

年)に雇用されていた労働者で増加しており、1940～1949年に雇用されていた労働者では最も高かった(SMR326、95%CI=220～465)。SMRは、雇用期間とともに高くなり、勤続年数が20年以上の労働者で最も高かった(SMR497、95%CI=328～723)。(参照14, 171 (Luippold et al. 2003, IPCS 2013))

45年間、六価クロムとして $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の職業性ばく露(20～65歳に1日8時間、1年365日中240日)を受けていた場合、肺癌による死亡に関する生涯相加リスク(lifetime additional risk)は、累積ばく露が5年の停滞期間の後に線形的な用量-反応関係で増えていくと想定した場合、相対リスクモデルでは0.00205、相加リスクモデル(additive risk model)では0.00216と推定された。環境ばく露(生涯にわたり $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で1日24時間)では、過剰リスクに相当する値は、相対リスク及び相加リスクモデルでそれぞれ0.00978(90%CI=0.00640～0.0138)及び0.0125(90%CI=0.00833～0.0175)であった。(参照14, 172 (Crump et al. 2003, IPCS 2013))

1824年に米国で初めてクロム酸塩生産を始めたメリーランド州ボルチモアのクロム酸製造工場に1950～1974年に初雇用された2,357名の作業員について、後ろ向き調査が行われ、このコホートの追跡調査が、1992年末までの期間について実施された。職場の医療記録から、2,137名の雇用時の喫煙状況(有無)が確認された。

調査期間中にわたって、空中に浮遊する六価クロム(ジフェニルカルバジド反応)濃度を70,000試料について測定し、その結果に基づき、1950～1985年の間の同工場における職種ごとの年間平均ばく露量が推計され、六価クロムの累積ばく露量が算出された(平均： $0.134 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、中央値： $0.009 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 、範囲： $0 \sim 5.3 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ )。

コホート全体の肺癌のSMRは180(95%CI=149～214)であった。SMRは、カテゴリー分けしたクロムばく露量に応じて上昇することが判明し、最高用量ばく露群 $0.077 \sim 5.25 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ のSMRは224(95%CI=160～303)であった。六価クロムの累積ばく露量及び喫煙だけが、肺癌リスクを予測する上で、統計学的に有意な因子として認められた。クロム酸塩生産に携わる労働者における六価クロムの累積ばく露量は、肺癌との強い用量-反応関係を示した。(参照14, 173 (Gibb et al. 2000, IPCS 2013))

上述のGibbら(2000)のクロム酸塩製造作業員を対象に、六価クロム、喫煙、雇用年齢及び雇用期間の4つの要因それぞれから肺癌リスクを評価した。

肺癌リスクは六価クロムのばく露と強い用量-反応関係を示し、雇用された年齢とは負の関連を示した。ばく露量の減少はばく露を中止してから時間が経過するにつれ肺癌のリスク低下をもたらし、年齢が若いときのばく露量を減少させるほど影響が大きかった。同等の累積ばく露量であった場合、短期間（30日）に集中してばく露された方が、10年にわたりばく露された場合よりも影響は大きかった。ばく露された年齢が若いほど発がんリスクが高いことは、より若い年齢において細胞内で六価クロムを効率的に還元する傾向と一致していた。このことは、若年期に短期間のうちに六価クロムにばく露されることが、長期にわたって同量の六価クロムにばく露されるよりも影響があることを示している。肺癌のSMRを作業員のばく露後10年以内とそれ以降の期間で比較すると、ばく露後10年以内の方がSMRは高く、六価クロムが強力な発がん性物質であり、極度の刺激性を持っていることを表している。（参照174（Gibb et al. 2011））

#### b. ドイツ

ドイツのレバークーゼン及びユルデインゲンのクロム酸生産工場に雇用されていた作業員<sup>17)</sup>について、六価クロムばく露とがん死亡率との関連を1998年まで調査した。六価クロムのばく露量は尿中のクロム濃度をバイオマーカーとして用いた。全死因のSMRは0.80（95%CI=0.67～0.95）、全てのがんのSMRは0.98（95%CI=0.72～1.30）と上昇しなかつたが、肺癌のSMRは1.48（95%CI=0.93～2.25）であった。雇用期間及び初めてばく露されてからの期間で層別解析を行ったところ、肺癌のSMRに明白な用量-反応関係はみられなかつた。累積尿中クロム濃度で層別解析を行ったところ、肺癌のSMRは高ばく露群（ $\geq 200 \mu\text{g}/\text{L}\cdot\text{年}$ ）のみで上昇した（SMR2.09、95%CI=1.08～3.65）。また、累積尿中クロム濃度が $200 \mu\text{g}/\text{L}\cdot\text{年}$ 以上では肺癌による死亡リスクのオッズ比が6.9（95%CI=2.6～18.2）であった。これらの結果は喫煙で調整を行つても変化がみられなかつた。

著者らは、これらのデータは、肺癌になる六価クロムの職業性ばく露濃度には閾値があることを示唆するとしている。（参照175（Birk et al. 2006））

#### c. スロバキア

クロム鉄産業のある北スロバキアドルニークビン区の住民を対象として、喫煙がもたらすリスクを考慮に入れた、職業性及び環境からのクロムのばく露が肺癌発症に与える影響を評価するための調査を実施した。

<sup>17)</sup> クロム酸生産の作業工程に炭酸カルシウムが使用されなくなった1958年又は1964年以降に雇用され、少なくとも1年以上就労していた作業員。

1984～1999年に肺癌と診断されたドルニークビン区の住民(男性574名、女性58名)を調査対象とし、スロバキアの国内がん登録のデータと毎年の肺癌発症率を比較した。また、ばく露水準に基づいて、男性を3つのサブグループ(Exp0：クロムにばく露されていないドルニークビン区の住民、Exp1：クロムに直接ばく露されていないクロム鉄作業員、Exp2：クロムに直接ばく露されているクロム鉄作業員)に分け解析を行った。さらに、工場周辺の土中及び大気中クロム濃度の測定も行った。

肺癌の相対リスク(RR)は男性(RR=1.26 (95%CI=1.13～1.32))と女性(RR=0.67 (95%CI=0.53～0.78))の間に有意な差がみられ、調査地区において主に男性に肺癌リスクがあることがわかった。Exp0グループの肺癌発症率(79.2/100,000)はスロバキア住民(72.6/100,000)と近かったが、Exp1グループの肺癌発症率は112.5/100,000であり、Exp0グループの1.42倍高かった。Exp2グループの肺癌発症率は320.1/100,000であり、Exp0グループの4.04倍高かった。肺癌発症率はクロム鉄産業に勤めている対象者において有意に高く、Exp2グループにおいて肺癌を発症した年齢は、Exp0グループと比較し5.5年早かった。Exp0グループの62%は喫煙者であり、喫煙者が肺癌を発症した年齢は非喫煙者に比べ3.4年早かった(P=0.009)。喫煙は重要なリスク因子であり、Exp0グループにおいて顕著にみられた。しかし、Exp1及びExp2グループにおいて喫煙による有意な影響はみられなかった(Exp1:P=0.742、Exp2:P=0.809)。

結論として、クロムの職業性ばく露は、喫煙による影響を考慮しても、ドルニークビン区における肺癌の主要リスク因子であった。(参照 176(Halasova et al. 2005))

#### d. イタリア

1951～1981年に1年以上雇用された178名のクロムめっき工場作業員(116名は硬質めっき工場作業員、62名は光沢めっき工場作業員)を対象に、死亡率について後ろ向きコホート研究が行われた。

対象者の総死亡数(15名)は期待死亡数(15.2名)と一致したが、腫瘍による死亡数(8名)は期待死亡数(4.2名)を超えていた。がんによる死亡のほとんどは、光沢めっきより高ばく露である硬質めっきの作業員に発生し、統計的に有意であった(死亡数7名、期待死亡数2.7名)。また、全ての肺癌による死亡は、硬質めっきの作業員のコホートで発生した(死亡数3名、期待死亡数0.7名)としている。(参照 177 (Franchini et al. 1983))

#### e. メタアナリシス

六価クロム化合物のばく露及び 10 の死因に関する一連のメタアナリシスを発展させるため、1950 年以降に発表された 84 の文献における 49 の疫学調査を用いた。多くのばく露は職業環境においてみられた。

クロムにばく露されたヒトの間で、全ての死因を合算した場合に、死亡数の増加はみられなかった。全てのがんによる SMR は 112 であり、その僅かな差は、ほぼ肺癌の死亡率における差 (SMR=141) に起因するものであった。しかし、信頼性のより高い喫煙要因を加味した調査を対象にした場合の肺癌の SMR は 112 であった。胃癌の SMR は 113 であったが、経済的地位を加味した調査では 82 であった。ほかの 6 つのがん（前立腺癌、腎臓癌、中枢神経系癌、白血病、ホジキンリンパ腫、ほかのリンパ球造血系癌 (other lymphatohematopoietic cancer)）に関しては、特筆すべき調査結果は得られなかった。これら一連のメタアナリシス結果は、六価クロムは弱い肺癌発症の要因であるが、ほかの検討した 7 種のがんでは発症要因にならないことを示している。（参照 178 (Cole and Rodu 2005)）

六価クロムにばく露された作業員における、口腔癌、食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌及び直腸癌に関するシステムティックレビュー及びメタアナリシスを実施した。

六価クロムのばく露と胃腸系のがんとの関連性を評価した、解析対象選定基準を満たす 1950～2009 年の 32 件の報告（米国、欧州／英国及び日本）を解析対象とした。各報告別にメタ SMR を解析した。口腔癌、食道癌、胃癌、結腸癌及び直腸癌において高いメタ SMR はみられなかった。また、各報告別の解析、地理的領域に基づいたサブグループ別の解析、及び六価クロムのばく露が知られている産業（溶接産業、クロムめっき産業、クロム酸塩産業及び色素産業）に基づいたサブグループ別の解析において、米国コホート研究の食道癌の場合（メタ SMR=1.49 (95%CI=1.06～2.09)）を除いて、より高いばく露を受けたサブグループにおいても、高いメタ SMR はみられなかった。社会経済的地位、食習慣、喫煙及び健常労働者効果による偏りが及ぼす潜在的交絡を評価したところ、喫煙、食習慣及び経済的地位はメタ SMR を高める可能性がある一方、健常労働者効果はメタ SMR にそこまで影響を与えないようである。小腸癌の報告に関する 3 つ全ての調査において、リスクは統計的有意に増加しなかった。

これらのシステムティックレビュー及びメタアナリシスの結果は、六価クロムにばく露された作業員が一般住民より高い胃腸系のがんのリスクにさらされていないことを示している。（参照 179 (Gatto et al. 2010)）

職業性の六価クロムのばく露に関する最近の疫学的研究が、ヒトの胃癌の発症と六価クロムのばく露に関する仮説を立証するかをメタアナリシスによって調査した。

56 件のコホート及び症例対照研究報告（欧州、米国及びアジア）から胃癌についての 74 の相対リスク（RR）推定値をメタアナリシスに用いた。特定した研究は、クロム製造作業、クロムめっき作業、革細工作業、ポルトランドセメント作業、溶接作業等の六価クロムにばく露される職業と胃癌に関する研究であった。胃癌について、全ての研究を含めた総括 RR は 1.27 (95%CI=1.18～1.38) であり、個々の RR の 70% が 1 より高かった。また、肺癌リスクの上昇を示した研究のみに絞った解析では、胃癌の総括 RR は 1.41 (95%CI=1.18～1.69) とより高くなつた。

著者らは、これらの結果は、六価クロムがヒトに対して胃癌の発がん性物質であることを示唆しており、Bornneff ら (1968) のげっ歯類の腫瘍形成に関する報告と一致しているとしている。ただし、ほかのメタアナリシスと同様に交絡や出版バイアスによる影響を完全に除外することはできておらず、喫煙及び飲酒等の胃癌と関連するいくつかの危険因子を調整した研究は僅かであった。

また、喫煙に関して、交絡の潜在的度合いを解析した結果、1.1 を超える RR をもたらす可能性は低く、胃癌との関連性は低いと考えられたとしている。（参照 180 (Welling et al. 2015)）

1950 年から 1992 年まで追跡し 122 名の肺癌死亡がみられた 2,357 名の化学作業員のコホートにおける、ばく露-反応関係の非線形所見を検討した。平均ばく露濃度は  $43 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均累積ばく露濃度は  $0.134 (\text{mg CrO}_3/\text{m}^3) \cdot \text{年}$ 、雇用期間の中央値は 0.39 年であった。作業員を対象に 2 段階発がんを表す単純モデルを、ポアソン回帰分析によって評価した。一段階モデルの視点から、変数変換を検討した。累積ばく露閾値、ばく露強度（濃度）閾値、用量-反応効果、累積リスク負荷の減少及びそれに対応する累積ばく露量指標を解析した。

2 段階発がんを表す単純モデルは適合しなかつた。最適な一段階モデルは、ばく露強度閾値の無い単純累積ばく露を表し、最大  $30 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$  ( $16 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ) の閾値の存在を否定した。僅かに適合性を示したモデルは、 $0.03 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$  の累積ばく露閾値（ばく露人種相互作用項あり）と、 $0.5 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$  の累積ばく露閾値（ばく露人種相互作用項なし）を示した。最適モデルにおいて、最大  $0.4 (\text{mg CrO}_3/\text{m}^3) \cdot \text{年の累積ばく露閾値}$  は除外された。

このリスク評価に用いた集団における六価クロムと肺癌のばく露-反応関係の非線形所見の解析によって、濃度の閾値は存在しない、ばく露濃度に直線性がある及びばく露の継続によるリスクの一定の増加があるという従来の累積ばく露パラダイムの使用が支持された。(参照 181 (Park and Stayner 2006))

#### f. レビュー

クロムに関する疫学及びリスク評価研究では、米国労働安全衛生庁(OSHA)が設定した許容濃度  $52 \mu\text{g}/\text{m}^3$  より低い濃度で、肺癌による死亡の生涯リスクが最大 25%になると報告している。OSHA は 2006 年に許容濃度をそれまでの 10 分の 1 である  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に引き下げたが、依然としてばく露作業員 1,000 人当たり 10~45 人の過剰死亡が起こり得る。様々な細胞が六価クロムによって遺伝毒性的損傷を受けることがわかっており、肺癌以外にも鼻腔癌のリスクも有意に増加している。クロム酸作業員では扁平上皮癌が最も多い肺癌のタイプであるが、多発性腫瘍もみられており、感受性に個人差があると考えられる。肺癌がみられたクロム酸作業員の大半は喫煙者であった。しかし、喫煙は肺内のクロム蓄積に影響せず、クロム酸ばく露によるがんは喫煙とは関係性が低いと考えられる。(参照 74 (Salnikow and Zhitkovich 2008))

六価クロムの吸入ばく露によるがん発生率の増加はよく知られているが、胃における六価クロムから三価クロムへの顕著な還元は、飲料水からの六価クロムのばく露に発がんリスクは伴わないことを示唆している。そこで、六価クロムの毒物動態、遺伝毒性及び発がんメカニズムを検討した研究並びに入手可能なヒト及び動物のがん研究の再評価を実施した。

六価クロムの作用機構に関する研究は、もし六価クロムが細胞内に入れれば発がん反応が起こる可能性があると指摘した。毒物動態学調査及び遺伝毒性研究からは、経口ばく露された六価クロムは複数の組織の細胞内に吸収され、DNA 損傷を引き起こすことが示された。これまで唯一の動物を用いた六価クロムの経口投与生涯試験 (Borneff ら 1968)においては、投与群の胃腫瘍は対照群と比較して有意に増加した。また、限られた投与期間でのがん研究において、飲料水中の六価クロム及び紫外線の同時ばく露はマウスに皮膚腫瘍をもたらした。中国遼寧省錦州市で発生した地下水汚染によって、飲料水中の六価クロムにばく露されたヒトに関する入手可能な唯一のがん研究 (Zhang and Li 1987, Zhang and Li 1997、他) は、胃腫瘍の有意な増加を示した。さらに、職業性ばく露のメタアナリシスは胃癌の統計的有意な

増加を示した。毒物動態学的データ、遺伝毒性データ及びメカニズムのデータと共に、ヒト研究及び動物研究における胃腫瘍率の増加は、六価クロムの経口ばく露が発がんのリスクを伴うことを示していると考えられる。(参照 182 (Sedman et al. 2006))

#### g. 肺癌の MOA 分析

六価クロムの吸入は、多くの産業労働者の肺癌リスクの増加と関連しており、特に高濃度の六価クロム ( $\geq 100 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ) にばく露されたクロム酸生産労働者では明確なばく露-反応関係及び呼吸器刺激性及び組織損傷が報告されている。六価クロム誘発肺腫瘍に対して、公表された又は十分に認識された MOA が存在しないため、現在のばく露でのリスクを評価するために過去の職業疫学データを低用量外挿することにはかなりの不確実性がある。そのため、ヒト及びげっ歯類におけるトキシコキネティクス、毒生物学的データ及び作用機序データ (mechanistic data) を評価して、六価クロム誘発肺癌の MOA 分析を行った。

*in vivo* の遺伝毒性及び突然変異誘発データは、ほとんどが陰性であり、突然変異原性 MOA を支持していない。さらに、慢性バイオアッセイ及び疫学文献は、組織損傷を引き起こすばく露で肺癌が生じることを支持している。この MOA 分析に基づいて、全体的な証拠の重みは、肺の分岐部 (bifurcations of the lung) における微粒子クロムの堆積及び蓄積を伴う MOA を支持している。細胞内に入ると、六価クロムの還元は酸化ストレス及び三価クロムとのリガンドの形成をもたらす。その結果として、タンパク質及び DNA 損傷は、組織の刺激、炎症及び細胞傷害をもたらす。これらの影響は、細胞増殖の増加とともに、DNA 配列及び／又は腫瘍形成につながるメチル化状態の変化をもたらす。この MOA は、高濃度の職業性ばく露で生じる肺癌リスクを、環境に関連したばく露に外挿する際の非線形アプローチの使用を支持している。(参照 183 (Proctor et al. 2014))

## ② その他

### a. 喘息

スペインにおいて、職業に関連した金属塩によって喘息を発症した 4 名の男性患者について、皮膚プリックテストによって、重クロム酸カリウム(VI)への反応を調べた。患者はメタコリン吸入テスト及び特定物質吸入誘発 (SIC : specific inhalation challenges) テストを受け、クロム塩への反応を調べた。

2 名の患者が、皮膚プリックテストにおいて、重クロム酸カリウム(VI)に

対して陽性を示した。全ての患者が、メタコリン吸入テストに対して気管支過感受性を示し、それは SIC テストの 24 時間後に増加した。重クロム酸カリウム(VI)の SIC テストにおいて 2 名の作業員が遅発型喘息反応、1 名が早期喘息反応、もう 1 名が二相性喘息反応を示した。

クロム塩はばく露を受ける作業員に、職業性喘息を発症させる可能性がある。(参照 184 (Fernandez-Nieto et al. 2006))

### b. DNA 損傷

インドの皮なめし工業地帯に住む住民は継続的に三価クロムにばく露されていることから、なめし工場近くの住民 100 名及びなめし工場から離れている住民 100 名における健康リスク、特に酸化ストレスパラメータ (マロンジアルデヒド (MDA : malondialdehyde)、GSH 及び SOD) 及び DNA 損傷の評価をするため、横断的研究を実施した。

クロムにばく露されたグループは、血中総クロム濃度、SOD 活性、MDA 濃度及び DNA 損傷率が有意に高く ( $P < 0.05$ )、GSH 濃度は有意に低かった ( $P < 0.05$ )。酸化ストレスパラメータ及び DNA 損傷率の変化は、どちらのグループにおいても女性の住民に僅かに多く見られた。単純相関分析及び潜在的交絡因子を調節した重回帰分析において、どちらのグループにおいても血中クロム濃度は GSH 濃度と有意な逆相関関係を示し、MDA 濃度、SOD 濃度及び DNA 損傷率と有意な正相関関係を示した。全体的な罹患率はクロムにばく露されたグループの方が有意に高かった ( $P < 0.05$ )。ばく露されたグループにおいて呼吸器系疾患の罹患率が最も高く、次いで糖尿病、消化管系疾患、皮膚系疾患の順に罹患率が高かった。

結論として、三価クロムにばく露されている住民は健康障害をもたらす高い危険にさらされており、女性の住民の方が僅かに三価クロムによるばく露の影響を受けやすい。(参照 185 (Khan et al. 2012))

## IV. 國際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見

### 1. 國際機関等の評価

#### (1) 世界保健機関 (WHO)

##### ① WHO 飲料水水質ガイドライン

2011 年に公表された飲料水水質ガイドライン第 4 版 (2017 年に更新)において、飲料水中の総クロムに関して、暫定ガイドライン値として  $0.05 \text{ mg/L}$  が提示されている。このガイドライン値は毒性学上のデータベースに不確実性があるため、暫定とするとされている。ガイドライン値導出の根拠は、

「NOAEL の根拠とし得る適切な毒性研究が見当たらない。1958 年に初めて提示されたガイドライン値は健康上の懸念に基づくもので、六価クロムについてであったが、六価クロムのみを分析することが難しいため、のちに総クロムに関するガイドライン値に変更された。」とされている。

また、クロムについて以下のように記載されている。

「経口ばく露により三価クロムを与えられたラットによる長期発がん性研究においては、腫瘍発生増加は観察されなかった。ラットの場合、六価クロムは吸入経路では発がん物質となるが、NTP の研究で、高い用量の経口ばく露で発がん性の証拠が示された。しかし、胃及び消化管の中では六価クロムは三価クロムに還元されるので、低用量では用量-反応関係が非線形であるという証拠がある。疫学調査においては、吸入経路による六価クロムへのばく露と肺癌との関連性が証明されている。IARC では、六価クロムをグループ 1 (ヒトに対して発がん性のある物質) に、三価クロムをグループ 3 (ヒトに対して発がん性による分類ができない物質) に分類している。六価クロム化合物は各種の *in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験で陽性を示すが、三価クロム化合物は陽性を示さない。」(参照 28-30 (WHO 2011, 2017))

## ② 國際化学物質安全性計画 (IPCS)

IPCS は、無機六価クロム化合物の非発がん影響について、NTP (2008)において雌マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与してみられた十二指腸のびまん性上皮過形成から BMDL<sub>10</sub> 値 0.094 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して TDI を 0.9 µg/kg 体重/日としている。

発がん影響については、NTP (2008)において重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与したマウス及びラットに良性及び悪性腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、この知見と、ヒトが六価クロム化合物に経口ばく露された場合の発がんリスクとの関連は不確実性が高いとしている。(参照 14 (IPCS 2013))

### (2) 國際がん研究機関 (IARC)

IARC は、職業性ばく露の疫学研究の結果から、六価クロム化合物は肺癌を引き起こすとし、六価クロムばく露と鼻及び副鼻腔でのがんと関連があり、六価クロム化合物のヒトに対する発がん性の証拠が十分あるとしている。

また、IARC は、実験動物に対する発がん性の証拠が十分あるとしている。

以上から、IARC は六価クロム化合物をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある:carcinogenic to humans) に分類している。(参照 27 (IARC 2012))

### (3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

評価書なし。

### (4) 米国環境保護庁 (EPA) /統合リスク情報システム (IRIS)

EPA/IRIS は、化学物質の評価を、TDI に相当する慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD) として、慢性非発がん性の情報を提供している。また、一方で、発がん影響について、発がん性分類の情報や経口ばく露によるリスクの情報を提供している。

#### ① 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD)

影響 (Critical Effect)	用量 <sup>*1</sup>	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
影響の報告なし	NOAEL : 25 mg /L	300 <sup>*2</sup>	3 <sup>*3</sup>	$3 \times 10^{-3}$
ラット 1 年間飲水	(クロム酸カリウムとして)			mg/kg 体
投与試験 (Mackenzie et al.1958)	(換算値 : 2.5 mg/kg 体重/日)			重/日
	LOAEL : なし			

\*1 飲水量を 0.1 L/kg 体重/日 (報告値) として換算。

\*2 10 (種差) ×10 (個体差) ×3 (ばく露期間が生涯より短いため)

\*3 Zhang & Li (1987) で報告された懸念に対して。

#### ② 発がん性

##### a. 発がん性分類

1986 年の EPA ガイドラインでは、六価クロム化合物は吸入ばく露でグループ A (既知のヒト発がん物質 : known human carcinogen) と分類されている。経口ばく露による発がん性は判定不可能とされ、グループ D に分類されている。

1996 年の EPA ガイドライン案では、六価クロム化合物は以下の理由に基づいて、吸入経路による既知のヒト発がん物質とされるとしている。

1) クロムに職業性ばく露された労働者の疫学研究の結果は、いずれの研究者や調査の母集団のものであっても一致していた。クロムばく露と肺癌の間には、用量-反応関係が確立されている。クロムにばく露された労働者は、三価クロム及び六価クロムの両方の化合物にばく露されているが、動物実験では六価クロムのみに発がん性がみられていることから、六価クロムのみがヒト発がん物質に分類されるべきであると結論された。

2) 動物実験におけるデータは、六価クロムに関するヒトの疫学研究の結果

と一致している。六価クロム化合物はラット及びマウスの筋肉内注射並びにラットの胸膜内注入及び気管支内注入でそれぞれの部位のがん、ラットの皮下注射で肉腫を引き起こしている。

3) *in vitro* データは、潜在的な六価クロムの発がん性 MOA を示唆している。六価クロムによる発がんは、六価クロムが細胞内で三価クロムにまで還元される時、酸化によって突然変異を起こす DNA 損傷を発生させることが原因なのかもしれない。

#### b. 経口ばく露によるリスク

EPA は、経口経路での発がん性を示すデータがないため、六価クロム化合物の経口発がん性は評価できないとしている。(参照 31, 32(EPA 1998a, 1998b))

#### (5) 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

ATSDR は、六価クロムについて慢性経口ばく露の最小リスクレベル (MRL : minimal risk level) を設定している。NTP (2008) において雌マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与してみられた十二指腸のびまん性上皮過形成から BMDL<sub>10</sub> 値 0.09 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して MRL を 0.0009 mg/kg 体重/日としている。(参照 26 (ATSDR 2012))

#### (6) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (CONTAM (Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain) パネル) は、2014 年、食品中及び飲料水中のクロムについて、科学的意見書を公表している。CONTAM パネルは、食品中のクロムを全て三価クロムと、飲料水中のクロムを全て六価クロムと仮定し評価を行った。

六価クロムに関して、46,234 点の飲料水データ及び 67,000 名以上 (22 か国の 32 の調査) の食事調査から、六価クロムのばく露量を推定している。全ての調査及び年齢群における平均値を 0.7~159.1 ng/kg 体重/日、95 パーセンタイル値を 2.8~320.2 ng/kg 体重/日と推定した。非発がん影響については NTP (2008) でみられた雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の BMDL<sub>10</sub> 値 0.11 mg Cr(VI)/kg 体重/日を、発がん影響については NTP (2008) でみられた雌雄マウスの小腸腺腫／腺癌の BMDL<sub>10</sub> 値 1.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日を、また、血液への影響については NTP (2008) でみられた雄ラットのヘマトクリット減少の BMDL<sub>05</sub> 値 0.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日を基準点とし

て、それぞればく露マージン（MOE : margin of exposure）を算出した。非発がん影響及び血液影響の MOE はいずれも 100 を上回っていた。発がん影響の MOE は平均的ばく露で 1,400,000～6,300、95 パーセンタイル値で 360,000～3,100 であった。CONTAM パネルは、現行レベルにおける六価クロムのばく露量は、非発がん影響に関する懸念はないと結論付けた。発がん影響については、平均的なばく露集団では懸念は低いと考えられるが、高ばく露集団（特に乳児、幼児及びその他の子供）では潜在的な懸念があるかもしれませんと結論付けた。

なお、三価クロムについて、NTP（2010）のピコリン酸クロム一水和物(III)を 2 年間マウス及びラットに混餌投与した試験において発がん及び他の有害影響がみられなかつたことから、最高用量の 286 mg/kg 体重/日を NOAEL とした。生殖への影響について、三価クロムを投与したいいくつかの試験においては、方法論に欠点はあるが、30 mg/kg 体重/日前後の用量で生殖及び発達毒性がみられた。NTP（2010）においては、3 か月間の投与でも生殖器重量、精子パラメータ及び性周期に影響がみられなかつた。以上から、CONTAM パネルは、NOAEL の 286 mg/kg 体重/日に、不確実係数として種差及び個体差の 100 に、生殖及び発達毒性の十分なデータがないことの不確実性として 10 を加えた 1,000 を適用し、TDI を 300 µg Cr(III)/kg 体重/日としている。（参照 25（EFSA 2014））

## （7）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）には、毒性評価について、以下のとおりとしている。

「吸入経路とその遺伝毒性によるクロム(VI)の発がん性のため、IARC ではクロム(VI)はグループ 1 に分類されている（IARC 1990）。金属クロムとクロム(III)は、ヒト及び実験動物での発がん性に関しては評価可能な適切な情報はないためグループ 3（ヒト発がん性ありに分類できない。）に分類されている（IARC 1990）。1958 年の WHO の International Standard for Drinking Water で六価クロムの健康影響に基づく最大耐容濃度（Maximum allowable concentration）として、0.05 mg/L が提案された。前回の評価及び WHO（1996）の評価においてこの指針値 0.05 mg/L について再検討がなされたが、利用可能な毒性データは新しい値を導かないとされた。人の吸入曝露により肺がん発生が認められているが、経口毒性試験では、顕著な毒性も腫瘍も認められていない。実際的手段として、追加情報が利用可能になりクロムが再評価されるまでは、健康を著しく害することは無いと考えられる

0.05 mg/L が暫定的指針として維持されている。

その後、評価値算出にかかる新たな毒性情報は報告されていない。」

また、水質基準値（案）の評価値について、「クロムの毒性については従来どおり六価のものに着目することが妥当であることから、現行値どおり、0.05 mg/L 以下とすることが適当である。」としている。（参照 186（厚生労働省 2003b））

## 2. 健康影響に基づく指標値を算出した知見

### （1）動物実験（NTP 2008）を用いた知見

Stern (2010) は、NTP (2008) の試験結果からスロープファクターを算出している。雄マウスの小腸腫瘍をエンドポイントとし、BMDL<sub>10</sub> 値 1.18 mg Cr(VI)/kg / 日を POD とした。10<sup>-6</sup> 発がんリスクでの動物投与量を 1.17 ~ 1.73 × 10<sup>-5</sup> mg Cr(VI)/kg 体重/日と計算し、種差外挿は体重に基づく補正によってヒト投与量に変換した。

ヒト等価用量 (HED) = (動物体重 (0.05 kg) / ヒト体重 (70 kg))<sup>0.25</sup> × 動物投与量の計算式から、10<sup>-6</sup> 発がんリスクでのヒト投与量は 1.91 ~ 2.83 × 10<sup>-6</sup> mg Cr(VI)/kg 体重/日となり、スロープファクターは 0.35 ~ 0.52 (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> となった。このうち、10<sup>-6</sup> 発がんリスクでのヒト投与量 1.9 × 10<sup>-6</sup> mg Cr(VI)/kg 体重/日を採用し、スロープファクターを 0.5 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)<sup>-1</sup> とした。（参照 73 (Stern 2010)）

Haney (2015) は、六価クロムの発がん性について、非線形閾値無しの低用量外挿アプローチ及び非線形閾値有りのアプローチによって検証を行っており、非線形閾値有りのアプローチから非発がん及び発がん影響を回避する RfD を算出している。マウスの 90 日間飲水投与試験における、各投与群の十二指腸当たりの六価クロム濃度 (Kirman ら 2012, Thompson ら 2011b) と NTP (2008) の雌マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の発生数を基に BMD 及び BMDL を算出し、フィットしたモデル (log-logistic, Dichotomous-hill) の BMDL<sub>10</sub> の平均値 1.39 mg/kg 十二指腸を RfD 算出のための POD とした。この値を Hill Model の式を用いてマウスの経口投与量の POD に換算し (0.31 mg/kg 体重/日)、UF100 (種差 10、個体差 10) で除し、RfD 0.0031 mg/kg 体重/日を算出した。（参照 187 (Haney 2015)）

### <PBPK モデルを使用した知見>

Thompson ら (2014) は、NTP (2008) の用量-反応データセットから、小腸傷害とそれに引き続く発がんを回避する慢性経口参考用量 (Chronic

Oral RfD) を導出している。

はじめに、マウスの PBPK モデル (Kirman ら 2012) を用いて小腸組織 (十二指腸、空腸及び回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性上皮過形成の発現を引き起こさない BMDL<sub>05</sub> 値を 0.84 mg Cr(VI)/kg 小腸/日とした。この値をマウスからヒトへ外挿する際に、種差のうち毒性作用 (pharmacodynamics) の不確実係数 (UF) として 3 を適用し、ヒトの PBPK モデル (Kirman ら 2013) を用いてヒトの胃からの流動量を 0.75 mg Cr(VI)/kg 小腸/日、小腸組織全体の取り込み量を 0.092 mg Cr(VI)/kg 小腸/日と算出した。これらの値からヒト生涯平均ばく露量をそれぞれ 0.061 及び 0.059 mg Cr(VI)/kg 体重/日と算出した。この 2 つの値からヒト生涯平均ばく露量を 0.06 mg Cr(VI)/kg 体重/日とし、個体差の UF として 10 を適用して、腫瘍形成に進行する影響としてのびまん性上皮過形成に対して Chronic Oral RfD を 0.006 mg Cr(VI)/kg 体重/日とした。この Chronic Oral RfD は、小腸での非発がん及び発がん影響のいずれも回避する値であり、体重を 70 kg、一日飲水量を 2 L/日とすると、飲料水濃度として 210 µg Cr(VI)/L となる。(参照 188 (Thompson et al. 2014))

Thompson ら (2017a) は、改良された PBPK モデル (Kirman ら 2017) を用いて、NTP (2008) の用量-反応データセットから、RfD を導出している。

マウスの PBPK モデルを用いて小腸組織 (十二指腸、空腸及び回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性上皮過形成の発現を引き起こさない BMDL<sub>05</sub> 値を 1.1 mg Cr(VI)/kg 小腸/日とした。マウスからヒトへ外挿する際、この値に、種差のうち toxicodynamic factor の UF として 3 を適用し、ヒトの PBPK モデルを用いて POD<sub>HED</sub> を 0.020 mg Cr(VI)/kg /日と算出した。この値に、個体差の UF として、toxicodynamic factor の 3 及び toxicokinetic factor の 2.4 を適用して、マウスのびまん性上皮過形成に基づく RfD を 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日とした。今回の解析では、ラットの肝臓の慢性炎症及びマウスの肝臓の組織球浸潤に基づく RfD も同様に 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日となったが、マウスの小腸腫瘍の初期重要事象であるびまん性上皮過形成に基づく RfD を採用した。この RfD は消化管での発がん影響だけでなく、非発がん影響も回避する値である。(参照 189 (Thompson et al. 2017a))

## (2) 痘学研究（職業性ばく露（吸入））を用いた知見

用量-反応関係が明白な 2 つの重要な疫学的調査 (Crump ら (2003) の米

国のオハイオ州ペインズヴィルの作業員コホート及びGibb ら (2000) の米国のメリーランド州ボルチモアの作業員コホート) におけるクロム酸製造従事者での高い肺癌死亡率に基づいて、大気中六価クロムの Unit risk factor を設定した。また、4 つの低用量ばく露のクロム酸工場（ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲン、米国のテキサス州コーパスクリスティ並びにノースカロライナ州キャッスルヘイン）のコホートを使用して補助的な評価を行った。

Crump らの調査では、グループ分けされた六価クロム累積ばく露に関連した肺癌死亡率の観測値及び期待値を、ポアソン回帰分析を用いた線形乗法相対リスクモデルの傾き ( $\beta$ ) の漸近分散及び最尤推定値の算出に用いた。Gibb らの調査では、Cox 比例ハザードモデル化を最適ばく露ラグ (optimal exposure lag) を用いて実施し、併せて共変量（例：喫煙）による影響を調整して  $\beta$  値を推定した。2 つの疫学的調査の評価及び補助的な評価に対して、Unit risk factor を設定するために生命表分析を用いた。2 つの疫学的調査の Unit risk factor を、重み付け係数を用いて新たに算出した大気中六価クロムの Unit risk factor である  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  につき 0.0023 は信頼に足りるものであり、これに対応する  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$  及び  $10^{-6}$  の過剰発がん生涯リスクレベルの濃度は 0.042、0.0042 及び  $0.00042 \mu\text{g}/\text{m}^3$  である。（参照 190 (Haney et al. 2014)）

肺において六価クロムが効率的に細胞外還元されることを、六価クロムの発がん MOA における重要事象とみなし、非線形アプローチによって閾値のある発がん性評価を行った。慢性吸入参考値 (chronic inhalation reference value) を算出するため、米国のオハイオ州ペインズヴィルのコホート (Crump ら 2003、Luippold ら 2003)、米国のメリーランド州ボルチモアのコホート (Park ら 2004、Park and Stayner 2006) 及び 4 つの低用量ばく露のクロム酸工場（ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲン、米国のテキサス州コーパスクリスティ並びにノースカロライナ州キャッスルヘイン）のコホート (Applied Epidemiology 2002、Birk ら 2006) を検討した。

それぞれのコホートにおける肺癌リスクが上昇しない六価クロムの累積ばく露量を相対リスクモデルによって特定し、最も低かったドイツのコホートにおける累積ばく露量 ( $0.195 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3) \cdot \text{年}$ ) を慢性吸入参考値算出の POD とした。 $0.195 (\text{mg Cr(VI})/\text{m}^3) \cdot \text{年}$  をこのコホートの平均ばく露期間である 9.8 年で除した  $19.9 \mu\text{g Cr(VI})/\text{m}^3$  を PODoc (職業平均大気中濃度 : average occupational air concentration) とし、この値を一般集団に適用した PODHEC (human equivalent concentration) を  $7.1 \mu\text{g Cr(VI})/\text{m}^3$  と

した。UF30（個体差：10、データベースの検出力等の不確実性：3）で除した  $0.24 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$  を慢性吸入参考値とした。（参照 191 (Haney et al. 2012)）

<別紙：略称>

8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine : 8-ヒドロキシデオキシグアノシン
AAS	atomic absorption spectrometry : 原子吸光光度法
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
BMD	benchmark dose : ベンチマーク ドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit : ベンチマーク ドーズ 信頼下限値
BMR	benchmark response : ベンチマークレスポンス
BQC	betel quid chewing : キンマを噛む習慣
CI	confidence interval : 信頼区間
CT	computed tomography : コンピューター断層撮影法
Codex	Codex Alimentarius Commission : 国際食品規格委員会
CV	coefficient of variation : 変動係数
DRC	dynamic reaction cell : ダイナミックリアクションセル
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
ETAAS	electrothermal atomic absorption spectrometry : 電気加熱原子吸光光度分析法
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FAAS	flame atomic absorption spectrometry : フレーム-原子吸光光度分析法
GFAAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry : グラファイト炉原子吸光光度分析法
GSH	glutathione : 還元型グルタチオン
GSSG	glutathione disulfide : 酸化型グルタチオン
GST	glutathione- <i>S</i> -transferase : グルタチオン- <i>S</i> トランスフェラーゼ
HED	human equivalent dose : ヒト等価用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
HPLC-PC	high performance liquid chromatography with post-column derivatization : 高速液体クロマトグラフ-ポストカラム法
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関

IC	ion chromatography : イオンクロマトグラフ法
IC-PC	ion chromatography with post-column derivatization : イオンクロマトグラフ-ポストカラム法
ICP	inductively coupled plasma : 誘導結合プラズマ
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectrometry : 誘導結合プラズマ発光分光分析法
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析法
ICSC	International Chemical Safety Cards : 国際科学物質安全性カード
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
IRIS	Integrated Risk Information System : 統合リスク情報システム
ISO	International Organization for Standardization : 国際標準化機構
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MDL	method detection limit : (測定法に基づく) 検出下限値
MF	modifying factor : 修正係数
MOA	mode of action : 作用機序
MS	mass spectrometry : 質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : ニコチニアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NTP	National Toxicology Programme : (米国) 国家毒性プログラム
OSHA	Occupational Safety and Health Administration : 米国労働安全衛生庁
PBPK	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態
POD	point of departure : 出発点
RfD	reference dose : 参照用量
ROS	reactive oxygen species : 活性酸素種
RR	relative risk : 相対リスク
SCF	Scientific Committee for Food : 歐州食品科学委員会

SIGC	spontaneously immortalized rat granulosa cell line : 自然に不死化したラット顆粒膜細胞株
SMR	standardised mortality ratio : 標準化死亡比
SOD	superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
TDI	tolerable daily intake : 耐容一日摂取量
UF	uncertainty factor : 不確実係数
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

<参考>

1. NTP: (National Toxicology Program). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No.7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) 2008
2. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Kirman C R, and Harris M A: Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 244-274
3. Thompson C M, Proctor D M, Haws L C, Hebert C D, Grimes S D, Shertzer H G, et al.: Investigation of the mode of action underlying the tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to hexavalent chromium. *Toxicol Sci* 2011; 123: 58-70
4. O'Brien T J, Ding H, Suh M, Thompson C M, Parsons B L, Harris M A, et al.: Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to Cr(VI) in drinking water. *Mutat Res* 2013; 754: 15-21
5. Kopec A K, Kim S, Forgacs A L, Zacharewski T R, Proctor D M, Harris M A, et al.: Genome-wide gene expression effects in B6C3F1 mouse intestinal epithelia following 7 and 90days of exposure to hexavalent chromium in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012a; 259: 13-26
6. Kopec A K, Thompson C M, Kim S, Forgacs A L, and Zacharewski T R: Comparative toxicogenomic analysis of oral Cr(VI) exposure effects in rat and mouse small intestinal epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012b; 262: 124-138
7. Thompson C M, Seiter J, Chappell M A, Tappero R V, Proctor D M, Suh M, et al.: Synchrotron-Based Imaging of Chromium and  $\gamma$ -H2AX Immunostaining in the Duodenum Following Repeated Exposure to Cr(VI) in Drinking Water. *Toxicological Sciences* 2015a; 143: 16-25
8. Thompson C M, Wolf J C, Elbekai R H, Paranje M G, Seiter J M, Chappell M A, et al.: Duodenal crypt health following exposure to Cr(VI): Micronucleus scoring,  $\gamma$ -H2AX immunostaining, and synchrotron X-ray fluorescence microscopy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2015b; 789-790: 61-66

9. Thompson C M, Gregory Hixon J, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Urban J D, et al.: Assessment of genotoxic potential of Cr(VI) in the mouse duodenum: an in silico comparison with mutagenic and nonmutagenic carcinogens across tissues. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012a; 64: 68-76
10. 青木康展: 内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「酸化ストレスを誘導する遺伝毒性物質の低用量における量反応関係の解析 (研究期間: 平成 24 年度~平成 25 年度)」. 2014  
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920131201>)  
(2018 年 2 月 27 日時点) .
11. Thompson C M, Young R R, Suh M, Dinesdурage H R, Elbekai R H, Harris M A, et al.: Assessment of the mutagenic potential of Cr(VI) in the oral mucosa of Big Blue(R) transgenic F344 rats. *Environ Mol Mutagen* 2015c; 56: 621-628
12. Thompson C M, Young R R, Dinesdурage H, Suh M, Harris M A, Rohr A C, et al.: Assessment of the mutagenic potential of hexavalent chromium in the duodenum of big blue(R) rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017b; 330: 48-52
13. Novotnik B Z T, Scancar J and Milacic R,: Chromate in food samples: an artefact of wrongly applied analytical methodology? *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 2013; 28: 558-566
14. IPCS: Concise International Chemical Assessment Document 78. INORGANIC CHROMIUM(VI) COMPOUNDS. 2013
15. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 小澤蘭, 滝澤和宏, 穂山浩.: ミネラルウォーター類製品における六価クロム濃度の実態調査. *食品衛生学雑誌* 2017a; 58: 275-280
16. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 穎彦, 広瀬 明彦, 平田 瞳子, 西村 哲治, 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的研究－寄与率分科会－. 平成 24 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業. 2013
17. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 27 年度水道統計水質分布表 (給水栓水) 最高値  
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2015-b-03Kyu-01max.pdf>)  
(2018 年 2 月 27 日時点) .
18. 厚生労働省: 平成 29 年度第 1 回水質基準逐次改正検討会 資料 1 参考 4.

- 2017b  
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183130.html>) (2018年2月27日時点) .
19. 今中壯一, 林広宣: IC-ICP/MS 法を用いた水道試料中の六価クロムのスペシエーション分析. 全国水道研究発表会講演集 2011; 62: 564-565
20. Sumida T, Ikenoue T, Hamada K, Sabarudin A, Oshima M, and Motomizu S: On-line preconcentration using dual mini-columns for the speciation of chromium(III) and chromium(VI) and its application to water samples as studied by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. *Talanta* 2005; 68: 388-393
21. 石坂慎治, 古谷博: 水道水中のクロムイオン種のポストカラム／イオンクロマトグラフィーによる測定. 第 58 回全国水道研究発表会 8.水道部門 2007: 574-575
22. 食品安全委員会: 食品の安全性に関する用語集 (第 5.1 版)  
([http://www.fsc.go.jp/yougoshu.data/yougoshu\\_fsc\\_5.1\\_201604.pdf](http://www.fsc.go.jp/yougoshu.data/yougoshu_fsc_5.1_201604.pdf))  
(2018年5月10日時点) .
23. EFSA: Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 2016; 4658
24. 広瀬明彦: 内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究 (研究期間: 平成 22 年度～平成 24 年度)」.2013  
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920121007>)  
(2018年6月12日時点)
25. EFSA: Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* 2014; 12: 3595
26. ATSDR: TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CHROMIUM. 2012
27. IARC: CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. 2012
28. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition. 2011  
([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)) (2018年2月27日時点) .
29. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 4 版. Japanese version (国立保健医療科学院). 2012  
([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/who\\_g](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_g)

- dwq\_japanese\_4thed.pdf?ua=1) (2018年2月27日時点) .
- 30. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum. 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf?sequence=1>) (2018年4月10日時点) .
  - 31. EPA: Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 1998a
  - 32. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI) (CASRN 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD); Carcinogenicity assessment for lifetime exposure. 1998b
  - 33. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カード.
  - 34. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
  - 35. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013
  - 36. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成15年5月30日厚生労働省令第101号) 最終改正:平成27年3月2日厚生労働省令第29号. 2015a.
  - 37. 厚生労働省: 水道施設の技術的基準を定める省令 (平成12年2月23日厚生省令第15号) 最終改正:平成26年2月28日厚生労働省令第15号. 2014a.
  - 38. 厚生労働省: 給水装置の構造及び材質の基準に関する省令(平成9年3月19日厚生省令第14号)最終改正:平成26年2月28日厚生労働省令第15号. 2014b.
  - 39. 厚生労働省: 乳及び製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について (平成26年12月22日食安発1222第2号) . 2014c.
  - 40. EPA: (Environmental Protection Agency). National Primary Drinking Water Regulations. 2017 (<https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>) (2018年2月27日時点) . 2017
  - 41. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011 ([www.fao.org/input/download/standards/223/CXS\\_108e.pdf](http://www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf)) (2018年2月27日時点) .

42. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters. 2003  
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en>) (2018年2月27日時点) .
43. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. Official Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998  
(<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN>) (2018年2月27日時点) .
44. 厚生労働省: 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成15年厚生労働省告示第261号）最終改正:平成29年3月28日厚生労働省告示第87号. 2017a.
45. 社団法人日本水道協会: 上水試験方法 2011年版III.金属類編. 2011
46. 環境省: 要調査項目等調査マニュアル平成14年3月iii.三価クロムの分析法. 2002
47. EPA: Method 218.6: Determination of Dissolved Hexavalent Chromium in Drinking Water, Groundwater, and Industrial Wastewater Effluents by Ion Chromatography, Rev. 3.3. 1994
48. EPA: METHOD 218.7: DETERMINATION OF HEXAVALENT CHROMIUM IN DRINKING WATER BY ION CHROMATOGRAPHY WITH POST-COLUMN DERIVATIZATION AND UV-VISIBLE SPECTROSCOPIC DETECTION. 2011
49. 今中壯一, 森實圭二, 林広宣: 微量濃度の六価クロムの分析法の確立と水道における実態及びその酸化生成特性に関する調査. 水道協会雑誌 2013; 82: 2-15
50. 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 平成19年度結果(確報). 2008
51. 環境省: 化学物質の環境リスク評価第10巻 第1編化学物質の環境リスク初期評価等(第10次とりまとめ)6価クロム化合物. 2012
52. Imanaka S and Hayashi H: Behavior of hexavalent chromium in the water supply system by IC-ICP-MS method. Water Science and



- essential trace elements by the children and parents living in Tokyo Metropolitan Area, Japan. *Food Addit Contam* 2006; 23: 883-894
64. 環境省: 有害大気汚染物質モニタリング調査結果の概要. 2016
65. Sun H, Brocato J, and Costa M: Oral Chromium Exposure and Toxicity. *Curr Environ Health Rep* 2015; 2: 295-303
66. Kerger B D, Paustenbach D J, Corbett G E, and Finley B L: Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 145-158
67. De Flora S, Camoirano A, Micale R T, La Maestra S, Savarino V, Zentilin P, et al.: Reduction of hexavalent chromium by fasted and fed human gastric fluid. I. Chemical reduction and mitigation of mutagenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 306: 113-119
68. Donaldson R M, Jr. and Barreras R F: Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 484-493
69. De Flora S, Petruzzelli S, Camoirano A, Bennicelli C, Romano M, Rindi M, et al.: Pulmonary metabolism of mutagens and its relationship with lung cancer and smoking habits. *Cancer Res* 1987; 47: 4740-4745
70. De Flora S, Camoirano A, Bagnasco M, Bennicelli C, Corbett G E, and Kerger B D: Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1997; 18: 531-537
71. Suzuki Y and Fukuda K: Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. *Arch Toxicol* 1990; 64: 169-176
72. Stout M D, Herbert R A, Kissling G E, Collins B J, Travlos G S, Witt K L, et al.: Hexavalent Chromium Is Carcinogenic to F344/N Rats and B6C3F1 Mice after Chronic Oral Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 716-722
73. Stern A H: A quantitative assessment of the carcinogenicity of hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human exposure. *Environ Res* 2010; 110: 798-807
74. Salnikow K and Zhitkovich A: Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium. *Chemical research in toxicology* 2008; 21: 28-44

75. Collins B J, Stout M D, Levine K E, Kissling G E, Melnick R L, Fennell T R, et al.: Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2010; 118: 368-379
76. Witt K L, Stout M D, Herbert R A, Travlos G S, Kissling G E, Collins B J, et al.: Mechanistic insights from the NTP studies of chromium. *Toxicol Pathol* 2013; 41: 326-342
77. Rankov J T A, Negrea, P and Steliac S,: POTASSIUM DICHROMATE EXPOSURE CONSEQUENCES ON CHROMIUM LEVEL IN RATS GENITAL ORGANS AND SEXUAL ACCESSORY GLANDS. TWO GENERATION STUDY. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara* 2010: 128-133
78. Goulle J P, Sausserau E, Grosjean J, Doche C, Mahieu L, Thouret J M, et al.: Accidental potassium dichromate poisoning. Toxicokinetics of chromium by ICP-MS-CRC in biological fluids and in hair. *Forensic Sci Int* 2012; 217: e8-12
79. Danielsson B R G, Hassoun E, and Dencker L: Embryotoxicity of chromium: distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells in vitro. . *Arch Toxicol* 1982; 51: 233-245
80. Casey C E and Hambidge K M: Chromium in human milk from American mothers. *Br J Nutr* 1984; 52: 73-77
81. Nickens K P, Patierno S R, and Ceryak S: Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 276-288
82. Zhitkovich A: Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1617-1629
83. Vincent J: The Nutritional Biochemistry of Chromium(III). Elsevier 2007
84. O'Flaherty E J: A physiologically based model of chromium kinetics in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 54-64
85. Mertz W: Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev* 1969; 49: 163-239
86. Proctor D M, Suh M, Aylward L L, Kirman C R, Harris M A, Thompson C M, et al.: Hexavalent chromium reduction kinetics in rodent stomach contents. *Chemosphere* 2012; 89: 487-493
87. Kirman C R, Hays S M, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C

- M, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for rats and mice orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2012; 200: 45-64
88. Kirman C R, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C M, Haws L C, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for humans orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2013; 204: 13-27
89. Kirman C R, Suh M, Proctor D M, and Hays S M: Improved physiologically based pharmacokinetic model for oral exposures to chromium in mice, rats, and humans to address temporal variation and sensitive populations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 325: 9-17
90. NTP: (National Toxicology Program ). Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-9)administered in diet to BALB/c mice. . 1996a
91. NTP: (National Toxicology Program ).Final report. Potassium dichromate (hexavalent): the effects of potassium dichromate on BALB/c mice when administered in the diet. . 1996b
92. NTP: (National Toxicology Program ).Technical report on the toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No.7789-12-0) Administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. . *Toxicity Report Series* 2007; 72
93. Kumar A and Rana S V: Lipid accumulation in chromium poisoned rats. *Int J Tissue React* 1982; 4: 291-295
94. Kumar A, Rana S V, and Prakash R: Dysenzymia induced by hexavalent chromium in rat liver. *Int J Tissue React* 1985; 7: 333-338
95. Diaz-Mayans J, Laborda R, and Nunez A: Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comp Biochem Physiol C* 1986; 83: 191-195
96. Quinteros F A, Poliandri A H, Machiavelli L I, Cabilla J P, and Duvilanski B H: In vivo and in vitro effects of chromium VI on anterior pituitary hormone release and cell viability. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 218: 79-87
97. NTP: (National Toxicology Program ).Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-9)administered in diet to SD rats. . 1996c.
98. Rafael A I, Almeida A, Santos P, Parreira I, Madeira V M, Alves R, et al.: A role for transforming growth factor-beta apoptotic signaling

- pathway in liver injury induced by ingestion of water contaminated with high levels of Cr(VI). *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224: 163-173
99. NTP: (National Toxicology Program ). Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of CHROMIUM PICOLINATE MONOHYDRATE(CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) 2010
100. De Flora S, Iltcheva M, and Balansky R M: Oral chromium(VI) does not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult mice and of transplacentally exposed fetuses. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2006; 610: 38-47
101. Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, and Reichert J: Carcinogenic substances in water and soils. 22. Drinking trial on mice with 3,4-benzpyrene and potassium chromate. *Arch. Hyg., Berlin* 1968; 152: 45-53
102. Acharya S, Mehta K, Krishnan S, and Rao C V: A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol* 2001; 23: 99-108
103. Mackenzie R D, Byerrum R U, Decker C F, Hoppert C A, and Langham R F: Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. *AMA Arch Ind Health* 1958; 18: 232-234
104. Costa M and Klein C B: Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36: 155-163
105. Wang X, Mandal A K, Saito H, Pulliam J F, Lee E Y, Ke Z J, et al.: Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential mechanism is ROS-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 262: 11-21
106. Ivankovic S and Preussman R: Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1975; 13: 347-351
107. Elbetieha A and Al-Hamood M H: Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology* 1997; 116: 39-47

108. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryo- and fetotoxicity of chromium in pregestationally exposed mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996a; 57: 327-334
109. Trivedi B, Saxena D K, Murthy R C, and Chandra S V: Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 275-278
110. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 1996b; 84: 143-148
111. Al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bataineh H: Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 179-183
112. NTP: (National Toxicology Program ).Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9)administered in diet to BALB/c mice. . 1997
113. Bataineh H, al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bani Hani I: Effect of long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20: 133-149
114. Kanodia R K, Junaid M, and Murthy R C: Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-213
115. Kanodia R K, Junaid M, and Murthy R C: Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998; 95: 165-172
116. Sivakumar K K, Stanley J A, Arosh J A, Pepling M E, Burghardt R C, and Banu S K: Prenatal exposure to chromium induces early reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Dev Biol* 2014; 388: 22-34
117. Banu S K, Stanley J A, Sivakumar K K, Arosh J A, Barhoumi R, and Burghardt R C: Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest breakdown and follicle development in rats. *Biol Reprod* 2015; 92: 67
118. Murthy R C, Junaid M, and Saxena D K: Ovarian dysfunction in mice following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 1996; 89: 147-154

119. Zahid Z R, Al - Hakkak Z S, Kadhim A H H, Elias E A, and Al - Jumaily I S: Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicological & Environmental Chemistry* 1990; 25: 131-136
120. Chowdhury A R: Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 480-484
121. Banu S K, Samuel J B, Arosh J A, Burghardt R C, and Aruldas M M: Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2008; 232: 180-189
122. Samuel J B, Stanley J A, Roopha D P, Vengatesh G, Anbalagan J, Banu S K, et al.: Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 91-101
123. Stanley J A, Sivakumar K K, Nithy T K, Arosh J A, Hoyer P B, Burghardt R C, et al.: Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2013; 61: 179-196
124. De Lucca R C, Dutrey P L, Villarino M E, and Ubios A M: Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61: 347-352
125. Yousef M I, El-Demerdash F M, Kamil K I, and Elaswad F A: Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 322-328
126. Aruldas M M, Subramanian S, Sekhar P, Hasan G C, Govindarajulu P, and Akbarsha M A: Microcanalization in the epididymis to overcome ductal obstruction caused by chronic exposure to chromium - a study in the mature bonnet monkey (*Macaca radiata Geoffroy*). *Reproduction* 2004; 128: 127-137
127. Aruldas M M, Subramanian S, Sekar P, Vengatesh G, Chandrasan G, Govindarajulu P, et al.: Chronic chromium exposure-induced changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative

- stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Hum Reprod* 2005; 20: 2801-2813
- 128. Aruldas M M, Subramanian S, Sekhar P, Vengatesh G, Govindarajulu P, and Akbarsha M A: In vivo spermatotoxic effect of chromium as reflected in the epididymal epithelial principal cells, basal cells, and intraepithelial macrophages of a nonhuman primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Fertil Steril* 2006; 86: 1097-1105
  - 129. Subramanian S, Rajendiran G, Sekhar P, Gowri C, Govindarajulu P, and Aruldas M M: Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet monkeys (*Macaca radiata* Geoffrey). Reversible oxidative stress in the semen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 237-249
  - 130. Snyder C A and Valle C D: Immune function assays as indicators of chromate exposure. *Environ Health Perspect* 1991; 92: 83-86
  - 131. Thompson C M, Fedorov Y, Brown D D, Suh M, Proctor D M, Kuriakose L, et al.: Assessment of Cr(VI)-induced cytotoxicity and genotoxicity using high content analysis. *PLoS One* 2012c; 7: e42720
  - 132. De Flora S, D'Agostini F, Balansky R, Micale R, Baluce B, and Izzotti A: Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells of mice receiving chromium(VI) with the drinking water. *Mutat Res* 2008; 659: 60-67
  - 133. Ma F, Zhang Z, Jiang J, and Hu J: Chromium (VI) potentiates the DNA adducts (O<sub>6</sub>-methylguanine) formation of N-nitrosodimethylamine in rat: Implication on carcinogenic risk. *Chemosphere* 2015; 139: 256-259
  - 134. Abreu P L, Ferreira L M, Alpoim M C, and Urbano A M: Impact of hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced lung cancer. *Biometals* 2014; 27: 409-443
  - 135. McCarroll N, Keshava N, Chen J, Akerman G, Kligerman A, and Rinde E: An evaluation of the mode of action framework for mutagenic carcinogens case study II: chromium (VI). *Environ Mol Mutagen* 2010; 51: 89-111
  - 136. Thompson C M, Bichteler A, Rager J E, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.: Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to augment mode of action analysis: Case study with hexavalent chromium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2016b; 800-801: 28-34

137. Rager J E, Ring C L, Fry R C, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.: High-Throughput Screening Data Interpretation in the Context of In Vivo Transcriptomic Responses to Oral Cr(VI) Exposure. *Toxicological Sciences* 2017; 158: 199-212
138. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Hebert C D, Mann J F, et al.: Comparison of the effects of hexavalent chromium in the alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in drinking water: implications for carcinogenic modes of action. *Toxicol Sci* 2012b; 125: 79-90
139. Suh M, Thompson C M, Kirman C R, Carakostas M C, Haws L C, Harris M A, et al.: High concentrations of hexavalent chromium in drinking water alter iron homeostasis in F344 rats and B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 381-388
140. Thompson C M, Rager J E, Suh M, Ring C L, Proctor D M, Haws L C, et al.: Transcriptomic responses in the oral cavity of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure to Cr(VI): Implications for risk assessment. *Environ Mol Mutagen* 2016a; 57: 706-716
141. Cullen J M, Ward J M, and Thompson C M: Reevaluation and Classification of Duodenal Lesions in B6C3F1 Mice and F344 Rats from 4 Studies of Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Toxicol Pathol* 2016; 44: 279-289
142. Thompson C M, Wolf J C, McCoy A, Suh M, Proctor D M, Kirman C R, et al.: Comparison of Toxicity and Recovery in the Duodenum of B6C3F1 Mice Following Treatment with Intestinal Carcinogens Captan, Folpet, and Hexavalent Chromium. *Toxicol Pathol* 2017c; 45: 1091-1101
143. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準（平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号）. 2015b  
([http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
144. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準(2015 年版)」策定検討会報告書(平成 26 年 3 月) . 2014d  
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>) (2018 年 2 月 27 日時点) .
145. Ellis E N, Brouhard B H, Lynch R E, Dawson E B, Tisdell R, Nichols

- M M, et al.: Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 249-258
- 146. Clochesy J M: Chromium ingestion: a case report. *J Emerg Nurs* 1984; 10: 281-282
  - 147. Iserson K V, Banner W, Froede R C, and Derrick M R: Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1983; 1: 143-149
  - 148. Kaufman D B, DiNicola W, and McIntosh R: Acute potassium dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child* 1970; 119: 374-376
  - 149. Saryan L A and Reedy M: Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 1988; 12: 162-164
  - 150. Reichelderfer T E: Accidental death of an infant caused by ingestion of ammonium dichromate. *Southern Medical Journal*, 61(1), 96-97. *Southern Medical Journal* 1968; 61: 96-97
  - 151. Fristedt B, Lindqvist B, Schuetz A, and Ovrum P: SURVIVAL IN A CASE OF ACUTE ORAL CHROMIC ACID POISONING WITH ACUTE RENAL FAILURE TREATED BY HAEMODIALYSIS. *Acta Med Scand* 1965; 177: 153-159
  - 152. Sharma B K, Singhal P C, and Chugh K S: Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 1978; 54: 414-415
  - 153. Goldman M and Karotkin R H: Acute potassium bichromate poisoning. . *Am J Med Sci* 1935; 189: 400-403
  - 154. Ph. Hantson O V C, I. Decordier, V. Haufroid and D. Lison: Hexavalent Chromium Ingestion: Biological Markers of Nephrotoxicity and Genotoxicity. *Clinical Toxicology* 2005; 43: 111-112
  - 155. Hasan A: A Case report: Ammonium dichromate poisoning. *Biomedical Research* 2007; 18: 35-37
  - 156. Wani S, Weskamp C, Marple J, and Spry L: Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 563-566
  - 157. Zhang J D and Li X L: [Chromium pollution of soil and water in Jinzhou]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21: 262-264
  - 158. Zhang J D and Li S: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in water. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 315-

159. Beaumont J J, Sedman R M, Reynolds S D, Sherman C D, Li L H, Howd R A, et al.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19: 12-23
160. Smith A H: Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a convoluted saga. *Epidemiology* 2008; 19: 24-26
161. Smith A H and Steinmaus C M: Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual review of public health* 2009; 30: 107-122
162. Kerger B D, Butler W J, Paustenbach D J, Zhang J, and Li S: Cancer mortality in chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72: 329-344
163. Beaumont J J, Sedman R M, Sandy M S, Zeise L, and Reynolds S D: Chromium(VI) Ingestion and Cancer. *Epidemiology* 2009; 20: 628
164. Linos A, Petralias A, Christophi C A, Christoforidou E, Kouroutou P, Stoltidis M, et al.: Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece--an ecological study. *Environ Health* 2011; 10: 50
165. Chiang C T, Hwang Y H, Su C C, Tsai K Y, Lian Ie B, Yuan T H, et al.: Elucidating the underlying causes of oral cancer through spatial clustering in high-risk areas of Taiwan with a distinct gender ratio of incidence. *Geospat Health* 2010; 4: 230-242
166. Yuan T H, Lian Ie B, Tsai K Y, Chang T K, Chiang C T, Su C C, et al.: Possible association between nickel and chromium and oral cancer: a case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ* 2011; 409: 1046-1052
167. Sharma P, Bihari V, Agarwal S K, Verma V, Kesavachandran C N, Pangtey B S, et al.: Groundwater Contaminated with Hexavalent Chromium [Cr (VI)]: A Health Survey and Clinical Examination of Community Inhabitants (Kanpur, India). *PLoS ONE* 2012; 7: e47877
168. Sazakli E, Villanueva C M, Kogevinas M, Maltezis K, Mouzaki A, and Leotsinidis M: Chromium in drinking water: association with biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 10125-10145
169. McDermott S, Salzberg D C, Anderson A P, Shaw T, and Lead J:

- Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During Pregnancy and Impact on Child Outcomes. *J Toxicol Environ Health A* 2015; 78: 1348-1368
- 170. Hjollund N H, Bonde J P, Ernst E, Lindenberg S, Andersen A N, and Olsen J: Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding exposure. *Hum Reprod* 2005; 20: 1793-1797
  - 171. Luippold R S, Mundt K A, Austin R P, Liebig E, Panko J, Crump C, et al.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 451-457
  - 172. Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E, et al.: Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23: 1147-1163
  - 173. Gibb H J, Lees P S, Pinsky P F, and Rooney B C: Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38: 115-126
  - 174. Gibb H, Hoffman HJ , and C H: Biologic Implications from an Epidemiologic Study of Chromate Production Workers. *The Open Epidemiology Journal* 2011; 4: 54-59
  - 175. Birk T, Mundt K A, Dell L D, Luippold R S, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, et al.: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 426-433
  - 176. Halasova E, Baska T, Kukura F, Mazurova D, Bukovska E, Dobrota D, et al.: Lung cancer in relation to occupational and environmental chromium exposure and smoking. *Neoplasma* 2005; 52: 287-291
  - 177. Franchini I, Magnani F, and Mutti A: Mortality experience among chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 247-252
  - 178. Cole P and Rodu B: Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43: 225-231
  - 179. Gatto N M, Kelsh M A, Mai D H, Suh M, and Proctor D M: Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 388-399
  - 180. Welling R, Beaumont J J, Petersen S J, Alexeef G V, and Steinmaus C: Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current

- epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2015; 72: 151-159
- 181. Park R M and Stayner L T: A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26: 79-88
  - 182. Sedman R M, Beaumont J, McDonald T A, Reynolds S, Krowech G, and Howd R: Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 155-182
  - 183. Proctor D M, Suh M, Campleman S L, and Thompson C M: Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology* 2014; 325: 160-179
  - 184. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, and Sastre J: Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-486
  - 185. Khan F H, Ambreen K, Fatima G, and Kumar S: Assessment of health risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium exposed population. *Sci Total Environ* 2012; 430: 68-74
  - 186. 厚生労働省: 基 04 クロム(六価クロム)。水質基準の見直しにおける検討概要(平成 15 年 4 月) . 2003b  
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k04.pdf>)  
(2018 年 2 月 27 日時点) .
  - 187. Haney J, Jr.: Consideration of non-linear, non-threshold and threshold approaches for assessing the carcinogenicity of oral exposure to hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 73: 834-852
  - 188. Thompson C M, Kirman C R, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Hays S M, et al.: A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 525-536
  - 189. Thompson C M, Kirman C R, Hays S M, Suh M, Harvey S E, Proctor D M, et al.: Integration of mechanistic and pharmacokinetic information to derive oral reference dose and margin-of-exposure values for hexavalent chromium. *J Appl Toxicol* 2017a
  - 190. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C: Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 68: 201-211
  - 191. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C: Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for

hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 466-480

## 参考

### 六価クロムに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成30年8月1日～平成30年8月30日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報（概要）及び食品安全委員会の回答

	頂いた意見・情報（概要）*	食品安全委員会の回答
1	<p>■六価クロムが検出されている海外の例として、毛皮製品がある。</p> <p>2012年のイタリアでの調査で高級ブランドを含む商品から六価クロムが検出されている</p> <p>2014年のイタリアでの調査で2012年とは別の高級ブランドを含む商品（子供服を含む）から六価クロムが検出され、EUで回収命令が出された。</p> <p>2015年のチェコ共和国での調査で一般的な商品から六価クロムが検出された</p> <p>2015年のデンマークでの調査で量販（カナダグースなど）ブランド商品から六価クロムが検出された</p> <p>これら鞣し工程はヨーロッパで行われたものもあり、より排出規制がゆるい地域で鞣しが行われた商品はより危険性が高い可能性があり、そのような国からの輸入商品を検査すべきである。</p> <p>■革製品の鞣しに使われており、これらに残留している可能性はないか、確認す</p>	<p>食品安全委員会では、食品の摂取による健康への影響を評価しています。</p> <p>いただいた御意見については、厚生労働省に情報提供いたします。</p>

べきではないか。特に日本は鞣しを工程を国内で行うことが環境規制的に容易ではないため、海外に輸出して行っていることが多い。海外製の製品の検査を行うべきである。	
--	--

※頂いた意見・情報については、原文のまま記載しています。

# 清涼飲料水評価書

## クロロ酢酸

2012年5月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
<審議の経緯> .....	2
<食品安全委員会委員名簿> .....	2
<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
要 約 .....	4
<b>I. 評価対象物質の概要</b> .....	<b>5</b>
1. 用途 .....	5
2. 一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 物理化学的性状 .....	5
8. 現行規制等 .....	5
<b>II. 安全性に係る知見の概要</b> .....	<b>6</b>
1. 毒性に関する科学的知見 .....	6
(1) 体内動態 .....	6
(2) 実験動物等への影響 .....	7
(3) ヒトへの影響 .....	17
2. 国際機関等の評価 .....	18
3. 曝露状況 .....	21
<b>III. 食品健康影響評価</b> .....	<b>21</b>
<略号> .....	26
<参照> .....	27

### <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

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)

### <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	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	本間清一

### (2009年7月1日から) (2011年1月7日から)

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	長尾拓
野村一正	野村一正
畠江敬子	畠江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	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

<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>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展\*

安藤正典\*

圓藤吟史\*

圓藤陽子\*

太田敏博\*\*

川村 孝

熊谷嘉人\*

渋谷 淳\*\*

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦\*

長谷川隆一\*\*

花岡研一

広瀬明彦\*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐渕英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一\* (座長代理)

青木康展\*\*

圓藤吟史\*

圓藤陽子\*

香山不二雄

熊谷嘉人\*

渋谷 淳\*\*

白井智之

祖父江友孝

田中亮太\*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦\*

広瀬明彦\*

増村健一\*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐渕英機\*

\* : 幹事会

\* : 清涼飲料水部会

## 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（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つた。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。現時点で得られている結果からは、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3.5mg/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、3.5μg/kg体重/日となった。

以上、MCAのTDIを3.5μg/kg体重/日と設定した。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 用途

除草剤、チューンガム可塑剤、塩化ビニル可塑剤、医薬品、アミノ酸等合成、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、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毒副生成物質の一つである（参照 1）。

### 2. 一般名

クロロ酢酸、モノクロロ酢酸

### 3. 化学名

IUPAC

和名：クロロ酢酸、モノクロロ酢酸

英名：Chloroacetic acid、Monochloroacetic acid

CAS No. : 79-11-8

### 4. 分子式

CH2ClCOOH

### 5. 分子量

94.5

### 6. 構造式

Cl—CH2—CO2H

### 7. 物理化学的性状

物理的性状：刺激臭のある無色の結晶

沸点（℃）：189℃

融点（℃）：α型=63、β型=56.2、γ型=52.5

密度（g/cm<sup>3</sup>）：1.58

水溶解度：非常によく溶ける。

蒸気圧（Pa（25℃））：8.68

### 8. 現行規制等

#### (1) 法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.02

#### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.02（第4版）（参照2）

EU (mg/L) : なし

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06  
(Maximum Contaminant Level)

欧洲大気質ガイドライン (参照 3) : なし

## II. 安全性に係る知見の概要

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) 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知見を整理した (参照4~9)。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

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ることが知られている。雄の Sprague-Dawley (SD) ラットに MCA (10、225 mg/kg 体重/日 (LD<sub>20</sub>) ) を単回経口投与した試験では、10 mg/kg 体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)。

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、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)。

##### ② 分布

雄の SD ラットに MCA (10、225 mg/kg 体重/日 (LD<sub>20</sub>) ) を単回経口投与した試験では、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 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泄されている可能性が高いと考えられる (参照 10)。

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 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 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)。

##### ③ 代謝

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。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

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

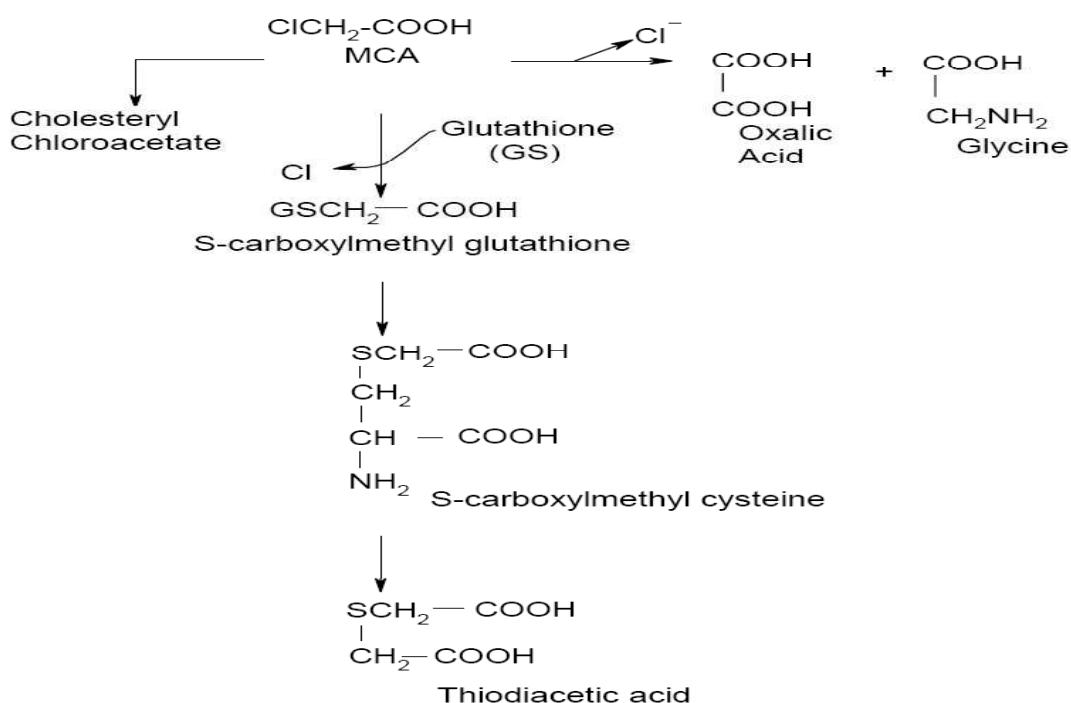


図 MCA の代謝経路（参照 17）

#### 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 19）。

雄の SD ラットに [ $\text{U-}^{14}\text{C}$ ] 標識した MCA 10、225 mg/kg 体重 ( $\text{LD}_{20}$ ) 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 10）。

雄の SD ラットに [ $\text{U-}^{14}\text{C}$ ] 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% が糞中へ排泄された（参照 10）。

### (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半数致死量 ( $\text{LD}_{50}$ ) 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 5）。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  $\text{LD}_{50}$  は 145 mg/kg 体重であった（参照 10）。

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 ( $\text{HCO}_3^-$ )、総二酸化炭素 ( $\text{tCO}_2$ )、塩基過剰 (base excess, BE) 及びグルコースレベ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 (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 (Cr)、アンモニア、乳酸、ピルビン酸、赤血球、ヘモグロビン (Hb)、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。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の結果と考えられた (参照 20)。

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 (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 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 AST、ALT、mAST、BUN、Cr、乳酸塩及びピルビン酸塩の有意な上昇、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されている (参照 21)。

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 (21 匹/群) に MCA 80 mg/kg 体重 (単回致死量) を皮下投与した後、生理食塩水 (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% であった (参照 22)。

雄の SD ラット (11~14 匹/群) に MCA を皮下投与 (108、135、163 mg/kg 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。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われると報告されている (参照 23)。

## ② 亜急性毒性試験

### a. 16 日間亜急性毒性試験 (マウス)

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、120、240 mg/kg 体重/日、雌0、30、60、120、240、480 mg/kg 体重/日) 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

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。

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、自発運動の低下などの症状を示して死亡した。

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

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

b. 16日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 (Fischer344) /N系ラット（雌雄、各投与群5匹）におけるMCA (0、7.5、15、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。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。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

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匹の鼻周囲にポルフィリン症の紅斑を認めた。

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/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て、5.6 mg/kg 体重/日と換算している（参照6、8）。

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

### c. 13週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、25、50、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。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 3 に示す。

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られた。

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 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 8、9、24）。

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

### d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における MCA（0、30、60、90、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 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 に示す。

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 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 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、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上昇が認められた。

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

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/

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。

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/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/日としている(参照 6、8、9、24)。

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 の用量依存的增加、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	死亡率增加、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

#### e. 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

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

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。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、さらに雄3例が投与開始14日後以降に死亡している。

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て、LOAELを15 mg/kg体重/日としている（参照25）。

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

### ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### a. 2年間慢性毒性試験（マウス）

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。

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。

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た。

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。

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

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、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量の増加、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/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、肝臓の炎症の若干の増加が認められた。

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た。

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、発がん性の無作用量（NOEL）を 26.1 mg/kg 体重/日とした。

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 mg/kg 体重/日、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日としている。

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

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、精巣の相対重量の増加、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

#### ④ 免疫毒性試験

##### 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（ラット）と同一試験）

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

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（参照 8、24）。

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	—

## ⑤ 生殖・発生毒性試験

### a. 発生毒性試験（ラット）

妊娠 1~22 日の SD ラット（雌雄）における MCA (0、1570 mg/L : 0、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毒性所見を表 10 に示す。

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。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 を 193 mg/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL を 193 mg/kg 体重/日としている（参照 6、9、27）。

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

### 〔参考〕

妊娠 6-15 日の Long-Evans ラットにおける MCA (0、17、35、70、140 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/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、詳細な実験結果は報告されていない（参照 28）。

### *in vitro* 発生毒性試験

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 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、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 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 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 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 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酸 (MCA) > トリクロロ酢酸 (TCA) > ジクロロ酢酸 (DCA) の順で強かった。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）。

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）。

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	
<b>原核生物</b>				
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> TA100	±	±	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)
<b>真核生物</b>				
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 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)	No data	+	Plewa et al. 2002 (参照 39)

イ)	(AS52) 細胞			
DNA 鎖切斷試験	マウス肝細胞	No data	—	Chang et al. 1992 (参照 38)
	ラット肝細胞		—	
	ヒトリンパ芽球細胞		—	
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)

+：陽性；－：陰性；±：弱陽性 ①) 細胞毒性がみられる濃度でのみ陽性

### b. *in vivo* 試験

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 (sex-linked recessive lethals : SLRL) 試験では突然変異の誘発はみられなかった (参照 8)。ラットの肝臓並びにマウスの肝臓、脾臓、十二指腸及び胃における DNA 鎖切斷試験は陰性であった (参照 38)。

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 鎖切斷試 験	マウス肝臓、脾臓、十二 指腸、胃 ラット肝臓	— —	Chang et al. 1992(参照 38)

+：陽性；－：陰性

### (3) ヒトへの影響

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 名は昏睡状態となつたが回復した。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<sup>1)</sup>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、クレアチニンリシ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

<sup>1)</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 件しかないとため、判断が難しい。

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）。

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つ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）。

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）。

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°C 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）。

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）。

## 2. 國際機関等の評価（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<sup>2</sup>。

発がん性が認められなかつことから、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

<sup>2</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 39）。

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 (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、精巣相対重量の増加、脾臓の絶対及び相対重量の減少 (参照 26)	NOAEL: 3.5 mg/kg 体重/日 LOAEL: 26.1 mg/kg 体重/日	300 (種差 10×個体差 10×データ不足 3 <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 7）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 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

<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。

いる。

### (5) 厚生労働省

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る（参照1）。

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/日は 104 週間のラットの飲水投与試験（DeAngelo、1997）で得られた絶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/日) を基に計算された。種間及び個体差の UF100 と、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことの UF10 を含んだ総合 UF1000 が適用された。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 0.02 mg/L ( $\approx 17.5 \mu\text{g}/\text{L}$ ) と求められる。

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

### 3. 曝露状況

平成21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みると、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8箇所あったが、ほとんどが10%以下（284/292地点）であった。また、浄水においては、同様に60%超過70%以下の箇所が2箇所あったが、ほとんどが10%以下（5,724/5,804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	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	
			～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 (mg/L) ～
原水	全体	292	284	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	73	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	64	63	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	139	132	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,804	5,724	56	10	4	1	7	2	0	0	0	0
	表流水	1,051	1,031	15	3	1	0	0	1	0	0	0	0
	ダム湖	281	263	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,101	3,073	11	6	2	1	7	1	0	0	0	0
	その他	1,361	1,347	12	1	1	0	0	0	0	0	0	0

（平成21年度調査結果）

### III. 食品健康影響評価

MCAについて、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* 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、精巣

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 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られた。その結果、LOAEL は 26.1 mg/kg 体重/日、NOAEL は 3.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

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 mg/kg 体重/日の MCA を飲水投与した実験では、母動物の体重增加抑制は認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 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を示唆している。)

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、精巣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 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 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。したがって、NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1,000 を適用して、MCA の TDI を 3.5 μg/kg 体重/日と設定した。

#### TDI 3.5 μg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	104 週間飲水投与試験
(動物種)	ラット
(期間)	104 週間
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	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、精巣の相対重量増加
(NOAEL)	3.5 mg/kg 体重/日
(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)

### 〔参考〕

水質基準値の上限である濃度 0.012 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 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、0.48  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/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)		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)	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 <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 : 体重增加抑制 (193) 児動物 : 影響なし	発生 : 193[W]	193[E]	

亜 : 亜急性毒性試験、慢 : 慢性毒性試験、生 : 生殖・発生毒性試験

[A] : 著者、[W] : WHO、[E] : 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
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 <sub>50</sub>	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	参考用量
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

## <参考>

- 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 Monochloracetic 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 21 年度版. 2009

# 清涼飲料水評価書

ジクロロ酢酸

2013年4月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁 数
<審議の経緯> .....	2
<食品安全委員会委員名簿> .....	2
<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
要 約 .....	5
<b>I. 評価対象物質の概要</b> .....	<b>6</b>
1. 起源 .....	6
2. 一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 物理化学的性状 .....	6
8. 現行規制等 .....	6
<b>II. 安全性に係る知見の概要</b> .....	<b>7</b>
1. 毒性に関する科学的知見 .....	7
(1) 体内動態 .....	7
(2) 実験動物等への影響 .....	10
(3) ヒトへの影響 .....	29
2. 國際機関等の評価 .....	31
3. 曝露状況 .....	35
<b>III. 食品健康影響評価</b> .....	<b>35</b>
略号 .....	41
<参考> .....	42

<審議の経緯>

2003年 7月 1日	厚生労働大臣から清涼飲料水中のジ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 11月 27日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会
2013年 2月 25日	第464回食品安全委員会（報告）
2013年 2月 26日	から 2013年3月27日まで国民からの御意見・情報の募集
2013年 4月 11日	化学物質・汚染物質専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 4月 15日	第471回食品安全委員会（報告） (同日付けで厚生労働大臣に報告)

<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	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	本間清一
(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	
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	
畠江敬子	畠江敬子	
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）	* : 2007年2月1日から	
佐藤洋（委員長代理）	** : 2007年4月1日から	
山添康（委員長代理）	*** : 2009年7月9日から	
三森国敏（委員長代理）	**** : 2011年1月13日から	
石井克枝		
上安平冽子		
村田容常		

<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>

(2011年9月30日まで)

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**	鰐渕英機
熊谷嘉人*	花岡研一	
渋谷 淳***	広瀬明彦*	

(2012年11月26日まで)

佐藤 洋<sup>1</sup> (座長<sup>1</sup>)  
長谷川隆一\* (座長代理)

青木康展**	祖父江友孝	福島哲仁 <sup>2</sup>
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*	鰐渕英機**
白井智之		

\* : 幹事会

\* : 清涼飲料水部会

<sup>1</sup> : 2012年6月30日まで

<sup>2</sup> : 2012年10月1日から

(2012年11月27日から)

圓藤 吟史 (座長)

長谷川隆一\* (座長代理)

青木康展\*\*

圓藤陽子\*

香山不二雄

熊谷嘉人\*

渋谷 淳\*\*

白井智之

祖父江友孝

田中亮太\*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦\*

広瀬明彦\*

福島哲仁

増村健一\*

村田勝敬\*

安井明美

吉永 淳

鰐渕英機\*

\* : 幹事会

\* : 清涼飲料水部会

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ジクロロ酢酸（DCA）の食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績等は、急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス及びラット）、神経毒性試験（ラット及びイヌ）、免疫毒性試験（マウス）、生殖・発生毒性試験（ラット及びイヌ）、遺伝毒性試験等の成績並びに疫学調査結果である。

DCAは、実験動物において、非発がん毒性として、主に肝臓及び精巣への影響が認められているが、ヒトでは生殖毒性に関する疫学研究があるもののDCA曝露との関連はみられていない。しかしながら、発がん性について、肝腫瘍の発生頻度増加がラット及びマウスにおける複数の経口投与試験でみられたため、非発がん毒性と発がん性の両方について評価を行うこととした。また、遺伝毒性試験において、一貫した結果が得られておらず遺伝毒性に係る現時点での判断は困難であることから、DCAの発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられたため、発がん性の評価については、TDIの算出に併せて数理モデルによる発がんリスク評価を実施した。

DCAの非発がん毒性については、イヌの90日間経口投与試験における肝臓の肝細胞空胞変性、精巣の変性等がみられた試験データから、最小毒性量（LOAEL）は12.5 mg/kg体重/日となり、不確実係数1,000（種差10、個体差10、亜急性毒性試験及びLOAEL使用10）で除した12.5 μg/kg体重/日を耐容一日摂取量（TDI）とした。

DCAの発がん性については、マウスの経口投与試験における肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度に関する用量反応データに基づき、ベンチマークドースソフトウェア（Ver 2.1.2）のMultistageモデル（Restrict Betas  $\geq 0$ ）及びMultistage-Cancerモデルを用いて算出したベンチマークドースの95%信頼下限値（BMDL<sub>10</sub>）は12.9 mg/kg体重/日となった。TDIの算出については、このBMDL<sub>10</sub>を不確実係数1,000（種差10、個体差10、発がん性10）で除した12.9 μg/kg体重/日を発がん性に関するTDIとした。また、数理モデルによる発がんリスク評価については、このBMDL<sub>10</sub>を出発点として直線外挿を行うことにより算出した発がんユニットリスク（スロープファクター（SF）；体重1kg当たり1mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した場合にこの曝露に關係してがんが生じるリスク）を $7.8 \times 10^{-3} / (\text{mg/kg体重/日})$ とした。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 起源

DCAなどのハロゲン化酢酸類は、浄水過程において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毒副生成物質の一つである（厚生労働省 2003）。

### 2. 一般名

ジクロロ酢酸

### 3. 化学名

IUPAC

和名：ジクロロ酢酸

英名：2,2-dichloroacetic acid

CAS No. : 79-43-6

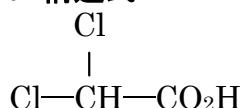
### 4. 分子式

$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$  /  $\text{CHCl}_2\text{COOH}$

### 5. 分子量

128.9

### 6. 構造式



### 7. 物理化学的性状

物理的性状：刺激臭のある無色の液体

沸点 (°C) : 194

融点 (°C) : 13.5

比重 (水=1) : 1.56

水への溶解性：混和する

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 0.92

蒸気圧 : 19 Pa (20°C)

その他 (相対蒸気密度 (空気=1)) : 4.4

### 8. 現行規制等

#### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.04

## (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.05 (第4版)

EU (mg/L) : なし

EPA (mg/L) : ハロ酢酸類5物質の和として 0.06 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン : なし

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の文書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (ACGIH 2005、IARC 2004、EPA 2003、2005、WHO 2005、2011)。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

DCA は、ラット及びマウスでは消化管から (James et al. 1998, Stacpoole 1987, Schultz et al. 1999)、ヒトでは経口及び経皮のどちらの経路からも (Kim and Weisel 1998, Stacpoole et al. 1998a) 速やかに吸収されて血中に進入することが報告されており、例えば空腹時のヒトでは経口投与後 15～30 分間で血漿中 DCA 濃度がピークに達する (Stacpoole et al. 1998a)。

##### ② 分布

DCA は、最初に肝臓と筋肉に分布し、その後、他の臓器に分布する (James et al. 1998, Evans 1982)。

$^{14}\text{C}$  で標識した DCA (50 mg/kg 体重) を単回経口投与した幼若ラットにおいて、放射活性 (投与量に対するパーセントで表示) は筋肉 (11.9%)、肝臓 (6.19%)、消化管 (3.74%)、脂肪 (3.87%) 及び腎臓 (0.53%) に分布し、血漿、脾臓、心臓、皮膚、骨、脳、肺、精巣等その他の組織には、投与量の 9.46% が存在していた (James et al. 1998)。

$^{14}\text{C}$  で標識した DCA (28.2 及び 282 mg/kg 体重) を強制経口投与したラットにおいて、投与 48 時間後の組織中に投与量の各 36.4 及び 26.2% が残存していた。調べた組織の中では肝臓 (4.9～7.9%)、筋肉 (4.5～9.9%)、皮膚 (3.3～4.5%)、血液 (1.4～2.6%)、腸 (1.0～1.7%) の順に放射活性が強くみられた。投与 48 時間後、腎臓、脂肪、胃、精巣、肺、脾臓、心臓、脳、膀胱等その他の組織の放射活性は、投与量の 1～2% であった (Lin et al. 1993)。

DCA は、制限を受けて速やかに胎盤を通過し得る (Smith et al. 1992; EPA 2003 より引用)。

##### ③ 代謝・排泄

DCA の代謝経路を図に示す。

DCA は、脱塩素化されてグリオキシル酸となり、その後、酸化されてシュウ酸塩になる。これらの物質は尿中に排泄される。また、このグルタチオン依存性の酸素原子導入はグルタチオン S 転移酵素・ゼータ (GSTZ) により触媒されることが報告されている (Tong et al. 1998a, 1998b)。そのほか、グリオキシル酸は、アミノ基転移反応によりグリシン及びグリシン抱合体となり、その一部は二酸化炭素に変換され、呼気として排泄される (James et al. 1998, Stacpoole 1989, Stacpoole et al. 1998a)。

DCA をラット、イヌ及びヒトに単回静脈内投与した試験で血中クリアランスに明らかな用量依存性がみられたことから、高濃度では代謝による変換が律速段階となることが示唆された (Lukas et al. 1980)。健常成人男女 20 名に  $^{13}\text{C}$  で標識した DCA (2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) を経口投与した試験においても、血中 DCA は投与 30 分後にピークに達した後、単回投与では速やかに消失するが、投与を継続した場合 (5、15 日間) にはクリアランス速度が遅くなることが報告されている (Jia et al. 2006)。ミトコンドリア病<sup>1)</sup>の患者に DCA (12.5~25 mg/kg 体重) を継続的に経口投与 (2 回/日) した場合の半減期は約 11 時間と報告されている (Barshop et al. 2004)。また、DCA を事前に単回投与したラットでは DCA の血中からの消失が遅延したとの報告があり、DCA 自体がその代謝を阻害することが示唆された (James et al. 1997)。雄 Sprague-Dawley (SD) ラットにおける DCA (0.0025, 0.25, 50 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験で、GSTZ の活性やタンパク質発現が用量依存的に減少したとの報告もある (Guo et al. 2006)。

ミトコンドリア病患者に DCA (25 mg/kg 体重/日) を 6 か月間経口投与した試験あるいはラットに DCA (50 mg/kg 体重/日) を 5 日間強制経口投与した試験では、年齢・週齢依存的に血漿からのクリアランスの減少、血中半減期の増大、未代謝体の尿中排泄の増加がみられたことから、DCA の生体内での代謝及び排泄において年齢・週齢が重要な因子である可能性を指摘した報告もある (Shroads et al. 2008)。B6C3F<sub>1</sub>マウスに 8 週齢から 2 週間、又は 4 週齢から 56 週間、DCA (2 g/L) を飲水投与した後に DCA を静脈内投与して血中濃度を調べた試験で、前者では対照群に比べて血中濃度が高くクリアランスの遅れがみられたが、後者ではみられなかつた (Schultz et al. 2002)。またこの試験では、飲水投与後に採取した肝細胞細胞質分画におけるマレイルアセト酢酸イソメラーゼ (GSTZ の一つ、チロシン異化過程で重要な働きをする酵素) の活性が、10 週齢のマウスでは減少したが 60 週齢のマウスでは変化がみられなかつたことも報告されている。

ヒトに DCA (50 mg/kg 体重) を単回経口投与した試験で、未変化体の尿中排泄 (8 時間後) は無視できる程度であり、累積排泄量は全ての被験者で投与量の 1%

<sup>1)</sup> ミトコンドリア病； 細胞の中でエネルギーを作り出す働きをしているミトコンドリアの機能が低下することによって、主に心臓、骨格筋、脳などに異常を生じる疾患。疲れやすく長い距離を歩けない、意識を失って手足が麻痺するなど、さまざまな症状を現す（難病情報センターホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/194>) より)。

以下であった (Lukas et al. 1980、WHO 2005)。一方、高用量の DCA を反復投与したラットでは未代謝物の排泄がみられた (Cornett et al. 1999, Gonzalez-Leon et al. 1997)。<sup>14</sup>C で標識した DCA (28.2、282 mg/kg 体重) を強制経口投与したラットにおいて、二酸化炭素として呼気から排氣される割合は各 34.4、25.0%と高用量投与群で減り、尿中排泄量は各 12.7、35.2%、糞中排泄量は各 0.8、2.0%と高用量投与群で増加したとの報告もある (Lin et al. 1993)。

DCA を単回静脈内投与したラット (100 mg/kg 体重)、イヌ (100 mg/kg 体重) 及びヒト (10 mg/kg 体重又は 20 mg/kg 体重) における親化合物の血中平均半減期はそれぞれ 2.97、20.8 及び 0.43 時間であり、DCA (100 mg/kg 体重) の単回静脈内投与試験におけるイヌ (2 頭) の血中ピーク濃度はラットの 2 倍であった (Lukas et al. 1980)。

男女各 8 名のボランティアに DCA を飲水投与し、投与開始 5 分後に <sup>13</sup>C で標識した DCA を静脈内投与して血漿中の <sup>12</sup>C/<sup>13</sup>C 濃度を測定し、薬物動態 (PK) モデルを用いて生物学的利用率を推定した試験において、DCA の生物学的利用率は 27 ~100%と個人差が大きいことが示された。また、その後 DCA (0.02 μg/kg 体重/日) を 14 日間飲水投与したところ、女性は男性より吸収が早く排泄が遅いことが示唆された (Schultz et al. 2006)。

本物質の生理学的薬物動態 (PBPK) モデルについては、モデルを用いて推算した肝臓及び血中の DCA 濃度と、マウス及びラットの 14 日間飲水投与試験における実測値とを比較した報告がある (Keys et al. 2004)。また、ヒト PBPK モデルにおいて高用量では GSTZ を介した代謝の阻害が、低用量では DCA と血漿タンパク質との結合が重要な因子であり、モデル計算から 0.5 μg/kg 体重/日程度の飲水曝露による肝臓 GSTZ 活性への影響は非常に限定的と思われることを示唆した報告 (Li et al. 2008) もある。Li ら (2008) は、EPA (2003) が発がん評価に用いた DeAngelo ら (1999) のマウス肝細胞癌データ (経口投与) に基づく 10%過剰発がんリスク値 2.1 mg/kg 体重/日のヒト等価用量を、PBPK モデルを用いて 0.1 mg/kg 体重/日と推定し、これは体重 70 kg、2 L/日の飲水を仮定した場合 3.5 mg/L/日の DCA 摂取に相当すると報告している (Li et al. 2008)。

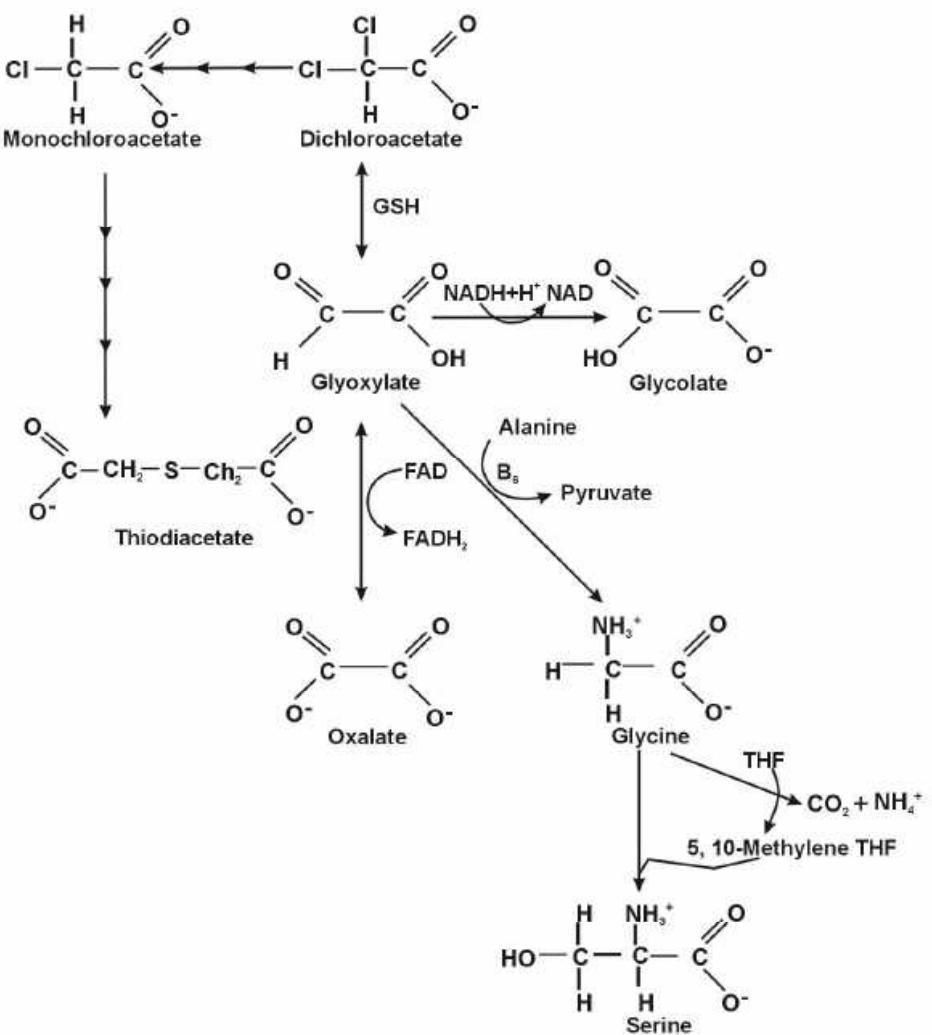


図 DCA の代謝経路 (EPA 2003) (原典のまま記載)

## (2) 実験動物等への影響

### ① 急性毒性試験

DCA は経皮曝露では皮膚を容易に透過して全身毒性を生じるが、経口曝露での急性毒性は強くない (ACGIH 2005)。経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) はマウスで 5,520 mg/kg 体重 (Woodard et al. 1941)、ラットで 2,820 mg/kg 体重 (Smyth et al. 1951) や 4,480 mg/kg 体重 (Woodard et al. 1941) であり、経皮 LD<sub>50</sub> はウサギで 0.51 mL/kg (約 795 mg/kg 体重) である (Smyth et al. 1951)。なお、DCA は皮膚及び眼に対して強い刺激性及び腐食性がある (ACGIH 2005)。

### ② 亜急性毒性試験

#### a. 14 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub>マウス (雄、各投与群 12 匹) における DCA (0、300、1,000、2,000

mg/L ; 0、75、250、500 mg/kg 体重/日 ; EPA 換算 (1988、2005) の 14 日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 1 に示す。

250 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝重量の統計学的有意な増加がみられた。また、250 mg/kg 体重/日以上の投与群では肝細胞肥大及び限局性壊死がみられた (Sanchez and Bull 1990)。

EPA は、肝重量増加を指標として、その結果に基づき無毒性量 (NOAEL) を 75 mg/kg 体重/日としている (EPA 2003)。また、ACGIH (2005) では投与量を飲水投与濃度から 60、200、400 mg/kg 体重/日と換算し、NOAEL を 60 mg/kg 体重/日としている。

表 1 マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
1,000 mg/L 以上 (250 (200) mg/kg 体重/日)	肝重量増加、肝細胞肥大、限局性壊死
300 mg/L (75 (60) mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

### b. 3又は10週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄）におけるDCA (0、100、500、2,000 mg/L : 0、25、125、500 mg/kg 体重/日 ; EPA換算 (EPA 1988、2005) ) の3週間又は10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2に示す。

両期間の投与で、肝臓の絶対及び相対重量の用量依存的な増加が125 mg/kg 体重/日以上の投与群で観察された。また、acyl-CoA oxidaseの活性の増加が、500 mg/kg 体重/日投与群で3週間にわたり、25及び125 mg/kg 体重/日投与群で10週間にわたりみられた (Parrish et al. 1996)。

EPAは、肝重量増加がみられた125 mg/kg 体重/日をLOAELとし、NOAELを25 mg/kg 体重/日とした (EPA 1988)。

表 2 マウス 3 又は 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
500 mg/L 以上 (125 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量の増加
100 mg/L (25 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

### c. 8又は13週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 (F344) ラット（雄、各投与群 9~18 匹、幼若又は離乳直後）及び Long-Evans (LE) ラット（雄、各群 9~18 匹、幼若又は離乳直後）における DCA (0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、18、91、167 mg/kg 体重/日) の 8 週間飲水投与試験及び DCA (0、0.2、1、2 g/L : LE ラット 0、17、88、192 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、

16、89、173 mg/kg 体重/日) の 13 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 3 及び表 4 に示す。

8 週間飲水投与試験では、低用量投与群の F344 ラットに歩行異常が、中用量以上投与群の LE ラット及び F344 ラットに歩行異常、四肢の握力低下がみられた。

13 週間飲水投与試験では、両系統のラットで低用量投与群から歩行異常が、中用量以上投与群の LE ラット及び高用量投与群の F344 ラットで後肢の握力低下がみられ、これらは高用量投与群の F344 ラットで最も顕著に観察された。また、F344 ラットでは更に、自発運動の低下、立ち直り反射障害及び前肢の筋力低下 (foot splay の増加) がみられた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩及び瞳孔反射の抑制がみられた (Moser et al. 1999)。

EPA は 8 週間飲水投与試験における F344 ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LE ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、13 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日及び LE ラットの LOAEL を 17 mg/kg 体重/日としている。F344 ラットは LE ラットより感受性が高く、離乳直後の動物は幼若ラットよりやや感受性が高いようであった (EPA 2003、2005)。

表 3 ラット 8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
1.25 g/L 以上 (91 mg/kg 体重/日(F344)、 122 mg/kg 体重/日(LE))	両系統；歩行異常、四肢の握力低下
0.25 g/L (18 mg/kg 体重/日(F344)、 23 mg/kg 体重/日(LE))	F344；歩行異常

表 4 ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
2 g/L (173 mg/kg 体重/日(F344)、 192 mg/kg 体重/日(LE))	両系統；歩行異常、後肢の握力低下、振戦、筋弛緩、瞳孔反射の抑制 F344 系；自発運動の低下、立ち直り反射障害、前肢の筋力低下
1 g/L (89 mg/kg 体重/日(F344)、 88 mg/kg 体重/日(LE))	両系統；歩行異常 LE 系；後肢の握力低下
0.2 g/L (16 mg/kg 体重/日(F344)、 17 mg/kg 体重/日(LE))	両系統；歩行異常

#### d. 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA (0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口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 5 に示す。

試験期間中、2,000 mg/kg 体重/日群で雌雄各 1 匹の死亡例が認められた。主な

毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であり、用量依存的な体重減少が認められた。全投与群において肝臓、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的には脳及び精巣が主要な標的臓器であり、投与群の雌雄ラットの大脳及び小脳では白質の有髄神経線維の空胞変性が認められた（大脳及び小脳を合わせた発生頻度は低用量投与群で 60%、中用量及び高用量投与群は 100%）（Katz et al. 1981）。

WHO は、臓器重量への影響及び脳の障害がみられた 125 mg/kg 体重/日を LOAEL としている（WHO 2005）。

表 5 ラット 3か月間亜急性毒性試験

投与群	雌雄
2,000 mg/kg 体重/日	死亡（雌雄各 1/10 囗）
500 mg/kg 体重/日以上	大脳・小脳の白質の有髄神経線維の空胞変性（100%）、後肢の麻痺、頻尿、肝臓・腎臓・副腎の相対重量の増加、体重減少
125 mg/kg 体重/日	大脳・小脳の白質の有髄神経線維の空胞変性（60%）、後肢の麻痺、頻尿、肝臓・腎臓・副腎の相対重量の増加、体重減少

#### e. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 5 頭）における DCA（0、12.5、39.5、72 mg/kg 体重/日）の 90 日間経口投与試験が行われた。DCA はゼラチンカプセルを用いて投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難<sup>2)</sup> 及び後肢麻痺<sup>2)</sup>、赤血球数及びヘモグロビン値の減少及び乳酸脱水素酵素（LDH）上昇が認められた。さらに、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡<sup>2)</sup> が認められた。

39.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で、散発性下痢<sup>2)</sup>、体重の増加抑制及び腎臓の相対重量増加が認められた。

12.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の相対重量の増加、結膜炎<sup>2)</sup> が認められた。

そのほか、病理学的变化として、肝臓では、雌でヘモジデリン沈着が 39.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められ、12.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝細胞の空胞変性が認められた。肺では 72 mg/kg 体重/日の雌で化膿性気管支肺炎が認められた。精巣では 12.5 mg/kg 体重/日以上の群で変性が認められた。

大脳及び小脳における中程度の有髄線維（髓鞘）の空胞変性が雄の 12.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められ<sup>3)</sup>、大脳の中程度の有髄線維（髓鞘）の空胞変性が雌の 39.5 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた<sup>3)</sup>。

著者らは、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で大脳の有髄線維の空胞変性等がみられているため、NOAEL を決められないとしている（Cicmanec et al. 1991）。

2) データ記載なし及び統計処理の有無が不明

3) 陰性対照群におけるデータ記載なし

なお、ACGIH 及び EPA は LOAEL を 12.5 mg/kg 体重/日とし、EPA ではこの値を経口参考用量 (RfD) 算出に用いている (EPA 2003、ACGIH 2005)。

表 6 イヌ 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
72 mg/kg 体重/日	呼吸困難 <sup>2)</sup> 、後肢麻痺 <sup>2)</sup> 、赤血球数及びヘモグロビン値の減少、LDH 上昇、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡 <sup>2)</sup>	呼吸困難 <sup>2)</sup> 、後肢麻痺 <sup>2)</sup> 、赤血球数及びヘモグロビン値の減少、LDH 上昇、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡 <sup>2)</sup> 、化膿性気管支肺炎
39.5 mg/kg 体重/日以上	散発性下痢 <sup>2)</sup> 、腎相対重量増加	散発性下痢 <sup>2)</sup> 、腎相対重量増加、肝臓のヘモジデリン沈着、大脳の有髄線維の空胞変性 <sup>3)</sup>
12.5 mg/kg 体重/日以上	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 <sup>2)</sup> 、大脳及び小脳の有髄線維の空胞変性 <sup>3)</sup> 、精巣の変性	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 <sup>2)</sup> 、肝臓の肝細胞空胞変性

### ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### a. 60又は75週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群 50 匹）における DCA (0、0.05、0.5、3.5、5.0 g/L : 0、7.6、77、410、486 mg/kg 体重/日) の 60 週間飲水投与試験が行われた。また、別のマウスにおける DCA (0、7.6、77 mg/kg 体重/日) の 75 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 7 に示す。

60 週間投与では、486 mg/kg 体重/日投与群で飲水量が対照群の 60% に減少した。また、410 mg/kg 体重/日以上の投与群では体重の減少が、77 mg/kg 体重/日以上の投与群では肝相対重量の増加が認められた。410 mg/kg 体重/日投与群のみに、腎臓の相対重量の増加が認められた。全投与群において精巣及び脾臓の相対重量に変化は認められなかった。なお、75 週間投与では、肝臓、精巣及び脾臓の相対重量並びに体重に変化は認められなかった。

投与 60 週目における個体当たりの肝腫瘍（肝細胞腺腫+肝細胞癌）の発生数は、0、7.6、77、410、486 mg/kg 体重/日投与群に対し各 0.07、0.31、0.11、4.0、4.50 であり、410 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意に増加 ( $p<0.001$ ) した (DeAngelo et al. 1991)。

表 7 マウス 60 又は 75 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (486 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝腫瘍（肝細胞腺腫+肝細胞癌）の発生頻度と個体当たりの発生数増加
3.5 g/L (410 mg/kg 体重/日)	体重減少、腎臓の相対重量の増加、肝腫瘍（肝細胞腺腫+肝細胞癌）の発生頻度と個体当たりの発生数増加
0.5 g/L 以上 (77 mg/kg 体重/日以上)	肝臓の相対重量増加
0.05 g/L (7.6 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

## b. 90～100週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群 46～71 匹）における DCA (0、0.5、1、2、3.5 g/L : 0、84、168、315、429 mg/kg 体重/日) の 90～100 週間飲水投与試験が行われた。投与開始後 26、52 及び 78 週で中間解剖が実施された。また、本実験開始 1 か月後に DCA を 0、0.05 g/L (0、8 mg/kg 体重/日) 投与する実験が開始された。二つの実験での対照群で腫瘍発生個数に差がみられなかったことから、二つの実験の対照群データを合わせて解析が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

26 及び 52 週目に行なった肝重量の評価では、全投与群 (84 mg/kg 体重/日以上) で肝臓の絶対重量及び相対重量の用量依存的增加が認められたが、100 週目では 315 mg/kg 体重/日以上投与群で影響が認められた。最終解剖時には平均体重の有意な減少が認められた。また、168 mg/kg 体重/日以上の群で、肝臓の血中酵素の有意な増加及び肝臓の壊死等の肝毒性が用量依存的に認められた。

発がん性については、26 週目には、肝細胞癌はいずれの投与群でも認められなかった。52 週目には二つの高濃度投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し（対照群の 0% に比較して、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群で各動物の 20 及び 50%）、78 週目には対照群 10% に対し、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群で 50 及び 70% であった。肝細胞腺腫は、26、52 及び 78 週目のいずれの投与群においても有意な発生頻度の上昇はみられなかった。

最終解剖時には、肝細胞癌の発生頻度が対照群 26% に対して、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群では各 33、48、71、95 及び 100% であり、168 mg/kg 体重/日以上投与群で有意差がみられた。個体当たりの肝細胞癌の発生数は、0、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日群で各 0.28、0.58、0.68、1.29、2.47 及び 2.90 と、全投与群で用量依存的な増加を示した。

肝細胞のペルオキシソーム増殖（シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼの測定による）は 26 週目の 429 mg/kg 体重/日投与群で有意に亢進したが、それ以下の投与群では認められなかった。腫瘍発生のみられた全投与群での肝細胞の増殖（放射性物質でラベルしたチミジンの取り込みによる）に、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。著者らは、肝細胞のペルオキシソーム増殖及び肝細胞の増殖はこれらのマウスでの肝腫瘍の誘発とは関係ないと結論づけている（DeAngelo et al. 1999）。

表 8 マウス 90～100 週間慢性毒性試験

投与群	雄
3.5 g/L (429 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝毒性、肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
2 g/L (315 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝毒性、肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
1 g/L (168 mg/kg 体重/日)	肝毒性、肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
0.5 g/L (84 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加

0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
----------------------------	-----------------------------------

EPA (2003) は、最終解剖時の肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度が対照群36%に対して、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群では各 33、56、86、100 及び 100% であったとしている。食品安全委員会は、1か月後につづいて算出された肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度のデータに基づき発がん性に関する用量依存性を評価することが可能であると判断した。

なお、WHO (2005) 及び EPA (2003) は、追加試験を含めた肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発生頻度データに基づき発がん性の評価を行い、経口 SF をそれぞれ 0.0075 及び 0.05 /(mg/kg 体重/日) と算出している。

### c. 51 又は 82 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌、各投与群40～90匹）におけるDCA（0、0.26、0.86、2.6 g/L : 0、40、115、330 mg/kg 体重/日；WHO換算）の51又は82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9に示す。

肝細胞腺腫及び変異肝細胞巣の発生頻度が、330 mg/kg 体重/日を51週間投与した群及び115 mg/kg 体重/日以上を82週間投与した群で増加した。330 mg/kg 体重/日群では変異肝細胞巣が51週目に40%に、82週目に89.5%に、肝細胞腺腫が51週目に35%に、82週目に84.2%に認められた。82週間、115 mg/kg 体重/日を投与されたマウスの39.3%に変異肝細胞巣が認められ、25%には肝細胞腺腫が認められた。肝細胞癌を有する動物の割合は、82週にわたり最高用量を投与された群でのみ有意に増加した（26.3%）。全ての病変（変異肝細胞巣、肝細胞癌及び肝細胞腺腫）の合計は、51週目には高用量投与群（対照群0%に対して40%）で、82週目には中用量及び高用量投与群（対照群11.1%に対して、中用量投与群39.3%、高用量投与群89.5%）で有意に増加した。著者は、飲料水中のDCA濃度と肝腫瘍及び変異肝細胞巣の用量反応関係は非線形であることが示唆されるとしている（Pereira 1996）。

表9 マウス 51 又は 82 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.6 g/L (330 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫増加、肝細胞癌増加、変異肝細胞巣増加
0.86 g/L (115 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫増加、変異肝細胞巣増加
0.26 g/L (40 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

#### d. 52週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群20匹）におけるDCA（0、0.1、0.5、2.0 g/L）及び／又はトリクロロ酢酸（TCA）（0.5、2.0 g/L）の52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10に示す。

DCA単独の投与で、肝腫瘍（肝細胞癌及び肝細胞腺腫）の発生頻度が用量に依存して増加し、0.5 g/L以上投与群では統計学的に有意であった（p<0.05）。DCAとTCAの混合物を投与した場合、これらの物質は腫瘍の発生に対し相加的に作用するようであった。

DCA単独で誘発された肝腫瘍64個でのH-ras遺伝子のコドン61における突然変異の頻度は背景データに比べて有意に低かったが、CTA突然変異は対照より多くみられ（たしかほんどの腫瘍でH-ras遺伝子配列の変異部分は50%未満）、処置期間（年齢）が長くなるにつれて突然変異の頻度は増加するようであった（Bull et al. 2002）。

その後、雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスにビニルカーバメートをイニシエーターとして投与後18～36週間にわたり同用量のDCAを単独又はTCA等と併用して飲水投与する試験を実施した。その結果、DCAの単独投与では肝腫瘍の数及び大きさが用量に依存して増加したが、低用量のTCAとの併用ではDCA単独投与に比べて肝腫瘍の数が減少し、これらの物質相互の阻害作用が観察された（Bull et al. 2004）。

表 10 マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L 以上	肝腫瘍（肝細胞癌及び肝細胞腺腫）発生頻度増加
0.1 g/L	毒性所見なし

#### e. 104週間発がん性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌、各投与群25匹）における1.5%酢酸（対照群；293 mg/kg体重/日）あるいはDCA（0.5、3.5 g/L：94、438 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11に示す。

高用量投与群では、体重増加率の有意な減少及び肝相対重量の有意な増加が認められた。また、高用量投与群では肝細胞癌の発生頻度が有意に増加し（対照群、低用量投与群、高用量投与群で各2.6%（1/39）、4.0%（1/25）、92%（23/25））、個体当たりの発生数も有意に増加した（対照群、低用量投与群、高用量投与群で各0.05±0.32、0.04±0.20、2.96±1.67）。

高用量投与群で発生した22個の肝腫瘍中、Ha-ras遺伝子のコドン61においてCAAからCTAへのトランスバージョン変異が1例だけ（4.5%）認められた（Schroeder et al. 1997）。

表 11 マウス 104 週間発がん性試験

投与群	雌
3.5 g/L (438 mg/kg/日)	体重増加率の減少、肝相対重量の増加、 肝細胞癌の発生頻度及び個体当たりの肝細胞癌発生数増加
0.5 g/L (94 mg/kg/日)	毒性所見なし

f. 26又は41週間慢性毒性試験（遺伝子改変マウス）

Tg.ACヘミ接合マウス (v-Ha-ras Tg マウス、雌雄、各投与群15匹) におけるDCA (0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、75、145、240 mg/kg体重/日、雌0、100、180、300 mg/kg体重/日) の26週間飲水投与試験及びp53ヘテロ欠損マウス (雌雄、各投与群15匹) におけるDCA (0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、45、80、150 mg/kg体重/日、雌0、80、145、220 mg/kg体重/日) の26週間飲水投与試験が行われた。また、Tg.ACヘミ接合マウス (雌雄、各投与群10匹) におけるDCA (0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、75、150、230 mg/kg体重/日、雌0、90、185、265 mg/kg体重/日) の41週間飲水投与試験及びp53ヘテロ欠損マウス (雌雄、各投与群10匹) におけるDCA (0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、45、80、140 mg/kg体重/日、雌0、65、140、220 mg/kg体重/日) の41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12～15に示す。

Tg.ACヘミ接合マウスを用いた26週間試験では、雄の500 mg/L以上投与群及び雌の1,000 mg/L以上投与群で肝細胞の空胞変性が増加し、その程度も増大していた。また、雌の500 mg/L投与群に胃上皮の角化亢進が認められた。

Tg.ACヘミ接合マウスを用いた41週間試験では、細気管支・肺胞腺腫が雄の1,000 mg/L投与群に認められた。肝細胞腺腫は雄の1,000 mg/L投与群にだけ認められた。また、雄の500 mg/L投与群に甲状腺濾胞の変性が、雌の500及び1,000 mg/L投与群に卵巣囊胞が認められた。

p53ヘテロ欠損マウスを用いた26週間試験では、肝細胞空胞変性が雌の500 mg/L以上の投与群で認められたほか、脳下垂体前葉の過形成が1,000 mg/L投与群で認められ、胸腺細胞の壊死が雌の500 mg/L投与群で認められた。

p53ヘテロ欠損マウスを用いた41週間試験では、卵巣囊胞が雌の2,000 mg/L投与群で認められた。

以上より、著者らは、p53ヘテロ欠損マウスではDCAによる発がん性の証拠は得られなかつたが、Tg.ACヘミ接合マウスでは肺胞腺腫がDCA曝露に関連して増加すると考えられたとしている (NTP 2007)。

表 12 Tg.AC ヘミ接合マウス 26 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/L 以上 (雄 ; 145 mg/kg 体重/日以上、 雌 ; 180 mg/kg 体重/日以上)	肝細胞空胞変性	肝細胞空胞変性
500 mg/L (雄 ; 75 mg/kg 体重/日、 雌 ; 100 mg/kg 体重/日)	肝細胞空胞変性	胃上皮の角化亢進

表 13 Tg.AC ヘミ接合マウス 41 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/L (雄 ; 150 mg/kg 体重/日、 雌 ; 185 mg/kg 体重/日)	細気管支・肺胞腺腫	卵巣囊胞
500 mg/L (雄 ; 75 mg/kg 体重/日、 雌 ; 90 mg/kg 体重/日)	甲状腺濾胞の変性	卵巣囊胞

表 14 p53 ヘテロ欠損マウス 26 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/L (雄 ; 150 mg/kg 体重/日、 雌 ; 220 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	肝細胞空胞変性
1,000 mg/L (雄 ; 80 mg/kg 体重/日、 雌 ; 145 mg/kg 体重/日)	脳下垂体前葉の過形成	肝細胞空胞変性
500 mg/L (雄 ; 45 mg/kg 体重/日、 雌 ; 80 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	胸腺細胞壊死、肝細胞空胞 変性

表 15 p53 ヘテロ欠損マウス 41 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/L (雄 ; 140 mg/kg 体重/日、 雌 ; 220 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	卵巣囊胞
1,000 mg/L 以下 (雄 ; 80 mg/kg 体重/日、 雌 ; 140 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

### g. 100 又は 103 週間慢性毒性試験（ラット）

F344ラット（雄、各投与群60匹）におけるDCA（0、0.05、0.5、5.0 g/L : 0、3.6、40.2 mg/kg体重/日<sup>4)</sup>、5.0 g/L群に関しては換算なし）の100週間飲水投与試験が行われた。高用量投与群では重度で不可逆的な末梢神経障害が認められたため、60週目にと殺した。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

40.2 mg/kg体重/日群では精巣の絶対及び相対重量の有意な増加が認められ、肝細胞腺腫又は肝細胞癌を認めた動物の割合が24.1%と対照群の4.4%に比べて有意に増加した（p<0.05）。3.6 mg/kg体重/日群では肝臓の病理組織学的变化は認められなかった（DeAngelo et al. 1996）。

次に、同じ試験計画で、F344ラット（雄、各投与群78匹）におけるDCA（0、2.5 から1.0 g/Lに漸減 : 0、139 mg/kg体重/日）の飲水投与試験が行われた。投与群に末梢神経障害が生じたため濃度を順次下げて26週目に1.0 g/Lとし、103週

<sup>4)</sup> 時間加重平均（TWA）用量。

まで継続した。認められた毒性所見を表17に示す。

投与群の最終平均体重は対照群の73%であり、有意な減少を示した。また、投与群では肝相対重量及び腎相対重量の有意な増加、精巣絶対重量の有意な減少が認められた。肝細胞癌を認めた動物の割合は対照群3%（1/33匹）に対し投与群では21.4%（6/28匹）で有意に増加した（ $p<0.05$ ）。過形成結節、肝細胞腺腫、肝細胞癌を合わせた発生頻度は対照群6.1%に対して投与群32.1%で有意に増加し、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度も対照群3%に対し投与群28.6%で有意に増加した（各 $p<0.01$ ）（DeAngelo et al. 1996）。

EPAでは100週間試験について、体重減少がみられない状態での精巣絶対重量増加に基づき、一般毒性に関するLOAELを40.2 mg/kg体重/日、NOAELを3.6 mg/kg体重/日としている（EPA 2005）。しかしこの試験報告では、F344ラットに高頻度に自然発生してヒトには外挿できない精巣間細胞腫が、対照群を含む全群で97～100%の発生頻度で認められていることから、食品安全委員会としては、精巣重量増加を一般毒性影響とは判断しなかった。

また、食品安全委員会としては、本試験は評価可能な用量群が少なく、用量の間隔が大きいことから、本試験により肝発がん性の用量依存性を評価することは適切ではないと判断した。

表 16 ラット 100 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L	不可逆的な末梢神経障害（60週目に試験中止）
0.5 g/L (40.2 mg/kg 体重/日)	精巣絶対及び相対重量増加 肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度増加
0.05 g/L (3.6 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

表 17 ラット 103 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.5 g/L から 1.0 g/L まで漸減 (139 mg/kg 体重/日)	最終体重減少、肝相対重量増加、腎相対重量増加、精巣絶対重量減少、肝細胞癌/肝細胞腺腫の発生頻度増加

#### ＜発がんメカニズム；参考データ＞

ACGIHでは、DCAを、A3：動物での発がん性は確認されているがヒトの発がん性との関連が不明（confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans）に分類している（ACGIH 2005）。

EPAは、DCAの曝露によるラットやマウスでの肝発がん機序について、再生性過形成、特発的な遺伝子突然変異によるプロモーション作用及びアポトーシス抑制の関与を検討しているが、その作用機序を明らかにするにはデータが不充分であると結論している（EPA 2003）。例えば、雄LEラットの初代培養肝細胞をDCA（0.01～1.0 mM）で10～40時間処理した試験において、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量でみたDNA合成は促進されず、自然な細胞死が通常に比べて有意に減少したことから、DCAは直接的な変異原ではなくアポトーシスを抑制すること

が示唆されたとした報告 (Walgren et al. 2005) 等がある。

WHOも、DCAの曝露に伴い観察されたグリコーゲン沈着、ペルオキシソーム増殖、シグナル伝達経路の変化、DNAの低メチル化等が発がんに関与するとの仮説を立てることはできるかもしれないが、特に、塩素処理された飲料水によりヒトが曝露されるような極めて低用量での発がん機序を確実に明らかにするには、現在あるデータでは不充分であるとしている (WHO 2005)。

Carterら (2003) は、B6C3F<sub>1</sub>マウス肝臓におけるDCAの発がん機序解析試験を行い、前がん病変及び癌腫の発生が、高用量だけでなく低用量でも (0.05~3.5 g/L) 認められたことから、遺伝毒性が認められないような低用量において、非遺伝毒性的メカニズムが発がんに関与しているとしている (Carter et al. 2003)。WHOは、このCarterらのデータにおいて、DCA曝露したマウスの肝臓で、エオジン好性細胞巣、異型細胞巣、好塩基性細胞巣及び明細胞性細胞巣という4種類の異なる変異細胞巣が認められたことから、発がんに至るメカニズムには複数の経路が存在する可能性が示唆されているとしている (WHO 2005)。

DNAの低メチル化については、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄）におけるDCA (3.2 g/L) の7日間飲水投与試験で、雄の腎臓のDNA及びc-myc遺伝子のメチル化が減少したこと (Tao et al. 2005)、また、*N*methyl-*N*nitrosoureaでイニシエートしたB6C3F<sub>1</sub>マウス（雌）におけるDCA (25 mM) の44週間飲水投与試験で肝腫瘍DNA中の5-メチル-シトシンが非腫瘍部位のDNA中に比べて減少したこと (Tao et al. 1998) 等が報告されている。さらに、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌）にDCA (3.2 g/L) の飲水投与とメチオニン (4.0, 8.0 g/kg) の混餌投与を同時に行なった試験で、メチオニンが、DCAによるDNA低メチル化を妨げ、個体当たりの肝腫瘍発生数が減少したことから、発がんにおける低メチル化の重要性を示唆した報告もある (Pereira et al. 2004)。

最近では、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄）におけるDCA (300 mg/kg体重) の経口投与試験で、投与6時間後に腹膜洗浄細胞及び肝組織におけるスーパーオキシドアニオン産生の増加 (12時間後には対照群レベルまで回復) が、6時間後及び12時間後に肝組織の脂質過酸化及びDNA鎖切断がみられたこと等から、貪食の活性化により肝組織の酸化ストレスが誘導され、產生されたスーパーオキシドアニオンにより脂質過酸化やDNA鎖切断を生じるかもしれないとした報告 (Hassoun and Dey 2008) があり、酸化ストレスが肝発がんに関連する可能性も示唆されている。

#### ④ 神経毒性試験

##### a. 単回経口投与試験（ラット）

300 mg/kg 体重以上を単回経口投与されたラットで可逆的な神経行動毒性（後肢の握力低下等）がみられている (Moser et al. 1999)。

##### b. 8又は13週間飲水投与試験（ラット）(②亞急性毒性試験 c. と同じ試験)

F344 ラット（雄、各投与群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）及び LE ラット（雄、各群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）における DCA (0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、18、91、167 mg/kg 体重/日) の 8 週間飲水投与試験及び DCA (0、0.2、1、2 g/L : LE ラット 0、17、88、192 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、16、89、173 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。

8 週間の試験では、低用量投与群の F344 ラットに歩行異常が、中用量以上投与群の LE ラット及び F344 ラットに歩行異常、四肢の握力低下がみられた。

13 週間の試験では、両系統のラットで低用量投与群から歩行異常が、中用量以上投与群の LE ラット及び高用量投与群の F344 ラットで後肢の握力低下がみられ、これらは高用量投与群の F344 ラットで最も顕著に観察された。また、F344 ラットでは更なる自発運動の低下、立ち直り反射障害及び前肢の筋力低下（foot splay の増加）がみられた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩及び瞳孔反射の阻害がみられた（Moser et al. 1999）。

EPA は 8 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日とし、並びに LE ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日とし、及び NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、また、13 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日とし、並びに LE ラットの LOAEL を 17 mg/kg 体重/日としている。F344 ラットは LE ラットより感受性が高く、離乳直後の動物は幼若ラットよりやや感受性が高いようであった（EPA 2003、2005）。

#### c. 3 か月間強制経口投与試験（ラット）（②亜急性毒性試験 d. と同じ試験）

SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA (0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。

主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であった。投与群の雌雄ラットの大脳及び小脳では白質有髄神経線維の空胞変性に特徴づけられる病変が認められた（大脳及び小脳を合わせた発生頻度は低用量投与群で 60%、中用量及び高用量投与群は 100%）（Katz et al. 1981）。

WHO は、臓器重量への影響及び脳の障害がみられた 125 mg/kg 体重/日（最低用量）を本試験の LOAEL としている（WHO 2005）。

#### d. 90 日間経口投与試験（イヌ）（②亜急性毒性試験 e. と同じ試験）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 5 頭）における DCA (0、12.5、39.5、72 mg/kg 体重/日) の 90 日間経口投与試験が行われた。DCA はゼラチンカプセルを用いて投与した。

72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難及び後肢の部分的麻痺が認められ、12.5 mg/kg 体重/日以上の群で、大脳及び小脳での病理組織学的変化である白質有髄線維（髄鞘部）の中程度の空胞変性がみられた。

著者らは、最低用量投与群の雄で大脳の白質有髄線維の空胞変性等がみられているため、NOAEL を決められないとしている（Cicmanec et al. 1991）。

## [参考]

ラットのシュワン細胞や後根神経節を 1~20 mM の DCA に 12 日間曝露した *in vitro* 試験において用量依存的かつ可逆的なミエリン化の減少、ニューロンやグリア細胞の生存阻害等がみられる事から、DCA による末梢神経系への影響におけるミエリン関連タンパク質の可逆的な阻害の関与を示唆している報告もある (Felitsyn et al. 2007)。

## ⑤ 免疫毒性試験

### a. 28 日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌）における DCA (125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/L) の 28 日間飲水投与試験が行われた。

肝重量の用量依存的な増加及び網状赤血球数の低下以外の毒性所見はほとんどみられず、ヒツジ赤血球に対する免疫グロブリン M (IgM) 液性免疫反応、腹膜マクロファージの活性、ナチュラルキラー細胞活性等に対する実質的な影響はみられなかった。

著者らは、水の消毒副生物として飲料水中に生じる DCA にヒトが曝露される場合、免疫系は主要な標的組織ではないと思われるとしている (NTP 2002)。

### b. 12 週間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌、各投与群 6 匹）における DCA (0, 500 mg/L : 0, 92 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験が行われた。

投与群において肝重量が増加し ( $p<0.05$ )、肝細胞中への脂質の蓄積が観察された。血清中の総免疫グロブリン G (IgG) 量は投与群で増加したが、統計学的な有意差はみられず、有意な増加 ( $p<0.05$ ) は IgG<sub>3</sub> のみでみられた。また、投与群においては血清中サイトカイン及び顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の濃度が増加した（統計学的な有意差無し）ほか、肝臓においてヘルパーT 細胞特異的なサイトカイン（インターロイキン (IL)-4, IL-5, IL-10）、インターフェロンガンマ、顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF)、炎症性サイトカイン (IL-6、IL-12、G-CSF) 及びケモカイン濃度が有意に増加した (Cai et al. 2007)。

## ⑥ 生殖・発生毒性試験

### a. 生殖・発生毒性試験（ラット）

LE ラット（雌、各投与群 19~21 匹）における DCA (第一の試験では 0, 900, 1,400, 1,900, 2,400 mg/kg 体重/日、第二の試験では 0, 14, 140, 400 mg/kg 体重/日) の妊娠 6~15 日の経口投与試験が 2 回行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

母動物について、140 mg/kg 体重/日以上の投与群で有意な体重増加抑制及び肝臓、腎臓、脾臓の腫大、400 mg/kg 体重/日以上の投与群で腎臓及び脾臓重量の増加、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が認められ、全投与群において肝相対

重量の増加 ( $p<0.05$ ) が認められた。900 mg/kg 体重/日以上の投与群で一腹当たり着床後胚損失率の増加が、2,400 mg/kg 体重/日投与群で一腹当たり生存胎児数の減少が認められた。妊娠率、一腹当たり総着床数及び着床前死亡率に変化は認められなかった。胎児の体重及び頭殿長は 400 mg/kg 体重/日以上投与群で減少した。140 mg/kg 体重/日以上投与群で軟組織（泌尿生殖器系、眼窩）の奇形が、400 mg/kg 体重/日以上投与群で心臓の奇形（心室中隔欠損）が、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で外表奇形が用量依存的に増加した (Smith et al. 1992 ; EPA 2003 より引用)。

EPA 及び WHO では、これらの試験における NOAEL を、母動物及び発生毒性のいずれについても 14 mg/kg 体重/日としている。これは、140 mg/kg 体重/日 (LOAEL) で母動物に体重増加抑制及び臓器腫大、胎児に軟組織の奇形の増加がみられたことに基づくものである (EPA 2003, WHO 2005)。

表 18 ラット生殖発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2,400 mg/kg 体重/日		一腹当たり生存胎児数の減少
1,400 mg/kg 体重/日 以上	死亡	外表奇形の増加
900 mg/kg 体重/日 以上	—	一腹当たり着床後胚損失率の増加
400 mg/kg 体重/日 以上	腎臓及び脾臓の重量増加	体重及び頭殿長の減少、心臓の奇形の増加
140 mg/kg 体重/日 以上	体重増加抑制、肝臓、腎臓及び脾臓の腫大	軟組織（泌尿生殖器系、眼窩）の奇形の増加
14 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### b. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、対照群 19 匹、投与群 20 匹）における DCA (0、300 mg/kg 体重/日) の妊娠 6~15 日の強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 19 に示す。

DCA 投与により、一腹当たりの胎児体重は減少した ( $p<0.05$ )。投与群の胎児に、肉眼による検査では眼の奇形はみられなかつたが、一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔が減少した ( $p<0.05$ )。しかし、胎児の頭の横断面積で水晶体及び眼球の面積を補正した場合、対照群との差異はみられず、瞳孔間隔についても、胎児体重で補正すると対照群との差異はみられなくなった。

著者らはこの曝露条件で DCA が特異的に胎児の眼の発達を阻害するかどうかは明確でない、と結論している (Warren et al. 2006)。

表 19 ラット発生毒性試験

投与群	児動物
300 mg/kg 体重/日	体重減少 一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔の減少

### c. 14日間経口投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 8 匹）における DCA (0、18、54、160、480、1,440 mg/kg 体重/日) の 14 日間経口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 20 に示す。

480 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体重量の減少、精子の頭部及び先体の変形が認められた。160 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣上体管内の精子数の減少、融合精子数の増加、精子形態異常及び運動精子の割合の減少がみられた。54 mg/kg 体重/日以上の投与群で排精の遅れ、異型の残余体形成が認められた (Linder 1997)。

EPA では精子形成異常に基づき、本試験の NOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LOAEL を 54 mg/kg 体重/日としている (EPA 2005)。

表 20 ラット 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
480 mg/kg 体重/日以上	精巣上体重量減少、精子頭部及び先体の変形
160 mg/kg 体重/日以上	精巣上体管内の精子数減少、融合精子数増加、精子形態異常、運動精子の割合減少
54 mg/kg 体重/日以上	排精の遅れ、異型の残余体形成
18 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

### d. 10週間強制経口投与試験（ラット）

LE ラット（雄、各投与群 18～19 匹）における DCA (0、31.25、62.5、125 mg/kg 体重/日) の 10 週間強制経口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 21 に示す。

中用量以上投与群で体重減少、腎臓・脾臓の相対重量及び肝臓絶対重量の増加が、全投与群で肝臓相対重量の増加、包皮腺及び精巣上体の絶対重量の減少 ( $p<0.05$ ) がみられた。中用量以上投与群で運動精子の比率の減少 ( $p<0.05$ )、精子の運動性への影響（速さ、直線性等）、精巣上体の精子頭部数の減少、排精の障害がみられ、高用量投与群では付属生殖器（前立腺、精嚢）重量減少、精巣相対重量増加も観察された。精巣組織に障害はみられなかった。受精率は高用量投与群で低下したものの、統計学的有意差はなかった (Toth et al. 1992)。

EPA では、包皮腺及び精巣上体の重量変化並びに精子形成の障害に基づき、31.25 mg/kg 体重/日を本試験の LOAEL としている (EPA 2003)。

表 21 ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
125 mg/kg 体重/日	前立腺・精嚢の重量減少、精巣の相対重量増加、受精率低下（有意差なし）
62.5 mg/kg 体重/日以上	体重減少 腎臓・脾臓の相対重量増加、肝臓絶対重量増加 運動精子比率の減少、精子の運動性への影響、精巣上体の精子頭部数減少、排精障害
31.25 mg/kg 体重/日以上	肝臓相対重量増加、包皮腺及び精巣上体の絶対重量減少

#### e. 3か月間強制経口投与試験（ラット）（②亜急性毒性試験 d. と同じ試験）

SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA (0, 125, 500, 2,000 mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口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 22 に示す。

500 mg/kg 体重/日以上の投与群雄の精巣精上皮に変性及び合胞体巨細胞が観察され、2,000 mg/kg 体重/日投与群の全雄で無精子症がみられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の一部の雄では、5 週間の回復期間後に精上皮の再生及び精子形成がみられた。雌の生殖組織(卵巣、子宮及び乳腺)への影響はみられなかった(Katz et al. 1981)。

表 22 ラット 3 か月間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 mg/kg 体重/日	無精子症（全ラット）
500 mg/kg 体重/日以上	精巣の精上皮の変性、合胞体巨細胞形成
125 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

#### f. 13週間強制経口投与試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 3~4 頭）における DCA (0, 50, 75, 100 mg/kg 体重/日) の 13 週間強制経口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 23 に示す。

全投与群の雄で前立腺の萎縮及び精巣の変化（精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性及び合胞体巨細胞の形成）が観察され、これらについて著者らは用量依存的な反応であったとしている。5 週間の回復期間後、雄 1 頭の前立腺は正常化し、精子形成を伴う精上皮の再生がみられた (Katz et al. 1981)。

EPA では、50 mg/kg 体重/日を本試験の LOAEL としている (EPA 2003)。

表 23 イヌ 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
50 mg/kg 体重/日以上	前立腺の萎縮、精巣の変化（精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性、合胞体巨細胞の形成）

#### [参考]

*in vitro* の試験として、受精 8 日の CD-1 マウス胚を摘出し DCA (11,000 μM) に 1, 3, 6, 26 時間曝露した試験において、6 時間以上曝露群で胚の形態異常（頭の神経管閉鎖異常、前脳の低形成、咽頭弓の低形成、眼や心臓の形態異常等）が有意に増加した ( $p<0.05$ ) との報告及び妊娠 9.5 日の SD ラット胚を摘出し 48 時間曝露した試験において、2,500 μM 以上曝露群で奇形が増加した（3 割以上）ほか、頭殿長の減少、神経襞の閉鎖障害、尾の発達遅延等が観察されたとの報告がある (Andrew et al. 2004, Hunter et al. 2006)。

## ⑦ 遺伝毒性試験

DCA の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 24 及び表 25 に示す。

WHO は DCA の遺伝毒性について「結論を出すことはできない」としている。一方、IARC は DCA について「*in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性があり、遺伝毒性作用が発がん機序に寄与するかもしれない」としており、ACGIH も「DCA は弱い変異原性がある」としている。EPA は「少なくとも発がん頻度増加が検出され得る *in vivo* 曝露レベルの DCA は遺伝毒性を生じるかもしれない」と推測するのが妥当と考える。より低用量で遺伝毒性があるかどうかは不明である」と結論している(ACGIH 2005、IARC 2004、EPA 2003、WHO 2005)。

また、飲料水の消毒副成物の遺伝毒性や発がん性についてのレビュー論文では、DCA の変異原性は高濃度でのみみられる弱いものであり、発がんに主要な役割を担っていないと思われると報告されている (Richardson et al. 2007)。

### a. *in vitro* 試験

*Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験では陽性結果と陰性結果が混在しており、明確な再現性が得られていない。細菌を用いた複数の DNA 損傷試験では陽性であるが、培養細胞を用いた DNA 損傷試験(コメットアッセイ、DNA 鎮切断試験)では陰性である。マウスリンパ腫細胞での変異原性試験結果には陰性の報告と弱い陽性の報告があり一貫性がない。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO) 培養細胞を用いた染色体異常試験は陰性である。

表 24 DCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (EPA 2003 を改変)

試験の種類 (名称)	対象	試験結果		備考	著者名、発行年
		代謝活性有	代謝活性無		
原核生物 :					
DNA 損傷試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535 (umu 試験)	+	-	58.5 µg/mL	Ono et al. 1991
	<i>E. coli</i> PQ37 (SOS 試験)	-	+	500 µg/mL	Giller et al. 1997
Λプロファージ誘発試験	<i>E. coli</i> WP2	+	+	2,500 µg/mL	DeMarini et al. 1994
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TS24、TA2332、 TA1950	-	-	31,000 µg/mL	Waskell, 1978
	<i>S. typhimurium</i> TA100	-	-		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980 Matsuda et al. 1991
		+	+	1 µg/mL 100～7,500 µg/mL	DeMarini et al. 1994 Giller et al. 1997 Kargalioglu et al. 2002
		-	+		NTP 2007

	<i>S. typhimurium</i> TA1535	—	—		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980
		—	+		NTP 2007
	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	—	—		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980
	<i>S. typhimurium</i> TA98	—	—		Fox et al. 1996 NTP 2007
		+	+	1~10 µg/plate	Herbert et al. 1980
		—	+		Kargalioglu et al. 2002
	<i>S. typhimurium</i> RSJ100	—	+		Kargalioglu et al. 2002
	<i>E. coli</i> WP2uvrA	—	—		Fox et al. 1996
真核生物 :					
DNA 鎮切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球	No data	— — —		Chang et al. 1992
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	CHO 細胞	No data	—		Plewa et al. 2002
マウスリンパ瘤細胞 L5178Y/TK+/-	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK+/-	—	—		Fox et al. 1996
マウスリンパ瘤細胞 L5178Y/TK+/-	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK+/-	No data	± + —	突然変異 染色体異常 (800 mg/mL) 小核誘発	Harrington-Brock et al. 1998
染色体異常試験	CHO 細胞	—	—		Fox et al. 1996

+ : 陽性、- : 陰性、± : 弱い陽性

### b. *in vivo* 試験

マウス末梢血を用いた小核試験では、最高用量の 3.5 g/L、9 日間投与で弱い増加がみられたが、28 日間投与では陰性であった。同時に行われたコメットアッセイでは 28 日間投与でも DNA 損傷性は検出されなかった (Fuscoe et al. 1996)。Fox らによるラットを用いた小核試験は陰性であった (Fox et al. 1996)。また、NTP で実施された Tg.AC マウス (v-H-ras) 及び p53 欠損マウスを含むマウス小核試験でも陰性と報告されている (NTP 2007)。マウス又はラットを用いた DNA 損傷試験では、陽性、陰性の相反する結果が報告されている。

Big Blue トランスジェニックマウスの肝細胞における遺伝子突然変異試験では、最高用量の 3.5 g/L、60 週間投与で 2 倍ほどの増加がみられているが、4 週間及び 10 週間投与では陰性であった (Leavitt et al. 1997、EPA 2003)。

表 25 DCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (EPA 2003 を改変)

試験の種類 (名称)	対象	試験結果	著者名、発行年
小核試験	マウス (末梢血)	± (3.5 g/L、9 日間飲水投与) — (3.5 g/L、28 日間飲水投与)	Fuscoe et al. 1996
	ラット (骨髄)	—	Fox et al. 1996
	Tg.AC ハミ接合マウス (雌雄) 末梢血赤血球	— (26 週間経皮投与、飲水投与)	NTP 2007
	p53 (+/-) マウス (雌雄) 末梢血赤血球	— (26 週間飲水投与)	
	B6C3F <sub>1</sub> マウス (雌雄) 末梢血赤血球	— (雄; 3 か月飲水投与)	
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	マウス白血球	— (3.5 g/L、28 日間飲水投与)	Fuscoe et al. 1996
	マウス肝臓、脾臓、胃、 十二指腸上皮細胞 ラット肝臓	—	Chang et al. 1992
	マウス肝臓 ラット肝臓	++	Nelson and Bull 1988 Nelson et al. 1989
遺伝子突然変異 試験	トランスジェニックマウス (Big Blue) 肝臓	+ (3.5 g/L、60 週間飲水投与) — (3.5 g/L、4・10 週間飲水投与) — (1.0 g/L、4・10・60 週間飲水投与)	Leavitt et al. 1997

+ : 陽性、- : 陰性、± : 弱い陽性

### (3) ヒトへの影響

DCA は乳酸アシドーシス、糖尿病及び家族性高脂血症の患者の治療薬として使用されている。

先天性乳酸アシドーシスの治療目的で DCA (25~50 mg/kg 体重/日) を最長 5 年間、経口又は経静脈投与されたヒトにおいて、鎮静作用 (患者の 50%)、可逆的な (投薬中止後 6 か月以内に完全に回復) 末梢神経障害 (3 例) がみられた。また、DCA (25~75 mg/kg 体重/日) を数か月間経口投与された先天性乳酸アシドーシスの子どもで、血清中のアミノ基転移酵素の増加 (2 倍) がみられた (Stacpoole et al. 1998a, 1998b)。

糖尿病又は高脂血症の治療目的で DCA (3~4 g/日 : 体重 70 kg を仮定すると 43 ~57 mg/kg 体重/日相当) を 6~7 日間経口投与された患者の一部に、軽い鎮静作用、空腹時血糖値の有意な低下、血漿中の乳酸及びアラニンの減少、血漿コレステロール値の低下、尿酸排泄の減少並びにそれに伴う血中尿酸値の増加がみられたが、症状は一般的に可逆的であった (Stacpoole et al. 1978)。

高脂血症の治療のため DCA (50 mg/kg 体重/日) を 1 週間投与され、その後別の薬剤の投与に切り替えたがコレステロール値が増加したため再度 DCA を投与されることになった 21 歳男性の症例報告がある。患者は 16 週後に四肢の指のしづきを訴え、身体検査で顔及び指のわずかな筋力低下、深部腱反射の低下又は消失及び下

肢筋肉群の筋力低下（遠位筋で顕著）が、また、筋電計による検査で足の筋肉の脱神経性変化及び両後部脛骨神経の伝導速度な軽度の遅延が認められた。これらの観察された末梢神経障害は投薬中止 6 か月後には回復した (Stacpoole et al. 1979)。

なお、WHO では、これらヒトでの研究は病気を有する患者を対象にしているため、健康なヒト集団での影響を判断するには適切でないとしている (WHO 2005)。

最近の同様の研究としては、A3243G 遺伝子変異を有する MELAS (ミトコンドリア筋症、脳症、乳酸アシドーシス、脳卒中様発作) 患者 30 名に DCA (25 mg/kg 体重/日) を 3 年間経口投与した無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験で、末梢神経毒性（四肢末端部の知覚異常や無感覚、亜急性歩行障害等の臨床症状及び神経伝導の変化）がみられたとの報告 (Kaufmann et al. 2006)、先天性乳酸アシドーシスの子どもを対象とした疫学試験 (Stacpoole et al. 2006, 2008) 等がある。

生殖毒性については、DCA を含むハロ酢酸及びトリハロメタンによる母親の飲水曝露が出生時体重や子宮内での成長等に及ぼす影響について調べた後ろ向きコホート研究がある。対象は、米国アリゾナ州の三つの水処理施設から水の供給を受けている地域に 1998 年 1 月～2003 年 3 月に居住していた母親からの全出生児及び死亡胎児 48,119 例で、曝露量は水処理施設による 1998～2002 年の測定値から推定された。妊娠後期に 8 µg/L 以上の DCA を含む水を摂取していた母親において、子宮内発育遅延のリスクが増大し（オッズ比 1.28； 95% 信頼区間 1.08～1.51）、妊娠 37～40 週のリスクが最大であった（オッズ比 1.27； 95% 信頼区間 1.02～1.59）。この結果から著者らは、DCA による胎児発育への影響の臨界期は妊娠 37～40 週であることが示唆されるとしている (Hinckley et al. 2005)。水の消毒副成物による曝露と生殖毒性の関連についての後ろ向きコホート研究は米国マサチューセッツ州の出生児についても行われているが、DCA の曝露（平均 15 µg/L、最大 24 µg/L）と出生時体重、妊娠期間及び早産との間に関連はみられていない (Wright et al. 2004)。

カナダのオンタリオ州ノバスコシアのある地域に、1999～2001 年の間、少なくとも妊娠 5 か月まで住んでおり、そこで死産した 112 例及び生児を出生した 398 例（無作為抽出）の母親を対象に、症例対照研究が行われた。これらの母親には家庭及び職場での飲水量や水を使った行動について電話でのインタビューが実施された。公共水道を使っている母親についてはその地域の水道水サンプルを収集し DCA 等への曝露量を推定した結果、症例、対照ともに 10% 以上が家庭の水を介して 30 µg/L を超える DCA に曝露されていた。ロジスティック回帰分析を用いて相対危険度（オッズ比）、95% 信頼区間を計算した結果、中用量曝露群の相対危険度が 1.99（95% 信頼区間 1.05～3.76）で死産リスクとの関連がみられたが、これを総トリハロメタン曝露で補正すると相対危険度が 1.45（95% 信頼区間 0.72～2.91）となり、関連はみられなかった (King et al. 2005)。

## 2. 國際機関等の評価（表 26-1、26-2）

### （1）国際がん研究機関（IARC）

グループ2B：ヒトに対して発がん性の可能性がある。

IARCは、DCAは実験動物での十分な発がんの証拠（sufficient evidence）があるがヒトでの発がんデータは不十分であるとしている（IARC 2004）。

なお、IARCは1995年の時点ではヒトへの発がん性の十分な証拠が得られていないためにグループ3（ヒトに対する発がん性について分類できない）としていたが、2002年にDCAのデータの見直しを行い、グループ2Bに改めた。新しいデータとして、マウス（DeAngelo et al. 1999、Pereira 1996、Bull et al. 2002、Schroeder et al. 1997）及びラット（DeAngelo et al. 1996）を用いた飲水投与試験で肝腫瘍が認められたことが記載されている（IARC 2004）。

### （2）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

評価書なし

### （3）WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO 2005、2008、2011）

WHO 飲料水水質ガイドラインの評価の概要は以下のとおりである。

DCA のラット及びマウスでの発がん性は多数の研究で観察されている。遺伝毒性については、特に低用量では、結論を出すにはデータが不充分と考えられる。

雄のマウスでの腫瘍発生頻度に関するデータ（DeAngelo et al. 1999）を、DCA の発がんリスクの定量に使用する。DCA（0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）に 2 年間曝露された雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスの肝細胞癌及び腺腫の値を EPA のベンチマークドースソフトウェア（version 1.3.1）に当てはめて BMDL<sub>10</sub> を推算し、線形多段階モデルを用いて算出された SF は、0.0075 (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> である。

#### 〔参考〕

ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定すると、過剰生涯発がんリスクが 10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup>、10<sup>-6</sup> の場合の飲料水中の DCA 濃度は、それぞれ 400、40、4 μg/L である。ガイドライン値は、10<sup>-5</sup> 過剰発がんリスクに対応する 40 μg/L である。しかし、水を適切に消毒処理した場合、DCA を 40 μg/L 未満に維持することはできないと思われるため、ガイドライン値は暫定的に 50 μg/L とする。

### （4）米国環境保護庁 統合リスク情報システム（EPA/IRIS）（EPA 2003）

EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口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。

## ① 経口 RfD

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参考用量 (RfD)
精巣、大脳、肝臓の病変	NOAEL : なし	3,000	1	$4 \times 10^{-3}$
イヌ亜急性経口投与 (Cicmanec et al. 1991)	LOAEL : 12.5 mg/kg 体重/日	(10 × 3 × 10 × 3 × 3) **		mg/kg 体重/日

\*この試験データからベンチマークドース法を用いて分析した結果は NOAEL/LOAEL 法を用いた分析より信頼性が低いと考えられた。

\*\*個体差: 10×種差: 3×LOAEL 使用: 10×生涯より短い試験のデータ使用: 3×データベース不足: 3

この試験はよくデザインされ適切なエンドポイントを用いているため、信頼性は高い。しかしヒトとイヌの代謝を比較したデータはなく、また毒性が親化合物によるものなのか代謝物によるもののかまだ確立されていない。研究の包括性ではなくその質から、データベースの信頼性は中等度と考えられる。以上より、RfD の信頼性は中等度である。

## ② 発がん性

### a. 発がん性分類

EPA は、DCA が発がん物質であることを示すヒトのデータはないとしている。しかし、最低二つの実験動物種において DCA が発がん物質であると結論づけるのに十分な証拠がある。雌雄マウス及び雄ラットにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は統計学的に有意であり、用量依存的である。ラット及びマウスにおいて、肝細胞腺腫や肝細胞癌への移行が予想される大型の変異肝細胞巣 (LFCA: 以前は過形成結節 hyperplastic nodules と呼ばれていた所見) が増加した。さらに、以下のような情報がある。

- (a) 別個のいくつかの試験において、およそ同等の用量で陽性結果が一貫して得られている。
- (b) 2 種の動物で腫瘍形成部位が一致している。
- (c) 腫瘍の発生頻度と個体当たりの腫瘍発生個数に用量反応関係があることを示す明確な証拠がある。
- (d) 肝細胞癌にいたる増殖性病変の多様な形態像から、腫瘍は明らかに複数の肝細胞系統から発生していると推測され<sup>5)</sup>、作用機序が一つであることを支持する明確なデータがない。

したがって、DCA はヒトに対して発がん性がありそうな物質 (likely to be a carcinogen in humans) であるとしている。

なお、EPA は、1996 年に DCA の発がん性の証拠の重みづけについてのレビューを公表した。このレビューでは、EPA の発がん性物質リスク評価指針 (1986) に従い、DCA をグループ B2 (ヒトに対しておそらく発がん性あり) に分類した (EPA 2003)。

### b. 経口曝露によるリスク評価

EPA は、DCA による過剰発がんリスクを、ベンチマークドース法で多段階モ

<sup>5)</sup> 原文 "apparent development of tumors from more than one hepatic cell line" より意訳。

デルを用いて算出した BMDL<sub>10</sub> から直線外挿法により推定した。用量-反応評価は DeAngelo ら (1999) による雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスの飲水投与試験における肝臓腺腫及び肝細胞癌の発生頻度データに基づき行われた。この際、最高用量が最大耐容量に近かったためこの群のデータを除外し、その他の用量についてはマウスへの投与量を基に、ヒトに対して毒性学的に等しいとみなせる用量を算出して用いた。その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク（経口 SF、高い方の 95% 信頼限界で表す）は 0.05 となった。

この値に基づき、成人体重を 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水ユニットリスク（当該物質を 1 L 当たり 1 µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 $1.4 \times 10^{-6}$  となる。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになる。

- ・経口 SF : 0.05 / (mg/kg 体重/日)
- ・飲料水ユニットリスク :  $1.4 \times 10^{-6} / (\mu\text{g/L})$

特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度（95% 上限値）

リスクレベル	濃度
$10^{-4}$ (1/10,000)	70 µg/L
$10^{-5}$ (1/100,000)	7.0 µg/L
$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.7 µg/L

## （5）厚生労働省

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る（厚生労働省 2003）。

1995 年の IARC の評価では、DCA はグループ 3（ヒト発がん性物質として分類できない）に分類されている。平成 10 年の生活環境審議会水道部会水質管理専門委員会の評価では DeAngelo ら (1996) の研究に基づいて、肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発生率増加を根拠に、肝発がんの NOAEL は 3.6 mg/kg 体重/日、不確実係数を 1,000（種内差及び種間差に対して 100、発がん性の可能性について 10）とし、TDI は 0.0036 mg/kg 体重/日と算定された。

その後、DeAngelo らによって、設定用量数を増やして、肝発がん性の用量依存性を解析した報告がなされた (1999)。それによると、雄 B6C3F<sub>1</sub> マウス（用量ごとに 46~88 匹）に、飲水中の DCA を 0、0.05、0.5、1.0、2.0、3.5 g/L の濃度（約 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）で 90~100 週間与え、肝細胞癌の増加が 1.0 g/L 以上の群において有意に認められ、その発生率はそれぞれ、71% (168 mg/kg 体重/日群)、95% (315 mg/kg 体重/日群)、100% (429 mg/kg 体重/日群) であった。動物個体ごとの癌の数は全投与群で用量依存的に有意に増加し、その数

は 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日でそれぞれ 0.28、0.68、1.29、2.47、2.90 であった。また、肝臓のペルオキシソームの増殖は腫瘍反応とは関係がないと考えられた。この試験においては、肝発がん性に対する NOAEL は得られていない。

依然、発がん性メカニズムとして、遺伝子傷害性の関与について、現時点では、十分な知見が集積されていないが、安全側に立った評価を行う観点から、遺伝子傷害性があると仮定して評価値の算定を行うことが適切であると考えられる。

したがって、DeAngelo ら (1999) の報告が、より用量相関解析を行うのに適していると考えられ、この報告に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクに相当する VSD は 1.43  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算定される。

体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.04 mg/L ( $\approx 0.03575 \text{ mg}/\text{L}$ ) と計算される。

表 26-1 EPA による DCA 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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
EPA/IRIS (2003) イヌの 90 日間経口投与 試験 (Cicmanec et al. 1991) における精巣、大 脳、肝臓の病変	—	12.5	UF:3,000 10(個体差) × 3(種 差) × 10(LOAEL 使用) × 3(生涯より 短い試験のデータ 使用) × 3 (データ ベース不足)		4

表 26-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL 第 4 版 (2011)			
マウスの飲水投与 (DeAngelo et al. 1999) における雄の肝細胞癌及び腺腫	$10^{-5}$	40	1.3 <sup>a</sup>
EPA/IRIS (2003)			
マウスの飲水投与 (DeAngelo et al. 1999) における雄の肝細胞癌及び腺腫	$10^{-4}$ (1/10,000)	70	
	$10^{-5}$ (1/100,000)	7.0	
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.7	
水道水 (2003)			
マウス (DeAngelo et al. 1999) における肝発がん	$10^{-5}$	40	1.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、SF :  $7.50 \times 10^{-3} / (\text{mg}/\text{kg} \text{ 体重/日})$  から用量を算出。

<sup>b</sup> 成人体重 50kg、1 日の飲水量を 2L と仮定。

### 3. 曝露状況

平成 21 年度の水道統計における DCA の水道水の検出状況（表 27）から、各測定地点における最高値別でみると、原水においては、水道法水質基準値 (0.04 mg/L) の 80%超過 90%以下の箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (240/291 地点) であった。

また、浄水においては、同様に 90%超過 100%以下の箇所が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (4,436/5,804 地点) であった。

表 27 水道水での検出状況（日本水道協会 2009）

淨 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
			～ 0.004 (mg/L)	～ 0.008 (mg/ L)	～ 0.012 (mg/ L)	～ 0.016 (mg/ L)	～ 0.020 (mg/ L)	～ 0.024 (mg/ L)	～ 0.028 (mg/ L)	～ 0.032 (mg/ L)	～ 0.036 (mg/ L)	～ 0.040 (mg/ L)	～ 0.041 (mg/L) ～
原 水	全体	291	240	39	6	2	1	2	0	0	1	0	0
	表流水	75	75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	61	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	139	88	39	6	2	1	2	0	0	1	0	0
淨 水	全体	5,804 <sup>6)</sup>	4,436 <sup>6)</sup>	798 <sup>6)</sup>	320 <sup>6)</sup>	132	63	23	13	15	2	2	0
	表流水	1,051	551	273	125	56	22	10	5	7	1	1	0
	ダム湖沼	281	128	64	35	18	13	6	7	8	1	1	0
	地下水	3,101	2,818	193	56	21	11	2	0	0	0	0	0
	その他	1,361	933	266	102	37	17	5	1	0	0	0	0

（平成 21 年度調査結果）

### III. 食品健康影響評価

DCA は、実験動物において、非発がん毒性として、主に肝臓及び精巣への影響が認められているが、ヒトでは生殖毒性に関する疫学研究があるものの DCA 曝露との関連はみられていない。

発がん性については、肝腫瘍の発生頻度増加がラット及びマウスにおける複数の経口投与試験でみられた。また、遺伝子改変マウスにおける経口投与試験で肺胞腺腫の発生頻度増加がみられた。ヒトでの発がんに関するデータはないが、実験動物については十分な発がん性の証拠が得られているとして、IARC はグループ 2B、EPA はグループ B2、ACGIH は A3 に分類している。

遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験では陽性と陰性の報告があり、

<sup>6)</sup> 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（2009）の調査結果のまま記載。

再現性のある結論は得られていない。また、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも異なる結果が報告されている。*in vivo* 試験において、マウス小核試験では弱陽性の報告が一つあるが、同時に行なわれたコメットアッセイでの DNA 損傷性は検出されていない。他のマウス及びラットにおける小核試験では陰性と報告されている。トランスジェニックマウス肝臓の遺伝子突然変異試験では、最高用量で 60 週間投与した場合に弱い増加が認められているが、4 及び 10 週間投与では突然変異は検出されていない。

以上より、DCA は発がん性を示すことから、非発がん毒性と発がん性の両方について評価を行うこととした。また、DCA の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられ、発がん性については、TDI の算出と併せて数理モデルによる発がんリスク評価の両方を実施した。なお、DCA のヒトを対象とした知見は限られており、また、用量反応関係の検討に用いることが可能なヒトの知見がないことから、本評価においては、動物試験の結果に基づくことが適切であると判断した。

非発がん毒性に関して、各試験から得られた NOAEL の最小値は、マウスの 60 週間飲水投与試験における肝重量増加に基づく 7.6 mg/kg 体重/日であるが、肝腫瘍の誘発に伴う影響である可能性があり、非発がん毒性の TDI 試算の根拠とするのは不適当と思われる。一方、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の肝細胞空胞変性、精巣変性等について、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日が報告されている。そこで、この LOAEL を根拠に、不確実係数 1,000(種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用 10) を適用して、DCA の非発がん毒性に関する TDI は 12.5 µg/kg 体重/日となつた。

発がん性に関して、最も低い用量で発がん影響が認められた試験は、マウスの 90 ~100 週間慢性毒性試験であり、8 mg/kg 体重/日以上投与で肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度の増加があるものと考えた。したがって、本試験に基づきベンチマークドース法により発がん性の評価を行うことが適切であると判断した。

ベンチマークドース法の適用に当たり、マウスの 90~100 週間慢性毒性試験における腫瘍発生頻度のデータに着目し、EPA (2003) に記載された肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度に関する用量反応データに基づき評価を行うこととした。

試験の結果を EPA の Benchmark Dose Software (ver 2.1.2) の Gamma、Logistic、LogLogistic、Logprobit、Multistage、Multistage-Cancer、Probit、Weibull 及び Quantal-Linear の各モデルを用いて解析したところ、適合したモデルのうち BMDL<sub>10</sub> 付近のフィッティングがよく、Akaike's Information Criterion (AIC) が低く、最も低い BMDL<sub>10</sub> を算出したのは Multistage モデル (Restrict Betas >=0) 及び Multistage-Cancer モデルであり、BMDL<sub>10</sub> はいずれも 12.9 mg/kg 体重/日であった。TDI の算出については、この BMDL<sub>10</sub> を不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) で除した 12.9 µg/kg 体重/日を DCA の発がん性に関する TDI とした。また、数理モデルによる発がんリスク評価については、この BMDL<sub>10</sub> を出発点として直線外挿を行うことにより算出した発がんユニットリスク (SF; 体重 1 kg 当たり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した場合にこの曝露に関係してがんが生じるリスク) は  $7.8 \times 10^{-3} / (\text{mg/kg 体重/日})$  と見積もられた。

以上、DCAの非発がん毒性を指標とした場合のTDI を $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、発がん性を指標とした場合のTDIを $12.9 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、発がんユニットリスクを $7.8 \times 10^{-3} /(\text{mg}/\text{kg}$  体重/日)と設定した。

### ●非発がん毒性を指標とした場合のTDI

TDI  $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90日間
(投与方法)	経口投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝臓の肝細胞空胞変性、精巣変性等
(LOAEL)	$12.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差10、個体差10、亜急性毒性試験及びLOAEL 使用10)

### ●発がん性を指標とした場合のTDI

TDI  $12.9 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90～100週間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度の増加等
(BMDL <sub>10</sub> )	$12.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差10、個体差10、発がん性10)

### ●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

発がんユニットリスク：〔体重1kg 当たり  $1\text{mg}/\text{日}$  の用量で生涯にわたり経口曝露した場合の発がんリスク〕  $7.8 \times 10^{-3} /(\text{mg}/\text{kg}$  体重/日)

(設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90～100週間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度の増加等
(リスクレベルと摂取量)	$10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ に相当する摂取量は、各13、1.3、 $0.13 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。

### [参考]

水道水質基準値の上限である濃度 $0.04 \text{ mg}/\text{L}$ の水を体重 $50\text{kg}$ の人が1日当たり $2\text{ L}$ 摂水した場合に、1日当たり体重 $1\text{ kg}$ の摂取量は、 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日である。この値は、非発がん毒性を指標としたTDI  $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日及び発がん性を指標とした

TDI 12.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の約8分の1である。

また、発がんユニットリスクを用いたとき、 $10^{-5}$  発がんリスクレベル<sup>7)</sup>に相当する摂取量1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の約1.2倍である。

---

<sup>7)</sup> WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、 $10^{-5}$  発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベル（life time excess cancer risk）と判断している。

表 28 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> 雄 12	14 日間飲水投与	肝重量増加、肝細胞の肥大、限局性壊死 (250)	75[E]※1		
亜 b.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄	3 週間／10 週間飲水投与	肝重量増加 (125)	25[E]	125[E]	
亜 c.	ラット F344、LE 雄 9～18	8 週間/13 週間飲水投与	歩行異常 (16)		16[E]	
亜 d.	ラット SD 雌雄各 10	3 か月間強制経口投与	脳白質有髄神経線維の空胞変性、後肢の麻痺、頻尿 (125)		125[W]	
亜 e.	イヌ ビーグル 雌雄各 5	90 日間カプセル経口投与	肝相対重量増加、結膜炎、肝臓の肝細胞空胞変性、脳有髄線維の空胞変性、精巣の変性 (12.5)		12.5[A,E]	EPA/IRIS の経口 RfD 算出に用いられたデータ。
慢 a.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 50	60 週間／75 週間飲水投与	肝相対重量増加 (77) 肝腫瘍 (腺腫+癌) の発生頻度と発生個数の増加 (410)	非腫瘍性病変; 7.6[A]		
慢 b.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 46～71	90～100週間飲水投与	個体当たりの肝細胞癌発生数増加、肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度上昇 (8) 肝毒性 (168)	非腫瘍性病変; 84[A]		WHO、EPA(IRIS)が発がん評価に使用したデータ。
慢 c.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 40～90	51 週間/82 週間飲水投与	肝細胞腺腫及び変異肝細胞巢増加 (115)			
慢 d.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 20	52 週間飲水投与	肝腫瘍発生頻度増加 (0.5 g/L)			
慢 e.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 25	104 週間飲水投与	体重増加率の減少、肝相対重量増加、肝細胞癌の発生頻度及び個体当たり発生数増加 (438)			
慢 f.	マウス Tg.AC ～ ミ接合 雌雄 10～15	26 週間／41 週間飲水投与	細気管支・肺胞腺腫の増加 (雄 150)、肝細胞空胞変性の増加、甲状腺濾胞の変性 (雄 75)			
	マウス p53ヘテロ欠損 雌雄 10～15	26 週間／41 週間飲水投与	胸腺細胞壊死、肝細胞空胞変性 (雌 80)			

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g.	ラット F344 雄 60	100 週間／103 週間飲水投与	精巣重量増加、肝腫瘍増 加 (40.2)	一般毒性; 3.6[E]	一般毒性; 40.2[E]	
生a.	ラット LE 雌 19～21	妊娠 6～15 日 の経口投与	親動物; 体重增加抑制、肝臓・腎 臓・脾臓の腫大 (140) 児動物：軟組織の奇形増 加 (140)	親動物; 14[E,W] 発生毒性; 14[E,W]	親動物; 140[E,W] 発生毒性; 140[E,W]	
生b.	ラット SD 雌 19～20	妊娠 6～15 日 の強制経口投与	児動物; 体重減少、一腹当たりの 水晶体及び眼球の面積 及び瞳孔間隔の減少 (300)			
生c.	ラット SD 雄 8	14 日間経口投与	排精の遅れ、異型の残余 体形成 (54)	18[E]	54[E]	
生d.	ラット LE 雄 18～19	10 週間強制経 口投与	包皮腺・精巣上体の重量 減少 (31.25)		31.25[E]	
生e.	ラット SD 雌雄各 10	3 か月間強制経 口投与	雄：精上皮の変性、精巣 の合胞体巨細胞形成 (500)			
生f.	イヌ ビーグル 雌雄各 3～4	13 週間強制経 口投与	雄：前立腺の萎縮、精上 皮の変性、ライディッヒ 細胞の空胞変性、合胞体 巨細胞形成 (50)		50[E]	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[E]：EPA、[W]：WHO

※1;ACGIH (2005) は、異なる方法で水中濃度からの投与量を推定し、NOAEL を 60 mg/kg 体重/日としている。

## **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
BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
DCA	ジクロロ酢酸
EPA	米国環境保護庁
F344 ラット	Fischer344 ラット
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	顆粒球単球コロニー刺激因子
GSTZ	グルタチオン S 転移酵素-ゼータ
IARC	国際がん研究機関
IL	インターロイキン
IRIS	統合リスク情報システム
IgG	免疫グロブリン G
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LE ラット	Long-Evans ラット
NOAEL	無毒性量
PBPK モデル	生理学的薬物動態モデル
RfD	参考用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SF	スロープファクター（傾斜係数）
TCA	トリクロロ酢酸
TDI	耐容一日摂取量

## <参照>

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the threshold limit values for chemical substances; Dichloroacetic acid. 2005

Andrews JE, Nichols HP, Schmid JE, Mole LM, Hunter ES 3rd, Klinefelter GR. Developmental toxicity of mixtures: the water disinfection by-products dichloro-, dibromo- and bromochloro acetic acid in rat embryo culture. *Reproductive Toxicology* 2004; 19(1): 111-116

Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA, Levine F, Nyhan WL, Loupis-Geller A et al. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 83(1-2): 138-149

Bull RJ, Orner GA, Cheng RS, Stillwell L, Stauber AJ, Sasser LB et al. Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002; 182: 55-65

Bull RJ, Sasser LB, Lei XC. Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology* 2004; 199(2-3): 169-183

Cai P, Boor PJ, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GAS. Immuno- and hepato-toxicity of dichloroacetic acid in MRL+/+ and B6C3F1 mice. *Journal of Immunotoxicology* 2007; 4: 107-115

Carter JH, Carter HW, Deddens JA, Hurst BM, George MH, DeAngelo AB. A 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular carcinogenesis in the male B6C3F(1) mouse given the drinking water chemical dichloroacetic acid. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(1): 53-64

Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR, Wang SR. 90-Day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fundamental and Applied Toxicology* 1991; 17(2): 376-389

Cornett R, James MO, Henderson GN, Cheung J, Shroads AL, Stacpoole PW. Inhibition of glutathione S-transferase and tyrosine metabolism by dichloroacetate: A potential unifying mechanism for its altered biotransformation and toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 262: 752-756

DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 1996; 114: 207-221

DeAngelo AB, Daniel FB, Stober JA, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundamental and Applied Toxicology* 1991; 16: 337-347

DeAngelo AB, George MH, House DE. Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1999; 58(8): 485-507

DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML. Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella TA 100*. *Mutagenesis* 1994; 9: 429-437

EPA: Environmental Protection Agency. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA 600/6-87/008. NTIS PB88-179874/AS, 1988

EPA: Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloroacetic acid (CASRN 79-43-6). Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007). 2003

EPA: Environmental Protection Agency. Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic Acid. EPA 822-R-05-009, 2005

Evans OB. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activation. *Biochemical Pharmacology* 1982; 31(19): 3124-3126

Felitsyn N, Stacpoole PW, Notterpek L. Dichloroacetate causes reversible demyelination in vitro: potential mechanism for its neuropathic effect. *Journal of Neurochemistry* 2007; 100(2): 429-436

Fox AW, Yang X, Murli H, Lawlor TE, Cifone MA, Reno FE. Absence of mutagenic effects of sodium dichloroacetate. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1996; 32: 87-95

Fuscoe JC, Afshari AJ, George MH, DeAngelo AB, Tice RR, Salman T et al. In vivo genotoxicity of dichloroacetic acid evaluation with the mouse peripheral blood

micronucleus assay and the single cell gel assay. Environmental and Molecular Mutagenesis. 1996; 27: 1-9

Gonzalez-Leon A, Schultz IR, Bull JR. Pharmacokinetics and metabolism of DCA in the F344 rat after prior administration in drinking. Toxicology and Applied Pharmacology 1997; 146: 189-195

Guo X, Dixit V, Liu H, Shroads AL, Henderson GN, James MO et al. Inhibition and recovery of rat hepatic glutathione S-transferase zeta and alteration of tyrosine metabolism following dichloroacetate exposure and withdrawal. Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals 2006; 34(1): 36-42

Hassoun EA, and Dey S. Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced phagocytic activation and production of oxidative stress in the hepatic tissues of mice after acute exposure. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2008; 22: 27-34

Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. Environmental Health Perspectives 2005; 113(12): 1808-1813

Hunter ES 3rd, Blanton MR, Rogers EH, Leonard Mole M, Andrews J, Chernoff N. Short-term exposures to dihaloacetic acids produce dysmorphogenesis in mouse conceptuses in vitro. Reproductive Toxicology 2006; 22(3): 443-448

IARC: International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. 1995

IARC: International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 84: Some Drinking water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004

James MO, Cornett RZ, Yan Z, Henderson GN, Stacpoole PW. Glutathione-dependent conversion to glyoxylate, a major pathway of DCA biotransformation in hepatic cytosol from humans and rats, is reduced in DCA-treated rats. Drug Metabolism and Disposition 1997; 25(11): 1223-1227

James MO, Yan Z, Cornett R, Jayanti VMKM, Henderson GN, Davydova N et al. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]dichloroacetate in male Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as urinary metabolites of dichloroacetate. Drug metabolism and disposition: The

Biological Fate of Chemicals 1998; 26(11): 1134-43

Jia M, Coats B, Chadha M, Frentzen B, Perez-Rodriguez J, Chadik PA et al. Human kinetics of orally and intravenously administered low-dose 1,2-(13)C-dichloroacetate. Journal of Clinical Pharmacology 2006; 46(12): 1449-1459

Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ. Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis 2002; 22(2): 113-128

Katz R, Tai CN, Diener RM, McConnell RF, Semonick DE. Dichloroacetate, sodium: 3-Month oral toxicity studies in rats and dogs. Toxicology and Applied Pharmacology 1981; 57: 273-287

Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. Neurology 2006; 66: 324-330

Keys DA, Schultz IR, Mahle DA, Fisher JW. A quantitative description of suicide inhibition of dichloroacetic acid in rats and mice. Toxicological Sciences 2004; 82(2): 381-393

Kim H and Weisel CP. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 1998; 8(4): 555-575

King WD, Dodds L, Allen AC, Armson BA, Fell D, Nimrod C. Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth. Occupational and Environmental Medicine 2005; 62: 124-127

Leavitt SA, DeAngelo AB, George MH, Ross JA. Assessment of mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F1 mouse liver. Carcinogenesis. 1997; 18(11): 2101-2106

Li T, Schultz I, Keys DA, Campbell JL, Fisher JW. Quantitative evaluation of dichloroacetic acid kinetics in human - a physiologically based pharmacokinetic modeling investigation. Toxicology 2008; 245(1-2): 35-48

Lin EL, Mattox JK, Daniel FB. Tissue distribution , excretion, and urinary

metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1993; 38(1): 19-32

Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reproductive Toxicology* 1997; 11(5): 681-688

Lukas G, Vyas KH, Brindle SD, Le Sher AR, Wagner WE Jr. Biological disposition of sodium dichloroacetate in animals and humans after intravenous administration. *Journal of Pharmacology Science* 1980; 69(4): 419-421

Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, MacPhail RC. Behavioral evaluation of the neurotoxicity produced by dichloroacetic acid in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; 21(6): 719-731

Nelson MA, Bull RJ. Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. *Toxicol Appl Pharm* 1988;94:45-54

Nelson MA, Lansing AJ, Sanchez IM, Bull RJ, Springer DL. Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. *Toxicology* 1989;58:239-248.

NTP: National Toxicology Program. Toxicology Studies of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Genetically Modified (FVB Tg.AC Hemizygous) Mice (Dermal and Drinking Water Studies) and Carcinogenicity Studies of Dichloroacetic Acid in Genetically Modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) Haploinsufficient] Mice (Drinking Water Studies). 2007

NTP: National Toxicology Program. Abstract for IMM98003: Immunotoxicity of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Female B6C3F1 Mice. 2002

Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Kinder DH, Bull RJ. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology* 1996; 110: 103-111

Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L. Prevention by methionine of dichloroacetic acid-induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 2004; 77(2): 243-248

Pereira MA. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 31:

Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. Environmental and Molecular Mutagenesis 2002;40(2): 134-142

Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, Demarini DM. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. Mutation Research 2007; 636(1-3): 178-242

Sanchez IM and Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F1 mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology 1990; 64: 33-46

Schroeder M, DeAngelo AB, Mass MJ. Dichloroacetic acid reduces Ha-ras-codon 61 mutations in liver tumors from female B6C3F1 mice. Carcinogenesis 1997; 18: 1675-1678

Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1999; 158(2): 103-114

Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Dichloroacetate toxicokinetics and disruption of tyrosine catabolism in B6C3F1 mice: dose-response relationships and age as a modifying factor. Toxicology 2002; 173(3): 229-247

Schultz IR, Shangraw RE. Effect of short-term drinking water exposure to dichloroacetate on its pharmacokinetics and oral bioavailability in human volunteers: a stable isotope study. Toxicological Sciences 2006; 92(1): 42-50

Shroads AL, Guo X, Dixit V, Liu HP, James MO, Stacpoole PW. Age-dependent kinetics and metabolism of dichloroacetate: possible relevance to toxicity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008; 324(3): 1163-1171

Smith MK, Weller E, Chinchilli V, Read EJ, Christ SA, Randall JL, Kavlock RJ. Statistical analysis of a developmental toxicity interaction study. Teratology 1992; 118: 488-489 (EPA 2003 より引用)

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. American Medical Association Archives, Industrial Hygiene and Occupational Medicine 1951; 4: 119-122

Stacpoole PW, Gilbert LR, Neiberger RE, Carney PR, Valenstein E, Theriaque DW et al. Evaluation of long-term treatment of children with congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Pediatrics* 2008; 121(5); e1223-e1228

Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, Cornett R, James MO. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metabolism Reviews* 1998b; 30: 499-539

Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. Clinical pharmacology and toxicology of dichloracetate. *Environmental Health Perspectives* 1998a; 106(Suppl. 4): 989-994

Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117(5); 1519-1531

Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser D. Toxicity of chronic dichloroacetate. *New England Journal of Medicine* 1979; 300: 372 (letter)

Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *New England Journal of Medicine* 1978; 298: 526-530

Stacpoole PW. Dichloracetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. *Life Sciences* 1987; 41: 2167-2176

Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989; 38(11): 1124-1144

Tao L, Kramer PM, Ge R, Pereira MA. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F1 mice. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 1998; 43(2): 139-144

Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA. DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 2005; 87(2): 344-352

Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase Zeta catalyzes the oxygenation of the carcinogen DCA to glyoxylic acid. *Biochemistry Journal* 1998a; 331(2): 371-374

Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase zeta-catalyzed biotransformation of dichloroacetic acid and other alpha-haloacids. Chemical research in toxicology 1998b; 11: 1332-1338

Toth GP, Kelty KC, George EL, Read EJ, Smith MK. Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. Fundamental and Applied Toxicology 1992; 19: 57-63

Walgren JL, Kurtz DT, McMillan JM. Lack of direct mitogenic activity of dichloroacetate and trichloroacetate in cultured rat hepatocytes. Toxicology 2005; 211(3): 220-230

Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, Eggers JS, Goodyear CD, Macmahon KL et al. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? International Journal of Toxicology 2006; 25(4): 279-284

WHO: World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

WHO: World Health Organization. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 2005

WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, incorporating first and second addenda. 2008

WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth edition. 2011

Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 1941; 23: 78-82

Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. Environmental Health Perspectives 2004; 112(8): 920-925

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

日本水道協会. 水道統計 平成 21 年度版. 2009

# 清涼飲料水評価書

## トリクロロ酢酸

2012年5月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
<審議の経緯> .....	2
<食品安全委員会委員名簿> .....	2
<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
要 約 .....	4
<b>I. 評価対象物質の概要.....</b>	<b>5</b>
1. 用途 .....	5
2. 一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 物理化学的性状 .....	5
8. 現行規制等 .....	6
<b>II. 安全性に係る知見の概要.....</b>	<b>6</b>
1. 毒性に関する科学的知見 .....	6
(1) 体内動態 .....	6
(2) 実験動物等への影響 .....	9
(3) ヒトへの影響 .....	25
2. 国際機関等の評価 .....	25
3. 曝露状況 .....	29
<b>III. 食品健康影響評価 .....</b>	<b>29</b>
<略号> .....	36
<参照> .....	37

### <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トリ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
2010年 10月 25日	第8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） (同日付で厚生労働大臣に報告)

### <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	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	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  
畠江敬子  
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

<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>

(2009年10月1日から)

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**	鰐渕英機
熊谷嘉人*	花岡研一	
渋谷 淳**	広瀬明彦*	

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一\* (座長代理)

青木康展**	白井智之	広瀬明彦*
圓藤吟史*	祖父江友孝	増村健一*
圓藤陽子*	田中亮太*	村田勝敬
香山不二雄	寺本敬子	安井明美
熊谷嘉人*	遠山千春	吉永 淳
渋谷 淳**	中室克彦*	鰐渕英機**

\* : 幹事会

\* : 清涼飲料水部会

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、トリクロロ酢酸（TCA）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）、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（ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。

非発がん毒性に関しては、マウス及びラットで肝細胞肥大又は肝細胞壊死等がみられるなど、肝への影響が認められている。

発がん性に関しては、マウスにおける複数の飲水投与試験で、肝腫瘍の増加が認められている。

遺伝毒性に関しては、TCA が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、TCA は、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）と発がん性に関する TDI を設定することが適切であると判断された。

非発がん毒性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝変異細胞巣の発生頻度の上昇から、最小毒性量（LOAEL）が 6 mg/kg 体重/日であった。不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、PPAR $\alpha$ アゴニストとしての影響以外の可能性及び LOAEL の使用 10）を適用して、TDI は 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

発がん性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇から、無毒性量（NOAEL）は 6 mg/kg 体重/日であり、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用して、TDI は 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

以上、TCA の非発がん毒性を指標とした場合の TDI、発がん性を指標とした場合の TDI がいずれも 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出されたことから、TCA の TDI を 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定した。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 用途

医薬品の原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装剥離剤、除タンパク剤、生体内タンパク・脂質の分画剤として使用される。

水道においては、TCAなどのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである（参照1）。

### 2. 一般名

トリクロロ酢酸

### 3. 化学名

IUPAC

和名：トリクロロ酢酸

英名：2,2,2-trichloroacetic acid

CAS No. : 76-03-9

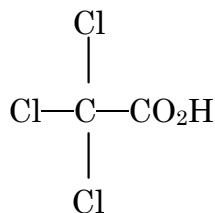
### 4. 分子式

$\text{CCl}_3\text{COOH}$

### 5. 分子量

163.4

### 6. 構造式



### 7. 物理化学的性状

刺激臭のある無色で吸湿性の結晶

沸点 (°C) : 198

融点 (°C) : 58

密度 (g/cm<sup>3</sup>) : 1.6

水への溶解性：非常によく溶ける

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.7

蒸気圧 (Pa (51°C)) : 133

その他（相対蒸気密度（空気=1））: 5.6

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.2

### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.2 (第4版)

EU (mg/L) : なし

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L) : ハロ酢酸類 5種の和として 0.06 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (参照2) : なし

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照3、4、5、6、7)。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

TCA はラットでは消化管から (参照8) 、ヒトでは経皮及び経口の両方で急速に吸収される (参照9)。

##### ② 分布

経口投与で吸収された TCA の血液分析に基づくと、全身の組織へ分布している可能性がある。組織への分布は時間依存性がみられ、<sup>14</sup>C 標識 TCA のラットへの静脈内投与では、最高濃度は投与後最初の 3 時間に、血漿、腎臓、肝臓の順にみられる。しかし、投与後 24 時間では肝臓の放射活性は血漿のそれ以上となった。肝臓からの排出速度が血漿に比べて低いことを反映していると推測される。他の組織の放射活性は中間レベルにあり、脂肪で最小であった (参照10)。

ラットへの経口及び静脈内投与では、TCA は血漿タンパク質とかなりの割合で結合することが明らかであり、血漿から組織への TCA の分配に関する重要な決定要因と推察される (参照9、10、11)。血漿中の未結合比率は 0.53 であり、血液/血漿濃度比 0.76 を考慮すると、血液に分布する TCA のほとんどは、組織への取込や分布に利用されることが示唆される (参照8)。*in vitro* によるマウス、ラット、ヒトでの TCA の血漿結合性の検討によると、ヒトでの血漿結合性は、マウスの最大 24 倍、ラットの 2.5 倍であり、ラットでの血漿結合性はマウスの 10 倍としている。*in vitro* の検討ではあるが、血漿結合性の違いが、TCA がマウスで腫瘍を誘発し、ラットで誘発しない原因の一つと推察される (参照12)。ヒトの組織における TCA 分布を実証する検討はないが、塩素系溶媒や抱水クロラールにヒトが経口曝露され

た時、血液及び尿中に TCA がみられることから、これら塩素系物質の代謝物として全身に分布していることを示唆している（参照 5）。

### ③ 代謝

TCA は容易には代謝されず、比較的少量の TCA が肝臓中で代謝される。<sup>14</sup>C 標識 TCA（20 又は 100 mg/kg 体重）をラット及びマウスに経口投与すると、二酸化炭素、グリオキシル酸、シュウ酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸（DCA）の生成が認められ、著者らは、TCA が還元的脱ハロゲン化により DCA に代謝されたとした（参照 13）。さらに、DCA が還元的脱ハロゲン化によりクロロ酢酸になり、最終的にチオジグリコール酸となる代謝経路が提案されている（参照 14）。しかし、他の研究者らは、以前の研究は DCA への代謝が過大報告されている可能性があるとしている（参照 15）。<sup>14</sup>C 標識 TCA のラットへの静脈内投与における、血漿、尿、肝臓ホモジネートの高速液体クロマトグラフィ（HPLC）分析では、シュウ酸、グリオキサル酸、グリコール酸、DCA はいずれも検出されず、ラットでは TCA があまり代謝されないことが示唆された（参照 10）。

考えられる TCA の代謝経路を図に示す（参照 14、15）。

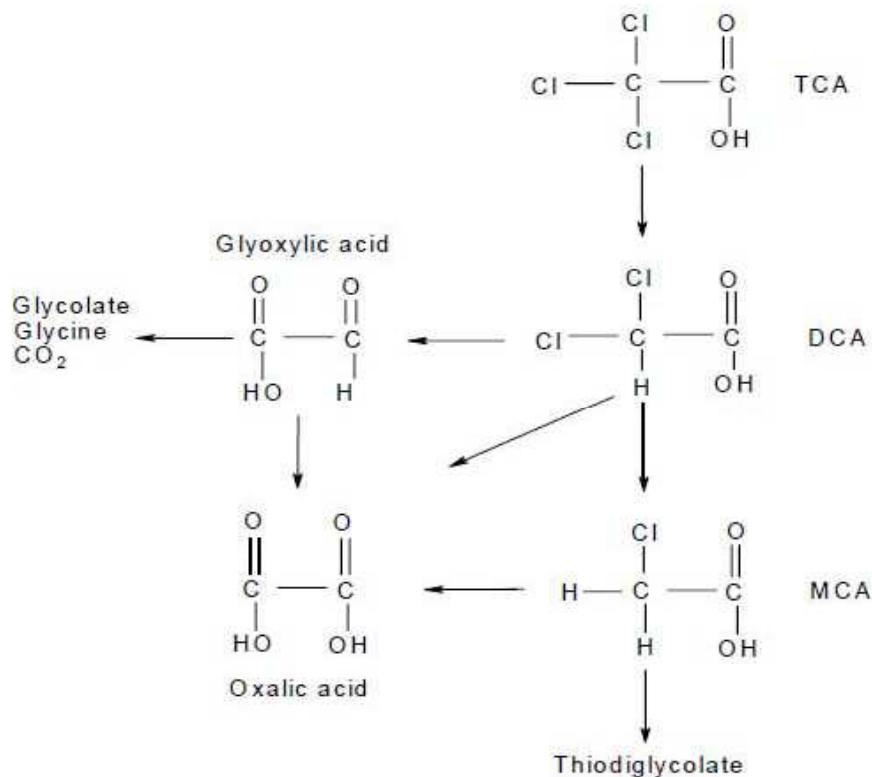


図 TCA の代謝経路 (参照 14、15)

TCA: トリクロロ酢酸 DCA: ジクロロ酢酸 MCA: クロロ酢酸

#### ④ 排泄

排泄の主なルートは、尿を介している（参照 8、10、11）。<sup>14</sup>C 標識 TCA のラットへの静脈内投与では、投与された放射活性の最大 84% が 24 時間以内に尿中に排泄された（参照 10）。ラットへの TCA の単回静脈内投与では、血中からの TCA クリアランスの 46% は腎クリアランスによるものであり、糞への排泄は無視できる程度であった。代謝が最小限であることを考慮すると、著者らは投与された TCA の残る 54% は、組織の取り込みによって血中から排出されたとしている。この試験での TCA の半減期は 8 時間であった（参照 8）。

尿以外の排泄ルートでの定量的なデータはないが、尿はヒトでも TCA 排泄の重要なルートである。ヒトでのデータは限られているものの、ヒト排泄速度はルート及び用量に依存する可能性を示唆している。テトラクロロエチレン（代謝されて TCA になる）の吸入に関する研究では、ヒトにおける TCA の尿からの平均排泄半減期は 45.6 時間であり、ラットの 11.0 時間と比較すると、ヒトの排泄はラットより遅いことが示唆される。しかし、これらの相違はテトラクロロエチレンの代謝の

違いによる可能性もある（参照 16）。一方、ヒトでの早い尿クリアランスが、プール水からの TCA の 30 分間経皮吸収に基づく低用量曝露で報告されている（参照 9）。

## （2）実験動物等への影響

### ① 急性毒性試験

TCA のラット及びマウスにおける経口半数致死量（LD<sub>50</sub>）は、それぞれ 3,320 mg/kg 体重及び 4,970 mg/kg 体重である。投与された動物は、直ちに昏睡又は半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった（参照 17）。

### ② 亜急性毒性試験

#### a. 10 日間亜急性毒性試験（マウス及びラット）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雄 8 匹）及び Fischer344（F344）ラット（雄 6 匹）における TCA（500 mg/kg 体重/日）の 10 日間強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 1 に示す。

両動物種とも、肝相対重量の増加及びシアン化物非感受性パルミトイyl CoA 酸化酵素活性の上昇が認められた（参照 18）。

WHO は、この試験における肝臓に対する影響から、LOAEL をラット及びマウスともに 500 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 1 マウス及びラット 10 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
500 mg/kg 体重/日	肝相対重量の増加、シアン化物非感受性パルミトイyl CoA 酸化酵素活性の上昇

#### b. 11 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 5 匹）における TCA（0、100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 11 日間強制経口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 2 に示す。

全投与群で統計学的に有意な肝重量増加がみられたが、用量依存性はなかった。用量依存的な肝細胞増殖が、雄は 100 mg/kg 体重/日以上、雌は 250 mg/kg 体重/日以上でみられた（参照 19）。

EPA は、肝重量増加、肝細胞増殖から LOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表2 マウス11日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日以上	—	肝細胞増殖增加
100 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加、肝細胞増殖増加	肝重量増加

c. 14日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群6匹）におけるTCA（0、250 mg/kg 体重/日）の14日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表3に示す。

250 mg/kg 体重/日群で、肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇がみられた（参照20）。

EPAは、この影響からLOAELを250 mg/kg 体重/日としている（参照5）。

表3 マウス14日間亜急性毒性試験

投与群	雄
250 mg/kg 体重/日	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇

d. 14日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群12匹）におけるTCA（0、0.3、1.0、2.0 g/L：0、75、250、500 mg/kg 体重/日）の14日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4に示す。

肝重量の用量依存的增加が0.3 g/L以上の投与群で認められ、1.0 g/L以上の投与群では統計的に有意であった（参照21）。

これらの影響に基づき、WHOは、NOAELを75 mg/kg 体重/日としている（参照3）。

表4 マウス14日間亜急性毒性試験

投与群	雄
1.0 g/L (250 mg/kg 体重/日) 以上	統計学的に有意な肝重量増加
0.3 g/L (75 mg/kg 体重/日)	用量依存的な肝重量増加

e. 3週間又は10週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群6匹）におけるTCA（0、0.1、0.5、2.0 g/L：0、25、125、500 mg/kg 体重/日）の3又は10週間飲水投与試験が行われ、肝臓での酸化的DNA損傷が評価された。各投与群で認められた毒性所見を表5、6に示す。

3週間では、肝重量は二つの高濃度投与群で増加し、ラウリン酸の12位水酸化

も増加していた。10週間では、二つの高濃度投与群での肝臓の絶対及び相対重量の増加、シアン化物非感受性パルミトイルCoA酸化酵素活性の用量依存的な上昇、ラウリン酸の12位水酸化の増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇が認められた（参照22）。

WHOは、これらの肝臓での影響に基づき NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした（参照3）。EPAは肝重量の増加及びペルオキシソーム増殖の増加から、LOAEL を 125 mg/kg 体重/日、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日としている（参照5）。

表5 マウス3週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上	肝重量増加、ラウリン酸の12位水酸化の増加
0.1 g/L (25 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

表6 マウス10週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上	肝絶対及び相対重量増加、シアン化物非感受性パルミトイルCoA酸化酵素活性の用量依存的な上昇、ラウリン酸の12位水酸化の増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇
0.1 g/L (25 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

#### f. 10、20、30日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley (SD) ラット（雄、6匹）におけるTCAの5 g/L（約312 mg/kg 体重/日）の10、20、30日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表7に示す。

5 g/L群でTCAに起因する体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査における変化は認められなかった（参照23）。

WHOは、この試験におけるNOAELを312 mg/kg 体重/日としている（参照3）。

表7 ラット10、20、30日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (約312 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

#### g. 52日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（雌、6匹）におけるTCA（致死未満量2,000 ppm：100 mg/kg 体重/日）の52日間経口投与試験が行われ、血液毒性及び肝毒性が検討された。認

められた毒性所見を表 8 に示す。

100 mg/kg 体重/日投与で肝損傷バイオマーカーである血中ビリルビンの有意な増加、タンパク質及びコレステロールの減少がみられ、また、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の有意な増加、血小板数の減少がみられ、著者らは、TCA の致死未満量 2,000 ppm でのラットの亜急性曝露は肝臓障害及び血液への影響をもたらすと結論した（参照 24）。

表 8 ラット 52 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
2,000 ppm (100 mg/kg 体重/日)	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の增加、血小板数の減少

h. 10 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 5～6 匹）における TCA（0、0.025 g/L : 0、3.8 mg/kg 体重/日）の 10 週間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 9 に示す。

体重の減少、血清脂質及び炭水化物の代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）並びに腎グルタチオン値の減少が認められた。肝臓の相対重量、血清中の肝臓の酵素活性及び肝臓のグルタチオン値に変化は認められなかった（参照 25）。病理組織学的変化を調べるための追加試験が同様の試験プロトコール及び濃度で実施され、肝臓では、小葉中心性の肝細胞壊死、小葉構造の消失、肝細胞肥大、腎臓では、尿細管上皮の変性、巨大核の出現、細胞増殖の亢進、ボーマン嚢基底膜の変性、糸球体の拡大・空胞変性を認めた（参照 26）。

WHO 及び EPA は、これらの影響に基づき、LOAEL を 3.8 mg/kg 体重/日としている（参照 3、5）。

表 9 ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.025 g/L (3.8 mg/kg 体重/日)	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）、腎グルタチオン値の減少

i. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 10 匹）における TCA（0、0.05、0.5、5.0 g/L : 0、4.1、36.5、355 mg/kg 体重/日）の 90 日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 10 に示す。

355 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソーム  $\beta$  酸化活性の上昇が認められた（参照 27）。

WHO は、この試験における NOAEL を 36.5 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 10 ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (355 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソーム $\beta$ 酸化活性の上昇
0.5 g/L (36.5 mg/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

### ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### a. 37 週間又は 52 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（各投与群：雄 11～35 匹、雌 10 匹）における TCA（雄；0、1.0、2.0 g/L : 0、164、329 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>、雌；0、2.0 g/L : 0、329 mg/kg 体重/日）の 52 週間飲水投与試験が行われた。また、雄マウス（11 匹）における TCA（2.0 g/L : 309 mg/kg 体重/日）の 37 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 11、12 に示す。

37 週間では、雄の 2.0 g/L 投与群で有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は各 0/11 匹、3/11 匹であった。

52 週間では、有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加が雄の両投与群及び雌の 2.0 g/L 投与群でみられ、雌雄で肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積がみられた。また、雄の肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は、それぞれ 1.0 g/L 群で 2/11 匹、2/11 匹、2.0 g/L 群で 1/24 匹、4/24 匹であった。雌の投与群ではいずれも腫瘍の増加は認められなかった（参照 28）。

表 11 マウス 37 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.0 g/L (309 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量增加、肝腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）
1.0 g/L (164 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

<sup>1</sup> 投与量換算値は EPA/IRIS（参照 6）を使用した。

表 12 マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2.0 g/L (329 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積	
1.0 g/L (164 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍 発生頻度の増加（有意ではない）	毒性所見なし

b. 52 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群 20 匹）における DCA、TCA 及び混合物（DCA : 0.1、0.5、2.0 g/L；TCA : 0.5、2.0 g/L）の 52 週間飲水投与試験が行われた。TCA の各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

TCA では肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が、どの投与群でも有意に上昇していた。DCA との混合物投与群では肝細胞癌の発生頻度に対して相加作用を生じるようであった（参照 29）。

表 13 マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（9/20 匹）、一匹当たりの肝腫瘍発生個数 $0.60 \pm 0.18$
0.5 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（11/20 匹）、一匹当たりの肝腫瘍発生個数 $0.70 \pm 0.16$

[参考]

Vinyl carbamate の単回投与（3 mg/kg）でイニシエートされた B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄）に、DCA、TCA（0.1、0.5、2 g/L : 25、125、500 mg/kg 体重/日）、あるいは四塩化炭素（20、50、100 mg/L）を 2 剤ずつ組み合わせて最大 36 週間飲水投与し、プロモーター作用の相互作用について検討する試験では、剤及び用量の組合せ及び投与期間により複雑な相互作用がみられたが、相加作用を超えるような相互作用は認められなかった（参照 30）。

c. 51 週間又は 82 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌、各投与群 93、46、38 匹）における TCA（0、2.0、6.67、20.0 nmol/L；0、0.3、1.1、3.3 g/L : 0、78、262、784 mg/kg 体重/日）の 51 又は 82 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 14、15 に示す。

82 週間で投与量 262 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、投与開始後 51 週の 784 mg/kg 体重/日投与群では、25% の動物に肝細胞癌が認められたが、他の群では全く認められなかった。投与開始

後 82 週の 784 mg/kg 体重/日投与群では、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し、262 mg/kg 体重/日投与群でも変異肝細胞巣及び肝細胞癌が有意に上昇した。これらの病変部位を染色すると、大部分が好塩基性、又は好塩基性と好酸性の混合であった（参照 31）。

WHO は、これに基づき NOAEL を 78 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は、肝臓の相対重量の増加から 82 週間の LOAEL を 262 mg/kg 体重/日、NOAEL を 78 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 14 マウス 51 週間慢性毒性試験

投与群	雌
20.0 nmol/L (784 mg/kg 体重/日)	25%の動物に肝細胞癌
6.67 nmol/L (262 mg/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

表 15 マウス 82 週間慢性毒性試験

投与群	雌
6.67 nmol/L 以上 (262 mg/kg 体重/日)	肝臓の相対重量の増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌の有意な上昇
2.0 nmol/L (78 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

#### d. 60 週間又は 94 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄、各投与群 50 匹）における TCA (0, 0.05, 0.5, 5 g/L : 0, 8, 71, 595 mg/kg 体重/日) の 60 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 16、17 に示す。

二つの高濃度投与群で、肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が対照群に比べ有意に増加した（対照群 13.3%、71 mg/kg 体重/日投与群 37.9%、595 mg/kg 体重/日群 55.2%）。

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄 50 匹、雌 55 匹）を用いた 4.5 g/L (583 mg/kg 体重/日) での 94 週間の飲水投与試験においても、肝腫瘍の発生頻度の有意な上昇が認められた（参照 32）。

表 16 マウス 60 週間慢性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (71 mg/kg 体重/日) 以上	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

表 17 マウス 94 週間慢性毒性試験

投与群	雄
4.5 g/L (583 mg/kg 体重/日)	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇

e. 60 週間又は 104 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄）における TCA の 60 週間飲水投与試験及び 104 週間飲水投与試験（2 試験）が行われ、腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数が求められた。投与量は、60 週間飲水投与試験では 0.05、0.5、5 g/L (8、68、602 mg/kg 体重/日、各投与群 50 匹)、104 週間飲水投与試験では 4.5 g/L (572 mg/kg 体重/日、58 匹) 及び 0.05、0.5 g/L (6、58 mg/kg 体重/日、各投与群 72 匹) である。各投与群で認められた毒性所見を表 18、19 に示す。

0.5 g/L (60 週及び 104 週)、4.5 g/L (104 週)、5 g/L (60 週) 投与群で、肝臓の腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の有意な増加がみられた。ペルオキシソーム増殖の指標であるシアン化物非感受性肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加がみられ、ペルオキシソーム増殖と腫瘍誘導には線形相関性があった。前がん病変と考えられる肝変異細胞巣の発生頻度の上昇が、0.05 g/L (104 週)、0.5 g/L (104 週)、5 g/L (60 週) 投与群で有意に認められた。

60 週間投与群では、体重は、5 g/L 投与群での 15% 減少（対照群比）を除けば顕著な減少はなかった。肝臓の絶対及び相対重量は、30 週後の 0.5 g/L 投与群を除き、0.5、5 g/L 投与群で増加した。

104 週間投与群では、いずれの投与群でも体重、肝絶対重量に変化はみられず、肝相対重量は 4.5 g/L 投与群でのみ 15、30、35 週に増加した。

60 週間投与群の肝臓でみられた非増殖性病変は、小葉中心性肝細胞変性、炎症、肝細胞壊死等の発生頻度及び重篤度の上昇であった。小葉中心性肝細胞変性は、発生頻度が 21～93%、重篤度は最小から軽度であり、最もよくみられる変化であったが、発生頻度及び重篤度は全投与群で有意に上昇した。しかし、用量と重篤度に明らかな関係は認められなかった。炎症発生頻度は 5 g/L 投与群で有意に上昇したが、0.05、0.5 g/L 投与群は有意に低く、重篤度は変化しなかった。壊死は 0.5、5 g/L 投与群の 30 週と 45 週の間にみられ、60 週で弱まった。用量依存性がみられたが、重篤度の有意な増加は 5 g/L 投与群でのみみられた。

104 週間の 0.5、4.5 g/L 投与群での非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度は 60 週間投与群と同程度であった。

肝臓以外では、60 週間投与群の 0.5、5 g/L 投与群で有意な用量依存性の精細管の変性のみがみられた。

著者らは、TCA 及びその代謝物が遺伝毒性を示すとする強い証拠がないことから、TCA の作用機序はエピジェネティックなものであるとし、腫瘍性及び非増殖性肝病変に関して NOAEL を 6 mg/kg 体重/日としている（参照 33）。

表 18 マウス 60 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (602 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇 肝変異細胞巣発生頻度の上昇
0.5 g/L (68 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、シアノ化物非感受性肝パルミトイール CoA 酸化酵素活性の増加、精細管の変性
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の小葉中心性肝細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇

表 19 マウス 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄
4.5 g/L (572 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の相対重量の増加、肝臓の炎症頻度及び重篤度の上昇
0.5 g/L (58 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の上昇、シアノ化物非感受性肝パルミトイール CoA 酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝臓の小葉中心性肝細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇
0.05 g/L (6 mg/kg 体重/日) 以上	肝変異細胞巣発生頻度の上昇

#### f. 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 TCA (0, 0.05, 0.5, 5.0 g/L : 0, 3.6, 32.5, 364 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 20 に示す。

364 mg/kg 体重/日投与群で、有意な体重減少、肝臓の絶対重量の減少（相対重量は減少なし）、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアノ化物非感受性パルミトイール CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇が認められた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化は認められなかった。放射性ラベルしたチミジンの取込みの測定では、肝細胞増殖亢進の証拠は認められなかった。32.5 mg/kg 体重/日投与群では、アスパラギン酸-アミノ基転移酵素活性の用量依存性のない有意な減少が認められたが、著者らは、この影響は有害影響を反映したものではないとした。これら非腫瘍性影響に基づき、NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日としている（参照 34）。

また、EPA は、有意な体重減少、わずかな組織病理学的変化、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇から、LOAEL を 364 mg/kg 体重/日、NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 20 ラット 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (364 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇
0.5 g/L (32.5 mg/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし

[参考]

腹腔内投与試験

B6C3F<sub>1</sub>マウス新生児（雌雄、各投与群 12 匹）に TCA（合計 1,000 又は 2,000 nmol）を腹腔内投与（8 日及び 15 日齢の 2 回に分けて投与）し、高用量投与群については 12 か月間、低用量投与群については 20 か月間観察し、肝腫瘍の発生状況を調べる試験が行われた。

いずれの投与群でも有意な肝腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。高用量投与群及び低用量投与群の 4 匹の雄（17%）で腺腫、低用量投与群の 1 匹の雄（4%）で癌腫がみられたが、雌では腫瘍はみられなかった。

フリーラジカル及び脂質過酸化反応と関連する付加体の存在を肝臓 DNA で調べたところ、高用量投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間、7 日で 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 付加体の有意な増加がみられ、また、マロンジアルデヒド起因グアニン付加体 (Malondialdehyde-associated guanine adducts) の増加が高用量投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間でみられたが、7 日ではみられなかった。

著者らはフリーラジカル生成能を種々の物質で検討し、マウス新生児は酸化ストレスを生じる物質に高感度ではないと結論し、この試験で TCA により肝発がんがみられなかつたのは、用量が低く投与時期が 8 及び 15 日齢であったことによる可能性があるとしている。また、TCA により細胞増殖が高まったとしても、出生初期の肝成長期に生じる細胞増殖に比較すると小さいため、この時期においては間接的発がん物質としての TCA の作用は小さいであろうとしている（参照 35）。

発がんの機序

TCA は B6C3F<sub>1</sub>マウスに肝腫瘍を引き起こす。TCA によるマウス肝発がん機序に関しては、遺伝毒性、細胞増殖の異常（正常細胞の増殖阻害及び特定細胞の増殖）の点から検討されており、後者の機序として、ペルオキシソーム増殖、DNA の低メチル化、細胞間連絡の低下が検討されている（参照 5）。

TCA により誘発された雄 B6C3F<sub>1</sub>マウスの肝腫瘍では、K-及び H-ras プロト

オンコジーンの変異パターンに被験物質投与の影響が認められなかつたことから、TCAは腫瘍イニシエーターではなくプロモーターであるとされている(参照36)。他のマウスの発がん機序に関する研究でも、TCAの肝腫瘍プロモーター作用が報告されている(参照37、38、39)。Bullらは、TCAは直接DNAを損傷しないため、イニシエートされた細胞のクローン増殖を促進することが肝発がん機序として最も可能性が高いとしている(参照14)。

TCAはげつ歯類の肝細胞にペルオキシソーム増殖を引き起こす。TCAによるヒトの肝発がんの可能性及びTCAのヒト肝細胞に対するペルオキシソーム増殖作用を明らかにするために、ヒトの初代培養肝細胞を用いて調べたところ、ヒト肝細胞ではTCAの作用によるペルオキシソーム増殖が低かつた。このことから、ヒト細胞のTCAのペルオキシソーム増殖因子に対する感受性がげつ歯類細胞に比較して低く、ヒトはTCAの肝発がん作用を受けない可能性があるとされている(参照40)。

マウス肝腫瘍にペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )が主要な役割を果たしているかについて、マウス(雄)におけるTCA(0.25、0.5、1.0、2.0 g/L)の7日間飲水投与試験で検討された。2 g/L投与群で小葉中心部肝細胞腫大がSV129野生型マウスにみられるが、PPAR $\alpha$ のないマウスにはみられないことから、TCAのマウス肝臓への影響は、ペルオキシソーム増殖を誘導する物質の量に依存し、PPAR $\alpha$ が必要であるとされた(参照41)。また、最近発表された総説でも、TCAが誘発するマウス肝腫瘍はPPAR $\alpha$ 依存の機序によることが示唆されている(参照42)。しかし、TCAはマウス、ラットのいずれでもペルオキシソーム増殖を誘導するが、ラットでは肝腫瘍は誘導しない。EPAはペルオキシソーム増殖がTCAによるマウス肝発がんの鍵を握っているかどうかは明らかではないとしている(参照5)。

TCAによるマウス肝発がん機序として、DNAのメチル化との関係が研究されている。TCAによる腫瘍プロモーション試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌のDNAに低メチル化がみられることが報告されている(参照39)。TCAを飲水投与したB6C3F<sub>1</sub>マウス(雌)では肝細胞の細胞分裂が高まり、c-mycプロトオンコジーンのプロモーター領域のDNAで低メチル化が認められたことから、著者は、TCAはDNAの複製を促進し、新規に合成されたDNA鎖のメチル化を妨げることにより低メチル化を引き起こし、この作用がTCAの発がんの機序に関係しているとしている(参照43、44)。

以上のように、TCAによるマウスの発がん機序に関する研究が多数行われているが、EPAは現在までの証拠では、いずれの機序が観察された腫瘍反応の原因となっているかを判定するのには十分ではないとしている(参照5)。

#### ④ 免疫毒性試験

TCA曝露の自己免疫疾患発生への影響が自己免疫疾患になりやすいマウス(MRL<sup>+/+</sup>マウス)を用いて検討された。MRL<sup>+/+</sup>マウス(雌、各投与群6~8匹、5~7週齢)におけるTCA(0、0.1、0.9 mg/mL: 0、27、205 mg/kg 体重/日)の4週間飲水投与試験が行われた。いずれの投与群でも有意なCD4<sup>+</sup>T細胞の活性化がみられたが、用量依存性はなかった。B細胞の活性状態には変化はなかった。0.9 mg/mL投与群でCD4<sup>+</sup>T細胞からのサイトカインIL(インターロイキン)-2放出の増加がみられたが、IL-4には顕著な変化がみられず、CD4<sup>+</sup>T細胞のTh1(ヘルパーT細胞I型)様の免疫反応への偏りが認められた。また、炎症性サイトカインであるインターフェロンγの生成の増加がみられた。これらの変化は自己免疫炎症性疾患の特徴である。また、0.9 mg/mL投与群ではCD4<sup>+</sup>T細胞のアポトーシスの有意な阻害が認められた。著者らは、これらのデータは、飲料水での低レベルのTCAの短期間曝露は、CD4<sup>+</sup>T細胞の活性促進及び活性化細胞のアポトーシスの阻害を引き起こし、Th1様の免疫反応への偏りを高めることを示唆しているとしている(参照45)。

#### ⑤ 生殖・発生毒性試験

##### a. 発生毒性試験(ラット)

Long-Evansラット(雌)におけるTCA(0、330、800、1,200、1,800 mg/kg 体重/日)の妊娠6~15日の強制経口投与(経口挿管)試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表21に示す。

800 mg/kg 体重/日以上の投与群で母動物の体重増加抑制、330 mg/kg 体重/日以上の投与群で母動物の脾臓及び腎臓重量の用量依存的な増加、800 mg/kg 体重/日以上の投与群で吸收胚の増加が認められた。330 mg/kg 体重/日以上の投与群で、胎児体重及び体長の有意な減少、軟組織(主に心血管系(心室中隔欠損症、左胸心))の奇形発生頻度の増加が認められ、眼窩を主とした骨格奇形が1,200 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた。これらのデータからTCAは330 mg/kg 体重/日以上で発生毒性を示すものと判断される(参照46)。

WHOは、体重増加抑制に基づき、母動物毒性のLOAELを330 mg/kg 体重/日、催奇形性及び胎児の成長への影響に基づき、発生毒性のLOAELを330 mg/kg 体重/日とした(参照3)。EPAも、母動物毒性及び発生毒性のLOAELを330 mg/kg 体重/日としている(参照5)。

表 21 ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
1,200 mg/kg 体重/日以上		眼窩の骨格奇形
800 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、脾臓及び腎臓重量增加、吸收胚の増加	
330 mg/kg 体重/日以上	脾臓及び腎臓重量增加	体重及び体長の減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加

b. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、投与群 19 匹）における妊娠 6～15 日の TCA（0、300 mg/kg 体重/日）の強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 22 に示す。

母動物に有意な体重の増加抑制が認められ、妊娠 21 日の胎児の体重は、有意に低かったが、胎児当たり及び同腹児当たりの心奇形の発生頻度に有意な増加はみられなかった（参照 47）。

EPA は母動物の体重の増加抑制及び胎児の体重減少から、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 22 ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
300 mg/kg 体重/日	体重の増加抑制	体重減少

なお、Warren らは、Fisher ら（参照 47）と同様の実験試料により TCA の眼球奇形への影響を検討し、妊娠 21 日の胎児の眼球では肉眼的な外表奇形に関しての影響はみられず、水晶体及び眼球面積、内眼角間及び眼間距離は減少傾向がみられたが、これは胎児の体重減少による影響としている（参照 48）。

c. 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Charles Foster ラット（雌、各投与群 25 匹）における TCA（0、1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 19 日目に胎児脳の外部奇形及び組織学的奇形が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

妊娠 19 日目に、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脳重量の初期増加、1,200 mg/kg 体重/日以上の投与群で脳重量減少がみられた。1,000 及び 1,200 mg/kg 体重/日投与群の脳では、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質に分布する神経細胞のアポトーシスの増加がみられた。1,400 mg/kg 体重/日以上の投与群の脳では、神経細胞のアポトーシスの増加だけでなく、皮質組織（cortical parenchyma）内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成がみられた。著者らは、TCA は

1,200 mg/kg 体重/日以上の用量で、神経細胞のアポトーシス増加が起こり、結果的に対照と比べて脳重量の減少をもたらす、また胎児の中枢神経系は TCA の毒性に敏感であるとしている（参照 49）。

表 23 ラット発生毒性試験

投与群	児動物
1,400 mg/kg 体重/日以上	脳皮質組織内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成
1,200 mg/kg 体重/日以上	脳重量減少
1,000 mg/kg 体重/日以上	水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神経細胞のアポトーシスの増加

#### d. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌）における TCA（0、2.73 g/L : 0、291 mg/kg 体重/日）の妊娠 1～22 日の飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 24 に示す。

母動物に有意な体重増加抑制が認められ、発生影響としては、吸收胚及び心臓の軟組織奇形の増加が認められた（参照 50）。

WHO は、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 290 mg/kg 体重/日<sup>2</sup>としている（参照 3）。また、EPA は、発生毒性及び母動物毒性の LOAEL を 291 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 24 ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2.73 g/L (291 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制	吸收胚及び心臓の軟組織奇形の増加

#### [参考]

妊娠 10 日の SD ラットから採取した培養胎児の成長及び発生に与える TCA の影響を *in vitro* で評価した。胎児の奇形は TCA 濃度 1 mM ではみられず、2.5 mM でみられた。1 mM で、成長へのわずかな影響（総 DNA 及び胎児当たりのタンパク含有量の有意ではない減少）がみられた（参照 51）。また、TCA の濃度 1～5 mM で、マウスの培養胎児に、有意な用量依存的な奇形（神経管欠損、回位異常、眼球異常、咽頭弓異常、心臓欠損）発生頻度の増加がみられたと報告されている（参照 52）。

TCA の催奇形性は、非哺乳類であるヒドラ (*Hydra attenuata*) を用いた発生毒性スクリーニング試験では認められなかった（参照 53）。

<sup>2</sup> WHO（参照 3）には、290 mg/kg 体重/日と記載されている。

## ⑥ 遺伝毒性試験

TCA の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の試験結果を表 25、26 に示す(参照 7)。

### a. *in vitro* 試験

TCA は、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA100 株において変異原性を示した報告が一つあるが(参照 54)、その他複数の試験においては変異原性が検出されず再現性がないことから、復帰突然変異試験は陰性であると考えられる。マウスリンパ腫を用いた突然変異試験では代謝活性化系の存在下で弱い変異原性を示したが(参照 55)、培養ヒト末梢リンパ球を用いた試験では染色体異常誘発性は認められず(参照 56)、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株(CHO)細胞を用いたコメットアッセイも陰性であった(参照 57)。したがって、*in vitro* 遺伝毒性は陰性と判断される。

表 25 TCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者
		代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物				
プロファージ誘発試験	<i>Escherichia coli</i> WP2s	—	—	DeMarini et al. 1994 (参照 61)
DNA 損傷試験 (SOS 試験)	<i>Escherichia coli</i> PQ37	—	—	Giller et al. 1997 (参照 54)
DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H17 rec <sup>+</sup> and M45 rec <sup>-</sup>	No data	—	Shirasu et al. 1976 (参照 62)
復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> , B/r try WP2	No data	—	Shirasu et al. 1976 (参照 62)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA98、 TA1537、TA1538、 TA98	—	—	Waskell 1978 (参照 63)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100、 TA1535	—	—	Nestmann et al. 1980 (参照 64)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100	No data	—	Rapson et al. 1980 (参照 58)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA98	—	—	Moriya et al. 1983 (参照 65)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100	—	—	DeMarini et al. 1994 (参照 61)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA100	+	+	Giller et al. 1997 (参照 54)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i>	—	—	Kargalioglu 2002

	TA100、RSJ100、TA98			(参照 59)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA104	—	—	Nelson 2001 (参照 60)
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538	—	—	Shirasu et al. 1976 (参照 62)
真核生物				
DNA 鎮切斷試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球	No data	— — —	Chang et al. 1992 (参照 66)
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	CHO 細胞	No data	—	Plewa et al. 2002 (参照 57)
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y/TK <sup>+/−</sup> 細胞	±	—	Harrington-Brock et al. 1998 (参照 55)
染色体異常試験	培養ヒト末梢リンパ 球	—	—	Mackay et al. 1995 (参照 56)

+ : 陽性    - : 陰性    ± : 弱陽性

### b. *in vivo* 試験

マウス及びラット肝における DNA 鎮切斷試験では相反する結果が報告されている (参照 66、67、68)。1987 年インドで実施されたマウス骨髄細胞を用いた小核試験 (腹腔内投与) 及び染色体異常試験 (腹腔内投与及び経口投与) のいずれにおいても陽性と報告されている (参照 69)。一方、1995 年の Mackay らのマウス骨髄細胞を用いた小核試験報告では、半致死量に近い用量まで腹腔内投与したが結果は陰性であった (参照 56)。したがって、TCA の小核誘発活性については疑わしく、現時点では遺伝毒性をもつ可能性は低いと考えられる。

表 26 TCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
DNA 鎮切断試験（経口）	マウス肝臓 ラット肝臓	+	Nelson & Bull 1988 Nelson et al. 1989 (参照 67,68)
DNA 鎮切断試験（経口）	マウス肝臓、胃、十二指腸上皮細胞 ラット肝臓	-	Chang et al. 1991 (参照 66)
小核試験（腹腔内）	マウス（雌雄）骨髄細胞 300～1300 mg/kg	-	Mackay et al. 1995 (参照 56)
小核試験（腹腔内）	マウス骨髄細胞 125～500 mg/kg	+	Bhunya & Behera 1987 (参照 69)
染色体異常試験（腹腔内、経口）		+	Bhunya & Behera 1987 (参照 69)

+ : 陽性 - : 陰性

### （3）ヒトへの影響

TCA の 16.9%～50% 溶液は、長年にわたり皮膚のピーリング（剥離）治療剤として臨床使用されており、軽度の紅斑と浮腫が数日間続いた後に壞死した皮膚が剥落する。病理組織学的には、TCA による皮膚障害として、表皮の喪失、初期の炎症反応及びコラーゲン変性が特徴的である（参照 70、71）。TCA を生殖器いぼの塗布治療に用いた 2 例で、膣前庭部に顕著な紅斑と圧痛が 2～15 週間続いたと報告されている（参照 72）。

## 2. 国際機関等の評価（表 27）

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

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

TCA は、ヒトでの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物では発がん性の証拠が限られている（参照 7）。

### （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 73）、第 4 版（参照 4）及び第 3 版根拠文書（参照 3）

TCA はマウスの肝臓に腫瘍を誘発することが示されている。*in vitro* 変異原性試験及び染色体異常試験では陰性・陽性の混在する結果を示し、*in vivo* の試験では染色体異常を誘起することが報告されている。IARC（参照 7）は、TCA をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。証拠の重み付け

から、TCA は、遺伝毒性発がん物質ではないと判断される。

ラットにおける TCA 塩 (trichloroacetate) の 2 年間飲水投与試験（参照 34）での体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加及び肝臓の病理組織学的変化を指標にした NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 1,000（個体差及び種差：100、多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないこと並びにその全病理組織学的データがないこと：10）を適用して、TDI を 32.5 μg/kg と算出した。

#### [参考]

TDI を 32.5 μg/kg 体重/日とし、ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定し、飲料水の寄与率を 20% とすると、TCA のガイドライン値は 200 μg/L（端数処理値）となる。

#### (4) 米国環境保護庁 (US EPA)

##### Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 6)

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参考用量（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、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。

##### ① 慢性経口 RfD

臨界影響	用量	不確実係数 (UF)	参考用量 (RfD)
肝細胞壊死	BMDL <sub>10</sub> : 18	1,000	0.02
雄 B6C3F <sub>1</sub> マウス 60 週間 飲水投与 (参照 33)	mg/kg 体重/日	(種差 10 × 個体 差 10 × データベ ース不足 10)	mg/kg 体重/ 日

##### ② 発がん性

EPA／IRIS (参照 6) の 1996 年の評価では、TCA についてのヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみがあること、ラットでの発がん性が認められないこと、遺伝毒性試験の結果に一貫性がなく、TCA に点突然変異誘発性がないとみられることがから、TCA はグループ C (ヒトに対して発がん性をもつかもしれない物質 (possible human carcinogen) ) に分類されたが、EPA／IRIS は 2011 年に TCA の再評価を行い、TCA による過剰発がんリスクを、DeAngelo ら (参照 33) による雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスの 104 週間飲水投与試験における肝臓腺腫及び肝細胞癌の発生頻度データに基づき、ベンチマークドース法の多段階モデルを用いて算出した。その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク (経口 SF、高い方の 95% 信頼限界で表す) は 0.067 (端数処理

0.07) となった。

この値に基づき、成人体重を 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水ユニットリスク（当該物質を 1 L 当たり 1 µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 $2 \times 10^{-6}$  となる。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになる。

- ・経口傾斜係数： 0.067/ (mg/kg 体重/日) (端数処理 0.07/ (mg/kg 体重/日))
- ・飲料水ユニットリスク：  $2 \times 10^{-6} \mu\text{g/L}$

特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度 (95% 上限値)

リスクレベル	濃度
$10^{-4}$ (1/10,000)	50 µg/L
$10^{-5}$ (1/100,000)	5.0 µg/L
$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.5 µg/L

また、EPA (参照 5) では、F344 ラットにおける 2 年間飲水投与試験 (参照 34) での肝臓の病理組織学的变化についての NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 1,000 (種差 10×個人差 10×データベース不足 10) を適用して、RfD を 0.0325 mg/kg 体重/日 (端数処理 0.03 mg/kg 体重/日) としている。

## (5) 厚生労働省

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る (参照 1)。

TCA は、マウスで肝腫瘍を引き起こすが、変異原性や染色体異常などの *in vitro* 系の試験では陰性及び陽性の結果が混在して報告されている。IARC (1995) ではグループ 3 (ヒトに対する発がんについて分類できない) に分類されている。また、平成 4 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会の評価では、Bull ら (1990) をもとに発がん性のおそれを考慮して 0.3 mg/L 以下の基準値を設定しているが、発がん性を示す知見はラットでは認められず(参照 34)、マウスで行われた実験でしか得られていないことから、TDI 法による評価値の設定が適当であると考えられた。

雄の F344 ラット群に飲水中 0、0.05、0.5、5.0 g/L (0、3.6、32.5、364 mg/kg /day) の TCA を 2 年間投与した結果、364 mg/kg/day で、体重増加<sup>3</sup>、肝臓重量 (相対値ではなく絶対値) の減少、血清アラニンアミノ基転移酵素活性の増加、シアノ化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重症化がみられた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化はなかった。放射標識されたチミジンの取り込み量として測定された肝細胞増殖の証拠はなかった。32.5 mg/kg/day で、血清アスパラ

<sup>3</sup> De Angelo et al., 1997 (参照 34) には、「decrease in body weight」と記載されている。

ギン酸アミノ基転移酵素活性が有意に増加したが、化合物投与による有害影響ではないと判断された。非腫瘍性影響に基づいて、この研究の NOAEL は 32.5 mg/kg/day であった（参照 34）。

TDI は、NOAEL : 32.5mg/kg/day を基に、総合不確実係数 : 1,000（種差及び個体差の不確実係数 : 100 と、発がん性の可能性について : 10）を適用して 32.5 μg/kg/day と算定された。

消毒副生成物であることより、飲料水に対する TDI の寄与率として 20%を適用し、50kg の体重のヒトが 1 日 2L の飲料水を摂取すると仮定すると、TCA の評価値は 0.2 mg/L (≈162.5 μg/L) と求められる。

表 27-1 WHO 等による TCA 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 34) における体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加、肝臓の病理組織学的所見	32.5	—	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないこと並びにその全病理組織学的データ不足)
EPA (2011)	マウス 60 週間飲水投与試験 (参照 33) における肝細胞壊死	BMDL <sub>10</sub> : 18	—	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(データベース不足)
水道水 (2003)	ラットの 104 週間飲水投与試験 (参照 34) における体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加、肝臓の病理組織学的所見	32.5	—	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(発がんの可能性)

表 27-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 (μg/L)
EPA/IRIS (2011) マウスの飲水投与 (参照 33) における雄の肝細胞癌及び腺腫	$10^{-4}$ (1/10,000)	50
	$10^{-5}$ (1/100,000)	5.0
	$10^{-6}$ (1/1,000,000)	0.5

### 3. 曝露状況

平成 21 年度水道統計における TCA の水道水の検出状況（表 28）から、各観測地点における最高値別にみると、原水において、10%超過～20%以下の箇所が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下（286/288）であった。また、浄水においては、同様に 30%超過～40%以下の箇所が 1 箇所みられたが、ほとんどが 10%以下（5,704/5,804 地点）であった。

表 28 水道水での検出状況（参照 74）

淨 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% 超過	30% 超過	40% 超過	50% 超過	60% 超過	70% 超過	80% 超過	90% 超過	100% 超過	
			～ 0.020 (mg/L)	～ 0.040 (mg/L)	～ 0.060 (mg/L)	～ 0.080 (mg/L)	～ 0.100 (mg/L)	～ 0.120 (mg/L)	～ 0.140 (mg/L)	～ 0.160 (mg/L)	～ 0.180 (mg/L)	～ 0.200 (mg/L)	0.201 (mg/L) ～	
原 水	全体	288	286	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	74	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム湖沼	16	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	59	59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	139	137	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
淨 水	全体	5,804	5,704	91	8	1	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	1,051	993	54	3	1	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム湖沼	281	260	17	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	3,101	3,088	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	1,361	1,353	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

（平成 21 年度調査結果）

### III. 食品健康影響評価

TCA のヒトへの影響においては、慢性的に経口曝露された時の毒性や発がん性に関する知見は報告されていない。

実験動物への影響においては、亜急性及び慢性曝露における主たる標的臓器は肝臓で、ペルオキシソーム増殖に加え、肝細胞壊死等も認められている。生殖毒性試験は実施されていないが、母動物に影響がみられる用量で発生毒性がみられている。また、発がん性に関しては、B6C3F<sub>1</sub> マウスにおける複数の飲水投与試験で、肝腫瘍の増加が認められている。さらに、2008 年にはマウスの 104 週間飲水投与試験で用量依存性のある肝発がん性を示す結果が報告された。この試験では、肝臓において、ペルオキシソーム増殖の他に、小葉中心性の肝細胞変性や肝細胞壊死も認めている。一方、

ラットにおける 104 週間飲水投与試験では、肝腫瘍の増加は認められていない。IARC は、2004 年のモノグラフにおいてヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみであり、ラットでの発がん性が認められないことから、TCA をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。ラットでは発がんが認められていないが、マウスにおける発がんのメカニズムには、肝細胞の変性や壊死など、PPAR  $\alpha$  アゴニスト活性以外の影響の関与も示唆されることから、ヒトでの発がん性の可能性については否定できない。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験は陰性と判断された。また、*in vivo* 試験では小核試験で陰性・陽性の相反する結果が報告されているが、1995 年の試験結果（陰性）のほうがより信頼性が高いと考えられた。*in vitro* 試験において DNA との明らかな反応性が検出されていないことを考え合わせると、TCA が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、TCA のリスク評価においては、非発がん毒性に関する TDI と発がん性に関する TDI を算出することが適当であると判断された。

非発がん毒性に関しては、各種の反復投与毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラットにおける 10 週間飲水投与試験でみられた体重の減少、血清脂質及び炭水化物の代謝マーカーの変化及び腎グルタチオン値の減少であり、LOAEL が 3.8 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は単一用量の試験であり用量反応関係が不明であること、組織病理学的変化の具体的なデータの記載がないことから、TDI の設定の根拠とするには適当ではないと判断した。一方、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝変異細胞巣の発生頻度の上昇から、LOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。肝変異細胞巣は前がん病変と考えられているが、104 週の時点で 6 mg/kg 体重/日の用量で肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇が認められていないため、増加した肝変異細胞巣は発がんに至らない非発がん影響と判断された。一方、TCA による発がん影響には、PPAR  $\alpha$  アゴニストとして以外の発がんメカニズムの関与の可能性があると考えられた。このマウス 104 週間飲水投与試験の LOAEL に基づいて、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、PPAR  $\alpha$  アゴニストとしての影響以外の可能性及び LOAEL の使用について 10）を適用して、TCA の非発がん毒性に関する TDI を 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

発がん性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇であり、LOAEL が 58 mg/kg 体重/日、NOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に基づいて、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用して、TCA の発がんに関する TDI を 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

以上、TCA の非発がん毒性を指標とした場合の TDI、発がん性を指標とした場合の TDI がいずれも 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出されたことから、TCA の TDI を 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定した。

●非発がん毒性を指標とした場合のTDI

TDI 6 µg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	104 週間
(投与方法)	飲水投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝変異細胞巣
(LOAEL)	6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差 10、個体差 10、PPAR $\alpha$ アゴニストとしての影響以外の可能性及び LOAEL の使用 10)

●発がん性を指標とした場合のTDI

TDI 6 µg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	104 週間
(投与方法)	飲水投与
(NOAEL 設定根拠所見)	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇
(NOAEL)	6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10)

[参考]

TCA の水質基準値である濃度 0.2 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 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、8 µg/kg 体重/日と考えられる。

表 29 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> 雄 8 及び ラット F344 雄 6	10 日間 強制経口 投与	肝相対重量の増加、シアン化 物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇 (500)		500[W]	
亜b	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5	11 日間 強制経口 投与 (溶 媒: コー ンオイル)	雌雄: 肝重量增加(100)、肝細胞増殖(雄(100-)、雌(250-))		100[E]	
亜c	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 6	14 日間 飲水投与	肝重量增加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(250-)		250[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜d	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 12	14 日間 飲水投与	統計学的に有意な肝重量増加(250)	75[W]		用量は飲水量既定値から算出(E)
亜e	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 6	3 又は 10 週間飲水 投与	肝重量增加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(125-)	25[W,E]	125[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜f	ラット SD 雄 6	10、20、 30 日間 飲水投与	体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査での変化なし(312)	312[W]		
亜g	ラット SD 雌 6	52 日間 経口投与	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値増加、血小板数の減少(100)		100	

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h	ラット Wistar 雄 5~6	10 週間 飲水投与	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化 (コハク酸デヒドログナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下) 及び腎グルタチオン値の減少(3.8)		3.8[W,E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜i	ラット SD 雄 10	90 日間 飲水投与	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシゾーム $\beta$ 酸化活性の上昇(355)	36.5[W]		
慢a	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 11~35 雌 10	37 週又は 52 週 飲水投与	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝腫瘍発生頻度の増加 (有意ではない)(37 週 309、52 週雄 164)			
慢b	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 20	52 週間 飲水投与	肝腫瘍の発生頻度の上昇 (0.5 g/L)			
慢c	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 93、46、38 の群	51 又は 82 週間 飲水投与	肝臓の相対重量増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌の有意な上昇(262-)	78[W,E]	262[E]	
慢d	マウス B6C3F <sub>1</sub> 60 週： 雄 60 94 週： 雄 50、雌 55	60 週又は 94 週間 飲水投与	肝腫瘍の発生頻度の上昇(60 週 71、94 週雄 583)			

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e	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄50、58、 72の群	60週間 飲水投与	肝変異細胞巣発生頻度の上昇、肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇(602)、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝パルミトイルCoA 酸化酵素活性の増加、精細管の変性(68-)、肝臓の小葉中心性細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇(8-)	6[A]	6	
		104週間 飲水投与	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝パルミトイルCoA 酸化酵素活性の増加、非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度の上昇(58-)、肝変異細胞巣発生頻度の上昇(6-)			
慢f	ラット F344 雄 50	104週間 飲水投与	体重の減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアン耐性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇(364)	32.5[A,E]	364[E]	用量は著者計算(E)
生a	ラット Long-Evans	妊娠 6～15日強 制経口投与	親動物：脾臓及び腎臓重量増加 児動物：体重及び体長の減少、軟組織(主に心血管系(心室中隔欠損症、左胸心) ) の奇形発生頻度の増加(330-)		330[A,W,E]	IRIS(1994) RfD の主試験、親動物毒性と発生毒性の LOAEL は同じ(E)

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b	ラット SD 雌 19	妊娠 6～15 日 強制経口投与	親動物：体重の増加抑制(300) 児動物：体重減少(300)		300[E]	親動物毒性と発生毒性のLOAELは同じ(E)
生c	ラット Charles Foster 雌 25	妊娠 6～15 日 強制経口投与	脳皮質組織内の赤血球溢出、神經網の空胞変性、複数の空洞形成(1,400-)、脳重量減少(1,200-)、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神經細胞のアポトーシスの増加(1,000-)		1,000	
生d	ラット SD 雌	妊娠 1～22 日 飲水投与	親動物：体重增加抑制 児動物：吸收胚及び心臓の軟組織奇形の増加(291)		290[W] 291[E]	用量は著者算出、標準発生毒性エンドポイントが評価されていない(E)

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[W]：WHO、[E]：EPA、[F]：EPA/IRIS、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

BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
DCA	ジクロロ酢酸
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
IL	インターロイキン
IRIS	統合リスク情報システム
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
PPAR $\alpha$	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\alpha$
RfD	参考用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
TCA	トリクロロ酢酸
Th1	ヘルパーT 細胞 I型
TDI	耐容一日摂取量

## <参照>

- 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:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000
- 3 WHO:World Health Organization. Trichloroacetic acid in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/120. 2004
- 4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition incorporating the first and second addenda. Vol.1, 2008
- 5 US EPA (Environmental Protection Agency). Drinking Water Addendum to the Criteria Document for Trichloroacetic Acid. U.S. Environmental Protection Agency Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division Washington, DC 20460 [www.epa.gov/safewater/](http://www.epa.gov/safewater/), EPA Document Number: 822-R-05-010 Date: November, 2005
- 6 US EPA (Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Trichloroacetic acid (CASRN 76-03-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 09/30/2011, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 09/30/2011.Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0655.htm> 2011
- 7 IARC International Agency for Research on Cancer: Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon, 2004; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 84).
- 8 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ: Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1999;158(2): 103-114.
- 9 Kim H and Weisel CP: Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 1998;8(4):555-575.
- 10 Yu K O, Barton HA, Mahle DA, Frazier JM: In vivo kinetics of trichloroacetate in male Fisher 344 rats. Toxicological Sciences 2000; 54:302-311.
- 11 Templin MV, Parker JC, Bull RJ: Relative formation of dichloroacetate and trichloroacetate from trichloroethylene in male B6C3F<sub>1</sub> mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1993;123: 1-8.
- 12 Lumpkin MH, JV Bruckner, JL Campbell, CE Dallas, CA White and JW Fisher: Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. Drug Metabol. Dispos 2003;31:1203-1207.

- 13 Larson JL and Bull RJ: Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1992;115: 268-277.
- 14 Bull RJ: Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. *Environmental Health Perspectives* 2000;108 (Suppl 2); 241-259.
- 15 Lash LH, Fisher JW, Lipscomb JC, Parker JC: Metabolism of trichlorethylene. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 177-200.
- 16 Volk W, Friedwald M, Lederer E, Pahler A, Parker J and Dekant W: Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and Nacetyl-s-(trichlorovinyl)-l-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1998;153:20-27.
- 17 Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO: The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. *The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology* 1942;23:78-82.
- 18 Goldsworthy TL and Popp JA: Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1987;88:225-233.
- 19 Dees C and C Travis.: Trichloroacetate stimulation of liver DNA synthesis in male and female mice. *Toxicology Letters* 1994;70:343-355.
- 20 Austin E.W, JR Okita, RT Okita, JL Larson and RJ Bull: Modification of lipoperoxidative effects of dichloroacetate and trichloroacetate is associated with peroxisome proliferation. *Toxicology* 1995;97:59-69.
- 21 Sanchez IM and Bull RJ: Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F<sub>1</sub> mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990;64: 33-46.
- 22 Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Bull RJ: Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicology* 1996;110:103-111.
- 23 Parnell MJ, Koller LD, Exon JH: Assessment of hepatic initiation-promotion properties of trichloroacetic acid. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1988;17:429-436.

- 24 Celik I, Temur A: Determination hematotoxic and hepatotoxic effects of trichloroacetic acid at sublethal dosage in rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(6):1324-1326.
- 25 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: Administration of subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid to male Wistar rats to study the interactive toxicity. *Toxicology Letters* 1995;80:97-104.
- 26 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: A histopathological study of liver and kidney in male Wistar rats treated with subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid. *Experimental Toxicology and Pathology* 1997;49:369-373.
- 27 Mather GG, Exon JH, Koller LD: Subchronic 90-day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology* 1990;64: 71-80.
- 28 Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ: Liver tumor induction in B6C3F<sub>1</sub> mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990;63:341-359.
- 29 Bull RJ, Orner GA, Cheng RS, Stillwell L., Stauber AJ, Sasser LB et al.: Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. *Toxicol. appl. Pharmacol* 2002;182:55-65.
- 30 Bull RJ, Sasser LB, Lei XC: Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicology* 2004;199(2-3):169-183.
- 31 Pereira MA: Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F<sub>1</sub> mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996;31:192-199.
- 32 US EPA (Environmental Protection Agency). *Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid: Implication for risk assessment.* Document No. HERL-0820. Research Triangle Park, NC: Health Effects Research Laboratory, US EPA. 1991
- 33 DeAngelo AB, Daniel FB, Wong DM, George MH: The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male B6C3F<sub>1</sub> mouse. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(16):1056-1068.
- 34 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. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1997;52:425-445.
- 35 Von Tungeln LS, Yi P, Bucci TJ, Samokyszyn VM, Chou MW, Kadlubar FF et al.:

Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F<sub>1</sub> neonatal mouse. *Cancer Lett.* 2002;185(1):13-19.

- 36 Ferreira-Gonzalez A, DeAngelo AB, Nasim S, Garrett CT: Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3F<sub>1</sub> male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Carcinogenesis* 1995;16(3): 495-500.
- 37 Latendresse JR and Pereira MA: Dissimilar characteristics of N-methyl-N-nitrosourea-initiated foci and tumors promoted by dichloroacetic acid or trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F<sub>1</sub> mice. *Toxicologic Pathology* 1997;25(5): 433-440.
- 38 Pereira MA and Phelps JB: Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of Nmethyl-N-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F<sub>1</sub> mice. *Cancer Letters* 1996;102:133-141.
- 39 Tao L, Li K, Kramer PM, Pereria MA: Loss of heterozygosity on chromosome 6 in dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced liver tumors in female B6C3F<sub>1</sub> mice. *Cancer Letters* 1996;108: 257-261.
- 40 Walgren JE, Kurtz DT, McMillan JM: The effect of the trichloroethylene metabolites trichloroacetate and dichloroacetate on peroxisome proliferation and DNA synthesis in cultured human hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2000;16(4):257-273.
- 41 Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL, Howroyd P, Cattley RC, Corton JC: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver. *Toxicology*. 2004;203(1-3):83-98.
- 42 Corton JC: Evaluation of the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) in mouse liver tumor induction by trichloroethylene and metabolites. *Crit Rev Toxicol.* 2008;38(10):857-875.
- 43 Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA: The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in B6C3F<sub>1</sub> mice. *J Biochem Mol Toxicol.* 2001;15(2): 100-106.
- 44 Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA: DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney. *Toxicol Sci.* 2005;87(2):344-352.
- 45 Blossom SJ, NR Pumford and KM Gilbert: Activation and attenuation of apoptosis of CD4+ T cells following in vivo exposure to two common environmental toxicants, trichloroacetaldehyde hydrate and trichloroacetic acid. *J. Autoimmunity* 2004;23:211-220.
- 46 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA: Teratogenic effects of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology* 1989;40:445-451.
- 47 Fisher JW, Channel SR, Eggers JS, Johnson PD, MacMahon KL, Goodyear CD et al.:

- Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? *Int J Toxicol.* 2001;20(5):257-267.
- 48 Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, Eggers JS, Goodyear CD, Macmahon KL et al.: Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? *Int J Toxicol.* 2006;25(4):279-284.
- 49 Singh R: Neuroembryopathic effect of trichloroacetic acid in rats exposed during organogenesis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006;77(1):47-52.
- 50 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32(2):540-545.
- 51 Saillenfait AM, Langonne I and Sabaté JP: Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch. Toxicol.* 1995;70:71-82.
- 52 Hunter III E.S, E.H Rogers, JE. Schmid and A Richard: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 1996;54:57-64.
- 53 Fu L, Johnson EM, Newman LM: Prediction of the developmental toxicity hazard potential of halogenated drinking water disinfection by-products tested by the in vitro hydra assay. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1990;11:213-219.
- 54 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 1997;12(5):321-328.
- 55 Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM: Mutagenicity of three disinfection by-products; diand trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5278Y/TK+/- 3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutation Research.* 1998;413:265-276.
- 56 Mackay JM, Fox V, Griffiths K, Fox DA, Howard CA, Coutts C et al.: Trichloroacetic acid investigation into the mechanism of chromosomal damage in the in vitro human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test. *Carcinogenesis* 1995;16(5): 1127-1133.
- 57 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA and Wagner E.D: Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ. mol. Mutag.* 2002;40:134-142.
- 58 Rapson WH, Nazar MA, Butsky VV: Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1980;24:590-596.
- 59 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA and Plewa MJ: Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. *Teratog. Carcinog. Mutag.* 2002;22:113-128.
- 60 Nelson GM, Swank AE, Brooks L.R, Bailey KC and George SE: Metabolism, microflora effects, and genotoxicity in haloacetic acid-treated cultures of rat cecal microbiota.

Toxicol. Sci. 2001;60:232-241.

- 61 DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML: Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA 100. *Mutagenesis* 1994;9:429-437.
- 61 Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Furuhashi A and Kada T: Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat. Res.* 1976;40:19-30.
- 63 Waskell L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.* 1978;57:141-153.
- 64 Nestmann E.R, Chu I, Kowbel DJ and Matula TI: Short-lived mutagen in *Salmonella* produced by reaction of trichloroacetic acid and dimethyl sulphoxide. *Can. J. Genet. Cytol.* 1980;22:35-40.
- 65 Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K and Shirasu Y: Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 1983;116:185-216.
- 66 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. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1991;20:277-288.
- 67 Nelson MA and Bull RJ: Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. *Toxicology & Applied Pharmacology* 1988;94:45-54.
- 68 Nelson MA, Lansing AJ, Sanchez IM, Bull RJ and Springer DL: Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. *Toxicology* 1989;58:239-248.
- 69 Bhunya SP and Behera BC: Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: Bone marrow chromosome aberration, micronucleus and spermhead abnormality in the mouse. *Mutation Research* 1987;188:215-221.
- 70 Moy LS, Peace S, Moy RL: Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. *Dermatologic Surgery* 1996;22(5):429-432.
- 71 Tse Y, Ostad A, Lee H, Levine VJ, Kamino H: A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels: glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. *Dermatologic Surgery* 1996;22:781-786.
- 72 Nunns D and Mandal D: Tri-chloroacetic acid: a cause of vulvar vetibulitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1996;76:334.
- 73 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition incorporating the first and second addenda. Vol.1, 2008

