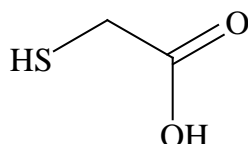


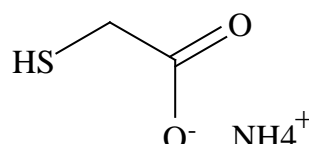
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## チオグリコール酸とそのアンモニウム塩

物質名 : Thioglycolic acid (68-11-1) and its ammonium salt (5421-46-5)



Thioglycolic acid



Thioglycolic acid ammonium salt

## SIARの結論の要旨

## 類似物質/ カテゴリーの理論的根拠

カテゴリーは、2つの担当した物質、チオグリコール酸とチオグリコール酸アンモニウムを包含する。同様な構造の類似化合物のひとつであるチオグリコール酸ナトリウム (CAS. 367-51-1) は、担当した物質についてデータが利用できない際に、データギャップを満たすために用いられる。これらの化学物質は、同じ分子構造 ( $\text{HS-CH}_2\text{-COO}^-$ ,  $\text{R}^+$ ,  $\text{R}=\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  or  $\text{Na}^+$ )、機能及び (生態) 毒性学的特性を基にひとつのカテゴリーに分類される。水溶性媒体中では、チオグリコール酸のカルボキシル基及びメルカプト基の両方は酸であり、チオグリコール酸とその塩は完全に乖離し、チオグリコール酸アニオン ( $\text{HS-CH}_2\text{-COO}^-$ ) と各カチオン ( $\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  or  $\text{Na}^+$ ) になる。それぞれの化合物の毒性は、主にチオグリコール酸アニオンによるものである。硫酸ナトリウムと塩化・硫酸・リン酸アンモニウムは、既にOECD HPV Programでアセスされており、その利用可能なデータによると、対イオン (ナトリウム又はアンモニウム) の全身毒性に対する影響及びチオグリコール塩の生態毒性は、重要とは予期されていない。

## 物理化学的特性

チオグリコール酸は、(特有の硫化物の臭気を有する) 無色の液体で、 $\text{pKa}_1(\text{-COOH})$ は3.55から3.82の範囲であり、 $\text{pKa}_2(\text{-SH})$ は9.30から10.23の範囲で、融点は $-16.2\text{ }^\circ\text{C}$ 、沸点は1024 hPaで207.85から209.85であり、実測蒸気圧は $25\text{ }^\circ\text{C}$ で0.16 hPaである。実測オクタノール-水分分配係数(log Kow)は、pH 1.7、 $22\text{ }^\circ\text{C}$ で0.27であり、チオグリコール酸は水に高溶解性 ( $20\text{ }^\circ\text{C}$  で $> 1000\text{ g/L}$ ) である。

チオグリコール酸アンモニウムの71%水溶液は、(特有の硫化物の臭気を有する) 無色からほのかなピンク色の液体で、融点は $<-20\text{ }^\circ\text{C}$ で、沸点は1021 hPaで $115\text{ }^\circ\text{C}$  ( $165$ から $267\text{ }^\circ\text{C}$ の間で分解)、純粋チオグリコール酸アンモニウムの推定蒸気圧は $25\text{ }^\circ\text{C}$ で $11.5 \times 10^{-4}\text{ Pa}$ である。計算 log Kow (pH 1.7でチオグリコール酸の実測値から) は、pH 7、 $22\text{ }^\circ\text{C}$ で-2.99であり、チオグリコール酸アンモニウムは、少なくとも71%の濃度まで水に大量に溶解する。

## ヒトの健康

吸入または経口ばく露によるチオグリコール酸及び／又はその塩類の吸収に関するデータはない。しかしながら、チオグリコール酸の物理化学的特性、即ち、非常に低いlogKowを有するイオン性の水溶性低分子、及び急性経口と吸入毒性データは、チオグリコール酸とその塩類は吸入及び経口経路によりかなり高く吸収されることを示唆する。経皮吸収に関して、純粋な化合物の信頼できるデータはない。しかしながら、化粧品調剤で実施された試験は、アンモニウム塩の非常に低い透過性(約1%)を示す。

静脈注射の後、<sup>35</sup>S-チオグリコール酸塩は、雌サルで腎臓、肺および脾臓に、ラットでは小腸および腎臓に主に分布する。残留<sup>35</sup>S血中濃度は、ラットにおいて静脈内投与後0.5から7時間の間で5.3%を超なかった。チオグリコール酸を腹腔内投与した後24時間のウサギの尿にジチオグリコール酸塩の高い濃度が検出された。無視できる濃度の酸塩が検出された。

OECDガイドライン401に従って実施された試験において、雌雄のラットへのチオグリコール酸の経口投与は、結果としてLD<sub>50</sub>値73 mg/kg bwになった。OECDガイドライン423試験において、ラット雌雄に経口投与されたアンモニウム塩(71%液)及びナトリウム塩は、50から200 mg/kgのLD<sub>50</sub>値であった。行動異常及び、いくつかの場合では消化管の炎症が経口投与後の最も一般的な所見であった。OECDガイドライン403試験に従って実施された試験において、チオグリコール酸の蒸散/エアロゾルへの雌雄のラットのばく露は、結果として、雄で2.172mg/L及び雌で1.098 mg/LのLC<sub>50</sub>を生じた。臨床徴候として気道と粘膜の重度の刺激性と行動異常を含み、肺で剖検時に変色していた。125 °C又は周囲の温度で発生した飽和濃度の蒸気への雄ラットの7時間吸入ばく露は、死亡及び毒性の臨床徴候はなかった。非ガイドライン急性経皮毒性試験では、チオグリコール酸の雌雄のウサギにおけるLD<sub>50</sub>値は848 mg/kg bwであった。臨床徴候は、適用部位での皮膚の刺激と壊死に限られた。OECDガイドライン402試験に従って実施された試験において、アンモニウム塩(71%液)及びナトリウム塩の雌雄のラットのLD<sub>50</sub>値は、それぞれ、>2000 mg/kg bwと1000から2000 mg/kg bwの間であった。重要な毒性の臨床徴候は報告されなかった。

指令2000/33/EC, B.27.に従い実施されたEpiDerm Skin Model試験において、チオグリコール酸は腐食性であった。OECDガイドライン405に準拠したウサギの試験において、眼に対しても腐食性であった。アンモニウム及びナトリウム塩は、皮膚及び眼に対し、それぞれOECD404と405試験において、軽度の刺激性のみであった。気道刺激性は、高濃度の蒸気/エアロゾル混合物にばく露されたラットにおいて観察されたが、飽和蒸気のみにはばく露された場合には観察されなかった。

腐食性により、中和されていないチオグリコール酸の皮膚感作性の可能性は、検討されていない。チオグリコール酸塩は、皮膚感作性物質であると考えられる。チオグリコール酸アンモニウム塩とナトリウム塩の感作性の可能性は、OECDガイドライン429試験に従って実施されたマウスのLLNA(局所リンパ節試験)で調べられた。両方の物質は、EC<sub>3</sub>値がそれぞれ0.65%及び約6%で、皮膚に対して感作していることが見つけられた。チオグリコール酸アンモニウムにより美容師で皮膚感作性が多数みられることや、様々な皮膚科での陽性試験結果により、皮膚に対するチオグリコール酸アンモニウムの感作性影響は、確かであるとみなされるべきである。

チオグリコール酸とそのアンモニウム塩の反復毒性試験の信頼できるデータはない。チオグリコール酸ナトリウムの反復投与毒性試験は、経口・経皮投与によって評価された。

OECDガイドライン408試験に準拠している経口反復毒性試験において、チオグリコール酸ナトリウムは、雌雄のラットに週7日、13週間の間、胃管により投与された。60 mg/kg bw/日投与群で、一部の血液学及び生化学パラメーターの明確でかつ完全な可逆性の影響及び心臓と肝臓の病理組織学的変化が観察された。これらの影響は、脂肪酸のβ酸化の抑制に関連しているかもしれない。NOELは、20 mg/kg bw/日であった。

National Toxicological Program (NTP)によって終了し、OECDガイドライン411試験に相当する試験を用いる反復経皮投与毒性試験において、チオグリコール酸ナトリウムは、雌雄のラットおよびマウスに週5日、13週間に渡り経皮経由で投与された。全ての動物は13週間の投与期間を生存した。唯一の投与に関連した影響は、投与部位の皮膚刺激性であった。ラット及びマウスにおける皮膚刺激性のLOELは、それぞれ11.25及び45 mg/kg bw/日であり、全身毒性NOELは、それぞれ、180及び360 mg/kg bw/日を上回った。

OECDガイドライン471試験に準拠もしくは相当する試験法で実施された、多数のネズミチフス菌株を用いた復帰突然変異試験において、チオグリコール酸とそのアンモニウム塩やナトリウム塩は、代謝活性系の有り及び無しの場合で変異原性でなかった。OECDガイドライン476試験に従って実施された、マウスリンフォーマL5178Y細胞での遺伝子TK<sup>+</sup>突然変異試験において、チオグリコール酸アンモニウムも、代謝活性系の有り及び無しの場合で変異原性でなかった。さらに、チオグリコール酸は、OECDガイドライン473試験に従って実施されたヒトリンパ球の*in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性系の有無にかかわらず染色体異常誘発性でなかった。チオグリコール酸ナトリウムで13週間に渡り経皮処理されたマウスの末梢血液についての小核試験において、小核を有する正染性赤血球の頻度のわずかではあるが有意な増加が、最高用量の360 mg/kg bw/日群の雌マウスでのみで観察された。チオグリコール酸は、*in vitro*で構造的な染色体異常を引き起こさず、また、チオグリコール酸とそのナトリウム塩は、OECDガイドライン474試験に従って実施された2種のマウス骨髄小核試験において、最大耐量までの経皮及び経口経路によって投与された場合も染色体異常誘発性についての証拠を何ら示すことができなかつたことから、この結果は、有意性が疑わしいように思われる。伴性劣性致死突然変異試験において、チオグリコール酸ナトリウムは突然変異性でなかった。証拠の重みは、チオグリコール酸とそのナトリウム塩は遺伝毒性でないことを示唆する。

経口及び吸入経路によるカテゴリーメンバーの発がん性に関してデータはない。マウスの経皮経路による非標準試験において、チオグリコール酸ナトリウムを 0、1.0、2.0 %液 (0.02 mL/ マウス) でそれぞれすべての動物が死亡するまで投与した。実験群と陰性対照群のマウスとの間で寿命及び腫瘍の発現頻度の差は統計学的に有意でなかった。

チオグリコール酸とその塩類は、母獣の死亡と関連した用量以外では、生殖毒性物質であるとは考えられない。OECDガイドライン421試験に従って実施された生殖毒性/発達毒性スクリーニング試験において、チオグリコール酸ナトリウムは、ラットに交配前10週間及び交配中、雌については妊娠期間中から出産5日後まで経口投与された。親の毒性のNOELは、(40、80 mg/kg bw/日群の死亡に基づき、) 20 mg/kg bw/日であると考えられた。生殖行動(交配、受胎能力、出産)のNOELは、(40、80 mg/kg bw/日群の死亡に基づき、) 20 mg/kg bw/日であると考えられた。児動物への毒性影響のNOELは、(明確に母獣の状態に起因することができない

80 mg/kg bw/日での同腹仔の死亡に基づき) 40 mg/kg bw/日であった。

チオグリコール酸ナトリウムのラットとマウスでの13週間の経皮亜慢性毒性試験において、精子密度と死亡率、精巣上体精子、精巣中の精子細胞頭部カウント、精巣重量、及び発情周期に投与に関連した影響は、それぞれ、180及び360 mg/kg bw/日の用量まで認められなかった。

チオグリコール酸及びその塩類は、母獣の死亡に関連した用量を除いて、発達毒性物質とは考えられなかった。チオグリコール酸ナトリウムとチオグリコール酸アンモニウムの発達毒性は、OECD ガイドライン414に従った、あるいは相当するラットおよび/又はウサギの標準的な経口及び経皮試験で検討されている。チオグリコール酸アンモニウムは、妊娠6日から19日の妊娠ラットに胃管強制投与された。75 mg/kg bw/日群で、2匹の動物が死亡した。母獣の体重、摂食量及び摂水量に処置によって影響されなかった。全ての群で胚/胎児毒性や処理に関連した催奇形性はみられなかった。母獣及び胚・胎児の毒性のNOAELは、それぞれ15及び75 mg/kg bw/日であった。チオグリコール酸ナトリウムは、妊娠ラットに妊娠6-19日に、妊娠ウサギに妊娠6-29日の間、局所適用された。ラットにおいて、200 mg/kg bw/日群で1匹の報告された母獣の死亡があった。母獣の摂餌量、摂水量、体重は、全て有意に増加した。胎児の体重は、対照群よりも有意に低いが、胚/胎児の毒性の他の証拠はなかった。ウサギにおいて、中程度から重度の紅斑が全ての群で投与部位に生じた。しかしながら、母獣の全身毒性、胚/胎児毒性又は、処理に関連した催奇形性は、全ての群で観察されなかった。ラットにおける母獣毒性のLOAELは50 mg/kg bw/日であり、ウサギのNOAELは65 mg/kg bw/日(試験された最高用量)であった。発達毒性NOAELはラットで100 mg/kg bw/日、ウサギで65 mg/kg bw/日であった。

催奇形性影響はみられなかった。

経口による急性または反復投与毒性試験での死亡及び観察された全身毒性の徴候は、脂肪酸の $\beta$ 酸化の障害に主に関連しているようである。この障害は、血液グルコース、肝グリコーゲン含有量、血液と肝臓のケトン体及び肝臓アセチルCoAの減少や、血漿遊離脂肪酸、肝臓トリグリセロイド及びアシルCoAの増加、肝細胞ピルビン酸の増加のような2次的な影響を引き起こした。チオグリコール酸塩によって引き起こされた脂肪肝は、主にアシルCoA脱水素酵素活性の障害、及び結果として $\beta$ 酸化経路の顕著な抑制によるものであった。

## 環境

情報源によると、 $pK_{a1}$ は3.55から3.82の範囲であり、 $pK_{a2}$ は9.30から10.23の範囲である、チオグリコール酸塩イオンは、環境関連のpH値でから解離した形態で主に存在する。チオグリコール酸及びその塩類は、水中で酸化することが予期されるが、環境スペクトルに吸収がないので光分解するとは予期されず、揮発することも予期されない。チオグリコール酸とその塩類の物理化学的特性(高い水溶解度及び低いLog P)に基づき、それらは懸濁固体、底質、土壤に吸収することを予期されず、土壤中を移動すると考えられている。

一般にモデリングアプローチは、環境コンパートメント間のあり得る移動を大まかに評価するために提案される。このアプローチは、物質の全てのカテゴリーに対して、このアプローチに必ずしも従うことができるとは限らない。例えば、イオン性の物質は、使用された一般的なモデルの妥当性クライテリアに適合しない。それにも関わらず、ある範囲においては、物理化学的情報は、挙動についてのある理解を可能性にする。

ヘンリー法則の定数は $1.45 \times 10^{-6} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$ であり、チオグリコール酸は、水及び湿った土壌表面から本質的に非揮発性であると予期される。実験から得た蒸気圧である16 Paを基に、チオグリコール酸は、乾燥した土壌表面から揮発することは予期されない。

水中でのチオグリコール酸の分解を導く主な過程は、文献や実際の実例で説明されているようにジチオジグリコール塩への素早い酸化である。チオグリコール塩（OECDガイドライン301 B試験-28日後に60%の生物分解）とジチオジグリコール塩（OECDガイドライン301 B試験-28日後に80%の生物分解）の生分解過程に関連した入手可能な情報と組み合わせられたこの結果は、チオグリコール酸とその塩類は易分解性であると結論づけることを可能にする。

OECDガイドラインに従って実施されたチオグリコール酸の急性毒性試験は、魚（ニジマス）の96時間LC<sub>50</sub>値が>100 mg/Lであること、脊椎動物（オオミジンコ）の48時間EC<sub>50</sub>値が38 mg/Lであることを明らかにする。これらのLC<sub>50</sub>値は、濃度が試験を通して維持されたので、設定濃度として表わされた。チオグリコール酸の酸化物（ジチオジグリコール酸ジアンモニウム）で実施された藻類及びミジンコの試験は、その物質は、EC<sub>50</sub>'s値は>100 mg/Lを有するので、藻類及びミジンコに対して毒性でないことを示す。

塩類の唯一の利用可能なデータは、アンモニウム塩の魚の急性毒性に関連している。OECDガイドライン203試験は、ニジマスの96時間LC<sub>50</sub>値>100 mg/L（実測濃度）を示す。

物質の物理化学的性質（>1000 g/Lの高い水溶解性及び-2.99である低いLog P値）に基づき、生物蓄積能は低いと考えられる。

## ばく露

2008年の総世界市場は、チオグリコール酸相当として30000トンに近いと推定された。チオグリコール酸は、水溶性媒体中で、例えば、水酸化ナトリウムや硫化水素アンモニウムのようなアルカリ水酸化とモノクロロ酸[79-11-8]もしくはその塩類との反応によって製造される。チオグリコール酸アンモニウムは、アンモニアによるチオグリコール酸の中和によって得られる。チオグリコール酸は、エステル合成のための化学中間物として、また、PVCのスズ安定剤の合成のための中間体としても用いられる。チオグリコール酸の塩類は、パーマネント、ヘアーストレート剤、脱毛剤のような化粧品、皮革産業及び他の一部の産業用途で使用される。

その2つの主な製造業者の生産現場での排水から測定されたモニタリングデータは、検出限界以下である。企業（製造業者及び加工業者）において、吸入及び／もしくは経皮接触によるチオグリコール酸の作業ばく露は、主にドラム缶操作中に発生すると予期される。しかしながら、その腐食性特性により、経皮ばく露は、個人保護具の使用により回避される。チオグリコール酸アンモニウムへの専門家職業ばく露（フィンランドの21の美容院）についての限られたデータは、チオグリコール酸の現在の職業ばく露の限界値を十分に下回る、非常に低い吸入ばく露レベルであることを示している。しかしながら、チオグリコール酸アンモニウムにより引き起こされる美容師の皮膚感作性の件数は、経皮ばく露の可能性を示唆する。消費者ばく露は、パーソナルケア製品の使用を介して経皮接触によって生じる場合がある。環境を介したばく露は無視できると考えられる。

## 勧告および、勧告と奨励される追加作業の種類についての理論的根拠

### ヒトの健康

チオグリコール酸とその塩類は、今後の作業のための候補とみなされる。このカテゴリーの化学物質は、ヒト健康の有害性（急性毒性、腐食（酸）、感作性及び反復投与毒性試験）を示す特性を有する。チオグリコール酸の塩類は、消費製品中に存在する。加盟諸国は環境ばく露アセスメント、及び指摘される場合、リスクアセスメントを実施することを要請される。

### 環境

チオグリコール酸とその塩は、今後の作業の優先度は低い。このカテゴリーの化学物質は、環境の有害性（水生無脊椎動物に10から100 mg/Lの間の毒性）を示す特性を有する。しかしながら、この化学物質は、易分解性であり、限られた生物蓄積性の性質を持つ。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。