平成 27 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：n-酪酸

CAS No.：107-92-6

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 28 年 3 月

要　約

n-酪酸（以下、酪酸）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 1630 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 6083 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（蒸気）で>5.1 mg/L/4H（推定 GHS 区分 3 超）であった。酪酸の急性毒性値は、経口、経皮および吸入のいずれの曝露経路においても毒劇物に相当しない。一方、酪酸は皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、酪酸は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU GHS）とも合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、酪酸について、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 LD_{50} 値や LC_{50} 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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 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 20 の情報源を調査した。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- 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/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : 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

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、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/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- 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。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- 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 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：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
- 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]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書[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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- 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/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- 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]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規

制制度）用登録提出文書［http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances］

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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］
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：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, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

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：Google 社によるネット情報検索サイト［http://www.google.co.jp/］

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類［http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html］
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム［http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database］

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、酪酸の国際的評価文書として SIDS が認められた。また Patty および REACH も認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料 2)	: あり	・ SIDS (資料 8)	: あり
・ Merck(資料 3)	: あり	・ MAK	: なし
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ REACH (資料 9)	: あり
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ TDG (資料 10)	: あり
・ HSDB (資料 6)	: あり	・ EUCL (資料 11)	: あり
・ GESTIS (資料 7)	: あり	・ Patty（資料 12）	: あり
・ ACGIH	: なし	・ 16112 商品（資料 13）	: あり
・ ATSDR	: なし	・	
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：n-酪酸、酪酸、ブタン酸

英名：n-Butyric acid; Butyric acid; Butanoic acid

3.1.2. 物質登録番号

CAS：107-92-6

UN TDG：2820

EC (Index)：607-135-00-X (203-532-3)

3.1.3. 物性

分子式：$C_4H_8O_2$ / $CH_3CH_2CH_2COOH$

分子量：88.1

構造式：図 1

外観：特徴的臭気のある無色の油状液体

密度：0.96 g/cm^3 (20℃)

沸点：165.5℃

融点：－7.9℃

引火点：72℃ (c.c.)

蒸気圧：0.22 kPa (25℃)

相対蒸気密度（空気＝1）：3

水への溶解性：混和（1000 g/L, 20℃）

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：0.79

その他への溶解性：エタノール、エーテルに混和

安定性・反応性：本物質は中等度の強さの酸；塩基、強酸化剤と反応；金属を侵す

換算係数： 1 ppm = 3.66 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.27 ppm (1 気圧 20℃)

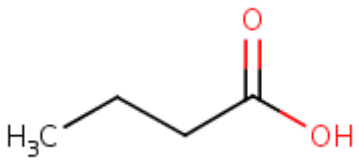

図 1

3.1.4. 用途

着香料（バター、メロン、クリームなどのフレーバー、酪酸エステル香料の合成）として用いられる。また、酢酸酪酸セルロース（CAB）や CAB シート＆チューブの製造に用いられ、医薬品、乳化剤、殺菌剤などの中間体としても使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 4）、RTECS（資料 5）、HSDB（資料 6）、GESTIS（資料 7）、SIDS（資料 8）、REACH（資料 9）及び Patty（資料 12）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2000 mg/kg	1
ウサギ	経皮	0.53 mL/kg (= 509 mg/kg) #1	2

#1：比重（0.96 g/cm^3）より

3.2.2. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1500 mg/kg	3
マウス	経口	1250 mg/kg	3
ウサギ	経皮	0.53 mL/kg／530 mg/kg	2, 4

3.2.3. HSDB（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	8790 mg/kg	資料 3[a]
ラット	経口	2940 mg/kg	資料 12[b]
ラット	経口	2000 mg/kg	資料 12[b]
ウサギ	経皮	6083 mg/kg	資料 12[b]
ウサギ	経皮	530 mg/kg	資料 12[b]

ラット	吸入	LC_0: 飽和蒸気/8H (⇒ 8.0 mg/L/8H = 16.0 mg/L/4H) #1	資料 12[b]

#1 : 酪酸の蒸気圧が 0.22 kPa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 1.06 kPa / 101 kPa = 2178 ppm (= 8.0 mg/L)と計算される。4 時間曝露値は、8.0 x 8 / 4 = 16.0 mg/L (ミスト)と換算される。

a: 13th ed. (2001)

b: 5th ed. (2001)

3.2.4. GESTIS (資料 7)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1630 mg/kg	5
ウサギ	経皮	6096 mg/kg	6
ラット	吸入	>5 mg/L/4H	7
マウス・ラット・ウサギ	吸入	LC_0: 飽和蒸気/8H (⇒ 8.0 mg/L/8H = 16.0 mg/L/4H) #1	資料 12[a]

#1 : 3.2.3 項参照。

a : 1993 年版

3.2.5. SIDS (資料 8)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	2940 mg/kg	8
ラット	経口	雌 : 8790 mg/kg #1	6
ウサギ	経皮	雄 : 6077 mg/kg #2	6
ウサギ	経皮	530 mg/kg #3	9
ラット	吸入	LC_0 : 飽和蒸気/8H(⇒ 8.0 mg/L/8H = 16.0 mg/L/4H) #4	8

#1 : 1 群雌 5 例を用い、投与後 14 日間観察した。

#2 : 1 群雄 4 例を用い、24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。

#3 : 評価には不十分なデータとしている。

#4 : 1 群雌雄各 6 例を用い、飽和蒸気を 8 時間曝露し、14 日間観察した。死亡例は認められなかった。蒸気圧をもとづく到達可能最大濃度は約 2200 ppm である。3.2.3 項参照。

3.2.6. REACH (資料 9)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	ca. 1632 mg/kg #1	5
ラット	経口	2940 mg/kg #2	8
ラット	経口	8790 mg/kg #3	6
ラット	経皮	>2000 mg/kg #4	5

ウサギ	経皮	6096 mg/kg #5	6
ラット	吸入	>5.1 mg/L/4H #6	7
ラット	吸入	>4.18 mg/L/8H (⇒ >5.91 mg/L/4H) #7	5
ラット	吸入	LC_0: 3.3 mg/L/8H (⇒ LC_{50}: >6.6 mg/L/4H) #8	8

#1： 1 群雌雄各 5 例を用い、水を媒体として 960, 1400, 2060, 3030, 4450 および 6520 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。実際の投与は、10, 14.7, 21.5, 31.6, 46.4 あるいは 68.1% (v/v)溶液の、それぞれ 1000, 1470, 2150, 4640 あるいは 6810 µL/kg 投与によった。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。死亡例はそれぞれ 0/10, 3/10, 7/10, 10/10, 10/10 および 10/10 例であった。LD_{50} 値は 1720 µL/kg と報告された。

#2： 1 群雄 5 例を用い、対数公比による少なくとも 4 用量を投与し 14 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。

#3：1 群雌 5 例を用い、対数公比による少なくとも 4 用量を投与し 14 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。

#4：1 群雌雄各 3 例を用い、無希釈の本物質を 1000 あるいは 2000 mg/kg の用量で閉塞適用し（適用時間は不明）、7 日間観察した。死亡例は認められず、LD_0 値は>2000 mg/kg とされた。

#5：1 群雄 4 例を用い、無希釈の本物質を 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 と類似の方法で実施した。LD_{50} 値は、6.35 mL/kg とされた。

#6：1 群雌雄各 3 例を用い、5.1 mg/L の蒸気を 4 時間全身吸入曝露し、7 日間観察した。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。死亡例は認められず、LC_0 値は 5.1 mg/L/4H とされた。

#7：雌雄各 6 例を用い、無希釈の本物質蒸気を 4.18 mg/L の濃度で 8 時間全身吸入曝露し、7 日間観察した。死亡例は認められなかった。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。4 時間曝露値（蒸気）は 4.18 x $\sqrt{8}$ / $\sqrt{4}$ = 5.91 mg/L/4H と換算される。

#8：雄 6 例を用い、無希釈の本物質飽和蒸気（20℃で約 3.3 mg/L と計算）を 8 時間全身吸入曝露し、14 日間観察した。死亡例は認められなかった。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。4 時間曝露値（ミスト）は 3.3 x 8 / 4 =6.6 mg/L/4H と換算される。

3.2.7. Patty（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	8790 mg/kg	10
ラット	経口	2940 mg/kg	11 #2
ラット	経口	2000 mg/kg	12
ウサギ	経皮	6083 mg/kg	10
ウサギ	経皮	530 mg/kg	13 #3
ラット	吸入	LC_0：飽和蒸気/8H(⇒ 8.0 mg/L/8H = 16.0 mg/L/4H) #1	11

#1：飽和蒸気の 8 時間曝露で死亡は認められなかった。3.2.3 項参照。

#2：文献 11 には酪酸のデータは認められないため、文献 8 の引用間違いと推察される。

#3：文献 13 の内容は、その表題および抄録から 107 の化合物についてのマウス、ラットあるいはモルモットを用いた経口投与による LD_{50} 値の検討であることが伺えるため、引用間違いと推察される。

3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 107-92-6 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. RTECS（資料 5）

ウサギ皮膚を用いた標準ドレイズ試験で、20 mg の 24 時間適用は中等度の刺激性を示した（文献 14）。また、ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験で、500 mg の適用は中等度の刺激性を示した（文献 2）。

3.3.2. HSDB（資料 6）

蒸気は眼、鼻、喉を刺激する。液体は皮膚や眼に熱傷をきたす（文献 15）。過料の 5%水溶液は、ウサギの角膜に強い熱傷を生じた。モルモットの皮膚と眼に中等度の刺激性を示したウサギ皮膚を用いた閉塞パッチ刺激性試験で、10 mg の本物質は 24 時間で強い反応を示したが、オープン試験では 500 mg でも中等度の反応を示しただけであった（資料 12、2001 年版）。

3.3.3. GESTIS（資料 7）

ウサギの眼による試験で、5%溶液は強い角膜傷害を示した。皮膚については（適用の詳細不明）、1 時間後に軽度の紅斑を示し、軽度の痂皮が見られた（資料 12、1993 年版）。しかしながら、ウサギ皮膚による標準試験（OECD TG404）の結果に基づき、本物質は腐食性とされた（文献 16）。更なる検討により、皮膚傷害は、特に閉塞適用により生じていることが判明した（資料 12、1993 年版）。

3.3.4. SIDS（資料 8）

本物質は、皮膚および眼の刺激性物質と考えられている。実験動物を用いた試験データから、本物質は中等度の強さの皮膚刺激性物質だが、強い眼刺激性物質であることが示唆されている（文献 6；資料 12、1981 年版）。

3.3.5 REACH（資料 9）

- 皮膚刺激性

1 群 3 例のウサギ皮膚に 0.5 mL の無希釈の酪酸を 1 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG404 に従い、GLP にて実施された。14 日後においても、全例に重篤な皮膚の硬化と脱色がみられ、紅斑の計測は不可能であった。また、浮腫のスコアは、

適用後 24, 48, 72 時間の平均 1.9（最大スコア 3、最大値は 4）を示し、影響は不可逆的であり、本物質は腐食性と判断された（文献 17)。1 群 5 例のウサギの皮膚に無希釈の本物質 0.01 mL を 24 時間開放適用し、適用終了時に観察した。刺激性スコアは 10 段階中 5 で、皮膚の壊死が認められた（文献 6)。1 群 6 例のウサギの皮膚に無希釈の本物質 0.5 mL を 1 時間閉塞適用し、72 時間後まで観察した。刺激性スコアは OECD TG404 に類似の方法で計数した。試験は DOT test（19 CFR, Chapter I, Sec. 173.40）に従って実施された。1、24、72 時間後の刺激性スコアはいずれも 4（最大スコア 4）で、適用部位に深い熱傷が認められ、腐食性と判断された（文献 18)。

- 眼刺激性

2 例のウサギの眼に無希釈の本物質 0.05 mL を適用し、8 日間観察した。24 時間から 48 時間における平均刺激性スコアは、虹彩 0、角膜 3.25、結膜浮腫 2.75、結膜 0.25 で、8 日間における最大スコアは、それぞれ 1、4、3 および 4 であった。処理した眼には強い混濁と結膜浮腫が認められ、8 日後にも継続していた（文献 5)。5 例のウサギの眼に無希釈の本物質 0.5 mL を 24 時間適用した結果、グレード 9（最大値 10）の損傷が認められ、腐食性と判断された（文献 6)。

3.3.6 Patty（資料 12）

モルモットの皮膚および眼に対し、中等度の強さの刺激性を示した（文献 19)。閉塞適用によるウサギ皮膚パッチ試験では､10 mg の酪酸は 24 時間で強い反応を生じたが(文献 10)、開放適用では 500 mg でも中等度の反応を示しただけであった（文献 13)。酪酸の 5%水溶液は、ウサギの角膜に強い熱傷を生じた（文献 10)。

3.3.7 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 107-92-6 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 10）
  2820 (BUTYRIC ACID)、Class 8 (腐食性)、Packing group (容器等級) III
- EU GHS 分類（資料 11）
  Skin Corr. 1B

4. 代謝および毒性機序

酪酸は消化管から容易に吸収され、肝臓で速やかに代謝される。酪酸はケトン体（ß－ヒドロキシ酢酸、アセト酢酸、アセトン）および酢酸に代謝されて、尿中に排泄されたり脂質の代謝に利用される。ラットでは、主に酢酸に代謝される。酪酸ナトリウムを用いたラ

ベル体の検討では、血中半減期は 0.5～13.7 分であった（資料 6、7、12）。主な毒性機序は、高濃度曝露による酸によるタンパク変性の生成と考えられ、それらはタンパク機能の阻害や細胞の恒常性の撹乱を生ずる（文献 4）。

5. 毒物劇物判定基準

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(ﾀﾞｽﾄ、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		

6. 有害性評価

以下に、得られた酪酸の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類
ラット	経口	1500 mg/kg	RTECS(5)	3	区分 4
ラット	経口	1630 mg/kg	GESTIS(7), REACH(9)	5	区分 4
ラット	経口	2000 mg/kg	ChemID(4), HSDB(6), Patty(12)	1, 12, 資料 12	区分 4
ラット	経口	2940 mg/kg	HSDB(6), SIDS(8), REACH(9), Patty(12)	8, 11, 資料 12	区分 5
ラット	経口	8790 mg/kg	HSDB(6), SIDS(6), REACH(9), Patty(12)	6, 10, 資料 6	区分外
マウス	経口	1250 mg/kg	RTECS(5)	3	区分 4
ウサギ	経皮	530 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), SIDS(8), Patty(12)	2, 4, 9, 13, 資料 12	区分 3
ウサギ	経皮	6077, 6083, 6096 mg/kg	HSDB(6), GESTIS(7), SIDS(8), REACH(9),	6, 10, 資料 12	区分外

			Patty(12)		
ラット	経皮	>2000 mg/kg	REACH(12)	5	区分外
ラット	吸入(ミスト)	>16 mg/L/4H [LC_0：飽和蒸気/8H]	HSDB(6), GESTIS(7), SIDS(8), Patty(12)	8, 11, 資料 12	区分 3 超
ラット	吸入(蒸気)	>5.1 mg/L/4H	GESTIS(7), REACH(9)	7	区分 3 超
ラット	吸入(蒸気)	>5.91 mg/L/4H [>4.18 mg/L/8H]	REACH(9)	5	区分 3 超
ラット	吸入(ミスト)	>6.6 mg/L/4H [LC_0:飽和蒸気 3.3 mg/L/8H]	REACH(9)	8	区分 4 超

6.1. 経口投与

酪酸の急性経口 LD_{50} 値は 6 件（ラット 5 件、マウス 1 件）が認められたが、いずれも 1000 mg/kg 超（1250～8790 mg/kg）であった。これらの値は GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）、区分 5（2000～5000 mg/kg）あるいは区分 5 超に相当する。OECD TG401 と類似の方法で試験され、ある程度の内容が判明しており、かつ安全側を考慮したものとして、1630 mg/kg を代表値とした。

以上より、酪酸のラット経口投与による LD_{50} 値は 1630 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒物劇物には該当しない。

6.2. 経皮投与

酪酸の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は 3 件（ウサギ 2 件、ラット 1 件）が認められた。ウサギにおいて強い毒性値（LD_{50} 値 530 mg/kg）が認められたが、この知見は SIDS において「不十分な情報のため評価できない」とされていることに加え、別の 1 件のウサギの知見ならびにラットの知見は低い毒性値（LD_{50} 値>2000 mg/kg）を示しており、信頼性に欠けるものと判断された。なお、本知見の原著は入手不可能であった。OECD TG402 と類似の方法で実施され、ある程度の内容が把握でき、かつ、国際的評価文書を含む複数の情報源で引用されているウサギの知見 6083 mg/kg を経皮急性毒性値の代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、酪酸の経皮投与による LD_{50} 値は、ウサギで 6083 mg/kg（GHS 区分外）であり、毒物劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

酪酸の急性吸入曝露試験は 4 件認められた。内、4 時間吸入曝露による LC_{50} 値の知見は 1 件であり、OECD TG403 と類似の方法で実施され、5.1 mg/L（蒸気）で死亡例はなく、LC_{50} 値は>5.1 mg/L/4H とされた。残りの 3 件はいずれも蒸気あるいは飽和蒸気による 8 時間曝露で、死亡例は認められず、LC_{50} 値の 4 時間値は>5.91/>6.6/>16 mg/L/4H と換算された。いずれも同様の毒性値を示すものの、死亡例が認められていないため、GHS 区分を確定することは困難である。しかしながら、飽和蒸気で死亡例が認められていないことから、LC_{50} 値は GHS 区分 3（蒸気では 2.0～10.0 mg/L/4H、ミストでは 0.5～1.0 mg/L/4H）を超えると推定することは妥当と判断される。これらの中で、4 時間の曝露が行われ、最も毒性値の小さい、>5.1 mg/L/4H を代表値とすることが最も適切と考えられた。

以上より、酪酸の吸入投与（蒸気）によるラット LC_{50} 値は>5.1 mg/L/4H（推定 GHS 区分 3 超）であり、毒物劇物には該当しない。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG404 に従って実施されたウサギ皮膚刺激性試験によれば、無希釈の酪酸 0.5 mL の 1 時間の半閉塞適用でウサギ皮膚に紅斑や浮腫など不可逆的な影響を示し、腐食性と判断された（資料 7、9）。また、0.5 mL の無希釈液を 1 時間閉塞適用した別の試験においても、適用部位に深い熱傷が認められ、腐食性と判断された（資料 9）。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的影響）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、酪酸は劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

2 件のウサギ眼刺激性試験によれば、無希釈の酪酸 0.05 mL あるいは 0.5 mL は、眼に強い混濁や結膜浮腫等を示し、8 日後にも継続しており腐食性と判断された（資料 9、12）。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものであり、眼刺激性の観点から、酪酸は劇物に該当する。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、酪酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1630 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 6083 mg/kg（GHS 区分外）、吸入（蒸気）で>5.1 mg/L/4H（推定 GHS 区分 3 超）と判断された。酪酸は、国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性）、容器等級 III とされている。腐食性による容器等級 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」である。また、EU GHS 分類では、皮膚腐食性区分 1B に分類されている。酪酸により動物で認められた知見は、これらの分類が妥当であることを示している。以上より、今回の評価における皮膚および眼刺激性に基づく酪酸の劇物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類とも整合しており、妥当なものと判断

される。

7. 結論

- 酪酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 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：1630 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：6083 mg/kg（GHS 区分外）、ラット吸入（蒸気）：>5.1 mg/L/4H（推定 GHS 区分 3 超）。
- 酪酸の急性毒性値は、経口、経皮および吸入経路とも毒劇物に相当しない。
- 酪酸は皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。
- 以上より、酪酸は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「酪酸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。

8. 文献

文献 4、6、8 および 11 を報告書に添付した。

1. "Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure," Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, p.30, 1982.
2. Union Carbide Data Sheet. 4/10/1968, 1968.
3. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. (Izdatel'stvo Meditsina, Moscow, USSR), 9, 27, 1967.
4. Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, pp.368, 2005.
5. BASF, Study report, 1978-11-16, 1978.
6. Smyth, H.F., C.P. Carpenter, C.S. Weil, and Pozzani, U.C. Range-Finding Toxicity Data: List V. AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. 10, 61-68, 1954.
7. Biodynamics, Study report, 1989-11-19, 1989.
8. Smyth, H.F., C.P. Carpenter, and C.S. Weil. Range-Finding Toxicity Data: List IV. AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. 4, 119-122, 1951.
9. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. Vol. 4, Pg. 19, 1962.
10. W.S. Spector, ed., Handbook of Toxicology, Vol. 1, Saunders, Philadelphia, PA, pp.198, 1956.
11. Smyth HF et al, Range-finding toxicity data: List VI, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107, 1962.

12. US EPA Inert Ingredients Permitted for use in nonfood use Pesticide Products: http://www.epa.gov/opprd001/inerts/inert_nonfooduse.pdf.（リンク切れ）
13. P.M. Jenner, E.C. Hagan, Jean M. Taylor, E.L. Cook, O.G. Fitzhugh, Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity, Food Cosmet. Toxicol. 2, 327-343, 1964.
14. 'Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky,' Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, ,306,1986.
15. U.S. Coast Guard, Department of Transportation. CHRIS - Hazardous Chemical Data. Volume II. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1984-5.
16. IUCLID-Datensätze, European Commission JRC, 1996.
17. Hechst AG, Study report, 1983-10-30, 1983.
18. Celanese, Study report, 1972-07-27, 1972.
19. M. Tabachnick and L. Korcek, Biochim. Biophys. Acta, 881, 292, 1986.

9. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～13
- 文献 4、6、8、11

以上