

(案)

清涼飲料水評価書

ジクロロ酢酸

2012年11月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

# 目次

1		
2		
3		
4		頁
5	<審議の経緯> .....	<u>22</u>
6		
7	<食品安全委員会委員名簿>.....	<u>22</u>
8		
9	<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> .....	<u>33</u>
10		
11	要 約 .....	<u>44</u>
12		
13	I. 評価対象物質の概要.....	<u>65</u>
14	1. 起源.....	<u>65</u>
15	2. 一般名.....	<u>65</u>
16	3. 化学名.....	<u>65</u>
17	4. 分子式.....	<u>65</u>
18	5. 分子量.....	<u>65</u>
19	6. 構造式.....	<u>65</u>
20	7. 物理化学的性状.....	<u>65</u>
21	8. 現行規制等.....	<u>65</u>
22		
23	II. 安全性に係る知見の概要.....	<u>76</u>
24	1. 毒性に関する科学的知見.....	<u>76</u>
25	(1) 体内動態.....	<u>76</u>
26	(2) 実験動物等への影響.....	<u>109</u>
27	(3) ヒトへの影響.....	<u>3228</u>
28	2. 国際機関等の評価.....	<u>3430</u>
29	3. 曝露状況.....	<u>3834</u>
30		
31	III. 食品健康影響評価.....	<u>3935</u>
32		
33	略号 .....	<u>4540</u>
34		
35	<参照> .....	<u>4641</u>
36		
37		
38		
39		
40		

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

2012年11月27日 第4回化学物質・汚染物質専門調査会

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

(2012年7月1日から)	
熊谷 進（委員長）	
佐藤 洋（委員長代理）	
山添 康（委員長代理）	
三森 国敏（委員長代理）	*：2007年2月1日から
石井 克枝	**：2007年4月1日から
上安平冽子	***：2009年7月9日から
村田 容常	****：2011年1月13日から

5

6

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

(2011年9月30日まで)

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<sup>1</sup> (座長<sup>1</sup>)

長谷川隆一\* (座長代理)

5

青木康展\*\*

祖父江友孝

福島哲仁<sup>2</sup>

圓藤吟史\*

田中亮太\*

増村健一\*

圓藤陽子\*

寺本敬子

村田勝敬

香山不二雄

遠山千春

安井明美

熊谷嘉人\*

中室克彦\*

吉永 淳

渋谷 淳\*\*

広瀬明彦\*

鰐淵英機\*

白井智之

※：幹事会

\*：清涼飲料水部会

6

<sup>1</sup>：2012年6月30日まで

7

<sup>2</sup>：2012年10月1日から

8

9

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

発がん性については、肝腫瘍の発生頻度増加がラット及びマウスにおける複数の経口投与試験でみられた。

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。

以上より、DCA は発がん性を示すことから、非発がん毒性と発がん性の両方について評価を行うこととした。また、DCA の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられ、発がん性については、TDI の算出と数理モデルによる発がんリスク評価の両方を行った。

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) で除したを適用して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癌発生の用量・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) の多段階〇〇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スの 95%信頼下限値 (BMDL<sub>10</sub>) (〇〇~~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) は〇〇~~7.8~~×10<sup>-3</sup>/(mg/kg 体重/日)となった。また、この BMDL<sub>10</sub> ~~にを~~不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) で除したを適用して、DCA の発がん性に関する TDI は、〇〇~~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 〇〇12.8 µg/kg 体重/日、発がんユニットリスクを 7.8×10<sup>-3</sup>〇

- 1 | 〇/(mg/kg 体重/日)と設定した。
- 2

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（厚生労働  
5 省 2003 参照 1）。

6  
7 **2. 一般名**

8 ジクロロ酢酸

9  
10 **3. 化学名**

11 IUPAC

12 和名：ジクロロ酢酸

13 英名：2,2-dichloroacetic acid

14 CAS No. : 79-43-6

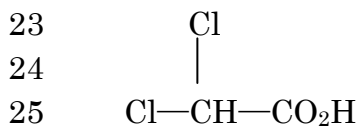
15  
16 **4. 分子式**

17  $C_2H_2Cl_2O_2 / CHCl_2COOH$

18  
19 **5. 分子量**

20 128.9

21  
22 **6. 構造式**



24  
25  
26  
27 **7. 物理化学的性状**

28 物理的性状：刺激臭のある無色の液体

29 沸点（℃）：194

30 融点（℃）：13.5

31 比重（水=1）：1.56

32 水への溶解性：混和する

33 水オクタノール分配係数（log Pow）：0.92

34 蒸気圧：19 Pa（20℃）

35 その他（相対蒸気密度（空気=1））：4.4

36  
37 **8. 現行規制等**

38 **（1）法令の規制値等**

39 水質基準値（mg/L）：0.04

40

## (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.05 (第4版)

EU (mg/L) : なし

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

欧州大気質ガイドライン(参照 2) : なし

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の文書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (ACGIH 2005、IARC 2004、EPA 2003a、2003b、2005、WHO 2005、2011、参照 3、4、5、6、7、8)。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

DCA は、ラット及びマウスでは消化管から (James et al. 1998、Stacpoole 1987、Schultz et al. 1999 参照 9、10、11)、ヒトでは経口及び経皮のどちらの経路からも (Kim and Weisel 1998、Stacpoole et al. 1998a 参照 12、13) 速やかに吸収されて血中に入ることが報告されており、例えば空腹時のヒトでは経口投与後 15~30 分間で血漿中 DCA 濃度がピークに達する (Evans 1982 参照 14)。

##### ② 分布

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 (James et al. 1998、Evans 1982 参照 9、14)。

放射性同位炭素 ( $^{14}\text{C}$ ) で標識した DCA (50 mg/kg 体重) を単回経口投与した幼若ラットにおいて、放射活性 (投与量に対するパーセントで表示) は筋肉 (11.9%)、肝臓 (6.19%)、消化管 (3.74%)、脂肪 (3.87%) 及び腎臓 (0.53%) に分布し、血漿、脾臓、心臓、皮膚、骨、脳、肺及び精巣等の他の組織には、投与量の 9.46% が存在していた (James et al. 1998 参照 9)。

放射性同位炭素 ( $^{14}\text{C}$ ) で標識した DCA (28.2、282 mg/kg 体重) を強制経口投与したラットにおいて、投与 48 時間後の組織中に投与量の各 36.4、26.2% が残存していた。調べた組織の中では肝臓 (4.9~7.9%)、筋肉 (4.5~9.9%)、皮膚 (3.3~4.5%)、血液 (1.4~2.6%)、腸 (1.0~1.7%) の順に放射活性が強くみられた。投与 48 時間後、腎臓、脂肪、胃、精巣、肺、脾臓、心臓、脳、膀胱等その他の組織の放射活性は投与量の 1~2% であった (Lin et al. 1993 参照 15)。

DCA は、制限を受けず速やかに胎盤を通過し得る (Smith et al. 1992 参照 16)。

##### ③ 代謝・排泄

DCA の代謝経路を図 1 に示す。



1 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  
2 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  
3 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  
4 (Tong et al. 1998a, 1998b 参照 17、18)。その他、グリオキシル酸はアミノ基転  
5 移反応によりグリシン及びグリシン抱合体となり、一部は二酸化炭素まで変換され、  
6 呼気として排泄される (James et al. 1998 参照 9、Stacpoole 1989、Stacpoole et al.  
7 1998a13、19)。

8 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  
9 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  
10 ることが示唆された (Lukas et al. 1980 参照 20)。健常成人男女 20 名に <sup>13</sup>C で標  
11 識した 1,2-DCA (2.5 µg/kg 体重) を経口投与した試験においても、血中 DCA は投  
12 与 30 分後にピークに達した後、単回投与では速やかに消失するが、投与を継続し  
13 した場合 (5、15 日間) にはクリアランス速度が遅くなることが報告されている (参  
14 照 21 Jia et al. 2006)。ミトコンドリア病<sup>1</sup>の患者に DCA (12.5~25 mg/kg 体重)  
15 を継続的に経口投与 (2 回/日) した場合の半減期は約 11 時間と報告されている  
16 (Barshop et al. 2004 参照 22)。また、DCA を事前に単回投与したラットでは DCA  
17 の血中からの消失が遅延したとの報告があり、DCA 自体がその代謝を阻害すること  
18 が示唆された (James et al. 1997 参照 23)。雄 Sprague-Dawley (SD) ラットにお  
19 ける DCA (0.0025、0.25、50 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験で、GSTZ  
20 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 Guo et al.  
21 2006)。

22 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  
23 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  
24 は、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  
25 代謝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  
26 齢・週齢が重要な因子である可能性を指摘した報告もある (参照 25 Shroads et al.  
27 2008)。B6C3F<sub>1</sub> マウスに 8 週齢から 2 週間、あるいは 4 週齢から 56 週間、DCA  
28 (2 g/L) を飲水投与した後に DCA を静脈内投与して血中濃度を調べた試験で、前  
29 者では対照群に比べて血中濃度が高くクリアランスの遅れがみられたが後者では  
30 みられなかった (参照 26 Schultz et al. 2002)。またこの試験では、飲水投与後に採  
31 取した肝細胞細胞質分画におけるマレイルアセト酢酸イソメラーゼ (GSTZ の一つ、  
32 チロシン異化過程で重要な働きをする酵素) の活性が、10 週齢のマウスでは減少し  
33 たが 60 週齢のマウスでは変化がみられなかったことも報告されている。

34 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  
35 (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%

---

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

1 以下であった (Lukas et al. 1980 参照 20)。一方、高用量の DCA を反復投与した  
2 ラットでは未代謝物の排泄がみられた (Cornett et al. 1999, Gonzalez-Leon et al.  
3 1997 参照 27、28)。放射性同位炭素  $^{14}\text{C}$  で標識した DCA (28.2、282 mg/kg 体重)  
4 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される割合は  
5 各 34.4、25.0%と高用量投与群で減り、尿中排泄量は各 12.7、35.2%、糞中排泄量  
6 は各 0.8、2.0%と高用量投与群で増加したとの報告もある (Lin et al. 1993 参照 15)。

7 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  
8 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  
9 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  
10 であった (Lukas et al. 1980 参照 20)。

11 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  $^{13}\text{C}$  で標識  
12 した 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  
13 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  
14 ~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/  
15 日) を 14 日間飲水投与したところ、女性は男性より吸収が早く排泄が遅いことが  
16 示唆された (Shultz et al. 2006 参照 29)。

17 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  
18 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  
19 実測値とを比較した報告がある (参照 ~~30~~ Keys et al. 2004)。また、ヒト PBPK モ  
20 デルにおいて高用量では GSTZ を介した代謝の障害が、低用量では DCA と血漿タン  
21 パク質との結合が重要な因子であり、モデル計算から 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日程度の飲  
22 水曝露による肝臓 GSTZ 活性への影響は非常に限定的と思われることを示唆した報  
23 告 (Li et al. 2008 参照 31) もある。Li ら (2008) は、EPA (2003a 参照 5) が発  
24 がん評価に用いた DeAngelo ら (1999) (参照 32) のマウス肝細胞癌データ (経口  
25 投与) に基づく 10%過剰発がんリスク値 2.1 mg/kg 体重/日のヒト等価用量を、  
26 PBPK モデルを用いて 0.1 mg/kg 体重/日と推定し、これは体重 70 kg、2 L/日の飲  
27 水を仮定した場合 3.5 mg/L/日の DCA 摂取に相当すると報告している (Li et al.  
28 2008 参照 31)。

29

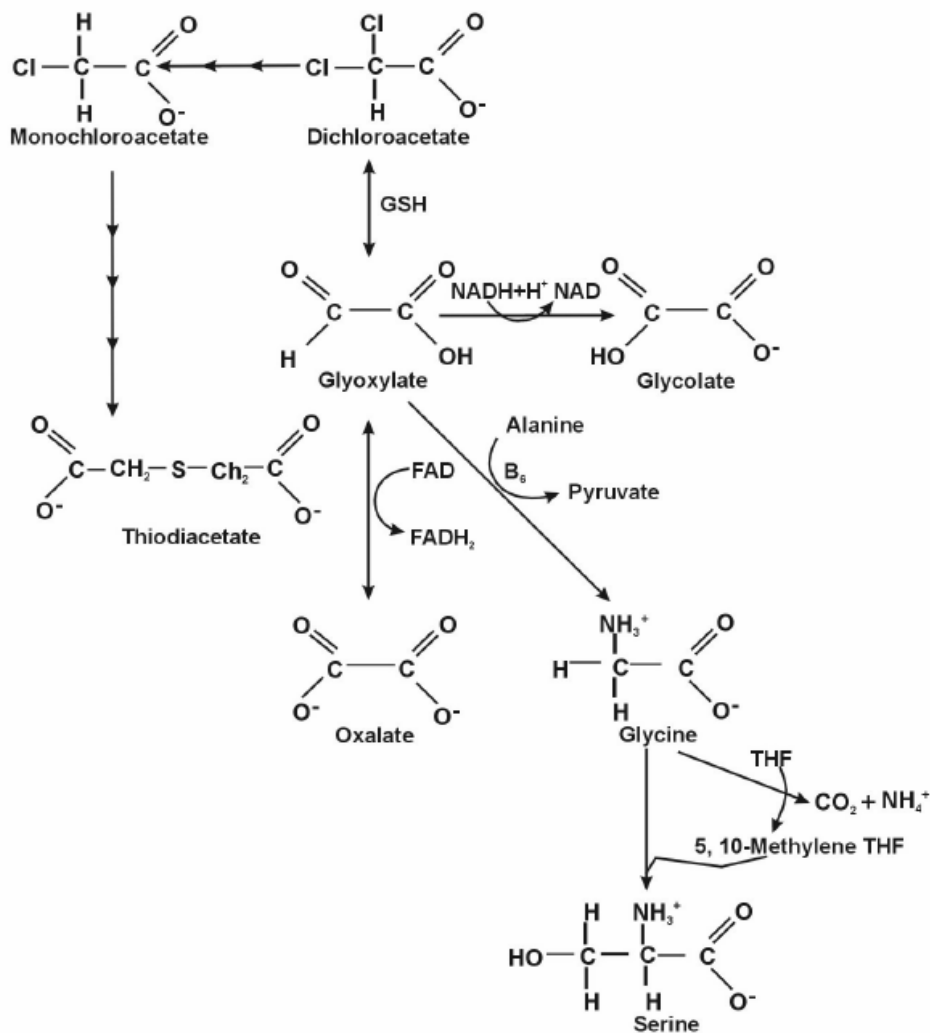


図4 DCAの代謝経路 (EPA 2003a 参照5 (参照33を改変))

## (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 (ACGIH 2005 参照8)。経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) はマウスで 5,520 mg/kg 体重、ラットで 2,820 mg/kg 体重 (Smyth et al. 1951 参照35) や 4,480 mg/kg 体重 (参照34 Woodard et al. 1941) であり、経皮 LD<sub>50</sub> はウサギで 0.51 mL/kg (約 795 mg/kg 体重) である (Smyth et al. 1951 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 (ACGIH 2005 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)

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

1 mg/L ; 0、75、250、500 mg/kg 体重/日 ;—EPA 換算 (参照 6、1988、2005~~36~~)  
2 の 14 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示  
3 す。

4 250 mg/kg 体重/日以上~~の~~投与群で肝重量の統計学的有意な増加がみられ  
5 していた。また 250 mg/kg 体重/日以上~~の~~投与群では肝細胞肥大及び限局性壊死  
6 がみられた (Sanchez and Bull 1990 参照 37)。

7 EPA は肝重量増加に基づき無毒性量 (NOAEL) を 75 mg/kg 体重/日としてい  
8 るた (EPA 2003a 参照 6)。また、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH (参照 82005))  
9 では投与量を飲水投与濃度から 60、200、400 mg/kg 体重/日と換算し、NOAEL  
10 を 60 mg/kg 体重/日としている。

11  
12 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

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20 **b. 3又は週間／10週間亜急性毒性試験 (マウス)**

21 B6C3F<sub>1</sub>マウス (雄) におけるDCA (0、100、500、2,000 mg/L : 0、25、125、  
22 500 mg/kg 体重/日 ;—EPA 換算 (EPA 1988、2005参照 6、36) ) の3週間又は10  
23 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

24 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  
25 重/日以上~~の~~投与群で観察された。また、acyl-CoA oxidaseの活性の増加が、500  
26 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  
27 にわたりみられた (Parrish et al. 1996参照 38) 。

28 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  
29 mg/kg 体重/日とした (EPA 1988参照 6) 。

30  
31 表 2 マウス 3 又は週間／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

32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40 **c. 8 又は週間／13 週間亜急性毒性試験 (ラット)**

1 Fischer 344 (F344) ラット (雄、各投与群 9~18 匹、幼若又は離乳直後) 及  
 2 び Long-Evans (LE) ラット (雄、各群 9~18 匹、幼若又は離乳直後) におけ  
 3 る DCA (0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、  
 4 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  
 5 (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、  
 6 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  
 7 められた毒性所見を表 3 及び表 4 に示す。

8 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  
 9 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  
 10 た。

11 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、  
 12 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  
 13 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  
 14 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  
 15 (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  
 16 孔反射の抑制がみられた (Moser et al. 1999 参照 39)。

17 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  
 18 /日、LE ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日  
 19 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  
 20 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  
 21 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  
 22 (EPA 2003a、2005 参照 5、6)。

23  
 24 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

30  
 31  
 32  
 33 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

投与群	雄
0.2 g/L (16 mg/kg 体重/日 (F344)、 17 mg/kg 体重/日 (LE))	両系統；歩行異常

#### d. 3か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA（0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日）の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

試験期間中、2,000 mg/kg 体重/日群で雌雄各 1 匹の死亡例が認められた。主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であり、用量依存的な性の体重減少が認められた。全投与群において肝臓、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的には脳及び精巣が主要な標的臓器であり、投与群の雌雄ラットの大脳及び小脳では白質の有髄神経線維の空胞変性が認められた（大脳及び小脳を合わせた発生頻度は低用量投与群で 60%、中用量及び高用量投与群は 100%）（Katz et al. 1981 参照 40）。

WHO は臓器重量への影響及び脳の障害がみられた 125 mg/kg 体重/日を LOAEL としている（WHO 2005 参照 4）。

表 5 ラット 3 か月間亜急性毒性試験

投与群	雌雄
2,000 mg/kg 体重/日	死亡（雌雄各 1/10 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、 <u>体重減少</u>
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、 <u>体重減少</u>

#### e. 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難<sup>注1)</sup>及び後肢麻痺<sup>注1)</sup>が認められ、赤血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。さらに、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡<sup>注1)</sup>が認められた。

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

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<sup>注1)</sup>が認められた。

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 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/日以上の

1 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ら  
 2 れた。精巣では 12.5 mg/kg 体重/日以上で変性が認められた。

3 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  
 4 体重/日以上で認められ<sup>注2)</sup>、大脳の中程度の有髄線維（髄鞘）の空胞変  
 5 性が雌の 39.5 mg/kg 体重/日以上で認められた<sup>注2)</sup>。

6 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  
 7 られているためで、NOAEL を決められないとしている（Cicmanec et al. 1991  
 8 参照 41）。なお、ACGIH 及び EPA は LOAEL を 12.5 mg/kg 体重/日とし、EPA  
 9 ではこの値を経口参照用量（RfD）算出に用いている（EPA 2003a、ACGIH 2005  
 10 参照 5、8）。

11 <sup>注1)</sup> データ記載なし、及び統計処理の有無が不明

12 <sup>注2)</sup> 陰性対照群におけるデータ記載なし

13  
14 表 6 イヌ 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
72 mg/kg 体重/日	呼吸困難 <sup>注1)</sup> 、後肢麻痺 <sup>注1)</sup> 、赤血球数及びヘモグロビン値の減少、LDH 上昇、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡 <sup>注1)</sup>	呼吸困難 <sup>注1)</sup> 、後肢麻痺 <sup>注1)</sup> 、赤血球数及びヘモグロビン値の減少、LDH 上昇、肺と脳の相対重量増加、肺炎と脱水による死亡 <sup>注1)</sup> 、化膿性気管支肺炎
39.5 mg/kg 体重/日以上	散発性下痢 <sup>注1)</sup> 、腎相対重量増加	散発性下痢 <sup>注1)</sup> 、腎相対重量増加、肝臓のヘモジデリン沈着、大脳の有髄線維の空胞変性 <sup>注2)</sup>
12.5 mg/kg 体重/日以上	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 <sup>注1)</sup> 、大脳及び/又は小脳の有髄線維の空胞変性 <sup>注2)</sup> 、精巣の変性	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 <sup>注1)</sup> 、肝臓の肝細胞空胞変性

15 <sup>注1)</sup> データ記載なし、及び統計処理の有無が不明

16 <sup>注2)</sup> 陰性対照群におけるデータ記載なし

17  
18  
19 ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

20 a. 60又は週間／75週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

21 B6C3F<sub>1</sub> マウスマウス（雄、各投与群 50 匹）における DCA（0、0.05、0.5、  
 22 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  
 23 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  
 24 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。

25 60 週間投与では、486 mg/kg 体重/日投与群では、飲水量が対照群の 60% に減  
 26 少した。また、410 mg/kg 体重/日以上で投与群では体重の減少が、77 mg/kg 体  
 27 重/日以上で投与群では肝相対重量の増加が認められた。410 mg/kg 体重/日投与  
 28 群のみに、腎臓の相対重量の増加が認められた。全投与群において精巣及び脾臓  
 29 の相対重量に変化は認められなかった。なお、75 週間投与では、肝臓、精巣及  
 30 び脾臓の相対重量並びに体重に変化は認められなかった。

1 投与 60 週目における個体当たりの肝細胞腫瘍（肝細胞腺腫+癌腫）の発生数  
 2 は、0、7.6、77、410、486 mg/kg 体重/日投与群に対し各 0.07、0.31、0.11、4.0、  
 3 4.50 であり、410 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意に増加（ $p < 0.001$ ）  
 4 した（参照 42DeAngelo et al. 1991）。

6 表 7 マウス 60 週間／又は 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+癌腫）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+癌腫）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

16 b. 90~100 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

17 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雄、各投与群 ~~46~7130~~あるいは ~~35~~匹）における DCA（0、  
 18 ~~0.05~0.5~~、1、2、3.5 g/L : 0、~~8、84~~、168、315、429 mg/kg 体重/日）の 90~  
 19 100 週間飲水投与試験が行われた。投与開始後 26、52 及び 78 週で中間解剖が  
 20 実施された。~~の 90~100 週間飲水投与試験が行われた。~~各投与群で認められた  
 21 毒性所見を表 8 に示す。

22 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  
 23 上）で肝臓の絶対及び相対重量の用量依存的増加が認められたが、100 週目では  
 24 ~~315、429 mg/kg 体重/日以上投与群のみ~~で影響が認められた。最終解剖時には平均  
 25 体重の 有意な減少しており、~~315 mg/kg 体重/日以上~~の群で肝臓の絶対及  
 26 び相対重量の 有意な増加が認められた。また、168 mg/kg 体重/日以上  
 27 の群で、肝臓の血中酵素の有意な増加及び肝臓の壊死等の肝毒性が用量依存的に認めら  
 28 れた。肝の ペルオキシソームは ~~429 mg/kg 体重/日投与群~~で増加していた。肝毒  
 29 性に基づく NOAELは ~~84 mg/kg 体重/日~~であった（参照 32）。

30 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  
 31 解剖を実施した。発がん性については、26 週目には、肝細胞癌腫瘍はいずれの  
 32 投与群でも認められなかった。52 週目には二つの高濃度群で肝細胞癌の発生頻  
 33 度が有意に上昇し（対照群の 0%に比較して、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与  
 34 群で各動物の 20 及び 50%）、78 週目には対照群 10%に対し、315 及び 429 mg/kg  
 35 体重/日投与群で 50 及び 70%であった。肝細胞腺腫は、26、52 及び 78 週目の  
 36 いずれの投与群においても有意な発生頻度の上昇はみられなかった。

37 最終解剖時には、肝細胞癌又は細胞腺腫の発生頻度が ~~168、315、429 mg/kg~~  
 38 体重/日投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇しており、対照群 26%に対  
 39 して、84、168、315、429 mg/kg 体重/日投与群では各 48、71、95 及び 100%  
 40 あり、168 mg/kg 体重/日以上投与群で有意差がみられた。個体当たりの肝細



1 胞癌の発生数は、0、~~8~~、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日群で各 0.28、~~0.58~~、  
2 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。

3 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  
4 の測定による）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、  
5 それ以下の投与群では認められなかった。腫瘍発生のみられた全投与群での肝細  
6 胞の増殖（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  
7 比較して有意な変化は認められなかった。著者らは、肝細胞のペルオキシソーム  
8 増殖及び肝細胞の増殖はこれらのマウスでの肝腫瘍の誘発とは関係ないと結論  
9 付けている（DeAngelo et al. 1999）。個体当たりの肝細胞癌の発生数の増加が最  
10 低用量でも認められたため、NOAEL は求められなかった（参照 32）。

11 EPA（2003b）によれば、最終解剖時の肝細胞癌又は細胞腺腫の発生頻度が対  
12 照群 36%に対して、84、168、315、429 mg/kg 体重/日投与群では各 56、86、  
13 100 及び 100%であったとされている。  
14

1  
2  
3

表 8 マウス 90～100 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、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝毒性、肝細胞癌又は細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
2 g/L (315 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の絶対及び相対重量増加、肝毒性、肝細胞癌又は細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
1 g/L (168 mg/kg 体重/日)	肝毒性、肝細胞癌又は細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
0.5 g/L (84 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌又は細胞腺腫発生頻度増加、個体当たりの肝細胞癌発生数増加
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	個体当たりの肝細胞癌発生数増加

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

なお、著者らは、上記の実験開始 1 か月後に B6C3F<sub>1</sub> マウス（雄、対照群 30 匹、投与群 35 匹）に DCA（0、0.05 g/L：0、8 mg/kg 体重/日）を 90～100 週間飲水投与する追加実験を開始している。最終解剖時には、個体当たりの肝細胞癌の発生数は 0、8 mg/kg 体重/日群で、各 0.28、0.58 であり、有意な増加が認められた。一方、肝細胞癌の発生頻度については、対照群 26%に対して投与群 33%であり、有意差は認められなかった（DeAngelo et al. 1999）。

本専門調査会としては、本追加試験は 1 用量の別試験であることから、この別試験を含めて発がん性に関する用量依存性を評価することは適切ではないと判断した。

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

c. 51 又は週間／82 週間慢性毒性試験（マウス）

20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌、各投与群 40～90 匹）における DCA（0、0.26、0.86、2.6 g/L：0、40、115、330 mg/kg 体重/日；—WHO 換算）の 51 又は 82 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

肝細胞腺腫及び変異肝細胞巢の発生頻度が、330 mg/kg 体重/日を 51 週間投与した群及び 115 mg/kg 体重/日以上を 82 週間投与した群で増加した。330 mg/kg 体重/日群では変異肝細胞巢が 51 週目に 40%、82 週目に 89.5% の動物に、肝細胞腺腫が 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/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% には肝細胞腺腫が認められた。肝細胞癌を有する動物の割合は、82 週にわたり最高用量を投与された群でのみ有意に増加した（26.3%）。すべての病変（変異肝細胞巢、肝細胞腺腫、肝細胞癌）の合計は、51 週目には高用量投与群（対照群 0% に対して 40%）で、82 週目には中用量及び高用量投与群（対照群 11.1% に対して、中用量投与群

39.3%、高用量投与群89.5%)で有意に増加した。著者は、飲料水中のDCA濃度と肝腫瘍及び変異肝細胞巢の用量反応関係は非線形であることが示唆されるとしている (Pereira 1996参照43)。

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/日と推定した。

表9 マウス 51 又は週間/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、肝細胞癌増加、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

d. 52 週間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub>マウス (雄、各投与群20匹)におけるDCA (0、0.1、0.5、2.0 g/L)及び/又はトリクロロ酢酸 (TCA) (0.5、2.0 g/L)の52週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

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

DCA単独で誘発された肝腫瘍64個でのH-ras遺伝子のコドン61における突然変異の頻度は背景データに比べて有意に低かったが、CTA突然変異は対照より多くみられ (た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)、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 (参照44Bull et al. 2002)。

なおBullらはその後、雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスにビニルカーバメートをイニシエーターとして投与後18~36週間にわたり同用量のDCAを単独あるいはTCA等と併用して飲水投与する試験を実施した。その結果、DCAの単独投与では肝腫瘍の数及び大きさが用量に依存して増加したが、低用量のTCAとの併用ではDCA単独投与に比べて肝腫瘍の数が減少し、これらの物質相互の阻害作用が観察された (Bull et al. 2004参照45)。

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 (腺腫及び肝細胞癌) 発生頻度増加
0.1 g/L	毒性所見なし

1 e. 104週間発がん性試験（マウス）

2 B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌、各投与群25匹）における1.5%酢酸（対照群；293 mg/kg  
3 体重/日）あるいはDCA（0.5、3.5 g/L：94、438 mg/kg体重/日）の104週間飲水  
4 投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

5 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  
6 められた。また、高用量投与群では肝細胞癌の発生頻度が有意に増加し（対照群、  
7 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））、  
8 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  
9 各0.05±0.32、0.04±0.20、2.96±1.67）。

10 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  
11 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（Schroeder  
12 et al. 1997参照46）。

13  
14  
15  
16  
17 表 11 マウス 104 週間発がん性試験

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

18  
19  
20 f. 26又は週間／41週間慢性毒性試験（遺伝子改変マウス）

21 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  
22 るDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、145、240 mg/kg体重/日、雌0、  
23 100、180、300 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験、及びp53ヘテロ欠損マウ  
24 ス（雌雄、各投与群15匹）におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、  
25 45、80、150 mg/kg体重/日、雌0、80、145、220 mg/kg体重/日）の26週間飲水  
26 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  
27 おけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、150、230 mg/kg体重/日、  
28 雌0、90、185、265 mg/kg体重/日）の41週間飲水投与試験、及びp53ヘテロ欠損  
29 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  
30 0、45、80、140 mg/kg体重/日、雌0、65、140、220 mg/kg体重/日）の41週間  
31 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。

32 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  
33 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  
34 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。

35 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  
36 1,000 mg/L投与群に認められた。肝細胞腺腫は雄の1,000 mg/L投与群にだけ認

められた。また、雄の500 mg/L投与群に甲状腺濾胞の変性が、雌の500、1,000 mg/L投与群に卵巣嚢胞が認められた。

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

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

以上より、著者らは、p53ヘテロ欠損マウスではDCAによる発がん性の証拠は得られなかったが、Tg.ACヘミ接合マウスでは肺胞腺腫がDCA曝露に関連して増加すると考えられたとしている (NTP 2007参照47)。

表 12 Tg. AC ヘミ接合マウス 26 週間慢性毒性試験

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

表 13 Tg. AC ヘミ接合マウス 41 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/L (雄 ; 150 mg/kg 体重/日、 雌 ; 185 mg/kg 体重/日)	細気管支・肺胞腺腫	卵巣嚢胞
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

1  
2

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

3  
4  
5

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

6  
7

**g. 100 又は週間／103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）**

8 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、  
9 3.6、40.2 mg/kg体重/日<sup>2</sup>、5.0 g/L群に関しては換算なし）の100週間飲水投与試  
10 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  
11 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。

12 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、  
13 肝細胞腺腫又は肝細胞癌を認めた動物の割合が24.1%と対照群の4.4%に比べて  
14 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は  
15 認められなかった（DeAngelo et al. 1996参照48）。

16 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、  
17 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  
18 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  
19 まで継続した。認められた毒性所見を表17に示す。

20 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  
21 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  
22 認められた。肝細胞癌を認めた動物の割合は対照群3%（1/33匹）に対し投与群  
23 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、  
24 肝細胞癌を合わせた発生頻度は対照群6.1%に対して投与群32.1%で有意に増加

<sup>2</sup> 時間加重平均（TWA）用量。

1 し、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度も対照群3.0%に対し投与群  
2 28.6%で有意に増加した (各 $p<0.01$ ) (参照48DeAngelo et al. 1996)。

3 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  
4 増加に基づき、一般毒性に関するLOAELを40.2 mg/kg体重/日、NOAELを3.6  
5 mg/kg体重/日としている (EPA 2005参照6)。しかしこの試験報告では、F344ラ  
6 ットに高頻度に自然発生してヒトには外挿できない精巣間細胞腫が、対照群を含  
7 む全群で97~100%の発生頻度で認められていることから、本専門調査会として  
8 は、精巣重量増加を一般毒性影響とは判断できない。

9 また、本専門調査会としては、本試験は設定された用量群が少ないこと、用量  
10 の間隔が大きいことから、本試験により発がん性の用量依存性を評価することは  
11 適切ではないと判断した。

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 肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度増加
0.05 g/L (3.6 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22 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、肝細胞癌、肝細胞癌、肝細胞腺 腫の発生頻度増加

23  
24  
25  
26  
27  
28 <発がんメカニズム；参考データ>

29 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  
30 との関連が不明 (confirmed animal carcinogen with unknown relevance to  
31 humans) に分類している (参照8ACGIH 2005)。

32 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  
33 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  
34 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  
35 論している (EPA 2003a参照5)。例えば雄LEラットの初代培養肝細胞をDCA  
36 (0.01~1.0 mM) で10~40時間処理した試験において、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み  
37 量でみたDNA合成は促進されず、自然な細胞死が通常に比べて有意に減少した  
38 ことから、DCAは直接的な変異原ではなくアポトーシスを抑制することが示唆  
39 されるとした報告 (Walgren et al. 2005参照49) 等がある。  
40

1 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  
2 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  
3 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  
4 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、  
5 現在あるデータでは不十分であるとしている（WHO 2005参照4）。

6 Carterら（2003）は、B6C3F<sub>1</sub>マウス肝臓におけるDCAの発がん機序解析試験  
7 を行ない、前がん病変及び癌腫の発生が、高用量だけでなく低用量でも（0.05～  
8 ～3.5 g/L）認められたことから、遺伝毒性が認められないような低用量において、  
9 非遺伝毒性的メカニズムが発がんに関与しているとしている（Carter et al. 2003  
10 参照50）。WHOは、このCarterらのデータにおいて、DCA曝露したマウスの肝  
11 臓で、エオジン好性細胞巣、異型細胞巣、好塩基性細胞巣及び明細胞性細胞巣と  
12 いう4種類の異なる変異細胞巣が認められたことから、発がんに至るメカニズム  
13 には複数の経路が存在する可能性が示唆されているとしている（WHO 2005参照  
14 4）。

15  
16 DNAの低メチル化については、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄）におけるDCA（3.2 g/L）  
17 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  
18 こと（参照51Tao et al. 2005）、またN-methyl-N-nitrosoureaでイニシエート  
19 したB6C3F<sub>1</sub>マウス（雌）におけるDCA（25 mM）の44週間飲水投与試験で肝  
20 腫瘍DNA中の5-メチル-シトシンが非腫瘍部位のDNA中に比べて減少したこと  
21 （Tao et al. 1998参照52）等が報告されている。さらに、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌）  
22 にDCA（3.2 g/L）の飲水投与とメチオニン（4.0、8.0 g/kg）の混餌投与を同時  
23 に行った試験で、メチオニンがDCAによるDNA低メチル化を妨げ、個体当たり  
24 の肝腫瘍発生数が減少したことから、発がんにおける低メチル化の重要性を示唆  
25 した報告もある（Pereira et al. 2004参照53）。

26 最近では、B6C3F<sub>1</sub>マウス（雄）におけるDCA（300 mg/kg体重）の経口投与  
27 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  
28 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  
29 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、食の活性化に  
30 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  
31 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（Hassoun and  
32 Dey 2008参照54）があり、酸化ストレスが肝発がんに関連する可能性も示唆さ  
33 れている。

#### 34 35 36 ④ 神経毒性試験

##### 37 a. 単回経口投与試験（ラット）

38 300 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  
39 肢の握力低下等）がみられている（Moser et al. 1999参照39）。



1 | **b. 8又は週間／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**  
2 | **験）**

3 | 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、  
4 | 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：  
5 | LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、18、91、167 mg/kg  
6 | 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、  
7 | 88、192 mg/kg 体重/日、F344 ラット 0、16、89、173 mg/kg 体重/日）の 13 週  
8 | 間飲水投与試験が行われた。

9 | 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  
10 | 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。

11 | 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  
12 | 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  
13 | 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  
14 | 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  
15 | 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  
16 | の阻害がみられた（Moser et al. 1999 参照 39）。

17 | 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  
18 | ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、13  
19 | 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  
20 | 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  
21 | 高く、離乳直後の動物は幼若ラットよりやや感受性が高いようであった（EPA  
22 | 2003a、2005 参照 5、6）。

23 |  
24 | **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）**

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

27 | 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  
28 | 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  
29 | 脳及び小脳を合合わせた発生頻度は低用量投与群で 60%、中用量及び高用量投  
30 | 与群は 100%）（Katz et al. 1981 参照 40）。

31 | 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  
32 | 低用量）を本試験の LOAEL としている（WHO 2005 参照 4）。

33 |  
34 | **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）**

35 | 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  
36 | 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  
37 | て投与した。

38 | 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  
39 | 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  
40 | （髄鞘部）の中程度の空胞変性がみられた。

1 本研究の著者らは、最低用量投与群の雄で脳の白質有髄線維の空胞変性等が  
2 みられているためで、NOAELを決められないとしているた (Cicmansec et al.  
3 1991 参照 41)。

#### 4 5 [参考]

6 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  
7 *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  
8 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  
9 おけるはミエリン関連タンパク質の可逆的な阻害のが関与を示唆しているかも  
10 もしれないとした報告もある (Felitsyn et al. 2007 参照 55)。

### 11 12 ⑤ 免疫毒性試験

#### 13 a. 28日間免疫毒性試験(マウス)

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

16 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  
17 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  
18 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  
19 れなかった。

20 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  
21 場合、免疫系は主要な標的組織ではないと思われるとしている(NTP 2002 参照  
22 56)。

#### 23 24 b. 12週間免疫毒性試験(マウス)

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

27 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  
28 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  
29 な有意差はみられず、有意な増加( $p<0.05$ )はIgG<sub>3</sub>のみでみられた。また、投  
30 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  
31 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  
32 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  
33 ンマ、顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)、炎症性サイトカイン(IL-6、IL-12、  
34 G-CSF)及びケモカイン濃度が有意に増加した(参照 57Cai et al. 2007)。

### 35 36 ⑥ 生殖・発生毒性試験

#### 37 a. 生殖・発生毒性試験(ラット)

38 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、  
39 1,400、1,900、2,400 mg/kg 体重/日、第二の試験では0、14、140、400 mg/kg  
40 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

1 た毒性所見を表 18 に示す。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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/  
11 日以上投与群で外表奇形が用量依存的に増加した（Smith et al. 1992 参照 16）。

12 EPA 及び WHO では、これらの試験における NOAEL を、母動物及び発生毒  
13 性のいずれについても 14 mg/kg 体重/日としている。これは、140 mg/kg 体重/  
14 日（LOAEL）で母動物に体重増加抑制及び臓器腫大、胎児に軟組織の奇形がみ  
15 られたことに基づくものである（EPA 2003a、WHO 2005 参照 4、5）。

16  
17 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

18  
19 **b. 発生毒性試験（ラット）**

20 SD ラット（雌、対照群 19 匹、投与群 20 匹）における DCA（0、300 mg/kg  
21 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  
22 を表 19 に示す。

23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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。

28 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  
29 るかどうかは明確でない、と結論している（Warren et al. 2006 参照 58）。

30  
31 表 19 ラット発生毒性試験

投与群	児動物
-----	-----

300 mg/kg 体重/日	体重減少 一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔の減少	1 2
----------------	----------------------------------	--------

### c. 14日間経口投与試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 8 匹）における DCA（0、18、54、160、480、1,440 mg/kg 体重/日）の 14 日間経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

480 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体重量の減少、精子の頭部及び先体の変形が認められた。160 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体管内の精子数の減少、融合精子数の増加、精子形態異常、運動精子の割合の減少がみられた。54 mg/kg 体重/日以上投与群で排精の遅れ、異型の残余体形成が認められた（参照 59 Linder 1997）。

EPA では精子形成異常に基づき、本試験の NOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LOAEL を 54 mg/kg 体重/日としている（EPA 2005 参照 6）。

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

### d. 10週間強制経口投与試験（ラット）

LE ラット（雄、各投与群 18～19 匹）における DCA（0、31.25、62.5、125 mg/kg 体重/日）の 10 週間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 21 に示す。

中用量以上投与群で体重減少、腎臓・脾臓の相対重量及び肝臓絶対重量の増加が、全投与群で肝臓相対重量の増加、包皮腺及び精巣上体の絶対重量の減少（ $p<0.05$ ）がみられた。中用量以上投与群で運動精子の割合の減少（ $p<0.05$ ）、精子の運動性への影響（速さ、直線性等）、精巣上体の精子頭部数の減少、排精の障害がみられ、高用量投与群では付属生殖器（前立腺、精囊）重量減少、精巣相対重量増加も観察された。精巣組織に障害はみられなかった。受精率は高用量投与群で低下したものの、統計学的有意差はなかった（参照 60 Hunter et al. 2006）。

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 mg/kg 体重/日を本試験の LOAEL としている（EPA 2003a 参照 5）。

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

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 か月間亜急性毒性試験（ラット）と同じ試験）

SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DCA（0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日）の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

500 mg/kg 体重/日以上 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（Katz et al. 1981 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、これらについては著者らによるはと用量依存的な反応であったとしている（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（Katz et al. 1981 参照 40）。

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

1 〔参考〕

2 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  
3  $\mu\text{M}$ ) 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  
4 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  
5 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  
6 出し 48 時間曝露した試験において、2,500  $\mu\text{M}$  以上曝露群で奇形が増加した（3  
7 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  
8 の報告がある (Andrew et al. 2004、Hunter et al. 2006 参照 61、62)。

9  
10 ⑦ **遺伝毒性試験**

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

12 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。  
13 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  
14 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  
15 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*  
16 *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  
17 える。より低用量で遺伝毒性があるかどうかは不明である」と結論している (ACGIH  
18 2005、IARC 2004、EPA 2003a、WHO 2005 参照 4、5、7、8)。

19 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  
20 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  
21 割を担っていないと思われると報告している (Richardson et al. 2007 参照 63)。

22  
23 a. *in vitro* 試験

24 *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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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。

30  
31 表 24 DCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (EPA 2003a 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Ono et al. 1991-(参照 64)-
	<i>E. coli</i> PQ37 (SOS 試験)	-	+	500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Giller et al. 1997-(参 照 65)-
$\Delta$ プロフェージ 誘発試験	<i>E. coli</i> WP2	+	+	2,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	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

1           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  
2 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  
3 イでは 28 日間投与でも DNA 損傷性は検出されなかった (Fuscpe et al. 1996 参  
4 照 75)。Fox らによるラットを用いた小核試験は陰性であった (Fox et al. 1996  
5 参照 68)。また、NTP で実施された Tg.AC マウス (v-H-ras)、p53 欠損マウス  
6 を含むマウス小核試験でも陰性と報告されている (参照 47NTP 2007)。マウス又  
7 はラットを用いた DNA 損傷試験、~~マウス DNA 中の 8-OHdG~~  
8 ~~(8-hydroxydeoxyguanosine) 生成試験~~では、陽性、陰性の相反する結果が報告  
9 されている。

10           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  
11 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  
12 10 週間投与では陰性であった (IARC 2004 参照 7)。



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 <sub>1</sub> マウス (雌雄) 末梢血赤血球	- (雄 ; 3 か月飲水投与)	
DNA 損傷試験 (コメットアッ セイ)	マウス白血球	- (3.5 g/L、28 日間飲水投与)	Fuscoe et al., 1996 -(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)-
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 (Stacpoole  
13 et al. 1998a、1998b 参照 13、7980)。

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  
18 が、症状は一般的に可逆的であった (Stacpoole et al. 1978 参照 8081)。

19 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  
20 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 た末梢神経障害は投薬中止 6 か月後には回復した (Stacpoole et al. 1979 参照 8182)。

6 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  
7 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 (WHO 2005  
8 参照 4) としている。

9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 の変化) がみられたとの報告 (Kaufmann et al. 2006 参照 8283)、先天性乳酸アシ  
14 ドーシスの子どもを対象とした疫学試験 (Stacpoole et al. 2006、2008 参照 8384、  
15 8485) 等がある。

16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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、  
22 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)、  
23 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)。  
24 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  
25 あることが示唆されるとしている (Hinckley et al. 2005 参照 8586)。水の消毒副  
26 成物による曝露と生殖毒性の関連についての後ろ向きコホート研究は米国マサチ  
27 ュセッツ州の出生児についても行われているが、DCA の曝露 (平均 15 µg/L、最  
28 大 24 µg/L) と出生時体重、妊娠期間、早産との間に関連はみられていない (Wright  
29 et al. 2004 参照 8687)。

30 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  
31 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  
32 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  
33 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。  
34 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  
35 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  
36 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  
37 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%  
38 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  
39 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  
40 はみられなかった (King et al. 2005 参照 8788)。

1  
2 **2. 国際機関等の評価 (表 26-1、26-2)**

3 **(1) 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC)**

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

6 IARCは、DCAは—実験動物での十分な発がんの証拠 (sufficient evidence) が  
7 あるがヒトでの発がんデータは不十分であるとしている (IARC 2004参照7)。

8 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  
9 いためにグループ3 (ヒトに対する△の発がん性について分類できない) としてい  
10 たが、2002年にさら更に多くのDCAのデータの見直しを行い、グループ2Bに改め  
11 た。新しいデータとして、マウス (DeAngelo et al. 1999参照32、Pereira 199943、  
12 Bull et al. 200244、Schroeder et al. 199746) 及びラット (DeAngelo et al. 1996参照  
13 48) を用いた飲水投与試験で肝腫瘍が認められたことが記載されている。— (IARC  
14 199 参照8889) 。

15  
16 **(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 Joint Expert Committee on Food Additives**  
17 **(JECFA)**

18 評価書なし

19  
20 **(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 8990)—**  
21 **第4版 (参照3)—及び根拠文書 (WHO 2005、2008、2011 参照4)**

22 WHO 飲料水水質ガイドラインの評価の概要は以下のとおりである。

23 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  
24 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。

25 雄のマウスでの腫瘍発生頻度に関するデータ (DeAngelo et al. 1999参照32) を、  
26 DCA の発がんリスクの定量に使用する。DCA (0、8、84、168、315、429 mg/kg  
27 体重/日) に2年間曝露された雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスの肝細胞癌及び腺腫の値を EPA の  
28 ベンチマークドースソフトウェア (version 1.3.1) に当てはめて BMDL<sub>10</sub> を推算し、  
29 線形多段階モデルを用いて算出された SF は、0.0075 (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> である。

30  
31 **[参考]**

32 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  
33 が 10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup>、10<sup>-6</sup> の場合の飲料水中の DCA 濃度は、それぞれ 400、40、4 µg/L  
34 である。ガイドライン値は、10<sup>-5</sup> 過剰発がんリスクに対応する 40 µg/L である。し  
35 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  
36 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。

37  
38 **(4) 米国環境保護庁 統合リスク情報システム (US-EPA/IRIS)**  
39 **Integrated Risk Information System (IRIS) (EPA 2003a 参照5)**

40 EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口RfDとして慢性非発が

ん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

## ① 経口 RfD

臨界影響	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
精巢、大脳、肝臓の病変	NOAEL : なし	3,000	1	$4 \times 10^{-3}$
イヌ亜急性経口投与 (Cicmanec et al. 1991 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は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癌の発生頻度は統計学的に有意であり、用量依存的である。ラット及びマウスにおいて、肝細胞腺腫や肝細胞癌への移行が予想される大型の変異肝細胞巣 (LFCA : 以前は過形成結節 hyperplastic nodules と呼ばれていた所見) が増加した。さらに、以下のような情報がある。

(a) 別個のいくつかの試験において、およそ同等の用量で陽性結果が一貫して得られている。

(b) 2 種の動物で腫瘍形成部位が一致している。

(c) 腫瘍の発生頻度と個体当たりの腫瘍発生個数に用量反応関係があることを示す明確な証拠がある。

(d) 肝細胞癌にいたる増殖性病変の多様な形態像から、腫瘍は明らかに複数の肝細胞系統から発生していると推測され<sup>3</sup>、作用機序が一つであることを支持する明確なデータがない。

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

なお、EPA (EPA 2005 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

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

1 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  
2 発がん性あり）に分類した。

### 6 b. 経口曝露によるリスク評価

7 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  
8 を用いて算出した BMDL<sub>10</sub> から直線外挿法により推定した。用量-反応評価は  
9 DeAngelo ら（参照 321999）による雄 B6C3F<sub>1</sub> マウスの飲水投与試験における  
10 肝臓腺腫及び肝細胞癌の発生頻度データに基づき行われた。この際、最高用量が  
11 最大耐容量に近かったためこの群のデータを除外し、その他の用量についてはマ  
12 ウスへの投与量を基に、ヒトに対して毒性学的に等しいとみなせる用量を算出し  
13 て用いた。その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg の用量で生涯にわたり  
14 経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク（経口 SF、高い方の  
15 95%信頼限界で表す）は 0.05 となった。

16 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  
17 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  
18 るときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 $1.4 \times 10^{-6}$  となる。また、この  
19 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  
20 算出すると、下表のようになる。

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

24 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

## 30 (5) 厚生労働省

31 我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである（厚生  
32 労働省 2003 参照 4）。

33 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  
34 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  
35 員会の評価では DeAngelo ら（1996 参照 48）の研究に基づいて、肝細胞癌及び肝

1 細胞腺腫の発生率増加を根拠に、肝発がんの NOAEL は 3.6 mg/kg 体重/日、不確  
 2 実係数は 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)  
 3 とし、TDI は 0.0036 mg/kg 体重/日と算定された。

4 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  
 5 を解析した報告がなされた (1999 参照 32)。それによると、雄 B6C3F<sub>1</sub> マウス (用  
 6 量ごとに 46~88 匹) に、飲水中の DCA を 0、0.05、0.5、1.0、2.0、3.5 g/L の濃  
 7 度 (約 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日) で 90~100 週間与え、肝細胞  
 8 癌の増加が 1.0 g/L 以上の群において有意に認められ、その発生率はそれぞれ、71%  
 9 (168 mg/kg 体重/日群)、95% (315 mg/kg 体重/日群)、100% (429 mg/kg 体重/  
 10 日群) であった。動物個体ごとの癌の数は全投与群で用量依存的に有意に増加し、  
 11 その数は 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日でそれぞれ 0.28、0.68、1.29、  
 12 2.47、2.90 であった。また、肝臓のペルオキシソームの増殖は腫瘍反応とは関係の  
 13 ないと考えられた。この試験においては、肝発がん性に対する NOAEL は得られて  
 14 いない。

15 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、  
 16 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  
 17 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。

18 従って、DeAngelo ら (1999 参照 32) の報告が、より用量相関解析を行うのに  
 19 適していると考えられ、この報告に基づく 10<sup>-5</sup> 発がんリスク相当する VSD は 1.43  
 20 µg/kg 体重/日と算定される。

21 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  
 22 mg/L) と計算される。

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 (Cicmanec et al. 1991 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

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 (DeAngelo etal. 1999 参照 32) における雄の肝細胞癌及び腺腫	10 <sup>-5</sup>	40	1.3 <sup>a</sup>
EPA/IRIS (2003)			
マウスの飲水投与 (DeAngelo etal. 1999 参照 32) における雄の肝細胞癌及び腺腫	10 <sup>-4</sup> (1/10,000)	70	
	10 <sup>-5</sup> (1/100,000)	7.0	
	10 <sup>-6</sup> (1/1,000,000)	0.7	
水道水 (2003)			
マウス (DeAngelo etal. 1999 参照 32) における肝発がん	10 <sup>-5</sup>	40	1.43 <sup>b</sup>

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

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

3

### 4 3. 曝露状況

5 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  
6 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)  
7 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  
8 点) であった。

9 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  
10 ほとんどが 10% 以下 (4,436/5,804 地点) であった。

11

12

13

1 | 表 27 水道水での検出状況（日本水道協会 2009 参照 9094）

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

8 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  
9 口投与試験でみられた。また、遺伝子改変マウスにおける経口投与試験で肺胞腺腫の  
10 発生頻度増加がみられた。ヒトでの発がんに関するデータはないが、実験動物につい  
11 ては十分な発がん性の証拠が得られているとして、IARC はグループ 2B、EPA はグ  
12 ループ B2、ACGIH は A3 に分類している。

13 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、  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 ない。

21 以上より、DCA は発がん性を示すことから、非発がん毒性と発がん性の両方につい  
22 て評価を行うこととした。また、DCA の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と



1 考えられ、発がん性については、TDI の算出と数理モデルによる発がんリスク評価の  
2 両方を行った。

3 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、ラットの  
4 100 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 であるが、肝腫瘍の誘発に伴う影響である可能性があり、非発がん毒性の TDI 試算の根  
10 拠とするのは不相当と思われる。一方、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の  
11 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。  
12 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  
13 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  
14 µg/kg 体重/日となった。

15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 ープ B2、ACGIH は A3 に分類している。

20 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、  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 ない。

28 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、  
29 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。発がん性について、  
30 最も低い用量で発がん影響が認められた試験は、マウスの 90～100 週間慢性毒性試験  
31 であり、最低投与量の 84 mg/kg 体重/日以上投与で個体当たりの肝細胞癌発生数の増  
32 加及び肝細胞癌の発生頻度の上昇が認められている。したがって、本試験に基づきベ  
33 ンチマークドース法により発がん性の評価を行うことが適切であると判断した。

34 ベンチマークドース法の適用に当たり、マウスの 90～100 週間慢性毒性発がん性試  
35 験における腫瘍発生頻度のデータに着目し肝細胞癌及び腺腫の用量-反応データ、EPA  
36 (2003b) に記載された肝細胞癌及び腺腫の発生頻度に関する用量-反応データに基づ  
37 き評価を行うこととした。

38 ベンチマーク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  
39 の基準に従い、最も Akaike's Information Criterion (AIC) の低いモデルとして多  
40 段階〇〇モデルを用いて BMDL<sub>10</sub> を算出したところ〇〇 (12.8 mg/kg 体重/日であつ)

1 | を算出した。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  
2 | ク (SF ; 体重 1 kg 当たり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露  
3 | に関してがんが生じるリスク) は  $\underline{0.07.8 \times 10^{-3}} / (\text{mg/kg 体重/日})$  と見積もられた。ま  
4 | た、この  $\text{BMDL}_{10}$  に不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) を適用し  
5 | て、DCA の発がん性に関する TDI は、 $\underline{0.012.8 \mu\text{g/kg 体重/日}}$  となった。

6 | 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  
7 | 標とした場合の発がんユニットリスクを  $\underline{0.07.8 \times 10^{-3}} / (\text{mg/kg 体重/日})$ 、発がん性に  
8 | 関する TDI を  $\underline{0.012.8 \mu\text{g/kg 体重/日}}$  と設定した。

9 |

10 | ●非発がん毒性を指標とした場合の TDI

11 | TDI 12.5  $\mu\text{g/kg 体重/日}$

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

20 |

21 |

22 | ●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

23 | 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  
24 | した時の肝細胞癌が生じる発がんリスク]  $\underline{0.07.8 \times 10^{-3}} / (\text{mg/kg 体重/日})$

25 | (設定根拠) 慢性毒性試験  
26 | (動物種) マウス  
27 | (期間) 90~100週間  
28 | (投与方法) 飲水投与  
29 | (設定根拠所見) 肝細胞癌  
30 | (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、  
31 | 各  $\underline{0.013}$ 、 $\underline{0.01.3}$ 、 $\underline{0.00.13 \mu\text{g/kg 体重/日}}$ 。

32 |

33 | ●発がん性を指標とした場合の TDI

34 | TDI 12.8  $\mu\text{g/kg 体重/日}$

35 | (TDI 設定根拠) 慢性毒性試験  
36 | (動物種) マウス  
37 | (期間) 90~100週間  
38 | (投与方法) 飲水投与  
39 | (設定根拠所見) 肝細胞癌  
40 | (BMDL<sub>10</sub>)  $\underline{0.012.8 \text{ mg/kg 体重/日}}$

1 (不確実係数) 1,000 (種差10、個体差10、発がん性10)

2

3

4 [参考]

5 非発がん毒性を指標とした場合、上記の12.5 µg/kg 体重/日を用いて、寄与率を  
6 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 µg/L  
7 となる。

8 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  
9 がんリスクレベル<sup>4</sup>に相当する濃度は~~32.5~~ 32.5 µg/L となる。また、発がん性を指標  
10 としたTDI ~~12.8~~ 12.8 µg/kg 体重/日を用いて、寄与率を20%とし、体重50kg の人  
11 が1日当たり2 L飲料水を摂取した場合の濃度は~~64~~ 64 µg/Lとなる。

12

13

14

---

<sup>4</sup> WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、 $10^{-5}$  発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベル (life time excess cancer risk) と判断している。

表 28 各試験における 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 <sub>1</sub> 雄 12	14 日間飲水投 与	肝重量増加、肝細胞の肥 大・限局性壊死 (250)	75[E]※1		
亜 b.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄	3 週間/10 週間 飲水投与	肝重量増加 (125)	25[E]	125[E]	
亜 c.	ラット F344、LE 雄 9-18	8週間/13週間飲 水投与	歩行異常 (16)		16[E]	
亜 d.	ラット SD 雌雄各 10	3 か月間強制経 口投与	脳白質有髄神経線維の空 胞変性、後肢の麻痺、頻 尿 (125)		125[W]	
亜 e.	イヌ ビーグル 雌雄各 5	90 日間カプセル 経口投与	肝相対重量増加、結膜炎、 肝臓の肝細胞空胞変性、 脳有髄線維の空胞変性、 精巣の変性 (12.5)		12.5[A,E]	EPA(IRIS) の経口 RfD 算出 に用いら れたデー タ。
慢 a.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 50	60 週間/75 週 間飲水投与	肝相対重量増加 (77) 肝細胞腫瘍 (腺腫+癌) の発生頻度と発生個数の 増加 (410)	非腫瘍性 病変； 7.6[A] 腫瘍性病 変；77		
慢 b.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 4635-71	90-100 週間飲 水投与	肝毒性 (168) 個体当たりの肝細胞癌発 生数増加、肝細胞癌の発 生頻度上昇 (64-8)	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 <sub>1</sub> 雌 40-90	51 週間/82 週間 飲水投与	肝細胞腺腫及び変異肝細 胞巣増加 (115)	40	115	
慢 d.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 20	52 週間飲水投 与	肝腫瘍発生頻度増加 (0.5 g/L)			
慢 e.	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 25	104 週間飲水投 与	体重減少、肝相対重量増 加、肝細胞癌の発生頻度 及び個体当たり発生数増 加 (438)	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 子の変性 (雄 75)	腫瘍性病 変；75	腫瘍性病 変；150 非腫瘍性 病変；75	
	マウス Pp53 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 日の 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 b.	ラット SD 雌 19-20	妊娠 6-15 日の 強制経口投与	児動物： 体重減少、一腹当たりの 水晶体及び眼球の面積及 び瞳孔間隔の減少 (300)			
生 c.	ラット SD 雄 8	14 日間経口投 与	排精の遅れ、異型の残余 体形成 (54)	18[E]	54[E]	
生 d.	ラット LE 雄 18-19	10 週間強制経 口投与	包皮腺・精巣上体の重量 減少 (31.25)		31.25[E]	
生 e.	ラット SD 雌雄各 10	3 か月間強制経 口投与	雄：精上皮の変性、精巣 の合胞体巨細胞形成 (500)	<del>125</del>	<del>500</del>	
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 <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
DCA	ジクロロ酢酸
EPA	米国環境保護庁
F344 ラット	Fischer344 ラット
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	顆粒球単球コロニー刺激因子
GSTZ	グルタチオン S 転移酵素-ゼータ
IARC	国際がん研究機関
IL	インターロイキン
IRIS	統合リスク情報システム
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LE ラット	Long-Evans ラット
NOAEL	無毒性量
PBPK モデル	生理学的薬物動態モデル
RfD	参照用量
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

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

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

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

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

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

19 Cai P, Boor PJ, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GAS. Immuno- and hepato-toxicity  
20 of dichloroacetic acid in MRL+/+ and B6C3F1 mice. Journal of Immunotoxicology  
21 2007; 4: 107-115

22 Carter JH, Carter HW, Deddens JA, Hurst BM, George MH, DeAngelo AB. A  
23 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular  
24 carcinogenesis in the male B6C3F(1) mouse given the drinking water chemical  
25 dichloroacetic acid. Environmental Health Perspectives 2003; 111(1): 53-64

26 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB. Analysis of DNA strand breaks induced in  
27 rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by  
28 chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. Environ Mol Mutagens  
29 1992;20:277-88.

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

32

- 1 Cornett R, James MO, Henderson GN, Cheung J, Shroads AL, Stacpoole PW.  
2 Inhibition of glutathione S-transferase and tyrosine metabolism by  
3 dichloroacetate: A potential unifying mechanism for its altered biotransformation  
4 and toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 262:  
5 752-756
- 6 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of  
7 dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 1996; 114: 207-221
- 8 DeAngelo AB, Daniel FB, Stober JA, Olson GR. The carcinogenicity of  
9 dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundamental and Applied*  
10 *Toxicology* 1991; 16: 337-347
- 11 DeAngelo AB, George MH, House DE. Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1  
12 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water:  
13 dose-response determination and modes of action. *Journal of Toxicology and*  
14 *Environmental Health* 1999; 58(8): 485-507
- 15 DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML .Dichloroacetic acid and related compounds:  
16 Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in  
17 *Salmonella* TA 100. *Mutagenesis* 1994; 9: 429-437
- 18 EPA. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk  
19 assessment. EPA 600/6-87/008. NTIS PB88-179874/AS, 1988
- 20 EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloroacetic acid (CASRN  
21 79-43-6). Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007). 2003a
- 22 EPA. TOXICOLOGICAL REVIEW OF DICHLOROACETIC ACID (CAS No.  
23 79-43-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information  
24 System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Washington, 2003b
- 25 EPA. Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic  
26 Acid. EPA 822-R-05-009, 2005
- 27 Evans OB. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to  
28 hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate.  
29 *Biochemical Pharmacology* 1982; 31: 3124-3126
- 30 Felitsyn N, Stacpoole PW, Notterpek L. Dichloroacetate causes reversible  
31 demyelination in vitro: potential mechanism for its neuropathic effect. *Journal of*



- 1 Neurochemistry 2007; 100(2): 429-436
- 2 Fox AW, Yang X, Murli H, Lawlor TE, Cifone MA, Reno FE. Absence of mutagenic  
3 effects of sodium dichloroacetate. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1996; 32:  
4 87-95
- 5 Fuscoe JC, Afshari AJ, George MH, DeAngelo AB, Tice RR, Salman T et al. In vivo  
6 genotoxicity of dichloroacetic acid evaluation with the mouse peripheral blood  
7 micronucleus assay and the single cell gel assay. *Environmental and Molecular*  
8 *Mutagenesis*. 1996; 27: 1-9
- 9 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D. Comparative genotoxicity of halogenated  
10 acids found in drinking water. *Mutagenesis* 1997; Sep12: 321-328
- 11 Gonzalez-Leon A, Schultz IR, Bull JR. Pharmacokinetics and metabolism of DCA  
12 in the F344 rat after prior administration in drinking. *Toxicology and Applied*  
13 *Pharmacology* 1997; 146: 189-195
- 14 Guo X, Dixit V, Liu H, Shroads AL, Henderson GN, James MO et al. Inhibition and  
15 recovery of rat hepatic glutathione S-transferase zeta and alteration of tyrosine  
16 metabolism following dichloroacetate exposure and withdrawal. *Drug Metabolism*  
17 *and Disposition: the Biological Fate of Chemicals* 2006; 34(1): 36-42
- 18 Haring-Brock K, Doerr CL, Moore MM. Mutagenicity of three disinfection  
19 by-products; di-and trichloroacetic acid and chloral hydrate in  
20 L5178Y/TK+/-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 1998; 413:265-276
- 21 Hassoun EA, and Dey S. Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced phagocytic  
22 activation and production of oxidative stress in the hepatic tissues of mice after  
23 acute exposure. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2008; 22: 27-34
- 24 Herbert V, Gardner A, Colman N. Mutagenicity of dichloroacetate, an ingredient of  
25 some formulations of pargamic acid (vitamin B15). *AM J Clin Nutr*  
26 1980;33:1179-1182.
- 27 Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS. Late pregnancy exposures to disinfection  
28 by-products and growth-related birth outcomes. *Environmental Health*  
29 *Perspectives* 2005; 113(12): 1808-1813
- 30 Hunter ES 3rd, Blanton MR, Rogers EH, Leonard Mole M, Andrews J, Chernoff N.  
31 Short-term exposures to dihaloacetic acids produce dysmorphogenesis in mouse

- 1 conceptuses in vitro. *Reproductive Toxicology* 2006; 22(3): 443-448
- 2 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume  
3 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. 1995
- 4 International Agency for Research on Cancer (IARC) . Monographs on the  
5 Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 84: Some Drinking water  
6 Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004
- 7 James MO, Cornett RZ, Yan Z, Henderson GN, Stacpoole PW.  
8 Glutathione-dependent conversion to glyoxylate, a major pathway of DCA  
9 biotransformation in hepatic cytosol from humans and rats, is reduced in  
10 DCA-treated rats. *Drug Metabolism and Disposition* 1997; 25(11): 1223-1227
- 11 James MO, Yan Z, Cornett R, Jayanti VMKM, Henderson GN, Davydova N et al.  
12 Pharmacokinetics and metabolism of [14C]dichloroacetate in male  
13 Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as  
14 urinary metabolites of dichloroacetate. *Drug metabolism and disposition: The*  
15 *Biological Fate of Chemicals* 1998; 26(11): 1134-43
- 16 Jia M, Coats B, Chadha M, Frentzen B, Perez-Rodriguez J, Chadik PA et al.  
17 Human kinetics of orally and intravenously administered low-dose  
18 1,2-(13)C-dichloroacetate. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46(12):  
19 1449-1459
- 20 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ. Analysis of the cytotoxicity  
21 and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella*  
22 *typhimurium*. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 2002; 22(2):  
23 113-128
- 24 Katz R, Tai CN, Diener RM, McConnell RF, Semonick DE. Dichloroacetate,  
25 sodium: 3-Month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicology and Applied*  
26 *Pharmacology* 1981; 57: 273-287
- 27 Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC et al.  
28 Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled  
29 clinical trial. *Neurology* 2006; 66: 324-330
- 30 Keys DA, Schultz IR, Mahle DA, Fisher JW. A quantitative description of suicide  
31 inhibition of dichloroacetic acid in rats and mice. *Toxicological Sciences* 2004;  
32 82(2): 381-393

- 1 Kim H and Weisel CP. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids  
2 from chlorinated water. *Journal of Exposure Analysis and Environmental*  
3 *Epidemiology* 1998; 8(4): 555-575
- 4 King WD, Dodds L, Allen AC, Armson BA, Fell D, Nimrod C. Haloacetic acids in  
5 drinking water and risk for stillbirth. *Occupational and Environmental Medicine*  
6 2005; 62: 124-127
- 7 Leavitt SA, DeAngelo AB, George MH, Ross JA. Assessment of mutagenicity of  
8 dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F1 mouse liver. *Carcinogenesis*. 1997;  
9 18(11): 2101-2106
- 10 Li T, Schultz I, Keys DA, Campbell JL, Fisher JW. Quantitative evaluation of  
11 dichloroacetic acid kinetics in human - a physiologically based pharmacokinetic  
12 modeling investigation. *Toxicology* 2008; 245(1-2): 35-48
- 13 Lin EL, Mattox JK, Daniel FB. Tissue distribution , excretion, and urinary  
14 metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Journal of*  
15 *Toxicology and Environmental Health* 1993; 38(1): 19-32
- 16 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity  
17 of dichloroacetic acid. *Reproductive Toxicology* 1997; 11(5): 681-688
- 18 Lukas G, Vyas KH, Brindle SD, Le Sher AR, Wagner WE Jr. Biological disposition  
19 of sodium dichloroacetate in animals and humans after intravenous  
20 administration. *Journal of Pharmacology Science* 1980; 69(4): 419-421
- 21 Matsuda H, Ose Y, Nagase T, Sato T, Kito H, Sumida K. Mutagenicity of ozonation  
22 and chlorination of products from p-hydroxybenzaldehyde. *Sci Total Envir*  
23 1991;103:141-149.
- 24 Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, MacPhail RC. Behavioral evaluation of the  
25 neurotoxicity produced by dichloroacetic acid in rats. *Neurotoxicology and*  
26 *Teratology* 1999; 21(6): 719-731
- 27 Nelson MA, Bull RJ. Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and  
28 metabolites in rat and mouse liver in vivo. *Toxicol Appl Pharm* 1988;94:45-54
- 29 Nelson MA, Lansing AJ, Sanchez IM, Bull RJ, Springer DL. Dichloroacetic acid and  
30 trichloroacetic acid induced DNA strand breaks are independent of peroxisome  
31 proliferation. *Toxicology* 1989;58:239-248.

- 1 National Toxicology Program (NTP) . Toxicology Studies of Dichloroacetic Acid  
2 (CAS No. 79-43-6) in Genetically Modified (FVB Tg.AC Hemizygous) Mice (Dermal  
3 and Drinking Water Studies) and Carcinogenicity Studies of Dichloroacetic Acid in  
4 Genetically Modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) Haploinsufficient] Mice  
5 (Drinking Water Studies). 2007
- 6 NTP. Abstract for IMM98003: Immunotoxicity of Dichloroacetic Acid (CAS No.  
7 79-43-6) in Female B6C3F1 Mice. 2002
- 8 Ono Y, Somiya I, Kawamura M. The evaluation of genotoxicity using DNA  
9 repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Wat*  
10 *Sci Tech* 1991;23:329-338
- 11 Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Kinder DH, Bull RJ. Haloacetate-induced  
12 oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology* 1996; 110:  
13 103-111
- 14 Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L. Prevention by methionine of  
15 dichloroacetic acid-induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice.  
16 *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 2004; 77(2):  
17 243-248
- 18 Pereira MA. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in  
19 the liver of female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 31:  
20 192-199
- 21 Plewa MJ, Kargalioglu Y, VanKerk D, Minear RA, Wagner ED. Mammalian cell  
22 cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products.  
23 *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2002;40(2): 134-142
- 24 Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, Demarini DM. Occurrence,  
25 genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection  
26 by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutation*  
27 *Research* 2007; 636(1-3): 178-242
- 28 Sanchez IM and Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F1  
29 mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990; 64: 33-46
- 30 Schroeder M, DeAngelo AB, Mass MJ. Dichloroacetic acid reduces Ha-ras-codon  
31 61 mutations in liver tumors from female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1997; 18:  
32 1675-1678

- 1 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Comparative Toxicokinetics of  
2 Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. *Toxicology and Applied*  
3 *Pharmacology* 1999; 158(2): 103-114
- 4 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Dichloroacetate toxicokinetics  
5 and disruption of tyrosine catabolism in B6C3F1 mice: dose-response relationships  
6 and age as a modifying factor. *Toxicology* 2002; 173(3): 229-247
- 7 Schultz IR, Shangraw RE. Effect of short-term drinking water exposure to  
8 dichloroacetate on its pharmacokinetics and oral bioavailability in human  
9 volunteers: a stable isotope study. *Toxicological Sciences* 2006; 92(1): 42-50
- 10 Shroads AL, Guo X, Dixit V, Liu HP, James MO, Stacpoole PW. Age-dependent  
11 kinetics and metabolism of dichloroacetate: possible relevance to toxicity. *The*  
12 *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008; 324(3): 1163-1171
- 13 Smith MK, Weller E, Chinchilli V, Read EJ, Christ SA, Randall JL, Kavlock RJ.  
14 Statistical analysis of a developmental toxicity interaction study. *Teratology* 1992;  
15 118: 488-489
- 16 Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. *American*  
17 *Medical Association Archives, Industrial Hygiene and Occupational Medicine*  
18 1951; 4: 119-122
- 19 Stacpoole PW, Gilbert LR, Neiberger RE, Carney PR, Valenstein E, Theriaque DW  
20 et al. Evaluation of long-term treatment of children with congenital lactic acidosis  
21 with dichloroacetate. *Pediatrics* 2008; 121(5); e1223-e1228
- 22 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, Cornett R, James MO. Pharmacokinetics,  
23 metabolism and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metabolism Reviews* 1998b;  
24 30: 499-539
- 25 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. Clinical pharmacology and  
26 toxicology of dichloroacetate. *Environmental Health Perspectives* 1998a; 106(Suppl.  
27 4): 989-994
- 28 Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM et al.  
29 Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic  
30 acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117(5); 1519-1531
- 31 Stacpoole PW, Moore GW, Kornaus D. Toxicity of chronic dichloroacetate. *New*

- 1 England Journal of Medicine 1979; 300: 372 (letter)
- 2 Stacpoole PW, Moore GW, Kronauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in  
3 patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. New England Journal  
4 of Medicine 1978; 298: 526-530
- 5 Stacpoole PW. Dichloroacetate derivatives. Metabolic effects and  
6 pharmacodynamics in normal rats. Life Sciences 1987; 41: 2167-2176
- 7 Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38(11):  
8 1124-1144
- 9 Tao L, Kramer PM, Ge R, Pereira MA. Effect of dichloroacetic acid and  
10 trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F1  
11 mice. Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology 1998;  
12 43(2): 139-144
- 13 Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA. DNA hypomethylation induced by  
14 drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney. Toxicological  
15 Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology 2005; 87(2): 344-352
- 16 Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase Zeta catalyzes the  
17 oxygenation of the carcinogen DCA to glyoxylic acid. Biochemistry Journal 1998a;  
18 331(2): 371-374
- 19 Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase zeta-catalyzed  
20 biotransformation of dichloroacetic acid and other alpha-haloacids. Chemical  
21 research in toxicology 1998b; 11: 1332-1338
- 22 Toth GP, Kelty KC, George EL, Read EJ, Smith MK. Adverse male reproductive  
23 effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate.  
24 Fundamental and Applied Toxicology 1992; 19: 57-63
- 25 Walgren JL, Kurtz DT, McMillan JM. Lack of direct mitogenic activity of  
26 dichloroacetate and trichloroacetate in cultured rat hepatocytes. Toxicology 2005;  
27 211(3): 220-230
- 28 Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, Eggers JS, Goodyear CD, Macmahon KL et  
29 al. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect  
30 eye development in the Sprague-Dawley rat? International Journal of Toxicology  
31 2006; 25(4): 279-284

- 1 Waskell L. A study of the mutagenicity of anesthetic and their metabolites. *Mutat*  
2 *Res* 1978; 57: 141-143
- 3 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking  
5 Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121.  
6 2005
- 7 Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO. The acute oral toxicity of acetic,  
8 chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Journal of Industrial Hygiene*  
9 *and Toxicology* 1941; 23: 78-82
- 10 World Health Organization(WHO). Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth  
11 edition. 2011
- 12 World Health Organization(WHO). Guidelines for Drinking Water Quality, Third  
13 edition, incorporating first and second addenda. 2008
- 14 Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. The effect of disinfection by-products and  
15 mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environmental*  
16 *Health Perspectives* 2004; 112(8): 920-925
- 17 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、  
18 生活環境水道部会、水質管理専門委員会. 2003
- 19 日本水道協会. 水道統計 平成 21 年度版. 2009
- 20  
21