

(案)

水道水評価書

ク口口酢酸

2014年9月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

| | | |
|----|-------------------------------------|----|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | 頁 |
| 5 | <審議の経緯> | 2 |
| 6 | | |
| 7 | <食品安全委員会委員名簿> | 3 |
| 8 | | |
| 9 | <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿> | 4 |
| 10 | | |
| 11 | 要 約 | 6 |
| 12 | | |
| 13 | I. 評価対象物質の概要 | 8 |
| 14 | 1. 用途 | 8 |
| 15 | 2. 一般名 | 8 |
| 16 | 3. 化学名 | 8 |
| 17 | 4. 分子式 | 8 |
| 18 | 5. 分子量 | 8 |
| 19 | 6. 構造式 | 8 |
| 20 | 7. 物理化学的性状 | 8 |
| 21 | 8. 現行規制等 | 8 |
| 22 | | |
| 23 | II. 安全性に係る知見の概要 | 9 |
| 24 | 1. 毒性に関する科学的知見 | 9 |
| 25 | (1) 体内動態 | 9 |
| 26 | (2) 実験動物等への影響 | 10 |
| 27 | (3) ヒトへの影響 | 21 |
| 28 | | |
| 29 | 2. 国際機関等の評価 | 22 |
| 30 | | |
| 31 | 3. 曝露状況 | 24 |
| 32 | | |
| 33 | III. 食品健康影響評価 | 25 |
| 34 | | |
| 35 | <略号> | 30 |
| 36 | | |
| 37 | <参照> | 31 |
| 38 | | |
| 39 | | |
| 40 | | |
| 41 | | |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

<審議の経緯>

－清涼飲料水の規格基準改正関係－

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のクロロ酢酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 8月 6日 第7回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
- 2012年 1月 27日 第7回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
- 2012年 3月 15日 第423回食品安全委員会報告
- 2012年 3月 15日 より 2012年 4月 13日 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 5月 7日 化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 5月 10日 第430回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に報告）

－水道水の水質基準改正関係－

- 2014年 7月 30日 厚生労働大臣より水道水中のジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸の水質基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2014年 8月 19日 第526回食品安全委員会（要請事項説明）※
- 2014年 9月 12日 第13回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

※第526回食品安全委員会においてクロロ酢酸についても審議が必要とされた。

1 <食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
|----------------|-----------------|----------------|
| 寺田雅昭 (委員長) | 寺田雅昭 (委員長) | 見上 彪 (委員長) |
| 寺尾允男 (委員長代理) | 見上 彪 (委員長代理) | 小泉直子 (委員長代理*) |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

(~~2009~~11年 ~~7~~1月 ~~16~~1日から (~~2011~~12年 ~~16~~7月 ~~30~~30日からまで)
まで)

| | |
|-----------------|------------------|
| 小泉直子 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理***) | 熊谷 進 (委員長代理****) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 村田容常 | 村田容常 |

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平浏子
村田容常

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から
*** : 2009年7月9日から
**** : 2011年1月13日から

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

< 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿 >

(200911年10月13日からまで)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)

| | | |
|--------|---------|------|
| 青木康展* | 白井智之 | 村田勝敬 |
| 安藤正典* | 津金昌一郎 | 安井明美 |
| 圓藤吟史* | 寺本敬子 | 山内 博 |
| 圓藤陽子* | 遠山千春 | 山中健三 |
| 太田敏博** | 中室克彦* | 吉永 淳 |
| 川村 孝 | 長谷川隆一** | 鰐淵英機 |
| 熊谷嘉人* | 花岡研一 | |
| 渋谷 淳** | 広瀬明彦* | |

(~~2011~~2011年~~10~~11月~~12~~16日からまで)

佐藤 洋¹ (座長¹)
長谷川隆一* (座長代理)

| | | |
|--------|-------|-------------------------|
| 青木康展** | 祖父江友孝 | <u>福島哲仁²</u> |
| 圓藤吟史* | 田中亮太* | 増村健一* |
| 圓藤陽子* | 寺本敬子 | 村田勝敬 |
| 香山不二雄 | 遠山千春 | 安井明美 |
| 熊谷嘉人* | 中室克彦* | 吉永 淳 |
| 渋谷 淳** | 広瀬明彦* | 鰐淵英機* |
| 白井智之 | | |

* : 幹事会
* : 清涼飲料水部会

1 : 2012年6月30日まで

2 : 2012年10月1日から

(2013年10月1日から)

圓藤吟史 (座長)
長谷川隆一* (座長代理)

| | | |
|---------------|---------------|-------------|
| <u>青木康展**</u> | <u>渋谷 淳**</u> | <u>村田勝敬</u> |
|---------------|---------------|-------------|

浅見真理*

圓藤陽子*

香山不二雄*

川西 徹*

川村 孝*

熊谷嘉人*

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

祖父江友孝

高橋 智*

田中亮太*

野原恵子

福島哲仁

増村健一

村山典恵*

吉田 充

吉永 淳

吉成浩一

鰐淵英機*

1

2

3

要 約

清涼飲料水の規格基準改正水道により供給される水の水質基準の設定に係る化学物質として、クロロ酢酸（MCA）の食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、モルモット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。

発がん性に関してについては、マウス及びラットを用いた2年間経口投与による発がん性試験、ラットを用いた104週間飲水投与による発がん性試験が行われているが、いずれの試験においても、発がん性を示す所見は認められなかった。国際がん研究機関（IARC）はMCAについて発がん性の分類を行っていない。MCAはほとんどの~~in vitro~~及び~~in vivo~~遺伝毒性試験で陰性である。

遺伝毒性については、in vitroにおいて、DNA損傷試験や染色体異常試験では陽性もあったが、復帰突然変異試験では陰性の結果が得られている。一方、in vivoの遺伝毒性試験では陰性であり、現時点で得られている結果からは、MCAが生体内で遺伝毒性を示す明確な証拠はないものと総合的に判断される。~~MCAには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断される。~~

以上のことから、MCAについては耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断した。

MCAの非発がん毒性に関するTDIについては、ラットの104週間飲水投与試験における体重増加率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少及び精巣の相対重量減少がみられた試験データから、無毒性量（NOAEL）は3.5 mg/kg体重/日となり、不確実係数1,000（種差10、個体差10、生殖・発生毒性が懸念されるが、データ不足とすることを考慮した10）を適用して、3.5 µg/kg体重/日となった。

以上、MCAのTDIを3.5 µg/kg体重/日と設定した。

1
2

1 I. 評価対象物質の概要

2 1. 用途

3 除草剤、チューインガム可塑剤、塩化ビニル可塑剤、医薬品、アミノ酸
4 等合成、カルボキシメチルセルロース合成、香料、キレート剤、界面活性
5 剤として使用される。水道においては、MCA などのハロゲン化酢酸類は、
6 水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消
7 毒副生成物質の一つである（参照 1）。
8

9 2. 一般名

10 クロロ酢酸、モノクロロ酢酸
11

12 3. 化学名

13 IUPAC

14 和名：クロロ酢酸、モノクロロ酢酸

15 英名：Chloroacetic acid、Monochloroacetic acid

16 CAS No. : 79-11-8
17

18 4. 分子式

19 CH_2ClCOOH
20

21 5. 分子量

22 94.5
23

24 6. 構造式

25 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
26

27 7. 物理化学的性状

28 物理的性状：刺激臭のある無色の結晶

29 沸点（℃）：189℃

30 融点（℃）：α 型 = 63、β 型 = 56.2、γ 型 = 52.5

31 密度（g/cm³）：1.58

32 水溶解度：非常によく溶ける。

33 蒸気圧（Pa（25℃））：8.68
34

35 8. 現行規制等

36 (1) 法令の規制値等

37 水質基準値（mg/L）：0.02
38

39 (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

40 WHO（mg/L）：0.02（第 4 版）（参照 2）

1 EU (mg/L) : なし
2 米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06
3 (Maximum Contaminant Level)
4 欧州大気質ガイドライン (参照 3) : なし
5
6

7 II. 安全性に係る知見の概要

8 WHO飲料水水質ガイドライン、化学物質の初期リスク評価書、EPA/統合
9 リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH)
10 や米国国家毒性プログラム (NTP) の文書等を基に、毒性に関する主な科学的
11 的知見を整理した (参照 4~9)。
12

13 1. 毒性に関する科学的知見

14 (1) 体内動態

15 ① 吸収

16 クロロ酢酸は経口投与によって速やかに吸収され、主に尿中に排泄され
17 ることが知られている。雄のSprague-Dawley (SD) ラットにMCA (10、
18 225 mg/kg体重/日 (LD₂₀)) を単回経口投与した試験では、10 mg/kg体
19 重群で生物学的利用率は100%であるが、最高薬物濃度到達時間が1.48時
20 間、血漿中消失半減期が1.89時間であることから生体内に滞留する時間も
21 短く、短時間で体外に排泄されることが示されている (参照 10)。

22 また、経皮曝露では、MCA はヒト、ラットで皮膚から速やかに吸収され、
23 全身各組織へ分布されることが報告されている (参照 11、12、13、14)。
24

25 ② 分布

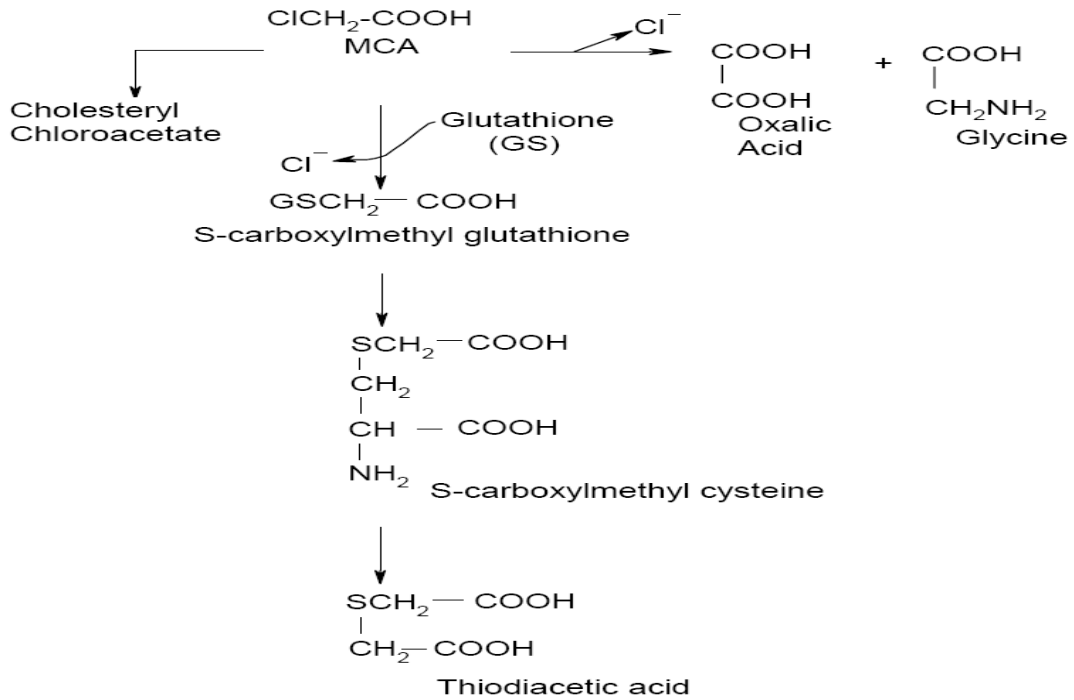
26 雄の SD ラットに MCA (10、225 mg/kg 体重/日 (LD₂₀)) を単回経口
27 投与した試験では、分布に関しては、クロロ酢酸は経口投与により胃から
28 肝臓、脳、心臓、小腸、腎臓に主に取り込まれ、これらの臓器では 1.88
29 時間までに最高薬物濃度到達時間に達すること、胃、小腸、肝臓、腎臓か
30 らの排泄も一定してみられるため、一度分布したクロロ酢酸も短時間で排
31 泄されている可能性が高いと考えられる (参照 10)。

32 また、MCA を皮下投与されたラットでは、腎臓と肝臓中の MCA の量
33 がほぼ同等であり、血漿、脳及び心臓における値の 4~5 倍以上であった
34 こと (参照 15)、静脈内投与されたラットにおける投与 5 分後の血漿中
35 MCA 量はそれぞれ投与量の 0.6%及び 1%であり、肝臓、心臓、肺中の
36 MCA 量は血漿中と同等であったことが報告されている (参照 16)。
37

38 ③ 代謝

39 MCA は、脱ハロゲン反応を経て、シュウ酸及びグリシンに代謝される。
40 又は脱ハロゲン化により、グルタチオンと抱合し、チオ二酢酸に代謝され

1 る（参照 17）。MCA が脂質と反応するとの報告もある（参照 18、19）。
 2 MCA の代謝経路を図に示す。



3
 4 図 MCA の代謝経路（参照 17）

5
 6 ④ 排泄

7 雄の SD ラットに 10 mg/kg 体重の MCA を単回経口投与した試験で、
 8 投与量の約 90% は 24 時間以内に尿から排泄された（参照 19）。

9 雄の SD ラットに [U-¹⁴C] 標識した MCA 10、225 mg/kg 体重（LD₂₀）
 10 を単回経口投与した試験で、投与 32 時間後までの尿及び糞中への排泄は、
 11 それぞれ投与量の 66.1~72.25% 及び 0.81~0.85% であった（参照 10）。

12 雄の SD ラットに [U-¹⁴C] 標識した MCA 125 mg/kg 体重を単回経皮投与
 13 した試験では、投与 32 時間後までに投与量の 63.8% が尿中へ、0.9% が糞
 14 中へ排泄された（参照 10）。

15
 16 (2) 実験動物等への影響

17 ① 急性毒性試験

18 経口投与による急性毒性試験での半数致死量（LD₅₀）は、ラットでは 55
 19 ~580 mg/kg 体重、マウスでは 165~260 mg/kg 体重、モルモットでは 80
 20 mg/kg 体重であった（参照 5）。MCA は経皮曝露で高い毒性を示し、ラッ
 21 トを用いた経皮投与による LD₅₀ は 145 mg/kg 体重であった（参照 10）。

22 0.5 mL の MCA 水溶液（40% 濃度）を雄の SD ラットの腹部に塗布した
 23 経皮毒性試験が行われた（MCA として 34.1 mg/cm²）。投与 10 分後の光学

1 顕微鏡による皮膚の病理組織学検査では III 度の熱傷が認められ、これは
2 MCA の高い皮膚透過性によるものと考えられた。投与 4 時間後の血液検
3 査では、MCA 投与群に二酸化炭素分圧 ($p\text{CO}_2$)、重炭酸イオン (HCO_3^-)、
4 総二酸化炭素 ($t\text{CO}_2$)、塩基過剰 (base excess, BE) 及びグルコースレベ
5 ルの減少が認められた。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
6 (AST)、ミトコンドリアアミノトランスフェラーゼ (mAST)、アラニン
7 アミノトランスフェラーゼ (ALT)、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン
8 (Cr)、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、赤血球、ヘモグロビン (Hb)、
9 ヘマトクリット (Ht)、総タンパク質及びアルブミンの上昇がみられた。
10 これらは肝細胞の損傷、腎機能障害、糖新生障害及びアンモニア代謝障害
11 の結果と考えられた (参照 20)。

12 MCA の急性毒性のメカニズムを解明するため、MCA の生理食塩水溶液
13 (対照群には生理食塩水) を雄ラットに絶食下で皮下投与 (162 mg/kg
14 体重) する試験が行われた。投与 2 時間後の血液検査の結果、投与群では
15 AST、ALT、mAST、BUN、Cr、乳酸塩及びピルビン酸塩の有意な上昇、
16 グルコースの有意な低下が認められた。血中酵素の中でも mAST の上昇が
17 大きいことから、MCA は肝細胞ミトコンドリアを選択的に標的とするこ
18 とが示唆された。それにより糖新生が減少して低血糖や血中乳酸及びピル
19 ビン酸濃度の有意な上昇を引き起こし、この低血糖と乳酸アシドーシスの
20 組み合わせが心臓や脳等の臓器に作用して死に至ると考えられたと報告
21 されている (参照 21)。

22 MCA 曝露に対するグルコースの解毒効果を調べるため、雄の SD ラット
23 (21 匹/群) に MCA 80 mg/kg 体重 (単回致死量) を皮下投与した後、生
24 理食塩水 (対照群)、5%、10% のグルコース溶液を 2 mL/時で 10 時間静
25 脈内投与した。14 日間の観察期間後の生存率は、対照群では 0% (全数死
26 亡)、5% グルコース溶液投与群で 14%、10% グルコース溶液投与群で 79%
27 であった (参照 22)。

28 雄の SD ラット (11~14 匹/群) に MCA を皮下投与 (108、135、163 mg/kg
29 体重) し、急性毒性に対する肺障害の関与を調べた。投与 2 時間後の気管
30 支肺胞洗浄液 (BALF) 中の乳酸脱水素酵素 (LDH) 及び総細胞数には用
31 量依存的な増加がみられ、投与 4 時間後には有意な血糖低下がみられた。
32 163 mg/kg 体重投与群では、血液ガス分析において有意な肺胞のガス交換
33 障害が確認された。低血糖及び肺障害が MCA 曝露による死亡の原因と思
34 われると報告されている (参照 23)。

35 ② 亜急性毒性試験

36 a. 16 日間亜急性毒性試験 (マウス)

37 B6C3F₁マウス (雌雄、各投与群5匹) における MCA (雄0、15、30、60、
38 120、240 mg/kg 体重/日、雌0、30、60、120、240、480 mg/kg 体重/日)
39 の 16 日間強制経口投与試験が行われた。MCA は純水に溶かして 16 日間の
40

1 試験期間中12日間投与した。各投与群で認められた毒性所見を表1に示す。
 2 120 mg/kg体重/日投与群の雌で流涙がみられ、240 mg/kg体重/日以上
 3 投与群では雌雄の全例が投与開始2日後までに流涙、運動失調、自発運動
 4 の低下などの症状を示して死亡した。

5 EPAは自発運動の低下、運動失調、流涙、死亡などに基づいて、最小毒
 6 性量（LOAEL）を240 mg/kg体重/日、NOAELを120 mg/kg体重/日とし、
 7 16日の試験期間のうち12日間投与したことを考慮して、各180 mg/kg体重
 8 /日、90 mg/kg体重/日と換算している（参照6、8）。

9
 10 表1 マウス 16日間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|--|----|
| 240 mg/kg 体重/日以上 | 投与開始 2 日後までに流涙、運動失調、自発運動の低下、緩徐呼吸、徐脈、低体温、衰弱、起毛、四肢緊張低下及び握り反射障害を示して全例死亡 | |
| 120 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 流涙 |

11
 12
 13 b. 16日間亜急性毒性試験（ラット）

14 F344（Fischer344）/N系ラット（雌雄、各投与群5匹）におけるMCA
 15（0、7.5、15、30、60、120 mg/kg体重/日）の16日間強制経口投与試験
 16が行われた。MCAは純水に溶かして16日間の試験期間中12日間投与し
 17た。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

18 15 mg/kg体重/日以上投与群の雌及び60 mg/kg体重/日以上投与群の雄
 19で流涙、全ての投与群の雌雄で鼻汁がみられ、120 mg/kg体重/日投与群
 20の雄1匹が投与4時間以内に流涙、衰弱、緩徐呼吸、運動失調などの症状
 21を示して投与3日目に死亡した。120 mg/kg体重/日投与群の雌雄各1匹
 22の鼻周囲にポルフィリン症の紅斑を認めた。

23 EPAは鼻汁が認められたことに基づいて、LOAELを7.5 mg/kg体重/
 24日とし、16日の試験期間のうち投与したのが12日間であることを考慮し
 25て、5.6 mg/kg体重/日と換算している（参照6、8）。

26
 27 表2 ラット 16日間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|---|----------------|
| 120 mg/kg 体重/日 | 初回投与 4 時間以内に流涙、衰弱、緩徐呼吸、運動失調などの症状を示し、投与 3 日目に死亡（1例）。ポルフィリン症の紅斑（1例） | ポルフィリン症の紅斑（1例） |
| 60 mg/kg 体重/日以上 | 流涙 | — |
| 15 mg/kg 体重/日以上 | — | 流涙 |
| 7.5 mg/kg 体重/日以上 | 鼻汁 | 鼻汁 |

1
2 c. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

3 B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、25、50、
4 100、150、200 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われた。
5 MCA は純水に溶かして週 5 日投与した。各投与群で認められた毒性所見
6 を表 3 に示す。

7 200 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄共に死亡率の増加が認められ、この
8 群の雌では、体重の減少並びに肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認
9 められた。雌では 150 mg/kg 体重/日以上投与群でコリンエステラーゼ値
10 の有意な減少がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例と雄全例が
11 死亡したが、これらの例では被験物質に起因する肝細胞質の空胞変性がみ
12 られた。

13 WHO はコリンエステラーゼ値の減少に基づいて、LOAEL を 150 mg/kg
14 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 8、9、24）。
15

16 表 3 マウス 13 週間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|------------------|---------------------------------------|
| 200 mg/kg 体重/日 | 死亡率の増加、肝細胞質の空胞変性 | 死亡率の増加、肝細胞質の空胞変性、体重の減少、肝臓の絶対及び相対重量の増加 |
| 150 mg/kg 体重/日以上 | 毒性所見なし | コリンエステラーゼ値の減少 |

17
18
19 d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

20 F344 ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、30、60、90、
21 120、150 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われた。MCA
22 は純水に溶かして週 5 日投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 4
23 に示す。

24 60 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄共に死亡率が増加した。雄の 90
25 mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 60 mg/kg 体重/日以上投与群では、BUN
26 の用量依存的上昇が認められた。雄の 30、60、90 mg/kg 体重/日の投与群
27 と雌の全投与群で、血清コリンエステラーゼ活性の減少が認められた。ま
28 た、雄の 90 mg/kg 体重/日以上の投与群で血清チロキシンレベルの有意な
29 上昇が認められた。

30 雌雄共に 60 mg/kg 体重/日以上の投与群で心臓における単核炎症細胞
31 （主にマクロファージ）の集積及び心臓の筋原線維の変性が認められた。
32 60、120、150 mg/kg 体重/日の投与群では、雌雄で ALT 及び AST の有意
33 な用量依存的上昇が認められた。

34 雌の 30 mg/kg 体重/日以上の投与群及び雄の 60 mg/kg 体重/日以上の投
35 与群で心臓相対重量の有意な減少が認められた。雌雄の 60 mg/kg 体重/

1 日以上の投与群で、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。
 2 EPAは雌の心臓の相対重量の減少に基づいてLOAELを30 mg/kg体重
 3 /日とし、投与頻度が5日/週であることを考慮して、21.4 mg/kg体重/日
 4 と換算している。また、WHOは心臓の相対重量及びリンパ球数の減少(④
 5 免疫毒性試験 a. 参照)に基づいて、LOAELを30 mg/kg体重/日として
 6 いる(参照6、8、9、24)。

7
 8 表4 ラット13週間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|--|---|
| 90 mg/kg 体重/日以上 | BUN の用量依存的増加、血清チロキシン値の上昇 | — |
| 60 mg/kg 体重/日以上 | 死亡率の増加、心臓の単核性炎症細胞の集積及び心臓の筋原線維の変性、ALT及びASTの用量依存的上昇(90 mg/kg 体重/日は除く)、肝臓の相対重量の増加、腎臓の相対重量の増加、心相対重量の減少 | 死亡率増加、心臓の単核性炎症細胞の集積及び心臓の筋原線維の変性、ALT及びASTの用量依存的上昇(90 mg/kg 体重/日は除く)、肝臓の相対重量の増加、腎臓の相対重量の増加、BUNの用量依存的増加、 |
| 30 mg/kg 体重/日以上 | 血清コリンエステラーゼ活性の減少(30、60、90 mg/kg 体重/日の投与群) | 心臓の相対重量の減少、血清コリンエステラーゼ活性の減少 |

9
 10
 11 e. 90日間亜急性毒性試験(ラット)

12 SDラット(雌雄、各投与群10匹)におけるMCA(0、15、30、60、120
 13 mg/kg体重/日)の90日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認めら
 14 れた毒性所見を表5に示す。

15 雄の15、30 mg/kg体重/日の投与群でBUN、血中カルシウム、ALTの上
 16 昇を認め、雄の15 mg/kg体重/日以上投与群と雌の30、60 mg/kg体重/日の
 17 投与群で血清中Crの上昇が認められた。また、雄の60 mg/kg体重/日投与
 18 群で慢性腎症の用量依存的増加及び脾臓の色素沈着の増加が認められた。
 19 雌の60、120 mg/kg体重/日投与群と雄の60 mg/kg体重/日投与群で肝臓及
 20 び腎臓の相対重量の増加を認め、雌の120 mg/kg体重/日投与群でBUN上
 21 昇、ALT及びASTの上昇がみられた。なお、120 mg/kg体重/日投与群の雄
 22 4例、雌3例が投与開始3日後までに急性毒性症状を示して死亡しており、
 23 さらに雄3例が投与開始14日後以降に死亡している。

1 毒性は雌より雄において強く出ており、著者らは雄の毒性症状に基づい
 2 て、LOAELを15 mg/kg体重/日としている（参照25）。

3
 4 表5 ラット90日間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|----------------|--|---|
| 120 mg/kg 体重/日 | 血清中 Cr 濃度上昇、4 例が投与開始 3 日後までに死亡、3 例が投与開始 14 日後以降に死亡 | 肝臓及び腎臓の相対重量増加、BUN 上昇、ALT 及び AST 上昇、3 例が投与開始 3 日後までに死亡 |
| 60 mg/kg 体重/日 | 血清中 Cr 増加、慢性腎症及び脾臓の色素沈着の増加、肝臓及び腎臓の相対重量の増加 | 血清中 Cr の上昇、肝臓及び腎臓の相対重量の増加 |
| 30 mg/kg 体重/日 | 死亡（1 例）、BUN 上昇、血中カルシウム濃度上昇、ALT 上昇、血清中 Cr の増加 | 血清中 Cr 上昇 |
| 15 mg/kg 体重/日 | 死亡（1 例）、BUN 上昇、血中カルシウム濃度上昇、ALT 上昇、血清中 Cr 上昇 | 毒性所見なし |

5
 6
 7 ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

8 a. 2 年間慢性毒性試験（マウス）

9 B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 60 匹）における MCA（0、50、100 mg/kg
 10 体重/日）の 2 年間強制経口投与試験が行われた。MCA は純水に溶かして
 11 週 5 日投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

12 対照群と比べて、100 mg/kg 体重/日投与群でのみ、雄の生存率の有意な
 13 低下、雌の平均体重の減少及び嗅上皮の化生、雌雄共に鼻粘膜の炎症と前
 14 胃の扁平上皮過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。

15 発がん性については、全投与群で発がん性を示す証拠は認められなかつ
 16 た。

17 EPA は雄の生存率の低下、雌の平均体重の減少及び嗅上皮の化生、雌雄
 18 共の鼻粘膜の炎症と前胃の扁平上皮過形成に基づいて、NOAEL を 50
 19 mg/kg 体重/日、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週で
 20 あることを考慮して、各 35.7 mg/kg 体重/日、71 mg/kg 体重/日と換算し
 21 ている。

22 WHO は本試験の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている（参照 6、8、

9)。

表 6 マウス 2 年間慢性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|----------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 100 mg/kg 体重/日 | 生存率の低下、鼻粘膜の炎症、前胃の扁平上皮の過形成 | 平均体重の減少、嗅上皮の化生、鼻粘膜の炎症、前胃の扁平上皮の過形成 |
| 50 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

b. 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 70 匹) における MCA (0、15、30 mg/kg 体重/日) の 2 年間強制経口投与試験が行われた。MCA は純水に溶かして週 5 日投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

体重及び一般状態の変化は認められなかったが、雄の 30 mg/kg 体重/日投与群及び雌の全投与群で生存率の有意な低下が認められた。また、雌の全投与群で、子宮内膜の間質ポリープの発生頻度の有意な増加が認められたが、対照群の発生頻度が異常に低値を示していることから、NTP は投与群での発生頻度の増加を MCA による影響として認めることは難しいとしている。

発がん性については、肝臓を含め、全投与群で発がん性を示す証拠は認められなかった。

EPA は生存率の低下に基づいて、LOAEL を 15 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、11 mg/kg 体重/日と換算している。

ACGIH、WHO は本試験の LOAEL を、生存率の低下に基づいて 15 mg/kg 体重/日としている (参照 5、6、8、9)。

表 7 ラット 2 年間慢性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|--------|--------------------------|
| 30 mg/kg 体重/日 | 生存率低下 | — |
| 15 mg/kg 体重/日以上 | 毒性所見なし | 生存率低下、子宮内膜の間質ポリープ発生頻度の増加 |

c. 104 週間慢性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雄、各投与群 50 匹) における MCA (0、0.05、0.5、2 g/L (時間加重平均として 1.1 g/L) : 0、3.5、26.1、59.9 mg/kg 体重/日) の 104 週間飲水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 8 に示す。

3.5 mg/kg 体重/日以上投与群では、対照群と比較して脾臓の絶対及び相対重量の変化が投与の影響として認められ、3.5 mg/kg 体重/日投与群では

1 増加がみられた。26.1 mg/kg 体重/日以上投与群では、体重増加率の減少、
 2 肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巢の相対重量
 3 の増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められた。59.9 mg/kg 体重/
 4 日投与群では、心筋変性の増加、鼻腔の慢性活動性炎症の増加、肝臓の炎
 5 症の若干の増加が認められた。

6 発がん性については、全投与群で発がん性を示す証拠は認められなかつ
 7 た。

8 著者らは 26.1 mg/kg 体重/日で発がんがみられなかったことから、発がん
 9 性の無作用量 (NOEL) を 26.1 mg/kg 体重/日とした。

10 EPA は、3.5 mg/kg 体重/日でみられた脾臓の絶対及び相対重量の増加に
 11 ついて、中、高用量投与群では逆に減少し、かつ、病理組織学的な変化も
 12 みられなかったことから、毒性影響ではないと判断し、NOAEL を 3.5
 13 mg/kg 体重/日、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日としている。

14 WHO は脾臓重量の増加に基づいて、LOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日とし
 15 ている (参照 6、7、26)。
 16

17 表 8 ラット 104 週間慢性毒性試験

| 投与群 | 雄 |
|---------------------------------|--|
| 1.1 g/L (59.9 mg/kg 体重/日) | 心筋変性の増加、鼻腔の慢性活動性炎症の増加、肝臓の炎症の若干の増加 |
| 0.5 g/L 以上 (26.1 mg/kg 体重/日) | 体重増加率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巢の相対重量の増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少 |
| 0.05 g/L 以上 (3.5 mg/kg 体重/日) | 脾臓の絶対及び相対重量の変化 |

18
 19
 20 ④ 免疫毒性試験

21 a. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (②d. 13 週間亜急性毒性試験 (ラ
 22 ット) と同一試験)

23 F344 ラット (雌雄、各投与群 20 匹) における MCA (0、30、60、90、
 24 120、150 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群
 25 で認められた毒性所見を表 9 に示す。

26 対照群と比べて、全投与群でリンパ球数の有意な減少が認められた (参
 27 照 8、24)。
 28

29 表 9 ラット 13 週間亜急性毒性試験

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|----------|---|
| 30 mg/kg 体重/日以上 | リンパ球数の減少 | — |

1
2 ⑤ 生殖・発生毒性試験

3 a. 発生毒性試験（ラット）

4 妊娠 1～22 日の SD ラット（雌雄）における MCA（0、1570 mg/L：0、
5 193 mg/kg 体重/日）の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた
6 毒性所見を表 10 に示す。

7 母動物で有意な体重増加抑制が認められたが、生殖・発生への有害影響
8 は報告されていない。なお、本試験では骨格異常検査は行われていない。
9 EPA は母動物の体重増加抑制に基づいて LOAEL を 193 mg/kg 体重/日と
10 している。WHO は、母動物の体重増加抑制に基づき母体毒性の LOAEL
11 を 193 mg/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL を 193 mg/kg 体重/日とし
12 ている（参照 6、9、27）。

13
14 表 10 ラット発生毒性試験

| 投与群 | 母動物 | 児動物 |
|----------------|--------|------|
| 193 mg/kg 体重/日 | 体重増加抑制 | 影響なし |

15
16 [参考]

17 妊娠 6-15 日の Long-Evans ラットにおける MCA（0、17、35、70、140
18 mg/kg 体重/日）の経口投与試験が行われた。最高用量の 140 mg/kg 体重/
19 日投与群で心脈管系の形態異常が認められた。この試験では骨格異常は認
20 められていないことを確認しており、発生毒性の NOAEL は 70mg/kg 体
21 重/日になると考えられるが、要旨だけの報告しかなく、詳細な実験結果は
22 報告されていない（参照 28）。

23
24 *in vitro* 発生毒性試験

25 CD-1 マウスの 3～6 体節期の胚を、MCA を含む 11 種類のハロ酢酸に
26 24 時間曝露させた。MCA の試験濃度は 0、0.05、0.1、0.175、0.25、0.35、
27 0.5 mM となっており、0.175 mM の濃度で神経管の異常が認められ、0.25
28 mM の濃度で胚死亡（41%）が認められた。その他の統計学的に有意な形
29 態異常として、0.25 mM の濃度で咽頭球異常、心異常が認められた。0.1
30 mM の濃度以下では有害影響は認められなかった。なお、この影響は pH
31 の変化に起因するものではないことが確認された。MCA に対するベンチ
32 マーク濃度（BMC₅：神経管欠損の 5% 増加を引き起こす濃度の低い方の
33 95% 信頼限界値）は 0.100 mM であった。ハロ酢酸の毒性強度はクロロ酢
34 酸（MCA）＞トリクロロ酢酸（TCA）＞ジクロロ酢酸（DCA）の順で強
35 かった。著者はすべてのハロ酢酸は潜在的な発生毒性物質であると結論し
36 た（参照 29）。

⑥ 遺伝毒性試験

MCA の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 11、12 に示す。

a. *in vitro* 試験

MCA の、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では弱陽性の報告が一つあるが (参照 30)、他の多くの報告 (参照 31、32、33、34) では陰性であり、再現性は確認されていない (参照 31、32、33、34)。ことから、復帰突然変異試験は陰性であると考えられる。マウスリンフォーマ試験における陽性反応は細胞毒性が強くみられる濃度でのものであった (参照 35)。また、チャイニーズハムスター培養細胞を用いる姉妹染色分体交換 (Sister chromatid exchange, SCE) 試験では陽性と陰性の相反する結果が報告されている (参照 36、37)。マウス及びラットの肝細胞及びヒトリンパ芽球細胞 CCRF-CEM を用いた DNA 損傷試験はいずれも陰性であった (参照 38)。CHO 細胞を用いた DNA 損傷試験では陽性であった (参照 47)。ヒトリンパ球細胞を用いた試験において染色体異常が誘発され、DNA 損傷試験では陽性であった (参照 48)。

表 11 MCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

| 試験の種類 (名称) | 対象 | 試験結果 | | 文献 |
|----------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | 代謝活性 有 | 代謝活性 無 | |
| 原核生物 | | | | |
| 復帰突然変異試験 | <i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 | — | — | McCann et al. 1975 (参照 33) |
| | <i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 | — | — | Mortelmans et al. 1986(参照 31) |
| | <i>S.typhimurium</i> TA100 | — | — | Giller et al. 1997(参照 34) |
| | <i>S.typhimurium</i> TA98、TA100 | — | — | Huang et al. 1998 (参照 32) |
| | <i>S.typhimurium</i> TA98 TA100 RSJ100 | <u>—</u> <u>±+</u> <u>—</u> | <u>+</u> <u>±+</u> <u>—</u> | Kargalioglu et al. 2002(参照 30) |
| DNA 損傷試験 (SOS 試験) | 大腸菌 PQ37 | — | — | Giller et al. 1997(参照 34) |
| 真核生物 | | | | |

| | | | | |
|------------------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|--|
| 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK+/-) | No data | + ¹⁾ | McGregor et al. 1987(参照 35) |
| DNA 損傷試験 (コメットアッセイ) | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO) (AS52) 細胞 | No data | + | Plewa et al. 2002 (参照 39) |
| | <u>CHO 細胞</u> | <u>No data</u> | <u>±</u> | <u>Dad et al. 2013</u> <u>(参照 47)</u> |
| | <u>ヒトリンパ球細胞</u> | <u>No data</u> | <u>±</u> | <u>Escobar-Hoyos et al. 2013 (参照 48)</u> |
| DNA 鎖切断試験 | マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球細胞 | No data | - - - | Chang et al. 1992 (参照 38) |
| DNA 損傷試験 (SCE 試験) | チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL) 細胞 | - | - | Sawada et al.1987 (参照 37) |
| DNA 損傷試験 (SCE 試験) | CHO 細胞 | - | + | Galloway et al. 1987 (参照 36) |
| <u>染色体異常試験</u> | <u>ヒトリンパ球細胞</u> | <u>No data</u> | <u>±</u> | <u>Escobar-Hoyos et al. 2013 (参照 48)</u> |

1 +: 陽性; -: 陰性; ±: 弱陽性 1) 細胞毒性がみられる濃度でのみ陽性

2
3 【参考】

4 MCAをARE-bla HepG2レポーター細胞株及びヒト腸上皮細胞に用いた試験において、酸化ストレス応答遺伝子群の転写レベルが変化したことから、
5 MCAは酸化ストレスを誘導することが示唆された (参照49)。
6

7
8 b. *in vivo* 試験

9 ショウジョウバエの成体に MCA を混餌投与した伴性劣性致死突然変異
10 (sex-linked recessive lethals : SLRL) 試験では突然変異の誘発はみら
11 れなかった (参照 8)。ラットの肝臓並びにマウスの肝臓、脾臓、十二指
12 腸及び胃における DNA 鎖切断試験は陰性であった (参照 38)。
13

14 表 12 MCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

| 試験の種類 (名称) | 対象 | 試験結果 | 文献 |
|---------------|-----------------|------|----------------------------|
| 伴性劣性致死突然変異試験 | ショウジョウバエ | - | Foureman et al.1994 (参照 8) |
| DNA 鎖切断試験 | マウス肝臓、脾臓、十二指腸、胃 | - | Chang et al. 1992(参照 38) |
| | ラット肝臓 | - | |

1 +: 陽性; -: 陰性

2

3 (3) ヒトへの影響

4 MCA によるヒトの中毒例の多くは、皮膚に高濃度溶液が飛散したことによる偶発的な経皮曝露によるものである。Millischer ら（参照 13）が報告した 7 名と Kusch ら（参照 12）が報告した 1 名のうち、5 名は死亡し、2 名は昏睡状態となったが回復した。臨床症状は、皮膚の火傷、嘔吐、神経症状（痙攣など）、循環器系の不整（頻脈、低血圧、心電図異常など）及び意識喪失などである。生化学的変化としては、高血糖¹と低カリウム血症を伴う重篤なアシドーシス、尿量の減少、クレアチニンリン酸値の上昇が認められた。死亡は急性曝露の 4~18 時間後に生じ、検屍解剖では肝臓、脳、心臓及び腎臓の損傷が認められた（参照 11、13）。また、静脈血液の置換、塩化カリウムの静脈内投与、高用量のコルチコイド及び利尿剤投与により曝露 4 日後に回復した症例がある（参照 12）。高用量の急性経皮曝露では、MCA は恐らくクレブス回路の阻害を介する全身性の代謝毒として作用するとされている（参照 13）。

17 3 歳児が誤って MCA に曝露され、Ⅲ度の熱傷を負い、重篤な中毒症状となった症例が報告されている。曝露経路にかかわらず、MCA は速やかにかつ高率で吸収され、重篤な中毒症状を引き起こし、曝露面積が体表面積の 5% を超える場合、中毒の重篤さと曝露された皮膚面積との直接的な関連を示した（参照 41）。

22 MCA の経口曝露により、溶血性尿毒症症候群を示した症例が報告されている。55 歳の男性が自殺目的で 50~75 mL の MCA を摂取し、嘔吐、血便、乏尿性無尿症を示した。診察の結果、深刻な腎不全、代謝性アシドーシス、貧血、血管内溶血を伴う血小板減少が認められた。溶血性尿毒症症候群の治療として血漿輸血が行われ、腎不全の症状から血液透析が行われた。治療期間中、患者は継続的に無尿、血小板減少症状を示し、MCA 曝露 5 日後に死亡した（参照 42）。

29 14 歳の患者がイボの治療のため患部に MCA の結晶を塗布された。患部の腫張と痛みにより 24 時間後に再診察を受けた結果、患部の全層熱傷が認められた。体温が 39℃まで上がり、心拍増加などの全身症状も現れた。皮膚移植等の患部に対する処置を経て回復した（参照 43）。

33 10 歳の患者の指関節を、イボ治療のため MCA (0.08%) を浸した綿で被覆した。15 分後、患部周辺の皮膚に火傷のような痛みを感じ、皮膚の白変が認められた。大量の水で洗浄したが、二日後患部周辺は壊死し、治療後も指関節奇形の合併症が残された（参照 44）。

37

¹ WHO、EPA は高血糖を引き起こすとしているが、動物試験では低血糖を引き起こす例が多い。ヒトで高血糖を引き起こすとする事例が 1 件しかないため、判断が難しい。

2. 国際機関等の評価（表 13）

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

IARC は MCA の発がん性分類を行っていない。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 一次及び二次追補包括版
(参照 45)、第 4 版 (参照 2) 及び根拠文書 (参照 9)

ラット及びマウスの 2 年間飲水投与試験では、MCA に発がん性は認められなかった (参照 8)。MCA 塩は、いくつかの変異原性試験で陰性・陽性の混じった結果を示したが、染色体異常は示さなかった²。

発がん性が認められなかったことから、ラットの 104 週間飲水投与試験 (参照 26) における脾臓の絶対及び相対重量増加に基づく LOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に、不確実係数として 1,000 (種差 10、個体差 10、LOAEL からの外挿及び多世代生殖毒性試験データがないこと 10) を適用して、TDI は 3.5 µg/kg 体重/日と算出された。

[参考]

TDI の飲料水の寄与率を 20% とし、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L とし、ガイドライン値は 20 µg/L (端数処理値) と設定された。

(4) 米国環境保護庁 (EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量 (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、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

EPA/IRIS には、MCA に関するデータがない。しかし、EPA (参照 6) の「Drinking Water Addendum to the Criteria Document」では、以下のように勧告されている。

① 経口 RfD (参照 6)

| 臨界影響 | 用量 | 不確実係数 (UF) | 修正係数 (MF) | 参照用量 (RfD) |
|--------------------------------|--|-----------------------|-----------|-----------------|
| 体重減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎重量の減少、精巣相 | NOAEL: 3.5 mg/kg 体重/日 LOAEL: 26.1 mg/kg | 300 不確実係数 (種差 10×個 | 1 | 0.01 mg/kg 体重/日 |

² 最近、*in vivo* ラット小核、染色体異常試験で陽性であるとの報告もある (参照 39)。

| | | | |
|--------------------------------------|------|------------------------------|-------------|
| 対重量の増加、脾臓の 絶対及び相対重量の 減少（参照 26） | 体重/日 | 体差 10×デー タ不足 ³ | （端数処 理値） |
|--------------------------------------|------|------------------------------|-------------|

1
2 **② 発がん性**

3 EPA は 1999 年のガイドライン案（参照 7）に基づき、MCA を「ヒト
4 に対する発がん性の評価には不十分（inadequate for an assessment of
5 human carcinogenic potential）」に分類している。

6 飲料水中 MCA 基準に関する 2006 年の EPA の付録文書では、ヒトにお
7 ける MCA の発がん性を特定する報告がないことよく計画された試験（参
8 照 8）で発がん性の証拠は見つからなかったが、投与経路が経口のみであ
9 り、2 用量しか試験されてないこと、げっ歯類以外の種で試験されていな
10 いこと等から、上記の MCA の発がん性に関する分類は適切であるとして
11 いる。

12
13 **（5）厚生労働省**

14 我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりであ
15 る（参照 1）。

16 発がん性を示す証拠は認められないので、MCA の TDI : 3.5 µg/kg 体重
17 /日は 104 週間のラットの飲水投与試験（DeAngelo, 1997）で得られた絶
18 対及び相対脾臓重量の増加を根拠に求められた LOAEL（3.5 mg/kg 体重/
19 日）を基に計算された。種間及び個体差の UF100 と、NOAEL の代わり
20 に LOAEL を用いたことの UF10 を含んだ総合 UF1000 が適用された。飲
21 料水に対する TDI の寄与率として 20%を適用し、50 kg の体重のヒトが 1
22 日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると、MCA の評価値は 0.02 mg/L
23 （≒ 17.5 µg/L）と求められる。

24
25
³ データ不足：2 種類の動物における適切な発生毒性研究と多世代生殖毒性研究の両方の
データが不足しているため、UF を 3 としている。

表 13 WHO 等による MCA の TDI 法によるリスク評価

| 根拠 | NOAEL (mg/kg 体重/日) | LOAEL | 不確実係数 | TDI (µg/kg 体重/日) | |
|---------------------------------|---|-------|-------|---|-----|
| WHO/ DWGL 第 4 版 (2011) | ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 26) における脾臓の影響 (絶対及び相対重量増 加) | — | 3.5 | 1,000 10(種差)×10(個 体差)10(LOAEL 使用及び多世代 生殖毒性試験デ ータがないこと) | 3.5 |
| EPA/ IRIS (2005) | ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 26) における体重減少、肝 臓の絶対及び相対重 量減少、腎重量の減 少、精巣相対重量増 加、脾臓の絶対及び相 対重量増加 | 3.5 | 26.1 | UF:300 10(種差)×10(個 体差)×3(デー タ不足) | 10 |
| 水道水 (2003) | ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 26) における脾臓の影響 (絶対及び相対重量増 加) | — | 3.5 | 1,000 10(種差)×10(個 体差)10(LOAEL 使用) | 3.5 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

3. 曝露状況

平成2124年度の水道統計におけるMCAの水道水の検出状況(表14)から、各測定地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値(0.02 mg/L)の10%超過~20%以下の箇所が81箇所あったが、ほとんどが10%以下(284289/292290地点)であった。また、浄水においては、同様に6090%超過~70100%以下の箇所が2箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,7245,960/5,8045,993地点)であった。

表 14 水道水での検出状況（参照 46）

| 浄水 ／ 原水 の 別 | 水源種 別 | 基準値に 対する 割合 | 基準値に対する度数分布表 | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------|--|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|
| | | | 10% 以下 | 10% 超過 ～ 20% 以下 | 20% 超過 ～ 30% 以下 | 30% 超過 ～ 40% 以下 | 40% 超過 ～ 50% 以下 | 50% 超過 ～ 60% 以下 | 60% 超過 ～ 70% 以下 | 70% 超過 ～ 80% 以下 | 80% 超過 ～ 90% 以下 | 90% 超過 ～ 100% 以下 | 100% 超過 |
| | | | 実数 測定 地点数 | ～ 0.002 (mg/L) | ～ 0.004 (mg/L) | ～ 0.006 (mg/L) | ～ 0.008 (mg/L) | ～ 0.010 (mg/L) | ～ 0.012 (mg/L) | ～ 0.014 (mg/L) | ～ 0.016 (mg/L) | ～ 0.018 (mg/L) | ～ 0.020 (mg/L) |
| 原水 | 全体 | <u>290</u> <u>292</u> | <u>289</u> <u>284</u> | <u>18</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <u>10</u> | 0 |
| | 表流水 | <u>7573</u> | <u>7573</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ダム湖 沼 | <u>1816</u> | <u>1816</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 地下水 | <u>6264</u> | <u>6163</u> | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | <u>135</u> <u>139</u> | <u>135</u> <u>132</u> | <u>07</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <u>10</u> | 0 |
| 浄水 | 全体 | <u>5,993</u> ⁴⁾ <u>5,804</u> | <u>5,960</u> ⁴⁾ <u>5,724</u> | <u>2356</u> | <u>410</u> | <u>14</u> | 1 | <u>17</u> | <u>12</u> | 0 | 0 | <u>20</u> | 0 |
| | 表流水 | <u>1,106</u> <u>1,051</u> | <u>1,091</u> <u>1,031</u> | <u>1315</u> | <u>03</u> | 1 | 0 | <u>10</u> | <u>01</u> | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ダム湖 沼 | <u>283</u> <u>281</u> | <u>275</u> <u>263</u> | <u>718</u> | <u>10</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 地下水 | <u>3,128</u> <u>3,101</u> | <u>3,121</u> <u>3,073</u> | <u>111</u> | <u>36</u> | <u>02</u> | 1 | <u>07</u> | 1 | 0 | 0 | <u>10</u> | 0 |
| | その他 | <u>1,452</u> <u>1,361</u> | <u>1,449</u> <u>1,347</u> | <u>212</u> | <u>01</u> | <u>01</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <u>10</u> | 0 |

(平成 24~~21~~年度調査結果)

2

3

III. 食品健康影響評価

MCA については、ヒトへの影響において、飲料水を通じた MCA 単独の慢性曝露による毒性及び発がん性に関する報告はないが、経皮曝露により熱傷等の症状が生じた報告や、自殺目的の経口曝露により溶血性尿毒症症候群を生じた報告がある。

動物実験による影響においては、非発がん影響として、心臓、肝臓、腎臓、脾臓等の相対重量の変化等が認められている。発がん性については、ラット及びマウスを用いた 2 年間経口投与による発がん性試験、ラットを用いた 104 週間飲水投与による発がん性試験が行われているが、いずれの試験においても、発がん性を示す所見は認められていない。また、IARC は MCA について発がん性の分類を行っていない。

遺伝毒性については、ほとんどの *in vitro* において、DNA 損傷試験や染色

⁴⁾ 表流水、ダム湖沼、地下水、その他の合計数と全体数に相違があるが、日本水道協会 (2012) の調査結果のまま記載。

1 体異常試験では陽性もあったが、復帰突然変異試験では陰性の結果が得られ
2 ている。一方、及び *in vivo* の遺伝毒性試験では陰性であり、現時点で得ら
3 れている知見からは、MCA が生体内で遺伝毒性を示す明確な証拠はないも
4 のと総合的に判断される。MCA には生体にとって特段問題となる遺伝毒性
5 はないものと判断される。

6 以上のことから、MCA のリスク評価においては、TDI を設定することが
7 適当であると判断し、各種の実験動物による経口投与試験の中から感受性の
8 高い影響に着目した。

9 各種の反復投与毒性試験において、最も低い用量で有害影響が認められた
10 試験は、ラットの 104 週間飲水投与試験であり、26.1mg/kg 体重/日で体重
11 増加率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精巢
12 の相対重量増加が、3.5 mg/kg 体重/日以上で脾臓の絶対及び相対重量の変化
13 が認められた。このうち脾臓の絶対及び相対重量の変化については、3.5
14 mg/kg 体重/日投与群で増加がみられているが、脾臓の絶対重量は高用量で
15 は逆に減少しており、この影響を有害影響と判断することはできないと考え
16 られた。その結果、LOAEL は 26.1 mg/kg 体重/日、NOAEL は 3.5 mg/kg
17 体重/日と考えられた。

18 一方、標準的な生殖・発生毒性試験に関する報告はないが、二つのラット
19 の試験において生殖・発生への影響が報告されている。妊娠 1～22 日に 193
20 mg/kg 体重/日の MCA を飲水投与した実験では、母動物の体重増加抑制は認
21 められたものの発生学的影響は認められておらず、更に、この試験は一用量
22 の試験であり、骨格異常検査は行われていない。また、妊娠 6～15 日に MCA
23 を経口投与した実験では、最高用量の 140 mg/kg 体重/日投与群で心脈管系
24 の形態異常が認められている。この試験では骨格異常は認められていないこ
25 とを確認しており、発生毒性の NOAEL は 70 mg/kg 体重/日になると考えら
26 れるが、要旨だけの報告しかなく、詳細な実験結果は報告されていない。(な
27 お、*in vitro* 研究では、胚死亡が認められる付近の濃度での発生異常の可能性
28 を示唆している。)

29 以上の論点をふまえると、ラットの 104 週間飲水投与試験で観察された体
30 重増加率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精
31 巢の相対重量増加に基づいた NOAEL の 3.5 mg/kg 体重/日に基づいて、TDI
32 を設定することが妥当であると判断された。また、この NOAEL から TDI
33 を求める際の不確実係数としては、種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性が
34 懸念されるが、データ不足とすることを考慮した 10 を追加した。したがっ
35 て、NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1,000 を適用して、MCA の
36 TDI を 3.5 µg/kg 体重/日と設定した。

37
38 TDI 3.5 µg/kg 体重/日

39 (TDI 設定根拠)

104 週間飲水投与試験

| | | |
|---|----------------|--------------------------|
| 1 | (動物種) | ラット |
| 2 | (期間) | 104 週間 |
| 3 | (投与方法) | 飲水投与 |
| 4 | (NOAEL 設定根拠所見) | 体重増加率の減少、肝臓の絶対及び相 |
| 5 | | 対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、 |
| 6 | | 精巢の相対重量増加 |
| 7 | (NOAEL) | 3.5 mg/kg 体重/日 |
| 8 | (不確実係数) | 1,000 (種差 10、個体差 10、生殖・発 |
| 9 | | 生毒性に関するデータ不足 10) |

10
11

12 **【参考】**

13 水質基準値の上限である濃度 0.012 mg/L の水を体重 ~~50~~55.1 kg の人が 1
14 日当たり 2 L 摂水した場合、1 日当たり体重 1 kg の摂取量は、0.4873 µg/kg
15 体重/日と考えられる。この値は、TDI 3.5 µg/kg 体重/日の約 75分の 1 であ
16 る。

17

表 15 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 (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | LOAEL (mg/kg 体重/日) | 備考 |
|--------|---|--------------------------|---|---------------------------------------|--|--|
| 亜 a | マウス B6C3F ₁ 雌雄 5/群 | 16日間 5日/週 飲水投 与 | 流涙(雌のみ120) 流涙、運動失調、自発運動 の低下、緩徐呼吸、徐脈、 低体温、衰弱、起毛、四肢 緊張低下及び握り反射障 害(240) | 120[E] 〔週7日 換算90〕 | 240[E] 〔週7日 換算 180〕 | |
| 亜 b | ラット F344 雌雄 5/群 | 16日間 5日/週 飲水投 与 | 鼻汁(7.5) | | 7.5[E] 〔週7日 換算5.6〕 | |
| 亜 c | マウス B6C3F ₁ 雌雄 20/群 | 13週間 5日/週 飲水投 与 | コリンエステラーゼ値の 減少(雌150) | 100[W] | 150[W] | |
| 亜 d | ラット F344 雌雄 20/群 | 13週間 5日/週 飲水投 与 | 相対心臓重量減少、血清コ リンエステラーゼ活性の 上昇(雌30) | | 30[E] 〔週7日 換算 21.4〕[E] 30[W] | |
| 亜 e | ラット SD 雌雄 10/群 | 90日間 飲水投 与 | BUN 上昇、血中カルシウ ム濃度上昇、ALT 上昇、 血清中 Cr 上昇(雄15) | | 15 〔MCA 12 mg/kg 体重/日 相当〕 | |
| 慢 a | マウス B6C3F ₁ 雌雄 60/群 | 2年間 5日/週 飲水投 与 | 生存率の低下(雄100) 平均体重の減少及び嗅上 皮の化生(雌100) 鼻粘膜の炎症及び前胃の 扁平上皮の過形成(100) | 50[E] 〔週7日 換算 35.7〕 50[W] | 100[E] 〔週7日 換算71〕 | |
| 慢 b | ラット F344系 雌雄 70/群 | 2年間 5日/週 飲水投 与 | 子宮内膜の間質ポリープ 発生頻度増加、生存率低 下(雌15) | | 15[E] 〔週7日 換算11〕 15[W] | |
| 慢 c | ラット F344 雄 50/群 | 104週 間 飲水投 与 | 脾臓の絶対及び相対重量 の増加(3.5) 体重増加率の減少、肝臓の 絶対及び相対重量の減少、 腎臓の重量の減少、精巣の 相対重量の増加、脾臓の絶 対及び相対重量の減少 (26.1) | 3.5[E] 26.1[A] | 26.1[E] 3.5[W] | WHO と EPA の根 拠文献 WHO は脾臓の絶 対重量及び相対重 量の増加に基づ き、EPA は体重の減 少、肝臓の絶対重量 及び相対重量の減 少、腎臓の重量の減 少、精巣の相対重量 の増加、脾臓の絶対 重量及び相対重量 の減少に基づいて 判断 |

| 番号 | 動物種・ 系統・ 性・動物 数/群 | 試験種 | エンドポイント (mg/kg 体重/日) | NOAEL (mg/kg 体重/日) | LOAEL (mg/kg 体重/日) | 備考 |
|--------|--|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|----|
| 生 a | ラット SD 雌 10 匹 (対 照群 55 匹) | 妊娠 1 -22 日 飲水投 与 | 母動物：体重増加抑制 (193) 児動物：影響なし | 発生： 193[W] | 193[E] | |

1 亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

2 [A]：著者、[W]：WHO、[E]：EPA、無印：食品安全委員会

3

4

5

1

本評価書中で使用した略号については次にならった

| | |
|------------------|---------------------|
| ACGIH | 米国産業衛生専門家会議 |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BUN | 血中尿素窒素 |
| CHO | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 |
| Cr | クレアチニン |
| EPA | 米国環境保護庁 |
| F344 ラット | Fischer344 ラット |
| IARC | 国際がん研究機関 |
| IRIS | 統合リスク情報システム |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| mAST | ミトコンドリアアミノトランスフェラーゼ |
| MCA | クロロ酢酸 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| NTP | 米国国家毒性プログラム |
| RfD | 参照用量 |
| SCE | 姉妹染色分体交換 |
| SD ラット | Sprague-Dawley ラット |
| TDI | 耐容一日摂取量 |

2

3

1 < 参照 >

2

- 1 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011
- 3 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 4 化学物質の初期リスク評価書: Ver. 1.0 No.102 モノクロロ酢酸 Chloroacetic acid 化学物質排出把握管理促進法政令号番号: 1-80 CAS 登録番号: 79-11-8 2008 年 2 月
- 5 ACGIH (米国産業衛生専門官会議) : monochloroacetic acid, 2006
- 6 US EPA. (Environmental Protection Agency) : Drinking Water Addendum to the Criteria Document For Monochloroacetic Acid U.S. Environmental Protection Agency Office of Water (4304T) Health and Ecological Criteria Division Washington, DC 20460 www.epa.gov/safewater/ EPA Document Number: 822-R-05-008 Date: November, 2005
- 7 US EPA. (Environmental Protection Agency) : Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft) . Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.1999
- 8 NTP (National Toxicology Program) : NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) . 1992; (NTP TR 396. NTIS Publication No. PB92-189372)
- 9 WHO (World Health Organization) : Monochloroacetic Acid in Drinking water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004
- 10 Saghir SA, Rozman KK: Kinetics of Monochloroacetic Acid at Subtoxic and Toxic Doses in Rats after Single Oral and Dermal Administrations. Toxicol Sci 2003; 76: 51-64
- 11 Kulling P, Andersson H, Boström K, Johansson L A, Lindström B, Nyström B: Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. J Toxicol Clin Toxicol 1992; 30: 643-52
- 12 Kusch G D, McCarty L P, Lanham J M: Monochloroacetic acid exposure: a case report. Pol J Occup Med 1990; 3: 409-14
- 13 Millischer RJ, Jouglard J, Vincenti M Ruty J, Contassot JC: 1988. Monochloroacetic acid seven worldwide cases of systemic poisoning resulting from accidental skin contact. World Health Organization, Copenhagen, Denmark, illustrated paper, from Occupational Health in the Chemical Industry XXII ICOH Congress, Sydney, New South Wales, Australia, September 27-October 2, 1987, pp.138-144

- 14 Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP: Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids and haloketones. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 19-26
- 15 Hayes FD, Short RD, Gibson JE: Differential toxicity of monochloroacetate, monofluoroacetate and moniodoacetate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 26: 93-102
- 16 Saghir SA, Fried K, Rozman KK: Kinetics of monochloroacetic acid in adult male rats after intravenous injection of a subtoxic and a toxic dose. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 612-22
- 17 Bhat HK, Ahmed AE, Ansari GA: Toxicokinetics of monochloroacetic acid: A whole-body autoradiography study. *Toxicology* 1990; 63: 35-43
- 18 Bhat HK, Ansari GA: Covalent interaction of chloroacetic and acetic acids with cholesterol. *J Biochem Toxicol* 1989; 4: 189-93
- 19 Kaphalia BS, Bhat HK, Khan MF, Ansari GA: Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. *Toxicol Ind Health* 1992; 8: 53-61
- 20 Dote T, Kono K, Usuda K, Shimizu H, Tanimoto Y, Dote E, Hayashi S: Systemic effects and skin injury after experimental dermal exposure to monochloroacetic acid. *Toxicol Ind Health* 2003; 19: 165-9
- 21 Toshina Y, Dote T, Usuda K, Shimizu H, Tominaga M, Kono K: Hepatic injury and gluconeogenesis after subcutaneous injection of monochloroacetic acid in rats. *Environ Health Prev Med* 2004; 9: 58-62
- 22 Shimizu H, Dote T, Usuda K, Toshina Y, Kato J, Sakai A, Furuya E, Kono K: Therapeutic effects of glucose infusion on monochloroacetic acid exposure in rats. *Toxicol Ind Health* 2002; 18: 389-95
- 23 Kato J, Dote T, Shimizu H, Shimbo Y, Fujihara M, Kono K: Lethal acute lung injury and hypoglycemia after subcutaneous administration of monochloroacetic acid. *Toxicol Ind Health* 2006; 22: 203-9
- 24 Bryant BJ, Jokinen MP, Eustis SL, Thompson MB, Abdo KM: Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice for up to 13 weeks. *Toxicology* 1992; 72: 77-87
- 25 Daniel FB, Robinson M, Stober JA, Page NP, Olson GR: Ninety-day toxicity study of sodium monochloroacetate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1991; 67: 171-85
- 26 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR: Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *J Toxicol Environ Health* 1997; 52: 425-45
- 27 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 540-5
- 28 Smith KM, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Developmental effects of

- chloroacetic acid in the Long-Evans rat. *Teratology*, 1990; 41(5): 593 (Abstract P164).
- 29 Hunter ES 3rd, Rogers EH, Schmid JE, Richard A: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 1996; 54: 57-64
 - 30 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ: Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen* 2002; 22: 113-28
 - 31 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E: *Salmonella* Mutagenicity Tests. 2. Results from the testing of 270 Chemicals. *Environ Mutagen* 1986; 8: 1-119
 - 32 Huang, J., Li, H. and Gan-Huifan, W.-K. (1998) Mutagenicity of typical organo-halogenated compounds from drinking water. *Environ. Sci. (环境科学)*, 19, 54-57. (in Chinese)
 - 33 McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 5135-5139.
 - 34 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 1997; 12: 321-8
 - 35 McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C et al.: Responses of the LS178Y tk+/tkmouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 Coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987; 12: 85-154
 - 36 Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C et al.: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987; 10: 1-175
 - 37 Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr: Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutat Res* 1987; 187: 157-63
 - 38 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. *Environ Mol Mutagen* 1992; 20: 277-88
 - 39 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED: Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen* 2002; 40: 134-42
 - 40 Faisal Siddiqui M, Ahmad R, Ahmad W, Hasnain AU: Micronuclei induction and chromosomal aberrations in *Rattus norvegicus* by chloroacetic acid and chlorobenzene. *Ecotoxicol Environ Saf* 2006 ; 65: 159-64

- 41 Pirson J, Toussaint P, Segers N: An Unusual Cause of Burn Injury: Skin Exposure to Monochloroacetic Acid. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24: 407-9
- 42 Nayak SG, Satish R, Gokulnath: AN UNUSUAL TOXIC CAUSE OF HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. *J Toxicol Sci* 2007; 32: 197-9
- 43 Chapman T, Mahadevan D, Mahajan A, Perez-Temprano A, McDiarmid J: Iatrogenic Full-Thickness Chemical Burns from Monochloroacetic Acid. *J Burn Care Res* 2006; 27: 545-7
- 44 Baser NT, Yalaz B, Yilmaz AC, Tuncali D, Aslan G: An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid. *Int J Dermatol* 2008; 47: 1295-7
- 45 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and second addenda. 2008
- 46 日本水道協会. 水道統計 平成 ~~24~~24年度版. ~~2009~~12
- 47 Dad A, Jeong CH, Pals JA, Wagner ED, Plewa MJ: Pyruvate remediation of cell stress and genotoxicity induced by haloacetic acid drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen.* 2013 Oct;54(8):629-37. doi: 10.1002/em.21795. Epub 2013 Jul 26.
- 48 Escobar-Hoyos LF(1), Hoyos-Giraldo LS, Londoño-Velasco E, Reyes-Carvajal I, Saavedra-Trujillo D, Carvajal-Varona S, Sánchez-Gómez A, Wagner ED, Plewa MJ: Genotoxic and clastogenic effects of monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products in primary human lymphocytes. *Water Res.* 2013 Jun 15;47(10):3282-90. doi: 10.1016/j.watres.2013.02.052. Epub 2013 Mar 13.
- 49 Pals J, Attene-Ramos MS, Xia M, Wagner ED, Plewa MJ: Human cell toxicogenomic analysis linking reactive oxygen species to the toxicity of monohaloacetic acid drinking water disinfection byproducts. *Environ Sci Technol.* 2013 Nov 5;47(21):12514-23. doi: 10.1021/es403171b. Epub 2013 Oct 10.