

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 : 亜硝酸イソブチル

CAS No. : 542-56-3

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

亜硝酸イソブチルの急性経口 LD₅₀ 値はラットで 410 mg/kg、マウスで 205 mg/kg、急性吸入（蒸気として）LC₅₀ 値はラットで 777 ppm (4hr)、マウスで 476～517 ppm (4hr 推定) であった。これらの値は経口（マウス）で劇物、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、本物質の皮膚腐食性や眼粘膜損傷に関する情報の存在は認められなかったため、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、亜硝酸イソブチルについて、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 LD₅₀ 値や LC₅₀ 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、LD₅₀ (LC₅₀) 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 (13th 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 (85th, 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&DEPUIS=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, 5th 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の確認も含め、該当する場合には、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 , 7th 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、14th 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 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 ICSC、NFPA、IUCLID、EHC、CICAD、EURAR、SIDS、ATSDR、ACGIH および MAK には収載されていなかった。なお、ACGIH は、ACGIH Supplement, 2004 のリストならびに閾値集で ACGIH-TLV, 2004 には上げられていたが、評価文書そのものは未収載であった。

情報ソース	収載	情報ソース	収載
• CD	: あり	• EHC	: なし
• ICSC	: なし	• CICAD	: なし
• NFPA	: なし	• 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**

*: ACGIH-TLV にはあり

** : Flammable liquid, Toxic, N.O.S.として

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

3.1. 物理化学的特性 (資料 1、資料 2)

3.1.1. 物質名

和名 : 亜硝酸イソブチル

英名 : Isobutyl nitrite; Nitrous acid, isobutyl ester; NCI-C61052

3.1.2. 物質登録番号

CAS : 542-56-3

RTECS : RA0805000

UN : 1992 (Flammable liquid, Toxic, N.O.S. [not otherwise specified]として)

ICSC : 未収載

3.1.3. 物性

分子式 : $C_4H_9NO_2$ / $(CH_3)_2CHCH_2NO_2$

分子量 : 103.1

構造式 : 図 1

概観 : 無色の液体

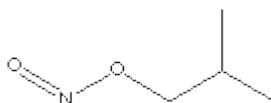
比重 : $0.87g/cm^3$ ($22^\circ C$)

沸点 : $67^\circ C$

蒸気圧 : 10 mmHg (1333 Pa)

水への溶解性 : わずかにとける

図 1



3.2. 急性毒性に関する情報

RTECS、HSDB および Patty に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. RTECS (資料 4)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	410 mg/kg	1
	吸入	777 ppm/4H	2
マウス	経口	205 mg/kg	3
	吸入	1033 ppm/1H (⇒推定 517 ppm/4H*)	4
	腹腔内	184 mg/kg	5

* : 4 時間 LC₅₀ 推定値 (蒸気) = LC₅₀ 実験値 × √ 実験暴露時間 / √ 4 時間

3.2.2. HSDB (資料 5)

動物種	投与経路	HSDB 記述	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
マウス	経口	ORAL ADMIN OF SINGLE DOSES OF BUTYL NITRITES TO MICE YIELDED LD50 VALUES FROM 171 TO 428 MG/KG. THE LETHAL TOXICITY OF ISOBUTYL NITRITE ,, COULD BE REDUCED	205 mg/kg (RTECS より)	3 : 既出
	吸入	WHEN MICE WERE EXPOSED TO BUTYL NITRITES IN AN INHALATION CHAMBER, THE POTENCY ORDER FOR OF THE 4 BUTYL NITRITES, ISO-BUTYL NITRITE ,, AND IS THE SAME AS THAT OF THEIR LC50 VALUES	記載なし [原報では 1033 ppm/1H(⇒推定 517 ppm/4H)]	4 : 既出
	腹腔内	IN DETERMINING LD50 VALUES (MICE, INTRAPERITONEAL) FOR EACH COMPOUND, NO DEATHS WERE OBSERVED AFTER 30 MINUTES POSTADMINISTRATION FOR ISOBUTYL NITRITE .	184 mg/kg (RTECS より)	5 : 既出

3.2.3. Patty (資料 6)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	吸入	777 ppm/4H	2 : 既出

マウス	吸入	1033 ppm/1H (⇒推定 517 ppm/4H*)	4: 既出
	吸入	1346 ppm/0.5H (⇒推定 476 ppm/4H*)	6

* : 4 時間 LC₅₀ 推定値 (蒸気) = LC₅₀ 実験値 x $\sqrt{\text{実験暴露時間} / 4 \text{ 時間}}$

3.2.4. TOXLINE (資料 7)

キーワードとして、CAS No.と acute toxicity の組合せ (542-56-3 AND acute toxicity) で TOXLINE による文献検索を行ったところ、5 件 (内 2 件の重複があり、実質 3 件) の情報が得られた。このうち、適当と考えられる 2 件について Abstract を確認したところ、1 件は急性致死毒性ではなく、もう 1 件は文献 2 と同じであったため検討には加えなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

RTECS、HSDB いずれにも刺激性に関する情報はなかった。

また、TOXLINE にて、CAS No.と irritation の組合せ (542-56-3 AND irritation) で文献検索を行ったが、1 件の情報も得られなかった (資料 7)。

3.4. 規制分類に関する情報 (資料 8、資料 9)

国連危険物分類 (TDG) : Class 3 (引火性液体) , Subsidiary risk 6.1 (毒物)、容器等級 I~III

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

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

Carc.Cat. 2 ;R45 (May cause cancer),

Muta.Cat. 3 ; R68 (Possible risk of irreversible effects)

NFPA 分類 : 未収載

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

RTECS、HSDB および Patty の検索から、亜硝酸イソブチルの急性経口 LD₅₀ 値はラットで 410 mg/kg、マウスで 205 mg/kg、急性吸入（蒸気として）LC₅₀ 値はラットで 777 ppm (4hr)、マウスで 476～517 ppm (4hr 推定)との情報が得られた。なお、急性経皮 LD₅₀ 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、経口（マウス）で劇物、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、国連危険物分類の 6.1（毒物）ならびに EU-Annex I 分類の Xn (harmful); R20/22 (Harmful by inhalation and if swallowed)にも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ならびに眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関する情報の存在は認められなかった。既存分類で「腐食性/刺激性」物質としての扱いがなされていないことから、おそらく腐食性/刺激性作用はないものあるいは弱いものと推察されるが、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。

5. 結論

- ・ 亜硝酸イソブチルは劇物への指定が妥当（マウス経口 LD₅₀ 値：205 mg/kg、ラット吸入 LC₅₀ 値：777 ppm(4hr)、マウス吸入 LC₅₀ 値：476～517 ppm(4hr 推定)）。
- ・ 必要に応じ、亜硝酸イソブチルに腐食性/刺激性作用がないことの確認を実施。
- ・ 亜硝酸イソブチ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 (C₁-C₅) nitrites in rats, *Fundam Appl Toxicol.*, 8,101-106, 1987.
3. McFadden DP, Maickel RP; Butyl nitrites, an example of hazardous, noncontrolled recreational drugs, *Research Communications in Substances Abuse*, 3, 233-236, 1982.
4. McFadden DP, Carlson GP, Maickel RP; The role of methemoglobin in acute butyl nitrite toxicity in mice, *Fundam Appl Toxicol.*, 1, 448-451, 1981.
5. Maickel RP, McFadden DP; Acute toxicology of butyl nitrites and butyl alcohols, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.*, 26, 75-83, 1979.
6. 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.

7. 別添 (略)