

清涼飲料水に係る化学物質の 食品健康影響評価について (ジクロロアセトニトリル(案))

2006年12月

汚染物質専門調査会

化学物質専門調査会

目次

目次	・・・ 1
・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ名簿	・・・ 2
・ 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号43 ジクロロアセトニトリル(案)	
. 当該化学物質の概要	・・・ 3
1. 物質特定情報	・・・ 3
2. 物理化学的性状	・・・ 3
3. 主たる用途	・・・ 3
4. 現行規制等	・・・ 3
. 毒性に関する科学的知見	・・・ 4
1. 体内動態及び代謝	・・・ 4
2. ヒトへの影響	・・・ 5
3. 実験動物等への影響	・・・ 5
. 国際機関等の評価	・・・ 10
1. IARC	・・・ 10
2. JECFA	・・・ 10
3. WHO 飲料水水質ガイドライン	・・・ 11
4. 米国環境保護庁	・・・ 11
5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価	・・・ 12
. 食品健康影響評価	・・・ 12
1. 有害性の評価	・・・ 13
2. 暴露状況	・・・ 15
. まとめ	・・・ 15
表(表1 <i>in vitro</i> 遺伝毒性、表2 <i>in vivo</i> 遺伝毒性、 表3 - 1 WHO 等によるリスク評価、 表4 各試験におけるNOAEL等、 表5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査水(原水・浄水)での検出状況)	・・・ 16
本評価書で使用した略号一覧	・・・ 18
参考文献	・・・ 19
・ 概要版 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 ジクロロアセトニトリル(案)	・・・ 21

< 審議の経緯 >

平成15年7月1日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成15年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年3月31日	第3回汚染物質専門調査会
平成18年5月17日	第2回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ
平成18年10月18日	第4回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ

< 食品安全委員会委員 >

H18.6.30 まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺田 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

H18.7.1 から

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

< 汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ >

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋（座長）
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛
廣瀬 雅雄

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

1 . 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁰)

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 : 110

2 . 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁰)

沸点 () : 112.3

比重 : (密度 : 1.37 g/cm^3 (20))

3 . 主たる用途 (厚生労働省 2003⁰)

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 (厚生労働省 2003⁰)

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L) : 0.04(P)

環境基準値 (mg/L) : なし

(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 (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 [¹⁴C]ラベルのジクロロアセトニトリル(ラット 0.2、2、15mg/kg 体重、マウス 2、15mg/kg 体重) を単回強制経口投与したところ、全放射線量のうち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を単回投与し、6 日後に組織学的検査を行った。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を単回投与し、1 日後に組織学的検査を行った。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ハロゲン化アセトニトリル(ジクロロ -、プロモクロロ -、ジブromo -、トリクロロアセトニトリル:それぞれ 0.75 mmol/kg 体重) を単回強制経口投与した。投与 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、ジクロロアセトニトリルでは 9.28% (プロモクロロ - 12.8%、ジブromo - 7.67%、トリクロロアセトニトリル 2.25%) 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ノメタノールを生じる。個々の反応を触媒するアイソザイムの同定はされていない。ハロシアノメタノール類はその後脱水され、ハロホルムアルデヒド類を生成するか、またはシアン化物を失ってホスゲ

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%)、少量が糞中 (ラット 14~20%、マウス 9.1~13%) と呼気中 (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中で多く検出され (ラット; 尿中 35~40%、呼気中 33~34%、マウス; 尿中 42~43%、呼気中 31~37%)、少量が糞中 (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. 実験動物等への影響

(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 (14 日間、強制経口投与)

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 (90 mg/kg 体重/日) 群のみで認められた。血清 ALT 濃度の有意な増加が、雌の最高用量群でみられ、ALP 濃度の有意な増加が、雄の最高用量群及び雌の高用量 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 (90 日間、強制経口投与)

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。最高用量群で被験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 (65 mg/kg 体重/日) 群の雄及び雌、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、被験物質による一貫した影響は認められなかった。有意な体重増加抑制が認められ、65 mg/kg 体重/日群の雄及び雌では対照群に対して 53%、73%、33 mg/kg 体重/日以上以上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 8mg/kg 体重/日群 (17%の増加) 以上の雌において有意に増加した。8mg/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 らは、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 (妊娠 6 ~ 18 日、強制経口投与)

Long-Evans ラットにおけるジクロロアセトニトリル (0、5、15、25、45mg/kg 体重/日、溶媒：トリカプリリン) の妊娠 6 ~ 18 日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 らは、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 (5 日間、強制経口投与)

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) 遺伝子突然変異

Ames 試験

ジクロロアセトニトリルはサルモネラ菌 TA1535、TA100、TA98 株に対し代謝活性化系 (S9mix) の存在下および非存在下で変異原性を示した (Bull et al., 1985¹⁴)。

Ames 試験 (Fluctuation 法)

ジクロロアセトニトリルは、サルモネラ菌 TA100 株で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) DNA 損傷

有糸分裂組換え

ジクロロアセトニトリルは代謝活性化の有無に関わらず、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) に有糸分裂組換えを誘発した (Zimmerman et al., 1984¹⁷)。

SOS 修復

大腸菌 (*Escherichia coli*) PQ37 株を用いた SOS 修復試験では、ジクロロアセトニトリルは、S9mix を添加した場合に陽性であった (Le Curieux et al., 1995¹⁵)。

姉妹染色分体交換

ジクロロアセトニトリルは代謝活性化の有無に関わらず、チャイニーズハムスター-CHO 細胞に姉妹染色分体交換 (SCE) を誘発した (Bull et al., 1985¹⁴)。

DNA 鎖切断

培養ヒトリンパ芽球細胞を用いた DNA 鎖切断試験において、ジクロロアセトニトリルは弱い活性を示すことが報告されている (Daniel et al., 1986¹⁸)。

in vivo 試験

1) 染色体異常

マウス小核試験

ジクロロアセトニトリルを強制経口投与 (50 mg/kg, 5 日連続投与) した CD-1 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、結果は陰性であった (Bull et al., 1985¹⁴)。

イモリの幼生を用いた小核試験

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

染色体異常 (異数性)

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 F1 の染色体に異数性が認められた (Osgood & Sterling, 1991¹⁶)。

2) 遺伝子突然変異

伴性劣性致死突然変異試験

キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験において、ジクロロアセトニトリルは陽性を示す結果が報告されている (Valencia et al.1985³²)

3) DNA 損傷

DNA 付加体形成

ジクロロアセトニトリルを経口投与したラット肝において、DNA 付加体形成は検出されなかった (Lin et al., 1986¹⁹)。

(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 (8週間、経口投与)

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 (24 週間、経皮投与)

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、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 (飲水投与、イニシエーション作用)

Sprague-Dawley ラット (雄) 及び Fischer 344 ラット (雄) にジクロロアセトニトリル (2.0 mmol/kg) をイニシエーターとして飲水投与後、 α -GTP の発現を指標とした発がん試験を行った。その結果、ジクロロアセトニトリルのイニシエーション作用は認められなかった (Herren-Freund & Pereira, 1986²²)。

. 国際機関等の評価

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 (IARC 1991²³, 1999²⁴)

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

評価書なし

3 . WHO 飲料水水質ガイドライン 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, 1989⁹)、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/日が提案されている (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〕

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)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供するとともに、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、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

(1) Integrated Risk Information System (IRIS)

評価書なし

(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

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 µg/kg 体重/日 (WH01996,2000) 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, 1989⁹) に基づいていたが、米国 EPA (2002a²⁸) 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, 1996²⁹) 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, 1986⁸) 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, 1986⁸) 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 (個体差・種差各々: 10、短期試験による因子: 10) を適用して、TDIは8 µg/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。

食品健康影響評価

WHO飲料水水質ガイドライン(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。

ヒトへの健康影響に関わるデータはなく、評価に供したデータは、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NOAEL等を表2に示した。

1. 有害性の評価

(1) 有害性の確認

1) 急性毒性試験

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) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの 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、8mg/kg 体重/日と判断できる。

3) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL 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・消化管・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 NOAEL 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、発がん性試験

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 DNA 損傷試験と Ames 試験で陽性となる結果が得られているが、染色体異常試験に関しては実施されていない。*in vivo* での遺伝毒性試験では昆虫（ショウジョウバエ）で陽性の結果が得られているが、経口投与によるマウス小核試験では陰性の結果が得られている。

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は得られていない。また、IARC では、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）に分類されている。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性は否定できないものの発がん性に関する十分なデータがないため、遺伝毒性発がん物質（genotoxic carcinogen）と判断する根拠はない。

(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最も鋭敏なエンドポイントとし、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、TDIの根拠とすることは適当でないと判断した。

(3) TDIの設定

1) LOAEL 8 mg/kg 体重/日

(根拠)ラットを用いた90日間の経口投与試験における有意な相対肝重量の増加

2) 不確実係数として3000

(種差、個体差各々:10、短期試験:10、

NOAELに近いLOAEL使用:3)

3) 以上を適用して、TDIは、2.7 µg/kg 体重/日

NOAELに近いLOAEL使用:TDI設定の根拠としたラット90日間経口投与試験のLOAELのエンドポイントである相対肝重量の増加は、8mg/kg体重/日投与群において、雄11%、雌17%と軽い影響であることから、NOAELに近いLOAELと判断し、不確実係数は3とした。

2. 暴露状況

ジクロロアセトニトリルの暴露は、塩素処理による副生成物としてである。

平成16年水質管理目標設定項目等基準化検討調査におけるジクロロアセトニトリルの水道水の検出状況(表5)は、原水において、すべて水道法の水質管理目標値(0.04 mg/L)の10%以下(238/238地点)であった。一方、浄水においては、最高検出値は、水質管理目標値の100%超過(2/1,167地点)であったが、大部分は水質管理目標値の10%以下(1,138/1,167地点)であった。

水質法水質管理目標値の10%である濃度0.004 mg/Lの水を体重53.3kg^{*}の人が1日あたり2L摂水した場合、1日あたり体重1kgの摂取量は、0.15 µg/kg体重/日と考えられる。この値は、TDI 2.7 µg/kg体重/日の18分の1である。

. まとめ

物質名：ジクロロアセトニトリル

耐容一日摂取量 2.7 µg/kg体重/日

(根拠)ラットを用いた90日間の経口投与試験(Hayes et al, 1986⁸)における

有意な相対肝重量の増加

LOAEL 8 mg/kg体重/日

不確実係数3000

^{*}国民栄養の現状 - 平成10年、11年、12年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、2000年、2001年、2002年(平成10年、11年、12年の3ヶ年の平均体重)

表1 ジクロロアセトニトリル *in vitro* 遺伝毒性 (IARC 1999²⁴等)

試験系	指標	代謝活性化		著者
		有	無	
大腸菌 PQ37	SOS 修復	(+)	-	Le Curieux et al. 1995
サルモネラ菌	復帰突然変異	+	+	Bull et al.1985、 Le Curieux et al. 1995
		No data	+	Simmon et al. 1977
酵母	有糸分裂組換え	No data	-	Simmon et al. 1977
チャイニーズハムスター 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	染色体異数性	+	Le Curieux et al.1995
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
CD-1 マウス骨髄細胞	染色体異常 (小核)	-	Bull et al.1985

- : 陰性、 + : 陽性

表3 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	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版			3000	
ラット(雌雄)の90日間 経口投与試験 相対肝臓重量の増加 (Hayes et al, 1986 ⁸)	-	8	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			1000	
ラット(雄)の90日間経 口投与試験 相対肝臓重量の増加 (Hayes et al, 1986 ⁸)	8	-	10(種差)×10(個体差)×10(短期試験であることに対して)	8

表4 各試験におけるNOAEL等

	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	ALT増加(雌90)、ALP増加(雄90、雌45-) 相対肝重量の増加(雄12-、雌23-)	45(A)	90	
					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(雄33-、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

表5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査(原水・浄水)での検出状況³³

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	目標値に対する度数分布表(上段：% 下段：mg/L)										
				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	~ 0.008	~ 0.012	~ 0.016	~ 0.020	~ 0.024	~ 0.028	~ 0.032	~ 0.036	~ 0.040	0.041 ~
H16	原水	全体	238	238	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	106	106	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	23	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	107	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	1167	1138	19	3	2	0	0	1	2	0	0	2
		表流水	412	396	12	2	0	0	0	1	0	0	0	1
		ダム、湖沼水	126	118	4	1	0	0	0	0	2	0	0	1
		地下水	608	604	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		その他	21	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
GSH	グルタチオン
-GTP	-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

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-waterkin, 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.
- 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.
- ³² Valencia,R.,Mason,J.M., Woodruff,R.C.&Zimmering,S.1985 Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*, .Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ.Mutag.*,7,325-348
- ³³ 厚生労働省 平成 1 6 年度水質管理目標設定項目等基準化検討調査

(概要版) 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号43 ジクロロアセトニトリル(案)

1. ヒトへの影響 報告なし (WHOより)
2. 実験動物等への影響
 - (1) 急性毒性試験 (経口 LD₅₀)
 - ・ラット (雄) 339mg/kg 体重、(雌) 330mg/kg 体重
 - ・マウス (雄) 270mg/kg 体重、(雌) 279mg/kg 体重
 - (2) 短期毒性試験
 - ・ラット (90 日間、経口投与) LOAEL : (相対肝重量の増加) 8mg/kg 体重/日
 - (3) 生殖・発生毒性試験
 - ・ラット (妊娠 6~18 日目、経口投与) NOAEL : (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等) 15mg/kg 体重/日
 - ・マウス (5 日間、経口投与) NOAEL : (精子頭部形態に影響なし) 50mg/kg 体重/日
 - (4) 遺伝毒性・発がん性試験
 - ・ *in vitro* 試験 DNA 損傷試験と Ames 試験で陽性となる結果が得られているが、染色体異常試験に関しては実施されていない。
 - ・ *in vivo* 試験 昆虫 (ショウジョウバエ) で陽性の結果が得られているが、経口投与によるマウス小核試験では陰性の結果が得られている。
 - ・ 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は得られていない。
 - ・ 以上のことから、現時点においては、遺伝毒性は否定できないものの、発がん性に関する十分なデータがないため、遺伝毒性発がん物質と判断する根拠はない。
3. TDI の設定
 - (1) LOAEL 8 mg/kg 体重/日
(根拠) ラットを用いた 90 日間の経口投与試験 (Hayes et al, 1986⁸) における有意な相対肝重量の増加
 - (2) 不確実係数 3000 (種差、個体差、短期試験 : 各 10、NOAEL に近い LOAEL 使用 : 3)
 - (3) TDI 2.7 µg/kg 体重/日
TDI 設定の根拠としたラット 90 日間経口投与試験の LOAEL のエンドポイントである相対肝重量の増加は、8mg/kg 体重/日投与群において、雄 11%、雌 17%と軽い影響であることから、NOAEL に近い LOAEL と判断し、不確実係数は 3 とした。

4. 参考 (国際機関等の評価)

	根拠論文、NOAEL	不確実係数	TDI
我が国の水質基準見直し (2003)	ラット 雄 90 日間、経口投与試験 相対肝臓重量の増加 NOAEL 8mg/kg 体重/日 (Hayes et al, 1986 ⁸)	1000 (種差、個体差、短期試験 : 各 10)	8 µg/kg 体重/日
WHO 第3版 (2003)	ラット 雌雄、90 日間、経口投与試験 有意な相対肝臓重量の増加 LOAEL 8mg/kg 体重/日 (Hayes et al, 1986 ⁸)	3000 (種差、個体差 : 各 10、短期試験 : 3、 LOAEL : 3、データベース不足 : 10、 重複を考慮し 3000)	2.7 µg/kg 体重/日
IARC (1994) 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 US EPA (2002) グループ D : ヒトに対する発がん性について分類できない			