

水道水評価書

ジクロロ酢酸

2014年10月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

	頁
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜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＞	4
要 約.....	6
I. 評価対象物質の概要	7
1. 起源	7
2. 一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 物理化学的性状	7
8. 現行規制等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 毒性に関する科学的知見	8
(1) 体内動態	8
(2) 実験動物等への影響	11
(3) ヒトへの影響	30
2. 国際機関等の評価	32
3. 曝露状況	36
III. 食品健康影響評価	37
略号	43
＜参照＞.....	44

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水の規格基準改正関係－

2003 年 7 月 1 日	厚生労働大臣から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
2013 年 2 月 25 日	第 464 回食品安全委員会（報告）
2013 年 2 月 26 日	から 2013 年 3 月 27 日まで国民からの御意見・情報の募集
2013 年 4 月 11 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年 4 月 15 日	第 471 回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に報告）

－水道水の水質基準改正関係－

2014 年 7 月 30 日	厚生労働大臣より水道水中のジクロロ酢酸の水質基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2014 年 8 月 19 日	第 526 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年 9 月 12 日	第 13 回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2014 年 9 月 12 日	第 12 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2014 年 10 月 1 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

（2006 年 12 月 20 日まで）

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009 年 6 月 30 日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理***)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理****)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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)
石井 克枝
上安平冽子
村田 容常

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

*** : 2009 年 7 月 9 日から

**** : 2011 年 1 月 13 日から

<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>

(2011 年 9 月 30 日まで)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐渕英機

(2012 年 11 月 26 日まで)

佐藤 洋¹ (座長¹)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史※

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

福島哲仁²

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐渕英機※

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

¹：2012 年 6 月 30 日まで

²：2012 年 10 月 1 日から

(2013 年 9 月 30 日まで)

圓圓藤 吟史 (座長)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

福島哲仁

増村健一*

村田勝敬**

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機**

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

(2013 年 10 月 1 日から)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

浅見真理*

圓藤陽子*

香山不二雄*

川西 徹**

川村 孝**

熊谷嘉人*

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

渋谷 淳**

祖父江友孝

高橋 智*

田中亮太*

野原恵子

福島哲仁

増村健一

村田勝敬

村山典恵*

吉田 充

吉永 淳

吉成浩一

鰐淵英機**

要 約

水道により供給される水の水質基準の設定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等は、急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性試験及び発がん性試験 (マウス及びラット)、神経毒性試験 (ラット及びイヌ)、免疫毒性試験 (マウス)、生殖・発生毒性試験 (ラット及びイヌ)、遺伝毒性試験等の成績並びに疫学調査結果である。

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。しかしながら、発がん性について、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ため、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、遺伝毒性試験において、一貫した結果が得られておらず遺伝毒性に係る現時点での判断は困難であることから、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たため、発がん性の評価については、TDI の算出に併せて数理モデルによる発がんリスク評価を実施した。

DCA の非発がん毒性については、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の肝細胞空胞変性、精巣の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 12.5 µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量 (TDI) とした。

DCA の発がん性については、マウスの経口投与試験における肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度に関する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 Multistage モデル (Restrict Betas ≥ 0) 及び Multistage-Cancer モデルを用いて算出したベンチマークドースの 95%信頼下限値 (BMDL₁₀) は 12.9 mg/kg 体重/日となった。TDI の算出については、この BMDL₁₀ を不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) で除した 12.9 µg/kg 体重/日を発がん性に関する TDI とした。また、数理モデルによる発がんリスク評価については、この BMDL₁₀ 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 (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場合にこの曝露に関係してがんが生じるリスク) を $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ とした。

I. 評価対象物質の概要

1. 起源

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（厚生労働省 2003）。

2. 一般名

ジクロロ酢酸

3. 化学名

IUPAC

和名：ジクロロ酢酸

英名：2,2-dichloroacetic acid

CAS No. : 79-43-6

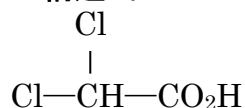
4. 分子式

$C_2H_2Cl_2O_2$ / $CHCl_2COOH$

5. 分子量

128.9

6. 構造式



7. 物理化学的性状

物理的性状：刺激臭のある無色の液体

沸点（℃）：194

融点（℃）：13.5

比重（水＝1）：1.56

水への溶解性：混和する

水オクタノール分配係数（log Pow）：0.92

蒸気圧：19 Pa（20℃）

その他（相対蒸気密度（空気＝1））：4.4

8. 現行規制等

（1）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.04

(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 : 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 2003、2005、WHO 2005、2011)。

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)、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) 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 (Stacpoole et al. 1998a)。

② 分布

DCA は、最初に肝臓と筋肉に分布し、その後、他の臓器に分布する (James et al. 1998、Evans 1982)。

¹⁴C 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、精巣等その他の組織には、投与量の 9.46% が存在していた (James et al. 1998)。

¹⁴C で標識した DCA (28.2 及び 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 及び 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)。

DCA は、制限を受けず速やかに胎盤を通過し得る (Smith et al. 1992; EPA 2003 より引用)。

③ 代謝・排泄

DCA の代謝経路を図に示す。

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素原子導入はグルタチオン 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 (Tong et al. 1998a, 1998b)。そのほか、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グリシン抱合体となり、その一部は二酸化炭素に変換され、呼気として排泄される (James et al. 1998, Stacpoole 1989, Stacpoole et al. 1998a)。

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ることが示唆された (Lukas et al. 1980)。健常成人男女 20 名に ^{13}C で標識した DCA (2.5 $\mu\text{g/kg}$ 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) 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 (Jia et al. 2006)。ミトコンドリア病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) した場合の半減期は約 11 時間と報告されている (Barshop et al. 2004)。また、DCA を事前に単回投与したラットでは DCA の血中からの消失が遅延したとの報告があり、DCA 自体がその代謝を阻害することが示唆された (James et al. 1997)。雄 Sprague-Dawley (SD) ラットにおける DCA (0.0025、0.25、50 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験で、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 (Guo et al. 2006)。

ミトコンドリア病患者に DCA (25 mg/kg 体重/日) を 6 か月間経口投与した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は、年齢・週齢依存的に血漿からのクリアランスの減少、血中半減期の増大、未代謝体の尿中排泄の増加がみられたことから、DCA の生体内での代謝及び排泄において年齢・週齢が重要な因子である可能性を指摘した報告もある (Shroads et al. 2008)。B6C3F₁ マウスに 8 週齢から 2 週間、又は 4 週齢から 56 週間、DCA (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、後者ではみられなかった (Schultz et al. 2002)。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) 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かったことも報告されている。

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 (8 時間後) は無視できる程度であり、累積排泄量は全ての被験者で投与量の 1%

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)。

以下であった (Lukas et al. 1980, WHO 2005)。一方、高用量の DCA を反復投与した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. 1997)。 ^{14}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、二酸化炭素として呼気から排気される割合は各 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%、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 (Lin et al. 1993)。

DCA を単回静脈内投与したラット (100 mg/kg 体重)、イヌ (100 mg/kg 体重) 及びヒト (10 mg/kg 体重又は 20 mg/kg 体重) における親化合物の血中平均半減期はそれぞれ 2.97、20.8 及び 0.43 時間であり、DCA (100 mg/kg 体重) 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 倍であった (Lukas et al. 1980)。

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 で標識した 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 ~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) 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された (Schultz et al. 2006)。

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実測値とを比較した報告がある (Keys et al. 2004)。また、ヒト PBPK モ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告 (Li et al. 2008) もある。Li ら (2008) は、EPA (2003) が発がん評価に用いた DeAngelo ら (1999) のマウス肝細胞癌データ (経口投与) 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、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. 2008)。

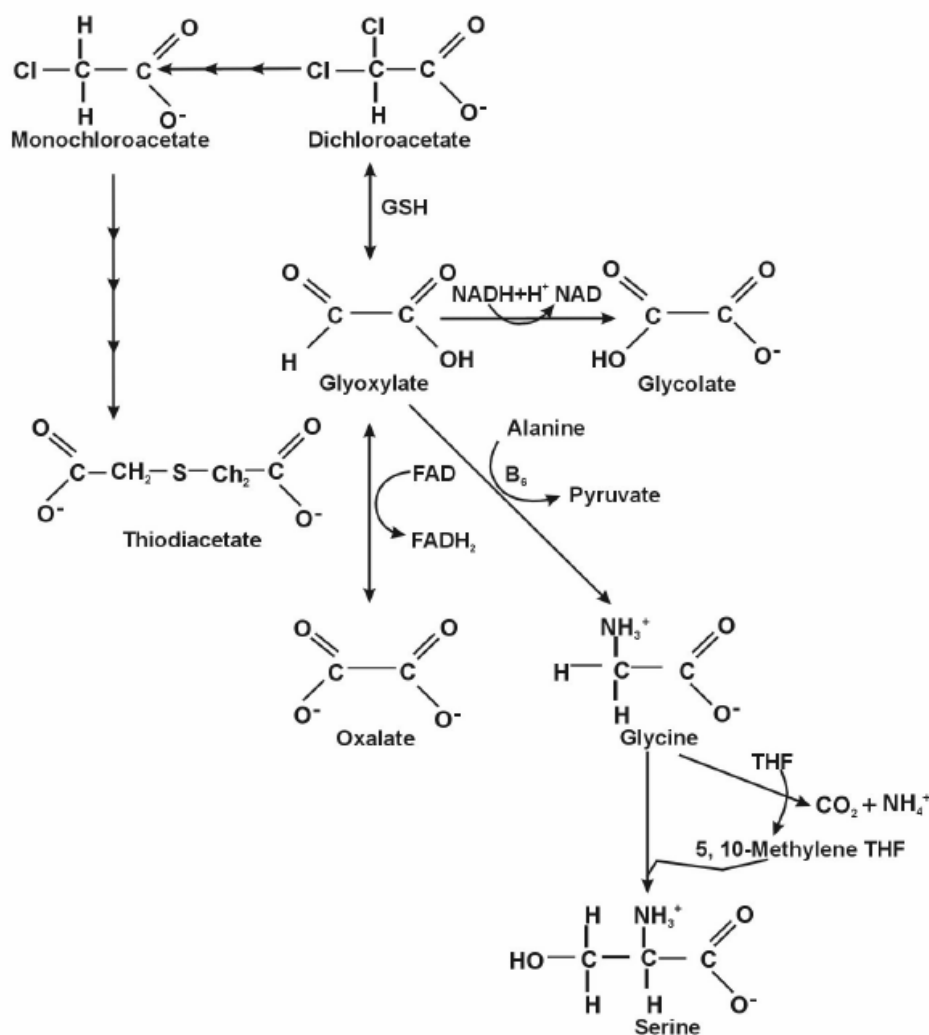


図 DCA の代謝経路 (EPA 2003) (原典のまま記載)

(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)。経口半数致死量 (LD₅₀) はマウスで 5,520 mg/kg 体重 (Woodard et al. 1941)、ラットで 2,820 mg/kg 体重 (Smyth et al. 1951) や 4,480 mg/kg 体重 (Woodard et al. 1941) であり、経皮 LD₅₀ はウサギで 0.51 mL/kg (約 795 mg/kg 体重) である (Smyth et al. 1951)。なお、DCA は皮膚及び眼に対して強い刺激性及び腐食性がある (ACGIH 2005)。

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 (1988、2005)) 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 に示す。

250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で肝重量の統計学的有意な増加がみられた。また、250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群では肝細胞肥大及び限局性壊死がみられた (Sanchez and Bull 1990)。

EPA は、肝重量増加を指標として、その結果に基づき無毒性量 (NOAEL) を 75 mg/kg 体重/日としている (EPA 2003)。また、ACGIH (2005) 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 を 60 mg/kg 体重/日としている。

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

b. 3又は10週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁マウス (雄) におけるDCA (0、100、500、2,000 mg/L : 0、25、125、500 mg/kg体重/日 ; EPA換算 (EPA 1988、2005)) の3週間又は10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。

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体重/日以上 of 投与群で観察された。また、acyl-CoA oxidaseの活性の増加が、500 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週間にわたりみられた (Parrish et al. 1996) 。

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 mg/kg体重/日とした (EPA 1988) 。

表 2 マウス 3 又は 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

c. 8 又は 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer 344 (F344) ラット (雄、各投与群 9~18 匹、幼若又は離乳直後) 及び Long-Evans (LE) ラット (雄、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 : LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、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 (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、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、立ち直り反射障害及び前肢の筋力低下（foot splay の増加）がみられた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩及び瞳孔反射の抑制がみられた（Moser et al. 1999）。

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/日及び 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（EPA 2003、2005）。

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。主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であり、用量依存的な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）。

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）。

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、体重減少
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、体重減少

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²⁾ 及び後肢麻痺²⁾、赤血球数及びヘモグロビン値の減少及び乳酸脱水素酵素（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²⁾ が認められた。

39.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、散発性下痢²⁾、体重の増加抑制及び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²⁾ が認められた。

そのほか、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、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞の空胞変性が認められた。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。

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 体重/日以上投与群で認められ³⁾、大脳の中程度の有髄線維（髄鞘）の空胞変性が雌の 39.5 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた³⁾。

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られているため、NOAEL を決められないとしている（Cicmanec et al. 1991）。

²⁾ データ記載なし及び統計処理の有無が不明

³⁾ 陰性対照群におけるデータ記載なし

なお、ACGIH 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量（RfD）算出に用いている（EPA 2003、ACGIH 2005）。

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 ²⁾ 、後肢麻痺 ²⁾ 、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 ²⁾	呼吸困難 ²⁾ 、後肢麻痺 ²⁾ 、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 ²⁾ 、化膿性気管支肺炎
39.5 mg/kg 体重/日以上	散発性下痢 ²⁾ 、腎相対重量増加	散発性下痢 ²⁾ 、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 ³⁾
12.5 mg/kg 体重/日以上	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 ²⁾ 、大脳及び小脳の有髄線維の空胞変性 ³⁾ 、精巣の変性	肝臓の相対重量の増加、結膜炎 ²⁾ 、肝臓の肝細胞空胞変性

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 60又は75週間慢性毒性試験（マウス）

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。

60 週間投与では、486 mg/kg 体重/日投与群で飲水量が対照群の 60%に減少した。また、410 mg/kg 体重/日以上投与群では体重の減少が、77 mg/kg 体重/日以上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。

投与 60 週目における個体当たりの肝腫瘍（肝細胞腺腫＋肝細胞癌）の発生数は、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、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（ $p<0.001$ ）した（DeAngelo et al. 1991）。

表 7 マウス 60 又は 75 週間慢性毒性試験

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

b. 90～100 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雄、各投与群 46～71 匹）における DCA（0、0.5、1、2、3.5 g/L：0、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）の 90～100 週間飲水投与試験が行われた。投与開始後 26、52 及び 78 週で中間解剖が実施された。また、本実験開始 1 か月後に DCA を 0、0.05 g/L（0、8 mg/kg 体重/日）投与する実験が開始された。二つの実験での対照群で腫瘍発生個数に差がみられなかったことから、二つの実験の対照群データを合わせて解析が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

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/日以上）で肝臓の絶対重量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 315 mg/kg 体重/日以上投与群で影響が認められた。最終解剖時には平均体重の有意な減少が認められた。また、168 mg/kg 体重/日以上投与群で、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れた。

発がん性については、26 週目には、肝細胞癌はいずれの投与群でも認められなかった。52 週目には二つの高濃度投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し（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 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。

最終解剖時には、肝細胞癌の発生頻度が対照群 26%に対して、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群では各 33、48、71、95 及び 100%であり、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、0.68、1.29、2.47 及び 2.90 と、全投与群で用量依存的な増加を示した。

肝細胞のペルオキシソーム増殖（シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼの測定による）は 26 週目の 429 mg/kg 体重/日投与群で有意に亢進したが、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胞の増殖（放射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づけている（DeAngelo et al. 1999）。

表 8 マウス 90～100 週間慢性毒性試験

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、肝細胞癌又は肝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、肝細胞癌又は肝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、肝細胞癌又は肝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)	肝細胞癌又は肝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)	肝細胞癌又は肝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
----------------------------	-----------------------------------

EPA (2003) は、最終解剖時の肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度が対照群 36%に対して、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日投与群では各 33、56、86、100 及び 100%であったとしている。食品安全委員会は、1 か月後に開始した試験を含めて算出された肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度のデータに基づき発がん性に関する用量依存性を評価することが可能であると判断した。

なお、WHO (2005) 及び EPA (2003) は、追加試験を含めた肝細胞癌及び肝細胞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 /(mg/kg 体重/日)と算出している。

c. 51 又は 82 週間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁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%に、82週目に89.5%に、肝細胞腺腫が51週目に35%に、82週目に84.2%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%)。全ての病変 (変異肝細胞巢、肝細胞癌及び肝細胞腺腫) 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としている (Pereira 1996)。

表 9 マウス 51 又は 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、変異肝細胞巢増加
0.86 g/L (115 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫増加、変異肝細胞巢増加
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）

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）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（肝細胞癌及び肝細胞腺腫）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、これらの物質は腫瘍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（Bull et al. 2002）。

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ターとして投与後18～36週間にわたり同用量のDCAを単独又は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）。

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（肝細胞癌及び肝細胞腺腫）発生頻度増加
0.1 g/L	毒性所見なし

e. 104週間発がん性試験（マウス）

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。

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、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））、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、高用量投与群で各 0.05 ± 0.32 、 0.04 ± 0.20 、 2.96 ± 1.67 ）。

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CAAからCTAへ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 et al. 1997）。

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

f. 26又は41週間慢性毒性試験（遺伝子改変マウス）

Tg.ACヘミ接合マウス（v-Ha-ras Tg マウス、雌雄、各投与群15匹）におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、145、240 mg/kg体重/日、雌0、100、180、300 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験及びp53ヘテロ欠損マウス（雌雄、各投与群15匹）におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、45、80、150 mg/kg体重/日、雌0、80、145、220 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験が行われた。また、Tg.ACヘミ接合マウス（雌雄、各投与群10匹）におけるDCA（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、75、150、230 mg/kg体重/日、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0、45、80、140 mg/kg体重/日、雌0、65、140、220 mg/kg体重/日）の41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12～15に示す。

Tg.ACヘ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。

Tg.ACヘ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及び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ほか、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）。

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

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

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

g. 100 又は 103 週間慢性毒性試験（ラット）

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、3.6、40.2 mg/kg体重/日⁴⁾、5.0 g/L群に関しては換算なし）の100週間飲水投与試験が行われた。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め、60週目にと殺した。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

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、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認められなかった（DeAngelo et al. 1996）。

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、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

4) 時間加重平均（TWA）用量。

まで継続した。認められた毒性所見を表17に示す。

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、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%に対し投与群28.6%で有意に増加した（各 $p<0.01$ ）（DeAngelo et al. 1996）。

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 mg/kg体重/日としている（EPA 2005）。しかしこの試験報告では、F344ラ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、対照群を含む全群で97～100%の発生頻度で認められていることから、食品安全委員会としては、精巣重量増加を一般毒性影響とは判断しなかった。

また、食品安全委員会としては、本試験は評価可能な用量群が少なく、用量の間隔が大きいことから、本試験により肝発がん性の用量依存性を評価することは適切ではないと判断した。

表 16 ラット 100 週間慢性毒性試験

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

表 17 ラット 103 週間慢性毒性試験

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/肝細胞腺腫の発生頻度 増加

<発がんメカニズム；参考データ>

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

EPAは、DCAの曝露によるラットやマウスでの肝発がん機序について、再生性過形成、特発的な遺伝子突然変異によるプロモーション作用及びアポトーシス抑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が不十分であると結論している（EPA 2003）。例えば、雄LEラットの初代培養肝細胞をDCA（0.01～1.0 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、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

が示唆されるとした報告 (Walgren et al. 2005) 等がある。

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、現在あるデータでは不十分であるとしている (WHO 2005)。

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を行い、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 (0.05~3.5 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、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)。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)。

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) 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こと (Tao et al. 2005)、また、N-methyl-N-nitrosoureaでイニシエートしたB6C3F₁マウス (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-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 (Tao et al. 1998) 等が報告されている。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、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 (Pereira et al. 2004)。

B6C3F₁マウス (雄) におけるDCA (300 mg/kg体重) の経口投与試験で、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アニオン産生の増加 (12時間後には対照群レベルまで回復) が、6時間後及び12時間後に肝組織の脂質過酸化及びDNA鎖切断がみられたこと等から、食食の活性化に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アニオンにより脂質過酸化やDNA鎖切断を生じるかもしれないとした報告 (Hassoun and Dey 2008) 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れている。

また、B6C3F₁マウス (雄) におけるDCA (0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日) 又はDCAとTCAとの混合物 (DCA+TCA (7.5+12.5、15+25、30+50 mg/kg 体重/日)) の13週間強制経口投与試験で、最低用量から用量依存的に、肝臓でのスーパーオキシドアニオン産生、脂質過酸化及びDNA鎖切断の増加がDCA単独及び混合物の投与でみられ、統計学的に有意であった ($p<0.05$)。混合物を投与した場合、最高用量で脂質過酸化及びDNA鎖切断についてDCA及びTCAの相加作用よりも大きな影響がみられたことから、飲料水中にこれらの物質が共存することで曝露リスクが上がる可能性があるとしている (Hassoun et al.

2014)。

④ 神経毒性試験

a. 単回経口投与試験（ラット）

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（後肢の握力低下等）がみられている（Moser et al. 1999）。

b. 8 又は 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）

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、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：LE ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、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（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、16、89、173 mg/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。

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 ラットでは更なる自発運動の低下、立ち直り反射障害及び前肢の筋力低下（foot splay の増加）がみられた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩及び瞳孔反射の障害がみられた（Moser et al. 1999）。

EPA は 8 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日とし、並びに LE ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日とし、及び NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、また、13 週間試験における F344 ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日とし、並びに 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（EPA 2003、2005）。

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）

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。

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）。

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（最低用量）を本試験の LOAEL としている（WHO 2005）。

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）

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。

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

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みられているため、NOAEL を決められないとしている（Cicmanec et al. 1991）。

〔参考〕

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 *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おけるミエリン関連タンパク質の可逆的な阻害の関与を示唆している報告もある（Felitsyn et al. 2007）。

⑤ 免疫毒性試験

a. 28 日間免疫毒性試験（マウス）

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

肝重量の用量依存的な増加及び網状赤血球数の低下以外の毒性所見はほとんどみられず、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れなかった。

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）。

b. 12 週間免疫毒性試験（マウス）

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

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、投与群においては血清中サイトカイン及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の濃度が増加した（統計学的な有意差無し）ほか、肝臓においてヘルパー T 細胞特異的なサイトカイン（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、G-CSF）及びケモカイン濃度が有意に増加した（Cai et al. 2007）。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖・発生毒性試験（ラット）

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

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の減少が認められた。妊娠率、一腹当たり総着床数及び着床前死亡率に変化は認められなかった。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 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/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 ; EPA 2003 より引用）。

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/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の増加がみられたことに基づくものである（EPA 2003、WHO 2005）。

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	腎臓及び脾臓の重量増加	体重及び頭殿長の減少、心臓の奇形の増加
140 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、肝臓、腎臓及び脾臓の腫大	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

b. 発生毒性試験（ラット）

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

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

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。

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

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

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、精子形態異常及び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 (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)。

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、精子頭部及び先体の変形
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比率の減少 ($p<0.05$)、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 (Toth et al. 1992)。

EPA では、包皮腺及び精巣上体の重量変化並びに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 2003)。

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、精巢の相対重量増加、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、精巢上体の精子頭部数減少、排精障害
31.25 mg/kg 体重/日以上	肝臓相対重量増加、包皮腺及び精巢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. 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 投与群雄の精巢精上皮に変性及び合胞体巨細胞が観察され、2,000 mg/kg 体重/日投与群の全雄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では、5 週間の回復期間後に精上皮の再生及び精子形成がみられた。雌の生殖組織（卵巣、子宮及び乳腺）への影響はみられなかった（Katz et al. 1981）。

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	精巢の精上皮の変性、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及び精巢の変化（精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性及び合胞体巨細胞の形成）が観察され、これらについて著者らは用量依存的な反応であったとしている。5 週間の回復期間後、雄 1 頭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）。

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

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、精巢の変化（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）

〔参考〕

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 μM) 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 μM 以上曝露群で奇形が増加した (3 割以上) ほか、頭殿長の減少、神経嚢の閉鎖障害、尾の発達遅延等が観察されたとの報告がある (Andrew et al. 2004、Hunter et al. 2006)。

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 (ACGIH 2005、IARC 2004、EPA 2003、WHO 2005)。

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されている (Richardson et al. 2007)。

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 (EPA 2003 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
	<i>E. coli</i> PQ37 (SOS 試験)	—	+	500 µg/mL	Giller et al. 1997
Δプロファージ 誘発試験	<i>E. coli</i> WP2	+	+	2,500 µg/mL	DeMarini et al. 1994

復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TS24、TA2332、TA1950	—	—	31,000 µg/mL	Waskell, 1978
	<i>S. typhimurium</i> TA100	—	—		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980 Matsuda et al. 1991
		+	+	1 µg/mL 100~7,500 µg/mL	DeMarini et al. 1994 Giller et al. 1997 Kargalioglu et al. 2002
		—	+		NTP 2007
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	—	—		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980
		—	+		NTP 2007
	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	—	—		Fox et al. 1996 Herbert et al. 1980
	<i>S. typhimurium</i> TA98	—	—		Fox et al. 1996 NTP 2007
		+	+	1~10 µg/plate	Herbert et al. 1980
		—	+		Kargalioglu et al. 2002
	<i>S. typhimurium</i> RSJ100	—	+		Kargalioglu et al. 2002
	<i>E. coli</i> WP2uvrA	—	—		Fox et al. 1996
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
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO 細胞	No data	—		Plewa et al. 2002
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
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
染色体異常試験	CHO 細胞	—	—		Fox et al. 1996

＋：陽性、－：陰性、±：弱い陽性

b. *in vivo* 試験

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イでは 28 日間投与でも DNA 損傷性は検出されなかった (Fuscoe et al. 1996)。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)。また、NTP で実施された Tg.AC マウス (v-H-ras) 及び p53 欠損マウスを含むマウス小核試験でも陰性と報告されている (NTP 2007)。マウス又はラットを用いた

DNA 損傷試験では、陽性、陰性の相反する結果が報告されている。

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突然変異試験では、最高用量の 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 10 週間投与では陰性であった (Leavitt et al. 1997、EPA 2003)。

表 25 DCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (EPA 2003 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
	ラット (骨髓)	－	Fox et al. 1996
	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
	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
	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
	マウス肝臓 ラット肝臓	＋ ＋	Nelson and Bull 1988 Nelson et al. 1989
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

＋：陽性、－：陰性、±：弱い陽性

(3) ヒトへの影響

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

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 年間、経口又は経静脈投与されたヒトにおいて、鎮静作用 (患者の 50%)、可逆的な (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、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ーシスの子どもに、血清中のアミノ基転移酵素の増加 (2 倍) がみられた (Stacpoole et al. 1998a、1998b)。

また、先天性乳酸アシドーシスの患者 8 名に DCA (12.5 mg/kg/12 時間) を平均

12.4 年（10.0～14.8 年）経口投与したところ、3 名の患者の下肢に症状を伴わない周期的な無症状の神経伝導速度の低下がみられた（Abdelmalak et al. 2013）。糖尿病又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、血漿コレステロール値の低下、尿酸排泄の減少並びにそれに伴う血中尿酸値の増加がみられたが、症状は一般的に可逆的であった（Stacpoole et al. 1978）。

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及び下肢筋肉群の筋力低下（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性変化及び両後部脛骨神経の伝導速度な軽度の遅延が認められた。これらの観察され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）。

なお、WHO では、これらヒトでの研究は病気を有する患者を対象にしているため、健康なヒト集団での影響を判断するには適切でないとしている（WHO 2005）。

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 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及び神経伝導の変化）がみられたとの報告（Kaufmann et al. 2006）、先天性乳酸アシドーシスの子どもを対象とした疫学試験（Stacpoole et al. 2006、2008）等がある。

また、再発性の悪性脳腫瘍患者 15 名に DCA（4～12.5 mg/kg/12 時間）を朝晩 1 回ずつ 4 週間を 1 サイクルとして、平均 75.5 日（26～312 日）経口投与したところ、評価可能な患者 8 名に、DCA に起因する可能性のある有害事象として、疲労、睡眠過剰、歩行障害及び感覚末梢神経障害がみられた。このうち、感覚末梢神経障害がみられた 2 名に、筋力低下又は運動失調を伴わない指先及びつま先の感覚異常を特徴とした非進行性の末梢神経障害（グレード 1）が確認された。日常生活での動作に有害な変化はみられなかった。2 名のうちの 1 名は DCA の投薬を中断し、ガバペンチン（抗てんかん薬）を服薬することで症状が完全に回復したと報告されている（Dunbar et al. 2014）。

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、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）、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）。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

あることが示唆されるとしている (Hinckley et al. 2005)。水の消毒副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ュー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、最大 24 µg/L) と出生時体重、妊娠期間及び早産との間に関連はみられていない (Wright et al. 2004)。

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 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庭及び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。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 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%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、関連はみられなかった (King et al. 2005)。

2. 国際機関等の評価 (表 26-1、26-2)

(1) 国際がん研究機関 (IARC)

グループ2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある。

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

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いためにグループ3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) としていたが、2002年にDCAのデータの見直しを行い、グループ2Bに改めた。新しいデータとして、マウス (DeAngelo et al. 1999、Pereira 1996、Bull et al. 2002、Schroeder et al. 1997) 及びラット (DeAngelo et al. 1996) 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 2004)。

(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO 2005、2008、2011)

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。

DCA のラット及び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。

雄のマウスでの腫瘍発生頻度に関するデータ (DeAngelo et al. 1999) を、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 体重/日) に 2 年間曝露された雄 B6C3F₁ マウスの肝細胞癌及び腺腫の値を EPA のベン

チマークドースソフトウェア (version 1.3.1) に当てはめて BMDL₁₀ を推算し、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)⁻¹ である。

〔参考〕

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 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 統合リスク情報システム (EPA/IRIS) (EPA 2003)

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 (Cicmanec et al. 1991)	LOAEL : 12.5 mg/kg 体重/日	(10 × 3 × 10 × 3 × 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 × 生涯より短い試験のデータ使用: 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い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づけるの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⁵⁾、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(EPA 2003)。

b. 経口曝露によるリスク評価

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を用いて算出したBMDL₁₀から直線外挿法により推定した。用量・反応評価はDeAngeloら(1999)による雄B6C3F₁マウスの飲水投与試験における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95%信頼限界で表す)は0.05となった。

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算出すると、下表のようになる。

- ・経口SF： 0.05/(mg/kg 体重/日)
- ・飲料水ユニットリスク： $1.4 \times 10^{-6} / (\mu\text{g/L})$

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

⁵⁾ 原文 "apparent development of tumors from more than one hepatic cell line"より意訳。

(5) 厚生労働省

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（厚生労働省 2003）。

1995 年の IARC の評価では、DCA はグループ 3（ヒト発がん性物質として分類できない）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員会の評価では DeAngelo ら（1996）の研究に基づいて、肝細胞癌及び肝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、不確実係数を 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、TDI は 0.0036 mg/kg 体重/日と算定された。

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を解析した報告がなされた（1999）。それによると、雄 B6C3F₁ マウス（用量ごとに 46～88 匹）に、飲水中の DCA を 0、0.05、0.5、1.0、2.0、3.5 g/L の濃度（約 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）で 90～100 週間与え、肝細胞癌の増加が 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%（168 mg/kg 体重/日群）、95%（315 mg/kg 体重/日群）、100%（429 mg/kg 体重/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、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、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がないと考えられた。この試験においては、肝発がん性に対する NOAEL は得られていない。

依然、発がん性メカニズムとして、遺伝子傷害性の関与について、現時点では、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、遺伝子傷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。

したがって、DeAngelo ら（1999）の報告が、より用量相関解析を行うのに適していると考えられ、この報告に基づく 10⁻⁵ 発がんリスクに相当する VSD は 1.43 µg/kg 体重/日と算定される。

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 mg/L）と計算される。

表 26-1 EPA 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）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使用)×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) における雄の肝細胞 癌及び腺腫	10^{-5}	40	1.3^a
EPA/IRIS (2003)			
マウスの飲水投与 (DeAngelo etal. 1999) における雄の肝細胞 癌及び腺腫	10^{-4} (1/10,000)	70	
	10^{-5} (1/100,000)	7.0	
	10^{-6} (1/1,000,000)	0.7	
水道水 (2003)			
マウス (DeAngelo etal. 1999) に おける肝発がん	10^{-5}	40	1.4^b

^a 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、SF : $7.50 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ 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 24 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みると、原水においては、水道法水質基準値 (0.04 mg/L) の 30%~40%の地点が 2 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (248/288 地点) であった。

また、浄水においては、同様に 100%超過の地点が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (4,664/5,991 地点) であった。

表 27 水道水での検出状況（日本水道協会 2012）

浄水／ 原水 の別	水源種 別	基準値に対する度数分布表											
		基準値 に対する 割合	10% 以下	10% ～ 20%	20% ～ 30%	30% ～ 40%	40% ～ 50%	50% ～ 60%	60% ～ 70%	70% ～ 80%	80% ～ 90%	90% ～ 100 %	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	288	248	32	6	2	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	74	74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	18	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	60	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	136	96	32	6	2	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,991 ⁶⁾	4,664 ⁶⁾	839 ⁶⁾	289	110	43	25	10	8	1	1	1
	表流水	1,106	585	301	119	64	19	11	2	4	0	0	1
	ダム湖沼	283	134	76	29	10	14	9	7	3	0	1	0
	地下水	3,128	2,898	166	46	11	2	2	1	1	1	0	0
	その他	1,450	1,028	291	95	25	8	3	1		0	0	0

（平成 24 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。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 はグループ B2、ACGIH は A3 に分類している。

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、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ない。

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

⁶⁾ 表流水、ダム湖沼、地下水、その他の合計数と全体数に相違があるが、日本水道協会（2012）の調査結果のまま記載。

考えられ、発がん性については、TDI の算出と併せて数理モデルによる発がんリスク評価の両方を実施した。なお、DCA のヒトを対象とした知見は限られており、また、用量反応関係の検討に用いることが可能なヒトの知見がないことから、本評価においては、動物試験の結果に基づくことが適切であると判断した。

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、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 試算の根拠とするのは不適当と思われる。一方、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の肝細胞空胞変性、精巢変性等について、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日が報告されている。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 µg/kg 体重/日となった。

発がん性に関して、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 週間慢性毒性試験であり、8 mg/kg 体重/日以上投与で肝細胞癌又は肝細胞腺腫発生頻度の増加があるものと考えた。したがって、本試験に基づきベ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。

ベンチマークドース法の適用に当たり、マウスの 90～100 週間慢性毒性試験における腫瘍発生頻度のデータに着目し、EPA (2003) に記載された肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度に関する用量反応データに基づき評価を行うこととした。

試験の結果を EPA の Benchmark Dose Software (ver 2.1.2) の Gamma、Logistic、LogLogistic、Logprobit、Multistage、Multistage-Cancer、Probit、Weibull 及び Quantal-Linear の各モデルを用いて解析したところ、適合したモデルのうち BMDL₁₀ 付近のフィッティングがよく、Akaike's Information Criterion (AIC) が低く、最も低い BMDL₁₀ を算出したのは Multistage モデル (Restrict Betas >=0) 及び Multistage-Cancer モデルであり、BMDL₁₀ はいずれも 12.9 mg/kg 体重/日であった。TDI の算出については、この BMDL₁₀ を不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、発がん性 10) で除した 12.9 µg/kg 体重/日を DCA の発がん性に関する TDI とした。また、数理モデルによる発がんリスク評価については、この BMDL₁₀ 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 (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場合にこの曝露に関係してがんが生じるリスク) は $7.8 \times 10^{-3} /(\text{mg/kg 体重/日})$ と見積もられた。

以上、DCA の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 12.9 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。

●非発がん毒性を指標とした場合のTDI

TDI 12.5 µg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90日間
(投与方法)	経口投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝臓の肝細胞空胞変性、精巢変性等
(LOAEL)	12.5 mg/kg 体重/日
(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)

●発がん性を指標とした場合のTDI

TDI 12.9 µg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90～100週間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度の増加等
(BMDL ₁₀)	12.9 mg/kg体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差10、個体差10、発がん性10)

●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

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した場合の発がんリスク〕 $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$

(設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	90～100週間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度の増加等
(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 µg/kg 体重/日。

〔参考〕

水道水質基準値の上限である濃度0.04 mg/Lの水を体重55.1kg⁷⁾の人が1日当たり2 L摂水した場合に、1日当たり体重1 kgの摂取量は、1.45 µg/kg 体重/日である。この値は、非発がん毒性を指標としたTDI 12.5 µg/kg 体重/日及び発がん性を指標としたTDI 12.9 µg/kg体重/日の約9分の1である。また、発がんユニットリスクを用

⁷⁾平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会で決定した国民平均 55.1 kg を用いて計算を行った。

いたとき、 10^{-5} 発がんリスクレベル⁸⁾に相当する摂取量 $1.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の約1.1倍である。

新たに設定される水道水質基準値の上限である濃度 0.03 mg/L の水を体重 55.1 kg の人が1日当たり 2 L 摂水した場合に、1日当たり体重 1 kg の摂取量は、 $1.09 \mu\text{g/kg}$ 体重/日である。この値は、非発がん毒性を指標としたTDI $12.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日及び発がん性を指標としたTDI $12.9 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の約11分の1である。また、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に相当する摂取量 $1.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の約0.8倍である。

⁸⁾ 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 NOAEL 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	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.	イス 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]		
慢 b.	マウス B6C3F ₁ 雄 46~71	90~100週間飲 水投与	個体当たりの肝細胞癌 発生数増加、肝細胞癌又 は肝細胞腺腫の発生頻 度上昇 (8) 肝毒性 (168)	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	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)			
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	体重増加率の減少、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)			
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 胞の変性 (雄 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)			

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
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)	一般毒性； 3.6[E]	一般毒性； 40.2[E]	
生 a.	ラット LE 雌 19～21	妊娠 6～15 日 の経口投与	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)			
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]	

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

[A]：著者、[E]：EPA、[W]：WHO

※1；ACGIH (2005) 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/日としている。

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
IgG	免疫グロブリン G
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 (傾斜係数)
TCA	トリクロロ酢酸
TDI	耐容一日摂取量

<参照>

Abdelmalak M, Lew A, Ramezani R, Shroads AL, Coats BS, Langaee T, Shankar MN, Neiberger RE, Subramony SH, Stacpoole PW. Long-term safety of dichloroacetate in congenital lactic acidosis. *Mol Genet Metab.* 2013 Jun;109(2):139-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.03.019. Epub 2013 Apr 6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 1996; 114: 207-221

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

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

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

Dunbar EM, Coats BS, Shroads AL, Langaee T, Lew A, Forder JR, Shuster JJ, Wagner DA, Stacpoole PW. Phase 1 trial of dichloroacetate (DCA) in adults with recurrent malignant brain tumors. *Invest New Drugs*. 2014 Jun;32(3):452-64. doi: 10.1007/s10637-013-0047-4. Epub 2013 Dec 3.

EPA: Environmental Protection Agency. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA 600/6-87/008. NTIS PB88-179874/AS, 1988

EPA: Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloroacetic acid (CASRN 79-43-6). Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007). 2003

EPA: Environmental Protection Agency. Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic Acid. EPA 822-R-05-009, 2005

Evans OB. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activation. *Biochemical Pharmacology* 1982; 31(19): 3124-3126

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

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

Fusco 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

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

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

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

Hassoun E, Cearfoss J, Mamada S, Al-Hassan N, Brown M, Heimberger K, Liu MC. The effects of mixtures of dichloroacetate and trichloroacetate on induction of oxidative stress in livers of mice after subchronic exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2014;77(6):313-23. doi: 10.1080/15287394.2013.864576.

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

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

IARC: International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63: Dry cleaning, some

chlorinated solvents and other industrial chemicals. 1995

IARC: International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 84: Some Drinking water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reproductive Toxicology* 1997; 11(5): 681-688

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

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

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

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.

NTP: National Toxicology Program. 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-Trp53tm1Brd (N5) Haploinsufficient] Mice (Drinking Water Studies). 2007

NTP: National Toxicology Program. Abstract for IMM98003: Immunotoxicity of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Female B6C3F1 Mice. 2002

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

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

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

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

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

Sanchez IM and Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F1 mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990; 64: 33-46

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

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

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

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

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

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 (EPA 2003 より引用)

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

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

Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, Cornett R, James MO. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metabolism Reviews* 1998b; 30: 499-539

Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. *Environmental Health Perspectives* 1998a; 106(Suppl. 4): 989-994

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

Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser D. Toxicity of chronic dichloroacetate. *New England Journal of Medicine* 1979; 300: 372 (letter)

Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *New England Journal of Medicine* 1978; 298: 526-530

Stacpoole PW. Dichloroacetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. *Life Sciences* 1987; 41: 2167-2176

Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989; 38(11): 1124-1144

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

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

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

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

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

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

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

WHO: World Health Organization. *Air Quality Guidelines for Europe*, Second edition. 2000

WHO: World Health Organization. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 2005

WHO: World Health Organization. *Guidelines for Drinking Water Quality*, Third

edition, incorporating first and second addenda. 2008

WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth edition. 2011

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

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

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

日本水道協会. 水道統計 平成 24 年度版. 2012