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：吉草酸

CAS No.：109-52-4

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

吉草酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 1720 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分 5）、ラット吸入（ミスト）で>1.3 mg/L/4H（GHS 区分 4/5）であった。吉草酸の急性毒性値は、いずれの曝露経路においても毒劇物に相当しない。一方、吉草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、吉草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、吉草酸について、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、吉草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	・	
・ ATSDR	: なし	・	
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：吉草酸、ノルマル吉草酸、ペンタン酸、n-ペンタン酸、バレリアン酸

英名：Veleric acid; Pentanoic acid; n-Pentanoic acid

3.1.2. 物質登録番号

CAS：109-52-4

UN TDG：3265

EC (Index)：203-677-2 (607-143-00-3)

3.1.3. 物性

分子式：$C_5H_{10}O_2$ / $CH_3(CH_2)_3COOH$

分子量：102.1

構造式：図 1

外観：特徴的臭気のある無色の液体

密度：0.94 g/cm^3 (20℃)

沸点：186℃

融点：－34.5℃

引火点：86℃ (c.c.) [他のデータ：96℃ (o.c.)]

蒸気圧：0.026 kPa (25℃) [他のデータ：0.01 kPa (20℃)]

相対蒸気密度（空気＝1）：3.52

水への溶解性：24 g/L (25℃)

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：1.39

その他への溶解性：エタノール、エーテルに可溶

安定性・反応性：－

換算係数： 1 ppm = 4.25 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.24 ppm (1 気圧 20℃)

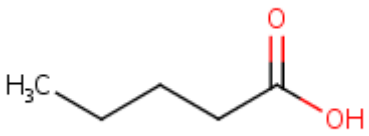

図 1

3.1.4. 用途

香料として使われる。また、香水、医薬品、潤滑油、プラスチック可塑剤、ビニール安定剤の原料として用いられる。

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
マウス	経口	600 mg/kg	1
マウス	吸入	4.1 mg/L/2H (= 2.05 mg/L/4H) #1	1

#1 : 吉草酸の蒸気圧が 0.026 kPa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 0.026 kPa / 101 kPa = 257 ppm (= 1.09 mg/L)と計算される。したがって、本物質の曝露はミストによるものと推察された。4.1 mg/L/2H の 4 時間曝露値は、4.1 x 2 / 4 = 2.05 mg/L (ミスト)と換算される。

3.2.2. RTECS（資料 5)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
マウス	経口	600 mg/kg	1
マウス	吸入	4.1 mg/L/2H (= 2.05 mg/L/4H) #1	1

#1：3.2.1.項参照。

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	1055 mg/kg	資料 12 #1
ラット	経口	1844 mg/kg	資料 12
マウス	経口	600 mg/kg	2
ウサギ	経皮	660 mg/kg	資料 12

ウサギ	経皮	290 mg/kg	資料 12
マウス	吸入	4.1 mg/L/2H (= 2.05 mg/L/4H) #2	資料 12

#1：資料 12 は、5th ed.（2001）による。

#2：3.2.1.項参照。

3.2.4. GESTIS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ウサギ	経皮	290 mg/kg、660 mg/kg #1	資料 12 #4
ラット	吸入	LC_0：1.09 mg/L/8H（⇒ 2.18 mg/L/4H） #2	－
マウス	吸入	4.1 mg/L/2H (= 2.05 mg/L/4H) #3	資料 12

#1：ラット（実際はマウス）静脈内投与による LD_{50} 値が 1290 mg/kg であることから、GESTIS では意義はないと評価されている。

#2：「飽和蒸気の 8 時間曝露で死亡例が認められなかった」との記載から、また、吉草酸の飽和蒸気濃度が 1.09 mg/L と計算されることから、LC_0 値は 1.09 mg/L/8H と推定され、その 4 時間曝露値は、1.09 x 8 / 4 = 2.18 mg/L (ミスト)と換算される。

#3：3.2.1.項参照。

#4：資料 12 は、Patty 4th ed.（1993）による。

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	1050 mg/kg #1	9
ウサギ	経皮	657 mg/kg #2	9
ラット	吸入	LC_0：1.09 mg/L/8H（⇒ 2.18 mg/L/4H） #3	9

#1：1 群 5 例の雄に 10%水溶液を投与し、14 日間観察。

#2：1 群 4 例の雄に無希釈液の本物質を 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。

#3：6 例の雄に室温で飽和蒸気を 8 時間曝露し、14 日間観察した。死亡は認められなかった。3.2.4 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	4600 mg/kg #1	3
ラット	経口	1.12 mL/kg (⇒ 1050 mg/kg) #2	4
ラット	経口	1720 mg/kg #3	5
ラット	経口	雄 >4000 mg/kg、雌 4290 mg/kg #4	6
ラット	経口	雄 2 mL/kg (= 1874 mg/kg) #5	7
ラット	経皮	>2000 mg/kg #6	8
ウサギ	経皮	0.31 mL/kg (= ca. 291 mg/kg) #7	4

ウサギ	経皮	雄 1000 mg/kg、雌 1070 mg/kg #8	6
ラット	吸入	LC_0: 11.67 mg/L/7H (⇒ 15.4 mg/L/4H ⇒ 桁間違い推察し 1.54 mg/L/4H) #9	3
ラット	吸入	LC_0: 1.09 mg/L/6H (⇒ 1.3 mg/L/4H) #10	6

#1：1 群雌雄各 5 例を用い、オリブ油を媒体として 2150, 3160, 4640 および 6810 mg/kg 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。死亡例はそれぞれ 0/10, 0/10, 6/10 および 9/10 例であった。

#2：1 群雄 5 例を用い、無希釈の本物質を一連の容量で投与し 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（ただし、最高用量のみ雄 5 例を追加）、水を媒体として 1250、1600 および 2000 mg/kg を投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 に従い、GLP にて実施した。2000 mg/kg での死亡例は雌で 3/5 例、雄で 4/5 例であった。

#4：1 群雌 5 例を用い（雄は 1 用量の 1 群のみで 3 例）、オリブ油を媒体として雌は 2000、4000 および 8000 mg/k、雄は 4000 mg/kg を投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 に従い、GLP にて実施した。死亡例は、雌でそれぞれ 0/5, 1/5 および 5/5 例、雄で 0/3 例であった。

#5：1 群雄 5 例を用い、無希釈の本物質を一連の容量で投与し 14 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。

#6： 1 群雌雄各 6 例を用い、2000 および 4000 mg/kg の用量を 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。死亡例はそれぞれ 0/6 および 6/6 例であった。

#7： 1 群雄 4 例を用い、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。

#8：計雄 8 例および雌 14 例を用い、無希釈のイソ吉草酸（異性体混合物）を、雄は 1000 mg/kg、雌は 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。試験は EPA OTS798.1100 に従い、GLP にて実施した。1000 mg/kg での死亡例は雄で 2/3 例、雌で 2/5 例であった。

#9：計雌雄 12 例を用い、飽和蒸気（11.63 mg/L）を 7 時間全身吸入曝露させ、7 日間観察した。死亡例は認められなかった。資料 9 では、飽和蒸気濃度を 11.63 mg/L としているが、蒸気圧濃度から計算される飽和蒸気濃度は 1.1 mg/L であることから計算ミス（桁間違い）と思われる。なお、4 時間曝露値（蒸気）は 11.63 x √7 / √4 = 15.4 mg/L/4H と換算される（飽和蒸気濃度を 1.1 mg/L とすれば、1.54 mg/L/4H、ミスト）。

#10：計雌雄各 5 例を用い、飽和蒸気を 6 時間全身吸入曝露させ、14 日間観察した。死亡例は認められなかった。飽和蒸気濃度は 1.09 mg/L と計算されることから、LC_0 値は 1.09 mg/L/6H と推定され、4 時間曝露換算値は 1.09 x √6 / √4 = 1.3 mg/L/4H（ミスト）と計算される。

3.2.6. Patty（資料 12）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1055 mg/kg #1	9

ラット	経口	1844 mg/kg	1
ウサギ	経皮	660 mg/kg #2	9
ウサギ	経皮	290 mg/kg #3	10
マウス	吸入	4.1 mg/L/2H (= 2.05 mg/L/4H) #1	1

#1：異性体混合物。原著（文献 9）は LD_{50} 値 1.12 mL/kg と記載。

#2：異性体混合物。原著は LD_{50}: 0.7 mL/kg と記載。

#3：異性体混合物。原著（文献 10）は LD_{50} 値 0.31 mL/kg と記載。なお、文献 10 にはラット経口 LD_{50} 値 2.00 mL/kg (= 1880 mg/kg)が記載されている。さらに、文献 9 および 10 においては、異性体混合物の飽和蒸気のラットへの 8 時間吸入曝露による死亡例は認められなかったことも記載されている。

3.2.7. PubMed

キーワードとして､[CAS No. 109-52-4 & 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. HSDB（資料 6）

無希釈の吉草酸は皮膚に強い刺激性を示す。吉草酸の異性体混合物（組成は不明）は、ウサギ皮膚刺激性試験における 10 mg の適用で、壊死を示した（資料 12、ただし 5th ed, 2001)。また、ウサギの眼に適用した場合、24 時間後の観察でスコア 8（最大値 10）の損傷をきたし、特に角膜に影響がみられた（文献 11)。

3.3.2. GESTIS（資料 7）

無希釈の吉草酸は皮膚に強い刺激性を示す（資料 6)。ウサギ皮膚への 10 mg の吉草酸の異性体混合物の 24 時間適用は、強い組織損傷（壊死）を示した。吉草酸の異性体混合物の 1～5%水溶液は、ウサギ眼に長期的な角膜損傷を示した（資料 12)。

3.3.3. SIDS（資料 8）

吉草酸は腐食性であり、皮膚および眼に強い刺激性ならびに不可逆的な損傷をきたす。ウサギ皮膚刺激性試験において 0.01 mL の無希釈の吉草酸を 24 時間適用したところ､壊死が観察された。また、10%溶液を 24 時間非閉塞適用したところ、中等度から強い紅斑が認められた（文献 9)。ウサギ眼刺激性試験では、0.005 mL の無希釈の吉草酸は、強い角膜壊死を生じ、また、0.5 mL の 5%水溶液も角膜損傷を生じた。追加試験において、0.5 mL の 1%溶液は中等度の角膜損傷を生じた（文献 9)。

3.3.4 REACH（資料 9）

- 皮膚刺激性

1 群 3 例のウサギ皮膚に無希釈の吉草酸 0.5 mL を 60 分間、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。全例に強い皮膚損傷（紅斑、浮腫）や痂皮形成がみられ、14 日後にも認められた（文献 12)。また、無希釈の吉草酸 0.5 mL を 2 例あるいは 6 例のウサギにそれぞれ 60 分間あるいは 3 分間、閉塞適用し、14 日間観察した（1 時間適用で腐食性が 2 例全例に観察されたことから、3 分間適用を実施)。試験は EPA OTS 798.4470 に従い、GLP にて実施された。3 分間適用により、6 例全例に中等度の紅斑（スコア 2.8、最大値 3）や浮腫（スコア 2.1、最大値 3）が認められ、1 例は 7 日後に壊死がみられた。刺激性は 14 日後も継続した（文献 6)。

- 眼刺激性

3 例のウサギの眼に無希釈の吉草酸 0.05 mL を適用し、8 日間観察した。24、48 および 96 時間後の眼刺激性平均スコア/最大スコアは、角膜 2.44/4、虹彩 0.88/2、結膜 2/3、結膜浮腫 2/4 および分泌物 3/3 を示し、いずれも不可逆的で腐食性と判断された（文献 3)。また、1 例のウサギ眼に無希釈の吉草酸 0.01 mL を適用し、21 日間観察した。試験は OECD TG405 に従い、GLP で実施された。24、48 および 72 時間後の眼刺激性平均スコア/最大スコアは、角膜 4/4、虹彩 1.33/2、結膜 3/3、結膜浮腫 2.33/3 を示し、結膜への影響は 21 日後も持続し、腐食性と判断された（文献 6)。

3.3.5 Patty（資料 12）

吉草酸は、無希釈では強い皮膚刺激性を示す（文献 13)。吉草酸の異性体混合物（組成不明）は、ウサギ皮膚刺激性試験における 10 mg の 24 時間適用で、壊死を示した。吉草酸の異性体混合物の 1～5%溶液は、ウサギ眼に強い角膜損傷を示した（文献 9)。

3.3.6 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 109-52-4 & 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）
  3265（CORROSIVE LIQUID, ACIDIC, ORGANIC, N.O.S.)、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

吉草酸は、細胞の β 酸化経路により速やかに代謝され、酢酸とプロピオン酸となり、これらはさらに代謝され、グルコースとグリコーゲンになる（資料 9）。毒性機序に関する情

報は認められなかった。

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、得られた吉草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*	1050, 1055 mg/kg	HSDB(6), SIDS(8), REACH(9), Patty(12)	4, 9	区分 4
ラット	経口	1720 mg/kg	REACH(9)	5	区分 4
ラット	経口	1844, 1874 mg/kg	HSDB(6), REACH(9), Patty(12)	1, 7	区分 4
ラット	経口	雄 >4000、雌 4290 mg/kg	REACH(9)	6	区分 5
ラット	経口	4600mg/kg	REACH(9)	3	区分 5
マウス	経口	600 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6)	1, 2	区分 4
ラット	経皮	>2000 mg/kg	REACH(9)	8	区分 5
ウサギ	経皮*	290 mg/kg	HSDB(6), GESTIS(7), REACH(9), Patty(12)	4, 10	区分 3

ウサギ	経皮*	657, 660 mg/kg	HSDB(6), SIDS(8), Patty(12)	9	区分 3
ウサギ	経皮*	雄 1000 mg/kg、雌 1070 mg/kg	REACH(9)	9	区分 4
ラット	吸入（ミスト）	LC_0: 1.3 mg/L/4H (LC_{50}: >1.3 mg/L/4H) [1.09 mg/L/6H]	REACH(9)	6	区分 4/5
ラット	吸入（ミスト）	LC_0: 1.54 mg/L/4H [11.67 mg/L/7H、桁違いと推察]	REACH(9)	3	区分 4/5
ラット	吸入（ミスト)*	LC_0: 2.18 mg/L/4H [1.09 mg/L/8H]	GESTIS(7), SIDS(8)	9, 10	区分 4/5
マウス	吸入（ミスト）	2.05 mg/L/4H [4.1 mg/L/2H]	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), GESTIS(7), Patty(12)	1	区分 4

*：異性体混合物

6.1. 経口投与

吉草酸の急性経口 LD_{50} 値は多数認められたが、マウスによる 1 件（600 mg/kg）を除きいずれも 1000mg/kg 超（1050～4600 mg/kg）であった。これらの値は GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）あるいは GHS 区分 5（2000～5000 mg/kg）に相当する。マウスの知見は詳細が不明で、信頼性および妥当性が評価できない。ラットで 4000 mg/kg を超える LD_{50} 値を示した試験は、いずれも媒体にオリブ油を用いており、水溶性である本物質の媒体としては適切ではないと判断される。水を媒体とし、OECD ガイドラインに従い GLP にて実施したラット試験の LD_{50} 値は 1720 mg/kg であり、これを代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、吉草酸のラット経口投与による LD_{50} 値は 1720 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

吉草酸の急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、ラットによる 1 件およびウサギによる 3 件が認められたが、ウサギの知見はいずれも吉草酸の異性体混合物によるものであった。したがって、ラットによる LD_{50} 値>2000 mg/kg を代表値とした。なお、ウサギによる LD_{50} 値 290 mg/kg および 660 mg/kg は、マウス静脈内投与による LD_{50} 値の 1290 mg/kg と比較して極めて強く、その意義に疑問が呈されている（資料 7）。EPA OTS ガイドラインに従

い、GLP にて実施したウサギ試験は約 1000 mg/kg の LD_{50} 値（GHS 区分 4）を示した。ラットの LD_{50} 値>2000 mg/kg（4000 mg/kg では全例死亡）と大きく異なり、ノルマル吉草酸とその異性体混合物との違いのみならず、ウサギとラットの種差も反映している可能性がある。ノルマル吉草酸がラットよりウサギに高感受性であっても、その経皮毒性は異性体混合物の知見と大きく異なるとは考え難く、その LD_{50} 値が GHS 区分 4（1000～2000 mg/kg）よりも強い区分となることはないと判断される。

以上より、吉草酸の経皮投与による LD_{50} 値は、ラットで>2000 mg/kg（GHS 区分 5）であり、毒物劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

吉草酸の急性吸入毒性試験による LC_{50} 値は、マウスによる 1 件が認められ、ラットでは LC_0 値として 3 件認められ、内 1 件は異性体混合物によるものであった。マウスの知見は詳細が不明で、信頼性および妥当性が評価できないものの、2.05 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 4）を示し、毒劇物には該当しなかった。ラットの知見はいずれも飽和蒸気による 6～8 時間の吸入曝露により死亡例を認めなかったとするもので、ガイドラインに従った GLP 試験は認められなかった。詳細は不明ながら、蒸気圧から推定される飽和蒸気濃度の 4 時間換算による LC_0 値は 1.3～2.18 mg/L/4H（ミスト、GHS 区分 4 超）であった。ガイドラインの規定により近い「6時間曝露、14 日間観察」による試験の 1.3 mg/L/4H（1.09 mg/L/6H、ミスト）を代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、吉草酸の吸入投与（ミスト）によるラット LC_0 値は 1.3 mg/L/4H であり、LC_{50} 値は>1.3 mg/L/4H（GHS 区分 4/5）となり、毒物劇物には該当しない。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG404 に従い、GLP にて実施されたウサギ皮膚刺激性試験では、無希釈の吉草酸は 60 分間の適用で、全例に強い皮膚損傷（紅斑、浮腫）や痂皮形成を認め、14 日後も継続した（資料 9）。また、EPA OTS に従い、GLP にて実施されたウサギ試験では、無希釈の吉草酸の 3 分間の適用で中等度の紅斑、浮腫、壊死がみられ、60 分間の適用で腐食性が観察された（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、吉草酸は劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

OECD TG405 に従い、GLP で実施されたウサギ眼刺激性試験では、無希釈の吉草酸により角膜、虹彩、結膜への腐食性が示され、結膜への影響は 21 日後も持続した（資料 9）。また、別の試験においても、不可逆的な影響を認め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、吉草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、吉草酸の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1720 mg/kg（GHS 区分 4)、経皮で>2000 mg/kg（GHS 区分 5)、吸入（ミスト）で>1.3 mg/L/4H（GHS 区分 4/5）と判断された。吉草酸は、国連危険物輸送分類では CORROSIVE LIQUID, ACIDIC, ORGANIC, N.O.S.としてクラス 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。吉草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吉草酸の劇物指定は、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

- 吉草酸の急性毒性値（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：1720 mg/kg（GHS 区分 4)、ラット経皮：>2000 mg/kg（GHS 区分 5)、ラット吸入（ミスト）：>1.3 mg/L/4H（GHS 区分 4/5)。
- 吉草酸の急性毒性値は、経口、経皮、吸入いずれの曝露経路においても毒劇物に相当しない。
- 吉草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、吉草酸は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「吉草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 9 および 10 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, pp. 119, 1982.
2. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. p. 3654, 2004.
3. Study report, 1987-11-16 (Study period, 1978).
4. Publication, 1969 (Study period, 1962).
5. Study report, 1988-02-28, 1988.

6. Study report, 1994-09-07, 1994.
7. Publication, 1962 (Study period, 1962).
8. Study report, 1979-07-19, 1979.
9. Smyth HF et al, Range-finding toxicity data: List VI, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107, 1962.
10. Smyth HF et al, Range-finding toxicity data: List VII, Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 30, 470-476, 1969.
11. Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, p. 1008, 1986.
12. Study report, 1983-10-27, 1983.
13. Fassett DW, in Fassett DW and Irish DD, eds., Industrial Higiene and Toxicology, 2nd ed, vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1963.

9. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～12
- 文献 9、10

以上