

## 許容濃度の暫定値 (2005 年度) の提案理由

平成 17 年 4 月 20 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

### クロロホルム CHCl<sub>3</sub> [CAS No. 67-66-3] 許容濃度 3 ppm (14.7 mg/m<sup>3</sup>) (皮) 発がん分類第 2 群 B

#### 1. 物理化学的性質および用途<sup>1-3)</sup>

クロロホルムは、分子量 119.38, 比重 1.4835 (20℃), 沸点 61.3℃ (760 Torr), 融点 -63.2℃, 飽和蒸気圧 160 Torr (20℃) の無色の液体で、溶剤、フッ素系樹脂やフッ素系溶媒の合成原料、有機合成溶媒として使用される。気体 1 ppm は 4.9 mg/m<sup>3</sup> に相当する (25℃, 760 Torr)。2000 年の推定国内生産量は約 37,000 t, 推定流通量は約 90,000 ~ 100,000 t であった。

#### 2. 吸収, 代謝

クロロホルムは、経口, 経皮, 吸入のいずれでも吸収される。 [<sup>14</sup>C]-クロロホルムをマウスに吸入させた実験では、吸入 2 時間後に放射活性が高かったのは、肝臓, 腎臓, 肺, 血液, 脂肪組織等であった<sup>2)</sup>。ヘアレスモルモット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/cm<sup>2</sup>/h (テトラクロロエチレンは 0.37 ml/cm<sup>2</sup>/h) であった<sup>4)</sup>。DFG は、この結果や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<sup>5)</sup>。

ラット, マウスの *in vitro* あるいは *in vivo* の系で多くの代謝研究が行われている。クロロホルムは、肝臓や腎臓, 鼻腔で、チトクローム P450 によって酸化的脱塩化水素化されホスゲンを生成する<sup>6)</sup>。ホスゲンは、水との反応で塩化水素, 二酸化炭素を産生する。また、生体高分子との付加体形成やシステインとの 2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid 産生, あるいはグルタチオン抱合による S-chlorocarbonyl glutathione 形成を経て diglutathionyl dithiocarbonate や glutathione disulfide, 一酸化炭素を産生する<sup>1, 5, 7)</sup>。また、チトクローム P450 による還元的脱塩素化によって dichloromethyl radical を生じたり, ジクロロメタンを生成したりする<sup>8, 9)</sup>。これらの代謝産物は反応性に富み, 蛋白質や脂質と共有結合したり, 組織の障害を起こしたりするので, クロロホル

ムの毒性の発現は、一連の代謝産物の生成によると考えられる。ラットのミクロソームを用いた実験から、比較的低濃度のクロロホルムに対しては CYP2E1 が酸化的脱塩化水素化, 還元的脱塩素化に主要な役割を果たしており<sup>10, 11)</sup>, 代謝能が飽和した後は, CYP2B1/2 や CYP2C11 が酸化的反応に関与する<sup>12)</sup>。CYP2E1 ノックアウトマウスを用いた 90 ppm, 4 日間のクロロホルム吸入曝露実験でも, 対照 (正常) 群の肝臓, 腎臓に壊死を含む重度の組織変化, 鼻腔に軽度の変化が認められたのに対し, *cyp2e1* null マウスでは変化が全く観察されなかったという<sup>13)</sup>。

ヒト肝ミクロソームを用いた実験でも, 酸化的反応, 還元的反応ともに CYP2E1 が主要な代謝酵素であり, 酸化的反応では CYP2E1 飽和後に CYP2A6 が代謝に関与する<sup>14)</sup>。ヒト組織における CYP2E1 の mRNA の発現は, 肝臓で最も高く, 腎臓では相対的に低く<sup>15)</sup>, 鼻腔での発現は明らかではない<sup>16)</sup>。

生理学的 PBPK モデルによって, 同じクロロホルム曝露条件下での肝臓におけるクロロホルム代謝物と生体高分子の結合量 (以下, MMB と略す) を推定し比較したところ, マウスで最も多く, 次にラット, ヒトの順であったという<sup>17)</sup>。またこの研究で, マウスとラットの *in vivo* 吸入試験 (10 ~ 1,041 ppm) での肝臓と腎臓における MMB 生成量を比較したところ, いずれの臓器でもマウスで高値を示した。マウスでは, 100 ppm 未満 (6 時間) の曝露では腎臓における MMB 生成量が肝臓より 4 ~ 10 倍高いのに対し, 366 ppm ではほぼ同等であった。一方ラットでは, 336 ppm 以下では腎臓と肝臓で MMB 生成量はほぼ同等, 1,041 ppm では肝臓の方が高い結果であった。さらに, ミクロソームを用いた代謝実験でクロロホルムの代謝活性を比較したところ, 肝臓, 腎臓とも, マウス > ラット > ヒトの順であったという。なお, この実験ではヒト腎臓のミクロソームでのクロロホルム代謝活性は検出限界未満であった。

#### 3. ヒトにおける影響

クロロホルムは甘い臭いを有し, 蒸気の臭い閾値は 85 ppm<sup>18)</sup> あるいは 200-300 ppm<sup>1)</sup> との報告がある。急性影響として, 眼粘膜や皮膚の刺激性や消化器症状を示す<sup>1, 2)</sup>。歴史的には, 麻酔薬として 12,000 ~ 48,000 mg/m<sup>3</sup> の濃度で使用されてきた<sup>2)</sup>。急性呼吸不全や不整脈のほか, 腎臓の尿細管壊死や腎不全の発生の報告がある<sup>1)</sup>。慢性影響に関する報告は十分ではない。1,950 mg/m<sup>3</sup> のクロロホルムに 6 ヶ月以内曝露していた 13 人の作業者に黄疸を伴う肝炎が, また別の集団で, クロロホルムに職業曝露していた 18 人の作業者に黄疸が観察されたとの報告<sup>19)</sup> がある。後者は, シンガポールにおける 2 件の黄疸集団発生の報告で, 第 1 の集団発生では, 13 人が黄疸を伴う肝炎と診断され, 検知管で

測定した気中クロロホルム濃度は 400 ppm 以上, 血中クロロホルム濃度は 0.10 ~ 0.29 mg/dl であった. 第 2 の集団発生では, 18 人が同様の症状となった. 発生後に実施した気中クロロホルム濃度測定では, 14.4 ~ 33.3 ppm (ポータブル赤外ガス検出器), あるいは別の機会では 19.6, 50.4 ppm (ガスクロマトグラフィー) であったというが, この時の作業条件が黄疸発生時と同一であるかどうかの記載はない. この報告は, 当初ウイルス肝炎と考えられていた黄疸の集団発生の原因が職業性クロロホルム曝露である可能性が高いことを示唆する内容であり, 量影響関係, 量反応関係を明らかにするような定量的な情報は得られなかった.

#### 4. 実験動物等における毒性

##### (1) 急性~亜慢性毒性

経口投与による LD<sub>50</sub> は, SD ラット雄 450 ~ 2,000 mg/kg, 同雌 450 ~ 1,117 mg/kg, 雄マウス 36 mg/kg (C3H/tif) ~ 460 mg/kg (C57BL/6J), 雌マウス 353 mg/kg (C3H/tif) ~ 1,366 mg/kg (tif:MAGf) であった<sup>2)</sup>. 高用量では麻酔作用が観察される一方, 比較的低用量から肝臓と腎臓への毒性が観察され, とくにマウスでは, 毒性の感受性に系による差, 腎障害性に性による差が認められるという<sup>1)</sup>. 吸入では, 雄マウスへの 5,000 mg/m<sup>3</sup> 曝露によって腎近位・遠位尿細管の壊死と腎皮質の石灰化<sup>5)</sup> が, ラットへの 49,000 mg/m<sup>3</sup> 曝露によって呼吸性アシドーシスと肝障害<sup>2)</sup> が報告されている. ウサギを用いた液体クロロホルムの皮膚塗布実験<sup>20)</sup> では, 軽度~中等度の刺激作用とその治癒の遅延がおこること, 皮膚吸収されることは明らかであるが急性毒性を引き起こすほどではないこと, 眼に対しても刺激作用を持つが報告されている.

雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスと雄 F-344 ラットに 1 ~ 300 ppm のクロロホルムを 6 時間/日, 7 日間連続吸入曝露させ, 翌日に屠殺して肝臓, 腎臓, 鼻腔の病理組織学的変化と免疫組織化学的手法による細胞増殖の程度 (S 相にある細胞の割合) を評価した研究<sup>21, 22)</sup> では, 肝臓の変化は 100 ppm 以上で, 腎臓の変化は 300 ppm で認められたのに対し, 鼻腔では 10 ppm 以上の群で曝露濃度依存性に変化が観察された. 同じグループが, さらに雌雄 B6C3F<sub>1</sub> マウス<sup>23)</sup>, 雌雄 F344 ラット<sup>24)</sup> を用い, 0.3, 2, 10, 30, 90 ppm (マウス), 2, 10, 30, 90, 300 ppm (ラット), 6 時間/日, 連続 4 日・3・6・13 週間曝露 (雌は 3, 13 週のみ) の吸入実験によって組織変化と細胞増殖を検討した. マウスでは, 肝臓と鼻腔では雌雄ともに量依存性, 時間依存性の組織変化が観察され, 腎臓の変化は雄のみで観察された. 肝臓の変化は, 90 ppm の群ではすべての時点で中等度の小葉中心肝細胞の空胞化と増殖が観察され, この影響が観察されないレベルは 30 ppm であった. 一方, 雌では, ごく軽度の肝細胞の

腫脹が観察されており, これに影響ありと判断した場合には影響が観察されないレベルは 10 ppm とされている. 腎臓の変化は雄の感受性が高く, 30 ppm 以上の群で近位尿細管上皮細胞の変性が観察されたが, 雌ではどの群にも有意な変化はなかった. 鼻腔の変化は, 軽度かつ一時的で, 雌の 10 ~ 90 ppm・4 日曝露群に限定されていた. ラットでも肝臓, 腎臓, 鼻腔ではほぼ同様の影響が観察された. 肝臓では, 雌雄とも 90, 300 ppm で肝細胞の空胞化変化, 300 ppm で細胞増殖の増加が観察された. 腎臓では, 近位尿細管上皮細胞の変性は雌雄とも 300 ppm のみ観察された. 鼻腔は, 雄の曝露 4 日・10 ppm 以上の群に篩骨鼻甲介の骨形成の促進が, 90 日間の曝露終了時に 2 ppm 以上の群に篩骨鼻甲介の萎縮が観察された. 雌も同様の所見であった.

雌雄の F344/DuCrj ラット, Crj:BDF<sub>1</sub> マウスに, 500 ~ 8,000 ppm のクロロホルムを 6 時間/日, 5 日/週, 2 週間と, 12, 25, 50, 100, 200 ppm (マウス), 25, 50, 100, 200, 400 ppm (ラット) を 6 時間/日, 5 日/週, 13 週間をそれぞれ吸入曝露させた<sup>25)</sup>. 2 週間曝露では, 雄マウスの 500 ppm, 雌マウスの 1,000 ppm 以上, 雌雄ラットの 2,000 ppm 以上で 9/10 ないしはすべての動物が死亡した. 13 週間曝露での雄マウスの死亡率は, 12 ppm が 2/10, 25 ppm が 9/10, 50 ppm が 10/10, 100 ppm が 8/10, 200 ppm が 10/10, 雌マウスと雌雄ラットには死亡は観察されなかった. 13 週間曝露により, 雌マウスでは, 100 ppm 以上で肝臓の異型細胞の出現, 200 ppm で小葉中心の肝細胞壊死と肝逸脱酵素の有意な上昇が観察された. 腎臓には有意な所見はなかった. 雄マウスでは, 12 ppm 以上で近位尿細管の壊死, 200 ppm で肝細胞の腫脹, 雌ラットでは 100 ppm 以上で肝小葉中心の肝細胞の脱失, 200 ppm で近位尿細管の空胞性変化と尿潜血陽性, 雄ラットでは, 50 ppm 以上で尿潜血陽性, 200 ppm 以上で肝細胞の脱失などの変化が認められた. 鼻腔の変化は, 雌マウスでは 12 ppm 以上の全群で骨の肥厚や嗅上皮, 呼吸上皮の好酸性変化, 雄マウスでは 25 ppm 以上で嗅上皮の変性, 雌雄ラットでは 25 ppm 以上で嗅上皮の萎縮であった. 以上から, 腎臓を標的臓器とした場合の 13 週間亜慢性試験におけるマウス (雄) の最小毒性量は 12 ppm, ラット (雄) の無毒性量は 25 ppm である一方, マウス (雌) では 200 ppm でも有意な所見はなかった. 肝臓を標的臓器とした場合ではマウス (雌), ラット (雌) とも 50 ppm と考えられる.

##### (2) 遺伝子毒性

*S. typhimurium* などの細菌類や酵母等を用いた変異原性試験, V79 チャイニーズハムスター細胞やヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験, マウスにおける小核試験において, その結果は概ね変異原性陰性である. さらに,

ハムスター、ヒト細胞を用いた *in vitro* やマウスの *in vivo* の姉妹染色分体交換試験、DNA 不定期合成試験、染色体異常試験の結果も同様である。一部弱い陽性を示す試験結果が報告されている<sup>2, 26)</sup> 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なく<sup>27)</sup>、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<sup>2)</sup>。

### (3) 長期曝露毒性

雌雄の Osborne-Mendel ラット, B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた 5 日/週, 計 78 週間の経口投与による発がん性試験を実施した<sup>2, 5, 28)</sup>。コーン油に溶解したクロロホルムの投与量は, 雄ラット 90, 180 mg/kg, 雌ラット 100, 200 mg/kg, 雄マウス 138, 277 mg/kg, 雌マウス 238, 477 mg/kg で, ラットは 111 週まで, マウスは 92 または 93 週まで観察した。その結果, 雄ラットで腎臓がん(腎細胞がんと腺腫)の発生率(対照 0/19, 低曝露群 6/50, 高曝露群 13/50), 雌ラットで甲状腺腫瘍(癌と腺腫)の発生率(対照 1/19, 低曝露群 8/49, 高曝露群 10/46)が, それぞれ量依存性に増加した。マウスでは, 肝臓の腫瘍が雌雄とも量依存性に増加した(雄: 対照 2/18, 低曝露 19/50, 高曝露 44/45。雌 0/20, 37/45, 39/41)。この研究を再評価した報告<sup>29)</sup>では, 雌ラットの胆管線維症と胆管癌の発生率が高濃度群でそれぞれ 3/39, 8/39 (対照群ではともに 0/20) と有意に増加していた。ラットの肝臓腫瘍も量依存性に増加し, 肝細胞の壊死も観察されたが, 肝硬変の所見はなかった。またマウスの肝腫瘍のほとんどが癌腫であった。

雄 Osborne-Mendel ラットと雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた 104 週間の飲水試験によるクロロホルムの発がん性試験を実施した<sup>30)</sup>。その結果, ラットの 160 mg/kg/日・104 週摂取に相当する高曝露群で腎臓の尿細管腺腫と腺癌の発生率が有意に高かった(曝露群 14%, 対照群 1%,  $p < 0.01$ )。一方マウスでは, 肝臓を含む腫瘍性変化の有意な増加は認められなかった。肝腫瘍の発生率の結果が前述の NCI study と大きく異なる点については, コーン油に溶解したクロロホルムの一時での投与は, 飲水からの摂取に比較して体内クロロホルム量の上昇が大きいとされている。Hard *et al* は, この研究について細胞毒性と組織再生という観点からラットの試験の再評価を行った<sup>31)</sup>。その結果, 高曝露群(160 mg/kg/日)のすべてのラットと次に高い曝露群(81 mg/kg/日)の中間から深部皮質の近位曲尿細管に, 細胞障害と再生を示唆する軽度から中等度の変化が観察された。

雌雄の F344/DuCrj ラット, Crj:BDF<sub>1</sub> マウスに, 10, 30, 90 ppm (ラット), 5, 30, 90 ppm (マウス) のクロロホルムを 6 時間/日, 5 日/週, 104 週間吸入曝露した<sup>32)</sup>。2 年間の生存率は, ラット, マウス共に対照群と曝露群に差はなかった。病理組織学的には, 雄マウス各

群(対照, 5, 30, 90 ppm)の腎細胞癌と腺腫の合計発生率は, 0/50, 1/50, 7/50, 12/48 (Peto の検定  $p \leq 0.01$ ) であった。雌マウスと雌雄ラットでは, 有意な増加は観察されなかった。肝臓については, マウス各群(対照, 5, 30, 90 ppm)の肝細胞癌と腺腫の合計発生率は, 雄 14/50, 7/50, 12/50, 17/48 ( $p \leq 0.05$ ), 雌 2/50, 2/49, 4/50, 6/48 ( $p \leq 0.01$ ) であった。ラットでは, 雌雄ともに, 有意な増加は観察されなかった。非腫瘍性変化については, 雄マウス 30 ppm 以上で BUN の上昇を伴う腎臓近位尿細管細胞の核の腫大, 細胞質の好塩基性変化, 異型性の尿細管過形成, 90 ppm で肝細胞の脂肪変性, 雌マウス 90 ppm で腎臓近位尿細管細胞質の好塩基性変化, 肝細胞の脂肪変性, 雌雄ラットの 30 ppm 以上で腎臓近位尿細管細胞の核の腫大と尿細管管腔の拡大, 雌ラットの 90 ppm で肝細胞の空胞化変化が観察された。ラット, マウスの腎臓, 肝臓とも, いずれの濃度でも壊死性の変化の有意な増加は認められなかった。鼻腔については, マウスでは, 5 ppm 以上で骨の肥厚(雌雄), 5 ppm 以上の雌, 90 ppm の雄で嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生, ラットでは雌雄とも 10 ppm 以上の全群で同様の骨と嗅上皮の変化が観察された。以上から, 腎臓を標的臓器とした場合の無毒性量はマウス(雄) 5 ppm, ラット(雌雄) 10 ppm, 肝臓を標的臓器とした場合の無毒性量は, マウス(雌雄), ラット(雌)とも 30 ppm と考えられる。

### (4) 生殖・発生毒性

一群 25 匹の雌 SD ラットの妊娠 6~15 日目に, コーン油に溶解したクロロホルム(20, 50, 126 mg/kg/日)を経口投与した<sup>33)</sup>。母獣への影響は, 50 mg/kg 以上で肝臓の脂肪変性が認められた。胎仔への影響は, 126 mg/kg で出生時体重の低下, 両側性外腰肋の発生増加が観察された。妊娠 6~18 日目の Dutch-Belted rabbits に, コーン油に溶解したクロロホルム(20, 35, 50 mg/kg/日)を投与した実験では, 胚毒性や催奇形性は認められなかった。雌雄アルビノマウスに交配前後各 21 日間, 31.1 mg/kg/日のクロロホルムを投与し, 母獣には授乳期に至るまで投与を続けた。仔にも生後 7 日目から同量を投与したが, 発達の遅れや奇形は認められなかった<sup>34)</sup>。一群 15 匹の雌 SD ラットの妊娠 6~15 日目に, コーン油に溶解したクロロホルム(100, 200, 400 mg/kg/日)を経口投与した<sup>35)</sup>。いずれの群の母獣も体重増加抑制と肝重量増加が認められた。有意な胚毒性や催奇形性は認められなかったが, 400 mg/kg 群の胎仔に発達遅延の徴候が観察されたという。SD ラットの妊娠 6~15 日に 30, 100, 300 ppm のクロロホルムを 7 時間/日吸入曝露した<sup>36)</sup> 実験では, 母獣の肝臓への影響は 100 ppm 以上で観察されたのに対し, 胎仔への影響は 30 ppm 群のみで冠部・臀部間距離の有意な減少や

頭蓋骨の骨化の遅れ, 100 ppm 群のみで肋骨の欠失など発達の遅れを示唆する所見が観察された。

#### 5. 許容濃度の提案

クロロホルムには遺伝子毒性がなく, 動物実験における発がんは細胞傷害性と組織の再生の過程で引き起こされる (nongenotoxic-cytotoxic mode of action<sup>2, 23, 24, 37)</sup>) と考えられる。量反応関係を明らかにした疫学知見はないことから, 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年間の毒性試験の無毒性量から許容濃度値を求めることとする。肝臓を標的臓器とした場合, 無毒性量がマウス (雌雄), ラット (雌) とともに 30 ppm (脂肪性変化) である。一方, 腎臓を標的臓器とした場合は, 雄マウスの無毒性量が 5 ppm (壊死を伴わない近位尿細管細胞の変化), 雌マウスの無毒性量が 30 ppm (尿細管細胞の変化), ラット (雌雄) では無毒性量が 10 ppm (尿細管細胞の変化) である。なお, げっ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。

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る。ミクロソームを用いた代謝実験や生理学的 PBPK モデルによれば, 内部曝露量としてのクロロホルム代謝産物生成能は, 肝臓, 腎臓とも, マウス > ラット > ヒトであった。比較的低い曝露レベルでの動物実験では, 特にマウスの腎臓で代謝産物の生成能が高い一方, ヒトの腎臓ミクロソームでの実験ではクロロホルム代謝活性は検出されておらず, 腎臓の CYP2E1 の mRNA の発現も, 肝臓より相対的に低いとされることから, ヒトの標的臓器は肝臓と考えられる。

以上, 動物実験の結果は, 種・性・曝露期間による差が大きく, クロロホルムの毒性の原因である代謝産物生成能はヒトで最も低いと考えられることから, 許容濃度値 3 ppm (時間荷重平均値) を提案する。ただし, 種による感受性の差が大きいので, ヒトにおける低濃度曝露域での疫学研究, 特に腎毒性の有無に関するデータの集積を待ってこの数値を再検討することが望ましい。

また, 液体クロロホルムの皮膚からの吸収が毒性発現に無視できない量に達する可能性があることから, 皮膚吸収マークを付す。発がん性分類については, 非遺伝子障害性の機序によると考えられるが, 当面は現行のまま第 2 群 B とする。

諸外国では, ACGIH<sup>18)</sup> は TLV-TWA として 10 ppm, DFG<sup>38)</sup> は MAK として 0.5 ppm (H マーク: danger of percutaneous absorption) を勧告している。

#### 参考文献

- 1) Reid JB. Saturated methyl halogenated aliphatic hydrocarbons: Chloroform. In: Patty's industrial hygiene and toxicology.
- 2) WHO. Chloroform. In: IPCS-Environmental Health Criteria 163. Geneva: WHO; 1994.
- 3) 化学工業日報社. クロロホルム. 東京; 2002.
- 4) Bogen KT, Colston BW, Jr., Machicao LK. Dermal absorption of dilute aqueous chloroform, trichloroethylene, and tetrachloroethylene in hairless guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 18: 30-39.
- 5) MAK Commission. Chloroform. In: MAK: DFG.
- 6) Pohl LR, Bhooshan B, Whittaker NF, Krishna G. Phosgene: a metabolite of chloroform. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 79: 684-691.
- 7) Meek ME, Beauchamp R, Long G, Moir D, Turner L, Walker M. Chloroform: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002; 5: 283-334.
- 8) Tomasi A, Albano E, Biasi F, Slater TF, Vannini V, Dianzani MU. Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat in vivo as detected by the ESR-spin trapping technique. *Chem Biol Interact* 1985; 55: 303-316.
- 9) Testai E, Di Marzio S, di Domenico A, Piccardi A, Vittozzi L. An in vitro investigation of the reductive metabolism of chloroform. *Arch Toxicol* 1995; 70: 83-88.
- 10) Brady JF, Li D, Ishizaki H, Lee M, Ning SM, Xiao F, et al. Induction of cytochromes P450IIE1 and P450IIB1 by secondary ketones and the role of P450IIE1 in chloroform metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 100: 342-349.
- 11) Testai E, Gemma S, Gervasi P, Menicagli S, Vittozzi L. Effect of ethanol on CHCl<sub>3</sub> metabolism in hepatic microsomes from Osborne-Mendel rats. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 9: 25-30.
- 12) Testai E, De Curtis V, Gemma S, Fabrizi L, Gervasi P, Vittozzi L. The role of different cytochrome P450 isoforms in in vitro chloroform metabolism. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 305-312.
- 13) Constan AA, Sprankle CS, Peters JM, Kedderis GL, Everitt JI, Wong BA, et al. Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 160: 120-126.
- 14) Gemma S, Vittozzi L, Testai E. Metabolism of chloroform in the human liver and identification of the competent P450s. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 266-274.
- 15) Nishimura M, Yaguti H, Yoshitsugu H, Naito S, Satoh T. Tissue distribution of mRNA expression of human cytochrome P450 isoforms assessed by high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. *Yakugaku Zasshi* 2003; 123: 369-375.
- 16) Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 149-173.

1) Reid JB. Saturated methyl halogenated aliphatic hydrocarbons: Chloroform. In: Patty's industrial hygiene and

- 17) Corley RA, Mendrala AL, Smith FA, Staats DA, Gargas ML, Conolly RB, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 103: 512-527.
- 18) ACGIH. Chloroform. Cincinnati: ACGIH; 2002.
- 19) Phoon WH, Goh KT, Lee LT, Tan KT, Kwok SF. Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med J Malaysia* 1983; 38: 31-34.
- 20) 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.
- 21) 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* 1994; 22: 431-446.
- 22) 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: 214-227.
- 23) Larson JL, Templin MV, Wolf DC, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, et al. A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 118-137.
- 24) Templin MV, Larson JL, Butterworth BE, Jamison KC, Leininger JR, Mery S, et al. A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 109-125.
- 25) Kasai T, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T, et al. Acute and subchronic inhalation toxicity of chloroform in rats and mice. *J Occup Health* 2002; 44: 193-202.
- 26) Rosenthal SL. A review of the mutagenicity of chloroform. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10(2): 211-226.
- 27) Golden RJ, Holm SE, Robinson DE, Julkunen PH, Reese EA. Chloroform mode of action: implications for cancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26: 142-155.
- 28) NCI. Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, MD; 1976. Report No.: NIH 76-1279.
- 29) Reuber MD. Carcinogenicity of chloroform. *Environ Health Perspect* 1979; 31: 171-182.
- 30) Jorgenson TA, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson M. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 760-769.
- 31) 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. *Toxicol Sci* 2000; 53: 237-244.
- 32) Yamamoto S, Kasai T, Matsumoto M, Nishizawa T, Arito H, Nagano K, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed to chloroform by inhalation. *J Occup Health* 2002; 44: 283-293.
- 33) Thompson DJ, Warner SD, Robinson VB. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29: 348-357.
- 34) Burkhalter JE, Balster RL. Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. *Neurobehav Toxicol* 1979; 1: 199-205.
- 35) Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, Valli VE. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health B* 1983; 18: 333-349.
- 36) Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28: 442-451.
- 37) Reitz RH, Fox TR, Quast JF. Mechanistic considerations for carcinogenic risk estimation: chloroform. *Environ Health Perspect* 1982; 46: 163-168.
- 38) DFG. List of MAK and BAT values 2002. Weinheim: Wiley-VCH; 2002.