

リスク評価書（案） （有害性評価部分）

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	7
別添2 有害性評価書	12

1 1 物理化学的性質

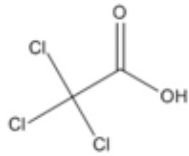
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：トリクロロ酢酸

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

5 化学式： $C_2HCl_3O_2 / CCl_3COOH$

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る」
26 (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
27 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
28 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
29 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腫ま
30 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
31 ラット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
32 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

33 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
54 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
55 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
56 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
57 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)。

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
61 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/
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(572-602
63 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、
64 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
65 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、
66 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
68 不確実性係数 UF = 100

69 根拠：種差(10)、がんの重大性(10)

70 評価レベル = 0.054ppm (0.36 mg/m³)

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

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め
105 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B
116 6C3F1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
117 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TC
118 A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/
119 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
120 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
121 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
122 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
123 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
124 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
125 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
126 。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
127 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NOAE
128 L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：

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pH7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
142 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)
143 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
144 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
145 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
146 および発生毒性の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
160 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
161 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
162 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
163 た。

164 *In vivo* 試験

165 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
166 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
167 れた。

168 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、
169 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、
170 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
171 る DNA 切断も誘発しなかった。

172 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
173 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
174 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。

175 ・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・
176 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
177 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。

178 ・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
179 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
180 としている。

181 ・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
182 類を非遺伝的発がん性の中程度の証拠と評価している。

183

184 ○神経毒性：あり

185 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
186 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
187 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
188 酔作用ありの証拠とした。

189

190 (3) 許容濃度等

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

192 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
193 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
194 (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
195 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
196 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

197 するTLV-TWAは0.5ppmとすべきである。この数値はモノクロ酢酸およびジクロ
198 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
199 性質をもち且つ生化学的な性質も類似である。

200

201 日本産業衛生学会：設定なし

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

203 NIOSH REL：1ppm

204 OSHA：設定なし

205 UK：設定なし

206

207 (4) 評価値

208 ○一次評価値：なし

209 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
210 レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

211 ※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、
212 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。

213

214

215 ○二次評価値：0.5ppm (3.34 mg/m³)

216 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。

217 ※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、
218 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
219 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
220 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
221 ている。

222

有害性総合評価表

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
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>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>
オ 生殖毒性	<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> <p>評価レベル = 2.97ppm (19.8 mg/m³)</p>

有害性の種類	評価結果
	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	<p>遺伝毒性：あり。ただし、中和塩を除く。</p> <p>根拠：</p> <p><i>In vitro</i> 試験</p> <p>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。</p> <p><i>In vivo</i> 試験</p> <p>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髄細胞に染色体異常が認められた。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACGIH は、中和処理した TCA を数回/日以上以上の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 の指標類を非遺伝的発がん性の中程度の証拠と評価している。
キ 発がん性	<p>発がん性：あり。</p> <p>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)そしてラット対する発がん能力欠乏の報告(IARC 2014))</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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> <p>・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> <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>

223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256

有害性評価書

物質名：トリクロロ酢酸

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1998)

名称：トリクロロ酢酸
別名：Trichloroacetic acid、Trichloroethanoic acid、Aceto-caustic、TCA
化学式： $C_2HCl_3O_2$ / CCl_3COOH
分子量：163.4
CAS 番号：76-03-9
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

2. 物理化学的情報

(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	オクタード/水分配係数 $\log Pow$: 1.7
沸点：198 °C	換算係数：
蒸気圧：133 Pa (51°C)	1ppm = 6.68 mg/m ³ (25°C)
蒸気密度 (空気=1)：5.6	1 mg/m ³ = 0.150ppm (25°C)
融点：58 °C	

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1998)

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。
イ 爆発危険性：－
ウ 物理的危険性：－
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ェームを生じる。水溶液は強酸であり、塩基と激しく反応し、多くの金属に腐食性を示す。

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

生産量：情報なし
輸入量：情報なし
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、生体内たん白・脂質の分画剤
製造業者：一和化成

4. 健康影響

【体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)】

257 〈吸収〉

258 吸入経路

259 ・ 情報なし(IARC 2014)。

260 経口経路

261 ・ 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
262 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
263 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
264 スは投与量の 4-8%であった(IARC 2014)。

265 ・ 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
266 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
267 TCA は投与後速やかに体内に吸収された(IRIS 2011)。

268 ・ 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
269 (extensively absorbed by the gastrointestinal tract)(IRIS 2011)。

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

271 経皮経路

272 ・ 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
273 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
274 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
275 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
276 を経由して体内に吸収されるとした(IRIS 2011)。

277 ・ 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
278 評価にはデータ(例えば、皮膚浸透係数)不足とした(IRIS 2011)。

279

280 〈分布〉

281 ・ 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
282 1974)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)。

283 ・ 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
284 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
285 て 355-555 mL/kg であった(IARC 2014)。

286 ・ 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
287 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
288 ット：53.5%、犬：64.8%であった(IRIS 2011)。

289 ・ 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
290 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
291 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
292 2011)。

293 ・ 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
294 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
295 ト：1.49、マウス：0.17 と異なっていた(IARC 2014)。

296 ・ 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
297 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)。

298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317

〈代謝〉

- 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 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 were measured.)(IARC 2014)。
 - 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(IARC 2014)。
 - 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)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(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)。
 - 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 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(IARC 2014)。
 - TCA は、ヒトおよび動物での代謝は遅い(poorly metabolized)(IARC 2014)。
- TCA の代謝経路(推定)を図 1 に示す(IARC 2014)。

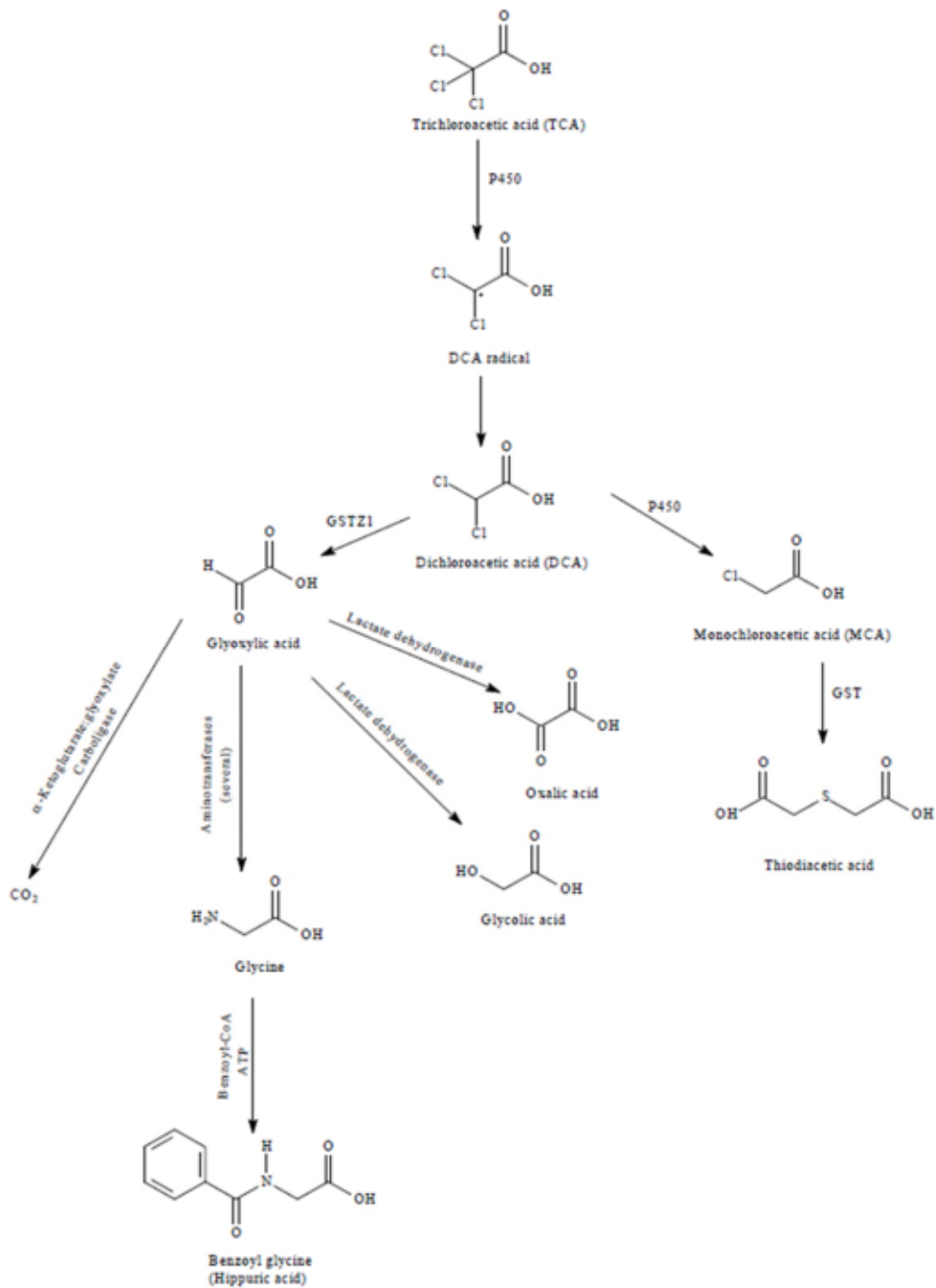


図1 TCAの代謝経路(推定)(IARC 2014)

(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、 CO_2 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〉

- 330 • 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
331 時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
332 出された(IARC 2014)。
- 333 • 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
334 は 50.6 時間であった (IARC 2014)。
- 335 • 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
336 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
337 5-10 分でピークを迎え 3 時間で検出されなかった(IARC 2014)。
- 338 • 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)
339 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、
340 約 5%が糞として排泄された(IARC 2014)。
- 341 • TCA のヒト体内からの排出経路は主に尿である(IARC 2014)。
- 342 • 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)。

343
344 (1) 実験動物に対する毒性

345 ア 急性毒性

346 致死性

347 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
349 吸入、LC ₅₀	350 情報なし	>3,460mg/m ³ (TCA- Na)(4 時間)	> 3,2540 mg/m ³ (TCA-Na) (4 時間)
351 経口、LD ₅₀	352 4,970 mg/kg 体重	3,320 mg/kg 体重	情報なし
353 経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	2,400 mg/kg

354
355 健康影響

- 356 • 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
357 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
358 れた(ACGIH 2014)。
- 359 • 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
360 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
361 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
362 2014)。
- 363 • 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
364 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
365 った(ACGIH 2014)。

366 イ 刺激性および腐食性

- 368 • TCA は強酸性物質(pKa 0.26)であり、腐食性がある(ACGIH 2014)。
- 369 • 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
370 が観察された(SIDS 1996)。

371 ・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(ACGIH 2014)。
372

373

374 ウ 感作性

375 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

376

377 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)

378 吸入ばく露

379 ・調査した範囲では情報は得られなかった。

380

381 経口投与

382 ・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/
383 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
384 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、
385 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
386 25 mg/kg/日であった(環境省 2006)。

387 ・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 mg/L(0、
388 78、262、784 mg/kg/日 相当)で 82 週間飲水投与した試験(Pereisa ら 1996)では、体
389 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、肝細胞がんの発生
390 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、肝細
391 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
392 境省 2006)。

393 ・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
394 水投与した試験(Mather ら 1990)では、355 mg/kg/日 群で体重増加の抑制、肝臓、腎
395 臓の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
396 局性の細胞肥大、グリコーゲン沈着を認めた。この結果から、NOAEL は 36.5 mg/kg/
397 日であった(ACGIH 2014)。

398 ・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)
399 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、
400 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
401 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
402 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
403 は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)。

404 ・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
405 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
406 減少、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
407 症化がみられたが、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。
408 この結果から、NOAEL は 32.5 mg/kg/日 であった(環境省 2006)。

409 ・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
410 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
411 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

412 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、
413 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
414 104 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
415 胞壊死、血清 LDH 活性(30 週)および精巣変性(testicular degeneration)の増加が見られ
416 た。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
417 degeneration)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
418 れた。58-68 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
419 び肝臓の増殖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
420 れた(IRIS 2011)。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
421 している(Sporadic increases in the labeling index of nuclei outside of proliferative
422 lesions were observed at carcinogenic doses throughout the studies.)(DeAngelo et
423 al.2008)。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
424 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
425 (IRIS 2011)。

- 426 • (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
427 と算出した(ACGIH 2014)。
- 428 • 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
429 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
430 degeneration)の増加を LOAEL の根拠とし、8 mg/kg 群を NOAEL とした(IRIS 2011)。
- 431 • 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
432 た BMD₁₀は 18 mg/kg/日と推定している(IRIS 2011)。
- 433 • 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)
434 および非増殖性肝臓病理所見(both neoplastic and non-proliferative liver pathology)か
435 ら NOEL は 6~8 mg/kg と推定している(ACGIH 2014)。
- 436 • 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
437 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
438 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
439 を指摘している(IARC2014)。
- 440 • 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
441 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、
442 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、
443 LP 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
444 進され、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
445 細胞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
446 2011)。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
447 となると考察している(IARC 2014)。

448
449 オ 生殖毒性

450 吸入ばく露

- 451 • 調査した範囲では情報は得られなかった。

452

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 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。NOEL 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 LOEL を 330 mg/kg/日とした(IRIS 2011)。
- 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 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した(IRIS 2011)。
- 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 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。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かった (IRIS 2011)。
- 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/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/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 2011)。
- 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 embryo or foetus when MAK and BAT values are observed.))に分類した(MAK 2015)。

(参考)

- 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 (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 (ACGIH 2014)。

カ 遺伝毒性

In vitro 試験

- 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った

494 が、Ames 試験の大部分は陰性であった(IARC 2014)。
 495 ・ 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
 496 SOS DNA 修復は S9 添加で陽性であった(IARC 2014)。
 497 ・ 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、
 498 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
 499 (IARC 2014)。
 500 ・ 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
 501 場合、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、
 502 中和した場合は 5,000 µg/mL でも影響はなかった。(IARC 2014)。
 503 ・ 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
 504 後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
 505 記載している(IARC 2014)。
 506

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	大腸菌WP2s(λ) 10,000 µg/mL (±S9)	-/-

試験方法	使用細胞種・動物種・用量 ^a	結果
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)	+
	(-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

507

508

509

In vivo 試験

510

- 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。)

511

512

513

514

- 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。)

515

516

517

- 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)。

518

519

- 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)。

520

521

- 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)。

522

523

524

525

- 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)。

526

527

528

- 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

529

530 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
531 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
532 かな誘発とし、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
533 いた。)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
534 al.1992)。)

- 535 • 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
536 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
537 を 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
538 シン)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
539 して測定した肝臓 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
540 (IRIS 2011)。
- 541 • 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
542 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
543 としている(IRIS 2011)。
- 544 • 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
545 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
546 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
547 2014)。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
548 れなかったことから複製 DNA 合成とはつながらない(IRIS 2011)とした。IARC は、
549 Sanchez ら(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
550 ての考察の中で取り上げている(IARC 2014)。
- 551 • 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
552 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、
553 投与前中和 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
554 DNA 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
555 でもそれぞれ 125% 200% 300%と用量依存的な増加を示した(IARC 2014)。
- 556 • 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
557 suggests that trichloroacetic acid is not a genotoxic agent.)として、TCA でのマウス肝
558 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
559 の中程度の証拠とした(IARC 2014)。

560

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)	+

試験方法	使用細胞種・動物種	結果
	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)	-
	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)	-

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 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)	—
		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

561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584

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)。

- 585 • 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,
586 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
587 がんの発生率に有意な上昇はみられなかった(IARC 2014)。
- 588 • 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
589 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
590 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
591 臓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
592 かった(IRIS 2011)。
- 593 • 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
594 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
595 ウス(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、
596 第 2 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
597 週間、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)
598 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
599 与した。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)
600 の増大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、
601 602 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
602 んの発生率(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
603 細胞腺腫および／または肝細胞がんの発生率(表参照)に有意な増加がみられた。第 3 試
604 験の結果では、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)
605 に有意な増加がみられた(DeAngelo 2008)。
- 606 • 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
607 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
608 $2 \times 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ と算出している(IRIS 2011)。
- 609 • 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
610 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
611 ている(ACGIH 2014)。
- 612 • 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
613 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
614 関わる完全表記を斟酌しなかった点(no allowance of full expression of tumour
615 response 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つ
616 た点などを指摘している(IARC 2014)。

617
618 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
619 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)

645 ア 急性毒性
646 ・ 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
647 ら 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
648 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(ACGIH 2014)。

649
650 イ 刺激性および腐食性
651 ・ TCA はヒトへの皮膚、眼および粘膜への腐食性がある(ACGIH 2014)。
652 ・ 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
653 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
654 紅斑、30%で表浅上皮欠損がみられた(ACGIH 2014)。
655 ・ 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
656 (SIDS 1996)。
657 ・ 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
658 吸困難を引き起こし、皮膚と眼に対する弱い～中程度の刺激性を示した(SIDS 1996)。

659
660 ウ 感作性
661 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

662
663 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)
664 ・ 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。

665
666 オ 生殖毒性
667 ・ 調査した範囲で情報は得られなかった。

668
669 (参考)
670 バイオマーカーとして使用される TCA での知見：
671 ・ 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
672 2012)では、平均出生体重の減少と尿中の TCA 濃度レベルの高さに関連性があった
673 (ACGIH 2014)。
674 ・ 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
675 率の低下と尿中の TCA 濃度レベルの高さに関連性があった(ACGIH 2014)。

676
677 カ 遺伝毒性
678 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

679
680 キ 発がん性
681 ・ 調査した範囲では情報は得られなかった。

682
683 発がんの定量的リスク評価
684 ・ 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
685 EPA/IRIS)(WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2009a) (CalEPA 2009b)

686 • 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
687 (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
688 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 $2 \times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ と算出
689 している(IRIS 2011)。

690
691

692 発がん性分類

693 IARC : 2B (2014 設定年) (IARC 2014)

694 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
695 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
696 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
697 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」
698 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
699 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
700 マウ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
701 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
702 (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
703 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))が
704 あったと記述している(IARC 1995, 2004, 2014)。

705
706

産衛学会 : 情報なし

707 EU CLP : 情報なし

708 NTP 12th : 情報なし

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

710 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
711 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
712 ない)に据え置いている(ACGIH 2014)。

713
714

ク 神経毒性

715 • 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
716 ら 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
717 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(ACGIH 2014)。

718
719

(参考)

720 • 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
721 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
722 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
723 2014)。

724 • 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
725 急性神経毒性が報告されている(MCA : RAR 2005)。

726 • 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

- 727 (DCA : IARC 2014)。
728 ・ 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
729 れる(TCE : 詳細リスク評価書 2008)。
730 ・ 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
731 TCA が検出される(ACGIH 2014)。

732

733 (3) 許容濃度の設定

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

735 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
736 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
737 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
738 は非常に低い蒸気圧(25°Cにおいて約 8 Pa)であるが、ごく限られたガス濃度の存
739 在は可能である。42 mg/m³に相当する気相濃度は 6 ppm である。TCA の望まな
740 い影響を防御する TLV-TWA は 0.5 ppm とすべきである。

741 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
742 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。

743

744 日本産業衛生学会 : 情報なし

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

746 根拠 : 情報なし

747

748 NIOSH REL : 1 ppm (7 mg/ m³)

引用文献

- (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 Toxology 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)