

水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について
(ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸)

平成26年 8月19日
厚生労働省健康局水道課

1. 厚生労働省におけるこれまでの検討状況

水道法（昭和32年法律第177号）第4条第2項の規定に基づき定められる水質基準については、昭和33年に制定して以来、逐次改正を行ってきた。水質基準は、水質基準に関する省令（平成15年厚生労働省令第101号）により、現在、51項目が定められているが、清浄な水を供給するためには、最新の科学的知見に従って常に見直しを行う必要がある。

このような考えのもと、厚生労働省では、食品安全委員会の健康影響評価等の知見や近年の水道水中の検出状況に基づき、水道水質管理の一層の充実・強化を図るため、水質基準の見直しを行うことについて、平成26年1月14日に開催された第15回厚生科学審議会生活環境水道部会（別紙1）において審議いただき、その内容について了承を得たことから、平成26年7月30日に食品健康影響評価について食品安全委員会の意見を求めた。

2. 食品安全委員会へ食品健康影響評価について意見を求める内容

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第7号の規定に基づき、「ジクロロ酢酸」及び「トリクロロ酢酸」に係る水質基準を以下のとおり改正することについて、食品安全委員会の意見を求めるものである。

(1) ジクロロ酢酸

平成25年4月15日に食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に対し、食品健康影響評価の結果として、「ジクロロ酢酸の非発がん毒性を指標とした場合の耐容一日摂取量を12.5 μ g/kg体重/日、発がん性を指標とした場合耐容一日摂取量を12.9 μ g/kg体重/日、発がんユニットリスクを 7.8×10^{-3} /(mg/kg体重/日)とする。」と通知された。また、発がんユニットリスクについて、発がんリスク 10^{-5} に相当する摂取量は1.3 μ g/kg体重/日とされた。

このうち、発がんリスク 10^{-5} に相当するリスクレベルに相当する摂取量から1日2L摂取、体重50kgを用いることにより求められる評価値0.03mg/Lが、発がん性の及び非発がん毒性の耐用一日摂取量から、1日2L摂取、体重50kg、寄与率20%（消毒副生成物）を用いることによりそれぞれ求められる評価値（いずれも0.06mg/L）より小さい。このため、基準値を現行の0.04mg/Lから0.03mg/Lに強化する。

(2) トリクロロ酢酸

平成24年5月10日に食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に対し、食品健康影響評価の結果として、「トリクロロ酢酸の耐容一日摂取量を6 μ g/kg体重/日とす

る。」と通知された。

当該耐容一日摂取量から、1日2L摂取、体重50kg、寄与率20%（消毒副生成物）を用いることにより求められる評価値0.03mg/Lから、基準値を現行の0.2mg/Lから0.03mg/Lに強化する。

3. ジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸の健康影響評価に関する新たな知見について

耐容一日摂取量等が通知された日（ジクロロ酢酸：平成25年4月15日、トリクロロ酢酸：平成24年5月10日）以降の健康影響評価に関する新たな知見の存在については、別紙2のとおり。

4. 今後の方向

食品安全委員会から答申が得られた後、直ちに意見募集を行い、水質基準に関する省令の改正を行うこととしている。

最新の科学的知見に基づく今後の水質基準等の改訂方針（案）

1. 趣旨

水質基準については、平成 15 年の厚生科学審議会答申（以下「平成 15 年答申」という。）において、最新の科学的知見に従い、逐次改正方式により見直しを行うこととされており、厚生労働省では水質基準逐次改正検討会を設置し所要の検討を進めている。

平成 15 年 4 月 28 日 厚生科学審議会答申（厚科審第 5 号）

I. 基本的考え方

3. 逐次改正方式

水質基準については、最新の科学的知見に従い常に見直しが行われるべきであり、世界保健機関(WHO)においても、飲料水水質ガイドラインの 3 訂版では、今後は“Rolling Revision”（逐次改正方式）によることとし、従来のような一定期間を経た上で改正作業に着手するという方式を改めるとしている。

我が国の水質基準においても、理念上は逐次改正方式によることとされているが、これを実効あらしめるためには、例えば、関連分野の専門家からなる水質基準の見直しのための常設の専門家会議を設置することが有益である。

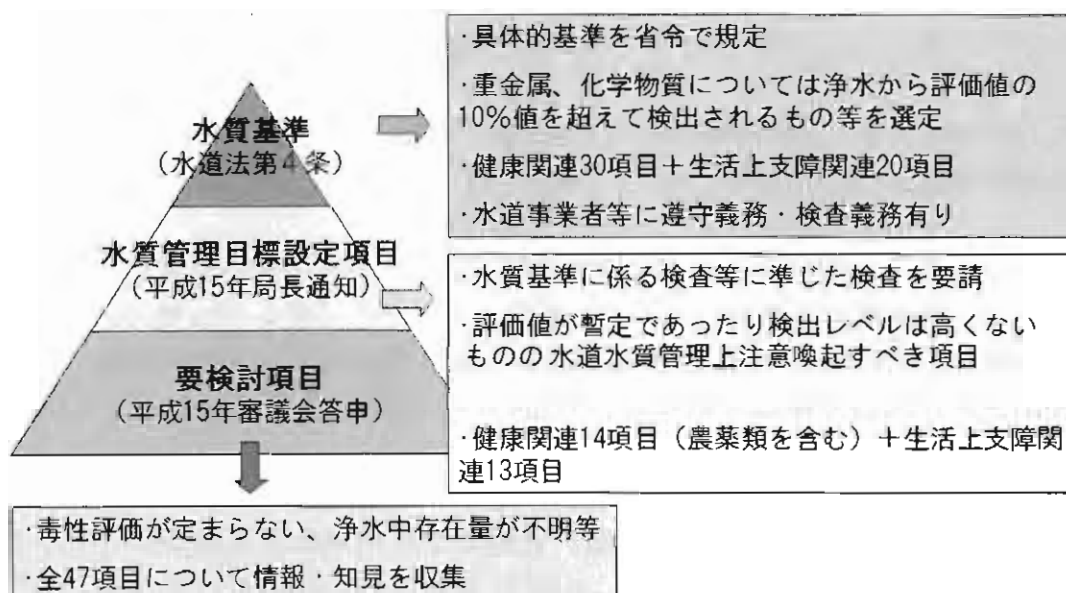


図 1. 水質基準等の体系図

平成 25 年度第 2 回水質基準逐次改正検討会（平成 25 年 12 月 11 日開催）において、内閣府食品安全委員会の新たな健康影響評価等の知見等に基づき、今後の水質基準等の改訂方針について検討され、見直しの方向性が整理された。

2. 今後の水質基準等の見直し

第14回厚生科学審議会生活環境水道部会（平成25年3月19日開催）以降の水質基準逐次改正検討会における水質基準等の見直しに係る審議概要は以下のとおり。

2-1. 内閣府食品安全委員会の食品健康影響評価等に基づく評価値の設定・見直し

平成15年答申に基づく現行の基準値・目標値及び評価内容について、内閣府食品安全委員会の新たな評価結果等を踏まえた対応方針（案）が次表のとおりとまとめられた。

(1) 農薬類以外

内閣府食品安全委員会による食品健康影響評価の結果が示され、これまでに開催された厚生科学審議会生活環境水道部会において未検討のもの（農薬類以外）は以下のとおり。

○水質基準項目

- ・クロロ酢酸 【H24.5.10 通知】
- ・ジクロロ酢酸 【H25.4.15 通知】
- ・トリクロロ酢酸 【H24.5.10 通知】

○水質管理目標設定項目

- ・フタル酸ジ（2-エチルヘキシル） 【H25.4.15 通知】

これらの物質に係る現行評価値の設定根拠（平成15年の厚生科学審議会答申）及び食品健康影響評価の結果並びに対応方針（案）は、3～6ページに掲げるとおり。

また、この結果、現行よりも基準値が強化されるジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸について、水道統計水質編（平成22年度）のデータ（全5,896地点）に基づき、これらの物質が当該新基準値（案）を超えて検出されたケースを対象として、高濃度で検出された原因や検出を踏まえた対応についてアンケートを行い、別紙のとおりまとめた。

ジクロロ酢酸にかかる新基準値（案）を超えて検出された6地点のうち、廃止予定の1地点を除く5地点については、いずれも検出時に活性炭注入が行われていなかった。トリクロロ酢酸にかかる新基準値（案）を超えて検出された22地点については、活性炭注入又は中間塩素処理・後塩素処理など、消毒副生成物を抑制する対策がある程度講じられていると考えられる地点でも、新評価値（案）を超過した箇所もあった。

○ クロロ酢酸（水質基準項目）

項目	番号	物質名	現行(H15 年答申)	食安委の評価内容(H24.5.10)	対応方針 (案)
水 質 基 準 項 目	21	ク ロ ロ 酢 酸	DeAngeloら(1997)によるF344 ラットの慢性毒性試験(104 週 間飲水投与試験)における絶 対及び相対脾臓重量の増加 から評価。 LOAEL=3.5mg/kg 体重/日 TDI=3.5 μ g/kg 体重/日 (UF=1,000) ・評価値 : 0.02mg/L (1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄 与率 20%)	<<発がん性>> 発がん性を示す所見は認められなかった。 <<非発がん毒性>> H15 年答申と同一の試験における体重増加 率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減 少、腎臓の絶対重量減少、精巣の相対重量 増加から評価。 NOAEL=3.5mg/kg 体重/日 TDI=3.5 μ g/kg 体重/日 (UF=1,000) (種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性に 関するデータ不足 10) ・評価結果 TDIを設定することが適切。 TDI=3.5 μ g/kg 体重/日	現行評価値 (0.02mg/L) を維持。

- 食品健康影響評価が TDI 算出の根拠とした文献は、現行評価値の設定根拠と同一の文献であり、1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄与率 20%（消毒副生成物）を用いることにより現行と同一の評価値が導出される。

このため、現行値どおり 0.02mg/L を維持することが適当である。

○ ジクロロ酢酸（水質基準項目）

項目	番号	物質名	現行基準(H15 年答申)	食安委の評価内容(H25.4.15)	対応方針 (案)
水質基準項目	23	ジクロロ酢酸	DeAngelo ら(1999)によるB6C3F₁ マウスの慢性毒性試験(90~100 週間経口投与試験)における肝発がん性の用量依存性から評価。 10^{-5} 発がんリスク相当 VSD = $1.43 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 ・評価値 : 0.04mg/L (1 日 2L 摂取、体重 50kg)	<<発がん性>> H15 年答申と同一の試験における肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度の増加から評価。 ベンチマークドースの 95%信頼下限値 $\text{BMDL}_{10} = 12.9\text{mg/kg}$ 体重/日 $\text{TDI} = 12.9 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 (UF=1,000) (種差 10、個体差 10、発がん性 10) BMDL_{10} を出発点として直線外挿を行うことにより算出した発がんユニットリスク = $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg}$ 体重/日) (10^{-4}、10^{-5}、10^{-6} に相当する摂取量は各 13、1.3、$0.13 \mu\text{g/kg}$ 体重/日) <<非発がん毒性>> Cicmanec(1991)によるビーグル犬の亜急性毒性試験(90 日間経口投与試験)における肝臓の肝細胞空胞変性、精巢変性等から評価。 $\text{LOAEL} = 12.5\text{mg/kg}$ 体重/日 $\text{TDI} = 12.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 (UF=1,000) (種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用 10) ・評価結果 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。 <<発がん性>> $\text{TDI} = 12.9 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 発がんユニットリスク = $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg}$ 体重/日) <<非発がん毒性>> $\text{TDI} = 12.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日	現行評価値 (0.04mg/L) を 0.03mg/L に強化。

- 食品健康影響評価の結果のうち、発がん性については、発がん性の TDI から 1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄与率 20%（消毒副生成物）を用いることにより求められる 0.06mg/L より発がんリスク 10^{-5} に相当するリスクレベルに相当する摂取量から 1 日 2L 摂取、体重 50kg を用いることにより求められる 0.03mg/L の方が小さい。この値は、非発がん毒性の TDI から 1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄与率 20%（消毒副生成物）を用いることにより求められる 0.06mg/L より小さいことから、評価値を現行の 0.04mg/L から 0.03mg/L に強化することが考えられる。

○ トリクロロ酢酸（水質基準項目）

項目	番号	物質名	現行基準(H15 年答申)	食安委の評価内容(H24.5.10)	対応方針 (案)
水 質 基 準 項 目	27	トリクロロ酢酸	DeAngelo ら(1997)による F344 ラットの慢性毒性試験(104 週間飲水投与試験)における体重の減少、絶対肝臓重量の減少、血清アラニンアミノ基転移酵素活性の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重症化から評価。 NOAEL = 32.5mg/kg 体重/日 TDI = 32.5 μg/kg 体重/日 (UF=1,000) ・評価値 : <u>0.2mg/L</u> (寄与率は 20%)	<<発がん性>> DeAngelo ら(2008)による B6C3F₁ マウスの慢性毒性試験(104 週間飲水投与試験)における肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇から評価。 NOAEL = 6mg/kg 体重/日 TDI = 6 μg/kg/日 (UF=1,000) (種差 10、個体差 10、発がん性 10) <<非発がん毒性>> DeAngelo ら(2008)による B6C3F₁ マウスの慢性毒性試験(104 週間飲水投与試験)における肝変異細胞巢の発生頻度の上昇から評価。 LOAEL = 6mg/kg 体重/日 TDI = 6 μg/kg/日 (UF=1,000) (種差 10、個体差 10、PPARα アゴニストとしての影響以外の可能性及び LOAEL の使用 10) ・評価結果 非発がん毒性に関する TDI と発がん性に関する TDI を設定することが適切。 <<発がん性>> TDI = 6 μg/kg 体重/日 <<非発がん毒性>> TDI = 6 μg/kg 体重/日	現行評価値 (0.2mg/L)を 0.03mg/L に強化。

- 食品健康影響評価の結果である発がん性及び非発がん毒性の TDI から 1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄与率 20%（消毒副生成物）を用いることにより、評価値を現行の 0.2mg/L から 0.03mg/L に強化することが考えられる。

○ フタル酸ジ（２－エチルヘキシル）（水質管理目標設定項目）

項目	番号	物質名	現行(H15年答申)	食安委の評価内容(H25.4.15)	対応方針 (案)
水 質 管 理 目 標 設 定 項 目	9	フタル酸ジ（２－エチルヘキシル）	Poonら(1997)によるSDラットの亜急性毒性試験(13週間投与試験)における精巣セルトリ細胞空胞化の発生頻度の増加から評価。 NOAEL=3.7mg/kg 体重/日 TDI=40μg/kg 体重/日 (UF=100) ・評価値：0.1mg/L (1日2L摂取、体重50kg、寄与率10%)	フタル酸ビス(２－エチルヘキシル)(DEHP)の別名の同一化合物であることから、平成25年2月18日付けで通知したDEHPの評価結果を適用。 <<発がん性>> ヒトにおいては経口曝露による発がん性は明らかではない。 <<非発がん毒性>> Christiansenら(2010)によるラットの妊娠7日から分娩後16日までの強制経口投与試験における雄出生児で認められた肛門生殖突起間距離の短縮及び生殖器官の重量減少から評価。 NOAEL=3mg/kg 体重/日 TDI=0.03mg/kg 体重/日 (UF=100) (種差10、個体差10) ・評価結果 TDIを設定することが可能。 TDI=0.03mg/kg 体重/日	現行評価値(0.1mg/L)を0.08mg/Lに強化。

- 食品健康影響評価の結果であるTDIから1日2L摂取、体重50kg、寄与率10%を用いることにより、評価値を現行の0.1mg/Lから0.08mg/Lに強化することが考えられる。

(2) 農薬類

内閣府食品安全委員会による食品健康影響評価の結果が示され、これまでに開催された厚生科学審議会生活環境水道部会において未検討のもの（農薬類）は以下のとおり。なお、次表において、網掛けの部分は、現行評価値と異なる対応方針（案）が得られた物質を表している。

略号 ^(※1)	項目	用途	食品安全委員会 評価結果通知	評価内容: ADI (mg/kg 体重/日)	新評価 値 ^(※2) (mg/L)	現行評 価値 (mg/L)	対応方針
対-001	1,3-ジクロロプロベン	殺虫剤	2013年2月18日	0.02	0.05	0.002	緩和
対-007	アセフェート	殺虫剤 殺菌剤	2013年9月30日	0.0024	0.006	0.006	
対-011	アラクロール	除草剤	2013年3月18日	0.01	0.03	0.03	
対-021	エトフェンプロックス	殺虫剤 殺菌剤	2013年8月5日	0.031	0.08	0.08	
対-025	オキシシン銅(有機銅)	殺虫剤 殺菌剤	2013年4月22日	0.01	0.03	0.04	強化
対-033	キノクラミン(ACN)	除草剤	2013年10月7日	0.0021	0.005	0.005	
対-037	グルホシネート	除草剤 植物成長 調整剤	2013年7月29日	0.0091	0.02	0.02	
対-082	フェノブカルブ (BPMC)	殺虫剤 殺菌剤	2013年9月9日	0.013	0.03	0.03	
対-084	フェンチオン(MPP)	殺虫剤	2013年9月30日	0.0023	0.006	0.006	
対-091	フルアジナム	殺菌剤	2013年11月11日	0.01	0.03	0.03	
対-120	モリネート	除草剤	2013年3月4日	0.0021	0.005	0.005	
他-012	エトキシスルフロ	除草剤	2013年10月21日	0.056	0.1	0.1	
他-017	オキシリニック酸	殺菌剤	2013年11月11日	0.021	0.05	0.05	
他-052	トリフルミゾール	殺菌剤	2013年11月11日	0.015	0.04	—	新規設定
他-065	フェンバレレート	殺虫剤	2013年7月29日	0.017	0.04	0.05	強化

(※1) 略号について

対： 対象農薬リスト掲載農薬類

要： 要検討農薬類

他： その他農薬類

(※2) 食品安全委員会が設定した ADI を用いて、1 日 2L 摂取、体重 50kg、寄与率 10% として評価値を算出。

2-2. 水質検査結果に基づく水質基準項目及び水質管理目標設定項目の分類見直し

(1) 分類見直しの検討方法

第8回厚生科学審議会生活環境水道部会（平成22年2月2日開催）で了承いただいた「水質基準項目及び水質管理目標設定項目の分類の見直しについて」（表1）に従って、水質基準項目及び水質管理目標設定項目間での分類変更について検討した。

表1 水質基準項目及び水質管理目標設定項目の分類要件

	分類要件1 YES		分類要件1 NO
	分類要件2 YES	分類要件2 NO	
見直し時点で水質基準項目	水質基準項目	水質基準項目	水質管理目標設定項目
見直し時点で水質管理目標設定項目	水質基準項目	水質管理目標設定項目	水質管理目標設定項目

分類要件1：最近3ヶ年継続で評価値の10%超過地点が1地点以上存在

分類要件2：最近3ヶ年継続で評価値の50%超過地点が1地点以上存在

又は最近5ヶ年の間に評価値超過地点が1地点以上存在

(2) 超過状況の検討結果

平成25年度第2回水質基準逐次改正検討会において、水質基準項目及び水質管理目標設定項目の過去5年間（平成19年度～平成23年度）の水質検査結果（浄水（給水栓水））について、評価値の10%、50%、100%値に対する超過状況を整理し、検討を行った。

なお、過去5年間に基準値又は目標値が変更になった項目については、現行の基準値又は目標値により集計を行った。CNP-アミノ体は目標値が設定されていないため、分類見直しの対象から除外した。

亜硝酸態窒素、アンチモン及びその化合物、ニッケル及びその化合物、トリクロロホン（DEP）、メコプロップ（MCP）については、資料1-1に掲げる新評価値により、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）、1,3-ジクロロプロペン（D-D）、オキシ銅（有機銅）については、2-1.に掲げる新評価値（案）により、それぞれ集計を行った。

集計の結果、亜硝酸態窒素が水質管理目標設定項目から水質基準項目への分類変更該当した（表2，表3）。なお、資料1-1に示したとおり、亜硝酸態窒素を水質基準項目とすることについては、年度内の省令改正を経て、平成26年4月1日からの施行を予定しているところである。

表2 分類要件に基づく水質基準項目及び水質管理目標設定項目の分類結果

	分類要件1 最近3ヶ年継続で評価値の10%超過地点が1地点以上存在		
	YES		NO
	分類要件2 最近3ヶ年継続で評価値の50%超過地点が1地点以上存在 又は最近5ヶ年の間に評価値超過地点が1地点以上存在		
	YES	NO	
見直し時点で 水質基準項目	水質基準項目	水質基準項目	水質管理目標設定項目
	カドミウム及びその化合物 ホウ素及びその化合物 ベンゼン クロロ酢酸 クロロホルム ジクロロ酢酸 ジブロモクロロメタン 臭素酸 総トリハロメタン トリクロロ酢酸 ブロモジクロロメタン ブロモホルム ホルムアルデヒド 陰イオン界面活性剤 非イオン界面活性剤	セレン及びその化合物 六価クロム化合物 四塩化炭素 1,4-ジオキサン シス-1,2-ジクロロエチレン及び トランス-1,2-ジクロロエチレン ジクロロメタン 亜鉛及びその化合物	該当無し
見直し時点で 水質管理目標 設定項目	水質基準項目	水質管理目標設定項目	水質管理目標設定項目
	亜硝酸態窒素	アンチモン及びその化合物 ニッケル及びその化合物 フタル酸ジ（2-エチルヘキシル） 亜塩素酸 二酸化塩素	1,2-ジクロロエタン トルエン 1,1,1-トリクロロエタン メチル-tert-ブチルエーテル（MTBE） 1,1-ジクロロエチレン

表3 分類要件に基づく農薬類（旧・第1候補群）の分類結果

分類要件1 最近3ヶ年継続で評価値の10%超過地点が1地点以上存在					
YES		NO			
分類要件2 最近3ヶ年継続で評価値の50%超過地点が1地点以上存在 又は最近5ヶ年の間に評価値超過地点が1地点以上存在					
YES	NO				
水質基準項目	水質管理目標設定項目	水質管理目標設定項目			
見直し時点で 水質管理 目標設定項 目	該当無し	アセフェート	チウラム	イソキサチオン	クロタロニル(TPN)
			1,3-ジクロロプロペン(D-D)	イソプロチオラン(IPT)	フェノブカルブ(BPMC)
			フェニトロチオン(MEP)	ジクロルボス(DDVP)	EPN
			プロピザミド	イプロベンホス(IBP)	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)
			ベンタゾン	カルボフラン(カルボスルファン代謝物)	イソフェンホス
			トリクロピル	トリクロルホン(DEP)	ピリダフェンチオン
			クロルピリホス	エトリジアゾール(エクロメゾール)	オキシシン銅
			イプロジオン	クロロネブ	トルクロホスメチル
			キャプタン	ペンシクロン	メタラキシル
			フルトラニル	アシュラム	ジチオピル
			メブロニル	ナプロバミド	ピリプチカルブ
			テルブカルブ(MBPMC)	ベンスリド(SAP)	ベンフルラリン(ベスロジン)
			ブタミホス	メコプロップ(MCPP)	メチルダイムロン
			ペンディメタリン	カルバリル(NAC)	エディフェンホス(エジフェンホス, EDDP)
			アラクロール	フサライド	メフェナセット
			ピロキロン	イソプロカルブ(MIPC)	チオファネートメチル
			プレチラクロール	メチダチオン(DMTP)	カルプロバミド
			テニルクロール	モリネート	プロシミドン
			ブロモブチド	アトラジン	ダラボン
			アニロホス	ジメトエート	ジクワット
			ジクロベニル(DBN)	エンドスルファン(ベンゾニジン, エンドスルフェート)	エトフェンプロックス
			ジウロン(DCMU)	グリホサート	マラソン(マラチオン)
			フェンチオン(MPP)	ベノミル	ベンフラカルブ
			メソミル	ジメピペレート	フェントエート(PAP)
			シメトリン	エチルチオメトン	プロベナゾール
			ブプロフェジン	ダイムロン	ピフェノックス
			エスプロカルブ	トリシクラゾール	ピペロホス
			ベンスルフロシメチル	アゾキシストロビン	イミノクタジン酢酸塩
			ジメタメトリン	ポリカーバメート	ハロスルフロシメチル
			ホセチル	チオジカルブ	プロピコナゾール
			フラザスルフロシ	ピリプロキシフェン	トリフルラリン
			シデュロン	フィプロニル	
			カフェンストロール	チオベンカルブ	
			シマジン(CAT)	ダイアジノン	

3. 対応方針（案）

3-1. 評価値の設定及び見直し

水質基準項目（ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸）に係る新評価値（案）の設定については、食品安全基本法の規定に基づき、内閣府食品安全委員会の意見を聴くこととする。その後、パブリックコメント手続きを経て新基準値を設定し、平成 27 年 4 月 1 日から適用する。

水質管理目標設定項目（フタル酸ジ（2-エチルヘキシル））及び対象農薬リスト掲載農薬類に係る新評価値（案）の設定については、パブリックコメント手続きを経て新目標値を設定し、平成 27 年 4 月 1 日から適用する。

農薬類のうち、対象農薬リスト掲載農薬類以外の農薬類に分類されるものについては、本部会における審議をもって新目標値を設定し、平成 26 年 4 月 1 日から適用する。

3-2. 分類の見直し

平成 26 年 4 月 1 日（予定）から水質基準項目に追加する亜硝酸態窒素を除き、今般、水質基準項目及び水質管理目標設定項目間での分類変更は行わないこととする。

ジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸の健康影響評価に関する
文献レビューについて

平成 26 年 8 月

I. 文献レビューの目的及び方法

1. 目的

(1) ジクロロ酢酸

平成 25 年 4 月 15 日に食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に対し、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の結果が通知された。今般、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 7 号の規定に基づき、ジクロロ酢酸に係る水質基準を設定することについて食品安全委員会の意見を求めるに当たり、最新の科学的知見に基づく水質基準の設定に資することを目的として、ジクロロ酢酸の健康影響評価に関する平成 25 年 4 月 15 日以降の文献を検索した。

(2) トリクロロ酢酸

平成 24 年 5 月 10 日に食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に対し、清涼飲料水中のトリクロロ酢酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果が通知された。今般、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 7 号の規定に基づき、トリクロロ酢酸に係る水質基準を設定することについて食品安全委員会の意見を求めるに当たり、最新の科学的知見に基づく水質基準の設定に資することを目的として、トリクロロ酢酸の健康影響評価に関する平成 24 年 5 月 10 日以降の文献を検索した。

2. 方法

2.1. 情報源及び検索条件

ジクロロ酢酸及びトリクロロ酢酸の健康影響評価に関連する最新の科学的知見を得るために、米国国立医学図書館国立生物工学情報センターが提供する文献検索サービス PubMed を利用し、疫学研究及び毒性学研究（経口投与試験）について検索を実施した。検索条件は表 1 及び表 2 のとおりとした。

表 1 PubMed における検索条件（ジクロロ酢酸）

#1	公表年月日	2013 年 4 月 15 日～2014 年 7 月 31 日 検索コード：("2013/04/15"[Date - Publication] : "2014/07/31"[Date - Publication])
#2	物質名	dichloroacetic acid、dichloroacetate 検索コード：((dichloroacetic acid[MeSH Terms]) OR dichloroacetic acid OR dichloroacetate)
#3	研究分野 1	疫学 検索コード：epidemiology[MeSH Subheading]

#4	研究分野 2	毒性学（経口投与試験） 検索コード：(((oral) OR feed) OR drinking) OR gavage
検索条件		(#1 AND #2) AND (#3 OR #4)

(検索コード)

((("2013/04/15"[Date - Publication] : "2014/07/31"[Date - Publication]) AND ((dichloroacetic acid[MeSH Terms]) OR dichloroacetic acid OR dichloroacetate)) AND (epidemiology[MeSH Subheading] OR (((oral) OR feed) OR drinking) OR gavage)

表2 PubMedにおける検索条件（トリクロロ酢酸）

#1	公表年月日	2012年5月10日～2014年7月31日 検索コード：("2012/05/10"[Date - Publication] : "2014/07/31"[Date - Publication])
#2	物質名	trichloroacetic acid、trichloroacetate 検索コード：((trichloroacetic acid[MeSH Terms]) OR trichloroacetic acid OR trichloroacetate)
#3	研究分野 1	疫学 検索コード：epidemiology[MeSH Subheading]
#4	研究分野 2	毒性学（経口投与試験） 検索コード：(((oral) OR feed) OR drinking) OR gavage
検索条件		(#1 AND #2) AND (#3 OR #4)

(検索コード)

((("2012/05/10"[Date - Publication] : "2014/07/31"[Date - Publication]) AND ((trichloroacetic acid[MeSH Terms]) OR trichloroacetic acid OR trichloroacetate)) AND (epidemiology[MeSH Subheading] OR (((oral) OR feed) OR drinking) OR gavage)

2.2. 検索結果の抽出

疫学研究及び毒性学研究（経口投与試験）の検索結果について、各文献の abstract を確認し、ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸の摂取・投与による健康影響評価に関する知見を抽出した。

2.3. レビューの方法

上記 2.2 で抽出された文献について、それぞれ abstract を確認し、概要をまとめた。

II. 文献検索の結果

(1) ジクロロ酢酸

PubMed を利用した文献検索の結果、合計 23 件の文献が得られた。このうち、当該物質の摂取・投与による健康影響評価に関する知見を見ていると思われるものは 3 件が該当し、abstract から得られた情報とともに表 3 に示した。

表 3 検索結果の概要 (ジクロロ酢酸)

No.	文献	abstract から得られた情報
1	The effects of mixtures of dichloroacetate and trichloroacetate on induction of oxidative stress in livers of mice after subchronic exposure. Hassoun E, Cearfoss J, Mamada S, Al-Hassan N, Brown M, Heimberger K, Liu MC. J Toxicol Environ Health A. 2014;77(6):313-23 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24593144	ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、及び二つの混合物（濃度 3 種類）をマウスに投与し、肝臓の酸化ストレスを観察した。
2	Long-term safety of dichloroacetate in congenital lactic acidosis. Abdelmalak M <i>et al.</i> , Molecular Genetics and Metabolism 2013 Jun;109(2):139-43 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611579	先天性乳酸アシドーシスの 8 人の患者に、ジクロロ酢酸塩（12 時間ごとに 12.5 mg/kg）を長期経口投与したところ、血中の乳酸塩レベルは正常に保たれた。神経伝導性に変化が見られたケースもあったが、長期投与は許容し得る。
3	Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors. Dunbar EM, Coats BS, Shroads AL, Langaee T, Lew A, Forder JR, Shuster JJ, Wagner DA, Stacpoole PW. Invest New Drugs. 2013 Dec 3. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297161	悪性脳腫瘍の治療目的としたジクロロ酢酸塩の投与（成人に対する治験）

(2) トリクロロ酢酸

PubMed を利用した文献検索の結果、合計 38 件の文献が得られた。このうち、当該物質の摂取・投与による健康影響評価に関する知見を見ていると思われるものは 3 件が該当し、abstract から得られた情報とともに表 4 に示した。

表 4 検索結果の概要 (トリクロロ酢酸)

No.	文献	abstract から得られた情報
1	Drinking-Water Disinfection By-products and Semen Quality: A Cross-Sectional Study in China. Zeng Q, et al. Environ Health Perspect. 2014 Apr 2 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695319	ヒトの精子の濃度・、運動性・数と尿検体で測定される尿中トリクロロ酢酸濃度との関係についてを分析した。飲料水の消毒副生成物への暴露曝露がヒトでの精液の質の低下に寄与する可能性があるとしたている。
2	The effects of mixtures of dichloroacetate and trichloroacetate on induction of oxidative stress in livers of mice after subchronic exposure. Hassoun E, et al., J Toxicol Environ Health A. 2014;77(6):313-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24593144	ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、及び二つの混合物(濃度 3 種類)をマウスに投与し、肝臓の酸化ストレスを観察した。(表 3 の No.3 に同じ。)
3	Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. Cordier S et al., Epidemiology 2012 Nov;23(6):806-12 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23007043	妊娠期間中のグリコールエーテル及び塩化溶剤への曝露と先天性異常のリスクに関するコホート研究論文。 (妊娠初期尿中のグリコールエーテル代謝物及びトリクロロ酢酸の検出と、先天性異常との関連性が見られたとしている。)

Ⅲ. 文献レビュー

(1) ジクロロ酢酸

上述した該当文献3件の概要を以下に示す。

Hassoun EA *et al.* (2014) は、ジクロロ酢酸 (DCA ; 7.5、15、30 mg/kg/日)、トリクロロ酢酸 (TCA ; 12.5、25、50 mg/kg/日) 及び (DCA・TCA 混合物 ; ミックス I, II, III) をオスの B6C3F1 マウスに 13 週間投与した。肝臓の酸化ストレスの指標として、スーパーオキシドアニオン、脂質過酸化反応、DNA 一本鎖切断を調べた結果、ミックスⅢについては、相加的な作用以上の影響が認められたとしている (表 3・No.1)。

Abdelmalak M *et al.* (2013) は、先天性乳酸アシドーシスの 8 人の患者に、9.7~16.5 年間ジクロロ酢酸塩 (12 時間ごとに 12.5 mg/kg) を経口投与したところ、ジクロロ酢酸塩により通常の水中の乳酸塩レベルは正常に保たれたとしている。一方、3 人の患者においては神経伝導性がわずかに減少し、ジクロロ酢酸塩投与の減少及び一時的な中断に至ったが、末梢神経障害の悪化は起こらなかったとしている。先天性乳酸アシドーシスの患者について、ジクロロ酢酸塩の長期投与は許容し得るものであるとしている。(表 3・No.2)。

Dunbar EM *et al.* (2013) は、悪性脳腫瘍の治療目的としたジクロロ酢酸塩の経口投与について、治験を行った。治験は、15 名の成人に対し、4 週間のジクロロ酢酸塩の用量規定毒性の検出及び疾患状態に関する安全、耐用性、仮説生成を目的とし行われた。結果、8 例は少なくとも 4 週間のサイクルが完了したが、一切の用量規定毒性は起こらず、ジクロロ酢酸の経口投与は、代謝性疾患別に設けられる用量範囲で使用すれば悪性神経膠腫及び他の脳への転移性腫瘍患者へ十分に通用するとしている。(表 3・No.3)。

(2) トリクロロ酢酸

上述した該当文献3件の概要を以下に示す。

Zeng Q *et al.* (2014) は、中国で 2011 年 4 月~2012 年 5 月、男性 2009 名の精液及び尿のサンプルを収集し、精子の濃度・運動性・数と尿中トリクロロ酢酸濃度との関係を分析した。その結果、飲料水の消毒副生成物への曝露がヒト精液の質の低下に寄与する可能性があるとしている。(表 4・No.1)

Hassoun EA *et al.* (2014) は、ジクロロ酢酸 (DCA ; 7.5、15、30 mg/kg/日)、トリクロロ酢酸 (TCA ; 12.5、25、50 mg/kg/日) 及び (DCA・TCA 混合物 ; ミックス I, II, III) をオスの B6C3F1 マウスに 13 週間投与した。肝臓の酸化ストレスの指標として、スーパーオキシドアニオン、脂質過酸化反応、DNA 一本鎖切断を調べた結果、ミックスⅢについては、相加的な作用以上の影響が認められたとしている。(表 4・No.2)

Cordier S *et al.* (2013) は、2002 年~2006 年、フランス・ブルターニュの妊婦コホート (3421

名)において、グリコールエーテルおよび塩化溶剤への職業曝露と先天性異常リスクに関して評価を行った。妊娠初期尿中のいくつかのグリコールエーテル代謝物及びトリクロロ酢酸の検出は、口唇・口蓋裂や尿路および手足欠損のリスク増加と関連したとしている。

(表4・No.3)