

平成 19 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 : 亜硝酸シクロヘキシル**

**CAS No. : 5156-40-1**

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 20 年 3 月

## 要 約

亜硝酸シクロヘキシルの急性毒性試験情報は、経口、経皮、吸入いずれの投与経路においても認められず、毒劇物指定の判断は困難である。唯一得られた情報では、血液毒性あるいは免疫毒性の検討において、マウスに対し 900 ppm/45 min (390 ppm/4H 相当) の吸入で死亡を認めていない。

加えて、亜硝酸シクロヘキシルの刺激性に関する実験動物の知見は認められなかったが、本物質には亜硝酸類として皮膚あるいは呼吸器への刺激性を示す可能性があるものの、皮膚腐食性あるいは眼の重篤な損傷性を示唆するものではなく、刺激性の観点からは劇物に該当しないと判断される。

### 1. 目的

本報告書の目的は、亜硝酸シクロヘキシルについて、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、必要に応じ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) 及び <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。
- Merck Index (13th ed., 2001, Merck と略) : Merck and Company, Inc.が発行する化学物質事典。
- ChemIDplus (ChemID、<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>) : US NLM 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。
- GESTIS (<http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/stoffdb/index.html>) : ドイツの BGIA (BG-Institute for Occupational Safety and Health、ドイツ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。

## 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) 及び <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。
- 化学物質毒性データベース (GINC, 厚生労働省) [<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html>] : OECD における既存高生産量化学

物質の安全性点検として実施した毒性試験報告書。GLP で実施している。

- ChemIDplus (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>) : US NLM の総合データベース TOXNET 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が記載されている。
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11<sup>th</sup> edition, 2004) : Wiley-Interscience 社出版の産業化学物質に関する急性毒性情報集。

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 (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 (DFGOT) : 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。

この他、適宜、インターネットによる検索・情報収集を実施し、必要な情報を入手する。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System、<http://ecb.jrc.it/esis/>) : European Chemical Bureau (欧州化学品局) の化学物質情報提供システム。EU-Annex I における収載の有無 (収載されている場合はその内容) が確認できる。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、本物質に関する物性情報および毒性情報は TOXLINE による情報検索を除き、いずれの資料にも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	: なし	• EHC	: なし
• ICSC	: なし	• CICAD	: なし
• NFPA	: なし	• EURAR	: なし
• CRC	: なし	• SIDS	: なし
• Merck	: なし	• ATSDR	: なし
• ChemID	: なし	• ACGIH	: なし
• GESTIS	: なし	• DFGOT	: なし
• RTECS	: なし	• GINC	: なし
• HSDB	: なし	• SAX	: なし
• IUCLID	: なし	• TDG	: なし
• Patty	: なし	• ESIS/EU-Annex I	: なし
• TOXLINE	: あり		

Landolt-Börnstein Substance / Property Index (資料 1) 及び TOXLINE (資料 2) をそれぞれ添付する。

#### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1)

##### 3.1.1. 物質名

和名 : 亜硝酸シクロヘキシル

英名 : Cyclohexyl nitrite; Nitrous acid cyclohexyl ester

### 3.1.2. 物質登録番号

CAS : 5156-40-1

RTECS : - (未収載)

UN : - (未収載)

ICSC : - (未収載)

### 3.1.3. 物性

分子式 :  $C_6H_{11}NO_2 / (CH_2)_5CHONO$

分子量 : 129.2

構造式 : 図 1

概観 : 液体

相対比重 (水=1) : -

沸点 : -

引火点 : -

蒸気圧 : -

相対蒸気密度 (空気=1) : -

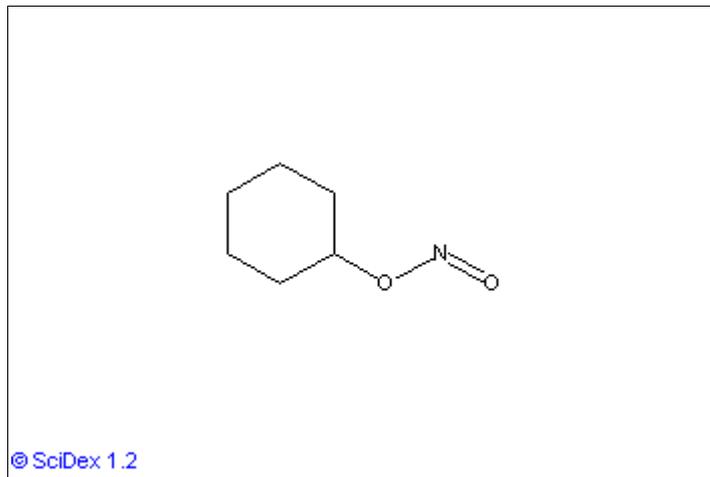
水への溶解性 : -

その他への溶解性 : -

安定性・反応性 : -

換算係数 :  $1 \text{ mL/m}^3 (1 \text{ ppm}) = 5.28 \text{ mg/m}^3 (5.28 \text{ }\mu\text{g/L})$

図 1



### 3.1.4. 用途

脱法ドラッグ。正規用途不明 (文献 1 および 2 においても、試薬ではなくアダルトショップにて商品を購入)。

### 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 2）

リストにあげた毒性情報源には、本物質に関する情報は認められず、キーワードとして、「cyclohexyl nitrite」を用いた TOXLINE による文献検索（PubMed 検索を含む）を行ったところ、2 件の関連情報が認められたため入手検討した（文献 1、2）。その概要を以下に示す。なお、CAS No. (541-42-4) による検索では、適切な情報は得られなかった。

#### 3.2.1. マウスによる吸入毒性試験（文献 1、2）

・マウスに 300-900 ppm の亜硝酸シクロヘキシルを 45 分間 1 回、あるいは 1 日あたり 45 分で 14 日間の暴露を行い、血液毒性あるいは免疫毒性を検討している。急性致死毒性に関する検討ではないが、14 日間の当該暴露においても死亡は認められていないようである。900 ppm/45 min は、4 時間暴露では 390 ppm/4H に換算される ( $900 \times \sqrt{0.75}/\sqrt{4} = 390$ )。すなわち、LC<sub>50</sub> 値は >390 ppm/4H となる。

### 3.3. 刺激性に関する情報（文献 3）

皮膚あるいは眼に対する刺激性に関する情報は、TOXLINE 検索においても認められなかった。インターネットによる種々の検索により以下の情報が認められた。

#### 3.3.1. Environmental Health Perspectives（文献 3）

・化学命名法に基づけば、亜硝酸シクロヘキシルはアルキル亜硝酸と同じクラスではないため、現行法では禁止されていない(1994 年時点)。亜硝酸類のヒトにおける急性毒性は、皮膚刺激性や気管気管支刺激性を含む。

### 3.4. 規制分類に関する情報

国連危険物分類：未収載

EU-Annex I 分類：未分類

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 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 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 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 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 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。	

亜硝酸シクロヘキシルの急性毒性試験の情報は、経口、経皮、吸入いずれの投与経路においても認められなかった。唯一、マウスに 900 ppm までの濃度で 45 分間吸入暴露（4 時間暴露換算では 390 ppm/4H）を行った検討が認められたが、死亡例は認められていないようである。急性致死毒性情報が皆無であることから、動物を用いた急性毒性試験の知見に基づく毒劇物指定の判断は困難である。

また、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動物実験情報は得られなかった。入手情報によると、「亜硝酸類として皮膚および呼吸器刺激性の可能性」が示唆されているものの、アルキル亜硝酸類と同様、「皮膚腐食性」あるいは「眼の重篤な損傷性」を示唆するものではないと考えられ、刺激性の観点からは劇物に該当しないと判断される。

## 5. 結論

- 亜硝酸シクロヘキシルの急性毒性試験情報は、経口、経皮、吸入いずれの投与経路においても認められず、毒劇物指定の判断は困難である。
- 亜硝酸シクロヘキシルの血液毒性あるいは免疫毒性の検討において、マウスに対し 900 ppm/45 min (390 ppm/4H 相当) の吸入で死亡を認めていない。
- 必要に応じ、亜硝酸シクロヘキシルの各種投与経路による急性毒性試験を実施するのが望ましい。
- 亜硝酸シクロヘキシルには、皮膚あるいは呼吸器に刺激性を示す可能性があるものの、皮膚腐食性あるいは眼の重篤な損傷性を示唆するものではない。必要に応じ、*in vitro* を含む刺激性試験を実施するのが望ましい。

## 6. 文献

以下のすべての文献を添付した。

1. Soderberg LSF, Roy A, Flick JT and Barnett JB, Nitrite inhalants spontaneously liberate nitric oxide, which is not responsible for the immunotoxicity in C57BL/6 mice, *Int J Immunopharm*, 22, 151-157, 2000.
2. Soderberg LSF and Flick J, Acute blood toxicity of the abused inhalant, cyclohexyl nitrite, *Int J Immunopharm*, 19, 305-310, 1997.
3. Haverkos HW, Kopstein AN, Wilson H and Drotman P, Nitrite Inhalants: History, Epidemiology, and Possible Links to AIDS, *Environ Health Perspect*, 102, 858-861, 1994.

## 7. 別添 (略)