

(案)

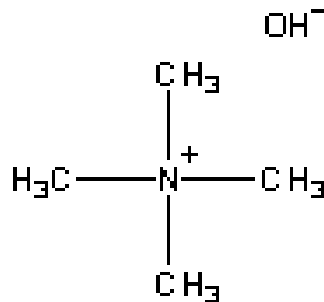
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド
(TMAH)

優先評価化学物質通し番号 17



令和5年9月

厚生労働省

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

目 次

有害性評価（人健康影響）	1
1. 有害性評価に関する国内外の評価	2
1-1. 非発がん影響	2
(1) 経口	2
(2) 吸入（参考）	3
1-2. 変異原性（遺伝毒性）	4
1-3. 発がん影響	5
(1) 発がん性分類	5
(2) 発がん性の定量的評価	5
1-4. 国内の他法令による規制値等	6
2. 一般毒性	6
2-1. 経口	6
(1) ヒト	6
(2) 実験動物	6
2-2. 吸入	7
2-3. 経皮（参考）	8
3. 生殖発生毒性	8
3-1. 経口	8
(1) ヒト	8
(2) 実験動物	8
3-2. 吸入	9
4. 変異原性（遺伝毒性）	9
5. 発がん性	10
6. その他の有害性に関する情報	11
6-1. 生体内運命（体内動態）	11
(1) ヒト	11
(2) 動物	11
6-2. 急性毒性	11
(1) ヒト（経皮暴露、参考）	11
(2) 動物	12
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	14
(1) ヒト	14
(2) 動物	14
7. 作用機序	15
8. 有害性評価値の導出	16
9. 参照文献	19

63 有害性評価（人健康影響）

64 はじめに

65 テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド（以下 TMAH と略、CAS 番号 75-59-2）は、2010
66 年度に実施されたスクリーニング評価において、人健康影響の有害性クラス「2」、暴露クラ
67 ス「3」と評価されたことから、優先度「高」と判定され、2011年4月1日に TMAH は優先
68 評価化学物質（通し番号 17）に指定された。その後、2019年4月1日に実施されたリスク評
69 価（一次）評価Ⅰの結果を踏まえ、詳細なリスク評価としてリスク評価（一次）評価Ⅱを実
70 施することとなった。

71 優先評価化学物質（通し番号 17）には、以下の表 1 に示す 23 化合物が含まれることから、
72 TMAH 以外の以下の物質も評価対象とした。

74 表 1 通し番号 17 に含まれるテトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド以外の物質

CAS 番号	化学物質名称	略称
64-20-0	テトラメチルアンモニウム＝プロミド	TMAB
75-57-0	テトラメチルアンモニウム＝クロリド	TMAC
75-58-1	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝ヨージド	TMMAI
373-68-2	テトラメチルアンモニウム＝フルオリド	TMAFY
558-32-7	テトラメチルアンモニウム＝ヘキサフルオロホスファート	TMAHFP
661-36-9	テトラメチルアンモニウム＝テトラフルオロボラート	TMATF
811-92-7	テトラメチルアンモニウム＝メチル＝スルファート	TMAMS
1941-24-8	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝ニトラート	TMMAN
2537-36-2	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝ペルクロラート	TMMAP
3983-91-3	テトラメチルアンモニウム＝4-メチルベンゼンスルホナート	TMAMBS
10424-65-4	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝ヒドロキシド＝五水和物	TMMAHP
10581-12-1	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝アセタート	TMMAA
14190-16-0	ビス（N, N, N-トリメチルメタンアミニウム）＝スルファート	TMMAS
15525-13-0	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝テトラフェニルボラート（1-）	TMMATPB
40768-19-2	テトラメチルアンモニウム＝二水素＝ホスファート	TMADP
53803-13-7	テトラメチルアンモニウム＝2, 2-ジメチルプロパノアート	TMADMP
58345-96-3	テトラメチルアンモニウム＝カルボナート	TMACB
59138-84-0	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝ホルマート	TMMAF
64000-88-0	N, N, N-トリメチルメタンアミニウム＝デカノアート	TMMAD
79723-02-7	テトラメチルアンモニウム＝水素＝フタラート	TMAHP
80526-82-5	テトラメチルアンモニウム＝水素＝スルファート	TMAHS
139657-01-5	テトラメチルアンモニウム＝ピリジン-2-カルボキシラート	TMAPC
1226979-35-6	テトラメチルアンモニウム＝(R)-5-(S)-1, 2-ジヒドロキシ エチル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラン-3-オ ラート	TMADH

75 ※TMAH と太字の 3 物質のみに有害性情報が存在した。

76
77 国内外の評価機関による既存の評価書等及び新しい知見を調査し、参照文献に挙げた資料
78 を用いて TMAH 等の有害性評価を実施した。新しい知見の調査範囲については、有害性情報
79 の包括的レビューが行われた国際機関の評価書のうち、最新のものであった OECD SIDS ⁽¹⁾
80 の発表年である 2006 年（OECD SIDS (2006)と略）を起点とし、ここから 2 年遡り、2004 年
81 から 2022 年 11 月現在までに公表された有害性情報の検索及び収集を行った。

82 その結果、有害性情報が存在したのは、TMAH と、表 1 の太字で示した 3 化合物（テトラ
83 メチルアンモニウム＝クロリド (TMAC, CAS 番号 75-57-0)、テトラメチルアンモニウム＝ブ

⁽¹⁾ SIDS: Screening Information Dataset

84 ロミド (TMAB, CAS 番号 64-20-0)、及びテトラメチルアンモニウム＝水素＝フタラート
85 (TMAHP, CAS 番号 79723-02-7) であった。その他の物質の有害性情報は見当たらなかった。
86 したがって、人健康影響に関する本評価は、表 1 に示した通し番号 17 に含まれる 23 物
87 質が生体中または環境中において解離して生じるテトラメチルアンモニウム (TMA: 第四級
88 アンモニウムカチオン (CH₃)₄N⁺) に関する、入手可能な限られた有害性情報に基づいた有害
89 性評価となるため、TMA 以外の分子に起因した有害性は評価の対象としていないことに留
90 意が必要である。

91 TMAH、TMAC、TMAHP 及び TMAB は、室温では蒸気圧が低いため (TMAH: 1.16×10^{-6}
92 mmHg at 25°C、TMAC: 1.2×10^{-8} mmHg at 25°C)、大気中からの吸入暴露は想定されない。ま
93 た、TMAH、TMAC、TMAHP 及び TMAB のヒト及び動物への吸入暴露による毒性情報は存
94 在しなかった。

95 なお、本報告書において、TMAHの分子量は91.15、吸入濃度の単位換算係数は $1 \text{ mg/m}^3 =$
96 0.26 ppm 、 $1 \text{ ppm} = 3.79 \text{ mg/m}^3$ (1気圧20°C) を用いた。ただし、引用文献中に吸入濃度の換
97 算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先させている。

98 1. 有害性評価に関する国内外の評価

99 国内外の各機関が実施した非発がん影響及び発がん影響に関する定量的評価 (評価値の根
100 拠及び導出方法等)、変異原性及び発がん影響に関する定性的評価について調査した。しかし、
101 国内外の機関が作成した有害性評価に関する包括的な評価書は少なく、毒性データが掲載さ
102 れていた報告書は、OECD SIDS (2006)、AU NICNAS⁽²⁾ (2019)、厚労省 既存化学物質毒性デ
103 ータベース (2001)、ChemIDPlus (2020)⁽³⁾、ECHA (accessed on 2022/11/01)⁽⁴⁾ であった。ECHA
104 には推定無影響レベル (DNEL⁽⁵⁾) が記載されていたが、参考扱いとする⁽⁶⁾。

105 1-1. 非発がん影響

106 (1) 経口

107 経口暴露による非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 2 に示す ECHA
108 (accessed on 2022/11/01) の登録データのみであった。

109 表 2 TMAH 等の経口経路の非発がん影響に関する定量的評価

機関	根拠データ	エンドポイント	NOEL	評価値	備考
TMAH (CAS:75-59-2)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 28 日間 反復経口投与 毒性試験 Reliability 2	雌雄: 摂餌量の減少 雄: 心臓絶対及び相 対重量の減少	雄: 5 mg/kg/day (雌: 10 mg/kg/day)	経口 DNEL 8.33 µg/kg/day	AF 600 (期間 6、種差 10、個体差 10)

111

112

⁽²⁾ AU NICNAS: Australian Government Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

⁽³⁾ ChemIDPlus: Chemical database of U.S. National Library of Medicine

⁽⁴⁾ ECHA: European Chemical Agency

⁽⁵⁾ DNEL: Derived-No-Effect-Levels: 推定無影響レベル (ヒトが暴露されても影響を受けないレベル)

⁽⁶⁾ DNEL は、事業者が導出した値であり、ECHA が承認した値ではないため、参考扱いとした。なお、本物質については定量的評価値に相当する値が他になかったため記載した。

TMAC (CAS: 75-57-0)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 90 日間 反復経口投与 毒性試験 Reliability 1	雌雄：臨床症状 雌：肝臓への影響	雄: 10 mg/kg/day 雌: 10 mg/kg/day	経口 DNEL 0.25 mg/kg/day	AF 40 (期間 2、種差 4、個体差 5)
TMAHP (CAS: 79723-02-7)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 28 日間 反復経口投与 毒性試験 Reliability 1	雌雄：臨床症状 雌：肝臓への影響	雄: 15 mg/kg/day 雌: 15 mg/kg/day	経口 DNEL 0.125 mg/kg/day	AF 120 (期間 6、種差 4、個体差 5)

Reliability 1: Reliable without restrictions, Reliability 2: Reliable with restriction

113

114

115 • TMAH (CAS:75-59-2)

116 Sprague-Dawley (SD と略) ラットに TMAH を 0、5、10、20 mg/kg/day の用量で 28 日間強
117 制経口投与した試験結果 (MHLW 既存化学物質毒性データベース) から、TMAH の DNEL
118 を算出した。雌雄の摂餌量の減少、雄でみられた心臓の絶対及び相対重量を指標として、
119 NOAEL を 5 mg/kg/day とし、不確実性を考慮したアセスメント係数 (AF [Assessment factor]):
120 600 (期間 6、種差 10、個体差 10) で除した 8.33 µg/kg/day を経口 DNEL として算出している
121 (ECHA accessed on 2022/11/01)。

122

123 • TMAC (CAS: 75-57-0)

124 SD ラットに TMAC を 0、3、10、30 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した試験結
125 果から、TMAC の DNEL を算出した。30 mg/kg/day の雌雄でみられた臨床症状 (嗜眠、円背
126 又は平背姿勢、立毛、眼瞼下垂等) 及び 30 mg/kg/day の雌でみられた肝臓への影響 (肝重量
127 の高値と肝細胞肥大) を指標として、NOAEL を 10 mg/kg/day とし、AF: 40 (期間 2、種差 4、
128 個体差 5) で除した 0.25 mg/kg/day を経口 DNEL として算出している (ECHA accessed on
129 2022/11/01)。

130

131 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

132 SD ラットに TMAHP を 0、5、15、75 mg/kg/day の用量で 28 日間強制経口投与した試験結
133 果から、TMAHP の DNEL を算出した。雌雄でみられた臨床症状 (眼瞼下垂、嗜眠、運動失
134 調、流涎、雄で腹部膨満) 及び雌でみられた肝臓への影響 (肝重量の高値、肥大など) を指
135 標として、NOAEL を 15 mg/kg/day とし、AF: 120 (期間 6、種差 4、個体差 5) で除した 0.125
136 mg/kg/day を経口 DNEL として算出している (ECHA accessed on 2022/11/01)。

137

138 (2) 吸入 (参考)

139 国際機関等の評価書に TMAH の吸入暴露による非発がん影響に関する利用可能な情報は
140 なかった。なお、本物質は大気からの吸入暴露は想定されないが、ECHA (accessed on
141 2022/11/01) には、経口暴露の結果から吸入暴露変換⁽⁷⁾による TMAH 等の DNEL が記載さ
142 れていたので、参考情報として、表 3 及び以下に記載した。

143

144

⁽⁷⁾ 経口暴露 (x mg/kg/day) から吸入暴露 (y mg/m³) へ換算: 経口吸収率/吸入吸収率=1.0 と仮定し、
y mg/m³ = x mg/kg/day × (1/0.38 m³/kg/day [ラット 8hr 平均呼吸量]) × 100/100 (経口吸収率/吸入吸収率=1) ×
(6.7 mg/m³ [ヒト(70kg)平均呼吸量] / 10 mg/m³ [平均労働者 8hr 呼吸量])

表 3 (参考) TMAH 等の吸入経路の非発がん影響に関する定量的評価

機関	根拠データ	エンドポイント	NOAEL	評価値	備考
TMAH (CAS:75-59-2)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 28 日 間反復経口投 与毒性試験 Reliability 2	雌雄：摂餌量の 減少雄：心臓絶 対及び相対重量 の減少	雄: 5 mg/kg/day (4.35 mg/m ³) 雌: 10 mg/kg/day)	吸入 DNEL 0.029 mg/m ³	AF 150 (期間 6、 種差 2.5、個 体差 10)
TMAC (CAS: 75-57-0)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 90 日 間反復経口投 与毒性試験 Reliability 1	雌雄：臨床症状 雌：肝臓への影 響	雄: 10 mg/kg/day 雌: 10 mg/kg/day (17.6 mg/m ³)	吸入 DNEL 1.76 mg/m ³	AF 10 (期間 2、 個体差 5)
TMAHP (CAS: 79723-02-7)					
ECHA (accessed on 2022/11/01)	ラット 28 日 間反復経口投 与毒性試験 Reliability 1	雌雄：臨床症状 雌：肝臓への影 響	雄: 15 mg/kg/day 雌: 15 mg/kg/day (6.5 mg/m ³)	吸入 DNEL 0.22 mg/m ³	AF 30 (期間 6、 個体差 5)

146 Reliability 1: Reliable without restrictions, Reliability 2: Reliable with restriction

147

148 • TMAH (CAS:75-59-2)

149 SD ラットに TMAH を 0、5、10、20 mg/kg の用量で 28 日間強制経口投与した試験結果か
150 ら、吸入経路による TMAH の DNEL を算出した。雌雄の摂餌量の減少、雄でみられた心臓
151 の絶対及び相対重量を指標として、NOAEL を 5 mg/kg/day (4.35 mg/m³) とし、不確実性を考
152 慮した AF: 150 (期間 6、種差 2.5、個体差 10) で除した 0.029 mg/m³ を吸入 DNEL として算
153 出している (ECHA accessed on 2022/11/01)。

154

155 • TMAC (CAS: 75-57-0)

156 SD ラットに TMAC を 0、3、10、30 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した試験結
157 果から、TMAC の DNEL を算出した。30 mg/kg/day の雌雄でみられた臨床症状 (嗜眠、円背
158 又は平背姿勢、立毛、眼瞼下垂等) 及び 30 mg/kg/day の雌でみられた肝臓への影響 (肝重量
159 の高値と肝細胞肥大) を指標として、NOAEL を 10 mg/kg/day (17.6 mg/m³) とし、不確実性
160 を考慮した AF: 10 (期間 2、個体差 5) で除した 1.76 mg/m³ を吸入 DNEL として算出してい
161 る (ECHA accessed on 2022/11/01)。

162

163 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

164 SD ラットに TMAHP を 0、5、15、75 mg/kg/day の用量で 28 日間強制経口投与した試験結
165 果から、TMAHP の DNEL を算出した。雌雄でみられた臨床症状 (眼瞼下垂、嗜眠、運動失
166 調、流涎、雄で腹部膨満) 及び雌でみられた肝臓への影響 (肝重量の高値、肥大など) を指
167 標として、NOAEL を 15 mg/kg/day (6.5 mg/m³) とし、不確実性を考慮した AF: 30 (期間 6、
168 個体差 5) で除した 0.22 mg/m³ を吸入 DNEL として算出している (ECHA accessed on
169 2022/11/01)。

170 1-2. 変異原性 (遺伝毒性)

171 主な評価機関による変異原性の定性評価の結論について、以下にまとめた。

172

173 • TMAH (CAS:75-59-2)
174 OECD SIDS (2006) では、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (MHLW
175 2001a) 及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験 (MHLW 2001b) において、代謝活性化系の
176 有無にかかわらず陰性の結果が得られていることから、TMAH の変異原性を陰性と判断して
177 いる。

178
179 ECHA (accessed on 2022/11/01) では、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用い
180 た染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず陰
181 性の結果が得られていることから、TMAH の変異原性を陰性と判断している。

182
183 • TMAC (CAS: 75-57-0)
184 ECHA (accessed on 2022/11/01) では、TMAC の細菌を用いた復帰突然変異試験において代
185 謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られていることと、TMAH の哺乳類細胞を用
186 いた染色体異常試験とマウスリンフォーマ試験の陰性の結果に基づいて、TMAC の変異原性
187 を陰性と判断している。

188
189 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)
190 ECHA (accessed on 2022/11/01) では、TMAHP の細菌を用いた復帰突然変異試験と、ヒトリ
191 ンパ球を用いた染色体異常試験において代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得
192 られていること、及び、TMAHP から遊離されるフタル酸単体の細菌を用いた復帰突然変異
193 試験、無水フタル酸の哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、TMAC の細菌を用いた復帰
194 突然変異試験、TMAH の細菌を用いた復帰突然変異試験とマウスリンフォーマ試験において
195 いずれも陰性の結果が得られていることから、TMAHP の変異原性を陰性と判断している。

196 1-3. 発がん影響

197 (1) 発がん性分類

198 TMAH 等は現時点でいずれの評価機関においても発がん性は評価されていない。
199

200 表4 TMAH の発がん性分類

機関名	評価物質名	分類	分類基準
IARC	TMAH	—	現時点で評価されていない
U.S. EPA			
NTP			
EU			
EC SCOEL			
産業衛生学会			

201 202 (2) 発がん性の定量的評価

203 TMAH 等は現時点でいずれの評価機関においても発がん性の定量的評価が行われていな
204 い。

205 1-4. 国内の他法令による規制値等

206 国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値
 207 について、下表にまとめた。規制値が存在したのは、テトラメチルアンモニウム＝テトラフ
 208 ルオロボラート (TMATF, CAS 番号 661-36-9) 及びテトラメチルアンモニウム＝フルオリド
 209 (TMAFY, CAS 番号 373-68-2) のみであったが、その規制値設定の根拠は、TMA に基づくも
 210 のではなく、包含されるホウ素あるいはフッ素であった。

211
 212 表5 TMAH等の国内の他法令による規制値等

法令	規制値
大気汚染防止法	TMATF (CAS: 661-36-9) 有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質 中環審第9次答申の221 ホウ素化合物
水質汚濁防止法	TMAFY (CAS: 373-68-2) 有害物質 政令第2条第25号 フッ素及びその化合物 排水基準: 8 mg/L (フッ素、海域以外)、15 mg/L (フッ素、海域) TMATF (CAS: 661-36-9) 有害物質 政令第2条第24号 ホウ素及びその化合物 排水基準: 10 mg/L (ホウ素、海域以外)、230 mg/L (ホウ素、海域)
土壌汚染対策法	TMAFY (CAS: 373-68-2) 第2種特定有害物質 政令第1条第22号 フッ素及びその化合物 溶出 量基準値: 0.8 mg/L (フッ素) 含有量基準値: 4000 mg/kg (フッ素) TMATF (CAS: 661-36-9) 第2種特定有害物質 政令第1条第24号 ホウ素及びその化合物 溶出 量基準値: 1 mg/L (ホウ素) 含有量基準値: 4000 mg/kg (ホウ素)
水道法	水質基準: 設定されていない
労働安全衛生法	管理濃度: 設定されていない
毒物及び劇物取締法	政令第1条第19号の3 政令・毒物 TMAH及びこれを含有する製剤

213 2. 一般毒性

214 2-1. 経口

215 (1) ヒト

216 TMAH等の利用可能な情報はなかった。

217

218 (2) 実験動物

219 ・TMAH (CAS:75-59-2)

220 SDラット(5週齢、各群雌雄各5例+対照群と最高用量群に雌雄各5例の14日間回復群)
 221 を用いた28日間反復経口投与毒性試験(MHLW 2001c, 用量:0(溶媒:水)、5、10、20 mg/kg/day,
 222 強制経口)(OECD TG 407, GLP)の結果、死亡例はなく、投与6日以降、投与直後1時間以内
 223 に消失する流涎が5 mg/kg/dayの雄1/5例、10 mg/kg/dayの雄4/5例、雌5/5例、20 mg/kg/day
 224 の雄8/10例、雌9/10例に、さらに、投与13日以降では、投与後1時間以上継続した流涎が
 225 10 mg/kg/dayの雄1/5例、20 mg/kg/dayの雄5/10例、雌6/10例に、散発的あるいは数日連続

226 してみられた。雄の 10 mg/kg/day 以上及び雌の 20 mg/kg/day 以上で、投与 1 日目に摂餌量の
227 減少がみられたが、その後の摂餌量に変化はみられなかった。投与終了時には、雄の 5
228 mg/kg/day で心臓絶対重量の低値、10 mg/kg/day 以上で心臓絶対及び相対重量の低値が用量依
229 存的に認められたが、心臓等に組織学的変化はみられなかった。14 日間回復期間及び回復期
230 間終了時に、すべての検査項目において、対照群と高用量群の間に有意な差は見られなかつ
231 た。5 mg/kg/day 以上の雄で観察された心臓重量の変化については、5 mg/kg/day では絶対重
232 量のみの変化であったこと、10 mg/kg/day 以上では雌に同様の所見が認められなかったこと、
233 さらに後述する TMAC、TMAHP の反復経口投与毒性試験で同所見がみられていないことか
234 ら、毒性影響である可能性は低いと考えられた。また、雌雄で観察された流涎のうち、20
235 mg/kg/day では、投与後 1 時間以上継続して、散発的あるいは数日連続して発生した個体が
236 みられたことから、毒性と判断した。

237 以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 10 mg/kg/day と判断した。

238

239 • TMAC (CAS: 75-57-0)

240 Wistar Hannover ラット (7 週齢、各群雌雄 10 例) を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験
241 (ECHA accessed on 2022/11/01、用量: 0 (溶媒: 水)、3、10、30 mg/kg/day, 強制経口) (OECD
242 TG 408, GLP) の結果、30 mg/kg/day の雄 2 例は投与 57 日目と 80 日目に死亡したが、臨床症
243 状、体重/摂餌量の変化はみられず、剖検では死後変化と共食い跡により死因は特定できな
244 かった。30 mg/kg/day の雄の生存動物では、臨床症状 (嗜眠、円背または平背姿勢、立毛、眼
245 瞼下垂など) 及び体重増加抑制がみられ、雌では活動量の低下が認められた。臨床検査では
246 30 mg/kg/day の雌雄 でアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の高値、雄でアスパラギ
247 ン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の高値、雌でアルカリホスファターゼ (ALP)、ビリル
248 ビン、胆汁酸の高値とコレステロール値の低値が見られた。30 mg/kg/day の雌では、肝臓相
249 対及び絶対重量の高値、胸腺重量の低値がみられた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/day 以
250 上の雌に肝細胞肥大 (3、10、30 mg/kg/day で 4/10、4/10、8/10 例、いずれも軽微な変化) が
251 観察されたが、10 mg/kg/day 以下では、他の肝臓パラメーターの変化を伴っていないことか
252 ら、当該群にみられた肝細胞肥大は有害影響ではないと判断した。また、30 mg/kg/day の雌
253 (2/10 例) では胸腺の萎縮 (軽微な変化) が観察された。

254 以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を、臨床症状と肝臓への影響を指標とし
255 て、雌雄ともに 10 mg/kg/day と判断した。

256

257 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

258 SD ラット (5-6 週齢、各群雌雄 5 例) を用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (ECHA accessed
259 on 2022/11/01、用量: 0 (溶媒: 水)、5、15、75 mg/kg/day, 強制経口) (OECD TG 407, GLP) の
260 結果、死亡例はなく、75 mg/kg/day の雌雄で、臨床症状 (眼瞼下垂、嗜眠、運動失調、流涎:
261 これらは、一過性で翌日には消失)、投与 12 日以降雄で腹部膨満、体重増加抑制、摂餌量、
262 摂水量の減少、雄に血液凝固時間の延長、雌に ALP、ALT、AST の高値、血漿タンパク質、
263 アルブミン、尿素の低値、肝重量の高値、肝細胞好塩基性変化及び肥大がみられた。

264 以上の結果から、本評価では、本試験の NOAEL を 75 mg/kg/day の雌雄でみられた臨床症
265 状と肝臓への影響を指標とした 15 mg/kg/day と判断した。

266

267 2-2. 吸入

268 ヒト及び実験動物において、TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

269 2-3. 経皮（参考）

270 TMAH の反復投与による有害性情報を補足（特に毒性兆候の把握）するために、ラットを
271 用いた 28 日間経皮投与毒性試験を参考として、以下に記載した。

272

273 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

274 SD ラット（5 週齢、各群雌雄 10 例）を用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（OECD SIDS
275 2006、用量：雄 0、5.5、50、120、250 mg/kg/day、雌 0、2.5、5.5、10、50 mg/kg/day、OECD
276 TG 410 準拠、6 時間/日、5 日/週、経皮暴露）を実施した。雄 120 及び 250 mg/kg/day では、
277 初回適用後、嗜眠、痙攣、振戦の症状が見られ、適用 1 時間半から 3 時間以内にすべての雄
278 が死亡した。50 mg/kg/day では 1 週間以内にすべての雄が、また 2 週間以内にすべての雌が
279 死亡した。50 mg/kg/day 以下の用量では、TMAH を適用した全てのラット皮膚に紅斑、浮腫、
280 痂皮が認められ、雄 50 mg/kg/day では ALP の高値が見られたが、死亡や臨床症状、体重、体
281 重増加、摂餌量、臨床的検査に変化は見られなかった。剖検時には 5.5 mg/kg/day 以上の雌で
282 卵巣の赤色化、50 mg/kg/day の雌及び 50 mg/kg/day 以上の雄で、肺の赤色化、膀胱結石、精
283 囊の小型化などが見られた。

284 3. 生殖発生毒性

285 3-1. 経口

286 (1) ヒト

287 TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

288

289 (2) 実験動物

290 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

291 SD ラット（9 週齢、各群雌雄 10 例）を用いて、雄には交配開始 14 日前から剖検日の前日
292 までの合計 32 日間、雌には交配開始 14 日前から妊娠期間を経て分娩後の哺育 3 日まで（雌
293 親動物と哺育児は哺育 4 日に剖検）TMAH 0（溶媒対照：水）、1、5、20 mg/kg/day を強制
294 経口投与する生殖／発生毒性スクリーニング試験（TMAH Consortium 2005、OECD SIDS 2006
295 からの二次引用、及び EU RAR による化学物質のリスク評価書 Japan チャレンジプログラム
296 による和訳より引用、OECD TG421、GLP 準拠）を実施した。投与 4 日目以降、5 mg/kg/day
297 以上の用量群の雌雄の親動物に流涎が観察された。20 mg/kg/day 群では、雄親動物で投与 3
298 日目に、雌親動物（母動物）で妊娠 20 日に摂餌量の有意な減少がみられた。さらに、20
299 mg/kg/day 群の母動物では、妊娠 21 日以降に自発運動減少、半眼あるいは閉眼、脱毛が観察
300 され、妊娠 22 日に 1 例、妊娠 23 日の分娩中に 1 例が死亡した他、有意な体重減少も出産後
301 0 日（哺育 0 日）及び 4 日（哺育 4 日）にみられた。親動物の生殖能に対する毒性に関する
302 検査項目では、交尾成立までの日数、交尾率、受胎率、着床率、妊娠期間、および出産率に
303 において投与の影響はいずれの群にもみられなかった。児動物に対する毒性に関する検査項目
304 では、産児数、生存児数、性比、出生率、および生存率において投与の影響はいずれの用量

305 群においても認められず、哺育児の外見所見にも投与に関連する異常は観察されなかった。
306 20 mg/kg/day 群では、生後 4 日目における新生児生存率の有意な低値がみられたが（本評価
307 にて、頻度検定 [Fisher の直接確率計算法] を実施⁽⁸⁾：有意水準 1%で有意差あり）、これは、
308 雌親動物（母動物）の一般状態の悪化により母性行動（授乳など）に影響が生じたことによ
309 るものと考えた。したがって、この哺育児の生存率の低値は、TMAH の母乳を介した生殖発
310 生毒性ではなく、雌親動物（母動物）に対する毒性影響による二次的な変化であると判断し
311 た。

312 以上の結果から、本評価では、本試験における母動物に対する毒性影響に関する NOAEL
313 は 5 mg/kg/day、親動物の生殖能および児動物に対する NOAEL は ≥ 20 mg/kg/day と判断した。

314

315 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

316 Wistar Hannover ラット（10-11 週齢、各群雌雄 10 例）を用いて、雄には交配開始 14 日前
317 から剖検日の前日までの合計 28 日間、雌には交配開始 14 日前から交配期間及び妊娠期間を
318 経て分娩後の少なくとも哺育 4 日まで（剖検日の前日までの合計 41~46 日間；雌親動物と
319 哺育児は哺育 5~7 日に剖検）TMAHP 0（溶媒対照）、5、15、35（投与 7 日目以降の用量；
320 投与 6 日目まで 75）mg/kg/day を強制経口投与する生殖/発生毒性スクリーニング試験
321（ECHA accessed on 2022/11/01、OECD TG421、GLP 準拠）を実施した。本試験は、投与開始
322 後 1 週間の期間中に 75 mg/kg/day 群で雌雄の親動物（雄 2 例、雌 1 例）が死亡し、75 mg/kg/day
323 群の生存動物には腹臥位や立毛が観察された他、体重増加抑制と体重減少がみられたため、
324 投与 7 日目に投与用量を 35 mg/kg/day に下げたところ、それ以降に親動物の死亡は発生しな
325 かった。35 mg/kg/day 群では親動物に立毛、嗜眠、非協調運動、円背位、流涎が散見された。
326 35 mg/kg/day 群の母動物では肝臓重量の高値がみられ、病理組織学的検査で肝臓グリコーゲ
327 ン量の増加が観察された。その他の臨床症状及び剖検所見に投与に関連する変化はみられな
328 かった。親動物の生殖能に対する毒性に関する検査項目では、交尾率、受胎率、受精率、交
329 尾成立までの日数、黄体数、着床数、出産率、および妊娠期間において投与の影響はみられ
330 ず、母動物には流早産や異常出産（難産、母性行動の欠如）も認められなかった。児動物に
331 対する毒性に関する検査項目では、哺育児の生存率、臨床所見、体重、および剖検所見に毒
332 性影響はみられなかった。

333 以上の結果から、本評価では、本試験における母動物に対する毒性影響に関する NOAEL
334 は 15 mg/kg/day、親動物の生殖能および児動物に対する NOAEL は 35 mg/kg/day と判断した。

335 3-2. 吸入

336 ヒト及び実験動物において、TMAH 等の利用可能な情報はなかった。
337

338 4. 変異原性（遺伝毒性）

339 TMAH、TMAC、TMAHP の *in vitro* 遺伝毒性試験とその結果を表 6 にまとめた。いずれの
340 化合物も *in vitro* 遺伝毒性試験で陰性であった。なお、*in vivo* 試験に関する情報はなかった。

⁽⁸⁾ 引用和訳には有意差について言及されていなかったため、生後 4 日目（哺育 4 日）の児動物の生存率につ
いて、対照群[129/132]と最高用量群[82/96]で頻度検定（Fisher の直接確率計算法）を実施したところ、有意水
準 1%で有意差が認められた。

341
342

表 6 TMAH 等の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献 (引用元の評価書)
				-S9	+S9	
TMAH (CAS:75-59-2)						
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、 TA98、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA OECD TG 471 GLP適合	プレインキュベーション法	0.0391-1.25 mg/plate (+S9において 大腸菌のみ、 0.156-5.0 mg/plate)	-	-	MHLW, 2001a (OECD SIDS 2006)
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHL/IU細胞) OECD TG 473 GLP適合	6時間処理	0.228-0.91 mg/mL	-	-	MHLW, 2001b (OECD SIDS 2006)
		24時間処理	0.228-0.91 mg/mL	-	ND	
マウスリンフォーマTK試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y細胞) OECD TG 476 GLP適合	3時間又は24時間処理	0.033-1.81 mg/mL	-	-	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
TMAC (CAS: 75-57-0)						
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、 TA1537 大腸菌 WP2 uvrA OECD TG 471 GLP適合	プレート法	0.003-5 mg/plate	-	-	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
TMAHP (CAS: 79723-02-7)						
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、 TA1537、TA1538 OECD TG 471 GLP適合	プレインキュベーション法	0.3-5 mg/plate	-	-	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 2
染色体異常試験	ヒトリンパ球 OECD TG 473 GLP適合	4時間処理	0.3-2.5 mg/mL	-	-	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1

343 -: 陰性、+: 陽性、ND: 試験せず

344 Reliability 1: Reliable without restrictions, Reliability 2: Reliable with restriction

345

346 以上の通り、*in vivo* の試験結果がないものの、得られた *in vitro* 試験結果を総合的に評価し
347 た結果、3 つの異なる指標（細菌を用いた復帰突然変異、細胞を用いた遺伝子突然変異、細
348 胞を用いた染色体異常）による *in vitro* 試験が全て陰性であることから、TMAH 等について
349 は遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

350 5. 発がん性

351 ヒト及び実験動物における経口及び吸入経路の暴露による、TMAH 等の発がん性に関する
352 利用可能な情報はなかった。

353 ただし、4. 変異原性（遺伝毒性）で述べた通り、本物質には変異原性の懸念はないと考え

354 られることから、少なくとも変異原性が起因となる発がん性の懸念はないと考えられた。

355 6. その他の有害性に関する情報

356 6-1. 生体内運命（体内動態）

357 (1) ヒト

358 TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

359

360 (2) 動物

361 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

362 TMAH は、強いアルカリ性を有し、動物体内で完全に解離し、TMA を形成する。腸に投与
363 されたテトラメチルアンモニウムは、ラットでは急速に吸収され、吸収されたもののほとん
364 どが未変化体として尿中に排泄される。動物におけるトキシコキネティクス、代謝、及びイ
365 オンの分布について利用可能なデータは以下の通りである (OECD SIDS 2006)。

366

367 ラットの空腸を用いて、*in situ* 腸管ループ法及び *in vitro* 反転嚢法によって TMA の腸管吸
368 収試験が行われた。0.2 mM の ¹⁴C 標識テトラメチルアンモニウム溶液 0.5 mL が空腸に投与
369 された試験では、管腔からの吸収が非常に早く、管腔に投与された物質の 80%以上が 60 分
370 以内に血中に移行した。投与の 90 分後に管腔及び管腔液を薄層クロマトグラフィーにより
371 分析したところ、代謝産物は検出されなかった (Tsubaki and Komai 1986)。

372

373 ヨウ化テトラメチルアンモニウムを含む 14 種の第四級アンモニウム塩の動態分析が実施
374 された。麻酔したラットに 0.4 μmol の各塩を静脈内注射によって投与し、排泄器官への分
375 布、胆汁、尿、腸管腔への排泄率、血漿消失半減期を確認した。全ての化合物において、血
376 漿消失半減期は二相性を示し、一相目は 0.5~3 分の間、2 相目は 30~70 分の間であった。ヨ
377 ウ化テトラメチルアンモニウムの場合、投与後 2 時間以内に、胆汁、尿、腸へ排出される TMA
378 量の割合は 0.6%、96.6%、2.6%であった。2 時間以内に採取された胆汁、尿、腸の灌流液を
379 薄層クロマトグラフィーで分析した結果、TMA 以外の化合物が検出されず、体内に吸収され
380 た同イオンが代謝されなかったことが示唆された (Neef et al 1984)。

381

382 以上の動物試験結果から、経口投与された TMAH は、消化管から速やかに吸収され、TMA
383 として血中に見いだされ、そのほとんどが代謝を受けずに、速やかに尿中に排泄されること
384 が示唆された。

385 6-2. 急性毒性

386 (1) ヒト（経皮暴露、参考）

387 TMAH の経口及び吸入暴露に関する利用可能な情報はなかった。

388 但し、経皮暴露による 3 つのヒトの急性毒性情報（職場での経皮暴露に起因した急性中毒
389 による死亡事故）が報告されていたため、参考情報として以下に示す。

390

391 Wuらは、工場で起きた産業用 TMAH への皮膚暴露による死亡事故をもとに、TMAH を取
392 り扱う作業者にとって致死性を有する物質であることを示した。死亡事故は 2008 年に台湾
393 の半導体工場で発生し、誤って大量の 25%TMAH 溶液が皮膚にかかった 22 歳の男性エンジ
394 ニアが、暴露約 15 分後に発見された。発見時には脱力と中程度の流涎がみられ意識はあった
395 が、事故から約 30 分後には意識不明となり、脈拍が弱く、縮瞳がみられ、8 日後に死亡した。
396 (Wu et al. 2008)。

397
398 Lin らは、半導体や光電池産業において現像液またはエッチング液として広く使用されて
399 いる TMAH 暴露の症例を収集した結果、25%TMAH 水溶液に経皮暴露された 3 人の作業
400 者が死亡した事故など、13 件の事故の症例を報告している。なかでも 2.38%TMAH に経皮暴露
401 後には、筋力低下、呼吸困難、高血糖、化学熱傷（全身表面積の 28%）等、重篤な影響がみ
402 られ、2 日間の気管挿管による補助呼吸によって生存した例が報告されている。このように
403 経皮曝露による急性毒性では、TMA によるコリン作動性症候と本物質のアルカリ性に起因
404 する皮膚腐食性がみられている (Lin et al. 2010)。

405
406 Park らは 8.75% TMAH 水溶液を含む洗浄剤への経皮暴露に起因する急性中毒による死亡
407 事故の原因を調査した。死亡事故は、7 年間の勤務経験がある 39 歳の男性が、洗浄液の主要
408 成分である TMAH 液をドラム缶から仮設洗浄槽に手作業で流し入れた際に、作業服の上か
409 ら上下肢に浴びたことによって発生した。作業者はそのまま約 10 分間作業を継続し、約 1 時
410 間後にシャワー室にて心肺停止状態で発見された。発見時には意識がなく、剖検では、体の
411 12%にやけどを負っている他に損傷はみられず、死因は TMAH による急性中毒であると判
412 断された。TMAH は、皮膚吸収によって神経節ブロックによる呼吸不全を引き起こす神経毒
413 性物質であり、解毒剤はまだ開発されていない危険性の高い物質（本邦では毒物に指定され
414 ている、表 5 参照）であるとしている (Park et al. 2013)。なお、UN/SCETDG/61/INF.21（国連
415 危険物輸送に関する専門家小委員会 第 61 回セッション 非公式文書 21；2022 年 11 月）に
416 よると、TMAH 溶液に含まれた界面活性剤（エトキシ化アルコールなど）が、皮膚を介した
417 TMAH の吸収を増加させた可能性もあり、当該濃度の TMAH 単独により死に至ったかどう
418 かは明確ではない。

419 420 (2) 動物

421 TMAH のラットを用いた経口暴露による急性毒性情報について以下に示す。なお、TMAH
422 の経皮暴露による急性毒性情報についても、参考として記載した。

423
424 • TMAH (CAS:75-59-2)
425 単回経口急性毒性試験
426 5 週齢のラット（1 群 5 例）に、雄には 10, 15, 23, 34 及び 50 mg/kg の用量で、雌には 1
427 用量 (23 mg/kg) の TMAH を単回経口投与した (OECD TG 401 GLP)。雄の 34 mg/kg の 1 例、
428 50 mg/kg の 4 例が投与日に死亡した。死亡例では自発運動の減少、体温低下、半眼あるいは
429 閉眼、歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸が見られた。23 mg/kg の雄 4 例で半眼ある
430 いは閉眼が見られた。34 及び 50 mg/kg の生存例では投与 2 日後に体重の低値あるいは増加抑
431 制が見られた。23 mg/kg の雌 1 例では、投与日に自発運動の減少、半眼及び閉眼が、投与 2
432 日後に体重増加抑制が見られたが、他の雌 4 例には特記すべき変化は見られなかった。死亡
433 時あるいは投与 15 日後の剖検では、雌雄全例に特記すべき変化は見られなかった。以上の結

434 果より、雄での LD₅₀ 値は 34 mg/kg から 50 mg/kg の間であると判断された (MHLW 2001d、
435 OECD SIDS 2006)。

436

437 単回経皮投与急性毒性試験 (経皮暴露、参考)

438 TMAH のラットを用いた急性皮膚毒性試験 (Clariant GmbH 2001、OECD SIDS 2006 より引
439 用、GLP) において、TMAH 水溶液 (容量 5 mL/kg 体重) を、雌ラット (5 例/群) には 50、
440 100、125 mg/kg、雄ラット (5 例) には 100 mg/kg の用量で皮膚に適用した。100 mg/kg 以上
441 の雌及び 100 mg/kg の雄では、適用後に活動低下、不規則呼吸、半眼、強直性痙攣が見られ、
442 100 mg/kg の雌 2 例及び 125mg/kg の雌 3 例が投与翌日に死亡した。生存例では、臨床症状は
443 投与 3 日目までに消失した。死亡した 1 例の適用部皮膚には紅斑が見られたが、他の動物の
444 皮膚に変化はなかった。剖検時には、いずれの動物にも肉眼的変化は観察されなかった。以
445 上の結果から、雌の経皮投与による LD₅₀ 値は 112 mg/kg と判断された。

446

447 なお、ECHA (accessed on 2022/11/01) 及び ChemIDPlus (2020) には、表 7 及び表 8 に示す
448 TMAH、TMAC 及び TMAB の経口暴露による急性毒性情報が記載されていた。

449

450

451

表 7 TMAH 等の急性毒性に関する情報 (ECHA accessed on 2022/11/01 登録情報)

項目	ガイドライン	動物種	結果	文献 (引用元の評価書)
TMAH (CAS:75-59-2)				
急性毒性 (経口)	OECD TG 423 GLP適合	ラット	LD ₅₀ = 7.5-50 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
急性毒性 (経口)	OECD TG 401 GLP適合	ラット	LD ₅₀ = > 12.5 - < 125 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
急性毒性 (経口)	OECD TG 425 GLP適合	ラット	LD ₅₀ = 43.75 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
急性毒性 (経口)	OECD TG 423 GLP適合	ラット	LD ₅₀ = 12.5-75 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
TMAC (CAS: 75-57-0)				
急性毒性 (経口)	OECD TG 425 GLP適合	ラット	LD ₅₀ = 55 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
急性毒性 (経口)	OECD TG 425 GLP適合 15%水溶液	ラット	LD ₅₀ = 1146 mg/kg	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1

452 Reliability 1: Reliable without restrictions

453

454

表 8 TMAH 等の急性毒性に関する情報 (ChemIDPlus 2020 登録情報)

項目	ガイドライン	動物種	結果	文献 (引用元の評価書)
TMAC (CAS: 75-57-0)				
急性毒性 (経口)	記載なし	ラット	LD ₅₀ = 50 mg/kg	National Technical Information Service, OTS0536975
急性毒性 (経口)	記載なし	マウス	LD ₅₀ = 125 mg/kg	Journal of Pharmaceutical Sciences, 69 (327), 1980
TMAB (CAS 64-20-0)				

項目	ガイドライン	動物種	結果	文献 (引用元の評価書)
急性毒性 (経口)	記載なし	ラット	LD ₅₀ = 50 mg/kg	National Technical Information Service, OTS0540941
急性毒性 (経口)	記載なし	マウス	LD ₅₀ = 118 mg/kg	National Technical Information Service, OTS0540941

455 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

456 (1) ヒト

457 TMAH は、その強いアルカリ性（10%水溶液で pH 13.6）から、ヒトの皮膚や眼に対し強い刺
458 激性あるいは腐食性を示すものと判断されている（OECD SIDS 2006）。

459

460 以下に TMAH 水溶液の pH を示した。

461

TMAH Concentration (%)	pH	Reference
1	12.9	Ito et al, 1985
2.38	13.3	Tokuyama Corp. 2005
5	13.6	Tokuyama Corp. 2005
10	13.9 13.6	Tokuyama Corp. 2005 Gordon et al, 1994

462

(OECD SIDS 2006 より)

463 (2) 動物

464 ECHA (accessed on 2022/11/01) 登録情報における TMAH 等の動物での皮膚及び眼刺激性、皮
465 膚腐食性と皮膚感作性に関する情報を表 9 に示した。

466 (参考：TMAC の水溶液は、50 mg/mL, 25°C で pH 4.5~6.5 である。)

467

468 表 9 TMAH 等の刺激性・腐食性及び感作性に関する情報

469 (ECHA accessed on 2022/11/01 登録情報)

項目	ガイドライン	動物種	結果	文献 (引用元の 評価書)
TMAH (CAS:75-59-2)				
皮膚刺激性	OECD TG 404 GLP 適合 2.38%本物質	<i>In vivo</i> ウサギ急性皮膚刺激性・腐食性試験	腐食性あり (1 時間塗布で明確な皮膚刺激性、4 時間塗布で重度の皮膚刺激性と壊死 (1/3 例) Category 1C)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
TMAC (CAS: 75-57-0)				
皮膚刺激性	OECD TG 439 GLP 適合 粉末固体適用	<i>In vitro</i> ヒト表皮再構築モデル	刺激性有り (細胞生存率が 50%以下 (28%) の結果が得られたことから、刺激性ありと判定)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
皮膚腐食性	OECD TG 431 GLP 適合 粉末固体適用	<i>In vitro</i> ヒト皮膚モデル	腐食性なし (3 分間及び 1 時間のばく露後の細胞生存率はそれぞれ 95%及び 92%であり、それぞれ 50%及び 15%の基	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1

項目	ガイドライン	動物種	結果	文献 (引用元の 評価書)
			準を超えていることから、腐食性なしと判定)	
眼刺激性	OECD TG 405 GLP 適合 粉末固体適用	ウサギを用いた <i>in vivo</i> 眼刺激性試験 (n=3)	軽度な刺激性。眼刺激性に分類されない (結膜発赤スコア：1.1、結膜浮腫スコア：0.3、7日間で回復したとの報告から刺激性ありとは分類されない)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
眼刺激性	OECD TG 437 GLP 適合	ウシ角膜を用いた <i>in vitro</i> 腐食性/刺激性	腐食性又は重度の刺激性なし (刺激スコアが 55 未満 (平均 7.4) のため、腐食性又は重度の刺激性なしと判定)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
皮膚感作性	OECD TG 429 GLP 適合	マウス Local lymph node assay (LLNA)	感作性なし (5%及び10%溶液を適用した結果、刺激指数は0.5及び1.1であり共に3.0未満のため感作性なしと判定)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1

470 Reliability 1: Reliable without restrictions

471 7. 作用機序

472 TMA は、アセチルコリンの構造と類似した第四級アミンで、薬理的には、ニコチン性及
473 びムスカリン性受容体に直接結合できるコリン作動薬（自律神経節薬）として認識されてい
474 る。Wu et al. (2012) は、動物への TMA の経口、静脈内投与で唾液分泌の誘導、流涙、筋線
475 維束性収縮、痙攣、運動麻痺、呼吸停止がみられたとの既出の報告に基づき、ラットに TMA
476 を皮下投与した結果、心拍数、動脈圧、酸素分圧などの低下と死亡がみられたと報告してい
477 る。また、TMA は、ラットの摘出灌流心臓に対してムスカリン作動薬として働く (Kennedy
478 et al. 1995) との報告がある。今回、2-1. (2)に示した TMAH のラットを用いた 28 日間反復経
479 口投与毒性試験において、雄の心臓重量の低値が認められた。本所見は TMA のムスカリン
480 様作用による心臓に対する負荷の低下（降圧、心筋の収縮力低下、心拍数の減少）により生
481 じたと仮定すると雌雄差はないと考えられるが、同用量を投与した雌には認められていない。
482 さらに、ラットを用いた TMAC あるいは TMAHP の 28 日間または 90 日間反復経口投与毒性
483 試験では、TMA の血中濃度は測定されていないが、6-1. 生体内運命に示したように、各々の
484 化合物は速やかに生体内に吸収されると考えられる。TMAH (分子量 91.15) の最高用量は 20
485 mg/kg/day であるが、他の物質の最高用量を TMAH 換算すると、TMAC (分子量 109.6) 30
486 mg/kg/day は 25 mg/kg/day、TMAHP (分子量 239.27) 75 mg/kg/day は 28.6 mg/kg/day となり、
487 体内で解離される TMA の量は、TMAH 試験とほぼ同等あるいはそれ以上となる。しかしな
488 がら、TMAC と TMAHP の試験では心臓重量に変化は認めていない。以上のことから、ラッ
489 トを用いた 28 日間経口投与毒性試験で雄のみにみられた心臓重量の低値は、原因は特定で
490 きないが、少なくともムスカリン様作用に起因した変化ではない可能性が高いと考えられた。

491 また、最高用量 20 mg/kg/day で実施された TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与
492 毒性試験では、雌雄 10 mg/kg/day 以上の群を主体に投与後に流涎が認められた。また、TMAH
493 を 34 または 50 mg/kg の用量でラットに単回経口投与した急性毒性試験では、ムスカリン様
494 作用に特徴的とされる流涎、痙攣、振戦、運動麻痺、呼吸異常などが認められた。本物質の
495 薬理学的作用を考慮すれば、ラット 28 日間反復経口投与毒性試験でみられた流涎はムスカ
496 リン様作用による神経系を介して発生した可能性も考えられるが、当該試験においては流涎
497 以外の症状は確認されていない。また、本物質は強いアルカリ性 (0.2 w/v%水溶液の pH は

498 12.5) であり、経口投与した場合のみで観察されたことから、流涎は刺激性がある薬液を強
499 制経口投与したことにより発生した可能性も考えられた。しかし、6-3. (1)に示した通り、
500 TMAH の濃度を下げても溶液の pH は大きく変化しないことから、必ずしも本物質の強アル
501 カリ性が流涎の主な原因であるとは言い切れない。したがって、ラット 28 日間反復経口投与
502 毒性試験でみられた流涎の機序は、得られた情報からは明確に判断することはできなかった。

503 動物試験から得られた毒性知見を整理すると、TMAC のラットを用いた 90 日間反復経口
504 投与毒性試験では、30 mg/kg/day 群の雄に臨床症状、体重増加抑制、雌に運動量と活動量の
505 低下、臨床検査における肝臓パラメーターの変化を伴った肝重量の高値及び肝細胞肥大がみ
506 られた。TMAH のラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験では、20 mg/kg/day 群
507 の母動物に摂餌量の減少、臨床症状または死亡、ならびに出産後の体重減少がみられたが、
508 親動物の生殖能および児動物に対する毒性影響（生殖発生毒性）は認められなかった。

509 なお、TMAH のラット急性経口、ラット急性経皮及びラット 28 日間経皮毒性試験では、
510 約 50 mg/kg 以上で、死亡に先立ち自発運動の減少、体温低下、半眼あるいは閉眼、歩行失調、
511 間代性痙攣、流涎（経口経路のみ）、緩徐呼吸などの明らかな神経系への影響を示唆する変
512 化が見られている。また、TMAC 及び TMAHP の毒性試験でも、神経系への影響を示唆する
513 臨床症状（嗜眠、立毛、眼瞼下垂、運動失調など）がみられている。さらに、TMAH はヒト
514 での急性経皮職業暴露事故で、皮膚の化学熱傷、高血糖、徐脈、縮瞳、筋力低下、呼吸困難、
515 死亡例が報告されており、強アルカリ性による皮膚の腐食と TMA の急性高用量暴露による
516 神経節ブロックにより死亡に至ることが示されている。しかし、職場環境での事故などによ
517 る高濃度の暴露事例とは異なり、日常生活における環境経路からの一般人への TMAH 暴露は
518 低用量であることが想定される。また、神経症状については動物試験の結果から NOAEL を
519 設定可能であることから、環境経路で暴露される TMAH 等がヒトに重篤な神経症状を引き起
520 こす可能性は低いと考えられた。

521 8. 有害性評価値の導出

522 化審法は、環境経路の暴露による人健康への影響を評価対象にしており、有害性情報は原
523 則として経口経路のものと吸入経路のものを想定しているが、TMAH 等は、蒸気圧が低いた
524 め、吸入経路での暴露は想定されず、経口経路の暴露が主であると考えられる。したがって、
525 TMAH 等の有害性評価は、利用可能な吸入経路で行われた試験の情報がなく、作用機序も考
526 慮すると経路間外挿が必要とは考えられないことから、吸入経路の有害性評価値は導出しな
527 いこととし、経口経路に限った有害性評価値を導出することとした。

528 ヒトへの影響に関する有害性情報は、経皮職業暴露事故での急性神経毒性による症状と死
529 亡に関する報告しかなく、有害性評価値導出に適した情報はなかった。

530 実験動物への影響に関する有害性情報は、経口投与による一般毒性と生殖発生毒性に関す
531 る試験情報を入手できたものの、その数は少なく情報量が限られていた。入手可能な毒性デ
532 ータをレビューしたところ、一般毒性については、TMAH のラットを用いた 28 日間反復投
533 与試験では、20 mg/kg/day で投与後 1 時間以上継続してみられる流涎の発生頻度の増加が認
534 められた。TMAC のラットを用いた 90 日間反復投与試験では、30 mg/kg/day で神経系に対す
535 る影響を示唆する臨床症状（眼瞼下垂、嗜眠、運動失調、流涎、雄で腹部膨満）と肝臓への
536 影響（肝重量の高値、肥大など）が、TMAHP のラットを用いた 28 日間反復投与試験では、
537 75 mg/kg/day で臨床症状（嗜眠、円背または平背姿勢、立毛、眼瞼下垂、活動量の低下）、体
538 重増加抑制、肝臓への影響（肝臓パラメーターの変化、肝重量の高値及び肝細胞肥大）など
539 がみられた。なお、TMAH のラットを用いた 28 日間経皮投与試験の 50 mg/kg/day 以上では、
540 臨床症状として神経系への影響（嗜眠、痙攣、振戦）がみられた。

541 生殖発生毒性については、TMAH または TMAHP を被験物質とした 2 試験が実施されてい
542 るが、いずれも生殖発生毒性の有無やその概要を検出する生殖/発生毒性スクリーニング試
543 験 (OECD TG421) であり、検査項目に限りがあって催奇形性などの胎児への影響や児動物
544 の生後の発達などについて評価可能な試験ではなかった。しかし、化審法における人の健康
545 に係るスクリーニング評価手法に準じ、TG421 毒性試験による NOAEL を不確実係数積で除
546 した数値、すなわち有害性評価値を求めて、TMAH 等の妊娠～出産の影響を受けた可能性が
547 ある母動物に対する生殖発生毒性について定量的なリスク評価を実施することは可能と判断
548 した。

549 発がん性については、ヒト及び動物の発がん性に関する情報が無かったため十分な評価は
550 できない。変異原性については、TMAH、TMAC、TMAHP の *in vitro* 試験がいずれも陰性で
551 あったことから、遺伝毒性 (変異原性) を有する可能性は低く、少なくとも変異原性が起因
552 となる発がん性の懸念はないと考えた。

553 以上を踏まえ、本評価では定量的評価が可能であった①一般毒性及び②生殖発生毒性の試
554 験結果から、それぞれの有害性評価値を求めることとした。

555 優先評価化学物質 (通し番号 17) に含まれる評価対象物質に関する評価可能な毒性情報の
556 中で、①一般毒性については、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験、及
557 び、TMAC のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の 2 つの試験で NOAEL がどち
558 らも 10 mg/kg/day と判断したが、TMAH 換算した時に、最小の NOAEL となる TMAC のラッ
559 トを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験をキースタディとして選択した。当該試験でみら
560 れた臨床症状と肝臓への影響を指標とした NOAEL 10 mg/kg/day (TMAH 換算で 8.3
561 mg/kg/day⁽⁹⁾) を基点とし、不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、投与期間 10⁽¹⁰⁾) で除し
562 た 0.0083 mg/kg/day (TMAH 換算値) を一般毒性の有害性評価値とした。

563 ②生殖発生毒性については、毒性データを確認し得た 2 試験のいずれにおいても母動物に
564 対する影響が認められ、最小の NOAEL を示した TMAH のラットを用いた生殖/発生毒性ス
565 クリーニング試験をキースタディとして選択した。当該試験で認められた妊娠～出産の影響
566 を受けた可能性がある母動物に対する影響 (高用量群の母動物で妊娠後期 (出産直前) ある
567 いは分娩中にみられた摂餌量の減少、臨床症状、または死亡、及び出産後にみられた体重減
568 少など) を指標とした NOAEL (5 mg/kg/day) を基点とし、不確実係数 1,000 (種差 10、個体
569 差 10、試験の質 [総合的な生殖発生毒性を評価するには胎児や児動物への影響のデータが不
570 十分] 10) で除した 0.005 mg/kg/day を生殖発生毒性 (母動物に対する影響) の有害性評価値
571 とした。

572 ①及び②について検討した結果、本評価における経口暴露の有害性評価値は、最も低い
573 値であった②生殖発生毒性試験の母動物に対する影響に関する NOAEL から得られた値の
574 0.005 mg/kg/day が妥当であると判断した。(表 10)。

575

576

表 10 TMAH の有害性評価値まとめ

⁽⁹⁾ TMAH に換算 (TMAC 10 mg/kg/day x 91.15/109.6, 分子量: TMAH 91.15, TMAC: 109.60) = 8.3 mg/kg/day

⁽¹⁰⁾ 有害性評価 II では、評価 I までとは異なり、対象となる化学物質の特性に応じて不確実係数の設定などは個別の判断を行う。90 日間試験 (亜慢性試験) 使用の際の「投与期間」に関する UF は、Kalberlah et al. (2002) などの論文から、統計学的な解析による比率の分布を考慮して、UF 10 を採用することが適切であると考えられたことから 10 を採用する。詳細は、令和 3 年 9 月審議済みの優先評価化学物質通し番号 46 「トルエン」の有害性情報詳細資料 (下記 URL の 29 ページ、脚注 45) 参照のこと。

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/210903_No.46_04_hazardous_properties_humanhealth.pdf

経路	有害性評価値	根拠データ及び算出方法
経口	0.005 mg/kg/day	TMAH のラットを用いた生殖／発生毒性スクリーニング試験で認められた、妊娠～出産の影響を受けた可能性がある母動物に対する影響（高用量群の母動物で妊娠後期（出産直前）あるいは分娩中にみられた摂餌量の減少、臨床症状、または死亡、及び出産後にみられた体重減少など）を指標とした NOAEL (5 mg/kg/day) を基点とし、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、試験の質 [総合的な生殖発生毒性を評価するには胎児や児動物への影響のデータが不十分] 10）で除した 0.005 mg/kg/day を経口暴露の有害性評価値とした。
吸入	—	TMAH 等は、蒸気圧が低いため、大気からの吸入暴露は想定されない。利用可能な吸入試験の情報もなく、経路間外挿の必要性もないと考えることから、吸入暴露の有害性評価値は導出しない。

577

578

579 9. 参照文献

- 580 ChemIDPlus Toxicity
581 <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/75-57-0> [Accessed on 2022/11/01]
582 <https://chem.nlm.nih.gov/ChemIDPlus/rn/64-20-0> [Accessed on 2022/11/01]
583 Clariant GmbH (2001). Acute dermal toxicity of tetramethylammonium hydroxide, 25% aqueous
584 solution. Report ID PT01-0139 (unpublished report). (OECD SIDS 2006 より引用)
585 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydroxide [CAS 75-59-2]. Toxicological
586 information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/14295/7/1>
587 [Accessed on 2022/11/01]
588 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium chloride [CAS 75-57-0]. Toxicological
589 information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/5540/7/1>
590 [Accessed on 2022/11/01]
591 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydrogen phthalate [CAS 79723-02-7].
592 Toxicological information, [https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-](https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/10983/7/1)
593 [dossier/10983/7/1](https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/10983/7/1) [Accessed on 2022/11/01]
594 EU RAR : EU による化学物質のリスク評価書 Japan チャレンジプログラムによる和訳
595 [https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/tempfile_list.action?tpk=17480&ppk=5957&kinou=1](https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/tempfile_list.action?tpk=17480&ppk=5957&kinou=100&type=ja)
596 [00&type=ja](https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/tempfile_list.action?tpk=17480&ppk=5957&kinou=100&type=ja) [Accessed on 2022/11/01]
597 Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting
598 substances in case of limited toxicological data. Ann Occup Hyg. 2002; Mar;46(2):175-
599 185.
600 Kennedy RH, Wyeth RP, Gerner P, Liu S, Fontenot HJ, Seifen E. (1995) Tetramethylammonium is a
601 muscarinic agonist in rat heart. Am J Physiol. 268(6 Pt 1):C1414-7.
602 Lin CC, Yang CC, Ger J, Deng JF, Hung, D.Z. (2010) Tetramethylammonium hydroxide poisoning.
603 Clin. Toxicol. (Phila), 48, 213-217.
604 MHLW (2001a) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Reverse mutation test of
605 tetramethylammonium hydroxide on bacteria. [in Japanese]:
606 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2e.pdf [Accessed on 2022/11/01]
607 MHLW (2001b) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: *In vitro* chromosomal aberration test
608 of tetramethylammonium hydroxide on cultured Chinese hamster cells. [in Japanese]:
609 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2f.pdf [Accessed on 2022/11/01]
610 MHLW (2001c) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Twenty-eight-day repeat dose oral
611 toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
612 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2b.pdf [Accessed on 2022/11/01]
613 MHLW (2001d) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Single dose oral toxicity test of
614 tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
615 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2a.pdf [Accessed on 2022/11/01]
616 Neef C, Oosting R, Meijer KF. (1984) Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary
617 ammonium compounds: elimination and distribution characteristics. Naunyn-
618 Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 328, 103-110.
619 OECD SIDS (2006) Organization for Economic Cooperation and Development Tetramethylammonium
620 hydroxide [CAS 75-59-2]. SIDS Initial Assessment Report for 22th SIAM.
621 [https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778-](https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778-0da407b65f92)
622 [0da407b65f92](https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778-0da407b65f92) [Accessed on 2022/11/01]

623 Park SH, Park J, You KH, Shin HC, Kim HO. (2013) Tetramethylammonium hydroxide poisoning
624 during a pallet cleaning demonstration. J. Occup. Health 55, 120-124.

625 TMAH Consortium (2005) Unpublished report on reproductive/developmental toxicity screening test of
626 tetramethylammonium hydroxide, conducted by Chemicals Evaluation and Research
627 Institute (CERI), Japan, Test Code No. E16-0033. Unpublished data.
628 (OECD SIDS 2006、EU RAR Japan チャレンジプログラムによる和訳から引用)

629 Tsubaki H. and Komai T. (1986) Intestinal absorption of tetramethylammonium and its derivatives in
630 rats. J. Pharmacobio-Dyn., 9, 747-754.

631 UNSCETDG (United Nations, Sub-Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods),
632 UN/SCETDG/61/INF.21, 11 November 2022, Revised version of document
633 ST/SG/AC.10/C.3/2022/72, Revision of classification of tetramethylammonium
634 hydroxide,
635 https://unece.org/sites/default/files/2022-11/UN-SCETDG-61-INF21e_0.pdf
636 Reference Document: ST/SG/AC.10/C.3/2022/72, 9 September 2022,
637 <https://unece.org/sites/default/files/2022-09/ST-SG-AC.10-C.3-2022-72e.pdf>

638 Wu CL, Su SB, Chen JL, Lin HJ, Guo HR. (2008) Mortality from dermal exposure to
639 tetramethylammonium hydroxide. J Occup Health, 50, 99-102.

640 Wu CL, Su SB, Chen JL, Chang CP, Guo HR. (2012) Tetramethylammonium ion causes respiratory
641 failure related mortality in a rat model. Resuscitation. 83(1):119-24.

642