

平成 17 年度

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名 : 亜硝酸イソアミル**

**CAS No. : 110-46-3**

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 18 年 3 月

## 要 約

亜硝酸イソアミルの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 505 mg/kg、マウスで 852 mg/kg、急性吸入（ガス）LC<sub>50</sub> 値はラットで 716 ppm (4hr)、マウスで 506 ppm(4hr 推定)であった。これらの値は吸入（ラット、マウス）で劇物の範囲に該当したことから、本物質は劇物への指定が妥当と考えられる。

一方、亜硝酸イソアミルの眼粘膜損傷性は動物実験およびヒトにおいてわずかな影響が認められているのみで、重篤なものとは考えられなかった。さらにこれらの所見は皮膚腐食性を示唆するものではないと考えられるが、必要に応じ *in vitro* 試験系等による腐食性/刺激性作用がないことの確認が望まれる。

### 1. 目的

本報告書の目的は、亜硝酸イソアミルについて、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 LD<sub>50</sub> 値や LC<sub>50</sub> 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚および眼）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、急性毒性値およ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が可能かどうかについて考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるウェブサイトのデータベースあるいは成書を対象に行った。物質を特定した情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために、原則として CAS No.を用いた。また、データベースから得られた情報のうち、LD<sub>50</sub> (LC<sub>50</sub>) 値については、可能な限り原著論文の収集を行った。

#### 2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- The Chemical Database (CD、<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>) : Akron 大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>] (日本語版 : 当研究所提供) および <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (13<sup>th</sup> ed., 2002, NFPA と略) : NFPA (National Fire Protection Association、米国防火協会) が編集した防火指針で、物

理化学的危険性に関するデータを収載。

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (85<sup>th</sup>, 2004, CRC と略) : CRC 出版が発行する物理化学的性状に関するハンドブック。

## 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) : 米国で広く利用されている環境保全、労働衛生関連のデータ/法令集のオンライン検索システムである TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) を通じた米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) の化学物質毒性データベース。
- Hazardous Substance Data Bank ( HSDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> ) : National Library of Medicine (NLM、米国国立医学図書館) の検索システム TOXNET (Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) を通じた NLM の有害物質データベース。TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) からも提供されている。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID、<http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIIS=autre>) : European Chemicals Bureau (ECB、欧州化学品庁) の化学物質データベース。当局に提出された社内資料データも登録されている。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) および <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) ] : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Patty's Toxicology (Patty, 5<sup>th</sup> edition, 2001) : Wiley-Interscience 社出版の産業衛生学の権威ある成書。化学物質毎の物性ならびに毒性情報が豊富に掲載されている。

また、最新あるいは引用された原著論文を検索する場合は、以下を利用する。

- TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) : NLM TOXNET の毒性関連文献検索システム

なお、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質であることが確認された場合には、以下も利用する。

- Environmental Health Criteria ( EHC、環境保健クライテリア、<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) : WHO/IPCS による化学物質等の総合評価文書。

- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD、国際簡潔評価文書、<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>) : WHO/IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書。
- EU Risk Assessment Report ( EURAR 、 EU リスク評価書、<http://ecb.jrc.it/esis/esis/php?PGM=ora>Query タブ) : EU による化学物質のリスク評価書。
- Screening Information Data Set ( SIDS 、<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>) : OECD の化学物質初期評価報告書。
- ATSDR Toxicological Profile Information Sheet ( ATSDR 、<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>) : 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7<sup>th</sup> edition, 2001) : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書。
- Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (MAK) : ドイツ学術振興会(DFG)による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- EU-Annex I の分類 (EU-Annex I、<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>または<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>) あるいは EU : 危険な物質のリスト (第 7 版、2004、(社) 日本化学物質安全情報センター) : EU の化学物質分類リスト。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、14<sup>th</sup> ed., 2005, UN) : 国連の危険物輸送に関する分類。オンライン版は[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html) より提供。

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質に関する情報は IUCLID、EHC、CICAD、EURAR、SIDS、ATSDR、ACGIH および MAK には収載されていなかった。

| 情報ソース   | 収載   | 情報ソース   | 収載   |
|---------|------|---------|------|
| • CD    | : あり | • EHC   | : なし |
| • ICSC  | : あり | • CICAD | : なし |
| • NFPA  | : あり | • EURAR | : なし |
| • CRC   | : あり | • SIDS  | : なし |
| • RTECS | : あり | • ATSDR | : なし |

|          |      |              |      |
|----------|------|--------------|------|
| • HSDB   | : あり | • ACGIH      | : なし |
| • IUCLID | : なし | • MAK        | : なし |
| • Patty  | : あり | • EU-Annex I | : あり |
|          |      | • TDG        | : あり |

CD (資料 1)、ICSC (資料 2)、NFPA (資料 3)、CRC (資料 4)、RTECS (資料 5)、HSDB (資料 6)、Patty (資料 7)、TOXLINE (資料 8)、EU-Annex I (資料 9) および TDG (資料 10) をそれぞれ添付する。

### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1-4)

#### 3.1.1. 物質名

和名：亜硝酸イソアミル

英名：Isoamyl nitrite; Nitrous acid, 3-methyl butyl ester; Isopentyl nitrite

#### 3.1.2. 物質登録番号

CAS : 110-46-3

RTECS : NT0187500

UN : 1113

ICSC : 1012

#### 3.1.3. 物性

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> / (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：117.2

構造式：図 1

概観：黄色の液体

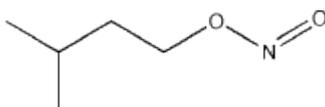
比重：0.87g/cm<sup>3</sup>

沸点：97-99°C

蒸気圧：3.5 kPa (20°C)

水への溶解性：(ほとんど) 溶けない

図 1



### 3.2. 急性毒性に関する情報 (資料 5-8)

RTECS および Patty に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、HSDB に急性毒性に関する記載は認められなかった。

### 3.2.1. RTECS (資料 5)

| 動物種 | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値 | 文献 |
|-----|------|---------------------------------------|----|
| ラット | 経口   | 505 mg/kg                             | 1  |
|     | 吸入*  | 716 ppm/4H                            | 2  |
| マウス | 経口   | 852 mg/kg                             | 3  |
|     | 吸入*  | 1430 ppm/0.5H (⇒推定 506 ppm/4H**)      | 4  |
|     | 静脈内  | 51 mg/kg                              | 5  |
|     | 腹腔内  | 130 mg/kg                             | 5  |

\* : ガスとして (おそらくは蒸気)

\*\* : 4 時間 LC<sub>50</sub> 推定値 (ガス) = LC<sub>50</sub> 実験値 x  $\sqrt{\text{実験暴露時間} / 4 \text{ 時間}}$

### 3.2.2. Patty (資料 7)

| 動物種 | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値 | 文献     |
|-----|------|---------------------------------------|--------|
| ラット | 吸入   | 716 ppm/4H                            | 2 : 既出 |
| マウス | 吸入   | 1430 ppm/0.5H (⇒推定 506 ppm/4H)        | 4 : 既出 |

### 3.2.3. TOXLINE (資料 8)

キーワードとして、CAS No. と acute toxicity の組合せ (110-46-3 AND acute toxicity) で TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) を行ったところ、4 件 (内 1 件の重複があり、実質 3 件) の情報が得られたが、既存情報あるいは適切ではない情報と考えられたため、検討には加えなかった。

## 3.3. 刺激性に関する情報

HSDB にのみ眼の刺激性に関する情報が認められた。

また、TOXLINE による文献検索 (PubMed 検索を含む) にて、CAS No. と irritation の組合せ (110-46-3 AND irritation) で文献検索を行ったが、亜硝酸イソアミルの刺激性に関する報告は認められなかった。

### 3.3.1. HSDB (資料 6)

HSDBにおいて「LABORATORY ANIMALS: Acute Exposure/ Liq amyl nitrite tested on normal rabbit eyes causes only slight superficial injury. [Peer reviewed] [Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974, p. 135]」の記載があった。本引用資料のより新しい第4版（1993年、文献6）で確認したところ、「In external contact with the eye the vapor induces stinging and transient lacrimation. Liquid amyl nitrite tested on normal rabbit eyes causes only slight superficial injury. Similarly, only transient superficial injuries are to be expected from splash contamination of human eyes. However, there are in the literature two instances of severe corneal damage in patients in which liquid amyl nitrite was involved. One case was complicated by lacerations from glass splinters (Stastnick 1935), and in the other case the injury was attributed to free nitric acid which was thought to have been produced by decomposition of the amyl nitrite (Lewin 1913).」と記述されており、ヒトの眼における重篤な損傷は本物質そのものの影響とは確認されておらず、動物実験およびヒトにおいてわずかな影響が認められている。このことから、亜硝酸イソアミルの眼粘膜損傷性は重篤なものではなく、さらに皮膚腐食性を示唆するものではないと考えられる。

#### 3.4. 規制分類に関する情報（資料3、資料9、資料10）

国連危険物分類（TDG）：Class 3（引火性液体）、容器等級II

EU-Annex I 分類：F; R11 (Highly flammable),

Xn; R20/22 (Harmful by inhalation and if swallowed)

NFPA 分類：健康有害性 2 (Materials that, under emergency conditions, can cause temporary incapacitation or residual injury.)

引火危険性 3 (Liquids and solids that can be ignited under almost all ambient temperature conditions. Materials in this degree produce hazardous atmospheres with air under almost all ambient temperatures or, though unaffected by ambient temperatures, are readily ignited under almost all conditions. )

反応危険性 2 (Materials that readily undergo violent chemical change at elevated temperatures and pressures.)

#### 4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準（別添1）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 <sub>50</sub> が 50mg/kg 以下のもの<br>劇物：LD <sub>50</sub> が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの               |
| (b) 経皮     | 毒物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg 以下のもの<br>劇物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの           |
| (C) 吸入（ガス） | 毒物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)以下のもの<br>劇物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの     |
| 吸入（蒸気）     | 毒物：LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)以下のもの<br>劇物：LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)を越え 10mg/L (4hr)以下のもの  |
| 吸入(ガス、ミスト) | 毒物：LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)以下のもの<br>劇物：LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)を越え 1.0mg/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：

|   |  |
|---|--|
| <u>皮膚に対する腐食性</u>  |  |
| 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   |  |
| <u>眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）</u>   |  |
| 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 $\geq$ 3 または 虹彩炎 $>$ 1.5 で陽性応答が見られる場合。 |  |

RTECS および Patty の検索から、亜硝酸イソアミルの急性経口 LD<sub>50</sub> 値はラットで 505 mg/kg、マウスで 852 mg/kg、急性吸入（ガス）LC<sub>50</sub> 値はラットで 716 ppm (4hr)、マウスで 506 ppm(4hr 推定)との情報が得られた。なお、急性経皮 LD<sub>50</sub> 値のデータは見出せなかった。これらの数値を上記の毒物劇物の判定基準により分類すると、吸入（ラット、マウス）で劇物の範囲に該当した。従って、本物質は劇物への指定が妥当と考えられる。この指定は、EU-Annex I 分類の Xn (harmful); R20/22 (Harmful by inhalation and if swallowed)に合致したものと考えられる。

一方、本物質の皮膚に対する腐食性に関する情報の存在は認められなかったが、眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関する情報が HSDB にわずかながら認められた。それによると、亜硝酸イソアミルの眼粘膜損傷性は動物実験およびヒトにおいてわずかな影響が認められているのみで、重篤なものとは考えられなかった。さらにこれらの所見は皮膚腐食性を示

唆するものではないと考えられる。

## 5. 結論

- 亜硝酸イソアミルは劇物への指定が妥当（ラット吸入 LC<sub>50</sub> 値：716 ppm(4hr)、マウス吸入 LC<sub>50</sub> 値：506 ppm(4hr 推定)）
- 亜硝酸イソアミルに皮膚腐食性および眼等の粘膜に対する重篤な損傷性はないと推察されるが、必要に応じ *in vitro* 試験系等による腐食性/刺激性作用がないことの確認が望まれる。
- 亜硝酸イソアミル及びこれを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）を参考資料 1 にとりまとめた。

## 6. 文献

1. Orzel RA, Seabaugh VM, Weiss LR; Comparative toxicity of analogues of amyl nitrite (an) after inhalation and oral administration in rats, Federation Proceedings, Federation of American Societies for Experimental Biology, 41, 1583, 1982 (abstract).
2. Klonne DR, Ulrich CE, Weissmann J, Morgan AK; Acute inhalation toxicity of aliphatic (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) nitrites in rats, Fundam Appl Toxicol., 8, 101-106, 1987.
3. Weisheng Dulixue Zazhi. Journal of Health Toxicology. (Weisheng Dulixue Zazhi Bianjibu, Dongdaqiao, Chaoyang Menwai, Beijing, Peop. Rep. China), 5, 119, 1991.
4. Rees DC, Coggeshall EM, Dragan Y, Breen TJ, Balster RL; Acute effects of some volatile nitrites on motor performance and lethality in mice, Neurobehav. Toxicol. Teratol. 8, 139-142, 1986.
5. Dewey WL, Tucker LS, Prange A, Spauding T, Chau TT; Some behavioral and toxicological effects of amyl nitrite, Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 5, 889-892, 1973.
6. Grant WM, Schuman JS; Toxicology of the Eye, 4th ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1993, p. 140.

## 7. 別添（略）