

(案)

清涼飲料水評価書

ジクロロ酢酸

2012年1月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

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

1

2 <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

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

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

(2009年7月1日から)	(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 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

5

* : 2007年2月1日から

6

** : 2007年4月1日から

7

*** : 2009年7月9日から

8

**** : 2011年1月13日から

9

10

1 <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>

2

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

3

青木康展*

白井智之

村田勝敬

安藤正典*

津金昌一郎

安井明美

圓藤吟史*

寺本敬子

山内 博

圓藤陽子*

遠山千春

山中健三

太田敏博**

中室克彦*

吉永 淳

川村 孝

長谷川隆一**

鰐淵英機

熊谷嘉人*

花岡研一

渋谷 淳**

広瀬明彦*

4

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一* (座長代理)

5

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*

鰐淵英機*

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

6

7

8

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は、急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性試験及び発がん性試験 (マウス、ラット)、神経毒性試験 (ラット、イヌ)、免疫毒性試験 (マウス)、生殖・発生毒性試験 (ラット、イヌ)、遺伝毒性試験等の成績である。

DCA の非発がん毒性に関する耐容一日摂取量 (TDI) については、イヌ 90 日間経口投与試験の肝臓の肝細胞空胞変性や精巣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) を適用して 12.5 µg/kg 体重/日となった。

発がん性については、ラット及びマウスにおける複数の経口投与試験で肝腫瘍の発生頻度増加がみられた。遺伝毒性に関しては、一貫した結果が得られていないため、現時点での判断は困難であり、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る。

上記のことから、発がん性については、数理モデルによる発がんリスク評価と TDI 算出の両方を行った。マウスの経口投与試験における肝細胞がん発生の用量・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) の多段階モデルを用いて米国環境保護庁 (EPA) の方法に準拠し算出したベンチマークドーズの 95%信頼下限値 (BMDL₁₀) (12.8 mg/kg 体重/日) 及び発がんユニットリスク (スロープファクター (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時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク) は $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ となった。また、この BMDL₁₀ に不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) を適用して、DCA の発がん性に関する TDI は、12.8 µg/kg 体重/日となった。

以上、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 12.5 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の TDI を 12.8 µg/kg 体重/日、発がんユニットリスクを $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と設定した。

1 **I. 評価対象物質の概要**

2 **1. 起源**

3 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
4 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）。

5

6 **2. 一般名**

7 ジクロロ酢酸

8

9 **3. 化学名**

10 IUPAC

11 和名：ジクロロ酢酸

12 英名：2,2-dichloroacetic acid

13 CAS No.：79-43-6

14

15 **4. 分子式**

16 $C_2H_2Cl_2O_2 / CHCl_2COOH$

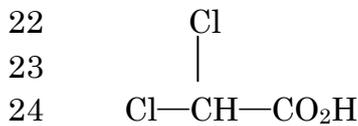
17

18 **5. 分子量**

19 128.9

20

21 **6. 構造式**



25

26 **7. 物理化学的性状**

27 物理的性状：刺激臭のある無色の液体

28 沸点（℃）：194

29 融点（℃）：13.5

30 比重（水=1）：1.56

31 水への溶解性：混和する

32 水オクタノール分配係数（log Pow）：0.92

33 蒸気圧：19 Pa（20℃）

34 その他（相対蒸気密度（空気=1））：4.4

35

36 **8. 現行規制等**

37 **（1）法令の規制値等**

38 水質基準値（mg/L）：0.04

39

40

1 (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

2 WHO (mg/L) : 0.05 (第4版)

3 EU (mg/L) : なし

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

5 欧州大気質ガイドライン (参照 2) : なし

7 II. 安全性に係る知見の概要

8 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、
9 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
10 整理した (参照 3、4、5、6、7、8)。

11 1. 毒性に関する科学的知見

12 (1) 体内動態

13 ① 吸収

14 DCA は、ラット及びマウスでは消化管から (参照 9、10、11)、ヒトでは経口及
15 び経皮のどちらの経路からも (参照 12、13) 速やかに吸収されて血中に入ることが
16 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
17 度がピークに達する (参照 14)。

18 ② 分布

19 DCA は最初に肝臓と筋肉に分布し、その後、他の標的臓器に分布する (参照 9、
20 14)。

21 放射性同位炭素 (^{14}C) で標識した DCA (50 mg/kg 体重) を単回経口投与した幼
22 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%)、
23 肝臓 (6.19%)、消化管 (3.74%)、脂肪 (3.87%) 及び腎臓 (0.53%) に分布し、
24 血漿、脾臓、心臓、皮膚、骨、脳、肺及び精巣等の他の組織には、投与量の 9.46%
25 が存在していた (参照 9)。

26 放射性同位炭素 (^{14}C) で標識した DCA (28.2、282 mg/kg 体重) を強制経口投
27 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、26.2%が残存
28 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
29 ~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。
30 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
31 織の放射活性は投与量の 1~2%であった (参照 15)。

32 DCA は、制限を受けず速やかに胎盤を通過し得る (参照 16)。

33 ③ 代謝・排泄

34 DCA の代謝経路を図に示す。

35 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
36 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化は
37 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
38
39
40

1 (参照 17、18)。その他、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
2 グリシン抱合体となり、一部は二酸化炭素まで変換され、呼気として排泄される(参
3 照 9、13、19)。

4 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
5 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
6 ることが示唆された(参照 20)。健常成人男女 20 名に ^{13}C 標識した 1,2-DCA (2.5
7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
8 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)
9 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(参照 21)。ミトコンドリア
10 病¹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
11 の半減期は約 11 時間と報告されている(参照 22)。また、DCA を事前に単回投
12 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
13 その代謝を阻害することが示唆された(参照 23)。雄 Sprague-Dawley (SD) ラッ
14 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、
15 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(参照 24)。

16 ミトコンドリア遺伝病患者に DCA (25 mg/kg 体重/日) を 6 か月間経口投与した
17 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、
18 年齢・週齢依存的に血漿からのクリアランスが減少、血中半減期が増大し、未代謝
19 体の尿中排泄が増加したことから、DCA の生体内での代謝及び排泄において年齢・
20 週齢が重要な因子である可能性を指摘した報告もある(参照 25)。B6C3F₁ マウス
21 に 8 週齢から 2 週間、あるいは 4 週齢から 56 週間、DCA (2 g/L) を飲水投与した
22 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
23 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った(参照 26)。
24 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
25 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)
26 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
27 かったことも報告されている。

28 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
29 (8 時間後) は無視できる程度であり、累積排泄量はすべての被験者で投与量の 1%
30 以下であった(参照 20)。一方、高用量の DCA を反復投与したラットでは未代謝
31 物の排泄がみられた(参照 27、28)。放射性同位炭素で標識した DCA (28.2、282
32 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気
33 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%、
34 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(参照 15)。

35 DCA を単回静脈内投与したラット、イヌ及びヒトにおける親化合物の血中平均半

¹ 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)。

1 減期はそれぞれ 2.97、20.8 及び 0.43 時間であり（参照 20）、DCA（100 mg/kg 体
2 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
3 であった（参照 20）。

4 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 ^{13}C 標識し
5 た DCA を静脈内投与して血漿中の $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 濃度を測定し、薬物動態（PK）モデル
6 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～
7 100%と個人差が大きいことが示された。また、その後 DCA（0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）
8 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
9 された（参照 29）。

10 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
11 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
12 実測値とを比較した報告がある（参照 30）。また、ヒト PBPK モデルにおいて高用
13 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
14 が重要な因子であり、モデル計算から 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日程度の飲水曝露による肝臓
15 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（参照 31）もあ
16 る。Li ら（2008）は、EPA（参照 5）が発がん評価に用いた DeAngelo ら（1999）
17 （参照 32）のマウス肝細胞がんデータ（経口投与）に基づく 10%過剰発がんリス
18 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/
19 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
20 摂取に相当すると報告している（参照 31）。

21

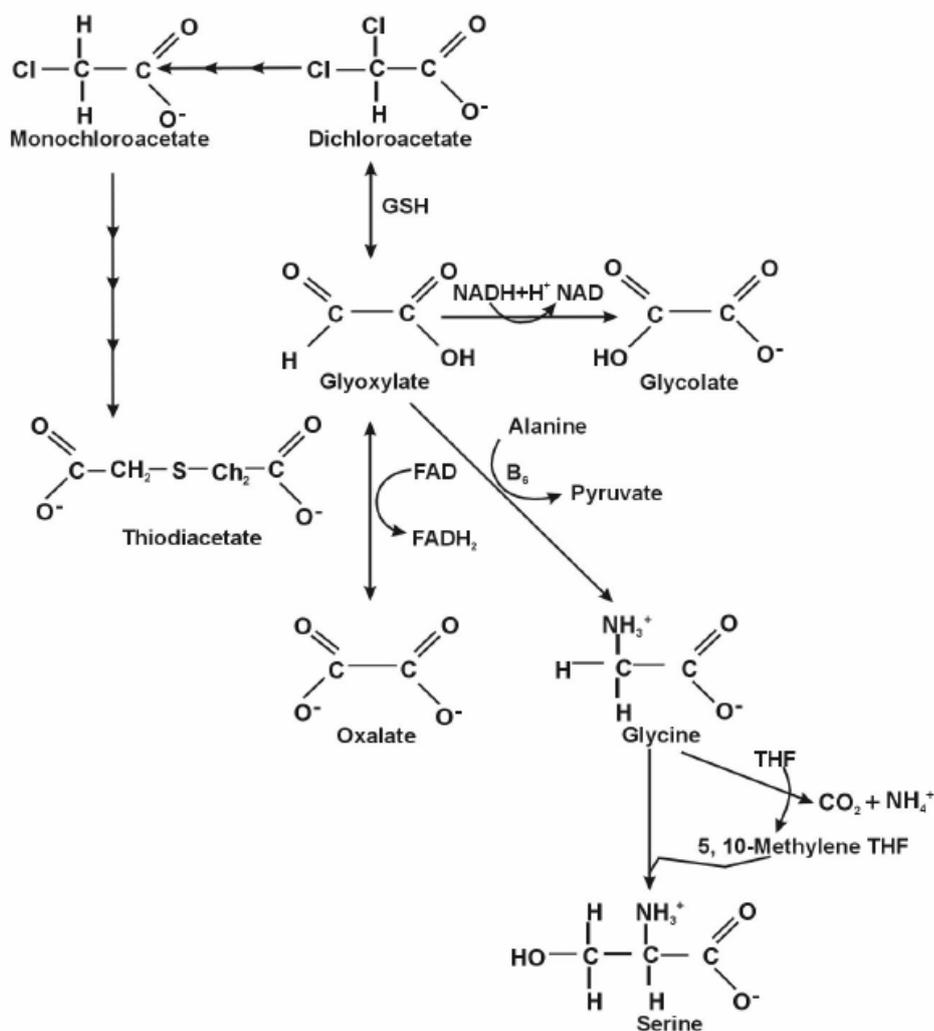


図 DCA の代謝経路 (参照 5 (参照 33 を改変))

(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 (参照 8)。経口半数致死量 (LD₅₀) はマウスで 5,520 mg/kg 体重、ラットで 2,820 mg/kg 体重 (参照 35) や 4,480 mg/kg 体重 (参照 34) であり、経皮 LD₅₀ はウサギで 0.51 mL/kg (約 795 mg/kg 体重) である (参照 35)。なお、DCA は皮膚及び眼に対して強い刺激性、腐食性がある (参照 8)。

② 亜急性毒性試験

a. 14 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ 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 (参照 6、36)) の 14 日間飲

1 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。

2 250 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝重量が統計学的に増加していた。また 250
3 mg/kg 体重/日以上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(参照37)。

4 EPAは肝重量増加に基づき無毒性量 (NOAEL) を 75 mg/kg 体重/日とした(参
5 照6)。また、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH (参照8)) では投与量を飲水投
6 与濃度から 60、200、400 mg/kg 体重/日と換算し、NOAELを 60 mg/kg 体重/
7 日としている。

8
9 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

10
11
12
13
14
15
16 **b. 3週間/10週間亜急性毒性試験 (マウス)**

17 B6C3F₁マウス (雄) におけるDCA (0、100、500、2,000 mg/L : 0、25、125、
18 500 mg/kg体重/日 EPA換算 (参照6、36)) の3週間又は10週間飲水投与試験
19 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。

20 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
21 重/日以上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
22 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
23 にわたりみられた (参照38) 。

24 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
25 mg/kg体重/日とした (参照6) 。

26
27 表2 マウス 3週間/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

28
29
30
31
32
33
34 **c. 8週間/13週間亜急性毒性試験 (ラット)**

35 Fischer 344 (F344) ラット (雄、各投与群 9~18 匹、幼若又は離乳直後) 及
36 び Long-Evans (LE) ラット (雄、各群 9~18 匹、幼若又は離乳直後) におけ
37 る DCA (0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、
38 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
39 (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、
40 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、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、瞳孔反射の抑制がみられた (参照 39)。

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、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 (参照 5、6)。

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

1 毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であり、用量依存性の体重減少が認められた。
2 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
3 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
4 では白質の有髄神経線維の空胞変性が認められた（大脳及び小脳をあわせた発生
5 頻度は低用量投与群で 60%、中用量及び高用量投与群は 100%）（参照 40）。

6 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
7 LOAEL としている（参照 4）。

8
9 表 5 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	死亡（雌雄各 1/10 匹）
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
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

10
11
12
13
14
15
16 e. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

17 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
18 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
19 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。

20 72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難^{注1)} 及び後肢麻痺^{注1)} が認められ、赤血
21 球数及びヘモグロビン値の減少、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇が認められた。
22 さらに、肺と脳相対重量増加、肺炎と脱水による死亡^{注1)} が認められた。

23 39.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、散発性下痢^{注1)}、体重の増加抑制、腎臓の
24 相対重量増加が認められた。

25 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の相対重量の増加、結膜炎^{注1)} が認め
26 られた。

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

31 大脳及び小脳における中程度の有髄線維（髄鞘）の空胞変性が雄の 12.5 mg/kg
32 体重/日以上投与群で認められ^{注2)}、大脳の中程度の有髄線維（髄鞘）の空胞変
33 性が雌の 39.5 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた^{注2)}。

34 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
35 られているので、NOAEL を決められないとしている（参照 41）。なお、ACGIH
36 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照用
37 量（RfD）算出に用いている（参照 5、8）。

38 ^{注1)} データ記載なし、及び統計処理の有無が不明

39 ^{注2)} 陰性対照群におけるデータ記載なし

1

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 ^{注1)} 、後肢麻痺 ^{注1)} 、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 ^{注1)}	呼吸困難 ^{注1)} 、後肢麻痺 ^{注1)} 、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 ^{注1)} 、化膿性気管支肺炎
39.5 mg/kg 体重/日以上	散発性下痢 ^{注1)} 、腎相対重量増加	散発性下痢 ^{注1)} 、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 ^{注2)}
12.5 mg/kg 体重/日以上	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 ^{注1)} 、大脳及び/又は小脳の有髄線維の空胞変性 ^{注2)} 、精巣の変性	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 ^{注1)} 、肝臓の肝細胞空胞変性

2

注1) データ記載なし、及び統計処理の有無が不明

3

注2) 陰性対照群におけるデータ記載なし

4

5

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

6

a. 60週間/75週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

7

B6C3F₁ 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。

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

表7 マウス 60週間/75週間慢性毒性/発がん性併合試験

投与群	雄
5.0 g/L (486 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝細胞腫瘍 (腺腫+がん) 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、肝細胞腫瘍 (腺腫+がん) 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

1 **b. 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）**

2 B6C3F₁ マウス（雄、各投与群 30 あるいは 35 匹）における DCA（0、0.05、
3 0.5、1、2、3.5 g/L：0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）の 90～100 週
4 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。

5 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
6 上）で肝重量の用量依存的増加が認められたが、100 週目では 315、429 mg/kg
7 体重/日投与群のみで影響が認められた。最終解剖時には平均体重が有意に減少
8 しており、315 mg/kg 体重/日以上以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加
9 が認められた。また、168 mg/kg 体重/日以上以上の群で、肝臓の血中酵素の有意な
10 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。肝のペルオキシソーム
11 は 429 mg/kg 体重/日投与群で増加していた。肝毒性に基づく NOAEL は 84
12 mg/kg 体重/日であった（参照 32）。

13 投与開始後 26、52 及び 78 週目に、最低濃度群を除く全投与群について中間
14 解剖を実施した。26 週目には、肝細胞腫瘍はいずれの投与群でも認められな
15 かった。52 週目には二つの高濃度群で肝細胞がんの発生頻度が有意に上昇し（対
16 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
17 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
18 及び 70%であった。最終解剖時には、168、315、429 mg/kg 体重/日投与群で肝
19 細胞がんの発生頻度が有意に上昇しており、対照群 26%に対して 168、315、429
20 mg/kg 体重/日投与群では各 71、95 及び 100%であった。個体当たりの肝細胞が
21 んの発生数は、0、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日群で各 0.28、0.58、
22 0.68、1.29、2.47 及び 2.90 と、全投与群で用量依存的に有意な増加を示した。
23 肝細胞のペルオキシソーム増殖（シアン耐性パルミトイル CoA オキシダーゼの
24 測定による）は 26 週目の 429 mg/kg 体重/日投与群でのみ有意に亢進したが、そ
25 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
26 の増殖（放射活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
27 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
28 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付
29 けている。個体当たりの肝細胞がんの発生数の増加が最低用量でも認められたた
30 め、NOAEL は求められなかった（参照 32）。

31

1
2

表 8 マウス 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
3.5 g/L (429 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝重量増加、肝毒性、肝細胞がん発生頻度増加、個体当たりの肝細胞がん発生数増加
2 g/L (315 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝重量増加、肝毒性、肝細胞がん発生頻度増加、個体当たりの肝細胞がん発生数増加
1 g/L (168 mg/kg 体重/日)	肝毒性、肝細胞がん発生頻度増加、個体当たりの肝細胞がん発生数増加
0.5 g/L (84 mg/kg 体重/日)	個体当たりの肝細胞がん発生数増加
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	個体当たりの肝細胞がん発生数増加

3
4

c. 51 週間／82 週間慢性毒性試験（マウス）

5 B6C3F₁マウス（雌、各投与群40～90匹）におけるDCA（0、0.26、0.86、2.6
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
7 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。

8 肝細胞腺腫及び変異肝細胞巢の発生頻度が、330 mg/kg体重/日を51週間投与し
9 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
10 /日群では変異肝細胞巢が51週目に40%、82週目に89.5%の動物に、肝細胞腺腫
11 が51週目に35%、82週目に84.2%の動物に認められた。82週間、115 mg/kg体重
12 /日を投与されたマウスの39.3%に変異肝細胞巢が認められ、25%には肝細胞腺
13 腫が認められた。肝細胞がんを有する動物の割合は、82週にわたり最高用量を投
14 与された群でのみ有意に増加した（26.3%）。すべての病変（変異肝細胞巢、肝
15 細胞腺腫、肝細胞がん）の合計は、51週目には高用量投与群（対照群0%に対し
16 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
17 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
18 DCA濃度と肝腫瘍及び変異肝細胞巢の用量反応関係は非線形であることが示唆
19 されるとしている（参照43）。

20 以上より、この報告では82週間飲水投与試験について、肝細胞腺腫及び変異肝
21 細胞巢の増加に基づき、LOAELを115 mg/kg体重/日、NOAELを40 mg/kg体重/
22 日と推定した。

23
24

表 9 マウス 51 週間／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、肝細胞がん増加、変異肝細胞 増加
0.86 g/L (115 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫増加、変異肝細胞増加
0.26 g/L (40 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

31

1 **d. 52 週間慢性毒性試験（マウス）**

2 B6C3F₁マウス（雄、各投与群20匹）におけるDCA（0、0.1、0.5、2.0 g/L）
3 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
4 われた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

5 DCA単独の投与で、肝腫瘍（腺腫及び肝細胞がん）の発生頻度が用量に依存
6 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
7 とTCAの混合物を投与した場合、これらの物質はがんの発生に対し相加的に作用
8 するようであった。

9 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
10 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
11 くみられ（ただしほとんどの腫瘍でH-*ras*遺伝子配列の変異部分は50%未満）、
12 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（参
13 照44）。

14 なおBullらはその後、雄のB6C3F₁マウスにビニルカーバメートをイニシエー
15 ターとして投与後18～36週間にわたり同用量のDCAを単独あるいはTCA等と併
16 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
17 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
18 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
19 （参照45）。

21 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（腺腫及び肝細胞がん）発生頻度増加
0.1 g/L	毒性所見なし

26 **e. 104週間発がん性試験（マウス）**

27 B6C3F₁マウス（雌、各投与群25匹）における1.5%酢酸（対照群；293 mg/kg/
28 日）あるいはDCA（0.5、3.5 g/L：94、438 mg/kg/日）の104週間飲水投与試験
29 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。

30 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
31 められた。また、高用量投与群では肝細胞がんの発生頻度が有意に増加し（対照
32 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））、
33 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
34 各0.05±0.32、0.04±0.20、2.96±1.67）。

35 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
36 CAA→CTAのトランスバージョン変異が1例だけ（4.5%）認められた（参照46）。

1

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、 肝細胞がんの発生頻度及び個体当たりの肝細胞がん発生数増加
0.5 g/L (94 mg/kg/日)	毒性所見なし

2

3

f. 26週間／41週間慢性毒性試験（遺伝子改変マウス）

4 Tg.ACへミ接合マウス（v-Ha-ras Tg マウス）（雌雄、各投与群15匹）におけ
5 るDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、145、240 mg/kg体重/日、雌0、
6 100、180、300 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験、及びp53へテロ欠損マウ
7 ス（雌雄、各投与群15匹）におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、
8 45、80、150 mg/kg体重/日、雌0、80、145、220 mg/kg体重/日）の26週間飲水
9 投与試験が行なわれた。また、Tg.ACへミ接合マウス（雌雄、各投与群10匹）に
10 におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、150、230 mg/kg体重/日、
11 雌0、90、185、265 mg/kg体重/日）の41週間飲水投与試験、及びp53へテロ欠損
12 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
13 0、45、80、140 mg/kg体重/日、雌0、65、140、220 mg/kg体重/日）の41週間
14 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。

15 Tg.ACへ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
16 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
17 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。

18 Tg.ACへ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
19 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
20 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、1,000
21 mg/L投与群に卵巣嚢胞が認められた。

22 p53へ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
23 mg/L以上の投与群で認められた。他、脳下垂体前葉の過形成が1,000 mg/L投与
24 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。

25 p53へテロ欠損マウスを用いた41週間試験では、卵巣嚢胞が雌の2,000 mg/L投
26 与群で認められた。

27 以上より、著者らは、p53へテロ欠損マウスではDCAによる発がん性の証拠は
28 得られなかったが、Tg.ACへミ接合マウスでは肺胞腺腫がDCA曝露に関連して増
29 加すると考えられたとしている（参照47）。

30

31

表 12 Tg.ACへミ接合マウス 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

1
2

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	卵巣嚢胞
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	卵巣嚢胞

3
4
5

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

6
7

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	卵巣嚢胞
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

8

g. 100 週間／103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

9 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、
10 3.6、40.2 mg/kg体重/日²、5.0 g/L群に関しては換算なし）の100週間飲水投与試
11 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
12 め、60週目に屠殺した。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

13 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、
14 肝細胞腺腫又は肝細胞がんを認めた動物の割合が24.1%と対照群の4.4%に比べ
15 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変化
16 は認められなかった（参照48）。

17 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、
18 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
19 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

² 時間加重平均（TWA）用量。

1 まで継続した。認められた毒性所見を表17に示す。

2 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
3 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
4 認められた。肝細胞がんを認めた動物の割合は対照群3% (1/33匹) に対し投与
5 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、
6 肝細胞がん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
7 加し、肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度も対照群3.0%に対し投与群
8 28.6%で有意に増加した (各 $p<0.01$) (参照48)。

9 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
10 増加に基づき、LOAELを40.2 mg/kg体重/日、NOAELを3.6 mg/kg体重/日とし
11 ている (参照6)。

12
13 表 16 ラット 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験

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 肝細胞がん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

14
15
16
17
18
19
20 表 17 ラット 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験

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、肝細胞がん、肝細胞がん、肝細 胞腺腫の発生頻度増加

21
22
23
24
25
26 <発がんメカニズム；参考データ>

27 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
28 との関連が不明 (confirmed animal carcinogen with unknown relevance to
29 humans) に分類している (参照8)。

30 EPAは、DCAの曝露によるラット、マウスでの肝発がん機序について、再生
31 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、アポトーシス抑
32 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不十分と結
33 論している (参照5)。例えば雄LEラットの初代培養肝細胞をDCA (0.01~1.0
34 mM) で10~40時間処理した試験において、³H-チミジンの取り込み量でみた
35 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、
36 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るとし
37 た報告 (参照49) 等がある。

38 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
39 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
40 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

1 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、
2 現在あるデータでは不十分であるとしている（参照4）。

3 Carterら（2003）は、B6C3F₁マウス肝臓におけるDCAの発がん機序解析試験
4 を行ない、前がん病変及びがん腫の発生が、高用量だけでなく低用量でも
5 （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
6 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（参照50）。
7 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
8 ジン好性細胞巢、異型細胞巢、好塩基性細胞巢及び明細胞性細胞巢という4種類
9 の異なる変異細胞巢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
10 経路が存在する可能性が示唆されているとしている（参照4）。

11
12 DNAの低メチル化については、B6C3F₁マウス（雌雄）におけるDCA（3.2 g/L）
13 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
14 こと（参照51）、また*N*-methyl-*N*-nitrosoureaでイニシエートしたB6C3F₁マウ
15 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-
16 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（参照52）等が報
17 告されている。さらに、B6C3F₁マウス（雌）にDCA（3.2 g/L）の飲水投与とメ
18 チオニン（4.0、8.0 g/kg）の混餌投与を同時に行った試験で、メチオニンがDCA
19 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、
20 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（参照53）。

21 最近では、B6C3F₁マウス（雄）におけるDCA（300 mg/kg体重）の経口投与
22 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陰イ
23 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
24 後に肝組織の脂質過酸化、DNA鎖切断がみられたこと等から、食食の活性化に
25 より肝組織の酸化ストレスが誘導され、産生されたスーパーオキシド陰イオンに
26 より脂質過酸化やDNA切断を生じるかもしれないとした報告（参照54）があり、
27 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。

30 ④ 神経毒性試験

31 a. 単回経口投与試験（ラット）

32 300 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
33 肢の握力低下等）がみられている（参照 39）。

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

35 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、
36 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 :
37 LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、18、91、167 mg/kg
38 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、
39 88、192 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、16、89、173 mg/kg 体重/日）の 13 週
40

1 間飲水投与試験が行われた。

2 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
3 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。

4 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
5 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
6 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
7 ラットではさらに自発運動の低下、立ち直り反射障害、前肢の筋力低下 (foot
8 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、瞳孔反射
9 の阻害がみられた (参照 39)。

10 EPA は 8 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LE
11 ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、13
12 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日、LE ラットの
13 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
14 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 (参照 5、
15 6)。

16 **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)**

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

19 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
20 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
21 脳及び小脳をあ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
22 群は 100%) (参照 40)。

23 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
24 用量) を LOAEL とした (参照 4)。

25 **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)**

26 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
27 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
28 て投与した。

29 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
30 mg/kg 体重/日以上で大脳、小脳での病理組織学的変化である白質有髄線維
31 (髄鞘部) の中程度の空胞変性がみられた。

32 本研究の著者らは、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
33 みられているので、NOAEL を決められないとした (参照 41)。

34 **[参考]**

35 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
36 *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
37 リア細胞の生存阻害等がみられることから、DCA による末梢神経系への影響に
38

1 はミエリン関連タンパク質の可逆的な阻害が関与しているかもしれないとした
2 報告もある (参照 55)。

3 4 ⑤ 免疫毒性試験

5 a. 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

6 B6C3F₁ マウス (雌) における DCA (125、250、500、1,000、2,000 mg/L)
7 の 28 日間飲水投与試験が行われた。

8 肝重量の用量依存的な増加、網状赤血球数の低下以外の毒性所見はほとんどみ
9 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
10 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
11 れなかった。

12 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
13 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 (参照 56)。

14 15 b. 12 週間免疫毒性試験 (マウス)

16 B6C3F₁ マウス (雌、各投与群 6 匹) における DCA (0、500 mg/L : 0、92 mg/kg
17 体重/日) の 12 週間飲水投与試験が行われた。

18 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
19 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
20 な有意差はみられず、有意な増加 ($p < 0.05$) は IgG₃ のみでみられた。また、投
21 与群においては血清中サイトカイン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の濃度
22 が増加した (統計学的な有意差なし) 他、肝臓においてヘルパー T 細胞特異的な
23 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
24 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、
25 G-CSF) 及びケモカイン濃度が有意に増加した (参照 57)。

26 27 ⑥ 生殖・発生毒性試験

28 a. 生殖・発生毒性試験 (ラット)

29 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、
30 1,400、1,900、2,400 mg/kg 体重/日、第二の試験では 0、14、140、400 mg/kg
31 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
32 た毒性所見を表 18 に示す。

33 母動物について、140 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な体重増加抑制及び肝
34 臓、腎臓、脾臓の腫大、400 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓及び脾臓重量の増
35 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
36 重量の増加 ($p < 0.05$) が認められた。900 mg/kg 体重/日以上投与群で一腹当
37 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
38 の減少が認められた。妊娠率、一腹当たり総着床数、着床前死亡率に変化は認め
39 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
40 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

1 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/
2 日以上投与群で外表奇形が用量依存的に増加した（参照 16）。

3 EPA 及び WHO では、これら試験における NOAEL を、母動物及び発生毒性
4 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
5 （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がみら
6 れたことに基づくものである（参照 4、5）。

8 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・脾臓の重量増加	体重・頭殿長の減少、心奇形の増加
140 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、肝臓・腎臓・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

9
10 **b. 発生毒性試験（ラット）**

11 SD ラット（雌、対照群 19 匹、投与群 20 匹）における DCA（0、300 mg/kg
12 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
13 を表 19 に示す。

14 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
15 に、肉眼による検査では眼の奇形はみられなかったが、一腹当たりの水晶体及び
16 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
17 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
18 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。

19 以上より、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
20 るかどうかは明確でない、と結論している（参照 58）。

21
22 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	23
	一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔の減少	24
		25

26 **c. 14 日間経口投与試験（ラット）**

27 SD ラット（雄、各投与群 8 匹）における DCA（0、18、54、160、480、1,440
28 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
29 所見を表 20 に示す。

30 480 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
31 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

1 少、融合精子数の増加、精子形態異常、運動精子の割合の減少がみられた。54
2 mg/kg 体重/日以上との投与群で排精の遅れ、異型の残余体形成が認められた（参
3 照 59）。

4 EPA では精子形成異常に基づき、NOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LOAEL を
5 54 mg/kg 体重/日としている（参照 6）。

7 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・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

14 d. 10 週間強制経口投与試験（ラット）

15 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
16 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
17 見を表 21 に示す。

18 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
19 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
20（ $p<0.05$ ）がみられた。中用量以上投与群で運動精子の割合の減少（ $p<0.05$ ）、
21 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
22 障害がみられ、高用量投与群では付属生殖器（前立腺、精囊）重量減少、精巣相
23 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
24 与群で低下したものの、統計学的有意差はなかった（参照 60）。

25 EPA では包皮腺及び精巣上体の重量変化、精子形成の障害に基づき、31.25
26 mg/kg 体重/日を LOAEL としている（参照 5）。

28 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・精囊の重量減少、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・精巣上体の絶対重量減少

36 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. 3 か月間亜急性
37 毒性試験（ラット）と同じ試験）

38 SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA（0、125、500、2,000 mg/kg
39 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
40 所見を表 22 に示す。

500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群雄の精巣精上皮に変性、合胞体巨細胞が観察され、2,000 mg/kg 体重/日投与群の全雄ラット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ラットでは、5 週間の回復期間後に精上皮の再生、精子形成がみられた。雌ラットの生殖組織（卵巣、子宮、乳腺）への影響はみられなかった（参照 40）。

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、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）が観察され、これらは著者らによると用量依存的な反応であった（データなし）。5 週間の回復期間後、一匹の雄犬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（参照 40）。

EPA では 50 mg/kg 体重/日を LOAEL としている（参照 5）。

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）

その他、*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 μ M) 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 μ M 以上曝露群で奇形が増加した（3 割以上）他、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（参照 61、62）。

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（参照 4、5、7、8）。

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最近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している（参照 63）。

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 鎖切断試験）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（参照 5 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 (参照 64)
	<i>E. coli</i> PQ37 (SOS 試験)	-	+	500 µg/mL	Giller et al. 1997 (参照 65)
Δプロファージ 誘発試験	<i>E. coli</i> WP2	+	+	2,500 µg/mL	DeMarini et al (参照 67)
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TS24、TA2332、 TA1950	-	-	31,000 µg/mL	Waskell, 1978 (参照 67)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	-	-		Fox et al. 1996 (参照 68) Herbert et al. 1980 (参照 69) Matsuda et al. 1991 (参照 70)
		+	+	1 µg/mL 100~7,500 µg/mL	Demarini et al (参照 66) Giller et al. 1997 (参照 65) Kargalioglu et al (参照 71)
		-	+		NTP 2007 (参照 47)
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	-	-		Fox et al. 1996 (参照 68) Herbert et al. 1980 (参照 69)
		-	+		NTP 2007 (参照 47)

	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	—	—		Fox et al. 1996 (参照 68) Herbert et al. 1980 (参照 69)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	—	—		Fox et al. 1996 (参照 68) NTP 2007 (参照 47)
		+	+	1~10 µg/plate	Herbert et al. 1980 (参照 69)
		—	+		Kargalioglu et al (参照 71)
	<i>S. typhimurium</i> RSJ100	—	+		Kargalioglu et al (参照 71)
	<i>E. coli</i> WP2uvrA	—	—		Fox et al. 1996 (参照 68)
真核生物：					
DNA 鎖切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球	No data	— — —		Chang et al. 1992 (参照 72)
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	CHO 細胞	No data	—		Plewa et al (参照 73)
マウスリンフオーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK+/-	—	—		Fox et al., 1996 (参照 68)
マウスリンフオーマ試験	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 (参照 74)
染色体異常試験	Chinese hamster ovary (CHO) 細胞	—	—		Fox et al. 1996 (参照 68)

1 + : 陽性、— : 陰性、± : 弱い陽性

2

3

b. *in vivo* 試験

4 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
5 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
6 イでは 28 日間投与でも DNA 損傷性は検出されなかった (参照 75)。Fox らによ
7 るラットを用いた小核試験は陰性であった (参照 68)。また、NTP で実施された
8 Tg.AC マウス (v-H-ras)、p53 欠損マウスを含むマウス小核試験でも陰性と報告
9 されている (参照 47)。マウス又はラットを用いた DNA 損傷試験、マウス DNA
10 中の 8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine) 生成試験では、陽性、陰性の相反す
11 る結果が報告されている。

12 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変異試験では、最
13 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
14 10 週間投与では陰性であった (参照 7)。

15

1
2

表 25 DCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (参照 5 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 (参照 76)
	ラット (骨髄)	-	Fox et al., 1996 (参 照 68)
	Tg.AC ヘミ接合マウス (雌雄) 末梢血赤血球	- (26 週間経皮投与、飲水投与)	NTP 2007 (参照 47)
	p53 (+/-) マウス (雌雄) 末梢血赤血球	- (26 週間飲水投与)	
	B6C3F ₁ 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 (参照 76)
	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 (参照 72)
	マウス肝臓 ラット肝臓	+ +	Nelson & Bull, 1988 (参照 77) Nelson et al., 1989 (参照 78)
8-OHdG 形成	マウス	+	Austin et al., 1996 (参照 79)
	マウス (B6C3F ₁ 系、雄)	-	Parrish 1996 et al (参照 38)
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 (参照 76)

3 + : 陽性、- : 陰性、± : 弱い陽性

4

5 (3) ヒトへの影響

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

8 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
9 年間、経口あるいは経静脈投与されたヒトにおいて、鎮静作用 (患者の 50%)、可
10 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。
11 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
12 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 (参照 13、
13 80)。

14 糖尿病あるい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
15 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
16 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
17 ステロール値の低下、尿酸排泄の減少及びそれに伴う血中尿酸値の増加がみられた

1 が、症状は一般的に可逆的であった（参照 81）。

2 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
3 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
4 ることになった 21 歳男性の症例報告がある。患者は 16 週後に四肢の指のうずきを
5 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、下肢
6 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
7 性変化、両後部脛骨神経の伝導速度の軽度の遅延が認められた。これらの観察され
8 た末梢神経障害は投薬中止 6 か月後には回復した（参照 82）。

9 なお、WHO 等の諸機関では、これらヒトでの研究は病気を有する患者を対象に
10 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（参照 4）とし
11 ている。

12 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
13 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
14 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
15 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、神経伝導
16 の変化）がみられたとの報告（参照 83）、先天性乳酸アシドーシスの子どもを対象
17 とした疫学試験（参照 84、85）等がある。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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）、
25 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）。
26 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
27 あることが示唆されるとしている（参照 86）。水の消毒副成物による曝露と生殖毒
28 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
29 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
30 重、妊娠期間、早産とに関連はみられていない（参照 87）。

31 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
32 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
33 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
34 庭、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。
35 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
36 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
37 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
38 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%
39 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
40 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

1 はみられなかった（参照 88）。

2. 国際機関等の評価（表 26-1、26-2）

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

5 グループ2B：ヒトに対して発がんの可能性がある（possibly carcinogenic to
6 humans）。

7 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
8 での発がんデータは不十分である（参照7）。

9 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
10 いためにグループ3（ヒトへの発がん性について分類できない）としていたが、2002
11 年にさらに多くの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
12 ータとして、マウス（参照32、43、44、46）及びラット（参照48）を用いた飲水
13 投与試験で肝腫瘍が認められたことが記載されている。（参照89）

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

16 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 90）、第4 19 版（参照 3）及び根拠文書（参照 4）

20 DCA のラット、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
21 については、特に低用量では、結論を出すにはデータが不十分と考えられる。

22 雄のマウスでの腫瘍発生頻度に関するデータ（参照 32）を、DCA の発がんリス
23 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
24 曝露された雄 B6C3F₁ マウスの肝細胞がん及び腺腫の値を EPA のベンチマークド
25 ースソフトウェア（version 1.3.1）に当てはめて BMDL₁₀ を推算し、線形多段階モ
26 デルを用いて算出された SF は、0.0075 (mg/kg 体重/日)⁻¹ である。

〔参考〕

29 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
30 が 10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ の場合の飲料水中の DCA 濃度は、それぞれ 400、40、4 µg/L
31 である。ガイドライン値は、10⁻⁵ 過剰発がんリスクに対応する 40 µg/L である。し
32 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
33 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（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 5）

37 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
38 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
39 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
40 を提供している。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

① 経口 RfD

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
精巣、大脳、肝臓の病変	NOAEL : なし	3,000	1	4×10^{-3}
イヌ亜急性経口投与 (参照 41)	LOAEL : 12.5 mg/kg 体重/日	($10 \times 3 \times 10 \times 3$ $\times 3$) **		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×慢性毒性試験でないデータ使用: 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する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がん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がん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) 肝細胞がん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³、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 (参照 5) 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。

³ 原文 "apparent development of tumors from more than one hepatic cell line"より意訳。

1 b. 経口曝露によるリスク評価

2 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デル
3 を用いて算出した $BMDL_{10}$ から直線外挿法により推定した。用量-反応評価は
4 DeAngelo ら (参照 32) による雄 B6C3F₁ マウスの飲水投与試験における肝臓腺
5 腫及び肝細胞がん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
6 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
7 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
8 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
9 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%
10 信頼限界で表す) は 0.05 となった。

11 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
12 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
13 るときの過剰発がんリスク) を算出したところ、 1.4×10^{-6} となる。また、この
14 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
15 算出すると、下表のようになる。

- 16 ・経口傾斜係数： 0.05/ (mg/kg 体重/日)
- 17 ・飲料水ユニットリスク： 1.4×10^{-6} µg/L

18
19 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

20 21 22 (5) 厚生労働省

23 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
24 1)。

25 1995 年の IARC の評価では、DCA は Group3 (ヒト発がん性物質として分類で
26 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
27 員会の評価では DeAngelo ら (参照 48) の研究に基づいて、肝細胞がん及び肝細胞
28 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
29 数は 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、
30 TDI は 0.0036 mg/kg 体重/日と算定された。

31 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
32 を解析した報告がなされた (参照 32)。それによると、雄 B6C3F₁ マウス (用量ご
33 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
34 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日) で 90~100 週間与え、肝細胞がんの増
35 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

1 mg/kg 体重/日群)、95% (315 mg/kg 体重/日群)、100% (429 mg/kg 体重/日群)
 2 であった。動物個体ごとのがんの数は全投与群で用量依存的に有意に増加し、その
 3 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、
 4 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のないと
 5 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。
 6 依然、発がん性のメカニズムとして、遺伝子障害性の関与について、現時点では、
 7 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、遺伝子障
 8 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。
 9 従って、DeAngeloら(参照32)の報告が、より用量相関解析を行うのに適して
 10 いると考えられ、この報告に基づく 10^{-5} 発がんリスク相当するVSDは1.43 µg/kg
 11 体重/日と算定される。
 12 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 (≒0.03575
 13 mg/L)と計算される。
 14

表 26-1 WHO 等による 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 (µg/kg 体重/日)
EPA/IRIS (2003) イヌの 90 日間経口投与 試験(参照 41)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) ×3(データベース 不足)	4

15
16

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 (μg/L)	用量 (μg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第 4 版(2011)			
マウスの飲水投与 (参照 32) に おける雄の肝細胞がん及び腺腫	10 ⁻⁵	40	1.3 ^a
EPA/IRIS			
マウスの飲水投与 (参照 32) に おける雄の肝細胞がん及び腺腫	10 ⁻⁴ (1/10,000)	70	
	10 ⁻⁵ (1/100,000)	7.0	
	10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	0.7	
水道水 マウス (参照 32) における 肝発がん	10 ⁻⁵	40	1.43 ^b

^a 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、SF : 7.50×10⁻³/(mg/kg 体重/日)から用量を算出。

^b 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見ると、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。

1

表 27 水道水での検出状況（参照 91）

浄水 ／ 原水 の 別	水源種 別	測定 地点 数	基準値に対する度数分布表										
			10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
			～ 0.004 (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
浄 水	全体	5,804	4,436	798	320	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)

2

3

4 Ⅲ. 食品健康影響評価

5 DCA の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、ラット
6 の 100 週間飲水投与試験において精巣重量増加、肝臓の病理組織学的変化が認められ
7 なかった 3.6 mg/kg 体重/日であった。しかしこの試験報告には、精巣重量増加に伴う
8 組織学的変化が記載されていないこと、設定された用量群が少なく、かつ高用量投与
9 群の投与濃度は最大耐容量を超えること等から、信頼性に欠ける。次に低い NOAEL
10 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
11 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
12 拠とするのは不適當と思われる。一方、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の
13 肝細胞空胞変性や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。
14 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
15 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
16 μg/kg 体重/日となった。

17 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
18 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腺腫の発
19 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
20 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
21 ープ B2、ACGIH は A3 に分類している。

22 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、

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 ない。

8 上記のことから、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、
9 TDI の算出と数理モデルによる発がんリスク評価の両方を行った。マウスの 100 週間
10 発がん性試験における肝細胞がん及び腺腫の用量-反応データに基づき、ベンチマーク
11 ドースソフトウェア (Ver 2.1.2) を用いて米国 EPA のモデル選択の基準に従い、最
12 も AIC の低いモデルとして多段階モデルを用いて BMDL₁₀ (12.8 mg/kg 体重/日) を
13 算出した。この値を出発点として直線外挿を行うことによる、発がんユニットリスク
14 (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時にこの曝露に
15 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。また、
16 この BMDL₁₀ に不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) を適用して、
17 DCA の発がん性に関する TDI は、12.8 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ となった。

18 以上、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 12.5 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ 、発がん性を指
19 標とした場合の発がんユニットリスクを $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ 、発がん性に関す
20 る TDI を 12.8 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ と設定した。

21

22 ●非発がん毒性を指標とした場合の TDI

23 TDI 12.5 $\mu\text{g/kg 体重/日}$

24 (TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
25 (動物種)	イヌ
26 (期間)	90日間
27 (投与方法)	経口投与
28 (LOAEL 設定根拠所見)	肝臓の肝細胞空胞変性や精巣変性
29 (LOAEL)	12.5 mg/kg 体重/日
30 (不確実係数)	1,000 (種差10、個体差10、亜急性毒性試験及びLOAEL 31 使用10)

32

33 ●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

34 発がんユニットリスク : [体重1kg 当たり1mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露
35 した時の肝細胞がんが生じる発がんリスク] $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$

36 (設定根拠)	慢性毒性試験
37 (動物種)	マウス
38 (投与方法)	飲水投与
39 (設定根拠所見)	肝細胞がん
40 (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。

●発がん性を指標とした場合のTDI

TDI	12.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	100週間
(投与方法)	飲水投与
(BMDL ₁₀)	12.8 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]

非発がん毒性を指標とした場合、上記の12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率を20%とし、体重50kg の人が1日当たり2 L飲料水を摂取した場合の濃度は62.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

発がん性を指標とした場合、上記の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⁴に相当する濃度は32.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。また、発がん性を指標としたTDI 12.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率を20%とし、体重50kg の人が1日当たり2 L飲料水を摂取した場合の濃度は64 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

⁴ 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 NOEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	備考
亜 a.	マウス B6C3F ₁ 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 ₁ 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	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 ₁ 雄 50	60 週間/75 週 間飲水投与	肝相対重量増加 (77) 肝細胞腫瘍 (腺腫+がん) の発生頻度と発生個数の 増加 (410)	非腫瘍性 病変； 7.6[A] 腫瘍性病 変；77		
慢 b.	マウス B6C3F ₁ 雄 35-71	100 週間飲水投 与	肝毒性 (168) 個体当たりの肝細胞がん 発生数増加 (8)	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 ₁ 雌 40-90	82 週間飲水投 与	肝細胞腺腫及び変異肝細 胞巣増加 (115)	40	115	
慢 d.	マウス B6C3F ₁ 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 ₁ 雌 25	104 週間飲水投 与	体重減少、肝相対重量増 加、肝細胞がんの発生頻 度及び個体当たり発生数 増加 (438)	94	438	
慢 f.	マウス Tg.AC ヘ 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 j の変性 (雄 75)	腫瘍性病 変；75	腫瘍性病 変；150 非腫瘍性 病変；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)、		非腫瘍性 病変；80	
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)	3.6[E]	40.2[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 a.	ラット LE 雌 19-21	妊娠 6-15 日に 経口投与	親動物： 体重増加抑制、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 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、精巢 の合胞体巨細胞形成 (500)	125	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]	

1 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

2 [A]：著者、[E]：EPA、[W]：WHO、無印：食品安全委員会

3 ※1； ACGIH（参照 8）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

4 いる。

5
6

1

本評価書中で使用した略号については次にならった

ACGIH	米国産業衛生専門家会議
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
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
LD ₅₀	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	参照用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SF	スロープファクター
TCA	トリクロロ酢酸
TDI	耐容一日摂取量

2

3

1 <参照>

2

- 1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会. 2003
- 2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 3 World Health Organization(WHO). Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth edition. 2011
- 4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 2005
- 5 US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloroacetic acid (CASRN 79-43-6). Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007). 2003
- 6 US EPA. Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic Acid. EPA 822-R-05-009, 2005
- 7 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 84: Some Drinking water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004
- 8 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the threshold limit values for chemical substances; Dichloroacetic acid. 2005
- 9 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
- 10 Stacpoole PW. Dichloroacetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. Life Sciences 1987; 41: 2167-2176
- 11 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
- 12 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
- 13 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. Environmental Health Perspectives 1998a; 106(Suppl. 4): 989-994
- 14 Evans OB. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate. Biochemical Pharmacology 1982; 31: 3124-3126

- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989; 38(11): 1124-1144
- 20 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
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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

- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 Michal G (ed.), *Biochemical Pathways*. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1999 (入手不可)
- 34 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
- 35 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
- 36 US EPA. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA 600/6-87/008. NTIS PB88-179874/AS, 1988
- 37 Sanchez IM and Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F₁ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990; 64: 33-46
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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

- 42 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
- 43 Pereira MA. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F₁ mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 31: 192-199
- 44 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
- 45 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
- 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
- 47 U.S. National Toxicology Program (NTP) . 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-*Trp53*^{tm1Brd} (N5) Haploinsufficient] Mice (Drinking Water Studies). 2007
- 48 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 1996; 114: 207-221
- 49 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
- 50 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
- 51 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
- 52 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
- 53 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

- 54 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
- 55 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
- 56 U.S. NTP. Abstract for IMM98003: Immunotoxicity of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Female B6C3F₁ Mice. 2002
- 57 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
- 58 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
- 59 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reproductive Toxicology* 1997; 11(5): 681-688
- 60 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
- 61 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
- 62 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
- 63 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
- 64 Ono Y, Somiya I, Kawamura M. The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Wat Sci Tech* 1991;23:329-338
- 65 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D. Comparative genotoxicity of halogenated acids found in drinking water. *Mutagenesis* 1997; Sep12: 321-328
- 66 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
- 67 Waskell L. A study of the mutagenicity of anesthetic and their metabolites. *Mutat Res* 1978; 57: 141-143

- 68 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
- 69 Herbert V, Gardner A, Colman N. Mutagenicity of dichloroacetate, an ingredient of some formulations of pargamic acid (vitamin B15). *AM J Clin Nutr* 1980;33:1179-1182.
- 70 Matsuda H, Ose Y, Nagase T, Sato T, Kito H, Sumida K. Mutagenicity of ozonation and chlorination of products from p-hydroxybenzaldehyde. *Sci Total Envir* 1991;103:141-149.
- 71 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
- 72 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 chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. *Environ Mol Mutagens* 1992;20:277-88.
- 73 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
- 74 Harring-Brock K, Doerr CL, Moore MM. Mutagenicity of three disinfection by-products; di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK+/-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 1998; 413:265-276
- 75 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
- 76 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
- 77 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
- 78 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.
- 79 Austin EW, Parrish JM, Kinder DH, Bull RJ. Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 31:77-82.
- 80 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, Cornett R, James MO. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metabolism Reviews* 1998b; 30: 499-539

- 81 Stacpoole PW, Moore GW, Kronauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *New England Journal of Medicine* 1978; 298: 526-530
- 82 Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser D. Toxicity of chronic dichloroacetate. *New England Journal of Medicine* 1979; 300: 372 (letter)
- 83 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
- 84 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
- 85 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
- 86 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
- 87 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
- 88 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
- 89 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. 1995
- 90 World Health Organization(WHO). Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, incorporating first and second addenda
- 91 日本水道協会. 水道統計 平成 21 年度版. 2009