | 雌                             |
|------------------|--|-------------------------------|
| 250 mg/kg 体重/日   | 肝の絶対・比重量の増加、肝ミクロソーム活性低下、血中グルコース値増加、体液性免疫低下 | 血中グルコース値増加、細胞性免疫低下            |
| 125 mg/kg 体重/日以上 | 毒性所見なし                                     | 肝ミクロソーム活性低下、ヘキサバルビタール誘起麻酔時間増加 |
| 50 mg/kg 体重/日以上  |  | 肝の絶対・比重量の増加                   |

#### 11 e. 4 日間または 2 週間亜急性毒性試験 (マウス)

12 BDF<sub>1</sub> マウス (雌雄、各暴露群 4~5 匹) におけるクロロホルム蒸気 (0、0.3、5、  
13 30、90 ppm) の 4 日間 (1 日 6 時間)、またはクロロホルム蒸気 (0、30、90  
14 ppm=WHO 換算によると、0、149、446 mg/m<sup>3</sup>) の 2 週間 (1 日 6 時間、週 5  
15 日) の吸入暴露試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

16 4 日間及び 2 週間、30 ppm 以上暴露された雄の腎臓において、近位尿細管曲部の  
17 壊死、尿細管拡張、硝子円柱の蓄積、限局的石灰沈着及び LI 値の増加が認め  
18 られた。また、4 日間、それぞれ 90 ppm 暴露された雌雄の暴露群において肝臓  
19 障害が認められた。また、雄の 30ppm 以上の暴露群と雌の 90ppm 暴露群におい  
20 て肝細胞 LI 値の増加が認められた。雄では、いずれの用量においても、2 週間暴  
21 露群では致死性であった (死亡率は 30 ppm 暴露群で 40%、90 ppm 暴露群で 80%)  
22 (参照 135)。  
23  
24  
25

表4 マウス4日間または2週間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雄   |       | 雌                 |
|--|---|-------|-------------------|
|  | 4日間   | 2週間   | 4日間               |
| 90 ppm<br>(WHO 換算 446 mg/m <sup>3</sup> )    | 肝臓障害  | 死亡率増加 | 肝臓障害及び肝細胞 LI 値の増加 |
| 30 ppm 以上<br>(WHO 換算 149 mg/m <sup>3</sup> ) | 腎における近位尿細管曲部の壊死、尿細管拡張、硝子円柱の蓄積、限局的石灰沈着、LI 値の増加、また肝細胞における LI 値の増加、死亡率増加 |       | 毒性所見なし            |
| 5 ppm 以下<br>(4日間暴露試験のみ)                      | 毒性所見なし  | —     |                   |

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

## f. 4日～13週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各暴露群 5～10 匹) におけるクロロホルム (0、0.3、2、10、30、90ppm=WHO 換算によると、0、1.5、10、50、149、446 mg/m<sup>3</sup>) の4日～13週間 (1日6時間、週7日間) の吸入暴露試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

雌では、90 ppm 暴露群では、すべての時点 (4日、3週、6週、13週) で肝細胞増殖の大幅かつ持続的な増加が認められ、3週、6週では30 ppm 暴露群においても肝細胞増殖の増加が認められた。肝臓へのより感受性の高い雌では、この影響に対して10 ppm のNOAELが設定された。雄では、10 ppm 以上の暴露群で、腎臓において、再生性過形成等の病理組織学的変化が認められた (参照88)。

表5 マウス4日間から13週間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雄                   | 雌        |          |
|--|---------------------|----------|----------|
|  | 全投与期間               | 3週、6週    | 4日、13週   |
| 90 ppm<br>(WHO 換算 446 mg/m <sup>3</sup> )    | 腎臓の再生性過形成等の病理組織学的変化 | 肝細胞増殖の増加 | 肝細胞増殖の増加 |
| 30 ppm 以上<br>(WHO 換算 149 mg/m <sup>3</sup> ) |                     |          | 毒性所見なし   |
| 10 ppm 以上<br>(WHO 換算 50 mg/m <sup>3</sup> )  |                     |          |          |
| 2 ppm 以下<br>(WHO 換算 10 mg/m <sup>3</sup> )   | 毒性所見なし              |          |          |

14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

## g. 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各投与群10匹) を用いたクロロホルム (0、60、130、270 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油または2%Emulphor®懸濁液) の約90日間の強制経口投与試験において、クロロホルムの毒性における投与時の溶媒の重要性が実証された。

体重及び臓器重量、血液生化学検査、病理組織学的検査結果から、クロロホルムは水性懸濁液を使用した場合に比べコーン油を用いた場合の方が、より顕著に



1 肝細胞毒性を引き起こした (参照 15)。

4 h. 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験 (ラット)

5 F344 ラット (雌、各投与群 5 匹) におけるクロロホルム (0、34、100、200、  
6 400 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の 4 日間または 3 週間 (週 5 日) の強制経  
7 口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

8 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、肝臓に軽度の小葉中心性の退行性変化及び  
9 用量依存性の肝細胞増殖の増加が認められた。200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で  
10 は、腎皮質尿細管の変性と壊死が認められた。100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で  
11 は、尿細管上皮細胞の再生性増殖が増加した。鼻の篩骨領域内の嗅粘膜病変 (新  
12 生骨形成、骨膜細胞過多及び細胞複製の増加) は、最低用量である 34 mg/kg 体  
13 重/日を含めたすべての投与群で観察された (参照 87)。

14 表 6 ラット 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験

| 投与群              | 雌  |
|------------------|--|
| 200 mg/kg 体重/日以上 | 腎皮質尿細管の変性・壊死                                 |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | 肝の小葉中心性の退行性変化及び肝細胞増殖<br>の増加、尿細管上皮細胞の再生性増殖の増加 |
| 34 mg/kg 体重/日以上  | 鼻の篩骨領域内の嗅粘膜病変                                |

17 i. 4 日間または 3 週間亜急性毒性試験 (ラット)

18 F344 ラット (雄、各投与群 12 匹) におけるクロロホルム (0、3、10、34、  
19 90、180 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) の 4 日間または 3 週間 (週 5 日) の強  
20 制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

21 34 mg/kg 体重/日以上以上の投与群のうち、4 日間投与後では腎尿細管の変性及び  
22 小葉中心性肝細胞の変化が認められたが、3 週間投与後では最高用量群において  
23 のみ認められた。また、最高用量群でのみ 4 日間投与後に腎臓の細胞増殖の亢進  
24 が認められた。肝臓における LI 値は、最高用量群では、両時点 (4 日間及び 3  
25 週間投与後) で増加し、90 mg/kg 体重/日投与群では、4 日間投与後においての  
26 み増加した (参照 86)。

表7 ラット4日間または3週間亜急性毒性試験

| 投与群             | 雄                    |                               |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|
|                 | 4日間                  | 3週間                           |
| 180 mg/kg 体重/日  | 腎の細胞増殖の亢進            | 腎尿細管の変性及び小葉中心性肝細胞の変化、肝のLI値の増加 |
| 90 mg/kg 体重/日以上 | 肝のLI値の増加             | 毒性所見なし                        |
| 34 mg/kg 体重/日以上 | 腎尿細管の変性及び小葉中心性肝細胞の変化 |                               |
| 10 mg/kg 体重/日以上 | 毒性所見なし               |                               |

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

## j. 4日間または3週間亜急性毒性試験(ラット)

F344 ラット(雄、各投与群12匹)におけるクロロホルム(0、60、200、400、900、1,800 mg/L)の4日間または3週間の飲水投与試験が行われた。最高用量群(106 mg/kg 体重/日)においても腎臓または肝臓における細胞増殖の亢進(LI値の増加)は認められなかった(参照86)。

## k. 4週間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(雄、各投与群6~10匹)におけるクロロホルム(0.31 mmol/kg=37mg/kg 体重/日、溶媒オリーブ油)の4週間の強制経口投与試験において、心臓への影響が確認された。投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

上記投与群において不整脈惹起作用(arrhythmogenic)、負の変時作用、負の変力作用及び房室伝導時間の延長が認められた(参照102)。

表8 ラット4週間亜急性毒性試験

| 投与群                                      | 雄                               |
|--|---------------------------------|
| 0.31 mmol/kg 体重/日<br>(換算値 37 mg/kg 体重/日) | 不整脈惹起作用、負の変時作用、負の変力作用、房室伝導時間の延長 |

16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

## l. 13週間亜急性毒性試験(ラット)

Sprague-Dawley ラット(雌雄、各投与群10匹)におけるクロロホルム(0、15、30、150、410 mg/kg 体重/日、練り歯磨き+に混合)の13週間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表9に示す。

150 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓及び腎臓の比重量への明らかな影響(有意差の記載なし)が認められた。410 mg/kg 体重/日投与群では、脂肪変性及び壊死を伴う肝重量の増加、雌雄の生殖腺萎縮、骨髄における細胞増殖亢進が認

† 練り歯磨きにはかつて3.5%のクロロホルムが含有されていたことがあり、この試験により、ヒトが通常練り歯磨きを使用する場合に摂取し得るクロロホルム量の100倍以上の体重あたり投与量での実験動物への暴露が、肝がんやその他の部位のがんを引き起こすか検討することを目的とした。

められた (参照 113)。

表 9 ラット 13 週間亜急性毒性試験

| 投与群             | 雌雄                                   |
|-----------------|--------------------------------------|
| 410 mg/kg 体重/日  | 脂肪変性及び壊死を伴う肝重量の増加、生殖腺萎縮、骨髄における細胞増殖亢進 |
| 150 mg/kg 体重/日  | 肝及び腎の比重量への影響 (有意差の記載なし)              |
| 30 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                               |

m. 4 日～13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各暴露群 5～9 匹) におけるクロロホルム (0、2、10、30、90、300 ppm=WHO 換算によると、0、10、50、149、446、1,490 mg/m<sup>3</sup>) の 4 日～13 週間 (1 日 6 時間、週 7 日) の吸入暴露試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

300 ppm 暴露群では毒性が極めて強く発現し、Templin らによって慢性試験は不適切と判断された。雌雄の 30 ppm 以上の暴露群では、尿細管上皮細胞増殖の増加が観察された。肝細胞の病変及び増殖の増加は 300 ppm 暴露群においてのみ認められた。鼻の篩骨の鼻甲介については、10 ppm 以上の暴露群において骨成長の促進と固有層の細胞過形成が観察され、90 日後、すべての暴露群において鼻甲介の全体的な萎縮が見られた (参照 136)。

表 10 ラット 4 日間から 13 週間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雌雄                         |
|--|----------------------------|
| 300 ppm<br>(WHO 換算 1,490 mg/m <sup>3</sup> ) | 肝細胞の病変及び増殖の増加              |
| 30 ppm 以上<br>(WHO 換算 149 mg/m <sup>3</sup> ) | 尿細管上皮細胞増殖の増加               |
| 10 ppm 以上<br>(WHO 換算 50 mg/m <sup>3</sup> )  | 鼻の篩骨の鼻甲介の骨成長と促進及び固有層の細胞過形成 |
| 2 ppm 以上<br>(WHO 換算 10 mg/m <sup>3</sup> )   | 鼻甲介の全体的萎縮                  |

n. 4 日～13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各暴露群 8～15 匹) における高濃度のクロロホルム蒸気 (300 ppm=WHO 換算によると、1,490 mg/m<sup>3</sup>) の 4 日～13 週間 (1 日 6 時間、週 5 日) の吸入暴露試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

肝臓において、腸管様の上皮組織の並び、密性結合組織に囲まれた異型腺構造が形成された。これらの病変は、胆管から離れた細胞集団に起因していると考えられ、囲管性線維増生を伴った腸陰窩様腺管病巣とし、胆管線維症と区別した。また、肝細胞、胆管上皮、毛細胆管及び卵細胞において形質転換成長因子  $\alpha$  (TGF-

1 α) の免疫反応性が投与に伴って高まり、肝細胞、胆管上皮及び腸の陰窩様腺管  
2 (intestinal crypt-like duct) において形質転換成長因子β (TGF-β) の免疫反  
3 応性の増加も認められた。これらの病変の発生と同時に、著しい肝細胞壊死、再  
4 生性細胞増殖及び増殖因子の発現または取り込みの増加が伴った (参照 69)。

表 11 ラット 4 日間から 13 週間亜急性毒性試験

| 投与群   | 雌雄  |
|---|---|
| 300 ppm 以上<br>(WHO 換算 1,490 mg/m <sup>3</sup> ) | 肝において異型腺構造の形成、TGF-α・TGF-β 免疫反応性増加、肝細胞壊死、再生性細胞増殖・増殖因子発現または取り込み増加 |

### 6 ③慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 7 a. 7.5 年間慢性毒性試験 (イヌ)

8 イヌ (ビーグル、雌雄、各投与群 8 頭) におけるクロロホルム (15、30 mg/kg  
9 体重/日; 練り歯磨きを基剤としたゼラチンカプセルに混合) の 7.5 年間 (週 6 回)  
10 の経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

11 ALT の有意な増加が、高用量群では投与 6 週間後に認められ、低用量群では  
12 130 週以降に認められた。同様の影響は、溶媒対照群 (雌雄各 16 匹) 及び無処  
13 置群 (雌雄各 8 匹) では認められなかった。試験終了時には、肝臓での脂肪性囊  
14 胞が認められた (参照 57)。

15 なお、WHO では、この試験での LOAEL を 15 mg/kg 体重/日としている (参  
16 照 152)。

表 12 イヌ 7.5 年間慢性毒性試験

| 投与群             | 雌雄              |
|-----------------|-----------------|
| 15 mg/kg 体重/日以上 | ALT の増加、肝の脂肪性囊胞 |

#### 20 b. 最長 52 週間発がん性試験 (マウス)

21 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄、各投与群 35 匹) を用いて、最長 52 週間にわたってクロ  
22 ロホルム (0、600、1,800 mg/L) を飲水投与した試験では、腫瘍発生頻度は上昇  
23 しなかった (参照 77)。

24 しかし、WHO では、これらの結果は、観察期間が短かったこと、または 1 群  
25 の動物数が少なかったことの可能性を示唆している (参照 152)。

#### 28 c. 78 週間発がん性試験 (マウス)

29 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 50 匹) におけるクロロホルムの 78 週間 (週  
30 5 日) の強制経口投与試験が行われた。投与量は、最初の 18 週間は、雄では 0、  
31 100、200 mg/kg、雌では 0、200、400 mg/kg、その後 19 週目から 78 週目まで  
32  
33

1 は、雄は 0、150、300 mg/kg、雌は 0、250、500 mg/kg に増量した。時間加重  
2 平均用量は、雄では 0、138、277 mg/kg、雌では 0、238、477 mg/kg であり、  
3 溶媒はコーン油を用いた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

4 雌雄に肝細胞がんの有意な増加（対照、低用量、高用量群の順に、雄で 1/18、  
5 18/50、44/45 例、雌では 0/20、36/45、39/41 例）が観察された。雄では過形成  
6 結節についても有意な増加が観察された（参照 108）。

7 しかし、暴露した動物の体重減少率が 10%を超えていたことに注意すべきであ  
8 る（参照 152）。

9  
10 Reuber は、上記の NCI の発がん試験（参照 108）に用いられた組織サンプル  
11 を再検査し、同様に雌雄のマウスで悪性リンパ腫の発生頻度が増加したことを報  
12 告した（参照 122）。

表 13 マウス 78 週間発がん性試験

| 投与群                                      | 雄                                 | 雌                           |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| 雄 138 mg/kg 体重/日以上<br>雌 238 mg/kg 体重/日以上 | 肝細胞がんの増加、過形<br>成結節<br>(悪性リンパ腫の増加) | 肝細胞がんの増加<br><br>(悪性リンパ腫の増加) |

14  
15  
16 d. 80 週間発がん性試験（マウス）

17 4 系統（C57B1、CBA、CF/1、ICI）のマウス（各投与群 52 匹）を用いて、ク  
18 ロロホルムの 80 週間（週 6 日）の強制経口投与試験が行われた。練り歯磨きを  
19 基剤として雌雄の ICI マウスに 0、17、60 mg/kg 体重/日投与した。また、4 系  
20 統の雄マウスに練り歯磨きを用い、ICI 雄マウスにラッカセイ油を用いて各々 0、  
21 60 mg/kg 体重/日を投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

22 4 系統のうち 3 系統（C57B1、CBA、CF/1）の雄では、いずれの腫瘍発生頻度  
23 においても投与による影響は認められなかった。しかし、雄の ICI マウスでは、  
24 60 mg/kg 体重/日投与群において腎尿細管腫瘍の発生頻度が上昇した。発生頻度  
25 は、クロロホルムを練り歯磨きに混合投与したときに比べて、ラッカセイ油に溶  
26 解投与した場合のほうが高かった（参照 123）。

表 14 マウス 80 週間発がん性試験

| 投与群             | 雄                     | 雌      |
|-----------------|-----------------------|--------|
| 60 mg/kg 体重/日以上 | ICI マウス：腎尿細管腫瘍<br>の増加 | 毒性所見なし |
| 17 mg/kg 体重/日   | 毒性所見なし                |        |

28  
29  
30 e. 104 週間発がん性試験（マウス）

31 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌、各投与群 50～430 匹）におけるクロロホルム（0、200、  
32 400、900、1,800 mg/L；時間加重平均用量 34、65、130、263 mg/kg 体重/日）

1 の 104 週間の飲水投与試験が行われた。

2 最初の週では、いずれの投与群においても、飲水量は著しく減少し、高用量 2  
3 群の約 25%と 400 mg/L 投与群の 6%が死亡した。この後の期間においては、群  
4 間に死亡率の有意な差は見られなかった。この試験では、いずれのがん発生頻度  
5 においても投与に関連する上昇は認められなかった。Jorgenson らは、前述の  
6 NCI 試験 (参照 108) によるマウスの肝腫瘍は、クロロホルムと溶媒のコーン油  
7 との相互作用に起因する可能性を示唆した (参照 70)。

#### 8 9 10 f. 78 週間発がん性試験 (ラット)

11 Osborne-Mendel ラット (雌雄、各投与群 50 匹) におけるクロロホルムの 78  
12 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験が行われた。投与量は、雄では 0、90、180 mg/kg  
13 体重/日、雌では最初の 22 週間は 0、125、250 mg/kg 体重/日、その後 23 週目か  
14 ら 78 週目までは雄と同用量であった。時間加重平均用量は 0、100、200 mg/kg  
15 体重/日であり、溶媒はコーン油を用いた。各投与群で認められた毒性所見を表  
16 15 に示す。

17 雄において、腎細胞がん発生頻度の有意な用量依存的増加 (対照群 0/19 例、低  
18 用量群 4/50 例、高用量群 12/50 例) が認められた。これらの腫瘍は雌では認め  
19 られなかった。ただし、雌では甲状腺の腫瘍 (腺腫及びびがん) の増加 (統計学的  
20 有意差なし) が認められた (参照 108)。

21  
22 Reuber は、上記の NCI の発がん試験 (参照 108) に用いられた組織サンプル  
23 を再検査し、雌ラットで肝細胞及び胆管上皮の良性及び悪性の肝臓腫瘍の発生頻  
24 度が増加したことを報告した (参照 122)。

25  
26  
27  
28 表 15 ラット 78 週間発がん性試験

| 投与群                                 | 雄               | 雌                                  |
|-------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| 雄 90 mg/kg 体重/日<br>雌 100 mg/kg 体重/日 | 腎臓がん発生頻度の増<br>加 | 毒性所見なし<br>(良性及び悪性の肝臓<br>腫瘍の発生頻度増加) |

#### 29 g. 104 週間発がん性試験 (ラット)

30 Osborne-Mendel ラット (雄、各投与群 50~330 匹) におけるクロロホルム (0、  
31 200、400、900、1,800 mg/L ; 時間加重平均用量 19、38、81、160 mg/kg 体重/  
32 日) の 104 週間の飲水投与試験が行われた。検出感度を上げるために、用量が低  
33 い投与群ほど群の規模を大きくした。対照群は 2 群 (n=330 及び n=50)、飲水量  
34 調製対照群 (n=50) は最高用量群と飲水量が等しくなるように調整した。各投与  
35 群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

36 900 mg/L 以上の投与群において、用量依存性の飲水量の減少及び体重増加抑  
制が認められた。生存率は用量と共に上昇したが、これは、痩せていたことによ

1      ると考えられた。104 週間後の対照群の生存率はわずか 12%であったが、最高用  
 2      量群では 66%が生存していた（これはこの種の試験でよく見られる現象である；  
 3      参照 152)。また、腎臓腫瘍の発生頻度に用量依存性の上昇が見られた。尿細管  
 4      細胞腺腫と腺がんを合わせた発生頻度は、(NCI の試験結果 (参照 108) よりも  
 5      わずかに低く；参照 152,) 飲水量調製対照群では 1/50 例、投与群では低用量順  
 6      に 4/313、4/148、3/48、7/50 例であり、最高用量群で統計的に有意であった。  
 7      神経線維腫、白血病、リンパ腫、循環器系腫瘍を含むその他の腫瘍性病変も増加  
 8      したが、明確な用量-反応関係または有意差は認められなかった。腫瘍以外の腎  
 9      臓の病理組織学的変化に関して、Jorgenson らは「投与に関係なく、すべての動  
 10     物において腎臓の非腫瘍性病変が多かった」とのみ述べている（腎症 [=非腫瘍  
 11     性の腎障害] の発生頻度；対照群では 91%、飲水量調整対照群では 90%、投与群  
 12     では低用量順に 95%、95%、100%、92%）。その結論として、個々の動物または  
 13     群全体のいずれに基づいても、腫瘍病変と他の組織損傷を関連づけることはでき  
 14     なかったとした (参照 70)。

表 16 ラット 104 週間発がん性試験

| 投与群            | 雄           |
|----------------|-------------|
| 160 mg/kg 体重/日 | 腎臓腫瘍発生頻度の増加 |

16  
 17      近年、Hard ら (参照 54) は、この試験 (参照 70) における腎組織を病理組織  
 18      学的に検討し、細胞毒性と再生との関連性について再評価した。高用量を 2 年間  
 19      投与した群 (1,800 mg/L、つまり腫瘍発生頻度が有意に上昇した用量) のいずれ  
 20      の雄についても、近位尿細管上皮細胞の傷害性変化がすべての時点で観察された。  
 21      また、2 番目に高い用量 (900 mg/L) を投与された動物の約半数においても同様  
 22      の変化が観察された。それ以外の投与群または対照群では、これらの特徴的な変  
 23      化は示されなかった (参照 54)。スライドの劣化や死亡例での自己融解変化によ  
 24      り系統的な評価は不可能であったが、Hard ら (参照 54) は、コーン油を用いた  
 25      強制経口投与による暴露を行った 1976 年の NCI の試験においても、同じ系統の  
 26      雄に、上述の変化が存在することを確認した (参照 54,152)。

#### 29      h. 52 週間発がんプロモーション試験 (マウス)

30      B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄、各投与群 35 匹) に対し、ジエチルニトロソアミン (10 mg/L)  
 31      を 4 週間飲水投与した後、クロロホルム (600、1,800 mg/L) を最長 52 週間飲  
 32      水投与した。対照群は 2 種類設け、ジエチルニトロソアミンを (前述のように)  
 33      投与した後、陽性対照群はフェノバルビタール (500 mg/L) を飲水投与し、溶媒  
 34      対照群は無添加の飲水を与えられた。

35      肝腫瘍の誘発は、ジエチルニトロソアミン投与後のクロロホルム投与によっ  
 36      ては強められなかった (参照 77)。

1  
2 i. 11 週間発がんプロモーション試験 (ラット)

3 Sprague-Dawley ラット (雌、各投与群 4~6 匹) に対し、ジエチルニトロソア  
4 ミン (8 mg) を 1 週間単回強制経口投与した後、クロロホルム (25、100、200、  
5 400 mg/kg、溶媒コーン油) を 11 週間 (週 2 回) 強制経口投与した。

6 ジエチルニトロソアミンに誘導される肝細胞の前がん病変の発生を促進した  
7 (参照 41)。

8  
9  
10 ・クロロホルムの発がんメカニズム

11 近年、クロロホルムの発がん性のメカニズムを明らかにし、投与経路や投与溶  
12 媒の違いによる影響の違いを理解するために、多大な努力が払われている。現在  
13 の知見では、クロロホルムが齧歯類にとって閾値のある発がん物質であることが  
14 示唆されている。ラット及びマウスにおけるクロロホルムの発がん作用は、間接  
15 的に細胞毒性や細胞増殖に影響をもたらす、非遺伝毒性的作用機序によるもので  
16 あることを示す強い証拠がある。なお、クロロホルムには遺伝子突然変異または  
17 その他のタイプの直接的な DNA 損傷を誘発する能力がほとんどないことが示さ  
18 れている (参照 66,152)。

19  
20 IPCS (参照 66) は、齧歯類の試験において、クロロホルム誘発性発がんパター  
21 ンを以下のようにまとめている。「138~477 mg/kg 体重/日の用量でコーン油  
22 に溶解したクロロホルムを雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスに強制経口投与したとき、肝臓  
23 腫瘍を誘発した (参照 108)。しかし、水に溶解した同様の用量のクロロホルム  
24 を同じ系統に飲水投与したとき、肝臓腫瘍は増加しなかった (参照 70)。この所  
25 見は、特にコーン油を溶媒として強制経口投与したときに、クロロホルムが肝腫  
26 瘍発生を促進することを示したイニシエーション/プロモーション試験の結果  
27 と一致している。」(参照 152)。

28  
29 WHO (参照 152) は、クロロホルムは腎腫瘍を誘発するが、マウスでの発生頻  
30 度は肝腫瘍よりも低いとしている。クロロホルムをコーン油に溶解して雄の  
31 Osborne-Mendel ラットに強制経口投与した場合、腎腫瘍の誘発が認められた (参  
32 照 108)。しかし、この系統では、クロロホルムを飲水投与した場合も結果は同  
33 様であり、反応が使用溶媒に完全に依存しているとは限らないことを示している  
34 (参照 70)。むしろ、この試験では、より高用量において、体重の有意な減少が  
35 見られたことに注目すべきである。初期のより限定された試験では、練り歯磨き  
36 に混入したクロロホルムを強制経口投与した結果、ICI マウスで腎腫瘍が増加し  
37 たが、CBA、C57BL、CF1 マウスでは増加しなかった (参照 123)。したがって、  
38 腎臓における発がん性反応はラットとマウス (雄) の両方で観察されてはいるが、  
39 系統特異性が高い (参照 152)。

40 また、クロロホルムの発がん性における複製増殖影響を調べるために、従来の



1 主な発がん性試験と同様のクロロホルム用量または濃度について、同系統のラッ  
2 ト及びマウスにおける複製増殖影響を調べる広範な試験が行われてきた（参照  
3 82,83,84,86,87,88,93,15,134,135,136）。これらの試験の多くにおいては、腎臓及  
4 び肝臓における病理組織学的変化と細胞増殖の評価をしており、後者は組織切片  
5 でのブロモデオキシウリジン（BrdU）の labeling index（LI）を指標としてい  
6 る。試験結果により、暴露が連続的でないとき（例えば吸入暴露週 7 日に対して  
7 週 5 日暴露）には増殖反応が低く（参照 88,136）、回復期間の経過後にベースラ  
8 インに戻ることを示されている（参照 152）。

9 主に F344 ラットを用いた発がん試験により、腎臓における尿細管細胞の再生  
10 による発がんの作用機序が支持されている。この試験では、腎臓に障害を引き起  
11 こし、細胞増殖を増加させることが示された。このときのクロロホルムの用量は、  
12 Osborne-Mendel ラットにコーン油に溶解して最高 3 週間強制経口投与した場合  
13 に腫瘍を誘発する用量と同量である（参照 86,87）。しかし、飲水暴露した F344  
14 ラットにおいては、腎障害または細胞増殖に関する明確な用量-反応関係はない  
15 （参照 70,87）。なお、強制経口投与による単回投与後 2 日目に F344 ラットと  
16 Osborne-Mendel ラットにおける増殖反応を比較した試験〔出典不明〕では、こ  
17 れらの系統はクロロホルム誘発性腎障害に対する感受性がほぼ等しいと結論さ  
18 れた。ただし Osborne-Mendel ラットでは、F344 ラット（90 mg/kg）よりも相  
19 当低い用量（10 mg/kg）で LI 値の有意な増加が観察された。この Osborne-Mendel  
20 ラットによる低用量群での有意な差は、対照群の値が低いことによる可能性が考  
21 えられる（参照 152）。

22 腎臓腫瘍が認められた系統（Osborne-Mendel ラット、雄）における増殖反応  
23 に関するデータは、コーン油に溶解して単回強制経口投与（10mg/kg 体重以上）  
24 した 2 日後のデータ（参照 134）のみであり、飲水投与後の増殖反応を調べた試  
25 験はない。なお、この試験の結果は、尿細管細胞の再生に基づく腫瘍誘発の作用  
26 機序と矛盾しないが、がん誘発に関連する細胞増殖活性についての用量-反応関  
27 係を定量的に特徴づけるためには不十分と考えられる（参照 152）。

28  
29 Environment Canada & Health Canada（参照 44）も、クロロホルムの発が  
30 んメカニズムについて考察した。Osborne-Mendel ラットについて、飲水投与試  
31 験（参照 70）及び強制経口投与試験（参照 108）の両方で得られた腎臓腫瘍の発  
32 生について再分析した結果（参照 54）が特に重要であり、その再分析結果は、近  
33 位尿細管細胞の持続的損傷性変化がクロロホルム誘発性の腫瘍に必ず見られる  
34 前駆病変であるという仮説を強く裏づけている。

35 類似の暴露方法を用いたラット及びマウスにおける短期試験を検討すると、腎  
36 や肝に細胞増殖や細胞毒性を引き起こした用量や濃度は、発がん試験においてこ  
37 れらの臓器で腫瘍形成を引き起こしたものと同じであった。しかし、一方、これ  
38 らの臓器に腫瘍を引き起こす量の投与により、細胞増殖や細胞毒性が必ず引き起  
39 こされるとは限らない。

40 クロロホルムの発がん機序に関する仮定は、「長期にわたる再生による細胞増

1 殖は化学物質による発がんの原因機序になりうる」という生物学的蓋然性を支持  
2 する根拠と一致している。これは、Ames と Gold (参照 3,4)、Cohen と Ellwein  
3 (参照 30,31,32)、Preston-Martin ら (参照 120)、Ames ら (参照 5)、Tomatis  
4 (参照 141)、Cohen (参照 29)、Cunningham と Mathews (参照 35)、Butterworth  
5 (参照 17)、Farber (参照 45) 及び Stemmermann ら (参照 132) など多数の  
6 文献で取り上げられてきた。

7 以上、クロロホルムはマウスに肝がんを、マウスとラットに腎臓がんを誘発し  
8 た。遺伝毒性、性別及び系統の特異性、並びに細胞毒性と再生増殖と腫瘍の一致  
9 に関する証拠により、「持続的な細胞増殖期間を伴う細胞毒性の発生はクロロホ  
10 ルム暴露後に腫瘍が誘発される際の二次的メカニズムであるらしい」という仮説  
11 が支持される。これは、腫瘍誘発に関する非線形の用量-反応関係と一致してい  
12 る。この細胞毒性は、主にクロロホルムが酸化されて反応中間体 (主に、ホスゲ  
13 ンと塩化水素) が生成される速度と関連がある。この作用機序は、マウスの肝臓  
14 及び腎臓腫瘍に対して最も強力で、ラットの腎臓腫瘍に対しては限られている  
15 (参照 44)。

16 細胞毒性や細胞増殖が予想されない低用量においては、他の発がんメカニズム  
17 が示唆される可能性がある。また、齧歯類に対するクロロホルムの毒性は、コー  
18 ン油に溶解して投与された場合、飲水に溶解して投与された場合に比べて明らか  
19 に強い。このことは、「クロロホルムの発がん性が標的組織への供給速度に依存  
20 する」という仮説を裏付ける。さらに、解毒メカニズムが飽和状態にならなけれ  
21 ばクロロホルムは完全な発がん性を発揮しないことを示唆している (参照 51)。

#### 22 23 24 ④生殖・発生毒性試験

25 トリハロメタンの中で催奇形性に関する知見は、基本的にクロロホルムのデー  
26 タに限定される。これまでに実施された試験では、溶媒にコーン油または  
27 Emulphor®-生理食塩水を用いて 400 mg/kg 体重/日までの用量のクロロホルム  
28 を強制経口投与したが、ラット、ウサギ、マウスに催奇形性は示さなかった (参  
29 照 138,16,126)。胎児毒性 (体重減少、胸骨分節異常、頭頂骨間異常など) は、  
30 母動物毒性を示した用量群で認められた (参照 152)。

#### 31 32 a. 2 世代繁殖試験 (マウス)

33 CD-1 マウス (雌雄、各投与群 20 匹、対照群 40 匹) を用いた連続繁殖試験に  
34 おいて、クロロホルム (0、6.6、15.9、41.2 mg/kg 体重/日、溶媒コーン油) を  
35 交配期間前 7 日間、98 日間の交配期間中及び交配後 21 日間に強制経口投与した。  
36 対照群及び高用量群の F<sub>1</sub> 児に対しては、生後 21 日での離乳後、親 (F<sub>0</sub>) と同じ  
37 投与計画に従ってクロロホルムを投与した。各投与群でみられた毒性所見を表 16  
38 に示す。

39 雌雄いずれについても、2 世代にわたって受精 (胎) 能または生殖に関する有  
40 意な影響は見られなかった。41.2 mg/kg 体重/日投与群において、F<sub>1</sub> の雌に肝毒

性を示唆する病理組織学的変化が観察された (参照 52)。

表 16 マウス 2 世代繁殖試験

| 投与群             | F1 世代 (雌)        |
|-----------------|------------------|
| 41.2 mg/kg 体重/日 | 肝毒性を示唆する病理組織学的変化 |
| 15.9 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし           |

#### b. 妊娠 7 日目～16 日目発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌、各暴露群 22～25 匹) におけるクロロホルム (0、3、10、30 ppm=WHO 換算によると、0、15、50、149 mg/m<sup>3</sup>) の妊娠 7 日目から 16 日目 (1 日 7 時間) の吸入暴露において胚・胎児毒性と発生毒性が調べられた。各投与群でみられた毒性所見を表 17 に示す。

10 ppm 以上の暴露群の母動物に摂餌量のわずかな減少と体重の有意な減少が認められた。これらの所見からこれらの母動物の胎児は、軽度の発育阻害を生じることが推定された。胚・胎児毒性または催奇形性についての NOAEL は 3 ppm (WHO 換算によると、15 mg/m<sup>3</sup>) とされた (参照 59)。

表 17 ラット妊娠 7 日目～16 日目発生毒性試験

| 投与群   | 親      | 児       |
|---|--------|---------|
| 10 ppm 以上<br>(WHO 換算 50 mg/m <sup>3</sup> ) | 体重減少   | 発育阻害の推測 |
| 3 ppm<br>(WHO 換算 15 mg/m <sup>3</sup> )     | 毒性所見なし | 毒性所見なし  |

#### ⑤ 遺伝毒性試験

クロロホルムの遺伝毒性試験の結果を表 18、表 19 に示す。

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) および大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いた復帰突然変異試験ではほとんどの試験において代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている (参照 89,124,8a)。クロロホルムは、培養細胞を用いた UDS 試験、SCE 試験、染色体異常試験の各試験において陰性の報告がある (参照 8a)。In vivo 染色体異常試験、小核試験では陰性であった (参照 130,8a)。クロロホルムの in vitro 変異原性を示す報告がいくつかあるが、クロロホルムは遺伝毒性を有しないと考えられる (参照 152)。

表 18 クロロホルム *in vitro* 遺伝毒性

| 試験               | 対象  | 結果      |         | 著者                                     |
|------------------|---|---------|---------|--|
|                  |   | 代謝活性化あり | 代謝活性化なし |  |
| 復帰突然変異試験         | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535         | —       | —       | Gocke et al. 1981(参照 8a)               |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1538                      | —       | —       | Uehleke et al. 1977(参照 8a)             |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537         | —       | —       | Simmon et al. 1977(参照 8a)              |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 | —       | —       | Van Abbe et al. 1982(参照 8a)            |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1537                | —       | (+)     | (参照 147)                               |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA100                               | +       | (+)     |  |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA1535, TA1537                | データ無    | —       | San Agustin & Lim-Sylianco 1978(参照 8a) |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA100                               | —       | —       | (参照 89)                                |
|                  | <i>S. typhimurium</i> BA13                                | —       | —       | (参照 124)                               |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA1535                              | NT      | +*      | (参照 114)                               |
|                  | <i>Escherichia coli</i>                                   | —       | —       | Kirkland et al. 1981(参照 8a)            |
|                  | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                           | —       | (+)     | De Serres et al. 1981(参照 8a)           |
| 異数性試験            | <i>Aspergillus nidulans</i>                               | +       | データ無    | Crebelli et al. 1988(参照 8a)            |
| 組換え試験            | <i>Schzosaccharomyces pombe</i>                           | —       | (+)     | Callen et al. 1980(参照 8a)              |
| 正突然変異試験          | L5178Y マウスリンパ腫細胞  | +       | —       | Mitchell et al. 1988(参照 8a)            |
| 8-アザグアニン耐性突然変異試験 | チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞   |         | —       | Sturrock 1977(参照 8a)                   |
| SCE 試験           | チャイニーズハムスター卵巣細胞   |         | —       | White et al. 1979(参照 8a)               |
|                  | ヒトリンパ腫細胞  | —       | +       | Morimoto & Koizumi 1983(参照 8a)         |
|                  | ヒトリンパ腫細胞  | —       | —       | Kirkland et al. 1981(参照 8a)            |
| UDS 試験           | ヒトリンパ腫細胞  | —       | —       | Perocco & Prodi 1981(参照 8a)            |
| 染色体異常試験          | ヒトリンパ腫細胞  |         | —       | Kirkland et al. 1981(参照 8a)            |
| マウス宿主経由試験        |   |         |         |  |
| 復帰突然変異試験         | <i>S. typhimurium</i> TA1535                              | —       |         | San Agustin & Lim-Sylianco 1978(参照 8a) |
|                  | <i>S. typhimurium</i> TA1537                              | +(雄のみ)  |         |  |

— : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性、NT : 未試験

\* : GST (グルタチオン S-トランスフェラーゼ) T1-1 存在下

表 19 クロロホルム *in vivo* 遺伝毒性

| 試験       | 対象          | 結果 | 著者                           |
|----------|-------------|----|------------------------------|
| UDS 試験   | ラット肝細胞      | —  | Mirsalis et al. 1982(参照 8a)  |
| SCE 試験   | マウス骨髄細胞     | —  | Morimoto&Koizumi 1983(参照 8a) |
| 精子頭部異常試験 | マウス         | —  | Topham 1980(参照 8a)           |
| 精子異常試験   | マウス         | +  | Land et al. 1981(参照 8a)      |
| 劣性致死試験   | キイロショウジョウバエ | —  | Gocke et al. 1981(参照 8a)     |
| 小核試験     | イモリ         | —  | (参照 124)                     |
|          | マウス         | —  | (参照 130)                     |
| 染色体異常試験  | マウス         | —  |                              |

— : 陰性、+ : 陽性

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

### (3) ヒトへの影響

飲料水を通じて慢性的にクロロホルム (単独) 暴露されたヒトでの毒性や発がん率に関する研究は行われていない。しかし、塩素消毒した飲料水に暴露されたヒトにおける疫学的研究 (参照 18,96,74,43 など) は多い。塩素消毒した飲料水には一般的にクロロホルムや他のトリハロメタンなど多くの消毒副生成物が含まれている。ヒトでの飲料水中のクロロホルム暴露を考える場合、直接摂取による経路と飲料水から室内の空気中に放出されるクロロホルムの気体を吸入する経路が存在することに注意する必要がある (参照 142)。

塩素消毒した飲料水に暴露されたヒトにおけるいくつかの疫学研究から、塩素消毒した飲料水とがん (主に膀胱がん) の間に弱い相関性があることがわかった。Cantor ら (参照 18)、McGeehin ら (参照 36)、King と Marrett (参照 74) などの研究に基づき、EPA は膀胱がんの集団におけるリスク (暴露が除かれた場合に疾患を誘発しない割合) を 2%~17%と計算した。しかし、これらの計算はさまざまな仮定に基づいており、塩素消毒した飲料水暴露と膀胱がん罹患するリスクの増加との間に因果関係があると仮定しているが、この仮定は証明されているわけではない。仮に、将来、証拠が集まり、塩素消毒した飲料水の暴露と膀胱がんや他の発がんリスク増加との間に因果関係が確立されたとしても、このような疫学研究からクロロホルム自体がヒトに対して発がん性を有するとは結論できない。その理由は、塩素消毒された飲料水にはクロロホルム以外にも消毒副生成物が数多く含まれており、これらの副生成物も発がん性を有する可能性があるからである (参照 142)。

## 2. 国際機関等の評価

### (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある物質 (参照 61,64)。

クロロホルムはヒトに対する発がん性の証拠は不十分であり、実験動物に対する十分な発がん性の証拠がある。

1 ・実験動物データの評価

2 【IARC 1999b (参照 64)】: マウス、ラット、イヌを用いたいくつかの発がん  
3 性試験が実施されている。マウスの経口投与による 3 試験及び吸入暴露による  
4 1 試験において腎尿細管腫瘍が発生し、1 つの試験において肝細胞腫瘍が発生し  
5 た。Osborne-Mendel ラットの経口投与による 3 つの試験において、腎尿細管  
6 腫瘍が発生した。腫瘍発生頻度の増大は、イヌの 1 試験においては全く認めら  
7 れなかった。

8  
9 【IARC 1987 (参照 61)】: クロロホルムをマウスに強制経口投与したところ、  
10 肝臓の良性腫瘍及び悪性腫瘍、腎臓腫瘍が発生した (参照 123、IARC 1979:未  
11 入手)。雌マウスへの飲水投与は、肝臓の腫瘍発生頻度を増大させなかった (参  
12 照 70)。ラットへの強制経口投与または飲水投与では、腎臓 (参照 70) 及び甲  
13 状腺の腫瘍、及び肝臓の腫瘍小結節 (Tumasonis 1985: 未入手) の発生頻度を  
14 増大させた。マウスを用いた皮下投与及び腹腔内投与試験は不適切であった。  
15 イヌの経口投与試験は陰性 (参照 57) であった。クロロホルムの経口投与は、  
16 マウスにおいて N-エチル-N-ニトロソ尿素の腹腔内投与により誘導される肝臓  
17 腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度を増加させなかった (参照 116)。しかし、N-ニトロ  
18 ソジエチルアミンをラットに単回投与した場合、肝臓前がん病変の発生頻度を  
19 増大 (参照 41) させた。

20  
21 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and  
22 Evaluations

23 評価値なし。

24  
25 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版

26 ①第3版 (参照 151)

27 ねり歯みがきに混ぜたクロロホルムを、15 mg/kg 体重/日の用量で 7.5 年間 (週  
28 6 日) 投与したビーグル犬 (参照 57) において認められた軽度の肝毒性 (血清中  
29 肝臓関連酵素及び脂肪性嚢胞の増加) に基づき、不確実係数 1,000 (種差及び個  
30 体差で 100、NOAEL でなく LOAEL を使用したこと及び亜慢性の試験結果であ  
31 ることの 10) を適用し、週 6 日投与を週 7 日に換算して、TDI は 13 µg/kg 体重  
32 /日と算出された。

33 [参考]

34 TDI の 50%を飲料水に割り当て (一般集団のクロロホルム暴露は食物、飲料水、  
35 屋内空気からがほとんどであり、それらはほぼ等しい量であるということと、屋内  
36 の空気のクロロホルムのほとんどが、飲料水からの揮発によるものであるという計  
37 算に基づく)、成人の体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値 0.2  
38 mg/L が設定された。

## ②第3版一次追補 (参照 152)

1993年以降に得られた疫学データは、生殖への有害影響をトリハロメタン、特に臭素化トリハロメタンへの暴露と関連づけてきたが、総トリハロメタン濃度の上昇に伴うリスク上昇について、閾値や用量-反応関係が明らかであるという証拠は示されていない(参照 121)。しかし、健康に対する有害影響とトリハロメタン、特に臭素化トリハロメタンの潜在的関係を考慮し、飲料水中のトリハロメタン濃度をできる限り低く維持することが推奨される。

微生物に関するガイドラインを優先するのか、それとも、クロロホルムのような消毒副生成物に関するガイドラインを優先するのかを選択する必要がある場合、常に微生物学的な質を優先しなければならないことに注意すべきである。消毒効果について妥協すべきではない。

クロロホルムは飲料水中に最も高濃度で存在するトリハロメタンであり、クロロホルムに関しては最も多くの科学的データが存在する。クロロホルムのヒトに対する発がん性に関する証拠は限られているものの、実験動物では発がん性を示す十分な証拠がある。このことから、ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質(グループ 2B)に分類されてきた(参照 64)。以前実施されたクロロホルムの発がん性試験(参照 108,70)で認められた肝臓と腎臓の発がん反応が非遺伝毒性のメカニズムを介することを裏付ける有力なメカニズム上の証拠がある(参照 66)。齧歯類の腫瘍誘発の際に仮定されたクロロホルムの作用形態には、がん発生の不可欠な前駆段階として、(1)標的細胞集団によるクロロホルムの代謝、(2)代謝物による持続的な細胞毒性の誘発、(3)その後の持続的な再生性細胞増殖、が含まれている(参照 44)。

溶媒の性質はクロロホルムの毒性と発がん性にとっての重要な要因であると考えられる。クロロホルム投与時、飲水投与よりコーン油を溶媒として投与した方が、ラット及びマウスの肝細胞毒性及び肝臓がん発生頻度上昇は顕著であった。これは、コーン油ではカロリー摂取が大きく変化することが原因と考えられる。

クロロホルムのガイドライン値の算出には TDI を用いるのが適当と考えられる。IPCS (参照 67) が最近行ったクロロホルムの評価の中では、イヌを用いた Heywood ら (参照 57) の試験がリスク評価に最も適したものとして選ばれた。IPCS (参照 67) では、以下の計算式により 0.015 mg/kg 体重/日という TDI を算出した。

$$\frac{12 \text{ mg/L}}{25} \times \frac{2\text{L}}{64} = 0.015 \text{ mg/kg 体重/日}$$

ここで、

- ・ 12 mg/L は、PBPK モデルから求められる肝細胞嚢胞の発生率 5% に対する 95% 信頼区間の下限
- ・ 25 は、不確実係数 (薬物動態学の個体差に対して 10、薬物動態学の種差に 2.5 が割り当てられた)<sup>3</sup>

<sup>3</sup> PBPK モデルを用いることによって代謝後の組織用量に基づいた数字を用いることが可能になるため、ヒトと実験動物における毒物動態学上の違いに対するサブファクター4が割り当てられる。

1 ・2 Lは、1日あたりに消費される飲料水の量

2 ・64は、成人の体重

3 [参考]

4 1日総摂取量の75%を飲料水に割り当て、体重60 kgの成人が1日に飲料水を2 L  
5 飲用すると仮定すれば、このTDIからクロロホルムのガイドライン値として300 µg/L  
6 (端数処理値)が導き出される。

7 暴露データは、クロロホルム暴露には、飲料水の摂取、室内大気の吸引(主として  
8 飲料水からの揮発に由来)、シャワー使用中または入浴中の吸入と経皮暴露、食物摂  
9 取の4領域がほぼ等しく寄与し、食物を除くほとんどすべての暴露が主として飲料水  
10 に由来することを示唆している(4.61 Ieq/日)。これは、家屋内の換気率が低く、シ  
11 ョワー使用及び入浴の頻度が高い国では特に重要である。これらの国では、追加の暴  
12 露を考慮して300 µg/Lというガイドライン値をたとえば半分(150 µg/L)に引き下  
13 げることができる。

14 300 µg/Lという値は、ガイドライン値が以前の値(200 µg/L)から引き上げられる  
15 ことを意味する。この変更は、当初のガイドラインが策定された1993年当時に比べ、  
16 現在ではクロロホルムの使用(麻酔剤としての利用など)が減っているという事実を  
17 考慮して、飲料水を通じた暴露への割り当てが50%から75%に増えた結果である。

#### 18 (4) 米国環境保護庁(U.S. EPA)

##### 19 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照143)

20 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口リファレンスドース  
21 (経口RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、一方で、発が  
22 ん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴  
23 露によるリスクについての情報を提供している。  
24

#### 25 ①経口RfD

##### 26 a. 従来のアプローチ

| 影響<br>(Critical Effect)          | 用量   | 不確実係数<br>(UF)                          | 修正係数<br>(MF) | 参照用量<br>(RfD)          |
|----------------------------------|--|--|--------------|------------------------|
| 中程度/重度の肝臓の<br>脂肪嚢胞形成及び<br>ALTの上昇 | NOAEL: なし<br>LOAEL: 15mg/kg 体重/日<br>(換算値*) | 1000<br>(種差10×個体差<br>10×LOAEL使用<br>10) | 1            | 0.01<br>mg/kg 体<br>重/日 |
| イヌ経口慢性試験<br>(参照57)               | 12.9 mg/kg 体重/日                            |  |              |                        |

28 \*換算値: 週6日投与から週7日への換算

##### 29 b. ベンチマーク用量(BMD)に基づく算出

| 影響<br>(Critical Effect)          | 用量  | 不確実係数<br>(UF)           | 修正係数<br>(MF) | 参照用量<br>(RfD)          |
|----------------------------------|---|-------------------------|--------------|------------------------|
| 中程度/重度の肝臓の脂<br>肪嚢胞形成及びALTの<br>上昇 | BMDL <sub>10</sub> :<br>1.2 mg/kg 体重/日<br>(換算値**) | 100<br>(種差10×個体差<br>10) | 1            | 0.01<br>mg/kg 体<br>重/日 |
| イヌ経口慢性試験<br>(参照57)               | 1.0 mg/kg 体重/日                                    |                         |              |                        |

31 \*\*換算値: 週6日投与から週7日への換算



1 ②発がん性

2 a. 発がん性分類

3 1986年のU.S. EPA発がん性リスク評価ガイドラインに基づき、クロロホルム  
4 は動物における発がん性の十分な証拠により、グループ 2B（ヒトに対しておそ  
5 らく発がん性あり）に分類された（1988年の評価）。

6 b. 経口暴露によるリスク

7 0.01mg/kg 体重/日（参照用量と同等）の用量でがんのリスクを回避できると考  
8 えられる。

- 9 ・経口スロープファクター：非適用  
10 ・飲料水ユニットリスク：非適用

11  
12  
13 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 156）

14 げっ歯類を用いた長期試験では発がん性は認められるが、WHO（1994）の評  
15 価によれば、これらの発がん作用は、遺伝毒性に基づくものではないように考え  
16 られている。従って、評価値の算定は閾値のある毒性の場合と同様に TDI 法に基  
17 づき算定されるべきであると考えられる。

18 WHO（1996）のガイドライン値は、イヌの長期間投与試験（参照 57）の  
19 LOAEL：15 mg/kg 体重/日に基づいて算定された。

20 その後、短期間ではあるが、NOAELの求められている、マウスの経口投与試  
21 験（参照 66によると参照 84）が報告された。

22 雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスに、クロロホルムを強制経口投与により 0,3,10,34,238,477  
23 mg/kg 体重/日、週 5 日で 3 週間与えた結果、用量依存的変化として小葉中心性  
24 肝細胞壊死がみられ、238,477 mg/kg 体重/日では顕著に標識指数が上昇した。病  
25 理組織学的変化(細胞致死率と再生過形成)に基づき NOAEL は 10 mg/kg 体重/日  
26 と考えられる。このデータは、Heywood らの試験結果より得られた LOAEL を  
27 補強するものであると考えられる。

28 TDI は、LOAEL：15 mg/kg 体重/日に週 6 日投与による週 7 日への補正を行  
29 い、不確実係数：1000（個体差と種間差それぞれに 10、LOAEL の使用による係  
30 数 10）を適用し、12.9 µg/kg 体重/日と求められる。

31 消毒副生成物であることにより、TDI に対する飲料水の寄与率を 20%とし、体  
32 重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.06 mg/L と算定される。

33  
34

表 20 WHO 等によるクロロホルムの TDI 法によるリスク評価

| 根拠                      | LOAEL<br>(mg/kg 体重/日)   | 不確実係数  | TDI<br>(µg/kg 体重/日)  |          |
|-------------------------|---|--|--|----------|
| WHO/D<br>WGL            |   |  |  |          |
| 第 3 版<br>(2004)         | ビーグル犬の 7.5 年間 (週 6 日) の経口投与試験 (参照 57) において認められた軽度の肝毒性 (血清中肝臓関連酵素及び脂肪性嚢胞の増加) | 15<br>(週 7 日換算 ;13)  | 1000<br>10(種差)×10(個体差)×10(LOAEL 使用及び亜慢性試験)                   | 13       |
| 第 3 版<br>一次追補<br>(2005) | ビーグル犬の経口投与試験 (参照 57) において認められた肝細胞嚢胞の発生                                      | 発生率 5% に対する 95% 信頼区間の下限<br>12mg/L                                      | 25<br>10(薬物動態学の個体差に対し)×2.5(薬物動態学の種差に対し)                      | 15       |
| EPA/IRI<br>S<br>(2001)  | ビーグル犬の経口慢性試験 (参照 57) において認められた中程度/重度の肝臓の脂肪嚢胞形成及び ALT の上昇)                   | 15<br>(週 7 日換算 ;12.9)<br>BMDL <sub>10</sub> :<br>1.2<br>(週 7 日換算 ;1.0) | 1000<br>10(種差)×10(個体差)×10(LOAEL 使用)<br>100<br>10(種差)×10(個体差) | 10<br>10 |
| 水道水                     | ビーグル犬の長期経口投与試験 (参照 57) において認められた軽度の肝毒性 (血清中肝臓関連酵素及び脂肪性嚢胞の増加) ;<br>WHO       | 15<br>(週 7 日換算 ;12.9)  | 1000<br>10(種差)×10(個体差)×10(LOAEL 使用)                          | 12.9     |

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

### 3. 暴露状況

平成 18 年度水道統計による、クロロホルムの水道の検出状況 (表 21) は、原水においては、最高検出値は、水道法水質基準値 (0.06 mg/L) の 100%超過で 1 箇所みられた。浄水においても、最高検出値は、100%超過で 1 箇所みられた。

表 21 水道水での検出状況 (参照 157)

| 浄水／<br>原水<br>の別 | 水源種別   | 測定<br>地点数 | 目標値に対する度数分布表         |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                         |                      |
|-----------------|--------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
|                 |        |           | 10%以下                | 10%超<br>過 20%<br>以下  | 20%超<br>過 30%<br>以下  | 30%超<br>過 40%<br>以下  | 40%超<br>過 50%<br>以下  | 50%超<br>過 60%<br>以下  | 60%超<br>過 70%<br>以下  | 70%超<br>過 80%<br>以下  | 80%超<br>過 90%<br>以下  | 90%超<br>過<br>100%<br>以下 | 100%<br>超過           |
|                 |        |           | ～<br>0.006<br>(mg/L) | ～<br>0.012<br>(mg/L) | ～<br>0.018<br>(mg/L) | ～<br>0.024<br>(mg/L) | ～<br>0.030<br>(mg/L) | ～<br>0.036<br>(mg/L) | ～<br>0.042<br>(mg/L) | ～<br>0.048<br>(mg/L) | ～<br>0.054<br>(mg/L) | ～<br>0.060<br>(mg/L)    | 0.061<br>(mg/L)<br>～ |
| 原水              | 全体     | 541       | 453                  | 41                   | 15                   | 13                   | 12                   | 1                    | 3                    | 2                    | 0                    | 0                       | 1                    |
|                 | 表流水    | 150       | 146                  | 0                    | 1                    | 1                    | 0                    | 0                    | 1                    | 1                    | 0                    | 0                       | 0                    |
|                 | ダム、湖沼水 | 38        | 33                   | 0                    | 1                    | 1                    | 0                    | 0                    | 1                    | 1                    | 0                    | 0                       | 1                    |
|                 | 地下水    | 181       | 180                  | 0                    | 0                    | 1                    | 0                    | 0                    | 0                    | 0                    | 0                    | 0                       | 0                    |
|                 | その他    | 172       | 94                   | 41                   | 13                   | 10                   | 12                   | 1                    | 1                    | 0                    | 0                    | 0                       | 0                    |
| 浄水              | 全体     | 5824      | 3700                 | 798                  | 606                  | 369                  | 171                  | 80                   | 59                   | 16                   | 22                   | 2                       | 1                    |
|                 | 表流水    | 1033      | 335                  | 236                  | 198                  | 132                  | 62                   | 31                   | 26                   | 5                    | 7                    | 0                       | 1                    |
|                 | ダム、湖沼水 | 307       | 51                   | 68                   | 65                   | 44                   | 28                   | 16                   | 17                   | 7                    | 9                    | 2                       | 0                    |
|                 | 地下水    | 3182      | 2673                 | 265                  | 130                  | 57                   | 31                   | 14                   | 6                    | 2                    | 4                    | 0                       | 0                    |
|                 | その他    | 1287      | 628                  | 229                  | 213                  | 135                  | 49                   | 19                   | 10                   | 2                    | 2                    | 0                       | 0                    |

(平成 18 年度調査結果)

1  
2  
3

### 4 III. 食品健康影響評価

5 ヒトにおいては、飲料水を通じてクロロホルムが慢性的に単独暴露された毒性や  
6 発がんに関する研究は行われていない。しかし、塩素消毒した飲料水に暴露された  
7 疫学的研究は多く、塩素消毒された飲料水とがん（主に膀胱がん）との間に、弱い  
8 相関が認められている。

9 動物実験においては、非発がん影響は肝臓や腎臓で認められている。一方、発がん性  
10 については、ラットの 78 週間の強制経口投与試験及び 104 週間の飲水投与試験  
11 において腎臓がんが、マウスの 78 週間及び 80 週間の強制経口投与試験において  
12 腎腫瘍と肝細胞がんが誘発された。また、この発がん試験に用いられた組織サンプル  
13 を再検査した結果、雌ラットで数種の良性及び悪性の肝臓腫瘍の発生頻度が増加  
14 し、雌雄のマウスで悪性リンパ腫の発生頻度が増加したことが報告されている。  
15 IARC では、クロロホルムをグループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある）  
16 に分類している。一方、疫学研究において、塩素消毒された飲料水とがん（主に膀胱  
17 がん）との間に弱い相関が認められている。これらのことから、クロロホルムは  
18 ヒトに対して発がん性を有する可能性がある物質と考えられた。

19 しかし、クロロホルムの遺伝毒性は陰性であることから、ラット及びマウスにお  
20 ける発がん作用は、間接的に細胞毒性や細胞増殖に影響をもたらす非遺伝毒性的作  
21 用機序によるものと考えられ、発がんに対する遺伝毒性の関与はなく、TDI の設定  
22 が可能であると判断した。

23 発がん性に関する TDI の算出を試みたところ、実験動物から発がんに関する適切  
24 な NOAEL を得ることが困難であった。そこで、ベンチマークドースアプローチを  
25 試みた。ラットを用いた 104 週間の発がん性試験の腎発がんデータから、ベンチマ

1 ークドースを求めると、105 mg/kg 体重/日となる。これを種差 10、個体差 10、発  
2 がん性について 1-10 の不確実係数 100-1,000 で除した場合、TDI は 105-1050 µg/kg  
3 体重/日となった。

4 一方、非発がんの TDI についてみたところ、最も低い用量での影響は、雌マウ  
5 スの 3 週間の強制経口投与試験における病理変化（肝臓の退行性変化）であり、こ  
6 の試験による NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。次に低い用量での影響は、イ  
7 ヌを用いた 7.5 年間の経口投与試験による ALT の増加及び肝臓の脂肪性嚢胞の増  
8 加であり、LOAEL 12.9 mg/kg 体重/日（週 7 日換算）であった。これら 2 つの試  
9 験結果は、両者、近接した値であり、前者は 3 週間の亜急性毒性試験、後者は慢性  
10 毒性試験によるものであった。そこで、TDI の設定根拠としては、慢性毒性試験結  
11 果を採用することが適切であると判断し、TDI はイヌの慢性毒性試験に基づいて設  
12 定することとした（各試験の毒性学的影響を表 22 に示した）。TDI の算出はイヌの  
13 慢性毒性試験から以下の 2 つの方法を試みた。すなわち、LOAEL 12.9 mg/kg 体重  
14 /日を基に TDI を求めたところ、種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10 の不確実係  
15 数 1,000 で除した 12.9 µg/kg 体重/日となった。一方、一般に NOAEL/LOAEL より  
16 データの統計学的な質が保証できると考えられている BMD 法を用いてベンチマ  
17 ークドースを求めると、約 1.2 (1.151) mg/kg 体重/日となった。これを週 7 日投  
18 与に換算した場合 1.0 mg/kg 体重/日となり、種差 10、個体差 10 の不確実係数 100  
19 で除したとき TDI は 10 µg/kg 体重/日となった。

20 以上、発がんとは非発がん毒性から得られた TDI を比較したところ、非発がん毒性  
21 に基づく TDI の 10 µg/kg 体重/日は、発がんから得られた TDI よりも低い値になる。

22 以上のことから、TDI の設定は、非発がん毒性に基づくこととし、統計学的な質  
23 が保証できる BMD 法から得られた値を採用することが最も適切であると判断され  
24 た。

25  
26 上記の論点を踏まえ、クロロホルムの耐容一日摂取量(TDI)を 10 µg/kg 体重/  
27 日と設定した。

|    |                             |                     |
|----|-----------------------------|---------------------|
| 28 | TDI                         | 10 µg/kg 体重/日       |
| 29 | (TDI 設定根拠)                  | 慢性毒性試験              |
| 30 | (動物種)                       | イヌ                  |
| 31 | (期間)                        | 7.5 年間              |
| 32 | (投与方法)                      | 経口投与                |
| 33 | (BMDL <sub>10</sub> 設定根拠所見) | 脂肪性嚢胞の増加            |
| 34 | (BMDL <sub>10</sub> )       | 1.0 mg/kg 体重/日      |
| 35 | (不確実係数)                     | 100 (種差、個体差各々 : 10) |

36

† EPA BMDS version 2.0 において最もフィッティングのよかった Probit モデルを用い、95%信頼限界、10%発現率で求めた。

§ EPA BMDS version 2.0 において最もフィッティングのよかった Quantal-Linear モデルを用い、95%信頼限界、10%発現率で求めた。

1 <参考>

2 水質基準値の100%である濃度 0.06 mg/L の水を体重 50kg の人が1日あたり 2L  
3 摂水した場合、1日あたり体重 1kg の摂取量は、2.4 µg/kg 体重/日と考えられる。  
4 この値は、TDI 10 µg/kg 体重/日の約 4分の1である。

5

表 22 各試験における NOAEL 等

| 番号 | 動物種・系統・性・動物数/群                           | 試験種  | エンドポイント  | NOAEL<br>mg/kg 体重/<br>日   | LOAEL<br>mg/kg 体重/日  | 備考   |
|----|--|--|--|---|--|--|
| ①  | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄 5         | 4日間強制<br>経口投与<br>溶媒:コーン<br>油                         | 小葉中心性肝細胞の軽<br>度の変性(34,90),小葉<br>中心性肝細胞壊死<br>(138-), 用量依存的肝<br>細胞増殖の亢進・尿細<br>管壊死・尿細管 LI 値増<br>加(34-)  |   | 34(T)  |  |
|    |  | 週 5 日 3<br>週間強制<br>経口投与<br>溶媒:コーン<br>油               | 小葉中心性肝細胞の重<br>篤な壊死(138-), 肝細<br>胞増殖亢進(277), 重度<br>の腎症(277), 尿細管再<br>生(34-),尿細管 LI 値増<br>加(138-)  |   | 34(T)<br>(週 7 日換<br>算:24)  |  |
| ②  | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌 14        | 4日間また<br>は週 5 日 3<br>週間<br>強制経口<br>投与<br>溶媒:コー<br>ン油 | 小葉中心性肝細胞壊死<br>増加・肝臓 LI 値の有意<br>な増加(238-), 病理変<br>化(肝臓の退行性変化)<br>(34-)  | 病理変化;<br>10(A,W)  | 34<br>(週 7 日換<br>算:24)   | 著者は、<br>NOAEL では<br>なく NOEL と<br>して記載して<br>いる。 |
|    |  |  |  | 細胞増殖誘<br>発;<br>34(A,W)  | 238  |  |
| ③  | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌 14        | 4日間また<br>は 3 週間<br>飲水投与                              | 肝臓の所見なし(病理<br>組織学的所見含む)<br>小葉中心性肝細胞の変<br>色(400mg/L-)   | 1,800mg/L<br>=329<br>200mg/L=<br>26 (T)                                   | 400mg/L=<br>53 (T)   |  |
| ④  | マウス<br>CD-1<br>雄雌 7~<br>12               | 90 日間強<br>制経口投<br>与<br>溶媒:<br>Emulphor<br>水          | 肝の用量依存的絶対・<br>比重量増加(雄 250, 雌<br>50-),肝ミクロソーム活<br>性低下(雄 250, 雌 125-),<br>ヘキサフルオロエー<br>テル誘起麻酔時間<br>増加(雌 125-), 血中ケ<br>ルコース値増加(250),<br>体液性免疫低下(雄 250),<br>細胞性免疫低下(雌 250) | 雄:125(W)  | 雄:250(W)<br>雌:50(W)  |  |
| ⑤  | マウス<br>BDF <sub>1</sub><br>雄雌 4~5        | 1日6時間<br>4日間また<br>は週 5 日 2<br>週間吸入<br>暴露             | 近位尿細管曲部の壊死,<br>尿細管拡張,硝子円柱の<br>蓄積,限局的石灰沈着の<br>増加,尿細管上皮細胞<br>増殖増加(4日間暴露雄<br>30ppm-),肝障害・肝 LI<br>増加(4日間暴露雄<br>30ppm-,雌 90ppm),2<br>週間暴露による死亡(雄<br>30ppm-)                 |   | 30ppm=<br>149 mg/m <sup>3</sup>  |  |
| ⑥  | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄雌 5~<br>10 | 1日6時間<br>週 7 日,4<br>日~13 週<br>間吸入暴<br>露              | 肝細胞増殖の大幅かつ<br>持続的増加(雌<br>30ppm-),腎臓の再生性<br>過形成等の病理組織学<br>的变化(雄 10ppm-)   | 雄:2ppm=<br>10 mg/m <sup>3</sup><br>雌:<br>10ppm(A)<br>=50mg/m <sup>3</sup> | 雄:10ppm=<br>50 mg/m <sup>3</sup><br>雌:<br>30ppm(A)<br>=149 mg/m <sup>3</sup> |  |

|   |                                    |   |  | (W)               |                              |  |
|---|------------------------------------|---|--|-------------------|------------------------------|--|
| ⑦ | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄雌 10 | 90日間強制経口投与<br>溶媒比較:<br>コーン油または<br>2%<br>Emulphor<br>水 | コーン油を溶媒とした場合により顕著な肝細胞毒性  |                   |                              |  |
| ⑧ | ラット<br>F344 雌 5                    | 4日間または週5日3週間<br>強制経口投与<br>溶媒:コーン油                     | 肝臓の軽度小葉中心退行性変化・用量依存的肝細胞増殖亢進,尿細管上皮細胞の再生性増殖増加(100-),腎皮質尿細管の変性・壊死(200-),篩骨領域内嗅粘膜病変(34-) |                   | 34(T)<br>(週7日換算:24)          |  |
| ⑨ | ラット<br>F344<br>雄 12                | 4日間強制経口投与<br>溶媒:コーン油                                  | 腎尿細管変性・小葉中心性肝細胞の変化(34-),腎臓の細胞増殖亢進(180),肝臓のLI値増加(90-)                                 | 10(T)             | 34(T)                        |  |
|   |                                    | 週5日3週間強制経口投与<br>溶媒:コーン油                               | 腎尿細管変性・小葉中心性肝細胞の変化,肝臓のLI値増加(180)   | 90(T)             | 180(T)<br>(週7日換算:12)         |  |
| ⑩ | ラット<br>F344<br>雄 12                | 4日間または3週間<br>飲水投与                                     | 腎臓,肝臓の細胞増殖亢進なし   | 1,800mg/L<br>=106 |                              |  |
| ⑪ | ラット<br>Wistar<br>雄 6-10            | 4週間強制経口<br>溶媒:オリーブ油                                   | 不整脈惹起作用,負の変時作用,負の変力作用,房室伝導時間延長   |                   | 37                           |  |
| ⑫ | ラット<br>SD 雌雄<br>10                 | 13週間強制経口投与<br>練り歯磨き混合                                 | 肝臓・腎臓の比重量への影響(150),脂肪変性・壊死を伴う肝重量増加・生殖腺萎縮・骨髄の細胞増殖亢進(410)                              | 30(T)             | 150(T)                       |  |
| ⑬ | ラット<br>F344<br>雌雄 5~9              | 1日6時間<br>週7日,4日~13週間<br>吸入暴露                          | 尿細管上皮細胞増殖(30ppm-),肝細胞の病変・増殖(300ppm),篩骨鼻甲介の骨成長促進・固有層細胞過形成(10ppm-),鼻甲介萎縮(2ppm-)        |                   | 2ppm=<br>10mg/m <sup>3</sup> |  |

|        |  |   |   |                                 |                                   |  |
|--------|--|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| ⑭      | ラット<br>F344<br>雄雌 8～<br>15                       | 1日6時<br>間,週5日、<br>4日～13<br>週間吸入<br>暴露     | 肝臓の異型腺構造形成,<br>TGF- $\alpha$ ・TGF- $\beta$ 免疫<br>反応性増加, 著しい肝<br>細胞壊死, 再生性細胞<br>増殖・増殖因子発現ま<br>たは取り込み増加<br>(300ppm) |                                 | 300ppm=<br>1490 mg/m <sup>3</sup> |  |
| 慢<br>⑮ | イヌ<br>ビーグル<br>雄雌<br>8(投与群)<br>16(対照<br>群)        | 週6回7.5<br>年間カプセル<br>投与<br>練り歯磨<br>き混合     | ALT値増加(15-), 肝臓<br>の脂肪性嚢胞(15-)  |                                 | 15(W)<br>(週7日換<br>算:12.9)         |  |
| 生<br>⑯ | マウス<br>CD-1 雌<br>雄<br>20(投与<br>群)<br>40(対照<br>群) | 繁殖試験<br>18週間強<br>制経口投<br>与<br>溶媒:コーン<br>油 | 2世代の受胎能・生殖に<br>関する影響なし(雌雄),<br>肝毒性が示唆される病<br>理組織学的変化(F <sub>1</sub> 雌<br>41.2-)                                   | 15.9                            | 41(T)                             |  |
| ⑰      | ラット<br>Wistar 雌<br>22-25                         | 妊娠7～<br>16日(1<br>日7時間)<br>吸入暴露            | わずかな摂餌量減少・<br>体重の有意減少(母動物<br>10ppm-),軽度の発育阻<br>害(体重減少した母動物<br>の胎児)  | 3ppm(A)<br>=15mg/m <sup>3</sup> | 10ppm<br>=50mg/m <sup>3</sup>     |  |

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 生：生殖・発生毒性試験  
A：著者 W：WHO T：ATSDR 無印：食品安全委員会



本評価書中で使用した略号については次にならった

|                     |  |
|---------------------|--|
| ALT                 | アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ     |
| AP、ALP              | アルカリフォスファターゼ                               |
| AST                 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ |
| ATSDR               | 米 有害物質・疾病登録局                               |
| BMD L <sub>10</sub> | 10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値               |
| C <sub>max</sub>    | 最高血(漿)中濃度                                  |
| CPK                 | クレアチンフォスフォキナーゼ                             |
| CYP                 | シトクロム P 4 5 0                              |
| EPA                 | 米 環境保護庁                                    |
| GSH                 | グルタチオン                                     |
| Hb                  | ヘモグロビン(血色素)                                |
| Ht                  | ヘマトクリット                                    |
| IARC                | 国際がん研究機関                                   |
| IPCS                | 国際化学物質安全性計画                                |
| IRIS                | 統合リスク情報システム                                |
| LC <sub>50</sub>    | 半数致死濃度                                     |
| LD <sub>50</sub>    | 半数致死量                                      |
| LDH                 | 乳酸脱水素酵素                                    |
| LI                  | Labeling Index                             |
| LOAEL               | 最小毒性量                                      |
| LOEL                | 最小作用量                                      |
| MCV                 | 平均赤血球容積                                    |
| MLA                 | マウスリンフォーマ試験                                |
| NOAEL               | 無毒性量                                       |
| NOEL                | 無作用量                                       |
| SCE                 | 姉妹染色分体交換                                   |
| T <sub>1/2</sub>    | 消失半減期                                      |
| TDI                 | 耐容一日摂取量                                    |
| T <sub>max</sub>    | 最高血(漿)中濃度到達時間                              |
| UDS                 | 不定期 DNA 合成                                 |

- 1 <参照>
- 2 3 Ames BN, Gold LS Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. Proceedings  
3 of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1990;  
4 87:7772-7776.
- 5 4 Ames BN, Gold LS Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk  
6 factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995  
7 [letter to editor]. *Cancer Research*, 1996; 56:4267-4269.
- 8 5 Ames BN, Shigenaga MK, Gold LS DNA lesions, inducible DNA repair, and cell  
9 division: three factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environmental Health*  
10 *Perspectives*, 1993; 101(Suppl. 5):35- 44.
- 11 8a ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for  
12 chloroform. U.S. Department of Health and Human Services, Public health service  
13 September 1997
- 14 15 Bull RJ, Brown JM, Meierhenry EA, Jorgenson TA, Robinson M, Stober JA.  
15 Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F1 mice by corn oil:  
16 implications for chloroform carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 1986;  
17 69:49-58.
- 18 16 Burkhalter JE, Balster RL. Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in  
19 mice. *Neurobehavioural Toxicology*, 1979; 1:199.
- 20 17 Butterworth BE Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk  
21 factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995  
22 [letter to editor]. *Cancer Research*, 1996; 56:4270-4272.
- 23 18 Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Levin LI. Drinking water  
24 source and risk of bladder cancer: a case-control study. In: Jolley RL et al., eds. *Water*  
25 *chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*. Vol. 5. Chelsea, MI,  
26 Lewis Publishers, 1985; p.145-152.
- 27 26 Chu I, Secours V, Marino I, Villeneuve DC. The acute toxicity of four trihalomethanes  
28 in male and female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980; 52:351-353.
- 29 27 Chu I, Villeneuve DC, Secours VE, Becking GC. Toxicity of trihalomethanes: I. The  
30 acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane,  
31 chlorodibromomethane and bromoform in rats. *Journal of Environmental Science and*  
32 *Health*, 1982a; B17(3):205-224.
- 33 29 Cohen SM. Role of cell proliferation in regenerative and neoplastic disease. *Toxicology*  
34 *Letters*, 1995; 82/83:15-21.
- 35 30 Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science*, 1990;  
36 249:1007-1011.
- 37 31 Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer*  
38 *Research*, 1991; 51:6493-6505.
- 39 32 Cohen SM, Ellwein LB. Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk  
40 factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55: 3759-3762, 1995  
41 [letter to editor]. *Cancer Research*, 1996; 56:4269-4270.
- 42 34 Cresteil T, Beaune P, Leroux JP, Lange M, Mansuy D. Biotransformation of chloroform  
43 by rat and human liver microsomes; in vitro effect on some enzyme activities and  
44 mechanism of irreversible binding to macromolecules. *Chemico- Biological Interactions*,  
45 1979; 24:153-165.
- 46 35 Cunningham ML, Matthews HB. Cell proliferation as a determining factor for the

- 1 carcinogenicity of chemicals: Studies with mutagenic carcinogens and mutagenic  
2 noncarcinogens. *Toxicology Letters*, 1995; 82/83:9–14.
- 3 39 Delic JI, Lilly PD, MacDonald AJ, Loizou GD. The utility of PBPK in the safety  
4 assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regulatory Toxicology and*  
5 *Pharmacology*, 2000; 32:144–155.
- 6 41 Deml E, Oesterle D. Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci  
7 bioassay. *Cancer Letters*, 1985; 29:59–63.
- 8 44 Environment Canada, Health Canada Canadian Environmental Protection Act, 1999.  
9 Priority Substances List assessment report. Chloroform. Ottawa, Ontario, Government  
10 of Canada. 2001
- 11 45 Farber E Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for  
12 cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55: 3759–3762, 1995 [reply to letter  
13 to editor]. *Cancer Research*, 1996; 56:4272–4274.
- 14 47 Fry BJ, Taylor T, Hathway DE. Pulmonary elimination of chloroform and its  
15 metabolite in man. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 1972;  
16 196:98–111.
- 17 51 GlobalTox: Assessment of the toxicology of trihalomethanes (THMs) in drinking water.  
18 Final report. Prepared by GlobalTox International Consultants Inc. for Health Canada,  
19 Ottawa, Ontario, 5 April 2002.
- 20 52 Gulati DK, Hope E, Mounce RC, Russell S, Poonacha KB, Chapin RE. Chloroform:  
21 Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered by gavage  
22 (final report). Prepared by Environmental Health and Research Testing Inc. for the  
23 National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services,  
24 Research Triangle Park, NC 1988.
- 25 54 Hard GC, Boorman GA, Wolf DC. Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking  
26 water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule  
27 injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicological*  
28 *Sciences*, 2000; 53(2):237–244.
- 29 57 Heywood R, Sortwell RJ, Noel PRB, Street AE, Prentice DE, Roe FJC et al. Safety  
30 evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs.  
31 *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 1979; 2(3):835–851.
- 32 59 Hoechst. Chloroform: Supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats  
33 (final report). Prepared by Dow Chemical Company. 1991
- 34 61 IARC. IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to  
35 Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs  
36 1987 Volumes 1 to 42. Supplement 7. p.152.
- 37 64 IARC. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents  
38 and some other substances. Chloroform. International Agency for Research on Cancer  
39 1999b (IARC Monographs for the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to  
40 Humans, Vol. 73).
- 41 65 ILSI An evaluation of EPA's proposed guidelines for carcinogen risk assessment using  
42 chloroform and dichloroacetate as case studies: Report of an expert panel. Washington,  
43 DC, ILSI Press, International Life Sciences Institute, Health and Environmental  
44 Sciences Institute, Water Quality Technical Committee, November. 1997
- 45 66 IPCS Disinfectants and disinfectant by-products. Geneva, World Health Organization,  
46 International Programme on Chemical Safety 2000:(Environmental Health Criteria  
47 216).

- 1 67 IPCS Chloroform. Geneva, World Health Organization, International Programme on  
2 Chemical Safety 2004(Concise International Chemical Assessment Document No. 58).
- 3 69 Jamison KC, Larson JL, Butterworth BE, Harden R, Skinner BL, Wolf DC. A non-bile  
4 duct origin for intestinal crypt-like ducts with periductular fibrosis induced in livers of  
5 F344 rats by chloroform inhalation. *Carcinogenesis*, 1996; 17:675–682.
- 6 70 Jorgenson TA, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson M. Carcinogenicity of  
7 chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice.  
8 *Fundamental and Applied Toxicology*, 1985; 5:760–769.
- 9 73 Keegan TE, Simmons JE, Pegram RA. NOAEL and LOAEL determinations of acute  
10 hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous  
11 vehicle to F344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1998;  
12 55A(1):65–75.
- 13 74 King WD, Marrett LD Case-control study of bladder cancer and chlorination  
14 by-products in treated water. *Cancer Causes and Control*, 1996; 7(6):596–604.
- 15 77 Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane  
16 compounds administered in drinking water to mice. *Environmental Health  
17 Perspectives*, 1986; 69:89–95.
- 18 81 Krasner SW, McGuire MJ, Jacangelo JG, Patania NL, Reagan KM, Aieta EM. The  
19 occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *Journal of the American  
20 Water Works Association*, 1989; 81:41–53.
- 21 82 Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of  
22 chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied  
23 Toxicology*, 1993; 20:302–315.
- 24 83 Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Induced cytolethality and regenerative cell  
25 proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by  
26 gavage. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1994a; 23:537–543.
- 27 84 Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE.) Induced cytolethality and cell proliferation in  
28 the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: Comparison of  
29 administration by gavage in corn oil vs. ad libitum in drinking water. *Fundamental  
30 and Applied Toxicology*, 1994b; 22(1):90–102.
- 31 86 Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Induced regenerative cell proliferation in livers  
32 and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or ad libitum in  
33 drinking water. *Toxicology*, 1995a; 95:73–86.
- 34 87 Larson JL, Wolf DC, Méry S, Morgan KT, Butterworth BE. Toxicity and cell  
35 proliferation in the liver, kidneys, and nasal passages of female F-344 rats induced by  
36 chloroform administered by gavage. *Food and Chemical Toxicology*, 1995b; 33:443–456.
- 37 88 Larson JL, Templin MV, Wolf DC, Jamison KC, Leininger JR, Méry Set al. A 90-day  
38 chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer  
39 risk assessment. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1996; 30:118–137.
- 40 89 LeCurieux F, Gauthier L, Erb F, Marzin D. The use of SOS chromotest, the Ames  
41 fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four  
42 trihalomethanes. *Mutagenesis*, 1995; 10:333–341.
- 43 93 Lipsky MM, Skinner M, O'Connell C. Effects of chloroform and bromodichloromethane  
44 on DNA synthesis in male F344 rat kidney. *Environmental Health Perspectives*, 1993;  
45 101(Suppl. 5):249–252.
- 46 96 McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ. A case-control study of bladder

- 1 cancer and water disinfection in Colorado. American Journal of Epidemiology, 1993;  
2 138(7):492–501 (Abstract 127).
- 3 102 Müller SP, Wolna P, Wünscher U, Pankow D. Cardiotoxicity of  
4 chlorodibromomethane and trichloromethane in rats and isolated rat cardiac myocytes.  
5 Archives of Toxicology, 1997; 71(12):766–777.
- 6 103 Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffmann BM, White KL Page DG et al.  
7 Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane,  
8 bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane. Environmental  
9 Health Perspectives, 1982; 46:117–126.
- 10 107 NAS Drinking water and health. Vol. 7. Disinfectants and disinfectant by-products.  
11 Washington, DC, National Academy of Sciences, National Academy Press. 1987
- 12 108 NCI Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, MD, National  
13 Cancer Institute 1976; (NTIS PB-264-018).
- 14 113 Palmer AK, Street AE, Roe FJ, Worden AN. Safety evaluation of toothpaste  
15 containing chloroform. II. Long term studies in rats. Journal of Environmental  
16 Pathology and Toxicology, 1979; 2:821–833.
- 17 114 Pegram RA, Andersen ME, Warren SH, Ross TM, Claxton LD. Glutathione  
18 S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in Salmonella typhimurium:  
19 contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. Toxicology and  
20 Applied Pharmacology, 1997; 144:183–188.
- 21 115 Pereira MA Route of administration determines whether chloroform enhances or  
22 inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F<sub>1</sub> mice. Fundamental and Applied  
23 Toxicology, 1994; 23(1):87–92.
- 24 116 Pereira MA, Knutsen GL, Herren-Freund SL. Effect of subsequent treatment of  
25 chloroform or phenobarbital on the incidence of liver and lung tumors, initiated by  
26 ethylnitrosourea in 15 day old mice. Carcinogenesis, 1985; 6:203-207.
- 27 120 Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell  
28 division as a cause of human cancer. Cancer Research, 1990; 50:7415–7421.
- 29 121 Reif JS, Bachand A, Andersen M. Final report: Reproductive and developmental  
30 effects of disinfection by-products. Unpublished report prepared for Bureau of  
31 Reproductive and Child Health, Health Canada, Ottawa, Ontario, 31 October 2000.
- 32 122 Reuber MD. Carcinogenicity of chloroform. Environmental Health Perspectives,  
33 1979; 31:171–182.
- 34 123 Roe FJ, Palmer AK, Worden AN. Safety evaluation of toothpaste containing  
35 chloroform. I. Long-term studies in mice. Journal of Environmental Pathology and  
36 Toxicology, 1979; 2:799–819.
- 37 124 Roldán-Arjona T, Pueyo C. Mutagenic and lethal effects of halogenated methanes in  
38 the Ara test of Salmonella typhimurium: quantitative relationship with chemical  
39 reactivity. Mutagenesis, 1993; 8(2):127–131.
- 40 126 Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I. A teratological assessment of four  
41 trihalomethanes in the rat. Journal of Environmental Science and Health, 1983;  
42 B18(3):333–349.
- 43 130 Shelby MD, Witt KL. Comparison of results from mouse bone marrow chromosome  
44 aberration and micronucleus tests. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1995;  
45 25(4):302–313.

- 1 132 Stemmermann GN, Noffsinger A, Fenoglio-Preiser CM Correspondence re: E. Farber,  
2 Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity.  
3 Cancer Res., 55: 3759– 3762, 1995 [letter to editor]. Cancer Research, 1996;  
4 56:4267–4274.
- 5 134 Templin MV, Jamison KC, Wolf DC, Morgan KT, Butterworth BE. Comparison of  
6 chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male  
7 Osborne-Mendel and F-344 rats. Cancer Letters, 1996a; 104:71–78.
- 8 135 Templin MV, Jamison KC, Sprankle CS, Wolf DC, Wong BA, Butterworth BE.  
9 Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and  
10 liver of BDF1 mice. Cancer Letters, 1996b; 108:225–231.
- 11 136 Templin MV, Larson JL, Butterworth BE, Jamison KC, Leininger JR, Méry S et al. A  
12 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to  
13 cancer studies. Fundamental and Applied Toxicology, 1996c; 32:109–125.
- 14 138 Thompson DJ, Warner SD, Robinson VB. Teratology studies of orally administered  
15 chloroform in the rat and rabbit. Toxicology and Applied Pharmacology, 1974;  
16 29:348–357.
- 17 141 Tomatis L. Cell proliferation and carcinogenesis: A brief history and current view  
18 based on an IARC workshop report. International Agency for Research on Cancer.  
19 Environmental Health Perspectives, 1993; 101(Suppl. 5):149–152.
- 20 142 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) ; Toxicological review of chloroform  
21 (CAS No. 67-66-3). In support of summary information on the integrated risk  
22 information system (IRIS), October 2001, EPA/635/R-01/001. 2001a
- 23 143 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) : Integrated Risk Information System  
24 (IRIS) , 0025 Chloroform; CASRN 67-66-3 (10/19/2001) 2001b
- 25 147 Varma MM, Ampy FR, Verma K, Talbot WW. In vitro mutagenicity of water  
26 contaminants in complex mixtures. Journal of Applied Toxicology, 1988; 8(4):243–248.
- 27 150 WHO Chloroform. In: Guidelines for drinking-water quality. Second edition.  
28 Addendum to volume 2. Health criteria and other supporting information. World  
29 Health Organization, Geneva. 1998
- 30 151 WHO Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1.  
31 Recommendations. World Health Organization, Geneva. 2004
- 32 152 WHO World Health Organization. Trihalomethanes in drinking-water. Background  
33 document for development of WHO guidelines for drinking-water quality.  
34 WHO/SDE/WSH/05.08/64. English only. 2005
- 35 156 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生活環  
36 境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 37 157 日本水道協会 : 水道統計 平成18年度版 2008