

清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価
番号 4 3 ジクロロアセトニトリル (案)

1. 当該化学物質の概要

水質基準見直しの際の資料⁰を基にその概要を整理した。

1. 物質特定情報⁰

名称：ジクロロアセトニトリル

CAS No. : 3018-12-0

分子式：CHCl₂CN

分子量：109.95

2. 物理化学的性状⁰

沸点 () : 112.3

密度 (g/cm³ (20)) : 1.37

3. 生成の仕組み⁰

塩素 (消毒) 処理の際に、遊離炭酸とフミン物質、藻類、アミノ酸が反応してできる副生成物である。

4. 現行規制等⁰

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/l) : なし

監視項目指針値 (mg/l) : 0.08 (P) (水質管理目標 (mg/l) 0.04(P)⁽²⁾)

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/l) : 0.09 (P) (第2版)

0.02 (P) (第3版：ドラフト)

EU (mg/l) : なし

USEPA (mg/l : MCL) : なし

⁽²⁾ P ; 発生毒性や発がん性に関するデータが限られており、評価値は暫定的である。

・毒性に関する科学的知見¹

WHO飲料水水質ガイドライン（第3版ドラフト及び第2版）を基に、毒性に関する科学的知見を整理した。

1．体内動態及び代謝

（1）動物

ラット、マウス

ラット（Fischer 344 ラット）及びマウス（B6C3F1 マウス）を用いて、水に溶かした^[14C]ラベルのジクロロアセトニトリル（ラット 0,0.2,2,15mg/kg 体重、マウス 2,15mg/kg 体重）を単回強制経口投与したところ、全放射線量のうち、（その多くが尿中に排泄され）少量のみ糞に認められ、消化管からの吸収がよいことが示された。また、投与後6日に行った組織学的検査では、同位元素は主に肝、筋肉、皮膚、及び血液中にみられたが、組織中の残留量は経口投与量のうちの少量であった（Roby et al., 1986²）。

ラット

雄の Sprague-Dawley ラットを用い、トリカブリンに溶かしたジクロロアセトニトリル 0.75mmol/kg 体重（ブクロロアセトニトリル、ジブクロロアセトニトリル、トリクロロアセトニトリル）を単回強制経口投与し、その24時間後に、尿中のチオシアン酸塩を測定したところ、投与量に対して9.28%（ブクロロアセトニトリル、ジブクロロアセトニトリル；2.25%～12.8%）であった。これは、ハロゲン化アセトニトリルが、酸化的脱ハロゲンと脱水を経て、二酸化炭素及びシアン化物に代謝され、さらにチオシアン酸塩に代謝されることを示唆している（Pereira et al., 1984³）。この反応の最初のステップは、チトクロム P450 などの混合機能酸素添加酵素（mixed function oxidase）により触媒され、結果としてハロシアノメタノールを生じる。個々の反応を触媒するアイソザイムの同定はされていない。ハロシアノメタノール類はその後脱水され、ハロホルムアルデヒド類を生成するか、またはシアン化物を失ってホルスゲンなどのハロホルムアルデヒド類を生成するとされている。ハロメチル炭素群が、呼気中と尿中にほぼ均等に排出されるのに対してシアン化炭素群はより容易に尿中に排出され、従って糞中への排出は少ない（Roby et al., 1986²）。グルタチオン抱合（グルタチオン転移酵素または非酵素により仲介される）も、ハロゲン化アセトニトリルの代謝に役割を果たしている可能性がある（Lin & Guion, 1989⁴）。

2. ヒトへの影響

WHO 飲料水質ガイドライン第3版ドラフト (WHO 2003¹) において、ジクロロアセトニトリルのヒトに関する記載はない。

3. 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ハロゲン化アセトニトリル (ジクロロアセトニトリル) の齧歯類における急性経口毒性の LD₅₀ は 245 ~ 361 mg/kg 体重 (270 ~ 330mg/kg) の範囲であった (Meier et al., 1985⁶; Smyth et al., 1962⁷; Hayes et al., 1986⁸)。

(2) 短期毒性試験

ラット (14日間強制経口投与試験)

CD (SD) ラット (雌雄各用量 10 匹) に、コーン油に溶解したジクロロアセトニトリルを、0、12、23、45、90 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与した。体重増加量の減少が、雄については高用量 3 群 (23 mg/kg 体重/日以上) で観察されたのに対して、雌では最高用量群のみで認められた。血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 濃度の有意な増加が、雌の最高用量群でみられ、アルカリホスファターゼ (ALP) 濃度の有意な増加が、雄の最高用量 (90 mg/kg 体重/日) 群及び雌の高用量 2 群 (45 mg/kg 体重/日以上) でみられた。相対肝重量は雄のすべての被験物質投与群において有意に増加した。雄の相対肝重量は対照群と比較して、12、23、45、90 mg/kg 体重群でそれぞれ 13%、26%、42%、45%大きかった。雌ラットの肝重量は、相対及び絶対重量ともに、対照群と比較して 23 mg/kg 体重群以上で統計的に有意に高く、相対肝重量は 23、45、90 mg/kg 体重群で対照群よりもそれぞれ 36%、40%、31%大きかった。血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定においては、その他に被験物質に関係する一貫性のある影響は認められなかった (著者は、この試験の NOAEL は、45 mg/kg 体重/日としている) (Hayes et al., 1986⁸)。WHO (2003¹) は、この試験の LOAEL は、雄の相対肝重量増加が認められた用量に基づき 12 mg/kg 体重/日と判断した。

ラット (90日間強制投与試験)

CD (SD) ラット (雌雄各用量 20 匹) に、コーン油に溶解したジクロロアセトニト

リルを、0、8、33、65 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間強制経口投与した。最高用量群で被験物質に関連した死亡(雄の 50%及び雌の 25%)がみられた。高用量群(65 mg/kg 体重/日)の雄及び雌、33 mg/kg 体重/日群の雄において、アルカリホスファターゼ〔ALP〕が有意に上昇したが、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定値のいずれにも、被験物質による一貫した影響は認められなかった。有意な体重増加抑制が認められ、65 mg/kg 体重/日群の雄及び雌では対照群に対して 73%、33 mg/kg 体重/日以上群の雄では対照群に対して 81%であった。相対肝重量は、33 mg/kg 体重/日群(60%の増加)以上の雄及び 8 mg/kg 体重/日群(17%の増加)以上の雌において有意に増加した。8 mg/kg 体重/日群の雄においても相対肝重量の増加(12%以下)が認められたが、この増加は統計的に有意ではなかった(著者は、この試験の NOAEL は、8 mg/kg 体重/日としている)(Hayes et al., 1986⁸)。WHO(2003)は、この試験における LOAEL は、相対肝臓重量の増加が認められた最低用量に基づき 8 mg/kg 体重/日であると判断した。

(3) 生殖・発生毒性試験

ラット

Long-Evans ラットの妊娠 6~18 日に、トリカブリンを溶媒としたジクロロアセトニトリルを、0、5、15、25、45mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。高用量群の母動物 2 匹が死亡した。最高用量群(45 mg/kg 体重/日)において母動物の体重増加量が有意に減少し、肝重量の有意な増加が 25 mg/kg 体重/日群で認められたが、高用量群(45 mg/kg 体重/日)では認められなかった。45 mg/kg 体重/日群においては、生存同腹児数が減少し、胎児の体重と体長も減少した。25 mg/kg 体重/日以上群では、着床後胚損失(統計的に有意)及び吸収胚が増加し、心血管、消化管、及び泌尿生殖器系等の軟組織における奇形発生率の増加が認められた。低用量群での影響は全く認められなかった。(著者は、この試験の妊娠ラットにおける NOAEL は、統計的な分析から 15mg/kg 体重/日としている。)(Smith et al., 1989⁹)。WHO(2003¹)により、肝重量増加に基づき NOAEL を 15 mg/kg 体重/日としている。また、発生毒性の観点からの NOAEL も、胎児体重・体長の減少、軟部組織奇形の増加に基づき 15 mg/kg 体重/日と判断している。

マウス

ジクロロアセトニトリルを 0、12.5、25、50 mg/kg 体重/日(1 群 10 匹)の用量

で5日間強制経口投与した雄のB6C3F1マウスの精子頭部形態には被験物質投与による影響は認められなかった (Meier et al., 1985¹³)。

(4) 遺伝毒性試験

a) *in vitro*

復帰突然変異試験 (*in vitro*)

1) Ames 試験

ジクロロアセトニトリルは、(サルモネラ菌における)直接作用変異原性物質である (ジクロロアセトニトリル (0 ~ 12.4 μ mol / プレート) 濃度範囲内で *S. typhimurium* T A 1535, T A 1537, T A 1538, T A 98, T A 100 の5株を用いた復帰突然変異試験を行った結果、T A 1537 と T A 1538 は陰性であったが、T A 1535、T A 100、T A 98 でラットホモジネート分画 (S9mix) 添加がなくても、投与量0に対してそれぞれ約40倍、6倍、3倍の復帰突然変異が誘発された) (Bull et al., 1985¹⁴)。

2) Ames 試験

ジクロロアセトニトリルは、*S. typhimurium* T A 100 の株を用いた Ames 試験は S9mix による代謝活性化の有無に関わらず、陽性であった (Le Curieux et al., 1995¹⁵)。

染色体異常 (*in vitro*)

1) ラット CHO 細胞

代謝活性化あり及びなしの条件で、ジクロロアセトニトリルはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞での姉妹染色分体交換 (SCE) を引き起こした (Bull et al., 1985¹⁴)。

DNA 損傷 (*in vitro*)

1) 酵母

ジクロロアセトニトリルは、*Saccharomyces cerevisiae* (酵母) の遺伝子傷害も引き起こした (Zimmerman et al., 1984¹⁷)。

2) 大腸菌

DNA 損傷を評価する大腸菌を使った SOS 修復試験では、ジクロロアセトニトリル

は、代謝活性化ありで陽性、なしで陰性であった (Le Curieux et al., 1995¹⁵)。

3) 人細胞

ジクロロアセトニトリルにより培養ヒトリンパ芽球細胞での DNA 鎖切断が引き起こされた (Daniel et al., 1986¹⁸)。

b) *in vivo*

小核試験 (染色体異常) (*in vivo*)

1) マウス

CD-1 マウスの強制経口投与による *in vivo* アッセイにおいて、小核発生頻度の有意な増加は観察されなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

DNA 損傷 (DNA 付加体形成) (*in vivo*)

1) ラット

ラットへのジクロロアセトニトリルの経口投与による DNA 付加体形成は生じなかった (Lin et al., 1986¹⁹, 1992²⁰)。

その他の試験 (*in vivo*)

1) イモリの幼生の赤血球

(*in vivo* で、ジクロロアセトニトリルは、) *Pleurodeles waltl* (イモリ) 幼生の赤血球の小核形成を増加させた (Le Curieux et al., 1995¹⁵)。

2) 昆虫の染色体異常 (*in vivo*)

ハエジクロロアセトニトリルを吸入暴露した雌のキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* の子の染色体に異数性が認められた (Osgood & Sterling, 1991¹⁶)。

(5) 発がん性試験

ジクロロアセトニトリルの、いずれの暴露経路においても、2 年間の発がん性試験は実施されていない。他の代替となる吸入による発がん性試験の実施についても報告がなかった。しかし、ハザード同定の助けとなるいくつかの短期試験が実施されている。

マウス

A/J マウスの雌 (1 群 40 匹) に 1 回当たり 10 mg/kg 体重 (4.3 mg/kg 体重/日) のジクロロアセトニトリルを週 3 回で 8 週間経口投与した。肺腫瘍 (腺腫) の発生率について、ジクロロアセトニトリル投与群での腫瘍発生の増加はわずかであり、有意でなかった。著者は、この系統のマウスにおける肺腫瘍の背景データでの発生率の変動が相対的に大きく、投与用量が最大耐量 [MTD] よりもかなり低いため、結果は慎重に解釈されるべきであると述べている (Bull & Robinson, 1985²¹)。

マウス

ジクロロアセトニトリルの、雌の SENCAR マウスの皮膚における皮膚腫瘍イニシエーター作用試験が実施された。1 塗布部位あたり 0、200、400、800 mg/kg 体重 (6 箇所の塗布によりトータル量は 0、1200、2400、4800 mg/kg 体重) の用量で、SENCAR マウス (1 群 40 匹) の刈毛した背部に 2 週間塗布した。投与終了 2 週後に、(腫瘍プロモーターとして) 1 µg の 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) の塗布を週 3 回行う腫瘍プロモーションスケジュールを開始し、20 週間継続した。扁平上皮細胞がんの有意な増加は、ジクロロアセトニトリル投与では全く認められなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

マウス

経皮投与されたジクロロアセトニトリルの完全発がん物質として作用する能力を評価するためにデザインされた別の (と) 同様な試験 (TPA プロモーションなし) において、雌の SENCAR マウスの皮膚に 800 mg/kg 体重の用量で週 3 回、24 週間塗布した結果、皮膚の腫瘍は引き起こされなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

マウス

経口投与されたジクロロアセトニトリルが、皮膚の腫瘍イニシエーターとして作用する能力を評価するためにデザインされた (、 と) 同様な試験において、雌の SENCAR マウスに、ジクロロアセトニトリルを週 6 回、2 週間、合計 50 mg/kg 体

重、経口投与した。この試験の腫瘍プロモーション期には、TPA を、
において説明した皮膚の腫瘍イニシエーション試験と同じプロトコールに従って経皮投与した。その結果、皮膚の腫瘍発生率の有意な増加又は、腫瘍が発生するまでの時間の有意な減少は認められなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

ラット

ジクロロアセトニトリルは、Sprague-Dawley ラット及び Fischer 344 ラット肝腫瘍における γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GT) 試験においてイニシエーターとして不活性であった (Herren-Freund & Pereira, 1986²²)。

・国際機関等の評価

1 . International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph

IARC は、ジクロロアセトニトリルは、ヒトの発がん性物質としては分類できない (グループ 3) (IARC 1991²³, 1999²⁴) と結論している。

2 . Joint Expert committee on food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし

3 . WHO 飲料水質ガイドライン (第 3 版ドラフト)

WHO 飲料水水質ガイドライン (第 2 版) (1996 年) では、ジクロロアセトニトリルをトリカプリリンに溶解した強制経口投与による発生毒性試験の結果に基づき (Smith et al, 1989²⁷)、TDI を 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (WHO 1996²⁵, 2000²⁶) と設定した。しかし、米国 EPA (2002a²⁸) はこの試験を、トリカプリリンがハロゲン化アセトニトリルの発生毒性及び催奇形性の影響を増強し、投与された母動物の胎児の奇形の範囲を変化させることを最近の実験結果が示している、という理由で信頼できないと評価した (Christ et al, 1996²⁹)。WHO 飲料水ガイドライン (第 3 版) では、同第 2 版の TDI 設定の基となっている発生毒性試験は、飲料水中のジクロロアセトニトリルの毒性を正確に反映していないと判断し、

90 日間の試験による雌雄ラットの相対肝重量増加の LOAEL: 8 mg/kg 体重 (Hayes et al, 1986⁸) に基づいて算出した TDI 値 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重が提案されている (US EPA, 2002a²⁸)。複合不確実係数は、3000 が用いられた。すなわち、個体差及び種差についてそれぞれ係数 10、試験期間が短いことによる係数 3、LOAEL を使用したことによる係数 3、及びデー

タベース不足による係数 10 が考慮され、不確実係数がオーバーラップしているため、3 つの係数 10 と 2 つの 3 (実際は 10 の平方根) の積として 3000 が採用されている。

参考 (WHO 2003 ドラフトにおける記載):

LOAEL を用いたアプローチにより、暫定ガイドライン値は 20 $\mu\text{g/L}$ (端数処理値) となる。TDI 算出には飲料水からの寄与を 20% とし、体重 60 kg、1 日摂水量を 2 リットルと仮定した。使用された不確実係数が大きいため、このガイドライン値は暫定値である。

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

(1) Integrated Risk Information System (IRIS)

項目なし

(2) 発がん性

米国 EPA (2002a²⁸) は、ジクロロアセトニトリルは、グループ D として分類するのが適当であり、すなわち、1986 年の EPA ガイドライン (US EPA、1986³⁰) に従った発がんリスク評価では「ヒト発がん性物質としては分類できない」と結論している (WHO 飲料水ガイドライン第 3 版ドラフト文書から引用)。

5 . 我が国における水質基準の検討の際の評価

1996 年のジクロロアセトニトリルの TDI : 15 $\mu\text{g/kg}$ 体重 (WHO1996,2000) は、トリカブリンを用いた強制経口投与による発生毒性試験 (Smith et al, 1989) に基づいていたが、米国 EPA (2002a) は、トリカブリンはハロゲン化アセトニトリルの催奇形を増強し、さらに胎児奇形のスペクトルを変化させることがより最近の研究によってしめされた (Christ et al, 1996) ことから、Smith らの研究は信頼性が低いと判断した。

したがって、評価値算定のための毒性試験としては、ラットの 90 日間経口投与試験 (Hayes et al, 1986) が妥当であると考えられた。雌雄の CD ラットに 0,8,33,65mg/kg/day の用量で 90 日間、強制経口投与した結果、体重減少と血清アルカリフォスファターゼの増加が、雌の最高用量と雄の 33mg/kg 体重/日以上で認められた。8mg/kg 体重/日群では相対肝臓重量の増加が認められただけであり、NOAEL は 8mg/kg 体重/日と考えられる。

表1 WHO等によるジクロロアセトニトリルのリスク評価

根拠		NOAEL	LOAEL	不確実係数	TDI
		(mg/kg 体重/日)			(μ g/kg 体重/日)
(WHO)					
第 2 版	妊娠ラットの生殖、発生毒性 (Smith et al, 1989 ²⁷)	15		10*10 * 10	15
第 3 版	90 日間の試験による雌雄ラットの 相対肝重量増加 (Hayes et al, 1986 ⁸)		8	10*10*10*3	2.7
(水質基準)	90 日間の試験による雄ラットの 体重減少と血清アルカリフォ スファターゼの増加 (Hayes et al, 1986 ⁸)	8		10*10*10	8

4. 食品健康影響評価

WHO飲料水水質ガイドライン(第2版、第3版)、我が国の水質基準の見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

1. 遺伝毒性、発がん性

ジクロロアセトニトリルは、*in vitro* の遺伝毒性試験で陽性となる結果が得られているが、*in vivo*での経口投与における哺乳類の遺伝毒性を示す結果が得られていないこと、また、長期発がん試験が実施されていないものの *in vivo*での発がん試験において、発がん性を有する結果が得られていないことから、現時点においては、遺伝毒性発がん物質(genotoxic carcinogen)であるとは判断できない。

なお、IARCでヒトの発がん物質として分類していない(グループ3)。

2. 用量反応評価

TDI(耐容一日摂取量)の根拠とする試験としては、表1のとおりこれまで3つの毒性試験が報告されている。

WHO第3版では、90日短期毒性試験における相対肝臓重量の有意な増加をクリティカルエフェクトとしている。

水道水のリスク評価においては、体重減少と血清アルカリフォスファターゼの増加が、雌の最高用量と雄の 33mg/kg 体重/日以上で認められたことから、8mg/kg 体重/日を NOAEL としている（著者である Hayes et al, 1986⁸ も 8mg/kg 体重/日を NOAEL としている。）。

（OP）

WHO 第 3 版の評価については、単に有意な相対肝重量の増加が認められただけであり、病理組織学的変化についての情報がないことから、これをアドバースエフェクトとしてとらえ、かつそれをクリティカルエフェクトとすることは毒性学的な意味合いから適当でないと考えられる。

よって、水道水のリスク評価と同様に、有意な体重減少と有意な血清アルカリフォスファターゼの増加をクリティカルエフェクトとして、NOAEL を 8mg/kg 体重/日とする。

（OP）

WHO 第 3 版の評価のとおり、肝臓の相対重量の増加をクリティカルエフェクトとし、LOAEL を 8mg/kg 体重/日とする。

なお、生殖・発生毒性試験は、ラット（Long-Evans）を用いたトリカブリンに溶かしたジクロロアセトニトリルの強制（反復）経口投与による試験であり、WHO 飲料水水質ガイドライン（第 2 版）のガイドライン値（TDI）の根拠とされたものである。しかしながら、この実験については、米国 EPA（2002a²⁸）がトリカブリンがハロゲン化アセトニトリルの発生毒性及び催奇形性の影響を増強し、投与された母動物の胎児の奇形の範囲を変化させることを最近の実験結果が示している、という理由で信頼できないと判断した（Christ et al, 1996²⁹）こと、水質基準の見直しの際の評価においても同様の理由でこの実験を信頼性の低いものと判断していることから、本専門調査会においても、TDI の根拠の候補とすることは適当ではないと判断した。

表 2 各試験における無毒性量

	動物種	試 験	NOAEL 若しくは LOAEL (mg/kg 体重/日)	備 考
	ラット (CD)	短期毒性試験 (14日間)	45(NOAEI;著者) 12(LOAEL;WHO 3 rd)	
	ラット (CD)	短期毒性試験 (90日間)	8(NOAEI;著者、 水質基準) 8(LOAEL;WHO 3 rd)	WHO 第3版ドラフト、水質基準見直しの際の評価の根拠
	ラット (Long-Evans)	生殖・発生毒性試験 (妊娠6～18日)	15(NOAEI;著者) 15(NOAEI;WHO 2 nd)	WHO 第2版の根拠トリカプリリン

3. TDIの設定

(OP1)

(1) NOAEL 8mg/kg 体重/日

(根拠) ラットの90日間毒性試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な体重減少と
有意な血清アルカリフォスファターゼの増加

(2) 不確実係数として1000

(個体差、種差各々：10、短期試験による因子：10)

(3) 以上を適用して、TDI = 8 µg/kg 体重/日

(4) 長期毒性試験が実施されていない等データベースが限られていることから、暫定値とする。

(OP2)

(1) LOAEL 8mg/kg 体重/日

(根拠) ラットの90日間毒性試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な相対肝重量の増加

(2) 不確実係数として3000

(個体差、種差、データベース不足各々：10、短期試験による因子、LOAE

L 使用：3 実際には、それぞれの重複から 3)

(3) 以上を適用して、 $T D I = 2.7 \mu g / k g \text{ 体重} / \text{日}$

(4) 長期毒性試験が実施されていない等データベースが限られていることから、暫定値とする。

. まとめ

(O P)

物質名：ジクロロアセトニトリル

耐容一日摂取量 (暫定値) $8 \mu g / k g \text{ 体重} / \text{日}$

(根拠) ラットの 90 日間毒性試験 (Hayes et al , 1986⁸) での有意な体重減少と
有意な血清アルカリフォスファターゼの増加

NOAEL $8mg / kg \text{ 体重} / \text{日}$

不確実係数 1 0 0 0

(O P)

物質名：ジクロロアセトニトリル

耐容一日摂取量 (暫定値) $2.7 \mu g / k g \text{ 体重} / \text{日}$

(根拠) ラットの 90 日間毒性試験 (Hayes et al , 1986⁸) での有意な体重減少と
有意な血清アルカリフォスファターゼの増加

LOAEL $8mg / kg \text{ 体重} / \text{日}$

不確実係数 3 0 0 0

参考文献

-
- ⁰ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要
- ¹ WHO, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Halogenated acetonitriles (chemical draft 2003/30).
- ² Roby MR, Carle S, Pereira MA, Carter DE. Excretion and tissue disposition of dichloroacetonitrile in rats and mice. *Environmental health perspectives*, 1986, 69:215-220.
- ³ Pereira MA, Luan-Ho CL, Mattox JK. Haloacetonitrile excretion as thiocyanate and inhibition of dimethylnitrosamine demethylase: a proposed metabolic scheme. *Journal of toxicology and environmental health*, 1984, 13: 633-641.
- ⁴ Lin EL, Guion CW. Interaction of haloacetonitriles with glutathione and glutathione-S-transferase. *Biochemical pharmacology*, 1989, 38(4): 685-688.
- ⁶ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ⁷ Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: list VI. *AIHA Journal*, 1962, 23: 95-107.
- ⁸ Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. Toxicology of haloacetonitriles. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 183-202.
- ⁹ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- ¹³ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ¹⁴ Bull RJ, Meier JR, Robinson M, Ringhand HP, Laurie RD, Stober JA. Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundamental and applied toxicology*, 1985, 5: 1065-1074.
- ¹⁵ LeCurieux F, Giller S, Gauthier L, Erb F, Marzin D. Study of the genotoxic activity of six halogenated acetonitriles, using the Sos chromotest, the Ames-fluctuation test and the Newt micronucleus test. *Mutation research*, 1995, 341(4): 289-302.
- ¹⁶ Osgood C, Sterling D. Dichloroacetonitrile, a by-product of water chlorination, induces aneuploidy in *Drosophila*. *Mutation research*, 1991, 261(2): 85-91.
- ¹⁷ Zimmermann FK, von Borstel RC, von Halle ES, et al. Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutation research*, 1984, 133: 199-244.
- ¹⁸ Daniel FB, Schenck KM, Mattox JK, Lin ELC, Haas DL, Pereira MA. Genotoxic properties of haloacetonitriles: Drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1986, 6: 447-453.
- ¹⁹ Lin ELC, Daniel FB, Herren-Freund SL, Pereira MA. Haloacetonitriles: metabolism, genotoxicity, and tumor-initiating activity. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 67-71.

- ²⁰ Lin ELC, Reddy TV, Daniel FB. Macromolecular adduction by trichloroacetonitrile in the Fischer 344 rat following oral gavage. *Cancer letters*, 1992, 62(1): 1-9.
- ²¹ Bull RJ, Robinson M. Carcinogenic activity of haloacetonitrile and haloacetone derivatives in the mouse skin and lung. In: Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, Katz S, Roberts MH, Jacobs VA, eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, Vol 5. Chelsea, MI: *Lewis Publishers, Inc.*, 1985, pp. 221-227.
- ²² Herren-Freund SL, Pereira MA. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 59-65.
- ²³ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In: *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, 1991, 52: 269-96. Lyon, France.
- ²⁴ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In: *Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1999, 71: 1325, 1369, 1375, 1533. Lyon, France.
- ²⁵ World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information*. 1996, Second ed. World Health Organization, Geneva.
- ²⁶ World Health Organization *Environmental Health Criteria: 216 Disinfectants and Disinfectant By-products*. World Health Organization, Geneva. International Programme on Chemical Safety (IPCS) 2000.
- ²⁷ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- ²⁸ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. *Drinking Water Criteria Document for Haloacetonitriles*. 2002a. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460. [本文献は入手できなかった]
- ²⁹ Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 1996, 47(3): 233-47.
- ³⁰ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register*, 1986, 51(185): 33992-34003.