急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Chloroform (67-66-3)
クロロホルム

Table　AEGL 設定値

Chloroform　67-66-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	120	80	64	40	29
AEGL 3	4,000	4,000	3,200	2,000	1,600

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

クロロホルムは揮発性の液体で、心地良い非刺激性の臭いがある。有機溶媒と混和するが、水には非常に溶けにくい。クロロホルムは大量に生産および輸入されており、化学合成で溶媒として使用される他、一部のプラスチックの製造にも使用される。かつては麻酔薬として、また、医薬品原料としても使用されたが、現在、米国ではこのような用途での使用は認められていない。

ヒトにおけるクロロホルムへの急性曝露に関しては、様々な曝露条件(680～7,200 ppm、3～30分間)で実施された古い試験から得られており、その影響として、強い臭いの感知、頭痛、浮動性めまい、回転性めまいなどが報告されている。クロロホルムで麻酔した手術患者に関する文献には、曝露についての正確な詳細が記載されていないが、高濃度(一般的には 13,000 ppm 以上)での曝露により、不整脈や一過性の肝･腎毒性が生じ得ることが示唆されている。クロロホルムへの急性吸入曝露によるヒトの致死率については、定量的データが得られていない。

数種類の動物についてのみ、クロロホルムへの急性曝露による致死に関する試験データが得られている。ラットでは 4 時間 LC_{50} 値(半数致死濃度)が 9,780 ppm、マウスでは 7 時間 LC_{50} 値が 5,687 ppm という、定量的データが報告されている。別の試験データでは、「飽和」濃度(約 25,000 ppm)で 5 分間、ないしは 726 ppm で 12 時間といった量的範囲の曝露において、顕著な致死性が示されている。実験動物におけるクロロホルムによる非致死的影響としては、肝毒性を意味する、生化学的数値の変化(血清中酵素活性の上昇)や病理組織学的指標の変化が挙げられる。動物におけるクロロホルムによる生殖発生毒性の有無については、データからはどちらともいえない。ある試験では、妊娠ラットを 30 ppm の濃度のクロロホルムに曝露し

た場合に、胎仔毒性の証拠が認められているが、別の試験では、2,232 ppm で妊娠中曝露を行ったが、そのような毒性の証拠は認められていない。

クロロホルムによる発がん反応を証明した吸入曝露試験データは得られていないが、経口曝露試験では、腫瘍の発生が、ラット（雄における腎腫瘍）およびマウス（雌雄における肝細胞癌）で報告されている。クロロホルムの毒性や腫瘍原性の発現機序に関するデータからは、腫瘍形成反応が、細胞死や増殖的な細胞再生が引き起こされる濃度で起こることが示唆されている。したがって、発がんリスクに関して、低用量での線形推移に基づいて外挿を行うことは、適切ではない可能性がある。このことから、また、クロロホルムの吸入スロープ係数が経口曝露試験のデータに基づいていることから、クロロホルムの各 AEGL 値は発がん性以外の影響に基づいて導出した。

代謝や排泄を検討した試験により、クロロホルムのホスゲンへの代謝が、チトクローム P-450 IIE1 酵素によって媒介されること、そして、ホスゲンが、グルタチオンの枯渇とトリクロロカーボンラジカル中間体の生成と共に、クロロホルムによる毒性を担っていることが、確認されている。いくつかの試験により、クロロホルムの代謝と、その結果生じる反応性代謝物の生成については、ヒトよりげっ歯類の方が速やかであることが示されている。

クロロホルムの AEGL-1 値については、推奨濃度設定を行わなかった。AEGL-1 の定義に整合する重要な影響を特定しようとしても、根拠が貧弱かつ不確実であると判断した。ヒトをクロロホルムに曝露する際、その濃度を昏睡や場合によっては腎臓や肝臓への影響（AEGL-2 の影響）を引き起こす濃度に近づけても、明らかな徴候や症状は認められない。しかも、クロロホルムは刺激性がなく、その臭いも不快ではない。

クロロホルムの AEGL-2 値は、ラットの雌親を妊娠 6～15 日目に 100 ppm のクロロホルムに 1 日 7 時間曝露した試験（Schwetz et al. 1974）で認められた、胚毒性と胎仔毒性に基づいて導出した。この胚毒性と胎仔毒性は、1 回の 7 時間曝露で引き起こされ得ると仮定した。クロロホルムの代謝と動態に関するデータから、げっ歯類はクロロホルムの毒性作用に対する感受性がヒトより高いことが示唆されているため、種間不確実係数は適用しなかった。一方、代謝と体内動態の個人差を考慮し、加えて、感受性の高い人（アルコールなどの、P-450 モノオキシゲナーゼを誘導する他の物質に曝露される人など）を保護するため、種内不確実係数として 3 を適用した。重要な影響について検討されており、またそれが単回曝露により生じ得るものと仮定しているため、導出の出発点は、安全側に考慮したものとなっている。よって、AEGL-2 値をさらに小さくすることは不要と判断した。全身に作用する刺激性の蒸気やガスの多くは、曝露の濃度−時間関係を $C^n \times t = k$ の式で表すことができ、指数 n は 0.8～3.5 の範囲の値をとる（ten Berge et al. 1986）。クロロホルムについては、固有のスケーリング指数（n）を経験的に導出するためのデータが得られなかったため、短い曝露時間に外挿する場合は、デフォルト値の n = 3 を、長い時間に外挿する場合は、n = 1 を用いて、時間スケーリングを行った。

クロロホルムの AEGL-3 値は、マウスにおける 560 分間 LC_{50} 値である、4,500 ppm に基づいて導出した。致死閾値を推定するのに必要なデータが得られなかったため、その LC_{50} 値を係数 3 で除して 1,500 ppm を得た。ヒトや動物における他のデータとの比較に基づくと、この濃度では、死亡に至る可能性は低い。感受性の高い人を保護するために、不確実係数 3 を適用した。代謝が誘導された場合でも毒性作用が 1 桁以上も増強される可能性は低いため、AEGL-2 値の導出と同様に、種内不確実係数は 3 を適用した。げっ歯類は、クロロホルムの代謝速度がヒトより速く、反応性で有毒な中間体が生成される速度も速いと思われる。生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた試験の結果から、げっ歯類（特にマウス）は、クロロホルムによる致死的影響に対する感受性が、ヒトよりもかなり高いことが示唆されている。したがって、AEGL-3 値は、証拠の重み付け補正係数として 1/3 を適用して、3 倍に増やした。この補正の妥当性は、クロロホルムを外科的麻酔薬として使用した場合のデータによって、さらに支持される。このデータによると、675,000 ppm/分を超えるクロロホルムへの累積曝露、または 22,500 ppm の濃度で最長 120 分のクロロホルムへの累積曝露によって、外科的麻酔作用と不整脈が生じたが、死亡には至らなかったことが示されている。n = 3 として時間スケーリングを行い、出発点の 560 分間から、これより短い曝露時間に外挿した。560 分間の曝露から 10 分間の曝露に外挿することに伴う不確実性を最小限にするため、30 分間 AEGL-3 値の 4,000 ppm を、10 分間 AEGL 値にも採用した。

クロロホルムへの単回急性曝露による発がん性を評価し、各 AEGL 値を導出した。発がん性以外の毒性に基づいた AEGL-2 値は、発がんリスクに基づいた AEGL-2 値よりわずかに大きかった。しかし、クロロホルムによる発がん反応は、壊死とそれに続く再生的細胞増殖に応じて生じると考えられ、単回急性曝露は、そうした事象とは無関係である。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL）の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0027&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/chloroform_volume12.pdf