

## 清涼飲料水評価書(案)

# ク口口酢酸

## 目 次

1		
2		
3	＜審議の経緯＞ .....	2
4	＜食品安全委員会委員名簿＞ .....	2
5	＜食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ	3
6	専門委員名簿＞ .....	3
7	＜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＞ .....	3
8		
9	要 約 .....	4
10		
11	I. 評価対象物質の概要 .....	5
12	1. 用途 .....	5
13	2. 一般名 .....	5
14	3. 化学名 .....	5
15	4. 分子式 .....	5
16	5. 分子量 .....	5
17	6. 構造式 .....	5
18	7. 物理化学的性状 .....	5
19	8. 現行規制等 .....	5
20		
21	II. 安全性に係る知見の概要 .....	6
22	1. 毒性に関する科学的知見 .....	6
23	2. 国際機関等の評価 .....	19
24	3. 曝露状況 .....	22
25		
26	III. 食品健康影響評価 .....	22
27		
28	略号 .....	27
29		
30	＜参照＞ .....	28
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

1 <審議の経緯>

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

2

3 <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年7月1日から)

小泉直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*\*\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
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

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

1 <食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ専  
2 門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典  
佐藤 洋 (座長)  
千葉 百子  
広瀬 明彦  
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博  
立松 正衛 (座長代理)  
廣瀬 雅雄

(2007年9月30日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典  
佐藤 洋 (座長)  
千葉 百子  
広瀬 明彦  
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博  
渋谷 淳  
立松 正衛 (座長代理)

3

4

5 <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>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

6

阿部宏喜

安藤正典\*

井口 弘

圓藤吟史※

圓藤陽子\*

太田敏博\*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳\*

千葉百子\*\*

津金昌一郎

遠山千春※

永沼 章

長谷川隆一\*\*

広瀬明彦\*

前川昭彦\*

安井明美

鰐淵英機

※：幹事会

\*：清涼飲料水部会

7

8

9

10

11

12

13

14

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、クロロ酢酸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）、遺伝毒性試験等である。クロロ酢酸はほとんどの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で陰性である。現時点で得られている結果からは、クロロ酢酸には遺伝毒性はないものと判断される。

発がん性に関しては、ラットおよびマウスを用いた 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なかった。IARC はクロロ酢酸について発がん性の分類を行っていない。

クロロ酢酸の非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（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/相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少及び精巢の相対重量減少が見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・発生毒性に関するデータ不足 10）を適用して、3.5 µg/kg 体重/日となった。

以上、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 3.5 µg/kg 体重/日と設定した。

## 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、クロロ酢酸などのハロゲン化酢酸  
6 類は、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  
7 れる消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  $\text{CH}_2\text{ClCOOH}$   
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（℃）： $\alpha$ 型 = 63、 $\beta$ 型 = 56.2、 $\gamma$ 型 = 52.5

31 密度（ $\text{g}/\text{cm}^3$ ）：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またはガイドライン値

40 WHO（mg/L）：0.02（第3版 一次及び二次追補包括版）（参照 45）

1 EU (mg/L) : なし  
2 US EPA (mg/L) : ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06 (Maximum  
3 Contaminant Level)  
4 欧州大気質ガイドライン (参照 2) : 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/IRIS  
9 のリスト、ACGIHやNTPの文書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を  
10 整理した (参照3、4、5、6、7、8)。  
11

### 12 1. 毒性に関する科学的知見

#### 13 (1) 体内動態

##### 14 ① 吸収

15 クロロ酢酸 (MCA) の急性皮膚曝露によるヒトの全身中毒例と死亡例  
16 が報告されている。これらの例の多くは高濃度のMCA ( $\geq 80\%$ ) の飛散  
17 によるもので、皮膚表面が直接曝露されると、皮膚から速やかに吸収され、  
18 全身各組織へ分布する (参照9、10、11)。

19 雄のSDラットに[U- $^{14}$ C]標識したMCA 10、225 mg/kg体重 (LD<sub>20</sub>) を  
20 単回飲水投与した試験で、10 mg/kg体重投与では速やかに胃から吸収、あ  
21 るいは小腸に移動し、投与15分後には投与量の82%、2時間後にはほぼ全  
22 量が胃から消失した。225 mg/kg体重投与では、投与15分後には投与量の  
23 約37%が胃から消失し、4時間後、8時間後には8%、26%が吸収あるいは  
24 小腸に移動し、32時間後には胃からほとんど消失した。10 mg/kg体重投  
25 与では投与45分後、投与量の45%が小腸から検出されたが、225 mg/kg体  
26 重投与では、投与4時間後、小腸から投与量の3~5%しか検出されなかつ  
27 た。著者らは高濃度のMCAが幽門部に刺激を与え、胃の内容物の小腸へ  
28 の移動を妨げていると述べている。血漿中のMCAの量は、10 mg/kg体重  
29 投与では投与2時間後にピークに達し、16時間後にほぼ消失した。225  
30 mg/kg体重投与では投与15分後にピークに達し、32時間後にほぼ消失した  
31 (参照12)。

32 雄のSDラットに[U- $^{14}$ C]標識したMCA 125 mg/kg体重を単回経皮投与  
33 した試験で、MCAは速やかに皮膚を透過し、投与部位の表皮には投与15  
34 分後に投与量の1.8%しか残留していなかったが、真皮には投与45分後と4  
35 時間後にそれぞれ投与量の50%と20%が残留していた (参照12)。

36 ヒトの皮膚における MCA の皮膚透過率を調べた試験で、透過係数は約  
37  $1.1 \times 10^{-3}$  cm/時間で、遅延時間 (lag time : 化学物質が皮膚に接してから  
38 定常状態に達するまでの所要時間) は約 3.67 時間であった (参照 13)。

39 EPA は、試験方法の違い及び異なる種 (げっ歯類とヒト) の皮膚が使用  
40 されていることから、参照 12 と参照 13 の比較は難しいと述べている (参

1 照 5)。

## 2 3 ② 分布

4 MCA を皮下投与したラットでは、腎臓と肝臓中の量がほぼ同等であり、  
5 血漿、脳及び心臓における値の 4～5 倍以上であった (参照 14)。

6 雄の SD ラットに[U-<sup>14</sup>C]標識した MCA 10、75 mg/kg 体重を静脈内投  
7 与した実験で、投与 5 分後の血漿中 MCA 量はそれぞれ投与量の 0.6% 及  
8 び 1% であった。肝臓、心臓、肺中の MCA 量は血漿中と同等であった。  
9 ピークは 10 mg/kg 体重投与では投与 5 分後、75 mg/kg 体重投与ではもっ  
10 と遅い 15 分後に現れた (参照 15)。

11 雄の SD ラットに[U-<sup>14</sup>C]標識した MCA 10 mg/kg 体重、225 mg/kg 体重  
12 (LD<sub>20</sub>) の単回経口投与試験が行なわれた。10 mg/kg 体重投与では、血  
13 漿と腎臓中の MCA 量は投与 2 時間後にそれぞれ投与量の 0.11% と 1.93% に  
14 相当するピークに達し、肝臓中では投与 15 分後に投与量の 1.91% に相当す  
15 るピークを示した。225 mg/kg 体重投与では、血漿中 MCA 量は投与 15 分後  
16 に投与量の 0.11% に相当するピークに達し、肝臓と腎臓中ではそれぞれ投  
17 与 16 時間後、4 時間後に投与量の 0.2% と 0.45% に相当するピークを示した。  
18 著者らは、225 mg/kg 体重投与において組織中 MCA 量が 10 mg/kg 体重投与  
19 より低いのは、投与後 8 時間の間、高濃度の MCA が幽門部に刺激を与え、  
20 胃の内容物が小腸へ移動するのを妨げたためであると述べている (参照  
21 12)。

22 雄の SD ラットに[U-<sup>14</sup>C]標識した MCA 125 mg/kg 体重を単回経皮投与  
23 した試験で、MCA 量は、血漿中においては投与 45 分後、心臓、肺、筋肉、  
24 皮膚中においては投与 2 時間後、その他のほとんどの組織においては投与  
25 4 時間後にピークに達した (参照 12)。

## 26 27 ③ 代謝

28 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。  
29 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  
30 る (参照 16)。MCA が脂質と反応するとの報告もある (参照 17、18)。  
31 MCA の代謝経路を図 1 に示す。



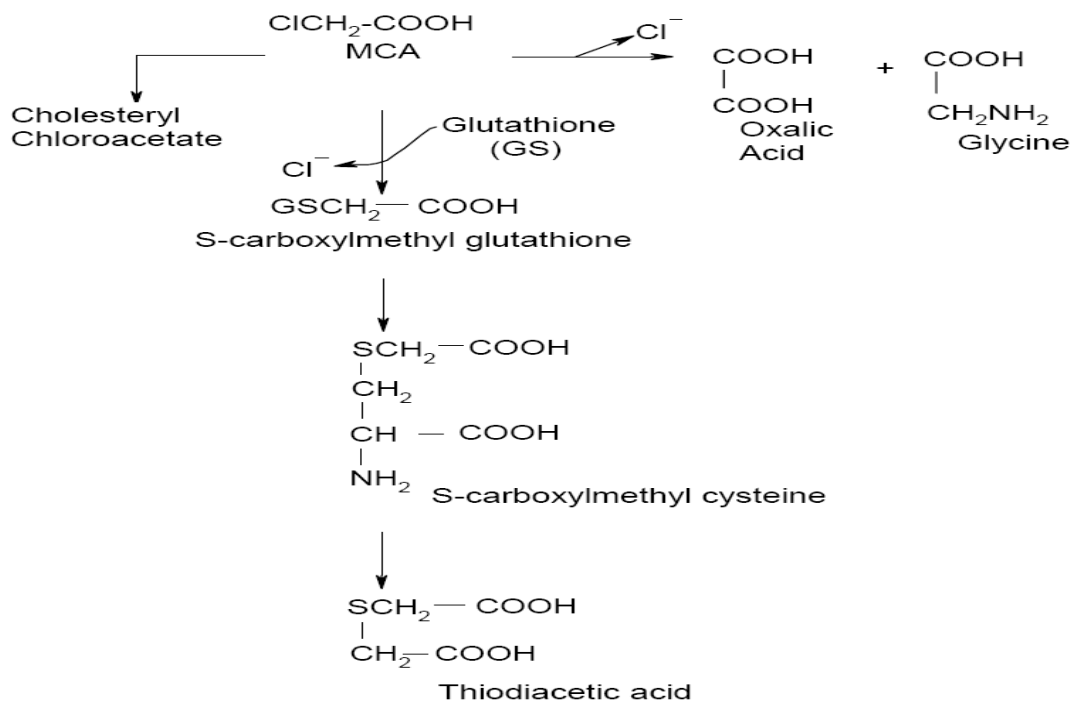


図 1 MCA の代謝経路 (参照 16)

#### ④ 排泄

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、投与量の約 90% は 24 時間以内に尿から排泄された (参照 18)。

雄の SD ラットに [U-<sup>14</sup>C] 標識した MCA 10、225 mg/kg 体重 (LD<sub>20</sub>) 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、それぞれ投与量の 66.1~72.25% 及び 0.81~0.85% であった (参照 12)。

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

### (2) 実験動物等への影響

#### ① 急性毒性試験

経口投与による急性毒性試験での LD<sub>50</sub> は、ラットでは 55~580 mg/kg 体重、マウスでは 165~260 mg/kg 体重、モルモットでは 80 mg/kg 体重であった (参照 4)。MCA は経皮曝露で高い毒性を示し、ラットを用いた経皮投与による LD<sub>50</sub> は 145 mg/kg 体重であった (参照 12)。

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経皮毒性試験が行われた (MCA として 34.1 mg/cm<sup>2</sup>)。投与 10 分後の光学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 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

1 査では、MCA 投与群に二酸化炭素分圧 (pCO<sub>2</sub>)、重炭酸イオン (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、  
2 総二酸化炭素 (tCO<sub>2</sub>)、塩基過剰 (base excess, BE) 及びグルコースレベ  
3 ルの減少が認められた。また、AST、mAST、ALT、BUN、Cr、アンモニ  
4 ア、乳酸、ピルビン酸、赤血球、Hb、Ht、総タンパク質及びアルブミン  
5 の上昇が見られた。これらは肝細胞の損傷、腎機能障害、糖新生障害とア  
6 ンモニア代謝障害の結果と考えられた (参照 19)。

7 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  
8 (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  
9 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  
10 AST、ALT、mAST、BUN、Cr、乳酸塩およびピルビン酸塩の有意な上昇、  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 されている (参照 20)。

17 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  
18 (21 匹/群) に MCA80 mg/kg 体重 (単回致死量) を皮下投与した後、生  
19 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  
20 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  
21 亡)、5% 投与群で 14%、10% 投与群で 79% であった (参照 21)。

22 雄の SD ラット (11~14 匹/群) に MCA を皮下投与 (108、135、163 mg/kg  
23 体重) し、急性毒性に対する肺傷害の関与を調べた。投与 2 時間後の気管  
24 支肺胞洗浄液 (BALF) 中の LDH 及び総細胞数には用量依存的な増加が  
25 みられ、投与 4 時間後には有意な血糖低下がみられた。163 mg/kg 体重投  
26 与群では、血液ガス分析において有意な肺胞のガス交換障害が確認された。  
27 低血糖及び肺傷害が MCA 曝露による死亡の原因と思われると報告されて  
28 いる (参照 22)。

## 29 ② 亜急性毒性試験

### 30 a. 16 日間亜急性毒性試験 (マウス)

31 B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各投与群5匹) におけるMCA (雄0、15、30、60、  
32 120、240 mg/kg体重/日、雌0、30、60、120、240、480 mg/kg体重/日)  
33 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日の試  
34 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。

35 120 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  
36 の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  
37 の低下などの症状を示して死亡した。

38 EPAは自発運動の低下、運動失調、流涙、死亡などに基づいて、LOAEL  
39 を240 mg/kg体重/日、NOAELを120 mg/kg体重/日とし、16日の試験期間  
40

1 のうち12日間投与したことを考慮して、各180 mg/kg体重/日、90 mg/kg  
2 体重/日と算出している（参照5、7）。

3  
4 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	—	流涙

5  
6  
7 **b. 16日間亜急性毒性試験（ラット）**

8 F344/N系ラット（雌雄、各投与群5匹）におけるMCA（0、7.5、15、  
9 30、60、120 mg/kg 体重/日）の16日間強制経口投与試験が行われた。  
10 MCAは純水に溶かして16日間の試験期間中12日間投与した。各投与群  
11 で認められた毒性所見を表2に示す。

12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 の鼻周囲にポルフィリン症の紅斑を認めた。

17 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/  
18 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  
19 て、LOAELを5.6 mg/kg 体重/日と算出している（参照5、7）。

20  
21 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、投与三日目に死亡（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

22  
23  
24 **c. 13週間亜急性毒性試験（マウス）**

25 B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各投与群20匹）におけるMCA（0、25、50、  
26 100、150、200 mg/kg 体重/日）の13週間強制経口投与試験が行われた。  
27 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

1 を表 3 に示す。

2 200 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  
3 群の雌では、体重の減少及び肝臓の絶対/相対重量の有意な増加が認めら  
4 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の有  
5 意な減少がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例と雄全例が死亡  
6 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られ  
7 た。

8 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  
9 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 7、8、23）。

11 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/相対重量の増加
150 mg/kg 体重/日以上	—	コリンエステラーゼ値の減少

12  
13  
14 **d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）**

15 F344 ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、30、60、90、  
16 120、150 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われた。MCA  
17 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  
18 に示す。

19 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  
20 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  
21 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  
22 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。また、  
23 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  
24 上昇が認められた。

25 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  
26 （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。  
27 60、120、150 mg/kg 体重/日の投与群では、雌雄で ALT 及び AST の有意  
28 な用量依存的上昇が認められた。

29 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  
30 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/  
31 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。

32 EPA は雌の心臓相対重量の減少に基づいて LOAEL を 30 mg/kg 体重/  
33 日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、LOAEL を 21.4 mg/kg  
34 体重/日と算出している。また、WHO は心相対重量及びリンパ球数の減少  
35 （④免疫毒性試験 a. 参照）に基づいて、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と

1 している（参照 5、7、8、23）。

2  
3 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	血中 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）、肝臓の絶対/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）、肝臓の相対重量上昇、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）	心臓相対重量の減少、血清コリンエステラーゼ活性の減少

4  
5  
6 **e. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）**

7 SDラット（雌雄、各投与群10匹）におけるMCA（0、15、30、60、120  
8 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  
9 れた毒性所見を表5に示す。

10 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  
11 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  
12 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  
13 群で慢性腎症の用量依存的増加及び脾臓の色素沈着増加が認められた。雌  
14 の60、120 mg/kg体重/日投与群と雄の60 mg/kg体重/日投与群で肝臓及び  
15 腎臓の相対重量増加を認め、雌の120 mg/kg体重/日投与群でBUN上昇、  
16 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4例、  
17 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、さらに  
18 雄3例が投与開始14日後以降に死亡している。

19 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  
20 て、LOAELを15 mg/kg体重/日としている（参照24）。

1

表5 ラット90日間亜急性毒性試験<sup>1</sup>

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増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加	血清中 Cr 増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加
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 の増加	—

2

3

4

### ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

5

#### a. 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

6

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各投与群 60 匹）における MCA（0、50、100 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 6 に示す。

8

9

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。

11

12

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った。

13

14

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 mg/kg 体重/日、LOAEL を 100 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、各 35.7 mg/kg 体重/日、71 mg/kg 体重/日と換算している。

16

17

WHO は本試験の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている（参照 5、7、8）。

19

20

表 6 マウス 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

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

**b. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（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、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/日とした（参照 4、5、7、8）。

表 7 ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	生存率低下	—
15 mg/kg 体重/日以上	—	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／発がん性併合試験（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。

59.9 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓の絶対/相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、脾臓の絶対/相対重量の減少、精巣の相対重量の増加、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が認められた。26.1 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加率の減少、肝臓の

1 絶対/相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量の増加、  
2 脾臓の絶対/相対重量の減少が認められた。3.5 mg/kg 体重/日投与群では、  
3 対照群と比較して脾臓の絶対/相対重量の 74～80%の増加のみが投与の影  
4 響として認められた。

5 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  
6 た。

7 著者らは 26.1 mg/kg 体重/日で発がんが見られなかったことから、発が  
8 ん性の NOEL を 26.1 mg/kg 体重/日とした。

9 EPA は、3.5 mg/kg 体重/日でみられた脾臓の絶対/相対重量の増加につ  
10 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見  
11 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 mg/kg  
12 体重/日、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日としている。

13 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  
14 ている（参照 5、8、25）。

15  
16 表 8 ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験

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/相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量の増加、脾臓の絶対/相対重量の減少
0.05 g/L (3.5 mg/kg 体重/日)	脾臓の絶対/相対重量の増加

17  
18  
19 ④ 免疫毒性試験

20 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  
21 ット）と同一試験）

22 F344 ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、30、60、90、  
23 120、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  
24 で認められた毒性所見を表 9 に示す。

25 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  
26 照 7、23）。

27  
28 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。

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  
10 としている。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 5、8、26）。

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なわれた。最高用量の 140 mg/kg 体  
19 重/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  
20 認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  
21 体重/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  
22 は報告されていない（参照 44）

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（BMC<sub>5</sub>：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 MCA >  
34 トリクロロ酢酸 > ジクロロ酢酸の順であった。著者はすべてのハロ酢酸は  
35 潜在的な発生毒性物質であると結論した（参照 27）。

36  
37 **⑦ 遺伝毒性試験**

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

1  
2 **a. *in vitro* 試験**

3 MCA の、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変  
4 異試験では弱陽性の報告が一つあるが (参照 28)、他の多くの報告では  
5 陰性であり、再現性は確認されていない (参照 29、30、31、32)。

6 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見られる  
7 濃度でのものであった (参照33)。また、チャイニーズハムスター培養細  
8 胞を用いる姉妹染色分体交換 (Sister chromatid exchange, SCE) 試験で  
9 は陽性と陰性の相反する結果が報告されている (参照34、35)。マウス及  
10 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  
11 試験はいずれも陰性であった (参照36)。  
12  
13

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 31)
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	Mortelmans et al. 1986(参照 29)
	<i>S.typhimurium</i> TA100	—	—	Giller et al. 1997(参照 32)
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	—	—	Huang et al. 1998 (参照 30)
	<i>S.typhimurium</i> TA100	±	±	Kargalioglu et al. 2002(参照 28)
DNA 損傷試験 (SOS 試験)	大腸菌 PQ37	—	—	Giller et al. 1997(参照 32)
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	+ <sup>1)</sup>	McGregor et al. 1987(参照 33)
DNA 損傷試験 (コメットアッセ イ)	CHO (AS52) 細胞	No data	+	Plewa et al. 2002 (参照 37)
DNA 鎖切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞	No data	— —	Chang et al. 1992 (参照 36)

	ヒトリンパ芽球細胞		—	
DNA 損傷試験 (SCE 試験)	CHL 細胞	—	—	Sawada et al.1987 (参照 35)
DNA 損傷試験 (SCE 試験)	CHO 細胞	—	+	Galloway et al. 1987 (参照 34)

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 4 b. *in vivo* 試験

5 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  
6 (sex-linked recessive lethals: SLRL) 試験では突然変異の誘発はみら  
7 れなかった (参照 7)。ラット肝臓及びマウス肝臓、脾臓、十二指腸、胃  
8 における DNA 鎖切断試験は陰性であった (参照 36)。雄のラットを用い  
9 た染色体異常試験で、骨髄細胞に染色体異常及び小核が時間及び用量依  
10 存的に誘発されたとの報告があるが (参照 38)、この実験に用いられたラ  
11 ットは捕獲されたものであり、適切な評価はできない。

12  
13 表 12 MCE 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	—	Fouremant et al.1994 (参照 7)
DNA 鎖切断試 験	マウス肝臓、脾臓、十二	—	Chang et al. 1992(参照 36)
	指腸、胃	—	
	ラット肝臓	—	

14 +: 陽性; -: 陰性

## 15 16 (3) ヒトへの影響

17 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  
18 による偶発的な経皮曝露によるものである。Millischer ら (参照 11) が報告し  
19 た 7 名と Kusch ら (参照 10) が報告した 1 名のうち、5 名は死亡し、2 名  
20 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  
21 (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  
22 失などである。生化学的変化としては、高血糖<sup>2</sup>と低カリウム血症を伴う重  
23 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。  
24 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  
25 臓の損傷が認められた (参照 9、11)。また、静脈血液の置換、塩化カリウ

<sup>2</sup> 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。

1 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  
2 回復した症例がある（参照10）。高用量の急性経皮曝露では、MCAは恐ら  
3 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  
4 る（参照11）。

5 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  
6 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  
7 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%  
8 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  
9 た（参照39）。

10 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  
11 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、  
12 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、  
13 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  
14 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  
15 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  
16 亡した（参照40）。

17 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  
18 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  
19 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  
20 移植等の患部に対する処置を経て回復した（参照41）。

21 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  
22 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  
23 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  
24 指関節奇形の合併症が残された（参照42）。

## 25 2. 国際機関等の評価

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

27 IARCはMCAの発がん性分類を行っていない。  
28

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

30 評価書なし。  
31

### 32 (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 33 (参照45) 及び第3版根拠文書 (参照8)

34 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  
35 られなかった（参照7）。MCA塩は、いくつかの変異原性試験で陰  
36 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<sup>4</sup>。

37 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  
38

---

<sup>4</sup> 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38）。

試験(参照 25)における脾臓の絶対/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 として、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 (US EPA)

##### Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (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 5) 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 5)

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/相対重量の減少、腎重量の減少、精巣相対重量の増加、脾臓の絶対/相対重量の減少 (参照 25)	NOAEL: 3.5 mg/kg 体重/日	300 不確実係数 (種差 10×個体差 10×データ不足 <sup>3)</sup> )	1	0.01 mg/kg 体重/日 (端数処理値)

##### ② 発がん性

EPA は 1999 年のガイドライン案 (参照 6) に基づき、MCA を「ヒトに対する発がん性の評価には不十分 (inadequate for an assessment of human carcinogenic potential)」に分類している。

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(参照 7) 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り、2 用量しか試験されていないこと;げっ歯類以外の種で試験されていな

<sup>3)</sup> 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。

1 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  
2 いる。

3  
4 **(5) 厚生労働省**

5 **我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)**

6 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  
7 /日は 104 週間のラットの飲水投与試験 (DeAngelo, 1997) で得られた絶  
8 対およ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  
9 重/日) を基に計算された。種間および個体差の UF : 100 と、NOAEL の  
10 代わりに LOAEL を用いたことの UF : 10 を含んだ総合 UF : 1000 が適用  
11 された。飲料水に対する TDI の寄与率として 20% を適用し、50 kg の体  
12 重のヒトが 1 日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると、MCA の評価値は  
13 0.02 mg/L (≒ 17.5 µg/L) と求められる。

14  
15 表 13 WHO 等による MCA の TDI リスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)	
WHO/ DWGL 第 3 版 (一次及 び二次追 補包括 版) (2008)	ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 25) における脾臓の影響 (絶対/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 (1993)	ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 25) における体重減少、肝 臓の絶対/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/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	ラットの 104 週間飲 水投与試験 (参照 25) における脾臓の影響 (絶対/相対重量増加)	—	3.5	1,000 10(種差)×10(個 体差)10(LOAEL 使用)	3.5

16

### 3. 曝露状況

平成19年度水道統計（参照43）におけるMCAの水道水の検出状況（表14）は、原水においては、最高検出値は、水道法水質基準値（0.02 mg/L）の10%超過20%以下で2箇所のみみられたが、ほとんどが10%以下（364/366地点）であった。

浄水においては、最高検出値は水質基準値の50%超過60%以下で1箇所のみみられた。

表 14 水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 43）

浄水/ 原水の 別	水源種 別	測定地 点数	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
			~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)	0.021 ~
原水	全体	366	364	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	81	81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	114	114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	156	154	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,854	5,763	71	10	6	3	1	0	0	0	0	0
	表流水	1,033	1,005	22	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	ダム湖	304	288	15	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,206	3,173	22	4	4	2	1	0	0	0	0	0
	その他	1,311	1,297	12	0	2	0	0	0	0	0	0	0

(平成19年度調査結果)

### 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、ラットおよびマウスを用いた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* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で陰性であり、現時点で得られている知見からは、MCAには遺伝毒性はないものと判断される。

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高い影響に着目した。

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指標は、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

1 絶対/相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精巣の相対重量増加、脾臓の  
2 絶対/相対重量の変化であった。このうち脾臓の絶対/相対重量の変化につい  
3 ては、3.5 mg/kg 体重/日投与群で増加が見られているが、脾臓の絶対重量は  
4 高用量で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  
5 いと考えられた。その結果、LOAELは 26.1 mg/kg 体重/日、NOAELは 3.5  
6 mg/kg 体重/日と考えられた。

7 一方、標準的な生殖発生毒性試験に関する報告はないが、2つの試験にお  
8 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 mg/kg 体重/  
9 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められたも  
10 のの発生学的影響は認められておらず、更に、この試験は一用量の試験であ  
11 り、骨格異常検査は行われていない。また、妊娠 6-15 日に MCA を経口投  
12 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の形態異  
13 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とを確認  
14 しており、発生毒性の NOAEL は 70 mg/kg 体重/日になると考えられるが、  
15 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。(なお、in  
16 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を示  
17 唆している。)

18  
19 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  
20 重増加率の減少、肝臓の絶対/相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精巣  
21 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  
22 を設定することが妥当であると判断された。この NOAEL 3.5 mg/kg 体重/  
23 日に、不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性に関するデ  
24 ータ不足 10) を適用して、MCA の TDI として 3.5 µg/kg 体重/日を算出した。

25  
26 TDI 3.5 µg/kg 体重/日

27 (TDI 設定根拠)	104 週間飲水投与試験
28 (動物種)	ラット
29 (期間)	104 週間
30 (投与方法)	飲水投与
31 (NOAEL 設定根拠所見)	体重増加率の減少、肝臓の絶対/相対重 32 量の減少腎臓の絶対重量減少、精巣の 33 相対重量増加
34 (NOAEL)	3.5 mg/kg 体重/日
35 (不確実係数)	1,000 (種差 10、個体差 10、生殖・発 36 生毒性に関するデータ不足 10)
37	
38	

39 **〔参考〕**

40 水質基準値の 60%である濃度 0.012 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日あ



- 1 たり 2 L 摂水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、0.48  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/
- 2 日と考えられる。この値は、TDI 3.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の約 7 分の 1 である。

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 <sub>1</sub> 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-) 流涙(雄 60-,雌 15-)		7.5 (E) 〔週 7 日 換算 5.6〕	
亜 c	マウス B6C3F <sub>1</sub> 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-) 死亡率増加、肝細胞空胞変 性(200) 体重の減少、肝臓の絶対/ 相対重量の増加(雌 200)	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-) ALT の用量依存的上昇 (90は除く)(60-) AST の用量依存的上昇 (90は除く)(雄 60-) 心臓の単核球性細胞(主に マクロファージ)の蓄積及 び心臓の筋原線維の変性 (60-)		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	血清中 BUN 量、血中カル シウム、ALT 上昇(雄 15,30) 血清中 Cr の増加(雄 15-, 雌 30,60) 肝臓及び腎臓の相対重量 の増加(60-)		15 〔MCA 12 mg/kg 体重/日 相当〕	
慢 a	マウス B6C3F <sub>1</sub> 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 発生頻度の有意な増加 (雌 15-) 生存率低下(雄 30,雌 15-)		15 (E) 〔週 7 日 換算 11〕 15 (W)	

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
慢 c	ラット F344 雄 50/群	104 週 間 飲水投 与	脾臓の絶対/相対重量の増加 (3.5) 体重増加率の減少、肝臓の絶対/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/相対重量の減少 (26.1) 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 (59.9)	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
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 A：著者、W：WHO、E：US EPA、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

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，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
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
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
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
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
IRIS	統合リスク情報システム
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
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
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
RfD	リファレンスドース
SCE	姉妹染色分体交換
TDI	耐容一日摂取量

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. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 3 化学物質の初期リスク評価書: Ver. 1.0 No.102 モノクロ酢酸 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
- 4 ACGIH (米国産業衛生専門官会議) : monochloroacetic acid, 2006
- 5 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
- 6 US EPA. (Environmental Protection Agency) : Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft) . Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.1999
- 7 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)
- 8 WHO(World Health Organization): Monochloroacetic Acid in Drinking water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004
- 9 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
- 10 Kusch G D, McCarty L P, Lanham J M: Monochloroacetic acid exposure: a case report. Pol J Occup Med 1990; 3: 409-14
- 11 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
- 12 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
- 13 Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP: Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids and halo ketones. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 184: 19-26

- 14 Hayes FD, Short RD, Gibson JE: Differential toxicity of monochloroacetate, monofluoroacetate and moniodoacetate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 26: 93-102
- 15 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
- 16 Bhat HK, Ahmed AE, Ansari GA: Toxicokinetics of monochloroacetic acid: A whole-body autoradiography study. *Toxicology* 1990; 63: 35-43
- 17 Bhat HK, Ansari GA: Covalent interaction of chloroacetic and acetic acids with cholesterol. *J Biochem Toxicol* 1989; 4: 189-93
- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 540-5
- 27 Hunter ES 3rd, Rogers EH, Schmid JE, Richard A: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 1996; 54: 57-64

- 28 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
- 29 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
- 30 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)
- 31 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.
- 32 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 1997; 12: 321-8
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 Nayak SG, Satish R, Gokulnath: AN UNUSUAL TOXIC CAUSE OF HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. *J Toxicol Sci* 2007; 32: 197-9

- 41 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
- 42 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
- 43 日本水道協会. 水道統計 平成 19 年度版. 2009
- 44 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).
- 45 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and second addenda. 2008