

平成 23 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名 : 2,2-ジメチルプロパン酸

CAS No. : 75-98-9

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 24 年 3 月

要 約

2,2-ジメチルプロパン酸の急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) はラット経口で 2000mg/kg (GHS 区分 4)、ウサギ経皮で 3160 mg/kg (GHS 区分 5)、ラット吸入 (飽和蒸気) で >4.0 mg/L/6H (>4.9 mg/L/4H 相当、GHS 区分 3 あるいは 4)、マウス吸入 (飽和蒸気) で <4.0 mg/L/6H (<4.9 mg/L/4H 相当、GHS 区分 2 あるいは 3) であった。経口および経皮による急性毒性値は、毒劇物には該当しない。吸入経路では、ラットの知見は、実質上ミストの GHS 区分 4 超にあたると判断され、毒劇物には該当しない。一方、マウスの知見は、毒劇物に該当する可能性があるものの、ミスト曝露では GHS 区分 4 となり毒劇物には該当しないと推察される。また、2,2-ジメチルプロパン酸は皮膚および眼に刺激性を示すが、劇物指定が考慮される GHS 区分 1 (不可逆的な重篤な損傷) には該当しない。以上より、2,2-ジメチルプロパン酸は、ラットの知見に基づけば毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものの、マウス吸入毒性試験の限定的知見を考慮すれば、毒劇物該当性の判断は困難である。必要に応じ、2,2-ジメチルプロパン酸の吸入経路 (マウスでの蒸気曝露) による急性毒性試験を実施するのが望ましい。

1. 目的

本報告書の目的は、2,2-ジメチルプロパン酸について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ (特に LD₅₀ 値や LC₅₀ 値) ならびに刺激性試験データ (皮膚及び眼) を提供することにある。

2. 調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD₅₀/LC₅₀ 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD) : アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報
[<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>]
- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS (国際化学物質安全計画) が作成する化学物質の危険有害性, 毒性を含む総合簡易情報 [日本語版 :
<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>、国際英語版 :
<http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.home>]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002) : NFPA (米国防火協会) による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID : US NLM (米国国立医学図書館) の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載
[<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>]
- GESTIS : ドイツ IFA (労働災害保険協会の労働安全衛生研究所) による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載
[<http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp>]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) (現在は MDL Information Systems, Inc.が担当) による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース
[<http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp>、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース
[<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供 [RightAnswer、
<http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp>]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) : ECB (欧州化学品庁) の化学物質データベース
[<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース (JECDB) : OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース
[http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004) :

Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書
[<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD): IPCSによる EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
[<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>]
EU Risk Assessment Report (EURAR) : EU による化学物質のリスク評価書
[<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>]
- Screening Information Data Set (SIDS) : OECD の化学物質初期評価報告書
[<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR) : US ATSDR (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書 [http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001) : ACGIH (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK) : ドイツ DFG (学術振興会) による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
[<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE : US NLM の毒性関連文書検索システム (行政文書を含む)
[<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>]
- PubMed : US NLM の文献検索システム
[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>]
- Google Scholar (Google-S) : Google 社による文献検索サイト
[<http://scholar.google.com/>]
- Google : Google 社によるネット情報検索サイト
[<http://www.google.co.jp/>]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System) : ECB の化学物質情報提供システム (EU CLP[分類・表示・包装]分類等) [http://esis.jrc.ec.europa.eu/]
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG, 16th ed., 2009; 17th ed., 2011) : 国連による危険物輸送に関する分類

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.html]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の安全性に関する国際的評価文書は認められなかったが、USEPAの高生産量化学物質安全性評価に関連した文書（USEPA-HPV）が認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

情報源	収載	情報源	収載
• CD (資料 1)	: あり	• ATSDR	: なし
• ICSC (資料 2)	: あり	• CICAD	: なし
• NFPA	: なし	• EURAR	: なし
• CRC (資料 3)	: あり	• SIDS	: なし
• Merck(資料 4)	: あり	• EHC	: なし
• ChemID (資料 5)	: あり	• ACGIH	: なし
• GESTIS (資料 6)	: あり	• MAK	: なし
• RTECS (資料 7)	: あり	• JECDB	: なし
• HSDB (資料 8)	: あり	• USEPA-HPV (資料 11)*	: あり
• IUCLID (資料 9)	: あり	• TDG (資料 12)	: あり
• SAX (資料 10)	: あり	• ESIS (資料 13)	: あり
• Patty	: なし		

*: US Environmental Protection Agency, High Production Volume Information System, Initial Risk-Based Prioritization of High Production Volume (HPV) Chemicals, April 2009 など一連の文書

3.1. 物理化学的特性 (資料 1-6, 8, 9, 11)

3.1.1. 物質名

和名 : 2,2-ジメチルプロパン酸、ピバル酸、トリメチル酢酸

英名 : 2,2-Dimethylpropionic acid, Pivalic acid, Trimethylacetic acid

3.1.2. 物質登録番号

CAS : 75-98-9

RTECS : TO7700000

UN TDG : 1759

ICSC : 0486

EC (Annex I/VI Index) : 200-992-5 (Not listed)

3.1.3. 物性

分子式：C₅H₁₀O₂ / (CH₃)₃CCOOH

分子量：102.1

構造式：図 1

外観：無色の液体、あるいは、無色～白色の結晶

密度：0.91 g/cm³ (50°C)

沸点：164°C

融点：35.5°C

引火点：64°C(c.c.)

蒸気圧：約 100 Pa (20°C)

相対蒸気密度 (空気=1)：3.5

水への溶解性：22 g/L (20°C)

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：1.5

その他への溶解性：エタノール、エーテルに易溶

安定性・反応性：本物質は弱塩基性で、水溶液は弱酸性である。強酸化剤と激しく反応する。多くの金属を侵食する。

換算係数：1 mL/m³ (1 ppm) = 4.2 mg/m³ (4.2 µg/L) [1 気圧 25°C]

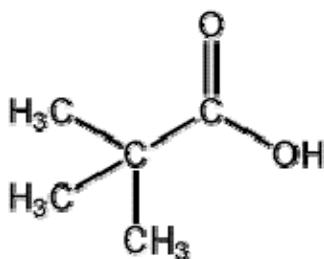


図 1

3.1.4. 用途

天然材料代替品 (香料など) の中間体。ポリマー、医薬品、農薬、化粧品などの製造で広範に使用。

3.2. 急性毒性に関する情報 (資料 5-11)

ChemID (資料 5)、GESTIS (資料 6)、RTECS (資料 7)、HSDB (資料 8)、IUCLID (資料 9)、SAX (資料 10) 及び USEPA-HPV (資料 11) に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID (資料 5)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	900 mg/kg	1
ラット	経皮	1900 mg/kg	1

3.2.2. GESTIS (資料 6)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	900 mg/kg	—*
ラット	経皮	1900 mg/kg	—*

*: 不明

3.2.3. RTECS (資料 7)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	900 mg/kg	1
ラット	経口	2000 mg/kg	2**
ラット	経皮	1900 mg/kg	1
ウサギ	経皮	3160 mg/kg	2**
ラット	吸入	LCLo : 4000 mg/m ³ /6H* (= 4899 mg/m ³ /4H)	2**
マウス	吸入	4000 mg/m ³ /6H* (= 4899 mg/m ³ /4H)	2**

*: 2,2-ジメチルプロパン酸の蒸気圧が約 100 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6 \times 0.1 \text{ kPa} / 101 \text{ kPa} = 990 \text{ ppm} (= 4158 \text{ mg/m}^3)$ と計算され、試験濃度の 4000 mg/m³は飽和蒸気曝露と推察される。また、6時間 LC₅₀ 値を 4時間値 Xに変換すると、 $X = 4000 \sqrt{6} / \sqrt{4} = 4899 \text{ mg/m}^3/4\text{H}$ となる。

** : 資料 11 (USEPA-HPV) と同義

3.2.4. HSDB (資料 8)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	2000 mg/kg	2*
ラット	経皮	1900 mg/kg	3
ウサギ	経皮	3160 mg/kg	2*
ラット	吸入	>4.0 mg/L/6H	2*
マウス	吸入	<4.0 mg/L/6H	2*

*: 資料 11 (USEPA-HPV) と同義

3.2.5. IUCLID (資料 9)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	約 900~1800 mg/kg (1~2 mL/kg) ^a	4
ラット	経口	約 500~5000 mg/kg ^b	5
ラット	経皮	約 1800~3600 mg/kg (2~4 mL/kg) ^c	4,6
ウサギ	経皮	350~2880 mg/kg ^d	5
ラット	吸入	>飽和蒸気濃度/4H (>約 4000 mg/m ³ /4H) ^e	5

a: 1群雌雄各4例のラットに無希釈液を0.5, 1, 2 mL/kg 投与したところ、死亡はそれぞれ0/8, 1/8, 8/8例であった。

b: 1群6例の雄ラットに1, 50, 500, 5000 mg/kg を投与(溶媒:ピーナツ油)したところ、死亡はそれぞれ0/6, 0/6, 0/6, 6/6例であった。

c: 1群雌雄各4例のラットに無希釈液を2, 4 mL/kg 投与したところ、死亡はそれぞれ0/8, 6/8例であった。

d: 1群3例のウサギに無希釈液を44, 350, 2880 mg/kg の用量で6時間閉塞適用したところ、死亡はそれぞれ0/3, 0/3, 3/3例であった。

e: 1群6例の雄ラットに飽和蒸気濃度(約4000 mg/m³/4Hと推察、3.2.3項参照)で暴露したところ、死亡は認められなかった。

3.2.6. SAX (資料 10)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	900 mg/kg	1
ラット	経皮	1900 mg/kg	1

3.2.7. USEPA-HPV (資料 11)

本資料は、米国の高生産量化学物質安全性評価プログラム (High Production Volume (HPV) Challenge) のための企業提出文書ならびに米国環境保護庁 (USEPA) により作成された高生産量物質のリスクに基づく優先付文書 (Risk-Based Prioritization Document) ならびに関連文書である。なお本資料は、文献2と同義である。

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	雄 2000 mg/kg ^a	7
ウサギ	経皮	3160 mg/kg ^b	7
ラット	吸入	雄 >4.0 mg/L/6H ^c (>4.9 mg/L/4H 相当)	7
マウス	吸入	雄 <4.0 mg/L/6H ^d (<4.9 mg/L/4H 相当)	7

a: 1群5例の雄ラットに34.6, 120, 417, 1450, 5000, 10000 mg/kg を投与したところ、死亡はそ

れぞれ 0/5、0/5、0/5、2/5、5/5、5/5 例であった。

b: 1 群雌雄各 4 例のウサギに無希釈液を 50、200、794、3160 mg/kg の用量で 24 時間適用したところ、死亡は最高用量でのみ 2/4 例に認められた。

c: 1 群 10 例の雄ラットに飽和蒸気（目標濃度 4.0 mg/L）を 6 時間暴露したところ、吸入曝露中に死亡例は認められなかったが、2 および 5 日目に各 1 例の死亡が認められた。なお、6 時間 LC₅₀ 値を 4 時間値に変換すると、4.9 mg/L/4H となる（3.2.3 項参照）。

d: 1 群 10 例の雄マウスに飽和蒸気（目標濃度 4.0 mg/L）を 6 時間暴露したところ、吸入曝露中に死亡例は認められなかったが、曝露後 24 時間以内に全例が死亡した。なお、6 時間 LC₅₀ 値を 4 時間値に変換すると、4.9 mg/L/4H となる（3.2.3 項参照）。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 75-98-9 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報（資料 8, 9, 11）

3.3.1. HSDB（資料 8）

雌雄各 4 例のウサギを用い、無傷あるいは擦過皮膚に 0.5 mL を 24 時間閉塞適用したドレイズ試験において、両皮膚の 24 時間および 72 時間の平均スコアは、紅斑で 2.8、浮腫で 2.6 であった。紅斑と浮腫の最大スコアは 4 で、2/4 例にみられた（資料 9）。

また、ウサギの眼に 0.2 mL を適用したドレイズ試験において、24、48、72 時間の平均スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 2.8、角膜混濁 2.0、虹彩炎 1.87 であった。最大スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 3.0、角膜混濁 2.0、虹彩炎 2.0 であった。7 日間の観察終了時点で、結膜浮腫のみが完全に回復した（資料 9）。

3.3.2. IUCLID（資料 9）

雌雄各 4 例のウサギを用い、無傷あるいは擦過皮膚に 0.5 mL を 24 時間閉塞適用し、7 日間観察したドレイズ試験において、両皮膚の 24 時間および 72 時間の平均スコアは、紅斑 2.8、浮腫 2.6 で、強い刺激性を示した。紅斑と浮腫の最大スコアは 4 で、2/4 例にみられた（文献 4）。また、6 例のウサギを用い、0.5 mg を 24 時間閉塞適用したドレイズ試験において、24 および 48 時間の平均スコアは 0.25 で、中等度の刺激性を示した（文献 5）。

ウサギの眼に 0.2 mL を適用し、7 日間観察したドレイズ試験において、24、48、72 時間の平均スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 2.8、角膜混濁 2.0、虹彩炎 1.87 であった。最大スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 3.0、角膜混濁 2.0、虹彩炎 2.0 であった。7 日間の観察終了時点で、結膜浮腫のみが完全に回復した（文献 4）。

3.3.3. USEPA-HPV（資料 11）

ウサギ皮膚刺激性試験（例数不明）において、50、200、794、3160 mg/kg の用量で擦過皮

膚に 24 時間適用し、曝露後 24 および 48 時間まで観察したところ、中等度の刺激性を示した（文献 7）。

6 例のウサギを用いた眼刺激性試験において、0.1 mL を適用後 10 日間観察したところ、中等度の刺激性を示した（文献 7）。

3.3.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 75-98-9 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 12, 13）

国連危険物分類（資料 12）： 1759 (Corrosive solid, NOS),
Class 8 (腐食性物質),
容器等級 I/II/III

EU CLP 分類（資料 13）：ESIS にて EU Annex I/VI に未収載

4. 代謝および毒性機序

2,2-ジメチルプロパン酸は、カルニチンとの抱合体であるピバロイルカルニチンに代謝され、尿中排泄される。ラットでは、二次的なカルニチン欠乏症をきたし、イヌでは、ピバル酸により骨格筋疾患がみられる。ヒトでは血漿中カルニチン濃度の減少が認められるが、回復は早い（資料 8）。なお、カルニチンはミトコンドリア内での脂肪酸β酸化に必須な因子であり、ピボキシル基（ $(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}^-$ ）を有する抗菌剤においては、二次性低カルニチン欠乏症（低血糖、痙攣・振戦）を発現することがある。

5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD ₅₀ が50 mg/kg以下のもの 劇物：LD ₅₀ が50 mg/kgを越え300 mg/kg以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD ₅₀ が200 mg/kg以下のもの 劇物：LD ₅₀ が200 mg/kgを越え1,000 mg/kg以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC ₅₀ が500 ppm(4hr)以下のもの 劇物：LC ₅₀ が500 ppm(4hr)を越え2,500 ppm(4hr)以下のもの
吸入(蒸気)	毒物：LC ₅₀ が2.0 mg/L(4hr)以下のもの 劇物：LC ₅₀ が2.0 mg/L(4hr)を越え10 mg/L(4hr)以下のもの
吸入(ダスト、ミスト)	毒物：LC ₅₀ が0.5 mg/L(4hr)以下のもの 劇物：LC ₅₀ が0.5 mg/L(4hr)を越え1.0 mg/L(4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物：最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）	劇物：ウサギを用いたDraize試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 ≥ 3 または虹彩炎 > 1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準とGHS分類基準（区分1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値 (LD ₅₀ , LC ₅₀)				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵・ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	

毒物
劇物

また、刺激性における上記毒劇物の基準とGHS分類基準（区分1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS区分1と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性 (不可逆的損傷)	刺激性 (可逆的損傷)	軽度刺激性 (可逆的損傷)
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷 (不可逆的)	刺激性(可逆的損傷、 21 日間で回復)	軽度刺激性(可逆的 損傷、7 日間で回復)
	劇物		

以下に、得られた 2,2-ジメチルプロパン酸の毒性評価における主要動物の急性毒性情報をまとめる：

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	情報源(資料番号)	文献
ラット	経口	900 mg/kg	ChemID(5), GESTIS(6), RTECS(7), SAX(10)	1,
ラット	経口	2000 mg/kg	RTECS(7), HSDB(8), USEPA-HPV(11)	2, 7
ラット	経口	約 900 ~ 1800 mg/kg	IUCLID(9)	4
ラット	経口	約 500 ~ 5000 mg/kg	IUCLID(9)	5
ラット	経皮	1900 mg/kg	ChemID(5), GESTIS(6), RTECS(7), HSDB(8), SAX(10)	1, 3
ラット	経皮	約 1800 ~ 3600 mg/kg	IUCLID(9)	4, 6
ウサギ	経皮	3160 mg/kg	RTECS(7), HSDB(8), USEPA-HPV(11)	2, 7
ウサギ	経皮	350 ~ 2880 mg/kg	IUCLID(9)	5
ラット	吸入	>4.0 mg/L/6H (>4.9 mg/L/4H相 当)	RTECS(7), HSDB(8), USEPA-HPV(11)	2, 7
ラット	吸入	>4.0 mg/L/4H	IUCLID(9)	5
マウス	吸入	<4.0 mg/L/6H (<4.9 mg/L/4H相 当)	RTECS(7), HSDB(8), USEPA-HPV(11)	2, 7

経口投与

ChemID、GESTIS、RTECS、SAX で引用されているラット LD₅₀ 値の 900 mg/kg (文献 1) は二次文献データであり、原著が確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。RTECS、HSDB、USEPA-HPV で引用されている LD₅₀ 値の 2000 mg/kg (文献 2, 7; 文献 2 は 資料 11 と同義) は、GLP 実施以前の 1964 年に実施された企業データである。1 群 5 例の雄ラットを用い、34.6、120、417、1450、5000、10000 mg/kg の投与による死亡はそれぞれ 0/5、0/5、0/5、2/5、5/5、5/5 例であったことから、LD₅₀ 値は 2000 mg/kg (信頼限界: 830 – 4820 mg/kg) と算出されたものである。米国の高生産量化学物質安全性評価プログラムでは、この値が提示されている。IUCLID で引用されている 2 つのラット LD₅₀ 値約 900~1800 mg/kg および約 500~5000 mg/kg は、この用量範囲内に当該値が存在するという意味である。すなわち、前者は 1 群雌雄各 4 例のラットを用い、無希釈液の 0.5, 1, 2 mL/kg [それぞれ約 450, 900, 1800 mg/kg] 投与による死亡はそれぞれ 0/8, 1/8, 8/8 例であった 1977 年の企業データにより (文献 4)、後者は 1 群 6 例の雄ラットを用い、ピーナッツ油を溶媒とした 1, 50, 500, 5000 mg/kg の投与による死亡はそれぞれ 0/6, 0/6, 0/6, 6/6 例であった 1958 年の企業データによる (文献 5)。前者の 1800 mg/kg 投与による 8/8 例全例死亡は、無希釈液の使用による高濃度溶液に起因した過剰毒性発現と推察される。他の 2 つのデータでは、5000 mg/kg での全例死亡ならびに 400~500 mg/kg での死亡例なしについて再現性が認められており、2000 mg/kg の LD₅₀ 値は妥当と判断される。いずれにしても、2,2-ジメチルプロパン酸の経口急性毒性は低く、劇物指定上限の 300 mg/kg を十分上回るものである。

以上より、2,2-ジメチルプロパン酸のラット経口投与による LD₅₀ 値は 2000 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒劇物には相当しない。

経皮投与

ChemID、GESTIS、RTECS など 5 情報源で引用されているラット LD₅₀ 値の 1900 mg/kg (文献 1, 3; 文献 3 は資料 10 と同義) は二次文献データであり、内容ならびに原著確認できず、妥当性・信頼性の評価ができない。IUCLID で引用されているラット LD₅₀ 値の約 1800~3600 mg/kg (文献 4, 6) は、IUCLID 記載情報によれば、1 群雌雄各 4 例のラットに無希釈液を 2, 4 mL/kg 投与したところ、死亡はそれぞれ 0/8, 6/8 例であったことによる (1 mL/kg は約 900 mg/kg に相当)。文献 4 は企業データのため入手不可能であり、文献 6 は入手したところ 2,2-ジメチルプロパン酸に関する記述は認められなかった。また、ウサギでは、RTECS、HSDB、USEPA-HPV で引用されている LD₅₀ 値の 3160 mg/kg は (文献 2, 7) は、USEPA-HPV 記載情報によれば、1 群雌雄各 4 例のウサギに無希釈液を 50、200、794、3160 mg/kg の用量で 24 時間適用したところ、死亡は最高用量でのみ 2/4 例に認められたことによる。文献 2 は資料 11 として本報告書に添付したが、文献 7 は企業データのため入手不可能であった。唯一 IUCLID で引用されている別のウサギ LD₅₀ 値の 350~2880 mg/kg (文献 5) は、IUCLID 記載情報によれば、1 群 3 例のウサギに無希釈液を 44, 350, 2880 mg/kg の用量で 6 時間閉塞適用したところ、死亡はそれぞれ 0/3, 0/3, 3/3 例であったことに

よる。

上記知見からは、使用動物数、曝露時間、当該用量における半数致死ならびに USEPA でのデータ採用の観点から、LD₅₀ 値はウサギにおける 3160 mg/kg を採用するのが最も妥当と考えられる。この値はラット LD₅₀ 値の約 1800~3600 mg/kg ならびに別のウサギ LD₅₀ 値の 350~2880 mg/kg と相反するものではない。いずれの知見においても 2,2-ジメチルプロパン酸の経皮急性毒性は低く、劇物指定上限の 1000 mg/kg を十分上回るものである。

以上より、2,2-ジメチルプロパン酸のウサギ経皮投与による LD₅₀ 値は 3160 mg/kg で、これは GHS 区分 5 に該当し、毒劇物には相当しない。

吸入投与

RTECS、HSDB、USEPA-HPV で引用しているラット LC₅₀ 値の >4.0 mg/L/6H (文献 2、7) は、USEPA-HPV 記載情報によれば、1 群 10 例の雄ラットに飽和蒸気 (目標濃度 4.0 mg/L) を 6 時間曝露したところ、吸入曝露中に死亡例は認められなかったものの、2 および 5 日目に各 1 例の死亡が認められたことによる。文献 2 は資料 11 として本報告書に添付したが、文献 7 は企業データのため入手不可能であった。なお、当該濃度は、蒸気による 4 時間曝露に換算すると >4.9 mg/L/4H 相当となる。また、IUCLID で引用されているラット LC₅₀ 値 > 4.0 mg/L/4H (文献 5) は、IUCLID 記載情報によれば、1 群 6 例の雄ラットに飽和蒸気濃度 (約 4000 mg/m³/4H と推察、3.2.3 項参照) で曝露したところ、死亡は認められなかったことによる。文献 5 は企業データのため入手不可能であった。一方、RTECS、HSDB、USEPA-HPV で引用されているマウス LC₅₀ 値 < 4.0 mg/L/6H (<4.9 mg/L/4H 相当) (文献 2、7) は、USEPA-HPV 記載情報によれば、1 群 10 例の雄マウスに飽和蒸気 (目標濃度 4.0 mg/L) を 6 時間曝露したところ、吸入曝露中に死亡例は認められなかったが、曝露後 24 時間以内に全例が死亡したことによる。これらの知見の原著は確認できず、また、実測濃度や粒子径が不明であり、現在の科学レベルからはその妥当性に懸念があるが、USEPA にて評価に用いられていることから、信頼性に足るものと考えられる。

飽和蒸気の 1 用量を用いた上記知見からは、LC₅₀ 値はラットでは 4.0 mg/L/6H 超 (4.9 mg/L/4H 超相当、GHS 区分 3 あるいは 4)、マウスでは 4.0 mg/L/6H 未満 (4.9 mg/L/4H 未満相当、GHS 区分 2 あるいは 3) と推定され、数値を特定できないとともに相反した結果を示している。劇物に相当する LC₅₀ 値は蒸気で 2.0~10 mg/L/4H であり、ラットおよびマウスの知見ともに GHS 区分 3、すなわち劇物に相当する可能性がある。しかしながら、飽和蒸気濃度が 4.0 mg/L であることから、これよりも高い濃度では蒸気曝露ではなくミスト曝露となる。また 4.0 mg/L/6H 値を 4 時間値に換算すると、飽和蒸気では 4.9 mg/L/4H、ミストでは 6 mg/L/4H となり、ラット知見はミストでの GHS 区分 4 (1.0~5.0 mg/L/4H) 超となり、劇物に相当するミストの LC₅₀ 値 0.5~1.0 mg/L/4H (ミストでの GHS 区分 3 に該当) を上回る。すなわち、ラットでは蒸気による GHS 区分 3 (すなわち劇物) に該当する可能性は数値上のものであり、その飽和蒸気濃度の低さから蒸気として GHS 区分 3 には該当せず、したがって、劇物には相当しない。一方、マウスでは、試験における「飽和蒸気曝露」が実際にはミスト曝露に近いものであれば、GHS 区分 4 に該当するものと推察さ

れ、劇物には相当しない可能性がある。

以上より、飽和濃度蒸気の 2,2-ジメチルプロパン酸の吸入投与による LC₅₀ 値はラットでは 4.0 mg/L/6H 超 (4.9 mg/L/4H 超相当) で、数値上蒸気の GHS 区分 3 に該当する可能性があるが、実質はミストの GHS 区分 4 超に該当すると判断され、毒劇物には相当しない。一方、マウスでは 4.0 mg/L/6H 未満 (4.9 mg/L/4H 未満相当) で、蒸気として GHS 区分 2 あるいは 3、すなわち毒劇物に相当する可能性があるが、ミスト曝露では GHS 区分 4 に該当し毒劇物には相当しないと推察される。マウス知見が、LC₅₀ 値あるいはその範囲を確定あるいは推定できないため、毒劇物への該当性の判断は困難である。必要に応じ、2,2-ジメチルプロパン酸のマウスを用いた蒸気曝露による吸入急性毒性試験を実施するのが望ましいと考えられる。

皮膚刺激性

HSDB、IUCLID、USEPA-HPV によると、雌雄各 4 例のウサギを用い、無傷あるいは擦過皮膚に 0.5 mL を 24 時間閉塞適用し、7 日間観察したドレイズ試験において、両皮膚の 24 時間および 72 時間の平均スコアは、紅斑 2.8、浮腫 2.6 で、強い刺激性を示した。紅斑と浮腫の最大スコアは 4 で、2/4 例にみられた (文献 4)。また、6 例のウサギを用い、0.5 mg を 24 時間閉塞適用したドレイズ試験において、24 および 48 時間の平均スコアは 0.25 で、中等度の刺激性を示した (文献 5)。さらに、ウサギ皮膚刺激性試験 (例数不明) において、50, 200, 794, 3160 mg/kg の用量で擦過皮膚に 24 時間適用し、曝露後 24 および 48 時間まで観察したところ、用量依存的な中等度の刺激性を示した (文献 7)。認められた刺激性は 24 時間の適用によるものであり、また、腐食性を示すものではなく、GHS 区分 2 に該当し、劇物 (GHS 区分 1) には相当しない。なお、いずれの文献も企業データであり、入手不可能であった。

眼刺激性

HSDB、IUCLID、USEPA-HPV によると、によると、ウサギの眼に 0.2 mL を適用し、7 日間観察したドレイズ試験において、24、48、72 時間の平均スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 2.8、角膜混濁 2.0、虹彩炎 1.87 であった。最大スコアは、発赤 2.0、結膜浮腫 3.0、角膜混濁 2.0、虹彩炎 2.0 であった。7 日間の観察終了時点で、結膜浮腫のみが完全に回復した (文献 4)。また、6 例のウサギを用いた眼刺激性試験において、0.1 mL を適用後 10 日間観察したところ、中等度の刺激性を示した (文献 7)。認められた刺激性は可逆的損傷であり、GHS 区分 2A に該当し、劇物 (GHS 区分 1) には相当しない。なお、いずれの文献も企業データであり、入手不可能であった。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、2,2-ジメチルプロパン酸の急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) は経口で 2000 mg/kg (ラット、GHS 区分 4)、経皮で 3160 mg/kg (ウサギ、GHS 区分 5)、吸入 (飽和蒸気) でラット >4.0 mg/L/6H (>4.9 mg/L/4H 相当、GHS 区分 4 あるいは 3)、

マウス<4.0 mg/L/6H (<4.9 mg/L/4H 相当、GHS 区分 3 あるいは 2) と判断された。2,2-ジメチルプロパン酸は国連危険物輸送分類では他に規定のない腐食性固体物質 (Corrosive solid, NOS) としてクラス 8 (腐食性物質)、容器等級 I/II/III とされている。容器等級 III の判定基準は、「動物の皮膚に 60 分超 4 時間以下の曝露で、完全な壊死を生じる物質」あるいは「動物の皮膚に視認できるほどの壊死は生じさせないが、55°C の試験温度において銅またはアルミニウムの表面に腐食を生じる物質」であり、本物質は、後者の基準によって容器等級 III に該当すると判断される。なお、2,2-ジメチルプロパン酸は EU CLP 分類には収載されていなかった。

したがって、2,2-ジメチルプロパン酸に特化した分類はなされていないものの、現状の国際的分類においては、本物質は毒劇物相当として分類されていない。

5. 結論

- 2,2-ジメチルプロパン酸の急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである ; ラット経口 : 2000 mg/kg (GHS 区分 4)、ウサギ経皮 : 3160 mg/kg (GHS 区分 5)、ラット吸入 (飽和蒸気) : >4.0 mg/L/4H (>4.9 mg/L/6H 相当、GHS 区分 3 あるいは 4)、マウス吸入 (飽和蒸気) <4.0 mg/L/6H (<4.9 mg/L/4H 相当、GHS 区分 3 あるいは 2)。
- 2,2-ジメチルプロパン酸の急性毒性値は、経口および経皮経路において毒劇物には該当しない。吸入経路では、ラットの知見は数値上蒸気の GHS 区分 3 に該当する可能性があるが、実質はミストの GHS 区分 4 超に該当すると判断され、毒劇物には相当しない。一方、マウスの知見は蒸気として GHS 区分 2 あるいは 3、すなわち毒劇物に相当する可能性があるものの、ミスト曝露では GHS 区分 4 に該当し毒劇物には相当しないと推察される。マウス知見が、LC₅₀ 値あるいはその範囲を確定あるいは推定できないため、本知見を考慮するならば、毒劇物への該当性の判断は困難である。
- 2,2-ジメチルプロパン酸は皮膚および眼に刺激性を示すが、劇物指定される GHS 区分 1 (不可逆的な重篤な損傷) には該当しない。
- 以上より、2,2-ジメチルプロパン酸は、ラットの知見に基づけば毒物あるいは劇物に指定する必然性はないものの、マウス吸入毒性試験の限定的知見を考慮すれば、毒劇物該当性の判断は困難である。
- 必要に応じ、2,2-ジメチルプロパン酸の吸入経路 (マウスでの蒸気曝露) による急性毒性試験を実施するのが望ましいと考えられる。
- 「2,2-ジメチルプロパン酸及びこれを含む含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について (案)」は作成しなかった。

6. 文献

文献 2 および 3 は、それぞれ資料 11 および 10 として本報告書に添付した。文献 1、4、5 および 7 は入手不可能であったことから添付しなかった。なお、文献 6 は入手可能で添付したが、2,2-ジメチルプロパン酸に関する記載は認められなかった。

1. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd ed., Grayson, M., and D. Eckroth, eds. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1978, Vol. 4, Pg. 863, 1978.
2. U.S. Environmental Protection Agency; High Production Volume (HPV) Challenge, Robust Summaries and Test Plans: Neoacids C5-C28 Category (2001, 2006) [<http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/neoc528/c13335tc.htm>] OR [<http://www.epa.gov/hpv/pubs/hpvrstp.htm>], および Risk-Based Prioritization Document, Initial Risk-Based Prioritization of High Production Volume (HPV) Chemicals, Neoacids C5-C28 Category (2009) [http://www.epa.gov/hpvis/rbp/Category_Neoacids%20C5-28_Web_April%202009.pdf]
3. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004., p. 2985
4. A. D. Coombs et. al. - Shell Research Ltd., Sittingbourne Research Centre (Tunstall Toxicology Laboratory), England - "Toxicology of fine chemicals: Acute toxicity, skin and eye irritancy and skin sensitizing potential of pivalic acid" - TLGR.O111.77, October, 1977.
5. G. W. Newell - Stanford Research Institute, Division of Physical Sciences, California, USA - Letter report No. 3 to Shell Development Company - Project No. S-2306, July 7, 1958.
6. D. N. Noakes and D. M. Sanderson, Br. J. Industr. Med., 26, 1969, page 59 - 64.
7. Esso Research and Engineering Company (1964). Acute Oral, Dermal, Eye Irritation and Inhalation Toxicity. Unpublished report.

7. 別添 (略)

- 文献 6
- 資料 1～13