

第 26 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会	資料 2
2024（令和 6）年 2 月 21 日	

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレートの 初期リスク評価（概要）

「初期リスク評価の考え方」に基づき、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート（以下「TMPD-MIB」という。）の初期リスク評価を実施した。実態調査の結果概要は別添 1 を、有害性評価及び初期リスク評価の結果の詳細は別添 2 を参照のこと。

1. 実態調査の結果

実態調査における 95%tile 値のうち、最大の値は 2017 年夏季の $53.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

2. 有害性評価の結果

①一般毒性

ラットの 90 日間反復経口投与試験(ECHA dossier, 2022)をキースタディに選定した。本試験では、雄の $700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上投与群でみられた慢性進行性腎症を根拠に、NOAEL を $300 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ($=1,000,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) と判断した。本試験の不確実係数積 (UFs) は、200 (種間差 10、個体差 10、試験期間 2) となる。

②生殖発生毒性

ラット及びウサギの発生毒性試験 (いずれも経口) (Faber et al., 1992、ECHA dossier, 2015、ECHA dossier, 2021)をキースタディに選定した。いずれの試験でも最高用量 ($1,000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$) で毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を $1,000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ($=3,333,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) と判断した。本試験の UFs は、100 (種間差 10、個体差 10) となる。

③発がん性

TMPD-MIB の発がん性については、定性的及び定量的評価に関する有害性情報が得られなかった。

3. MOE の導出

以上より、暴露マージン (Margin of exposure, MOE) を求めると下表のとおりであった。

(A) NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(B) 実態調査における 95%tile 値に相当する濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

MOE = (A) \div (B)

毒性項目	(A)	(B)	MOE	UFs
一般毒性	1,000,000	53.1	18,832	200
生殖発生毒性	3,333,000	53.1	62,768	100

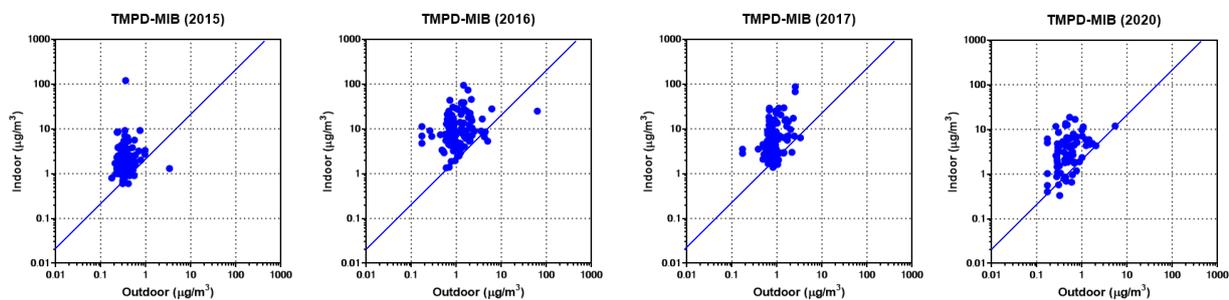
以上のおり、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UFs の値を十分に上回っていたため、国内における実態調査により測定された室内空気中の TMPD-MIB 濃度が維持される限りは、人健康影響（一般毒性、生殖発生毒性）に関するリスクは高くないと考えられる。

(別添1)

TMPD-MIB の実態調査の結果概要

(1) 室内濃度/室外濃度 (I/O 比) の平均値

年度	2015	2016	2017	2020
検体数	n=99	n=112	n=112	n=90
平均値	10.9	12.7	8.8	9.3
最大値	335.5	65.3	42.5	44.0
最小値	0.40	0.39	1.4	1.0



(2) 実態調査結果

年度	2015	2016	2017				2020
			summer	autumn	winter	spring	
検体数	n=99	n=112	n=28×4				n=90
Minimum	0.34	<LOQ	1.4	2.3	0.78	0.77	<LOQ
Median	1.5	7.8	6.5	5.1	2.9	2.8	3.7
Mean	3.4	12.2	13.7	7.1	4.6	6.0	4.2
95% Percentile	8.2	37.0	53.1	16.4	15.7	18.7	12.1
Maximum	118.0	93.5	86.4	24.2	25.6	27.9	18.2

※単位は $\mu\text{g}/\text{m}^3$

※<LOQ は定量下限値未満を指す。いずれの年度も定量下限値は $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TMPD-MIB) の 初期リスク評価

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

TMPD-MIB による人での一般毒性について、情報はなかった。

2) 動物

本物質については、吸入暴露の反復投与試験の情報はなかった。以下に、経口暴露による毒性試験情報を示す。

①ラット 15 日間反復経口投与試験： O'Donoghue (1984), OECD TG 準拠 GLP 試験

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (5 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 1,000 mg/kg/day の用量で 11 日間強制経口投与した (試験期間は 15 日)。その結果、雄の最高用量群に一過性の摂餌量減少と体重増加抑制が認められた。また、投与直後に流涎がみとめられた。血液学および血清生化学的検査においては、いずれの検査項目においても毒性影響はみられなかった。雌雄の最高用量群に、肝臓の絶対及び相対重量のわずかな高値がみられた。また、腎臓の絶対及び相対重量に对照群との差はなかったが、雄の 100 mg/kg/day 以上の群に軽度な変化 (硝子滴変性) がみられた。

SIDS では、雄については NOEL を設定できないとしていたが、本試験は、後述の②の試験の用量設定試験と考えられ、②では腎臓の硝子滴変性は雄ラット特異的な変化と判断されていた。

本評価では、本試験の投与期間が短いこと、②の試験の用量設定試験であることから、本試験の NOAEL の判断を行う必要はないと判断した。

②ラット 40-51 日間反復投与・生殖発生毒性スクリーニング併合試験: Faber et al., 1992. OECD TG 準拠 GLP 試験

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (12 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で、雄には 51 日間、雌には交配前 14 日間～分娩 4 日後まで (40-51 日間) 強制経口投与した。その結果、死亡例はなく、雄の全投与群及び雌の 300 mg/kg/day 以上の群に、強制投与後の流涎が認められた。EU による lowest concentration of interest (LCI) value (2018)によると、各用量群の流涎の発生頻度 (両性の合算値) は低、中、高用量群で各々 1/24 例, 5/24 例, 22/24 例であった (参考: SIDS では、流涎は、被験物質の風味によるものとしている)。雌雄の最高用量群に投与開始 4 日目に摂餌量の有意な

低値がみられたが、その後は摂餌量や体重に投与の影響はみられなかった。肝臓の絶対及び相対重量の高値が、雌雄ともに最低用量からみられ、病理組織学的に中間用量群以上から小葉中心性肝細胞肥大（細胞質は好酸性ですりガラス状）がみられた。また、腎臓は、雄の最高用量群に絶対及び相対重量の高値がみられ、病理組織学的には、中間用量以上の群で尿細管上皮細胞への硝子滴蓄積がみられた。

本評価では、肝臓重量の高値及び細胞質の好酸性化（すりガラス状）を伴う小葉中心性肝細胞肥大は、肝細胞傷害を示唆する所見が報告されていないことから、毒性影響ではなく代謝活性化による適応反応の結果であると考えた。また、腎臓にみられた尿細管上皮細胞への硝子滴蓄積は、本試験において免疫組織学的に硝子滴の本体が $\alpha 2u$ -グロブリンであることを確認できていないが、後述の③の試験で雄の 300 mg/kg/day 以上で $\alpha 2u$ -グロブリン腎症が確認されていることから、雄ラット特異的な変化であり、ヒトへの外挿性はないと考えられた（参考：これらの判断については、SIDS による判断と同じである）。

以上の結果より、本評価では、本試験の一般毒性に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day（最高用量）と判断した。

③ラット 90 日間反復経口投与試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 408 準拠 GLP 試験 (2022 年報告)

雌雄 SD ラット (10 匹/群/性) に、TMPD-MIB (純度 99.3%) を 0, 300, 700, 1,000 mg/kg/day の用量で 90 日間 (腎臓への影響を評価するための途中解剖群 (5 匹/群/性) には 29 日間) 強制経口投与し、各々 91 日目または 30 日目に解剖した。以下には、91 日目解剖群の結果を主に示す。300 mg/kg/day 群の雌雄に、口周囲の毛の赤色化が、700 mg/kg/day 以上群の雌雄に、口周囲、下顎、鼻、頸部腹側等の体毛の湿潤あるいは赤色化がみられた。最高用量群の雌の一例に、試験 80 日目の投与 1 時間後から持続性の痙攣が認められたため、同日に途中解剖したところ、肉眼的に腺胃粘膜に暗赤色部が認められたのみで、病理組織学的に神経系及びその他の臓器・組織に死因となるような所見は確認できなかったことから、痙攣は投与による影響ではないと考えられた。雄の 300, 700 mg/kg/day 群では、試験期間を通して平均体重および体重増加量が対照群に比し有意に高値だった。雄の同群では、摂餌量も有意に高値であった。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低値および網状赤血球数、赤血球容積分布幅の高値が 700 mg/kg/day 以上群の雄及び 1,000 mg/kg/day 群の雌に認められた。尿検査では、尿量の増加 (雄のみ) 及び尿 pH の低下が 700 mg/kg/day 以上群の雌雄に認められた。その他に、700 mg/kg/day 以上群の雌にフィブリノーゲンの高値が認められた。血清生化学検査では、300 mg/kg/day 以上群の雌雄に、コレステロール値の高値 (雄 300 mg/kg/day 以上群及び雌 700 mg/kg/day 以上群では、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL) の高値および低密度リポ蛋白コレステロール (LDL) の低値を伴う)、1000 mg/kg/day 群の雌に総ビリルビン値の低値が認められた。臓器重量については、700 mg/kg/day 群の雄の腎臓・絶

対及び相対重量に統計学的有意な増加または増加傾向がみられた。また、300 mg/kg/day 以上群の雌雄の肝臓・絶対及び相対重量や 700 mg/kg/day 以上群の雄の甲状腺絶対及び相対重量が統計学的有意に増加していた。病理組織学的に、軽微～中等度の $\alpha 2u$ -グロブリン腎症（免疫染色で確認）が雄の 300 mg/kg/day 以上群で発生した。さらに、慢性進行性腎症の発生頻度及び程度の増加が、雄の 700 mg/kg/day 以上群において認められた。その他に、軽微～軽度の肝細胞肥大及び軽微な甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 300 mg/kg/day 以上群の雌雄に認められた。

以上のとおり、300 mg/kg/day 以上の群に様々な所見が認められたが、体重の高値は毒性影響とは考えられず、コレステロール値の変化には明確な用量相関性がなく、関連する病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性影響とは考えなかった。また、肝臓と甲状腺の臓器重量および病理組織学的変化は、組織傷害を伴っていないことから適応性変化であると考えられた。雄の 300 mg/kg/day 以上群にみられた $\alpha 2u$ -グロブリン腎症は、ヒトには外挿されないラット特異的な変化であるため、毒性影響とは考えない。したがって、本評価では、雄の 700 mg/kg/day 以上群において認められた慢性進行性腎症を根拠に、本試験の雄に関する NOAEL を 300 mg/kg/day、雌に関する NOAEL を 1,000 mg/kg/day と判断した。

④ラット 28 日間反復経口投与試験：ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 407 準拠 GLP 試験（1995 年報告）

雌雄 SD ラット（5 匹/群/性）に、Nesterol (IUPAC 名)を 0, 15, 150, 1,000mg/kg bw/day の用量で 28 日間強制経口投与した。

臨床観察、体重、摂餌量、血液学的及び血清生化学的検査において、試験物質に関連した毒性影響は観察されなかった。150 mg/kg/day 以上群の雌雄に投与直後の流涎が認められた。雌の 1,000 mg/kg 体重/日群に、統計的に有意な肝臓重量の増加が観察され、2/5 例に軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。腎皮質尿細管上皮に好酸球性封入体が 150（軽微：3/5 例）および 1,000 mg/kg 体重/日（軽度：2/5 例、中等度：3/5 例）に認められた。以上の結果及び前述の他の試験結果を踏まえると、流涎や腎臓及び肝臓にみられた所見は毒性影響ではないと考えられるため、本評価では、本試験の NOAEL を 1,000 mg/kg/day と判断した。

2. 生殖発生毒性

1) ヒト

TMPD-MIB による人での生殖発生毒性について、情報はなかった。

2) 動物

①ラット 40-51 日間反復投与・生殖発生毒性スクリーニング併合試験: Faber et al., 1992. OECD TG 準拠 GLP 試験

一般毒性の動物試験②と同じ試験。

OECD SIDS (2002)によると、雌雄 SD ラット (12 匹/群/性) に、TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で、雄には 51 日間、雌には交配前 14 日間～分娩 4 日後まで (40-51 日間) 強制経口投与した。その結果、死亡例はなく、雄の全投与群及び雌の 300 mg/kg/day 以上の群に、強制投与後の流涎が認められた (流涎は、被験物質の風味によるものとされている)。雌雄の最高用量群に投与開始 4 日目に摂餌量の有意な低値がみられたが、その後は摂餌量や体重に投与の影響はみられなかった。生殖機能について、交配は対照群の 1 例を除く全ての雌ラットに確認された。妊娠が成立したのは、対照群 9 例、低用量群 7 例、中用量群 10 例、最高用量群 9 例だった。出産した母動物、出産しなかった母動物の平均数は、対照群との間に差はなかった。平均妊娠期間、着床数、出生前死亡率は、対照群との間に差はなかった。また、児動物に対する影響については、いずれの検査項目 (一腹あたりの生存/死亡児動物数、吸収率、生存率、一腹あたりの総体重、児動物の平均体重、生後の生存率及び発育) においても毒性影響はみられなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の親動物の生殖毒性及び児動物の発生毒性に関する NOAEL は、いずれも 1,000 mg/kg/day (最高用量) と判断した。

②ラット発生毒性試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 414 準拠 GLP 試験 (2015 年報告)

雌性 SD ラット (25 匹/群) の妊娠 1-19 日に TMPD-MIB を 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。投与開始 1 週後の最高用量群に、摂餌量と体重増加抑制がみられたことから、**母動物の NOAEL は 300 mg/kg/日**と判断された。また、いずれの投与群においても、児動物に投与による毒性影響はみられなかったことから、**児動物に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day** であると考えられた。

③ウサギ発生毒性試験: ECHA dossier (reliability 1). OECD TG 414 準拠 GLP 試験 (2021 年報告)

雌性ウサギ (New Zealand White) の妊娠 7-28 日目に TMPD-MIB を 0, 300, 700, 1,000 mg/kg/day の用量で強制経口投与した。その結果、妊娠 7-24 日目の 700 mg/kg/day 以上の群に、摂餌量の低値が認められた。ただし、この妊娠初期の摂餌量の影響は、体重には影響しなかったため、毒性影響とは考えなかった。その他、母動物への投与の影響は認められなかった。また児動物についても、子宮内の発育および生存、または胎児の形態 (外部、内臓、骨格) に対する影響はなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験における母動物及び児動物に対する NOAEL は、いず

れも 1,000 mg/kg/day であると判断した。

3. 遺伝毒性

SIDS (2002)によると、*Salmonella typhimurium* (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 and TA 100)に TMPD-MIB を 10-3,164 mg/plate で処置した復帰突然変異試験(Ames 試験、GLP 試験)では、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの菌株でも陰性であった。また、安衛法による変異原性試験(エームス)結果によると、*Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537)及び *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101)に TMPD-MIB を 0.610-10,000 µg/plate で処置した復帰突然変異試験でも、代謝活性化の有無に関わらずいずれの菌株でも陰性であった。ECHA の登録情報によると、哺乳類細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79)) を用いて最高 2,000 µg/ml の TMPD-MIB を処置した遺伝子突然変異試験 (OECD TG476 準拠)において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。

In vivo 試験については、SIDS (2002)によると、Swiss CD-1 マウスに TMPD-MIB を 200-2,000 mg/kg の用量で投与して実施した小核試験 (OECD TG474 準拠、GLP 試験)では、骨髓細胞に小核の有意な増加はみられず陰性であった。

以上のとおり、遺伝毒性に関する試験情報は非常に限られていた。得られた試験結果からは、TMPD-MIB については、突然変異および染色体異常に関していずれも懸念はないと考えられた。

4. 発がん性

TMPD-MIB の発がん性については、ヒト及び動物いずれについても情報はなかったため、評価できない。しかしながら、遺伝毒性試験の結果から、おそらく変異原性を有する可能性は低いと考えられるため、「閾値なし発がん性」を有する可能性は低いと考えられた。ただし、一般毒性試験 (最高 90 日間投与) において、ラットに慢性進行性腎症が認められていることから、より長期間投与したとき、腎腫瘍を誘発する可能性を否定できないかもしれない。いずれにしても、本評価において、発がん性の NOAEL や適用すべき UF を判断することはできなかった。

5. 初期リスク評価

1) 評価に用いる指標の設定

初期リスク評価では、各毒性項目の有害性情報から得られた「NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度」を「実態調査における 95%tile 値に相当する濃度」で除して Margin of Exposure (MOE)を求める。

そこで、以上の評価結果に基づき、各毒性項目に関するヒト暴露濃度及び不確実係数積を求めた。本物質については、発がん性について定量的評価ができないことから、一般毒性及び生殖発生毒性について指標の設定を行った。

(1) 一般毒性

入手できた毒性試験のうち、投与期間が最も長く NOAEL が最小であった③ラット 90 日間反復経口投与試験をキースタディとして選択し、雄の 700 mg/kg/day 以上群において慢性進行性腎症が認められたことを根拠とした NOAEL 300 mg/kg/day をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $300 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 1,000 \text{ mg/m}^3 = 1,000,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となる。

また、上記のキースタディおよび NOAEL 判断の根拠を採用したときに適用する不確実係数積は 200 (種間差 10、個体差 10、試験期間 2)となる。

(2) 生殖発生毒性

入手できた情報には、十分に経世代影響を確認できる試験情報がなかったが、得られた情報から本物質の生殖発生毒性について一定以上の評価は可能であると考えられた。また、それらの結果から、TMPD-MIB は生殖発生毒性を有する懸念は低いと考えられた。②ラット発生毒性試験において、母動物の妊娠中に摂餌量の低下と体重増加抑制が認められたが、投与開始 1 週後の一時的な変化であったため、NOAEL 300 mg/kg/day としたものの、妊娠による内分泌系の乱れ等が関与した影響ではない (生殖毒性ではない) と判断し、これらの所見は一般毒性として扱うこととした。以上のことから、本物質の生殖発生毒性については、①～③の試験をキースタディとし、いずれも NOAEL は 1,000 mg/kg/day となるが、この値をヒト暴露濃度に用いる指標に設定した。

この値を吸収率 100%と仮定して吸入換算すると、 $1,000 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 3,333 \text{ mg/m}^3 = 3,333,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となる。

また、上記のキースタディおよび NOAEL 判断の根拠を採用したときに適用する不確実係数積は 100 (種間差 10、個体差 10)となる。

2) 初期リスクの評価結果

各毒性項目の NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 (A) を実態調査における 95%tile 値に相当する濃度 (B) で除して MOE を求めた。また、求めた各毒性項目の MOE と不確実係数積 (UFs) を比較した。結果は下表のとおりである。

表：各毒性項目の MOE 及び UFs

毒性項目	(A) NOAEL 又は LOAEL に相当するヒト暴露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(B) 実態調査における 95%tile 値に相当する濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	MOE (A÷B)	UFs
一般毒性	1,000,000	53.1	18,832	200
生殖発生毒性	3,333,000	53.1	62,768	100

以上のとおり、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UFs の値を十分に上回っていたため、国内における実態調査により測定された室内空気中の TMPD-MIB 濃度が維持される限りは、人健康影響（一般毒性、生殖発生毒性）に関するリスクは高くないと考えられる。

Reference (参照した評価書等)

* 各有害性情報は、下記の評価書等からの二次引用であるため、本リストには記載しない。

政府による GHS 分類結果 (2017)

<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/17-mhlw-0027.html>

環境省 化学物質の環境リスク評価結果

<https://www.env.go.jp/chemi/report/h23-01/pdf/chpt2/2-2-2-28.pdf>

OECD SIDS (2002) Texanol (CAS No. 25265-77-4)

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=7c1080f5-de92-4c92-935d-6cfcb40f2459>

ECHA(欧州化学品庁)登録情報 (Accessed on Sep. 20, 2023)

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14126/7/1>

安衛法による変異原性試験(エームス)結果

<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B25265-77-4.pdf>

Summary fact sheets of the established EU-LCI values (2018)

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/39983/attachments/11/translations/en/renditions/native>