

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 3 ジクロロアセトニトリル (案)

. 当該化学物質の概要

厚生労働省 2003 . 水質基準見直しにおける検討概要⁰を基にその概要を整理した。

1 . 物質特定情報⁰

名称 : ジクロロアセトニトリル

CAS No. : 3018-12-0

分子式 : CHCl_2CN

分子量 : 109.95

2 . 物理化学的性状⁰

沸点 () : 112.3

密度 (g/cm^3 (20)) : 1.37

3 . 生成の仕組み⁰

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

4 . 現行規制等⁰

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L) 0.04(P)

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.09 (P) (第 2 版) , 0.02 (P) (第 3 版)

EU (mg/L) : なし

USEPA (mg/L : Maximum Contaminant Level) : なし

. 毒性に関する科学的知見

1 . 体内動態及び代謝

(1) 吸収

ラット (Fischer 344 ラット,雄) 及びマウス (B6C3F1 マウス,雄) を用いて、水に溶かした ^{14}C ラベルのジクロロアセトニトリル(ラット 0.2、2、15 mg/kg 体重、マウス 2、15 mg/kg 体重)を単回強制経口投与したところ、全放射線量のうち糞に認められた放射量は、ラットで 14~20%、マウスで 9.1~13%と少量であったことから、消化管から速やかに吸収され

ることが示唆された (Roby et al., 1986²)。

(2) 分布

ラットにおいて、^[14C]ラベルしたジクロロアセトニトリルの単回投与後 6 日に行った組織学的検査では、同位元素は、血液で最も高く (4.1~7.8%) 続いて、筋肉 (3.9~7.8%)、皮膚 (3.3~6.2%)、肝 (1.8~2.6%) の順であった。マウスにおける ^[14C]ラベルしたジクロロアセトニトリルの単回投与 1 日後に行った組織学的検査では、肝で最も高く (3.5~4.2%)、筋肉と皮膚がほぼ同等に続き (各々 1.6~2.1%)、血液 (0.9~1.2%) であった。両動物とも、組織中の残留量は経口投与量のうちの少量 (ラット 19.3%、マウス 11~20%) であった (Roby et al., 1986²)。

(3) 代謝

雄の Sprague-Dawley ラットを用い、トリカプリリンに溶かしたジクロロアセトニトリル 0.75mmol/kg 体重 (ブトクロ、ジブトクロ、トリクロアセトニトリル) を単回強制経口投与し、その 24 時間後に、尿中のチオシアン酸塩を測定したところ、投与量に対して 9.28% (ブトクロ、ジブトクロ、トリクロアセトニトリル ; 2.25%~12.8%) であった (Pereira et al., 1984³)。これは、ハロゲン化アセトニトリルが、酸化的脱ハロゲンと脱水を経て、二酸化炭素及びシアン化物に代謝され、さらにチオシアン酸塩に代謝されることを示唆している (WHO 2003¹)。この反応の最初のステップは、チトクロム P450 などの混合機能酸素添加酵素 (mixed function oxidase) により触媒され、結果としてハロシアンメタノールを生じる。個々の反応を触媒するアイソザイムの同定はされていない。ハロシアンメタノール類はその後脱水され、ハロホルムアルデヒド類を生成するか、またはシアン化物を失ってホスゲンなどのハロホルムアルデヒド類を生成するとされている (Pereira et al., 1984³、WHO 2003¹)。ハロメチル炭素群が、呼気中と尿中にほぼ均等に排出されるのに対してシアン化炭素群はより容易に尿中に排出され、従って糞中への排出は少ない (WHO 2003¹)。グルタチオン抱合 (グルタチオン転移酵素または非酵素により仲介される) も、ハロゲン化アセトニトリルの代謝に役割を果たしている可能性がある (Lin & Guion, 1989⁴)。

(4) 排泄

ラット及びマウスを用いて、^[1-14C]または ^[2-14C]ラベルしたジクロロアセトニトリルの

単回強制経口投与を行っている。[1-¹⁴C]ラベルした試験においては、全放射線量のうち、その多くが尿中で検出され(ラット 42～45%、マウス 64～70%)、少量が糞(ラット 14～20%、マウス 9.1～13%)と呼気(ラット 3～8%、マウス 5.3～5.6%)で検出された。一方、[2-¹⁴C]ラベルした試験においては、その多くが尿中と呼気で多く検出され(ラット;尿中 35～40%、呼気 33～34%、マウス;尿中 42～43%、呼気 31～37%)、少量が糞(ラット 10～13%、マウス 7.5～11%)で検出された(Roby et al., 1986²)。

2. ヒトへの影響

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

3. 実験動物等での影響

(1) 急性毒性試験

ハロゲン化アセトニトリル(ジクロロアセトニトリル)の急性経口毒性の LD₅₀ は、ラットの雄で 339mg/kg、雌で 330mg/kg、マウスの雄で 270mg/kg、雌で 279mg/kg であった(Hayes et al. 1986⁸)。また、WHO では、げっ歯類における LD₅₀ 値を 270～339mg/kg と報告している(WHO 2003¹)。

(2) 短期毒性試験

1) ラット(経口投与、14日間)

CD(SD)ラット(雌雄各群 10 匹)におけるジクロロアセトニトリル(0、12、23、45、90 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の 14 日間強制経口投与試験を行った。体重増加量の減少が、雄については高用量 3 群(23 mg/kg 体重/日以上)で観察されたのに対して、雌では最高用量群のみで認められた。血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT=ALT)濃度の有意な増加が、雌の最高用量群でみられ、アルカリホスファターゼ(ALP)濃度の有意な増加が、雄の最高用量(90 mg/kg 体重/日)群及び雌の高用量 2 群(45 mg/kg 体重/日以上)でみられた。相対肝重量は雄のすべての被験物質投与群において有意に増加しており、対照群と比較して、12、23、45、90 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 13%、26%、42%、45%増加した。雌ラットの肝重量は、相対及び絶対重量ともに、対照群と比較して 23 mg/kg 体重/日群以上で統計的に有意に高く、相対肝重量は 23、45、

90 mg/kg 体重/日群で対照群よりもそれぞれ 36%、40%、31%増加した。血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定においては、その他に被検物質に関係する一貫性のある影響は認められなかった。Hayes は、この試験の NOAEL は、45 mg/kg 体重/日としている (Hayes et al., 1986⁸)。

WHO は、この試験の LOAEL は、雄の相対肝重量増加が認められた用量に基づき 12 mg/kg 体重/日と判断した (WHO 2003¹)。

2) ラット (経口投与、90 日間)

CD (SD) ラット (雌雄各群 20 匹) におけるジクロロアセトニトリル (0、8、33、65 mg/kg 体重/日) の 90 日間強制経口投与試験を行った。最高用量群で被検物質に関連した死亡 (雄の 50% 及び雌の 25%) がみられた。最高用量群 (65 mg/kg 体重/日) の雄及び雌、33 mg/kg 体重/日群の雄において、ALP が有意に上昇したが、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査の測定値のいずれにも、被検物質による一貫した影響は認められなかった。有意な体重増加抑制が認められ、65 mg/kg 体重/日群の雄及び雌では対照群に対して 53%、73%、33 mg/kg 体重/日以上群の雄では対照群に対して 81%であった。相対肝重量は、33 mg/kg 体重/日群 (60% の増加) 以上の雄及び 8 mg/kg 体重/日群 (17% の増加) 以上の雌において有意に増加した。8 mg/kg 体重/日群の雄においても相対肝重量の増加 (12% 以下) が認められたが、この増加は統計的に有意ではなかった。Hayes は、この試験の NOAEL は、8 mg/kg 体重/日としている (Hayes et al., 1986⁸)。

WHO は、この試験における LOAEL は、相対肝臓重量の増加が認められた最低用量に基づき 8 mg/kg 体重/日であると判断した (WHO 2003¹)。

(3) 生殖・発生毒性試験

1) ラット (経口投与、妊娠 6～18 日)

Long-Evans ラットにおけるジクロロアセトニトリル (0、5、15、25、45 mg/kg 体重/日、溶媒：トリカプリリン) の妊娠 6～18 日目の強制経口投与試験を行った。最高用量 (45 mg/kg 体重/日) 群の母動物 2 匹が死亡した。最高用量群において母動物の体重増加量が有意に減少し、肝重量の有意な増加が 25 mg/kg 体重/日群で認められたが、最高用量群 (45 mg/kg 体重/日) では認められなかった。45 mg/kg 体重/日群においては、生存同腹児数が減少し、胎児の体重と体長も減少した。25 mg/kg 体重/日以上群では、着

床後胚損失（統計的に有意）及び吸収胚が増加し、心血管、消化管、及び泌尿生殖器系等の軟組織における奇形発生率の増加が認められた。低用量群での影響は全く認められなかった。Smith は、この試験の妊娠ラットにおける NOAEL は、統計的な分析から 15mg/kg 体重/日としている（Smith et al., 1989⁹）。

WHO は、肝重量増加に基づき NOAEL を 15 mg/kg 体重/日としている。また、発生毒性の観点からの NOAEL も、胎児体重・体長の減少、軟組織奇形の増加に基づき 15 mg/kg 体重/日と判断した（WHO 2003¹）。

2）マウス（経口投与、5日間）

B6C3F1 マウス（各群 10 匹）におけるジクロロアセトニトリル（0、12.5、25、50 mg/kg 体重/日）の 5 日間強制経口投与試験を行った。雄の精子頭部形態には被験物質投与による影響は認められなかった（Meier et al., 1985¹³）。

（4）遺伝毒性試験

in vitro試験

1）復帰突然変異試験

Ames 試験

ジクロロアセトニトリル（0～12.4 μmol/プレート）濃度範囲内でネズミチフス菌 T A 1535, T A 1537, T A 1538, T A 98, T A 100 の 5 株を用いた復帰突然変異試験を行った結果、T A 1537 と T A 1538 は陰性であったが、T A 1535、T A 100、T A 98 でラットホモジネート分画（S 9mix）添加がなくても、投与量 0 に対してそれぞれ約 4 0 倍、6 倍、2 . 5 倍の復帰突然変異が誘発された。このことから、Bull らは、ジクロロアセトニトリルは、（サルモネラ菌における）直接作用変異原性物質であると報告している（Bull et al., 1985¹⁴）。

Ames 試験

ジクロロアセトニトリルは、ネズミチフス菌 T A 100 の株を用いた Ames 試験は代謝活性化の有無に関わらず、陽性であった（Le Curieux et al., 1995¹⁵）。

2）染色体異常

ラット CHO 細胞

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

3) DNA 損傷

酵母

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

大腸菌

DNA 損傷を評価する大腸菌を使った SOS 修復試験では、ジクロロアセトニトリルは、代謝活性化ありで陽性、なしで陰性であった (Le Curieux et al., 1995¹⁵)。

人細胞

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

in vivo 試験

1) 小核試験 (染色体異常)

マウス

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

2) DNA 損傷 (DNA 付加体形成)

ラット

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

3) その他の試験

イモリの幼生の赤血球

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

昆虫の染色体異常

ジクロロアセトニトリルを吸入暴露した雌のキイロショウジョウバエ

Drosophila melanogaster の児の染色体に異数性が認められた (Osgood & Sterling, 1991¹⁶)。

表1. ジクロロアセトニトリル *In Vitro* 遺伝毒性 (IARC 1999²⁴)

試験系	指標	代謝活性化		著者
		有	無	
大腸菌 PQ37	SOS Chromotest	(+)	-	Le Curieux et al. 1995
ネズミチフス菌	復帰突然変異	+	+	Bull et al.1985、 Le Curieux et al. 1995、
		No data	+	Simmon et al. 1977
		-	-	Bull et al.1985
酵母	有糸分裂組換え	No data	-	Simmon et al. 1977
キイロショウジョウバエ	伴性劣性致死突然変異		+	Valencia et al. 1985
チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 細胞	姉妹染色体分体交換	+	(+)	Bull et al.1985
ヒトリンパ芽球細胞	DNA 鎖切断	No data	(+)	Daniel et al. 1986

- : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱い陽性。

表2. ジクロロアセトニトリル *In Vivo* 遺伝毒性 (IARC 1999²⁴)

試験系	指標	結果	著者
キイロショウジョウバエ	染色体組換え	+	Le Curieux et al.1995
CD-1 マウス骨髄細胞	小核試験	-	Bull et al.1985
B6C3F ₁ マウス	精子形態	-	Meier et al.1985

- : 陰性、 + : 陽性

(5) 発がん性試験

ジクロロアセトニトリルは、いずれの暴露経路においても、2 年間の発がん性試験は実施されていない。他の代替となる吸入による発がん性試験の実施についても報告がなかった。しかし、ハザード同定の助けとなるいくつかの短期試験が実施されている (WHO 2003¹)。

1) マウス (経口投与、8 週間)

A/J マウス (雌、各群 40 匹) におけるジクロロアセトニトリル (1 回当たり 10 mg/kg 体重) の週 3 回の 8 週間経口投与試験が行われた (週 7 日換算すると 4.3 mg/kg 体重/日に相当)。肺腫瘍 (腺腫) の発生率について、ジクロロアセトニトリル投与群での腫瘍発生の増加はわずかであり、有意でなかった。Bull & Robinson は、この系統のマウスにおける肺腫瘍の背景データでの発生率の変動が相対的に大きく、投与用量が最大耐量 [MTD] よりもかなり低いため、結果は慎重に解釈されるべきであると述べている (Bull & Robinson, 1985²¹)。

2) マウス (経皮投与、イニシエーション作用)

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

3) マウス (経皮投与、24 週間)

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

4) マウス (経口投与・経皮投与、イニシエーション作用)

経口投与されたジクロロアセトニトリルが、皮膚の腫瘍イニシエーターとして作用する能力を評価するためにデザインされた試験において、雌の SENCAR マウスに、ジクロロアセトニトリルを週 6 回、2 週間、合計 50 mg/kg 体重、経口投与した。この試験の腫瘍プロモーション期には、TPA を、2)、3) において説明した皮膚の腫瘍イニシエーション試験と同じプロトコールに従って経皮投与した。その結果、皮膚の腫瘍発生率の有意な

増加又は、腫瘍が発生するまでの時間の有意な減少は認められなかった (Bull et al., 1985¹⁴)。

5) ラット (イニシエーション作用)

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

. 国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

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

2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし

3. WHO 飲料水質ガイドライン

(1) 第2版 (1996²⁵)

ラットの妊娠 6~18 日目にジクロロアセトニトリルを暴露させたときにおける胎児の減少、胎児の体重と大きさの減少、心臓血管・消化・泌尿生殖器の異形に基づき NOAEL 15mg/kg 体重/日とし、これに不確実係数 1000 (種差・固体差; 各々 10、NOAEL 以上の用量における影響が重症であることに對し: 10) を用い、TDI として、15 μ g/kg 体重/日が計算された。この NOAEL は、ラットの 90 日間試験における体重に対する影響と一致している。

〔参考〕TDI における飲料水の寄与率を 20% としたとき、暫定ガイドライン値は、90 μ g/L となる。このガイドライン値は、データベースに限界があるため (長期毒性与発がん性試験の不足) 暫定として設定されている。

(2) 第3版 (2003¹)

WHO 飲料水水質ガイドライン (第2版) (1996 年) では、ジクロロアセトニトリルをト

リカプリリンに溶解した強制経口投与による発生毒性試験の結果に基づき (Smith et al, 1989²⁷) TDI を 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (WHO 1996²⁵) と設定した。しかし、米国 EPA (2002a²⁸) はこの試験を、トリカプリリンがハロゲン化アセトニトリルの発生毒性及び催奇形性の影響を増強し、投与された母動物の胎児の奇形の範囲を変化させることを最近の実験結果が示している (Christ et al, 1996²⁹) という理由で信頼できないと評価した。WHO 飲料水ガイドライン (第3版) では、同第2版の TDI 設定の基となっている発生毒性試験は、飲料水中のジクロロアセトニトリルの毒性を正確に反映していないと判断し、90 日間の試験による雌雄ラットの相対肝重量増加の LOAEL: 8 mg/kg 体重 (Hayes et al, 1986⁸) に基づいて算出した TDI 値 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重が提案されている (US EPA, 2002a²⁸)。複合不確実係数は、3000 が用いられた。すなわち、個体差及び種差についてそれぞれ係数 10、試験期間が短いことによる係数 3、LOAEL を使用したことによる係数 3、及びデータベース不足による係数 10 が考慮されたが、不確実係数がオーバーラップしているため、3 つの係数 10 と 2 つの係数を合わせた 3 (実際は 10 の平方根) をその積として 3000 が採用されている。

〔参考〕(WHO 2003 における記載):

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

4. 米国環境保護庁 (US EPA)

(1) Integrated Risk Information System (IRIS)

項目なし

(2) 発がん性

米国 EPA は、ジクロロアセトニトリルは、グループ D として分類するのが適当であり、すなわち、1986 年の EPA ガイドラインに従った発がんリスク評価では「ヒト発がん性物質としては分類できない」と結論している (EPA 2002a²⁸)。1999 年の EPA ガイドラインのドラフトでは、ハロアセトニトリルについてのデータは、ヒトの発がんの可能性を評価するには不十分であると記述するのが最適であるとしている (EPA 2002a²⁸)。

5. 我が国における水質基準の検討の際の評価

1996 年のジクロロアセトニトリルの TDI : 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 (WHO1996,2000) は、トリカ

プリリン溶媒を用いた強制経口投与による発生毒性試験 (Smith et al, 1989) に基づいていたが、米国 EPA (2002a) は、トリカプリリンはハロゲン化アセトニトリルの催奇性を増強し、さらに胎児奇形のスペクトルを変化させることがより最近の研究結果によって示された (Christ et al, 1996) ことから、Smith らの研究は信頼性が低いと判断した。

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

ラットの 90 日間試験 (Hayes et al, 1986) での相対肝臓重量の増加に基づく NOAEL: 8mg/kg 体重/日に対して、総合 UF として 1000 (固体差・種差各々: 10、短期試験による因子: 10) を適用して、TDI は 8µg/kg 体重/日とされた。

消毒副生成物であることより、TDI への飲料水の寄与率を 20% とし、体重 50kg の人が 1 日 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.04mg/L と計算される。発生毒性や発がん性に関するデータベースが限られているので、この評価値は暫定的である。

表1 WHO等によるジクロロアセトニトリルのリスク評価

根拠		NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数 (µg/kg 体重/日)	TDI
WHO/DWGL					
第2版	ラットの妊娠期間の経口投与試験 (Smith et al, 1989 ⁹) における胎児への影響	15		1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験および LOAEL 採用に対して)	15
第3版	ラット(雌雄)の90日間の経口投与試験 (Hayes et al, 1986 ⁸) による相対肝臓重量の増加		8	3000 10(種差) × 10(個体差) × 3(短期試験) × 3(LOAEL 採用に) × 10(データ不足)を考慮し、最終的に 3000	2.7
水道水	ラット(雄)の90日間の経口投与試験 (Hayes et	8		1000	8

al, 1986 ⁸) による体重減少と血清アルカリフォスファターゼの増加	10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験であることに對して)
---	--------------------------------------

．食品健康影響評価

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

評価に供した毒性試験は、ヒトへの健康影響はなく、実験動物試験として、急性毒性試験(ラット、マウス)、短期毒性試験(ラット)、生殖・発生毒性試験(ラット、マウス)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット、マウス)等である。各試験における無毒性量(または最小毒性量)を表2に示した。

1．有害性の確認

- (1) 急性毒性に関して、げっ歯類における経口 LD₅₀ は、ラットの雄で 339mg/kg、雌で 330mg/kg、マウスの雄で 270mg/kg、雌で 279mg/kg であった。
- (2) 短期毒性に関して、現時点で入手可能な知見から、ラットの最小毒性量(LOAEL)は、90 日間の強制経口投与で得られた相対肝重量の増加をエンドポイントとして、8 mg/kg 体重/日と判断できる。
- (3) 生殖・発生毒性に関して、現時点で入手可能な知見から、ラットの無毒性量(NOAE)は、妊娠 6～18 日目の投与で得られた着床後胚損失、吸収胚の増加、心血管、泌尿生殖器系等の軟組織における奇形の増加等をエンドポイントとして、15mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの無毒性量(NOAE)は、5 日間の強制経口投与で、精子頭部形態に影響がみられなかった 50mg/kg 体重/日と判断できる。
- (4) 遺伝毒性に関して、現時点で入手可能な知見から、ジクロロアセトニトリルは、*in vitro*の遺伝毒性試験で陽性となる結果が得られているが、*in vivo*での経口投与における哺乳類の遺伝毒性を示す結果が得られていない。
- (5) 発がん性に関して、現時点で入手可能な知見において、長期発がん試験が実施されていないものの、ラット・マウスの経皮試験において、発がん性を有する結果が得られていない。IARC(1994²⁴)においても、「ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)」とされていることから、現時点では、遺伝毒性発がん物質であるとは判断できない。

2. 用量反応評価

WHO第3版では、90日間経口投与試験における相対肝臓重量の有意な増加をも最も鋭敏なエンドポイントとして、LOAELを8mg/kg 体重/日としている。

また、水道水のリスク評価においては、WHOの同様の試験から、体重減少と血清アルカリフォスファターゼの増加を最も鋭敏なエンドポイントとして、これらの影響が雌の最高用量と雄の33mg/kg 体重/日以上で認められたことから、8mg/kg 体重/日をNOAELとしている（著者である Hayes et al, 1986⁸ も8mg/kg 体重/日をNOAELとしている。）。

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

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

表2 各試験における無毒性量（または最小毒性量）

	動物種・ 系統性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備 考
短	ラット CD 雌雄 10	14 日間強制 経口投与	絶対脾臓重量の減少, 相対 精巣重量の減少(雄 90), コ ステロル値の低下(雄 90)	45(A)	90	
			相対肝重量の増加(雄 12-)		12 (W第3版)	
	ラット CD 雌雄 20	90 日間強制 経口投与	死亡率の増加(雌雄 65), ALP 上昇(雄 33, 雌 65), 体 重増加抑制(雄 33, 雌 65)	8(A)	33	Hayes(A) は、 相対肝重量の 増加は 8mg/kg

						体重/日では、統計的に有意でないと判断。 水質基準見直しの際の評価の根拠
			相対肝重量の増加（雌 8-）		8(W 第3版)	WHO 第3版評価の根拠
生	ラット (Long-Evans)	妊娠 6～18 日、強制経口投与	生存同腹児数の減少、胎児の体重と体長の減少(45)、着床後胚損失、吸収胚の増加、心血管、消化管、泌尿生殖器系等の軟組織における奇形の増加（25-）	15(A , W 第2版)	25	WHO 第2版の根拠 トリカブリン
	マウス	5日間強制経口投与	精子頭部形態に有意な有害影響なし。	50		

短：短期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO 無印：WG

3. TDIの設定

< O P >

(1) LOAEL 8mg/kg 体重/日

(根拠) ラットの 90 日間経口投与試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な相対肝重量の増加

(2) 不確実係数として 1000

(種差、個体差、短期試験及び NOAEL に近い LOAEL 使用各々：10)

(3) 以上を適用して、TDI = 8 µg/kg 体重/日

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

. まとめ

物質名：ジクロロアセトニトリル

耐容一日摂取量（暫定値） 8 µg/kg 体重/日

(根拠) ラットの 90 日間経口投与試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な相対肝重量の増加

LOAEL 8mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

< O P >

(1) L O A E L 8mg/kg 体重/日

(根拠) ラットの 90 日間経口投与試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な相対肝重量の増加

(2) 不確実係数として 3 0 0 0

(種差、個体差、短期試験各々 : 1 0、

N O A E L に近い L O A E L 使用 : 3)

(3) 以上を適用して、T D I = 2 . 7 μ g / k g 体重/日

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

. まとめ

物質名 : ジクロロアセトニトリル

耐容一日摂取量 (暫定値) 2 . 7 μ g / k g 体重/日

(根拠) ラットの 90 日間経口投与試験 (Hayes et al, 1986⁸) での有意な相対肝重量の増加

L O A E L 8mg/kg 体重/日

不確実係数 3 0 0 0

参考文献

⁰ 厚生労働省、水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境審議会、水質管理専門委員会

¹ WHO, Halogenated Acetonitriles in Drinking-water, Third edition, 2003. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.

² Roby MR, Carle S, Pereira MA, Carter DE. Excretion and tissue disposition of dichloroacetonitrile in rats and mice. *Environmental health perspectives*, 1986, 69:215-220.

³ Pereira MA, Luan-Ho CL, Mattox JK. Haloacetonitrile excretion as thiocyanate and inhibition of dimethylnitrosamine demethylase: a proposed metabolic scheme. *Journal of toxicology and environmental health*, 1984, 13: 633-641.

⁴ Lin EL, Guion CW. Interaction of haloacetonitriles with glutathione and glutathione-S-transferase. *Biochemical pharmacology*, 1989, 38(4): 685-688.

- ⁶ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ⁷ Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: list VI. *AIHA Journal*, 1962, 23: 95-107.
- ⁸ Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. Toxicology of haloacetonitriles. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 183-202.
- ⁹ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- ¹³ Meier JR, Bull RJ, Stober JA Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7: 201-211.
- ¹⁴ Bull RJ, Meier JR, Robinson M, Ringhand HP, Laurie RD, Stober JA. Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundamental and applied toxicology*, 1985, 5: 1065-1074.
- ¹⁵ LeCurieux F, Giller S, Gauthier L, Erb F, Marzin D. Study of the genotoxic activity of six halogenated acetonitriles, using the Sos chromotest, the Ames-fluctuation test and the Newt micronucleus test. *Mutation research*, 1995, 341(4): 289-302.
- ¹⁶ Osgood C, Sterling D. Dichloroacetonitrile, a by-product of water chlorination, induces aneuploidy in *Drosophila*. *Mutation research*, 1991, 261(2): 85-91.
- ¹⁷ Zimmermann FK, von Borstel RC, von Halle ES, et al. Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutation research*, 1984, 133: 199-244.
- ¹⁸ Daniel FB, Schenck KM, Mattox JK, Lin ELC, Haas DL, Pereira MA. Genotoxic properties of haloacetonitriles: Drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1986, 6: 447-453.
- ¹⁹ Lin ELC, Daniel FB, Herren-Freund SL, Pereira MA. Haloacetonitriles: metabolism, genotoxicity, and tumor-initiating activity. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 67-71.
- ²⁰ Lin ELC, Reddy TV, Daniel FB. Macromolecular adduction by trichloroacetonitrile in the Fischer 344 rat following oral gavage. *Cancer letters*, 1992, 62(1): 1-9.
- ²¹ Bull RJ, Robinson M. Carcinogenic activity of haloacetonitrile and haloacetone derivatives in the mouse skin and lung. In: Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, Katz S, Roberts MH, Jacobs VA, eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, Vol 5. Chelsea, MI: *Lewis Publishers, Inc.*, 1985, pp. 221-227.
- ²² Herren-Freund SL, Pereira MA. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 59-65.
- ²³ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In: *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, 1991, 52: 269-96. Lyon, France.
- ²⁴ IARC (International Agency for Research on Cancer). Halogenated acetonitriles. In:

Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1999, 71: 1325, 1369, 1375, 1533. Lyon, France.

²⁵ World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information*. 1996, Second ed. World Health Organization, Geneva.

²⁶ World Health Organization *Environmental Health Criteria: 216 Disinfectants and Disinfectant By-products*. World Health Organization, Geneva. International Programme on Chemical Safety (IPCS) 2000.

²⁷ Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.

²⁸ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. *Drinking Water Criteria Document for Haloacetonitriles*. 2002a. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460. Final Draft

²⁹ Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 1996, 47(3): 233-47.

³⁰ U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register*, 1986, 51(185): 33992-34003.