

1
2 (修正案)

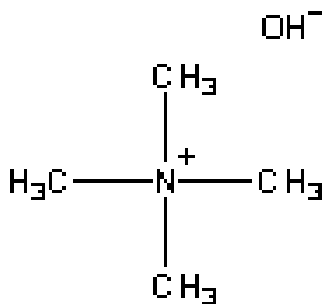
3
4
5 優先評価化学物質のリスク評価（一次）

6 人健康影響に係る評価Ⅱ

7 有害性情報の詳細資料

8
9 テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド
10 (TMAH)

11
12 優先評価化学物質通し番号 17



18 令和6年1月

19
20
21 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	8
2-3. 経皮（参考）	8
3. 生殖発生毒性	9
3-1. 経口	9
(1) ヒト	9
(2) 実験動物	9
3-2. 吸入	11
4. 変異原性（遺伝毒性）	11
5. 発がん性	12
6. その他の有害性に関する情報	12
6-1. 生体内運命（体内動態）	12
(1) ヒト	12
(2) 動物	12
6-2. 急性毒性	13
(1) ヒト（経皮暴露、参考）	13
(2) 動物	14
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	15
(1) ヒト	15
(2) 動物	16
7. 作用機序	16
8. 有害性評価値の導出	19
9. 参照文献	23

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 mg/m³=
96 0.26 ppm、1 ppm=3.79 mg/m³ (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	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 (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 群の用量で 90 日間強制経口投与した試験
125 結果から、TMAC の DNEL を算出した。30 mg/kg/day 群の雌雄でみられた臨床症状 (嗜眠、
126 円背又は平背姿勢、立毛、眼瞼下垂等) 及び 30 mg/kg/day 群の雌でみられた肝臓への影響 (肝
127 重量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
128 差 4、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
129 on 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/day の用量で 28 日間強制経口投与した試験結
150 果から、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
151 心臓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
152 を考慮した 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
153 て算出している (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 群の雌雄でみられた臨床症状 (嗜眠、円
158 背又は平背姿勢、立毛、眼瞼下垂等) 及び 30 mg/kg/day 群の雌でみられた肝臓への影響 (肝
159 重量の高値と肝細胞肥大) を指標として、NOAEL を 10 mg/kg/day (17.6 mg/m^{3.9}) とし、不確
160 実性を考慮した AF: 10 (期間 2、個体差 5) で除した 1.76 mg/m³ を吸入 DNEL とし算出
161 している (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/m^{3.9}) 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 日且以降、投与直後 1 時間
 223 以内に消失する一過性の流涎が 5 mg/kg/day 群の雄 1/5 例、10 mg/kg/day 群の雄 4/5 例、雌 5/5
 224 例、20 mg/kg/day 群の雄 8/10 例、雌 9/10 例に、さらに、投与 13 日且以降では、投与後 1 時
 225 間以上継続した流涎が 10 mg/kg/day 群の雄 1/5 例、20 mg/kg/day 群の雄 5/10 例、雌 6/10 例

226 に、散発的あるいは数日連続してみられた。雄の 10 mg/kg/day 以上の群及び雌の 20 mg/kg/day
227 群以上で、投与 1 日目に摂餌量の減少がみられたが、その後の摂餌量に変化はみられなかつ
228 た。投与終了時には、雄の 5 mg/kg/day 群で心臓の絶対重量の統計学的に有意な低値、10
229 mg/kg/day 以上の群で心臓の絶対及び相対重量の統計学的に有意な低値がみられた。絶対重
230 量については、わずかながら用量依存的な低値が認められた。一方、雌には同様の所見は認
231 められなかった。また、心臓等を含め、他のいずれの臓器・組織においても毒性影響と考
232 られる病理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間終了時のすべての
233 検査項目において、対照群と高用量群の間に統計学的に有意な差はみられなかった。用量依
234 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
235 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
236 た。

237 雄の心臓重量について情報を補完するため、同年 (1998 年)、同施設 (一般財団法人食品薬
238 品安全センター、秦野研究所) にて実施された 6 件の SD ラット (いずれも日本チャールス・
239 リバー株式会社 筑波飼育センターから購入) を用いた 28 日間反復経口投与毒性試験におけ
240 る対照群の心臓重量データ (背景値) と比較した。絶対重量 (1064.5~1220.6 mg) 及び相対
241 重量 (3.09~3.40 mg/g 体重) の背景値に対し、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投
242 与毒性試験の対照群の雄の心臓の絶対重量の平均値は 1259.9 mg (最低値 1185.3~最高値
243 1376.3 mg)、相対重量の平均値は 3.62 mg/g 体重 (最低値 3.275~最高値 3.952 mg/g 体重) と
244 高値を示し、背景値範囲を超えた動物数は、絶対重量で 3/5 例、相対重量で 4/5 例であった。
245 したがって、雄の投与群にみられた心臓重量の統計学的有意差は、対照群に心臓重量の高い
246 個体が偏ったことによるものである可能性が高いと考えられた。また、雄の対照群の心臓重
247 量を 100%とした場合の 5、10、20 mg/kg/day 群の絶対重量比は各々 86、85、83%、相対重量
248 比は 92、89、89%であり、投与 3 群間の絶対重量比及び相対重量比の差は、どちらも 3%程
249 度のわずかなものであった。背景値と比較した結果、雄の心臓重量の低値にみられた統計学
250 的有意差やわずかな用量依存性には生物学的/毒性学的意義は乏しいと考えられた。5
251 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 では絶対重量のみ
252 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、さら
253 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ら、
254 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 mg/kg/day
255 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みられたこ
256 とから、毒性と判断した。

257 以上の結果から、本評価では、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄にみられた一過性及び 1 時間
258 以上継続した流涎を指標として、本試験の NOAEL を 5 mg/kg/day と判断した。以上の結果か
259 ら、本評価では、本試験の NOAEL を 10 mg/kg/day と判断した。

261 • TMAC (CAS: 75-57-0)

262 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
263 (ECHA accessed on 2022/11/01、用量: 0 (溶媒: 水)、3、10、30 mg/kg/day, 強制経口) (OECD
264 TG 408, GLP) の結果、30 mg/kg/day 群の雄 2 例は投与 57 日目と 80 日目に死亡したが、臨床
265 症状、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
266 かった。30 mg/kg/day 群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、
267 眼瞼下垂など) 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
268 は 30 mg/kg/day 群の雌雄 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
269 ラギ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)、ピ
270 リルビン、胆汁酸の高値とコレステロール値の低値が見みられた。30 mg/kg/day の雌では、

271 肝臓相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
272 mg/kg/day 以上の群の雌に肝細胞肥大（3、10、30 mg/kg/day 群で 4/10、4/10、8/10 例、いずれ
273 も軽微な変化）が観察されたが、10 mg/kg/day 以下の群では、他の肝臓パラメーターの変化
274 を伴っていないことから、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
275 た、30 mg/kg/day 群の雌（2/10 例）では胸腺の萎縮（軽微な変化）が観察された。

276 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
277 て、雌雄ともに 10 mg/kg/day と判断した。

278

279 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

280 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
281 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
282 結果、死亡例はなく、75 mg/kg/day 群の雌雄で、臨床症状 (眼瞼下垂、嗜眠、運動失調、流
283 涎：これらは一過性で翌日には消失)、投与 12 日目以降、雄に~~て~~腹部膨満、体重増加抑制、
284 摂餌量、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
285 パク質、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。

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

288

289 2-2. 吸入

290 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。

291 2-3. 経皮 (参考)

292 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
293 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。

294

295 • TMAH (CAS:75-59-2)

296 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
297 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
298 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 群で
299 は、初回適用後、嗜眠、痙攣、振戦の症状が~~見~~みられ、適用 1 時間半から 3 時間以内にすべ
300 ての雄が死亡した。50 mg/kg/day 群では 1 週間以内にすべての雄が、また 2 週間以内にすべ
301 ての雌が死亡した。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
302 斑、浮腫、痂皮が認められ、雄 50 mg/kg/day 群では ALP の高値が~~見~~みられたが、死亡や臨床
303 症状、体重、体重増加、摂餌量、臨床的検査に変化は~~見~~みられなかった。剖検時には 5.5
304 mg/kg/day 以上の群の雌で卵巣の赤色化、50 mg/kg/day 群の雌及び 50 mg/kg/day 以上の群の雄
305 で、肺の赤色化、膀胱結石、精嚢の小型化などが見られた。

306 3. 生殖発生毒性

307 3-1. 経口

308 (1) ヒト

309 TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

310

311 (2) 実験動物

312 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

313 SD ラット (910 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
314 日までの合計 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
315 (雌親動物と哺育児は哺育 4 日目に剖検) TMAH 0 (溶媒対照: 水)、1、5、20 mg/kg/day
316 を強制経口投与する生殖/発生毒性スクリーニング試験 (化学物質評価研究機構 最終報告
317 書 2005: 未公開、OECD TG421、GLP 準拠) (TMAH Consortium 2005、OECD SIDS 2006 か
318 らの二次引用、及び EURAR 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
319 による和訳より引用、OECD TG421、GLP 準拠) を実施した。

320 その結果、親動物に対する一般毒性として、5 mg/kg/day 以上の群の雌雄に臨床症状が観察
321 された。雄親動物の 5 mg/kg/day 群では投与 6 日目から投与終了時まで全例 (10 例) に、20
322 mg/kg/day 群では投与 4 日目から投与終了時まで 9/10 例に、流涎が散発的または連続的に発
323 現した。流涎は、ほとんどの雄親動物で投与直前又は直後に発現したが、投与後約 1 時間ま
324 で流涎が継続した雄親動物は 5 及び 20 mg/kg/day 群で 1 例ずつ観察された (ただし、1 時間
325 継続例の発生日や頻度等の詳細は不明)。雌親動物 (母動物) においては、5 mg/kg/day 群で
326 妊娠 16 日のみに投与直後の流涎が 2/10 例にみられ、20 mg/kg/day 群では、交配前の投与 5 日
327 目から投与終了時までの期間に投与直後に生じる流涎が全例 (10 例) で散発的または連続的
328 に観察された。20 mg/kg/day 群の試験途中で死亡した母動物 (2/10 例) のうち、1 例は妊娠
329 21 日から自発運動低下、半眼、鼻・口周囲の汚れを発現して妊娠 22 日目に死亡した。別の
330 1 例は妊娠 22 日から自発運動低下、呼吸数減少、半眼、蒼白、鼻・口周囲の汚れを発現し、
331 妊娠 23 日目には閉瞼も発現し、分娩を開始したものの、妊娠 24 日目の分娩途中に死亡した。
332 20 mg/kg/day 群の剖検時まで生存した母動物 (8/10 例) では、交配前からの流涎の他、1 例は
333 妊娠 20 日から自発運動低下、閉瞼、半眼を、別の 1 例では、妊娠 20 日目から自発運動低下、
334 呼吸数減少、閉瞼、半眼を発現したが、これら 2 例には出産後に異常は認められなかった。
335 さらに、別の母動物 1 例では、出産後 4 日目 (哺育 4 日目) まで脱毛が、出産後 4 日目に削
336 瘦がみられた。

337 臨床症状以外の検査項目については、摂餌量の有意な減少が 20 mg/kg/day 群で雄親動物の
338 投与 3 日目と母動物の妊娠 20 日目に認められた。また、母動物の体重減少が 20 mg/kg/day 群
339 で出産後 0 日 (哺育 0 日) 及び 4 日 (哺育 4 日) にみられた。親動物の剖検時 (雄親動物は
340 投与終了時 [32 日間の投与を終了した翌日]; 母動物は哺育 4 日目 [約 40~47 日間の投与を
341 終了した翌日]) に、心臓及び生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮) の重
342 量を測定した結果、いずれの臓器の絶対及び相対重量にも統計学的有意差は認められなかつ
343 た。

344 親動物の生殖能に対する毒性に関する検査項目では、交尾成立までの日数、交尾率、受胎
345 率、着床率、妊娠期間及び出産率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
346 動物に対する毒性に関する検査項目では、産児数、生存児数、性比、出生率及び生存率にお

347 いて投与の影響はいずれの用量群においても認められず、哺育児の外表所見にも投与に関連
348 する異常は観察されなかった。20 mg/kg/day 群では、生後 4 日目における新生児生存率の有
349 意な低値がみられたが（本評価にて、頻度検定 [Fisher の直接確率計算法] を実施⁽⁸⁾：有意水
350 準 1%で有意差あり）、これは、母動物の一般状態の悪化により哺育行動（授乳など）に影響
351 が生じたことによるものと考えた。したがって、この哺育児の生存率の低値は、TMAH の母
352 乳を介した生殖発生毒性ではなく、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
353 断した。投与 4 日目以降、5 mg/kg/day 以上の用量群の雌雄の親動物に流涎が観察された。20
354 mg/kg/day 群では、雄親動物で投与 3 日目に、雌親動物（母動物）で妊娠 20 日に摂餌量の有
355 意な減少がみられた。さらに、20 mg/kg/day 群の母動物では、妊娠 21 日以降に自発運動減少、
356 半眼あるいは閉眼、脱毛が観察され、妊娠 22 日に 1 例、妊娠 23 日の分娩中に 1 例が死亡し
357 た他、有意な体重減少も出産後 0 日（哺育 0 日）及び 4 日（哺育 4 日）にみられた。親動物
358 の生殖能に対する毒性に関する検査項目では、交尾成立までの日数、交尾率、受胎率、着床
359 率、妊娠期間、および出産率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
360 に対する毒性に関する検査項目では、産児数、生存児数、性比、出生率、および生存率にお
361 いて投与の影響はいずれの用量群においても認められず、哺育児の外表所見にも投与に関連
362 する異常は観察されなかった。20 mg/kg/day 群では、生後 4 日目における新生児生存率の有
363 意な低値がみられたが（本評価にて、頻度検定 [Fisher の直接確率計算法] を実施⁽⁹⁾：有意水
364 準 1%で有意差あり）、これは、雌親動物（母動物）の一般状態の悪化により母性行動（授乳
365 など）に影響が生じたことによるものと考えた。したがって、この哺育児の生存率の低値は、
366 TMAH の母乳を介した生殖発生毒性ではなく、雌親動物（母動物）に対する毒性影響による
367 二次的な変化であると判断した。

368 以上の結果から、本評価では、本試験において 5 mg/kg/day 以上の群の親動物に認められ
369 た流涎を毒性影響とし、親動物に対する一般毒性影響に関する NOAEL は 1 mg/kg/day と判
370 断した。また、親動物の生殖能及び児動物に対する NOAEL は > 20 mg/kg/day と判断した。以
371 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 は 5
372 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。

373
374
375
376 • TMAHP (CAS: 79723-02-7)

377 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
378 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
379 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；雌親母動物
380 と哺育児は哺育 5~7 日に剖検）TMAHP 0（溶媒対照）、5、15、35（投与 7 日目以降の用
381 量；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
382（ECHA accessed on 2022/11/01、OECD TG421、GLP 準拠）を実施した。

383 その結果本試験は、投与開始後 1 週間の期間中に 75 mg/kg/day 群で雌雄の親動物（雄 2 例、
384 雌 1 例）が死亡し、75 mg/kg/day 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
385 抑制と体重減少がみられたため、投与 7 日目に投与用量を 35 mg/kg/day に下げたところ、そ

⁽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。

⁽⁹⁾ 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。

386 れ以降に親動物の死亡は発生しなかった。35 mg/kg/day 群では親動物に立毛、嗜眠、非協調
 387 運動、円背位、流涎が散見された。35 mg/kg/day 群の母動物では肝臓重量の高値がみられ、
 388 病理組織学的検査で肝臓グリコーゲン量の増加が観察された。その他の臨床症状及び剖検所
 389 見に投与に関連する変化はみられなかった。親動物の生殖能に対する毒性に関する検査項目
 390 では、交尾率、受胎率、受精率、交尾成立までの日数、黄体数、着床数、出産率及び~~およ~~
 391 ~~び~~妊娠期間において投与の影響はみられず、母動物には流早産や異常出産（難産、母性行動
 392 の欠如）も認められなかった。児動物に対する毒性に関する検査項目では、哺育児の生存率、
 393 臨床所見、体重及び~~および~~剖検所見に毒性影響はみられなかった。
 394 以上の結果から、本評価では、本試験における母親動物に対する一般毒性影響に関する
 395 NOAEL は 15 mg/kg/day、親動物の生殖能及び~~および~~児動物に対する NOAEL は 35 mg/kg/day
 396 と判断した。

397 3-2. 吸入

398 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。
 399

400 4. 変異原性（遺伝毒性）

401 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
 402 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。
 403
 404

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

405 ー: 陰性、+: 陽性、ND: 試験せず

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

407

408 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
409 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
410 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
411 は遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

412 5. 発がん性

413 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
414 利用可能な情報はなかった。

415 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
416 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。

417 6. その他の有害性に関する情報

418 6-1. 生体内運命（体内動態）

419 (1) ヒト

420 TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

421

422 (2) 動物

423 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

424 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
425 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
426 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
427 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)。

428

429 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
430 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
431 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
432 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
433 分析したところ、代謝産物は検出されなかった (Tsubaki and Komai 1986)。

434

435 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
436 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
437 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
438 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
439 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
440 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
441 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
442 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)。

443

444 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
445 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
446 が示唆された。

447 6-2. 急性毒性

448 (1) ヒト (経皮暴露、参考)

449 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。

450 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
451 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。

452

453 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
454 り扱う作業員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
455 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
456 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
457 が、事故から約 30 分後には意識不明となり、脈拍が弱く、縮腫がみられ、8 日後に死亡した。
458 (Wu *et al.* 2008)。

459

460 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
461 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 人の作業員
462 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
463 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
464 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
465 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
466 因する皮膚腐食性がみられている (Lin *et al.* 2010)。

467

468 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
469 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
470 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
471 ら上下肢に浴びたことによって発生した。作業員はそのまま約 10 分間作業を継続し、約 1 時
472 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
473 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
474 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
475 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
476 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

477 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
 478 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
 479 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
 480 かは明確ではない。

481

482 (2) 動物

483 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
 484 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。

485

486 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

487 単回経口急性毒性試験

488 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
 489 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、
 490 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
 491 閉眼、歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸が**見み**られた。23 mg/kg の雄 4 例で半眼ある
 492 いは閉眼が**見み**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
 493 加抑制が**見み**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、
 494 投与 2 日後に体重増加抑制が**見み**られたが、他の雌 4 例には特記すべき変化は**見み**られな
 495 かった。死亡時あるいは投与 15 日後の剖検では、雌雄全例に特記すべき変化は**見み**られな
 496 かった。以上の結果より、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
 497 (MHLW 2001d、OECD SIDS 2006)。

498

499 単回経皮投与急性毒性試験 (経皮暴露、参考)

500 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
 501 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、
 502 100、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
 503 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**見み**ら
 504 れ、100 mg/kg の雌 2 例及び 125 mg/kg の雌 3 例が投与翌日に死亡した。生存例では、臨床症
 505 状は投与 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**見み**られたが、他の
 506 動物の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
 507 かった。以上の結果から、雌の経皮投与による LD₅₀ 値は 112 mg/kg と判断された。

508

509 なお、ECHA (accessed on 2022/11/01) 及び ChemIDPlus (2022⁹) には、表 7 及び表 8 に示す
 510 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。

511

512

513

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

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)	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

514 Reliability 1: Reliable without restrictions

515

516

表 8 TMAH 等の急性毒性に関する情報 (ChemIDPlus 2022~~0~~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)				
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

517 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

518 (1) ヒト

519 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
520 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)。

521

522 以下に TMAH 水溶液の pH を示した。

523

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

524

(OECD SIDS 2006 より)

525 (2) 動物

526 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
527 膚腐食性と皮膚感作性に関する情報を表 9 に示した。

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

529

530 表 9 TMAH 等の刺激性・腐食性及び感作性に関する情報

531 (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 準を超えていることから、腐食性な しと判定)	ECHA (accessed on 2022/11/01) Reliability 1
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

532 Reliability 1: Reliable without restrictions

533 7. 作用機序

534 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
535 びムスカリン性受容体に直接結合できるコリン作動薬 (副交感神経節刺激薬自律神経節薬)
536 として認識されている。Wu *et al.* (2012) は、動物への TMA の経口、静脈内投与で唾液分泌
537 の誘導、流涙、筋線維束性収縮、痙攣、運動麻痺、呼吸停止がみられたとの既出の報告に基
538 づき、ラットに TMA 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呼吸へ
539 の影響、死亡がみられたと報告している。また、TMA は、ラットの摘出灌流心臓に対してム
540 スカリン作動薬として働く (Kennedy *et al.* 1995) との報告がある。そのため、2-1. (2) の

541 TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験でみられた雄の心臓重量の低値は、
542 TMA のムスカリン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
543 の減少）により生じた可能性が考えられた。しかし、本試験では心機能を検査していない。
544 また、ムスカリン作動薬による心機能の低下の高感度な指標が心臓重量の低下であることを
545 示す研究報告を確認できなかった。

546 この心臓重量の低値に関連して、以下の通り考察した。今回、2-1.(2)に示した TMAH のラ
547 ットを用いた 28 日間反復経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
548 所見は TMA のムスカリン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、
549 心拍数の減少）により生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
550 雌には認められていない。

551 さらに、ラットを用いた TMAC (90 日間)、あるいは TMAHP の (28 日間) のまたは 90
552 日間反復経口投与毒性試験では、TMA の血中濃度は測定されていないが、6-1. 生体内運命に
553 示したように、各々の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
554 91.15) のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の最高用量は 20 mg/kg/day である
555 が、他の物質の最高用量を TMAH 換算すると、TMAC (分子量 109.6) 30 mg/kg/day は 25
556 mg/kg/day、TMAHP (分子量 239.27) 75 mg/kg/day は 28.6 mg/kg/day となり、体内で解離され
557 る TMA の量は、TMAH 試験とほぼ同等あるいはそれ以上と考えられる。このような暴
558 露状況にもかかわらず、TMAH を投与された雌、TMAC または TMAHP を投与された雌雄に
559 において心臓重量の低値は認められていない。

560 さらに、TMAH のラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験 (0、1、5、20 mg/kg/day、
561 雌雄各 10 例) では、親動物の剖検時 (雄親動物は 32 日間投与の翌日、母動物は 40~47 日間
562 投与の翌日) に心臓重量を測定した結果、雌雄共にいずれの用量群においても低値は認めら
563 れていない。通常、生殖/発生毒性スクリーニング試験では心臓重量の測定を行わないが、
564 当該試験において心臓重量が測定されていたのは、先行した TMAH の 28 日間反復経口投与
565 毒性試験にみられた心臓重量低値の意義を確認するためであったことが推察される。

566 以上の試験結果あるいは試験結果に基づく検討は、TMAH のラットを用いた 28 日間反復
567 経口投与毒性試験において雄 5 mg/kg/day 以上の群にみられた心臓重量の低値が TMA による
568 毒性影響である可能性は低いとした判断を支持していると考えられた。

569 なお、28 日間反復経口投与毒性試験 (試験開始時 5 週齢) と生殖/発生毒性スクリーニ
570 グ試験 (試験開始時 10 週齢) に使用したラットの週齢に差があることから、心臓重量低値の
571 発生に週齢による薬剤感受性の差が関与する可能性が考えられたが、発生機序を特定できな
572 い状況下においては、その関与の有無に言及することは不可能であった。

573 2. 一般毒性、3. 生殖発生毒性及び 6. その他の有害性に関する情報で示した通り、複数の
574 毒性試験において流涎が認められた。TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試
575 験では、5 mg/kg/day 以上の群の雄で一過性の流涎が認められ、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄
576 で一過性あるいは投与後 1 時間以上継続する流涎が認められた。この試験の他に、TMAH の
577 ラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験では 5 mg/kg/day 以上の群で流涎が認め
578 られ、TMAHP のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では 75 mg/kg/day 群で翌日に
579 は消失する一過性の流涎が認められた。また、TMAH を 34 または 50 mg/kg の用量 (反復投
580 与毒性試験や生殖発生毒性試験の高用量を上回る用量) でラットに単回経口投与した急性毒
581 性試験では、流涎に加え、ムスカリン様作用に特徴的とされる痙攣、振戦、運動麻痺、呼吸
582 異常などが認められた。しかしながら、TMAC と TMAHP の試験では心臓重量に変化は認め
583 ていない。以上のことから、ラットを用いた 28 日間経口投与毒性試験で雄のみにみられた心
584 臓重量の低値は、原因は特定できないが、少なくともムスカリン様作用に起因した変化では
585 ない可能性が高いと考えられた。

586 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
587 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
588 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
589 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。

590 本物質の薬理学的作用を考慮すれば、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性
591 試験及び生殖/発生毒性スクリーニング試験などでみられた流涎は、ムスカリン様作用によ
592 る神経系（副交感神経節刺激作用）を介して発生した可能性が高いと考えられる。一方、本
593 物質は、水溶液にて強いアルカリ性（0.2 w/v% 水溶液の pH は 12.5、MHLW 2001c）を示し、
594 流涎は経口投与した場合のみで観察されたことから、刺激性がある薬液を強制経口投与した
595 ことにより発生した可能性も考えられた。本物質の薬理学的作用を考慮すれば、ラット 28 日
596 間反復経口投与毒性試験でみられた流涎はムスカリン様作用による神経系を介して発生した
597 可能性も考えられるが、当該試験においては流涎以外の症状は確認されていない。また、本
598 物質は強いアルカリ性（0.2 w/v% 水溶液の pH は 12.5）であり、経口投与した場合のみで観察
599 されたことから、流涎は刺激性がある薬液を強制経口投与したことにより発生した可能性も
600 考えられた。しかし、流涎は、初回投与日からではなく、投与数日後からみられたことを考
601 慮すると、アルカリ性刺激よりも、TMA のムスカリン様作用に起因した可能性が高いと考え
602 られた。6.3. (1)に示した通り、TMAH の濃度を下げても溶液の pH は大きく変化しないこと
603 から、必ずしも本物質の強アル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
604 て、ラット 28 日間反復経口投与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
605 に判断することはできなかった。

606 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
607 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
608 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
609 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
610 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、
611 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。

612 なお、TMAH のラットを用いた急性経口、ラット急性経皮及びラット 28 日間経皮毒性試
613 験では、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、
614 歩行失調、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
615 示唆する変化が見みられている。また、TMAC 及び TMAHP の毒性試験でも、神経系への影
616 響を示唆する臨床症状（嗜眠、立毛、眼瞼下垂、運動失調など）がみられている。さらに、
617 TMAH はヒト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
618 下、呼吸困難、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
619 用量暴露による神経節ブロックにより死亡に至ることが示されている。

620 このように、本評価での対象物質は人の神経系に影響を及ぼす懸念があるが、化審法にお
621 ける人健康影響の評価では、職場環境での事故などによる高濃度の直接暴露事例とは異なり、
622 日常生活におけるおいて間接的に環境経路からの一般人への暴露を想定しており、評価対象
623 の TMAH 及び TMA へのヒトへの暴露は低用量であることが想定される。しかし、職場環境
624 での事故などによ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
625 への TMAH 暴露は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
626 果から NOAEL を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
627 神経症状を引き起こす可能性は低いと考えられた。

628 8. 有害性評価値の導出

629 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、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

630
631
632
633
634

635 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。

637 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。入手可能な毒性データをレビューしたところ、一般毒性影響としてについては、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の 210 mg/kg/day 以上の群の雌雄で投与後 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められた。 また、TMAH のラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験においても、5 mg/kg/day 以上の群の雌雄親動物に流涎が認められた。 その他に、TMAC のラットを用いた 90 日間反復経口投与試験では、30 mg/kg/day 群で神経系に対す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）と肝臓への影響（肝重量の高値、肥大など）がみられ、TMAHP のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では、75 mg/kg/day 群で臨床症状（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 以上の群では、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。

638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650

651 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した数値、すなわち有害性評価値を求めて、TMAH 等の交配～妊娠～出産の影響を受けた可能性がある母親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した。

652
653
654
655
656
657
658

659 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となる発がん性の懸念はないと考えた。

660
661
662

663 以上を踏まえ、本評価では定量的評価が可能である①一般毒性及び②生殖発生毒性について、それぞれの経口経路に関する有害性評価値を求めることとした。

664

665 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中で、①一般毒性に関しては、「TMAH のラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験」において、親動物に対する一般毒性影響（臨床症状の流涎）に基づく NOAEL 1 mg/kg/day が最小であったため、当該試験を有害性評価値導出のキースタディとして選定した。NOAEL

666
667
668

669 1 mg/kg/day 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⁾）で除した
670 0.001 mg/kg/day を一般毒性の有害性評価値とした。

671 一方、②生殖発生毒性に関しては、2 試験のうち、生殖発生毒性影響に関する最小の NOAEL
672 が得られた「TMAH のラットを用いた生殖／発生毒性スクリーニング試験」をキースタディ
673 として選定した。当該試験における親動物の生殖能及び児動物に対する毒性影響に関する
674 NOAEL (> 20 mg/kg/day) を起点とし、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、試験の質 [総合
675 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
676 0.02 mg/kg/day を生殖発生毒性の有害性評価値とした。

677 ①及び②を検討した結果、本評価における経口暴露の有害性評価値は、最も低い値であつ
678 た①一般毒性から得られた 0.001 mg/kg/day を採用することが妥当であると判断した。(表 10)。
679 以上を踏まえ、本評価では定量的評価が可能であつた①一般毒性及び②生殖発生毒性の試験
680 結果から、それぞれの有害性評価値を求めることとした。

681 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中
682 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
683 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
684 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
685 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
686 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
687 mg/kg/day⁽¹¹⁾）を基点とし、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、投与期間 10⁽¹²⁾）で除し
688 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。

689 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
690 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
691 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
692 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
693 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
694 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
695 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
696 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
697 とした。

⁽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（亜急性及び亜慢性試験）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 3 日 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

⁽¹¹⁾ 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

⁽¹²⁾ 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

698 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
699 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
700 0.005 mg/kg/day が妥当であると判断した。(表 10)。
701

702
703

表 10 TMAH の有害性評価値まとめ

経路	有害性評価値	根拠データ及び算出方法
経口	<p>0.001 mg/kg/day 0.005 mg/kg/day</p>	<p>評価対象物質に関する評価可能な毒性情報の中で、最小のNOAELが得られた「TMAHのラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験」の親動物に対する一般毒性影響（臨床症状の流涎）に関するNOAEL (1 mg/kg/day) を選定し、不確実係数1,000(種差10、個体差10、投与期間10)で除した0.001 mg/kg/dayを経口暴露の有害性評価値とした。</p> <p>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。</p>
吸入	—	<p>TMAH等は、利用可能な吸入試験の情報がないことから、吸入暴露の有害性評価値は導出しない。</p> <p>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。</p>

704
705

706 9. 参照文献

707 ChemIDPlus Toxicity

708 <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/75-57-0> [Accessed on 2022/11/01]

709 ~~<https://chem.nlm.nih.gov/ChemIDPlus/rn/64-20-0>~~

710 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=64-20-0> [Accessed on 2022/11/01]

711 Clariant GmbH (2001). Acute dermal toxicity of tetramethylammonium hydroxide, 25% aqueous
712 solution. Report ID PT01-0139 (unpublished report). (OECD SIDS 2006 より引用)

713 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydroxide [CAS 75-59-2]. Toxicological
714 information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/14295/7/1>
715 [Accessed on 2022/11/01]

716 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium chloride [CAS 75-57-0]. Toxicological
717 information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/5540/7/1>
718 [Accessed on 2022/11/01]

719 ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydrogen phthalate [CAS 79723-02-7].
720 Toxicological information, [https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-](https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/10983/7/1)
721 [dossier/10983/7/1](https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/10983/7/1) [Accessed on 2022/11/01]

722 [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](#)
723 [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)
724 [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]

725 Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting
726 substances in case of limited toxicological data. Ann Occup Hyg. 2002; Mar;46(2):175-
727 185.

728 Kennedy RH, Wyeth RP, Gerner P, Liu S, Fontenot HJ, Seifen E. (1995) Tetramethylammonium is a
729 muscarinic agonist in rat heart. Am J Physiol. 268(6 Pt 1):C1414-7.

730 Lin CC, Yang CC, Ger J, Deng JF, Hung, D.Z. (2010) Tetramethylammonium hydroxide poisoning.
731 Clin. Toxicol. (Phila), 48, 213-217.

732 MHLW (2001a) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Reverse mutation test of
733 tetramethylammonium hydroxide on bacteria. [in Japanese]:
734 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2e.pdf [Accessed on 2022/11/01]

735 MHLW (2001b) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: *In vitro* chromosomal aberration test
736 of tetramethylammonium hydroxide on cultured Chinese hamster cells. [in Japanese]:
737 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2f.pdf [Accessed on 2022/11/01]

738 MHLW (2001c) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Twenty-eight-day repeat dose oral
739 toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
740 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2b.pdf [Accessed on 2022/11/01]

741 MHLW (2001d) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Single dose oral toxicity test of
742 tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
743 https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2a.pdf [Accessed on 2022/11/01]

744 Neef C, Oosting R, Meijer KF. (1984) Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary
745 ammonium compounds: elimination and distribution characteristics. Naunyn-
746 Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 328, 103-110.

747 OECD SIDS (2006) Organization for Economic Cooperation and Development Tetramethylammonium
748 hydroxide [CAS 75-59-2]. SIDS Initial Assessment Report for 22th SIAM.

749 <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778->
750 [0da407b65f92](https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778-0da407b65f92) [Accessed on 2022/11/01]

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

753 ~~TMAH Consortium (2005) Unpublished report on reproductive/developmental toxicity screening test of~~
754 ~~tetramethylammonium hydroxide, conducted by Chemicals Evaluation and Research~~
755 ~~Institute (CERI), Japan, Test Code No. E16-0033. Unpublished data.~~
756 ~~(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)~~

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

759 ~~UNSCETDG (United Nations, Sub-Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods),~~
760 ~~UN/SCETDG/61/INF.21, 11 November 2022, Revised version of document~~
761 ~~ST/SG/AC.10/C.3/2022/72, Revision of classification of tetramethylammonium~~
762 ~~hydroxide,~~
763 ~~<https://unece.org/sites/default/files/2022-11/UN-SCETDG-61-INF21e-0.pdf>~~
764 ~~Reference Document: ST/SG/AC.10/C.3/2022/72, 9 September 2022,~~
765 ~~<https://unece.org/sites/default/files/2022-09/ST-SG-AC.10-C.3-2022-72e.pdf>~~

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

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

770 財団法人 化学物質評価研究機構 (CERI) TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験 (OECD
771 テストガイドライン 421) 最終報告書 2005 年 4 月 試験コード番号 E16-0033
772 (未公表)

773