

リスク評価書（案）

No. __（初期）

トリクロロ酢酸 (Trichloroacetic acid)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	13
別添3 ばく露作業報告集計表	(別紙)
別添4 標準測定分析法	25

1 1 物理化学的性質

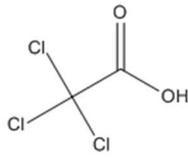
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：トリクロロ酢酸

4 別 名：Trichloroacetic acid、Trichloroethanoic acid、Aceto-caustin、TCA

5 化学式：C₂HCl₃O₂ / CCl₃COOH

6 構造式：



7

8 分子 量：163.4

9 CAS番号：76-03-9

10 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第385号

11

12 (2) 物理的・化学的性状

外観：刺激臭のある、無色の吸湿性結晶

比重：1.6

沸 点：198 °C

蒸気圧：133 Pa (51°C)

蒸気密度 (空気=1)：5.6

融 点：58 °C

溶解性(水)：非常によく溶ける

オクタノール/水分配係数 log Pow : 1.7

換算係数：

1ppm = 6.68 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.150ppm (25°C)

13

14 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

15 生産量：情報なし

16 輸入量：情報なし

17 用 途：医薬品原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装はく離剤、除たん白剤、

18 生体内たん白・脂質の分画剤

19 製造業者：一和化成

20

21 2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

22 (1) 発がん性

23 ○ あり

24 根拠：IARCは、TCAの発がん性の総合評価分類をグループ3「ヒトに対する発がん性は判
25 断できない」(IARC 1995, 2004)からグループ2B「ヒトに対する発がん性が疑われ
26 る」(IARC 2014)に変更している。ヒトに対する発がん性の証拠は不十分という評価
27 は据え置いているが、動物に対する発がん性の証拠は「不十分」から「十分」に変
28 更している。理由として、動物での発がん性のデータの収集(雄マウスに対する肝細
29 胞腺腫または肝細胞がんについての報告(IARC 1995)、雌雄マウスに対する肝細胞腺
30 腫または肝細胞がんおよび雄マウスに対する腎臓腫瘍についての報告(IARC 2004)そ
31 してラットに対する発がん能力欠乏の報告(IARC 2014))および酸化ストレスなどの発
32 がんの作用機構の解明の進展(マウスに対する肝細胞腫瘍発生の促進作用へのTCAの

33 寄与を示す報告(IARC 2014))をまとめて記述している。
34 (各評価区分)
35 IARC : 2B (ヒトに対する発がんの可能性がある) (2014 設定年)
36 産衛学会 : 情報なし
37 EU CLP : 情報なし
38 NTP 14th : 情報なし
39 ACGIH : A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)
40 (1996設定年)
41 DFG : 情報なし
42

43 閾値の有無: なし。ただし中和塩を除く。

44 根拠: 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

45 発がんの定量的リスク評価: 吸入ばく露については調査した範囲内では報告は得られてい
46 ない。

47 (参考) 経口ばく露

48 閾値なしの場合

49 ・ IRIS は、雄 B6C3F₁ マウスを用いた 104 週間の TCA 飲水投与による発がん性試験に
50 おける肝細胞腺腫または肝細胞がん(合計)発生のスロープファクターは 6.7×10^{-2}
51 (mg/kg/day)⁻¹、飲水でのユニットリスクを 2×10^{-6} (µg/L)⁻¹、リスクレベル 10^{-4} に対応
52 する飲水中濃度は 50 µg/L と算出している(IRIS 2011)。

53 IRIS は吸入ばく露による試験がないこと、TCA について投与経路の外挿に利用できる
54 PBPK モデルがしられていないことから、TCA の吸入ユニットリスクは導けないとし
55 ている。経口投与での標的臓器は肝臓であり、肝臓での初回通過効果が大きいと考えら
56 れ、また、経口投与試験では呼吸器について調べられていないこともあり、経口から吸
57 入への投与経路の外挿は薦められないとしている (IRIS 2011)。

58 閾値ありの場合

59 NOAEL = 6 mg/kg/day

60 根拠: 腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる 3 つの試験施設で、第 1 施設では
61 雄 B6C3F₁ マウス(1 群 50 匹)に 0、0.05、0.5、5 g/L(6-8、58-68、572-602 mg/kg/
62 日)の TCA を 60 週間、第 2 施設では同マウス(1 群 57~58 匹)に 0、4.5 g/L(572-
63 602 mg/kg/日)の TCA を 104 週間、第 3 施設では同マウス(1 群 72 匹)に、0、
64 0.05、0.5 g/L(6-8、58-68 mg/kg/日)の TCA を 104 週間飲水投与した。対照群に
65 は塩酸中和塩あるいは酢酸中和塩を飲水投与した。58-68 および 572-602 mg/kg
66 で、肝細胞腺腫または/および肝細胞がんの発生率の有意な増加が認められた。

67 不確実性係数 UF = 100

68 根拠: 種差(10)、がんの重大性(10)

69 評価レベル = 0.054ppm (0.36 mg/m³)

70 計算式: $6 \text{ mg/kg/day} \times 60(\text{kg 体重}) / 10(\text{m}^3 \text{ 日呼吸量}) / 100 = 0.36 \text{ mg/m}^3$
71
72
73

74 (2) 発がん性以外の有害性

75 ○急性毒性

76 致死性

77 ラット

78 吸入毒性：LC₅₀ > 3,460 mg/m³ (4時間) (ナトリウム塩として)

79 経口毒性：LD₅₀ = 3,320 mg/kg体重

80 マウス

81 吸入毒性：LC₅₀ = 報告なし

82 経口毒性：LD₅₀ = 4,970 mg/kg体重

83 ウサギ

84 吸入毒性：LC₅₀ > 3,2540 mg/m³ (4時間) (ナトリウム塩として)

85 経口毒性：LD₅₀ = 報告なし

86 経皮毒性：LD₅₀ = 2,400 mg/kg体重

87

88 健康影響

89 ・ヒトにおけるトリクロロ酢酸 (以下、TCAと略す) ばく露の全身影響について、唯一入
90 手できる報告として、静脈注射による眠気の発生がある。

91 ・300 mg/kg(マウス)単回経口投与において12時間経過後に酸化ストレスを反映する過酸
92 化アニオン生成物の増加による肝臓の損傷が示された。

93 ・ラットおよびマウスに、各々3,320 mg/kg体重および4,970 mg/kg体重のTCAを経口投与
94 した結果、直ちに昏睡または半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか、
95 昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった。

96

97 ○皮膚刺激性／腐食性：あり。ただし、中和塩は刺激性あり。

98 根拠：

99 ・TCAはヒトへの皮膚、眼および粘膜への腐食性がある。

100 ・TCA中和塩では、ヒトの粘膜や呼吸器への腐食性は緩和されるが刺激性はあった。

101

102 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

103 根拠：

104 ・ウサギにTCA 3.5 mgを点眼し5秒後に水洗した試験において、結膜囊に強い刺激が認
105 められた。

106 ・除草剤に使用されるエアロゾール中のTCA中和塩がヒトの眼に対する弱い～中程の刺
107 激性を示した。

108

109 ○皮膚感作性：情報なし

110

111 ○呼吸器感作性：情報なし

112

113 ○反復投与毒性 (生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載)

114 NOAEL = 6 mg/kg/day

115 根拠：腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる3つの試験施設で、第1施設では雄
116 B6C3F1マウス(1群50匹)に0、0.05、0.5、5 g/L(6-8、58-68、572-602 mg/kg/日)のT
117 CAを60週間、第2施設では同マウス(1群57～58匹)に0、4.5 g/L(572-602 mg/kg/日)
118 のTCAを104週間、第3施設では同マウス(1群72匹)に、0、0.05、0.5 g/L(6-8、58-6
119 8 mg/kg/日)のTCAを104週間飲水投与した。対照群には塩酸中和塩あるいは酢酸中
120 和塩を飲水投与した。その結果、58-68 mg/kg以上の群で、肝重量、肝細胞壊死、
121 LDH活性(30週)および散発的精巣変性の増加が見られた。572-602 mg/kg群で、体
122 重減少および肝細胞炎症がみられた。58-68 mg/kg以上の群で、肝臓PCO活性の増
123 生および肝臓の増殖性病変を除く細胞核の増殖マーカー陽性増加率の散発的な増
124 加がみられた。全投与群で肝小葉中心帯の細胞質変化がみられたが、他の非増殖
125 性病変との関連性はなかった。用量変化にともなう影響は脾臓または腎臓にはみ
126 られなかった。ACGIHは、60週以降のばく露で見られた新生物(肝腫瘍など)およ
127 び非増殖性肝臓病理所見からNOELは6～8 mg/kgと推定している。本評価書(案)で
128 はNOELとNOAELを同じ数値とみなした。

129
130 不確実係数 UF = 10

131 根拠：種差(10)

132 評価レベル = 0.54ppm (3.6 mg/m³)

133 計算式：6 mg/kg/day × 60(kg体重)/ 10(m³日呼吸量)/ 10(UF)= 3.6 mg/m³

134
135 ○生殖毒性：あり。

136 LOAEL = 330 mg/kg/day

137 根拠：Long-Evans ラット(1群 20-21 匹/群)に TCA(NaOH により pH 7 に調整)を 0、
138 330、800、1,200、1,800 mg/kg 体重を妊娠 6-15 日に経口投与した試験(Smith ら
139 1989)では、330 mg/kg から母体毒性(脾臓および腎臓の重量増加)と胚毒性(胎児の
140 重量および頭殿長の減少)が認められ、800 mg/kg からは胚の生存率減少も認めら
141 れた。すべての用量群で内臓とくに心臓血管系の異常の用量依存性の増加があった。
142 内臓奇形の平均頻度は低用量(330 mg/kg)の 9%から高用量(1800 mg/kg/日)の 97%
143 までの範囲であった。NOAEL は確立できなかった。IRIS は、妊娠中の雌ラット
144 への TCA 投与による発生毒性の所見(胎児心奇形、頭殿長の減少、胎児重量の減少)
145 は母体毒性の結果であるとしている。IRIS は、本試験での母体毒性および発生毒
146 性の LOAEL を 330 mg/kg/日とした。

147 なお、MAK は、TCA の生殖毒性分類をグループ C(MAK または BAT 値が監視さ
148 れるときは胚または胎児への損傷を恐れる理由はない。)に指定した

149
150 不確実係数 UF = 100

151 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)

152 評価レベル = 2.97ppm (19.8 mg/m³)

153 計算式：330 mg/kg × 60 kg/10 m³ × 1/100 = 19.8 mg/ m³ (2.97ppm)

154
155 ○遺伝毒性：あり。ただし、中和塩を除く。

156 根拠：

157 *In vitro* 試験

158 Ames 試験の一部で陽性の報告があったが大部分は陰性であった。大腸菌を用いたプロ
159 フェージ誘導試験、SOS クロモテストは陰性、ネズミチフス菌を用いた SOS DNA 修復
160 は S9 添加で陽性であった。ヒトを含む哺乳動物細胞の DNA 鎖切断試験およびコメッ
161 トアッセイは陰性、マウスリンフォーマ試験で弱い陽性がみられた。ヒトリンパ球の染
162 色体異常試験で、pH 低下により陽性結果が得られたが、中和した場合は陰性であった。

163 *In vivo* 試験

164 中和未処理の TCA の場合には、小核試験でマウス腹腔内で小核形成の増加があり、染
165 色体異常試験でもマウスの腹腔内あるいは経口投与で骨髓細胞に染色体異常が認められ
166 た。

167 中和処理した TCA の場合には、小核試験で雌雄マウス腹腔内投与での影響はみられず、
168 雄 B6C3F1 マウスを用いた DNA 鎖切断試験(アルカリ解離法により定量する試験)では、
169 肝に対する DNA 切断の明らかな誘発はなく、脾臓、胃上皮および十二指腸上皮に対す
170 る DNA 切断も誘発しなかった。

171 雄 B6C3F1 マウス、TCA 中和塩を用いて 4-13 週にわたって反復投与をした実験でのマ
172 ウス肝の DNA 鎖切断量、スーパーオキシドアニオン(SA)および脂質過酸化(LP)の指標
173 類は用量依存的増加を示し、肝毒性/発がん性発現の前兆を示す指標とされた。

174 ・ACGIH は、中和処理した TCA を数回/日以上反復投与したマウス肝での DNA 複製・
175 合成の増加した知見から遺伝毒性ありの証拠としているが、IRIS と IARC は遺伝毒性
176 とは扱わずに非遺伝的毒性の証拠として取り上げている。

177 ・IRIS は、TCA での遺伝毒性の陽性反応は投与前中和処理をしない試験の場合に引き起
178 こされており、体内での pH 調整にともなうストレスが引き起こす非遺伝的作用の結果
179 としている。

180 ・IARC は、TCA でのマウス肝への DNA 鎖切断、DNA 複製合成、SA および LP の指標
181 類を非遺伝的発がん性の中程度の証拠と評価している。

182

183 ○神経毒性：あり

184 根拠：ヒト(ボランティア)へのTCAばく露での全身影響について唯一入手できる報告とし
185 ては、TCA 28-60 mg/kgを静脈注射したことにより眠気が数時間続いたことであっ
186 た。その期間のTCA血中濃度は10-22 mg/Lと推定された。このことからヒトでの麻
187 酔作用ありの証拠とした。

188

189 (3) 許容濃度等

190 ACGIH : TWA : 0.5ppm (3.34 mg/m³) (設定年 2014)

191 根拠：マウスを用いた飲水長期経口投与試験の結果から推定されるNOELを6 mg/kgと
192 して、その相当量を吸入投与による吸収と仮定した場合、そのNOECは42 mg/m³
193 (70 kg体重の労働者が8時間交代勤務において10 m³を吸引)となる。TCAは非常
194 に低い蒸気圧(25℃において約8 Pa)であるが、ごく限られたガス濃度の存在は可
195 能である。42 mg/m³に相当する気相濃度は6ppmである。TCAの望まない影響を
196 防御するTLV-TWAは0.5ppmとすべきである。この数値はモノクロロ酢酸および

197 ジクロロ酢酸のTLV指標0.5ppmと一致する。これらの化学物質は非常に近似した
198 化学的性質をもち且つ生化学的な性質も類似である。

199

200 日本産業衛生学会：設定なし

201 DFG MAK：MAK値 0.2ppm (1.4 mg/ m³) (設定年 2015)

202 NIOSH REL： 1ppm

203 OSHA：設定なし

204 UK：設定なし

205

206 (4) 評価値

207 ○一次評価値：なし

208 動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レ
209 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

210 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合に、
211 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

212

213

214 ○二次評価値：0.5ppm (3.34 mg/m³)

215 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

216 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
217 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測さ
218 れる濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基
219 づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用し
220 ている。

221 3 ばく露実態評価

222 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

223 トリクロロ酢酸の有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があった（詳
224 細は別添3）。なお、主な用途は「対象物質の製造」及び「他製剤の原料」で、主な作業の種
225 類は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」及び「充填又は袋詰め作業」であった。

報告数	3事業場	計3件
年間製造・取扱量	～500kg未満	
	500kg～1t未満	67%
	1t～10t未満	33%
	10t～100t未満	
	100t～1000t未満	
	1000t～	
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	
	1～1000未満	100%
	1000～	
1日当たり 作業時間	～15分未満	
	15分～30分未満	
	30分～1時間未満	33%
	1時間～3時間未満	67%
	3時間～5時間未満	
	5時間～	
発散抑制措置	密閉化設備	
	局所排気装置	67%
	プッシュプル	
	全体換気装置	

226

227 (2) ばく露実態調査結果

228 有害物ばく露作業報告のあった3事業場のうち、一次調査の段階で当該物質の取扱いが無
229 くなっていたことが確認された1事業場を除く2事業場(平成28年度2事業場)についてば
230 く露実態調査を実施した。

231 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する4人について個人ばく露測定を行うと
232 ともに、1単位作業場について作業環境測定のア測定、4地点についてスポット測定を実施し
233 た。個人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度(8時間
234 TWA)を算定した。

235 ○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

236 ・サンプリング:

237 シリカゲルチューブを用いて捕集

238 ・分析法:高速液体クロマトグラフ法

239 ○対象事業場における作業の概要

240 対象事業場におけるトリクロロ酢酸の用途は、「他製剤の原料」であった。

241 トリクロロ酢酸のばく露の可能性のある主な作業(その1回当たり作業時間)は、「対象
242 物質の小分け作業」(177～250分間)、「計量作業」(6分間)等であった。

243 また、作業環境は、調査した作業は全て屋内で行われていた。「対象物質の小分け作業」
244 については、局所排気装置の設置並びに使い捨て防じんマスク、テフロン手袋及び保護め
245 がねが使用されていた。また、その他の作業では有機ガス用防毒マスク及び耐油性の保護
246 手袋が使用されていた。

247 ○測定結果

248 測定は、4人の労働者に対し実施したが、いずれも定量下限値を下回っていた。

249 個人ばく露測定の結果からも、8時間 TWA の値は、算出できない。(データ数 $N < 5$ のため、区間推定上側限界値(信頼率 90%、上側 5%)は計算しない。)

251 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定(区間推定上側限界値又はばく露最大値の高い方を最大値とする。)に準拠しても算出できないが、少なくとも、個人ばく露測定の定量下限値の最大値の 0.0015ppm より小さく、二次評価値に比べて低いと考えられる。

255 なお、スポット測定の実測データについても、全て定量下限値を下回っていた。

256 表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業(測定中の実施時間)
a1	計量作業(6分間)、原料投入(0.5分間)、サンプリング(4分間)
b1	対象物質の小分け作業(434分間)
b2	対象物質の小分け作業(433分間)
b3	対象物質の小分け作業(427分間)

257 表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	$N = 0$
コルモゴロフ・スミルノフ検定	$N < 5$ のため計算できない
測定データの最大値(TWA 値)	いずれも定量下限値未滿
対数正規分布の適合を判定できないため、区間推定上側限界値を表示しない	
$N < 10$ のため区間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	0.5ppm (3.34 mg/m ³)

258

259 4 リスクの判定及び今後の対応

260 以上のとおり、トリクロロ酢酸の製造・取扱事業場においては、全ての測定データが個人ばく
261 露測定の定量下限値の最大値である 0.0015ppm を下回っており、二次評価値 0.5ppm に比べても
262 十分低いため、経気道からのばく露のリスクは低いと思われる。また、本物質について、日本産
263 業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はなされていない。

264 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメントの
265 義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本物
266 質が発がん性、皮膚刺激性/腐食性、眼に対する重篤な損傷性/刺激性、生殖毒性、遺伝毒性及
267 び神経毒性がある物質であることを踏まえてリスクアセスメントを実施し、自主的なリスク管
268 理を行うことが必要である。

別添1：有害性総合評価表

269 物質名：トリクロロ酢酸

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ > 3,460 mg/m³ (4時間)(ナトリウム塩として) 経口毒性：LD₅₀ = 3,320 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：LD₅₀ = 4,970 mg/kg 体重 腹腔内：LD₅₀ > 500 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ > 3,2540 mg/m³ (4時間) (ナトリウム塩として) 経口毒性：データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 2,400 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトにおけるトリクロロ酢酸（以下、TCA と略す）ばく露の全身影響について、唯一入手できる報告として、静脈注射による眠気の発生がある。 ・300 mg/kg(マウス)単回経口投与において 12 時間経過後に酸化ストレスを反映する過酸化アニオン生成物の増加による肝臓の損傷が示された。 ・ラットおよびマウスに、各々3,320 mg/kg 体重および 4,970 mg/kg 体重の TCA を経口投与した結果、直ちに昏睡または半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった。
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：腐食性あり。ただし、中和塩は刺激性あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TCA はヒトへの皮膚、眼および粘膜への腐食性がある。 ・TCA 中和塩では、ヒトの粘膜や呼吸器への腐食性は緩和されるが刺激性はあった。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：重篤な損傷性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギに TCA 3.5 mg を点眼し 5 秒後に水洗した試験において、結膜囊に強い刺激が認められた。 ・除草剤に使用されるエアロゾール中の TCA 中和塩がヒトの眼に対する弱い～中程の刺激性を示した。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性： 情報なし</p> <p>呼吸器感作性： 情報なし</p>

有害性の種類	評 価 結 果
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p>	<p>NOAEL = 6 mg/kg/day</p> <p>根拠：腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる 3 つの試験施設で、第 1 施設では雄 B6C3F1 マウス(1 群 50 匹)に 0、0.05、0.5、5 g/L(6-8、58-68、572-602 mg/kg/日)の TCA を 60 週間、第 2 施設では同マウス(1 群 57～58 匹)に 0、4.5 g/L(572-602 mg/kg/日)の TCA を 104 週間、第 3 施設では同マウス(1 群 72 匹)に、0、0.05、0.5 g/L(6-8、58-68 mg/kg/日)の TCA を 104 週間飲水投与した。対照群には塩酸中和塩あるいは酢酸中和塩を飲水投与した。その結果、58-68 mg/kg 以上の群で、肝重量、肝細胞壊死、LDH 活性(30 週)および散発的精巣変性の増加が見られた。572-602 mg/kg 群で、体重減少および肝細胞炎症がみられた。58-68 mg/kg 以上の群で、肝臓 PCO 活性の増生および肝臓の増殖性病変を除く細胞核の増殖マーカー陽性増加率の散発的な増加がみられた。全投与群で肝小葉中心帯の細胞質変化がみられたが、他の非増殖性病変との関連性はなかった。用量変化にともなう影響は脾臓または腎臓にはみられなかった。ACGIH は、60 週以降のばく露で見られた新生物(肝腫瘍など)および非増殖性肝臓病理所見から NOEL は 6～8 mg/kg と推定している。本評価書(案)では NOEL と NOAEL を同じ数値とみなした。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル = 0.54ppm (3.6 mg/m³)</p> <p>計算式：6 mg/kg/day × 60(kg 体重)/ 10(m³ 日呼吸量)/ 10(UF) = 3.6 mg/m³</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：あり</p> <p>LOAEL = 330 mg/kg/day</p> <p>根拠：Long-Evans ラット(1 群 20-21 匹/群)に TCA(NaOH により pH 7 に調整)を 0、330、800、1,200、1,800 mg/kg 体重を妊娠 6-15 日に経口投与した試験(Smith ら 1989)では、330 mg/kg から母体毒性(脾臓および腎臓の重量増加)と胚毒性(胎児の重量および頭殿長の減少)が認められ、800 mg/kg からは胚の生存率減少も認められた。すべての用量群で内臓とくに心臓血管系の異常の用量依存性の増加があった。内臓奇形の平均頻度は低用量(330 mg/kg)の 9%から高用量(1800 mg/kg/日)の 97%までの範囲であった。NOAEL は確立できなかった。IRIS は、妊娠中の雌ラットへの TCA 投与による発生毒性の所見(胎児心奇形、頭殿長の減少、胎児重量の減少)は母体毒性の結果であるとしている。IRIS は、本試験での母体毒性および発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg/日とした。</p> <p>なお、MAK は、TCA の生殖毒性分類をグループ C(MAK または BAT 値が監視されるときは胚または胎児への損傷を恐れる理由はない。)に指定した。</p> <p>不確実係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)</p>

有害性の種類	評価結果
	評価レベル = 2.97ppm (19.8 mg/m ³) 計算式 : 330 mg/kg × 60 kg/10 m ³ × 1/100 = 19.8 mg/ m ³ (2.97ppm)
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：あり。ただし、中和塩を除く。 根拠： In vitro 試験 Ames 試験の一部で陽性の報告があったが大部分は陰性であった。大腸菌を用いたプロフェージ誘導試験、SOS クロモテストは陰性、ネズミチフス菌を用いた SOS DNA 修復は S9 添加で陽性であった。ヒトを含む哺乳動物細胞の DNA 鎖切断試験およびコメットアッセイは陰性、マウスリンフォーマ試験で弱い陽性がみられた。ヒトリンパ球の染色体異常試験で、pH 低下により陽性結果が得られたが、中和した場合は陰性であった。 In vivo 試験 中和未処理の TCA の場合には、小核試験でマウス腹腔内で小核形成の増加があり、染色体異常試験でもマウスの腹腔内あるいは経口投与で骨髓細胞に染色体異常が認められた。 中和処理した TCA の場合には、小核試験で雌雄マウス腹腔内投与での影響はみられず、雄 B6C3F1 マウスを用いた DNA 鎖切断試験(アルカリ解離法により定量する試験)では、肝に対する DNA 切断の明らかな誘発はなく、脾臓、胃上皮および十二指腸上皮に対する DNA 切断も誘発しなかった。 雄 B6C3F1 マウス、TCA 中和塩を用いて 4-13 週にわたって反復投与をした実験でのマウス肝の DNA 鎖切断量、スーパーオキシドアニオン(SA)および脂質過酸化(LP)の指標類は用量依存的増加を示し、肝毒性/発がん性発現の前兆を示す指標とされた。 <ul style="list-style-type: none"> ・ACGIH は、中和処理した TCA を数回/日以上反復投与したマウス肝での DNA 複製・合成の増加した知見から遺伝毒性ありの証拠としているが、IRIS と IARC は遺伝毒性とは扱わずに非遺伝的毒性の証拠として取り上げている。 ・IRIS は、TCA での遺伝毒性の陽性反応は投与前中和処理をしない試験の場合に引き起こされており、体内での pH 調整にともなうストレスが引き起こす非遺伝的作用の結果としている。 ・IARC は、TCA でのマウス肝への DNA 鎖切断、DNA 複製合成、SA および LP の指標類を非遺伝毒性的発がん性の中程度の証拠と評価している。
キ 発がん性	発がん性：あり。 根拠：IARC は、TCA の発がん性の総合評価分類をグループ 3 「ヒトに対する発がん性は判断できない」(IARC 1995, 2004)からグループ 2B 「ヒトに対する発がん性が疑われる」(IARC 2014)に変更している。ヒトに対する発がん性の証拠は不十分という評価は据え置いているが、動物に対する発がん性の証拠は「不十分」から「十分」に変更している。理由として、動物での発がん性のデータの収集(雄マウスに対する肝細胞腺腫または肝細胞がんについての報告(IARC 1995)、雌雄マウス

有害性の種類	評価結果
	<p>スに対する肝細胞腺腫または肝細胞がんおよび雄マウスに対する腎臓腫瘍についての報告(IARC 2004)そしてラットに対する発がん能力欠乏の報告(IARC 2014)および酸化ストレスなどの発がんの作用機構の解明の進展(マウスに対する肝細胞腫瘍発生の促進作用への TCA の寄与を示す報告(IARC 2014))をまとめて記述している。</p> <p>閾値の有無：なし。ただし中和塩を除く。 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p><u>閾値なしの場合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IRIS は、雄 B6C3F₁ マウスを用いた 104 週間の TCA 飲水投与による発がん性試験における肝細胞腺腫または肝細胞がん(合計)発生のスロープファクターは 6.7×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹、飲水でのユニットリスクを 2×10^{-6} (μg/L)⁻¹、リスクレベル 10^{-4} に対応する飲水中濃度は 50 μg/L と算出している(IRIS 2011)。 <p>IRIS は吸入ばく露による試験がないこと、TCA について投与経路の外挿に利用できる PBPK モデルがしられていないことから、TCA の吸入ユニットリスクは導けないとしている。経口投与での標的臓器は肝臓であり、肝臓での初回通過効果が大きいと考えられ、また、経口投与試験では呼吸器について調べられていないこともあり、経口から吸入への投与経路の外挿は薦められないとしている (IRIS 2011)。</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>NOAEL = 6 mg/kg/day</p> <p>根拠：腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる 3 つの試験施設で、第 1 施設では雄 B6C3F₁ マウス(1 群 50 匹)に 0、0.05、0.5、5 g/L(6-8、58-68、572-602 mg/kg/日)の TCA を 60 週間、第 2 施設では同マウス(1 群 57~58 匹)に 0、4.5 g/L(572-602 mg/kg/日)の TCA を 104 週間、第 3 施設では同マウス(1 群 72 匹)に、0、0.05、0.5 g/L(6-8、58-68 mg/kg/日)の TCA を 104 週間飲水投与した。対照群には塩酸中和塩あるいは酢酸中和塩を飲水投与した。58-68 および 572-602 mg/kg で、肝細胞腺腫またはおよび肝細胞がんの発生率の有意な増加が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差(10)がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 0.054ppm (0.36 mg/m³)</p> <p>計算式： $6 \text{ mg/kg/day} \times 60(\text{kg 体重}) / 10(\text{m}^3 \text{ 日呼吸量}) / 100 = 0.36 \text{ mg/m}^3$</p>
ク 神経毒性	<p>あり</p> <p>根拠：ヒト(ボランティア)への TCA ばく露での全身影響について唯一入手できる報告としては、TCA 28-60 mg/kg を静脈注射したことにより眠気が数時間続いたことであった。その期間の TCA 血中濃度は 10-22 mg/L と推定された。このことからヒトでの麻酔作用ありの証拠とした。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TWA : 0.5ppm (3.4 mg/m³)(2014 : 設定年)</p> <p>根拠 : マウスを用いた飲水長期経口投与試験の結果から推定される NOEL を 6 mg/kg として、その相当量を吸入投与による吸収と仮定した場合、その NOEC は 42 mg/m³(70 kg 体重の労働者が 8 時間交代勤務において 10 m³を吸引)となる。TCA は非常に低い蒸気圧(25℃において約 8 Pa)であるが、ごく限られたガス濃度の存在は可能である。42 mg/m³に相当する気相濃度は 6ppm である。TCA の望まない影響を防御する TLV-TWA は 0.5ppm とすべきである。この数値はモノクロロ酢酸およびジクロロ酢酸の TLV 指標 0.5ppm と一致する。これらの化学物質は非常に近似した化学的性質をもち且つ生化学的な性質も類似である。</p> <p>日本産業衛生学会 : 情報なし</p> <p>DFG MAK : MAK 値 0.2ppm (1.4 mg/ m³) (2015 : 設定年)</p> <p>根拠 : 情報なし</p> <p>NIOSH REL : 1ppm</p>

270

別添2：有害性評価書

271

272 物質名：トリクロロ酢酸

273

274 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1998)

275 名 称：トリクロロ酢酸

276 別 名：Trichloroacetic acid、Trichloroethanoic acid、Aceto-caustin、TCA

277 化 学 式： $C_2HCl_3O_2$ / CCl_3COOH

278 分 子 量：163.4

279 CAS 番号：76-03-9

280 労働安全衛生法施行令別表 9(名称等を通知すべき有害物)第 385 号

281

282 2. 物理化学的情報

283 (1) 物理化学的性状 (ICSC 1998)

外観：刺激臭のある、無色の吸湿性結晶

溶解性(水)：非常によく溶ける

比重：1.6

オクタノール/水分配係数 $\log P_{ow}$: 1.7

沸 点：198 °C

換算係数：

蒸気圧：133 Pa (51°C)

1ppm = 6.68 mg/m³ (25°C)

蒸気密度 (空気=1)：5.6

1 mg/m³ = 0.150ppm (25°C)

融 点：58 °C

284

285 (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1998)

286 ア 火災危険性：不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

287 イ 爆発危険性：－

288 ウ 物理的危険性：－

289 エ 化学的危険性：加熱すると分解し、塩化水素、クロロホルムを含む有毒で腐食性のフ
290 ュームを生じる。水溶液は強酸であり、塩基と激しく反応し、多くの
291 金属に腐食性を示す。

292

293 3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2015)(経産省 2015)

294 生産量：情報なし

295 輸入量：情報なし

296 用 途：医薬品原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装はく離剤、除たん白剤、生
297 体内たん白・脂質の分画剤

298 製造業者：一和化成

299

300

301

302 4. 健康影響

303 【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

304 〈吸収〉

305 吸入経路

306 ・ 情報なし(IARC 2014)。

307 経口経路

308 ・ F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA (以下、TCA と略す)5-100 mg/kg
309 体重を経口投与した試験(Larson ら 1992)では、尿中の放射能は投与後 48 時間超までに投与
310 量の 57-72%が回収され、そのうち親物質が 81-90%を占めた。呼気中のラベル化した炭酸ガ
311 スは投与量の 4-8%であった(IARC 2014)。

312 ・ 雄 B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA(酸および中和塩)500 mg/kg を水溶液またはコー
313 ン油溶液にて経口投与した吸収および分布の試験(Styles 1991))では、いずれの場合にも TCA
314 は投与後速やかに体内に吸収された(IRIS 2011)。

315 ・ IRIS は、動物(ラット、マウス)体内への TCA の吸収は胃腸管から広範囲に行われる
316 (extensively absorbed by the gastrointestinal tract)(IRIS 2011)。

317 ・ TCA は、経口経路からの迅速な吸収(ready absorption)を示す(IARC 2014)。

318 経皮経路

319 ・ ヒトが塩素化処理した水泳プールで 30 分間活動をした前後での TCA 摂取濃度を排泄した尿
320 中濃度から算出した報告(Kim ら 1998)では、活動前の尿中 TCA 濃度、塩素処理にて副生し
321 た TCA 濃度、活動後の尿中の TCA 濃度をもとに、経皮ないし偶然の飲み込みを含めた TCA
322 吸収量は 33-824 ng と計算された。IRIS は、ヒトの排泄尿の検査結果から TCA は主に皮膚
323 を経由して体内に吸収されるとした(IRIS 2011)。

324 ・ IRIS は、ヒトの皮膚から体内への TCA の吸収は速い(rapid absorption)としたが、定量的な
325 評価にはデータ(例えば、皮膚浸透係数)不足とした(IRIS 2011)。

326

327 〈分布〉

328 ・ 健康なボランティアに対する TCA 3 mg/kg 体重を単回にて経口摂取した報告(Muller ら 1974)
329 では、TCA の血漿内半減期は約 50 時間、分布容量は 115 mL/kg であった(IARC 2014)。

330 ・ F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA 5-100 mg/kg 体重を経口投与し
331 た試験(Larson ら 1992)では、分布容量は、ラットにおいて 365-485 mL/kg、マウスにおいて
332 355-555 mL/kg であった(IARC 2014)。

333 ・ ¹⁴C でラベルした TCA と血漿たん白との結合割合をヒト、マウス、ラットおよびイヌで測定
334 した試験(Templin ら 1995)では、TCA 6 nmol/mL の場合、ヒト：84.3%、マウス：55%、ラ
335 ット：53.5%、犬：64.8%であった(IRIS 2011)。

336 ・ 雄 B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA(酸および中和塩)500 mg/kg を水溶液またはコー
337 ン油溶液にて経口投与した吸収および分布の試験(Styles 1991))では、いずれの場合にも血漿
338 および肝臓の TCA 濃度の測定試験では、TCA 最大濃度(T_{max})は 1 時間以内であった(IRIS
339 2011)。

340 ・ TCA の血漿たん白結合率を平衡透析法にて測定した試験(Lumpkin ら 2003)では、種による
341 解離定数には変化はなかったが、血漿における結合サイト数については、ヒト：2.97、ラット：
342 1.49、マウス：0.17 と異なっていた(IARC 2014)。

343 ・ IARC は、ヒト血漿たん白との結合力がより強いことは、TCA が血漿中に存在する時間が長

344 くなると共に他の組織への存在量は減少することが予期されるとした(IARC 2014)。

345

346 〈代謝〉

347 ・ TCA にばく露した患者 6 人に対する報告(Paykoc ら 1945)では、TCA 水溶液 1.5-3 g を 1 時
348 間かけて静脈に滴下した。血漿半減期は 82 時間であった。投与後 10 日間までに投与量の約
349 75%が尿中から未反応物が排出され、いかなる代謝物の測定もされなかった(No metabolites
350 were measured.)(IARC 2014)。

351 ・ F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA 5-100 mg/kg 体重を経口投与し
352 た試験(Larson ら 1992)では、TCA の血漿内半減期は約 6 時間であり、投与後 4.2-7.0 時間後
353 の尿中にグリオキシル酸、シュウ酸およびグリコール酸が少量(総量で 4.9-10.8%)検出された
354 (IARC 2014)。

355 ・ B6C3F₁ マウスに ¹⁴C でラベルした TCA 100 mg/kg 体重を強制経口投与した試験(Xu ら 1995)
356 では、投与後 24 時間後の放射能測定で、回収した尿中には TCA(44.5%)、少量のジクロロア
357 セテート(0.2%)、モノクロロアセテート(0.03%)、グリオキシレート(0.06%)、グリコラート
358 (0.11%)、オキサレート(1.5%)および未同定代謝生成物(10.2%)を検出した(IARC 2014)。

359 ・ IARC は、これらの代謝生成物は DCA(ジクロロ酢酸)を経由したものと推定したが、TCA が
360 DCA(ジクロロ酢酸)への代謝が有意な量であるかどうかについてははっきりしないとした
361 (IARC 2014)。

362 ・ TCA は、ヒトおよび動物での代謝は遅い(poorly metabolized)(IARC 2014)。

363

364 TCA の代謝経路(推定)を図 1 に示す(IARC 2014)。

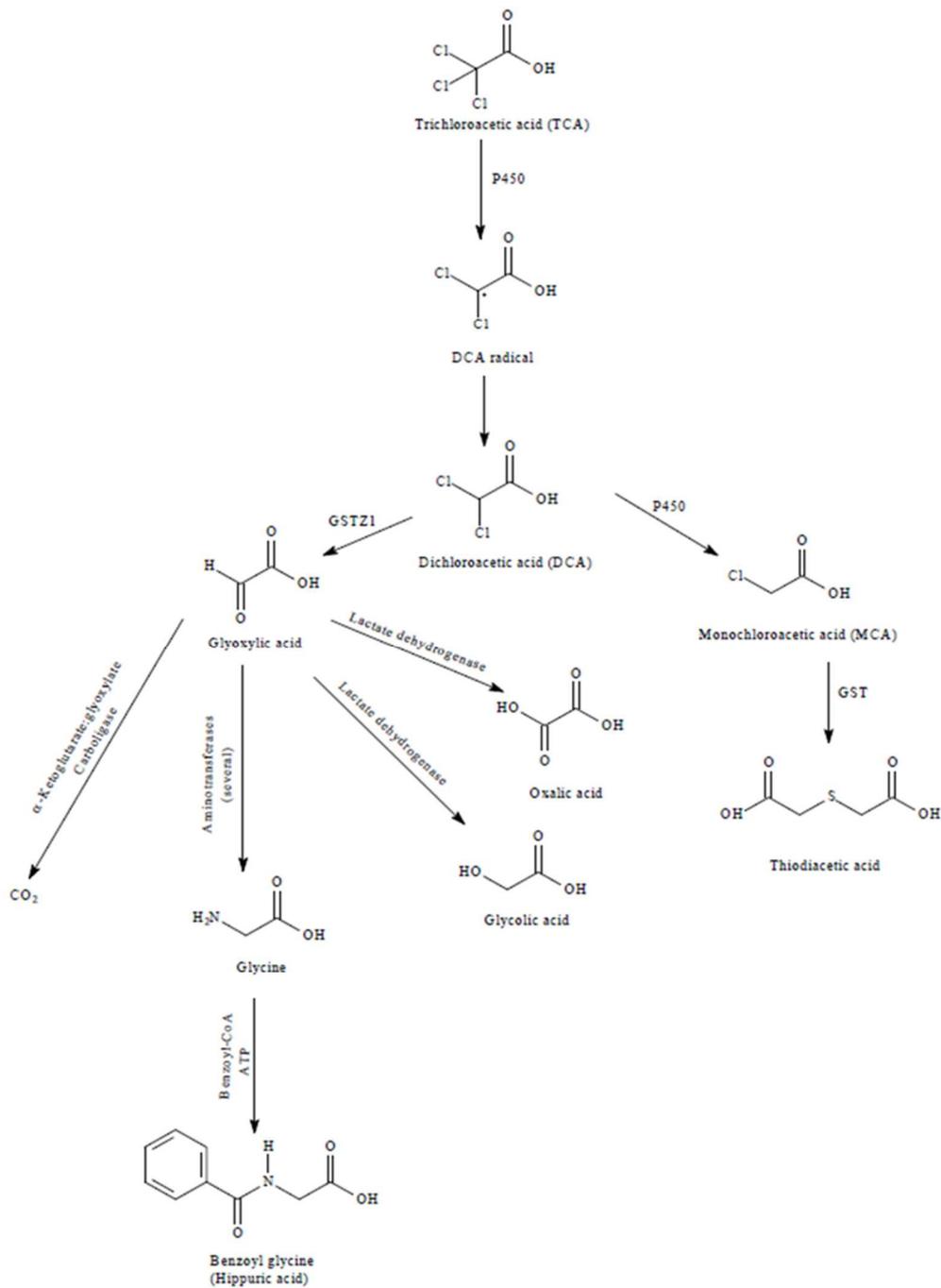


図1 TCAの代謝経路(推定)(IARC 2014)

(参考)

- DCAのラットでの代謝実験の結果では、DCAの代謝物は炭酸ガス、シュウ酸、グリオキシル酸およびグリシンを抱合したベンゾイルグリシンまたはフェニルアセチルグリシンであり、未反応DCAは0.36~20.2%が残存して、CO₂は17~46%であった(DCA ; IARC 2004)。
- MCAのラットでの経路での代謝実験の結果では、90%は24時間以内に排泄され、主な代謝物はS-カルボキシメチルシステインを経由したチオジ酢酸であり、僅かながらグリコール酸と炭酸ガスがあった(MCA ; RAR2005)。

〈排泄〉

- 377 • TCA にばく露された患者 6 人に対する報告(Paykoc ら 1945)では、TCA 水溶液 1.5-3 g を 1 時
378 間かけて静脈に滴下した。投与後 10 日間までに投与量の約 75%が尿中から未反応物が排出さ
379 れた(IARC 2014)。
- 380 • TCA 3mg/kg 体重を経口摂取したヒトでの報告(Muller ら 1972,1974)では、TCA 排泄半減期
381 は 50.6 時間であった (IARC 2014)。
- 382 • ヒトが塩素化処理した水泳プールで 30 分間活動をした前後での TCA 摂取濃度を排泄した中
383 濃度から算出した報告(Kim ら 1998)では、ヒトでの TCA 排泄速度についてはばく露終了後
384 5-10 分でピークを迎え 3 時間で検出されなかった(IARC 2014)。
- 385 • B6C3F₁マウスに ¹⁴C でラベルした TCA 100 mg/kg 体重を強制経口投与した試験(Xu ら 1995)
386 では、投与後 24 時間後の放射能測定で、投与量の約 55%が尿に、約 5%が呼気炭酸ガスに、
387 約 5%が糞として排泄された(IARC 2014)。
- 388 • TCA のヒト体内からの排出経路は主に尿である(IARC 2014)。
- 389 • TCA の動物体内からの排出は遅く、主に尿から TCA として排泄される(IRIS 2011)。

390
391 (1) 実験動物に対する毒性

392 ア 急性毒性

393 致死性

394 実験動物に対する急性毒性試験結果を以下にまとめる(ACGIH 2014)。

	マウス	ラット	ウサギ
396 吸入、LC ₅₀	397 情報なし	>3,460mg/m ³ (TCA- Na)(4 時間)	> 3,2540 mg/m ³ (TCA-Na) (4 時間)
398 経口、LD ₅₀	399 4,970 mg/kg 体重	3,320 mg/kg 体重	情報なし
400 経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	2,400 mg/kg

401
402 健康影響

- 403 • マウスに 300 mg/kg の TCA を単回経口投与した試験(Hassoun et al. 2008)では、12 時
404 間後に酸化ストレスを反映する過酸化アニオン生成物の増加による肝臓の損傷が示され
405 た(ACGIH 2014)。
- 406 • ラットおよびマウスに、各々 3,320 mg/kg 体重および 4,970 mg/kg 体重の TCA を経口投
407 与した試験(Woodard ら 1941)では、直ちに昏睡または半昏睡状態に陥り、36 時間以内
408 には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった(ACGIH 2014)。
- 409 • ラット、モルモット、ウサギおよびネコに、各々 3,460, 11,460, 32,540 mg/m³ の TCA
410 中和塩(TCA-Na)を 4 時間の吸入投与した試験(LPT 1974)では、有害影響はみられなかつ
411 た(ACGIH 2014)。

412
413 イ 刺激性および腐食性

- 414 • TCA は強酸性物質(pKa 0.26)であり、腐食性がある(ACGIH 2014)。
- 415 • ラットおよびマウスの皮膚に 200 mg/kg の TCA を貼付後 1 週間以内に皮膚腐食と壊死
416 が観察された(SIDS 1996)。
- 417 • ウサギに TCA 3.5 mg を点眼し 5 秒後に水洗した試験において、結膜囊に強い刺激が認

418 められた(ACGIH 2014)。

419

420 ウ 感作性

421 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

422

423 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

424 吸入ばく露

425 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

426

427 経口投与

428 ・ 雄 B6C3F1 マウス(1 群 6 匹)に TCA を 0、100、500、2,000 mg/L(0、25、125、500 mg/kg/
429 日 相当)で 10 週間飲水投与した試験(Parrish ら 1996)では、125 mg/kg/以上の群で肝
430 臓重量の増加と用量に依存したシアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、
431 ラウリル酸の 12-水酸化やペルオキシソーム増生を認めた。この結果から、NOAEL は
432 25 mg/kg/日であった(環境省 2006)。

433 ・ 雌 B6C3F1 マウス(対照群 134 匹、投与群 38-94 匹)に TCA を 0、330、1,100、3,300
434 mg/L(0、78、262、784 mg/kg/日 相当)で 82 週間飲水投与した試験(Pereisa ら 1996)で
435 は、体重増加の抑制や肝臓 相対重量の増加、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫、肝細胞がんの
436 発生に用量依存性を認め、262 mg/kg/以上の群で肝臓相対重量の増加、変異肝細胞巣、肝
437 細胞がんの発生に有意差を認めた。この結果から、NOAEL は 78 mg/kg/日 であった(環
438 境省 2006)。

439 ・ 雄 SD ラット(1 群 10 匹)に TCA を 0、4.1、36.5、355 mg/kg/日の投与量で 90 日間飲水
440 投与した試験(Mather ら 1990)では、355 mg/kg/日 群で体重増加の抑制、肝臓、腎臓の
441 相対重量増加がみられ、肝臓では肝ペルオキシソーム β 酸化活性の有意な上昇と限局性
442 の細胞肥大、グリコーゲン沈着を認めた。この結果から、NOAEL は 36.5 mg/kg/日 であ
443 った(ACGIH 2014)。

444 ・ 雄 SD ラット(1 群 5 匹)に TCA を 0、825 mg/kg/日の投与量(注 : LD50 値の 1/4 で設定)
445 で 90 日間飲水投与した試験(Bhat ら 1990)では、825 mg/kg/日 投与群で体重増加の抑制、
446 肝損傷の指標となる門脈および大動脈でのコラーゲン沈着、肝臓の僅かな形態学的変化
447 および肺臓の血管周囲の炎症を認めた。この結果から、投与 1 群ではあるが、体重増加
448 減少を根拠に LOAEL を 825 mg/kg/日とした(IRIS 2011)。IARC は、コラーゲン沈着は
449 肝障害の指標となるとした。肺臓での所見は取り上げていなかった(IARC 2014)。

450 ・ 雄 F344/N ラット(1 群 50 匹)に TCA 0、3.6、32.5、364 mg/kg 日 を 104 週間飲水投
451 与した試験(DeAngelo et al. 1996)では、364 mg/kg/ 群で体重増加の抑制、肝臓重量の減
452 少、GPT、シアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重症化
453 がみられたが、肝細胞の増殖はみられず、肝臓を含む部位で腫瘍の増加もなかった。この
454 結果から、NOAEL は 32.5 mg/kg/日 であった(環境省 2006)。

455 ・ 雄 B6C3F1 マウスを用いて腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる 3 つの試験施
456 設で慢性毒性試験が行われた(DeAngelo et al. 2008)。第 1 施設では雄 B6C3F1 マウス(1
457 群 50 匹)に 0、0.05、0.5、5 g/L(8、58-68、572-602 mg/kg/日)の TCA を 60 週間、第 2
458 施設では同マウス(1 群 57~58 匹)に 0、4.5 g/L(572-602 mg/kg/日)の TCA を 104 週間、

459 第3施設では同マウス(1群 72匹)に、0、0.05、0.5 g/L(6、58-68 mg/kg/日)のTCAを
460 104週間飲水投与した。その結果、58-68 mg/kg以上の群で、肝重量(対体重比)、肝細胞
461 壊死、血清LDH活性(30週)および精巣変性(testicular degeneration)の増加が見られた。
462 なお、精巣変性の増加について著者は散発的精巣変性(sporadic testicular degeneration)
463 と記述している。572-602 mg/kgの群で体重減少および肝細胞炎症が見られた。58-68
464 mg/kg以上の群で、肝臓パルミトイル-CoA酸化酵素(PCO)活性の増生および肝臓の増殖
465 性病変を除いた細胞核の増殖マーカー陽性増加率の増加が散発的にみられた(IRIS 2011)。
466 なお増殖マーカー陽性細胞率の増加について著者は散発的増加と記述している(Sporadic
467 increases in the labeling index of nuclei outside of proliferative lesions were observed
468 at carcinogenic doses throughout the studies.)(DeAngelo et al.2008)。全投与群で肝小
469 葉中心帯の細胞質変化がみられたが、他の非増殖性病変との関連性はなかった。用量変化
470 にもなう影響は脾臓または腎臓にはみられなかった(IRIS 2011)。
471 ・ (DeAngelo et al. 2008)は、新生物および非増殖性肝臓病理所見から6 mg/kg/日をNOEL
472 と算出した(ACGIH 2014)。
473 ・ IRISは、(DeAngelo et al. 2008)の60週間の研究における58-68 mg/kg群でみられた肝
474 重量(対体重比)、肝細胞壊死、血清LDH活性(30週)および精巣変性(testicular
475 degeneration)の増加をLOAELの根拠とし、8 mg/kg群をNOAELとした(IRIS 2011)。
476 ・ IRISは、30-45週でみられた肝細胞壊死数の増加を基にBMDモデル計算ソフトを用い
477 たBMD₁₀は18 mg/kg/日と推定している(IRIS 2011)。
478 ・ ACGIHは、(DeAngelo et al. 2008)の60週以降のばく露で見られた新生物(肝腫瘍など)
479 および非増殖性肝臓病理所見(both neoplastic and non-proliferative liver pathology)か
480 らNOELは6~8 mg/kgと推定している(ACGIH 2014)。
481 ・ IARCは、(DeAngelo et al. 2008)の結果は、肝腫瘍を除く他の臓器についての記述不足
482 があり限定的な報告であると指摘しているほかに、60週間の研究での腫瘍発生に関わる
483 記載がなかった点や第3研究施設でのバックグラウンドデータが非常に高かった点など
484 を指摘している(IARC2014)。
485 ・ 雄B6C3F1マウスを用いた肝細胞でのスーパーオキシドアニオン量(SA)の測定、脂質過
486 酸化量(LP)の測定およびDNA鎖切断試験(AUA法)の試験(Hassoun et al. 2010)では、
487 投与前中和TCA 77, 154, 410 mg/kg反復強制経口投与で4週間後、13週間後のSA、LP
488 およびDNA鎖切断量のいずれも用量依存的な増加を示し、特に13週間後はより促進さ
489 れ、LP値が最も大きく変化した(ACGIH 2014)。IRISは、TCAが引き起こした食細胞
490 の活性を示す指標類は肝毒性に対する生体防御反応とみなせると考察した(IRIS 2011)。
491 IARCは、SA、LPおよびDNA損傷の測定値は発がん性発現の前兆を示す指標となると
492 考察している(IARC 2014)。

493
494 オ 生殖毒性

495 吸入ばく露

496 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

497

498 経口投与/経皮投与/その他の経路等

499 ・ Long-Evans ラット(1群 20-21匹/群)にTCA(NaOHによりpH 7に調整)を0、330、800、

500 1,200、1,800 mg/kg 体重を妊娠 6-15 日に経口投与した試験(Smith ら 1989)では、330 mg/kg
501 から母体毒性(脾臓および腎臓の重量増加)と胚毒性(胎児の重量および頭殿長の減少)が認
502 められ、800 mg/kg からは胚の生存率減少も認められた。すべての用量群で内臓とくに心
503 臓血管系の異常の用量依存性の増加があった。内臓奇形の平均頻度は低用量(330 mg/kg)
504 の 9%から高用量(1800 mg/kg/日)の 97%までの範囲であった。NOAEL は確立できなかつ
505 たら。IRIS は、妊娠中の雌ラットへの TCA 投与による発生毒性の所見(胎児心奇形、頭殿
506 長の減少、胎児重量の減少)は母体毒性の結果であるとしている。IRIS は、本試験での母
507 体毒性および発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg/日とした(IRIS 2011)。

508 ・妊娠 1-22 日の SD ラットに TCA(NaOH により pH 7 に調整)を飲水中 2730 mg/L の濃
509 度 (TCA 換算投与量 291 mg/kg/日) で投与した試験(Johnson ら 1998)では、対照群(投
510 与量 0)に比べ心臓異常、着床部位痕数、胚吸収跡胎がみられた。同じ TCA 291 mg/kg/日
511 で、母体毒性となる体重増加減がみられた。IRIS は、妊娠中の雌ラットへの TCA 投与
512 による発生毒性の所見は母体毒性の結果であり、試験方法および結果の報告が不適切と
513 した(IRIS 2011)。

514 ・妊娠 6-15 日の SD ラットに TCA(pH 調整の記載なし)水溶液 (TCA 換算投与量 300
515 mg/kg/日) を投与した試験(Warren et al. 2006)では、原著を確認したところ母体の体重
516 減少はみられなかった(IRIS 2011)。対照群(投与量 0)に比べ胎児重量の減少はみられた。
517 この試験で注目したラット胎児の眼における奇形および小眼球症の発育異常は見られな
518 かった (IRIS 2011)。

519 ・妊娠 6-15 日の Charles Foster ラットに 1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/kg 体重
520 /日以上 TCA(NaOH により pH 7 に調整)を強制経口投与し、胎児の脳への影響を調べ
521 た試験(Singh ら 2006 年)では、母体は 1,200 mg/kg/日以上で有意な体重増加減がみられ
522 た。胎児の体重および脳重量は 1,000 mg/kg/日以上で有意な減少を示した。1,000 mg/kg/
523 日以上で頭脳部長さの増加と水頭症、アポトーシスと神経死の増加による脳重量減少が
524 みられ、1,400 mg/kg/日以上で頭脳部長さの減少、空胞化、出血などを特記した(IRIS
525 2011)。

526 ・MAK は、TCA の生殖毒性分類をグループ C(MAK または BAT 値が監視されているとき
527 は胚または胎児への損傷を恐れる理由はない。(There is no reason to fear damage to the
528 embryo or foetus when MAK and BAT values are observed.))に分類した(MAK 2015)。

529

530 (参考)

531 ・ラットに TCA を含む 5 種類のハロ酢酸混合物の 1,000 mg/kg 近い高投与量での試験
532 (Narotsky ら 2011)では、胚吸収率を含む妊娠損失および胎児の眼奇形がみられた
533 (ACGIH 2014)。

534

535 カ 遺伝毒性

536 In vitro 試験

537 ・ネズミチフス菌 TA100 で代謝活性化無しあるいは有り各 1 件の陽性の報告があつた
538 が、Ames 試験の大部分は陰性であった(IARC 2014)。

539 ・大腸菌を用いたプロフェージ誘導試験、SOS クロモテストは陰性、TA1535 を用いた SOS
540 DNA 修復は S9 添加で陽性であった(IARC 2014)。

- 541 ・ ヒトを含む哺乳動物細胞を用いた DNA 鎖切断試験およびコメットアッセイは陰性で、
 542 マウスリンフォーマ L5178Y/Tk⁺を用いた遺伝子突然変異試験で弱い陽性がみられた
 543 (IARC 2014)。
 544 ・ ヒトリンパ球による染色体異常試験(Mackay et al.1995)では、未中和 TCA を投与した場
 545 合、培地の pH 低下を伴う 2,000 および 3,500 µg/mL で染色体異常が誘導されたが、中
 546 和した場合は 5,000 µg/mL でも影響はなかった。(IARC 2014)。
 547 ・ IARC は、TCA の *in vitro* での遺伝毒性の研究において、TCA によるタンパク質沈殿後
 548 に生じる細胞毒性および培地の酸性化を考慮しなければならないことを注意事項に記載
 549 している(IARC 2014)。
 550

	試験方法	使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA1535, 1536, 1537, 1538 20 µg/プレート(-S9)	-
		ネズミチフス菌TA100, 98 450 µg/プレート(±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA100, 1535 4,000 µg/プレート(±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA1537, 1538, 98 2,000 µg/プレート(±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA100 520 µg/プレート(-S9)	-
		ネズミチフス菌TA100, 98 5,000 µg/プレート(±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA100 600 µg/mL (±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA100 3,000 - 7,500 µg/mL (+S9) 1,750 - 2,250 µg/mL (-S9)	- +
		ネズミチフス菌TA100 3,000 µg/mL (+S9)	+
		ネズミチフス菌TA104 250 µg/プレート (±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA100, RSJ100 16,300 µg/mL (±S9)	-/-
		ネズミチフス菌TA98 13,100 µg/mL (±S9)	-/-
		<i>In vitro</i>	プロフェージ誘導試験
SOSクロモテスト	大腸菌PQ37 10,000 µg/mL (±S9)		-/-
SOS DNA修復試験	ネズミチフス菌TA1535 (+S9)		+

試験方法	使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果
	(-S9)	-
DNA鎖切断試験	B6C3F ₁ マウスおよびF344ラット 肝細胞 1,630 µg/mL (-S9)	-
	ヒトリンパ芽球性細胞CCRF-CEM 1,630 µg/mL (-S9)	-
コメットアッセイ	チャイニーズハムスター卵巣細胞 490 µg/mL (-S9)	-
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞L5178Y/Tk+/- 2,250 µg/mL (+S9)	(+)
	チャイニーズハムスター卵巣細胞 HGPRT 1,630 µM (-S9)	-
染色体異常試験	ヒトリンパ球、投与前中和処理なし、 2,000 µg/mL(±S9)	+/+
	ヒトリンパ球、投与前中和処理あり、 5,000 µg/mL(±S9)	-/-

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない

551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575

In vivo 試験

- Swiss マウスを用いた小核試験(Bhunya ら 1987)では、マウス腹腔内投与により小核形成の増加があり、染色体異常試験でもマウスの腹腔内あるいは経口投与で骨髄細胞に染色体異常が認められた(IARC 2014)。(原著を確認したところ TCA 投与前に中和処理をしなかった。)
- C57BL マウスを用いた小核試験(Mackay et al.1995)では、雄マウス 1080mg/kg、雌マウス 1,300 mg/kg 腹腔内投与で影響はなかった(IARC 2014)。(原著を確認したところ TCA 投与前に中和処理をしていた。)
- IARC は、*In vivo* 試験における結果の差異については pH 調整の影響を示唆した(IARC 2014)。
- B6C3F₁ マウスを用いた DNA 鎖切断試験(Nelson et al.1988)では、投与前未中和 TCA 1,630 mg/kg 単回経口で肝に対して DNA 鎖切断を誘発した(IARC 2014)。
- 雄 B6C3F₁ マウスを用いた DNA 鎖切断試験(Nelson et al. 1989)では、投与前未中和 TCA 500 mg/kg 単回経口で肝に対して投与後 4 時間までは DNA 鎖切断の誘発を示し、続く 8-24 時間で対照群との有意差はなくなることを示し、10 日間反復投与の実験では DNA 鎖切断を誘発しなかった(IARC 2014)。
- 雄 B6C3F₁ マウスを用いた DNA 鎖切断試験(Styles ら 1991)では、投与前中和処理をした TCA 500 mg/kg 経口で 1 日から 3 日間の投与の実験では肝に対して DNA 鎖切断を誘発しなかった(IARC 2014)。
- 雄 B6C3F₁ マウスを用いた DNA 鎖切断試験(試験後にアルカリ解離法により定量する試験、以下 AUA 法と略す)(Chang et al.1992)では、投与前中和 TCA 1,630 mg/kg 飲水投与で投与後 4 時間後に肝に対して対対照比 7%でのわずかな切断があるものの DNA 鎖切断を誘発しなかったとした(IARC 2014)。(原著を確認したところ、10%以上を明らかな

576 誘発とし、投与後 1 時間では 0%であったことも誘発しなかった証拠としてあげていた。))
577 脾臓、胃上皮および十二指腸上皮に対する DNA 切断は誘発しなかった(Chang et
578 al.1992)。)

- 579 • 雄 B6C3F1 マウスを用いた酸化的 DNA 損傷試験および肝臓 PCO 活性との相関を調べ
580 た研究(Parrish ら 1996)では、飲水 TCA(投与前中和処理あり)0, 100, 500, 2,000 mg/L を
581 3-10 週間の投与して(酸化ストレスマーカーである 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシ
582 ン)8-OHdG 測定を行ったところ肝に対して酸化的 DNA 損傷はみられなかった。平行し
583 て測定した肝臓 PCO 活性は顕著な増加を示し、両者の相関はないことが示された(IRIS
584 2011)。
- 585 • IRIS は、TCA での遺伝毒性の陽性反応は投与前中和処理をしない試験の場合に引き起こ
586 されており、体内での pH 調整にともなうストレスが引き起こす非遺伝的作用の結果と
587 している(IRIS 2011)。
- 588 • マウス肝 DNA 複製合成の試験(Sanchez ら 1990)では、TCA(中和処理あり)0.3-2 g/L を
589 5 日間または 14 日間投与処理後の ³H チミジン(³H-TdR)の肝 DNA への取り込みの増加
590 の結果から、ACGIH は、TCA(中和処理あり)の遺伝毒性を示す証拠とした(ACGIH 2014)。
591 ただし、IRIS は、2 日および 5 日間投与処理でのラベル化肝細胞の増加はみられなかつ
592 たことから複製 DNA 合成とはつながらない(IRIS 2011)とした。IARC は、Sanchez ら
593 (1990)の結果を遺伝毒性の項には取り上げておらず、非遺伝的毒性影響としての考察の
594 中で取り上げている(IARC 2014)。
- 595 • 雄 B6C3F1 マウスを用いた肝細胞でのスーパーオキシドアニオン量(SA)の測定、脂質過
596 酸化量(LP)の測定および DNA 鎖切断試験(AUA 法)の研究(Hassoun et al. 2010)では、投
597 与前中和 TCA 77, 154, 410 mg/kg 反復強制経口投与で 4 週間投与後では肝に対する DNA
598 鎖切断量はそれぞれ 75% 125% 300%と用量依存的な増加を示し、13 週間投与後でもそ
599 れぞれ 125% 200% 300%と用量依存的な増加を示した(IARC 2014)。
- 600 • IARC はデータのまとめの中で、TCA は遺伝毒薬物ではない(The available evidence
601 suggests that trichloroacetic acid is not a genotoxic agent.)として、TCA でのマウス肝
602 への DNA 鎖切断、DNA 複製合成、SA および LP の指標類を非遺伝毒性的発がん性の中
603 程度の証拠とした(IARC 2014)。

604

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vivo</i>	小核試験	種：Swissマウス 細胞種：骨髄 投与前中和処理：なし 用量：0125 ^a , 250, 500 mg/kg体重(ip) x 2 (Bhunya ら 1987)	+
		種：C57BL/6JfBL10/Alpk雌マウス 細胞種：骨髄赤血球 投与前中和処理：あり ^c 用量：337-1,300 ^a mg/kg体重(ip) x 2 (Mackay et al.1995)	-

試験方法	使用細胞種・動物種	結果
	種：C57BL/6JfBL10/Alpk雄マウス 細胞種：骨髄赤血球 投与前中和処理：あり ^c 用量：1,080 ^a mg/kg体重(ip) x 2 (Mackay et al.1995)	—
染色体異常試験	種：Swissマウス 細胞種：骨髄 投与前中和処理：なし 用量：0, 125 ^a , 250, 500 mg/kg体重(ip) x 1 100 mg/kg体重(ip) x 5 500 mg/kg体重(経口) x 1 (Bhunyaら1987)	+
DNA鎖切断試験	種：B6C3F ₁ マウス 細胞種：肝 投与前中和処理：なし 用量：1,630 ^{a,e} mg/kg体重(経口) x 1 (Nelson et al.1988)	+
	種：B6C3F ₁ マウス 細胞種：肝 投与前中和処理：なし 用量：500 ^a mg/kg体重(経口) x 1 (Nelson et al.1989)	+
	種：SDラット 細胞種：肝 投与前中和処理：なし 用量：100 mg/kg体重(経口) x 1 (Nelson et al.1988)	+
	種：B6C3F ₁ マウス 細胞種：肝 投与前中和処理：なし 用量：500 mg/kg体重(経口) x 10 (Nelson et al.1989)	—
	種：B6C3F ₁ 雄マウス 細胞種：肝 投与前中和処理：あり ^d 用量：500 mg/kg体重(経口) x 1-3 (Stylesら1991)	—

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vivo	DNA鎖切断試験(AUA法)	種：B6C3F ₁ マウス 細胞種：肝、胃および十二指腸の上皮細胞 投与前中和処理：あり ^d 用量：163, 815, 1,630 mg/kg体重(経口) x 1 (Chang et al.1992)	—
		種：B6C3F ₁ 雄マウス 細胞種：肝 投与前中和処理：あり ^e 用量：7.7, 77 ^a , 154, 410 mg/kg 体重(強制経口) x 4-13週(1日1回) (Hassoun et al.2010)	+

—：陰性 +：陽性

605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631

用量^a：最高非影響用量または最低影響用量；ip：腹腔内投与

用量^b：Nelson et al の研究(1988年)での投与量を 1.0mg/kg(IARC2004)から 1,630 mg/kg(IARC2014)に変更している。

投与前処理^c：投与前中和処理の有無について、IARC(1995, 2004, 2014)では「なし」、IRIS(2003)では「あり」の記載があり、原著を確認したところ、「あり」と確認した。

投与前処理^d：投与前中和処理の有無について、IRIS(2003)では「あり」の記載があった。

投与前処理^e：投与前中和処理の有無について、IARC(2014)では「なし」であったが、原著を確認したところ、使用する試薬に中和塩を使用したとあるので「あり」と扱った。

キ 発がん性

吸入ばく露

- 調査した範囲では情報は得られなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- B6C3F₁ マウス(雄：対照群 35 匹、投与群 11~24、雌：1 群 10 匹)の 52 週間(1,000, 2,000mg/L)の飲水試験(Bull ら 1990)では、雄マウスのみ肝腫瘍(肝細胞腺腫、肝細胞がんの合計)の発生率が有意に上昇した(IARC 2014)。
- B6C3F₁ マウス(雄 1 群 22 匹)の 61 週間(5,000 mg/L)の飲水試験(Herren-Freund ら 1987)では、肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生率が有意に上昇した(IARC 2014)。
- 雄 F344/N ラット(1 群 50 匹)の 100~104 週間にわたる飲水試験(50, 500, 5,000mg/L)(DeAngelo ら 1997)では、肝臓毒性はみられたが、肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生率に有意な上昇はみられなかった(IARC 2014)。

- 632 • 雌雄 B6C3F1 マウスを用いた TCA 含有飲水試験(雄 : 0, 1,000 mg/kg 体重 ; 雌 : 0, 960
633 mg/kg 体重)において MNU(N-メチル-N-ニトロソウレア)により誘発された腫瘍の 31 週
634 間での TCA ばく露による促進効果を調べた試験(Pereira ら 2001)では、雄マウスの肝臓
635 および腎臓での腫瘍発現強度の促進が有意にみとめられ、雌での促進は有意ではなかつ
636 た(IRIS 2011)。
- 637 • 雄 B6C3F1 マウスを用いて腫瘍発生率のバックグラウンドデータが異なる 3 つの試験施
638 設で慢性毒性試験(DeAngelo et al. 2008)が行われた。第 1 試験施設では雄 B6C3F1 マウ
639 ス(1 群 50 匹)に 0, 0.05, 0.5, 5 g/L(0, 8, 68, 602 mg/kg/日)の TCA を 60 週間、第 2
640 試験施設では同マウス(1 群 57~58 匹)に 0, 4.5 g/L(0, 572 mg/kg/日)の TCA を 104 週
641 間、第 3 試験施設では同マウス(1 群 72 匹)に、0, 0.05, 0.5 g/L(0, 6, 58 mg/kg/日)の
642 TCA を 104 週間飲水投与した。対照群には塩酸中和塩あるいは酢酸中和塩を飲水投与し
643 た。第 1 試験の結果は、68 mg/kg 以上の群で肝重量(絶対重量比および対体重比)の増大
644 ならびに肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生率の有意な増加(表参照)がみられ、602
645 mg/kg の群で体重減少(対対照比 15%)ならびに肝細胞腺腫および/または肝細胞がんの
646 発生率(表参照)に有意な増加がみられた。第 2 試験の結果では、572 mg/kg 群で肝細胞腺
647 腫および/または肝細胞がんの発生率(表参照)に有意な増加がみられた。第 3 試験の結果
648 では、58 mg/kg 群で肝細胞腺腫および/または肝細胞がんの発生率(表参照)に有意な増
649 加がみられた(DeAngelo 2008)。
- 650 • IRIS は、(DeAngelo et al. 2008)の研究の結果に基づき、肝細胞腺腫または肝細胞がん(合
651 計)発生のスロープファクターは $6.7 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、飲水でのユニットリスクを 2
652 $\times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ と算出している(IRIS 2011)。
- 653 • ACGIH は、(DeAngelo et al. 2008)の研究における TCA 含有飲水投与濃度 0.5 および
654 4.5/5.0 g/L 群において広範囲で多数の肝細胞腫瘍の増加を TCA の発がん性の証拠とし
655 ている(ACGIH 2014)。
- 656 • IARC は、(DeAngelo et al. 2008)の研究の結果は、肝腫瘍を除く他の臓器についての記
657 述不足があり限定的な報告であると指摘しているほかに、60 週間の研究での腫瘍反応に
658 関わる完全表記を斟酌しなかった点(no allowance of full expression of tumour response
659 within 60 weeks)や第 3 研究施設でのバックグラウンドデータが非常に高かった点など
660 を指摘している(IARC 2014)。

661

662 表 1 TCA 含有飲水ばく露による雄 B6C3F1 マウスの肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生
663 率 (IARC 2014 一部改変)

試験施設	投与期間(週)	試験動物数	投与濃度(g/L)	肝細胞腺腫または肝細胞がん発生率(合計)(検査動物数)	肝細胞腺腫発生率(検査動物数)	肝細胞がん発生率(検査動物数)
1	60	50	NaCl 2	13 % (30)	7 % (30)	7 % (30)
		50	TCA ^a 0.05	15 % (27)	15 % (27)	4 % (27)
		50	TCA ^a 0.5	38 % (29)**	21 % (29)	21 % (29)
		50	TCA ^a 5	55 % (29)***	38 % (29)*	38 % (29)*
2	104	57	NaCl 2	12 % (25)	0 % (25)	12 % (25)
		58	TCA ^a 4.5	89 % (36)*	59 % (36)*	78 % (36)*
3	104	72	NaAc 1.5	64 % (42)	21 % (42)	55 % (42)
		72	TCA ^b 0.05	57 % (35)	23 % (35)	40 % (35)
		72	TCA ^b 0.5	87 % (37)*	51 % (37)*	78 % (37)*

TCA : 投与前中和処理あり(NaOHにより pH6.1-7に調整)

a 対照 : 塩酸中和液

b 対照 : 酢酸中和液

*P ≤0.03

- 雄 B6C3F1 マウスを用いた肝細胞でのスーパーオキシドアニオン量(SA)の測定では、投与前中和 TCA 300 mg/kg 強制経口投与で SA の産生増加を示した。77 - 410 mg/kg 反復強制経口投与では 4-13 週間投与後に肝に対して SA、脂質過酸化(LP)および DNA 損傷の用量依存的な産生増加を示した(IARC 2014)。Hassoun らは SA、LP および DNA 損傷の測定値は肝毒性/発がん性発現の前兆を示す指標となると考察している(Hassoun et al.2010)。IARC は、TCA の非遺伝毒性的発がん性について中程度の証拠の一つとした(IARC 2014)。

ク 神経毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲では情報は得られなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ラットおよびマウスに、各々3,320 mg/kg 体重および 4,970 mg/kg 体重の TCA を経口投与した試験(Woodard ら 1941)では、直ちに昏睡または半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった(ACGIH 2014)。

(2) ヒトへの影響(疫学調査および事例)

ア 急性毒性

689 ・ ヒト(ボランティア)への TCA ばく露での全身影響について唯一入手できる報告(Seller ら
690 1971)としては、TCA 28-60 mg/kg を静脈注射したことにより眠気が数時間続いたことで
691 あった。その期間の TCA 血中濃度は 10-22 mg/L と推定された(ACGIH 2014)。

692

693 イ 刺激性および腐食性

- 694 ・ TCA はヒトへの皮膚、眼および粘膜への腐食性がある(ACGIH 2014)。
- 695 ・ ヒト(ボランティア 100 人)への 7.5%, 10%, 20%, 30%TCA 溶液 0.05 mL での皮膚刺激を
696 調べた報告(Bason ら 1992)では、24 時間後の大腿部での皮膚刺激性は、20%で僅かな紅
697 斑、30%で表浅上皮欠損がみられた(ACGIH 2014)。
- 698 ・ ヒトの粘膜や呼吸器への中和した TCA では腐食性は緩和されるが刺激性はあった(SIDS
699 1996)。
- 700 ・ 除草剤に使用される TCA 中和塩はエアロゾールでのばく露によりヒトの粘膜刺激や呼吸
701 困難を引き起こし、皮膚と眼に対する弱い～中程度の刺激性を示した(SIDS 1996)。

702

703 ウ 感作性

- 704 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

705

706 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- 707 ・ ヒトばく露について調査した範囲では情報は得られなかった。

708

709 オ 生殖毒性

- 710 ・ 調査した範囲で情報は得られなかった。

711

712 (参考)

713 バイオマーカーとして使用される TCA での知見：

- 714 ・ ヒト(中国、女性、398 人)での消毒副生物による尿中の TCA 濃度レベルの報告(Zhou ら
715 2012)では、平均出生体重の減少と尿中の TCA 濃度レベルの高さとの関連性があった
716 (ACGIH 2014)。
- 717 ・ ヒト(中国、低受胎性夫婦の男性、418 人)での同様の報告(Xie ら 2011)では、精子運動率
718 の低下と尿中の TCA 濃度レベルの高さとの関連性があった(ACGIH 2014)。

719

720 カ 遺伝毒性

- 721 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

722

723 キ 発がん性

- 724 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

725

726 発がんの定量的リスク評価

- 727 ・ 吸入によるユニットリスクについて、調査した範囲で情報は得られていない(US
728 EPA/IRIS)(WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)
- 729 ・ IRIS は、雄 B6C3F₁ マウスを用いた 104 週間の TCA 飲水投与による発がん性試験

730 (DeAngelo et al. 2008)における肝細胞腺腫または肝細胞がん(合計)発生のスロープファ
731 クターは $6.7 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、飲水でのユニットリスクを $2 \times 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ と算出
732 している(IRIS 2011)。

733

734

735 発がん性分類

736 IARC : 2B (2014 設定年) (IARC 2014)

737 根拠 : IARC は、TCA の発がん性の総合評価分類をグループ 3 「ヒトに対する発がん性
738 は判断できない」(IARC 1995, 2004)からグループ 2 B 「ヒトに対する発がん性が
739 疑われる」(IARC 2014)に変更している。ヒトに対する発がん性の証拠は不十分
740 という評価は据え置いているが、動物に対する発がん性の証拠は「不十分」から
741 「十分」に変更している。理由として、動物での発がん性のデータの収集(雄マウ
742 スに対する肝細胞腺腫または肝細胞がんについての報告(IARC 1995)、雌雄マウ
743 スに対する肝細胞腺腫または肝細胞がんおよび雄マウスに対する腎臓腫瘍につい
744 ての報告(IARC 2004)そしてラットに対する発がん能力欠乏の報告(IARC 2014))
745 および酸化ストレスなどの発がんの作用機構の解明の進展(マウスに対する肝細
746 胞腫瘍発生の促進作用への TCA の寄与を示す報告(IARC 2014))があったと記述
747 している(IARC 1995, 2004, 2014)。

748

749 産衛学会 : 情報なし

750 EU CLP : 情報なし

751 NTP 12th : 情報なし

752 ACGIH : A3 (1996 設定年) (ACGIH 2015)

753 根拠 : ACGIH は、発がん性はマウスでは発現するもののラットでは発現していないこ
754 とから、グループ A3(動物への発がん性は確定するもヒトへの関連は知られてい
755 ない)に据え置いている(ACGIH 2014)。

756

757 ク 神経毒性

758 ・ ヒト(ボランティア)への TCA ばく露での全身影響について唯一入手できる報告(Seller ら
759 1971)としては、TCA 28-60 mg/kg を静脈注射したことにより眠気が数時間続いたことで
760 あった。その期間の TCA 血中濃度は 10-22 mg/L と推定された(ACGIH 2014)。

761

762 (参考)

- 763 ・ ラットおよびマウスに、各々 3,320 mg/kg 体重および 4,970 mg/kg 体重の TCA を経口投
764 与した試験(Woodard ら 1941)では、直ちに昏睡または半昏睡状態に陥り、36 時間以内
765 には、完全に回復するか、昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった(ACGIH 2014)。
766 ・ 吸入、経皮あるいは経口ルートによる実験動物へのモノクロロ酢酸(MCA)ばく露により
767 急性神経毒性が報告されている(MCA : RAR 2005)。
768 ・ ラットへの離乳後すぐのジクロロ酢酸(DCA)ばく露により末梢神経毒性が見られた
769 (DCA : IARC 2014)。
770 ・ トリクロロエチレンは、ヒト神経毒性があり、その代謝物として尿中に TCA が検出され

771 る(TCE：詳細リスク評価書 2008)。
772 ・ 抱水クロラールは、催眠薬(化学辞典 2009)での用途があり、その代謝物として尿中に TCA
773 が検出される(ACGIH 2014)。

774

775 (3) 許容濃度の設定

776 ACGIH TLV-TWA： 0.5 ppm(3.3 mg/m³)(2014：設定年) (ACGIH 2015)

777 根拠：マウスを用いた飲水長期経口投与試験の結果から推定される NOEL を 6 mg/kg と
778 して、その相当量を吸入投与による吸収と仮定した場合、その NOEC は 42
779 mg/m³(70 kg 体重の労働者が 8 時間交代勤務において 10 m³を吸引)となる。TCA
780 は非常に低い蒸気圧(25℃において約 8 Pa)であるが、ごく限られたガス濃度の存在
781 は可能である。42 mg/m³に相当する気相濃度は 6 ppm である。TCA の望まない
782 影響を防御する TLV-TWA は 0.5 ppm とすべきである。

783 この数値は MCA および DCA の TLV 指標 0.5 ppm と一致する。これらの化学
784 物質は非常に近似する化学的性質をもち且つ生化学的な性質も類似である。

785

786 日本産業衛生学会：情報なし

787 DFG MAK：MAK 値 0.2ppm (1.4 mg/ m³) (2015：設定年)

788 根拠：情報なし

789

790 NIOSH REL： 1 ppm (7 mg/ m³)

- (ACGIH 2014) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation.(CD-ROM 2014)
- (Chang et al. 1992) I.W.Chang et al. Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo hepatocytes in primary culture and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes.;Environ Mol Mutagen 20: 277-288 (1992)
- (DCA IARC2004) : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol.84(2004)
- (DCA IARC2014) : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol.106(2014)
- (DeAngelo et al. 2008) A.B. DeAngelo et al. The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male B6C3F1 mouse.; J. Toxicol Environ Health A.71(16)1056-68 (2008)
- (EU CLP 2015) Summary of Classification and Labelling Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) : Trichloroacetic acid
- (GHS 政府分類 2009) NITE 平成 21 年度厚生労働省・環境省による GHS 分類結果、
http://www.safe.nite.go.jp/ghs/h21_mhlw_list.html :
TCA : CAS No. 76-03-9
- (GHS 政府分類 2006) NITE 平成 18 年度厚生労働省・環境省による GHS 分類結果、
http://www.safe.nite.go.jp/ghs/h18_mhlw_list.html :
DCA : CAS No. 79-43-6 ; MCA : CAS No. 79-11-8
- (Hassoun et al. 2010) Hassoun EA Cearfoss J Spildener J (2010) Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced oxidative stress in the hepatic tissues of mice after long-term exposure. J Appl Toxicol 30: 450–456. PMID:20222146
- (IARC 2014) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 106 (2014)
- (IARC 2004) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 84 (2004)
- (IARC 1995) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 63 (1995)
- (ICSC 1998) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : International Chemical Safety Cards ICSC:0586 Trichloroacetic acid: 国際化学物質安全性カード ICSC 番号:0586 トリクロロ酢酸 (1998)
- (IRIS 2011) US. Environmental Protection Agency (US.EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological review of Trichloroacetic acid (2011)
- (MAK 2015) MAK- und BAT-Werte-Liste 2015
- (MCA : RAR 2005) EU Risk Assessment – Summary Risk Assessment Report - Monochloroacetic acid (MCAA) (2005)

- (Mackay et al. 1995) Mackay J.M. Fox V. Griffiths K. Fox D.A. Howard C.A. Coutts C. Wyatt I. & Styles J.A.(1995) Trichloroacetic acid: Investigation into the mechanism of chromosomal damage in their vitro human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test.;Carcinogenesis 16 1127–1133 (1995)
- (Nelson et al. 1989) M.A.Nelson et al..Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation.; Toxicology 58: 239-248 (1989)
- (NIOSH 2011) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- (NITE 2008) NEDO 産業技術総合研究所共編、詳細リスク評価書シリーズ 22(2008)
- (OSHA 2011) 1988 OSHA PEL Project Documentation Trichloroacetic acid (last updated September 28 2011)
- (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) #: AJ7875000 (2009)
- (SIDS 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report Trichloroacetic acid (2001)
- (Warren et al. 2006) D.A.Warren et al. Trichloroethylene Trichloroacetic Acid and Dichloroacetic Acid: Do They Affect Eye Development in the Sprague-Dawley Rat?; International Journal of Toxicology 25279-284 (2006)
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615 の化学商品(2015)
- (環境省 2006) 環境省 : トリクロロ酢酸 暫定的有害性評価シート(2006)

別添4：標準測定分析法

791 物質名：トリクロロ酢酸

化学式: C ₂ HCl ₃ O ₂	分子量: 163.39	CASNo: 76-03-9
許容濃度等: ACGIH TLVs-TWA: 0.5 pm(2013) NIOSH RELs-TWA: 1 ppm 日本産業衛生学会: 未設定	物性等 沸 点: 198°C 融 点: 58°C 蒸気圧: 0.06 mmHg(8Pa) at 25°C 形 状: 無色結晶	
別名	2,2,2-トリクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリクロロエタン酸	
サンプリング	分析	
サンプラー: シリカゲルチューブ・スタンダード型20-40メッシュ、前520 mg+後260 mg (柴田科学(株)製) サンプリング流量: 0.2 L/min サンプリング時間: 4時間 (48 L) 保存性: 添加量0.346 µg、34.57 µg、691.4 µgにおいて室温 (25°C) で少なくとも7日間までは変化がない事を確認。	分析方法: 高速液体クロマトグラフ法 抽出溶液: 純水2 mL 脱着操作: 静置10分間 (静置後はボルテックスミキサーで数秒間攪拌し、上澄み液を1.5mLマイクロチューブに入れ、遠心分離を6000rpm以上、15分間おこなう) 標準原液: トリクロロ酢酸を345.69 mg秤量し、純水で溶解の後、全量10mLに定容し3.4569%の標準原液を調製した。 標準溶液: 標準原液を純水で段階的に希釈し調製した。	
精度	分析条件: 機器: Chromaster (株)日立ハイテクサイエンス製) カラム: LaChrom II C18 (4.6 mmI.D., ×150 mmL, 5 µm)、(株)日立ハイテクサイエンス製) カラム温度: 40°C 移動相: 100 mmol/L過塩素酸水溶液 (過塩素酸 (70%) を14.35 g秤量し、純水を加えて全量1000 mLに定容) 流速: 1.0 mL/min 検出器: UV210 nm 試料注入量: 50 µL 検量線: 0.173~345.7 µg/mLの範囲で直線性が得られている。 定量法: 絶対検量線法	
脱着率; 添加量	0.346 µgの場合	97.0%
	34.57 µg	96.9%
	691.4 µg	99.4%
回収率; 添加量	0.346 µgの場合	98.6%
(4時間)	34.57 µg	98.2%
	691.4 µg	98.1%
定量下限 (10σ)	0.0175 µg/mL 0.000109 ppm	
検出限界 (3σ)	0.0053 µg/mL 0.000033 ppm	
適用: 個人ばく露測定、作業環境測定		
妨害: なし		
<p>1) 厚生労働省, GHSモデルラベル・SDS情報 製品安全データシート「トリクロロ酢酸」2010年3月31日改定 入手先<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/76-03-9.html>, 参照2015/10/9.</p> <p>2) 日本産業衛生学会, 2009, ACGIH, 2009.</p> <p>3) OSHA (07/14/2004) Chemical sampling information, Trichloroacetic Acid. Washington, DC, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, at website. < https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/partial/pv2017/2017.html>, 参照2015/10/9.</p> <p>4) 柴田科学 (株), 製品詳細 シリカゲルチューブ・スタンダード型 入手先< https://www.sibata.co.jp/products/products315/>, 参照2015/12/3.</p>		

