

| | |
|-------------------------------|------|
| 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 3 |
| 2024（令和 6）年 2 月 21 日 | |

2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレートの 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-ペンタンジオールジイソブチレート（以下「TMPD-DIB」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 $32.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

2. 有害性評価の結果

①一般毒性

ラットの 13 週間経口投与試験（ECHA dossier, 2005）をキースタディに選定した。本試験では、雄の最高用量（ $750 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ）の腎臓にみられた慢性進行性腎症の有意な発生増加を根拠に、NOAEL を $150 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ （ $=500,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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

ラットの生殖発生毒性スクリーニング試験（経口）（ECHA dossier, 2001）をキースタディに選定した。本試験では、最高用量（雄 $276 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、雌 $359 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ）で毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を $276 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ （ $=920,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当）と判断した。本試験の UFs は、1,000（種間差 10、個体差 10、試験の質 10）となる。

③発がん性

TMPD-DIB 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 | 500,000 | 32.1 | 15,576 | 200 |
| 生殖発生毒性 | 920,000 | 32.1 | 28,660 | 1,000 |

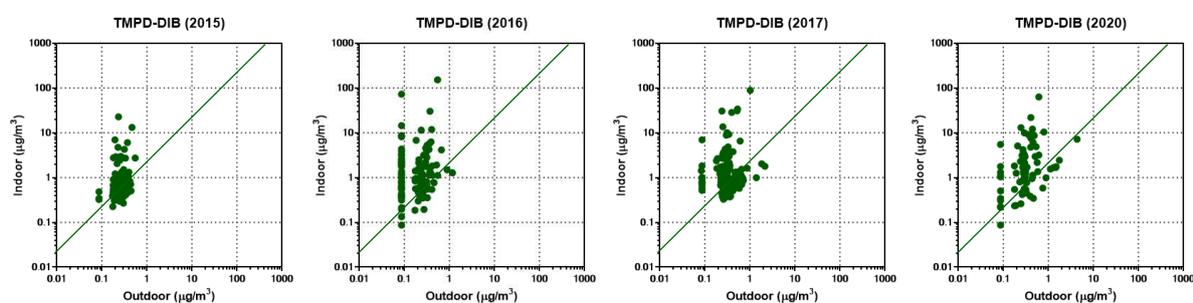
以上のとおり、いずれの毒性項目においても、MOE の値は UFs の値を十分に上回っていたため、国内における実態調査により測定された室内空気中の TMPD-DIB 濃度が維持される限りは、人健康影響（一般毒性、生殖発生毒性）に関するリスクは高くないと考えられる。

(別添1)

TMPD-DIB 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 | 5.0 | 24.7 | 10.3 | 10.2 |
| 最大値 | 96.7 | 842.3 | 128.2 | 102.7 |
| 最小値 | 0.89 | 0.71 | 0.72 | 0.74 |



(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 | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ | <LOQ |
| Median | 0.30 | 1.0 | 1.5 | 0.66 | 0.53 | 0.86 | 1.1 |
| Mean | 0.99 | 4.1 | 7.2 | 3.2 | 1.0 | 1.5 | 3.2 |
| 95% Percentile | 4.0 | 9.7 | 32.1 | 21.2 | 2.9 | 5.3 | 10.0 |
| Maximum | 21.7 | 149.4 | 87.6 | 29.9 | 8.1 | 9.7 | 61.8 |

※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 $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

(別添2)

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

1. 反復投与毒性 (一般毒性)

1) ヒト

TMPD-DIB によるヒトにおける一般毒性に関する情報はなかった。

2) 動物

TMPD-DIB の一般毒性試験については、経口暴露の試験情報しかなかった。

各試験情報を以下に示す。

①ラット反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験：厚労省, 1993 (OECD TG 準拠, GLP 試験)

TMPD-DIB を 0 (溶媒対照群), 30, 150 及び 750mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系 (Slc:SD) ラット (12 匹/群/性) の交配前 2 週間及び交配期間 2 週間を通じて経口投与し, さらに雄では交配期間終了後 16 日間, 雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで連続投与し, 親動物に対する反復投与毒性及び生殖能ならびに児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。その結果, 雄の 750 mg/kg/day 群では, 試験期間を通して体重の減少傾向がみられ, 投与 0~42 日の体重増加量は統計学的に有意に減少した。雄の血液生化学的検査では, 150 及び 750mg/kg 群でクレアチニン及び総ビリルビンの用量依存的で統計学的に有意な高値, 750mg/kg 群で総蛋白の高値が認められた (血液・血清生化学的検査は雄のみ実施)。臓器重量は, 雄の 150 及び 750mg/kg/day 群で肝臓の相対重量が増加し, 750 mg/kg/day 群では絶対重量も増加していた。雌では 750mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量が増加した。また, 雄の 750mg/kg/day 群で腎臓の絶対及び相対重量が増加した。病理組織学的には, 雄の対照群を含む全群の腎臓に尿細管上皮細胞の好塩基性化及び硝子滴変性が認められた。各群における好塩基性化の発生頻度は, 対照群 (軽度のみ 11/12 例)、低 (軽度のみ 9/11 例)、中 (軽度 8、中等度 3/11 例)、高用量群 (軽度 1, 中等度 9*, 高度 1/11 例)、硝子滴変性の発生頻度は, 対照群 (軽度 11, 中等度 1/12 例)、低 (軽度 9, 中等度 2/11 例)、中 (軽度 6, 中等度 5/11 例)、高用量群 (軽度 1, 中等度 10**/11 例) であった (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$; 以下同様)。さらに 750mg/kg/day 群に近位尿細管上皮の壊死 (軽度 8, 中等度 3/11 例), 線維化 (軽度 4*, 中等度 1/11 例), 遠位尿細管の腔拡張 (軽度 5/11 例) がみられた。また, 雄の肝臓では, 肝細胞の脂肪化 (軽度) の発生頻度の減少 (対照群 11/12 例, 低 8/11 例, 中 6/11 例, 最高用量群 3**/11 例) 及び 750 mg/kg/day 群のみに軽度な小葉中心性肝細胞肥大 (6**/11 例) が認められた。雌には毒性影響と考えられる所見

は認められなかった。

雄の 150 及び 750mg/kg 群でみられた総ビリルビンの高値については、雄の最高用量群の肝臓に、肉眼的に褐色化 (6/11 例)がみられたが、病理組織学的に関連する所見が無いため、毒性影響ではないと考えた。また、雄の最高用量群でみられた絶対・相対肝重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大も、血清生化学値や病理組織学的所見に肝細胞傷害を示唆する所見がないことから、毒性とは考えなかった。また、雄の投与群にみられた腎臓の尿細管上皮細胞の好塩基性化及び硝子滴変性の増強 (統計学的有意差があったのは最高用量群のみ) については、雄ラット特有の $\alpha 2u$ -グロブリン腎症の可能性はあるが、本試験では免疫染色により $\alpha 2u$ -グロブリンが確認されていないため、断定ができない。しかし、同物質を同用量で投与した別の試験 (後述の②ラット 13 週間混餌投与試験) では、30 mg/kg/day 以上でみられた腎尿細管上皮細胞内の硝子滴が $\alpha 2u$ -グロブリン陽性であったことから、本試験でみられた硝子滴も $\alpha 2u$ -グロブリン陽性となる可能性が高い。したがって、本試験の雄にみられた種々の腎病変及び 150 mg/kg/day 以上群にみられたクレアチニンの有意な高値は、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症によるものであり、ヒトには外挿されない可能性が高いと考えた。以上より、本評価では、雄の最高用量でみられた有意な体重増加抑制に基づき、本試験の一般毒性の NOAEL を 150 mg/kg/day と判断した。

②ラット 13 週間混餌投与試験：ECHA dossier (reliability 1) (US FDA 試験ガイドライン準拠、GLP 試験、2005 年)

雌雄 CD[CrI:CD(SD)]ラット (20 匹/性/群) に TMPD-DIB を 0, 30, 150, 750 mg/kg/day の用量で 13 週間混餌投与した。その結果、死亡、臨床症状、神経行動学的検査、眼科検査について、投与の影響はみられなかった。雌雄の最高用量群では、投与 8-10 週目に 5-7% の体重増加抑制がみられ、9 週目の雄の平均体重のみ、対照群に比し統計学的に有意に低値だった。摂餌量については、雄の最高用量群に 8 週目から試験終了まで軽度な減少 (7-8%) がみられ、投与後 10 週目のみ対照群に比し有意な減少だった。雌の最高用量群では、対照群に比し 6-9% の減少がみられ、統計学的に有意だったのは投与後 1, 6, 13 週のみだった。血液学的検査では、投与による毒性影響はみられなかった。試験開始後 15 日目、45 日目、試験終了時に実施した血清生化学的検査では、コレステロール値が最高用量群の雄は 15 日目以降 (対照群の 1.29-1.42 倍)、雌は 45 日目以降 (対照群の 1.30-1.37 倍) 有意に高値を示した (試験終了時の対照群及び最高用量群のコレステロール値：雄 57.3 vs. 81.4 mg/dL、雌 59.1 vs. 81.2 mg/dL)。また、総ビリルビン値が雄の最高用量群で有意に高値 (対照群 0.21 vs. 最高用量群 0.26 mg/dL) だった。その他、雄の最高用量群では、試験終了時のクレアチニン値の有意な高値 (対照群 0.37 vs. 最高用量群 0.46 mg/dL)、試験開始 45 日目以降の γ グルタミルトランスフェラーゼの高値 (試験終了時：対照群 3.0 U/L vs. 最高用量群 3.2 U/L) がみられた。

尿検査では、いずれの投与群においても投与による毒性影響は認められなかった。臓器重

量については、最高用量群の雄の腎比重量が対照群に比し 14%高値（対照群：0.7546 mg, 最高用量群 0.8568 mg）であったが、後述する尿細管上皮細胞の硝子滴変性に起因することが考えられたため、毒性影響ではないと判断した。また、雌雄の最高用量群において肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、雄の全投与群の腎尿細管上皮細胞に、硝子滴変性が低、中、高用量群に各々4/20例、11/20例、19/20例認められ、その程度は、最高用量群の4例は軽度、最高用量群のその他の動物及び低・中間用量群では軽微であった。その他に、対照群を含む全群の雄に軽度な慢性進行性腎症が認められ、その発生頻度は、対照群、低、中、高用量群で各々9/20例、9/20例、12/20例、17/20例であった。対照群の発生頻度との間に有意差があったのは、最高用量群だけであった。雌の腎臓及び雌雄のその他の臓器・組織には、投与による毒性影響はみられなかった。Eastman Chemical Company による報告書（2007：室内空気汚染に係るガイドライン案の参照文献の一つ）によると、硝子滴の本体は α 2u-グロブリンであり、慢性進行性腎症の程度は対照群との間に差はなかったとされている。

以上の結果より、本評価では、本試験の NOAEL について、雄の最高用量の腎臓にみられた慢性進行性腎症（軽度）の有意な増加を根拠に、**雄の NOAEL は 150 mg/kg/day, 雌の NOAEL は 750 mg/kg/day と判断した。**なお、雌雄 750 mg/kg/day 群には、肝臓の絶対及び相対重量の増加やコレステロールの高値がみられたが、病理組織学的に肝臓に所見は確認されていないことから、これらの所見は毒性影響とは考えなかった。

③イヌ 90 日間混餌投与試験（非ガイドライン試験：Eastman Chemical Company による報告書（2007）より二次引用）

雌雄ビーグル犬（4匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 0.1, 0.35, 1.0%の用量で週6日、90日間混餌投与した結果、いずれの検査項目（一般状態、体重、尿検査結果、血液学及び血液生化学検査値、器官重量及び病理組織学所見）においても投与による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 NOAEL を最高用量である 1.0%（雄 221 mg/kg/day、雌 264 mg/kg/day）であると判断した。**（CPSC, 2014; ECHA, 2011b）。

④ラット 103 日間混餌投与試験：Astill et al. 1972.（非ガイドライン試験）

雌雄 Albino Holtzman ラット（10匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 0.1, 1.0%の用量で 103日間混餌投与した結果、最高用量群の1例を呼吸器感染症による体重減少により試験55日目で途中解剖したが、その他の投与群、投与動物については、体重、臨床症状、血液検査、臓器重量、病理検査に毒性影響は認められなかった。肝臓重量については、最高用量群の雄で絶対重量が、同群の雌雄で相対重量が、有意に高値であったが、Astill et al. (1972)によると、これらの値は背景値の範囲内であり、Krasavage et al., 1972 によると肝ミクロソーム酵素の誘導が同時に認められていたことから、肝重量の高値は適応性変化であるとされていた。以上の結果から、**本評価では、本試験の NOAEL を最高用量である 1.0%（雄 772**

mg/kg/day、雌 858.5 mg/kg/day)と判断した。

(Eastman Chemical Company による報告書 (2007)より二次引用)

2. 生殖発生毒性

1) ヒト

TMPD-DIB の吸入暴露による生殖発生毒性について、情報はなかった。

2) 動物

TMPD-DIB の生殖発生毒性試験については、経口暴露の試験情報しかなかった。

各試験情報を以下に示す。

①ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験（一般毒性①と同じ試験）：厚労省，1993（OECD TG 準拠，GLP 試験）

TMPD-DIB を 0（溶媒対照群），30，150 及び 750mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系 (Slc:SD) ラットの交配前 2 週間及び交配期間 2 週間を通じて経口投与し、さらに雄では交配期間終了後 16 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで連続投与し、親動物に対する反復投与毒性及び生殖能ならびに児動物の発生・発育に及ぼす影響について検討した。その結果、雄の 750 mg/kg/day 群では、試験期間を通して体重の減少傾向がみられ、投与 0～42 日の体重増加量は統計学的に有意に減少した。精巣、精巣上体、自然分娩した雌の卵巣の重量については、投与による影響は認められなかった。また、病理組織学的に、両性の生殖器に投与による毒性影響は認められなかった。生殖発生毒性に関する検索項目（交尾能、受胎能、性周期、分娩、出産児数、児動物の体重、外表検査、生存率、主要器官の肉眼観察等）に投与による影響は認められなかった。

以上より、本評価では、**本試験の生殖発生毒性の NOAEL は、親動物、児動物ともに 750 mg/kg/day**と判断した。ただし、本試験について、U.S. Consumer Product Safety Commission から委託されて本物質の毒性学的レビューを行った University of Cincinnati のレポート (2018)によると、本試験の雄への投与期間が精子の成熟サイクルに比し短いため、雄の生殖能評価には不十分な試験であったことが言及されていたことに留意が必要である。

②生殖発生毒性スクリーニング試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG421 準拠、GLP 試験（2001 年）

雌雄 Sprague-Dawley ラット（12 匹/群/性）に TMPD-DIB を 0, 1.5, 4.5, 15.0 ppm（雄：0, 91, 276, 905 mg/kg/day、雌：0, 120, 359, 1,135 mg/kg/day に相当）の用量で交配 14 日前から雄には 51 日間、雌には出産 4-5 日後まで混餌投与した。その結果、雌雄の親動物の最高用量群に、統計学的に有意な平均体重の低値、体重増加抑制、摂餌量の低値が認められ

たが、投与初期のみにみられた一時的な変化であった。本試験では、通常 OECD TG421 では実施しない精巣及び精巣上体内の精子数の計測が行われ、精巣では低及び高用量群に、精巣上体では全ての投与群に統計学的に有意な精子数の減少が認められたが、用量相関性がなく、交配前の投与期間が精子の成熟サイクルに比し短いことから、これらの精子数の減少については投与の影響であるとは考えられなかった。また、最高用量群では、着床痕数、生後 4 日目の生存児動物数、生後 0, 4 日後の同腹児動物の体重が統計学的有意に低値を示した。その他の親動物及び児動物に関する検査項目については、統計学的有意差はなく投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の親動物及び児動物の生殖発生毒性に関する NOAEL は 4.5 ppm (雄 276 mg/kg bw/day、雌 359 mg/kg bw/day) であると判断した。

③ウサギ発生毒性試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG414 準拠、GLP 試験 (2018 年)

New Zealand White ウサギの妊娠 1-28 日目に TMPD-DIB を 100, 300, 1000 mg/kg/day の用量で経口投与した。その結果、母動物の体重や摂餌量、臓器の肉眼的検査では投与による影響は認められなかった。最高用量群の母動物に、早期胚吸収や着床後胚吸収の発生増加が確認され、生存胎児数が減少したが、妊娠 29 日目の生存胎児には、成長や発達に関して投与による影響は認められなかった。以上の結果より、本評価では、本試験の発生毒性に関する NOAEL を 300 mg/kg/day であると判断した。

④ラット発生毒性試験：ECHA dossier (reliability 1) OECD TG414 準拠、GLP 試験 (2015 年)

Sprague Dawley ラット (25 匹/群) の妊娠 0-20 日目に TMPD-DIB を 0, 0.15, 0.45, 1.5% の用量で混餌投与した。その結果、最高用量群の母動物の体重及び体重増加量が対照群に比し有意に低値となった。母動物の臓器に肉眼的に著変は認められなかった。黄体数、着床数、生存胎児数、早期/後期胚吸収については、投与による影響はみられなかった。死亡胎児はどの群にもみられなかった。胎児の平均体重については、雌雄別及び両性の合算値共に最高用量群で有意に低値であったが、背景値の範囲内であった。また、胎児の外形及び内臓検査では投与による影響はみられなかった。胎児の骨格異常 (肩甲骨の湾曲 (片側性)) が中間用量群の 1 例と最高用量群の 4 例 (腹数 3) に、湾曲した肋骨や胸骨の骨格変異の発生が最高用量群で有意に増加した。しかし、これらの骨格の変化を腹毎で評価すると、統計学的有意差はなかった。

以上の結果より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は、妊娠中という特殊な状況 (妊娠に伴い内分泌・代謝系などの体内環境が変化し、その影響で誘発される、あるいは非妊娠時よりも強く発現する可能性を否定できない状況) における体重及び体重増加量の低値を根拠に 0.45% (343 mg/kg /day)、発生毒性に関する NOAEL は最高用量である

1.5% (1,077 mg/kg/day)であると判断した。

⑤山野らによる催奇形性試験

Wistar ラット (20 匹/群) の妊娠 7-17 日に本物質を 0, 160, 400, 1,000 mg/kg の用量で強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した。母動物では、1,000 mg/kg/day 群に妊娠 12 日目 (投与開始 5 日目) から妊娠 18 日にかけて、わずかではあるが有意な体重増加抑制が、400 mg/kg/day 以上群で投与期間中に有意な摂餌量の減少がみられた。1,000 mg/kg/day 群では、投与開始から 8 日間にわたって摂餌量が有意に減少したが、以降は試験終了まで対照群との間に有意差はなかった。母動物のその他の一般毒性及び妊娠・出産・哺育について、毒性所見は認められなかった。また、胎児についても、体重や骨格及び内臓観察の結果に、毒性影響はみられなかった。

以上より、本評価では、本試験の母動物に関する NOAEL は、妊娠中という特殊な状況 (妊娠に伴い内分泌・代謝系などの体内環境が変化し、その影響で誘発される、あるいは非妊娠時よりも強く発現する可能性を否定できない状況) における体重及び摂餌量の減少を根拠に 400 mg/kg/day、胎児に関する NOAEL は 1,000 mg/kg/day と判断した。

3. 遺伝毒性

OECD SIDS(1995)の遺伝毒性に関する記載を以下に示す。

復帰突然変異試験 (Ames 試験：厚労省 1993)では、TMPD-DIB を最高 5 mg/plate 処置した結果、代謝活性化の有無に関わらず *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA98, TA1537 及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* いずれの菌株においても陰性であった。チャイニーズハムスターの肺(CHL/IU)細胞を用いた染色体異常試験では、TMPD-DIB を最高 0.04 mg/plate 処置した結果、代謝活性化の有無に関わらず構造異形及び倍数性に著変は認められなかった。

この他に ECHA の登録情報に記載があった試験結果は以下の通りである。

チャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞を用いた突然変異試験 (OECD TG476 準拠、GLP 試験)において、TMPD-DIB を 10, 15, 20, 25, 30, 40 µg/ml (代謝非活性化)または 250, 500, 750, 1,000, 1,500, 2,000 µg/ml (代謝活性化)の濃度で処置した結果、突然変異頻度の増加はみられなかった。

TMPD-DIB の *in vivo* 試験情報はなかった。

以上の通り、TMPD-DIB の遺伝毒性に関する情報は非常に限られており、*in vitro* 試験の結果しかなかった。いずれの試験においても陰性であったことから、入手できた情報からは、本物質に遺伝毒性 (変異原性) の懸念がある可能性は低いと言えると考えられた。

4. 発がん性

TMPD-DIB の発がん性については、定性的及び定量的評価（ヒト及び動物）に関する有害性情報はなかった。

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

得られた 4 つの動物を用いた試験のうち、テストガイドラインに準拠して実施され、より長期間動物に投与した②ラット 13 週間混餌投与試験をキースタディとして選択し、雄の最高用量の腎臓にみられた慢性進行性腎症（軽度）の有意な発生増加を根拠とした NOAEL 150 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、 $150 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 500 \text{ mg/m}^3 = 500,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となる。

また、上記のキースタディ及び 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

生殖毒性については、一般毒性との併合試験やスクリーニング試験の結果しかないため、十分な検索ができていない状況ではあるが、入手できた情報からは一定以上の生殖毒性評価は可能であると考えた。また、発生毒性については、複数の試験情報を入手可能であった。得られた生殖発生毒性試験のうち、最高用量群で着床痕数、生後 4 日目の生存児動物数、生後 0, 4 日後の同腹児動物の体重の統計学的有意な低値が認められた②生殖発生毒性スクリーニング試験をキースタディとして選択し、その NOAEL 4.5 ppm（より低値であった雄親動物の 276 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、 $276 \text{ (mg/kg/day)} \div \text{ヒトの一日呼吸量 } 15 \text{ (m}^3\text{/day)} \times \text{ヒトの体重 } 50 \text{ (kg)} = 920 \text{ mg/m}^3 = 920,000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ となる。

また、上記のキースタディ及び 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 1,000（種間差 10、個体差 10、試験の質（検査項目が不十分）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 | 500,000 | 32.1 | 15,576 | 200 |
| 生殖発生毒性 | 920,000 | 32.1 | 28,660 | 1,000 |

以上の通り、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-DIB 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。

References (参照した評価書等)

厚生労働省 毒性試験報告 (1993)

https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/FileListPage.jsp?parameter_csno=6846-50-0

政府向け GHS 分類結果

<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/17-mhlw-0028.html>

OECD SIDS (1995)

<https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=eea03221-5936-4827-893f-437d73335ab6>

Eastman Chemical Company (2007). TOXICITY SUMMARY For EASTMAN® TXIB FORMULATION ADDITIVE (2,2,4-TRIMETHYL-1,3-PENTANEDIOL DIISOBUTYRATE, CAS NO. 6846-50-0)

Risk Science Center, Department of Environmental Health, University of Cincinnati. 2018. TOXICITY REVIEW FOR 2,2,4-TRIMETHYL-1,3-PENTANEDIOL-DIISOBUTYRATE (TPIB).

<https://www.cpsc.gov/s3fs-public/Toxicity%20Review%20of%20TPIB.pdf?ZhLuItr91ZS55XL9DXmc4TmLwSu0osaf>

ECHA (欧州化学品庁) 登録情報

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13895/7/1>

山野哲夫、清水充、野田勉. (2005) 2,2,4-trimethyl-1,3-pentane diol diisobutyrate のラットにおける催奇形性試験. 生活衛生. 49 (1): 30-34.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/seikatsueisei/49/1/49_1_30/_pdf/-char/ja