平成 28 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：硫酸ジエチル

CAS No.：64-67-5

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 29 年 3 月

要　約

硫酸ジエチルの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 880 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 706 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入で 1.58－3.16 mg/L/4H の間（GHS 区分 4、ミスト）であった。硫酸ジエチルの急性毒性値は、経皮曝露において、劇物に相当する。さらに、硫酸ジエチルは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、硫酸ジエチル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、EU GHS）ともほぼ合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、硫酸ジエチルについて、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 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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは[http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/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://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- 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、硫酸ジエチルの国際的評価文書等として MAK および REACH が認められた。また、US EPA の High Production Volume Information System (HPVIS、

https://iaspub.epa.gov/oppthpv/public_search.html_page）におけるデータおよびオーストラリアの評価書（NICNAS、https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessment-details?assessment_id=1391#cas-A_64-67-5）が認められた。

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	：なし
・ Merck（資料 3）	：あり	・ MAK（資料 8）	：あり
・ ChemID（資料 4）	：あり	・ REACH（資料 9）	：あり
・ GESTIS（資料 5）	：あり	・ TDG（資料 10）	：あり
・ RTECS（資料 6）	：あり	・ EUCL（資料 11）	：あり
・ HSDB（資料 7）	：あり	・ 化学商品（資料 12）	：あり
・ ACGIH	：なし	・ HPVIS（資料 13）	：あり
・ ATSDR	：なし	・ NICNAS（資料 14）	：あり
・ CICAD	：なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：硫酸ジエチル、ジエチル硫酸

英名：Diethyl sulfate, Sulfuric acid diethyl ester, DES

3.1.2. 物質登録番号

CAS：64-67-5

UN TDG：1594

EC（Index）：200-589-6（016-027-00-6）

3.1.3. 物性

分子式：$C_4H_{10}O_4S$ / $(C_2H_5)_2SO_4$

分子量：154.2

構造式：図 1

外観：特徴的な臭気のある無色の油状液体；空気との接触により茶色に変色

密度：1.17 g/cm^3

沸点：209℃（分解）

融点：－25℃

引火点：104℃（c.c.）

蒸気圧：20 Pa（20℃）

相対蒸気密度（空気＝1）：5.3
水への溶解性：反応する（7g/L, 20℃；水溶液中(pH 7、25℃)の半減期は 1.7 時間）
オクタノール/水分配係数（Log P）：1.14
その他への溶解性：エタノール、エチルエーテルに混和
安定性・反応性：加熱すると分解；アンモニア、強酸化剤、強塩基および金属粉末と激しく反応；水と反応して硫酸およびエタノールを生成
換算係数：1 ppm = 6.41 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.156 ppm（1 気圧 20℃）

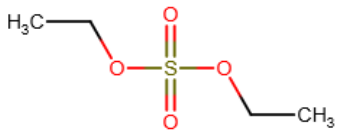

図 1

3.1.4. 用途

強力なアルキル化（エチル化）剤。フェノール、アミンおよびチオール類のエチル化誘導体の調製に用いられる。染料、医薬品、農薬、ファインケミカル工業で広範囲に使用される。第 4 級アンモニウム塩化合物の合成にも用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報

Chem ID（資料 4）、GESTIS（資料 5）、RTECS（資料 6）、HSDB（資料 7）、MAK（資料 8）、REACH（資料 9）HPVIS（資料 13）および NICNAS（資料 14）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	880 mg/kg	1
マウス	経口	647 mg/kg	2
ウサギ	経皮	0.6 mL/kg (⇒702 mg/kg) #1	3
ラット	吸入	LCL_o:250 ppm/4H (=1.58 mg/L/4H) #2	4

#1：硫酸ジエチルの密度（1.17 g/mL）より換算。

#2：最小致死濃度（LCL_o）。文献4によると、250 ppm/4Hの曝露で、2～4/6例が死亡したとしている。硫酸ジエチルの蒸気圧が20 Pa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は10^6×0.020 kPa / 101kPa=198 ppm (1.25 mg/L)と計算される。試験濃度の250 ppm（1.58 mg/L）は飽和蒸気濃度より高いため、曝露はミストによるものと推察される。

3.2.2. GESTIS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg	1
ラット	経口	350－880 mg/kg の間	5
ウサギ	経皮	706 mg/kg ; 600 mg/kg（推察 0.6 mL/kg ⇒702 mg/kg）	3、資料 8
ラット	吸入	250－500 ppm/4H （1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #1	7

#1：500 ppm に曝露したラット 6 例は 4 時間以内に全て死亡した。硫酸ジエチルの飽和蒸気濃度は 198 ppm であることから、曝露はミストと推察される。

3.2.3. RTECS（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg	資料 13
マウス	経口	647 mg/kg	2
ウサギ	経皮	706 mg/kg ； 0.6 mL/kg (⇒702 mg/kg) #1	3、資料 13
ラット	吸入	LCL_0:250 ppm/4H (=1.58 mg/L/4H) #1	4

#1：3.2.1項参照。

3.2.4. HSDB（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg	資料 3
マウス	経口	647 mg/kg	7
ウサギ	経皮	600 mg/kg（推察 0.6 mL/kg ⇒702 mg/kg）	8
ラット	吸入	250 (LC_0)－500 ppm (LC_{100})/4H （1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #1	7

#1：250 ppm/4H では 6 例中死亡はみられなかったが、500 ppm/4H では 6 例全例が死亡した。なお、6 例のラットに飽和蒸気濃度を種々の時間曝露した試験では、2 時間未満の曝露では死亡は認められなかった。

3.2.5. MAK（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg	1
ラット	経口	350 mg/kg	9
ウサギ	経皮	600 mg/kg（推察 0.6 mL/kg ⇒702 mg/kg）	3
ラット	吸入	250 (LC_0)－500 ppm (LC_{100})/4H （1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #1	1

#1：飽和蒸気濃度での 2 時間までの曝露では、死亡例はみられなかった。また、250 ppm/4H でも 6 例中死亡は認められなかった。一方、500 ppm/4H では 6 例全例が死亡した。いずれも観察は 14 日間であり、硫酸ジエチルの飽和蒸気濃度 198 ppm から、曝露はミストと推察される。

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	880 mg/kg #1	1
ラット	経口	1410 mg/kg	10
ラット	経口	350 mg/kg #2	9
マウス	経口	650 mg/kg	10
ウサギ	経皮	707 mg/kg #3	資料 6
ラット	吸入	250 (LC_0)－500 ppm (LC_{100})/4H（1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #4	1

#1：1 群 5 例を用い、水を媒体として 4 用量の硫酸ジエチルを投与し、14 日間観察した。

#2：媒体として落花生油を使用。

#3：REACH 文書において、0.6 mL/kg より密度（1.1795 g/cm^3）換算された。

#4：1 群雄 6 例を用い、室温にて硫酸ジエチルの飽和蒸気に 2、4、6、8 時間、全身曝露した。その結果、死亡が確認されない最大時間は 2 時間であった。次に実施した 250 ppm あるいは 500 ppm の 4 時間曝露では、250 ppm では死亡がなかったが、500 ppm では全例が死亡した。硫酸ジエチルの飽和蒸気濃度は 198 ppm とされることから、曝露ミストと推察される。

3.2.7. HPVIS（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg #1	1
ウサギ	経皮	706 mg/kg #2	11
ラット	吸入	250－500 ppm/4H（1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #3	1

#1：1 群雄 6 例を用い、コーン油を媒体として 0.1、1 あるいは 10 g/kg の用量などを投与し、14 日間観察した。

#2：HPVIS 文書において、0.6 mL/kg より密度（1.1774 g/cm^3）換算された。

#3：250 ppm では 6 例中死亡はみられず、500 ppm では 6 例全例が死亡した。硫酸ジエチルの飽和蒸気濃度は 198 ppm と算出され、曝露はミストと推察される。

#4：文献 11 に本情報は認められなかった。

3.2.8. NICNAS（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	880 mg/kg #1	1

ラット	経口	1410 mg/kg	資料 9
マウス	経口	650 mg/kg	資料 9
ウサギ	経皮	706 mg/kg #2	1 #4
ラット	吸入	250 (LC_0)－500 ppm (LC_{100})/4H（1.58－3.16 mg/L/4H）の間 #3	1

#1：1 群 6 例の雄ラットに硫酸ジエチルを 10000 mg/kg まで投与した。

#2：無希釈および 10%までの希釈溶液を投与した。

#3:1 群 6 例のラットに硫酸ジエチル蒸気を曝露した。250 ppm/4H では死亡がみられず、500 ppm/4H では全例が死亡した。蒸気曝露と記載されているが、硫酸ジエチルの飽和蒸気濃度は 198 ppm と算出され、曝露はミストと推察される。

#4：文献 1 に本情報は認められなかった。

3.2.9. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 64-67-5 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 5）

硫酸ジエチルは皮膚の敏感な部分に対し発赤や腫脹を誘発する可能性がある（資料 8)。無希釈の硫酸ジエチルはウサギ皮膚を損壊させ、アセトンによる 10%溶液は浮腫を生じさせた（文献 6)。また、硫酸ジエチル 0.005 mL は、ウサギの眼への適用 4 時間後に角膜壊死を引き起こした。プロピレングリコールによる 40%溶液も同様の損傷を示したが、15%溶液では軽度な損傷を示しただけであった（文献 6)。

3.3.2. RTECS（資料 6）

ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験において、硫酸ジエチル 500 mg の適用は、軽度の刺激性を示した（文献 3)。また、ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験において、硫酸ジエチル 23.6 mg は重度の刺激性を示した（資料 13)。

3.3.3. HSDB（資料 7）

無希釈の硫酸ジエチルのウサギ皮膚への適用は、壊死を生じた（文献 11)。また、ウサギ眼への適用は、スコア 5～7/10 の中等度の損傷を生じた（文献 12)。

3.3.4 MAK（資料 8）

硫酸ジエチルはウサギの背側皮膚に壊死を生じ（文献1）、より敏感な腹部皮膚には軽度のⅠ度熱傷とみられる紅斑および腫脹を生じた（文献3）。また、40%以上の硫酸ジエチル溶液は、ウサギの眼に重度の腐食および壊死を生じたが、15%の硫酸ジエチル溶液は、よ

り軽度の損傷を示した（文献1、13）。

3.3.5 REACH（資料 9）

- 皮膚

無希釈の硫酸ジエチル0.01 mLを5例のウサギ皮膚に24時間適用し、適用終了時に観察した。壊死が観察され（スコア6/10）、腐食性ありと判断された（文献1）。

- 眼

無希釈あるいは15%および40%の硫酸ジエチル容器0.005 mLをウサギ眼に適用し、24時間後に観察した。著者の基準では、硫酸ジエチルの希釈溶液はスコア7/10の反応を示し、ウサギの眼に重篤な損傷を引き起こし、また無希釈ではスコア5/10を示し、ウサギの眼に損傷を示すと考えられるが、スコアリングシステムや結果の解釈は現在のガイドラインとは異なるため、これらの結果から明確な結論は導けないとしている（文献1、13）。

3.3.6 HPVIS（資料 13）

- 皮膚

オープンドレイズ試験にて、硫酸ジエチル0.01 m L（11 mg）を5例のウサギ皮膚に24時間適用し、適用終了時に観察した。壊死が認められ、刺激性と判断された（文献1）。US DOT皮膚刺激性試験（変法）では、6例のウサギ皮膚に無希釈の硫酸ジエチル0.5 mL（589 mg）を4時間適用し、1時間、1日および2日後に観察し、皮膚の反応をドレイズ法に従い観察した。6例中4例に斑状出血および浮腫（軽微～重篤）が、6例中2例に紅斑および浮腫（軽微～重篤）が観察されたが、皮膚の壊死を示した動物はいなかった。このため、腐食性ではなく、刺激性と判断された（文献15）。

- 眼

無希釈の硫酸ジエチル0.001、0.005、0.02 mL（それぞれ1.18、5.9、23.6 mg）を各1例のウサギ眼の角膜に直接適用した結果、角膜に重度の損傷を生じた（文献1）。

3.3.7 NICNAS（資料 15）

硫酸ジエチルはウサギの背側皮膚に壊死を生じ、腹部皮膚には軽度のⅠ度熱傷に相当する紅斑および腫脹を示した適用24時間後に観察された壊死に基づき、刺激性スコアは6/10であった。また、硫酸ジエチルの40%溶液はウサギ眼に重度の腐食および壊死を生じた（文献1）。

3.3.8 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 64-67-5 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな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）
  1594 (DIETHYL SULPHATE)、Class 6.1 (毒物)、Packing group (容器等級) II
- EU GHS 分類（資料 11）
  Acute Tox.4*（経口、経皮、吸入 ; 最低区分)、Skin Corr. 1B（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）

4. 代謝および毒性機序

投与経路（皮下注射、腹腔内注射、経口）に関係なくラットに投与された硫酸ジエチルはエチルメルカプタン酸およびスルホキシドに代謝される。硫酸ジエチルの 1 つのエチル基がグルタチオンと反応して S-エチルグルタチオンを生成し、これが代謝されて S-エチル-L-システインになり、さらに代謝されてエチルメルカプタン酸が生成すると考えられる (資料 8)。

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、得られた硫酸ジエチル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	880 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7), MAK(8), REACH(9), HPVIS(13), NICNAS(14)	1	区分 4

ラット	経口	350 mg/kg	MAK(8), REACH(9)	9	区分 4
ラット	経口	350 － 880mg/kg の間	GESTIS(5)	5	区分 4
ラット	経口	1410 mg/kg	REACH(9), NICNAS(14)	10	区分 4
マウス	経口	647 mg/kg	ChemID(4), RTECS(6), HSDB(7), REACH(9), NICNAS(14)	2,7,10	区分 4
ウサギ	経皮	706 mg/kg [0.6 mL/kg]	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6), HSDB(7), MAK(8), REACH(9), HPVIS(13), NICNAS(14)	3,8,11	区分 3
ラット	吸入（ミスト）	LCLo : 250 ppm/4H #1	ChemID(4), RTECS(6)	4	区分 4
ラット	吸入（ミスト）	250－500 ppm/4H (1.58－3.16 mg/L/4H)の間 #2	GESTIS(5), MAK(8), REACH(9), HPVIS(13), NICNAS(14)	1,6	区分 4

#1：2～4/6 例の死亡が認められたとしている。

#2：飽和蒸気の 2 時間曝露で、死亡例はみられていない。また、250 ppm/4H では死亡例は認められなかったが、500 ppm/4H では 6 例全例が死亡した。

6.1. 経口投与

硫酸ジエチルの急性経口毒性試験による LD_{50} 値はラット 3 件とマウス 1 件の計 4 件が認められた。いずれの LD_{50} 値も 350～1410 mg/kg の範囲内にあり、GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）に相当した。LD_{50} 値 880 mg/kg の知見は、情報源により媒体（水あるいはコーン油）や動物数（1 群 5 例あるいは 6 例）と定まらないが、出典の文献 1 を確認する限りでは、動物数は 1 群 5 例だが、媒体に関する情報は認められなかった。硫酸ジエチルは水と反応するとされているが､その反応は激しいものではなく（水溶液中半減期は 1.7 時間）、適切に試験が実施されるならば、媒体に水を用いたとしても問題ないと判断される。他の LD_{50} 値は、その試験内容がほとんど不明のため妥当性や信頼性の評価ができない。したがって、不十分とはいえ内容が把握され、国際的評価文書を含む多くの情報源で引用されている本知見を代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、硫酸ジエチルのラット経口投与による LD_{50} 値は 880 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

硫酸ジエチルの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は、ウサギによる 1 件のみが認められた。出典の文献 1 を確認しても、その内容の詳細は不明で妥当性や信頼性の評価はできないが、国際的評価文書を含むすべての情報源で引用されており、本知見を代表値とするのは妥当と考えられる。

以上より、硫酸ジエチルのウサギ経皮投与による LD_{50} 値は、706 mg/kg（GHS 区分 3、200～1000 mg/kg）であり、劇物に該当する。

6.3. 吸入投与

LC_{50} 値が求められた急性吸入毒性試験は認められなかった。しかしながら、ラットにおいて LC_0 値として 250 ppm/4H（= 1.58 mg/L/4H）および LC_{100} 値として 500 ppm/4H（= 3.16 mg/L/4H）が得られている。蒸気曝露との記述も一部の情報源で見受けられるが、硫酸ジエチルの蒸気圧（20 Pa）から算出される飽和蒸気濃度は 198 ppm であり、ミスト曝露と推察される。飽和蒸気濃度での 2 時間までの曝露では死亡例はみられなかったことは、本判断を支持するものと考えられる。一方、250 ppm/4H の曝露で 6 例中 2～4 例の死亡をきたしたとする報告があるものの、前述の知見を含め、総合的に LC_{50} 値は 1.58－3.56 mg/L/4H の間にあり、これは GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L/4H）に該当する。

以上より、硫酸ジエチルのラット吸入投与による LC_{50} 値は、1.58（LC_0）－3.56（LC_{100}）mg/L/4H（ミスト）の間にあり、これは GHS 区分 4 に該当し、毒劇物には相当しない。

6.4. 皮膚・眼刺激性

無希釈の硫酸ジエチル 0.01 mL をウサギ皮膚に 24 時間適用したところ、壊死が認められたが（スコア 6/10）、0.5 mL の 4 時間適用では斑状出血、浮腫あるいは紅斑を認めたものの、壊死は認められなかった。一方、ウサギ眼に対しては、無希釈の硫酸ジエチル 0.005 mL は、適用 4 時間後に角膜壊死を生じ、40%溶液も同様の損傷を示したが、15%溶液では軽度な損傷を示しただけであった。

これらの知見は、GHS分類基準では、皮膚に対しては腐食性ではなく刺激性を示すものだが、眼に対してはGHS 区分1（不可逆的影響）となる重篤な損傷性を示すものであり、眼刺激性の観点から、硫酸ジエチルは劇物に該当する。

6.5. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、硫酸ジエチルの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 880 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 706 mg/kg（GHS 区分 3）、吸入で 1.58－3.16 mg/L/4H の間（GHS 区分 4、ミスト）と判断された。硫酸ジエチルは、国連危険物輸送分類では Class 6.1（毒物）、容器等級 II とされている。毒性による容器等級 II の判定基準は、経口 LD_{50} 値 5～50 mg/kg、経皮 LD_{50} 値 50～200 mg/kg、吸入 LC_{50} 値は蒸気で 1000～3000 ppm/1H

（= 250～750 ppm/4H、単純計算として）、粉塵/ミストで 0.2～2.0 mg/L/1H（= 0.05～0.5 mg/L/4H）である。また、EU GHS 分類では、急性毒性区分 4（経口、経皮、吸入；最低区分として）および皮膚・眼腐食性区分 1B に分類されている。硫酸ジエチルについて認められた知見は、国連危険物輸送分類とは整合しなかったが、これは、吸入毒性を蒸気による知見としたためと思われる。一方、EU GHS 分類とは若干の相違はあるもののほぼ同様であった。以上より、今回の評価における経皮毒性ならびに眼刺激性に基づく硫酸ジエチルの劇物指定は、内容は微妙に異なるものの、国連危険物輸送分類および EU GHS 分類とほぼ整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- 硫酸ジエチルの急性毒性値（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：880 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：706 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入：1.58－3.56 mg/L/4H の間（GHS 区分 4、ミスト）。
- 硫酸ジエチルの急性毒性値は、経皮曝露において、劇物に相当する。
- 硫酸ジエチルは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、硫酸ジエチルは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「硫酸ジエチル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 1、4、8、10 および 14 を報告書に添付した。

1. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Range finding toxicity data, List III. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 31, 60-62, 1949.
2. National Technical Information Service. PB214-270.
3. Union Carbide Data Sheet. Vol. 12/30/1971.
4. Carpenter, CP, Smyth, HF. Jr, Pozzani, UC, The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds, .Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 31, 343-346, 1949.
5. Literaturlisten - Standardwerke, erweitert (Bibliographical reference - standard works,extended)
6. Projektgebundene Literaturliste Nr. 1(Project related bibliographical reference No 1)
7. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. volumes 1-3, New York, p.1197, 1996.
8. IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to

Human, V54, p.219, 1992.
9. Druckrey H, Kruse H, Preussmann R, Ivankovic S, Landschütz Ch, Carcinogenic alkylating substances. 3. Alkyl-halogenides, -sulfates, -sulfonates and strained heterocyclic compounds (German). Z Krebsforsch 74: 241–270, 1970.
10. Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER, Acute Toxicity and Skin Corrosion Data for Some Organic and Inorganic Compounds and Aqueous Solutions, Toxicology and applied pharmacology 42, 417-423, 1977.
11. Union Carbide Corp., Mellon Institute Research, Unpublished study. Project Report 14-50, 1951.
12. Patty, F.(ed). Industrial Hygiene and Toxicology, Volume II: Toxicology, 2nd ed. New York, Intersciences Publishers, p.1930, 1963.
13. Grant, W.M., Toxicology of the Eye, 3rd ed. Spring field, IL: Charles C. Thomas Publisher, p.1015, 1986.
14. Carpenter CP, Smyth HF Jr, Chemical burns of the rabbit cornea. Amer J Ophthal 29, 1363–1372, 1946.
15. Union Carbide Corp., Bushy Run Research Center, Unpublished study. Project Report 45-182, 1982.

9. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～14
- 文献 1、4、8、10 および 14

以上