平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド

CAS No.：75-59-2

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

要　約

テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド（TMAH と略記）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 34～50 mg/kg（GHS 区分 2）、ラット経皮で 112 mg/kg（GHS 区分 2）であった。これらの値は、経口、経皮いずれの投与経路においても毒物に該当する。吸入毒性知見は認められなかった。また、TMAH はその強アルカリ性から腐食性物質と推定される。以上より、TMAH は毒物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送）と不整合をきたすものではない。

1.　目的

本報告書の目的は、TMAH について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2.　調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の約 25 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD)：アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC)：IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002)：NFPA（米国

防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供[RightAnswer、http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)：ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書 [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]

- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EUによる化学物質のリスク評価書 [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む） [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU CLP[分類・表示・包装]分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009; 17th ed., 2011)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm] [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書は、SIDS にて認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD (資料 1)	: あり	・ ATSDR	: なし
・ ICSC	: なし	・ CICAD	: なし
・ NFPA	: なし	・ EURAR	: なし
・ CRC	: なし	・ SIDS (資料 7)	: あり
・ Merck (資料 2)	: あり	・ EHC	: なし
・ ChemID (資料 3)	: あり	・ ACGIH	: なし
・ GESTIS (資料 4)	: あり	・ MAK	: なし
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ JECDB (資料 8)	: あり
・ HSDB	: なし	・ TDG (資料 9)	: あり
・ IUCLID	: なし	・ ESIS (資料 10)	: あり
・ SAX (資料 6)	: あり	・	
・ Patty	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性（資料 2-5, 7, 9）

3.1.1. 物質名

和名 ：テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド、水酸化テトラメチルアンモニウム、
N,N,N-トリメチルメタンアミンヒドロキシド

英名：Tetramethylammonium hydroxide,
N,N,N-Trimethylmethanaminium hydroxide

3.1.2. 物質登録番号

CAS：75-59-2

RTECS：PA0875000

UN TDG：3423（固体）、1835（溶液）、

EC (Annex I Index)：200-882-9 (－)

3.1.3. 物性

分子式：$C_4H_{13}NO$ ／示性式 $(CH_3)_4NOH$

分子量：91.2

構造式：図 1

概観：白色の吸湿性針状結晶

密度：1.0 g/cm^3 (25℃)

沸点：135～140℃で分解

融点：63℃

引火点：－

蒸気圧：1.55 x 10^{-6} hPa (25℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：3.1
水への溶解性：1000 g/L (25℃)
オクタノール/水 分配係数（Log P）：-2.47
その他への溶解性：－
安定性・反応性：水溶液は塩基と強く反応。金属と触れると水素ガスを発生。
換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 0.37 mg/m^3 (3.7 µg/L) [1 気圧 25℃]

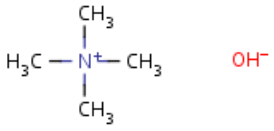

図 1

3.1.4. 用途

半導体のフォトリソグラフィープロセス、液晶パネル、電子部品洗浄、触媒、試薬

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 3, 5, 7, 8）

ChemID（資料 3）、RTECS（資料 5）、SIDS（資料 7）および JECDB（資料 8）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 3）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
モルモット	経皮	25 mg/kg	1

3.2.2. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
モルモット	経皮	25 mg/kg	1

3.2.3. SIDS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	34～50 mg/kg*	2***
ラット	経皮	112 mg/kg**	3

* : OECD ガイドラインに従った GLP 試験。被験物質として TMAH の 20.19%水溶液を用い、1 群 5 例の雄ラットに 10, 15, 23, 34 および 50 mg/kg を、1 群 5 例の雌ラットに 23 mg/kg を単回経口投与したところ、34 および 50 mg/kg 群のそれぞれで雄 1 例および 4 例が死亡した。

**:GLP 試験。被験物質として TMAH 水溶液を用い、1 群 5 例の雌ラットに 50, 100 および 125 mg/kg を経皮投与したところ、100 および 125 mg/kg 群のそれぞれで 2 例および 3 例が死亡した。

*** : 資料 8 と同義

3.2.4. JECDB（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	34～50 mg/kg*	2**

* : 3.2.3 項参照

** : 本資料 8 と同義

3.2.5. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 75-59-2 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 7）

3.3.1. SIDS（資料 7）

TMAH の刺激性試験に関する知見は得られていないが、TMAH は、その強いアルカリ性（10%水溶液で pH13.6）から、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合理的に考えられる。

3.3.2. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 75-59-2 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 9, 10）

国連危険物分類（資料 9）：3423 (Tetramethylammonium hydroxide, solid),
Class 8, Packing group II
1835 (Tetramethylammonium hydroxide solution),
Class 8, Packing group II/III

EU　CLP/GHS 分類（資料 10）：未収載

4. 代謝および毒性機序

TMAH は、その強いアルカリ性により動物体内で完全に解離し、テトラアンモニウム イオンを形成する。腸に投与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どが未変化体として尿中に排泄される（資料 7）。

毒性機序に関する知見は認められなかった。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物:ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、

	48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

以下に、得られた TMAH の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源	文献
ラット	経口	34～50 mg/kg	SIDS(資料 7), JECDB(資料 8)	2
ラット	経皮	112 mg/kg	SIDS(資料 7)	3
モルモット	経皮	25 mg/kg	ChemID(資料 3), RTECS(資料 5)	1

経口投与

SIDS で引用されているラット経口投与による LD_{50} 値の 34～50 mg/kg（資料 8）は、本邦で実施された OECD ガイドラインに準じた GLP 試験で、1 群 5 例の雄ラットに 10, 15, 23,

34 および 50 mg/kg を単回経口投与したところ、34 および 50 mg/kg 群のそれぞれで 1 例および 4 例の死亡が認められたものである。LD_{50} 値が範囲表示となっているが、本知見は、信頼性のある妥当なものと判断される。

以上より、TMAH の経口投与による LD_{50} 値は 34～50 mg/kg と判断され、これは GHS 区分 2 に該当し、毒物に相当する。

経皮投与

SIDS で引用されているラット経皮投与による LD_{50} 値の 112 mg/kg（文献 2）は、1 群 5 例の雌ラットに 50, 100 および 125 mg/kg を経皮投与したところ、100 および 125 mg/kg 群のそれぞれで 2 例および 3 例の死亡が認められたものである。企業による未公表試験のため細部の内容確認はできないが、GLP 試験であることから、信頼性のある妥当なものと判断される。ChemID および RTECS で引用されているモルモット経皮投与による LD_{50} 値の 25 mg/kg（文献 1）は、より適切な動物種であるラットの知見が認められていることから、評価しなかった。

以上より、TMAH の経皮投与 LD_{50} 値はラット経皮投与による 112 mg/kg と判断され、これは GHS 区分 2 に該当し、毒物に相当する。この強い経皮毒性知見は、モルモットでの LD_{50} 値の 25 mg/kg によっても支持される。

吸入投与

調査した範囲で吸入急性毒性知見は認められなかった。SIDS においても吸入急性毒性知見が認められないことが示されている（資料 7）。

吸入による知見がないものの、経口および経皮投与において、本物質が毒物に相当することが示されていることから、新たな吸入毒性試験は必要ないものと判断される。

皮膚および眼刺激性

TMAH の刺激性試験に関する知見は得られていないが、SIDS において、TMAH は、その強いアルカリ性（10%水溶液で pH13.6）から、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（資料 7）。皮膚あるいは眼に不可逆的な変化を示す物質は GHS 区分 1 に該当し、これは劇物に相当するが、経口および経皮毒性において TMAH は毒物に相当することが示されており、刺激性に基づく判断は必要ないものと考えられる。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、TMAH の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口および経皮で、それぞれ 34～50 mg/kg（GHS 区分 2）および 112 mg/kg（GHS 区分 2）と判断された。固体の TMAH は国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性物質）、容器等級 II とされている。腐食性物質の容器等級 II の判定基準は、3～60 分間の適用後 14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をおこす物質としている。得られた知見は、本物質の腐食性ならびに経口および経皮ともに毒物に相当する強い致死毒性を示しており、国連危険物輸送分類と

不整合をきたすものではなく、妥当と考えられる。なお、TMAH は EU の CLP/GHS 分類には収載されていない。

以上より、TMAH を毒物に指定することは妥当と判断される。

6. 結論

- TMAH の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：34～50 mg/kg（GHS 区分 2）、ラット経皮：112 mg/kg（GHS 区分 2）。吸入毒性知見は認められない。
- TMAH の急性毒性値は、経口、経皮いずれの投与経路においても毒物に該当する。
- TMAH は、その強アルカリ性から腐食性物質と推定される。
- 以上より、TMAH 毒物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「テトラメチルアンモニウム＝ヒドロキシド及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）」を参考資料 1 にとりまとめた。

7. 文献

文献 1 は不要と判断されたため、文献 2 は資料 8 として添付済みのため、文献 3 は入手不可のため、いずれも文献としては添付していない。

1. National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (OTS0570994)
2. 財団法人食品薬品安全性センター　秦野研究所：N,N,N-トリメチルメタンアミンヒドロキシドのラットにおける急性経口投与毒性試験（食薬セ研第 10-1620 号）、2000 年 7 月 25 日
3. Clariant GmbH (2001). Acute dermal toxicity of tetramethylammonium hydroxide, 25% aqueous solution. Report ID PT01-0139 (unpublished report).

8. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～10