別添　３

水道水評価書

トリクロロ酢酸

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＞ 3

＜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 5

Ⅰ．評価対象物質の概要 6
１．用途 6
２．一般名 6
３．化学名 6
４．分子式 6
５．分子量 6
６．構造式 6
７．物理化学的性状 6
８．現行規制等 7

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 7
１．毒性に関する科学的知見 7
（１）体内動態 7
（２）実験動物等への影響 10
（３）ヒトへの影響 26
２．国際機関等の評価 26
３．曝露状況 30

Ⅲ．食品健康影響評価 31

＜略号＞ 38

＜参照＞ 39

＜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	厚生労働大臣より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
2010 年 10 月 25 日	第 8 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　3 月 15 日	第 423 回食品安全委員会報告
2012 年　3 月 15 日	より 2012 年 4 月 13 日　国民からの御意見・情報の募集
2012 年　5 月　7 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2012 年　5 月 10 日	第 430 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トリ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）
立松正衞（座長代理）

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※*	鰐渕英機
熊谷嘉人*	花岡研一	
渋谷　淳※*	広瀬明彦*	

（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※*	祖父江友孝	福島哲仁[2]
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*	鰐渕英機※
白井智之		

※：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 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※*	渋谷　淳※*	村田勝敬
浅見真理*	祖父江友孝	村山典恵*
圓藤陽子*	高橋　智*	吉田　充
香山不二雄*	田中亮太*	吉永　淳
川西　徹※	野原恵子	吉成浩一
川村　孝※	福島哲仁	鰐渕英機※
熊谷嘉人*	増村健一	

※：幹事会
*：清涼飲料水部会

1

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、トリクロロ酢酸（TCA）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）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。

非発がん毒性に関しては、マウス及びラットで肝細胞肥大又は肝細胞壊死等がみられるなど、肝への影響が認められている。

発がん性に関しては、マウスにおける複数の飲水投与試験で、肝腫瘍の増加が認められている。

遺伝毒性に関しては、TCA が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、TCA は、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）と発がん性に関する TDI を設定することが適切であると判断された。

非発がん毒性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝変異細胞巣の発生頻度の上昇から、最小毒性量（LOAEL）が 6 mg/kg 体重/日であった。不確実係数 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）を適用して、TDI は 6 μg/kg 体重/日と算出した。

発がん性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇から、無毒性量（NOAEL）は 6 mg/kg 体重/日であり、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用して、TDI は 6 μg/kg 体重/日と算出した。

以上、TCA の非発がん毒性を指標とした場合の TDI、発がん性を指標とした場合の TDI がいずれも 6 μg/kg 体重/日と算出されたことから、TCA の TDI を 6 μg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．用途

医薬品の原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装剥離剤、除タンパク剤、生体内タンパク・脂質の分画剤として使用される。

水道においては、TCA などのハロゲン化酢酸類は、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（参照1）。

２．一般名

トリクロロ酢酸

３．化学名

IUPAC

和名：トリクロロ酢酸

英名：2,2,2-trichloroacetic acid

CAS No.：76-03-9

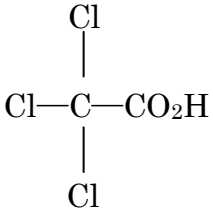
４．分子式

CCl_3COOH

５．分子量

163.4

６．構造式



７．物理化学的性状

刺激臭のある無色で吸湿性の結晶

沸点（℃）：198

融点（℃）：58

密度（g/cm^3）：1.6

水への溶解性：非常によく溶ける

水オクタノール分配係数（log Pow）：1.7

蒸気圧（Pa（51℃））：133

その他（相対蒸気密度（空気＝1））：5.6

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.2

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.2（第 4 版）

EU（mg/L）：なし

米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：ハロ酢酸類 5 種の和として 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）のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3、4、5、6、7）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

TCA はラットでは消化管から（参照 8）、ヒトでは経皮及び経口の両方で急速に吸収される（参照 9）。

②　分布

経口投与で吸収された TCA の血液分析に基づくと、全身の組織へ分布している可能性がある。組織への分布は時間依存性がみられ、^{14}C 標識 TCA のラットへの静脈内投与では、最高濃度は投与後最初の 3 時間に、血漿、腎臓、肝臓の順にみられる。しかし、投与後 24 時間では肝臓の放射活性は血漿のそれ以上となった。肝臓からの排出速度が血漿に比べて低いことを反映していると推測される。他の組織の放射活性は中間レベルにあり、脂肪で最小であった（参照 10）。

ラットへの経口及び静脈内投与では、TCA は血漿タンパク質とかなりの割合で結合することが明らかであり、血漿から組織への TCA の分配に関する重要な決定要因と推察される（参照 9、10、11）。血漿中の未結合比率は 0.53 であり、血液/血漿濃度比 0.76 を考慮すると、血液に分布する TCA のほとんどは、組織への取込や分布に利用されることが示唆される（参照 8）。*in vitro* によるマウス、ラット、ヒトでの TCA の血漿結合性の検討によると、ヒトでの血漿結合性は、マウスの最大 24 倍、ラットの 2.5 倍であり、ラットでの血漿結合性はマウスの 10 倍としている。*in vitro* の検討ではあるが、血漿結合性の違いが、TCA がマウスで腫瘍を誘発し、ラットで誘発しない原因の一つと推察される（参照 12）。ヒトの組織における TCA 分布を実証する検討はないが、塩素系溶媒や抱水クロラールにヒトが経口曝露され

た時、血液及び尿中に TCA がみられることから、これら塩素系物質の代謝物として全身に分布していることを示唆している（参照 5）。

③ 代謝

TCA は容易には代謝されず、比較的少量の TCA が肝臓中で代謝される。^{14}C 標識 TCA（20 又は 100 mg/kg 体重）をラット及びマウスに経口投与すると、二酸化炭素、グリオキシル酸、シュウ酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸（DCA）の生成が認められ、著者らは、TCA が還元的脱ハロゲン化により DCA に代謝されるとした（参照 13）。さらに、DCA が還元的脱ハロゲン化によりクロロ酢酸になり、最終的にチオジグリコール酸となる代謝経路が提案されている（参照 14）。しかし、他の研究者らは、以前の研究は DCA への代謝が過大報告されている可能性があるとしている（参照 15）。^{14}C 標識 TCA のラットへの静脈内投与における、血漿、尿、肝臓ホモジネートの高速液体クロマトグラフィ（HPLC）分析では、シュウ酸、グリオキサル酸、グリコール酸、DCA はいずれも検出されず、ラットでは TCA があまり代謝されないことが示唆された（参照 10）。

考えられる TCA の代謝経路を図に示す（参照 14、15）。

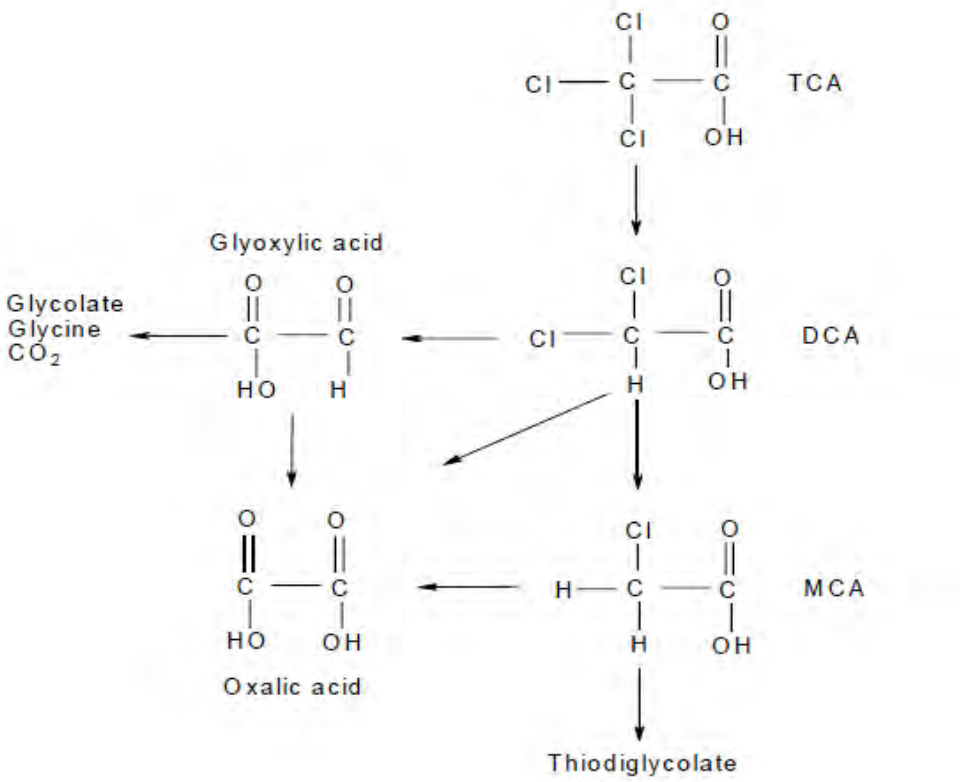


図　TCA の代謝経路（参照 14、15）

TCA:トリクロロ酢酸　DCA：ジクロロ酢酸　MCA：クロロ酢酸

④　排泄

排泄の主なルートは、尿を介している（参照 8、10、11）。^{14}C 標識 TCA のラットへの静脈内投与では、投与された放射活性の最大 84%が 24 時間以内に尿中に排泄された（参照 10）。ラットへの TCA の単回静脈内投与では、血中からの TCA クリアランスの 46%は腎クリアランスによるものであり、糞への排泄は無視できる程度であった。代謝が最小限であることを考慮すると、著者らは投与された TCA の残る 54%は、組織の取り込みによって血中から排出されたとしている。この試験での TCA の半減期は 8 時間であった（参照 8）。

尿以外の排泄ルートでの定量的なデータはないが、尿はヒトでも TCA 排泄の重要なルートである。ヒトでのデータは限られているものの、ヒト排泄速度はルート及び用量に依存する可能性を示唆している。テトラクロロエチレン（代謝されて TCA になる）の吸入に関する研究では、ヒトにおける TCA の尿からの平均排泄半減期は 45.6 時間であり、ラットの 11.0 時間と比較すると、ヒトの排泄はラットより遅いことが示唆される。しかし、これらの相違はテトラクロロエチレンの代謝の

違いによる可能性もある（参照 16）。一方、ヒトでの早い尿クリアランスが、プール水からのTCAの30分間経皮吸収に基づく低用量曝露で報告されている(参照9)。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

TCA のラット及びマウスにおける経口半数致死量（LD_{50}）は、それぞれ 3,320 mg/kg 体重及び 4,970 mg/kg 体重である。投与された動物は、直ちに昏睡又は半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった（参照 17）。

②　亜急性毒性試験

a.　10 日間亜急性毒性試験（マウス及びラット）

$B6C3F_1$マウス（雄 8 匹）及び Fischer344（F344）ラット（雄 6 匹）における TCA（500 mg/kg 体重/日）の 10 日間強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 1 に示す。

両動物種とも､肝相対重量の増加及びシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇が認められた（参照 18）。

WHO は、この試験における肝臓に対する影響から、LOAEL をラット及びマウスともに 500 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 1　マウス及びラット 10 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
500 mg/kg 体重/日	肝相対重量の増加､シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇

b.　11 日間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$マウス（雌雄、各投与群 5 匹）における TCA（0、100、250、 500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 11 日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 2 に示す。

全投与群で統計学的に有意な肝重量増加がみられたが､用量依存性はなかった。用量依存的な肝細胞増殖が、雄は 100 mg/kg 体重/日以上、雌は 250 mg/kg 体重/日以上でみられた（参照 19）。

EPA は、肝重量増加、肝細胞増殖から LOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 2　マウス 11 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日以上	－	肝細胞増殖増加
100 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加、肝細胞増殖増加	肝重量増加

c.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（雄、各投与群 6 匹）における TCA（0、250 mg/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 3 に示す。

250 mg/kg 体重/日群で、肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇がみられた（参照 20）。

EPA は、この影響から LOAEL を 250 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 3　マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
250 mg/kg 体重/日	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇

d.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（雄、各投与群 12 匹）における TCA（0、0.3、1.0、2.0 g/L : 0、75、250、500 mg/kg 体重/日）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 4 に示す。

肝重量の用量依存的増加が 0.3 g/L 以上の投与群で認められ、1.0 g/L 以上の投与群では統計的に有意であった（参照 21）。

これらの影響に基づき、WHO は、NOAEL を 75 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 4　マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
1.0 g/L (250 mg/kg 体重/日) 以上	統計学的に有意な肝重量増加
0.3 g/L (75 mg/kg 体重/日)	用量依存的な肝重量増加

e.　3 週間又は 10 週間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（雄、各投与群 6 匹）における TCA（0、0.1、0.5、2.0 g/L : 0、25、125、500 mg/kg 体重/日）の 3 又は 10 週間飲水投与試験が行われ、肝臓での酸化的 DNA 損傷が評価された。各投与群で認められた毒性所見を表 5、6 に示す。

3 週間では、肝重量は二つの高濃度投与群で増加し、ラウリン酸の 12 位水酸化

も増加していた。10 週間では、二つの高濃度投与群での肝臓の絶対及び相対重量の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の用量依存的な上昇、ラウリン酸の 12 位水酸化の増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇が認められた（参照 22）。

WHO は、これらの肝臓での影響に基づき NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は肝重量の増加及びペルオキシソーム増殖の増加から、LOAEL を 125 mg/kg 体重/日、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 5　マウス 3 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上	肝重量増加、ラウリン酸の 12 位水酸化の増加
0.1 g/L (25 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

表 6　マウス 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上	肝絶対及び相対重量増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の用量依存的な上昇、ラウリン酸の 12 位水酸化の増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇
0.1 g/L (25 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

f.　10、20、30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley (SD) ラット (雄、6 匹) における TCA の 5 g/L (約 312 mg/kg 体重/日）の 10、20、30 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 7 に示す。

5 g/L 群で TCA に起因する体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査における変化は認められなかった（参照 23）。

WHO は、この試験における NOAEL を 312 mg/kg 体重/日としている (参照 3)。

表 7　ラット 10、20、30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (約 312 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

g.　52 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、6 匹）における TCA（致死未満量 2,000 ppm：100 mg/kg 体重/日）の 52 日間経口投与試験が行われ、血液毒性及び肝毒性が検討された。認

められた毒性所見を表 8 に示す。

100 mg/kg 体重/日投与で肝損傷バイオマーカーである血中ビリルビンの有意な増加、タンパク質及びコレステロールの減少がみられ、また、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の有意な増加、血小板数の減少がみられ、著者らは、TCA の致死未満量 2,000 ppm でのラットの亜急性曝露は肝臓障害及び血液への影響をもたらすと結論した（参照 24）。

表 8　ラット 52 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
2,000 ppm (100 mg/kg 体重/日)	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加、血小板数の減少

h.　10 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、各投与群 5～6 匹）における TCA（0、0.025 g/L：0、3.8 mg/kg 体重/日）の 10 週間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 9 に示す。

体重の減少、血清脂質及び炭水化物の代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）並びに腎グルタチオン値の減少が認められた。肝臓の相対重量、血清中の肝臓の酵素活性及び肝臓のグルタチオン値に変化は認められなかった（参照 25）。病理組織学的変化を調べるための追加試験が同様の試験プロトコール及び濃度で実施され、肝臓では、小葉中心性の肝細胞壊死、小葉構造の消失、肝細胞肥大、腎臓では、尿細管上皮の変性、巨大核の出現、細胞増殖の亢進、ボーマン嚢基底膜の変性、糸球体の拡大・空胞変性を認めた（参照 26）。

WHO 及び EPA は、これらの影響に基づき、LOAEL を 3.8 mg/kg 体重/日としている（参照 3、5）。

表 9　ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.025 g/L (3.8 mg/kg 体重/日)	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）、腎グルタチオン値の減少

i.　90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 10 匹）における TCA（0、0.05、0.5、5.0 g/L：0、4.1、36.5、355 mg/kg 体重/日）の 90 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 10 に示す。

355 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソームβ酸化活性の上昇が認められた（参照 27）。

WHO は、この試験における NOAEL を 36.5 mg/kg 体重/日としている（参照 3）。

表 10　ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (355 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソームβ酸化活性の上昇
0.5 g/L (36.5 mg/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　37 週間又は 52 週間慢性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（各投与群：雄 11～35 匹、雌 10 匹）における TCA（雄；0、1.0、2.0 g/L：0、164、329 mg/kg 体重/日 [1]、雌；0、2.0 g/L：0、329 mg/kg 体重/日）の 52 週間飲水投与試験が行われた。また、雄マウス（11 匹）における TCA（2.0 g/L：309 mg/kg 体重/日）の 37 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、12 に示す。

37 週間では、雄の 2.0 g/L 投与群で有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は各 0/11 匹、3/11 匹であった。

52 週間では、有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加が雄の両投与群及び雌の 2.0 g/L 投与群でみられ、雌雄で肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積がみられた。また、雄の肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は、それぞれ 1.0 g/L 群で 2/11 匹、2/11 匹、2.0 g/L 群で 1/24 匹、4/24 匹であった。雌の投与群ではいずれも腫瘍の増加は認められなかった（参照 28）。

表 11　マウス 37 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.0 g/L (309 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）
1.0 g/L (164 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

[1] 投与量換算値は EPA／IRIS（参照 6）を使用した。

表 12　マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2.0 g/L (329 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積	
1.0 g/L (164 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）	毒性所見なし

b.　52 週間慢性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（雄、各投与群 20 匹）における DCA、TCA 及び混合物（DCA：0.1、0.5、2.0 g/L ; TCA : 0.5、2.0 g/L）の 52 週間飲水投与試験が行われた。TCA の各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

TCA では肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が、どの投与群でも有意に上昇していた。DCA との混合物投与群では肝細胞癌の発生頻度に対して相加作用を生じるようであった（参照 29）。

表 13　マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（9/20 匹）、一匹当たりの肝腫瘍発生個数 0.60 ±0.18
0.5 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（11/20 匹）、一匹当たりの肝腫瘍発生個数 0.70 ±0.16

〔参考〕

Vinyl carbamate の単回投与（3 mg/kg）でイニシエートされた $B6C3F_1$ マウス（雄）に、DCA、TCA（0.1、0.5、2 g/L : 25、125、500 mg/kg 体重/日）、あるいは四塩化炭素（20、50、100 mg/L）を 2 剤ずつ組み合わせて最大 36 週間飲水投与し、プロモーター作用の相互作用について検討する試験では、剤及び用量の組合せ及び投与期間により複雑な相互作用がみられたが、相加作用を超えるような相互作用は認められなかった（参照 30）。

また、$B6C3F_1$ マウス（雄）における TCA（0、12.5、25、50 mg/kg 体重/日）又は TCA と DCA との混合物（TCA＋DCA（12.5＋7.5、25＋15、50＋30 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 TCA 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 TCA 及び DCA 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（参照 75）。

c.　51 週間又は 82 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$マウス（雌、各投与群 93、46、38 匹）における TCA（0、2.0、6.67、20.0 nmol/L ; 0、0.3、1.1、3.3 g/L : 0、78、262、784 mg/kg 体重/日）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 14、15 に示す。

82 週間で投与量 262 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、投与開始後 51 週の 784 mg/kg 体重/日投与群では、25%の動物に肝細胞癌が認められたが、他の群では全く認められなかった。投与開始後 82 週の 784 mg/kg 体重/日投与群では、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し、262 mg/kg 体重/日投与群でも変異肝細胞巣及び肝細胞癌が有意に上昇した。これらの病変部位を染色すると、大部分が好塩基性、又は好塩基性と好酸性の混合であった（参照 31）。

WHO は、これに基づき NOAEL を 78 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は、肝臓の相対重量の増加から 82 週間の LOAEL を 262 mg/kg 体重/日、NOAEL を 78 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 14　マウス 51 週間慢性毒性試験

投与群	雌
20.0 nmol/L (784 mg/kg 体重/日)	25%の動物に肝細胞癌
6.67 nmol/L (262 mg/kg 体重/日)以下	毒性所見なし

表 15　マウス 82 週間慢性毒性試験

投与群	雌
6.67 nmol/L 以上 (262 mg/kg 体重/日)	肝臓の相対重量の増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌の有意な上昇
2.0 nmol/L (78 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

d.　60 週間又は 94 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$マウス（雄、各投与群 50 匹）における TCA（0、0.05、0.5、5 g/L : 0、8、71、595 mg/kg 体重/日）の 60 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 16、17 に示す。

二つの高濃度投与群で、肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が対照群に比べ有意に増加した（対照群 13.3%、71 mg/kg 体重/日投与群 37.9%、595 mg/kg 体重/日群 55.2%）。

B6C3F$_1$マウス（雄 50 匹、雌 55 匹）を用いた 4.5 g/L（583 mg/kg 体重/日）での 94 週間の飲水投与試験においても、肝腫瘍の発生頻度の有意な上昇が認められた（参照 32）。

表 16　マウス 60 週間慢性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (71 mg/kg 体重/日) 以上	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

表 17　マウス 94 週間慢性毒性試験

投与群	雄
4.5 g/L (583 mg/kg 体重/日)	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇

e.　60 週間又は 104 週間慢性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ マウス（雄）における TCA の 60 週間飲水投与試験及び 104 週間飲水投与試験（2 試験）が行われ、腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数が求められた。投与量は、60 週間飲水投与試験では 0.05、0.5、5 g/L（8、68、602 mg/kg 体重/日、各投与群 50 匹）、104 週間飲水投与試験では 4.5 g/L（572 mg/kg 体重/日、58 匹）及び 0.05、0.5 g/L（6、58 mg/kg 体重/日、各投与群 72 匹）である。各投与群で認められた毒性所見を表 18、19 に示す。

0.5 g/L（60 週及び 104 週）、4.5 g/L（104 週）、5 g/L（60 週）投与群で、肝臓の腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の有意な増加がみられた。ペルオキシソーム増殖の指標であるシアン化物非感受性肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加がみられ、ペルオキシソーム増殖と腫瘍誘導には線形相関性があった。前がん病変と考えられる肝変異細胞巣の発生頻度の上昇が、0.05 g/L（104 週）、0.5 g/L（104 週）、5 g/L（60 週）投与群で有意に認められた。

60 週間投与群では、体重は、5 g/L 投与群での 15%減少（対照群比）を除けば顕著な減少はなかった。肝臓の絶対及び相対重量は、30 週後の 0.5 g/L 投与群を除き、0.5、5 g/L 投与群で増加した。

104 週間投与群では、いずれの投与群でも体重、肝絶対重量に変化はみられず、肝相対重量は 4.5 g/L 投与群でのみ 15、30、35 週に増加した。

60 週間投与群の肝臓でみられた非増殖性病変は、小葉中心性肝細胞変性、炎症、肝細胞壊死等の発生頻度及び重篤度の上昇であった。小葉中心性肝細胞変性は、発生頻度が 21～93%、重篤度は最小から軽度であり、最もよくみられる変化であったが、発生頻度及び重篤度は全投与群で有意に上昇した。しかし、用量と重篤度に明らかな関係は認められなかった。炎症発生頻度は 5 g/L 投与群で有意に上昇したが、0.05、0.5 g/L 投与群は有意に低く、重篤度は変化しなかった。壊死は 0.5、5 g/L 投与群の 30 週と 45 週の間にみられ、60 週で弱まった。用量依存性がみられたが、重篤度の有意な増加は 5 g/L 投与群でのみみられた。

104 週間の 0.5、4.5 g/L 投与群での非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度は 60 週間投与群と同程度であった。

肝臓以外では、60 週間投与群の 0.5、5 g/L 投与群で有意な用量依存性の精細管の変性のみがみられた。

著者らは、TCA 及びその代謝物が遺伝毒性を示すとする強い証拠がないことから、TCA の作用機序はエピジェネティックなものであるとし、腫瘍性及び非増殖性肝病変に関して NOAEL を 6 mg/kg 体重/日としている（参照 33）。

表 18　マウス 60 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (602 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇 肝変異細胞巣発生頻度の上昇
0.5 g/L (68 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、シアン化物非感受性肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、精細管の変性
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の小葉中心性肝細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇

表 19　マウス 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄
4.5 g/L (572 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の相対重量の増加、肝臓の炎症頻度及び重篤度の上昇
0.5 g/L (58 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の上昇、シアン化物非感受性肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝臓の小葉中心性肝細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇
0.05 g/L (6 mg/kg 体重/日) 以上	肝変異細胞巣発生頻度の上昇

f.　104 週間慢性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雄、各投与群 50 匹）における TCA（0、0.05、0.5、5.0 g/L : 0、3.6、32.5、364 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 20 に示す。

364 mg/kg 体重/日投与群で、有意な体重減少、肝臓の絶対重量の減少（相対重量は減少なし）、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇が認められた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化は認められなかった。放射性ラベルしたチミジン

の取込みの測定では、肝細胞増殖亢進の証拠は認められなかった。32.5 mg/kg 体重/日投与群では、アスパラギン酸-アミノ基転移酵素活性の用量依存性のない有意な減少が認められたが、著者らは、この影響は有害影響を反映したものではないとした。これら非腫瘍性影響に基づき、NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日としている（参照 34）。

また、EPA は、有意な体重減少、わずかな組織病理学的変化、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇から、LOAEL を 364 mg/kg 体重/日、NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 20　ラット 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (364 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇
0.5 g/L (32.5 mg/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし

〔参考〕

腹腔内投与試験

B6C3F$_1$マウス新生児（雌雄、各投与群 12 匹）に TCA（合計 1,000 又は 2,000 nmol）を腹腔内投与（8 日及び 15 日齢の 2 回に分けて投与）し、高用量投与群については 12 か月間、低用量投与群については 20 か月間観察し、肝腫瘍の発生状況を調べる試験が行われた。

いずれの投与群でも有意な肝腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。高用量投与群及び低用量投与群の 4 匹の雄（17%）で腺腫、低用量投与群の 1 匹の雄（4%）で癌腫がみられたが、雌では腫瘍はみられなかった。

フリーラジカル及び脂質過酸化反応と関連する付加体の存在を肝臓 DNA で調べたところ、高用量投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間、7 日で 8-oxo-2'-deoxyguanosine （8-OHdG）付加体の有意な増加がみられ、また、マロンジアルデヒド起因グアニン付加体（Malondialdehyde-associated guanine adducts）の増加が高用量投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間でみられたが、7 日ではみられなかった。

著者らはフリーラジカル生成能を種々の物質で検討し、マウス新生児は酸化ストレスを生じる物質に高感度ではないと結論し、この試験で TCA により肝発がんがみられなかったのは、用量が低く投与時期が 8 及び 15 日齢であったことによる可能性があるとしている。また、TCA により細胞増殖が高まったとしても、出生初期の肝成長期に生じる細胞増殖に比較すると小さいため、この時期においては間接的発がん物質としての TCA の作用は小さいであろうとしている（参照 35）。

発がんの機序

TCA は $B6C3F_1$ マウスに肝腫瘍を引き起こす。TCA によるマウス肝発がん機序に関しては、遺伝毒性、細胞増殖の異常（正常細胞の増殖阻害及び特定細胞の増殖）の点から検討されており、後者の機序として、ペルオキシソーム増殖、DNA の低メチル化、細胞間連絡の低下が検討されている（参照 5）。

TCA により誘発された雄 $B6C3F_1$ マウスの肝腫瘍では、K-及び H-*ras* プロトオンコジーンの変異パターンに被験物質投与の影響が認められなかったことから、TCA は腫瘍イニシエーターではなくプロモーターであるとされている（参照 36）。他のマウスの発がん機序に関する研究でも、TCA の肝腫瘍プロモーター作用が報告されている（参照 37、38、39）。Bull らは、TCA は直接 DNA を損傷しないため、イニシエートされた細胞のクローン増殖を促進することが肝発がん機序として最も可能性が高いとしている（参照 14）。

TCA はげっ歯類の肝細胞にペルオキシソーム増殖を引き起こす。TCA によるヒトの肝発がんの可能性及び TCA のヒト肝細胞に対するペルオキシソーム増殖作用を明らかにするために、ヒトの初代培養肝細胞を用いて調べたところ、ヒト肝細胞では TCA の作用によるペルオキシソーム増殖が低かった。このことから、ヒト細胞の TCA のペルオキシソーム増殖因子に対する感受性がげっ歯類細胞に比較して低く、ヒトは TCA の肝発がん作用を受けない可能性があるとされている（参照 40）。

マウス肝腫瘍にペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α（PPARα）が主要な役割を果たしているかについて、マウス（雄）における TCA（0.25、0.5、1.0、2.0 g/L）の 7 日間飲水投与試験で検討された。2 g/L 投与群で小葉中心部肝細胞腫大が SV129 野生型マウスにみられるが、PPARα のないマウスにはみられないことから、TCA のマウス肝臓への影響は、ペルオキシソーム増殖を誘導する物質の量に依存し、PPARα が必要であるとされた（参照 41）。また、最近発表された総説でも、TCA が誘発するマウス肝腫瘍は PPARα 依存の機序によることが示唆されている（参照 42）。しかし、TCA はマウス、ラットのいずれでもペルオキシソーム増殖を誘導するが、ラットでは肝腫瘍は誘導しない。EPA はペルオキシソーム増殖が TCA によるマウス肝発がんの鍵を握っているかどうかは明らかではないとしている（参照 5）。

TCA によるマウス肝発がん機序として、DNA のメチル化との関係が研究されている。TCA による腫瘍プロモーション試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の DNA に低メチル化がみられることが報告されている（参照 39）。TCA を飲水投与した $B6C3F_1$ マウス（雌）では肝細胞の細胞分裂が高まり、c-myc プロトオンコジーンのプロモーター領域の DNA で低メチル化が認められたことから、著者は、TCA は DNA の複製を促進し、新規に合成された DNA 鎖のメチル化を妨げるこ

とにより低メチル化を引き起こし、この作用が TCA の発がんの機序に関係しているとしている（参照 43、44）。

以上のように、TCA によるマウスの発がん機序に関する研究が多数行われているが、EPA は現在までの証拠では、いずれの機序が観察された腫瘍反応の原因となっているかを判定するのには十分ではないとしている（参照 5）。

④ 免疫毒性試験

TCA 曝露の自己免疫疾患発生への影響が自己免疫疾患になりやすいマウス（$MRL^{+/+}$マウス）を用いて検討された。$MRL^{+/+}$マウス（雌、各投与群 6～8 匹、5～7 週齢）における TCA（0、0.1、0.9 mg/mL：0、27、205 mg/kg 体重/日）の 4 週間飲水投与試験が行われた。いずれの投与群でも有意な $CD4^+$T 細胞の活性化がみられたが、用量依存性はなかった。B 細胞の活性状態には変化はなかった。0.9 mg/mL 投与群で CD^{4+}T 細胞からのサイトカイン IL（インターロイキン）-2 放出の増加がみられたが、IL-4 には顕著な変化がみられず、$CD4^+$T 細胞の Th1（ヘルパーT 細胞 I 型）様の免疫反応への偏りが認められた。また、炎症性サイトカインであるインターフェロンγの生成の増加がみられた。これらの変化は自己免疫炎症性疾患の特徴である。また、0.9 mg/mL 投与群では $CD4^+$T 細胞のアポトーシスの有意な阻害が認められた。著者らは、これらのデータは、飲料水での低レベルの TCA の短期間曝露は、$CD4^+$T 細胞の活性促進及び活性化細胞のアポトーシスの阻害を引き起こし、Th1 様の免疫反応への偏りを高めることを示唆しているとしている（参照 45）。

⑤ 生殖・発生毒性試験

a. 発生毒性試験（ラット）

Long-Evans ラット（雌）における TCA（0、330、800、1,200、1,800 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与（経口挿管）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。

800 mg/kg 体重/日以上の投与群で母動物の体重増加抑制、330 mg/kg 体重/日以上の投与群で母動物の脾臓及び腎臓重量の用量依存的な増加、800 mg/kg 体重/日以上の投与群で吸収胚の増加が認められた。330 mg/kg 体重/日以上の投与群で、胎児体重及び体長の有意な減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加が認められ、眼窩を主とした骨格奇形が 1,200 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められた。これらのデータから TCA は 330 mg/kg 体重/日以上で発生毒性を示すものと判断される（参照 46）。

WHO は、体重増加抑制に基づき、母動物毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日、催奇形性及び胎児の成長への影響に基づき、発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA も、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 21　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
1,200 mg/kg 体重/日以上		眼窩の骨格奇形
800 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、脾臓及び腎臓重量増加、吸収胚の増加	
330 mg/kg 体重/日以上	脾臓及び腎臓重量増加	体重及び体長の減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加

b.　発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、投与群 19 匹）における妊娠 6～15 日の TCA（0、300 mg/kg 体重/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 22 に示す。

母動物に有意な体重の増加抑制が認められ、妊娠 21 日の胎児の体重は、有意に低かったが、胎児当たり及び同腹児当たりの心奇形の発生頻度に有意な増加はみられなかった（参照 47）。

EPA は母動物の体重の増加抑制及び胎児の体重減少から、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 22　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
300 mg/kg 体重/日	体重の増加抑制	体重減少

なお、Warren らは、Fisher ら（参照 47）と同様の実験試料により TCA の眼球奇形への影響を検討し、妊娠 21 日の胎児の眼球では肉眼的な外表奇形に関しての影響はみられず、水晶体及び眼球面積、内眼角間及び眼間距離は減少傾向がみられたが、これは胎児の体重減少による影響としている（参照 48）。

c.　発生毒性試験（ラット）

妊娠した Charles Foster ラット（雌、各投与群 25 匹）における TCA（0、1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 19 日目に胎児脳の外部奇形及び組織学的奇形が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

妊娠 19 日目に、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脳重量の初期増加、1,200 mg/kg 体重/日以上の投与群で脳重量減少がみられた。1,000 及び 1,200 mg/kg 体重/日投与群の脳では、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質に分布する神経細胞のアポトーシスの増加がみられた。1,400 mg/kg 体重/日以上の投与群の脳では、神経細胞のアポトーシスの増加だけでなく、皮質組織（cortical parenchyma）内の赤

血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成がみられた。著者らは、TCA は 1,200 mg/kg 体重/日以上の用量で、神経細胞のアポトーシス増加が起こり、結果的に対照と比べて脳重量の減少をもたらす、また胎児の中枢神経系は TCA の毒性に敏感であるとしている（参照 49）。

表 23　ラット発生毒性試験

投与群	児動物
1,400 mg/kg 体重/日以上	脳皮質組織内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成
1,200 mg/kg 体重/日以上	脳重量減少
1,000 mg/kg 体重/日以上	水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神経細胞のアポトーシスの増加

d.　**発生毒性試験（ラット）**

SD ラット（雌）における TCA（0、2.73 g/L：0、291 mg/kg 体重/日）の妊娠 1～22 日の飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 24 に示す。

母動物に有意な体重増加抑制が認められ、発生影響としては、吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加が認められた（参照 50）。

WHO は、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 290 mg/kg 体重/日[2]としている（参照 3）。また、EPA は、発生毒性及び母動物毒性の LOAEL を 291 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 24　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2.73 g/L （291 mg/kg 体重/日）	体重増加抑制	吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加

〔参考〕

妊娠 10 日の SD ラットから採取した培養胎児の成長及び発生に与える TCA の影響を *in vitro* で評価した。胎児の奇形は TCA 濃度 1 mM ではみられず、2.5 mM でみられた。1 mM で、成長へのわずかな影響（総 DNA 及び胎児当たりのタンパク含有量の有意ではない減少）がみられた（参照 51）。また、TCA の濃度 1～5 mM で、マウスの培養胎児に、有意な用量依存的な奇形（神経管欠損、回位異常、眼球異常、咽頭弓異常、心臓欠損）発生頻度の増加がみられたと報告されている（参照 52）。

TCA の催奇形性は、非哺乳類であるヒドラ（*Hydra attenuata*）を用いた発生毒性スクリーニング試験では認められなかった（参照 53）。

[2] WHO（参照 3）には、290 mg/kg 体重/日と記載されている。

⑥ 遺伝毒性試験

TCA の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の試験結果を表 25、26 に示す(参照 7)。

a. *in vitro* 試験

TCA は、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）の TA100 株において変異原性を示した報告が一つあるが（参照 54）、その他複数の試験においては変異原性が検出されず再現性がないことから、復帰突然変異試験は陰性であると考えられる。マウスリンパ腫を用いた突然変異試験では代謝活性化系の存在下で弱い変異原性を示したが（参照 55）、培養ヒト末梢リンパ球を用いた試験では染色体異常誘発性は認められず（参照 56）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）細胞を用いたコメットアッセイも陰性であった（参照 57）。したがって、*in vitro* 遺伝毒性は陰性と判断される。

表 25　TCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者
		代謝活性　有	代謝活性　無	
原核生物				
プロファージ誘発試験	*Escherichia coli* WP2s	－	－	DeMarini et al. 1994（参照 61）
DNA 損傷試験（SOS 試験）	*Escherichia coli* PQ37	－	－	Giller et al.1997（参照 54）
DNA 修復試験（Rec-assay）	*Bacillus subtilis* H17 rec$^+$ and M45 rec$^-$	No data	－	Shirasu et al. 1976（参照 62）
復帰突然変異試験	*Escherichia coli, B/r try* WP2	No data	－	Shirasu et al. 1976（参照 62）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100 、 TA98 、 TA1537、TA1538、TA98	－	－	Waskell 1978（参照 63）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100、TA1535	－	－	Nestmann et al.1980（参照 64）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	No data	－	Rapson et al.1980（参照 58）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100、TA98	－	－	Moriya et al.1983（参照 65）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	－	－	DeMarini et al.1994（参照 61）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	＋	＋	Giller et al.1997（参照 54）

復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100 、 RSJ100 、 TA98	－	－	Kargalioglu 2002（参照 59）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA104	－	－	Nelson 2001（参照 60）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	－	－	Shirasu et al. 1976（参照 62）
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 66）
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO 細胞	No data	－	Plewa et al. 2002（参照 57）
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y/TK$^{+/-}$細胞	±	－	Harrington-Brock et al. 1998（参照 55）
染色体異常試験	培養ヒト末梢リンパ球	－	－	Mackay et al. 1995（参照 56）

＋：陽性　　－：陰性　　±：弱陽性

b. *in vivo* 試験

マウス及びラット肝における DNA 鎖切断試験では相反する結果が報告されている（参照 66、67、68）。1987 年インドで実施されたマウス骨髄細胞を用いた小核試験（腹腔内投与）及び染色体異常試験（腹腔内投与及び経口投与）のいずれにおいても陽性と報告されている（参照 69）。一方、1995 年の Mackay らのマウス骨髄細胞を用いた小核試験報告では、半致死量に近い用量まで腹腔内投与したが結果は陰性であった（参照 56）。したがって、TCA の小核誘発活性については疑わしく、現時点では遺伝毒性をもつ可能性は低いと考えられる。

表 26　TCA の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
DNA 鎖切断試験（経口）	マウス肝臓 ラット肝臓	＋	Nelson & Bull 1988 Nelson et al. 1989（参照 67,68）
DNA 鎖切断試験（経口）	マウス肝臓、胃、十二指腸上皮細胞 ラット肝臓	－	Chang et al. 1991（参照 66）
小核試験（腹腔内）	マウス（雌雄）骨髄細胞	－	Mackay et al. 1995

	300～1300 mg/kg		（参照 56）
小核試験（腹腔内）	マウス骨髄細胞 125～500 mg/kg	＋	Bhunya & Behera 1987（参照 69）
染色体異常試験（腹腔内、経口）		＋	Bhunya & Behera 1987（参照 69）

＋：陽性　　－：陰性

（３）ヒトへの影響

TCA の 16.9%～50%溶液は、長年にわたり皮膚のピーリング（剥離）治療剤として臨床使用されており、軽度の紅斑と浮腫が数日間続いた後に壊死した皮膚が剥落する。病理組織学的には、TCA による皮膚障害として、表皮の喪失、初期の炎症反応及びコラーゲン変性が特徴的である（参照 70、71）。TCA を生殖器いぼの塗布治療に用いた 2 例で、膣前庭部に顕著な紅斑と圧痛が 2～15 週間続いたと報告されている（参照 72）。

フランスのブルターニュでは、コホート内症例対照研究を行い、妊娠中の溶剤曝露と先天奇形との関連が調査されている。溶剤に職業曝露された妊娠初期の女性 3,421 名から、先天奇形の子がみられた母親 51 名と 459 名の対照群を比較したところ、母親の尿中 TCA 濃度 0.01 mg/L 以上のオッズ比（OR）は、主な先天奇形で 2.1（95%CI：0.9～4.9）、四肢奇形で 8.0（95%CI：2.5～25.9）であり関連が示唆されているが、曝露状況についてさらなる研究が必要とされている（参照 76）。

中国の武漢市では、病院ベースの横断研究を行い、飲料水中の消毒副生成物曝露と精液の状態について調査されている。2009 名の男性を対象に、曝露指標として尿中の TCA を測定して四分位群に分けて解析した。第 1 四分位に対する精子濃度の OR は、第 2 四分位で 1.79（95%CI：1.19～2.69）及び第 4 四分位で 1.51（95%CI：0.98～2.31）、精子運動性の OR は、第 2 四分位で 1.46（95%CI：1.12～1.90）及び第 3 四分位で 1.30（95%CI：1.00～1.70）並びに精子数の OR は、第 2 四分位で 1.62（95%CI：1.04～2.55）であった。著者らは、これらの結果から、用量依存的ではないが、飲料水中の消毒副生成物曝露がヒトにおける精液の質を低下させる可能性があることが示唆されると考察している（参照 77）。

２．国際機関等の評価（表 27）

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

グループ 3:ヒトに対する発がん性について分類できない。

TCA は、ヒトでの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物では発がん性の証拠が限られている（参照 7）。

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

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（一次及び二次追補包括版）（参照 73）、第 4 版（参照 4）及び第 3 版根拠文書（参照 3）

TCA はマウスの肝臓に腫瘍を誘発することが示されている。*in vitro* 変異原性試験及び染色体異常試験では陰性・陽性の混在する結果を示し、*in vivo* の試験では染色体異常を誘起することが報告されている。IARC（参照 7）は、TCA をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。証拠の重み付けから、TCA は、遺伝毒性発がん物質ではないと判断される。

ラットにおける TCA 塩（trichloroacetate）の 2 年間飲水投与試験（参照 34）での体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加及び肝臓の病理組織学的変化を指標にした NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 1,000（個体差及び種差：100、多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないこと並びにその全病理組織学的データがないこと：10）を適用して、TDI を 32.5 μg/kg と算出した。

〔参考〕

TDI を 32.5 μg/kg 体重/日とし、ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定し、飲料水の寄与率を 20%とすると、TCA のガイドライン値は 200 μg/L（端数処理値）となる。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 6）

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（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、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　慢性経口 RfD

臨界影響	用量	不確実係数（UF）	参照用量（RfD）
肝細胞壊死 雄 B6C3F$_1$ マウス 60 週間飲水投与 （参照 33）	$BMDL_{10}$：18 mg/kg 体重/日	1,000 （種差 10×個体差 10×データベース不足 10）	0.02 mg/kg 体重/日

②　発がん性

EPA／IRIS（参照 6）の 1996 年の評価では、TCA についてのヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみがあること、ラットでの発がん性が認められないこと、遺伝毒性試験の結果に一貫性がなく、TCA に点突然変異誘発性がないとみられることから、TCA はグループ C（ヒトに対して発がん性をもつかもしれない物質（possible human

carcinogen））に分類されたが、EPA／IRIS は 2011 年に TCA の再評価を行い、TCA による過剰発がんリスクを、DeAngelo ら（参照 33）による雄 $B6C3F_1$ マウスの 104 週間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、ベンチマークドース法の多段階モデルを用いて算出した。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 0.067（端数処理 0.07）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、2×10^{-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。

・経口傾斜係数：　0.067/（mg/kg 体重/日）（端数処理 0.07/（mg/kg 体重/日））

・飲料水ユニットリスク：　2×10^{-6} μg/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）	50 μg/L
10^{-5}（1／100,000）	5.0 μg/L
10^{-6}（1／1,000,000）	0.5 μg/L

また、EPA（参照 5）では、F344 ラットにおける 2 年間飲水投与試験（参照 34）での肝臓の病理組織学的変化についての NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 1,000（種差 10×個人差 10×データベース不足 10）を適用して、RfD を 0.0325 mg/kg 体重/日（端数処理 0.03 mg/kg 体重/日）としている。

（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（参照 1）。

TCA は、マウスで肝腫瘍を引き起こすが、変異原性や染色体異常などの *in vitro* 系の試験では陰性及び陽性の結果が混在して報告されている。IARC（1995）ではグループ 3（ヒトに対する発がんについて分類できない）に分類されている。また、平成 4 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会の評価では、Bull ら（1990）をもとに発がん性のおそれを考慮して 0.3 mg/L 以下の基準値を設定しているが、発がん性を示す知見はラットでは認められず(参照 34）、マウスで行われた実験でしか得られていないことから、TDI 法による評価値の設定が適当であると考えられた。

雄の F344 ラット群に飲水中 0、0.05、0.5、5.0g/L（0、3.6、32.5、364 mg/kg /day）

の TCA を 2 年間投与した結果、364 mg/kg/day で、体重増加[3]、肝臓重量（相対値ではなく絶対値）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がみられた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化はなかった。放射標識されたチミジンの取り込み量として測定された肝細胞増殖の証拠はなかった。32.5 mg/kg/day で、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素活性が有意に増加したが、化合物投与による有害影響ではないと判断された。非腫瘍性影響に基づいて、この研究の NOAEL は 32.5 mg/kg/day であった（参照 34）。

TDI は、NOAEL：32.5mg/kg/day を基に、総合不確実係数：1,000（種差及び個体差の不確実係数：100 と、発がん性の可能性について：10）を適用して 32.5 μg/kg/day と算定された。

消毒副生成物であることより、飲料水に対する TDI の寄与率として 20%を適用し、50kg の体重のヒトが 1 日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると、TCA の評価値は 0.2 mg/L（≒162.5 μg/L）と求められる。

表 27-1　　WHO 等による TCA 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)
WHO/DWGL 第 4 版 (2011)	ラットの 104 週間飲水投与試験（参照 34）における体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加、肝臓の病理組織学的所見	32.5	－	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないこと並びにその全病理組織学的データ不足)	32.5
EPA（2011）	マウス 60 週間飲水投与試験（参照 33）における肝細胞壊死	$BMDL_{10}$：18	－	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(データベース不足)	20
水道水（2003）	ラットの 104 週間飲水投与試験（参照 34）における体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加、肝臓の病理組織学的所見	32.5	－	1,000 10(種差)×10(個体差)×10(発がんの可能性)	32.5

[3] De Angelo et al., 1997（参照 34）には、「decrease in body weight」と記載されている。

表 27-2　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）
EPA/IRIS（2011） マウスの飲水投与（参照 33）における雄の肝細胞癌及び腺腫	10^{-4}（1／10,000）	50
	10^{-5}（1／100,000）	5.0
	10^{-6}（1／1,000,000）	0.5

３．曝露状況

平成 24 年度水道統計における TCA の水道水の検出状況（表 28）から、各観測地点における最高値別にみると、原水において、全てが 10%以下（288/288 地点）であった。また、浄水においては、同様に 50%～60%の地点が 1 箇所みられたが、ほとんどが 10%以下（5,908 /5,953 地点）であった。

表 28　水道水での検出状況（参照 74）

浄水/原水の別	水源種別	基準値に対する割合	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%～20%	20%～30%	30%～40%	40%～50%	50%～60%	60%～70%	70%～80%	80%～90%	90%～100%	100%超過
		実数／測定地点数	～0.020 (mg/L)	～0.040 (mg/L)	～0.060 (mg/L)	～0.080 (mg/L)	～0.100 (mg/L)	～0.120 (mg/L)	～0.140 (mg/L)	～0.160 (mg/L)	～0.180 (mg/L)	～0.200 (mg/L)	0.201～(mg/L)
原水	全体	288	288	0	0	0	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	136	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,993[4)]	5,908[4)]	72	11	1	0	1	0	0	0	0	0
	表流水	1,106	1,054	47	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	283	266	14	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,128	3,117	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,452	1,447	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0

（平成 24 年度調査結果）

4) 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。

Ⅲ．食品健康影響評価

TCA のヒトへの影響においては、慢性的に経口曝露された時の毒性や発がん性に関する十分な知見は報告されていない。

実験動物への影響においては、亜急性及び慢性曝露における主たる標的臓器は肝臓で、ペルオキシソーム増殖に加え、肝細胞壊死等も認められている。生殖毒性試験は実施されていないが、母動物に影響がみられる用量で発生毒性がみられている。また、発がん性に関しては、$B6C3F_1$ マウスにおける複数の飲水投与試験で、肝腫瘍の増加が認められている。さらに、2008 年にはマウスの 104 週間飲水投与試験で用量依存性のある肝発がん性を示す結果が報告された。この試験では、肝臓において、ペルオキシソーム増殖の他に、小葉中心性の肝細胞変性や肝細胞壊死も認めている。一方、ラットにおける 104 週間飲水投与試験では、肝腫瘍の増加は認められていない。IARC は、2004 年のモノグラフにおいてヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみであり、ラットでの発がん性が認められないことから、TCA をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。ラットでは発がんが認められていないが、マウスにおける発がんのメカニズムには、肝細胞の変性や壊死など、PPARαアゴニスト活性以外の影響の関与も示唆されることから、ヒトでの発がん性の可能性については否定できない。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験は陰性と判断された。また、*in vivo* 試験では小核試験で陰性・陽性の相反する結果が報告されているが、1995 年の試験結果（陰性）のほうがより信頼性が高いと考えられた。*in vitro* 試験において DNA との明らかな反応性が検出されていないことを考え合わせると、TCA が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、TCA のリスク評価においては、非発がん毒性に関する TDI と発がん性に関する TDI を算出することが適当であると判断された。

非発がん毒性に関しては、各種の反復投与毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラットにおける 10 週間飲水投与試験でみられた体重の減少、血清脂質及び炭水化物の代謝マーカーの変化及び腎グルタチオン値の減少であり、LOAEL が 3.8 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は単一用量の試験であり用量反応関係が不明であること、組織病理学的変化の具体的なデータの記載がないことから、TDI の設定の根拠とするには適当ではないと判断した。一方、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝変異細胞巣の発生頻度の上昇から、LOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。肝変異細胞巣は前がん病変と考えられているが、104 週の時点で 6 mg/kg 体重/日の用量で肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇が認められていないため、増加した肝変異細胞巣は発がんに至らない非発がん影響と判断された。一方、TCA による発がん影響には、PPARαアゴニストとして以外の発がんメカニズムの関与の可能性があると考えられた。このマウス 104 週間飲水投与試験の LOAEL に基づいて、不確実係数 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 の使用について 10）を適用して、TCA の非発がん毒性に関する TDI を 6 μg/kg 体重/日と算出した。

発がん性に関しては、マウスにおける 104 週間飲水投与試験でみられた肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇であり、LOAEL が 58 mg/kg 体重/日、NOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に基づいて、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用して、TCA の発がんに関する TDI を 6 μg/kg 体重/日と算出した。

以上、TCA の非発がん毒性を指標とした場合の TDI、発がん性を指標とした場合の TDI がいずれも 6 μg/kg 体重/日と算出されたことから、TCA の TDI を 6 μg/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　6 μg/kg 体重/日

（TDI 設定根拠）	慢性毒性試験
（動物種）	マウス
（期間）	104 週間
（投与方法）	飲水投与
（LOAEL 設定根拠所見）	肝変異細胞巣
（LOAEL）	6 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	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）

●発がん性を指標とした場合のTDI

TDI　6 μg/kg 体重/日

（TDI 設定根拠）	慢性毒性試験
（動物種）	マウス
（期間）	104 週間
（投与方法）	飲水投与
（NOAEL 設定根拠所見）	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇
（NOAEL）	6 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）

〔参考〕

TCA の水質基準値である濃度 0.2 mg/L の水を体重 55.1kg[5)]の人が 1 日当たり 2 L 摂水した場合、1 日当たり体重 1 kg の摂取量は、7.26 μg/kg 体重/日と考えられる。こ

5)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。

の値は、非発がん毒性及び発がん性を指標とした TDI 6 μg/kg 体重/日の約 1.2 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 55.1kg の人が 1 日当たり 2 L 摂水した場合、1 日当たり体重 1 kg の摂取量は、1.09 μg/kg 体重/日である。この値は、非発がん毒性及び発がん性を指標とした TDI 6 μg/kg 体重/日の約 6 分の 1 である。

表 29　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 8 及びラット F344 雄 6	10 日間強制経口投与	肝相対重量の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇(500)		500[W]	
亜 b	マウス $B6C3F_1$ 雌雄 5	11 日間強制経口投与（溶媒：コーンオイル）	雌雄:肝重量増加(100)、肝細胞増殖(雄(100-)、雌(250-))		100[E]	
亜 c	マウス $B6C3F_1$ 雄 6	14 日間飲水投与	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(250-)		250[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜 d	マウス $B6C3F_1$ 雄 12	14 日間飲水投与	統計学的に有意な肝重量増加(250)	75[W]		用量は飲水量既定値から算出(E)
亜 e	マウス $B6C3F_1$ 雄 6	3 又は 10 週間飲水投与	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(125-)	25[W,E]	125[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜 f	ラット SD 雄 6	10、20、30 日間飲水投与	体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査での変化なし(312)	312[W]		
亜 g	ラット SD 雌 6	52 日間経口投与	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、 ヘモグロビン及びヘマトクリット値増加、血小板数の減少(100)		100	

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 h	ラット Wistar 雄 5～6	10 週間飲水投与	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）及び腎グルタチオン値の減少(3.8)		3.8[W,E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
亜 i	ラット SD 雄 10	90 日間飲水投与	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシゾーム β 酸化活性の上昇(355)	36.5[W]		
慢 a	マウス $B6C3F_1$ 雄 11～35 雌 10	37 週又は 52 週飲水投与	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）(37 週 309、52 週雄 164)			
慢 b	マウス $B6C3F_1$ 雄 20	52 週間飲水投与	肝腫瘍の発生頻度の上昇(0.5 g/L)			
慢 c	マウス $B6C3F_1$ 雌 93、46、38 の群	51 又は 82 週間飲水投与	肝臓の相対重量増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌の有意な上昇(262-)	78[W,E]	262[E]	
慢 d	マウス $B6C3F_1$ 60 週：雄 60 94 週：雄 50、雌 55	60 週又は 94 週間飲水投与	肝腫瘍の発生頻度の上昇(60 週 71、94 週雄 583)			

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e	マウス $B6C3F_1$ 雄 50、58、72 の群	60 週間飲水投与	肝変異細胞巣発生頻度の上昇、肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇(602)、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、精細管の変性(68-)、肝臓の小葉中心性細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇(8-)	6[A]	6	
		104 週間飲水投与	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度の上昇(58-)、肝変異細胞巣発生頻度の上昇(6-)			
慢f	ラット F344 雄 50	104 週間飲水投与	体重の減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性の上昇、シアン耐性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇(364)	32.5[A,E]	364[E]	用量は著者計算(E)
生a	ラット Long-Evans	妊娠 6～15 日強制経口投与	親動物：脾臓及び腎臓重量増加 児動物：体重及び体長の減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加(330-)		330[A,W,E]	IRIS(1994) RfD の主試験、親動物毒性と発生毒性の LOAEL は同じ(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 b	ラット SD 雌 19	妊娠 6～15 日強制経口投与	親動物：体重の増加抑制(300) 児動物：体重減少(300)		300[E]	親動物毒性と発生毒性の LOAEL は同じ(E)
生 c	ラット Charles Foster 雌 25	妊娠 6～15 日強制経口投与	脳皮質組織内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成(1,400-)、脳重量減少(1,200-)、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神経細胞のアポトーシスの増加(1,000-)		1,000	
生 d	ラット SD 雌	妊娠 1～22 日飲水投与	親動物：体重増加抑制 児動物：吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加(291)		290[W] 291[E]	用量は著者算出、標準発生毒性ｴﾝﾄﾞﾎﾟｲﾝﾄが評価されていない(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、[W]：WHO、[E]：EPA、[F]：EPA/IRIS、無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

$BMDL_{10}$	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
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
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
PPARα	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α
RfD	参照用量
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
TCA	トリクロロ酢酸
Th1	ヘルパーT 細胞 I 型
TDI	耐容一日摂取量

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

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

3 WHO:World Health Organization. Trichloroacetic acid in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/120. 2004

4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition incorporating the first and second addenda. Vol.1, 2008

5 US EPA (Environmental Protection Agency). Drinking Water Addendum to the Criteria Document for Trichloroacetic Acid. U.S. Environmental Protection Agency Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division Washington, DC 20460 www.epa.gov/safewater/, EPA Document Number: 822-R-05-010 Date: November, 2005

6 US EPA (Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Trichloroacetic acid (CASRN 76-03-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 09/30/2011, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 09/30/2011.Available online at http://www.epa.gov/iris/subst/0655.htm 2011

7 IARC International Agency for Research on Cancer: Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon, 2004; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 84).

8 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.

9 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.

10 Yu K O, Barton HA, Mahle DA, Frazier JM: In vivo kinetics of trichloroacetate in male Fisher 344 rats. Toxicological Sciences 2000; 54:302-311.

11 Templin MV, Parker JC, Bull RJ: Relative formation of dichloroacetate and trichloroacetate from trichloroethylene in male B6C3F$_1$ mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1993;123: 1-8.

12 Lumpkin MH, JV Bruckner, JL. Campbell, CE. Dallas, CA White and JW Fisher: Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. Drug Metabol. Dispos 2003;31:1203-1207.

13 Larson JL and Bull RJ: Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rates and mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1992;115: 268-277.

14 Bull RJ: Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. Environmental Health Perspectives 2000;108 (Suppl 2); 241-259.

15 Lash LH, Fisher JW, Lipscomb JC, Parker JC: Metabolism of trichlorethylene. Environmental Health Perspectives 2000; 108(Suppl. 2): 177-200.

16 Volkel W, Friedwald M, Lederer E, Pahler A, Parker J and Dekant W: Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and Nacetyl-s-(trichlorovinyl)-l-cysteine in rats and humans after inhalation. Toxicology and Applied Pharmacology 1998;153:20-27.

17 Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO: The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 1942;23:78-82.

18 Goldsworthy TL and Popp JA: Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. Toxicology and Applied Pharmacology 1987;88:225-233.

19 Dees C and C Travis.: Trichloroacetate stimulation of liver DNA synthesis in male and female mice. Toxicology Letters 1994;70:343-355.

20 Austin E.W, JR Okita, RT Okita, JL. Larson and RJ Bull: Modification of lipoperoxidative effects of dichloroacetate and trichloroacetate is associated with peroxisome proliferation. Toxicology 1995;97:59-69.

21 Sanchez IM and Bull RJ: Early induction of reparative hyperplasia in $B6C3F_1$ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology 1990;64: 33-46.

22 Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Bull RJ: Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male $B6C3F_1$ mice. Toxicology 1996;110:103-111.

23 Parnell MJ, Koller LD, Exon JH: Assessment of hepatic initiation-promotion properties of trichloroacetic acid. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 1988;17:429-436.

24 Celik I, Temur A: Determination hematotoxic and hepatotoxic effects of trichloroacetic acid at sublethal dosage in rats. Food Chem Toxicol. 2009;47(6):1324-1326.

25 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: Administration of subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid to male Wistar rats to study the interactive toxicity. Toxicology Letters 1995;80:97-104.

26 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: A histopathological study of liver and kidney in male Wistar rats treated with subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid. Experimental Toxicology and Pathology 1997;49:369-373.

27 Mather GG, Exon JH, Koller LD: Subchronic 90-day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. Toxicology 1990;64: 71-80.

28 Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ: Liver tumor induction in $B6C3F_1$ mice by dichloroacetate and trichloracetate. Toxicology 1990;63:341-359.

29 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. Toxicol. appl. Pharmacol 2002;182:55–65.

30 Bull RJ, Sasser LB, Lei XC: Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male $B6C3F_1$ mice. Toxicology 2004;199(2-3):169-183.

31 Pereira MA: Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Fundamental and Applied Toxicology 1996;31:192-199.

32 US EPA (Environmental Protection Agency). Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid: Implication for risk assessment. Document No. HERL-0820. Research Triangle Park, NC: Health Effects Research Laboratory, US EPA. 1991

33 DeAngelo AB, Daniel FB, Wong DM, George MH: The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male $B6C3F_1$ mouse. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(16):1056-1068.

34 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR: Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. Journal of Toxicology and Environmental Health 1997;52:425-445.

35 Von Tungeln LS, Yi P, Bucci TJ, Samokyszyn VM, Chou MW, Kadlubar FF et al.:

Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the $B6C3F_1$ neonatal mouse. Cancer Lett. 2002;185(1):13-19.

36 Ferreira-Gonzalez A, DeAngelo AB, Nasim S, Garrett CT: Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in $B6C3F_1$ male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. Carcinogenesis 1995;16(3): 495-500.

37 Latendresse JR and Pereira MA: Dissimilar characteristics of N-methyl-N-nitrosourea-initiated foci and tumors promoted by dichloroacetic acid or trichloroacetic acid in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Toxicologic Pathology 1997;25(5): 433-440.

38 Pereira MA and Phelps JB: Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of Nmethyl-N-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Cancer Letters 1996;102:133-141.

39 Tao L, Li K, Kramer PM, Pereria MA: Loss of heterozygosity on chromosome 6 in dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced liver tumors in female $B6C3F_1$ mice. Cancer Letters 1996;108: 257-261.

40 Walgren JE, Kurtz DT, McMillan JM: The effect of the trichloroethylene metabolites trichloroacetate and dichloroacetate on peroxisome proliferation and DNA synthesis in cultured human hepatocytes. Cell Biol Toxicol. 2000;16(4):257-273.

41 Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL, Howroyd P, Cattley RC, Corton JC: Role of the peroxisome proliferator-activated eceptor alpha (PPARalpha) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver. Toxicology. 2004;203(1-3):83-98.

42 Corton JC: Evaluation of the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mouse liver tumor nduction by trichloroethylene and metabolites. Crit Rev Toxicol. 2008;38(10):857-875.

43 Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA: The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in $B6C3F_1$ mice. J Biochem Mol Toxicol. 2001;15(2): 100-106.

44 Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA: DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in ouse and rat kidney. Toxicol Sci. 2005;87(2):344-352.

45 Blossom SJ, NR Pumford and KM Gilbert: Activation and attenuation of apoptosis of CD4+ T cells following in vivo exposure to two common environmental toxicants, trichloroacetaldehyde hydrate and trichloroacetic acid. J. Autoimmunity 2004;23:211-220.

46 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA: Teratogenic effects of trichloroacetic acid in the rat. Teratology 1989;40:445-451.

47 Fisher JW, Channel SR, Eggers JS, Johnson PD, MacMahon KL, Goodyear CD et al.:

Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? Int J Toxicol. 2001;20(5):257-267.

48 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? Int J Toxicol. 2006;25(4):279-284.

49 Singh R: Neuroembryopathic effect of trichloroacetic acid in rats exposed during organogenesis. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2006;77(1):47-52.

50 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. Journal of the American College of Cardiology 1998;32(2):540-545.

51 Saillenfait AM, Langonne I and Sabaté JP: Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. Arch. Toxicol. 1995;70:71-82.

52 Hunter III E.S, E.H Rogers, JE. Schmid and A Richard: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. Teratology 1996;54:57-64.

53 Fu L, Johnson EM, Newman LM: Prediction of the developmental toxicity hazard potential of halogenated drinking water disinfection by-products tested by the in vitro hydra assay. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1990;11:213-219.

54 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. Mutagenesis 1997;12(5):321-328.

55 Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM: Mutagenicity of three disinfection by-products; diand trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5278Y/TK+/- -3.7.2C mouse lymphoma cells. Mutation Research. 1998;413:265-276.

56 Mackay JM, Fox V, Griffiths K, Fox DA, Howard CA, Coutts C et al.: Trichloroacetic acid investigation into the mechanism of chromosomal damage in the in vitro human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test. Carcinogenesis 1995;16(5): 1127-1133.

57 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA and Wagner E.D: Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. Environ. mol. Mutag. 2002;40:134-142.

58 Rapson WH, Nazar MA, Butsky VV: Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 1980;24:590-596.

59 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA and Plewa MJ: Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in Salmonella typhimurium. Teratog. Carcinog. Mutag. 2002;22:113-128.

60 Nelson GM, Swank AE, Brooks L.R, Bailey KC and George SE: Metabolism, microflora effects, and genotoxicity in haloacetic acid-treated cultures of rat cecal microbiota.

Toxicol. Sci. 2001;60:232-241.

61 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.

62 Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Furuhashi A and Kada T: Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. Mutat. Res. 1976;40:19-30.

63 Waskell L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. Mutat. Res. 1978;57:141-153.

64 Nestmann E.R, Chu I, Kowbel DJ and Matula TI: Short-lived mutagen in Salmonella produced by reaction of trichloroacetic acid and dimethyl sulphoxide. Can. J. Genet. Cytol. 1980;22:35-40.

65 Moriya M, Ohta T,Watanabe K, Miyazawa T, Kato K and Shirasu Y: Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res. 1983;116:185-216.

66 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. Environmental and Molecular Mutagenesis 1991;20:277-288.

67 Nelson MA and Bull RJ: Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver in vivo. Toxicology & Applied Pharmacology 1988;94:45-54.

68 Nelson MA, Lansing AJ, Sanchez IM, Bull RJ and Springer DL: Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. Toxicology 1989;58:239-248.

69 Bhunya SP and Behera BC: Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: Bone marrow chromosome aberration, micronucleus and spermhead abnormality in the mouse. Mutation Research 1987;188:215-221.

70 Moy LS, Peace S, Moy RL: Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. Dermatologic Surgery 1996;22(5):429-432.

71 Tse Y, Ostad A, Lee H, Levine VJ, Kamino H: A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels: glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. Dermatologic Surgery 1996;22:781-786.

72 Nunns D and Mandal D: Tri-chloroacetic acid: a cause of vulvar vetibulitis. Acta Dermato-Venereologica 1996;76:334.

73 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition incorporating the first and second addenda. Vol.1, 2008

74 日本水道協会　水道統計　平成 24 年度　2012

75 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.

76 Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, Roig B, Pulkkinen J, Chevrier C, Multigner L: Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. Epidemiology. 2012 Nov;23(6):806-12. doi: 10.1097/EDE.0b013e31826c2bd8.

77 Zeng Q, Wang YX, Xie SH, Xu L, Chen YZ, Li M, Yue J, Li YF, Liu AL, Lu WQ: Drinking-Water Disinfection By-products and Semen Quality: A Cross-Sectional Study in China. Environ Health Perspect. 2014 Jul;122(7):741-6. doi: 10.1289/ehp.1307067. Epub 2014 Mar 31.