

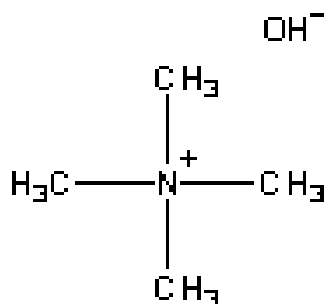
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

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６年１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	8
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	9
3-2. 吸入	10
4. 変異原性（遺伝毒性）	10
5. 発がん性	11
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	12
6-2. 急性毒性	12
(1) ヒト（経皮暴露、参考）	12
(2) 動物	13
6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	14
(1) ヒト	14
(2) 動物	15
7. 作用機序	16
8. 有害性評価値の導出	17
9. 参考文献	20

有害性評価（人健康影響）

はじめに

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 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を実施することとなった。

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、TMAH 以外の以下の物質も評価対象とした。

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

※TMAH と太字の 3 物質のみに有害性情報が存在した。

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⁾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。

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

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＝フタレート (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。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意が必要である。

また、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在しなかった。

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 = 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。

1. 有害性評価に関する国内外の評価

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、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ータベース (2001)、ChemIDplus (2020)⁽³⁾、ECHA (accessed on 2022/11/01)⁽⁴⁾ であった。ECHA 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⁾。

1-1. 非発がん影響

(1) 経口

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 (accessed on 2022/11/01) の登録データのみであった。

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)
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)

⁽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。

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

・ TMAH (CAS:75-59-2)

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 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、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]): 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 (ECHA accessed on 2022/11/01)。

・ TMAC (CAS: 75-57-0)

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、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 on 2022/11/01)。

・ TMAHP (CAS: 79723-02-7)

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 mg/kg/day を経口 DNEL として算出している (ECHA accessed on 2022/11/01)。

(2) 吸入 (参考)

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 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 が記載されていたので、参考情報として、表 3 及び以下に記載した。

⁽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、
 $y \text{ mg/m}^3 = x \text{ mg/kg/day} \times (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg/day}[\text{ラット 8hr 平均呼吸量}]) \times 100/100$ (経口吸収率/吸入吸収率=1) $\times$
 $(6.7 \text{ mg/m}^3 [\text{ヒト(70kg)平均呼吸量}] / 10 \text{ mg/m}^3 [\text{平均労働者 8hr 呼吸量}])$

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)

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

・ TMAH (CAS:75-59-2)

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 として算出している (ECHA accessed on 2022/11/01)。

・ TMAC (CAS: 75-57-0)

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/m³) とし、不確実性を考慮した AF: 10 (期間 2、個体差 5) で除した 1.76 mg/m³ を吸入 DNEL として算出している (ECHA accessed on 2022/11/01)。

・ TMAHP (CAS: 79723-02-7)

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、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 2022/11/01)。

1-2. 変異原性（遺伝毒性）

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。

• TMAH (CAS:75-59-2)

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 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いる。

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。

• TMAC (CAS: 75-57-0)

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 の変異原性を陰性と判断している。

• TMAHP (CAS: 79723-02-7)

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。

1-3. 発がん影響

(1) 発がん性分類

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。

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			

(2) 発がん性の定量的評価

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い。

206 1-4. 国内の他法令による規制値等

207 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
 208 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
 209 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
 210 (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
 211 のではなく、包含されるホウ素あるいはフッ素であった。

212
213 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

214 2. 一般毒性

215 2-1. 経口

216 (1) ヒト

217 TMAH等の利用可能な情報はなかった。

218 219 (2) 実験動物

220 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

221 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)
 222 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,
 223 強制経口)(OECD TG 407、GLP)の結果、死亡例はなく、投与6日目以降、投与直後1時間
 224 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
 225 例、20 mg/kg/day群の雄8/10例、雌9/10例に、さらに、投与13日目以降、投与後1時間以
 226 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例に散発

227 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 群で、
228 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った。投与終
229 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 mg/kg/day 以上
230 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。絶対重量については、
231 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められなかった。
232 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えられる病理組織学
233 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検査項目において、
234 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。

235 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
236 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・
237 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
238 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
239 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
240 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
241 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
242 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。
243 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
244 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
245 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
246 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
247 度のわずかなものであった。TMAH には、その薬理学的作用 (7. 作用機序 参照) から心臓
248 に作用する可能性があったため、「本試験において雄の心臓重量にみられたわずかな用量依
249 存的な低値を毒性影響とすべき」との意見もあったが、背景値と比較した結果は、雄の心臓
250 重量の低値にみられた統計学的有意差やわずかな用量依存性の生物学的/毒性学的意義は
251 乏しい可能性を示唆するものであった。背景値と比較した結果、雄の心臓重量の低値にみら
252 れた統計学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
253 れた。

254 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
255 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。

256 • TMAH (CAS: 75-57-0)

257 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
258 (ECHA accessed on 2022/11/01、用量: 0 (溶媒: 水)、3、10、30 mg/kg/day、強制経口) (OECD
259 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
260 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
261 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、
262 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
263 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
264 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)、ビ
265 リルビン、胆汁酸の高値とコレステロール値の低値がみられた。30 mg/kg/day の雌では、肝
266 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 mg/kg/day
267 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、いずれも軽微な
268 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を伴って
269 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。また、30
270 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。
271

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て、雌雄ともに 10 mg/kg /day と判断した。

・ TMAHP (CAS: 79723-02-7)

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 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、流涎 : これらは一過性で翌日には消失)、投与 12 日目以降、雄に腹部膨満、体重増加抑制、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。

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症状と肝臓への影響を指標として 15 mg/kg/day と判断した。

2-2. 吸入

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。

2-3. 経皮 (参考)

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。

・ TMAH (CAS:75-59-2)

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 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 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 群では、初回適用後、嗜眠、痙攣、振戦の症状がみられ、適用 1 時間半から 3 時間以内にすべての雄が死亡した。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斑、浮腫、痂皮が認められ、雄 50 mg/kg/day 群では ALP の高値がみられたが、死亡や臨床症状、体重、体重増加、摂餌量、臨床的検査に変化はみられなかった。剖検時には 5.5 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 以上の群の雄で、肺の赤色化、膀胱結石、精囊の小型化などが見られた。

3. 生殖発生毒性

3-1. 経口

(1) ヒト

TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

(2) 実験動物

・ TMAH (CAS:75-59-2)

SD ラット（10 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 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 最終報告書 2005：未公開、OECD TG421、GLP 準拠）を実施した。

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 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 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 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、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。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、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。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 日目に削瘦がみられた。

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、交尾成立までの日数、交尾率、受胎率、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断した。

⁽⁸⁾ 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。

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。

・ TMAHP (CAS: 79723-02-7)

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；母動物と哺育児は哺育 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（ECHA accessed on 2022/11/01、OECD TG421、GLP 準拠）を実施した。

その結果、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、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、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、臨床所見、体重及び剖検所見に毒性影響はみられなかった。

以上の結果から、本評価では、本試験における親動物に対する一般毒性影響に関する NOAEL は 15 mg/kg/day、親動物の生殖能及び児動物に対する NOAEL は 35 mg/kg/day と判断した。

3-2. 吸入

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。

4. 変異原性（遺伝毒性）

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。

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

—: 陰性、+: 陽性、ND: 試験せず

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

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 等については遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

5. 発がん性

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利用可能な情報はなかった。

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。

6. その他の有害性に関する情報

6-1. 生体内運命（体内動態）

(1) ヒト

TMAH 等の利用可能な情報はなかった。

397 (2) 動物

398 ・ TMAH (CAS:75-59-2)

399 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
400 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
401 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
402 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)。

403
404 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
405 収試験が行われた。0.2 mM の ^{14}C 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
406 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
407 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
408 分析したところ、代謝産物は検出されなかった (Tsubaki and Komai 1986)。

409
410 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
411 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
412 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
413 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
414 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
415 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
416 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
417 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)。

418
419 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
420 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
421 が示唆された。

422 6-2. 急性毒性

423 (1) ヒト (経皮暴露、参考)

424 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。

425 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
426 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。

427
428 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
429 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
430 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
431 ジニアが、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
432 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。
433 (Wu *et al.* 2008)。

434
435 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
436 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
437 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
438 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

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。このように経皮暴露による急性毒性では、TMAH によるコリン作動性症候と本物質のアルカリ性に起因する皮膚腐食性がみられている (Lin *et al.* 2010)。

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 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 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かは明確ではない。

(2) 動物

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 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。

・ TMAH (CAS:75-59-2)

単回経口急性毒性試験

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 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、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、半眼あるいは閉眼、歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸がみられた。23 mg/kg の雄 4 例で半眼あるいは閉眼がみられた。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加抑制がみられた。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、投与 2 日後に体重増加抑制がみられたが、他の雌 4 例には特記すべき変化はみられなかった。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みられなかった。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 (MHLW 2001d、OECD SIDS 2006)。

単回経皮投与急性毒性試験（経皮暴露、参考）

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、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、強直性痙攣がみられ、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みられたが、他の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。

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

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

Reliability 1: Reliable without restrictions

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

6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

(1) ヒト

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)。

以下に TMAH 水溶液の pH を示した。

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

(OECD SIDS 2006 より)

(2) 動物

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、皮膚腐食性と皮膚感作性に関する情報を表 9 に示した。

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

表 9 TMAH 等の刺激性・腐食性及び感作性に関する情報
(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)				
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

Reliability 1: Reliable without restrictions

7. 作用機序

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）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 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、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。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示す研究報告を確認できなかった。

この心臓重量の低値に関連して、以下の通り考察した。

ラットを用いた TMAC (90 日間)、TMAHP (28 日間) の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 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 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おいて心臓重量の低値は認められていない。

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、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、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。

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。

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ング試験 (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。

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

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、呼吸異常などが認められた。

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、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ことにより発生した可能性も考えられた。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られた。

なお、TMAH のラットを用いた急性経口、急性経皮及び 28 日間経皮毒性試験では、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、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示唆する変化がみられている。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、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。

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、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。また、神経症状については動物試験の結果から NOAEL を設定可能であることから、環境経路で暴露される TMAH 等がヒトに重篤な神経症状を引き起こす可能性は低いと考えられた。

8. 有害性評価値の導出

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いことから、吸入経路の有害性評価値は導出しないこととし、経口経路に限った有害性評価値を導出することとした。

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。

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は、TMAH のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験の 10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で流涎が認められた。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。

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。

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。

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。

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 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⁽⁹⁾）で除した 0.001 mg/kg/day を一般毒性の有害性評価値とした。

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 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 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 0.02 mg/kg/day を生殖発生毒性の有害性評価値とした。

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、最も低い値であった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）。

⁽⁹⁾ 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性係数の設定などは個別の判断を行う。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

624
625

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	0.001 mg/kg/day	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。
吸入	—	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。

626
627

9. 参考文献

- ChemIDPlus Toxicity
<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/75-57-0> [Accessed on 2022/11/01]
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=64-20-0> [Accessed on 2022/11/01]
- Clariant GmbH (2001). Acute dermal toxicity of tetramethylammonium hydroxide, 25% aqueous solution. Report ID PT01-0139 (unpublished report). (OECD SIDS 2006 より引用)
- ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydroxide [CAS 75-59-2]. Toxicological information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/14295/7/1> [Accessed on 2022/11/01]
- ECHA Registered substances: Tetramethylammonium chloride [CAS 75-57-0]. Toxicological information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/5540/7/1> [Accessed on 2022/11/01]
- ECHA Registered substances: Tetramethylammonium hydrogen phthalate [CAS 79723-02-7]. Toxicological information, <https://echa.europa.eu/it/registration-dossier/-/registered-dossier/10983/7/1> [Accessed on 2022/11/01]
- Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. *Ann Occup Hyg.* 2002; Mar;46(2):175-185.
- Kennedy RH, Wyeth RP, Gerner P, Liu S, Fontenot HJ, Seifen E. (1995) Tetramethylammonium is a muscarinic agonist in rat heart. *Am J Physiol.* 268(6 Pt 1):C1414-7.
- Lin CC, Yang CC, Ger J, Deng JF, Hung, D.Z. (2010) Tetramethylammonium hydroxide poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 48, 213-217.
- MHLW (2001a) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Reverse mutation test of tetramethylammonium hydroxide on bacteria. [in Japanese]:
https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2e.pdf [Accessed on 2022/11/01]
- MHLW (2001b) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: *In vitro* chromosomal aberration test of tetramethylammonium hydroxide on cultured Chinese hamster cells. [in Japanese]:
https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2f.pdf [Accessed on 2022/11/01]
- MHLW (2001c) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2b.pdf [Accessed on 2022/11/01]
- MHLW (2001d) Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare: Single dose oral toxicity test of tetramethylammonium hydroxide in rats. [in Japanese]:
https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-59-2a.pdf [Accessed on 2022/11/01]
- Neef C, Oosting R, Meijer KF. (1984) Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary ammonium compounds: elimination and distribution characteristics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 328, 103-110.
- OECD SIDS (2006) Organization for Economic Cooperation and Development Tetramethylammonium hydroxide [CAS 75-59-2]. SIDS Initial Assessment Report for 22th SIAM.
<https://hpychemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=25d2b783-d83e-4bbd-b778-0da407b65f92> [Accessed on 2022/11/01]
- Park SH, Park J, You KH, Shin HC, Kim HO. (2013) Tetramethylammonium hydroxide poisoning during a pallet cleaning demonstration. *J. Occup. Health* 55, 120-124.

671 Tsubaki H. and Komai T. (1986) Intestinal absorption of tetramethylammonium and its derivatives in
672 rats. J. Pharmacobio-Dyn., 9, 747-754.
673 Wu CL, Su SB, Chen JL, Lin HJ, Guo HR. (2008) Mortality from dermal exposure to
674 tetramethylammonium hydroxide. J Occup Health, 50, 99-102.
675 Wu CL, Su SB, Chen JL, Chang CP, Guo HR. (2012) Tetramethylammonium ion causes respiratory
676 failure related mortality in a rat model. Resuscitation. 83(1):119-24.
677 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
678 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
679 (未公表)
680